

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT -

ANNEE : 2011

THESE N° : 26

La TRISOMIE 21 PAR TRANSLOCATION A PROPOS DE 3
CAS ET REVEUS DE LA LITTERATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle Salssabile NAFIZY

Née le 01 Janvier 1986 à Fès

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

MOTS CLES: Trisomie 21 - translocation - diagnostic post natal - diagnostic anténatal-
cytogénétique.

JURY

Mme.A.KHARBACH

Professeur de gynéco-obstétrique

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur de génétique

Mme.D.Benjelloun

Professeur de pédiatrie

Mr.A.Ragala

Professeur agrégé de gynéco-obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ لَا تَأْخُذُهُ سِنَّةٌ وَلَا نَوْمٌ لَهُ مَا فِي
السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ
يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ عِلْمِهِ
إِلَّا بِمَا شَاءَ وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ وَلَا يَئُودُهُ
حِفْظُهُمَا وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ

{سورة البقرة: 253-254}

اللهم إنا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا وشفاء

من كل داء و سقم





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

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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 14. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 15. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 16. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 17. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 18. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 19. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 20. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 21. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 22. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 23. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 24. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 25. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 26. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 27. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 28. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 29. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 30. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 31. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 32. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 33. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 34. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 35. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 36. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 37. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 38. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 39. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 40. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 41. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 42. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 43. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 44. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 45. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 46. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 47. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 48. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 49. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|---------------------|------------------|
| 50. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |

52.	Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
53.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
54.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
55.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
56.	Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH	Pédiatrique
57.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
58.	Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
59.	Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
60.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
61.	Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
62.	Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
63.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

64.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
65.	Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
66.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
67.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
68.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
70.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
71.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
72.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
73.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
75.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
76.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
77.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
78.	Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
79.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
80.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
81.	Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
82.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
83.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
84.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

85. Pr. AHALLAT Mohamed
86. Pr. BENOUDA Amina
87. Pr. BENSOUA Adil
88. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
89. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
90. Pr. CHRAIBI Chafiq
91. Pr. DAOUDI Rajae
92. Pr. DEHAYNI Mohamed*
93. Pr. EL HADDOURY Mohamed
94. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
95. Pr. FELLAT Rokaya
96. Pr. GHAFIR Driss*
97. Pr. JIDDANE Mohamed
98. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
99. Pr. TAGHY Ahmed
100. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

101. Pr. AGNAOU Lahcen
102. Pr. AL BAROUDI Saad
103. Pr. BENCHERIFA Fatiha
104. Pr. BENJAAFAR Nouredine
105. Pr. BENJELLOUN Samir
106. Pr. BEN RAIS Nozha
107. Pr. CAOUI Malika
108. Pr. CHRAIBI Abdelmajid
109. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
110. Pr. EL AOUDAD Rajae
111. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
112. Pr. EL HASSANI My Rachid
113. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
114. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
115. Pr. ERROUGANI Abdelkader
116. Pr. ESSAKALI Malika
117. Pr. ETTAYEBI Fouad
118. Pr. HADRI Larbi*
119. Pr. HASSAM Badredine
120. Pr. IFRINE Lahssan
121. Pr. JELTHI Ahmed
122. Pr. MAHFOUD Mustapha
123. Pr. MOUDENE Ahmed*
124. Pr. OULBACHA Said
125. Pr. RHRAB Brahim
126. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
127. Pr. SLAOUI Anas

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

Mars 1994

128. Pr. ABBAR Mohamed*
129. Pr. ABDELHAK M'barek

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique

130. Pr. BELAIDI Halima
131. Pr. BRAHMI Rida Slimane
132. Pr. BENTAHILA Abdelali
133. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
134. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
135. Pr. CHAMI Ilham
136. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
137. Pr. EL ABBADI Najia
138. Pr. HANINE Ahmed*
139. Pr. JALIL Abdelouahed
140. Pr. LAKHDAR Amina
141. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

142. Pr. ABOUQUAL Redouane
143. Pr. AMRAoui Mohamed
144. Pr. BAIDADA Abdelaziz
145. Pr. BARGACH Samir
146. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
147. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
148. Pr. CHAARI Jilali*
149. Pr. DIMOU M'barek*
150. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
151. Pr. EL MESNAoui Abbas
152. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
153. Pr. FERHATI Driss
154. Pr. HASSOUNI Fadil

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Hygiène

155. Pr. HDA Abdelhamid*
156. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
157. Pr. IBRAHIMY Wafaa
158. Pr. MANSOURI Aziz
159. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
160. Pr. RZIN Abdelkader*
161. Pr. SEFIANI Abdelaziz
162. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

163. Pr. AMIL Touriya*
164. Pr. BELKACEM Rachid
165. Pr. BELMAHI Amin
166. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
167. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
168. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
169. Pr. GAOUZI Ahmed
170. Pr. MAHFOUDI M'barek*
171. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
172. Pr. MOHAMMADI Mohamed
173. Pr. MOULINE Soumaya
174. Pr. OUADGHIRI Mohamed

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie

175. Pr. OUZEDDOUN Naima
176. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

177. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
178. Pr. BEN AMAR Abdesselem
179. Pr. BEN SLIMANE Lounis
180. Pr. BIROUK Nazha
181. Pr. BOULAICH Mohamed
182. Pr. CHAOUIR Souad*
183. Pr. DERRAZ Said
184. Pr. ERREIMI Naima
185. Pr. FELLAT Nadia
186. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
187. Pr. HAIMEUR Charki*
188. Pr. KANOUNI NAWAL
189. Pr. KOUTANI Abdellatif
190. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
191. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
192. Pr. NAZI M'barek*
193. Pr. OUAHABI Hamid*
194. Pr. SAFI Lahcen*
195. Pr. TAOUFIQ Jallal
196. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

197. Novembre 1998

198. Pr. AFIFI RAJAA
199. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
200. Pr. ALOUANE Mohammed*
201. Pr. BENOMAR ALI
202. Pr. BOUGTAB Abdesslam
203. Pr. ER RIHANI Hassan
204. Pr. EZZAITOUNI Fatima
205. Pr. KABBAJ Najat
206. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

207. Pr. BENKIRANE Majid*
208. Pr. KHATOURI ALI*
209. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

210. Pr. ABID Ahmed*
211. Pr. AIT OUMAR Hassan
212. Pr. BENCHERIF My Zahid
213. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
214. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
215. Pr. CHAOUI Zineb
216. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
217. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
218. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie

- 219. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
- 220. Pr. EL OTMANYAzzedine
- 221. Pr. GHANNAM Rachid
- 222. Pr. HAMMANI Lahcen
- 223. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
- 224. Pr. ISMAILI Hassane*
- 225. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
- 226. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
- 227. Pr. TACHINANTE Rajae
- 228. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

- 229. Pr. AIDI Saadia
- 230. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 231. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 232. Pr. BENAMR Said
- 233. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 234. Pr. CHERTI Mohammed
- 235. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 236. Pr. EL HASSANI Amine
- 237. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 238. Pr. EL KHADER Khalid
- 239. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 240. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 241. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 242. Pr. LACHKAR Azzouz
- 243. Pr. LAHLOU Abdou
- 244. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 245. Pr. MAHASSINI Najat
- 246. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 247. Pr. NASSIH Mohamed*
- 248. Pr. ROUIMI Abdelhadi

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

Décembre 2001

- 249. Pr. ABABOU Adil
- 250. Pr. AOUDAD Aicha
- 251. Pr. BALKHI Hicham*
- 252. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 253. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 254. Pr. BENAMAR Loubna
- 255. Pr. BENAMOR Jouda
- 256. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 257. Pr. BENNANI Rajae
- 258. Pr. BENOUCACHANE Thami
- 259. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 260. Pr. BERRADA Rachid
- 261. Pr. BEZZA Ahmed*
- 262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 263. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 264. Pr. BOUMDIN El Hassane*

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

265. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
266. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
267. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
268. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
269. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
270. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
272. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
274. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
276. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
277. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
278. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
279. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
280. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
281. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
282. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
283. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
284. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
285. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
286. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
287. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
288. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
289. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
290. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
291. Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
292. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
294. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
296. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
297. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
298. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
301. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
302. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
304. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
305. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
306. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
307. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
310. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
312. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale

313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
315. Pr. HADDOUR Leila
316. Pr. HAJJI Zakia
317. Pr. IKEN Ali
318. Pr. ISMAEL Farid
319. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
320. Pr. KRIOULE Yamina
321. Pr. LAGHMARI Mina
322. Pr. MABROUK Hfid*
323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
325. Pr. MOUSTAINE My Rachid
326. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
327. Pr. OUJILAL Abdelilah
328. Pr. RACHID Khalid *
329. Pr. RAISS Mohamed
330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
331. Pr. RHOUE Hakima
332. Pr. SIAH Samir *
333. Pr. THIMOU Amal
334. Pr. ZENTAR Aziz*
335. Pr. ZRARA Ibtisam*

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

336. Pr. ABDELLAH El Hassan
337. Pr. AMRANI Mariam
338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
339. Pr. BENKIRANE Ahmed*
340. Pr. BENRAMDANE Larbi*
341. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
342. Pr. BOULAADAS Malik
343. Pr. BOURAZZA Ahmed*
344. Pr. CHAGAR Belkacem*
345. Pr. CHERRADI Nadia
346. Pr. EL FENNI Jamal*
347. Pr. EL HANCHI ZAKI
348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
350. Pr. HACHI Hafid
351. Pr. JABOUIRIK Fatima
352. Pr. KARMANE Abdelouahed
353. Pr. KHABOUZE Samira
354. Pr. KHARMAZ Mohamed
355. Pr. LEZREK Mohammed*
356. Pr. MOUGHIL Said
357. Pr. NAOUMI Asmae*
358. Pr. SAADI Nozha

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

359. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 360. Pr. TARIB Abdelilah*
 361. Pr. TIJAMI Fouad
 362. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

363. Pr. ABBASSI Abdellah
 364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 366. Pr. ALLALI Fadoua
 367. Pr. AMAR Yamama
 368. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 369. Pr. AZIZ Nouredine*
 370. Pr. BAHIRI Rachid
 371. Pr. BARKAT Amina
 372. Pr. BENHALIMA Hanane
 373. Pr. BENHARBIT Mohamed
 374. Pr. BENYASS Aatif
 375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 376. Pr. BOUKLATA Salwa
 377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 380. Pr. HAJJI Leila
 381. Pr. HESSISSEN Leila
 382. Pr. JIDAL Mohamed*
 383. Pr. KARIM Abdelouahed
 384. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
 385. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 386. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 387. Pr. NIAMANE Radouane*
 388. Pr. RAGALA Abdelhak
 389. Pr. SBIHI Souad
 390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 391. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie

435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie

481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie

Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-ptisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*** *Enseignants Militaires***

DEDICACES

Je dédis ce modeste travail





A

La mémoire de mes Grands-parents

J'aurai tant aimé que vous soyez présents aujourd'hui.

*Que Dieu ait vos âmes et vous accueille dans son paradis en vous entourant de sa
clémence et de sa sainte miséricorde.*



A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession,

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé bonheur et longue vie



*A Mes très chères Sœurs
(IBTISSAM, INTISSAR, SOUNDOUSS, ALKHANSAË et ALAË)*

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de
tendresse envers vous.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Je vous souhaite la réussite dans vos vies, avec tout le bonheur qu'il faut pour
vous combler.*

Merci pour l'immense joie que vs me procurez

*Puisse Dieu tout puissant jouir vos vies, vous combler d'avantage, vous apporter
bonheur, et vous aider à réaliser tous vos vœux.*



A Mon unique Frère

(MOHAMED MOUAD)

Que j aime tant

J'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur, et t'aide à réaliser tous tes vœux,

A la Famille

NAFIZY

CHBANY

ZAOUI

BENSAID

*Permettez-moi de vous exprimer, à travers ce travail, ma profonde affection et
énorme respect.*

*Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite beaucoup de bonheur dans
votre vie.*



A

*TOUS MES AMIS: SAFAE, AMAL, ILHAM,
FATIMZOHRA, RIM, MOUNA, SALMA, AMAL, SIHAM,
IMAD, ABDELHAK, ISMAIL, YOUSSEUF, MOULAY,
MOUNIR*

Merci pour votre amour, votre amitié. Je n'oublierai jamais les moments agréables qu'on a vécus ensemble et je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie future en espérant de tout mon cœur que notre amitié durera pour toute la vie. A vous tous, je souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de succès.

Merci pour votre gentillesse, votre soutien, votre serviabilité et votre présence.



A

*A tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s et que j'ai omis
involontairement de citer*

Remerciements





A

Notre maître, président de thèse

Madame le professeur Aicha KHARBACH

Chef de service a l'hôpital maternité (M1) de RABAT

Nous sommes très chanceux que vous présidiez notre jury et nous tenons à vous témoigner ici nos plus sincères et dévoués remerciements.

Vous nous faites un grand honneur de bien vouloir vous déplacer pour juger notre travail avec une grande amabilité.

Veuillez trouver ici, professeur, le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.



A

Notre maître, rapporteur de thèse

Monsieur le professeur Omar CHOKAIRI

Professeur de génétique

à la faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.

L'étendue de vos connaissances, la qualité de votre enseignement, votre droiture et votre disponibilité sont sources pour nous d'un respectueux sentiment d'admiration.

C'est un grand honneur d'être votre élève et merci de m'avoir confié la responsabilité de ce travail.

Nous sommes très reconnaissants pour vos encouragements inlassables, votre amabilité et votre gentillesse.

Veuillez trouver ici, professeur, le témoignage de notre vive gratitude et de nos sentiments les plus distingués.

Sommaire



I- Introduction	1
II- Matériel et méthodes.....	3
III- Résultats	5
IV- Discussion.....	17
A- Définition	18
B- Epidémiologie	21
B-1- Fréquence et facteurs de risque.....	21
↳ Fréquence	21
↳ Facteurs de risque.....	21
a- Age maternel.....	21
b- Remaniement chromosomique impliquant le chromosome 21	22
c- le sexe du parent porteur d'une translocation équilibrée:	23
d- la taille des segments transloqués	23
e- le mode de découverte de la translocation dans une famille	23
f- Le sex-ratio	23
B-2- Risque de récurrence :	24
C- Historique	26
D- Le chromosome et ses principales anomalies	27
D-1- structure et organisation du chromosome	27
D-2- les anomalies chromosomiques	28
D-2-1 les anomalies de nombre	29
D-2-2 les anomalies de structure	33
D-3 techniques utilisées pour mettre en évidence les anomalies chromosomiques	41
a- Caryotype.....	41
b- Autres techniques	43
° fish	
°caryotype spectral	
°PCR	
c- Les principales indications	56

E- Le diagnostic	59
E-1 le diagnostic positif	59
E-1-1 le diagnostic postnatal	59
1- Dysmorphie faciale	59
2- Le retard mental.....	62
3- Les malformations	65
4- Evolution et complication	66
5- Moyens diagnostic.....	70
E-1-2 –le diagnostic prénatal	72
1- Introduction	72
2- Techniques	72
↳ Echographie	72
↳ Techniques biologiques	81
- Les marqueurs sériques	81
-Caryotype prénatal	86
3- Etat de dépistage de la trisomie en 2009.....	89
4- Les nouvelles dispositions de dépistage	91
F- Physiopathologie v.....	94
F-1- les mécanismes pouvant expliquer les anomalies biologiques et la symptomatologie clinique	94
F-2- les déséquilibres biochimiques dans la trisomie 21 entrainant une débilité mentale :	96
G- La prise en charge et le suivi médical	99
H- Traitement.....	101
I- Conseil génétique.....	104
Conclusion	105
Résumé	106

Introduction

La trisomie 21 est la plus fréquente des anomalies chromosomiques ; c'est la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans la garniture chromosomique d'un individu, il en résulte la présence dans le caryotype de 3 chromosomes 21 au lieu de la paire habituelle.

Dans notre cas il s'agit d'une trisomie 21 par translocation.

Son incidence globale est de 1 naissance sur 700 dont 5% sont sous forme de translocation.

Toutes formes cytogénétiques comprises, la trisomie 21, constitue la cause principale du retard mental, la dysmorphie faciale est caractéristique elle facilite la reconnaissance de cette affection. Les malformations viscérales et les complications nombreuses chez ces patients déterminent à la fois le pronostic vital et fonctionnel.

Le facteur de risque principal connu est l'âge maternel avancé, toutefois, la naissance d'enfants atteints de trisomie 21 chez des femmes jeunes remet en cause ce critère surtout en cas de trisomie par translocation dont s'ajoute le risque d'existence d'une translocation parentale.

Dans notre travail, nous présentons une étude de 3 cas de trisomie 21 par translocation, que nous discuterons selon les données actuelles de la littérature.

Matériel et méthode

I. Matériel:

Ce travail a été réalisé au laboratoire de cytogénétique de la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT. il s'agit d'une étude portant sur 3 cas adressés au dit laboratoire pour la réalisation du caryotype afin de confirmer le diagnostic de la trisomie 21 et le mécanisme de cette trisomie . Les 3 patients ont été reçus avec leurs dossiers comportant les renseignements suivants :

- Le numéro de dossier
- L'âge
- Les renseignements cliniques
- Les bilans faits
- Le service d'origine

II. Méthode :

Le caryotype standard a été réalisé de la manière suivante :

- Prélèvement du sang veineux sur tubes héparinés en respectant les conditions d'asepsie
- Mise en culture pendant 72 heures à 37°C en présence de présence de phytohémaglutinin
- Blocage des mitoses en métaphase par la colchicine
- Lyse des cellules bloquées en métaphase via la création d'un choc osmotique
- Fixation et étalement su lames
- Coloration au Giemsa après action de la trypsine pour l'obtention des bandes G et après action de la chaleur pour les bandes R
- Observation au photo microscope
- Classification des chromosomes qui se fait selon la classification de Denver (1959).

Pour chaque cas, plusieurs mitoses ont été examinées.

Pour un cas le caryotype parental a été réalisé.

Résultats

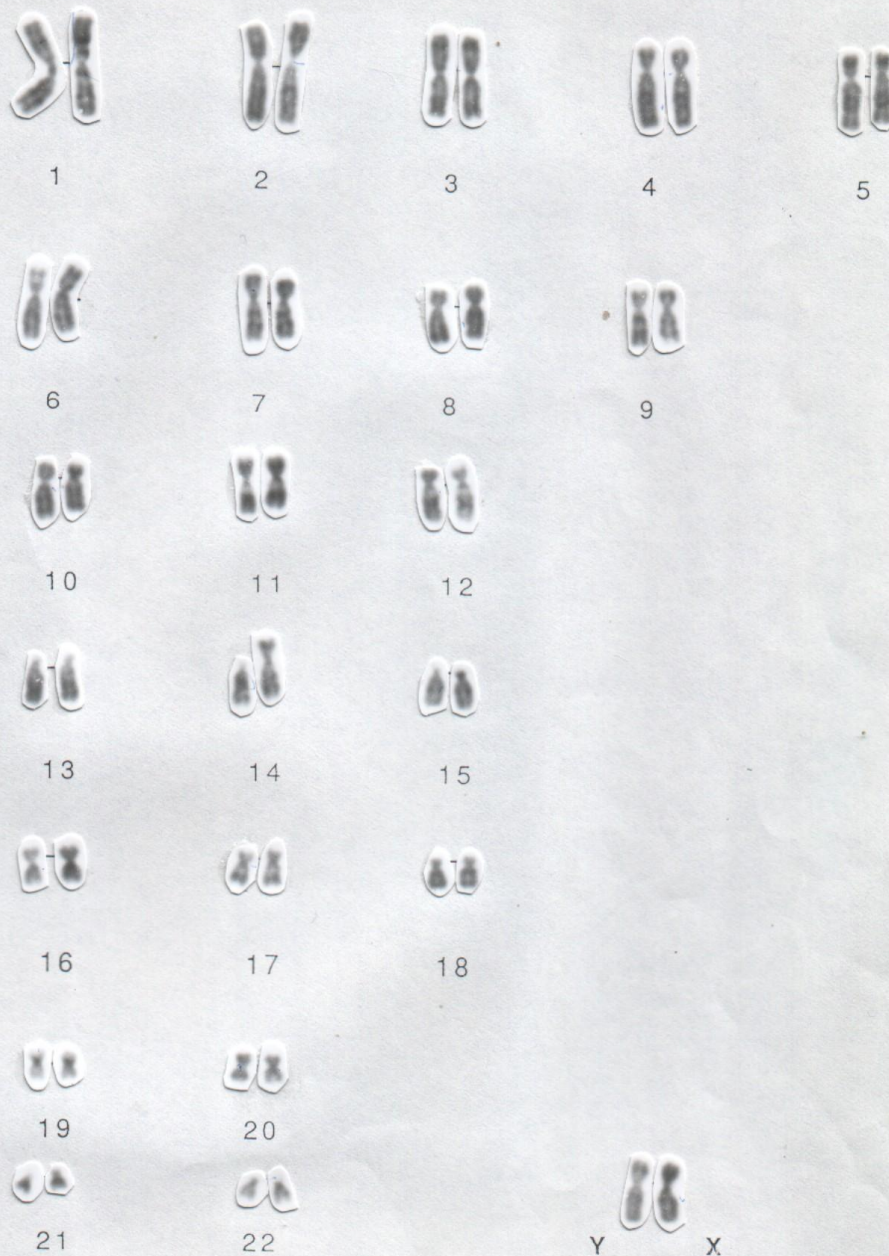
Cas 1 :

Il s'agit de I.K nourrisson de 18 mois, premier enfant, adressé par un pédiatre pour confirmation de la trisomie 21.

Les renseignements cliniques sont les suivants :

- ↪ Une hypotonie généralisée
- ↪ Un syndrome dysmorphique typique de la trisomie comportant un visage rond, un hypertélorisme, un nez court et plat

Le caryotype a été établi selon **la technique standard (bandes G)** avec un nombre de cellules photographiées de 27, qui a objectivé une trisomie 21 par translocation (14,21) d'où la formule chromosomique : **46, XX, t(14,21).**



Caryotype du patient

UNIVERSITE MOHAMMED VI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ALGER

LABORATOIRE D'HISTOLOGIE
EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE

CARYOTYPE

N° : G. 1045
Etabli le : 13. Juillet 1983 A la demande de Docteur : Dr. [redacted] Dr. [redacted]
Nom et prénom : I. [redacted] K. [redacted] Age : 18 ans Sexe : F.

Nombre de cellules examinées : 24
Techniques utilisées : Bands G et standards
Formule chromosomique : 46, XX, t(14,21)

Commentaire

Il s'agit d'une caryotype de femme 21 par translocation
(14,21)

Compte rendu cytogénétique

Cas 2 :

Il s'agit d'un nourrisson de 17 mois (H.T) adressé par un pédiatre de l'hôpital d'enfant de Rabat, c'est le troisième enfant chez un couple jeune présentant un aspect trisomique.

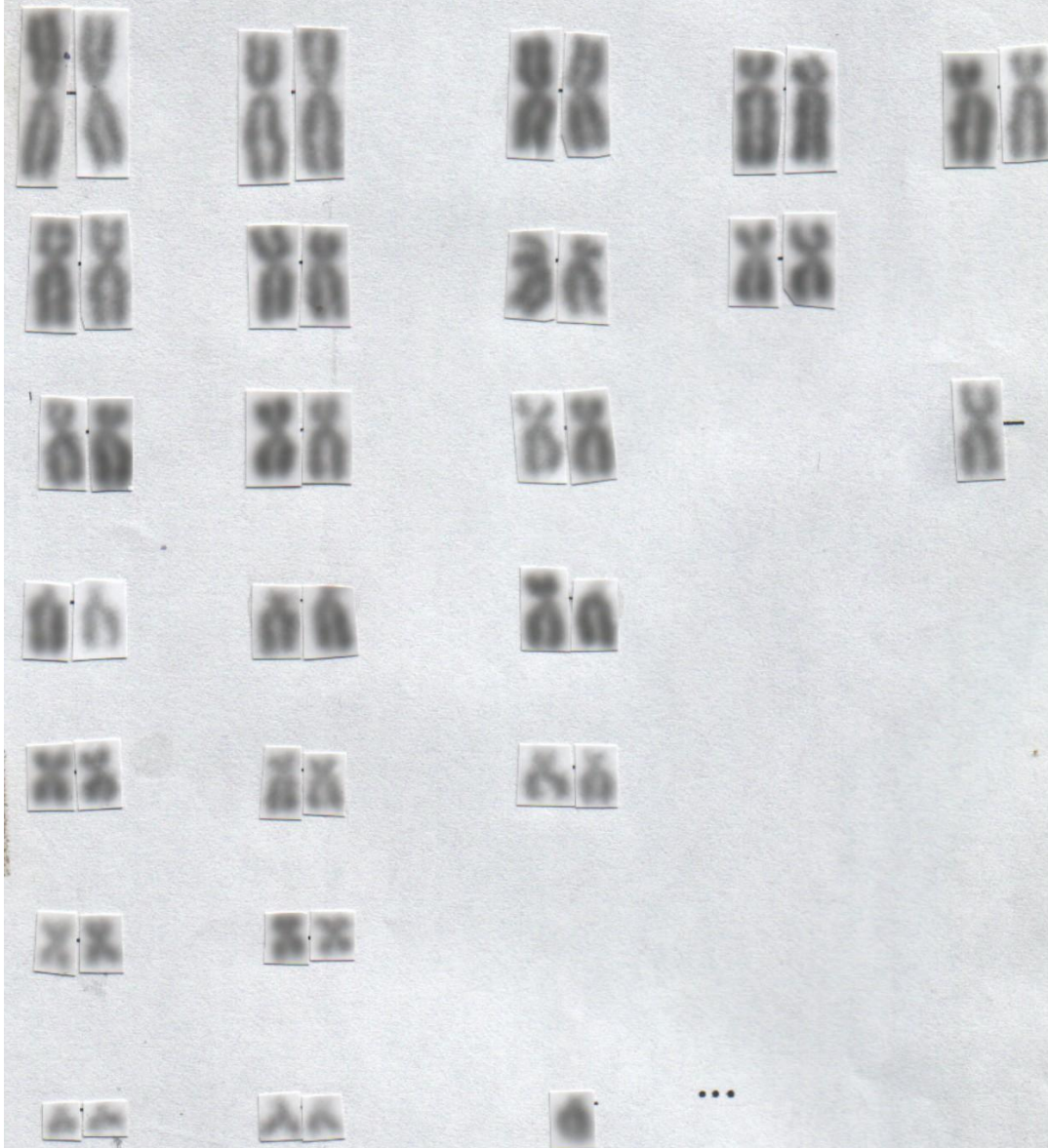
Le caryotype a été établi avec un nombre de cellules photographiées de 11. Réalisé selon la technique standard (bandes G), qui a objectivé la présence d'une trisomie 21 par translocation, D'où la formule chromosomique : 46, XY, t (Dq, 21q).

Le

G : 369

Photo : 165 b

ET EMBRYOLOGIE.



10

FACULTE DE MEDECINE ET
DE PHARMACIE DE RABAT.

LABORATOIRE DE BIOLOGIE

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

PROFESSEUR M. HASSANI

TEL: 704-21,31,33

POSTES: 250,287

CARYOTYPE

Etabli à la demande de :

Htg d'enfant

Date :

NOM :

:

H

PRENOM :

:

T

AGE :

:

17 mois

Sexe :

M

Nombre de cellules examinées : *11*

Technique :

Standard

Formule chromosomique :

46, xy, t(D1219)

Commentaire :

Tadmine 21 avec translocation

Le compte rendu cytogénétique

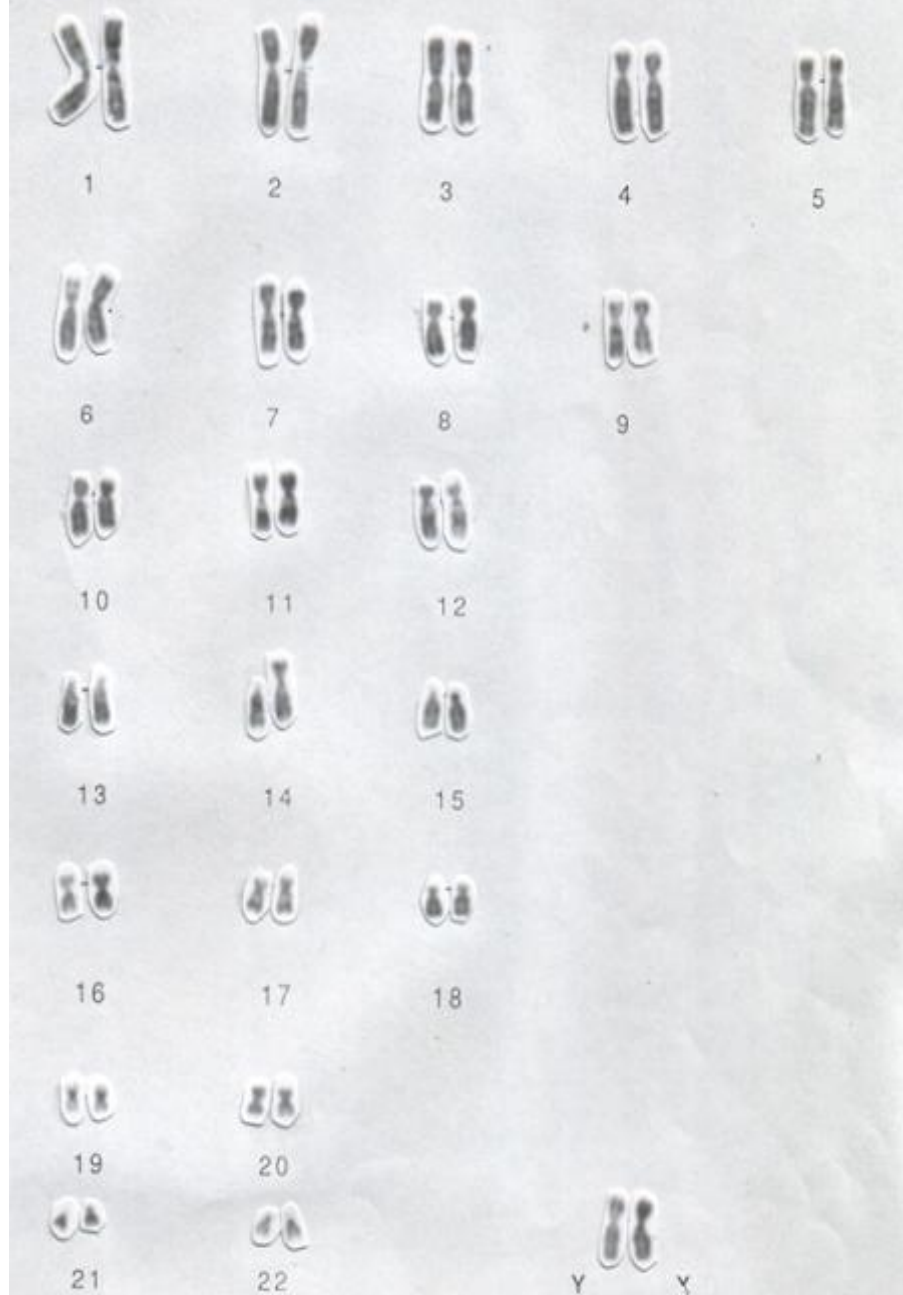
Cas 3 :

Il s'agit de G.F un nourrisson de 02 mois, 1er enfant d'un couple jeune, accouchement à domicile, adressé du service de pédiatrie 4ème étage de l'Hôpital d'enfants pour la réalisation d'un caryotype afin de retenir ou non le diagnostic de la trisomie 21

Les renseignements cliniques sont les suivant :

- A l'examen : hypotonie généralisée avec une dysmorphie faciale comprenant un visage rond, un hypertélorisme, langue protruse. Le reste de l'examen est sans particularité.

Le caryotype a été établi selon la technique standard (bandes G) avec un nombre de cellules photographiées de 27, qui a objectivé une trisomie 21 par translocation (14,21) d'où la formule chromosomique : 46, XX, t(14,21).



Caryotype du patient

UNIVERSITE MOHAMMED VI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ALGER

LABORATOIRE D'HISTOLOGIE
EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE

CARYOTYPE

N° : 611
Etabli le : 13 Juillet 1983 A la demande de Docteur :
Nom et prénom : G. F. Age : 2 ans Sexe : F.

Nombre de cellules examinées : 24
Techniques utilisées : Bands G et standards
Formule chromosomique : 46, XX, t(14,21)

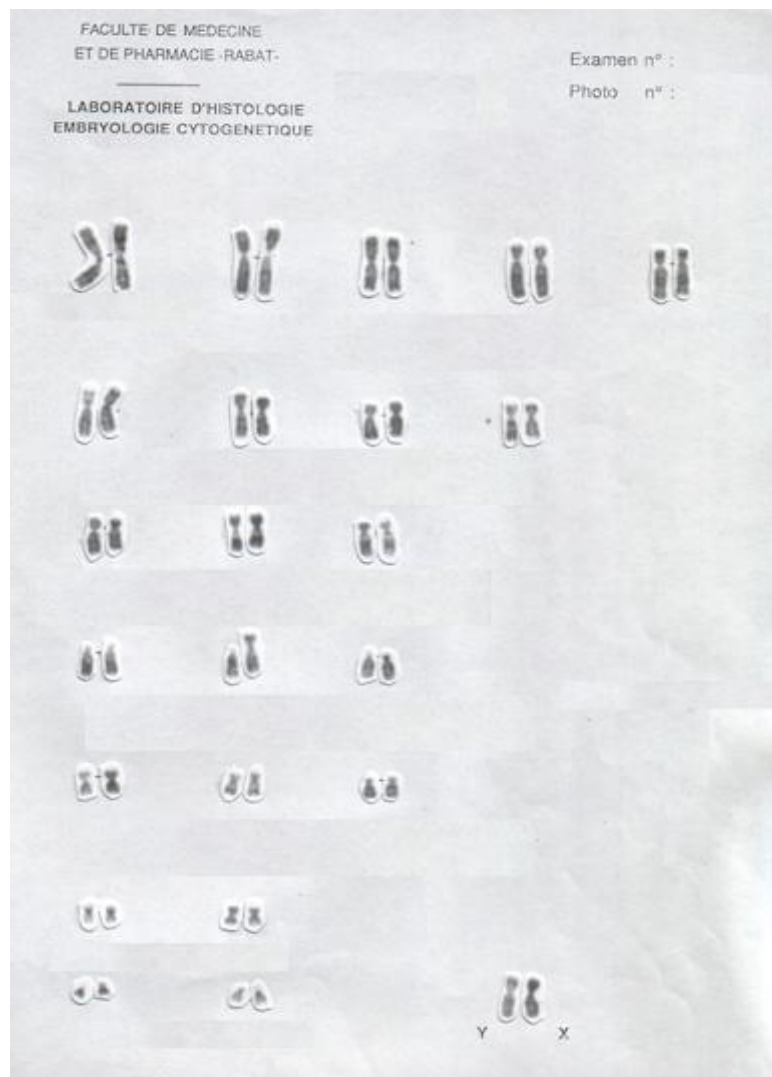
Commentaire

Il s'agit d'un caryotype de femme 21 par translocation
(14,21)

Compte rendu cytogénétique du patient

Dans ce cas une enquête familiale a été effectuée donnant le résultat suivant :

- ↪ Le caryotype de la mère, réalisée selon **la technique standard (bandes G)** avec un nombre de cellules photographiées de 14, qui a objectivé une translocation équilibrée du chromosome 21 sur un autre chromosome du groupe D, d'où la formule chromosomique : **45, XX, t (Dq 21q)**.



Caryotype de la mère du 3ème cas

LABORATOIRE DE BIOLOGIE
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE"

PROFESSEUR M. HASSANI

TEL:- 704-211

- 704-31 (POSTES

- 704-33 (287 ou 236

Faculté de Médecine et
de Pharmacie
RADAT
Laboratoire de Biologie
Embryologie
Prof. M. HASSANI

C A R Y O T Y P E

Etabli à la demande de : femme Pedestre 85 ans Date: 11/5/83

NOM B M.

PRENOM Z :

AGE 24 ans :

Sexe: Femelle

Nombre de cellules examinées : 14

Technique Standard :

Formule Chromosomique : 45, XX, t (Dq 21q)

Commentaires :

Translocation du chromosome 21 sur le chromosome
du groupe D.

Compte rendu cytogénétique de la mère du 3ème cas

Discussion

A- Définition

La trisomie 21 est la plus fréquente des anomalies chromosomiques, c'est la présence en triple exemplaires de gènes portés par le bras long du chromosome

21. Dans notre étude, elle est la conséquence d'une translocation chromosomique.

Deux types de translocations peuvent être décrits en cas de trisomie 21:

1- Translocation robertsonienne : la plus fréquente constituant 95% des translocations.

C'est la translocation du chromosome 21 sur un autre chromosome acrocentrique (au niveau de leurs centromères ou leurs bras courts) ; soit du groupe D des chromosomes (13, 14, 15) soit du groupe G (21, 22).

La translocation consiste en une fusion centromérique des chromosomes.

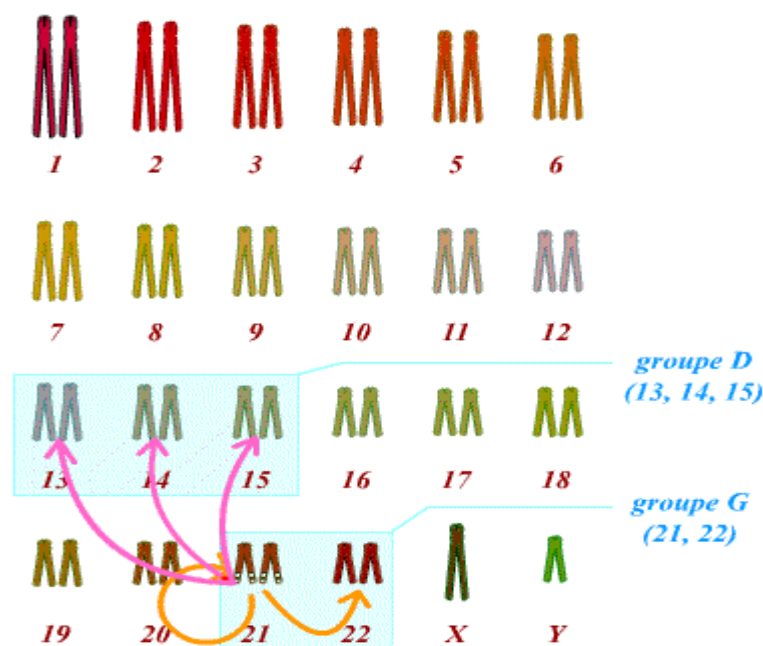


Figure 5. La translocation du chromosome 21 sur un autre chromosome acrocentrique ; soit du groupe D (13, 14, 15) ; soit du groupe G (21, 22).

(1)

2- Translocation réciproque : très rare c'est un échange du matériel entre deux chromosomes non homologues après cassure sur chacun des chromosomes

impliqués. Si cet échange s'accompagne d'une perte du matériel génétique il y aura un déséquilibre, sinon la translocation est dite équilibrée.

Dans le cas de la trisomie 21 par translocation réciproque, on se retrouve avec 2 chromosomes 21 et un fragment du 21 sur un autre chromosome.

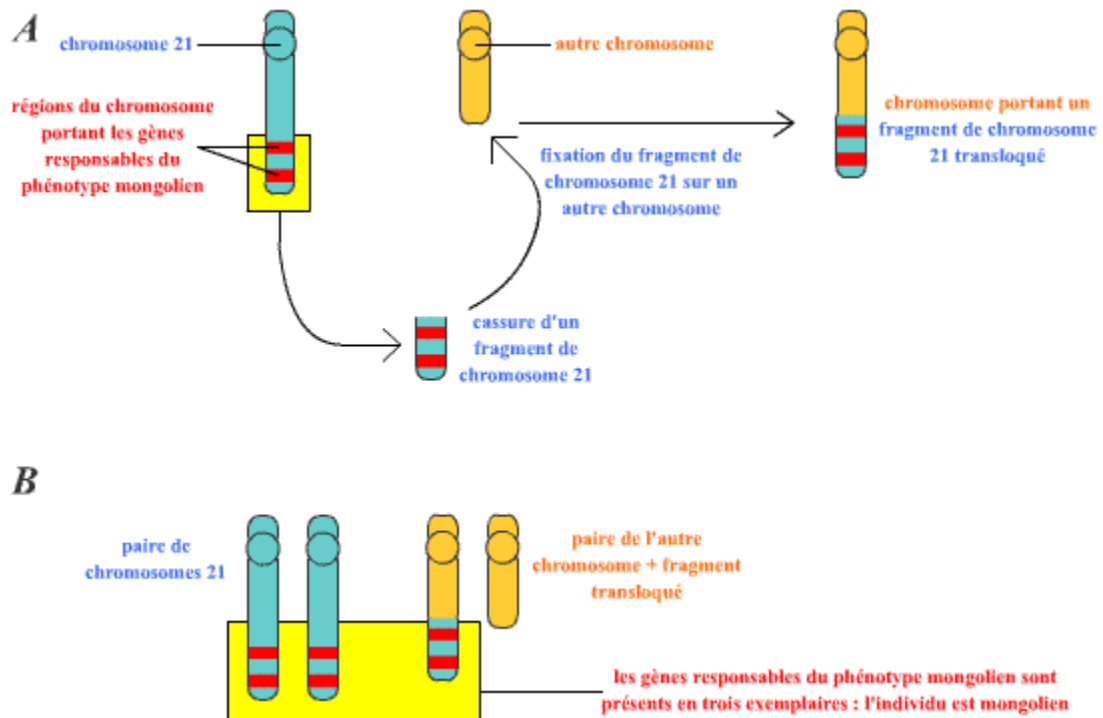


Figure 3. Translocations chromosomiques conduisant à un phénotype mongolien.

A. Représentation très schématique d'une translocation d'un fragment de chromosome 21 vers un autre chromosome.

B. conséquence de la présence dans une même cellule d'un chromosome portant un fragment de chromosome 21 et d'une paire de chromosomes 21.

(1).

Ces translocations peuvent être *de novo*, c'est à dire apparues lors de la méiose, des premières mitoses de l'embryon. Ou bien être héritées d'un des deux parents. Dans ce cas, le parent est indemne mais porteur d'une translocation équilibrée.

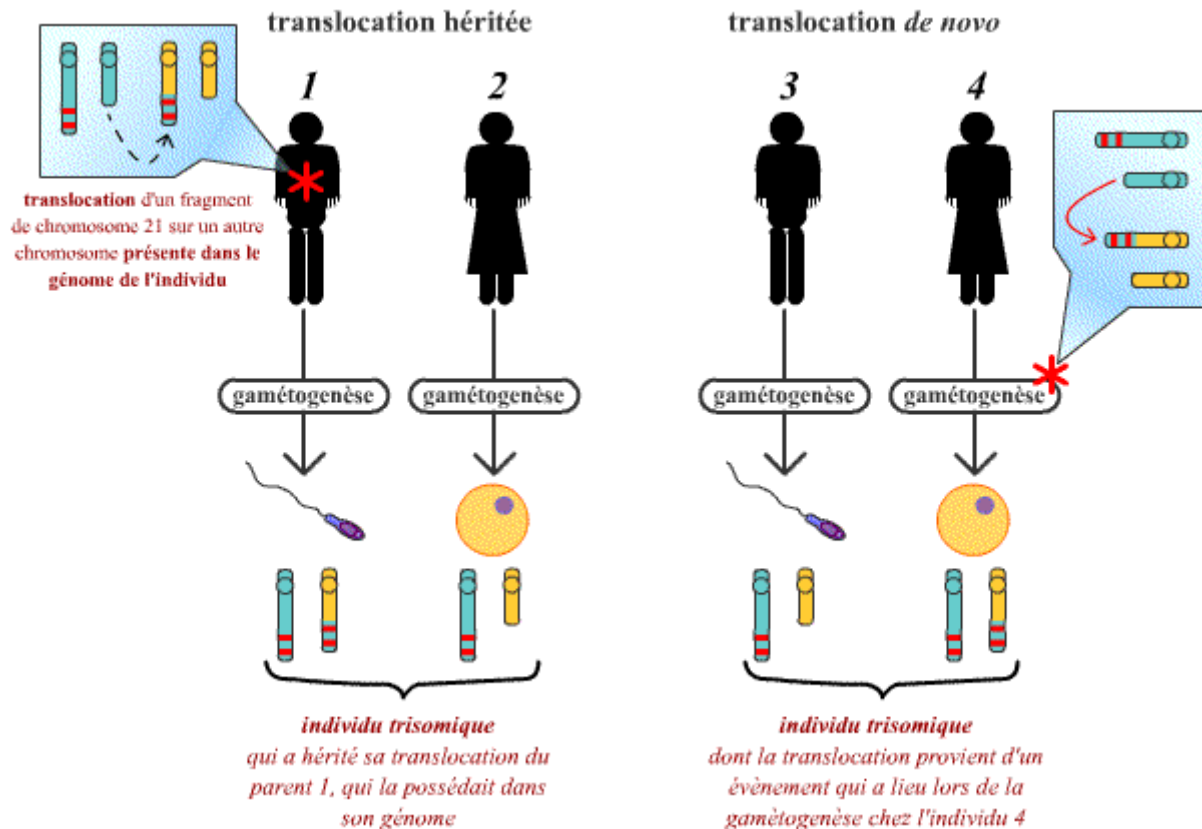


Figure 4. Translocations de novo et translocations héritées. (1)

Dans le cas d'une translocation héritée, celle-ci est présente dans le génome d'un des deux parents (ici le parent 1). Dans le cas d'une translocation de novo, elle n'est pas présente dans l'ensemble des cellules des parents, mais seulement dans la cellule germinale qui a été fécondée: Ceci correspond à un évènement de translocation qui se produit peu avant la formation du gamète, par exemple pendant la gamétogenèse. (1)

B- Epidémiologie

1- Fréquence et facteurs de risque :

👉 Fréquence :

La trisomie 21 par translocation représente 4 % à 4,8 % des trisomies 21, elle comprend par l'ordre de fréquence : la t(14q21q) ; t(13q21q) ; t(15q21q), t(21q21q), puis t(22q21q). (2)

👉 Facteurs de risque :

a- L'âge maternel :

La trisomie 21 étant la principale étiologie du retard mental.

Son incidence est de 1,3/1000 naissances (3). Le risque de trisomie 21 augmente avec l'âge de la femme. De manière générale, la fréquence observée de la trisomie 21 en fonction de l'âge est la suivante :

- Inférieur à 0,1% au-dessous de 30 ans.
- Entre 0,1 et 1% entre 30 et 40 ans (0,5% à 38ans).
- Supérieure à 1% au-dessus de 40ans (5% à 46ans, 15% à 50 ans).

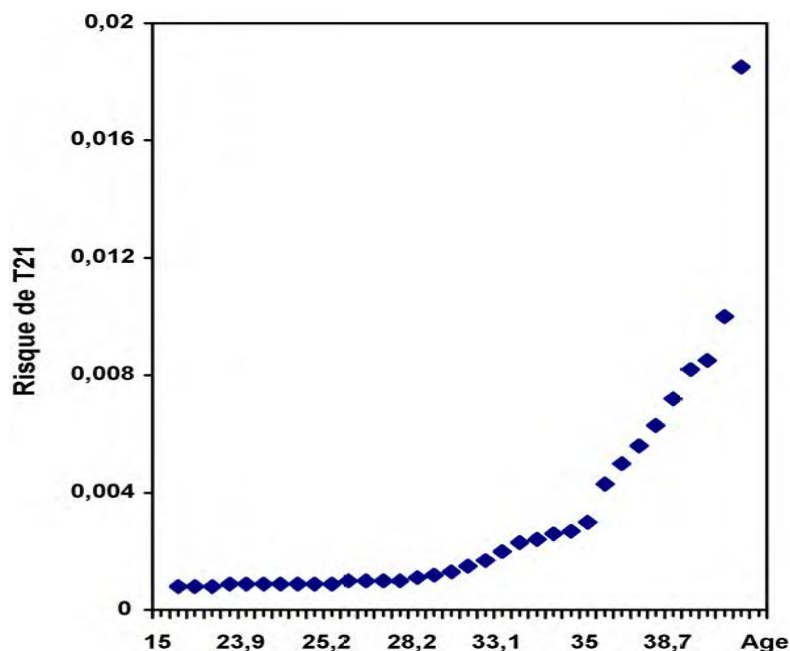


Figure 1 Risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel. (4)

L'âge maternel avancé garde sa valeur épidémiologique quand on compare l'âge de survenue de la trisomie 21, ceci s'expliquerait pour certains par l'augmentation de la non-disjonction méiotique d'origine maternelle avec l'âge

donnant des embryons porteurs d'aberrations chromosomiques (4). Toutefois, la naissance d'enfants atteints de trisomie 21 chez les femmes jeunes remet en cause ce facteur, ainsi l'âge maternel seul constitue un mauvais marqueur de risque de trisomie 21(5).

L'âge maternel moyen en cas trisomie 21 par translocation est de 23,17 ans. La plupart des enfants porteurs de trisomie 21 par translocation naissent des mères les plus jeunes d'âge <25ans et ils sont souvent les premiers nés dans l'ordre de naissance (6).

L'effet de l'âge paternel existe mais très faible par rapport à l'effet de l'âge maternel dans la prévalence de la trisomie 21. Effectivement car après ajustement de l'âge maternel, il y a pas une différence significative dans la moyenne observée de la trisomie 21 entraînée par l'âge paternel (7).

⇒ **Dans notre étude, tous les 3 cas les mères sont jeunes**

b- Remaniement chromosomique impliquant le chromosome 21:

Par présence d'une translocation équilibrée chez l'un des deux parents (8).exemple



Caryotype du père: **45, XY, t (14;21)** (8)

Semblable à notre 3 ème cas ou on a trouvé une translocation chez la mère donc il s'agit d'une trisomie 21 hérité.

c- le sexe du parent porteur de la translocation équilibrée:

Le risque est plus faible si la translocation est Paternelle estimé à 5%. Alors qu'il est de 15% si la translocation est maternelle. Et on a un risque à 100% si on a une translocation (21q, 21q) qu'elle soit chez la mère ou le père (1).

d- la taille des segments transloqués (+++):

Plus les segments sont petits, plus le risque de déséquilibre viable est grand, pouvant atteindre, dans certains cas, le risque attendu de 50%

e- le mode de découverte de la translocation dans une famille:

Le risque est plus élevé s'il existe des enfants malformés que si les déséquilibres se traduisent par des fausses couches (9).

f- Le sex-ratio :

Table 2 Sex ratio of Down syndrome cases and mean parental age by karyotype					
Karyotype	Males No.	Females No.	Male:female ratio	Mean age $\pm$ s (years)	
				Mother	Father
Regular trisomy 21	354	288	1.23	38.2 $\pm$ 6.2	39.3 $\pm$ 6.5
Translocation	10	8	1.25	25.3 $\pm$ 2.9	33.2 $\pm$ 5.0
Mosaic	2	3	0.67	32.6 $\pm$ 1.5	34.0 $\pm$ 5.2
Non-classical	6	2	3.00	33.3 $\pm$ 6.8	37.0 $\pm$ 6.2

s = standard deviation.

(10)

Sur une cohorte de 270 cas de trisomie 21 seulement 3 cas le sont par translocation (soit 1,1 % de trisomie 21). Et ces 3 translocations diagnostiquées sont des translocations sur le groupe D ce qui est conforme aux revus de la littérature.

2-Risque de récurrence :

- Si le caryotype parental est normal le risque de récurrence est celui de la population générale (1 pour 700 naissances).

- Dans les trisomies 21 par translocation robertsonienne, la moitié est héritée et l'autre moitié survient *de novo*, exception faite pour la translocation 21/21 qui survient le plus souvent *de novo*.
- si un des parents est porteur d'une translocation robertsonienne, le risque théorique de malségrégation de la translocation dans la descendance est le suivant:
 - ✓ enfants à caryotype normal et phénotype normal : 1/3
 - ✓ enfants à caryotype transloqué équilibré et phénotype normal : 1/3
 - ✓ enfants porteurs d'une trisomie 21 par translocation déséquilibrée 46, XX, der (14;21) (q10;q10) +21 : 1/3

Le risque réel de déséquilibre est en fait plus faible et varie en fonction de la sélection naturelle (fausses couches) et du sexe du parent porteur.
- si un des parents est porteur d'une translocation entre deux chromosomes 21, le risque de survenue d'une trisomie 21 dans sa descendance est de 100%.(9)

Pourquoi ? Pour une raison simple : les deux bras longs des chromosomes 21 sont désormais portés par un même "chromosome". Ses gamètes sont donc assurés d'être soit porteurs de ce "chromosome", soit sans chromosome 21 du tout. Après fécondation, on obtient donc un embryon qui est soit trisomique 21 (trois bras longs 21), soit monosomique 21. Or la monosomie 21 est létale. Seuls les trisomiques 21 survivent...

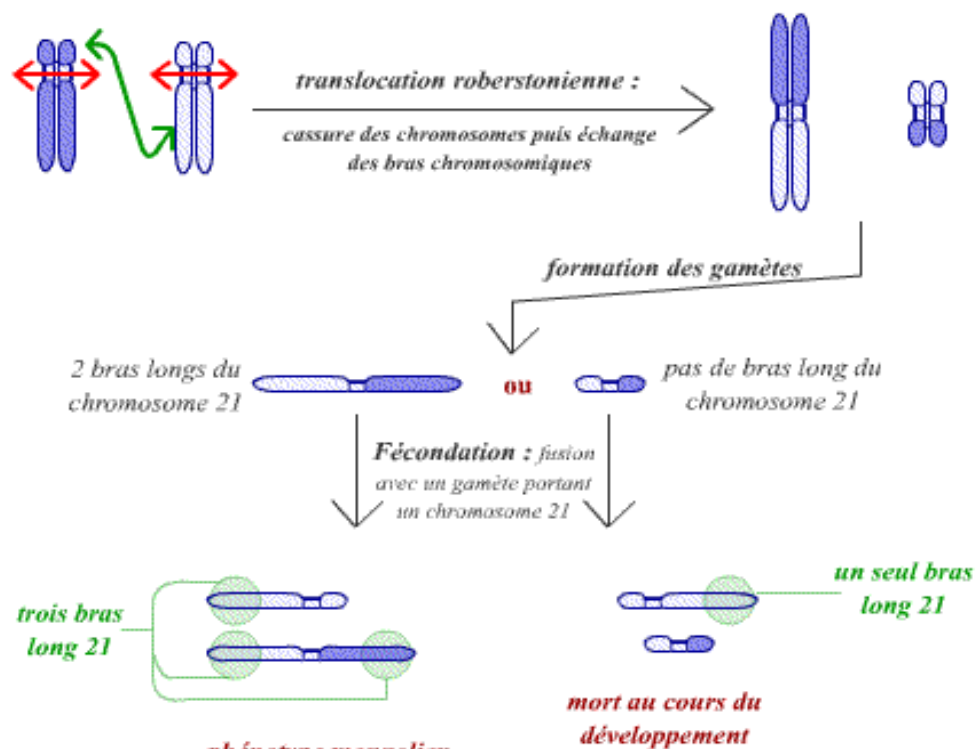


Figure 6. 100 % d'enfants trisomiques 21 pour un parent porteur d'une translocation Robertsonienne du chromosome 21. (1).

- Quand la trisomie 21 est due à la mal ségrégation d'une translocation réciproque parentale, le risque théorique de survenue d'une trisomie 21 est le suivant:
 - ✓ caryotype normal, phénotype normal : 25%
 - ✓ caryotype transloqué équilibré, phénotype normal : 25%
 - ✓ caryotype transloqué déséquilibré, phénotype anormal : 50%
 Le risque réel de déséquilibre avec naissance d'un enfant malformé est le plus souvent nettement inférieur du fait, en particulier, de la sélection par les fausses couches (9).

c- Historique :

La trisomie 21 qui a été nommée à tort « mongolisme » ou « syndrome de Down » est la première aberration chromosomique décrite chez l'homme.

- ✓ En 1833, ESQUIOL fait, pour la première fois, part d'une curieuse maladie mentale. Cet aliéniste décrit, l'aspect physique et une dysmorphie caractéristique, communs chez tous les patients présentant cette maladie.
- ✓ En 1846 SEGUIN ajoute à cette description, le nez tronqué, la langue épaisse et fissurée, la sensibilité des poumons et des téguments aux infections. En 1866, il parle de la « diathèse furfuracée » de ces enfants qui peuvent apprendre à parler et à acquérir quelques connaissances. (11)
La même année (c'est-à-dire 1866) un médecin anglais, JOHN LANGDON DOWN, fait la description en insistant sur la physionomie et le comportement stéréotypé de ces malades.
- ✓ En 1961 le terme de « mongolisme » a été proposé par ALLEN et COLL. La même année un groupe de scientifiques propose que le terme de « mongolisme » soit remplacé par celui de « syndrome de DOWN », retenu par l'organisation mondiale de la santé en 1965 (12).
Le terme de syndrome de DOWN, rejeté par certains (SPALDING, 1961) car il consacrerait une double erreur, historique et étiologique :
 - Historique puisque SEGUIN fut le premier à décrire l'affection.
 - Étiologique puisque la maladie n'a absolument aucun rapport avec l'hypothèse raciale de LANGDON DOWN (12). Car la trisomie 21 touche toutes les races et les niveaux sociaux.
- ✓ L'origine de cette affection est restée mystérieuse, jusqu'en 1959, par la découverte de Jérôme LEJEUNE, Marthe GAUTIER et RAYMOND TURPIN d'un chromosome 21 supplémentaire dans le caryotype des patients, ce qui a permis de proposer de désigner la maladie sous le nom, plus conforme à l'étiologie, de trisomie 21.

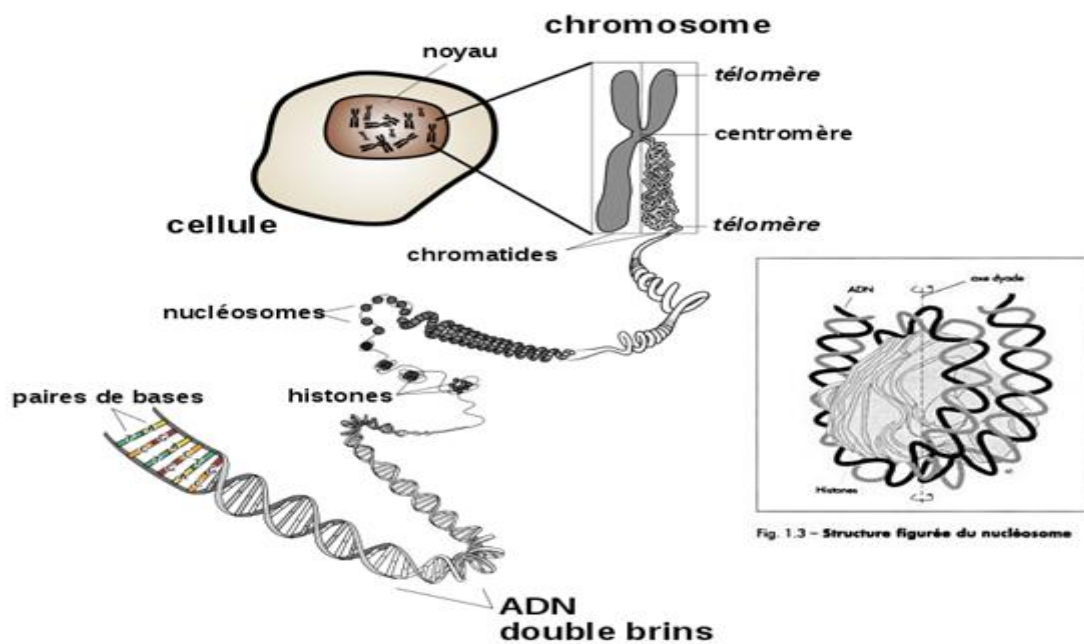
D- le chromosome et ses principales anomalies

La trisomie 21 par translocation est une aberration chromosomique, c'est quoi un chromosome ? Quelles sont les anomalies qui les affectent ? Et comment peut-on les mettre en évidence ?

D-1 structure et organisation du chromosome:

Un chromosome est un élément microscopique constitué de molécules d'ADN. Dans les cellules eucaryotes, les chromosomes se trouvent dans le noyau où ils prennent la forme soit d'un X à deux bras courts et deux bras longs reliés par un centromère, soit d'un écheveau, selon qu'ils sont condensés ou non. Dans les cellules procaryotes, les chromosomes se trouvent dans le cytoplasme, dans une région appelée nucléoïde (exemple : Structure bactérienne).

Le chromosome (du grec *khroma*, couleur et *soma*, corps, élément) est l'élément porteur et support de l'information génétique transmis des cellules mères aux cellules filles lors de la mitose qui aboutit à la formation de deux cellules filles identiques ayant chacune le même nombre et le même type de chromosome que la cellule d'origine, ou de la méiose (l'étape où a lieu le brassage chromosomique permettant d'augmenter la variabilité génétique) qui représente le mécanisme de production des gamètes –spermatozoïdes et ovules – cellules nécessaire à la formation d'une nouvelle génération capable à leur tour de se reproduire sexuellement . Ils sont formés d'une longue molécule d'ADN, associée à des protéines (notamment les histones), l'ensemble porte alors le nom de chromatine.



Description de la structure d'un chromosome⁽¹³⁾

d-2- les anomalies chromosomiques :

On appelle anomalie chromosomique tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes.

Ces remaniements peuvent s'observer de manière constitutionnelle (ils sont alors présents dès la naissance) soit de manière acquise au cours de processus malins (ils ne sont observés alors qu'au niveau des cellules tumorales). Ils résultent d'un accident survenant soit au cours de la *méiose*, soit au cours d'une *mitose*. Ils peuvent impliquer un ou plusieurs chromosomes.

On reconnaît par ailleurs les anomalies dites homogènes (quand toutes les cellules examinées portent l'anomalie) et les anomalies en mosaïque quand une fraction seulement des cellules est anormale).

Leurs conséquences sont variables en fonction du remaniement considéré. En règle générale, les remaniements dits équilibrés n'ont habituellement pas de conséquence pour le sujet porteur mais plutôt sur la descendance, alors que les remaniements déséquilibrés se traduisent par des manifestations cliniques d'autant plus graves que la perte ou le gain de matériel est plus important.

D-2-1 Les anomalies de nombre :

Elles résultent d'une mauvaise ségrégation des chromosomes au cours de la division cellulaire, les deux chromosomes d'une même paire migrant tous les deux vers la même cellule fille. On obtient une cellule fille avec trois copies du même chromosome (soit 47 chromosomes) et une deuxième cellule fille avec une seule copie (soit 45 chromosomes). Ces malségrégations peuvent s'observer aussi bien au cours de la mitose que de l'une des deux divisions de méiose. Dans ce dernier cas, un des *gamètes* formés aura deux copies d'un chromosome (œuf trisomique après fécondation) et son complémentaire une seule (œuf monosomique après fécondation). Ces anomalies sont bien sûr toujours déséquilibrées, mais certaines sont viables.

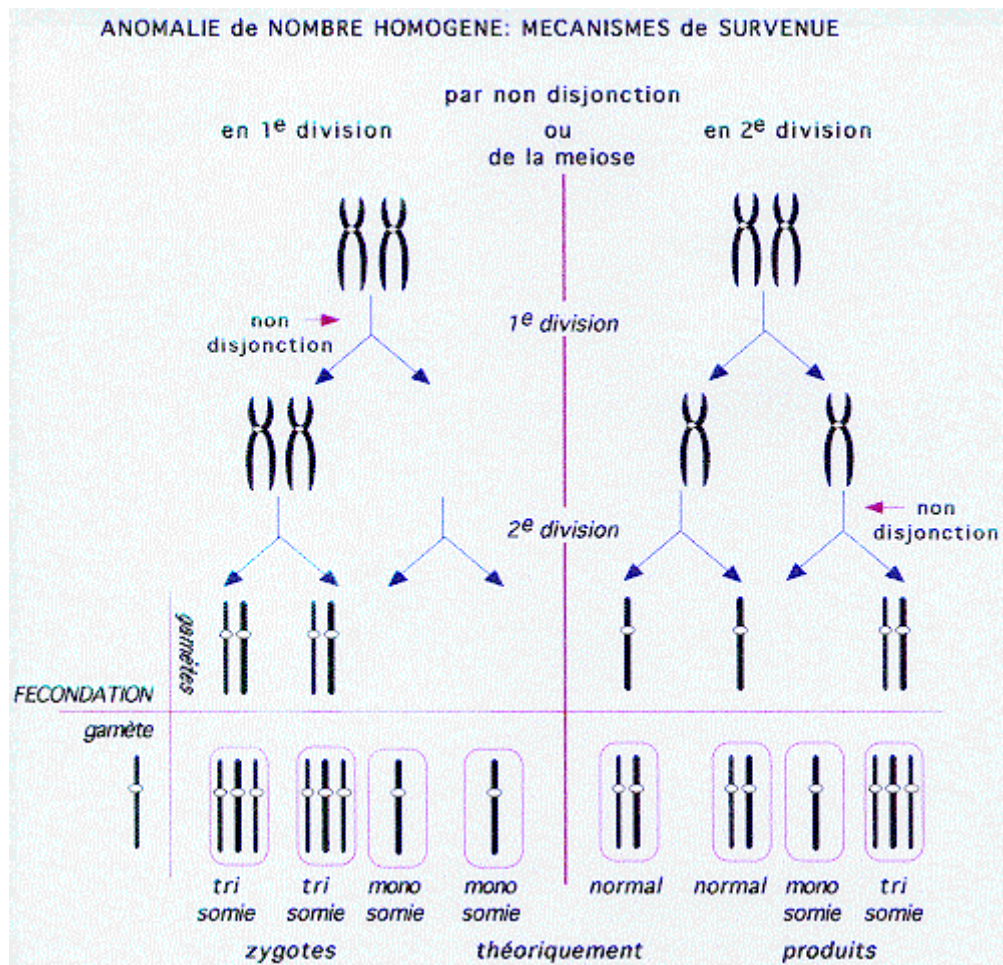
A - HOMOGENES :

1 - Homogènes par non disjonction méiotique :

1.1. Autosomes :

- Une non disjonction en première division produit 4 gamètes déséquilibrés.
 - Une non disjonction en deuxième division produit 2 gamètes déséquilibrés et 2 gamètes normaux.
-
- Les gamètes possédant un autosome en excès produisent un zygote trisomique: de nombreuses trisomies ne sont pas viables et involuent très précocement, ou sous forme de fausses couches spontanées (trisomie 16 par exemple). D'autres sont plus ou moins viables: trisomies 21, 13, 18, 8.
 - Les gamètes nullosomiques produisent des monosomies. La monosomie 21 serait, si elle s'avère exister, la seule monosomie d'autosome viable. Les monosomies, bien que produites en nombre théoriquement égal aux trisomies, subissent une élimination précoce encore plus stricte.
 - Les non disjonctions peuvent concerner chaque paire de chromosomes et peuvent être multiples au cours d'une méiose (les non disjonction multiples impliquent souvent un gonosome).
 - Il ne s'agit pas d'un événement rare, mais d'un phénomène très fréquent, compensé le plus souvent par l'élimination précoce du conceptus déséquilibré.

- Chez l'homme les 4 types de gamètes représentés figurent effectivement dans le sperme. Chez la femme un seul participera à la fécondation.



(14)

1.2. Gonosomes

Pour les gonosomes, la viabilité des conceptus déséquilibrés est plus grande, et le phénomène de non disjonction apparaît alors, dans la grande variété de ses conséquences.

Tableau: Formules gonosomiques des zygotes produits pour tous les types de gamètes obtenus.

Les cases non remplies ne donnent pas de conceptus viables. Les cases XX et XY avec une ° sont des zygotes normaux issus de gamètes normaux. Les cases avec une * sont des zygotes normaux éventuellement produits par des gamètes dont les anomalies se sont compensées.

Gamètes	O	Y	X	XY	YY	XX	XYY	XXY	XXYY
O			X	XY*		XX*	XYY	XXY	XXYY
X	X	XY°	XX°	XXY	XYY	XXX	XXYY	XXXY	
XX	XX*	XXY	XXX	XXXY	XXYY	XXXX	XXXXY		
XXX	XXX	XXXY	XXXX	XXXXY		XXXXX			
XXXX	XXXX	XXXXY	XXXXX						

(14)

2 - Homogènes par anomalie de la fécondation :

- Entraînent une polyploïdie
- Triploïdies le plus souvent: $3N = 69$ chromosomes 69, XXX ou 69, XXY ou 69, XYY. Présentes dans 20 % des fausses couches spontanées, elles peuvent aboutir à la naissance d'enfants vivants, qui meurent cependant très rapidement. Le mécanisme de formation des triploïdies est double:
 1. la digynie: non expulsion du 2ème globule polaire.
 2. la diandrie: fécondation d'un ovocyte I par 2 spermatozoïdes. La diandrie est 4 fois plus fréquente que la digynie.
- Tétraploïdies: $4N = 92$ chromosomes (très rares naissances vivantes décrites, rapidement fatales). Présentes dans 6 % des fausses couches spontanées.
- Ces accidents de la fécondation sont donc banals et sont estimés à 2 à 3 % des œufs fécondés.

B - MOSAIQUES :

- Un individu en mosaïque est constitué de deux (ou plus de deux) populations à contenu chromosomique différent, mais provenant du même zygote (une mosaïque est notée par une barre oblique entre les 2 clones décrits; ex: trisomie 21 en mosaïque 46, XY / 47, XY, +21).
- Elle a pour cause une non-disjonction mitotique: 1 cellule fille emportera 3 chromatides sur les 4, l'autre cellule fille n'emportant qu'une chromatide sera donc monosomique pour ce chromosome. Les autres cellules présentes chez ce zygote se divisent normalement. Dans l'exemple de la trisomie 21 en mosaïque ci-dessus, le clone monosomique 21, non viable a disparu.
- L'intensité du phénotype dépend du dosage respectif de ces deux populations cellulaires

C - CHIMERE :

C'est un organisme dont les cellules dérivent de deux zygotes (Ou plus) distincts. Elles sont produites par :

- mélange ou échange de cellules entre zygotes différents.
- Soit par syngamie : fécondation anormale avec, par exemple, dispermie, participation de l'ovotide et du deuxième globule polaire (14).

D-2-2 Les anomalies de structure :

Elles sont la conséquence d'un réarrangement du matériel chromosomique. Soit équilibré ou déséquilibré .Ces réarrangements peuvent concerner un seul chromosome ou plusieurs.

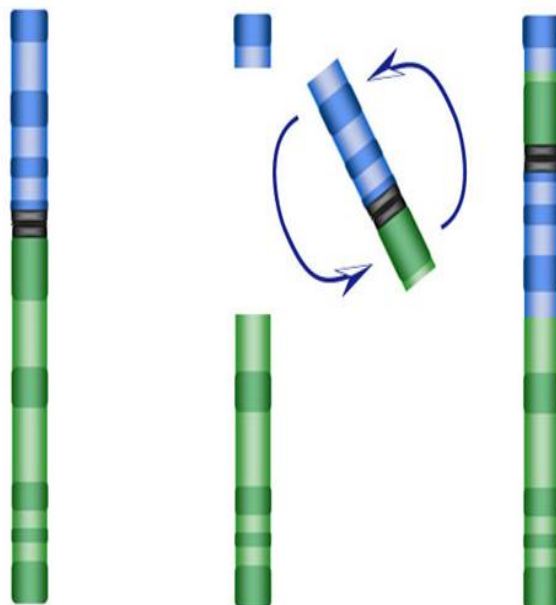
3.1) Réarrangements touchant un seul chromosome :

Inversion péricentrique:

Deux cassures sur le chromosome, une de chaque côté du centromère. Recollement après inversion du fragment centromérique. Conséquence : modification de l'indice *centromérique* du chromosome le plus souvent.

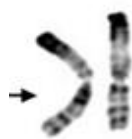
Inversion Péricentrique

1 chromosome impliqué
2 points de cassure



(15)

Inversion péricentrique du chromosome 1 en bandes R
46,XX,inv(1)(p11q12)



1

2

3

4

5



6

7

8

9

10

11

12



13

14

15

16

17

18



19

20

21

22

X

Y

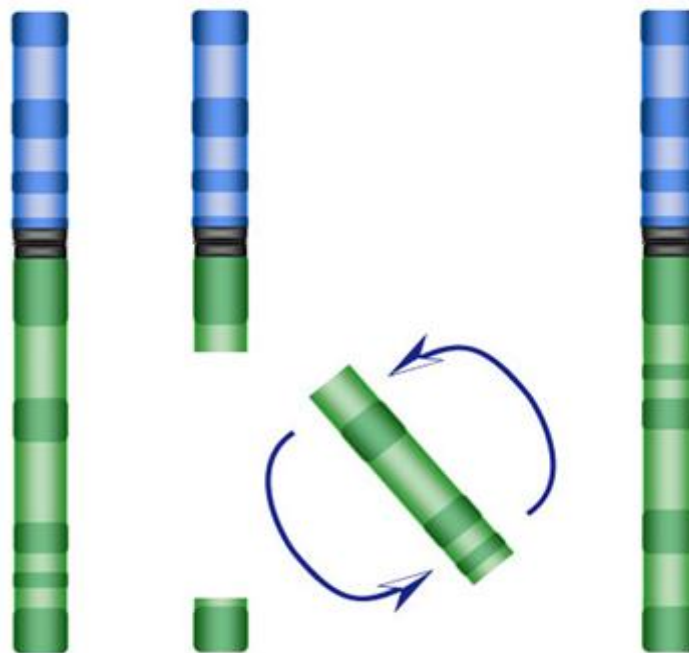


(15)

↩ **Inversion paracentrique**: deux cassures sur le même bras chromosomique et recollement après inversion du fragment. Pas de modification de l'indice centromérique, cette anomalie ne peut être détectée que par la modification des bandes chromosomiques.

Inversion Paracentrique

1 chromosome impliqué
2 points de cassure

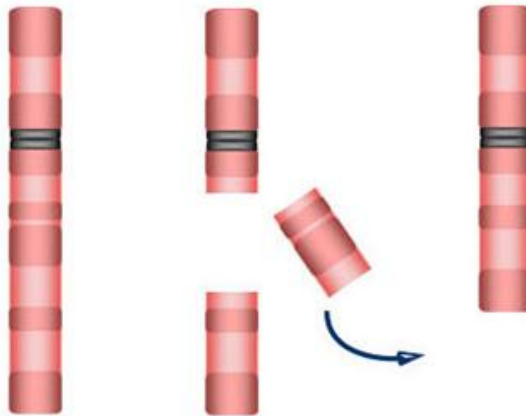


(15)

⇒ Délétion: perte d'un fragment de chromosome. Il s'agit toujours d'une anomalie déséquilibrée.

Délétion interstitielle :

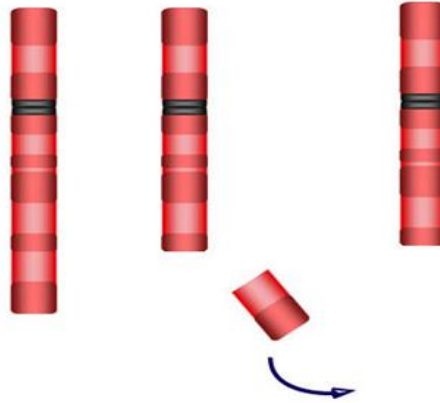
1 chromosome impliqué
2 points de cassure



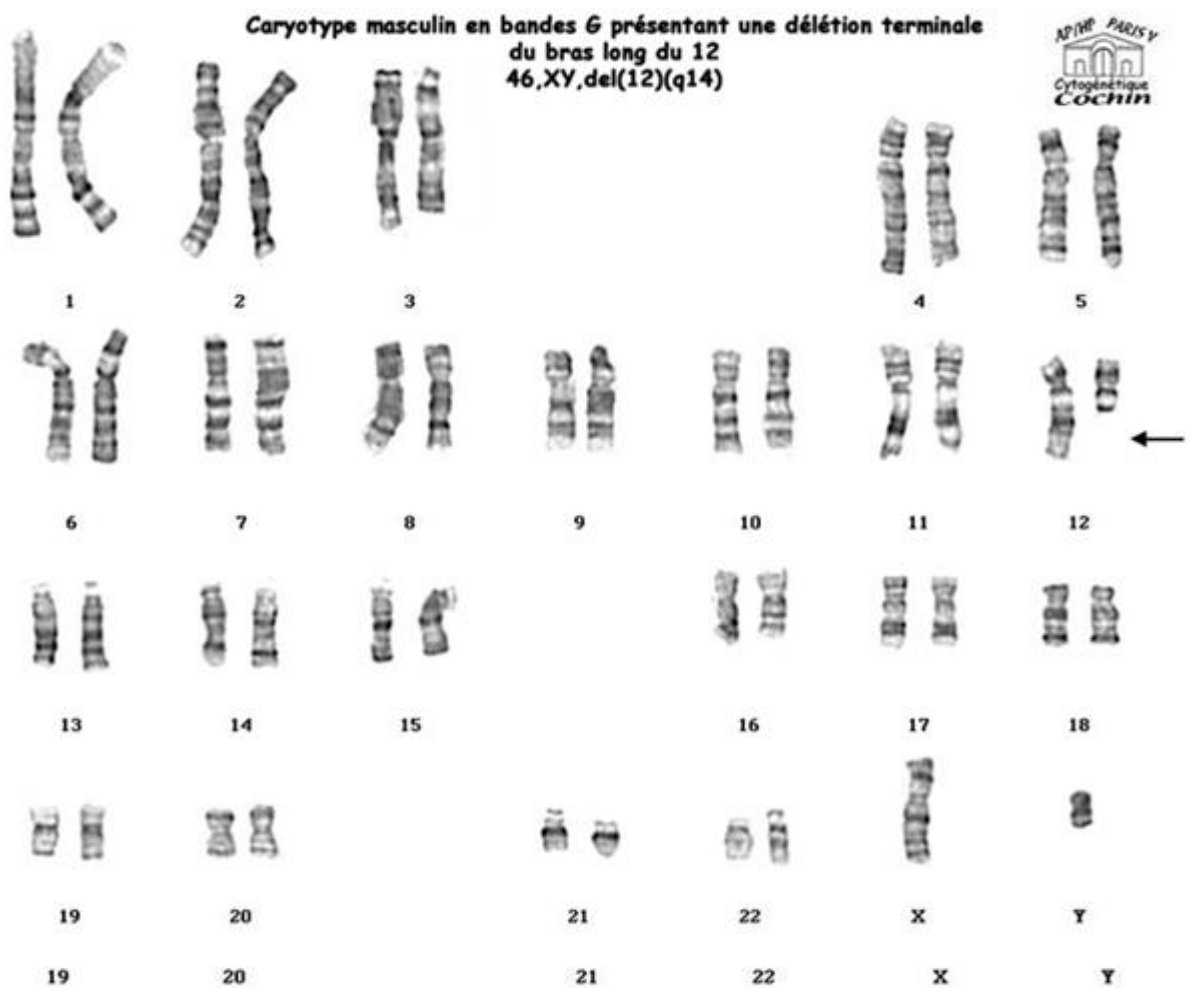
(15)

Délétion terminale :

1 chromosome impliqué
1 point de cassure



(15)

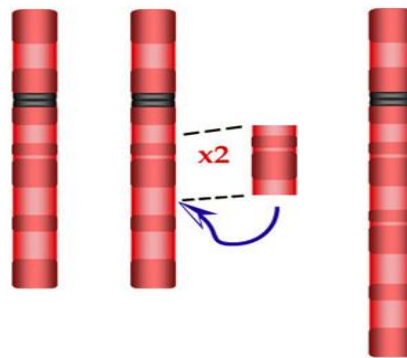


(15)

⇒ **Duplication:** présence en double exemplaire d'une région chromosomique. Cette anomalie est toujours déséquilibrée. La duplication est dite directe si le fragment dupliqué conserve la même orientation que le fragment d'origine, et inversée si le fragment dupliqué a une orientation inverse.

Duplication

1 chromosome impliqué
2 points de cassure



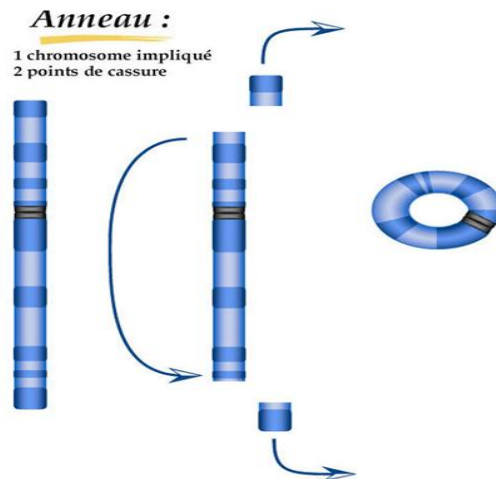
(15)

Caryotype féminin en bandes R présentant une duplication du bras long du 10
46,XX,invdup(10)(pter-→q26::q26-→q24)

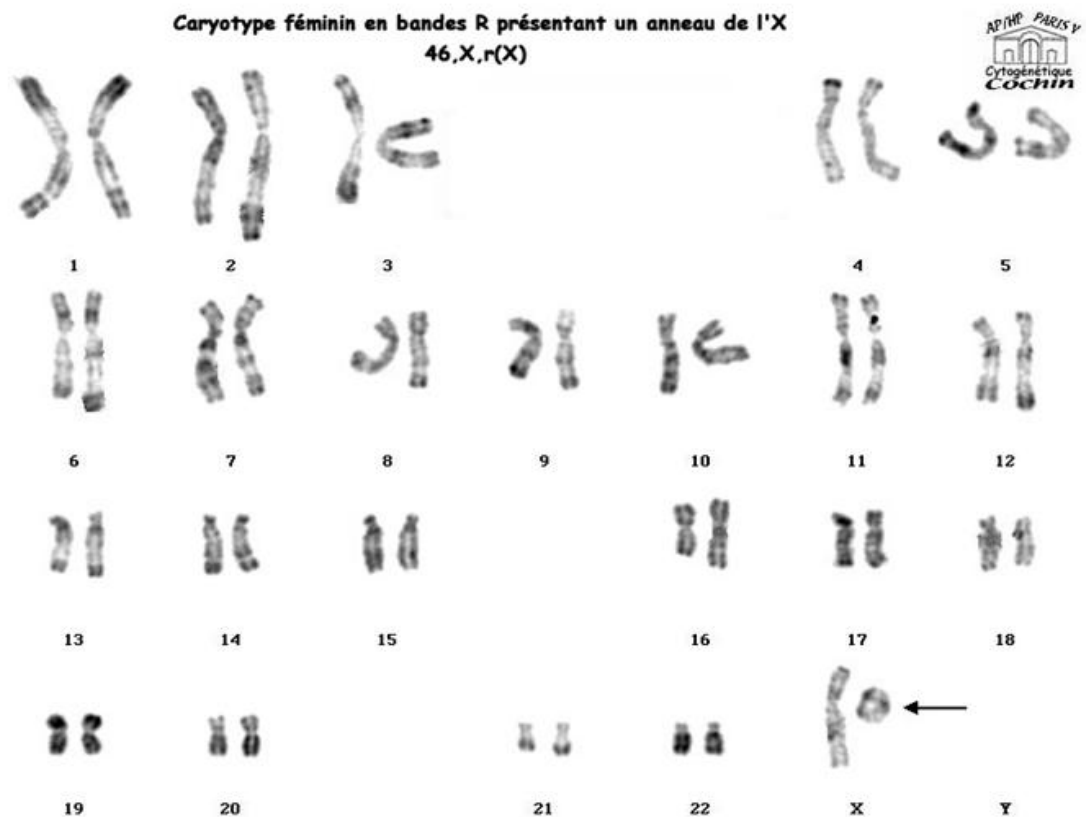


(15)

➡ **Anneau:** comme son nom l'indique, il s'agit d'un chromosome de forme circulaire. Une telle image résulte d'une cassure sur chacun des deux bras du chromosome, suivie d'une fusion des extrémités libres du bras court et du bras long ; les deux fragments distaux sont perdus. Il s'agit donc toujours d'une anomalie déséquilibrée.



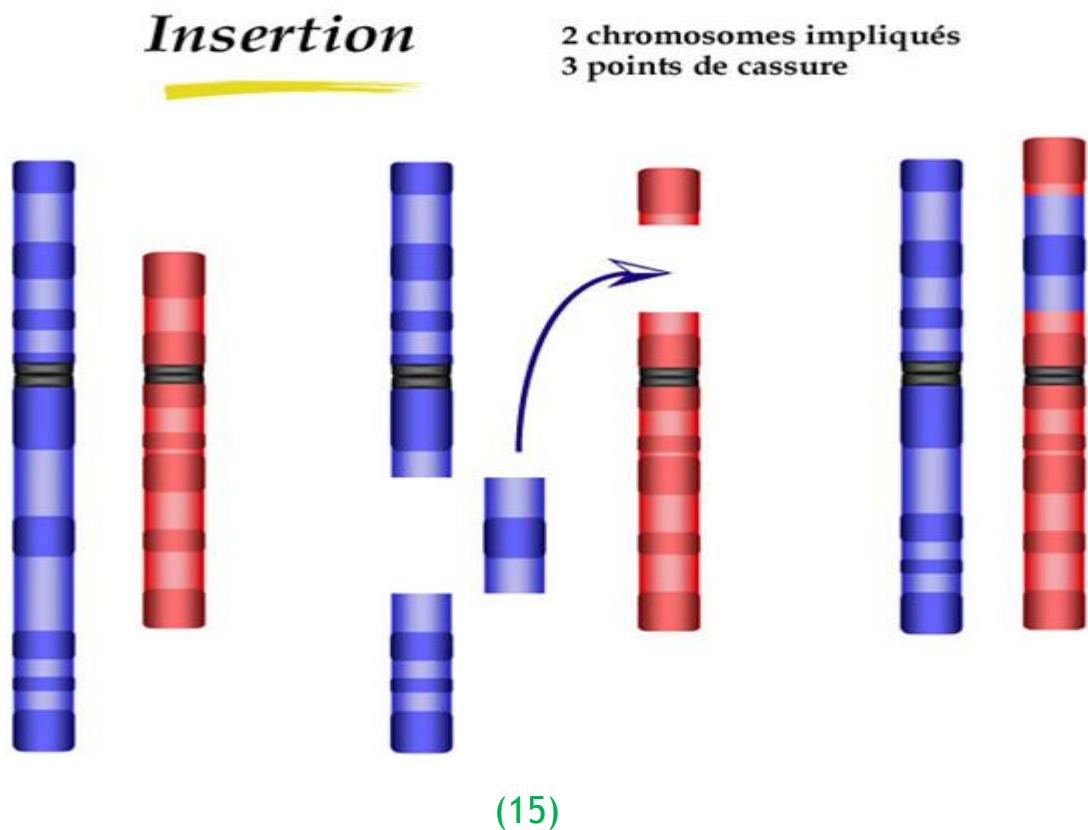
(15)



(15)

3.2) Réarrangements touchant plusieurs chromosomes :

- ⇒ Translocation réciproque et la Translocation robertsonienne (voir définition).
- ⇒ Insertion: autre cas particulier de translocation où un fragment de chromosome est inséré au sein d'un autre. Cette anomalie nécessite trois points de cassure.



⇒ Remaniements complexes

- Impliquant plus de 2 chromosomes et/ou plus de 3 points de cassures.
- Fréquence des porteurs malformés apparemment équilibrés dans la descendance (conseil génétique).
- Fréquent dans beaucoup de tumeurs solides et de lymphomes (15).

D-3 techniques utilisées pour mettre en évidence les anomalies Chromosomiques.

- Le caryotype :

Réalisé de la manière suivante :

- ⇒ Prélèvement du sang veineux sur tubes héparinés en respectant les conditions d'asepsie
- ⇒ Mise en culture pendant 72 heures à 37°C en présence de phytohémagglutinine
- ⇒ Blocage des mitoses en métaphase par la colchicine
- ⇒ Lyse des cellules bloquées en métaphase via la création d'un choc osmotique
- ⇒ 3 Fixations et étalement sur lames
- ⇒ Coloration au Giemsa donnant un aspect rose violacé à peu près homogène sur toute la longueur, chose insuffisante car elle ne permet de distinguer un chromosome de l'autre que par la taille et leur forme. Ainsi pour reconnaître spécifiquement chaque paire chromosomique, on utilise donc des techniques de marquage particulières qui permettent d'obtenir une coloration inhomogène des chromosomes par le Giemsa et l'apparition des bandes. Il y a 2 principales techniques de marquage utilisées en routine:

+ Traitement des chromosomes par la trypsine pour l'obtention des bandes G.

+ Traitement à la chaleur pour l'obtention des bandes R

- ⇒ Observation au photo microscope (16).

Un caryotype standard à une résolution de 300 à 550 bandes. certaines techniques, dites de haute résolution, permettent d'augmenter le nombre de bandes visualisées en bloquant les chromosomes au tout début de leur condensation (prométaphase), on peut ainsi obtenir 800 ou même 1000 bandes, de réalisation et d'interprétation plus délicate que le caryotype standard, mais permettent la mise en évidence d'anomalies de taille beaucoup plus réduite.

Les chromosomes sont classés par ordre de grandeur décroissant, le plus grand portant le numéro 1 et le plus petit portant le numéro 22 ; la reconnaissance de chacun d'eux est basée sur la longueur relative ($L = \text{longueur de l'élément étudié} / \text{longueur totale}$) d'une part et, sur la position du centromère d'autre part ($I_c = \text{longueur du bras court} / \text{longueur totale de l'élément}$)(17).

A l'intérieur de chaque groupe, les chromosomes sont rangés par ordre de taille décroissante.

Les deux chromosomes sexuels conservent leur appellation littérale classique, X et Y.

Le document de Denver définit 7 groupes de chromosomes :

- **Le groupe A ou groupe (1-3) :**

Grands chromosomes à centromère presque médian ; les trois chromosomes se distinguent facilement par leur taille et par la position du centromère.

- **Le groupe B ou groupe (4-5) :**

Grands chromosomes à centromère distal, ces deux chromosomes sont faciles à distinguer mais le chromosome 4 est légèrement plus grand.

- **Le groupe C ou groupe (6-12) :**

Chromosomes de taille moyenne à centromère sub-médian. Le chromosome X ressemble aux plus longs chromosomes de ce groupe, spécialement le chromosome 6 dont il se distingue difficilement.

- **Le groupe D ou groupe (13-15) :**

Chromosomes de taille moyenne à centromère presque terminal (chromosomes acrocentriques).

Le chromosome 13 a des satellites proéminents sur le bras court. Le chromosome 14 a de petits satellites. Le chromosome 15 n'en a presque pas.

- **Le groupe E ou groupe (16-18) :**

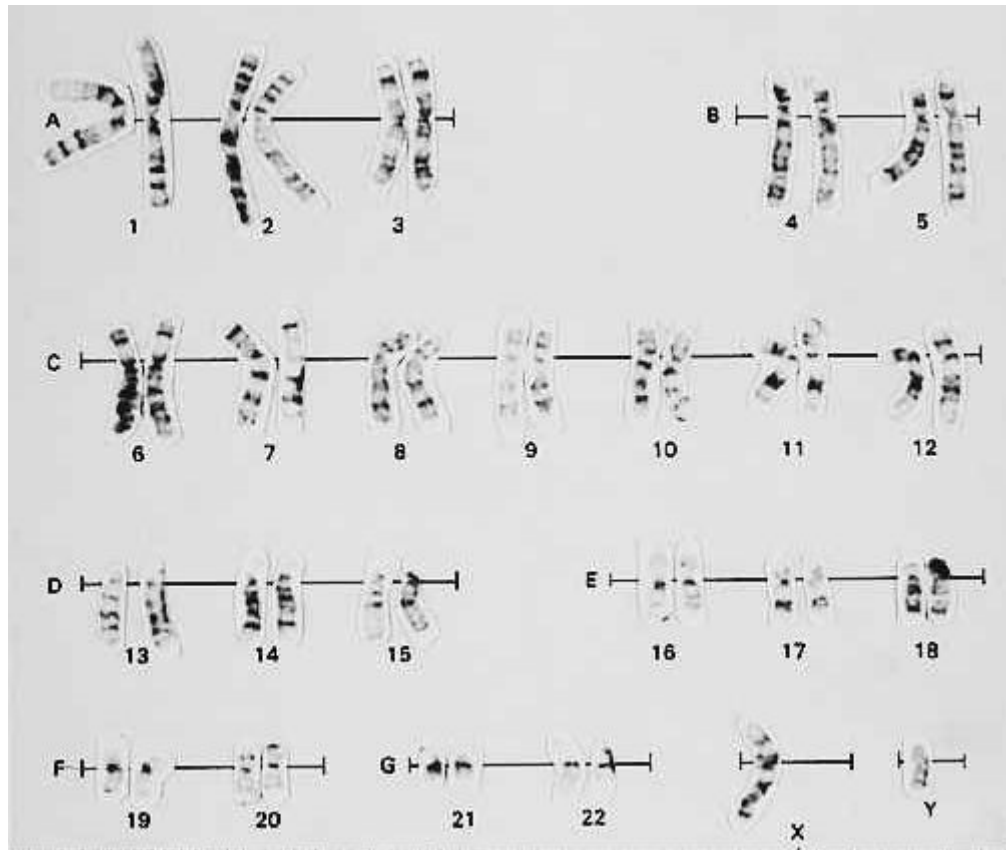
Chromosomes petits à centromère presque médian ou sub-médian.

- **Le groupe F ou groupe (19-20) :**

Petits chromosomes à centromère quasi-médian.

- Le groupe G ou groupe (21-22) :

Très petits chromosomes acrocentriques. Le chromosome 21 possède un satellite sur le bras court. Le chromosome Y ressemble à ces chromosomes.



Caryotype normal a 46chromosomes

(18)

- Autres techniques :

Basés sur l'utilisation de la spécificité de l'appariement base à base de la molécule d'ADN pour identifier précisément un chromosome entier ou même un simple fragment.

↳ Hybridation in-situ avec des sondes fluorescentes (FISH : fluorescent in situ hybridation)

La cytogénétique moléculaire est née de la rencontre de la biologie moléculaire et de la cytogénétique conventionnelle, elle se situe à une échelle de résolution intermédiaire entre ces deux disciplines ([figure 1](#)). Cet outil a permis de couvrir en partie un champ d'études inexploité jusque là, en comblant l'intervalle qui existe d'une part entre la biologie moléculaire (quelques centaines de Kb) et d'autre part le pouvoir de résolution de la cytogénétique (environ 2 à 5 Mb). La cytogénétique moléculaire d'apparition relativement récente dont l'outil principal est l'Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) sur préparation chromosomique a révolutionné l'approche traditionnelle de la cytogénétique. Le pouvoir de résolution de la FISH (dans certaines conditions moins de 1Kb) permet une analyse fine de la structure des chromosomes. Les applications en sont multiples tant en recherche (cartographie physique, hybridation croisée inter-espèce...) qu'en diagnostic (caractérisation ou détection d'un remaniement chromosomique de petite taille...). Les laboratoires de cytogénétique utilisent actuellement de manière courante ces nouvelles méthodes devenues indispensables en complément de la cytogénétique classique pour les caryotypes constitutionnels (pré et postnatals) et sur tumeurs pour les anomalies chromosomiques acquises.

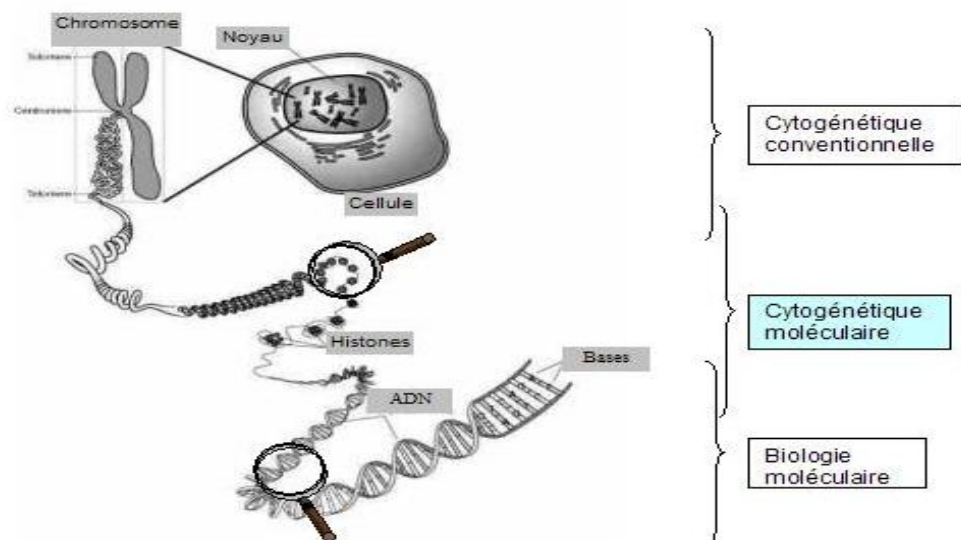


Figure 1 : Représentation schématique du génome humain à différentes échelles. Notez les zones de chevauchement entre les différentes techniques d'études du génome.

- Principe :

Le principe général de la FISH est illustré par la figure 2. Les techniques d'hybridation in situ sont fondées sur la propriété de réassociation spécifique des acides nucléiques. Une sonde dénaturée (ADN simple brin marqué) en solution peut s'hybrider spécifiquement avec sa séquence cible (préparation chromosomique dénaturée) grâce à la complémentarité des bases nucléotidiques. La sonde s'apparie par des liaisons hydrogène établies selon les critères de Watson et Crick. Les hybrides infidèles et les molécules de sonde non hybridées sont éliminés par lavages, puis les hybrides spécifiques sont révélés, en général par immunodétection et enfin l'observation s'effectue grâce à un microscope à épifluorescence. L'introduction de marqueurs non radioactifs a permis de s'affranchir de la lourdeur des techniques utilisant des radio-isotopes réservés aux laboratoires de recherche. De nombreuses améliorations ont permis d'obtenir une qualité et une reproductibilité remarquable (sondes clonées, amélioration des solutions d'hybridation...). Son utilisation pratique est relativement facile et rapide.

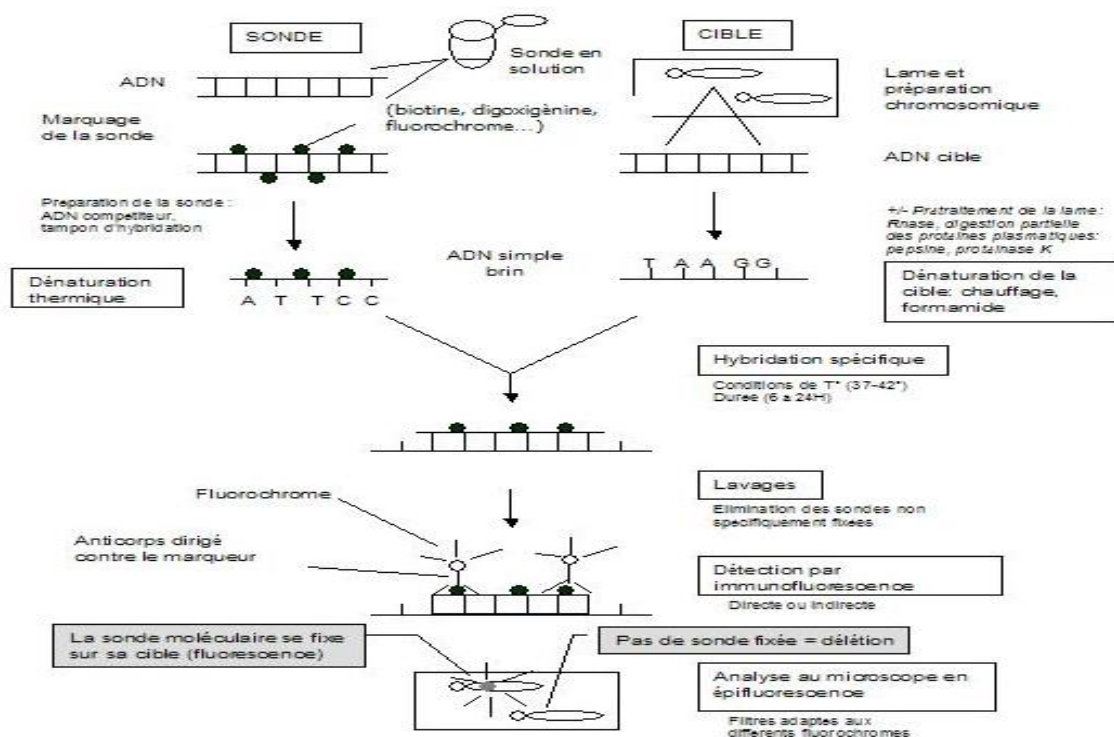


Figure 2 : Principe de la FISH : les différentes étapes sur préparation chromosomique sont indiquées schématiquement. Exemple d'une sonde spécifique de la région proximale d'un chromosome acrocentrique. Le résultat indique la perte du locus testé sur l'un des chromosomes homologues.

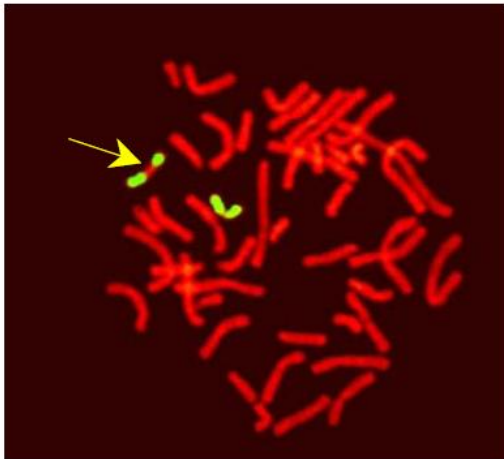
a- Diversité des sondes (planche 1)

De nombreuses sondes sont actuellement disponibles et commercialisées, elles sont principalement de 4 types :

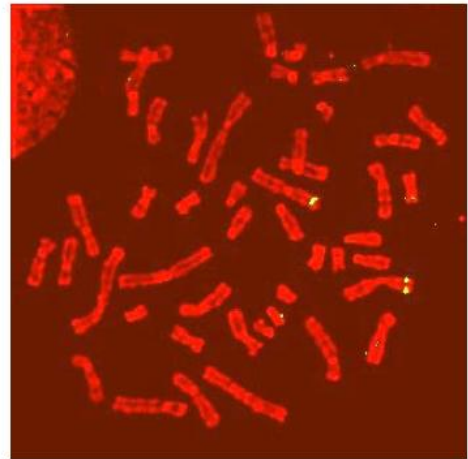
- ✓ Peinture chromosomique (spécifique d'un chromosome entier ; figure A et E)
- ✓ Locus spécifique (correspondant à un petit fragment chromosomique ; figures B et F)
- ✓ Télomérique (figure C)
- ✓ Centromérique (figure D)

En dehors d'applications particulières telle que l'HCG dont la sonde correspond à un génome entier, l'ADN est obtenu après clonage dans un vecteur ou par synthèse in vitro (tableau 1). Une méthode permet par diverses approches d'obtenir un caryotype "en couleur" grâce à l'utilisation de l'informatique et du traitement d'image : chaque chromosome est repéré par une combinaison spécifique de fluorochromes et donc une couleur qui lui est spécifique (Multi-FISH, Planche I, Figure E).

Planche 1 : Illustration de l'utilisation de différentes sondes moléculaires utilisées en FISH



A



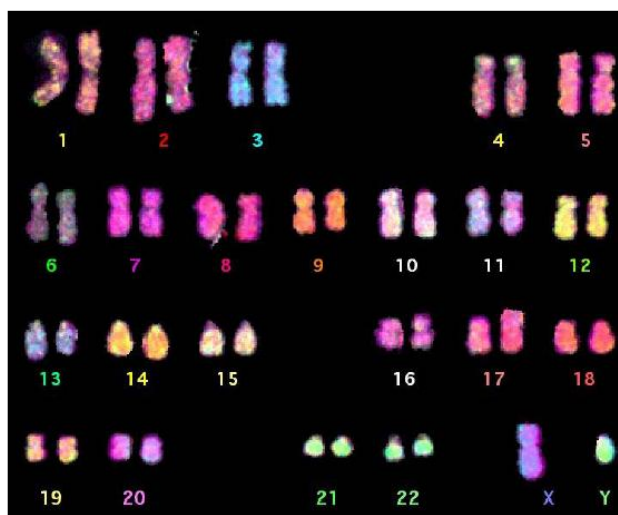
B



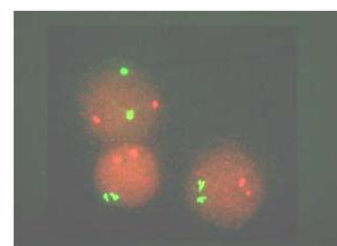
C



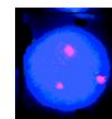
D



E



F1



F2

- **Figure A** : Peinture chromosomique sur métaphase normale du chromosome 16 (Biosys®), sonde marquée à la biotine détectée par immunofluorescence indirecte par l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC), contre colorant rouge : Iodure de Propidium (IP). Sur le chromosome indiqué par une flèche la partie centrale n'est pas couverte par la sonde, cette portion correspond à un polymorphisme (variant) de l'hétérochromatine constitutive de ce chromosome sur son bras long.

- **Figure B** : Sonde locus spécifique de la région 3p25 englobant le gène responsable de la maladie de Von Hippel-Lindau. Sonde marquée à la biotine détectée par immunofluorescence indirecte par la FITC, contre colorant : IP.

- **Figure C** : Sondes subtélomériques du chromosome 6 (Cytocell®), visualisation sur la même métaphase des deux extrémités du chromosome, marquage direct des sondes par FITC pour les bras courts, marquage direct par le rouge Texas pour les bras longs.

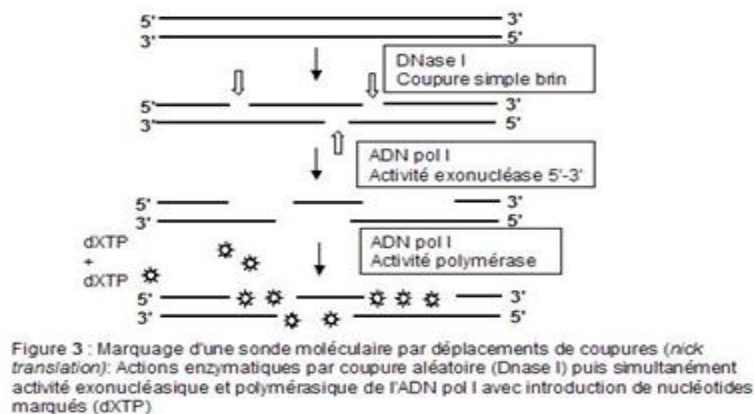
- **Figure D** : Sonde centromérique (α -satellite) des chromosomes 15 (Vysis®) sur une métaphase normale ; marquage direct avec un fluorochrome (FITC) modifié (« spectrum sreen »), contre colorant bleu : DAPI (4'-6-diamidino-2-phénylindole).

- **Figure E** : Caryotype "en couleur": Multi Fish (Vysis®) permettant grâce à la combinaison de 5 fluorochromes dans des proportions variées de visualiser une couleur spécifique pour chaque paire chromosomique.

- **Figures F** : Détection des aneuploïdies par des sondes locus spécifiques (13 et 21) sur préparations de noyaux interphasiques d'amniocytes non cultivés. (F1) Visualisation sur trois noyaux des signaux correspondant : en rouge au chromosome 21 en vert au chromosome 13 disomie 13 et 21. Marquage direct : FITC, rouge Texas, (Appligene®-Oncor®), contre colorant : IP. (F2) Visualisation sur un noyau interphasique de trois signaux correspondant à une sonde spécifique du chromosome 21 : l'analyse d'une cinquantaine de noyaux permet de confirmer la présence d'une trisomie 21 fœtale. Marquage direct d'une sonde localisée en 21q22.2 par "spectrum orange" (Vysis®), contre colorant : DAPI. (19).

b- Marquage des sondes

Pour permettre leur détection spécifique les sondes sont marquées soit par des procédés enzymatiques (figure 3) par introduction d'haptène (biotine, digoxigénine), soit par procédés chimiques. Actuellement de nombreux fournisseurs proposent des sondes directement marquées par des fluorochromes modifiés.



(19)

c- Préparation des cibles

Elle est habituellement identique à la cytogénétique classique : préparation de lames de chromosomes en métaphase ou prométaphase. Des préparations spécifiques particulières sont parfois employées : études en interphase, chromatine étirée, peignage moléculaire de l'ADN, coupes tissulaires...

d- Détection des sondes

- Détection par immunofluorescence :

Les sondes marquées par des haptènes sont révélées par immunoréaction grâce à des anticorps spécifiques couplés à des fluorochromes. Le montage peut comporter un seul anticorps (immunodétection directe, figure 2) ou plusieurs anticorps superposés pour amplifier le signal (immunodétection indirecte). La difficulté est ici d'obtenir un rapport signal/bruit satisfaisant avec un minimum de bruit de fond.

- Détection directe :

Les sondes étant directement fluorescentes, la détection ne nécessite pas d'amplification du signal ; son utilisation en est donc plus facile, plus rapide et moins parasitée par le bruit de fond

e- Analyse au microscope

La FISH nécessite un microscope à épifluorescence équipé de filtres appropriés aux nombreux fluorochromes disponibles : isothiocyanate de fluorescéine (vert-jaune), rouge Texas, rhodamine (rouge), coumarine (bleu)...

Les molécules émettent une lumière lorsqu'elles sont excitées par une longueur d'onde appropriée. Des filtres sont disponibles avec plusieurs bandes passantes permettant de détecter plusieurs couleurs durant la même observation (planche I, figure F1: double bande passante, figure F2 : triple bande). L'observation de couleurs difficilement perceptibles par l'œil humain (cyanine, rouge sombre) ou la distinction de combinaisons nombreuses couleurs (Multi-FISH, planche 1 figure E) bénéficient indéniablement de l'avantage des caméras numériques de capture couplées au microscope. Il en est de même des logiciels adaptés au traitement de l'image (19).

Remarque : La Fish ne permet pas de distinguer une trisomie 21 libre (accidentelle) d'une trisomie 21 par translocation robertsonienne comportant, lorsqu'elle est héritée, un risque de récurrence élevé (20).

Caryotype spectral (technique SKY : spectral karyotype) :

Le caryotype spectral (SKY = spectral karyotype) est une technique récente permettant d'identifier les chromosomes d'un individu grâce aux différences qu'ils présentent dans leur structure (ADN).

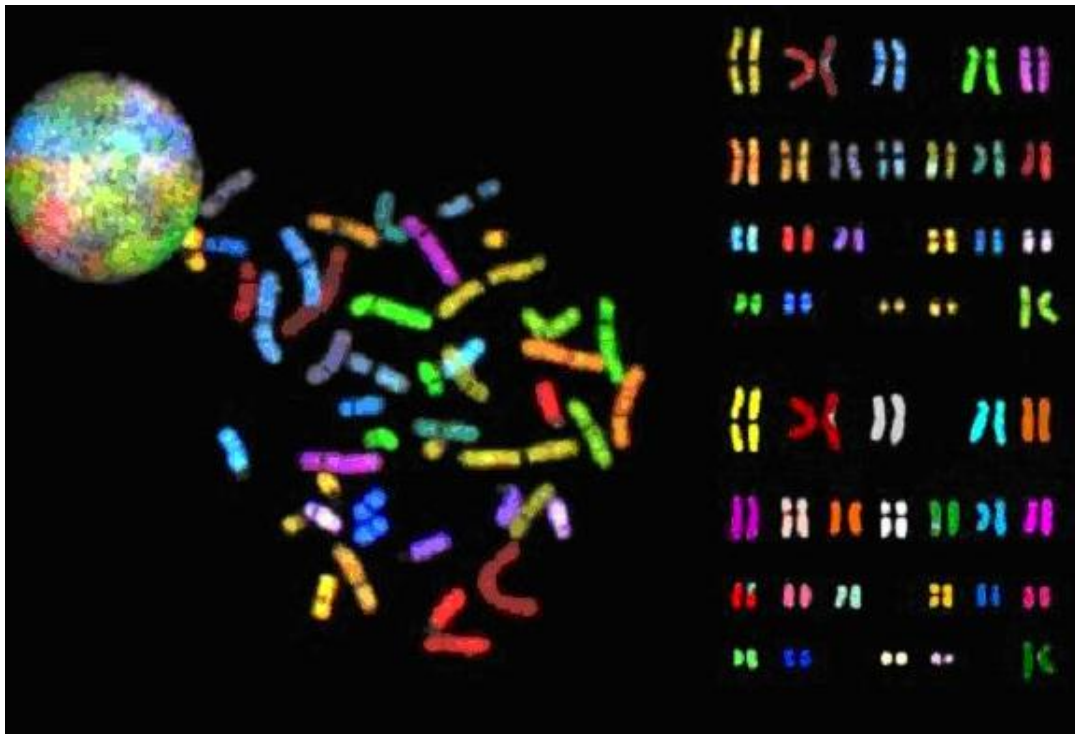
On utilise pour cela des sondes composées de séquences d'ADN capables de se fixer sur ces chromosomes en des endroits spécifiques de chacun d'eux.

Ces sondes moléculaires sont porteuses d'un fluorochrome, c'est-à-dire d'une substance capable d'émettre un rayonnement (ou spectre) visible à l'aide d'un microscope spécial (microscope à fluorescence).

Si les différentes sondes capables de se fixer sur un même chromosome portent le même fluorochrome (par exemple un fluorochrome vert), alors le chromosome entier apparaîtra globalement vert.

Cette technique s'inspire de la technique FISH (fluorescent in situ hybridization) dans laquelle les composants d'une cellule sont spécifiquement « colorés » grâce à l'accrochage (hybridation) d'une molécule (un anticorps par exemple) fluorescente.

La technique du caryotype spectral est beaucoup utilisée en clinique pour dépister des réarrangements entre chromosomes (cassure d'un chromosome suivie de sa fixation à un autre chromosome).



Caryotype spectral d'une femme

Source : http://www.willtek.com.cn/P_ASI_technical.htm

(21)

PCR fluorescente quantitative :

Principe de la PCR fluorescente quantitative

La PCR fluorescente quantitative consiste à amplifier des séquences courtes et répétées d'ADN, les *shorts tandem repeats* (STRs). Ces courtes séquences répétées sont polymorphiques (variable d'un sujet à un autre sur un même locus chromosomique) et stables. Elles peuvent être des tri-, tétra- ou pentanucléotides (répétitions de trois, quatre ou cinq nucléotides ; par exemple, CAG CAG CAG . . . séquence nucléotidique [CAG] répétée trois fois, (Fig. 2).

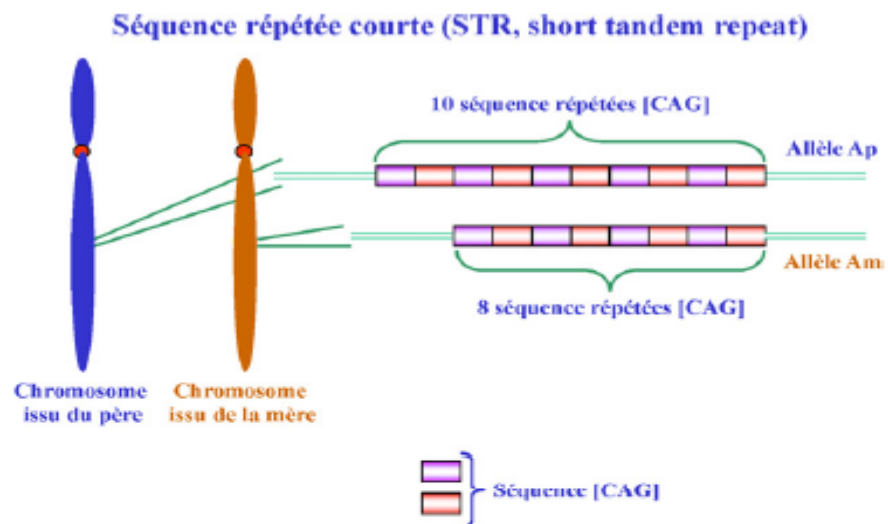


Figure 2 Schéma illustrant l'exemple d'un STR.

Les STRs sont des séquences courtes répétées. Chaque parent transmet normalement un chromosome à son enfant. Les STRs sont des séquences hautement polymorphiques. Leur taille varie d'un sujet à l'autre. Dans cet exemple, un trinucéotide CAG présent sur le chromosome 21 issu de chacun des parents est présent en huit exemplaires pour celui issu de la mère (allèle Am) et en dix exemplaires pour celui issu du père (allèle Ap). Dans une recherche de trisomie 21, l'amplification de la région contenant le STR par PCR permettra de déterminer l'existence ou non d'une trisomie 21.

Les allèles quantifiés à l'aide de ces marqueurs représentent le nombre de copies des chromosomes analysés pour chaque échantillon (Fig. 3). L'ADN extrait de l'échantillon (liquide amniotique contenant les cellules fœtales ou les cellules issues des villosités chorales) est amplifié par PCR à l'aide d'amorces dont une est marquée par un fluorophore. L'échantillon amplifié est le plus souvent déposé dans un automate de séquence où, après migration par électrophorèse capillaire, les pics de fluorescence sont mesurés (hauteur ou surface du pic) et analysés à l'aide de logiciels spécifiques. Chaque pic correspond chez un sujet normal à un allèle (présent sur chaque chromosome issu respectivement du père et de la mère du fœtus étudié). Chaque allèle a en effet une taille différente s'il est polymorphique ; par exemple, le chromosome issu du père aura au locus considéré une répétition de trois [CAG] et celui hérité de la mère une répétition de cinq [CAG] : 6 pb sépareront les deux allèles. Le logiciel peut mesurer la surface ou la hauteur du pic qui doit être quasiment identique pour les deux allèles d'un même chromosome issu de chaque parent.

Si le sujet est trisomique, deux types d'anomalies peuvent être observés. Soit un allèle supplémentaire est présent (par exemple six répétitions de [CAG]) : le sujet est tri-allélique (trois allèles, un de chaque parent et le troisième lié à la trisomie). Soit un des deux allèles a une surface ou une hauteur deux fois plus importante que l'autre allèle (il est présent en double exemplaire) : le sujet est di-allélique. En pratique, l'interprétation se fait de la manière suivante (Fig. 3) :

- pour un sujet di-allélique, on considère que le rapport des deux pics d'un même chromosome est normal si le rapport allèle plus court sur allèle plus grand est compris entre 0,8 et 1,4 ($0,8 < \text{ratio allèles court/long} < 1,4$) ;
- pour un sujet di-allélique, un rapport inférieur à 0,65 ou un rapport supérieur à 1,8 signifie que le sujet est trisomique ;
- dans certains cas, le sujet est mono-allélique pour le marqueur (même marqueur sur le chromosome issu du père et sur celui issu de la mère). Dans ce cas-là, il est impossible de donner une réponse sur l'existence ou non d'une trisomie. On dit que le marqueur est non informatif ;

- dans certains cas, le rapport des allèles est limite normal. Il est alors impossible de conclure. Certains proposent de refaire l'étude à l'aide d'autres marqueurs.

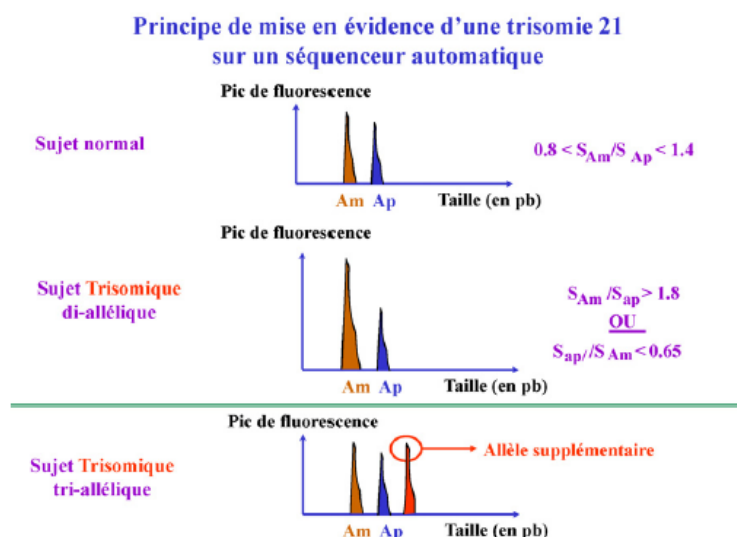


Figure 3 Principe d'interprétation d'une PCR pour recherche de trisomie 21.

Après PCR, les produits amplifiés migrent dans un gel capillaire sur un séquenceur automatique. À l'aide d'un logiciel adapté, la surface des pics (ou la hauteur) est mesurée et l'interprétation en fonction du profil observé permet de déduire l'existence ou non d'une trisomie 21. Un rapport compris entre 1,4 et 1,8 est considéré comme non informatif (non interprétable). La présence d'un seul marqueur (allèle à l'état homozygote) ne permet pas de conclure. Le marqueur est alors considéré non informatif. S_{Am} : surface du pic de l'allèle d'origine maternelle ; S_{Ap} : surface du pic de l'allèle d'origine paternel.

(22)

Comme précisé plus haut, des STRs hautement polymorphiques sont souvent utilisés. Certains auteurs préfèrent utiliser des marqueurs polymorphiques bi-alléliques, les SNPs. Ils sont beaucoup plus nombreux sur le génome et sont de plus en plus utilisés à la place des STRs. Les SNPs représentent un variant allélique a priori non pathologique d'un seul nucléotide au même locus d'un chromosome. Par exemple, à la cent cinquante-huitième position d'un ADN génomique, le nucléotide peut être un dATP (base A) ou un dGTP (base G) à l'état homozygote (A/A ou G/G) ou hétérozygote (A/G). Les SNPs sont par exemple utilisés dans la technique MLPA, technique alternative à la PCR quantitative fluorescente. La technique consiste en la réalisation simultanée de 41 réactions de PCR qui comprennent huit amplifications au niveau des chromosomes 13, 18, 21 et X, et 4 au niveau du chromosome Y.

Cinq réactions d'amplifications témoins sont également réalisées. Les amorces sont choisies de telle sorte que les produits PCR soient de tailles différentes, identifiables après électrophorèse capillaire.

Les fragments amplifiés sont analysés par électrophorèse capillaire sur un Applied Biosystem 310. La quantité de fragment PCR obtenu permet de déterminer une addition ou une délétion chromosomique (22).

Une étude faite en 2008 sur 400 liquides amniotiques ou villosités chorales, prélevés chez des femmes enceintes présentant un risque élevé d'aneuploïdies, qui a montré la fiabilité de la biologie moléculaire dans la recherche rapide des anomalies fréquentes touchant les autosomes 13, 18 et 21 et les chromosomes sexuels. Par rapport au caryotype classique, les techniques de biologie moléculaire ont l'avantage de ne pas nécessiter de culture cellulaire, ce qui permet d'obtenir un résultat rapide, pourraient également, dans certains cas, remplacer le caryotype fœtal (22).

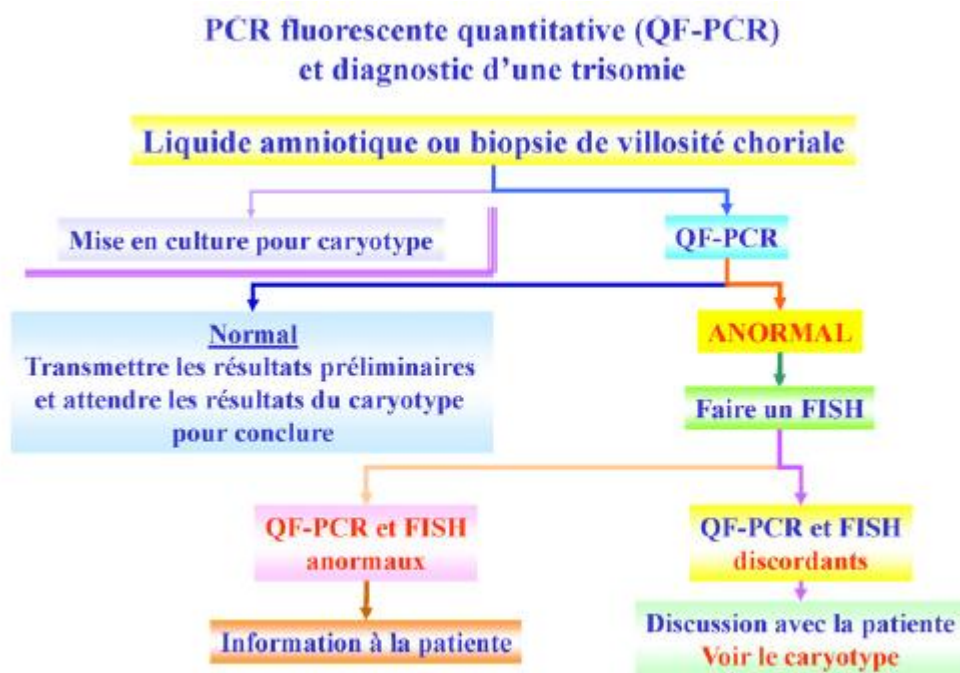


Figure 4 Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de la trisomie 21 [10].

En France, dans le cadre des examens biologiques, les indications légales déjà exposées n'évoquent à ce jour que le caryotype et les marqueurs sériques.

La biologie moléculaire n'y est pas mentionnée. Étant donné la fiabilité de cette méthode à la fois simple, rapide (délai < 48 heures), demandant peu de travail (par opposition à la lourdeur technique du FISH par exemple), peu coûteuse, validée et encadrée par un contrôle de qualité, de nombreux pays étrangers ont inclus cette technique en complément du caryotype notamment et comme alternative à la technique FISH (Fig. 4). Par ailleurs, devant la rapidité du rendu de résultat, comme l'ont souligné les auteurs anglo-saxons, la biologie moléculaire permet de soulager un grand nombre de patients dont l'angoisse générée par un examen de diagnostic prénatal est importante.

Certains laboratoires en France réalisent ces tests dits rapides mais ne donnent pas les résultats à la patiente. Des progrès sont donc encore à faire, afin de légaliser cette technique complémentaire du caryotype et de la technique FISH. Le rapport HAS (haut autorité de santé) 2007 ne la recommande pas en routine (23).

- Les principales indications :

↳ Indications du caryotype :

❖ **En période périnatale :**

- **Chez un enfant mort-né :**

Caryotype sur fibroblastes (ou cordon, poumon, muscle) lorsque l'étiologie est inconnue ou lorsqu'une anomalie chromosomique est suspectée (en particulier syndrome dysmorphique et/ou anomalies viscérales); accompagné d'un bilan anatomopathologique complet (Foeto-pathologie).

❖ **En période néo-natale :**

- **devant toute association :**

syndrome dysmorphique et/ou malformation(s) et/ou retard psychomoteur, sauf si une autre cause est avérée (embryopathies tératogène ou d'origine génique).

- **devant une ambiguïté sexuelle:** Pseudo hermaphrodismes :

- Masculin (caryotype variable: XY, XY/XO, etc...)

- Féminin (caryotype normal 46,XX).

- Dysgénésie gonadique: (caryotype variable: XY, XY/XO, XX/XY, XX/XXX/XO, etc...).

- Hermaphrodisme vrai: (caryotype variable: XX, XY, XY/XO, XX/XY, etc...).

L'histologie des gonades étant l'examen qui apportera le diagnostic entre ces divers syndromes, le caryotype n'est qu'un des éléments entrant en ligne de compte dans le "choix" du sexe de l'enfant.

❖ Pendant l'enfance et l'adolescence, devant :

- un retard psychomoteur (X fra; Klinefelter...).
- une dysmorphie avec éventuellement malformations viscérales non détectées en période néo-natale.
- un retard statural inexpliqué (Turner).
- un hypogonadisme (Klinefelter; Turner).
- une fille atteinte d'une maladie récessive liée à l'X (Turner; testicule féminisant).

❖ A l'âge adulte :

- couple ayant un enfant porteur d'une aberration chromosomique.
- bilan de stérilité après élimination de causes gynécologiques ou endocriniennes (Klinefelter; Turner; testicule féminisant).
- Fausses couches spontanées à répétition: à partir de la 3e fausse couche, le caryotype du couple est nécessaire et peut diagnostiquer une translocation équilibrée; caryotype du fœtus très souhaitable.

❖ Chez le fœtus :

- tissus: cellules amniotiques par amniocentèse, villosités chorales, lymphocytes par cordocentèse
- indications:
 - âge maternel avancé
 - grossesse antérieure avec anomalie chromosomique
 - mortinaissance antérieure avec anomalie chromosomique
 - remaniement chromosomique équilibré (translocation, inversion, ...) ou non (marqueur, mosaïque, aneuploïdie sexuelle) chez un des parents
 - dépistage maternel sérique anormal
 - anomalie fœtale décelée à l'échographique
 - possibilité d'un syndrome d'instabilité chromosomique
 - confirmation de mosaïcisme fœtal décelé lors d'un premier examen
 - examen qui n'est pas sans risque (1 % de fausses couches).

❖ Maladies acquises - cancérologie :

- anomalies acquises (sur les cellules tumorales) du caryotype alors que le caryotype constitutionnel reste normal (note: bien que les maladies néoplasiques sont considérées comme acquises, certaines ont une composante héréditaire;
- ces anomalies sont caractéristiques voire pathognomoniques dans les leucémies et les sarcomes ((t(9;22) dans la leucémie myéloïde chronique, t(3;13)(q35;q14) dans le rhabdosarcome alvéolaire). Elles signent alors le diagnostic, et définissent le pronostic. Ces anomalies sont au contraire multiples et souvent encore peu indicatives dans la plupart des tumeurs solides.
- implication des oncogènes (ABL en 9q34, MLL en 11q23, ETV6 en 12p13, AML1 en 21q22 ...), et/ou des gènes suppresseurs de tumeur (Rb en 13q14, P53 en 17p13 ...). - au diagnostic
- Tissus: lymphocytes sanguins, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, tumeurs solides, épanchements.
- Indications:
 - au diagnostic
 - suivi de l'évolution: disparition du clone sous traitement et/ou en rémission, rechute, acutisation (24).

🔗 Principales applications de l'hybridation in situ (FISH) :

- Dénombrement de chromosomes : mise en évidence d'anomalies de nombres des chromosomes, homogène ou en mosaïque.
- Identification de l'origine d'un fragment chromosomique : chromosomes marqueurs, supplémentaire d'origine inconnue sur un chromosome, remaniement complexe ou de petite taille.
- Mise en évidence des microdélétions ou vues par le caryotype standard.
- Dans notre cas cette technique trouve tout son intérêt dans la translocation réciproque.

🔗 Les applications de la PCR :

La PCR a de multiples applications dans tous domaines des sciences de la vie.

- Détection d'une séquence spécifique d'ADN.
- Détection d'une variation de séquences.
- Analyse d'un nombre élevé de cellules.

E- Le diagnostic

E-1-le diagnostic positif :

E-1-1- le diagnostic postnatal :

Le fœtus atteint d'une trisomie 21 par translocation présente, avec les mêmes moyens diagnostics, les mêmes anomalies d'un enfant atteint de trisomie 21 complet (libre) (25).

Le dépistage de la trisomie 21 à la naissance se fera sur l'aspect morphologique externe particulier des trisomiques 21, quelque soit le mécanisme de la trisomie, sur des anomalies de l'auscultation cardiaque, sur l'apparition de complications liées au syndrome malformatif et/ou sur l'existence d'un retard mental (26).

1-syndrome dysmorphique :

Qui comprend :

- Un petit crâne, l'occiput plat.
- il existe une brachycéphalie.
- l'aspect de la nuque, courte, plate et large, avec un excès de peau, est un élément de grande valeur diagnostique chez un nouveau-né (surtout vu de dos ou de 3/4 arrière).
- le visage est rond et plat.
- les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors, marquées par un épicanthus interne (repli cutané semi circulaire croisant verticalement le canthus interne), donnant un faux aspect d'hypertélorisme; la mise en évidence, surtout sur les iris clairs, de taches de Brushfield (petites taches blanchâtres rondes, un peu irrégulières, formant une couronne) est presque pathognomonique. Un strabisme et une blépharite sont fréquents, cataracte 10%.
- la racine du nez est plate; le nez est court, les orifices narinaux ouverts vers l'avant.

- les oreilles sont petites et rondes, marquées par un repli du bord supérieur, un lobe petit et adhérent et une racine de l'hélix qui traverse complètement la conque.
- la bouche est petite, les lèvres épaisses, volontiers fendillées. La langue est souvent grosse, protruse, siège d'une glossite exfoliatrice.
- l'abdomen est large et proéminent, hypotonique en "ventre de batracien", avec un diastasis des droits, les hernies ombilicales sont fréquentes et la distance inter-mamelonnaire est diminuée.
- le bassin est petit.
- au niveau des membres :
 - ✓ la main est large, les doigts sont courts, surtout le cinquième et le pouce. Il existe souvent une brachymésophalangie et une clinodactylie du cinquième doigt très caractéristiques, avec parfois un seul pli de flexion.
 - ✓ l'étude des dermatoglyphes montre une fréquence accrue d'aspects habituellement rares: pli palmaire transverse uni ou bilatéral, triradiusaxial en "t", boucle cubitale hypothénarienne, boucles digitales nombreuses.
 - ✓ le pied est large, petit et plat; les orteils sont courts et les deux premiers sont trop espacés.
- les organes génitaux sont normaux.
- la peau est sèche(26).



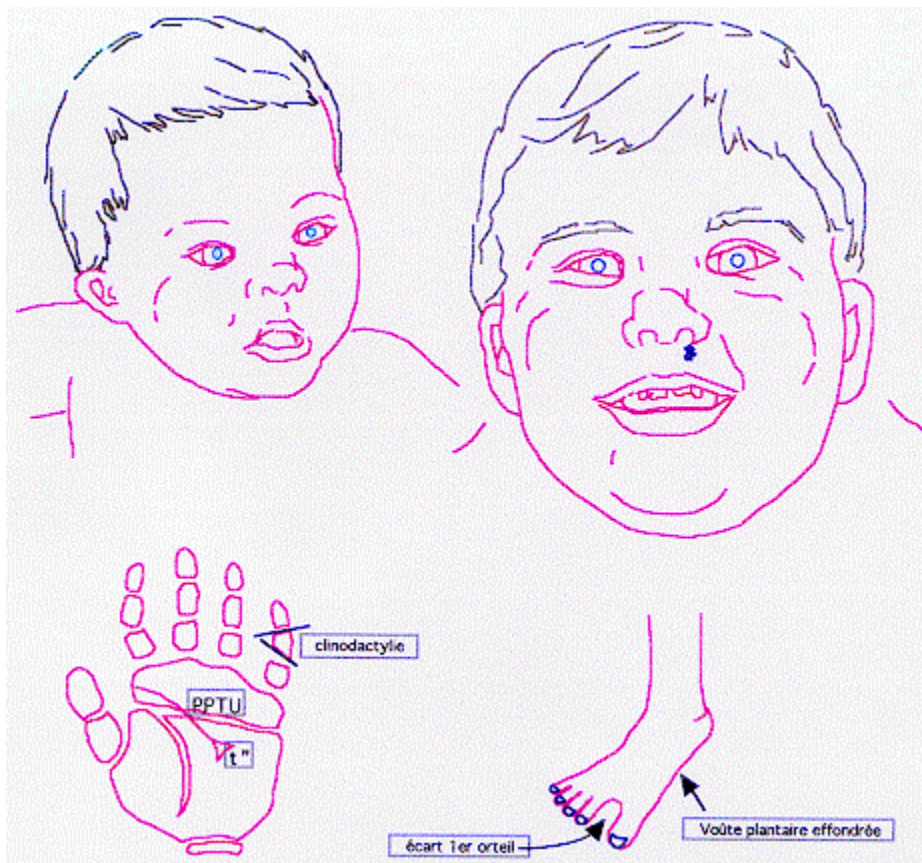
Fig 6.4a Dysmorphie faciale typique de la trisomie 21 ; notez aussi l'hypotonie.



Fig 6.4b Pli palmaire transverse unique.



Fig. 6.4c Écart important entre les deux premiers orteils.



(27)

Dans notre étude les 3 cas ont été diagnostiqués en post natal par l'existence d'un syndrome dysmorphique faisant évoquer la trisomie 21.

2-le retard psychomoteur :

Toujours présent, l'encéphalopathie se traduit à la naissance par une hypotonie contrastant avec l'hypertonie physiologique du nouveau-né normal, et en remarque aussi une diminution du nombre de neurones avec diminution du nombre de synapse qui apparaît dès 4 mois.

Cette hypotonie est importante et généralisée, c'est un argument diagnostic lorsque la dysmorphie est douteuse, impressionnante jusqu'à l'âge de 6 mois. Après, elle diminue souvent, mais pas toujours complètement, induite aussi en partie par la perturbation de la maturation osseuse.

Les réflexes dits primitifs et les automatismes primitifs disparaissent plus tardivement chez l'enfant atteint de trisomie que chez l'enfant normal. *Cette disparition plus lente des réflexes signale et traduit les difficultés du développement physique et moteur des enfants atteints de trisomie 21 qui est due à un retard de maturation du système nerveux.*

Ainsi, dès les premiers jours, le développement physique et moteur de l'enfant est considérablement gêné et retardé par l'hypotonie et l'immaturité du système nerveux.

- o Station assise acquise entre 10 -12 mois
- o Marche à 2 ans.

Toutefois l'arriération mentale devient souvent plus évidente plus tard devant une acquisition très tardive du langage :

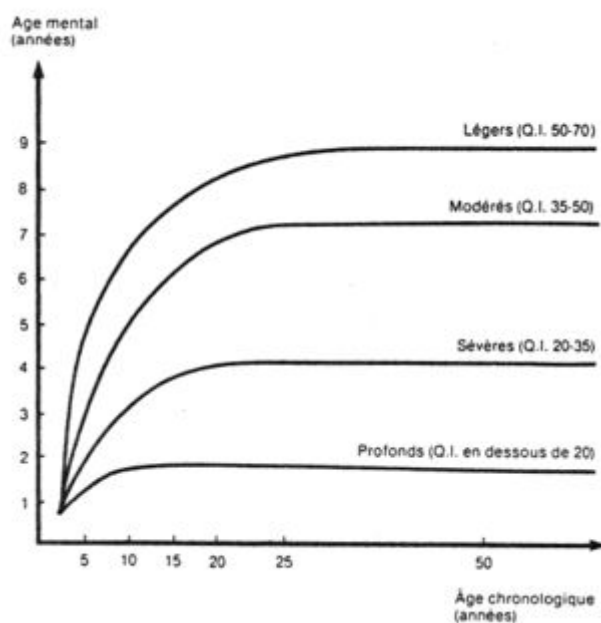
- o Premiers mots : 32 mois - 3 ans.

Examinons la perception, l'attention, la mémoire, les activités de catégorisation et de codage ainsi que les interventions du langage (à voix haute et puis, intérieur) dans l'organisation du comportement des enfants atteints de trisomie 21.

Il semble que ceux-ci soient défavorisés par rapport aux enfants normaux, même d'âge mental semblable, ainsi que par rapport aux autres catégories d'enfants retardés mentaux, sur le plan des fonctions sensorielles et perceptives, ainsi que sur celui de la vitesse perceptive.

Le QI moyen est de 40 – 60 avec une très grande disparité : 20 à 80. Le rapport de l'âge mental à l'âge réel (ou âge chronologique: A.C.) de l'enfant fournit le quotient intellectuel: $Q.I. = A.M. / A.C. \times 100$. On rapporte souvent une diminution de QI chez les enfants retardés (atteints de trisomie 21 y compris) au fur et à mesure qu'ils avancent en âge.

Lorsqu'on examine la courbe d'augmentation de l'âge mental en fonction de l'âge chronologique des sujets atteints de trisomie 21, on observe qu'elle comporte deux sections : une progression relativement rapide de l'âge mental entre 1 et 15 ans environ d'âge chronologique (cette rapidité est relative car la progression est beaucoup plus lente que chez des enfants normaux); une progression lente jusqu'à 30 ans environ, puis un plateau. Les courbes de progression de l'âge mental varient également quelque peu en fonction du Q.I., comme l'indique la figure ci-après :



(12)

Il est facile de comprendre que le Q.I. des enfants atteints de trisomie 21 et d'autres enfants retardés diminue avec l'augmentation en âge chronologique, en raison du fait que l'âge chronologique augmente proportionnellement plus vite que l'âge mental, alors le rapport entre ces deux âges, c'est-à-dire, le Q.I., diminue. Alors que chez les sujets normaux, par contre, les accroissements en âge chronologiques et en âge mental vont de pair jusqu'à la fin de la croissance mentale et le Q.I. reste constant, au moins théoriquement.

On notera cependant, que des tests plus récents, comme ceux de Wechsler (Wechsler Intelligence Scale for Children -WISC- et Wechsler Adult Intelligence Scale -WAIS-, traduits et largement utilisés en français), dérivent le quotient intellectuel directement des notes obtenues au test et ne passent donc pas par l'âge mental. On peut ainsi se faire une idée des capacités intellectuelles de l'enfant atteint de trisomie 21 en le comparant à un enfant normal plus jeune et de même âge mental, ou à peu près. Il y a par exemple, beaucoup de similitudes dans la façon dont un enfant normal de 5 ans et un enfant atteint de trisomie 21 de 10 ans, mais d'un âge mental de 5 ans, perçoivent les choses, s'en souviennent, parlent et raisonnent.

Cependant, l'enfant atteint de trisomie 21, plus âgé chronologiquement, aura accumulé plus d'expérience de vie, aura d'autres intérêts, d'autres obligations; il se comparera, au plan pratique de l'habillement, des loisirs et des sports qu'il pratique, à d'autres groupes de références que l'enfant normal plus jeune.

On ne croit plus aujourd'hui, comme c'était souvent le cas il y a quelques dizaines d'années, que le Q.I. reflète des capacités intellectuelles transmises héréditairement et fixées une fois pour toutes avant la naissance. Les capacités intellectuelles d'un individu sont en fait le résultat d'une interaction permanente entre les dispositions innées et les expériences personnelles et apprentissages faits tout au long de l'existence et, particulièrement, dans les années de jeunesse. Ces expériences et apprentissages dépendent largement des conditions dans lesquelles le sujet se développe. C'est pourquoi le développement intellectuel de l'enfant atteint de trisomie 21 dépend donc, pour une large mesure, de ses parents et de l'entourage, et de l'habileté de ceux-ci à lui créer un environnement stimulant. Il n'est sans doute pas exagéré de dire que le niveau de développement et de fonctionnement intellectuel ultime atteint par l'enfant peut être largement contrôlé par les parents, l'entourage, et les éducateurs.

Sans sous-estimer l'influence de la maturation, afin d'améliorer leurs capacités. le bébé atteint de trisomie aura donc besoin d'être stimulé, encouragé tout en respectant le rythme de ses journées, choisir les moments où il semble le plus réceptif, en tenant compte du stade de son évolution et le respecter, car sans éducation sensori-motrice, les acquisitions élémentaires se feront avec un retard plus important, entraînant un retard de l'éveil psychique et intellectuel. Nous savons, en effet, que dès la première enfance, l'éveil psychique est lié à l'activité motrice.

L'enfant atteint de trisomie 21, comme les autres enfants, est certes ce qu'il est au départ, mais aussi ce qu'on l'aide à devenir.

Au total un faible pourcentage aura l'apprentissage de la lecture et moins encore celui de l'écriture. Même si l'apprentissage est long, ce qui signifie qu'il faut adapter les apprentissages au rythme d'acquisition des connaissances de l'enfant, lui faciliter le travail, le stimuler fréquemment, et l'encourager. La plupart des enfants trisomiques sont pratiquement autonomes à l'âge de cinq ans avec un minimum d'aide. Au Royaume-Uni, une étude a montré que l'intégration à l'école maternelle et primaire leur permet de lire et d'écrire. Dans une classe traditionnelle, l'enfant est porté par la dynamique du groupe et le contact avec ses camarades l'aide à se construire. La scolarisation dans une classe ordinaire associée à un programme personnalisé (par exemple, prise en charge par un orthophoniste) permet d'obtenir des progrès considérables sur les plans du développement du langage et du comportement psychomoteur et scolaire de ces enfants.

La compréhension est souvent meilleure que l'expression permettant à l'enfant d'accéder à une éducation et de compenser en partie ses difficultés par une intelligence pratique. Ce sont surtout les facultés de raisonnement abstrait qui sont les plus touchées. Le langage est perturbé.

L'affectivité et la sociabilité sont très développées, la plupart des enfants trisomiques 21 ont un caractère doux, affectueux et attachant mais immature. Ils aiment jouer, mimer, ranger tous les objets, ils sont minutieux. (8-12-28-29).

3-les malformations :

Elles sont fréquentes.

❖ Malformations cardiaques : environ 40 % des cas.

- Canal atrioventriculaire : 42,8 %
- Communication inter ventriculaire : 35,7 %
- Canal artériel : 10 %
- Tétralogie de Fallot : 7,1 %
- Autre : 4,4 %

Elles doivent être recherchées systématiquement par échocardiographie en période néonatale car leur tolérance anormalement bonne, entraîne un retard au diagnostic. La mortalité est élevée.

❖ Malformations digestives :

- Sténose duodénale : 300 fois plus fréquente que dans la population générale et 1/3 des sténoses duodénales survient chez des enfants trisomiques 21.

Plus rarement :

- Malformations anorectales (imperforation)
- Pancréas annulaire
- Mégacôlon
- Prolapsus rectal

❖ Malformations ostéoarticulaires :

- Anomalies du bassin : l'angle acétabulaire est fermé, avec un toit du cotyle plat et horizontalisé, les ailes iliaques élargies en "oreille d'éléphant".
- Pieds bots, Scoliose, instabilité atlas-axis. (7) Celle-ci est retrouvée dans 16 - 17% des cas, le plus souvent, 14,5% de façon asymptomatique. Néanmoins dans 1,5 - 2% elle sera responsable d'une subluxation qui pourra nécessiter une correction chirurgicale.
- Au niveau des membres inférieurs, environ 50% des enfants présentent une certaine instabilité de la rotule. Cause de douleur cette instabilité peut s'accompagner de gonflement articulaire secondaire.
- Enfin, la majorité des enfants atteints de trisomie 21 gardent les pieds plats. Le plus souvent sans conséquence. Cette anomalie peut toutefois en raison des troubles statiques associés être responsable de douleurs (12).

Et autres ...

4-Evolution et complications :

Le pronostic vital est conditionné par l'existence de cardiopathies et de malformations digestives, la sensibilité aux infections et le risque accru de leucémies, 20 fois supérieur à celui de la population générale. L'amélioration de la prise en charge a permis actuellement à beaucoup de ces enfants d'atteindre l'âge adulte (9).

La dysmorphie faciale se modifie avec l'âge : le visage devient moins rond avec un aspect vieillot. La langue reste souvent protruse.

4.1. Les troubles hormonaux

4.1.1. Croissance

Dès la naissance la taille est inférieure aux normes. A 3 ans le retard est à -2DS et après la puberté, l'écart se creuse. La taille finale moyenne est de 155 cm chez l'homme, 145 cm chez la femme, soit environ -3,5DS. Les études de sécrétion de GH sont discordantes.

4.1.2. La thyroïde

Hypothyroïdie fréquente 1/140 (contre 1/4 000 dans la population générale). Son origine est auto-immune

4.1.3. Diabète

Le diabète est également auto-immun, insulino-dépendant, et de fréquence 4 fois supérieure à celle de la population générale.

4.1.4. Surcharge pondérale

Elle est fréquente et souvent modérée.

4.1.5. Puberté

Elle est normale mais retardée. Les femmes sont fertiles (importance de la contraception) et les hommes sont stériles.

4.1.6. Les désordres immunologiques

Le déficit touche à la fois l'immunité humorale (diminution des IgM) et l'immunité cellulaire (augmentation des lymphocytes T suppresseurs, diminution des lymphocytes T helper) favorisant ainsi les manifestations auto-immunes et les infections à micro-organismes intracellulaires. Il s'associe à ces désordres un déficit de la phagocytose et du chimiotactisme (infections bactériennes et mycosiques respiratoires et cutanées).

4.2. Fragilité aux traumatismes

L'hypotonie et l'hyperlaxité ligamentaire sont responsables d'entorses, de luxations et de fractures.

4.3. Démence précoce type ALZHEIMER :

Au-delà de 35 ans, un vieillissement précoce se manifeste chez tous les trisomiques 21. La régression intellectuelle est comparable à celle de la maladie d'Alzheimer tant sur le plan clinique qu'à l'examen anatomopathologique.

Deux types de lésions sont retrouvés :

- Les plaques séniles :
Ces plaques séniles sont formées par l'accumulation d'un peptide amyloïde (AP) qui provient du catabolisme d'une protéine (APP) dont le gène est situé sur le chromosome 21 et qui est surexprimé dans la Trisomie 21.
- La dégénérescence neurofibrillaire :
Elle est secondaire à une anomalie d'une protéine qui provoque une désorganisation du cytosquelette (8).

4.5. Les complications :

Pouvant modifier le pronostic vital :

4.5.1. Sensibilité aux infections

Par rapport à la population normale, les patients atteints de trisomie 21 présentent un risque élevé de maladies infectieuses. Certaines études indiquent d'ailleurs un risque 12 fois plus grand par rapport à un groupe normal. Cette plus grande sensibilité aux infections pourrait reposer sur des déficiences au niveau du système immunitaire, rien n'est cependant prouvé dans ce sens(12).

C'est surtout au niveau :

- ORL, pulmonaires (bronchiolites, pneumonies)
- Buccales (pyorrhées alvéolodentaires)
- Oculaire (blépharites)
- Mycoses cutanées

4.5.2. Leucémie

Les enfants trisomiques ont un risque de développer une leucémie dix à 20 fois supérieur par rapport à la population générale. Les leucémies surviennent précocement, dans les quatre premières années de vie, et se répartissent en 60 % de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et 40 % de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). La caractéristique des LAM chez l'enfant porteur d'une trisomie 21 est qu'il s'agit dans 60 % des cas d'une leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7).

Une leucémie transitoire de ce type, habituellement spontanément résolutive ce qui justifie le nom de « leucémie transitoire », aussi « congénitale » si détecté

dans les premiers 4 semaines de vie, avec abstention thérapeutiques en l'absence de complications vitale immédiates(30), est observée chez 10 % des nouveau-nés porteurs de trisomie, mais 20 % de ces enfants développent une LAM irréversible dans les quatre ans. L'histoire naturelle des LAM chez l'enfant atteint d'une trisomie 21 débute par une leucémie transitoire, une myélodysplasie puis une LAM7 (31) . Il s'avère en outre que la tolérance aux traitements chimiothérapiques est plus faible. Le pronostic s'avère également très différent; le taux de rémission est plus faible de même que la mortalité durant la période d'induction(12).

Le diagnostic de leucémie transitoire ou aiguë chez un fœtus porteur d'une trisomie 21 doit éveiller devant une hépatosplénomégalie hypoéchogène avec ou sans anasarque et associée à un bilan infectieux et immun négatifs (31).

4.5.3. Les complications neurologiques :

La trisomie 21 peut être associée à des complications neurologiques dont l'incidence est plus élevée que dans la population générale. L'âge d'apparition des 1^{er} symptômes varie entre 4 mois et 14 ans avec une moyenne de 4,5. Le sex- ratio est de 1,4(7garçons pour 5filles).les manifestations cliniques sont variables. Le syndrome de West reste le plus fréquent chez les patients trisomiques épileptiques, son traitement précoce et approprié rend son évolution favorable, la prévalence de l'épilepsie est plus élevée avec 2 pics de fréquence : chez le jeune enfant et plus encore chez le trisomique âgé (après 35ans). Elle varie selon les publications de 1-17% et peut atteindre 20% chez les adultes. L'hémiplégie brutale est la manifestation révélatrice habituelle des atteintes vasculaires qui sont souvent secondaire aux malformations cardiaques (canal auriculoventriculaire, shunt D-G ou valvulopathie) par infarctus cérébraux, beaucoup plus rarement, secondaire à une instabilité atloïdo- axoïdienne ou l'hyperlaxité ligamentaire qui rend ces patients sujet à la luxation C1-C2, par lésion des artères vertébrales.

Au sein des accidents ischémiques, le syndrome de Moya-Moya ou Moyamoya-like est à redouter.

Le moindre signe d'alerte doit faire rechercher une atteinte vasculaire, d'où la nécessité d'un dépistage pour une meilleure prise en charge(32).

5- moyens diagnostic :

A coté de tous les examens biologiques et radiologiques, la cytogénétique est l'examen clé pour le diagnostic de la trisomie 21. Tout examen biologique ou radiologique peut être indiqué surtout pour le suivi des trisomiques depuis la naissance à l'âge adulte.

Plusieurs programme de médecine préventive ont été proposés par divers équipes, nous avons retenu le programme établi par A.RASORE-QUARINO et COLL (27) car il paraît le plus complet et le plus rigoureux quand à toutes les anomalies et dysfonctionnements que peut présenter le sujet trisomique 21.

Ce programme donne une idée sur les différents examens médicaux et paramédicaux dont devrait bénéficier le trisomique 21 de la naissance à l'âge adulte, tenant compte des problèmes les plus fréquents, responsable des complications les plus graves pendant toute la vie du trisomique.

a- bilan biologique :

Plusieurs examens biologiques peuvent être réalisés :

- A la naissance, il faut évaluer la fonction thyroïdienne par un dosage de la TSH : pour dépister l'apparition d'une hypothyroïdie.
Dosage de la vitamine A doit aussi être réalisé avec une numération formule sanguine pour le dépistage d'une anémie.
- Test hépatique et le dépistage d'un diabète dès la puberté.

b- bilan radiologique :

- A la naissance, il faut réaliser un électrocardiogramme, une radiographie du thorax et une échocardiographie.
- A 4ans, réaliser une radiographie de l'atlas-axis face et profil en flexion et en extension. Cet examen est à refaire en cas d'apparition de signe de compression tels qu'une fatigue, céphalées, incontinence urinaire et fécale, débilité progressive, changement dans le marche, hyper reflexie tendineuse ou encore une spasticité des extrémités .si une instabilité atlas-axis est mise en évidence, il faut lors proscrire toute activité sportive ou mouvements entrainant une surpression u niveau de la tête et du cou.

c- cytogénétique :

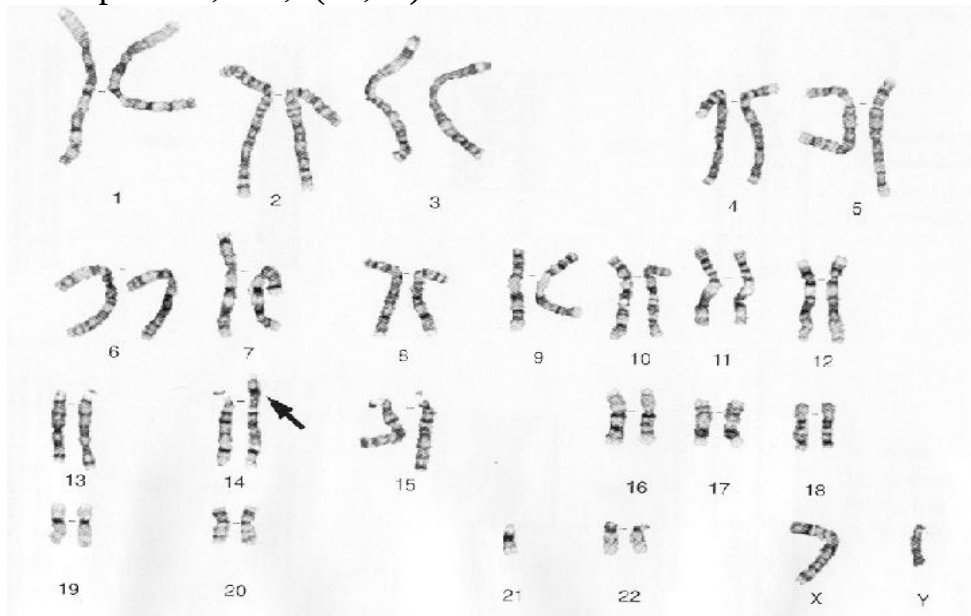
-Caryotype des sujets ayant une trisomie 21 par translocation : (caryotype à 46 chromosomes)

Nos 3 cas n'ont pas bénéficiés d'autres méthodes diagnostic. Le diagnostic a été posé grâce au caryotype standard établi en utilisant la technique en bandes G.

-Caryotype parental :

Indispensable en cas de trisomie 21 par translocation, qui est, soit normal soit l'un des parents et porteur d'une translocation équilibrée.

Exemple : 45, XY, t(14,21)



Caryotype du père: **45, XY, t (14;21)** (8).

Comme dans notre 3eme cas, la mère est porteuse d'une translocation équilibrée.

E-1-2-le diagnostic prénatal :

1-Introduction :

Pendant de nombreuses années, la seule stratégie de dépistage de la trisomie 21 était de proposer une biopsie de trophoblaste ou une amniocentèse pour caryotype à toutes les femmes considérées à risque par le seul critère que représente un âge maternel supérieur ou égal à 35 voire 38 ans au moment de la conception (risque estimé à terme : 1/250 et 1/100 respectivement). Cependant, cette stratégie de dépistage s'est avérée peu performante car 2/3 des enfants porteurs de trisomie 21 naissent de femmes de moins de 35 ans. C'est pourquoi d'autres stratégies de dépistage ont été développées, et notamment le dépistage par les marqueurs biochimiques dans le sérum maternel au cours des années 1980. Parallèlement à cette stratégie de dépistage par les marqueurs sériques, l'échographie du premier trimestre de la grossesse (entre 10 et 14 semaines d'aménorrhée [SA]), s'est révélée, dès le début des années 1990 être un test de dépistage de la trisomie 21 performant par la mesure de la clarté nucale : plus cette mesure est grande, plus le risque est important (33).

2-techniques :

↳ Echographie :

❖ Mesure de la clarté nucale :

• Définition :

Le terme de clarté nucale désigne l'espace liquidien normal sous-cutané de la région cervicodorsale supérieure des embryons et fœtus de 9 à 15 SA visualisé à l'échographie par une zone anéchogène, voire discrètement échogène (fig 1). Chez les fœtus normaux, l'épaisseur de la clarté augmente avec la longueur craniocaudale (LCC). En effet, dans une étude incluant 96 127 grossesses, Snijders et al et Nicolaide et al. Ont montré que pour une LCC de 45 mm, la médiane de la clarté nucale était de 1,2 mm, tandis que le 95° était à 2,1 mm. Les valeurs respectives pour une LCC de 84 mm étaient de 1,9 mm et 2,7 mm. Le terme d'hyperclarté nucale fait référence à une mesure au-delà du 95° percentile. Le 99° percentile se situe autour de 3,5 mm pour tout âge. La clarté nucale est un phénomène transitoire et régresse habituellement après 14 SA. En cas d'hyperclarté nucale, la régression spontanée de la zone anéchogène nucale est de bon pronostic, sans toutefois éliminer tout risque chromosomique.



Figure 1. Aspect échographique de la clarté nucale à 12 semaines d'aménorrhée.

(34)

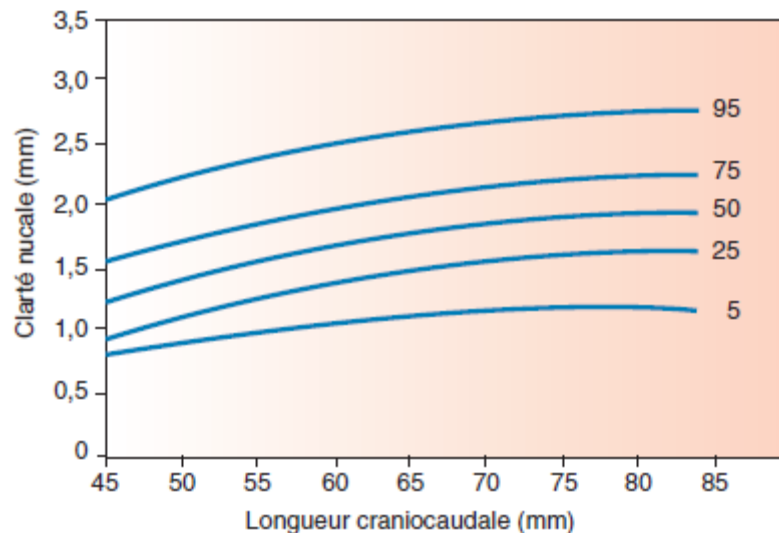


Figure 2. Clarté nucale en millimètres en fonction de l'âge gestationnel évalué par la longueur craniocaudale (mm) (d'après Nicolaides et al ^[3]).

(34)

- Mesure :

Période de mesure : l'âge gestationnel optimal pour la mesure de la clarté nucale se situe entre 11 et 13SA plus 6 jours. La LCC minimale pour la mesure est de 45mm et la LCC maximale est de 84 mm.

Les raisons d'utiliser de telles limites sont les suivantes : l'ensemble des courbes permettant un calcul de risque a été réalisé pour cet intervalle. Par ailleurs, le taux de réussite de la mesure est de 98% à 100% entre 10 et 13SA. Elle diminue à 90% à 14SA, du fait de la position fœtale qui est plus souvent verticale et augmente la difficulté à obtenir une image adéquate.

Méthode de mesure : la mesure de la clarté nucale dans le cadre d'un dépistage organisé ne se conçoit que par des opérateurs entraînés adhérents à une technique standardisée et utilisant un matériel adapté



Figure 4. Fœtus de 12 semaines d'aménorrhée. Coupe sagittale stricte, fœtus occupant les trois quarts de l'écran, en position neutre.

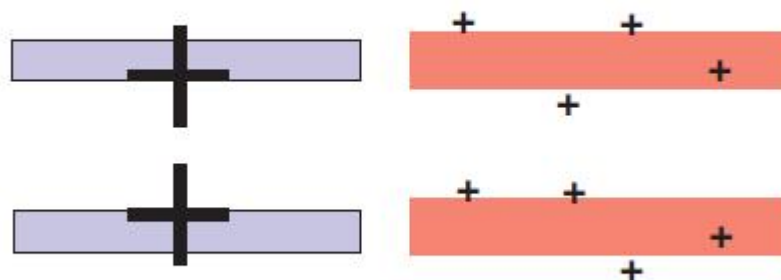


Figure 5. Positionnement des *calipers* pour la mesure de la clarté nucale. À gauche, positionnement correct. À droite, toutes les positions des *calipers* sont incorrectes.

(34)

L'échographie doit fonctionner avec des sondes hautes résolutions et la possibilité d'une fonction « vidéo-loop ». Les calipers doivent permettre une mesure à une décimale près. Les résultats obtenus avec la voie abdominales et la voie vaginale sont identiques, mais l'utilisation d'une sonde vaginale permet une meilleure reproductibilité.

Pour réaliser la mesure, une coupe sagittale stricte du fœtus doit être obtenus (la même que pour la mesure de LCC) est l'image doit être agrandie de sorte que le fœtus occupe les trois quart de l'écran (fig4). Le gain sur l'image agrandie doit être abaissé au maximum afin d'éviter les erreurs de position de calipers sur une ligne floue qui pourraient causer une sous-estimation de la mesure. L'incidence des ultrasons doit être la plus perpendiculaire possible à la surface de la région

nucale. Lorsque le fœtus est dos en arrière et repose sur la membrane amniotique non encore accolée, l'espace anéchogène entre membrane amniotique et membrane chorionique constitue un piège en mimant la clarté nucale. Tant que le fœtus est immobile, il est parfois impossible de différencier la surface du dos fœtal et la membrane amniotique. En revanche, le changement spontané de position du fœtus permet immédiatement de la distinguer. Prolonger l'examen échographique pour observer ce changement de position, demander à la mère de tousser ou effectuer une pression sur l'abdomen maternel peut s'avérer nécessaire. Enfin, la nuque doit être mesurée sur un fœtus en position neutre. Une hyperextension de la tête peut augmenter artificiellement la mesure de 0,6 mm, tandis qu'une hyperflexion peut diminuer la mesure de 0,4 mm.

L'épaisseur maximale de l'espace translucide sous-cutané entre la peau fœtale et les tissus mous recouvrant la colonne vertébrale doit être mesurée en plaçant les calipers de la limite interne du plan cutané à la limite externe du plan sous-cutané (fig. 4,5). Au cours de l'échographie, plusieurs mesures doivent être réalisées et la mesure la plus importante doit être retenue. Le cordon ombilical peut se localiser autour du cou fœtal dans 5 à 10% des cas. Cette situation peut fausser la mesure d'approximativement 0,8 mm et provoque une impression d'hyperclarté nucale, dans ce cas, l'utilisation de doppler permet aisément de visualiser l'anse funiculaire.

Aucune différence significative de la mesure de la clarté nucale n'a été observée en ce qui concerne l'origine ethnique, la parité, le tabagisme, un éventuel diabète, la conception par procréation médicalement assistée ou le sexe fœtal.

La clarté nucale augmente avec la LCC, il est donc essentiel d'intégrer l'âge gestationnel dans l'interprétation de sa mesure.

Nécessité d'un contrôle qualité qui se fait par :

Un autocontrôle des clichés et de la mesure elle-même grâce au score de Herman qui contient :

- Critères majeurs (0-2)
 - Plan sagittal
 - Position des *calipers*
 - Visualisation de la peau
- Critères mineurs (0-1)
 - Zoom
 - Différenciation amnios-peau
 - Flexion de la tête
- Score maximal = 9
- Cliché acceptable pour un score ≥ 5

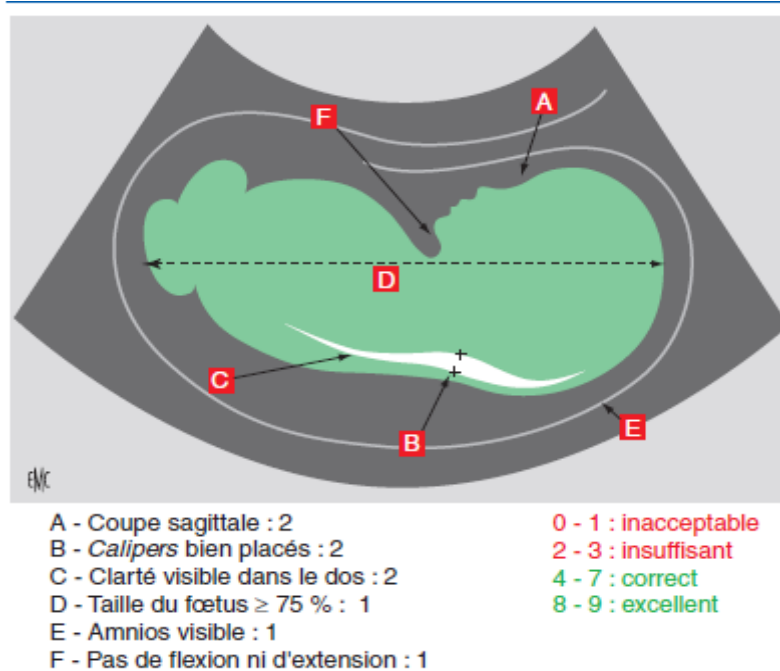


Figure 6. Critères du score de Herman [11].

(34)

Une deuxième approche est indispensable, il faut que l'audit soit externe et porte à la fois sur le score de Herman, mais également sur la distribution du multiple de la médiane (MoM).

En conclusion : une augmentation de la clarté nucale à l'échographie du premier trimestre entre 11 et 13 SA plus 6 jours est l'expression phénotypique d'anomalie chromosomique tel que la tri 21, ainsi que d'un large éventail de malformation et de syndrome génétiques. Différentes explications peuvent être proposées pour expliquer ce phénomène : une insuffisance cardiaque par anomalie du cœur et des gros vaisseaux, une congestion veineuse, une altération de la matrice extracellulaire, une anomalie ou un retard au développement du système lymphatique entraînant un défaut de drainage lymphatique, une mobilité fœtale altérée, une anémie ou une hypoprotidémie fœtale, ou encore une infection congénitale(34).

❖ Echographie morphologique :

L'échographie morphologique est proposée en France aux environ de 22 semaines d'aménorrhée. Elle permet l'étude morphologique du fœtus et elle est actuellement assez bien standardisée même si elle ne bénéficie pas d'un contrôle qualité systématisé (35).

Il n'existe pas de signes pathognomoniques de la trisomie 21 mais de nombreux signes d'appel :

- Les signes mineurs

Au moins un signe mineur est retrouvé chez 50 à 70 % des fœtus trisomiques :

Fémur et humérus courts :

- + Le rapport de vraisemblance (Likelihood ratio - LR) = 5,1 (ou de 2,5 à 7,5 selon les auteurs) pour l'humérus court et 1,5 (ou de 1,2 à 2,7 selon l'auteur) pour le fémur court.
- + Selon Benacerraf, la longueur attendue du fémur est = $[-9,3105 + 0,9028(\text{BIP})]$
- + La longueur du fémur est considérée anormale quand le rapport (longueur mesurée/longueur attendue) $\leq 0,91$
- + Une longueur anormale du fémur est retrouvée chez (53,7 %) des 164 fœtus trisomiques, au 2^e trimestre de la grossesse, contre (5,3 %) dans le groupe de contrôle (656 fœtus).
- + Selon Benacerraf, la longueur attendue du humérus est = $[-7,9404 + 0,8492(\text{BIP})]$
- + La longueur de l'humérus est considérée anormale quand le rapport (longueur mesurée/longueur attendue) $\leq 0,90$
- + Une longueur anormale de l'humérus est retrouvée chez (48,7 %) des 164 fœtus trisomiques, au 2^e trimestre de la grossesse, contre (2,1 %) dans le groupe de contrôle (656 fœtus).

Anses intestinales hyperéchogènes :

+ Le rapport de vraisemblance (Likelihood ratio - LR) = 6,7 (ou de 5,5 à 6,7 selon les auteurs).

+ Selon Benacerraf, ce signe est retrouvé chez (13 %) des 164 fœtus trisomiques, au 2^e trimestre de la grossesse, contre (0,9 %) dans le groupe de contrôle (656 fœtus).

Foyer hyperéchogène intra-cardiaque (spot blanc) :

+ Il peut être situé soit dans le ventricule droit, soit dans le ventricule gauche, d'une densité égale à celle de l'os.

+ Retrouvé dans 3 à 4 % des fœtus normaux et fréquemment constaté dans la population asiatique sans signification pathologique

+ Le risque est augmenté quand il est bilatéral ou multiple.

+ Le rapport de vraisemblance (Likelihood ratio - LR) quand il est isolé est de l'ordre de 1,8 (ou de 1,4 à 2,8 selon les auteurs).

+ Selon Benacerraf, ce signe est retrouvé chez (34,2 %) des 164 fœtus trisomiques, au 2^e trimestre de la grossesse, contre (4,3 %) dans le groupe de contrôle (656 fœtus).

Pyélectasie :

+ Mesurée sur une coupe axiale rénale passant par le bassinet, il s'agit de son diamètre antéro-postérieur.

+ Certains auteurs considèrent qu'il existe une pyélectasie quand le diamètre antéro-postérieur du bassinet rénal est :

- > 4 mm (ou 3 mm) entre 14 et 22 SA ;
- > 5 mm entre 22 et 32 SA
- > 7 mm après la 32^e SA.

+ Le rapport de vraisemblance (Likelihood ratio - LR) quand la pyélectasie est isolée est de l'ordre de (1,6 ou de 1,5 à 1,9 selon les auteurs) et de (5) si elle est associée à d'autres signes.

+ Selon Benacerraf, ce signe est retrouvé chez (21,3 %) des 164 fœtus trisomiques, au 2^e trimestre de la grossesse, contre (2,4 %) dans le groupe de contrôle (656 fœtus).

Absence ou hypoplasie des os propres du nez (OPN) :

- + Au 2^e trimestre ce signe est positif si les os propres du nez sont absents, ou de longueur < à 2,5 mm, ou si le rapport (BIP/OPN) est supérieur à (11).
- + Le rapport de vraisemblance (Likelihood ratio - LR) quand il est isolé et de l'ordre de 9.

Brachymésophalangie et clinodactylie du 5^e doigt de la main

- Le signe de la sandale :

Écartement exagéré entre le gros orteil et le 2^e orteil du pied.

Le kyste de plexus choroïde

- + isolé n'est pas un signe dans la trisomie 21, mais le risque de trisomie 21 est augmenté quand le kyste de plexus choroïde est associé aux autres signes mineurs de la trisomie 21.

Ventriculomégalie :

- + in utero, 3 à 4 % des fœtus trisomiques présentent une ventriculomégalie modérée (carrefour ventriculaire postérieur mesurant entre 10 et 15 mm sachant que la valeur normale de cette mesure est inférieure à 10 mm entre 14 et 41 SA avec une moyenne égale à 7,6 mm ± 0,6 mm).

La macroglossie :

- + la langue chez certains fœtus trisomiques 21 est grosse et protruse (poussée en avant).
- + L'interposition de la langue entre les deux lèvres (3^e lèvre) est un des signes échographiques rencontré chez 39 % des fœtus trisomiques.

- Les anomalies majeures retrouvées dans la trisomie

21 :

Au moins une anomalie majeure est retrouvée chez 25 à 30 % des fœtus trisomiques :

- [Malformations cardiaques](#) en particulier le canal atrio-ventriculaire
- [Atrésie duodénale](#) (après 22 SA)

Les anomalies décelables à l'échographie au cours du 2^e et 3^e trimestre de la grossesse et le plus souvent associées à la trisomie 21

Source : Bernard Guérin du Masgenêt, Yann Robert, Philippe Bourgeot, Philippe Coquel Echographie en pratique obstétricale - Masson 2009. p:440

Cerveau	Ventriculomégalie	16 %
	Brachycéphalie	15 %
	Kyste de plexus choroïdes	8 %
	Méga-grande citerne	7 %
	Kystes de la fosse cérébrale postérieure	1 %
Visage et nuque	Œdème de la nuque	38 %
	Fente labiale	1 %
	Micrognathisme	1 %
	Hygroma kystique	1 %
Thorax	Anomalies cardiaques	26 %
Abdomen	Pyélectasie	30 %
	Atrésie duodénale	8 %
	Autres anomalies rénales	7 %
	Absence d'estomac	3 %
Membres	Longueur fémorale abaissée	28 %
	Anomalies des pieds (écartement du gros orteil) et des mains	
	(brachymésophalangie et clinodactylie du 5 ^e doigt)	25 %
	Pied varus	3 %
Croissance et liquide amniotique	Hydramnios	20 %
	Retard de croissance	20 %

(36)

Conclusion :

« Les échographistes les plus habitués ont un taux de dépistage important, néanmoins, chacun d'entre eux a laissé et laissera échapper une Trisomie 21, pour laquelle il n'existait pas suffisamment de signes pour demander un caryotyp». (36)

↳ Techniques biologiques :

❖ Marqueurs sériques :

➤ **L'AFP :**

L'AFP est une glycoprotéine ayant une grande homologie avec l'albumine et est codée par un gène situé sur le chromosome 4 qui s'exprime dans le sac vitellin puis le foie fœtal. Un pic est atteint dans le sang fœtal vers 14 SA. Dans le sérum maternel, l'AFP augmente de la 14e à la 30e SA puis décroît jusqu'à la fin de la grossesse. L'élimination urinaire se fait vers le liquide amniotique à des concentrations plus faibles (mg/l) et un pic décale vers 16 SA. On assiste ensuite à une diminution dans le liquide amniotique jusqu'à la fin de la grossesse. Merkatz, en 1984, a démontré le lien entre AFP sérique maternelle basse et T21 fœtale. Les métrorragies, les grossesses gémellaires et le jumeau évanescent, tout geste invasif (prélèvement de villosités choriales (PVC) ou amniocentèse) peuvent augmenter le taux sérique maternel d'AFP. Ce marqueur permet de dépister 80% des spina bifi da ouverts, 100 % des anencephalies et des laparoschisis et certains omphalocèles.

➤ **L'hCG et la fraction β libre de l'hCG**

L'hCG est une glycoprotéine hormonale dimérique composée d'une sous-unité α commune aux hormones hypophysaires codée par un gène situé sur le chromosome 6 et une sous-unité β spécifique codée par le chromosome 19. Elle est d'origine placentaire et synthétisée par le tissu trophoblastique (cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste). La sécrétion se fait à 98 % dans le sang maternel mais peut également être détectée à des concentrations plus faibles dans le liquide amniotique et à l'état de traces dans le sang fœtal. Les formes circulantes sont très hétérogènes (formes plus ou moins glycosylées, formes tronquées) et le pic sérique maternel est atteint vers 10 SA puis diminue rapidement jusqu'à 20 SA puis lentement jusqu'à l'accouchement. Le catabolisme est fait par le placenta, le foie et le rein. L'excrétion urinaire est réalisée sous forme d'un petit peptide (le β core). Bogart, en 1987, a constaté des taux anormalement élevés d'hCG lors de T21 fœtale. Selon Macri, en 1990, l'utilisation de l'hCG en association avec l'AFP améliorerait le taux de détection des T21 au 2e trimestre. La molécule entière

d'hCG peut se scinder en deux par dégradation lors de la conservation des prélèvements de sang total, d'où la nécessité en pré-analytique de centrifuger et décanter rapidement le prélèvement sanguin. L'hCG et la β hCG sont augmentées

en cas de T21 fœtale. La pratique définit une valeur anormale si la concentration est supérieure à 2,50 MoM (multiple of median), ce qui correspond à 5 % de grossesses. Parmi ces 5 % de grossesses avec hCG ou β hCG supérieure à 2,50 MoM, on aura des grossesses normales, des T21 ainsi que certaines pathologies placentaires ou maternelles.

➤ L'uE3

La production d'œstriol nécessite une coopération fœto-placentaire. Stéroïde produit par le placenta à partir du cholestérol transformé en S-DHEA (dehydroepiandrosterone). La S-DHEA subit l'action d'une hydroxylase hépatique fœtale, puis d'une sulfatase et d'une aromatisation placentaire pour former l'uE3. Le taux d'œstriol sérique au 2^e trimestre est le reflet de l'activité placentaire, des surrénales et du foie du fœtus. Son taux augmente régulièrement de la 14^e SA au terme. La circulation se fait sous forme conjuguée par le foie majoritairement et une forme minoritaire non conjuguée (uE3). L'excrétion a lieu au niveau urinaire. Canick en 1988 montrait que des taux bas d'uE3 étaient retrouvés au 2^e trimestre lors de grossesses avec trisomie 21. L'uE3 est utilisé en double test avec l'hCG ou en triple test associé à l'AFP et à l'hCG.

➤ La PAPP-A

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 1^{er} trimestre de grossesse en association avec la fraction β libre de l'hCG. En cas de T21, la PAPP-A est anormalement diminuée par rapport aux grossesses témoins.

➤ Les autres marqueurs

Ces marqueurs sont souvent cités dans la littérature anglo-saxonne mais ne sont pas utilisés dans le dépistage actuel en France.

- L'inhibine A

Neuropeptide produit par le placenta, il s'agit d'une glycoprotéine dimérique (une sous-unité α commune codée par un gène situé sur le chromosome 2 et une sous-unité β spécifique (β A ou β B) codée par un gène situé respectivement sur les

chromosomes 7 et 2. Ce marqueur croît de 11 à 14 SA puis décroît et est augmenté en cas de T21 au 1^{er} trimestre de grossesse, avec des taux sériques supérieurs à 2,50 MoM. Le dosage de cette molécule est délicat et manque d'homogénéité en

fonction des réactifs et de la molécule reconnue. Il semble que ce marqueur soit une « spécialité britannique ».

- **La SP1 (pregnancy specific β 1 glycoprotein)**

Glycoprotéine qui augmente régulièrement jusqu'au terme. En cas de T21, son taux sera diminué, généralement inférieur à 0,40 MoM.

- **L'ADAM 12 (disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM 12))**

L'ADAM 12 est une glycoprotéine synthétisée par le placenta et sécrétée uniquement pendant la grossesse. Elle existe sous 2 formes ADAM 12-L (pour « long ») et ADAM 12-S (pour « short »), cette dernière étant la forme sécrétée. L'ADAM 12 est diminuée au 1^{er} trimestre en cas de T21 ou de trisomie 18 (T18). Elle serait également diminuée chez les femmes qui développeront une pré-éclampsie. L'efficacité de ce marqueur est maximale à 9 et 10 SA, puis s'atténue entre 11 et 13 SA, et est inefficace au 2^e trimestre. Il pourrait être associé à la PAPP-A et la β hCG libre.

- **La placental protein 13 (PP 13)**

La PP 13 est une protéine qui permet l'implantation de l'embryon et la croissance du placenta. De nombreuses études ont démontré son rôle de marqueur de la pré-éclampsie (diminuée au 1^{er} trimestre de grossesse: de 0,28 MoM à 0,40 MoM et augmentée au 3^e trimestre de grossesse).

➤ **Au total** : au cours de la trisomie 21

L'hCG et la β hCG libre présentent des anomalies qualitatives du fait d'une hypoplasie syncytiale et d'une vascularisation anormale attestant d'une immaturité du placenta, et d'autre part, des anomalies quantitatives avec une augmentation de l'ordre de 2,00 MoM tout au long de la grossesse.

L'AFP est diminuée en dessous de 0,75 MoM au 2^e trimestre de la grossesse, probablement en raison d'un transfert plus lent des formes glycosylées générées et non d'une diminution de production par le foie fœtal. L'AFP n'est pas utilisable au 1^{er} trimestre de grossesse et exclut donc le dépistage des défauts de fermeture du tube neural (DFTN) à cette période.

La PAPP-A est diminuée au 1^{er} trimestre de grossesse et non utilisable au 2^e trimestre.

L'uE3 est diminuée (< 0,75 MoM) au 2^e trimestre de grossesse, probablement en raison de la diminution de la production de DHEA-S par les surrénales fœtales.

Le calcul de risque de T21

Le risque de trisomie 21 est la probabilité de survenue de cette affection.

Le test de dépistage permet de sélectionner, dans la population générale, les patientes porteuses d'un enfant atteint de cette affection et donc de les mettre dans un groupe à risque chez lesquelles une amniocentèse pourra être

proposée afin de faire le diagnostic. Le test sera défini par différents critères :

- la sensibilité (nombre de T21 avec un test positif (vrais positifs)/nombre de T21 total) ou aptitude du test à repérer les personnes porteuses de l'affection
- la spécificité (nombre de non-T21 avec test négatif (vrais négatifs)/nombre total de non-T21) ou aptitude du test à repérer les personnes non porteuses de l'affection
- le taux de faux positifs : patientes avec un enfant normal et un test positif
- le taux de faux négatifs : patientes avec un enfant trisomique 21 et un test négatif.

La médiane est la valeur centrale observée dans une population donnée (avec des valeurs dispersées et classées par ordre croissant). Elle correspond au 50e percentile et servira de référence pour évaluer les dosages effectués pour chaque patiente. Le risque de T21 est directement proportionnel à l'âge maternel.

➤ Le principe

Le dépistage de la T21 fœtale par les marqueurs sériques maternels est basé sur le calcul, pour chaque femme testée, du risque lié à son âge pondéré par un facteur de correction lié aux concentrations des marqueurs biologiques dans le sérum maternel. Spencer en 1991 a démontré le rôle de la fraction β libre de l'hCG, également augmentée dans la T21. Wald en 1988, a proposé un calcul de risque qui est celui utilisé encore aujourd'hui dans tous les logiciels valides en France. Le calcul individuel de risque de T21 fœtale pour chaque femme testée combine le risque lié à l'âge maternel à d'autres marqueurs, à condition qu'ils soient indépendants. Ces autres marqueurs peuvent être biologiques (MSM) ou échographiques (clarté nucale mesurée au 1er trimestre). Les marqueurs sériques biochimiques sont dosés et exprimés en MoM (par comparaison avec les médianes établies pour une technique donnée, sur une population de référence pour chaque âge gestationnel).

Un rapport de vraisemblance (ou « likelihood ratio » (LR)) est calculé pour

chaque marqueur, permettant d'établir un risque relatif pour la femme testée, d'appartenir à une population à risque de T21 ou à une population témoin.

La combinaison des différents risques (liés à l'âge maternel et aux différents marqueurs) indique le risque de T21 fœtale = risque lié à l'âge $\times$ LR1 $\times$ LR2 (LR1 et LR2 étant les likelihood ratio des différents marqueurs). Le seuil utilisé en France est de 1/250 au moment du prélèvement et générera ou non une amniocentèse. Ce calcul de risque est effectué en France grâce à des logiciels intégrant toutes ces données et enregistrés à l'AFSSAPS. Les biologistes doivent utiliser un couple réactifs/logiciels du même fournisseur (en effet, la patiente testée doit être comparée aux médianes enregistrées dans le logiciel qui a utilisé les mêmes réactifs).

➤ Les facteurs influençant le calcul de risque

Certains facteurs vont avoir une influence sur la distribution des valeurs des marqueurs sériques maternels et donc sur le risque final. C'est le cas du poids maternel, de l'origine ethnique, du tabagisme, du diabète et des antécédents de T21.

- **Le poids maternel**

L'influence du poids maternel sur le calcul de risque au 2^e trimestre a été largement étudiée démontrant un phénomène d'hémodilution en cas de poids supérieur à un poids « standard » rentre dans le logiciel par défaut. Cette augmentation de poids va impacter la valeur brute des marqueurs (AFP et hCG / ou β hCG). Pour une variation de poids de + 20 kg, l'AFP baisse de 17 %, l'hCG de 16 % et l'uE3 de 7 %. Les logiciels de calcul de risque du 2^e trimestre utilisent des MoM corrigées par le poids maternel. De même au 1^{er} trimestre, Krantz et al. en 2005 ont montré l'influence de l'augmentation du poids maternel sur les valeurs de β hCG libre et de PAPP-A, qui sont diminuées. Certains logiciels tiennent compte de cette influence au 1^{er} trimestre. Dans le cas particulier des patientes diabétiques, aucun consensus ne s'est dégagé mais le paramètre poids maternel pallie en partie cette carence.

- **L'origine ethnique**

Plusieurs études ont observé une augmentation des médianes pour l'hCG, la β hCG libre et l'AFP au 2^e trimestre dans les populations originaires d'Afrique noire. L'influence du poids chez les femmes originaires d'Asie montre, à l'inverse, une hémococoncentration des marqueurs. Cette influence est partiellement corrigée par le poids maternel.

Au 1^{er} trimestre, on note une augmentation significative de la PAPP-A dans le

groupe d'origine afro-caribéenne. Dans les autres groupes ethniques, aucun consensus n'a pu être dégagé, les études étant discordantes.

- **Le tabagisme**

L'impact est surtout important sur l'hCG et sa fraction β libre puisque la diminution peut atteindre – 18 % et minimiser ainsi le risque. En revanche, l'effet est moindre sur l'AFP et l'uE3 (3 à 4 %). Cette interférence est indépendante du nombre de cigarettes fumée et s'observe dès la consommation d'une cigarette par jour. La femme est considérée comme non fumeuse si l'arrêt du tabac est supérieur ou égal à 15 jours. Les médicaments à base de nicotine sont sans effet sur la synthèse de l'hCG.

- **Antécédent de trisomie 2**

En cas de trisomie 21 libre lors d'une grossesse antérieure, le risque de récurrence est supérieur de 0,34 % à celui de l'âge maternel. Mais dans ces cas-la, une amniocentèse est systématiquement proposée d'emblée. Si les MSM sont effectuées avant la décision d'amniocentèse, on devra prendre en compte ce facteur de risque de récurrence dans le calcul. En cas de translocation parentale, le risque de récurrence est très élevé et le dépistage par les MSM n'est plus adapté(37).

❖ ***Le caryotype prénatal :***

En anténatal, le diagnostic de la trisomie 21 est posé après l'obtention d'un caryotype de cellules fœtales montrant une trisomie. C'est un geste invasif dont le rapport bénéfice/risque devra être pesé. Réalisé à partir :

- **Biopsie des villosités choriales :**

Réalisée dès 10 semaines d'aménorrhée, elle offre l'avantage d'un résultat rapide précoce dans la grossesse, par culture des cellules trophoblastiques. Le taux de perte fœtale global après biopsie est de 1,6 à 5,4 %, le taux de perte imputables à la technique étant de 0,5 à 1% par voie trans-abdominale et de 1,5 à 2% par voie trans-vaginale. Il semble beaucoup plus hasardeux de la pratiquer avant 10 semaines d'aménorrhée, avec des risques décrits de réduction oro-mandibulaires et de membres.

L'avantage de cette technique est la précocité du prélèvement et la possibilité d'un examen direct des métaphases permettant l'obtention rapide des résultats.

L'inconvénient est la nécessité d'un médecin qui maîtrise cette technique de prélèvement, qui est parfois « acrobatique » selon la localisation trophoblastique afin d'obtenir du matériel en quantité suffisante (38).



■ Une amniocentèse :

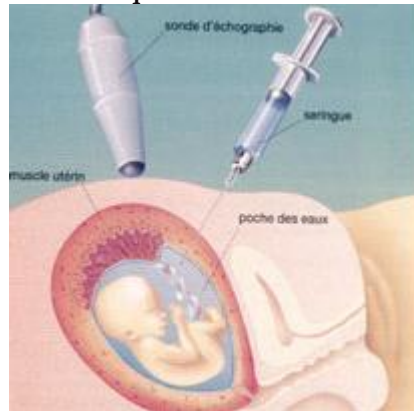
Elle est classiquement réalisée entre 15 et 20 semaines d'aménorrhée, elle permet l'obtention d'un caryotype sur fibroblastes fœtaux.

Le taux de pertes fœtales global est de 2%, dont 0,3 à 0,9% sont imputables à la technique (39). Là aussi, les amniocentèses dites précoces, avant 14 semaines d'aménorrhée, doivent être abandonnées car responsables de malformations des extrémités (40-41-42).

Les avantages de cette technique sont : la simplicité de réalisation avec une bonne fiabilité du prélèvement, aussi la possibilité de la réaliser jusqu' en fin de

grossesse.

Le caractère tardif de sa réalisation et, la lenteur de poussée des fibroblastes qui entraîne un délai de rendus définitifs des résultats de 8 à 14 jours, constituent les inconvénients de cette technique.



(43)

▪ Ponction de sang fœtal :

elle est possible après 20 semaines d'aménorrhée, rarement réalisée dans le seul but d'obtenir un caryotype fœtal, sauf tardivement dans la grossesse dans un contexte d'urgence relative d'obtention du résultat (menace d'accouchement prématuré et signe majeur laissant suspecter une trisomie 21, ou apparition tardive d'un signe orientant vers une pathologie chromosomique).

Si le caryotype est obtenu rapidement (48h à 72heures), le prélèvement est grevé d'un taux de perte fœtal de 3,2 à 4%. il s'agit du prélèvement à plus haut risque fœtal et nécessitant le plus d'entraînement de l'opérateur

L'établissement du caryotype implique la présence de nombreuses cellules en division, il peut se faire :

- Par technique directe sur un prélèvement de villosités chorales (résultats en 24 à 48 h). le risque de faux positifs est estimé à 1/100 et de faux négatifs à 1/1000. L'examen direct doit être complété par une culture.
- Ou après culture des villosités chorales, liquide amniotique (durée 8 à 10 jours), ou le sang fœtal (3 à 4 jours).

Un minimum de 16 métaphases est analysé et 4 sont caryotypées par prélèvement (44).

▪ Fœtoscopie :

la fœtoscopie consiste à visualiser le fœtus, de préférence vers la fin du second

trimestre, en introduisant dans l'utérus, par voie transabdominale et sous guidage échographique, un tube muni de fibres optiques permettant de pratiquer une biopsie ou d'autres manipulations chirurgicales. Pour des raisons évidentes de sécurité cette technique invasive n'est que rarement utilisée en pratique (45).

▪ Les cellules fœtales dans le sang maternel :

la présence de cellules fœtales en circulation dans le sang maternel pourrait nous renseigner sur le complément chromosomique ou le génotype du fœtus. Des recherches dans ce sens sont en cours depuis plusieurs années et n'ont à date donnée que peu de résultats sur l'efficacité de cette technique non invasive de diagnostic prénatal. Les embûches sont multiples : soit la rareté des cellules nucléées, leur isolation, leur identification et l'analyse génétique (46).

L'apport du Fish et autres techniques d'identification chromosomique et le PCR pour l'analyse moléculaire ont encouragé les chercheurs à ne pas abandonner cette voie qui pourrait révolutionner l'approche du diagnostic prénatal des maladies chromosomiques (45).

dans notre étude aucun cas n'a été diagnostiqué en anténatal.

3-état de dépistage de la trisomie 21 en 2009 :

Le diagnostic de trisomie 21 repose sur l'établissement du caryotype fœtal réalisé dans la très grande majorité des cas sur les cellules fœtales présentes dans le liquide amniotique prélevé par amniocentèse. En raison du risque de perte fœtale lié au caractère invasif des techniques, ce prélèvement ne peut être proposé systématiquement à toutes les femmes.

La mise en évidence de marqueurs biochimiques dans le sérum de patientes portant un fœtus atteint de trisomie 21, à savoir l'augmentation de l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) et l'effondrement de l'alpha fœtoprotéine (AFP), a permis de proposer à toutes les femmes enceintes, quel que soit leur âge, un dépistage de cette malformation. Ce dépistage est réalisé au second trimestre de la grossesse, soit entre 14 semaines d'aménorrhée (SA) + 0 jour et 17 SA + 6 jours. Parallèlement, les progrès de l'échographie ont permis le dépistage des anomalies morphologiques évocatrices de trisomie 21 (plus particulièrement la mesure de la clarté nucale au premier trimestre et les malformations cardiaques ou

digestives au second trimestre) Le dépistage consiste à cibler les patientes présentant un risque accru d'anomalie chromosomique chez lesquelles l'amniocentèse sera proposée. Le résultat du dépistage est rendu sous la forme d'un risque. Ce risque individuel de trisomie 21 fœtale est un calcul qui intègre à

la fois le risque de trisomie 21 lié à l'âge maternel et le risque lié à la valeur de chacun des marqueurs sériques de la femme enceinte, (AFP et hCG le plus souvent). Le seuil de risque conduisant à la proposition d'amniocentèse a été fixé en France à 1/250. La performance du dépistage est évaluée par deux critères principaux, le taux de détection des cas de trisomie 21 fœtale (sensibilité) et le taux de dépistage positif (spécificité) qui représente le pourcentage d'amniocentèses induites par le dépistage. Le seuil de 1/250 permet d'atteindre un taux de détection de 60 à 65 % au prix de 5 % d'amniocentèses. Par ailleurs, en raison de la croissance exponentielle du risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel, sensibilité et taux de dépistages positifs augmentent chez les femmes plus âgées. L'histogramme de répartition des âges maternels de la population étudiée influe donc sur les performances du dépistage. D'autres critères de performance, dérivant des précédents, sont utilisés, comme la valeur prédictive positive (VPP) qui représente le pourcentage d'enfants trisomiques observés chez les femmes dont le risque est supérieur ou égal au seuil de 1/250. En pratique, il s'agit de mettre en balance les chances de découvrir une trisomie 21 (VPP de l'ordre de 1/100) avec le risque de complication de l'amniocentèse (risque iatrogène, de l'ordre de 1/100 à 1/200).

La mise en place d'une méthode de dépistage à l'échelon national a donc constitué une avancée importante sur le plan de la santé publique. De plus, cette procédure de dépistage ne se limite pas à la réalisation du test utilisé, mais constitue un processus dynamique impliquant la prise de décisions successives : décision de recourir ou non au dépistage, décision de recourir ou non à l'examen permettant le diagnostic prénatal de trisomie 21, et enfin, décision de poursuivre ou non la grossesse en cas de trisomie 21 fœtale. Toutes ces étapes impliquent qu'une information claire, loyale et appropriée soit donnée à chaque femme enceinte, obligation compliquée par la nécessité d'une parfaite coordination entre les nombreuses équipes médicales impliquées dans le dépistage et le diagnostic (médecin généraliste, gynécologue, obstétricien, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal [CPDPN], laboratoire de biochimie agréé pour ce dépistage, laboratoire de cytogénétique agréé pour le diagnostic prénatal, laboratoire de fœtopathologie).

4-les nouvelles dispositions du dépistage :

Si la réglementation, mise en place en 1997, a fondé le dépistage prénatal sur le dosage de marqueurs sériques dans le sang maternel, de nouvelles pratiques de dépistage ont progressivement intégré l'utilisation de marqueurs échographiques.

En effet, l'échographie du premier trimestre (entre 11 SA et 13 SA + 6 jours) s'est progressivement imposée comme un test de dépistage de la trisomie 21 par la mesure de la clarté nucale avec une excellente sensibilité et spécificité. Les marqueurs de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse ne sont pas les mêmes que ceux du second trimestre, l'hCG totale, l'AFP et l'oestriol n'étant pas ou peu efficaces avant 14 SA. Seule la β -hCG libre est un bon marqueur aussi bien au premier qu'au second trimestre. La protéine plasmatique A associée à la grossesse (*pregnancy-associated plasma protein A* [PAPP-A]), glycoprotéine synthétisée par le trophoblaste et diminuée en cas de trisomie 21, ne peut être utilisée qu'avant 14 semaines. Les études ont montré que c'est l'association PAPP-A et β -hCG libre qui est la plus efficace. Une étude prospective réalisée à l'échelon d'un département (PAPP-A.78), a confirmé l'efficacité et la faisabilité du dépistage au premier trimestre. Puis, la Haute Autorité de Santé a émis des recommandations en juin 2007. Un test combiné réalisé entre 11+0SA et 13 + 6 SA, intégrant les données échographiques (mesure de la clarté nucale en fonction de la longueur crânio-caudale) et biologiques (PAPP-A et fraction libre de la β -hCG) doit être proposé aux femmes enceintes quel que soit leur âge. Deux années auront été nécessaires pour structurer sous forme d'un arrêté les modalités de mise en œuvre de ce nouveau dépistage en France. En effet, ce calcul de risque combiné n'est possible que si la clarté nucale est mesurée à partir d'un cliché échographique de qualité indiscutable, nécessitant une standardisation et un contrôle de qualité de ces mesures. Les nouvelles dispositions portent sur plusieurs points :

Suppression du seuil d'âge maternel

Le seuil de 38 ans et plus conduisant à la réalisation systématique du caryotype fœtal est abandonné. Lors de la consultation médicale, la femme enceinte (quel que soit son âge) est informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître. Cependant, si la femme n'a pas pu bénéficier du dépistage combiné, la prise en charge de l'amniocentèse pour caryotype fœtal reste possible, sous réserve que la prescription soit accompagnée d'une attestation du médecin justifiant de l'impossibilité de la réalisation du test de dépistage.

Dépistage au premier trimestre

C'est ce dépistage qui doit être proposé en première intention. Il doit être réalisé entre 11 SA + 0 jours et 13 SA + 6 jours. Il associe le dosage des marqueurs sériques (PAPP-A et β -hCG libre) et les mesures échographiques de la clarté

nucle et de la longueur crânio-caudale.

Possibilité d'un dépistage séquentiel intégré du second trimestre

Si le dépistage combiné du premier trimestre n'a pu être réalisé, le dosage des marqueurs sériques du second trimestre sera proposé, en association, avec les mesures échographiques de clarté nucale et de longueur crânio-caudale qui auront été effectuées au premier trimestre.

Dépistage par les seuls marqueurs sériques du second trimestre

Si aucun des dépistages combinés n'a pu être réalisé, la femme enceinte est informée de la possibilité de recourir au seul dépistage sérique du second trimestre.

Séquence de réalisation des deux étapes du dépistage

Les mesures de la clarté nucale et de la longueur crâniocaudale sont effectuées préalablement aux analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques. Cependant, par dérogation à ces dispositions, l'échographie peut être réalisée postérieurement aux analyses de biochimie. Le calcul de risque sera alors effectué par le praticien ayant mesuré la clarté nucale. Cette dérogation est subordonnée à la conclusion d'une convention au sein du réseau de périnatalité concerné entre les praticiens agréés pour effectuer les analyses, ceux mesurant la clarté nucale et le coordonnateur du CPDPN associé.

Seuil de risque

Une démarche diagnostique est proposée à la femme enceinte dès lors que son risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21 s'avère, après calcul, supérieur ou égal à 1/250 au moment du prélèvement.

Bénéfices attendus

Actuellement, en France, la plupart des femmes bénéficient de trois méthodes de dépistage de la trisomie 21 : mesure de la clarté nucale, marqueurs sériques maternels et échographie du second trimestre. Si chacune de ces trois étapes prise isolément n'induit que 5 % d'amniocentèses environ, ce qui semble raisonnable, en pratique, puisque ces marqueurs sont indépendants, les probabilités qu'au moins un des tests soit considéré comme « positif » s'additionnent et près de 15 % des femmes ayant ces trois dépistages successifs vont se voir proposer une amniocentèse et donc 15 % des femmes exposées à un risque iatrogène non négligeable. Il fallait donc abandonner ce dépistage dit « séquentiel » au profit de l'utilisation des différents tests de manière combinée ou intégrée. La stratégie actuelle s'oriente donc vers la combinaison des informations données par la biochimie et l'échographie pour un seul calcul de risque de trisomie 21. Le calcul de risque combiné devrait conduire à diminuer significativement le nombre d'amniocentèse induite.

Le second bénéfice est de pouvoir proposer aux femmes un dépistage réalisable dès le premier trimestre de la grossesse en leur laissant le choix sur la période idéale pour estimer ce risque et le prélèvement fœtal qui en découlera. Pour faire ce choix chaque femme doit bénéficier d'une information claire et adaptée à son niveau socioculturel. La prise en charge de la femme après découverte d'une trisomie 21 étant bien évidemment souhaitable le plus tôt possible dans la grossesse (47).

Il convient de rajouter qu'après les résultats du dépistage voire du diagnostic prénatal, le choix parental est de poursuivre la grossesse (48).

F-physiopathologie

F-1-mécanismes pouvant expliquer les anomalies biologiques et la symptomatologie clinique :

La trisomie est la plus fréquente des déficits immunitaires après les déficits en IgA. Ces derniers affectant un individu sur 350 mais sont très souvent asymptomatiques alors que la trisomie 21 est observée à raison de un cas sur 700 à 1000 naissances. L'étude des déficits immunitaires chez les trisomiques est rendue difficile par la multitude et l'interdépendance des paramètres immunologiques susceptibles d'être mesurés et à leur variabilité dans une population normale. Par ailleurs le mode de vie familiale ou en collectivité avec son risque infectieux, l'état nutritionnel protéique, vitaminique et oligo-éléments, le suivi médical, l'âge, l'existence de stress sont autant de facteurs qui interviennent dans le statut immunitaire et dont le rôle est parfois difficile à séparer de celui créé par l'anomalie chromosomique (49).

Plusieurs gènes situés sur le chromosome 21 sont candidats potentiels pour expliquer certaines anomalies immunologiques de la trisomie 21 : le gène du récepteur des interférons α ou β , le gène de la chaîne β des molécules LFA1, Mac-1 / OKM-1, le gène de la superoxyde dismutase I, plusieurs oncogènes et le gène d'un polypeptide de l'amylose cérébrale(49).

1- l'amplification du gène codant pour le récepteur des interférons :

L'amplification du gène codant pour le récepteur des interférons (IFN) α ou β s'accompagne d'une augmentation de 50% des sites récepteurs de l'IFN sur les cellules trisomiques. Par ailleurs ces cellules sont plus sensibles à l'IFN α ou β qui induit une activité 2'-5' polyA synthétase accrue et une plus forte synthèse de polypeptides induits. Parmi ces derniers, il faut signaler les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de la classe I et la β 2 microglobuline. Le mécanisme de cette amplification n'est pas clair, d'autant que l'IFN γ (type II), produit par les cellules T activées, a un effet très amplifié sur les cellules trisomiques alors qu'il agit par liaison à un récepteur codé par un gène du chromosome 6 et non du chromosome 21

L'une des hypothèses avancées est celle d'une anomalie plus globale des systèmes de signalisation membranaire.

Quelque soit le mécanisme en cause, l'augmentation de la sensibilité à l'interféron, même si elle s'accompagne d'une diminution compensatrice de la synthèse d'interféron, pourrait expliquer l'absence de susceptibilité anormale vis-à-vis des infections virales chez le trisomique, à la différence de l'immunité cellulaire. Cette augmentation de la sensibilité à l'IFN entraîne une augmentation de l'effet antiviral (x6, 3), de l'inhibition de la croissance cellulaire (x6, 7), et des

différents effets immunologiques de l'IFN.

2 - l'augmentation de l'expression du gène codant pour la chaîne β :

L'augmentation de l'expression du gène codant pour la chaîne β de 95KD commun aux molécules LFA1 (lymphocyte functional antigen), Mac-1/OKM1 et p150, 95 a été cherché sur des cellules issues de sujets trisomiques. ces 3 protéines appartiennent à la famille des intégrines et sont impliquées dans des réactions d'adhésion intercellulaire. La chaîne β commune à ces 3 molécules dimeriques est reconnue par les anticorps monoclonaux CD18.

Lors des déficits héréditaires du gène codant pour la chaîne β , il existe une susceptibilité importante aux infections bactériennes avec défaut de migration des cellules phagocytaires. Dans la trisomie 21, l'expression de la chaîne β de LFA-1 est augmentée sur des cellules lymphoblastoïdes en phase G1 transformées par le virus d'Epstein-Barr par rapport à des cellules normales ; il existe aussi une augmentation moindre mais nette de l'expression de la chaîne α de la molécule LFA-1 reconnue par un anticorps monoclonal (CD11a) alors que le gène codant pour cette molécule se trouve sur le chromosome 16.

Cette augmentation de l'expression des chaînes β et à un degré moindre que la chaîne α , s'accompagne d'une agrégation accrue des lymphocytes de trisomiques 21 en réponse à une stimulation par les esters de phorbol.

Aucune relation n'a cependant encore été démontrée entre l'augmentation d'expression de la chaîne β et le déficit immunitaire constaté dans la trisomie 21.

Le gène codant pour la $\text{Cu}^{2+}\text{Zn}^{2+}$ superoxyde dismutase :

Ce gène se localise sur le bras court du chromosome 21. Cette enzyme intervient dans le métabolisme oxydatif des phagocytes en transformant l'ion superoxyde O_2^+ en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 .

L'activité enzymatique est augmentée dans les phagocytes de trisomiques 21. Ceci peut expliquer l'abaissement du taux de superoxyde dans les phagocytes des sujets trisomiques sans anomalies de la chimiluminescence de ces cellules (sans modification de leur aspect au microscope à fluorescence) (50).

Deux protooncogènes ont été localisés sur le chromosome 21 :

Deux protooncogènes ont été localisés sur le chromosome 21. Il s'agit des protooncogène Huets -2 et d'un gène inductible par les oestrogènes exprimé dans certaines lignées néoplasiques issues de cancers du sein. Le rôle du protooncogène Huets-2 est suspecté dans un sous type spécifique de leucémie aigue myéloblastique qui présente une translocation t(8,21) (q22, q22). (51)

Le gène inductible par les œstrogènes est activé dans certains cancers du sein(52).

↳ Rôle du gène codant pour un polypeptide de l'amylose cérébrale :

Celui-ci est aussi exprimé dans les thymocytes (53). Ce gène pourrait jouer un rôle dans l'involution thymique et dans les anomalies du système immunitaire dans la trisomie 21.

↳ Autres arguments :

On ignore encore le nature de l'anomalie génétique du défaut de réparation de l'ADN dont l'existence est suggérée par des arguments indirects dans la trisomie 21 : sensibilité anormalement élevée des lymphocytes à l'irradiation X ou δ , ainsi que la plus grande susceptibilité hématopoïétique vis-à-vis de la chimiothérapie anti leucémique (49).

F-2- les déséquilibres biochimiques dans la trisomie 21 entraînant une débilité mentale.

La découverte de plusieurs gènes se trouvant sur le chromosome 21 ainsi que des expériences in vitro ont permis de mieux comprendre la débilité mentale dont souffrent les trisomiques 21. Les recherches ont mis en évidence plusieurs déséquilibres portant sur :

- La fonction thyroïdienne.
- Le métabolisme intermédiaire des purines.
- L'équilibre méthionine, homocystéine , adénosine.
- Le métabolisme du folate et de la biopérine.
- L'équilibre entre différents acides aminés.

↳ Le dysfonctionnement thyroïdien :

Il est bien connu que les trisomiques 21 ont une fréquence trop grande d'hypothyroïdie surtout, d'hyperthyroïdie ainsi que d'un dysfonctionnement thyroïdien par une élévation discrète de la TSH s'accompagnant de taux normaux de T4 et de T3. Cette anomalie s'accompagne d'une diminution du taux de rT3 (l'hormone reverse dite inactive) (54).

Le rapport rT3/TSH hautement corrélé à T3 chez les normaux nés montre aucune corrélation avec T3 chez les trisomiques 21, comme si le système de réglage se trouvait modifié (55).

Il est bien connu que l'hormone thyroïdienne est essentielle pour la croissance, la maturation des systèmes nerveux central et osseux, qu'elle favorise l'éruption dentaire. Les hormones thyroïdiennes jouent un grand rôle dans la mise en place des neurotubules et régulent directement le métabolisme des monocarbones dont l'importance est connue non seulement pour le fonctionnement du système nerveux central, mais aussi pour toutes les réactions du méthylation.

L'existence en particulier d'une hypothyroïdie est un facteur de mauvais pronostic. Celle-ci est à l'origine du retard dans l'acquisition des capacités psychomotrices et de l'aggravation de la débilité mentale. D'où la nécessité de faire un diagnostic précoce, d'agir en conséquence. Tous les auteurs sont d'accord sur l'intérêt de codifier les moyens de diagnostic de l'hypothyroïdie à la naissance des trisomiques de manière systématique pour parer à ses conséquences fâcheuses.

↳ Métabolisme intermédiaire des purines / équilibre méthionine-homocystéine-adénosine :

Trois gènes intervenant dans la synthèse des purines sont maintenant localisés sur le chromosome 21.

Ce sont la 5 phosphoribosyl-glycinamide synthétase, la formyl- transférase et l'amino-imidazole synthétase (56).

Ces synthèses accroissent la demande en monocarbone, par ailleurs un déséquilibre entre adénosine et guanosine aurait des conséquences neurologiques manifestes.

D'autre part un excès d'adénosine pourrait aussi entraîner une déficience de la jonction neuro-musculaire, un déficit de sécrétion d'hormone de croissance, une inhibition partielle de la lipolyse, une instabilité de la glycémie, une hypersensibilité de l'iris à l'atropine, une réduction de la musculature vasculaire (livedo). Toutes ces anomalies se trouvent dans la trisomie 21.

La voie métabolique de la guanosine a un rôle particulièrement important dans le fonctionnement du système nerveux central.

Les nucléotides dérivés de la guanosine jouent un rôle dans la modulation de la neurotransmission, ils pourraient même être des neurotransmetteurs. Ces dérivés interviennent dans la synthèse de la tubuline constituant des neurotubules (câblage informatique interne des neurones). Des anomalies des dérivés de la guanosine ont été décrites dans quelques maladies neurologiques associées à un retard mental (55).

↳ Métabolisme des folates et de la biophtérine :

La biophtérine est indispensable aux hydroxylations aromatiques, elle est anormalement régulée chez les trisomiques 21, et elle est synthétisée à la demande.

L'acide folique, lui est, fourni par l'alimentation.

Ces deux substances peuvent se suppléer l'une à l'autre dans certaines réactions, et sont toutes les deux éliminées par oxydation sous forme d'isoxanthophtérine.

Il a été démontré que les enfants trisomiques 21 qui éliminent une grande quantité d'isoxanthophtérine, manifestent peu de temps après une hypothyroïdie sévère.

Pour certains auteurs la thyroïde règle l'élimination de la biophtérine et des folates sous forme d'isoxanthophtérine, par l'intermédiaire de rT3 (56).

↳ L'équilibre entre différents acides aminés :

Un déficit en sérine et un excès de cystéine et de lysine a été mis en évidence chez les trisomiques 21. De même un excès de cystéine, de méthionine, de thyrosine et méthyl-histidine a été retrouvé dans les urines. On ne connaît pas le rôle joué par ces déséquilibres dans la pathologie de la trisomie 21. Un essai de compensation alimentaire en sérine ne semble pas être indispensable ou bénéfique (55).

G-la prise en charge et le suivi médical

Une prise en charge précoce et globale et multidisciplinaire de l'enfant est primordiale sur le plan médical, paramédical et social. Elle peut être assurée au sein des CAMSP (centre d'action médico-sociale précoce) et dans l'AMSAHM (association marocaine de soutien et d'aide aux handicapés mentaux) au Maroc permettant de regrouper dans une même structure les différents acteurs de cette prise en charge.

L'objectif est d'assurer à la fois une guidance parentale, le suivi et l'éducation de l'enfant.

L'investissement des parents dans la prise en charge de leur enfant conditionne en grande partie son développement optimal et son insertion familiale et sociale.

Il est donc très important de les aider à accepter le diagnostic et à comprendre l'importance de leur place dans la prise en charge de leur enfant en lien avec les centres spécialisés multidisciplinaires.

1-La prise en charge médicale :

⇒ A la naissance :

la réalisation d'un bilan malformatif en particulier cardiaque (40%) une échographie cardiaque est indispensable dès le premier mois de vie même en absence de symptômes, digestif, reno-urinaire, bilan endocrinien (hypothyroïdie), et hématologique (risque majeur de leucose).

⇒ Chez le nourrisson :

un suivi régulier doit comporter un bilan annuel ophtalmologique et auditif (fréquence augmentée de déficits sensoriels), un bilan annuel stomatologique (caries, surveillance de l'articulé dentaire) , musculo-squelettique (scoliose), une surveillance digestive attentive (fréquence majeure du reflux gastro-oesophagien, de constipation, de maladie d'Hirschsprung), un bilan endocrinien annuel (fonction thyroïdienne) ainsi qu'un bilan hématologique annuel (hémopathies).

⇒ Chez l'adolescent :

L'attention sera portée sur le déroulement du développement pubertaire qui survient le plus souvent aux âges habituels, la fertilité des filles est habituellement normale et la mise en place d'une méthode de contraception devra être discutée,

les garçons présentent habituellement une insuffisance gonadique et une stérilité.

⇒ Chez l'adulte :

L'évolution clinique est marquée par un vieillissement prématuré nécessitant une surveillance cardio-vasculaire (problèmes valvaires), sensorielle (survenue précoce de cataracte et de surdité) ainsi que neurologique (fréquence augmentée de la maladie d'Alzheimer).

Le suivi médical comporte une surveillance régulière pour dépister et traiter précocement les complications.

2-La prise en charge paramédicale :

Elle comprend une kinésithérapie qui doit être instituée précocement en raison de l'hypotonie axiale et segmentaire de ces enfants, une orthophonie précoce et adaptée afin de lutter contre l'hypotonie bucco-linguale habituelle et de guider l'apprentissage du langage.

Des séances de psychomotricité sont également mises en place afin d'aider l'enfant à construire son schéma corporel et à acquérir une motricité satisfaisante. (57).

H-Traitement

A l'heure actuelle le seul traitement qui existe est un traitement symptomatique :

- chirurgical en cas de malformation.
- antibiothérapie des épisodes infectieux (27).
- Programme de surveillance à faire depuis la naissance, pendant l'enfance et à l'âge adulte.

⇒ ***Peut-on espérer un traitement de la trisomie 21 ?***

Aujourd'hui, il est admis dans les milieux scientifiques que la mise au point d'un traitement du déficit cognitif de la trisomie 21 est une perspective tout à fait imaginable. Il faut bien sûr rester prudent et ne pas susciter de vains espoirs chez les parents.

Des chercheurs de l'université de Stanford (Californie) viennent de publier récemment(2009) dans la revue Science Translational Médecine une étude qui suscite un certain espoir chez les scientifiques travaillant sur la trisomie 21. ces chercheurs ont montré qu'il était possible d'améliorer les capacités cognitives de souris, grâce à la stimulation de la production de norépinéphrine, un neurotransmetteur qui permet aux cellules nerveuses de communiquer. D'après ces chercheurs des essais cliniques chez l'homme pourraient être engagés prochainement. Et que dans les dix ans à venir, on devrait enregistrer des avancées très significatives pour la mise au point d'une thérapeutique. (58).

Un des auteurs de cette recherche Docteur A.salehi a indiqué que si on intervient suffisamment tôt, on pourrait aider les enfants trisomiques à mémoriser et à utiliser les informations. Théoriquement, cela pourrait conduire à une amélioration de leurs fonctions mentales.

A l'occasion de la publication de l'étude « Restoration of Norepinephrine-Modulated Contextual Memory in a Mouse Model of Down Syndrome » par l'université de Stanford (Californie - 18 novembre 2009), la Fondation Jérôme Lejeune propose un éclairage sur les perspectives scientifiques de recherche d'un traitement de la trisomie 21 :

Même s'il est peu probable que l'on puisse un jour enlever le troisième chromosome, il est envisageable de réduire suffisamment la déficience mentale pour que le patient devienne autonome et vive normalement. La trisomie est une maladie chromosomique qui génère des perturbations métaboliques pour lesquelles un traitement est concevable.

Aujourd'hui on compte plusieurs programmes de recherche à visée directement thérapeutique pour traiter la trisomie 21. Plusieurs approches se complètent, parmi lesquelles :

Au niveau des gènes : plusieurs gènes candidats pour le retard mental sont identifiés et sont l'objet d'explorations : gènes DYRK1A, RCAN, CBS, SYNJ1

Au niveau des anomalies du fonctionnement intercellulaire, en jeu dans la transmission neuronale dans le cerveau : le neurotransmetteur GABA est aujourd'hui soupçonné d'avoir une part active dans le déficit mental de la trisomie 21.

Depuis 2 ans, plusieurs études de Stanford ont démontré l'existence de troubles de la transmission nerveuse GABA dans le cerveau de souris modèles de la trisomie 21. Elles ont démontré que l'inhibition des récepteurs GABA entraînait une quasi-disparition de ces troubles, en particulier des troubles de mémoire.

Les recherches visent à corriger les troubles occasionnés, pour augmenter la capacité cognitive des personnes porteuses de trisomie 21 et leur permettre de vivre en réelle autonomie.

Outre le programme de l'Université de Stanford, deux autres programmes se situent à la pointe : DYRK1A et CIBLES21.

Le programme DYRK1A (piste dite du « thé vert »), Le gène DYRK1A est à l'origine d'altérations morphologiques et comportementales observées chez des souris porteuses de trois copies de ce gène. Ce gène code pour une enzyme impliquée dans de nombreux processus de signalisation qui s'effectuent dans la

cellule nerveuse. Il a été montré, dans un modèle simple de surexpression de ce gène qu'il est possible d'agir sur la quantité de protéine active de deux manières différentes. Il est maintenant envisageable de tester des stratégies de correction sur un modèle se rapprochant de la situation rencontrée chez les patients porteurs d'une trisomie 21, grâce à des tests moléculaires et des tests d'apprentissage déjà expérimentés chez l'animal.

La surexpression du gène CBS (cystathionine béta-synthase) est fortement soupçonnée de jouer un rôle dans la déficience mentale. C'est le postulat de base du programme CiBleS21, qui vise à trouver un inhibiteur de l'enzyme CBS capable de devenir un médicament. (59)

I-Conseil génétique

Le conseil génétique est la réponse à l'interrogatoire (spontanée ou guidée par un professionnel) d'un couple, d'une personne. Il est un acte médical dans le plein sens du terme car il a trait à une pathologie et repose sur le diagnostic précis de l'affection en cause.

Le conseil génétique ne concerne pas exclusivement les couples ayant un ou

plusieurs enfants atteints ou que l'un des deux conjoints (voire les deux) soit atteints, mais aussi parce qu'un apparenté (voir plusieurs) plus ou moins éloigné est affecté. La consultation de génétique doit alors être préconceptionnelle.

Des couples aussi sans aucun antécédent peuvent recourir au conseil génétique soit parce qu'ils sont particulièrement inquiets et veulent mettre toutes les chances de leur côté, soit, parce qu'à la suite d'examens faits pendant la grossesse, il s'est avéré qu'ils avaient, par rapport à un autre couple, un risque accru d'avoir un enfant handicap, plus ou moins élevé. (60)

Le conseil génétique trouve aussi sa place en cas de fausses couches à répétition.

En cas de trisomie 21 par translocation, le caryotype parental s'impose afin de savoir si c'est une translocation héritée ou de novo, et en cas de translocation héritée, savoir lequel des deux parents est porteur de la translocation équilibrée et par conséquent évaluer le risque. Ce dernier étant de 5 % si la translocation est parentale alors qu'il est de 15 % si la translocation est d'origine maternelle.

Si l'origine de la translocation est parentale, on propose aux couples un dépistage prénatal de la trisomie 21 dans les grossesses à venir. Par contre si elle est maternelle le risque est élevé, alors on propose de ne plus avoir d'enfants. Mais la décision finale appartient aux couples.

L'objet du conseil génétique est de permettre à un couple de mieux appréhender le risque d'avoir un enfant atteint afin de prendre les mesures nécessaires pour faire face à ce risque quand il existe. Néanmoins le désir d'enfant passe souvent avant la hauteur du risque. (60)

Conclusion

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente, avec une

incidence de 1/700 naissances dont 3 à 5 % par translocation. Entraînant un retard mental de sévérité variable, un syndrome dysmorphique, et des anomalies viscérales surtout cardiaques. Le diagnostic de certitude se pose par la réalisation d'un caryotype fœtal, un caryotype parental est nécessaire pour savoir si c'est une trisomie par translocation héritée ou de novo.

Un diagnostic prénatal est possible quelque soit l'âge maternel par différents moyens biologiques et échographiques actuellement combinés afin de limiter le nombre des caryotypes générés.

Une prise en charge médicale et paramédicale est nécessaire pour améliorer la qualité de vie des patients trisomiques.

Le traitement radical reste dans le futur en agissant sur les cellules souches de l'individu. Actuellement on se limite au traitement symptomatique.

Résumé



Mots clés : trisomie 21, translocation, diagnostic postnatal, diagnostic anténatal, cytogénétique.

la trisomie 21 par translocation est une aberration chromosomique caractérisée par la présence de 3 exemplaires du chromosome 21 dont un est transloqué souvent sur un chromosome du groupe D (14, 13 ou 15), ou du groupe G (21 ou 22); héritée ou de novo, représente 4% de trisomie 21. Qui se traduit par un phénotype particulier, des malformations anatomiques, et une déficience mentale

de sévérité variable, permettant de poser le diagnostic.

La réalisation du caryotype permet, chez le fœtus, de confirmer le diagnostic en établissant sa formule chromosomique qui est toujours à 46 chromosomes. et de diagnostiquer une translocation équilibrée, chez l'un des parents, dont le nombre de chromosomes est de 45, conduisant à une trisomie 21 hérité chez le fœtus.

Cette anomalie peut être décelée par un diagnostic anténatal reposant autrefois sur une des méthodes de dépistage : l'âge maternel seul, la mesure de la clarté nucale lors de l'échographie du premier trimestre, ou le dosage des marqueurs sériques maternels. Actuellement ce diagnostic suit les nouvelles recommandations de la haute autorité de santé (HAS) (juillet 2009), afin de diminuer le nombre des caryotypes générés, conduisant à 3 modifications majeurs: la réalisation systématique du caryotype fœtal à un âge maternel > 38 ans et plus est supprimée, un dépistage au premier trimestre associant les marqueurs sériques maternels (PAPP-A et β -hCG libre) et l'échographie (CN et LCC) doit être proposé en première intention aux femmes enceintes, quelque soit leur âge. En cas d'impossibilité, Un dépistage séquentiel intégré, ou un dépistage par les seuls marqueurs sériques, du second trimestre, sera proposé.

Le rôle de la famille et de la société reste primordial dans la prise en charge.

Le traitement radical est à espérer dans le futur, à l'heure actuelle on se limite à un traitement symptomatique.

Abstract

Keywords: Trisomy 21, translocation, prenatal diagnostic, prenatal diagnostic, cytogénétique.

Trisomy 21 by translocation is a chromosomal disorder characterized by the presence of three copies of chromosome 21 that one is often translocated to a

chromosome of group D (14, 13 or 15) or group G (21 or 22), inherited or de novo, representing 3% to 5% of trisomy 21. This results in a particular phenotype, anatomical abnormalities, and mental retardation of varying severity, allowing the diagnosis.

Allows the realization of the karyotype, in the fetus, confirming the diagnosis by showing its chromosomal formula is always 46 chromosomes. And, in one parent, diagnose a balanced translocation, whose usually un 45 chromosomes, leading to an inherited trisomy 21 fetuse.

This anomaly can be detected by prenatal diagnosis based on an old screening method: maternal age alone, the measurement of nuchal translucency ultrasound during the first trimester or maternal serum markers. Currently the diagnosis following the new recommendations of the High Authority for Health (HAS) (2009), to reduce the number of karyotypes generated, leading to three major changes: the systematic fetal karyotype at a maternal age > 38 years more is removed, a first-trimester screening involving maternal serum markers (PAPP-A and β -hCG) and ultrasound (AD and LCC) should be proposed as first line for pregnant women, whatever their age. If unable, integrated sequential screening, or screening by serum markers alone, the second quarter, will be proposed. The role of the family and society is essential in the management. Radical treatment is hoped in the future, at present we are limited to symptomatic treatment.

الملخص

الكلمات الأساسية : ثلاثي الصبغي 21 ، إزفاء ، تشخيص ما بعد الولادة، تشخيص ما قبل الولادة، علم الوراثة الخلوية .

ثلاثي الصبغي 21 بالإزفاء عبارة عن اضطراب صبغي يتميز بوجود ثلاث نسخ من الصبغي 21 حيث واحد من هذه النسخ مزفى إلى المجموعة الرابعة (13 أو 14 أو 15) أو المجموعة السابعة (21 أو 22) ، ناتج عن حدث جديد أو موروث. نسبة الإزفاء تمثل 3% إلى 5 % من نسبة ثلاثي الصبغي 21 . مما يؤدي إلى

تشوه للوجه مميز لثلاثي الصبغي و تشوهات عضوية و نخلف عقلي مختلف الشدة . الشيء الذي يسمح لنا بتشخيص المرض.

يسمح إنجاز الخريطة الصبغية ، لذا الجنين، بتأكيد التشخيص عن طريق عرض صيغته الصبغية التي تحتوي دائما على 46 صبغي. و يسمح كذلك بتشخيص إزفاء متوازن لذا أحد الأبوين حيث صيغته الصبغية تحتوي دائما على 45 صبغي ، مما ينجم عنه ثلاثي الصبغي موروث بالإزفاء.

و يتم الكشف عن هذه المتلازمة بالتشخيص قبل الولادة بأساليب تشخيص مستعملة بشكل أحادي ماضيا ألا و هي : عمر الأم ، و الموجات فوق الصوتية لقياس شبه الشفافية القفوية خلال الأشهر الثلاثة الأولى للحمل أو علامات مصل الأم .حاليا هذا التشخيص مبني على توصيات جديدة من الهيئة العليا للصحة (يوليو 2009) ، للحد من عدد إنجاز الخرائط الصبغية ، مما أدى إلى ثلاثة تغييرات رئيسية و هي : الإنجاز المنهجي للخريطة الصبغية للجنين لسن أم أكبر من 38 سنة أو أكثر أزيلت ، و ينبغي إقتراح فحص الثلث الأول من الحمل الذي يشمل علامات مصل الأم (PAFF-Aarc β -hCG) و الموجات فوق الصوتية (الشفافية القفوية و الطول تاج ء الردف) كفحص أولي للنساء الحوامل .إذا كان غير ممكن ، يتم إقتراح الفحص المتكامل المتسلسل ، أو الفحص بعلامات المصل وحده ، في الربع الثاني للحمل .

دور الأسرة و المجتمع مهم و أساسي في الدعم.

في الوقت الحاضر نقتصر على علاج للأعراض فقط آملين إكتشاف علاج جذري مستقبلا.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- *Gilles Furelaud* ; trisomie 21 : origine et quelques chiffres ; novembre 2003.
- 2- trisomie 21 (syndrome de Down) : Dr Aly Abbara, 21 novembre 2010.
- 3- Principes d'anatomie et de physiologie : Gerard J. Tortora, Sandra R. Grabowski, Andrée Imbach - 2002 - 1256 pages.
- 4- Détection de la trisomie 21 par l'étude de l'ADN
Diagnosis of Down syndrome by molecular Biology tools
P. Bouizegarènea, N. Ameziane, M. Bogardc, J.-C. Deybacha, J. Lamorila,

a- *Laboratoire de biochimie et génétique moléculaire, hôpital Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France*

b -*Laboratoire de biologie polyvalente, centre hospitalier de Sens, 89100 Sens, France*

c -*Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, centre hospitalier de Meaux, 77100 Meaux, France*

Octobre 2007.

- 5- Dépistage prénatal de la trisomie 21 par les marqueurs sériques : expérience tunisienne

Prenatal screening for down's syndrome with maternal markers : tunisian experience.

- 6- Translocation Down syndrome

A Jyothy, GN Rao, KS Kumar, V Babu Rao, B Uma Devi, PP Reddy
Inst. of Immunohematology, Mumbai, 2002, volume 56, pages 122-126.

- 7- Parental-age effects in Down syndrome

(Commentary on L. S. Penrose 1933 *J. Genet.* 27, 219–224; reprinted in this issue as a *J. Genet.* classic, pages 9–14)

SANTHOSH GIRIRAJAN

Journal of Genetics, Vol. 88, No. 1, April 2009.

- 8- *Docteur Florence AMBLARD : Trisomie 21, novembre 2005*

Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble

<http://www-sante.ujf->

[grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/pedia/gene/31c/leconimprim.pdf](http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/pedia/gene/31c/leconimprim.pdf)

- 9- Mutation chromosomique (anomalie de structure sans déséquilibre du génome), serveur pédagogique, Faculté de médecine de Marseille- université de la Méditerranée.

- 10- Cytogenetic profile of Down syndrome in Alexandria, Egypt

M.M. Mokhtar,1 A.M. Abd El Aziz,1 N.A. Nazmy1 and H.S. Mahrous1

1Department of Human Genetics, Medical Research Institute, University of Alexandria, Alexandria, Egypt

Volume 9, Nos 1/2 , january 2003.

- 11- TURPIN R, LEJEUNE J : les chromosomes humains.

- 12- Trisomie 21 : réalisation APEM: Lysens M.T., logopède et Montulet I, orthopédagogue (05 septembre 2009).

- 13- le chromosome : wikipédia encyclopédie libre.
- 14- Huret JL, Leonard C, Savage JRK. Chromosomes, Anomalies Chromosomiques. Atlas genet cytogenet Oncol Haematol.may2000.
<http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PolyMecaFr.html>
- 15- les principales anomalies chromosomiques et leurs conséquences
<http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/cytogen/2-1.htm>
- 16- [Pierre H.](#) caryotype et coloration des chromosomes humains. 01 novembre 2007.
- 17- Trupin R, Lejeune j, les chromosomes humains.
- 18- guide for detection of MRD in AML
Leukemia library
http://www.meds.com/leukemia/guide/guide_chapter2.html
- 19- la cytogénétique moléculaire : <http://college-genetique.igh.cnrs.fr/Enseignement/genchrom/cytomol.html>.
- 20- guide des analyses spécialisées : page 261.
- 21- science de la vie et de la terre 2008 : chapitre 1 page 18 ; le caryotype spectral.
- 22- Intérêt de la biologie moléculaire dans le diagnostic rapide de la trisomie 21 et des aneuploïdies les plus fréquentes.

Molecular biology usefulness for rapid diagnosis of Down's syndrome and common aneuploïdies.

A.-L. Fauret a,e, F. Bilan a,e, S. Patri a, D. Couet b, M. Marechaud c, F. Pierre c,e, B. Gilbert-Dussardier d,e, A. Kitzi a,e.

a Laboratoire de génétique cellulaire et moléculaire, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 Poitiers cedex, France

b Laboratoire de cytogénétique constitutionnelle, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 Poitiers cedex, France

c Service de gynécologie obstétrique, médecine de la reproduction, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 Poitiers cedex, France

d Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 Poitiers cedex, France

e Université de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers cedex, France

Reçu le 15 octobre 2008 ; accepté le 22 mai 2009.

- 23- Détection de la trisomie 21 par l'étude de l'ADN
Diagnosis of Down syndrome by molecular Biology tools

- P. Bouizegarènea, N. Ameziane, M. Bogardc, J.-C. Deybacha, J. Lamorila,
 a- *Laboratoire de biochimie et génétique moléculaire, hôpital Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France*
 b -*Laboratoire de biologie polyvalente, centre hospitalier de Sens, 89100 Sens, France*
 c -*Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, centre hospitalier de Meaux, 77100 Meaux, France*
 Octobre 2007.
- 24- Huret JL, Dallaire L . Maladies Chromosomiques - Indications du Caryotype. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. September 2002.
 URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/IndicCaryo30043FS.html>.
- 25- Complete trisomy 21 vs translocation Down syndrome: a comparison of modes of ascertainment
 Eran Bornstein, MD; Erez Lenchner, MS; Alan Donnenfeld, MD; Cristiano Jodicke, MD;
 Sean M. Keeler, MD; Sara Kapp, MS, CGC; Michael Y. Divon, MD
 Am J Obstet Gynecol 2010; 203:391.e1-5.
- 26- Docteur E.FLORI, Docteur B.DORAY et Docteur N. CARELLE/ Février 2007
 Module 02 de la conception à la naissance – item 31.
- 27- trisomie21: Atlas of Genetics and Cytogenetic in Oncology and Hematology.
- 28- Loic Deparcou: épidémiologie, diagnostic; évolution. revue du praticien 2001 vol 77 n° 5 pages 545-549.
- 29- R. Shojai et al. / *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 514–519.
- 30- Un cas de leucémie congénitale transitoire
 Congenital transient leukemia: A case report
 V. Li-Thiao-Te1,* , E. Bourges-Petit2, J.C. Capiod3, B. Horle1, J. Micheli1, G. Morin4, Y. Maingourd2, B. Pautard1
 1 Service d'hématologie-oncologie pédiatrique, CHU Nord, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex, France
 2 Service de cardiologie pédiatrique, CHU Nord, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex, France
 3 Laboratoire d'hématologie, CHU Nord, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex, France
 4 Génétique clinique, CHU Nord, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex, France
 Reçu le : 16 février 2007 Accepté le : 29 août 2007.

- 31- Hépatosplénomégalie fœtale au troisième trimestre : un signe d'appel de leucémie chez les fœtus porteurs de trisomie 21

Fetal hepatosplenomegaly in the third trimester: A sign of leukemia in fetuses with Down syndrome

C. Fouché^a, A. Ramos^a, O. Esperandieu^b, S. Briault^b, J.-G. Martin^a and A. Desroches^a

^a Pôle mère-enfant, service gynécologie-obstétrique, centre hospitalier régional d'Orléans, BP 2439, 45032 Orléans cedex 1, France

^b Pôle biopathologies, service anatomie et cytologie pathologique, centre hospitalier régional d'Orléans la source, 45100 Orléans, France

Received 31 March 2010; accepted 16 June 2010.

- 32- Les complications neurologiques liées à la trisomie 21

Neurological complications in down syndrome

A. Chaanine¹, C. Hugonenq¹, G. Lena², J. Mancini^{1*}

¹ Service de neurologie pédiatrique, CHU de la Timone-Enfants, 1338 Marseille cedex 5, France

² Service de neurochirurgie pédiatrique, CHU de la Timone-Enfants, 13385 Marseille cedex 5, France.

Reçu le 22août 2007 accepté le 17janvier 2007.

- 33- Dépistage de la trisomie 21 par échographie

Down syndrome screening by ultrasound

P. Rozenberg

Service de gynécologie-obstétrique, hôpital de Poissy, CHI Poissy-Saint-Germain (université Versailles-Saint-Quentin),

10, rue du Champ-Gaillard, BP 3082, 78300 Poissy cedex, France

Accepté le 24 janvier 2005.

- 34- EMC: clarté nucale. A-S Weingetrner , R . Favre.

- 35- collège national d'échographie : www. Cfef. Org

- 36- trisomie 21 (syndrome de Down) : Dr Aly Abbara, 21 novembre 2010.

- 37- Marqueurs sériques maternels d'anomalies fœtales (trisomie 21, anomalies chromosomiques, Spina bifida,...)

Françoise Polocea,*, Catherine Boisson-Gaudina

REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2010 - N°421.

- 38- http://www.mfmedicine.com/frmfmedicine/fr_patient_fu7.aspex
- 39- Medical Reserch council working party on amniocentesis 1978. An assesement of the hazards of amniocentesis. Br J obstet Gynecol 85(suppl): 1-41.
- 40- Theera Tongsong , MD, Chanane Wanapirk. Amniocentesis_related foetal loss: a cohort study in obstet gynecol 1998; 92: 64_67.
- 41- Bartsch FK, Lungerg J . one thousand consecutive midtrimester amniocenteses. Obstet Gynecol 1980;55:305-308.
- 42- Antsaklis A.genetic amniocentesis in women 20-34 years old: associated risk. Prenatal diagnosis 2000;247-250.
- 43- <http://svt.prepabac.s.free.fr/Vocabulaire/Voca5.html>
- 44- Antsaklis A, Daskalakis G . foetal blood sampling indication related losses. Prenatal diagnosis 1998; 18:934-940.
- 45- [http:// atlasgeneticsoncology.org/Educ/PrenatalD30055FS .html](http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PrenatalD30055FS .html)
- 46- Kada Krabchi, Francois Gros-Louis, Ju Yan , Marc Bronsard, Jacques Massé, Jean-Claude Forest et Régen D rouin,
- 47- Dépistage prénatal de la trisomie 21 :
Les nouvelles recommandations
Down syndrome maternal serum screening: New policies
M. Bernarda,_,b, F. Mullerc,d
Immuno-analyse et biologie spécialisée (2009) 24, 235—239.
- 48- La mesure de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques commencent –ils à modifier l’incidence de la trisomie 21 en France ?
J.Goujard, janvier 2004.
- 49- REVILARD.JP et COZON.G : pathologie dysimmunitaire et infections au cours de la trisomie 21, novembre 1990.
- 50- LE JEUNE.J : pathologie de l intelligence dans la trisomie 21. Ann génét 1991,34.
- 51- NEVER RL. Oncology and immunology of Down’s syndrome A Liss
New York, 1987, PP3-15.
- 52- PRUD’ HOMME JF, FRIDLANSKY F, LEUCUNFF M, ATGERM, MERCIER C. Cloning ok a gene expressed in human breast cancer and regulated by oestroge, in MCF-7 cells DNA 1985, 4, 11-12.
- 53- ECHENNE B. anatomie et anatomopathologie du systeme nerveux central dans le syndrome de down. Journées nationales sur la trisomie 21 AV1994.
- 54- PETTERS Marie A et LEJEUNE J : déséquilibre biochimiques et manifestations neuropsychiques chez les personnes porteuses d’une trisomie 21. Journées nationales sur la trisomie 21 fait 21 :1994, par A Peeters.

- 55- CHokairi O, N. alaoui, M bakyoun, JE Khanfri , M Moumni , M hassani : la trisomie 21 à propos de 111 cas . maroc médical. 1998, n° 660, page 101.
- 56- LEJEUNE J: pathogenesis of mental deficiency in trisomy 21. Amj med genet 371990.
- 57- http://fondationlejeune.org/index.php?option=com_content&task=view&iid=194, le 24 mars 2009.
- 58- Henri Bléhault Médecin et directeur de la recherche de la [Fondation Jérôme-Lejeune](http://www.fondationlejeune.org/). le 19/11/2009 <http://www.la-croix.com/Peut-on-esperer-un-traitement-de-la-trisomie-21-/article/2402107/5547>.
- 59- http://fondationlejeune.org/index.php?option=com_content&task=view&iid=194, le 24 mars 2009.
- 60- Conseil génétique : M.L- Briard
2010 Elsevier Masson.

Serment

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 maîtres 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 l'honneur et les nobles 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'interposera 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.

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان 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 هدفى الأول.
- ◀ وأن لا أفشى 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 ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس السويسي
كلية الطب و الصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 26

سنة: 2011

ثلاثي الصبغي 21
عن ثلاث حالات و مراجعة الأدبيات
أطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة : سلسبيل نفيزي

المزداة في : 01 يناير 1986 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : ثلاثي الصبغي 21 - إزفاء - تشخيص ما قبل الولادة - تشخيص ما بعد - الولادة علم الوراثة الخلوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة : عائشة خرياش

أستاذة في أمراض النساء و التوليد

مشرف

السيد : عمر الشقيري

أستاذ في علم الأنسجة و علم الأجنة

السيدة : دخامة بنجلون

أستاذة في طب الأطفال

السيد : عبد الحق ركاله

أستاذ مبرز في أمراض النساء و التوليد

أعضاء