



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N°136

# Aspects cliniques et cytogénétiques de la trisomie 21: Expérience du service de génétique du CHU Med VI

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 / 12 /2016

PAR

Mlle. Hafida SGHIR

**Médecin Interne du CHU Mohammed VI**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

**MOTS-CLÉS**

Trisomie 21 – Aspects cliniques – Aspects cytogénétiques – Conseil génétique.

**JURY**

M.	<b>M. BOUSKRAOUI</b> Professeur de pédiatrie	PRESIDENT
Mlle.	<b>N. ABOUSSAIR</b> Professeur agrégée de génétique	RAPPORTEUR
M.	<b>M. BOURROUS</b> Professeur agrégé de pédiatrie	} JUGES
M.	<b>E.E. KAMILI</b> Professeur agrégé de chirurgie pédiatrique	
M.	<b>N. RADA</b> Professeur agrégé de pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





## Serment d'Hippocrate

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

*Je traiterai mes 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.*

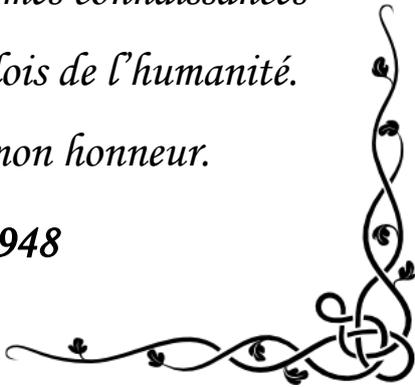
*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

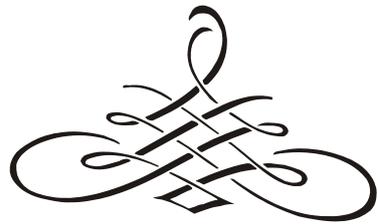
*Les médecins seront mes frères. Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient. Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





***LISTE DES PROFESSEURS***



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Ag. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. EL FEZZAZI Redouane  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie

CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FINECH Benasser	Chirurgie – générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie

### Professeurs Agrégés

*	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- reanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HADEF Rachid	Immunologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

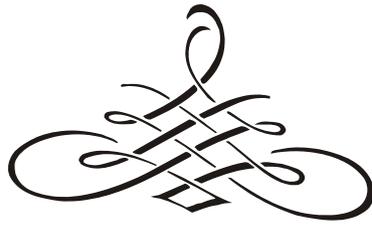
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- reanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	RBAIBI Aziz	Cardiologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SORAA Nabila	Microbiologie – virology
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virology
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie

BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL HARRECH Youness	Urologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



*DEDICACES*



*Je me dois d'avouer ma reconnaissance à toutes  
les personnes qui m'ont soutenue durant mon  
parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour  
atteindre mon objectif.*

*C'est avec amour, respect et gratitude que je  
dédie cette thèse....*



### *A ma chère maman Rquía Belgrím*

*Aucune parole ne saurait suffisante afin d'exprimer mon amour, mon affection et mon attachements à toi. Merci d'être toujours présente pour me soutenir et m'encourager. Merci pour tous tes efforts et tes sacrifices. Tu incarnes maman toute la bonté du monde, l'amour et la tendresse. Tu as toujours su donner et donner sans compter. Pour toutes les peines que tu as endurées en m'accompagnant durant ce long parcours, Je ne peux qu'exprimer ma gratitude absolue. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver, te guérir, te garder pour toute la famille et t'accorder inchalah une longue vie et bonheur.*

### *A mon cher père Mohamed sghír :*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère réaliser en ce jour ton rêve et être digne de ton nom. C'est ton éducation, ta confiance et tes valeurs que tu m'as inculqué qui ont fait de moi ce que je suis. Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...*

### *A ma grande sœur Nozha :*

*Merci infiniment pour ton soutien, ta générosité qui ont été pour moi une source de courage. Tu es un modèle pour moi, un modèle de droiture et de persévérance. Ma très chère sœur tu as été pour moi une deuxième maman. Je te serais à jamais reconnaissante des sacrifices que tu as fais pour moi.*  
*J'implore Dieu qu'il apporte le bonheur, la joie et surtout la santé à toi et à toute ta petite famille.*

### *A ma chère sœur Rabíaa :*

*Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma Grande affection et ma profonde reconnaissance.*  
*Je vous dédie ce travail en reconnaissance pour votre amour et gentillesse inégale, vous avez toujours été à mes côtés.*  
*Que DIEU vous apporte bonheur, prospérité et beaucoup de réussite.*

*A ma chère sœur Naïma :*

*A la plus douce et tendre des sœurs, aucune dédicace ne saurait  
exprimer ma reconnaissance, mon grand attachement,  
et mon profond amour pour toi.  
Tu es pour moi une sœur, une amie et mon garde secrets.  
Tu es toujours dans mon cœur et mon esprit !*

*A mon cher frère Jamal :*

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et  
de tendresse envers toi.  
Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.  
Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour  
te combler.*

*A mes très chers amis :*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs !  
Vous êtes pour moi plus que des amis !  
Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance  
Et des sentiments de fraternité qu'on partage.  
Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je vous dédie  
ce travail en témoignage de notre sincère amitié, que j'espère durera  
toute la vie....*



*Remerciements*



**A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :**

**Pr. M. BOUSKRAOUI**

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant la présidence de  
notre jury.*

*Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqué mais encore plus  
votre gentillesse et votre sympathie.*

*Vos compétences, vos qualités humaines et la richesse de votre  
enseignement n'ont jamais cessé de susciter en nous l'admiration la plus  
profonde.*

*Votre enseignement restera pour nous un acquis de grande valeur.*

*Veillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères  
remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

**A NOTRE PROFESSEUR ET RAPPORTEUR DE THÈSE :**

**Pr. N. ABOUSSAIR**

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier cette  
thèse.*

*Je vous remercie de votre patience, de vos encouragements et de vos  
précieux conseils dans la réalisation de ce travail.*

*Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en moi  
une grande admiration.*

*Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon  
grand respect.*

*A notre maître et juge de thèse :*

*Pr. E. Kamili*

*Je suis très agréablement touchée par la gentillesse et la spontanéité avec  
Lesquelles vous avez accepté de juger mon travail.*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous  
exprimer notre profonde reconnaissance.*

*Veillez accepter,*

*cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et  
notre profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*

*PR. M. BOURROUS*

*Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en  
siégeant dans notre jury.*

*Nous sommes très reconnaissantes de la spontanéité avec laquelle vous  
avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de  
notre haute considération*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*

*PR. N. RADA*

*Vous avez accepté chaleureusement de faire partie de notre jury. Nous  
vous remercions du grand privilège que vous nous avez accordé à travers  
vos précieuses recommandations tout au long de notre cursus.*

*Tous mes sincères remerciements pour votre soutien, votre simplicité et  
votre infinie accessibilité auprès de vos étudiants.*

*Votre présence représente un grand honneur pour nous.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et  
notre grande estime.*



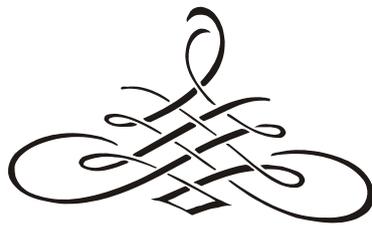
*ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>ACOG</b>	: Collège américain des obstétriciens et gynécologues.
<b>AFP</b>	: Alpha fœtoprotéine.
<b>AMSAT</b>	: Association Marocaine de soutien et d'aide aux personnes trisomiques.
<b>B-hCG</b>	: Bêta hormone chorionique gonadotrope.
<b>CEN</b>	: Centromère.
<b>CGH</b>	: Hybridation génomique comparative (comparative genomic hybridization).
<b>CO</b>	: Contraceptifs oraux.
<b>DPT21</b>	: Dépistage prénatal de la trisomie 21.
<b>DPI</b>	: Diagnostic préimplantatoire.
<b>DPN</b>	: Diagnostic prénatal.
<b>DUP</b>	: Disomie uniparentale.
<b>FISH</b>	: Hybridation <i>In situ</i> en fluorescence.
<b>FIV</b>	: Fécondation <i>in vitro</i> .
<b>G/F</b>	: Garçon/ Fille.
<b>HAS</b>	: Haute autorité de santé.
<b>hCG</b>	: Hormone chorionique gonadotrope.
<b>ITG</b>	: Interruption thérapeutique de grossesse.
<b>IVG</b>	: interruption volontaire de grossesse.
<b>LAM</b>	: Leucémie aigue myéloïde.
<b>LH</b>	: Trisomie libre et homogène.
<b>LM</b>	: Trisomie libre en mosaïque.
<b>MCT</b>	: Main courte trapue.
<b>NOR</b>	: Organismes nucléolaires.
<b>ORL</b>	: Oto-rhino-laryngé.
<b>p</b>	: Le bras court d'un chromosome.
<b>PAPP-A</b>	: Pregnancy-associated plasma protein A.
<b>PCR</b>	: Réaction de polymérisation en chaîne (Polymerase chain reaction).

**PHA** : Phytohémagglutinine.  
**PPTU** : Pli palmaire transverse unique.  
**q** : Le bras long d'un chromosome.  
**QI** : Quotient intellectuel.  
**Rob** : Robertsonienne.  
**RPMI** : Roswell Park Memorial Institute medium.  
**SA** : Semaine d'aménorrhée.  
**t** : Translocation.  
**T21** : Trisomie 21.  
**X** : Chromosome X.  
**Y** : Chromosome Y.



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b> .....	<b>4</b>
I. Objectif de l'étude : .....	<b>5</b>
II. Type de l'étude : .....	<b>5</b>
III. Critères d'inclusion : .....	<b>5</b>
IV. Critères d'exclusion : .....	<b>5</b>
V. Recueil des données : .....	<b>6</b>
VI. Considérations éthiques : .....	<b>6</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>7</b>
I. Répartition des enfants trisomiques 21 selon le sexe : .....	<b>8</b>
II. Répartition des enfants trisomiques 21 selon l'âge : .....	<b>8</b>
III. Répartition en fonction de l'âge maternel au moment de la naissance : .....	<b>9</b>
IV. Les données généalogiques : .....	<b>10</b>
1. Rang de naissance des enfants trisomiques : .....	<b>10</b>
2. La consanguinité : .....	<b>11</b>
3. La présence de cas similaires dans la famille : .....	<b>11</b>
V. Répartition selon l'aspect clinique : .....	<b>12</b>
1. L'examen clinique : .....	<b>12</b>
2. Les examens paracliniques : .....	<b>15</b>
VI. Répartition selon l'aspect cytogénétique : .....	<b>16</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>18</b>
I. Trisomie 21 .....	<b>19</b>
1. Epidémiologie : .....	<b>19</b>
2. Facteurs de risque : .....	<b>20</b>
3. Aspects cliniques de la trisomie 21 : .....	<b>24</b>
4. Aspects cytogénétiques de la trisomie 21 : .....	<b>31</b>
5. Le conseil génétique : .....	<b>45</b>
6. Dépistage prénatal de la trisomie 21 : .....	<b>49</b>
7. Diagnostic prénatal de la trisomie 21 : .....	<b>53</b>
8. Diagnostic préimplantatoire : .....	<b>55</b>
9. Prise en charge et suivi médical : .....	<b>55</b>
II. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE .....	<b>64</b>
I. Selon le sexe des patients trisomique 21 : .....	<b>64</b>
II. Selon l'âge des enfants trisomique 21 : .....	<b>65</b>
III. Selon âge maternel : .....	<b>65</b>

IV. Les aspects cliniques :.....	66
V. Les aspects cytogénétiques .....	67
VI. Conseil génétique :.....	68
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>69</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>72</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>75</b>
<b>RÉSUMÉS .....</b>	<b>78</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>81</b>



# *INTRODUCTION*



La trisomie 21 (T21) ou syndrome de Down est l'anomalie chromosomique congénitale la plus fréquente chez l'Homme [1]. Elle est due à la présence d'un chromosome surnuméraire pour la 21ème paire chromosomique. Elle a été décrite pour la première fois en 1846 par le Docteur Edouard Séguin qui a décrit le visage très caractéristique des individus trisomiques 21 puis en 1866 une description bien détaillée a été réalisée par le chirurgien britannique John Langdon Down d'où le nom de syndrome de Down. Cependant, l'origine génétique n'a été découverte qu'en 1959 par un médecin français : Jérôme Lejeune [2,3]. La fréquence actuelle de la maladie varie entre 1/600 et 1/700 naissances vivantes, avec un sex-ratio de 3 garçons/2 filles (G/F) [4].

La trisomie 21 est secondaire à une non disjonction méiotique dans 95% des cas, à une translocation déséquilibré dans 3 à 4% et très rarement à un mosaïcisme [6].

L'expression phénotypique de cette anomalie génétique est variable d'un individu à l'autre d'où l'intérêt d'une étude cytogénétique pour la confirmation diagnostique [5,6]. La déficience intellectuelle est une caractéristique observée dans tous les cas de trisomie 21 [7] mais le profil cognitif est variable en termes de gravité et de type de la fonction cognitive affectée [7].

Cette anomalie chromosomique est responsable de non seulement des modifications génotypiques mais également phénotypiques, ce qui impacte la qualité de vie des sujets atteints ainsi que leur entourage.

Il n'y a pas actuellement de traitement pour cette anomalie chromosomique. Néanmoins, la prise en charge précoce avec un accompagnement multidisciplinaire médical, éducatif et rééducatif, permettent d'améliorer l'espérance et la qualité de vie des malades [8].

La confirmation cytogénétique de la trisomie 21 permet de prodiguer un conseil génétique adéquat en fonction de l'anomalie chromosomique retrouvée. L'objectif du conseil génétique est de permettre à un couple de mieux appréhender le risque de récurrence de la trisomie 21 [9].

Notre étude a pour objectif :

- Etudier les aspects cliniques et cytogénétiques de la trisomie 21.
- Evaluer les facteurs de risque.
- Mettre en exergue le rôle du généticien dans le conseil génétique et la prise en charge de la trisomie 21.



*PATIENTS  
ET METHODES*



## **I. Objectif de l'étude :**

- Etudier les aspects cliniques et cytogénétiques de la trisomie 21.
- Evaluer les facteurs de risque.
- Mettre en exergue le rôle du généticien dans le conseil génétique et la prise en charge de la trisomie 21.

## **II. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive de 138 cas de trisomie 21 référés de toutes les régions du sud du Maroc au service de génétique du CHU Mohamed VI de Marrakech. Cette étude s'est étalée sur une période de trois ans de janvier 2013 à décembre 2015. Les patients de notre étude sont adressés par des pédiatres ou des médecins généralistes du secteur public ou libéral. Ils ont été examinés au cours de la consultation génétique et ils avaient tous un phénotype évocateur de la trisomie 21.

## **III. Critères d'inclusion :**

Tous les cas inclus dans notre étude ont été confirmés par un caryotype constitutionnel postnatal.

## **IV. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu d'emblée :

- Les patients qui n'ont pas effectué un caryotype
- Les cas dont les données sont incomplètes comme l'âge maternel, le sexe et le rang dans la fratrie.

## **V. Recueil des données :**

Les différents paramètres utiles pour la réalisation de notre étude ont été notés sur des fiches d'exploitation (annexe).

La consultation génétique se déroule en plusieurs étapes :

- La réalisation d'une anamnèse détaillée : identité et histoire naturelle prénatale.
- L'établissement de l'arbre généalogique du patient avec mention d'éventuels cas similaires.
- L'examen clinique incluant la réalisation d'un examen dysmorphologique.
- Résultats des examens biologiques, radiologiques et du caryotype du patient.
- Le conseil génétique

Toutes les informations sont regroupées au sein d'un dossier génétique contenant un numéro spécifique pour chaque patient.

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS version 2011, et les résultats sont sous forme de nombres et de pourcentages.

## **VI. Considérations éthiques :**

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



# *RÉSULTATS*



## I. Répartition des enfants trisomiques 21 selon le sexe :

Notre étude inclut 138 patients dont 79 garçons et 59 filles soit des fréquences respectives de 57,25% et 42,75%. La prédominance masculine n'est pas significative dans la population étudiée.

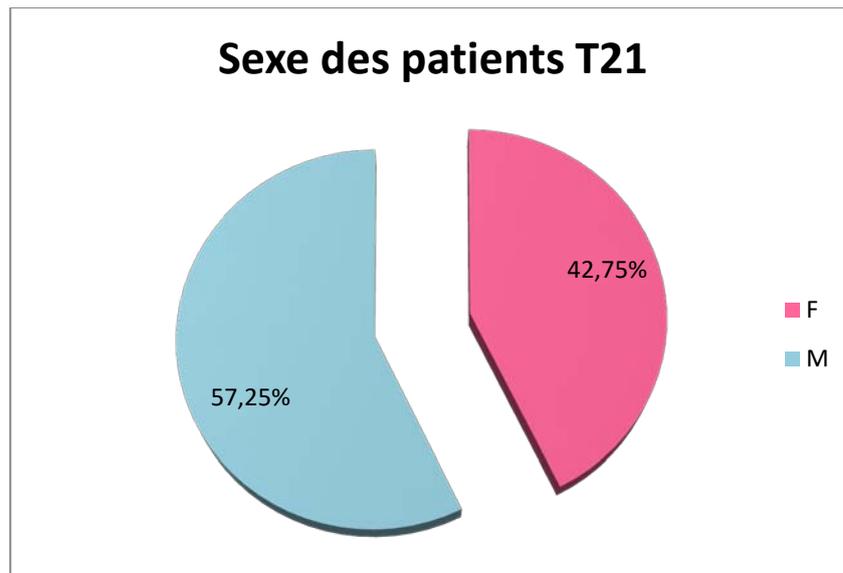
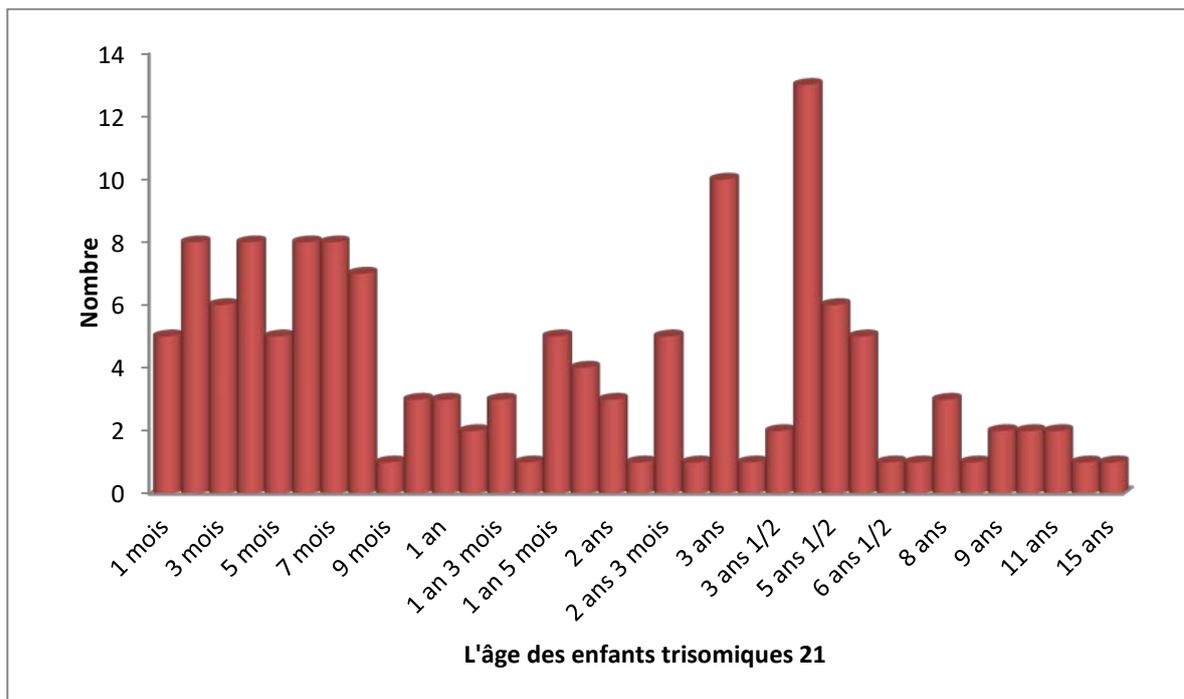


Figure 1 : Répartition selon le sexe des patients trisomiques 21.

## II. Répartition des enfants trisomiques 21 selon l'âge :

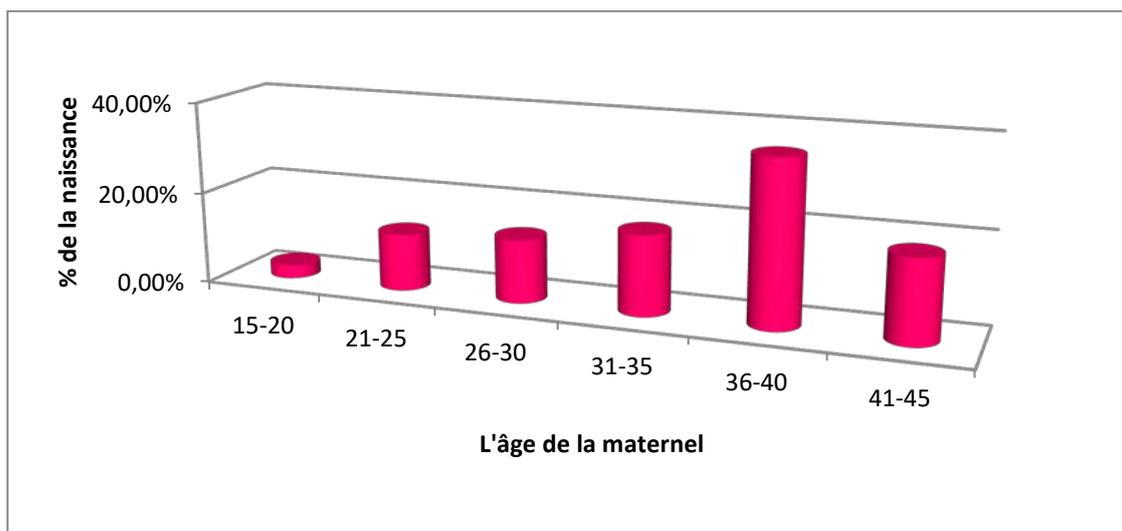
L'âge moyen au moment du diagnostic était de 5,19 ans avec des extrêmes de un mois et de 15 ans.



**Figure 2 : Répartition selon L'âge des enfants trisomiques 21.**

### **III. Répartition en fonction de l'âge maternel au moment de la naissance :**

L'analyse de l'âge des mères des enfants trisomiques 21 trouve un âge moyen égal à 34,39 ans. On note que la tranche d'âge de 36 à 40 ans présente la fréquence la plus élevée des naissances des trisomique 21 dont le pourcentage est 35,50% suivie par celle de la tranche de 41 à 45 ans avec un pourcentage de 18,12%.

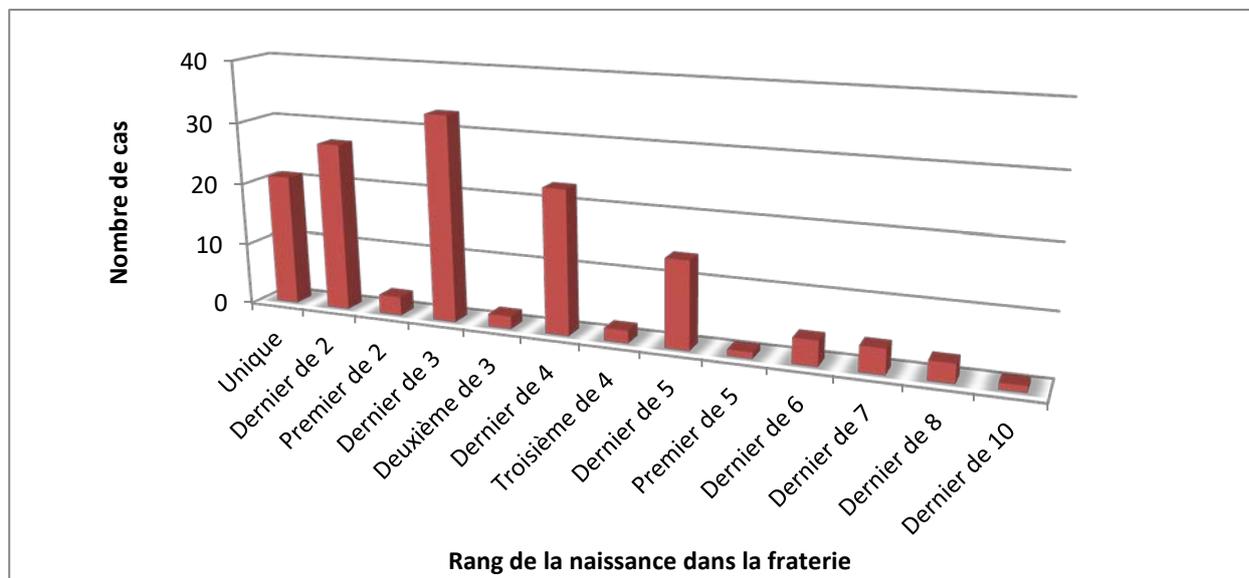


**Figure 3 : L'âge des mères des enfants trisomiques 21.**

#### **IV. Les données généalogiques :**

##### **1. Rang de naissance des enfants trisomiques :**

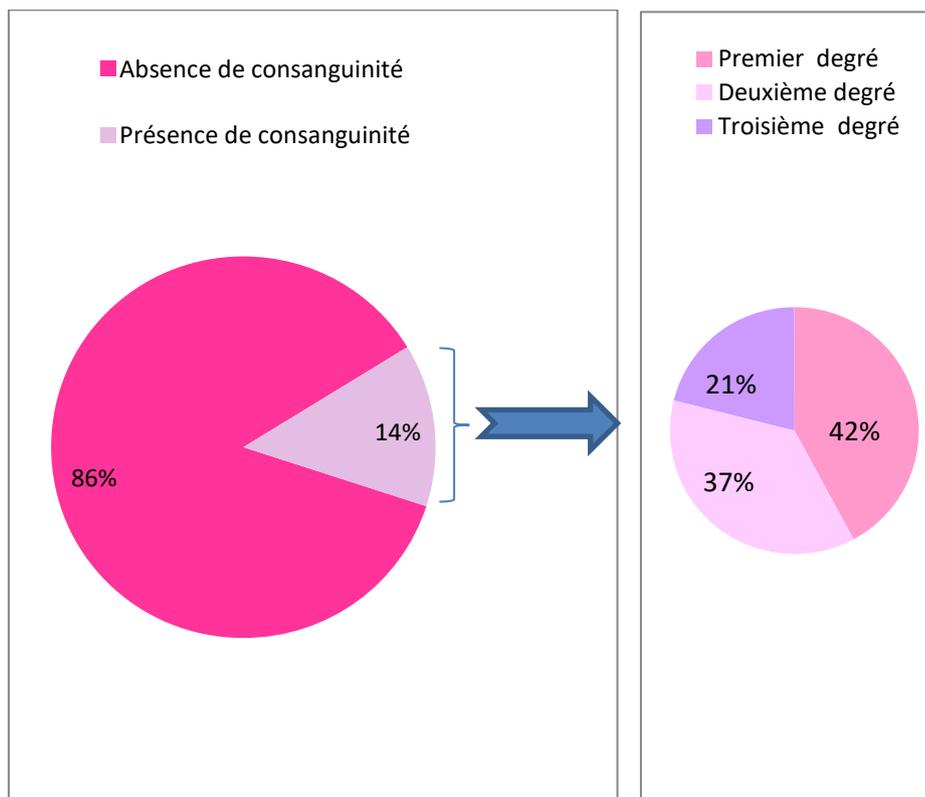
Dans notre étude plus de 15% (21 cas) des naissances trisomiques sont uniques, 19,57% (27 cas) sont les derniers de deux enfants et 23,91% (33 cas) sont nés après au moins 3 enfants.



**Figure 4 : Le rang des enfants trisomiques 21 dans la fratrie.**

## 2. La consanguinité :

Dans notre série la consanguinité a été retrouvée chez 19 patients soit une prévalence de 14% des patients trisomiques 21 dont 8 enfants consanguins 1<sup>er</sup> degré, 7 consanguins 2<sup>ème</sup> degré et 4 consanguins 3<sup>ème</sup> degré.



**Figure 5 :** La prévalence de la consanguinité chez les enfants trisomique 21

## 3. La présence de cas similaires dans la famille :

On a noté la présence d'au moins un cas similaire dans la famille chez 21 patients :  
19 cas similaire chez des patients ayant une trisomie 21 libre et homogène et 2 cas de trisomie 21 par translocation robertsonienne (14;21). Aucun cas similaire n'a bénéficié d'une étude cytogénétique.

## V. Répartition selon l'aspect clinique :

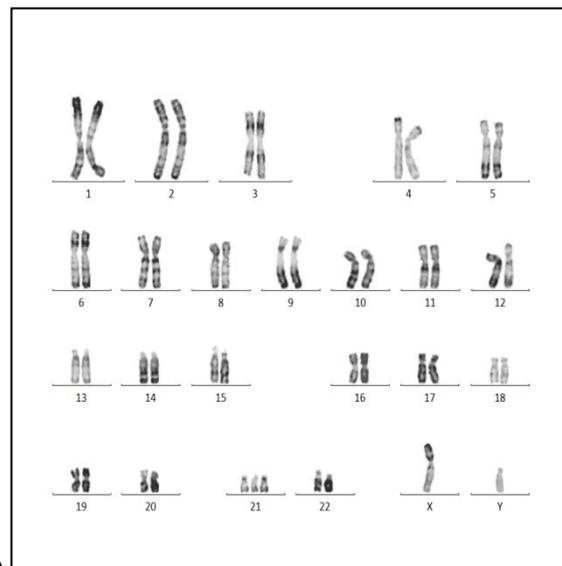
### 1. L'examen clinique :

**Tableau I : Le syndrome dysmorphique chez les patients trisomiques 21.**

Syndrome dysmorphique	Signes Cliniques	Nombre	Pourcentage
Face	Faciès trisomique (Figure 6)	138	100%
Cou	Cou court	32	23,19%
Mains	Mains courtes trapues (MCT) (Figure 8)	43	31,15%
	Pli palmaire transverse unique (PPTU) (Figure 8)	28	20,28%
	MCT+PPTU	19	13,77%
Pieds	Ecart entre le 1 <sup>er</sup> et le 2 <sup>ème</sup> orteil (Figure 9)	14	10,14%
	Syndactylie	6	4,34%
	Pied bot	2	1,44%
	Pied plat	1	0,72%



a)



b)

**Figure 6: Trisomie 21 libre et homogène chez un garçon**

a) Faciès trisomique 21

b) Caryotype anormal : 47,XY,+21



**Figure 7:** les malformations de l'oreille chez les trisomiques 21

- a) La racine de l'hélix qui traverse la conque
- b) Implantation basse des oreilles



**Figure 8:** Pli palmaire transverse unique chez un trisomique 21



**Figure 9:** Les malformations des pieds chez les trisomiques 21

a + b) Ecart entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> orteil

c) Syndactylie des 2<sup>ème</sup>-3<sup>ème</sup> orteils et des 4<sup>ème</sup>-5<sup>ème</sup> orteils

- Autres signes cliniques :

**Tableau II : Autres signes cliniques associées.**

Signe clinique	Nombre	Pourcentage
Hypotonie généralisée	86	62,31%
Baisse de l'acuité visuelle	10	7,24%
Strabisme	6	4,34%
Cataracte congénitale	2	1,44%
Otite	5	3,62%
Surdité	2	1,44%
Hernie ombilicale	4	2,90%

## 2. Les examens paracliniques :

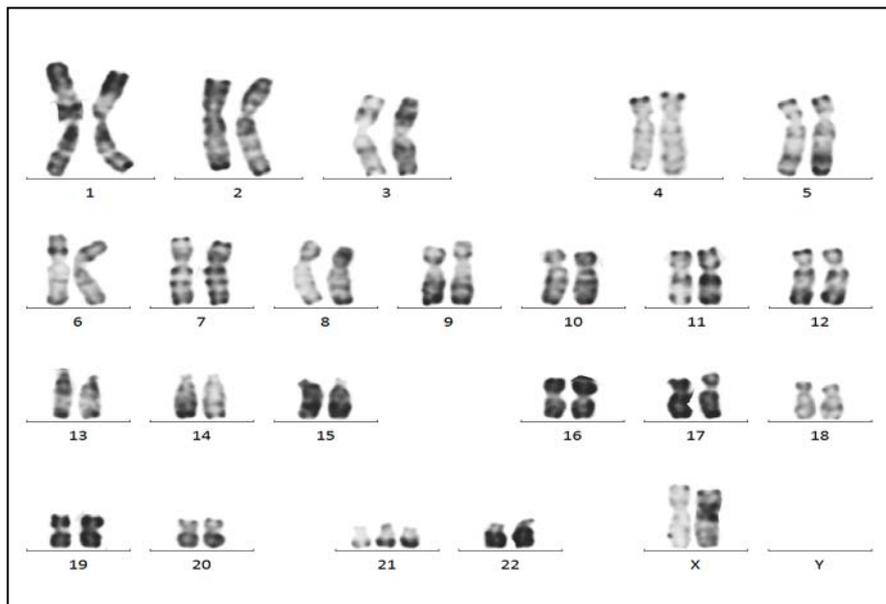
Dans le but de détecter les différentes anomalies qu'on peut trouver chez un patient trisomique, un bilan initial a été réalisé chez les patients de notre série. Ce bilan inclut une numération formule sanguine, un dosage de la TSHus et T4, un fond d'œil, une échocardiographie, une échographie abdominale et d'autres examens en fonction de la clinique. Ainsi, on a pu détecter :

**Tableau III : Fréquence des différentes anomalies détectées**

Anomalie	Nombre	Pourcentage
Anémie hypochrome microcytaire	15	10,86%
Thrombopénie	2	1,44%
Polyglobulie	1	0,72%
Hypothyroïdie	16	11,59%
Hyperthyroïdie	1	0,72%
Cardiopathie congénitale	60	43,47%
Ectopie testiculaire	8	5,79%
Maladie d'Hirshprung	2	1,44%
Maladie coéliquaue	1	0,72%
Mégacôlon congénital	1	0,72%

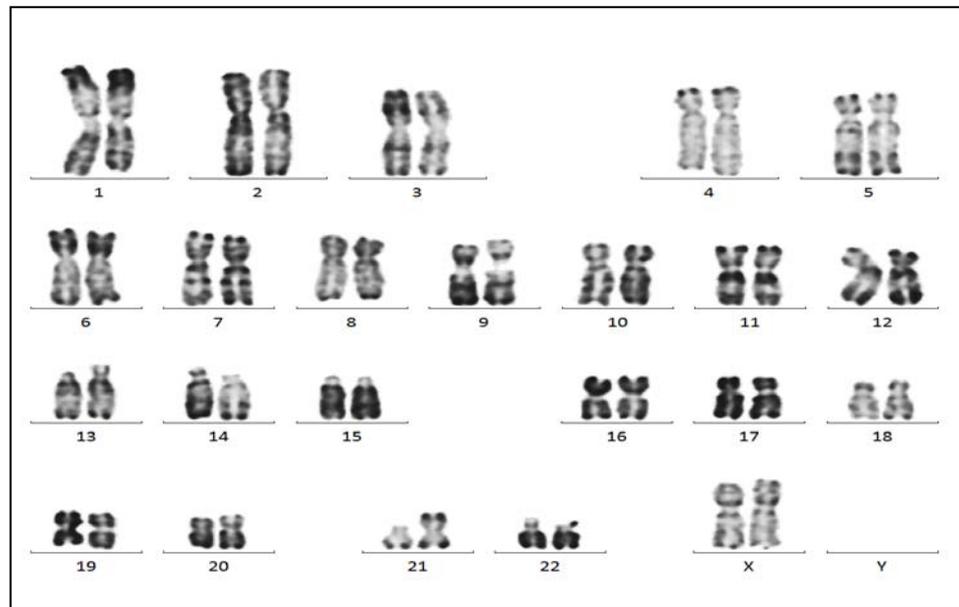
## VI. Répartition selon l'aspect cytogénétique :

Sur les 138 cas de patients trisomiques 21 de notre étude, 120 avaient une trisomie 21 libre homogène (Figure 10) soit un pourcentage de 87% des cas. 12 patients présentaient une trisomie libre en mosaïque, soit 9% et 5 avaient une trisomie 21 par translocation robertsonienne soit 4%.



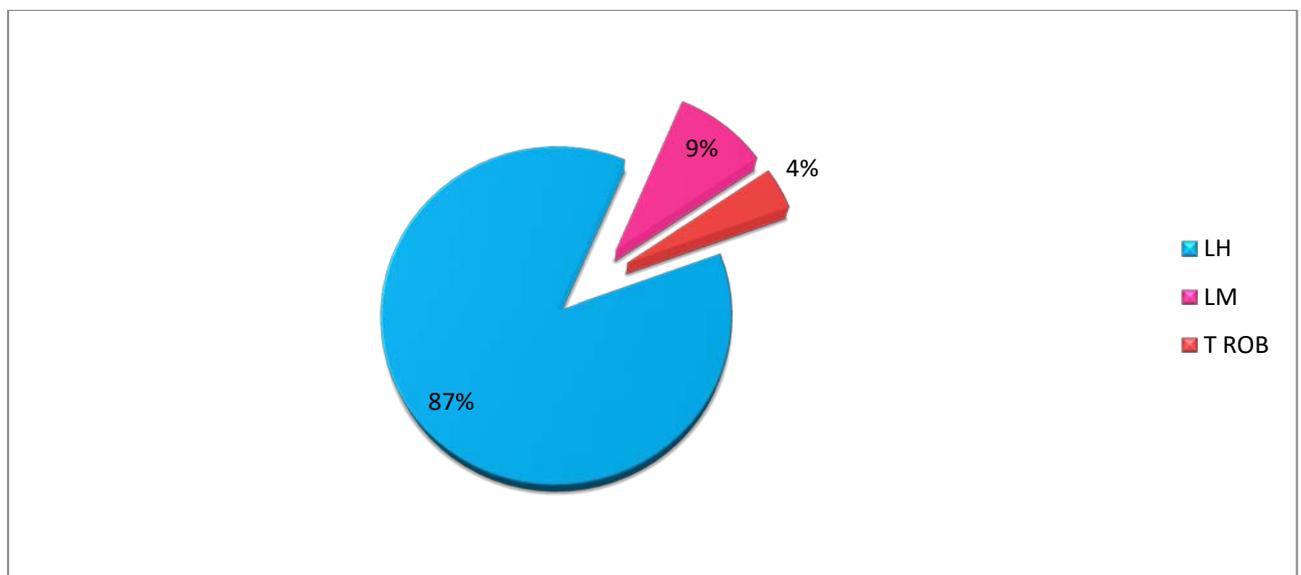
**Figure 10:** Trisomie 21 libre et homogène : 47,XX,+21

Dans un cas sur 5 de trisomie 21 par translocation, le chromosome 21 est associé à un acrocentrique du groupe D (le chromosome 14), néanmoins, dans les autres cas il s'agit d'une translocation  $t(21;21)$  (Figure 11).



**Figure 11 :** Trisomie 21 par translocation (21;21) : 46,XX,t(21;21)(q10;q10),+21

Le caryotype des parents a été recommandé à tous les parents des enfants trisomiques 21 par translocation. Néanmoins, seuls les parents d'un enfant trisomique 21 par t(14;21) ont accepté de faire un caryotype. Ce dernier a objectivé une t(14;21) équilibrée chez la mère.



**Figure 12 :** Les aspects cytogénétiques de la trisomie 21.



# *DISCUSSION*



## I. Trisomie 21

### 1. Epidémiologie :

Les aneuploïdies sont les anomalies de nombre de chromosomes. Elles sont observées dans environ 5 % des grossesses. Plus de 98 % des fœtus aneuploïdes meurent *in utero*. La trisomie 21 représente la principale aneuploïdie à la naissance. Elle est secondaire à la présence de trois chromosomes 21 au lieu de deux. Le risque de la trisomie 21 augmente avec l'âge de la femme [4].

L'incidence de la maladie est estimée à 1/700 naissances vivantes selon F. Giraud et al [10] et de 1/600 selon G. Pescia et al [11]. Le sex-ratio est de 3 G/2F [4].

L'incidence de la trisomie 21 au Maroc n'est pas déterminée. Selon l'étude faite au Maroc par N. Aboussair et ses collaborateurs à l'Institut National d'Hygiène (Centre National de Référence en Génétique Médicale), l'incidence de la trisomie 21 représente 72,8 % des anomalies chromosomiques dépistées [12]. De par le monde, elle varie d'une région à l'autre et d'un pays à l'autre selon la présence non au loin de politique autorisant l'interruption de grossesses atteintes de trisomie 21. En Europe, entre 1990 et 2009, l'incidence de la trisomie 21 varie entre 1,12 et 2,2 pour 1000 naissances vivantes. Aux Émirats arabes unis, l'incidence de la trisomie 21 est de 3,13 pour 1000 naissances vivantes pour les nationaux vs 1,66 pour 1000 pour le reste de la population. Actuellement, il n'existe pas de moyens de prévention ni de traitement curatif de cette affection. Dans ce contexte, le dépistage des femmes enceintes à risque est une pratique courante en Europe et notamment en France étant donnée la possibilité légale d'interruption thérapeutique de grossesse (ITG) [13].

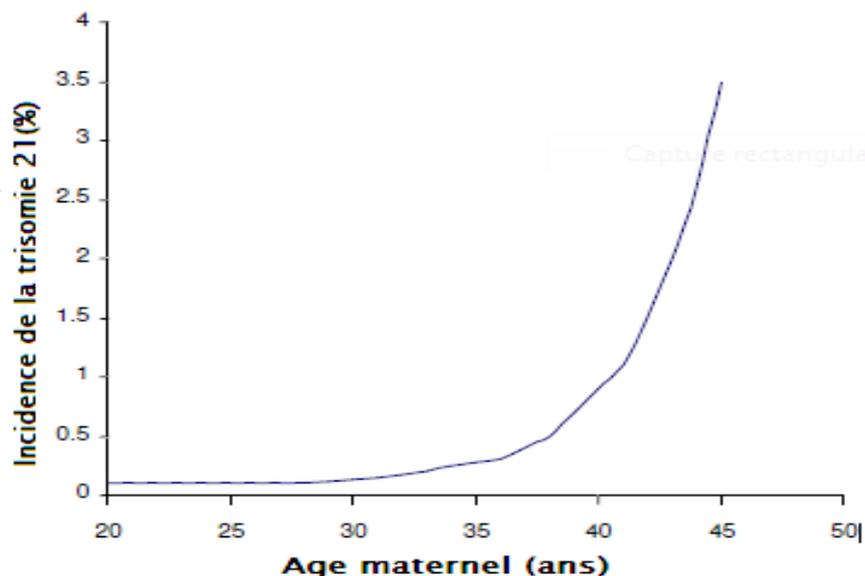
## 2. Facteurs de risque :

### 2.1. Age maternel :

Une étroite relation entre l'augmentation de la fréquence de la trisomie 21 et l'âge maternel a été démontrée en 1933 par les travaux de Penrose bien avant que la base chromosomique du syndrome de Down ne soit élucidée [14]. En effet, l'incidence de naissance des enfants trisomiques 21 augmente de façon exponentielle : de 0.05% à 20 ans à 0.1% à 30 ans. Elle s'accélère ensuite, passant de 0.25% à 35 ans et 3% à 45 ans [15]. La diminution avec l'âge maternel du pool des ovocytes matures est un facteur de prédisposition de la trisomie 21 [16].

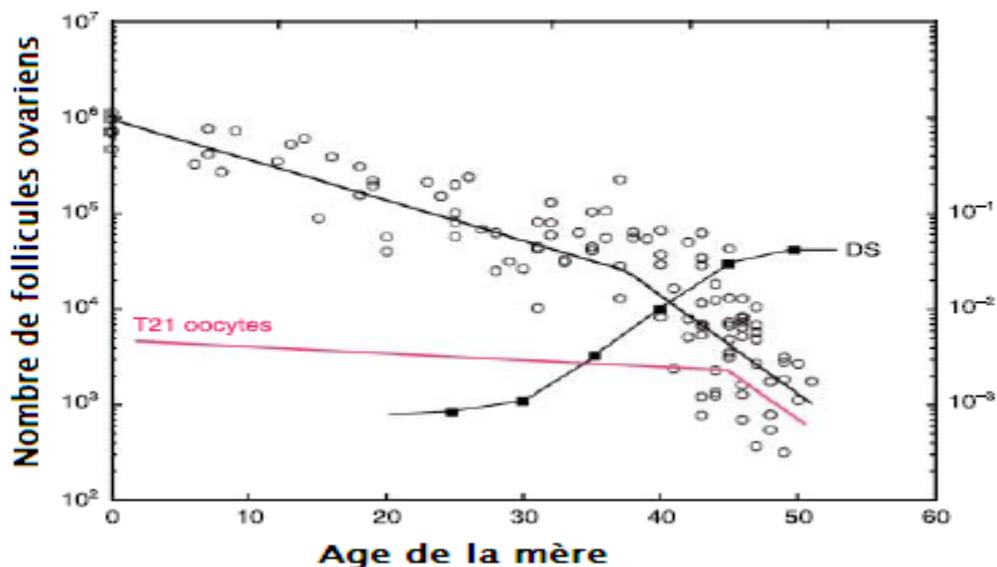
L'âge maternel avancé est responsable d'une l'augmentation de la non-disjonction méiotique. Il a été démontré que cette non-disjonction maternelle est associée à des erreurs de recombinaison et probablement à une perte de cohésion chromosomique. Elle est à l'origine d'une anomalie de ségrégation chromosomique au cours de la méiose [16].

L'âge maternel a d'ailleurs constitué une première forme de dépistage à la fin des années 70. Le caryotype fœtal anténatal, sur liquide amniotique ou sur biopsie trophoblastique est proposé à toute femme enceinte âgée d'au moins 38 ans [17].



**Figure 15:** Incidence de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel [18].

L'OMS a proposée une hypothèse proche à la sélection des ovocytes qui peut expliquer la relation entre l'âge maternel avancé et la trisomie 21. Le développement maternel peut aboutir à l'accumulation des ovocytes T21 préexistants dans les ovaires des femmes depuis la vie fœtale à la ménopause [19].



**Figure 15 :** Augmentation de la proportion d'ovocytes T21 dans l'ovaire secondaire au vieillissement [19]

- Cercles noirs : nombre total d'ovocytes en fonction de l'âge.
- Ligne rose : nombre prédictif d'ovocytes trisomie 21 de la naissance à la ménopause.
- Carrés noirs : incidence observée de la trisomie 21.

## **2.2. Récurrence de la trisomie 21 :**

Si un couple donne naissance à un enfant atteint d'une trisomie 21 libre et homogène, le risque de récurrence dépend à la fois de l'âge maternel lors de la naissance de l'enfant trisomique et aussi de son âge actuel. Chez les femmes âgées de moins de 30 ans au moment du diagnostic prénatal, le risque de récurrence si elles envisagent une nouvelle grossesse est de 8 fois le risque associé à l'âge maternel. Alors que, pour les femmes ayant eu leur premier enfant

trisomique 21 à un âge supérieur à 30 ans, le risque est de 1.6 fois le risque de lié à l'âge maternel [20,21].

**Tableau IV** : Risque de récurrence de la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel [22]

Age de la mère	Risque de récurrence
Cas index <30 ans Grossesse ultérieure <30ans	Risque lié à l'âge × 8
Cas index <30ans Grossesse ultérieure >30ans	Risque lié à l'âge × 2.2
Cas index >30ans	Risque lié à l'âge × 1.6

**Tableau V** : Risque de récurrence de la trisomie 21 libre et homogène [23]

Age de la maman au moment du diagnostic prénatal	Risque observé	Risque en excès
<25ans	0.86%	0.78%
25-34 ans	0.46%	0.32%
>35 ans	1.35%	0.50%

### **2.3. Consanguinité :**

La consanguinité augmente le risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique récessive. En effet, les deux parents sont à risque d'être tous les deux porteurs sains d'une mutation héritée du même ancêtre commun. De plus, le risque de malformations congénitales estimé à 2% pour la population générale est doublé en cas de mariage entre apparentés, d'où l'intérêt d'un suivi échographique détaillé de la grossesse [24]. La consanguinité au Maroc est de 20% [25].

Pour la trisomie 21, son association avec la consanguinité n'a pas été établie de façon convaincante. Une étude a été faite au Québec trouve un coefficient de consanguinité des trisomiques 21 plus élevé que celui du groupe témoins non apparentés.

Ce résultat, n'étant pas statistiquement significatif, ne corrobore pas tout à fait l'étude réalisée au Koweït où le taux de consanguinité des enfants trisomiques 21 est significativement plus élevé que celui du groupe contrôle. Ce résultat ne corrobore pas non plus la recherche

effectuée en Turquie, de même que celle effectuée en Espagne, où l'on retrouve un même taux de consanguinité chez les trisomiques 21 que chez le groupe contrôle [26].

#### **2.4. Autres facteurs de risque :**

##### **a. Le tabagisme :**

L'étude de l'influence du tabac a démontré sans équivoque l'importance de son effet sur les marqueurs sériques maternels et son association avec la trisomie 21. Le tabac est un facteur influant dans le calcul du risque de trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques. Il induit une augmentation de l'AFP et une diminution de l'hCG et de la bêta hCG libre [27]. Une baisse de 24.5% de l'hCG est remarquée chez les fumeuses par rapport à celui des non fumeuses. Cette variation étant quasi-indépendante du nombre quotidien moyen de cigarettes fumées et apparaissant même pour une consommation d'une seule cigarette par jour [28].

Cette variation est plus importante en cas de combinaison entre la prise de contraceptifs oraux et le tabac [14].

##### **b. La prise de contraceptifs oraux :**

Le risque d'avoir un enfant trisomique 21 est intensifié de 2.8 fois lorsque la fécondation a lieu alors que la mère est sous contraception orale [14].

##### **c. Une irradiation parentale :**

Elle augmente le risque d'avoir un enfant trisomique car elle est susceptible de provoquer une non disjonction chromosomique mais elle n'est pas spécifique [29].

##### **d. L'origine paternelle de T21 :**

Dans 90% des cas le chromosome 21 surnuméraire est hérité par la mère alors que dans 10% des cas l'origine paternelle est incriminée [30].

**e. Les remaniements chromosomiques parentaux ou mosaïques parentales impliquant le chromosome 21 [31] :**

- Translocation équilibrée chez l'un des parents
- Mosaïque chez l'un des parents.

**f. Autres :**

- Les anticorps antithyroïdiens [32].
- Les saisons [33].
- La parité [34].
- Le diabète maternel [35].
- Certains polymorphismes génétiques [36] ou chromosomiques [37].
- Une association entre métabolisme de l'acide folique et trisomie 21 [38].

### **3. Aspects cliniques de la trisomie 21 :**

Le phénotype de la trisomie 21 est complexe et varie selon les individus. Il peut associer un syndrome dysmorphique très caractéristique et un retard mental. La déficience intellectuelle est observée dans tous les cas [7]. Les signes cliniques peuvent orienter le diagnostic de la T21 dans 73% à 100 %. Parfois, il est difficile de donner une confirmation du diagnostic chez un enfant avec des caractéristiques cliniques subtiles d'où l'intérêt d'une confirmation par le caryotype [39].

#### **3.1 Syndrome dysmorphique :**[31]

Les particularités physiques de la trisomie 21 sont très évocatrices de la maladie et sont les premières décrites dans la littérature. La caractéristique la plus fréquente est l'hypotonie musculaire. Le tableau clinique rarement complet associe à des degrés divers des atteintes du crâne, du visage et des membres. Ainsi on note les anomalies ci-dessous:

**Tableau VII: Les signes dysmorphiques retrouvés dans le syndrome de Down**

Siège	Signes dysmorphiques
<b>Extrémité céphalique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une brachycéphalie, un crane petit et occiput aplati.</li> <li>- La nuque est courte, plate et large avec un excès de peau.</li> <li>- Le visage est arrondi, plat et lunaire.</li> <li>- Les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors, un épicanthus interne.</li> <li>- Des taches de Brushfield si présentes, sont pathognomoniques, peut être visibles sur les iris clairs.</li> <li>- La racine du nez est aplatie suite à l'hypoplasie des os propres, le nez est court et les narines sont antéversées.</li> <li>- Les oreilles sont mal ourlées, bas-implantées.</li> <li>- Le palais est ogival, la bouche ouverte laissant voir une macroglossie, quelque fois même une langue plissée.</li> <li>- Les dents, d'apparition tardive, sont de disposition irrégulière.</li> </ul>
<b>Mains et pieds</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les mains larges. Les doigts courts et trapus.</li> <li>- Brachymésophalangie des deuxième et cinquième doigts. clinodactylie du cinquième doigt.</li> <li>- Le pli palmaire transverse (PPTU) uni ou bilatéral.</li> <li>- Les pieds petits, trapus.</li> <li>- La voute plantaire est effondrée.</li> <li>- Les orteils sont courts, les deux premiers séparés par un large sillon.</li> </ul>
<b>Abdomen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Large, proéminent, avec souvent une hernie ombilicale voire un diastasis des muscles droits.</li> </ul>
<b>Peau</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La peau est sèche, sujette aux infections péri-urifoculaires. Les chéilites et les folliculites ne sont pas rares</li> </ul>
<b>Ligaments</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L' hyperlaxité ligamentaire.</li> </ul>

### **3.2 Retard psychomoteur :**

Le retard psychomoteur dans le cadre de la trisomie 21 n'est pas très évident au cours des premiers mois de vie. Ce n'est qu'au bout du troisième ou quatrième mois que les parents font attention au retard du développement psychomoteur par rapport aux autres enfants et/ou au sein de leur fratrie.

Le degré de déficience cognitive est variable et peut être léger (QI de 50 -70), modéré (QI de 35-50), ou à l'occasion sévère (QI de 20 -35) [40,41].

Le retard des acquisitions psychomotrices est une caractéristique des enfants atteints de trisomie 21. Chez le nourrisson le développement de la station assise est à 10 –12 mois, la marche à 2 ans, premiers mots à 32 mois – 3 ans. Le développement intellectuel se poursuit jusqu'à 30 – 35 ans. Dès l'âge de 4 mois apparaît une diminution du nombre des neurones avec diminution du nombre de synapses. Toutes les fonctions sont atteintes, mais tout particulièrement les possibilités d'abstraction et de raisonnement logique.

Le schéma corporel apparaît à 6 ans et la latéralisation à 9 ans. La sociabilité et l'affectivité sont bien conservées [31].

Ces malades possèdent également des capacités normales dans la réalisation de tâches simples et montrent des difficultés dès que la mémoire spatiale et la mémoire à long terme sont sollicitées.

Des troubles de comportement sont possibles à type adaptatif (anxiété, dépression), de même une hyperactivité, un déficit de l'attention ou rarement des comportements agressifs sont constatés. Les enfants trisomiques 21 sont des individus pouvant faire preuve d'une grande sociabilité et d'une grande affectivité [42].

### **3.3 Malformations et pathologies associées à la trisomie 21 :**

La trisomie 21 se caractérise par une multitude de pathologies malformatives, infectieuses, tumorales, dégénératives, auto-immunes variées sans qu'aucune ne soit spécifique. La fréquence de ces pathologies reste variable d'un patient à l'autre.

#### **a. L'apnée de sommeil :**

L'apnée de sommeil constitue l'anomalie la plus fréquente chez les patients trisomique, non traitée. Elle peut conduire à des séquelles pulmonaire et cardiovasculaire, plus grave chez les patients ayant des comorbidités [43].

**b. Cardiaques :**

Les malformations cardiaques constituent pratiquement la 2<sup>ème</sup> anomalie fréquemment observées, elles sont présentes chez 50% des malades [40] et risquent d'engager le pronostic vital. Elles sont le plus souvent à type de communication gauche-droite et peuvent être compatibles avec la vie ou nécessiter une prise en charge médicale dans les premiers mois de la vie. Du plus fréquent au moins fréquent il s'agit de :

- Canal atrio-ventriculaire.
- Communication inter-ventriculaire.
- Persistance du canal artériel.
- Tétralogie de Fallot beaucoup plus rarement [44].

**c. Digestives :**

La sphère digestive est concernée dans 4 à 10% des cas [45]. Les malformations observées sont :

- Les sténoses duodénales : très fréquentes par rapport à la population générale. D'ailleurs, le 1/3 des sténoses duodénales surviennent chez des sujets trisomiques 21.
- Les atrésies de l'œsophage se voient aussi plus souvent [46].
- Les malformations anorectales à type d'imperforation anale.
- Le pancréas annulaire, les omphalocèles, la fistule oesotrachéale.
- La maladie de Hirshprung est plus rare presque 1%, mais une constipation importante peut se voir du fait de l'hypotonie [47].
- La maladie cœliaque est également fréquente (5 à 15%) par rapport à la population générale [44].

**d. Urologique :**

Les malformations rénales sont rares à type de valve de l'urètre postérieur, obstruction ou duplication des voies rénales et dysfonctionnement du sphincter du détrusor [48].

**e. Ophtalmologique :**

Les anomalies ophtalmologiques augmentent avec l'âge. En effet, 60% des cas de T21 ont des problèmes de vision [40]. Ainsi on note une prévalence élevée des cataractes congénitales et acquises, strabisme, nystagmus et des troubles de réfraction. Les enfants plus âgés et les adolescents peuvent développer un kératocône et un amincissement non inflammatoire de la cornée. La blépharite et la conjonctivite sont également présentes [44].

**f. ORL :**

Sur le plan ORL, la sténose du canal externe de l'oreille (40%), l'hypertrophie des végétations adénoïdes (33,3%) et l'hypertrophie des amygdales (32,2%) sont les anomalies les plus courantes, suivies par une otite moyenne avec épanchement (18%) et un tympanogramme anormal (18%). Les surdités sont rapportées dans 12,2% des cas.

On note également la trachéomalacie, des sinusites chroniques secondaires à l'étroitesse des narines [44] et des troubles de la dentition, affectant le nombre, la structure, l'éruption, la position et ou la fonction [49].

**g. Endocrinologie :**

Les enfants atteints de T21 sont à risque de dysfonctionnement thyroïdien qui peut se produire dès la naissance. Un risque accru d'hypothyroïdie légère a été rapporté [50,51], dans de rares cas l'hyperthyroïdie. Ces perturbations peuvent provoquer un retard de croissance osseuse, une hypotonie musculaire [52], une prise de poids et un diabète sucré type 2 [53].

**h. Neurologie :**

Plusieurs troubles neurologiques sont observés chez les trisomiques 21 [54,31] :

- L'épilepsie : Sa prévalence est plus élevée chez les trisomiques 21 que dans la population générale, avec 2 pics de fréquence ; chez le jeune enfant et plus encore chez le trisomique âgé (après 35 ans). Elle varie selon les publications de 1-17% et peut atteindre 20% chez les adultes. Le syndrome de West reste le plus fréquent chez les patients épileptiques.

- L'atteinte vasculaire : L'hémiplégie aiguë est la manifestation révélatrice habituelle des atteintes vasculaires. Au sein des accidents ischémiques, le syndrome de Moya-Moya est à redouter.
- l'Alzheimer : On note également le risque élevé de l'Alzheimer surtout après l'âge de 30 ans. 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 et la dégénérescence neurofibrillaire.

**i. Osteo-articulaire :**

Les malformations osteo-articulaires sont variées et peu spécifiques. Il s'agit d'anomalies du bassin, des pieds bots, de genou valgus, d'instabilité fémoro-patellaire, de scoliose, des pieds plats et d'hyperlaxité ligamentaire fréquents chez les enfants trisomiques 21 [53].

Une hyperlaxité ligamentaire est également observée chez patients trisomiques 21 d'où le risque élevé d'une instabilité atloïdo-axoïdienne (C1-C2) [54, 56].

**j. Hématologique et cancérologie : [29]**

Une polyglobulie transitoire à la naissance n'est pas rare. La fréquence des leucémies est 20 fois supérieure à celle de la population normale. Ce sont surtout des leucémies aiguës lymphoblastiques [31]. Environ 1 à 3% des enfants trisomiques 21 développent avant l'âge de 4 ans une leucémie aigue myéloïde (LAM) et parmi ceux-ci, beaucoup, avaient présenté une prolifération myéloblastique les premiers mois de vie. Cette prolifération transitoire concerne environ 10% des nourrissons T21. La LAM est 500 fois plus fréquente que dans la population ordinaire et elle répond assez bien au traitement chimiothérapique. Le risque d'autres leucémies est également augmenté [57]. Le risque de la plupart des tumeurs solides, en dehors des tumeurs testiculaires, est diminué tant chez l'enfant que l'adulte trisomique 21.

**k. Les désordres immunologiques: [31]**

Le déficit touche à la fois l'immunité humorale (diminution des IgM) et l'immunité cellulaire (Augmentation des lymphocytes T supresseurs, 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. Ce déficit immunitaire expose les sujets trisomiques 21 aux infections bactériennes et mycosiques. Les infections respiratoires (le germe le plus souvent incriminé est le VRS) [58] et cutanées sont les plus fréquents.

**Tableau VIII : Fréquence de pathologies associées au syndrome de Down [59]**

Signes cliniques	Fréquence (%)	Références
Problèmes auditifs	38-78	Roizen and Patterson, 2003
Problèmes ophtalmologiques	38-80	Stephen et al,2007
Syndrome d'apnée de sommeil	50-75	Bull et the committee on Genetics, 2011
Anomalies cardiaques	44-58	Weijerman and Winter,2010
Eruption dentaire retardée	44-58	Bull et the committee on Genetics, 2011
Troubles gastro-intestinaux	4-10	Freeman et al ,2009
Dysthyroïdie	28-40	Unachak et al, 2008
Obésité	30-35	Van Wouwe et al 2001
Anémie	3	Bull et the committee on Genetics, 2011
Carence en fer	10	Bull et the committee on Genetics, 2011
Syndrome myéloprolifératif transitoire	10	Zwaan et al, 2008
Leucémie	1	Bull et the committee on Genetics, 2011
Maladie cœliaque	5-7	Wouters et al, 2009
Problèmes dermatologiques	1.9-9.2	Madan et al,2006
Autisme	1	Bull et the committee on Genetics, 2011

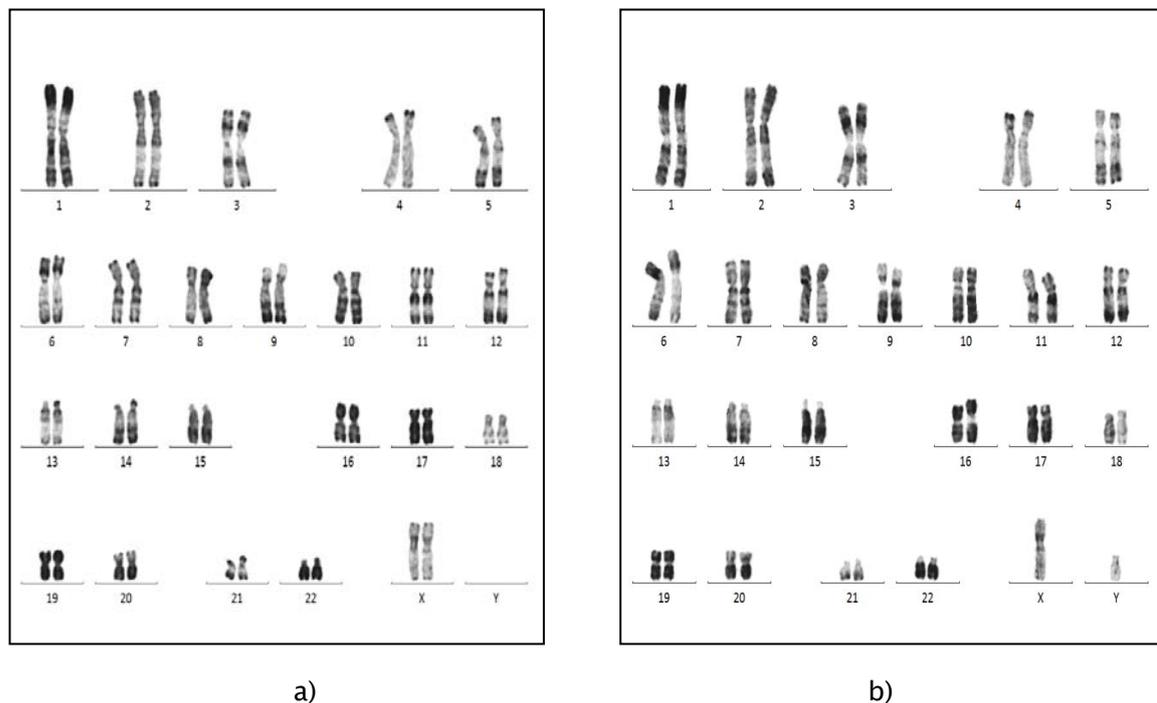
## 4. Aspects cytogénétiques de la trisomie 21 :

### 4.1. Rappel :

#### a. Description du caryotype humain [60,61] :

Le caryotype est une technique qui permet l'étude des chromosomes d'un individu. Les chromosomes sont le support du matériel génétique, de l'hérédité et de l'organisation de la vie cellulaire. Ils sont constitués d'ADN associé à des protéines et sont localisés dans le noyau des cellules eucaryotes. Cette technique permet d'obtenir une image, en microscopie optique, des chromosomes d'une cellule au cours de la métaphase ou de la prométaphase.

Le caryotype humain comporte 46 chromosomes, soit 22 paires d'autosomes et une paire de gonosomes: en général, deux chromosomes X dans le sexe féminin ; un X et un Y dans le sexe masculin. Le caryotype normal s'écrit : 46,XX ou 46,XY.



**Figure 13:** Caryotype normal

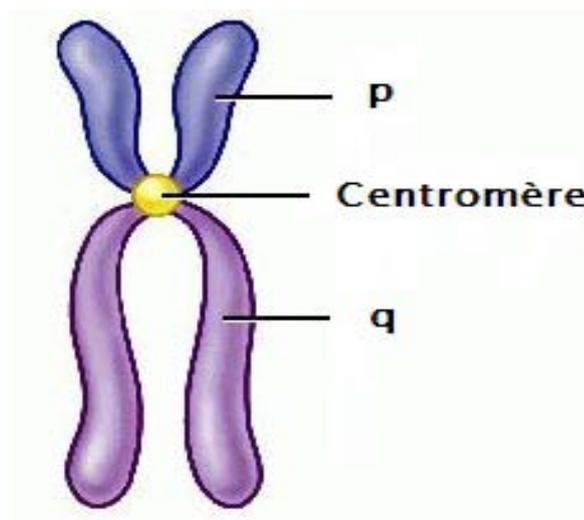
a) 46,XX ; b) 46,XY

Les techniques de marquage en bandes aident à identifier chaque paire chromosomique par le motif des bandes claires et sombres. Les bandes sont répertoriées dans une nomenclature internationale.

Chaque chromosome comporte un centromère (CEN); région qui contient le kinétochore, centre d'organisation des microtubules responsable de la fixation des chromosomes au fuseau mitotique lors de la mitose.

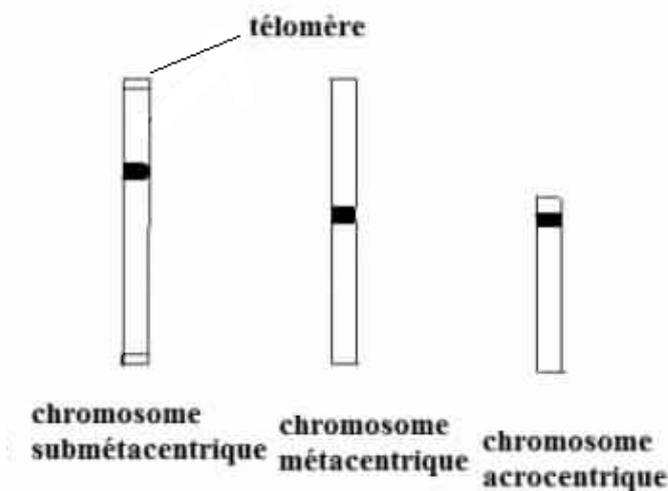
Chaque bras se termine par un télomère, séquence d'ADN répétitive hautement conservée qui empêche les fusions avec d'autres chromosomes. Ces séquences ont également un rôle dans l'attachement des télomères à l'enveloppe nucléaire, en particulier lors de la méiose. Le raccourcissement des télomères est un phénomène connu et qui paraît associé au vieillissement cellulaire.

De part et d'autre du centromère, une chromatide présente 2 bras: le bras court ou bras p et le bras long (bras q) placé en dessous du centromère. Chaque bras chromosomique est divisé, selon sa taille, en une à quatre régions; chaque région en bandes numérotées du centromère au télomère, entités visibles pâles ou foncées après usage d'une technique de dénaturation. Chaque bande peut, si nécessaire, être divisée en sous-bandes. Par exemple, la dénomination 6p12 désigne la deuxième bande de la région 1 du bras court du chromosome 6.



**Figure 14 : Structure du chromosome métaphasique:[62]**

En fonction de la taille des bras courts et longs, on reconnaît trois groupes de chromosomes : le chromosome est dit métacentrique si le bras court est presque aussi long que le bras long. S'il est nettement plus court, le chromosome est dit sub-métacentrique. Quand il est encore plus court, le chromosome est appelé sub-télocentrique (le Y est sub-télocentrique). Enfin, si ce bras p est très petit, le chromosome est dit acrocentrique. Les acrocentriques sont les chromosomes 13, 14, 15, 21, 22. Les acrocentriques, portent sur leurs bras courts de l'hétérochromatine et des régions impliquées dans l'organisation nucléolaire (NOR) et codant pour l'ARN ribosomal.



**Figure 15 :** Morphologie des chromosomes en fonction de l'index centromérique:[63]

**b. Techniques d'obtention du caryotype constitutionnel postnatal: [61]**

**b.1. Prélèvement :**

Après avoir examiné le patient, le sang veineux périphérique est recueilli stérilement sur un tube héparine. On note sur le tube les informations du patient (Nom, prénom) ainsi que son numéro du dossier génétique. Le sang doit être conservé à +4 °C pendant une durée maximale d'une semaine.

**b.2. Etape de culture des cellules :**

Le sang total est incubé 48 à 72 heures dans un milieu de culture contenant une lectine à fort pouvoir mitogène (phytohémagglutinine ou PHA) permettant une stimulation de la

croissance des lymphocytes T. Les fibroblastes de la peau sont également couramment utilisés en période postnatale mais demandent une culture cellulaire de une à trois semaines.

**b.3. Obtenir des métaphases nombreuses et de bonne qualité :**

Après la phase de multiplication des cellules, celles-ci sont bloquées au stade de métaphase afin de pouvoir observer les chromosomes. Pour se faire, on ajoute de la colchicine, produit dérivé du colchique. Cette substance empêche la polymérisation de la tubuline et donc la formation du fuseau mitotique. La mitose est bloquée au stade de métaphase.

On procède ensuite au choc hypotonique. Cette étape, indispensable pour avoir un étalement correct, entraîne le gonflement des cellules par différence de pression osmotique. Les membranes cytoplasmique et nucléaire sont fragilisées.

Les constituants cellulaires sont ensuite fixés grâce à un fixateur, par exemple un mélange acide acétique méthanol. Les cellules sont alors prêtes à être étalées. On laisse tomber quelques gouttes de cette préparation sur une lame de verre. Le fait de faire tomber la suspension cellulaire fait éclater les membranes fragilisées, libérant ainsi les chromosomes qui restent toutefois groupés. Les lames sont ensuite observées en microscopie optique.

**b.4. Identifier les chromosomes :**

Une simple coloration au Giemsa 5% pendant 5 minutes. Elle permet de compter et de classer les chromosomes en fonction de leur taille et de leur indice centromérique.

**b.5. Le classement des chromosomes :**

Il se fait après observation à l'aide d'un microscope à contraste de phase motorisé ZEISS AXIO3, lié à une caméra et contenant un logiciel de traitement des chromosomes nommé IKAROS.

**b.6. La nomenclature :**

Il est à signaler que dans cette étude nous avons repris les formules chromosomiques de tous les patients selon la récente nomenclature internationale ISCN 2016.

**c. Anomalies chromosomiques :**

En pathologie constitutionnelle, à la différence des anomalies géniques qui sont des atteintes qualitatives des gènes (c'est-à-dire des mutations), les anomalies chromosomiques peuvent correspondre soit à une anomalie de nombre des chromosomes (ou aneuploïdies), soit à des remaniements de segments chromosomiques, comprenant le plus souvent de nombreux gènes. On parle dans ce cas d'anomalies de structure des chromosomes.

Lorsqu'une anomalie chromosomique se produit lors de la méiose, toutes les cellules du zygote sont porteuses de l'anomalie, car celle-ci est survenue avant la fécondation : l'anomalie chromosomique est homogène (c'est-à-dire présente dans toutes les cellules). En revanche, si l'anomalie se produit lors des premières divisions mitotiques post zygotiques, c'est-à-dire après la fécondation, l'anomalie est présente en mosaïque (toutes les cellules ne seront pas porteuses de l'anomalie). [5]

**c.1. Anomalies de nombre [5,61] :**

Les anomalies chromosomiques de nombre des chromosomes sont liées à des anomalies de la ségrégation des chromosomes lors de la mitose ou de la méiose. La plupart d'entre elles sont délétères pour la vie de l'embryon et du fœtus, et sont à l'origine des fausses couches ou de morts fœtales in utero. Elles résultent le plus souvent d'une non-disjonction méiotique et peuvent se traduire par une trisomie (présence d'un chromosome normal surnuméraire) ou une monosomie (perte d'un chromosome normal). Les aneuploïdies les plus fréquentes à la naissance sont les trisomies 21, 18, 13 et celles impliquant les gonosomes (X et Y). Les monosomies autosomiques (c'est-à-dire impliquant les chromosomes de 1 à 22) provoquent constamment des fausses couches précoces. Seule la monosomie X associée au syndrome de Turner est viable.

On note également la polyploïdie secondaire à une anomalie de fécondation, elle est définie par l'existence d'un nombre de chromosomes égal à un multiple du complément haploïde supérieur à 2. Le plus souvent les triploïdies:  $3N = 69$  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. Les Tétraploïdies ( $4N = 92$

chromosomes) présentes dans 6 % des fausses couches spontanées. Elles donnent de très rares naissances vivantes qui sont rapidement fatales.

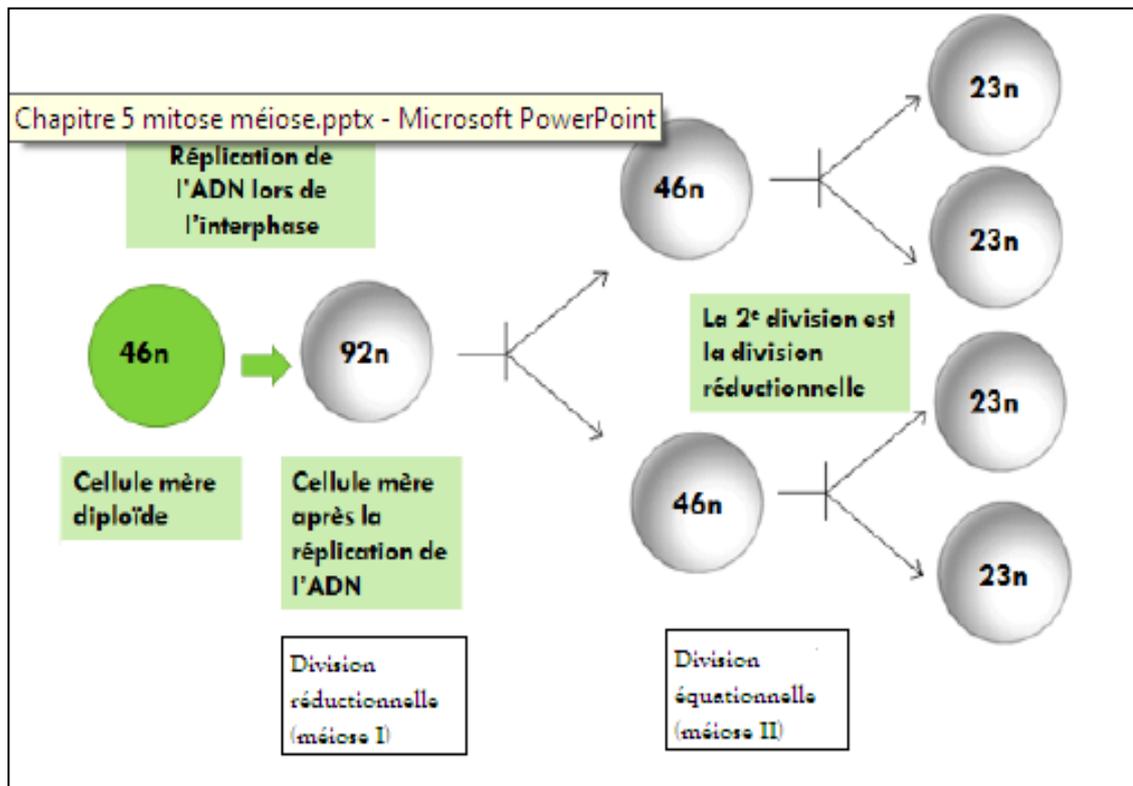
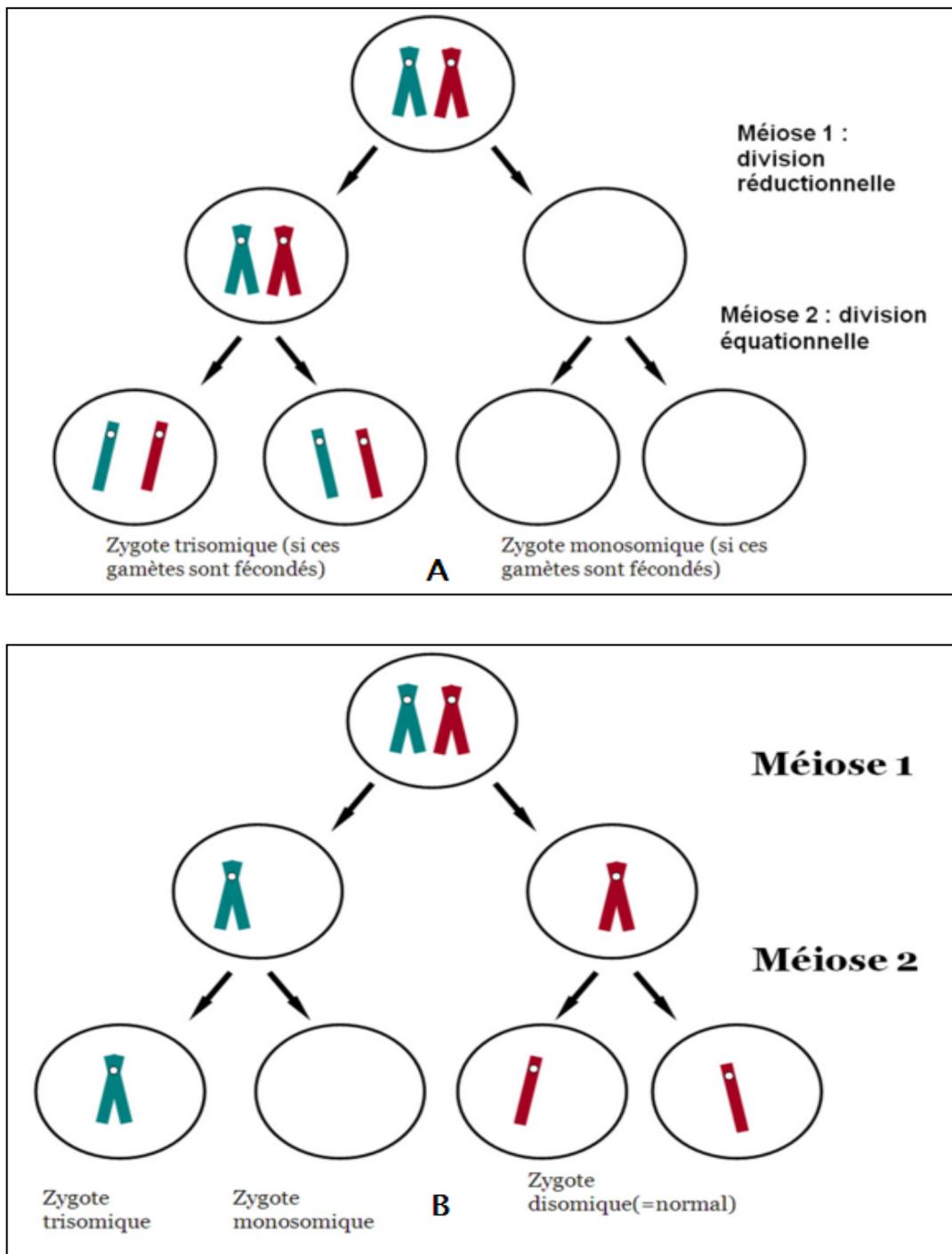
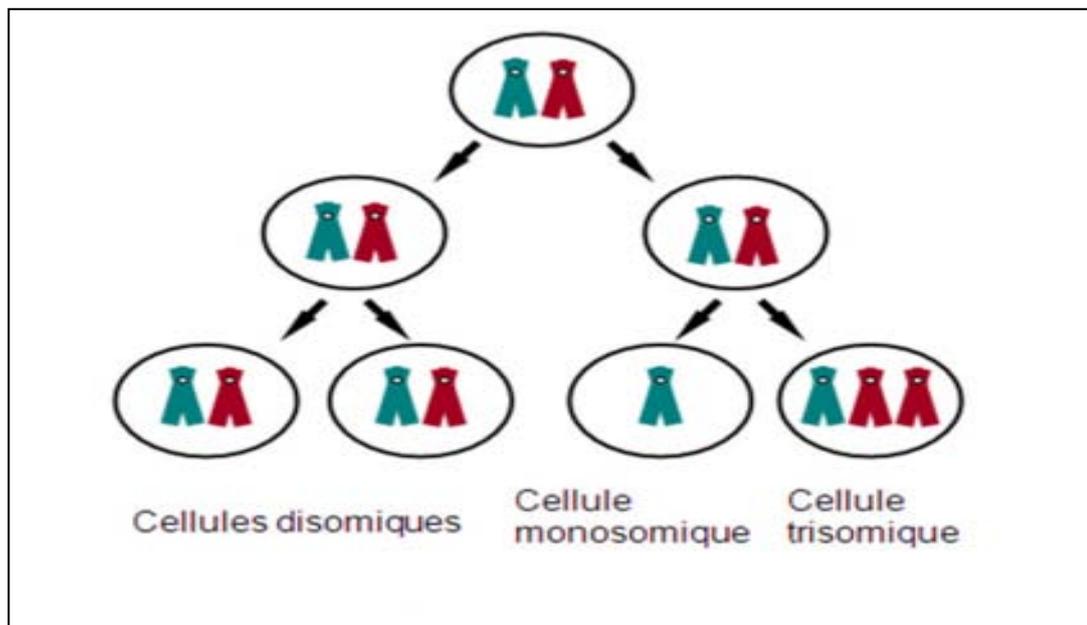


Figure 16 : Méiose normale.[64]



**Figure 17 :** Les mécanismes de survenue des anomalies de nombre :  
(A) Non disjonction en méiose I, (B) Non disjonction en méiose II. [65]



**Figure 17** : Non disjonction mitotique post zygotique [65]

### c.2. Anomalies chromosomiques de structure [5] :

Dans ce cas, le nombre de chromosomes dans le noyau de la cellule est normal, mais la structure d'un ou plusieurs chromosome(s) est altérée. Le remaniement chromosomique peut être équilibré ou déséquilibré. Un remaniement chromosomique est dit équilibré lorsqu'il n'y a ni perte ni gain de matériel chromosomique. Ceci signifie qu'un ou des segment(s) chromosomique(s) ne se trouve(nt) pas à la « bonne place ». Plus rarement, une anomalie équilibrée peut être associée à un phénotype anormal lorsque le point de cassure chromosomique se situe dans un gène ou dans les séquences régulatrices d'un gène.

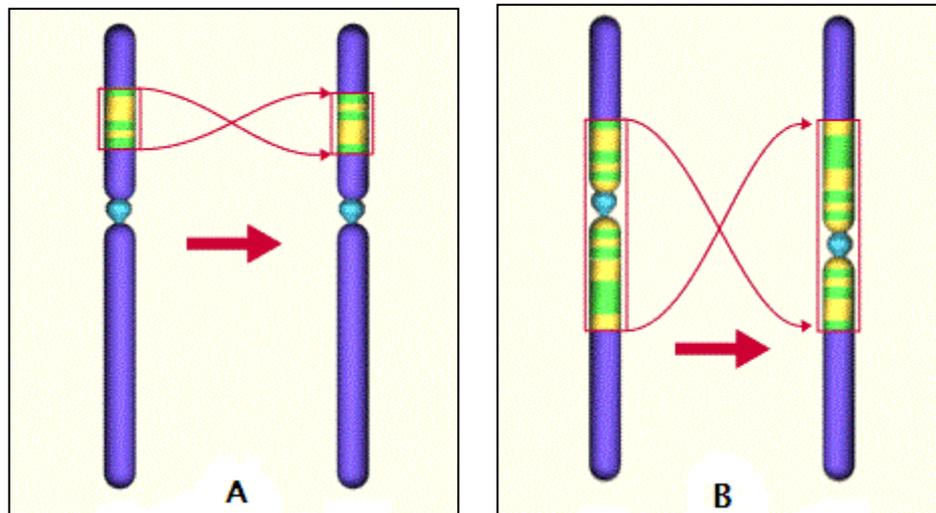
En cas de perte ou de gain de matériel génomique, il s'agit d'une anomalie quantitative du génome (ou déséquilibre génomique) qui peut concerner tout un chromosome ou une partie d'un chromosome.

- Les anomalies équilibrées :

- Inversion :

Elle résulte de deux cassures sur un même chromosome suivies de recollement après inversion du segment intermédiaire. L'inversion est paracentrique si les points de cassure sont

localisés sur le même bras et elle est péricentrique si les points de cassure sont localisés de la part et d'autre du centromère.



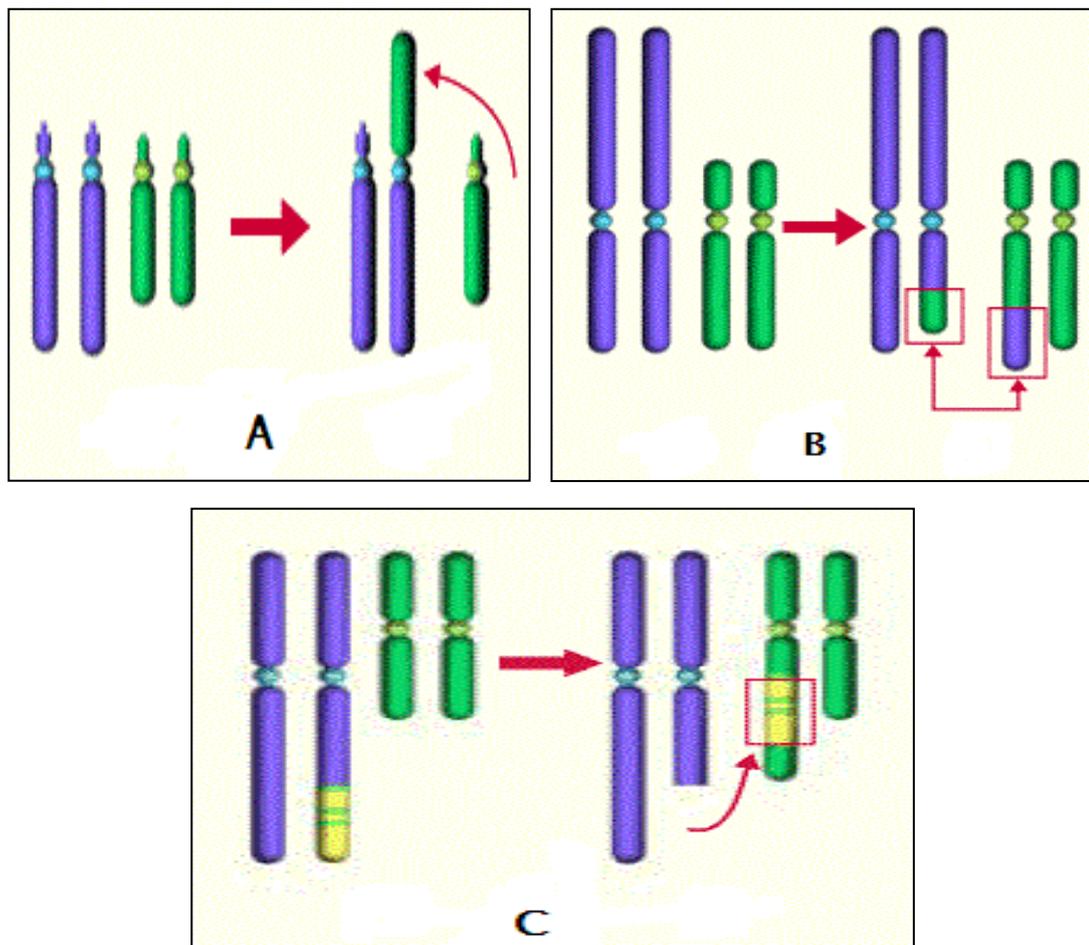
**Figure 18** : Types d'inversions : (A) Inversions paracentrique. (B) Inversion péricentrique [64]

➤ Translocation [65] :

Elle se caractérise par deux chromosomes différents, le plus souvent non homologues, qui se recollent après échange des segments distaux. Il existe plusieurs types :

Translocations robertsoniennes : Elles se produisent entre deux chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) par fusion centrique ou, le plus souvent, par cassure dans les régions juxtacentromériques. Les patients porteurs d'une translocation robertsonienne équilibrée ont un caryotype à 45 chromosomes. Le fragment centrique composé des bras courts des acrocentriques est perdu sans conséquence phénotypique. Les translocations robertsoniennes sont responsables de la majorité des formes familiales de la trisomie 21 et 13.

Translocations réciproques: Elles sont dues à des échanges de segments chromosomiques entre deux chromosomes, les points de cassure s'étant produits ailleurs que dans les régions juxtacentromériques des acrocentriques. Cependant, ces translocations peuvent être responsables de la formation de gamètes non équilibrés. Les patients porteurs de ces translocations n'ont pas de phénotype particulier en dehors des troubles de la fertilité.

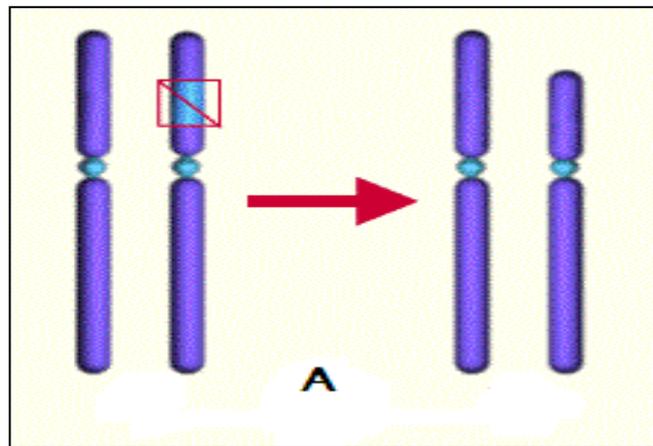


**Figure 19 : Types de translocation :**  
(A) translocation Robertsonienne, (B) translocation réciproque,  
(C) translocation non réciproque [62]

- Les anomalies déséquilibrées : [65,66]

- **Délétion :**

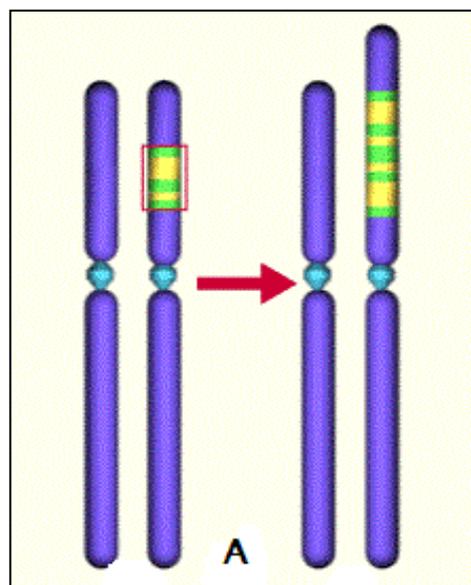
Les délétions résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (Délétion terminale), ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (délétion intercalaire). Les délétions terminales supposent un mécanisme de restitution d'un télomère pour assurer la stabilisation du chromosome.



**Figure 20** : Types de délétions :(A) délétion intercalaires [62]

➤ Duplication :

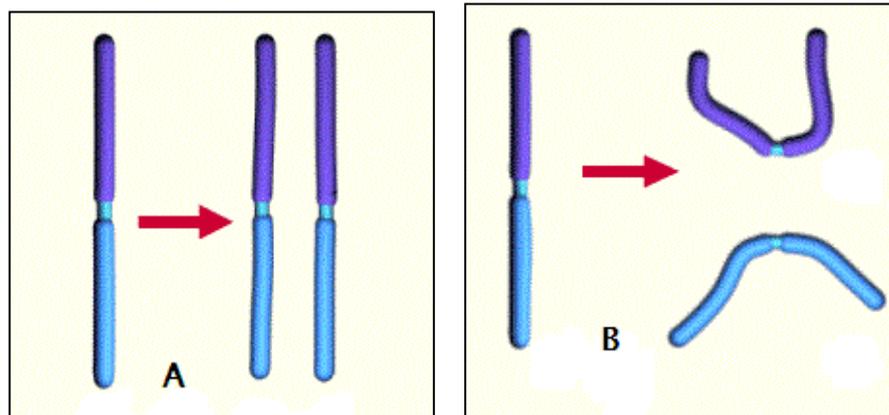
Les duplications sont des remaniements rares aboutissant à la répétition une ou deux fois d'un segment du chromosome. Les duplications chromosomiques peuvent se produire, soit en tandem ; le fragment dupliqué conserve la même orientation que le fragment d'origine, soit en miroir. Les duplications en miroir terminales peuvent s'accompagner de la perte de l'extrémité distale du chromosome (duplication/déficience).



**Figure 21** : Mécanisme de la duplication [62]

➤ Isochromosome :

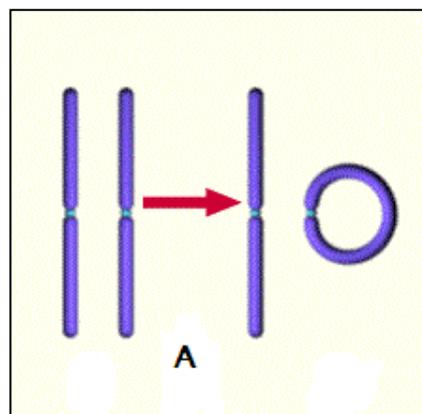
Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras d'un même chromosome avec perte de l'autre bras. Un isochromosome peut remplacer un chromosome normal, ou coexister avec les deux chromosomes normaux de la même paire réalisant alors une tétrasomie pour le bras dupliqué.



**Figure 22 :** (A) Mécanisme de formation d'un normochromosome,  
(B) Mécanisme de formation d'un isochromosome [62]

➤ Chromosome en anneau :

Les anneaux résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie par un recollement avec perte des segments distaux. Les chromosomes en anneau sont instables lors de la mitose. Les échanges mitotiques entre chromatides-sœurs engendrent des dérivés complexes avec duplications/déficiences, ce qui complique l'interprétation du phénotype.



**Figure 23 :** Mécanisme de formation d'un chromosome en anneau [62]

#### 4.2. Aspects cytogénétiques de la trisomie 21 :

Trisomie 21 peut se produire par trois types d'anomalies chromosomiques : la trisomie 21 libre et homogène, translocation ou mosaïque.

##### a. **Trisomie 21 libre et homogène : 47, XY, +21 ou 47, XX, +21**

La trisomie 21 libre et homogène est caractérisée par la présence de trois copies complètes du chromosome 21, qui se produisent dans environ 90–95 % des cas. Plus de 90 % des cas sont d'origine maternelle. Le lien entre l'âge maternel et la trisomie 21 s'expliquerait pour certains par l'augmentation avec l'âge de la non-disjonction méiotique accidentelle d'origine maternelle (plus fréquemment après 40 ans), ce qui a fait longtemps discuter le rôle du « vieillissement » dans sa production. Bien qu'encore mal connue, il a été démontré que cette non-disjonction maternelle est associée à des erreurs de recombinaison et probablement à une perte de cohésion chromosomique aboutissant à une anomalie de ségrégation chromosomique au cours de la méiose [14,19]. Dans l'ovocyte une erreur lors de la première division méiotique (MI) est trois fois plus fréquente qu'une erreur de deuxième division méiotique (MII), tandis qu'elles sont de fréquence égale dans les spermatocytes [67,68]. Environ 5 % impliquent un chromosome paternel supplémentaire et une petite proportion 2 % est secondaire à d'une non-disjonction mitotique post-zygotique [7].

Dans le cas d'une non disjonction de la première division méiotique, les deux chromosomes homologues de la même paire chromosomique migrent vers le même pôle cellulaire. Les gamètes portent ainsi 24 ou 22 chromosomes. Après la fécondation par un gamète normal (23 chromosomes), il y a formation d'un zygote à 47 ou 45 chromosomes [69].

Pour la non disjonction méiotique II, les deux chromatides du même chromosome migrent vers le même pôle cellulaire. Les gamètes ainsi formés possèdent soit un, deux ou aucun chromosome. Le résultat d'une fécondation par un gamète normal, donnera des cellules disomique (46 chromosomes), trisomiques (47 chromosomes) ou monosomiques (45 chromosomes) [69].

**b. Trisomie 21 en mosaïque : 47, XX, +21/46, XX ou 47, XY, +21/46, XY**

Le Mosaïcisme est caractérisé par la présence de cellules contenant 46 chromosomes et d'autres avec 47 chromosomes. Il est signalé dans 1 % des cas [7]. Il est important de mentionner que le pourcentage de mosaïcisme peut être sous-diagnostiqué parce que le nombre de cellules analysées est généralement insuffisant pour détecter les lignées cellulaires en faible proportion [70]

L'anomalie a lieu après la fécondation et se produit lors des premières divisions mitotiques de l'œuf. Dans ce cas l'enfant possède deux types de cellules. Certaines portent 3 chromosomes 21 et les autres 2 chromosomes (nombre normal). La gravité des symptômes est variable. Elle dépend de la répartition des cellules porteuses du chromosome 21 en triple exemplaire dans les différents organes. Ainsi le phénotype de la trisomie 21 en mosaïque est peu manifeste par rapport aux autres types [69].

**c. Trisomie 21 par translocation :**

Les translocations sont attribuées à 3-4 % des cas [7].

Il s'agit le plus souvent d'une translocation robertsonienne (95 % des cas). Elle peut impliquer un grand acrocentrique (chromosomes 13, 14, 15) et le chromosome 21 (60%). Dans les 2/3 des cas, il s'agit d'une translocation (14;21), dont la survenue est de novo dans la moitié des cas. Concernant les translocations de novo, il a été montré que toutes surviennent au sein des cellules germinales maternelles [71].

La translocation peut également mettre en jeu les petits acrocentriques (chromosomes 21 et 22) et le chromosome 21 (40 %). Il s'agit d'une translocation (21;21) dans 80 % des cas. Cet évènement est majoritairement *de novo* (95 %). Cependant, il a été constaté que dans la majorité des cas, il s'agissait d'un isochromosome 21 (une duplication du bras long du chromosome 21), plutôt que d'une fusion de deux chromosomes 21 hétérologues (5 % des trisomies 21 par translocation). Il s'agit d'une trisomie 21 partielle résultant de la mal ségrégation d'une translocation réciproque présente chez un des parents et impliquant le chromosome 21 ou une aneusomie de recombinaison d'une inversion du chromosome 21 présente chez un des parents [72].

## **5. Le conseil génétique :**

Le conseil génétique est une consultation spécialisée de médecine préventive assurée par des médecins généticiens.

C'est un acte médical qui consiste, à partir du diagnostic précis d'une affection génétique survenue dans une famille, à évaluer le risque de récurrence dans cette même famille. Il s'adresse à des couples ayant eu un enfant atteint ou s'avérant inquiets sur un éventuel risque pour leur descendance parce qu'ils sont eux-mêmes atteints, ont des apparentés atteints ou appartiennent à des populations à risque. Il doit délivrer une information la plus précise possible et proposer la meilleure prise en charge possible.

Le conseil génétique permet d'expliquer, avec une formulation adaptée à l'interlocuteur, le mode de transmission et le type d'analyse effectuée ainsi que ses résultats et leurs conséquences. Par ailleurs, il permet d'informer le couple sur l'état actuel du diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes. Le conseil génétique doit se situer en dehors de la situation d'urgence qu'est la découverte systématique d'une anomalie fœtale au cours d'une échographie morphologique sans antécédents particuliers.

La prise en charge repose sur la collaboration d'une équipe multidisciplinaire permettant d'aider à la gestion des problèmes médicaux, obstétricaux, psychologiques et éthiques soulevés [73].

La découverte d'une trisomie 21 en période prénatale pose la question du pronostic pour les grossesses ultérieures, renforçant l'importance de l'établissement du caryotype qui informe sur le type de trisomie impliquée [72].

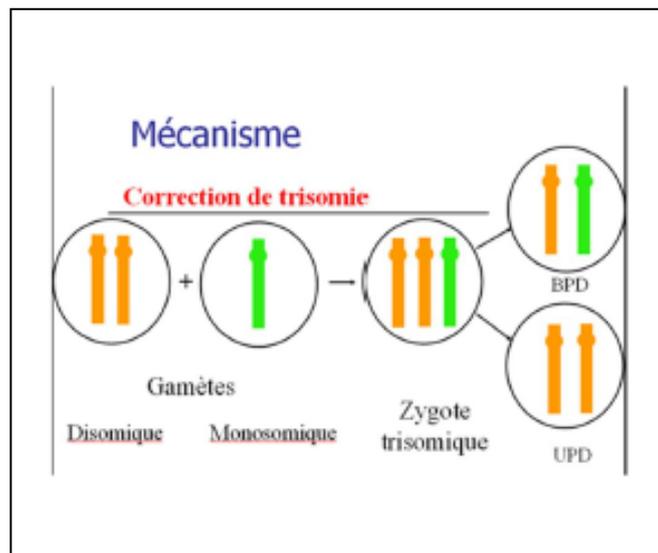
Concernant la trisomie 21 libre et homogène, le risque de récurrence constaté est de 1 à 2 % [21]. En cas de trisomie 21 en mosaïque, le risque de récurrence théorique est similaire à celui de la trisomie 21 libre et homogène [74]. Dans les deux cas c'est juste un accident et par conséquent la réalisation du caryotype des parents n'est pas indispensable pour le conseil génétique.

Concernant la trisomie 21 par translocation, quels que soient les chromosomes impliqués, l'établissement du caryotype des parents est nécessaire. S'il s'agit d'une translocation robertsonienne de novo, le risque de récurrence est estimé à 2-3 %.

Dans le cas d'une translocation (21;21) héritée, le risque de récurrence de la trisomie 21 est de 100 % et doit dès lors faire aborder d'autres options de procréation, telles que l'adoption ou le don de gamètes. Néanmoins le don de gamètes est interdit par l'Islam.

Dans la pratique courante, il est donc justifié de proposer au couple, un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures, voire d'envisager un diagnostic préimplantatoire.

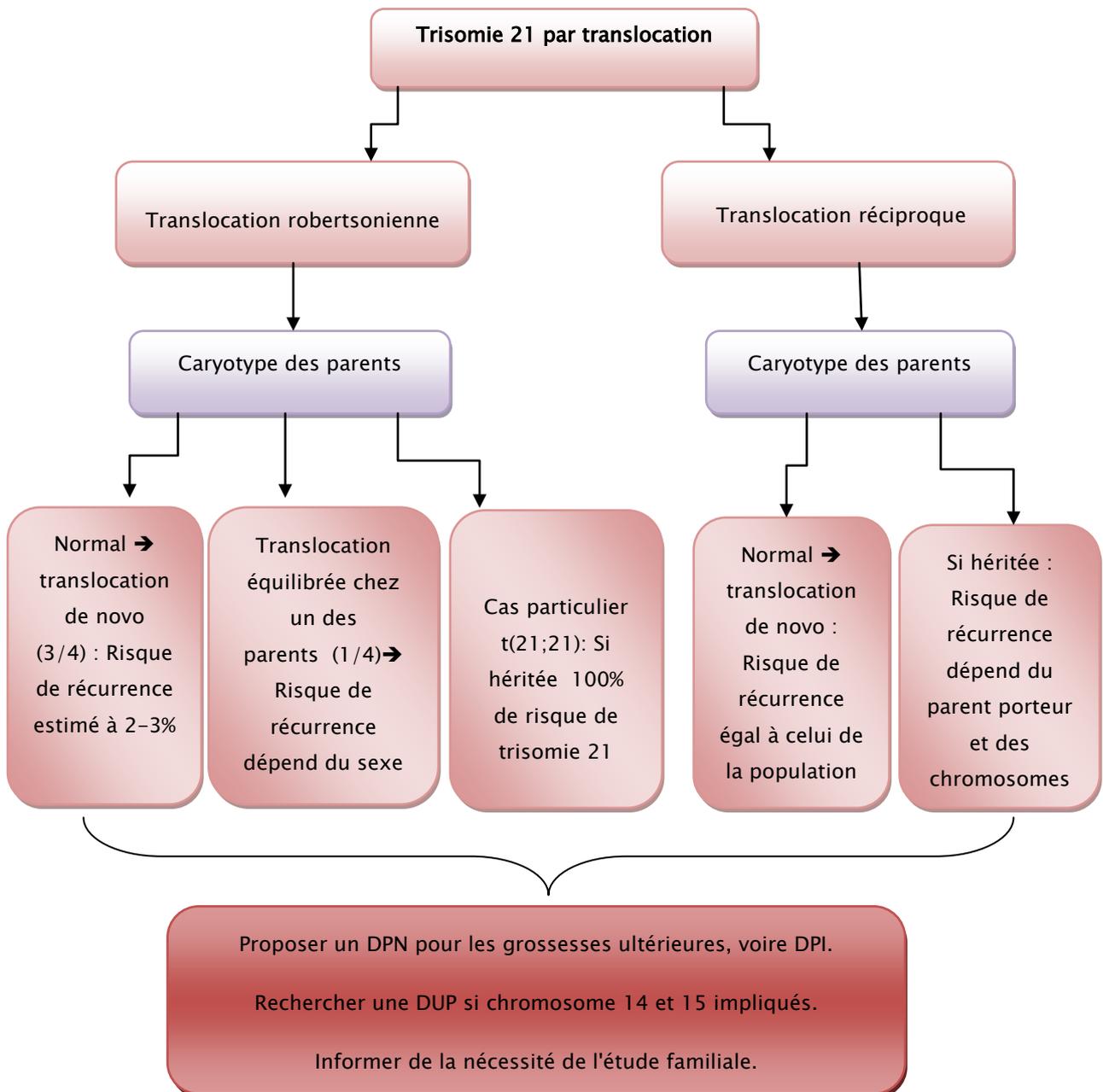
Une notion supplémentaire est qu'en cas d'implication des chromosomes 14 ou 15 dans la translocation, une disomie uniparentale doit être recherchée pour les prochaines grossesses. En effet, les chromosomes 14 et 15 sont dits soumis à empreinte, c'est-à-dire que les gènes qu'ils contiennent ne s'expriment pas de la même manière selon le parent (père ou mère) dont ils proviennent. Ainsi, il est capital pour le développement de l'embryon de recevoir un chromosome de chaque parent. L'embryon se retrouve alors avec deux chromosomes 14 provenant du même parent, un chromosome 14 libre et un impliqué dans la translocation. Cette situation est dénommée disomie uniparentale (DUP). La prise en charge spécifique qui découle de cette situation témoigne de l'importance du caryotype fœtal dans l'adaptation de la conduite à tenir ultérieure.



**Figure 25** : Mécanisme de formation d'une Disomie Uniparentale par correction de trisomie [65].

De même, concernant le cas particulier de la trisomie 21 partielle, l'établissement du caryotype des parents est indispensable. Là encore, le risque de récurrence théorique est augmenté et doit tenir compte du sexe du parent porteur et des chromosomes impliqués. La prise en charge se fait alors au cas par cas. Dans cette situation, il est donc également justifié de proposer un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures, et même d'orienter le couple vers une prise en charge en diagnostic préimplantatoire. La recherche de disomie uniparentale est à considérer selon les chromosomes impliqués [72].

Pour une personne porteuse de trisomie 21, La plupart des hommes T21 sont dits "stériles", mais cela ne repose sur aucune étude récente fiable. Il y a eu très peu de cas de naissances à partir d'un père T21. La fertilité chez les femmes T21 est réduite mais des grossesses sont possibles et un certain nombre de grossesses ont été décrites. Dans les 2 cas, une personne avec une T21 va fabriquer des cellules germinales dont la moitié a 2 chromosomes 21 au lieu d'un seul. Donc ces personnes ont un risque augmenté d'avoir un enfant avec une T21. Ce risque semble être de l'ordre de 30% et pas 50% (pertes embryonnaires précoces). Ce problème de procréation des personnes porteuses de trisomie 21 (et globalement de toutes les personnes déficientes mentales) est extrêmement difficile et complexe [53].



**Figure 26** : Arbre décisionnel du conseil génétique en cas de trisomie 21 par translocation [72]

## **6. Dépistage prénatal de la trisomie 21 :**

Le dépistage prénatal repose sur l'évaluation de plusieurs paramètres dont l'âge maternel, la mesure échographique de la clarté nucale et les concentrations de marqueurs biochimiques dans le sérum maternel. Son but est d'évaluer le niveau de risque de la femme enceinte d'avoir un fœtus porteur de T21. Lorsque le dépistage est positif, le diagnostic prénatal par choriocentèse ou amniocentèse est proposé pour confirmation diagnostique [75].

Les différents risques obtenus combinés au risque lié à l'âge maternel conduisent au risque final. Le risque seuil conduisant à la décision de réaliser ou non une amniocentèse a été fixé en France et dans la plupart des pays à 1/250 [76].

En 2007, le Collège américain des obstétriciens et gynécologues (ACOG) a recommandé que toutes les femmes aient un dépistage prénatal indépendamment de l'âge maternel. Le taux de T21 détecté pendant le premier et deuxième trimestre de la grossesse est de 95% (ACOG, 2007) [6].

En France la Haute Autorité de santé (HAS) a publié En 2007 des recommandations, précisant que « toute femme enceinte, quel que soit son âge, doit être informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de la trisomie 21 pour l'enfant à naître. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale ». Les principaux objectifs étaient d'intégrer les trois paramètres : âge maternel, mesure de la clarté nucale fœtale et marqueurs sériques maternels dans le calcul du risque de la trisomie 21, de sortir du caractère séquentiel anxiogène pour les femmes (car on faisait l'échographie au premier trimestre, puis les marqueurs sériques au deuxième trimestre) et de diminuer le nombre de prélèvements invasifs, donc de pertes fœtales. [77]

Au Maroc, le dépistage prénatal de la trisomie 21 (DPT21) n'est pas intégré au programme national marocain de consultation prénatale [13].

Selon l'association Marocaine de soutien et d'aide aux personnes trisomiques (AMSAT), l'interruption thérapeutique de grossesse, seul type d'avortement autorisé dans notre législation, n'est permis que si la vie de la mère est mis en danger.

#### **6.1. Les marqueurs sériques [76,78] :**

Les marqueurs sériques suivent une courbe d'évolution physiologique pendant la grossesse. Les valeurs normales sont donc différentes et doivent être définies pour chaque semaine d'aménorrhée. Au premier trimestre, sont associés deux marqueurs sériques maternels qui sont : La fraction libre de la bêta-hormone chorionique gonadotrope ( $\beta$ -hCG libre) et La Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) qui sont dosées entre 11<sup>ème</sup> SA et 13<sup>ème</sup> SA + 6 jours.

L'hormone chorionique gonadotrope est synthétisée par le placenta et le syncytiotrophoblaste. Elle est composée de deux chaînes, alpha et bêta, chacune pouvant se présenter sous forme libre. La concentration de cette hormone augmente fortement jusqu'à 10<sup>ème</sup> SA, puis diminue et se stabilise entre 20<sup>ème</sup> SA et la fin de la grossesse. La PAPP-A est principalement synthétisée par le syncytiotrophoblaste et la cellule déciduale. Son abaissement est plus important lorsque les dosages sont effectués précocement. La pertinence de la PAPP-A diminue donc avec le terme de la grossesse. Ainsi l'association PAPP-A et bêta -hCG libre est la plus efficace. La réalisation plus précoce du dépistage de la trisomie 21 permettrait un diagnostic d'anomalie chromosomique entre la 12<sup>ème</sup>-13<sup>ème</sup> SA.

Les marqueurs sériques maternels du deuxième trimestre sont l'alpha Feotoprotéine (AFP), la bêta-hCG et l'estriol non conjugué. Ils se dosent entre 14<sup>ème</sup> SA et 17<sup>ème</sup> SA+6 jours. Ce test est appelé triple test. En cas de trisomie 21, on note une diminution de l'AFP et de l'estriol et une augmentation de la bêta-hCG [79].

#### **6.2. Le dépistage échographique :**

Parallèlement au dosage des hormones sériques maternelles, 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 1<sup>er</sup> trimestre et les malformations cardiaques ou digestives au 2<sup>ème</sup> trimestre [76].

La clarté nucale correspond à l'espace sous-cutané situé entre la peau et les tissus mous recouvrant la nuque du fœtus. Sa mesure doit se faire sur un fœtus qui a une longueur crânio-caudale entre 45 et 84 mm soit entre les 11<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhée (SA). La médiane de la clarté nucale est de 1,6 mm. La mise en évidence d'une hyper clarté nucale au cours de l'échographie du premier trimestre est un marqueur d'anomalies chromosomiques fœtales et particulièrement de la trisomie 21. L'avantage de ce test est qu'il permet de réaliser un dépistage à un terme précoce. Cette hyperclarté nucale doit être distinguée de l'hygroma colli qui a un pronostic plus sévère avec une anomalie chromosomique dans 30 à 75 % des cas [77, 80].

L'échographie morphologique du deuxième trimestre permet de dépister principalement des malformations cardiaques (présentes dans plus de 55 % des cas), parmi lesquelles le canal atrio-ventriculaire est très caractéristique.

Plus rarement, on peut observer des malformations digestives, dont la sténose duodénale (2,5 % des cas), et des malformations cérébrales, notamment une dilatation ventriculaire symétrique (5,5 % des cas). Un fémur court peut également constituer un signe d'appel. Les anomalies rénales, surtout si elles sont associées à un signe échographique mineur de trisomie 21, doivent être prises en compte. Un retard de croissance intra-utérin peut s'observer, mais demande à être interprété en fonction des autres causes possibles. Les signes mineurs de trisomie 21 sont le plus souvent des anomalies de la face (hypoplasie des os propres du nez, protrusion de la langue) ou des extrémités (brachymésophalangie ou clinodactylie du 5<sup>ème</sup> doigt) [72].



**Figure 27 : Echographie fœtale illustrant une hyperclarté nucale [72]**

### **6.3 Dépistage prénatal non invasif à partir du sang maternel (DPNI) : [81, 82, 85, 86,87]**

Le DPNI est une méthode permettant le dépistage précoce et non invasif et ce à partir des cellules fœtales dans le sang maternel. Son principal objectif est de diminuer le taux de fausses couches causées par les tests invasifs.

En effet, la détection de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel en 1997 a ouvert la voie à de nouveaux outils de dépistage prénatal. L'avènement du séquençage à haut débit (technique également appelée NGS pour Next Generation Sequencing) a ensuite permis d'étendre le champ d'application de la détection de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. Depuis 2008, ces techniques sont appliquées à la détection des aneuploïdies et plus particulièrement la trisomie 21.

Pour la trisomie 21, de nombreuses publications rapportent des résultats très encourageants avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 99%. Le taux de faux positif est estimé à 0,1 %, de ce fait, en cas de résultat positif, un caryotype anténatal doit systématiquement être réalisé afin de confirmer le résultat.

Toutefois, la complexité de ces nouveaux tests, associée parfois à une trop faible quantité d'ADN fœtal circulant, peuvent conduire à un échec. Dans 0,8 à 12,6% des cas selon les méthodes, le résultat du test n'est pas rendu. Cette population de patientes pour laquelle aucun résultat n'est possible reste à étudier car il est possible que la faible quantité d'ADN soit

liée à un risque particulier qu'il faut évaluer. En cas de résultats non rendus les patientes se voient proposer, dans un 2<sup>ème</sup> temps, un geste invasif souvent au 2<sup>ème</sup> trimestre.

## **7. Diagnostic prénatal de la trisomie 21:**

Le diagnostic prénatal (DPN) est un acte de médecine prédictive ayant pour but de détecter in utero chez un embryon ou un fœtus une affection d'une particulière gravité. C'est un test fœtal invasif. Le caryotype anténatal est réalisé à partir de prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse) ou de villosités chorales (choriocentèse). Le principal inconvénient de ces deux techniques est le risque de fausses couches [86, 87, 88].

Le recours au DPN est difficile à prendre car il implique obligatoirement l'évocation de l'interruption thérapeutique de grossesse [88].

Les Indications du DPN sont dominées par l'âge avancé de la mère (> 35 ans) et les tests positifs de dépistage de trisomie 21.

L'amniocentèse est une technique invasive réalisée par la ponction échoguidée du liquide amniotique. Elle donne de meilleurs résultats si elle est réalisée entre la 15<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Les résultats cytogénétiques sont très fiables. Le principal inconvénient est le terme avancé de la procédure et les résultats tardifs après culture cellulaire obligatoire.

En revanche la choriocentèse est une biopsie des villosités chorales après un examen échographique minutieux. Elle est normalement pratiquée entre la 10<sup>ème</sup> et la 11<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Elle peut être réalisée soit par voie intravaginale ou transabdominale. L'avantage principal de la biopsie des villosités chorales est qu'elle se pratique à un âge gestationnel plus précoce, ce qui permet d'avoir des résultats plus précoces [89].

Etant donné que l'interruption de grossesse était la seule proposition possible devant un diagnostic positif de trisomie 21 ou d'autres anomalies chromosomiques sévères, la diffusion du diagnostic prénatal est conditionnée par le contexte légal, autorisant ou non l'interruption de grossesse [90].

En France, 96 % des grossesses dépistées positives pour la T21 sont interrompues [13]. L'interruption thérapeutique de grossesse pour la T21 semble être entrée dans les mœurs européennes. Lorsque le diagnostic de T21 est annoncé, tout le projet parental est ébranlé. Aujourd'hui il semble légitime de désirer et demander un « enfant parfait » [87].

Au Maroc, l'ITG est précisée selon l'article 32 de l'Arrêté résidentiel relatif au Code de déontologie des médecins et qui date de 1953 – Référence (B.O N° 19 juin 1953, p. 828) :

Ci-après le contenu de cet Arrêté :

ART. 32. – Il ne peut être procédé à un avortement thérapeutique que lorsque, la vie de la mère se trouve gravement menacée, Cette opération permet de sauver la vie de la mère.

On entend par avortement thérapeutique l'interruption provoquée de la grossesse, dans un but thérapeutique, avant la date de viabilité fœtale. Dans ce cas le médecin doit obligatoirement prendre l'avis de deux médecins consultants dont l'un pris sur la liste des experts auprès des tribunaux, qui, après examen et discussion, attesteront par écrit que la vie de la mère ne peut être sauvegardée qu'au moyen d'une telle intervention thérapeutique.

Les trois médecins prenant part à la consultation doivent indépendamment des trois certificats dont un exemplaire est conservé par chacun d'eux, rédiger un certificat analogue et le délivrer à la malade. Dans tous les cas, quelle que soit la décision prise, ils doivent établir un protocole donnant les raisons de celle-ci et l'adresser sous pli recommandé au président du conseil régional dont ils font partie. Si les médecins relèvent de conseils différents, un exemplaire du procès-verbal est adressé à chaque conseil régional intéressé.

En cas d'indication d'avortement thérapeutique et hors le cas d'extrême urgence, le médecin a l'obligation de se conformer aux règles suivantes :

- 1° Si la malade, dûment prévenue de la gravité du cas, refuse l'intervention, le médecin doit s'incliner devant la volonté librement exprimée de la malade ;
- 2° Si le médecin sait que la malade consentante est mineure, il doit avant de pratiquer l'intervention s'efforcer d'obtenir le consentement du mari ou des membres de la famille exerçant la puissance paternelle ;

- 3° Si le médecin, en raison de ses convictions, estime qu'il lui est interdit de conseiller de pratiquer l'avortement, il peut se retirer en assurant la continuité des soins par un confrère qualifié.

Sur le plan religieux 99% des marocains sont des musulmans ce qui explique la réticence de certains parents à réaliser une interruption thérapeutique de grossesse [13].

En mai 2015 le palais royal annonce la dépénalisation de l'avortement dans certains cas pris en compte pour la première fois. Les directives royales prévoyaient d'autoriser l'interruption volontaire de grossesse (IVG) dans « quelques cas de force majeure », notamment lors de « grossesses (qui) résultent d'un viol ou de l'inceste », ou encore dans les cas de « graves malformations et maladies incurables que le fœtus pourrait contracter ». Pour le reste, l'IVG reste passible de cinq ans d'emprisonnement [91,92].

## **8. Diagnostic préimplantatoire :** [93, 94, 95, 96]

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) consiste à établir un diagnostic sur des cellules prélevées d'un embryon in vitro. Seuls les embryons pour lesquels le risque aura été écarté pourront être transférés in utero afin de tenter une grossesse. Ainsi il permet d'éviter la naissance d'enfants porteurs de trisomie 21 en sélectionnant les embryons sains.

Son principal avantage est de ne pas générer d'interruption de grossesse puisque seuls les embryons indemnes sont transférés dans l'utérus maternel. Il apparaît donc comme une alternative au DPN pour les couples ayant un risque de trisomie 21 mais qui refusent l'IVG pour des raisons religieuses ou personnelles. Malheureusement, à l'état actuelle il n'existe pas au Maroc un centre agréé de DPI.

## **9. Prise en charge et suivi médical :**

L'accompagnement des personnes porteuses de trisomie 21 est multidisciplinaire. Il est symptomatique : traitement des malformations, des infections et prise en charge familiale et

socio-éducative [31]. Il passe aussi par un partenariat entre professionnels, parents et patients trisomiques 21. Un accompagnement tout au long de la vie doit permettre aux personnes porteuses de trisomie 21 de développer leurs capacités et de trouver leur place. Aussi il permet d'assurer une meilleure espérance et qualité de vie pour ces enfants. Notre image de la personne trisomique doit aussi évoluer.

Dès la naissance, un bilan malformatif systématique, notamment cardiaque et digestif doit être réalisée. De même un bilan thyroïdien doit être réalisé. Il est à noter que le crétinisme de l'hypothyroïdie ne doit pas être confondu avec des manifestations du retard mental propre à la trisomie 21[8].

### **9.1 Annonce du diagnostic :**

Le diagnostic de syndrome de Down est de plus en plus fait avant la naissance. Cependant pour de nombreux bébés le diagnostic est fait après la naissance. C'est essentiel qu'un pédiatre expérimenté intervienne pour donner des informations exactes sur la trisomie 21 aux parents et pour l'évaluation médicale. L'information fournie dans ces premiers jours doit être à jour, équilibrée et inclure les aspects positifs ainsi que la description des difficultés qui peuvent être rencontrées [79].

### **9.2 Suivi médical [6, 8, 40, 98, 99,100, 101, 102, 103, 104, 105] :**

#### **➤ Naissance à un mois :**

- Examen général complet du nouveau-né.
- La recherche de malformations externes et internes (canal atrio-ventriculaire, sténose duodénale, imperforation anale)
- Examen neurologique pour explorer le tonus musculaire et les reflexes archaïques.
- Examen ophtalmologique à la recherche de cataracte congénitale.

- Examen ORL à la recherche de l'atrésie des choanes et de l'agénésie du tympan.
  - Exploration cardiaque par échocardiographie à la recherche de malformations cardiaques.
  - Un complément par une échographie abdominale et rénale.
  - Dosage de la T4 et TSHus à la recherche d'une hypothyroïdie congénitale.
  - Numération formule sanguine à la recherche des troubles hématologiques et du risque de leucémie.
  - Caryotype avec conseil génétique en fonction de l'aspect cytogénétique.
  - Encadrement de la famille.
  - Démarrage des vaccinations recommandées aux dates habituelles
- **De 1 à 12mois :**
- Examen clinique complet chaque mois avec surveillance particulière de l'état général et nutritionnel, de la croissance staturo-pondérale et de l'évolution psychomotrice.
  - Rechercher les troubles d'alimentation, de digestion, de transit ainsi que le reflux gastro-œsophagien.
  - Rechercher les troubles de sommeil à type d'apnée de sommeil
  - Un examen ORL à 3mois à la recherche d'une surdité
  - Un examen ophtalmologique tous les 6 mois à la recherche de cataracte, de glaucome, de BAV et de strabisme
- **De 1 à 10 ans :** Evaluation annuelle ou biannuelle :
- Evaluation de la croissance staturo-pondérale, du développement psychomoteur et de l'état neurologique.

- Faire un Examen ORL et ophtalmologique
  - Examen bucco-dentaire pour soins prophylactique et d'hygiène.
  - Accompagnement par un orthophoniste.
  - Poursuite kinésithérapie et psychomotricité.
  - Evolution de la marche.
  - Suivi par un psychologue ou pédopsychiatre.
- **De 11 à 17 ans :**
- Examen annuel général.
  - Examen ORL + audiogramme.
  - Radiographie atlas-axis si patient symptomatique avec surveillance de la colonne vertébrale et des voûtes plantaires.
  - Age osseux à 9 ans.
  - Suivi gynécologique pour les jeunes filles.
  - Suivi dentaire.
  - Glycémie à 8 ans devant le risque du diabète.
- **Age adulte :**
- Evaluation annuelle du poids, de l'état général et de l'hygiène.
  - Examen clinique complet en insistant sur la recherche de troubles du transit et du reflux gastro-œsophagien.
  - Examen neurologique à la recherche de signes de luxation atlas-axis, d'apnée du sommeil, de dépression, de maladie d'Alzheimer et d'épilepsie.
  - Détection des infections respiratoires et urinaires...

Dans de nombreux pays développés, l'espérance de vie des personnes avec trisomie 21 à augmenter à plus de 60 ans d'âge, en particulier ceux sans cardiopathie congénitale.

**Tableau IX : Suivi médical de la trisomie 21**

	0-6 mois	6-12 Mois	1-3 ans	3-10 ans	11-20 ans	20-40 ans	Après 40 ans
<b>Examen clinique</b>	1 /mois	1 /mois	1/an	1/an	1/an	1/an	1/ 6 mois
<b>Poids/taille</b>	1 /mois	1 /mois	1/an	1/an	1 /an	poids	poids
<b>Echocardiographie</b>	1 fois	*	*	*	1 fois	Echo+ ECG * ou 1/5 ans	Echo+ ECG * ou 1/5 ans
<b>Echographie abdominale/rénale</b>	1 fois					*	*
<b>ORL- audition</b>	1 fois	1 fois	1/an	1/an	* ou 1 /3ans	* ou 1 / 2 ans	* ou 1/an
<b>Ophtalmologique</b>		1 fois	1/an	1/an	1/an	1/an	1/an
<b>Thyroïde</b>	1 fois	1 fois	1/an	1/an	1/an	* ou 1 / 2 ans	1/an
<b>Diabète</b>				*	1 / 2ans	*ou 1 / 2ans	1/an
<b>Maladie cœliaque</b>		*	*	*	*	*	*
<b>Orthodontie</b>			*	Vers 5ans puis selon avis	Selon avis	*	*
<b>Soins dentaires</b>			1 fois puis selon avis	1/an	3/an	3/an	3/an
<b>Orthopédie</b>	1 fois	*	*	1/an	1/an	*ou 1/5ans	*
<b>Radiographie atlas-axis</b>				à 6 ans	A 12/13 ans	*	*
<b>Surveillance de la puberté</b>				-1/an -9ans : calcul de l'âge osseux	1/an		
<b>Gynécologie</b>					1/2ans	*ou 1/2ans	Traitement de la ménopause
<b>Prise en charge Paramédicale</b>	*	Oui	Oui	Oui	Oui	Selon avis	Selon avis
<b>Neurologie</b>	*	*	*	*	*	*	1/3ans

\* selon la symptomatologie ou la baisse de l'état général ou la perte des acquisitions

### **9.3 Suivi dentaire et buccofacial [8]**

Les personnes porteuses d'une trisomie 21 présentent un syndrome buccofacial qui leur est spécifique. L'hypodéveloppement du tiers moyen du massif facial, les troubles précoces des fonctions orales (téter, déglutir, boire au verre, mastiquer), l'hypersensibilité de la bouche, la protrusion linguale et les apnées du sommeil sont directement liés aux troubles neuromoteurs induits par la trisomie 21. Par ailleurs, les désordres immunologiques, qui touchent en priorité les systèmes respiratoires et digestifs, se traduisent au niveau de la bouche, d'une part par une maladie parodontale précoce dont le développement est largement aggravé par une mastication inefficace, les malpositions dentaires et surtout l'absence d'une technique d'hygiène, et d'autre part par une plus grande susceptibilité à l'apparition de petites lésions sur les muqueuses comme des aphtes ou une perlèche.

Chez le bébé (0–6 mois), les interventions vont essentiellement viser à optimiser les conditions d'alimentation de l'enfant en stimulant la succion, la déglutition et en facilitant la coordination main–bouche

Chez le jeune enfant (6 mois–4 ans), le suivi va viser à améliorer la coordination buccofaciale au rythme de l'apparition des dents lactéales. Cette période, ainsi que la suivante, implique également un partenariat étroit entre le kinésithérapeute, l'orthophoniste et le dentiste pour aider à la mise en place de la ventilation nasale.

Chez l'enfant et le préadolescent (6–15 ans), l'attention autour de l'acquisition des fonctions orales doit être maintenue. Dans le contexte de la dysmorphie orofaciale, le port d'appareils orthopédiques intrabuccaux, stimulant la croissance du maxillaire supérieur, les ajustements occlusaux par moulage ou par collage sont souvent nécessaires, en attendant que l'enfant puisse coopérer pour accéder à un traitement orthodontique. Les traitements orthopédiques ou orthodontiques doivent être suivis d'une période de rééducation en orthophonie.

Chez l'adolescent et l'adulte, les projets en santé buccodentaire vont essentiellement viser à vérifier l'acquisition de l'autonomie à l'hygiène et à optimiser les fonctions orales pour chaque individu. Le suivi dentaire doit respecter la régularité biannuelle.

#### **9.4 Accompagnement kinésithérapique [44] :**

L'objectif est d'accompagner l'enfant dans son développement neuromoteur et de prévenir les déficits et les anomalies de statique. Ces anomalies apparaissent en l'absence de prise en charge du fait de l'hypotonie et de l'hyperlaxité. L'assainissement thérapeutique des problèmes d'équilibre chez les enfants trisomiques 21 devrait se concentrer sur deux domaines principaux:

- 1) Aider les enfants dans le développement et le raffinement de synergies posturales ainsi que l'amélioration de la coordination motrice spécifique.
- 2) L'amélioration des processus organisationnels responsables de l'adaptation des schémas de réponse à l'évolution de la posture [106].

La kinésithérapie est souvent arrêtée à l'âge de la marche alors que les bénéfices de son maintien sont majeurs sur la tonicité et la motricité globales, la motricité fine, l'acquisition de l'équilibre et la tonification bucco-faciale. Elle prépare aussi à la pratique régulière d'activités physiques. De même, il est indispensable de faire régulièrement un bilan moteur et statique pour surveiller l'évolution corporelle et les capacités motrices.

#### **9.5 Accompagnement psychomoteur [8,107]**

L'objectif est d'aider l'enfant à percevoir et connaître son corps pour ses conduites motrices, mais aussi pour ses conduites expressives, ceci en :

- Estimant ses possibilités et les indices d'hétérogénéité dans son développement.
- Valorisant son potentiel, ses compétences et son désir d'expérience.
- Accompagnant les domaines les plus en retrait afin d'augmenter ses chances d'adaptation.
- Veillant à l'expression des difficultés dans le temps et à leurs implications affectives
- Identifiant, et prévenant les périodes sensibles lorsqu'il est confronté à des situations sociales ou d'apprentissage qui le mettent en difficulté.

L'idée est souvent d'intervenir lorsque le bébé dispose déjà d'une motricité volontaire dans un contexte d'éveil suffisant. Le soutien dans la construction du développement reste important, mais aussi dans les acquisitions qui sous-tendent les apprentissages scolaires :

l'organisation de la perception, l'accès à la symbolisation, l'organisation spatiotemporelle, l'organisation praxique, l'expression graphique...

Une attention particulière est portée à l'adaptation de l'enfant au sein de la collectivité, sa compréhension des situations sociales, de jeux et sa capacité à construire sa place.

#### **9.6 Accompagnement orthophonique [43,108]**

Il existe une problématique langagière spécifique à la Trisomie 21, avec en plus des difficultés d'articulation.

L'objectif global de cette rééducation précoce est d'accompagner un très jeune enfant dans la mise en place de la communication et de l'aider, à exprimer l'ensemble de ses potentialités. L'orthophoniste est là aussi pour aider les parents à mieux interagir avec leur enfant.

L'orthophoniste peut utiliser conjointement différents systèmes et méthodes d'aide à la communication, basés sur les stimulations sensorielles (le Toucher, la Vue, l'Ouïe, etc.), sur la gestuelle, les mimiques et l'imitation.

#### **9.7 Accompagnement psychologique [43,107]**

La déficience mentale à un certain degré est universelle dans le syndrome de Down. Les personnes atteintes peuvent fonctionner à un niveau plus élevé que les personnes avec un retard mental du même QI mais secondaire à une autre cause. Dans le syndrome de Down les patients doivent être traités d'une manière similaire à celles de la population générale. L'autisme, les troubles de l'anxiété, la dépression et le déficit d'attention / trouble d'hyperactivité ont tous été décrits chez les patients atteints de syndrome de Down.

L'accompagnement psychologique et social de la personne trisomique s'organise autour de deux axes complémentaires :

##### **➤ La famille**

Comme pour tout enfant, elle constitue le cadre primordial de développement de l'enfant trisomique. Dès l'annonce du diagnostic, la famille aura à entamer le cheminement douloureux

et souvent long qui lui permettra de se réorganiser pour donner à son enfant trisomique la place qui lui convient dans la structure familiale.

➤ **La construction de la personne**

Pendant l'enfance et l'adolescence, puis à l'âge adulte, des évaluations objectives et répétées des compétences, des difficultés et des habiletés sociales peuvent aider la personne T21 à mieux connaître ses points forts et ses points faibles.

La souffrance des personnes trisomiques 21 est trop souvent ignorée car ils sont moins aptes que d'autres à exprimer leur malaise, ou le faisant de façon détournée voire maladroite. La famille et les professionnels doivent présenter une vigilance particulière sur ce plan.

**9.8 Accompagnement éducatif [107]**

Affirmer d'emblée la nécessité d'un accompagnement éducatif d'un enfant porteur de Trisomie 21 revient à prendre le risque de laisser croire que la survenue d'un enfant handicapé dans une famille rend celle-ci incompétente pour l'éduquer. A l'inverse, il serait tout aussi vain de penser que ces personnes ne peuvent bénéficier utilement d'un accompagnement éducatif. L'accompagnement éducatif doit alors se centrer sur les milieux de vie de la personne en l'accompagnant, en donnant de l'information (et de la formation) aux professionnels.

Un point particulier sur la scolarisation : l'accès à l'école ordinaire est de plein droit dans les mêmes conditions pour tous les enfants, quelle que soit sa situation.

Le but n'est pas simplement la présence de l'enfant dans une école ordinaire, c'est forcément avec un projet éducatif et un accompagnement éducatif, social et psychologique. Non seulement il faut la conviction que cet enfant peut progresser, mais aussi une exigence adaptée aux difficultés qu'il rencontre. Il faut pouvoir adapter le programme et adapter la pédagogie. Au moins la moitié des personnes porteuses de trisomie 21 devrait avoir les capacités de lecture et d'écriture courantes.

## **II. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE**

Le syndrome de Down est le plus fréquent et le plus connu des syndromes malformatifs dans l'espèce humaine. Sa prévalence est entre 1/600 et 1/700 naissances vivantes. La prévalence varie d'un pays à l'autre. Dans certains pays, des études spécifiques à cet effet ont été conduites. C'est la première cause de retard mental en dehors des anoxies périnatales dans les pays en voie de développement. L'espérance de vie a changé de façon générale passant de 12 ans à 60 ans à nos jours. Ceci s'est fait au prix d'une meilleure connaissance de la maladie et surtout d'une bonne prise en charge.

Il est cliniquement caractérisé par quatre groupes de symptômes : une hypotonie, une dysmorphie faciale, un retard mental et des malformations viscérales de façon moins constante [109].

Notre étude porte sur une durée totale de 3 ans. Elle a concerné 138 enfants trisomiques 21, de différents âges (maximum 15ans), et des deux sexes. Ces patients ont été adressés au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech, afin de confirmer le diagnostic de la trisomie 21 et de bénéficier d'un conseil génétique.

### **1. Selon le sexe des patients trisomique 21 :**

L'étude a inclus 79 garçons et 59 filles. Il s'agit donc d'un échantillon relativement faible par rapport aux autres études [110,111]. Les différentes études effectuées sur la trisomie 21 confirment l'existence d'une prédominance du sexe masculin par rapport au sexe féminin. En effet, nous retrouvons constamment dans ces études épidémiologiques un sex ratio de 3G/2F [4].

**Tableau X: Sexe des patients trisomiques 21**

	Notre étude	J. Cherkaoui et al (2010) [110]
<b>Nombre des patients</b>	138	852
<b>Nombre de fille</b>	59	366
<b>Nombre de garçon</b>	79	486
<b>Sex ratio</b>	1,34	1,33

Dans notre étude le sex-ratio est de 1,34 (G/F). On note une prédominance masculine non significative, ceci ne peut être expliqué que par la taille réduite de la population étudiée et aussi par le biais de recrutement. Le principal biais qui a influencé nos résultats c'est le fait que dans notre étude seuls les dossiers ayant un caryotype ont été sélectionnés malgré le nombre conséquent des patients ayant consulté pour suspicion de trisomie 21.

## **2. Selon l'âge des enfants trisomique 21 :**

La moyenne d'âge des patients inclus dans notre étude est de 5,19 ans avec des extrêmes de un mois et de 15 ans. Cet âge est supérieur à celui retrouvé au Benin, en Malaisie, en Inde et en Hollande [109, 112, 113,114]. Malgré le phénotype de la trisomie 21 qui est visible dès la naissance le diagnostic se fait tardivement lors d'une complication. Ceci doit imposer un examen clinique minutieux en salle de naissance pour une meilleure prise en charge.

**Tableau XI: Age moyen des enfants trisomiques 21**

	Notre étude	Benin [109]	Malaisie [112]	Inde [113]	Hollande [114]
<b>Age moyen des enfants T21</b>	5,19 ans	12 mois	11 mois	19 mois	2 jours à 10 mois

## **3. Selon âge maternel :**

Dans notre étude, l'âge maternel au moment de la naissance connaît une croissance importante à partir de la tranche d'âge de 31–35 ans, avec un pic à 36–40 ans. Il y a une explosion des cas à partir de cette tranche d'âge confirmant les données internationales. En effet

le risque de trisomie 21, comme celui d'un bon nombre d'aneuploïdies, augmente avec l'âge maternel avec un âge critique de 35 ans. Des études faites en Malaisie, pays en voie de développement où le dépistage prénatal n'est pas non plus toujours effectué et donc comparable sur ce plan, retrouvent une recrudescence de cas de trisomie 21 au delà de 35 ans [112].

**Tableau XII : Age maternel moyen**

	<b>Notre étude</b>	<b>Bénin [109]</b>	<b>Malaisie [112]</b>	<b>Inde [113]</b>
<b>Age maternel moyen</b>	34,39 ans	36 ans	32,3 ans	27 ans

#### **4. Les aspects cliniques :**

Le diagnostic clinique de la trisomie 21 est habituellement facile. Il se base essentiellement sur l'aspect morphologique de ces enfants. Les anomalies les plus retrouvées dans notre étude étaient les fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, l'épicanthus interne, la racine du nez aplatie, le nez court et les narines antéversées, la bouche ouverte, la langue protruse, les oreilles bas-implantées, la nuque courte, plate et large avec un excès de peau, les mains larges, les doigts courts et trapus, l'existence d'un pli palmaire transverse unique le plus souvent unilatéral et l'écartement entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> orteil. Ces données ne sont pas différentes de celles décrites dans la littérature [112,113].

La majorité de nos patients trisomiques 21 présentent des anomalies cardiaques. Dans notre étude seulement 93 des enfants ont bénéficié d'une échocardiographie soit un pourcentage de 67,39%. Parmi ces 93 enfants, une cardiopathie congénitale a été trouvée chez 60 enfants soit 64,51%. Cette fréquence peut être plus élevée si tous les malades de notre série ont pu bénéficier de cet examen. Cela peut être expliqué par la difficulté d'accéder aux soins ainsi que le bas niveau socio-économique de certains patients. Les enfants de notre étude ont également des problèmes ophtalmologiques surtout la baisse de l'acuité visuelle, des problèmes auditifs, digestifs, rénaux, thyroïdiens ainsi que hématologiques dont les plus fréquents sont les anémies hypochromes

microcytaires. Ces données sont similaires à celles citées dans la littérature mais à des fréquences qui varient d'une étude à une autre [115, 116, 117, 118, 119, 120].

Le retard du développement psychomoteur est quasi constant chez tous les enfants trisomiques 21 avec des degrés différents d'un enfant à un autre. L'étude de ces troubles chez les patients de notre cohorte était difficile vu que nos patients n'ont jamais consultés chez un pédopsychiatre et/ou un psychologue.

## **5. Les aspects cytogénétiques :** [70, 112, 121, 122, 123, 124].

Sur le plan cytogénétique, 87% de nos patients étaient porteurs d'une forme cytogénétique libre et homogène. Ces chiffres sont sensiblement proches des données de la littérature qui varient autour de 86% à 95%.

Par ailleurs, dans 9% des cas, la trisomie 21 est libre et en mosaïque. C'est presque le même pourcentage trouvé en Mexique [70]. Cette forme est moins représentée, voire absente dans les autres études. Ceci est dû au nombre de mitoses observées et analysées pour chaque patient. Au service de génétique du CHU de Marrakech on compte au moins 15 à 20 mitoses pour chaque patient afin de ne pas passer à côté d'éventuelles mosaïques. Par contre certains services se limitent à l'analyse de 11 mitoses ce qui explique le faible pourcentage de forme mosaïque rapporté dans leur étude.

En revanche, 4% des cas de trisomie 21 dans notre étude sont secondaires à des translocations. Ce pourcentage est presque identique à celui retrouvé dans d'autres études notamment celle faite au Maroc (2010), au Mexique (2013) et en Chine (2010). Le résultat de notre étude est supérieur à celui retrouvé en Panjab (2013) et en Malaisie (2007) mais il est inférieur à celui retrouvé en Inde.

**Tableau XIII: Aspect cytogénétique de la trisomie 21**

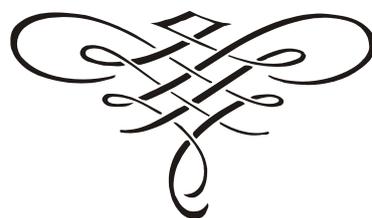
	<b>Notre étude</b>	<b>Mexique [70] 2013</b>	<b>Malaisie [112] 2007</b>	<b>Inde [122] 2010</b>	<b>Panjab [123] 2013</b>	<b>Chine [124] 2010</b>
Trisomie 21 libre et homogène	87%	87,3%	94,6%	86,9%	87,71%	93,02%
Trisomie 21 libre et en mosaïque	9%	8,4%	3,8%	4,3%	5,26%	3,49%
Trisomie 21 par translocation	4%	4,3%	0,7%	8,8%	2,63%	3,49%

## **6. Conseil génétique :**

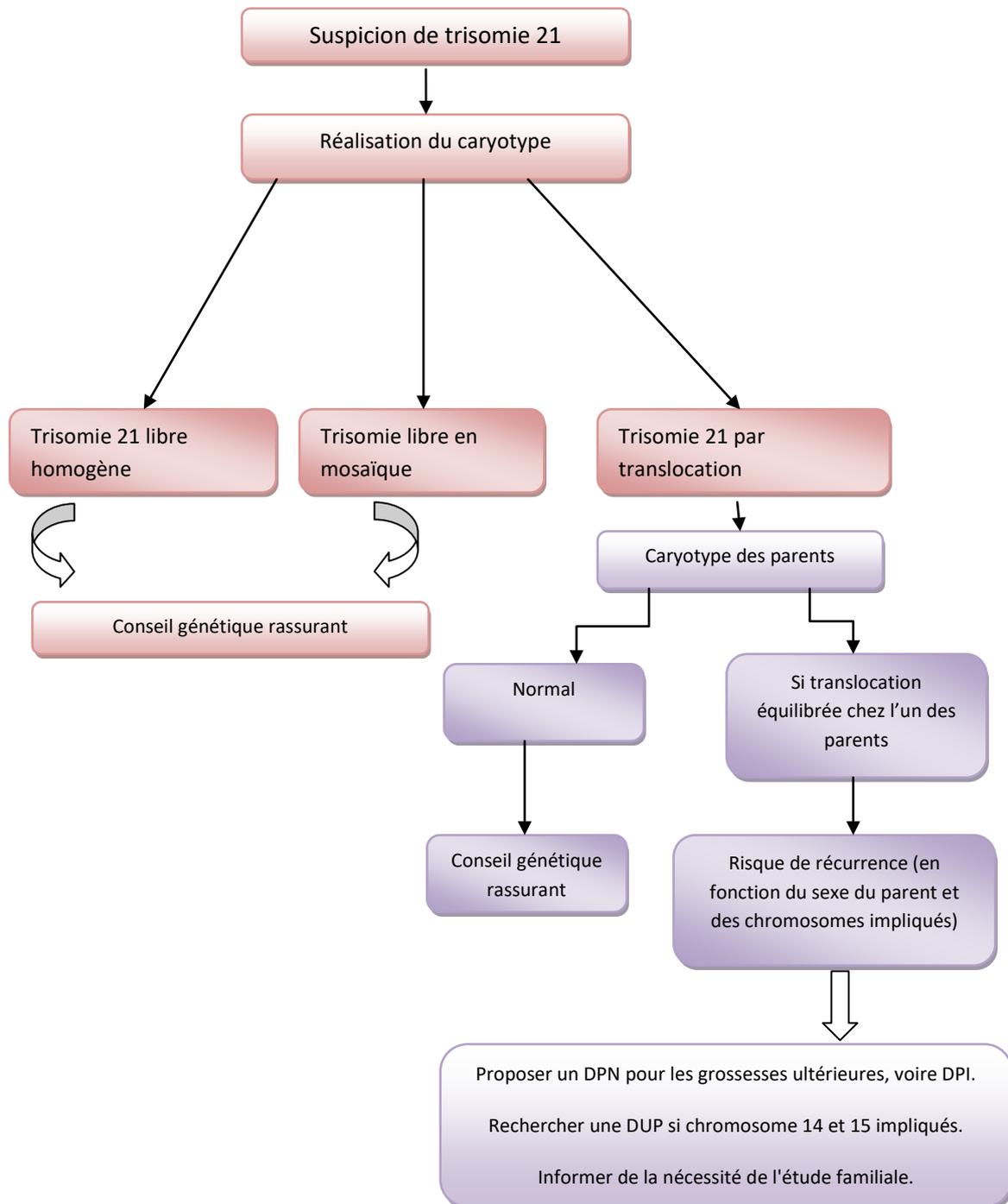
Tous les patients de notre étude ont bénéficié d'un conseil génétique. On a trouvé une translocation robertsonienne chez 5 patients. Ainsi, le caryotype des parents a été demandé à tous les parents de ses enfants trisomiques 21 mais seulement un couple sur les 5 concernés a réalisé un conseil génétique. Les résultats de ces caryotypes apportent eux-mêmes la preuve de la nécessité du conseil génétique puisqu'il met en évidence une anomalie chromosomique équilibrée chez la mère. Le risque de récurrence de la Trisomie 21 pour les enfants de cette dame est de 15%. Le couple pourra bénéficier d'un diagnostic anténatal au cours des grossesses ultérieures mais l'absence de loi autorisant l'interruption thérapeutique de grossesse explique le nombre très limité de femmes ayant recours à ce diagnostic.



# *RECOMMANDATIONS*



➤ Diagnostic cytogénétique et conseil génétique :



➤ Suivi médical et paramédical :

Accompagnement  
rééducatif

- La prise en charge des problèmes spécifiques rencontrés dans la trisomie 21 doit toujours être conduite dans l'objectif de permettre une meilleure insertion sociale et professionnelle.

Orthophonie,  
Kinésithérapie,  
Psychomotricité

- Education précoce et kinésithérapie
  - Orthophonie, prise en charge précoce
  - Langage et communication
  - Psychomotricité
  - La mise en place dès le plus jeune âge d'un partenariat entre les parents et les professionnels de l'éducation, du soin et de la rééducation
  - L'éducation précoce démarre dans les premiers mois de vie
  - Guidance des parents
  - La construction de l'identité sexuée.
- Cette prise en charge pluridisciplinaire doit être poursuivie pendant l'enfance et l'adolescence.**

Suivi médical

- Prise en charge des problèmes médicaux et notamment au traitement des malformations cardiaques et des infections

Prise en charge  
bucco-faciale et  
dentaire

- L'éducation à l'hygiène, l'entraînement à la mastication, les traitements orthopédiques précoces peuvent aider à limiter les maladies dentaires et les difficultés à se nourrir.

Suivi  
psychologique

- Pour l'enfants trisomique 21 et son entourage.  
Un accompagnement particulier est proposé à des périodes de changement ou devant des manifestations dépressives ou des modifications de comportement, mais aussi dans les situations d'insertion sociale et professionnelle.



*CONCLUSION*



La trisomie 21 constitue la première aberration chromosomique découverte et aussi la plus fréquente des anomalies chromosomiques. Dans la grande majorité des cas (plus de 95 %), elle est liée à la présence accidentelle d'un troisième chromosome 21. Jusqu'à présent l'âge maternel avancé constitue le principal facteur de risque.

Cette étude rétrospective sur trois ans concernant 138 enfants trisomiques 21 a mis en évidence :

- Un sex ratio presque identique aux données de la littérature.
- Les aspects cytogénétiques sont similaires aux résultats de certaines études effectuées au Maroc, au Mexique et en Chine.
- Sur le plan clinique nos résultats sont quasi similaires à ceux rapportés dans la littérature.
- Une fréquence élevée de la trisomie 21 pour la tranche d'âge comprise entre 36 et 40 ans ce qui est en accord avec les données de la littérature.

Le caryotype en cas de suspicion de T21 demeure l'examen de référence permettant non seulement la confirmation diagnostique, mais également l'établissement d'un conseil génétique adéquat pour les grossesses ultérieures.

La surveillance médicale des enfants dépend de leur développement et des éventuelles complications médicales qu'ils présentent. La prise en charge doit être précoce et multidisciplinaire : cardiologique, ophtalmologique, oto-laryngologique, digestive, orthopédique et neurologique. Il est à signaler que la prise en charge n'est pas seulement médicale, elle est également sociale et rééducative.

Les recommandations dédiées à cette pathologie permettent d'améliorer le pronostic vital ainsi que la qualité et l'espérance de vie des patients trisomique 21.

Grace à la réalisation dorénavant du caryotype au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech et l'extension de la couverture médicale par le RAMED (Régime d'Assistance Médicale), il serait beaucoup plus intéressant de poursuivre cette étude avec une plus grande cohorte.



*ANNEXES*



## **Fiche d'exploitation :**

Intitulé de la thèse :

Aspects cytogénétiques et cliniques de la trisomie 21 :

Expérience du service de génétique du CHU MEDVI Marrakech

### **Identité :**

Nom :

Age :

Prénom :

Sexe :

N° du dossier génétique :

Date de la 1ere c/s :

### **Histoire naturel prénatale :**

- Age maternel :
- Consanguinité :
- Tabagisme :
- Déroulement de la grossesse :

### **Motif de c/s :**

### **Clinique :**

- Examen dysmorphique :
  - ✓ Face :
  - ✓ Mains :
  - ✓ Pieds :
- Le reste de l'examen clinique :
  - ✓ pds de naissance :
  - ✓ taille de naissance :
  - ✓ PC de la naissance :
  - ✓ Examen neurologique a la naissance :
  - ✓ Examen ophtalmo :
  - ✓ Examen ORL :
- Développement psychomoteur :

### **Formule chromosomique :**

- Trisomie 21 libre et homogène :
- Trisomie 21 en mosaïque :
- Trisomie 21 par translocation :

### Explorations :

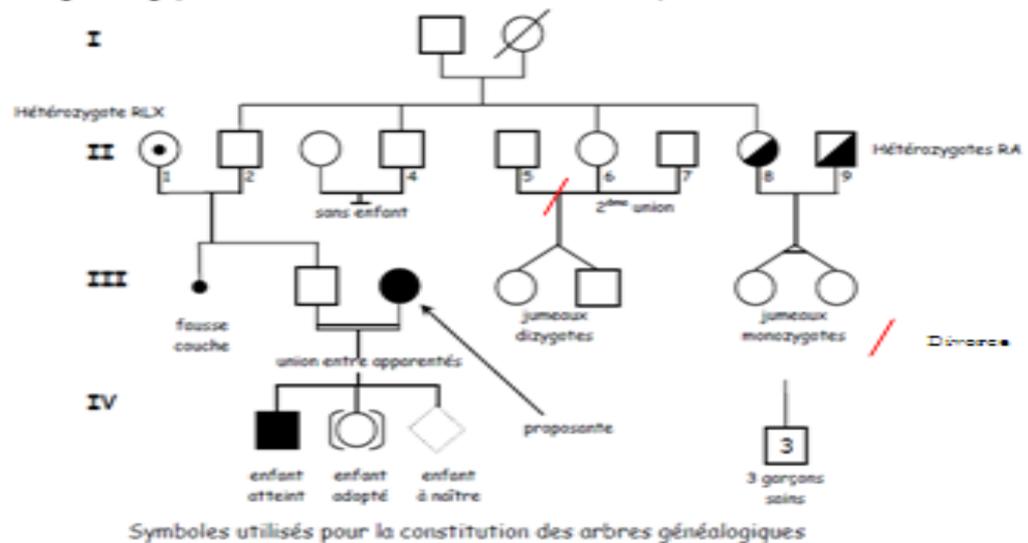
- Biologiques :
  - ✓ TSHus : T4 : et T3 :
  - ✓ Anticorps anti-transglutaminase :
  - ✓ NFS-PLQ :
- Radiologiques :
  - ✓ Echo-cœur :
  - ✓ Echographie abdominale

### Conseil génétique :

- Rassurant :
- Risque de récurrence :

### Arbre généalogique et cas similaire :

Les arbres généalogiques sont tracés en utilisant différents symboles internationaux.



Les différentes générations sont numérotées en chiffres romains. Les différents individus d'une génération sont numérotés en chiffres arabes du plus âgé au plus jeune (voir génération II). Les symboles noirs ■ et ● indiquent respectivement les sujets masculins et féminins malades. Une flèche (↗) désigne le proposeant (également dénommé *propositus* ou cas index) ayant permis le recensement de la famille.



# *RÉSUMÉS*



## RÉSUMÉ:

La trisomie 21 est la première aberration chromosomique décrite chez l'Homme. Elle représente l'anomalie chromosomique la plus fréquente avec une incidence entre 1/600 et 1/700 naissances vivantes et un sex-ratio de 3 G/2F. Le principal facteur de risque est l'âge maternel avancé après 35ans. Elle se manifeste par une dysmorphie faciale, un retard mental et des anomalies congénitales plus ou moins sévères qui peuvent engager le pronostic vital. La prise en charge médicale doit être précoce et adaptée. Le diagnostic positif est essentiellement cytogénétique.

L'objectif de notre étude est d'étudier les aspects cliniques et cytogénétiques de la trisomie 21, évaluer les facteurs de risques et mettre en exergue le rôle du généticien dans le conseil génétique et la prise en charge de la trisomie 21.

Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive de 3 ans sur 138 cas de trisomie 21 référés au service de génétique du CHU Mohamed IV de Marrakech. Ces patients ont bénéficié d'une enquête familiale, d'un arbre généalogique et d'un examen dysmorphologique bien détaillés. Le caryotype a été réalisé sur des prélèvements sanguins. L'analyse des données a objectivé une légère prédominance masculine soit une prévalence de 57,25%, un âge moyen de diagnostic de 5,19 ans, un âge maternel moyen de 34,39 ans. Plus de 15% des cas trisomiques sont des enfants uniques alors que 23,91% naissent après au moins 3 enfants. 87% des cas ont une trisomie 21 libre homogène, 9% patients présentent une trisomie libre et en mosaïque et 4% ont une trisomie par translocation robertsonienne.

Nos résultats sont en général en accord avec ceux de la littérature.

## Abstract

Trisomy 21 is the first chromosomal abnormality described in humans. It represents the most common chromosomal abnormality with an incidence between 1/600 and 1/700 live births and a sex ratio of 3B/2G. The main risk factor is the maternal age after 35 years. It is manifested by facial anomalies, mental retardation and severe birth defects that can engaged the vital prognosis. The medical treatment must be earlier and appropriate. The diagnosis is essentially cytogenetics.

The objective of our study is to investigate the clinical and cytogenetic aspects of trisomy 21, assessing risk factors and to highlight the role of geneticist in genetic counseling and support for trisomy 21.

We conducted a retrospective descriptive study of 3 years on 138 cases of trisomy 21 referred to the genetics department at CHU Mohamed IV of Marrakech. These patients had a family study, a family tree and a well dysmorphology detailed examination. The karyotype was performed on blood samples. Data analysis has objectified a slight male predominance a prevalence of 57,25%, an average age of diagnosis of 5,19 years, the average maternal age is 34.39 years, more than 15% of Down syndrome births are unique so that 23.91% are born after at least 3 children. 87% of trisomy 21 cases had homogeneous free, 9% patients had free trisomy mosaic and 4% had trisomy by Robertsonian translocation.

Our results were close to those in the literature except on a few things.

## ملخص

التثلث الصبغي 21 هو أول خلل صبغي تم وصفه عند الإنسان. كما انه يمثل الخلل الصبغي الأكثر إنتشارا. يحدث ما بين 600/1 و 700/1 حالة حية و عند 3 ذكور / 2 إناث.

يكن عامل الخطر الأساسي في تقدم عمر الأم أكثر من 35 سنة. يظهر التثلث الصبغي 21 على شكل تشوهات في الوجه، تخلف عقلي و عيوب خلقية خطيرة قد تهدد الحياة. لهذا يجب أن يكون العلاج الطبي مبكرا و مناسباً. يستند التشخيص الإيجابي أساساً على علم الوراثة الخلوية.

الهدف من دراستنا هو التطرق الجوانب السريرية و جوانب الوراثة الخلوية لتثلث الصبغي 21 ، تقييم عوامل خطر الإصابة و تسليط الضوء على أهمية الاستشارة الوراثية والرعاية الطبية لمرضى التثلث الصبغي 21.

أجرينا دراسة استيعابية و وصفية لمدة ثلاث سنوات على 138 حالة تثلث صبغي 21، تمت معاينتهم في مصلحة الطب خلال الاستشارة الوراثية بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش. استفاد هؤلاء المرضى من مسح للأسرة، شجرة للعائلة و دراسة ديسمورفلوجية مفصلة و ثم إجراء الخريطة الصبغية على عينات الدم. تحليل البيانات و تجسيدها بين ارتفاعاً طفيفاً في نسبة الذكور بنسبة 57.25%. متوسط عمر التشخيص هو 5.19 سنوات. متوسط عمر الأم هو 34.39 سنة. أكثر من 15% من ولادات متلازمة داون هم وحيدى والديهم في حين أن 23.91% ولدوا على الأقل بعد 3 أطفال.

87% كان لديهم حالة تثلث صبغي متجانسة، 9% من المرضى لديهم حالة تثلث صبغي 21 فسيفسائي و 4% حالة تراكب بين الصبغي 21 و صبغيات أخرى. كانت نتائجنا إجمالاً قريبة من نتائج الدراسات الأخرى



# ***BIBLIOGRAPHIE***



1. **Amayreh W, Al Qaqa K, Ali AH, Issa K.**  
Clinical and Cytogenetic Profile of Down Syndrome at King Hussein Medical Centre.  
JRMS 2012; 19,14-18.
2. **Dalenda Chelli, Kaouther Dimassi, Myriam Chaabouni, Moez Ben Saad, Hela Mssaed, Fatma Bchir, Bechir Zouaoui, Ezzeddine Sfar, Soumaya Gaigi, He la Chelli, Badis Chanoufi.**  
Diagnostic anténatal de la trisomie 21 : expérience du service A du centre de maternité de Tunis.  
Cahiers Santé octobre-novembre-décembre 2008; 18:4-5.
3. **Céline ROUISON.**  
Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre de Grossesse.  
NANCY 2011:161.
4. **P.Bouizegarène, N. Ameziane, M. Bogard, J.-C. Deybach, J. Lamoril.**  
« Détection de la trisomie 21 par l'étude de l'ADN - Diagnosis of Down Syndrome by biology tools ».  
Immuno-analyse et biologie spécialisée 2008; 23:1-2.
5. **V. Malan, S. Romana.**  
Diagnostic des anomalies chromosomiques en pathologie constitutionnelle.  
EMC - Traité de Médecine Akos 2015 janvier; 10(1):1-8 [Article 8-0400].
6. **Daniel L. Ivan, & Polly Cromwell, MSN, RN, CPNP.**  
Clinical Practice Guidelines for Management of Children With Down Syndrome: Part I.  
Journal of Pediatric Health Care 2014; 28:105-110.
7. **Érika Cristina Pavarino, Joice Matos Biselli, Walter Pinto Junior and Eny Maria Goloni Bertollo.**  
Down syndrome: Clinical and Genetic Aspects, Genetic Counseling and Prenatal Screening and Diagnosis.  
Subrata Dey (Ed.), ISBN: 978-953-51-1036-1, InTech, DOI: 10.5772/52950,2013.  
Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/down-syndrome/down-syndrome-clinical-and-genetic-aspects-genetic-counseling-and-prenatal-screening-and-diagnosis>.
8. **Benedicte de Fremenville, Jacqueline Bessuges, Bernadette Céleste, Martine Hennequin, Nathalie Noack, Jean Pennaneach, Rachel Vanthiegem, Renaud Touraine.**  
L'accompagnement des enfants porteurs de trisomie 21.  
Mt pédiatrie, juillet-août 2007; 10:4-9.

9. **Briard M.-L.**  
Conseil génétique.  
EMC – Obstétrique 2007; 1-18 [Article 5-019-A-10].
10. **F. Giraud, JF. Mattei.**  
Epidemiological aspects of trisomy 21.  
Journal de génétique humaine, 1975 – europepmc.org.
11. **G. Pescia , M.-C. Addor.**  
La trisomie 21 et son dépistage prénatal dans le canton de Vaud (1980-1996)  
Schweiz Med Wochenschr 2000;130:1332-1338
12. **Nisrine Aboussair, Imane Cherkaoui Jaouad, Souad Cherkaoui Dequaqui, Aziza Sbiti, Fatiha Elkerch, Benbouchta Yahya, Abdelhafid Natiq, and Abdelaziz Sefiani.**  
Cytogenetic Analysis of 5572 Patients Referred for Suspected Chromosomal Abnormalities in Morocco.  
Genetic testing and molecular biomarkers 2012; 16:6-5.
13. **A. Belahcen, M. Taloubi, S. Chala, R. Razine, A. Thimou Izgua, A. Mdaghri Alaoui.**  
Dépistage prénatal de la trisomie 21 :enquête d'opinion et attentes des femmes dans le contexte musulman marocain — étude comparative.  
Éthique et santé 2015; 300-12. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.etiqe.2015.02.001>.
14. **M. Vekemans.**  
Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21.  
Ann Biol Clin 2003, 61 : 497-498.
15. **Penrose LS.**  
The relative effects of paternal and maternal age in mongolism.  
Journal of Genetics 1933 /27 (2) : 219-224.
16. **Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S.**  
Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology.  
Nat Rev Genet 2004;5:725-738.
17. **Gaulden ME.**  
Maternal age effect: the enigma of Down syndrome and other trisomic conditions.  
Mutat Res.1992 Dec;296(1-2):69-88.

18. **Maj A Hultén, Suketu D Patel, Maira Tankimanova, Magnus Westgren, Nikos Papadogiannakis, Anna Maria Jonsson and Erik Iwarsson.**  
On the origin of trisomy 21 Down syndrome.  
Molecular Cytogenetics 2008; 1:21 doi:10.1186/1755-8166-1-21.
19. **Maj A Hultén<sup>1</sup>, Suketu Patel<sup>2</sup>, Jon Jonasson<sup>3</sup> and Erik Iwarsson<sup>4</sup>.**  
On the origin of the maternal age effect in trisomy 21 Down syndrome: the Oocyte Mosaicism Selection model.  
Reproduction 2010; 139:1-9.
20. **Dorothy Warburton, Louis Dallaire, Maya Thangavelu, Lori Ross, Bruce Levin, and Jennie Kline.**  
Trisomy Recurrence: A Reconsideration Based on North American Data.  
Am. J. Hum. Genet. 2004; 75:376-385.
21. **De Souza E, Halliday J, Chan A, Bower C, Morris JK. 2009.**  
Recurrence risks for trisomies 13, 18, and 21.  
Am J Med Genet A. 2009 Dec;149A(12):2716-22. doi: 10.1002/ajmg.a.33099.
22. **Morichon-Delvallez N.**  
Cytogénétique prénatale.  
EMC gynécologie/Obstétrique 2006 ; 5-031-A-15.
23. **Sylvie GIRARD-ORGEOLET, Agnès Choiset.**  
Formes cytogénétiques et épidémiologiques de la trisomie 21.  
Cahier de formation juillet 1999; 15-118.
24. **Viviane Cina.**  
Le conseil génétique : aspects théoriques et pratique en prénatal.  
Revue Médicale Suisse 2008; 931-934.
25. **Cherkaoui Jaouad I, El Alloussi M, Laarabi FZ, Bouhouche A, Ameziane R, Sefiani A.**  
In habitual autosomal recessive form of dentin dysplasia type I in a large consanguineous Moroccan family.  
Eur J Med Genet 2013; 56:442-444.
26. **THÉRÈSE LANDRY.**  
Trisomie 21 étude de consanguinité et d'apparentement au saguenay lac st-jean.  
l'université du québec à cfflcoutimi en vertu d'un protocole d'entente avec l'université laval octobre 1997.

27. **M.-P. Moineau, D. Guenet, J.P. Codet , J.F. Morin.**  
Down's syndrome screening by maternal serum markers. Effect of smoking.  
Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2005;20:301-307.
28. **Dancoine F, Couplet G, Mainardi A, Sukno F, Jaumain P, Nowak E, Thibaud D.**  
Dépistage anténatal de la trisomie 21 par les marqueurs sériques : étude des facteurs de poids, tabac et diabète maternel.  
Immunoanal Biol Spec 2001; 16:381-389.
29. **IRENE A. UCHIDA, ELIZABETH J.**  
A possible association between maternal radiation and mongolism.  
The lancet 1961.
30. **Maj A Hultén, Suketu D Patel, Magnus Westgren, Nikos Papadogiannakis, Anna Maria Jonsson, Jon Jonasson , Erik Iwarsson et al.**  
On the paternal origin of trisomy 21 Down Syndrome.  
Molecular Cytogenetics 2010; 3:4-8.
31. **Florence AMBLARD.**  
Trisomie 21 (31c).  
Corpus Médical - Faculté de Médecine de Grenoble Julliet 2005.
32. **Torfs CP, van den Berg BJ Oechsli FW, Christianson RE.**  
Thyroid antibodies as a risk factor for Down syndrome and other trisomies.  
Am J Hum Genet 1990 ; 47 : 727-734.
33. **Jongbloet PH, Mulder A, Hamers A.**  
Seasonability of pre-ovulatory non-disjunction and the aetiology of Down syndrome.  
A European collaborative study. Hum Genet 1982 ; 62 : 134-8.
34. **Schimmel MS, Eidelman AI, Zadka P, Kornbluth E, Hammerman C.**  
Increased parity and risk of trisomy 21: review of 37, 110 live births.  
Br Med J 1997 ; 314 : 720-721.
35. **Narchi H, Kulayat N.**  
High incidence of Down's syndrome in infants of diabetic mothers.  
Arch Dis Child 1997 ; 77 : 242-4.

36. **Antonarakis SE, Kittur SD, Metaxotou C, Watkins PC, Patel AS.**  
Analysis of DNA haplotypes suggests a genetic predisposition to trisomy 21 associated with DNA sequences on chromosome 21.  
Proc Natl Acad Sci USA 1985 ; 82 : 3360–3364.
37. **Jackson–Cook CK, Flannery DB, Corey LA, Nance WE, Brown JA.**  
Nucleolar organizer region variants as a risk factor for Down syndrome.  
Am J Hum Genet 1985 ; 37 : 1049–1061
38. **James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, et al.**  
Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome.  
Am J Clin Nutr 1999 ; 70 : 495–501.
39. **Thonthon Daime, Vandana Sinam, Th. Naranbabu Singh, N Damayanti Devi.**  
Phenotypes and Congenital Anomalies of Down Syndrome In Manipur.  
IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR–JDMS) May 2015; 14(5) 1–9.
40. **Marilyn J. Bull.**  
the Committee of Genetics. Health supervision for children with Down syndrome.  
Pediatrics August 2011; 128:2–393 –406.
41. **CJ. Epstein, JR. Korenberg, G Anneren, SE. Antonarakis, S Ayme, E Courchesne, LB. Epstein, A Fowler, Y Groner, JL. Huret.**  
Protocols to Establish Genotype–Phenotype Correlations in Down Syndrome.  
Am. J. Hum. Genet. 1991; 49:207–235.
42. **Roizen NJ, Patterson D.**  
Down's syndrome.  
Lancet 2003; 361(9365):1281–1289.
43. **Prasad John Thottam, Sumita Trivedi , Bianca Siegel, Kathryn Williams, Deepak Meht et al.**  
Comparative outcomes of severe obstructive sleep apnea in pediatric patients with Trisomy 21.  
International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2015; 79:1013–1016.
44. **Melissa A. Davidson.**  
Primary Care for Children and Adolescents with down's syndrome.  
Pediatr Clin North Am. 2008 Oct; 55(5):1099–1111.

45. **Claude Stoll, Beatrice Dott, Yves Alembik, Marie–Paule Roth.**  
Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome.  
European Journal of Medical Genetics 2015; 58:674–680.
46. **J. Leslie Knod , Alexander J. Bondoc , Aaron P. Garrison , Andrea Bischoff , Belinda Dickie , Jason S. Frischer et al.**  
Concurrent esophageal atresia with tracheoesophageal fistula and Hirschsprung disease.  
J Ped Surg Case Reports 2015; 3:499–500.
47. **Jean Maurice Delabar, Revital Aflalo–Rattenbach, and Nicole Créau et al.**  
Developmental Defects in Trisomy 21 and Mouse Models.  
The scientific world journal 2006; 6:1945–1964.
48. **Lisieux Eyer de Jesus.**  
Prevalence of lower urinary tract symptoms in individuals with Down Syndrome.  
Journal of Pediatric Urology 2015; 11:102–103.
49. **J.–L. Sixou.**  
Oral cavity in Down syndrome.  
Archives de Pédiatrie 2008; 15:852–854.
50. **Evan Graber, Elizabeth Chacko, Molly O. Regelman, Gertrude Costin, Robert Rapaport.**  
Down Syndrome and Thyroid Function.  
Endocrinol Metab Clin N Am 2012; 41:735–745.
51. **Amir Mohammad, Inayatullah Khan, Mohammad Qasim Khan.**  
Hypothyroidism in children with down’s syndrome: a hospital based study.  
Gomal Journal of Medical Sciences January–June 2012; 10:1.
52. **Céleste , B, and B Lauras.**  
Le jeune enfant porteur de trisomie 21.  
Fac. Psychologie.Nathan. 2001,Http://books.google.co.ma/books.
53. **Renaud Touraine, Bénédicte de Fréminville, Damien Sanlaville.**  
La Trisomie 21.  
Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale, 2010–2011.
54. **D Hartley, T Blumenthal, M Carrillo, G DiPaolo, L Esralew, Gardiner, AC Granholm, K Iqbal, M Krams, C Lemere, I Lott, W Mobley, S Ness, R Nixon, H Potter, R Reeves, M Sabbagh, W Silverman, B Tycko, M Whitten, T Wisniewski.**  
Down syndrome and Alzheimer’s disease: Common pathways, common goals.  
Alzheimer’s & Dementia 2015; 11:700–709.

55. **A. Chaanine, C. Hugonenq, G. Lena, J. Mancini et al.**  
Les complications neurologiques liées à la trisomie 21.  
Archives de Pédiatrie 2008;15:388–396.
56. **Konstantinos Margetis and Edward C. Benzel.**  
Craniovertebral Junction Instability in Adult Patients with Down Syndrome.  
Neurosurg. 2015; 83(3):334–336.
57. **Gabor Mezei a, Madhuri Sudan b, Shai Izraeli c,d, Leeka Kheifets b.**  
Epidemiology of childhood leukemia in the presence and absence of Down syndrome.  
Cancer Epidemiology 2014; 38:479–489.
58. **Masaaki Mori ,Tomohiro Morio , Shuichi Ito , Akira Morimoto , Setsuo Ota , Koichi Mizuta ,  
Tsutomu Iwata , Toshiro Hara , Tsutomu Saji .**  
Risks and prevention of severe RS virus infection among children with immunodeficiency  
and Down's syndrome.  
J Infect Chemother 2014; 20:455–459.
59. **Fayza BELMOKHTAR.**  
Étude de l'origine de la nondisjonction chez les familles de trisomiques 21.  
Tlemcen, 2014.
60. **Jean-Loup Huret, Claude Léonard, John RK Savage.**  
Chromosomes, Chromosome Anomalies.  
Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2000;4:3.
61. **Dr Cédric Le Caignec.**  
Caryotype humain : Technique –Indications. 2010–2011.  
Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale 2010–2011.
62. **Cours d'embryologie en ligne à l'usage des étudiants et étudiantes en médecine.  
Développé par les Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse) sous l'égide du  
Campus Virtuel Suisse.**  
Disponible  
sur : <http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/abweichende02.html>
63. **Vincent de Schuteneer.**  
Les mécanismes de variation au niveau génétique.  
Disponible sur <http://www.vdsciences.com/pages/sciences-biologiques/theories-de-l-evolution-biologique/12-causes-premieres-de-la-variation.html>.

64. **M. Danielson.**  
Le cycle cellulaire: la mitose et la méiose  
SBI3U 2014.
65. **Damien Sanlaville. Catherine Turleau.**  
Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies Chromosomiques.  
Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale 2010–2011.
66. **R. Berger.**  
Cytogénétique humaine. De 1956 à 2006.  
Pathologie Biologie 2007; 55:1–12.
67. **Ira T Lott, Mara Dierssen.**  
Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome.  
Lancet Neurol 2010; 9: 623–633.
68. **Catherine Turleau et Michel Vekemans.**  
Nouvelles données en génétique chromosomique.  
M/S : médecine sciences, 2005; 21(11):940–946.
69. **Carlier, M, and Ayoun.**  
Déficiences intellectuelles et intégration sociale.  
Wavre : Mardaga, 2007. – 221.
70. **Luz María Garduño–Zarazúa,<sup>1</sup> Lucila Giammatteo Alois,<sup>2</sup> Susana Kofman–Epstein,<sup>1,3</sup> Alicia B. Cervantes Peredo<sup>1,3</sup>.**  
Prevalence of mosaicism for trisomy 21 and cytogenetic variant analysis in patients with clinical diagnosis of Down syndrome: a 24–year review (1986–2010) at the Servicio de Genética, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.  
Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70(1):29–34.
71. **Michael B. Petersen, Patricia A. Adelsberger, Albert A. Schinzel, Franz Binkert, Georg K. Hinkel and Stylianos E. Antonarakis.**  
Down Syndrome Due to De Novo Robertsonian Translocation t(14q;21q): DNA Polymorphism Analysis Suggests That the Origin of the Extra 21q Is Maternal.  
Am. J. Hum. Genet. 1991; 49:529–536.
72. **B. HERVÉ, D. MOLINA–GOMES, O. PICONE, F. VIALARD.**  
La trisomie 21 : une découverte française aux enjeux diagnostiques majeurs.  
Feuillets de Biologie SEPTEMBRE 2014;LV:320–329.

73. **M. Kassis , F. Galacteros, C. Ferec, M. Delpech.**  
Place du conseil génétique en médecine fœtale.  
EMC-Pédiatrie 2005; 2:116-150
74. **Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. 2015.**  
Mosaicism for Trisomy 21: A Review.  
Am J Med Genet A 2015; 167A:26-39.
75. **Haute Autorité de santé.**  
Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21.  
Recommandation en santé publique HAS, juin 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_540874/évaluation-des-stratégies-de-dépistage-de-la-trisomie-21](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540874/évaluation-des-stratégies-de-dépistage-de-la-trisomie-21).
76. **Maguy Bernard, Françoise Muller.**  
Dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels.  
Revue francophone des laboratoires – avril 2009 – N°411
77. **Brigitte Simon-Bouy, Dominique Royère, Pascale Levy.**  
Dépistage de la trisomie 21.  
La revue du praticien décembre 2012; 62.
78. **A.-S. Weingertnera, N.-T. Trieua, M. Kohlera, B. Viville b, G. Levyc, Y. Montayad, R. Kutnahorskye, I. Tissier f, A. Kohlera, M. Tanghea, C. Magera, E. Benassia, M. Canceliera, M. Neumana, N. Bouffeta, M.C. Hunsingera, F. Horneckera, B. Langerb, I. Nisanda, R. Favrea et al.**  
Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre : à propos de cinq ans d'expérience prospective multicentrique.  
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010; 39, 353—361.
79. **K. Spencer, V. Souter, N. Tul, R. Snijders and K. H. Nicolaides.**  
A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13:231-237.
80. **Marc TORRENT, Stéphane SAULT.**  
Clarté nucale.  
Disponible sur : <http://docplayer.fr/5507086-clarte-nucale-docteurs-marcs-torrent-stephane-sault.html>

- 81. A. Benachi, JM Costa.**  
Etude de l'ADN foetal dans le sang maternel pour le dépistage de la trisomie 21.  
Journal de biologie médicale Oct-Déc 2014/ volume 3-numéro 11.
- 82. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, RedmanCW, et al.**  
Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum.  
Lancet 1997;350:485—487.
- 83. Anselem O, et al.**  
Étude de l'ADN foetal dans le sang maternel pour la détection de la trisomie 21 en population à risque accru : adhésion des couples et motifs de refus.  
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.12.006>
- 84. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaidis KH et al.**  
Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:61—66.
- 85. Rapport annuel de l'agence de biomedicine.**  
2013 disponible  
sur : <http://www.agencebiomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/diag-prenat/01-diag-prenat/synthese.htm>
- 86. Lamorilc, N. Ameziane, J.-C. Deybachc, P. Bouizegarè nec, M. Bogardb.**  
Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité.  
Immuno-analyse et biologie spécialisée 2008; 23:331-352.
- 87. O. Stricher.**  
Interrompre ou poursuivre la grossesse lors d'un diagnostic de Trisomie 21 : réflexions éthiques.  
La Revue Sage-Femme 2014; 13:221-224.
- 88. Fernand DAFFOS.**  
Amniocentèse.  
Disponible sur : <http://www.diagnostic-prenatal.fr/amnio.htm>.
- 89. Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal.**  
Techniques de diagnostic prénatal.  
J Obstet Gynaecol Can 2001;23(7):625-634.

90. **Claire Julian–Reynier.**  
Acceptabilité sociale du diagnostic prénatal : l'exemple de la trisomie 21.  
Médecine/sciences 1996; 12:333–339.
91. **Le ministre de la santé Lhoussaine EL OUARDI.**  
Rencontre nationale sur l'avortement sous le thème « L'avortement : Encadrement législatif et exigences de sécurité sanitaire »  
Rabat, 11 Mars 2015.
92. **AFP.**  
Mohammed VI légalise l'avortement au Maroc dans de nouveaux cas.  
Telquel, 16 Mai 2015. Disponible sur : [http://telquel.ma/2015/05/16/mohammed-vi-legalise-lavortement-au-maroc-nouveaux-cas\\_14471111.](http://telquel.ma/2015/05/16/mohammed-vi-legalise-lavortement-au-maroc-nouveaux-cas_14471111.)]
93. **P. Gosset.**  
Diagnostic préimplantatoire : des évolutions à prévoir ?  
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2012; 40:675–678.
94. **M. Vekemans.**  
Diagnostic préimplantatoire.  
EMC–Gynécologie Obstétrique 2005; 2:238–241.
95. **Deutscher Ethikrat.**  
Le diagnostic préimplantatoire.  
Jaegerstrasse 22/23. D–10117 Berlin.
96. **Thompson MW, Mc Innés R, Willard HF.**  
Génétique médicale. Thompson and Thomson.  
5° édition : Flammarion. Médecine sciences.
97. **George Hutin.**  
Article n°32 du code de Déontologie.  
Ordre des Médecins du Maroc, 12 Juin 1953, page 828. Disponible sur  
: [http://81.192.52.100/BO/fr/1953/bo\\_2121\\_fr.pdf](http://81.192.52.100/BO/fr/1953/bo_2121_fr.pdf)
98. **Patricia M Charleton, Jennifer Dennis, Elizabeth Marder.**  
Medical management of children with down syndrome.  
Paediatrics and child health 2013; 24:362–369.

99. **Alan H. Bittles, Carol Bower, Rafat Hussain, Emma J. Glasson. 2006.**  
The four ages of Down syndrome.  
European Journal of Public Health, 2006; 17(2):221–225.
100. **B. de Fréminville, A. Nivelon.**  
Suivi des personnes porteuses de trisomie 21.  
g.e.i.s.t 21 / f.a.i.t. 21, 2002
101. **M. Van Ripper, Cohen et al.**  
Caring for children with Down syndrome and their family.  
Journal of Pediatric Health Care 2001; 15, 123–131
102. **David S. Smith et al.**  
Health care management of adults with Down syndrome.  
American family physician Sep 2001; 64 (6)
103. **Susan N. Van Cleve et al.**  
Part1: Clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years.  
Journal of Pediatric Health Care. 2006; 20,47–54
104. **William, M.D. Cohen.**  
Down Syndrome Quarterly.  
Revision health care guidelines.  
1999. <http://denison.edu/collaborations/dsq/health99.html>
105. **Ravel A. Rethoré M.O.**  
Trisomie 21 : surveillance par le généraliste de la naissance à 1 an.  
Concours Médical mai 2004 ; 126(17)962–964
106. **Anne Shumway–Cook and Majorie H Woollacott.**  
Syndrome Dynamics of Postural Control in the Child with Down.  
PHYS THER. 1985; 65:1315–1322.
107. **Helma B. M. van Gameraen–Oosterom, Minne Fekkes, Jacobus P. van Wouwe, Symone B. Detmar, Anne Marie Oudesluys–Murphy, and Paul H. Verkerk.**  
Problem Behavior of Individuals with Down Syndrome in a Nationwide Cohort Assessed in Late Adolescence.  
The journal of pediatrics november 2013; 163(5):1397–1401.
108. **Fran Hickey, Erin Hickey, Karen L. Summar.**  
Medical Update for Children With Down Syndrome for the Pediatrician and Family Practitioner.  
Advances in pediatrics 2012; 59:137–157.

109. **M. J. Alao, G. G. Sagbo, A. Laleye et B. Ayivi.**  
Aspects Épidémiologiques, Cliniques et Cytogénétiques du Syndrome de Down au Service de Pédiatrie et Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, Bénin : À Propos de 20 Cas.  
Ashdin Publishing Clinics in Mother and Child Health 2010; 7:6, Article ID C101787, doi:10.4303/cmch/C101787.
110. **Jaouad I C, Cherkaoui Deqaqi S, Sbiti A, Natiq A, Elkerch F, Sefiani A.**  
Cytogenetic and epidemiological profiles of Down syndrome in a Moroccan population: a report of 852 cases.  
Singapore Med J 2010; 51(2):133–136.
111. **Cherkaoui deqaqi, S, A, Natiq, A Sbiti, F Elkerch, and A sefiani. 1998.**  
Aspects cytogénétiques de la Trisomie 21: A propos de 221 cas.  
Esperance Médicale 2006; 39:194–97.
112. **Azman B Z, Ankathil R, Siti Mariam I, Suhaida M A, Norhashimah M, Tarmizi A B, Nor Atifah M A, Kannan T P, Zilfalil B A.**  
Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia.  
Singapore Med J 2007; 48 (6):550–554.
113. **Maina P. Kava, Milind S. Tullu, Mamta N. Muranjan and Girisha K.M.**  
Down Syndrome: Clinical Profile From India.  
Archives of Medical Research 2004; (35):31–35.
114. **M. E. Weijerman, A. M. van Furth, A. Vonk Noordegraaf, J. P. van Wouwe, C. J. Broers, and R. J. Gemke.**  
Prevalence, neonatal characteristics and first-year mortality of Down syndrome: a national study.  
J Pediatr, 152 (2007), 15–19
115. **Judith A. Badner, William K. Siebert Kenneth L. Garver, and Aravinda Chakravarti.**  
A Genetic Study of Hirschsprung Disease.  
Am. J. Hum. Genet. 1990; 46:568–580.
116. **Liz Marder, Robert Tulloh, Emma Pascall.**  
Cardiac problems in Down Syndrome.  
Paediatrics and child health 2014; 25:1.

117. **Julian P H Shield, Emma J K Wadsworth, Terry J Hassold, Lu Ann Judis, Patricia A Jacobs.**  
Is disomic homozygosity at the APECED locus the cause of increased autoimmunity in Down's syndrome?  
Arch Dis Child 1999; 81:147-150.
118. **Gillian M. Barlow, Xiao-Ning Chen, Zheng Y. Shi, Gary E. Lyons, David M. Kurnit, Livija Celle, Nancy B. Spinner, Elaine Zackai, Mark J. Pettenati, Alexander J. Van Riper, Michael J. Vekemans, Corey H. Mjaatvedt, and Julie R. Korenberg.**  
Down syndrome congenital heart disease: A narrowed region and a candidate gene.  
March/April 2001; 3:2-11.
119. **Nancy J Roizen, David Patterson.**  
Down's syndrome.  
The lancet 12 April 2003; 361 .
120. **Diego Real de Asua , Miriam Quero, Fernando Moldenhauer, Carmen Suarez.**  
Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome.  
European Journal of Internal Medicine 2015; 26:385-391.
121. **Francisco Flores-Ramirez, Claudia Palacios-Guerrero, Constanza Garcia-Delgado, Ariadna Berenice Morales-Jimenez, Christian Martin Arias-Villegas, Alicia Cervantes, and Veronica Fabiola Moran-Barroso.**  
Cytogenetic Profile in 1,921 Cases of Trisomy 21 Syndrome.  
Archives of Medical Research 2015; 46:484-489.
122. **Jayalakshamma, Mary Margaret, S Amudha, Preetha Tilak, Rema Devi and Sayee Rajangam.**  
Cytogenetic Analysis in Down syndrome.  
Int J Hum Genet, 2010; 10(1-3):95-99.
123. **Amandeep Kaur and Anupam Kaur.**  
Cytogenetic Findings and Risk Factors for Down syndrome in Punjab.  
Int J Hum Genet, 2013; 13(2): 113-118.
124. **Wang YF, Lin L, Chen ZY.**  
Cytogenetic study of Down syndrome cases in southern Hainan Province and report of a rare case of abnormal karyotype.  
Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2010;30:2592-2595.

## قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 136

سنة 2016

الجوانب السريرية والوراثة الخلوية للتثلث الصبغي 21:  
تجربة مصلحة علم الوراثة  
بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 21 / 12 / 2016

من طرف

السيدة حفصة صغير

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

التثلث الصبغي 21 - الجوانب السريرية - الجوانب الوراثة الخلوية -  
الاستشارة الوراثة

**اللجنة**

الرئيس	م. بوسكراوي	السيد
	أستاذ في طب الاطفال	
المشرف	ن. أبوساير	السيدة
	أستاذة مبرزة في علم الوراثة	
الحكام	م. بو الروس	السيد
	أستاذ ميرز في طب الاطفال	
	ا. ا. كميلى	السيد
	أستاذة مبرز في جراحة الأطفال	
	ن. راضى	السيد
	أستاذ ميرز في طب الاطفال	