

ETUDE CYTOGÉNÉTIQUE DU SYNDROME DE DOWN ET ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET CLINIQUES.

AIT ABDELKADER B., CHIKOUCHE A. MESSAOUDI N., AMAROUCHE K.,
ABERRANE K., SIDI SAID T., FADEL O., MERSELLAB K., GRIENE L.

*Laboratoire de Cytogénétique Constitutionnelle du Centre Pierre et Marie Curie
Alger.*

RESUME :

La trisomie 21 est une maladie congénitale, liée à une aberration chromosomique, en l'occurrence à un chromosome 21 surnuméraire, entier ou partiel. Depuis la première description, les travaux de recherche sur cette pathologie se sont poursuivis dans les domaines de la mécanique génétique, des méthodes diagnostiques et des moyens thérapeutiques. La prévalence augmente exponentiellement avec l'âge maternel. Notre étude a porté sur 275 patients présentant des signes cliniques évoquant le syndrome de Down. Pour tous ces patients, une analyse cytogénétique par caryotype et parfois par FISH est réalisée et a retrouvé un chromosome 21 surnuméraire. Ces trisomies 21 dont le diagnostic clinique est souvent évident a nécessité une confirmation cytogénétique afin de proposer un conseil génétique fiable.

Mots clés: Trisomie 21, Syndrome de Down, Cytogénétique.

ABSTRACT : CYTOGENETIC STUDY OF DOWN SYNDROME : Epidemiological and clinical aspects.

Trisomy 21 is a congenital disease, due to a full or partial extra chromosome 21. Since the first description, research on this disease has continued in the field of genetics, diagnosis and treatment. The prevalence increases with maternal age. Our study focused on 275 patients with clinical signs suggestive of Down syndrome. For these patients cytogenetic analysis by karyotyping and FISH in some cases, has been performed and found an extra chromosome 21. Even if the clinical diagnosis of these cases of Down syndrome was obvious, cytogenetic confirmation was needed to propose a reliable genetic counseling.

Key words: Trisomy 21, Down syndrome, Cytogenetic.

INTRODUCTION

Le syndrome de Down ou trisomie 21 est l'aneuploïdie autosomique la plus fréquente, elle touche 1/800 naissances [1]. Il est lié à la présence d'un troisième chromosome 21 total ou partiel, libre ou transloqué. La fréquence a bien diminué à 1/2000 naissances, grâce à l'apport du diagnostic prénatal qui est réalisé chez toutes les femmes enceintes dans les pays où l'arrêt médical de la grossesse est permis.

Bien que le diagnostic clinique soit posé aisément après la naissance, l'étude cytogénétique permet la confirmation du diagnostic, le conseil génétique ainsi que les dépistages prénatal et pré-implantatoire.

OBJECTIFS

Etudier l'épidémiologie, l'expression clinique et les formes cytogénétiques des patients trisomiques 21 reçus au laboratoire de cytogénétique constitutionnelle du centre Pierre et Marie Curie.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'étude a porté sur 275 patients présentant des signes cliniques évoquant le syndrome de down [2].

Pour chaque patient, nous avons relevé les renseignements épidémiologiques (âge, sexe, origine, âge maternel à la conception) et les signes cliniques (dysmorphie, pli palmaire, malformations cardiaques et digestives).

Une étude cytogénétique a été effectuée pour chaque patient par l'établissement d'un caryotype standard complété ou non d'une FISH (fluorescent in-situ hybridation).

Cette étude consiste à réaliser une culture de lymphocytes à partir de prélèvement de sang total recueilli sur tube hépariné, qui va aboutir à l'obtention des chromosomes en métaphase, qu'il faudra analyser par un microscope doté d'un logiciel de traitement d'image qui nous aidera à classer les chromosomes par paire du plus grand au plus petit.

L'avantage de ce caryotype est la visualisation de tout le génome de l'individu d'un seul coup.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. Répartition des patients selon le sexe

Sur les 275 patients étudiés, il existe une légère prédominance des patients de sexe masculin (figure 1).

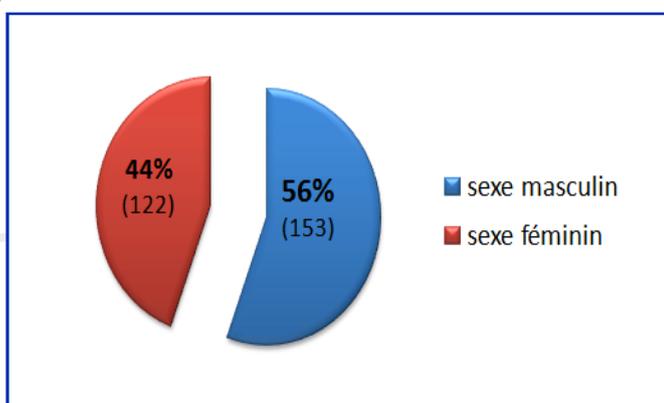


Figure 1. Répartition des patients selon le sexe.

2. Répartition des patients selon l'âge

Le morphotype du syndrome de Down est très particulier et apparaît dès la naissance, ceci fait que le diagnostic est posé très tôt pendant l'enfance. Dans la majorité des cas il est fait avant l'âge de 5 ans (figure 2).

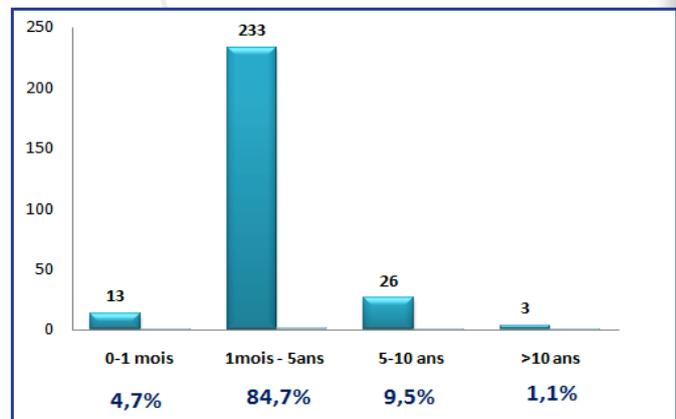


Figure 2. Répartition des patients selon l'âge.

3. Répartition des patients selon l'âge maternel de la conception

La trisomie 21 survient à un taux très faible chez les femmes de moins de 21 ans (2,20%). Ces résultats concordent avec ceux de la littérature [1,3].

- 23,4% des trisomies 21 surviennent chez les femmes dont l'âge est compris entre 21 et 34 ans ;

- 74,47% des trisomies 21 sont observées chez les femmes dont l'âge est supérieur à 35 ans.

La fréquence de la trisomie 21 augmente avec l'âge maternel de façon exponentielle (figure 3).

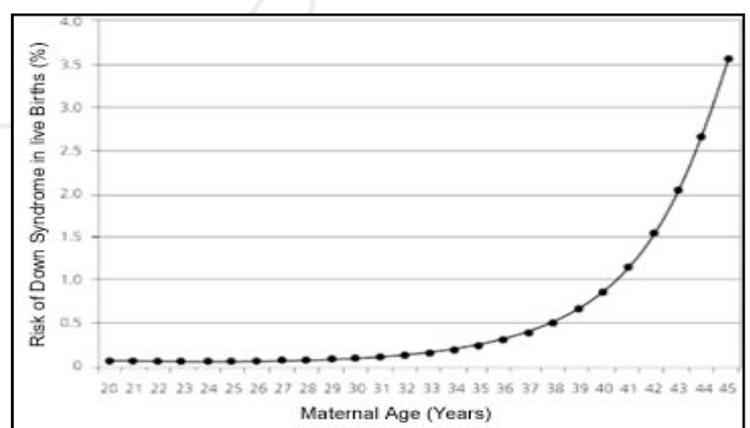


Figure 3. Répartition du risque d'avoir une trisomie 21 en fonction de l'âge maternel [3, 4].

4. Clinique

Sur le plan clinique, nous retrouvons des signes constants et d'autres inconstants (figure 4) [2, 5, 6].

5. Formes cytogénétiques

Les différentes formes sont cytogénétiques de trisomie 21 retrouvées selon la littérature (tableau I) [7]:

- 95% trisomie 21 libre et homogène.
- 02-3% trisomie 21 libre en mosaïque.
- 2-3% trisomie 21 non libre (translocation).

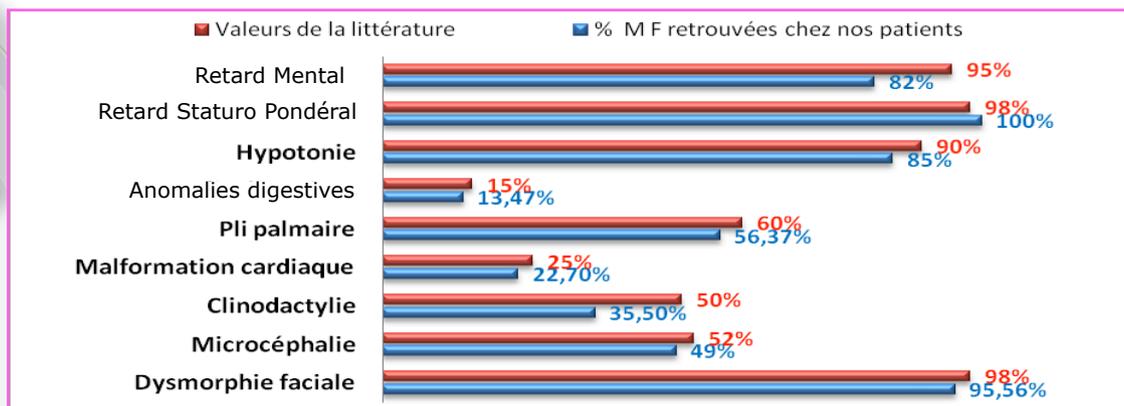


Figure 4. Comparaison des fréquences du RM et des différentes anomalies morphologiques retrouvées chez nos patients trisomiques 21 avec les données de la littérature. [2, 5, 6].

Tableau I. Tableau récapitulatif des différentes formes cytogénétiques de la trisomie 21 retrouvées dans notre étude.

	HOMOGENE			MOSAÏQUE
	LIBRE	TRANSLOCATION ROBERTSONNIENNE		
CARYOTYPE	47,XY+21 47,XX+21	46 chr, dont 2 chr 21 libres et 01 chr 21 transloqué sur 01 chr acrocentrique (chr 14 ou chr 21)		Une fraction seulement des cellules est atteinte
FREQUENCE	87%	5% (14/21) 3,5 % (21/21) 1,5 %		8%
CARYOTYPE DES PARENTS	Caryotypes Normaux	Un caryotype parental peut porter la translocation		
MECANISME	Non disjonction chromosomique lors de la méiose au cours de la gaméto-genèse maternelle ou paternelle	Translocation de <i>novo</i>	Transmission d'une translocation parentale équilibrée	Non disjonction chromosomique lors de la mitose au cours des premières divisions des cellules embryonnaires
RISQUE DE RECCURENCE	Même risque que la population générale	Fonction du sexe du parent porteur et des chromosomes impliqués	Risque de transmission est de 100%	Même risque que la population générale

a. Les différents caryotypes

Sur les 275 caryotypes réalisés, nous avons retrouvé (figure 5):
 - 227 trisomie 21 (87%) sous forme libre et homogène (47,XY+21 ou 47,XX+21);
 - 37 trisomie 21(8%) sous forme libre en mosaïque (46,XY et 47,XY+21 ou 46,XX et 47,XX+21) avec des taux de mosaïcisme variables;
 - 11 trisomie 21 (5 %) sous forme transloquée : 3,5% cas de translocation 14,21 et 1,5% cas de translocation 21,21.

b. Les mécanismes génétiques de formation de trisomie 21

- **Dans les formes libres:** dans le cas où nous avons un chromosome 21 surnuméraire indépendant comme le montre la figure 6.

Le déroulement très schématique d'une méiose normale est présenté au centre, avec de part et d'autres les conséquences de mauvais positionnements des chromosomes. Au moment de la fécondation, le deuxième gamète apporte un chromosome 21 à une chromatide. Si le gamète formé possède déjà deux chromosomes 21 (figure 7), le zygote en possède alors 3 : l'individu est

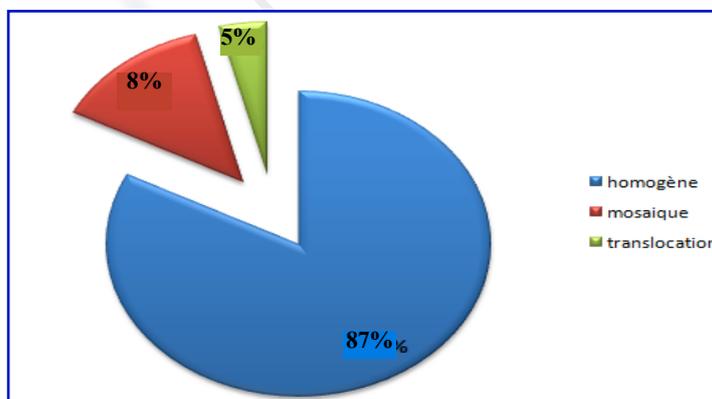


Figure 5. Différents caryotypes retrouvés.

trisomique. On peut noter que des individus monosomiques (un seul chromosome 21) peuvent être obtenus de la même façon : ces individus ne sont pas viables, et ne sont donc pas observés à la naissance [8, 9].

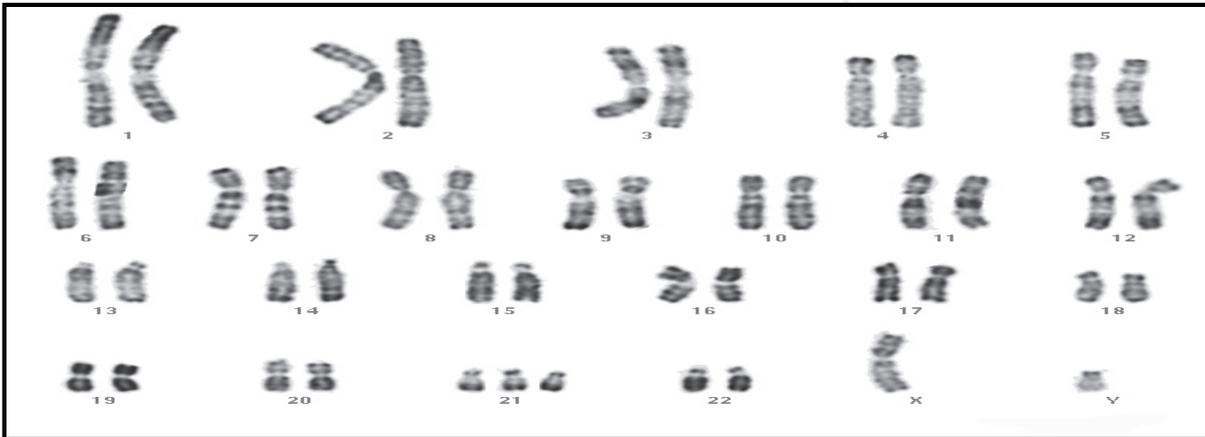


Figure 6. Chromosome 21 surnuméraire libre et homogène.

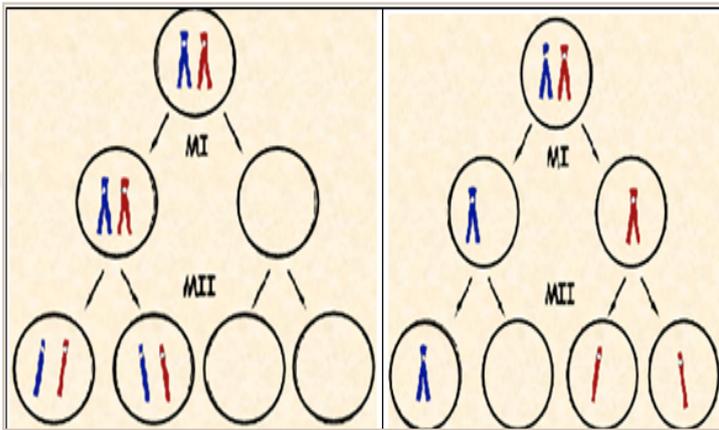
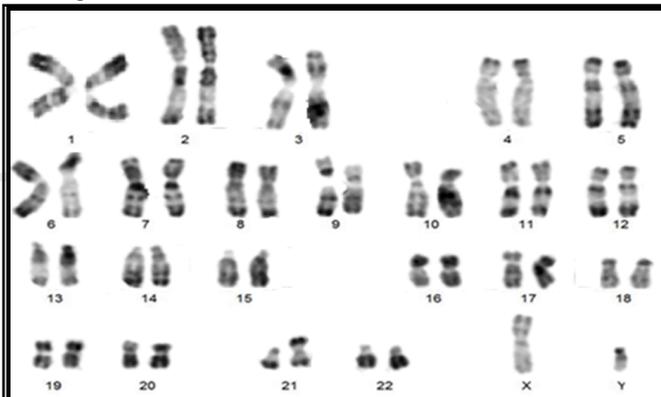


Figure 7. Non disjonction méiotique MI et MII : le résultat d'une non disjonction se produisant pendant la méiose I et la mitose II.

MI : non disjonction méiotique au cours de la première mitose de la méiose
 MII : non disjonction méiotique au cours de la deuxième mitose de la méiose.

- Dans les formes transloquées des trisomies 21 retrouvées :

Dans ces formes, le nombre de chromosome est de 46 mais un chromosome 21 surnuméraire se trouve transloqué soit sur le chromosome 21 ou le chromosome 14 comme le montrent les deux figures 8 et 9 :



46,XY,is21(q10)

Figure 8. Les translocations héritées impliquant q21 (bras long du chromosome 21).



46,XY,der(14;21)(q10;q10)+21

Figure 9. Les translocations héritées impliquant q21 (bras long du chromosome 21) et p14 (bras court du chromosome 14).

Dans la majorité des cas, il s'agit de translocation parentale équilibrée qui a été transmise aux enfants selon le mécanisme représenté dans la figure 10 [10].

CONCLUSION

Dans cette étude, nous retrouvons les trois types de trisomies 21 :

- la trisomie 21 libre homogène;
 - la trisomie 21 en mosaïque;
 - la trisomie 21 par translocation robertsonienne 14/21 ou 21/21.
- Dans notre série, ces formes libres en mosaïque, représentées chez le même individu par la coexistence de deux populations cellulaires (à caryotype normal et à caryotype anormal, avec des formules chromosomiques 46, XY/47, XY+21 ou 46, XX/47, XX+21) sont des cas sporadiques.

Dans notre série nous avons retrouvé aussi des formes de trisomie 21 par translocation. Cette situation s'accompagne d'un caryotype à 46 chromosomes, où le chromosome 21 surnuméraire est transloqué, le plus souvent sur le chromosome 14, ou sur le chromosome 21.

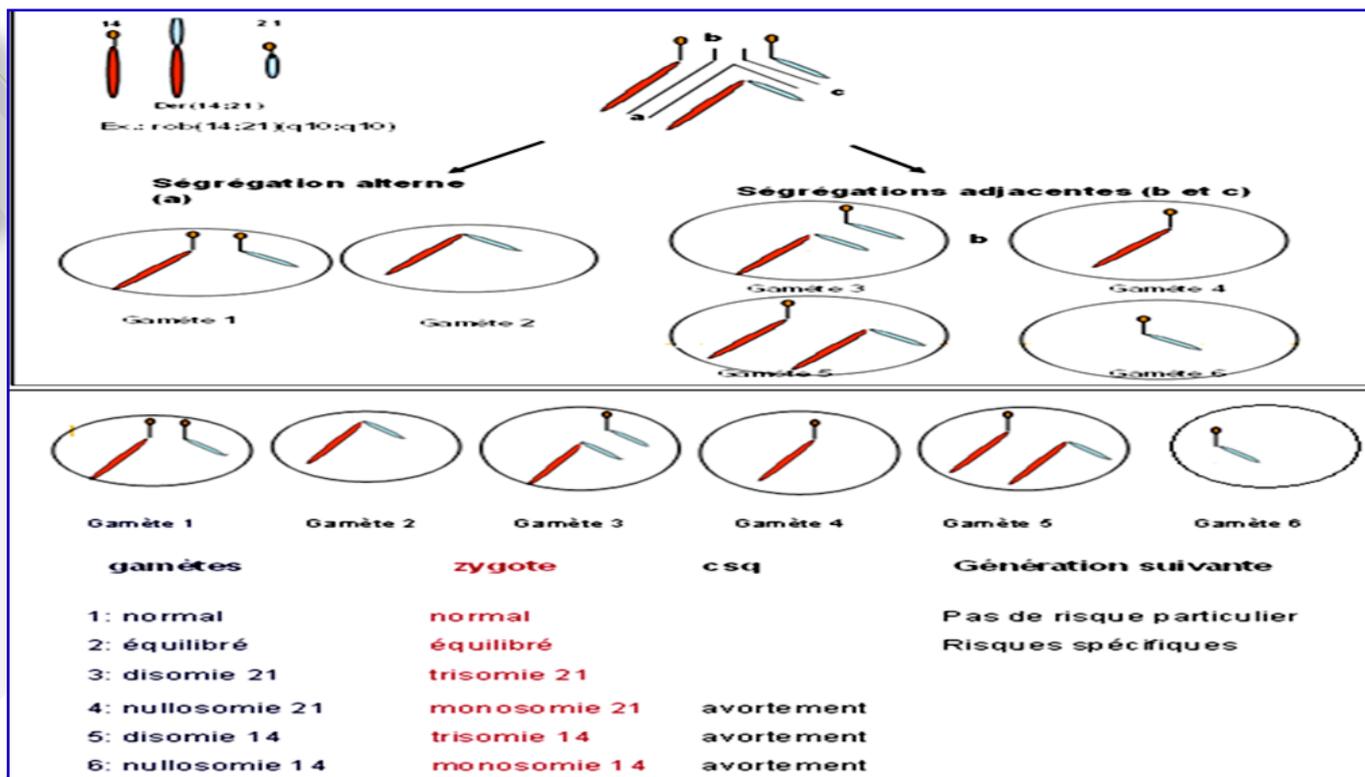


Figure 10. Translocations chromosomiques conduisant à un phénotype type trisomie 21.

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

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

Le caryotype des parents est indispensable pour dispenser un conseil génétique adapté à la situation.

Dans notre étude, la translocation 14/21 est retrouvée chez 10 enfants (3.50% des cas), pour lesquels nous avons recherché et identifié dans 02 cas une translocation 14/21 équilibrée chez un des deux parents.

La translocation 21/21 est retrouvée chez 04 enfants (1.5% des cas), elle est héritée du père dans 01 cas ; elle se caractérise par un risque de récurrence de 100%.

C'est pour cette raison que malgré le diagnostic clinique évident pour le syndrome de Down, une étude cytogénétique est indispensable afin de confirmer le diagnostic et de proposer un conseil génétique pour les parents.

RÉFÉRENCES

1. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. C R Hebd Séances Acad Sci. 1959; 248, 11: 1721-2.
2. Penros LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. J Genet. 1933; 27: 219-224.
3. Rousseau T, Ferdynus C, Thauvin-Robinet C, Gouyon JB. Impact of maternal age distribution on the expected live birth prevalence of Down's syndrome in the metropolitan France between 1965 and 2008. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2010; 39: 284-289.
4. Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. Prenat Diagn. 1994; 14: 729-738.

5. De Parscau L. Trisomie 21. Rev Prat. 2001; 51: 545-549.
6. Ravel A, Rethore MO. Trisomie 21: surveillance par le généraliste de 1 an à l'adolescence. Le Concours Médical. 2004; 126, 19: 1086-1088.
7. Flores-Ramirez F, Palacios-Guerrero C, Garcia-Delgado C, Morales-Jiménez AB, Arias-Villegas CM, Cervantes A et al. Cytogenetic profile in 1,921 cases of trisomy 21 syndrome. Arch Med Res. 2015 Aug; 46, 6: 484-489.
8. Lee JA, Carvalho CM, Lupski JR. A DNA replication mechanism for generating non recurrent rearrangements associated with genomic disorders. Cell. 2007; 131: 1235-1247.
9. Li QY, Tsukishiro S, Nakagawa C, Tanemura M, Sugiura-Ogasawara M, Suzumori K et al. Parental origin and cell stage of non-disjunction of double trisomy in spontaneous abortion. Congenit Anom (Kyoto). 2005 Mar; 45, 1: 21-25.
10. Pai GS, Thomas GH, Mahoney W, Migeon BdR. Complex chromosome rearrangements. Report of a new case and literature review. Clin Genet. 1980; 18, 6: 436-444.