

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur*  
*Et de la Recherche Scientifique*  
*Université de Jijel*  
*Faculté des Sciences*  
*Département du Biochimie et Microbiologie*

جامعة جيجل  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
المكتبات  
رقم التوثيق : 1329



ABB. 01/08

## *Mémoire*

*De Fin d'Etudes en Vue de l'Obtention du Diplôme d'Etudes Universitaire*  
*Appliquées en biologie (D.E.U.A)*  
*Option : Analyses Biologique et biochimique*

## *Thème*

**Evaluation du risque individuel de la trisomie  
21 chez la femme enceinte.**

### Membre du jury :

- ❖ Encadreur : BENSEHIER SALIMA
- ❖ Examineur : OUMEDDOUR ABDELKADER



### Présenté par :

- ❖ NOUAR DAHBIA
- ❖ CHIKOU NAZIHA
- ❖ MAAMERI MERIEME

*Promotion 2008*

## ***Sommaire***

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapitre I</b>	
<b>I- Généralités</b> .....	<b>3</b>
I-1- Les anomalies chromosomiques... ..	<b>3</b>
I-1-1- Les anomalies de structure.....	<b>3</b>
I-1-1-1- Aberrations portants sur un chromosome.....	<b>3</b>
I-1-1-2- Aberrations portants sur deux chromosomes.....	<b>4</b>
I-1-2- Les anomalies de nombre.....	<b>5</b>
I-1-2-1- Euploidie.....	<b>5</b>
I-1-2-2- Triploidie.....	<b>5</b>
I-1-2-3- Polyploïde.....	<b>5</b>
I-1-2-4- L'aneuploidie.....	<b>5</b>
I-2- La trisomie 21.....	<b>6</b>
I-2-1- Les formes cytogénétique de la trisomie 21.....	<b>6</b>
I-2-1-1- La trisomie 21 libre .....	<b>6</b>
I-2-1-2- La trisomie 21 par translocation.....	<b>7</b>
I-2-1-3- La trisomie 21 en mosaïque.....	<b>7</b>
I-2-2- Aspect phénotypique de la trisomie 21 .....	<b>8</b>
I-2-3- L'origine de la trisomie 21 .....	<b>10</b>
I-2-4- Âge de la mère et la maturation des ovocytes.....	<b>12</b>
I-3- Le caryotype .....	<b>13</b>
I-3-1- Définition.....	<b>13</b>
I-3-2- Etablissement du caryotype prénatal chez les femmes à risque.....	<b>13</b>
I-3-2-1- Les prélèvements des villosités chorales (chriocentese).....	<b>14</b>
I-3-2-2- Les prélèvements de liquide amniotique (l'amniocentèse).....	<b>14</b>
I-3-2-3- Prélèvement du sang fœtal (cordocentese).....	<b>15</b>
I-3-3- La technique d'étude du caryotype.....	<b>16</b>
I-3-3-1- Culture cellulaire.....	<b>16</b>

I-3-3-2- Blocage des cellules en métaphase.....	16
I-3-3-3- Choc hypotonique .....	16
I-3-3-4- Fixation- étalement.....	16
I-3-3-5- Coloration des préparations chromosomique.....	16
I-3-3-6-Observation microscopique et classification des chromosomes.....	17

## **Chapitre II**

### II- Les marqueurs sériques

II-1- Les marqueurs sériques utilisés dans le dépistage de la trisomie 21.....	19
I-1-1- L'alpha-foetoprotéine (AFP) .....	19
II-1-2- Hormone chorio-gonadotrophine (HCG).....	19
II-1-3- L'oestriol non conjugué (unconjugated estriol ou UE3).....	20
II-1-4- La PAPP-A.....	21

II-2- Le taux des marqueurs sériques chez les femmes à risque par rapport au taux normal .....	21
--	----

## **Chapitre III**

III- Méthodes d'exploitations.....	23
III-1-L'échographie.....	23
III-1-1- L'échographie de 1 <sup>er</sup> trimestre.....	23
III-1-2-L'échographie du 2 <sup>eme</sup> trimestre .....	25
III-1-3-L'échographie du 3 <sup>eme</sup> trimestre.....	26
III-2-Dosage des marqueurs sériques.....	26
III-3-Base mathématique du calcul de risque de trisomie 21 .....	27
III-3-1-Multiple de la médiane (MOM).....	28
III-3-2-Facteur de vraisemblance.....	29
III-4-1-Poids maternel.....	29
III-4-2-Le diabète insulino-dépendant .....	29
III-4-3-Tabagisme.....	30
<b>Conclusion.....</b>	<b>31</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>32</b>

## LISTE DES FIGURES

**FIGURE 01** : la trisomie 21 par translocation

**FIGURE 02** : le caryotype de trisomie 21 libre.

**FIGURE 03** : aspect phénotypique de la trisomie 21.

**FIGURE 04** : lors d'une non disjonction méiotique, deux chromosomes homologues migrent vers la même cellule fille au lieu de se disjoindre normalement et de migrer vers les deux cellules filles . Ce phénomène produit une descendance monosomique et trisomie.

**FIGURE 05** : le prélèvement de liquide amniotique et villosités choriales

**FIGURE 06** : le caryotype humain dans le cas normal et le cas trisomie.

**FIGURE 07** : l'échographie de 1<sup>er</sup> trimestre 12 SA (la clarté nucale).

**FIGURE 08** :distribution de l'AFP et de l'HCG sériques maternelles exprimées en multiples de la médiane (MOM) dans deux groupes de patientes ,l'un avec fœtus atteint de trisomie 21 ,l'autre avec fœtus normal.

## LISTE DES TABLEAUX

**TABLEAU 01**: la fréquence du syndrome selon l'âge maternel.

**TABLEAU 02** : le taux des marqueurs sériques chez la femme à risque par rapport au taux normal.

**TABLEAU 03** : technique de mesure de la clarté nucale.

**TABLEAU 04** : MOM des fumeuses et des non fumeuses pour 4 paramètres.

## ABREVIATION

**AFP** : alpha –foetoprotéine

**HCG** : hormone chorio-gonadotrophin.

**β-HCG** : hormone chorio-gonadotrophin libre.

**UE3** : Unconjugated Estriol.

**PAPP-A** : pregnancy associated plasma –A.

**SA** : semaine d'aménorrhée.

**CN** : clarté nucale.

**EGF** : epidermal growth factor.

# *Introduction*

## Introduction :

Une grossesse est sujette à un examen obstétrical et une surveillance médicale régulière afin de diagnostiquer ou dépister de façon précise les anomalies foeto-maternelles et réduire ainsi, la gravité pour la mère et pour le fœtus. Parmi les anomalies fœtales, on peut énumérer des malformations fœtales, un retard de croissance, une infection, une anomalie chromosomique. Les anomalies chromosomiques sont des causes d'handicap mental, la plus fréquente est la trisomie 21.

La trisomie 21 est la plus fréquente des anomalies chromosomiques et la première cause de déficience mentale. Elle résulte d'un accident chromosomique au cours de la division cellulaire. Plus précisément, il s'agit d'une non disjonction des deux chromosomes 21 lors de la méiose aboutissant à une anomalie de nombre ou aneuploïdie.

En effet, un des gamètes garde les deux chromosomes 21 et fusionne avec le gamète du sexe opposé réalisant, ainsi, un zygote trisomique. Cette trisomie 21 est la trisomie libre ; c'est celle qui se produit dans 90% des cas. Il existe d'autres formes de trisomie, la trisomie 21 en mosaïque et la trisomie 21 par translocation. Des trisomie pour d'autres chromosomes existent également telle que : la trisomie 18, la trisomie 13 et la trisomie 16.

Le dépistage de la trisomie 21 est important dans la mesure où il prévient les conséquences de la maladie et aide au diagnostic prénatal qu'on ne peut réaliser systématiquement pour tous les femme enceintes à risque, surtout lorsqu'on sait que seul un âge maternel supérieur à 35ans constitue un facteur de risque important.

La trisomie 21 fœtal est recherchée chez toute femme à risque sont par :

- son âge (égal ou supérieur à 35ans).
- un des parents porteurs d'anomalies chromosomiques.
- enfant antérieur trisomique.

Pour toutes ces femmes à risque, un caryotype fœtal est le moyen sûr de diagnostic. Ce diagnostic est invasif et comporte un risque de mort fœtal.

Par la suite, la découverte de variation, dans le sens d'augmentation ou de la diminution d'un ensemble d'hormones ou de marqueurs sériques présente dans le sang



maternel d'origine fœto-placentaire autorise une extension du dépistage à toutes les femmes enceintes. Ainsi, le dépistage prénatal de cette affection est réalisé sur des signes d'appel échographique par mesure de la clarté nucale, ou par la détection des malformations viscérales ou morphologiques.

Notre étude a pour but d'évaluer le risque de la trisomie 21 chez les femmes enceintes qui s'inquiètent à l'idée de mettre au monde un enfant trisomique.

*Chapitre I:*  
*Généralités*

## **I- Généralités :**

### **I-1- Les anomalies chromosomiques :**

Les anomalies constitutionnelles sont présentes dès la conception ou se forment lors des premières divisions du zygote on distingue classiquement les anomalies de nombre qui résulte d'une anomalie de la fécondation ou d'une mauvaise répartition des chromosomes lors d'une division cellulaire, et les anomalies de structure qui implique une ou plusieurs cassure chromosomiques suivies d'une recollement anormal (Turleau et al., 2000).

#### **I-1-1- les anomalies de structure :**

Les anomalies de structure sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux, et elle peuvent affecter un chromosome ou deux chromosomes homologues ou non homologues, et peuvent être équilibrées ou non équilibrées (Turleau et al., 2000).

#### **I-1-1-1-Abérations portant sur un chromosome :**

- **Délétions :**

Elles résultent d'une cassure chromosomique, la délétion n'est pas nécessairement terminale, elle peut également correspondre à la perte d'un fragment moyen ; ce dernier type de délétion est dû à deux cassures suivies du recollement des deux brins (Lints, 1991).

- **chromosome en anneau :**

Les anneaux sont le résultat d'une double cassure suivie de recollement des extrémités et leur formation est accompagnée d'une double délétion. Un anneau centrique est pourvu d'un centromère, un anneau acentrique dépourvu d'un centromère (Feingold et al., 1998).

- **Inversion :**

Les inversions sont un autre type important d'anomalies chromosomiques. Une inversion est un segment chromosomique pour le quel l'ordre des gènes est inversé par rapport aux autres chromosomes (Hartl et al., 2003).

- **Isochromosome :**

Autres anomalies chromosomiques de structure, est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras (Turleau et al., 2000).

### I-1-1-2-Aberration portant sur deux chromosomes :

- **La translocation :** On distingue deux formes majeures de translocation :

- **Translocation réciproque :**

C'est un échange de matériel entre deux chromosomes n'appartenant pas à la même paire. Une translocation de ce type peut être équilibrée s'il n'y a pas d'altération quantitative du matériel génétique ou déséquilibrée dans le cas contraire (Feingold et al., 1998).

- **Translocation robertsonienne :**

Translocation robertsonienne ou fusion centrique : c'est la fusion apparente de deux chromosomes acrocentriques (paires 13 à 15 et 21 à 22) qui aboutit à la formation d'un chromosome métacentrique (Figure 01) (Feingold et al., 1998).

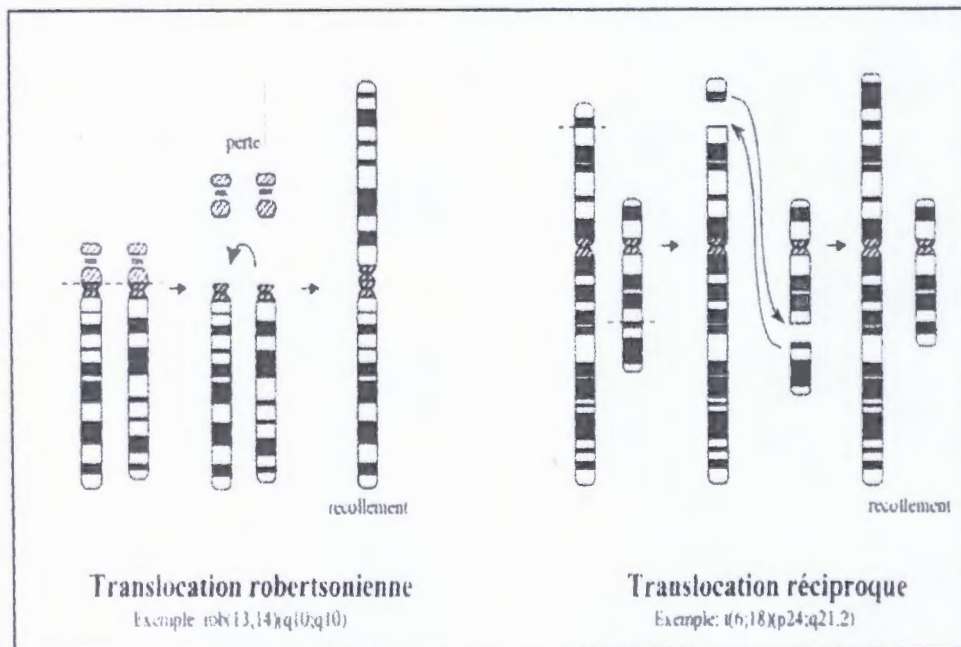


Figure 01 : la trisomie 21 par translocation (A, B) (Feingold et al., 1998).

- **Les insertions :**

Elles se traduisent par le transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur d'un autre bras chromosomique, elles résultent d'un mécanisme à trois cassures, deux sur le chromosome donneur et une sur de chromosome receveur. Le segment inséré peut conserver son orientation inverse (Turleau et al., 2000).

### **I-1-2-Les anomalies de nombre :**

Il existe de très nombreux types de variants numériques des chromosomes (Lints, 1991).

#### **I-1-2-1-L'euploïdie :**

L'euploïdie est tout nombre de chromosomes égal ou multiple du nombre haploïde (haploïde : réduction de moitié d'une garniture chromosomique normalement diploïde / diploïde : doublement d'une garniture normalement haploïde) (Lints, 1991).

#### **I-1-2-2-La Triploïdie :**

La présence de trois lots de chromosomes ( $3n$ ) peut avoir pour origine la fusion entre un gamète monoploïde ( $n$ ) avec un gamète diploïde ( $2n$ ) (Elrod et al, 2003).

#### **I-1-2-3-Polyploïde :**

Le terme peut s'appliquer à toute cellule qui possède plus de ( $2n$ ) chromosome. La ploïdie à des niveaux supérieurs à la tétraploïdie n'est pas commune dans les populations naturelles mais certaines de nos cultures les plus importantes sont polyploïdes (Elrod et al., 2003).

#### **I-1-2-4-L'aneuploïdie :**

L'aneuploïdie tout anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure qui demeure normale. Elles peuvent être homogènes, présentes dans toutes les cellules de l'organisme, ou en mosaïque lorsqu'elle sont homogènes 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) (Turleau et al, 2000).

➤ **Monosomique** : les organismes diploïdes qui ne possèdent qu'un seul chromosome sur une paire de chromosomes homologues sont qualifiés de monosomiques, leur caryotype sera à  $2n-1$  (Elrod et al, 2003).

➤ **Trisomique** : les organismes diploïdes qui possèdent un chromosome supplémentaire et dont le caryotype est à  $2n+1$ , sont qualifiés trisomiques (Elrod et al, 2003).

Parmi les anomalies de nombre on trouve la trisomie 13, la trisomie 18 et la trisomie 21. Cette dernière la plus fréquente à la naissance.

### **I-2- La trisomie 21 :**

La trisomie 21 est un syndrome congénital associé à une aneuploïdie de la totalité ou d'une partie du chromosome 21, cette affection désignée initialement sous le nom de « Mongolisme » ou « idiote mongoloïde » « ou syndrome de Down ».

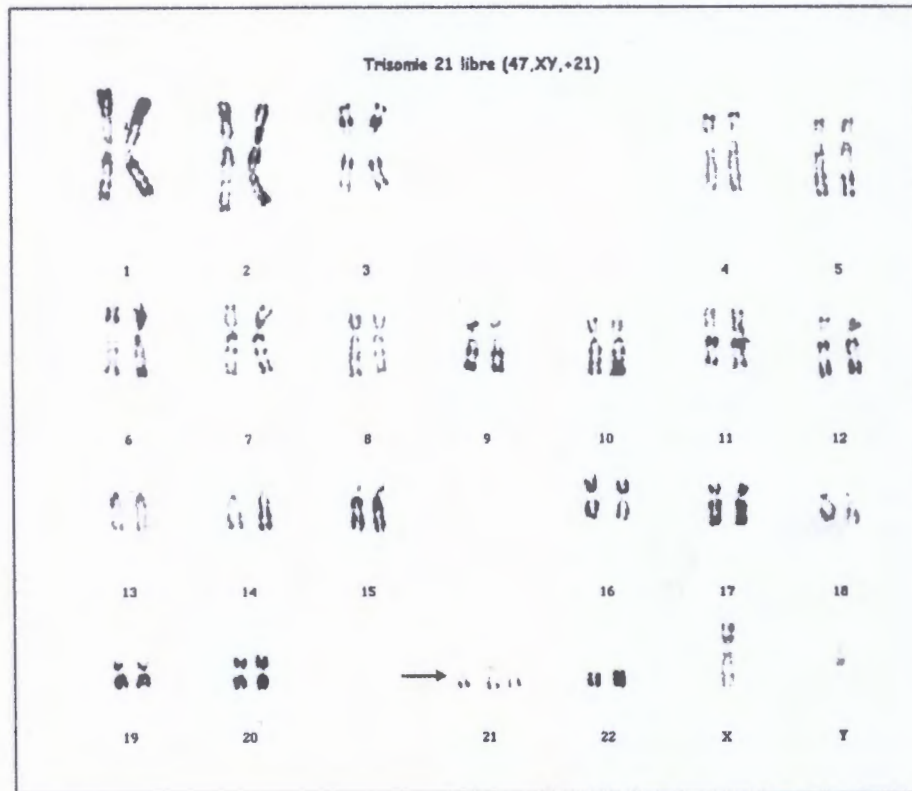
Le mongolisme est décrit cliniquement par Langdon Down en 1866. Sa cause chromosomique n'a été reconnue qu'en 1959, par Lejeune et ses collaborateurs, qui montrent l'existence chez les enfants atteints du syndrome de Down de 47 chromosomes, le chromosome supplémentaire étant un petit chromosome acrocentrique, désigné depuis, comme le chromosome 21 (Abdelali, 2006).

#### **I-2-1- Les formes cytogénétique de la trisomie 21 :**

L'étude chromosomique permet de distinguer quatre grands types d'anomalie dans la maladie :

##### **I-2-1-1- La trisomie 21 libre :**

Elle peut résulter d'une non disjonction chromosomique ou bien d'une translocation existante chez ses parents. Dans 92,5% des cas la trisomie 21 est due à une non disjonction chez la mère, la plus souvent au cours de la première ou deuxième division méiotique mais toujours avant la fécondation, chaque cellule contient 47 chromosomes au lieu de 46 (Figure .02) (Beaufort et al., 2008).



**Figure 02 : le caryotype de trisomie 21 libre (Feingold et al., 1998).**

### I-2-1-2- La trisomie 21 par translocation :

Elle représente 5% des cas, elle consiste en la fixation de tout ou d'une partie d'un chromosome sur un autre chromosome. La plus fréquente est la fixation du chromosome 21 sur le chromosome 14, elle peut apparaître spontanément au cours de la fécondation ou bien, elle peut déjà exister chez l'un de ses deux parents (Beaufort et al., 2008).

### I-2-1-3-La trisomie 21 en mosaïque :

La trisomie 21 en mosaïque représente près de 2.5% de tous les cas. Le chromosome 21 surnuméraire n'est pas observé dans toutes les cellules, certaines cellules ont un caryotype normal (46, XY ou 46, XX), d'autres sont trisomiques, comme dans la trisomie 21 libre. L'existence de ces deux clones dans le même organisme réalise une trisomie en mosaïque. La formule chromosomique s'écrit : 46 ; XY/ 47 ; XY ; +21, pour un homme le phénotype peut être atténué par rapport à celui d'une trisomie 21 phénotype à cause de la proportion variable de cellules trisomiques,

la mosaïque survient d'une division déséquilibrée au cours du développement précoce de l'embryon (Abdelali, 2006).

### **I-2-2-Aspect phénotypique de la trisomie 21 :**

La trisomie 21 est l'anomalie la plus fréquente (1,2 pour 1000 naissances vivantes) (Dormont et al., 1967), elle reconnaissable à la naissance, associe une hypotonie a une dysmorphie faciale caractéristique :

- le crâne est petit, l'occiput plat
- il existe une brachycéphalie
- l'aspect de la nuque, courte, plate et large, avec un excès de peau, est un élément de grande valeur diagnostique chez un nouveau-né (surtout vu de dos ou de 3/4 arrière)
- le visage est rond et plat
- les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors, marquées par un épicanthus interne donnant un faux aspect d'hypertélorisme; la mise en évidence, surtout sur les iris clairs, de taches de Brushfield (petites taches blanchâtres rondes, un peu irrégulières, formant une couronne) est presque pathognomonique. Un strabisme et une blépharite sont fréquents.
- la racine du nez est plate; le nez est court, les orifices narinaux ouverts vers l'avant.
- les oreilles sont petites et rondes, marquées par un repli du bord supérieur, un lobe petit et adhérent et une racine de l'hélix qui traverse complètement la conque.
- la bouche est petite, les lèvres épaisses, volontiers fendillées. La langue est souvent grosse, protruse, siège d'une glossite exfoliatrice.
- l'abdomen est large et proéminent, avec un diastasis des droits et une hernie ombilicale.
- le bassin est petit.
- au niveau des membres.



- la main est large, trapue; les doigts sont courts, surtout le cinquième et le pouce. Il existe souvent une brachymésophalangie et une clinodactylie du cinquième doigt très caractéristiques, avec parfois un seul pli de flexion.
- l'étude des dermatoglyphes montre une fréquence accrue d'aspects habituellement rares: pli palmaire transverse uni ou bilatéral, triradius axial en "t", boucle cubitale hypothénarienne, boucles digitales nombreuses.
- le pied est large, petit et plat; les orteils sont courts et les deux premiers sont trop espacés.
- les organes génitaux sont normaux.
- la peau est sèche.

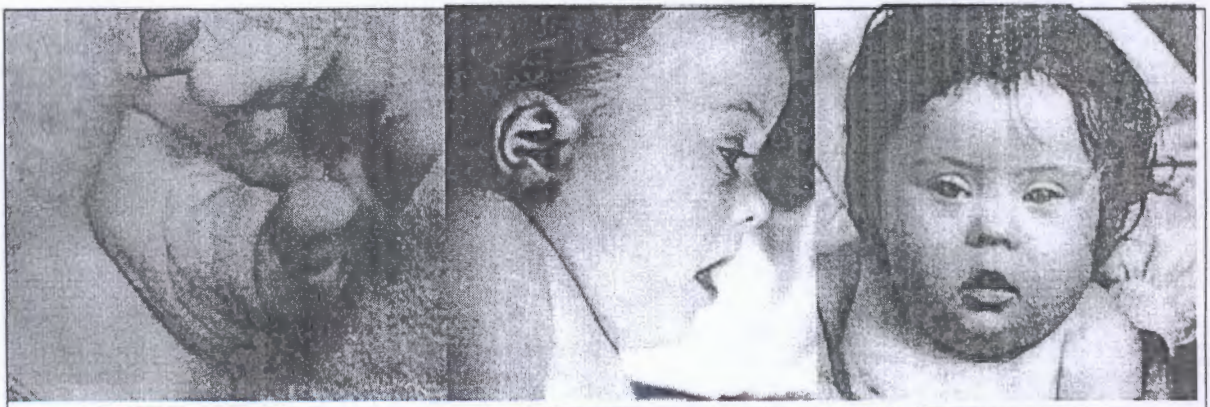
A ce syndrome dysmorphique s'associent:

- souvent des malformations viscérales
  - *les malformations cardiaques sont les plus fréquentes (40% des trisomiques), en particulier le canal atrio-ventriculaire dont la gravité est souvent à l'origine d'un décès néonatal.*
  - les malformations digestives comportent essentiellement la sténose duodénale (une sur trois se voit chez le sujet trisomique).
  - les anomalies osseuses sont évocatrices, surtout les anomalies du bassin (diminution des angles acétabulaires et iliaques) mais également la brièveté de la 2ème phalange du 5ème doigt, l'absence de la 12ème côte et le retard de la maturation osseuse.
- toujours un retard mental, d'intensité variable en fonction de différents facteurs: caractère homogène ou non de l'anomalie, qualité de la prise en charge, en particulier familiale, des enfants atteints, interaction entre le chromosome surnuméraire et le reste du génome. Le QI est en moyenne de 50 avec des extrêmes allant de 38 à 70-80. Il porte sur les facultés d'apprentissage et de raisonnement, l'affectivité et la sociabilité étant relativement préservées. Il s'installe dès la petite enfance mais devient évident après l'âge de 4 ans et à l'adolescence. Il porte sur les facultés cognitives, avec des

déficits dans la mémoire verbale à court terme, sur le langage (syntaxe et intelligibilité) et sur le comportement adaptatif (anxiété, dépression) (**Figure.03**)

L'enfant paraît d'abord normal, et c'est vers la fin de sa première année que ses progrès se ralentissent ; ils ne parlent que vers 4 ou 5ans. L'examen minutieux ajoute quelques signes mineurs.

Les empreintes des plis digito-palmaires ont fait l'objet de nombreuses études (Turpin-Lejeune) ; l'existence d'un pli palmaire transverse (fusionnant les deux lignes dites « de tête » et « de cœur » normalement séparées) est le plus remarquable. Cette main rapproche ainsi de celle des cercopithèques. Les noyaux des granulocytes sont peut segmentés. La leucémie aigue survient vingt fois plus souvent chez eux que chez les enfants non mongoliens (**Dormont et al., 1967**).



**Figure 03 : aspect phénotypique de la trisomie 21(Flori et al.,2007).**

### **I-2-3- L'origine de la trisomie 21 :**

L'origine de cette trisomie est le plus souvent du à la non disjonction des chromosome 21 lors de la méiose (**Figure. 04**). L'incapacité des chromosomes homologues appariés à se séparer pendant l'anaphase I ou l'anaphase II peut conduire à la formation de gamètes avec  $n+1$  chromosomes. Environ 75% de ces erreurs on conduisant à un syndrome de Down sont attribuées à une non disjonction lors de la méiose I suit à la fécondation avec un gamète normal.

Les analyses chromosomiques ont montré que le chromosome additionnel peut provenir soit de la mère, soit du père. L'ovule est la source de la trisomie 21 dans 95% des cas (Klug et al, 2006).

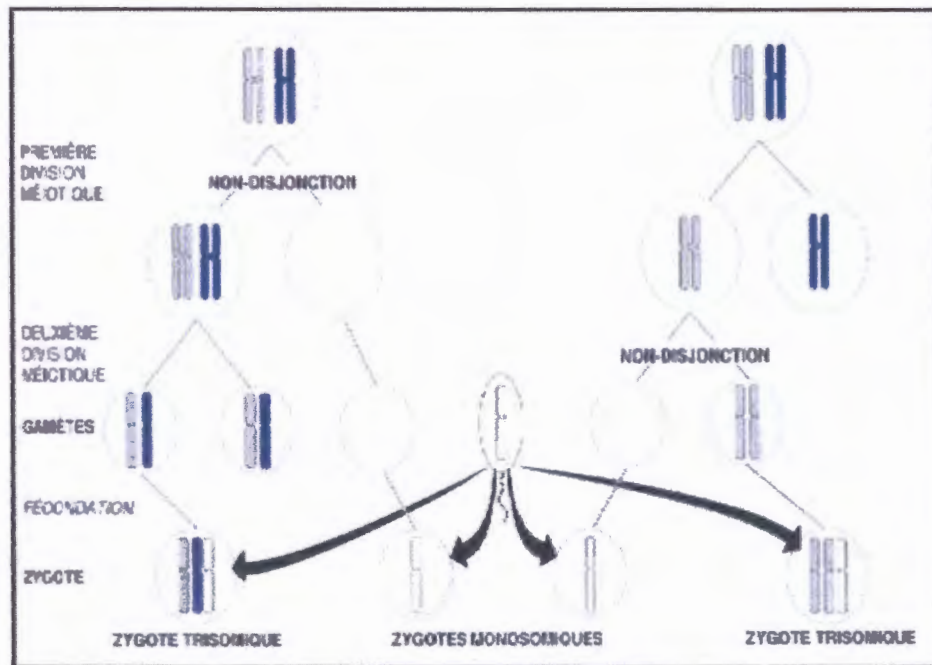
Avant le développement de techniques impliquant des marqueurs polymorphes qui permettent de distinguer les chromosomes d'origine paternelle à ceux d'origine maternelle, cette conclusion était soutenue par des arguments indirects issus d'étude sur l'âge des mères donnant naissance à des enfants atteints du syndrome de Down (Klug et al., 2006).

Dans certaines études montre la relation entre la fréquence du syndrome selon l'âge maternel (Tableau 01) (Richards et al., 1965).

**Tableau 01 : la fréquence du syndrome selon l'âge maternel (Richards et al., 1965).**

L'âge de mère	Fréquence
15-29 ans	1/1500
30-34 ans	1/800
35-39 ans	1/270
40-44 ans	1/100
Après 45 ans	1/50

Alors que la fréquence du syndrome de Down est d'environ 1% pour l'âge de 40 ans (augmentation d'un facteur dix). Cette fréquence augmente encore avec l'âge (1 naissance pour 50 chez les mères de 45 ans par exemple) (Klug et al., 2006). Malgré ce risque important, et parce que la grande majorité des grossesses se déroule avant 35 ans, plus de la moitié des syndromes de Down impliquent des femmes de moins de 35 ans (Klug et al., 2006).



**Figure 04** : lors d'une non disjonction méiotique de chromosome homologues migrent vers la même cellule fille au lieu de se disjoindre normalement et de migrer vers les deux cellules filles. Ce phénomène produit une descendance monosomique et trisomique (Jorde et al., 2004).

#### I-2-4- Âge de la mère et la maturation des ovocytes :

Bien que l'évènement de non disjonction responsable du syndrome de Down semble avoir une probabilité plus élevée pendant l'ovogenèse chez la femme entre 35 et 45 ans. La raison de ce fait reste inconnue (Klug et al, 2006). Néanmoins, une observation peut s'avérer pertinente. Chez la femme, au cours de la division méiotique, l'interaction entre chromosomes homologues intervient. Ainsi que ovogenèse l'initiation de la recombinaison. Le développement de l'ovocyte s'arrête alors en méiose I pour environ un mois de plus que ovocyte précédent. Une femme de 30 ou 40 ans produit donc l'ovocytes significativement plus vieux et arrêtes depuis plus longtemps que ceux ovulés 10 ou 20 ans plus tôt.

Néanmoins, aucune preuve directe ne démontre que l'âge de l'ovocyte est la cause de l'augmentation de la fréquence de la non disjonction responsable du syndrome Down. (Klug et al., 2006).

Les études de l'origine parentale des aneuploïdies montrent que l'effet de l'âge maternel est lié aux erreurs d'origine maternelle et non à la cellule d'origine paternelle,

et donc plusieurs hypothèses ont été proposées : une diminution avec l'âge dans la fréquence des chiasma ovocytaires (**Henderson et al., 1968**), une diminution avec l'âge du pool des ovocytes matures (**Warburton et al., 1989**). Ces statistiques posent évidemment un problème aux femmes enceintes tardivement dans leur vie reproductive. Un conseil génétique au début de telles grossesses est fortement recommandé afin d'informer les parents des probabilités que leur enfant soit atteint du syndrome de Down, et de ce qu'est la trisomie 21 (**Klug et al., 2006**).

D'autres facteurs ont été examinés afin de déterminer s'ils étaient susceptibles d'influencer la fréquence des non disjonctions chez la femme. Ces facteurs comprennent : les concentrations d'hormones, la consommation de cigarettes, les pathologies thyroïdiennes auto-immunes, la consommation d'alcool et les rayonnements (ce dernier facteur augmente la non disjonction s'il est administré à des doses très importantes chez les animaux d'expérimentation) (**Jorde et al., 2004**).

### **I-3-Le caryotype :**

#### **I-3-1-Définition :**

Le caryotype est une technique qui permet l'étude des chromosomes (nombre et forme) d'un individu (le terme caryotype signifie littéralement : typage du contenu chromosomique du noyau). Le patrimoine génétique, présent dans le noyau des cellules d'un individu, se répartit sur des chromosomes, structures repérables dans certaines conditions.

La technique du caryotype permet d'obtenir une image, en microscopie optique, des chromosomes de l'individu. (**Hartl et al., 2003**)

#### **I-3-2- Etablissement du caryotype prénatal chez la femme à risque :**

La non disjonction du chromosome 21 a plus de chance de se produire au cours de l'ovogenèse qu'au cours de la spermatogenèse. Le gamète anormal à l'origine de la trisomie 21 est donc le plus souvent l'ovule. De plus, le risque de trisomie 21 augmente avec l'âge de la mère c'est pour cette raison qu'il est recommandé à ces femmes de faire un test prénatal de détection de la trisomie 21 lorsqu'elles sont enceintes

Le seul examen fiable dans le diagnostic prénatal de la trisomie 21 reste l'étude d'un caryotype fœtal. Il peut être réalisé de trois façons : Par un prélèvement des villosités chorales, par amniocentèse, par un prélèvement de sang fœtal (Hartl et al., 2003)

#### **I-3-2-1- Le prélèvement des villosités chorales (choriocentèse) :**

Les villosités chorales sont de petites excroissances se développant sur l'enveloppe de l'embryon (chorion). Sous guidance échographique on prélève des villosités chorales de la partie superficielle du placenta (le trophoblaste) (Figure 05).

Plusieurs techniques peuvent être utilisées (sous contrôle échographie) :

- ponction à l'aiguille par voie transabdominale.
- aspiration écho guidée par voie endovaginales.
- biopsie à la pince (au travers du col de l'utérus).

Les statistiques varient et indiquent un risque de fausse couche suite à l'examen se situant entre 3 et 5 % (Lachaine., 2005).

Ce procédé peut être effectué à huit semaines (bien qu'il soit habituellement recommandé d'attendre après la dixième semaine) et prend beaucoup moins de temps que l'amniocentèse. Il permet de dresser le caryotype presque immédiatement, car les cellules du placenta se divisent très rapidement (Lachaine., 2005).

#### **I-3-2-2- le prélèvement de liquide amniotique (l'amniocentèse) :**

L'amniocentèse est une technique dont le premier avantage est de permettre un diagnostic précoce au cours de la grossesse.

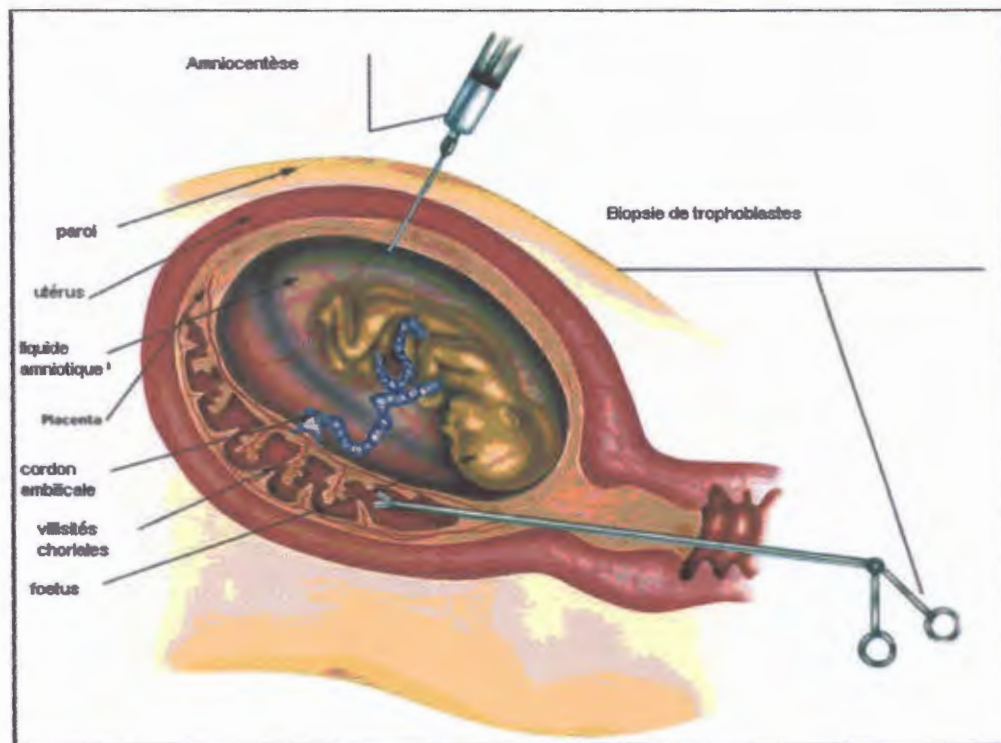
Elle se pratique en milieu hospitalier, sous anesthésie locale, entre la 16<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> semaines de grossesse.

Le liquide amniotique est prélevé à l'aide d'une fine aiguille en s'aidant de l'échographie (Figure.05). Le moment le plus opportun semble être la 17<sup>ème</sup> semaines.

C'est à ce moment que les cellules desquamées de la peau du fœtus, présentes dans le liquide amniotique, poussent le mieux en culture.

Cette ponction (10 à 20 ml) est un examen simple, sans danger pour la mère. Le risque de fausse couche lié à la ponction est de l'ordre de 0.5 à 1 % (Claude et al., 2005).

L'amniocentèse reste l'examen le plus fréquemment effectué pour poser le diagnostic d'anomalies de caryotype mais le délai d'obtention des résultats en 2 à 3 semaines s'avère particulièrement long pour les parents concernés (Aymés et al., 2003).



**Figure 05** : le prélèvement de liquide amniotique et de villosité chorale (Jorde et al., 2004).

### I-3-2-3- Le prélèvement de sang fœtal (cordocentèse) :

Ne peut être effectué qu'à partir de 20 semaines de grossesse et, uniquement en cas de découverte tardive de malformation. Il se pratique également après un amniocentèse soit en cas d'échec de culture des cellules prélevées, soit en cas de diagnostic mosaïque.

Le délai des résultats est court, 3 à 8 jours. Par contre, les complications essentiellement fœtales, sont graves et de deux types :

- Immédiates : thrombose des vaisseaux du cordon, hémorragie funiculaire ou bradycardie, moins de 10% des cas.

- Secondaires : mort fœtal in utero, environ 1% (Aymés et al., 2003).

### **I-3-3- La technique d'étude du caryotype :**

Les chromosomes ne sont visibles que pendant une courte période du cycle cellulaire, lors de la division cellulaire (mitose ou méiose).

Toutes les techniques cytogénétiques visent donc à obtenir un maximum des cellules bloquées à la métaphase.

#### **I-3-3-1- Culture cellulaire :**

Les cellules prélevées dans les meilleures conditions possibles, sont mises en culture, quelque régler essentielles sont à respecter pour obtenir une culture optimale (Rooney et al., 1992).

La durée de cette culture est variable en fonction du type cellulaire considéré et de la quantité de matériel biologique disponible au départ.

#### **I-3-3-2- Blocage des cellules en métaphase :**

L'étape suivante consiste à bloquer les cellules en métaphase afin de pouvoir observer les chromosomes. Pour cela, on utilise un inhibiteur du fuseau de division (classiquement c'est la colchicine) qui empêche la progression de la mitose vers l'anaphase (Rabneau et al., 2008).

#### **I-3-3-3- Choc hypotonique :**

Les cellules sont alors plongées dans une solution hypotonique qui provoque un gonflement et une lyse de la cellule bloquée en métaphase et la libération du chromosomes (Dehaese et al., 2000).

#### **I-3-3-4- Fixation et étalement :**

En fin, la dernière étape consiste en une fixation par un mélange d'alcool et d'acide acétique. La préparation est alors étalée en laissant tomber une goutte de la suspension cellulaire sur une lame (Dupont et al., 2008).

#### **I-3-3-5- Coloration des préparations chromosomiques :**

On utilise des techniques de marquage particulières qui permettent d'obtenir une coloration inhomogène des chromosomes ce qui permet l'apparition de bandes



(c'est la succession de bandes sombres et claires le long d'un chromosome) (Rabneau et al., 2008).

➤ **les bandes G** : définit la coloration du chromosome au moyen de la coloration giemsa après le traitement par la trypsine (Dehaese et al., 2000).

➤ **les bandes R** : fait intervenir un prétraitement par la chaleur avant la coloration au giemsa (Dehaese et al., 2000).

D'autres techniques de marquage complémentaires existent qui permettent d'analyser certaines particulières du génome :

➤ **Les bandes C** : cette coloration par le sulfate de baryum permet de mettre en évidence l'hétérochromatine constitutive, qui correspond à des régions non codantes du génome comme les régions centromériques.

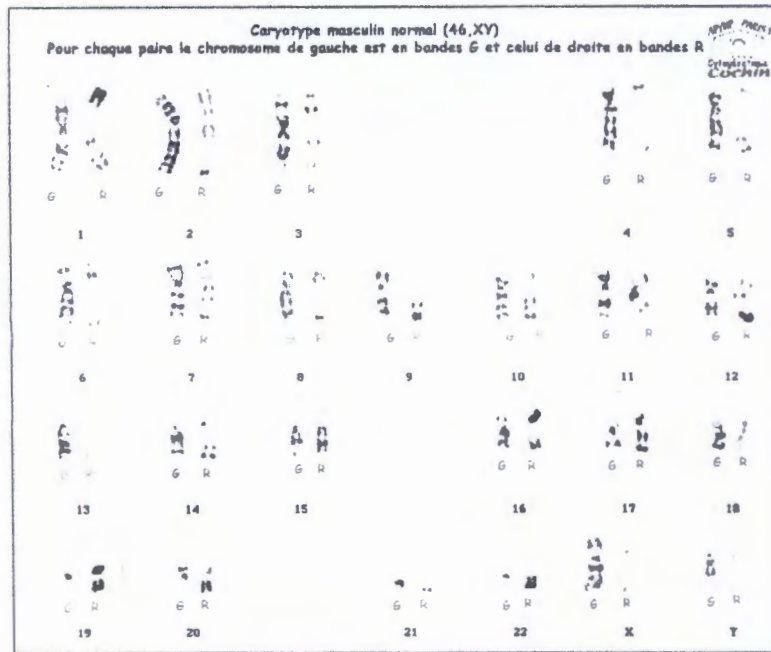
➤ **NOR** : cette technique consiste en un dépôt de nitrate d'argent qui met en évidence les organisateurs nucléolaires. Ces structures correspondent aux régions du génome contenant les gènes qui codent pour les ribosomes (Rabneau et al., 2008).

#### I-3-3-6- Observation microscopique et Classification des chromosomes :

Après coloration, les chromosomes sont classés et analysés. La procédure habituelle est de découper les chromosomes à partir d'une microphotographie et de les classer par paires.

L'établissement du caryotype correspond à une classification standard des chromosomes humaine. Les chromosomes sont donc classés par en fonction de leur taille et de la position du centromère (Figure.06) (Mitelman et al., 1995).

Le caryotype humain normal comporte 46 chromosomes, 22 paires de chromosomes communs aux deux sexes et deux chromosomes sexuels, XY chez l'homme et XX chez la femme.

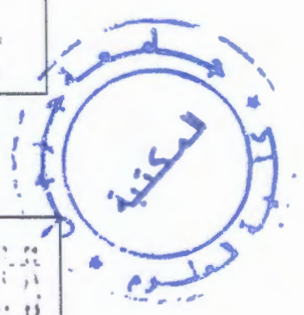


Caryotype cas normal



Caryotype cas trisomie

**Figure 06 :** le caryotype humain dans le cas normal et le cas de trisomie 21 (Rabineau et al., 2008).



*Chapitre II:*  
*Les marqueurs sériques*

## II- Les marqueurs sériques :

### II-1- Les marqueurs sériques utilisés dans le dépistage de la trisomie 21 :

Le principe du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques repose sur le calcul d'un risque individuel de trisomie 21 obtenu en pondérant le risque lié à l'âge maternel par un facteur lié aux concentrations des marqueurs sériques présents dans le sérum maternel.

Quatre marqueurs sont utilisés aux deuxième trimestre de la grossesse AFP (alpha foeto protéine), HCG (hormon chorionc gonadotropin) ou  $\beta$ -HCG libre et oestriol (UE3). Mais ce dépistage sérique succède le plus souvent au dépistage réalisé au premier trimestre par la mesure de la clarté nucale. La combinaison des deux méthodes permettrait de limiter le nombre d'amniocentèses.

Les marqueurs biochimiques du premier trimestre  $\beta$ -HCG libre et PAPP-A) [pregmancy-associated plasma protéine A] ne sont pas utiliser en routine. L'avenir sur l'utilisation combinée des marqueurs sériques du premier ou du deuxième trimestre avec la mesure de la clarté nucale (Muller, 2005).

L'efficacité du dépistage de la trisomie 21 peut être amenée en mesurant les concentrations sériques d'oestriol non conjugué, de l'hormone gonadotraplique chorionique humain HCG, en plus de  $\alpha$  foetoprotéine sérique maternelle (Triple test) (Jorde et al., 2004).

#### II-1-1- L'alpha-foetoproteine (AFP) :

L'alpha-foetoproteine a été découverte en 1944 par Pedrsen chez les bovidés et retrouvée en 1956 par Bergstrand et Zor chez l'homme (Romoscanu, 2007), c'est une glycoprotéine de type  $\alpha_1$  globuline composée de 590 acides amines et 4% de carbohydrates dont la structure et probablement la fonction est semblable à l'albumine.

L'AFP est produite à partir du second mois de la grossesse (8-9 semaines) par vésicule vitelline et à partir du troisième mois par le foie et le tractus gastro-intestinal fœtal (Romoscanu, 2007).

La concentration d' $\alpha$ -fœtoprotéine augmente normalement dans le liquide amniotique jusqu'à la 10<sup>e</sup>-14<sup>e</sup> semaine de gestation, puis diminué progressivement (Jorde et al., 2004).

Elle diffuse à travers les membranes du fœtus dans le sérum de la mère, c'est la raison pour laquelle la concentration d' $\alpha$ -fœtoprotéine dans le liquide amniotique (Jorde et al., 2004).

Son rôle n'est pas exactement connu : on pense qu'elle sert de transporteur intra vasculaire de protéines et hormones stéroïdiennes et elle maintient la pression oncotique. Elle pourrait également avoir un rôle immunosuppresseur en protégeant les antigènes paternels du fœtus des anticorps circulants maternels. De plus, l'AFP pourrait moduler la prolifération cellulaire agissant ainsi de concert avec les facteurs de la croissance.

Des cas de déficience congénitale de l'AFP ont été décrits dont les nouveau-nés étaient tout à fait normaux (Sharony et al., 2004).

### II-1-2- La chorio-gonadotrophine hormone (HCG: Hormon Chorio Gonadotrophin):

En 1987, Bogart a mis en évidence l'intérêt de l'hormone choriogonadotrophe HCG comme marqueur sérique maternel de la trisomie 21 fœtal (Lacroix, 2005).

L'hormone chorionique gonadotrophique HCG est une glycoprotéine formée de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  sécrétée dès la fécondation. Cette hormone est sécrétée par le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste, mais la grande majorité est produite grâce aux vésicules que forme le réticulum endoplasmique de syncytiotrophoblaste. Un seul gène sur le chromosome 06 code pour la sous-unité  $\alpha$  qui est composée de 92 acides aminés. Cependant sur le chromosome 19, six gènes codent pour la sous-unité  $\beta$  de l'HCG dont deux sont actifs et sont probablement nécessaires à la haute production de cette hormone durant la grossesse (Romoscanu, 2007).

Au cours d'une grossesse normale le taux d'HCG est décelable dans le 10<sup>e</sup> jour après la fécondation, il augmente fortement jusqu'à la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation puis diminue et se stabilise entre la 20<sup>ème</sup> semaine et la fin de la grossesse (**Jauzein, 2006**).

La sécrétion d'HCG débute avant la nidation et la production d'HCG est régulée par différentes molécules dont, les hormones stéroïdienne, les cytokines, la leptine, et d'autres facteurs de croissance comme l'EGF « epidermal growth factor » (**Islami et al, 2003**).

La principale fonction de l'HCG est la stimulation de la stéroïdogénèse maternelle probablement aussi la stéroïdogénèse fœtal (**Gordan et al, 2002**).

#### **II-1-3- L'oestriol non conjuguée (unconjugated estriol u-E3) :**

En 1988 un autre marqueur fut mis en évidence, il s'agit de l'oestriol non conjuguée. L'oestriol est une hormone stéroïdienne synthétisée par l'unité foetoplacentaire et son origine est strictement fœtale. Au cours de la grossesse, le taux d'Estriol non conjuguée augmente dès la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse (**Jauzein, 2006**).

#### **II-1-4- La PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protéine-A) :**

La PAPP-A est une glycoprotéine macromoléculaire produite par le trophoblaste, augmente régulièrement au cours de la grossesse.

La PAPP-A est plus discriminatoire autour de la 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (**Jauzein, 2006**).

#### **II-2- Le taux des marqueurs sériques chez les femmes à risque par rapport au taux normal :**

Le tableau (02) présente les différentes substances décelables dans le sang maternel et utilisables comme marqueur d'un risque accru de grossesse d'enfant trisomique.

**Tableau (02) :** taux des marqueurs sériques chez les femmes a risque par rapport au taux normal (Jauzein, 2006).

Marqueurs sériques différentes caractéristiques	AFP	HCG	Oestriol non conjuguée (u-E3)	$\beta$ HCG	PAPP-A
Origine physiologique	Foie et intestin du fœtus	Tissu endocrine placentaire	Ensemble fœtus/placenta	Syncytiotrophoblaste	syncytiotrophoblaste et cellule déciduales
Variation du taux dans le cas d'une grossesse d'enfant T21	Inférieur à la normale	Supérieur à la normale	Inférieur à la normale	Supérieur a la normal	Inférieur à la normale
Période d'utilisation au cours de la grossesse	2 <sup>eme</sup> trimestre	2 <sup>eme</sup> trimestre	2 <sup>eme</sup> trimestre	1 <sup>er</sup> trimestre	1 <sup>er</sup> trimestre

Les trois premières substances pour lesquelles on a découverte une variation significative du taux sanguin chez la femme enceinte, dans le cas d'une grossesse d'enfant trisomique à savoir l'alpha-foetoprotéine AFP, l'HCG et l'oestriol non conjuguée sont les trois marqueurs pour lesquels il existe un dépistage reconnu.

*Chapitre III:*  
*Méthodes d'exploitations*



### III-1-L'échographie :

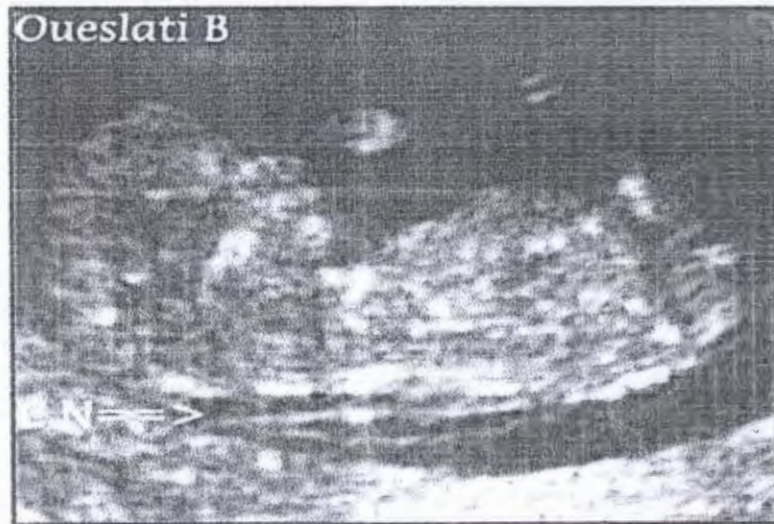
A l'échographie, on peut détecter des signes évocateurs de certaines anomalies chromosomique par l'analyse des mensurations de la face, du cou (augmentation de l'épaisseur de la nuque) et de certains os du fœtus (raccourcissement des fémurs), de mouvements anormaux des membres, ou d'une position particulière des mains et des pieds, ou encore une anomalie des flux sanguin de l'artère ombilical. Certains signes évitent, s'ils persistent, à un complément d'examen en particulier à une étude du caryotype fœtal (Jermy et al., 2008).

#### III-1-1-L'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre :

L'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre (11-13 semaines) permet le dépistage de malformation majeur et la mesure de la clarté nucale (Figure 07).

La clarté nucale est définie par l'espace normal sous cutanée, entre la peau et les tissus recouvrant la nuque du fœtus, observé lors de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre.

L'épaisseur de la nuque augmente avec l'âge gestationnel, l'association entre l'hyperclarté nucale et le risque de trisomie 21 fut en premier lieu retrouvée dans les populations a haut risque comme un âge maternel avancée ou chez les patientes ayant déjà un enfant trisomique (July, 2005).



**Figure 07** : l'échographie de 1<sup>er</sup> trimestre 12 SA (la clarté nucale) (Oueslati, 2003).

- **La technique de la mesure de la clarté en échographie :**

La mesure de la clarté nucale est souvent simple et rapide. Cependant dans certaines cas cette mesure peut être difficile à obtenir, et il faut alors savoir être patient afin d'attendre la bonne position fœtale. Pendant très longtemps, le seuil utilisé fut de 2.5mm ou 3mm pour la définition d'un seuil de l'hyperclarté nucale augmente avec l'âge gestationnel (Senat et al, 2001).

Il semble clair, d'après toutes les études effectuées sur le dépistage de la trisomie 21 au 1<sup>er</sup> trimestre que pour effectuer correctement une mesure de la clarté nucale il faut avoir reçu une formation préalable et que seule des opérateurs entraînés une mesure adéquate et reproductible, afin d'obtenir la meilleure reproductibilité de la mesure de la clarté nucale, le tableau (03) définit les éléments de cette technique (Senat et al., 2001).

**Tableau (03) : Technique de mesure de la clarté nucale : (Senat et al., 2001)**

*choix de la voie abdominale ou vaginale en fonction des habitudes de l'opérateur et des conditions techniques.
*longueur cranio-caudal doit être comprise entre 42 et 80mm (11-14SA).
*fœtus en position sagittale stricte, fœtus en position neutre ni en hyperflexion ni en hyperextension
*fœtus doit occuper au moins 2/3 de l'image.
*attendre les mouvements fœtaux de telle manière à distinguer la nuque de l'amnios.
*placer la branche horizontale du curseur sur le fin liseré hyperéchogène bordant la zone hypoéchogène de la clarté nucale.
*faire trois mesures et retenir la plus grande.

### III-1-2-L'échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre :

L'échographie morphologique du deuxième trimestre permet de dépister principalement des malformations cardiaques dont, en particulier, le canal atrioventriculaire (risque de trisomie 21 de 40%) (Flori et al., 2007), mais toutes les malformations cardiaques peuvent s'observer et des malformations distinguées dont, en particulier la sténose duodénale (risque de trisomie 21 de 30%) (Flori et al., 2007).

La brièveté du fémur peut constituer un signe d'appel avec une diminution du rapport longueur du fémur sur longueur du pied qui est normalement égal 1.

Les anomalies rénales, surtout si elles sont associées à un signe échographique mineur de trisomie 21.

Le retard de croissance intra utérin peut s'observer mais demande à être interprété en fonction de ses autres causes (vasculaire, familiales, géniques,...) : s'il est idiopathique, il peut être évocateur de trisomie 21, les signes mineurs de la trisomie 21

sont le plus souvent des anomalies de la face (hypoplasie des os propres du nez, protrusion de la langue).

Enfin, un certain nombre d'enfants trisomiques naissent au terme de grossesse normale sur le plan échographique (Flori et al., 2007).

### **III-1-3-L'échographie du 3<sup>ème</sup> trimestre :**

Une dernière échographie est habituellement réalisée au troisième trimestre pour apprécier la croissance fœtale et pour détecter des anomalies méconnues lors des examens précédents (Segolène et al., 2003).

### **III-2-Dosage de marqueurs sériques :**

Outre le dépistage par les marqueurs échographiques de la trisomie 21 fœtal, il y'a le dépistage par les marqueurs sériques dans le sérum maternel qui est le premier à avoir été mis en place.

En effet, un certain nombre d'études on montre que le dosage de marqueurs biochimiques dans le sérum maternel entre 14 et 17 semaines d'aménorrhée pouvait être utile pour identifier des grossesses affectées par la trisomie 21. Le risque lie a l'âge maternel combine au dosage sérique de la fraction libre de la  $\beta$ HCG et de l' $\alpha$ -foeto-protéine et de l'oestriol non conjugué constituent actuellement les 2 tests de dépistage les plus performants (Senat et al., 2001).

#### **III-2-1-Les taux de $\beta$ HCG :**

La concentration sanguine de la chaîne  $\beta$  libre de HCG augmente au 10<sup>ème</sup> semaine au cour d'une grossesse « normal » puis diminue régulièrement jusqu'au terme. Dans le cas de grossesse d'enfants trisomiques 21, le taux de cette hormone au cours de 1<sup>er</sup> trimestre est significativement plus élever que dans les grossesse d'enfants non atteints (Jauzein, 2006).

Un peptide se trouvant sur la sous unité  $\beta$  lié les 2 sous unités entre elles, l'âge la grossesse avançant, ce peptide disparaît et la molécule de l'HCG se dissocie au deux sous unités libre  $\alpha$  et  $\beta$  et de ce fait la quantité d'HCG troquée (divisée) augmente, les raisons pour les quelles l'HCG diminue dans la 2<sup>ème</sup> moitié de la grossesse sont encore a élucider. Cependant, la diminution de l'HCG a lieu au moment même de

L'augmentation de la production des stéroïdes (progestérone et estradiol) (**Islami et al., 2003**).

#### **III-2-2-Les taux de AFP :**

Le taux de AFP augmente régulièrement jusqu'à la 30<sup>ème</sup> semaine de la grossesse en présence d'un fœtus atteint de trisomie 21 (**Jauzein, 2006**).

La production hépatique est tout a fait constante durant le 2<sup>ème</sup> trimestre et jusqu'à la 30<sup>ème</sup> semaine. Cependant à cause de l'augmentation du compartiment fœtal intra vasculaire et par effet de dilution sa concentration diminue dans la circulation fœtal (**Romoscanu, 2007**).

#### **III-2-3-Les taux de l'oestriol non conjugué :**

Le taux sérique maternel de l'oestriol non conjugué (UE3 un conjugated estriol) s'élève de la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Les taux décrits dans la littérature chez les femmes attendant un enfant atteint de trisomie 21 sont diminués (**Lacroix, 2003**).

#### **III-2-4-Les taux de PAPP-A :**

Le taux de PAPP-A augmente pendant les deux premiers trimestres et il est plus bas dans les cas de grossesses d'enfant trisomique (**Jauzein, 2006**).

#### **III-3-La base mathématique du calcul de risque de la trisomie 21 :**

Des différences de distribution de paramètres biologiques (HCG,  $\beta$ -HCG libre, oestriol non conjugué,  $\alpha$ -fœtoprotéine, PAPP-A) ont été observées entre la population de patientes porteuses d'un fœtus atteint de trisomie 21 et la population contrôle non trisomie 21. Ces variations biologiques sont indépendantes de l'âge maternel et sont influencées par certains facteurs comme le poids, le tabagisme, ou le diabète dont il faut pouvoir tenir compte (**Capelle et al., 2008**).

Le calcul de risque individuel de trisomie 21 fœtale intègre à la fois le risque lié à la valeur de chacun des marqueurs sériques de la patiente (**Muller, 2005**).

Ce calcul repose sur le rapport de vraisemblance ou likelihood ratio qui est le rapport, pour une concentration donnée du marqueur, de la fréquence de cette concentration dans la population trisomie 21 à sa fréquence dans la population normale,

par rapport aux populations témoins. Les populations de fœtus trisomiques ont des concentrations sériques maternelles plus basses pour l'AFP et l'oestriol alors qu'elles sont plus hautes pour l'HCG. Ces valeurs sont exprimées en multiple de la médiane (MOM) (Capelle et al., 2008).

### III-3-1-Multiple de la médiane (MOM) :

Pour transformer les valeurs brutes de chaque marqueur en MOM, il faut en premier lieu définir parfaitement la valeur médiane du marqueur pour chaque âge gestationnel. Ce marqueur est dosé dans une population de patientes témoins à un âge gestationnel, plus le nombre de patientes témoins est important, mieux sera définie la médiane (Muller, 2005).

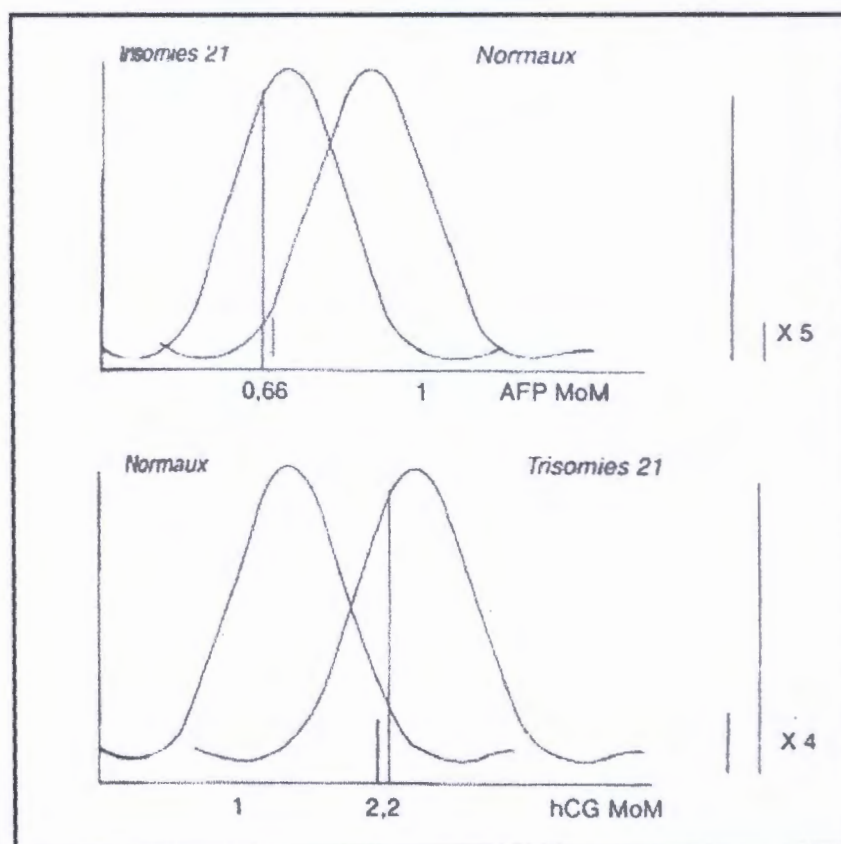
La médiane des marqueurs est, par définition égale à 1 MOM dans la population normale. Dans l'exemple représenté dans la figure (08), les valeurs à mesurer dans le sérum de la patiente à tester sont de 0.66 MOM d'AFP et de 2.2 MOM de HCG. Le facteur de risque lié à l'AFP est multiplié par 5 et le facteur de risque lié à l'HCG est multiplié par 4. Si la patiente est âgée de 20 ans, le risque lié à son âge est de 1/1500, si l'on prend en compte l'AFP, son risque devient  $1/1500 \times 5 = 1/300$ , si on prend en compte l'HCG son risque devient  $1/1500 \times 4 = 1/375$  (Capelle et al., 2008).

Le risque individuel pour cette patiente devient : risque lié à l'âge x LIKELIHOOD ratio, soit pour une patiente de 20 ans  $1/15000 \times 4 \times 5 = 1/75$ .

A l'inverse, une patiente de 40 ans peut avoir son calcul de risque faire tomber celui-ci en deçà des valeurs seuils si les marqueurs sériques sont favorables (Muller, 2003).

### III-3-2-Facteur de vraisemblance :

Dans ce cas le calcul de risque consiste à comparer deux populations du marqueur (exprimé en MOM), population témoin et population avec trisomie 21. Cette comparaison s'effectue par le calcul du facteur de vraisemblance ou LIKELIHOOD ratio (figure 08), ce facteur est déterminé pour chacun des marqueurs. Si les marqueurs sont indépendants, ces facteurs peuvent être multipliés. Ces facteurs viennent moduler le risque lié à l'âge maternel en le divisant ou en le multipliant (Muller, 2005).



**Figure 08 :** Distribution de l'AFP et de l'HCG sériques maternelles exprimées en multiples de la médiane (MOM) dans deux groupes de patientes, l'un avec fœtus atteint de trisomie 21 (Muller, 2005).

#### III-4-Les facteurs influençant :

Les performances du dépistage peuvent être améliorées en prenant en compte des facteurs qui influent sur la distribution des valeurs des marqueurs sériques (Muller, 2005).

##### III-4-1-Poids maternel :

Les concentrations des marqueurs maternels AFP, HCG, et UE3 varient en fonction du poids maternel. Pour une différence de +20Kg, le taux d'AFP baisse de 17%, celui de l'UE3 de 7% et celui de l'HCG de 16% environ (Watt et al., 1998).

##### III-4-2-Le diabète insulino dépendant :

Après correction par le poids maternel, les concentrations d'AFP et d'UE3 sont respectivement 10 et 7% plus basses chez les femmes enceintes diabétiques. Celles

d'HCG de fraction  $\beta$  HCG ne sont pas modifiées. Les logiciels calculent un pseudo risque en divisant les MOM de la patiente diabétique par les MOM référence observées chez des patientes diabétiques attendant des fœtus sains, ce que permet de classer les patientes en groupe à risque accru ou éloigné (Wald, 1997).

#### III-4-3-Tabagisme :

Le tabagisme a un impact relativement faible sur les concentrations d'AFP et d'UE3 (respectivement 3% plus élevé et 4% plus bas) plus fort sur les taux d'HCG (18%) et fraction  $\beta$  HCG (6%). La notion de tabagisme intégré au dépistage donnerait une amélioration du taux de détection inférieure à 1% (tableau 4) (Wald, 1997).

Néanmoins ces études n'ont pas intégré la notion de correction par le poids maternel à l'exception d'une seule (Wald, 1997).

**Tableau N°04 : MOM des fumeuses et des non fumeuses pour les 4 paramètres (Wald, 1997).**

	MOM des fumeuses	MOM non fumeuses
AFP	1.03	1.00
UE3	0.69	0.99
HCG	0.82	1.06
Fraction $\beta$ HCG	0.94	1.01



*Conclusion*

## **Conclusion :**

Les femmes enceintes bénéficient d'une consultation médicale à chaque trimestre et de plusieurs dosages. Parmi les dosages, les marqueurs sériques maternels qui permettent à partir de la 15<sup>ème</sup> semaine de grossesse, d'apprécier le risque pour la femme enceinte plus âgée de porter un fœtus atteint d'anomalies chromosomiques, en particulier la trisomie 21.

L'objectif est maintenant de diminuer le nombre d'amniocentèses induites par les différentes méthodes de dépistage actuellement proposées en réalisant un calcul de risque unique combinant la mesure de clarté nucale et marqueur sérique du premier ou du deuxième trimestre.

Ce test présente des limites car il n'exprime qu'un taux de risque, mais rend service dans la mesure où il peut être appliqué à grande échelle en permettant une sélection des populations à risque.

# References bibliographiques

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABDELALI M. (2006).** Génétique humaine. ED : office des publications universitaires. pp 85-87.
- AYMES S., DOMMERGUES M., JANIAUD P., SEROR V. (2003).** Dépistage des anomalies chromosomiques. Introduction institut nationale de santé et de la recherche médicale. ED : diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Paris. Inerm. pp 3-4, 162-163, 210-229.
- BOUJEMAA O. (2003).** L'échographie.
- CAPPELLE X., SCHAAPS JP., FOIDART J.M. (2008).** Nouvelles méthodes d'évaluation du risque e trisomie 21 en consultation prénatale. *Rev Med.* 63 : (2) : 82-86.
- CAROLINE B., SABRINA G., AUDREY M., MAGALI R., CELIE., NADEGE T. (2008).** Trisomie (Définition et description).
- DEHAESE O., ELEFADOUX., F.BERTHOMIER ET AL. (2000).** Le caryotype. pp : 51-53.
- DANIEL L., ELISABETH W.J. (2003).** Génétique : Les grands principes. 3<sup>ème</sup>ed: Dunod, Paris. pp 187.
- DORMONT J., ETIENNE P., LAURENT D ET AL. (1967).** Pathologie médicale. 8<sup>ème</sup> Ed. MASSON. Paris.
- FLORI E., BORAY B., CARELLE N. (2007).** La trisomie 21. Ed. Faculté de médecine de Strasbourg. pp 1-2.
- FRANÇOISE J. (2006).** Les marqueurs sériques utilisent dans le dépistage de la trisomie 21.
- FREDERIC L. (1991).** Génétique. 3<sup>ème</sup>ed : Edition Tec et Doc. Paris. pp 167-177.
- GORDON J.L., SPEROFFOL (2002).** Genecology. 6<sup>ème</sup>ed. Faculté de medecine université de Geneve.
- HARTL D.L., JONES W. (2003).** Génétique : les grands principes. 3<sup>ème</sup> Ed : Dunod, Paris. pp 179-180.
- Henderson S.A., Edward R.G. (1968).** Chiasma frequency and maternal age in mammals. *Nature*; 218: 22-28.

- ISABELLE L. (2005).** Dépistage de la trisomie 21 fœtal par les marqueurs sériques maternel.
- ILINCA R. (2007).** L'hormone chorionique ganadotraphique et l'alpha-foetoproteine : leur corrélation avec la pre-eclampsie.
- ISLAMI D., BIXCHROF P., CHARDONNENS D. (2003).** Gynécologie et reproduction biologie. pp 169-175.
- JEREMY R., MAZZALENI E., LOPORTE R. ET AL. (2008).** Dépistage de la trisomie 21.
- JOUE F., MARC F., MICHEL S. (1998).** Principe de génétique humaine. Ed : HERMANN. Editeurs des sciences et des ARTS. pp 46-48.
- JULY A. (2005).** Résumé de clarté nucale. **33.** pp 526-532.
- KLUG B. JORD E., CAREY J.C., MICHAEL J.BAMSHAD ET AL. (2004).** Génétique médicale. Ed : Elsevier SAS. pp 129-345.
- LYNN B.J., CET J.C. ET AL. (2004).** Génétique médicale. Ed : Elsevier SAS. pp 344-345.
- MULLER F. (2003).** Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 fœtal. Ed : traité d'obstétrique. Flammarion. Paris. pp 301-305.
- MULLER F. (2005).** Depistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques. Gynécologie obstétrique. Ed : EMC.
- MITELMAN F. (1996).** An international system for human cytugenic. *Nomenclatur 199511.*
- RENE LACHAINE (2005).** Anatomie et physiologie humaines. Adaptation de la 6<sup>ème</sup> Ed américaine. pp 1186.
- RABNEAU D., DUPONT JM (2008).** Cytogénétique humaine. 5ème Ed : Rene Dexartes, paris.
- SENAT M.V., P ROZENBERG., BERNARD J-P., VILLE Y. (2001).** Dépistage de la trisomie 21 : valeur de l'échographie et de marqueur sérique, approche combinée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* **30** :11-27.
- SHARONY R., ZADIK I., PARVARI R. (2004).** *Europeen journal of humain genetic.* **12** (10), 871-874.
- SUSAN E., WILLIAM S (2003).** Génétique. 4<sup>ème</sup> Ed. Dunod. Paris. pp : 222-240.

**TURLEAU C. PRIEUR M. (2000).** Types fréquences et mécanisme de formation des anomalies. Edition service de cytogénétique Necker.

**WALDN J. (1997).** Depistage de la trisomie 21 fœtal par les marqueurs sériques maternels. Ed : Acorata Suisse.

**WARBURTON D. (1989).** The effect of maternal age on the frequency of trisomy : change in meiosis or in utero selection ? *molecular and cytogenetic studies of non-disjunction*. pp 165-181.

**WATT H.C. WALD N.J. (1998).** Alternative methods of maternal weight adjustment in maternal serum screening for Down syndrome and neural tube defects. *Prenat diagn.* **18** : 842-845.

# *Glossaire*

## Glossaire

**Aberration chromosomique** : anomalie du nombre ou de la structure des chromosome.

**Amniocentèse** : prélèvement du liquide amniotique, permet le dépistage des anomalie chromosomique.

**Caryotype** : ensemble des chromosome d'une cellule ou d'un individu, spécifique d'un espèce donnée.

**Cellule** : la cellule est la structure de base du corps ; le plus petit élément ayant les attributs la vie.

**Chromosome** : élément situé dans le noyau de la cellule, porteur de l'information génétique.

**Division cellulaire** : processus au cours duquel une cellule mère se divise pour donner naissance à deux cellules filles.

**Dosage biologique** : mesure de la concentration d'une substance dans un liquide de l'organisme.

**Echographie** : technique permettant de visualiser certains organes internes ou un fœtus grâce à l'emploi des ultrasons.

**Fécondation** : la rencontre de l'ovule, féminin et du spermatozoïde, masculin, suivie de leur fusion et de la formation d'un œuf.

**Gamète** : cellule reproductrice, spermatozoïde chez l'homme, ovule chez la femme.

**Marqueurs** : substance chimique utilisée pour étudier un phénomène une maladie ou une autre substance.

**Non disjonction** : non séparation des chromosomes homologues au moment de la division cellulaire qui conduit à la formation des ovules ou des spermatozoïdes, entraînant une anomalie du nombre des chromosomes féconde.

**Ovocyte** : cellule ovarienne précurseur de l'ovule.

**Ovogenèse** : ensemble des phénomènes qui concourent à la formation des ovules.

**Prélèvement** : recueil d'un échantillon biologique d'un organe d'un tissu ou d'un liquide.

**Zygote** : cellule résultant de l'union du spermatozoïde et de l'ovule.



## *Evaluation du risque individuel de la trisomie 21 chez la femme enceinte*

### **Résumé**

La trisomie 21 ou syndrome de down est la plus fréquente et la mieux connue de anomalie génétique. Décrite pour la 1ère fois en 1866 par Langdon down, son diagnostic de certitude et basé sur la réalisation du caryotype. Celui-ci ne peut être fait qu'à partir d'un prélèvement de cellules fœtales par l'amniocentèse, ponction de villosité choriales ou partir du sang fœtal placentaire. Ces prélèvements sont invasifs et comportent un risque de mort fœtale.

La découverte de variation, dans le sens l'augmentation ou de la diminution d'un ensemble d'hormone ou marqueur sérique maternels chez les femmes porteuses de fœtus trisomique a permis de proposer un dépistage de risque individuel de trisomie 21 à partir du dosage de ces marqueurs.

La combinaison de l'âge maternel, de l'échographie et de marqueur sérique est une solution pour limiter les gestes invasifs et sélectionner les femmes, pour lesquelles un caryotype sera proposé.

**Mots clés :** trisomie21, anomalie génétique, caryotype, amniocentèse, villosité choriales, marqueurs sériques, échographie, risque individuel.

### **Abstract**

Trisomy21 or down's syndrome is the most frequent and less known genetical illness. Descovred for, the 1 st time in 1866 by langdon Down.The vealdiagnosis bases on the achievement of karyotype. We can vealize this only by a sample of fetal cells by amniocentesis or punctur of chorial villosity or taking a placental fetal blood sample.These samples are dangerous for fetus life.

The discovery of modifications in the degre of increase and decrease in some hormons and serum markers maternal of women with trisomic fetus give us the possibility to prediagnosis.

The combination between maternal age, echography scan and serum markers limited the use of dangerous interventions that une seak about befor.

**Key words:** Trisomy 21, genetical illness, caryotype, amniocentesis,chorrial villosity, serum markers, echography

### **الملخص:**

التثلث الصبغي للكروموزوم 21 هو المرض الأكثر إنتشارا ومعرفة من بين الأمراض الوراثية. عرف لأول مرة في سنة 1866 بواسطة langdon Down التشخيص الحقيقي له يعتمد على إجراء الطابع النووي الذي لا يتحقق إلا بواسطة الخلايا الجينية عن طريق السائل الأمنيوزي، باستخلاص خلايا الزائدة المشيمية أو عن طريق الدم السري للجنين وهذه الإستخلاصات قد تؤدي لموت الجنين.

إكتشاف التغيرات في درجة إرتفاع و إنخفاض الهرمونات والمحددات الدموية عند المرأة الحامل بجنين مصاب بالتثلث الصبغي للكروموزوم 21 يمكننا من التشخيص المبكر للمرض و هذا بفضل تركيز هذه المحددات الدموية.

الجمع بين عمر الأم و الإيكوغرافيا و المحددات الدموية هي الحلول للحد من المضاعفات الخطيرة لموت الجنين.

**كلمات المفتاح:** التثلث الصبغي للكروموزوم 21، الأمراض الوراثية، الطابع النووي، السائل الأمنيوزي، خلايا الزائدة المشيمية، المحددات الدموية، الإيكوغرافيا.