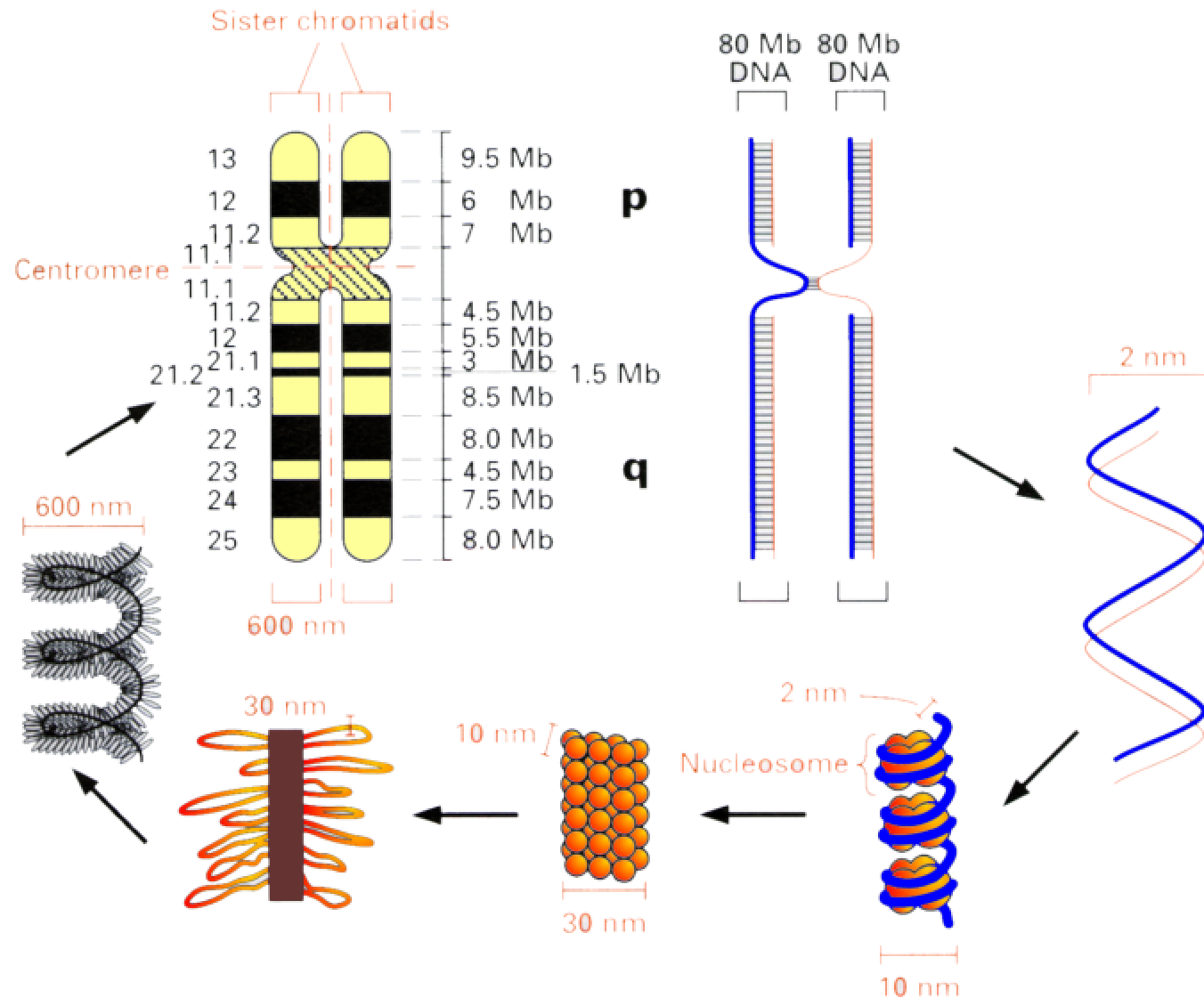


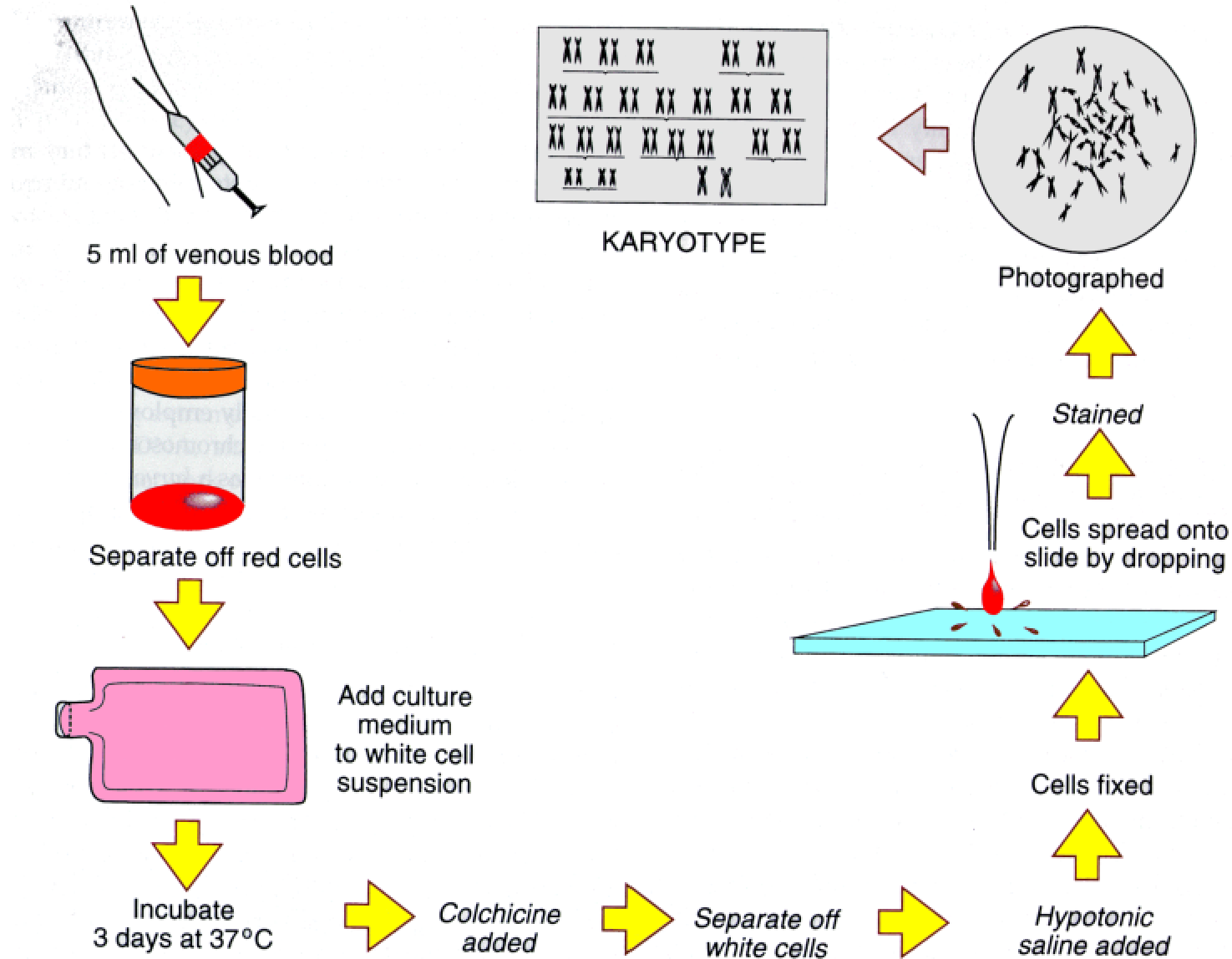


Trisomie 21

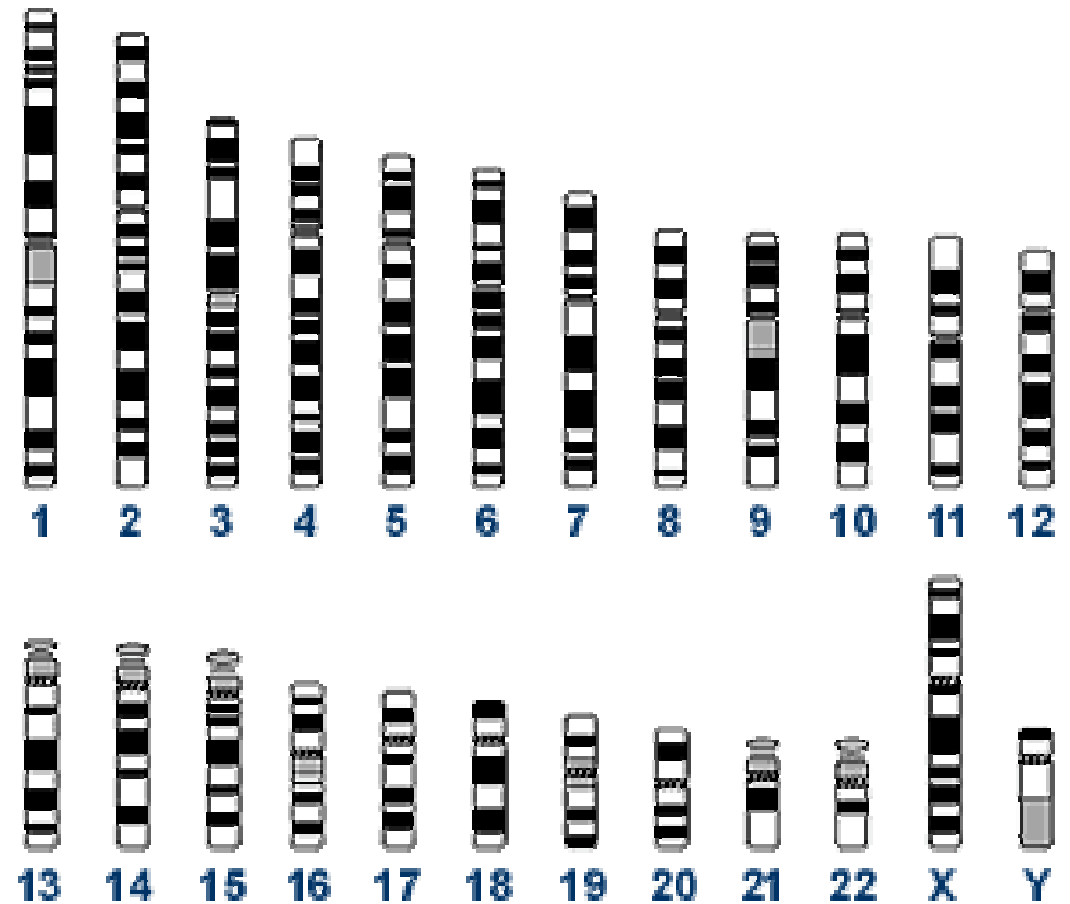
De l'ADN au chromosome



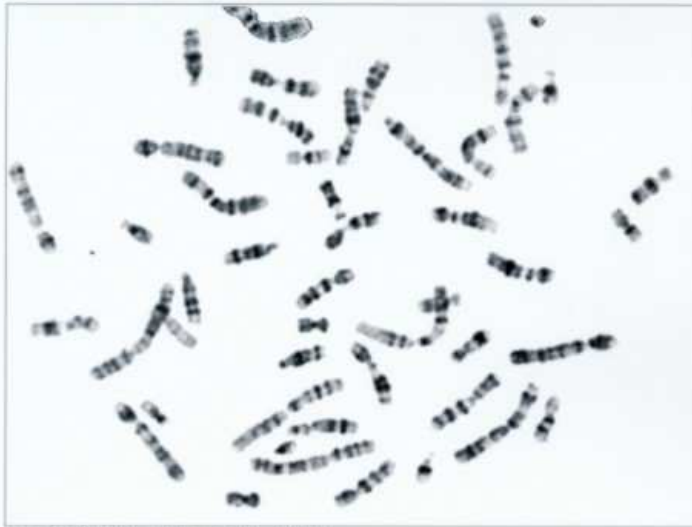
Élaboration d'un caryotype



Caryotype & idéogramme



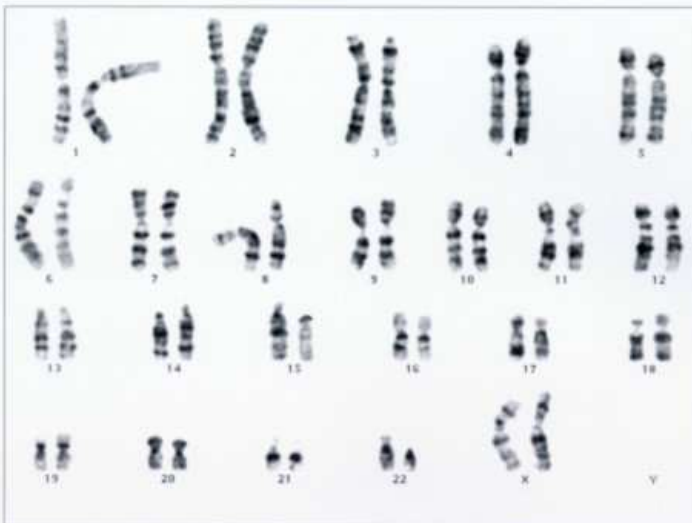
Caryotype bandes G et fluorescence



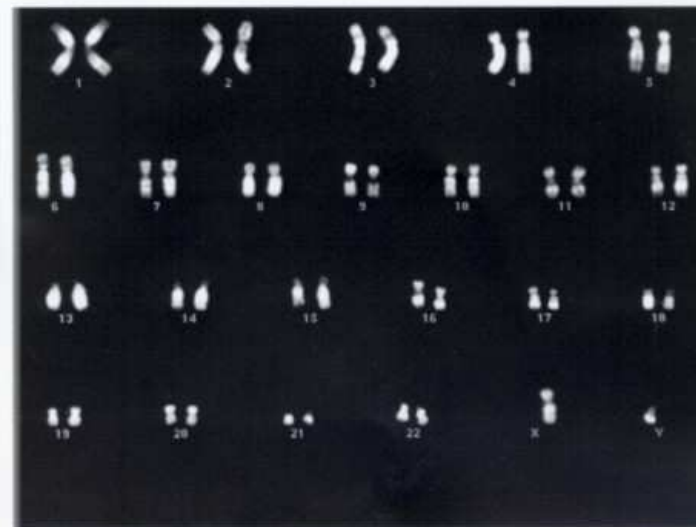
Case: 97-24332bis Slide: 1 Cell: 1 Patient:



Case: 99-16210AC Slide: 1 Cell: 8 Patient: LEJEUNE Christine



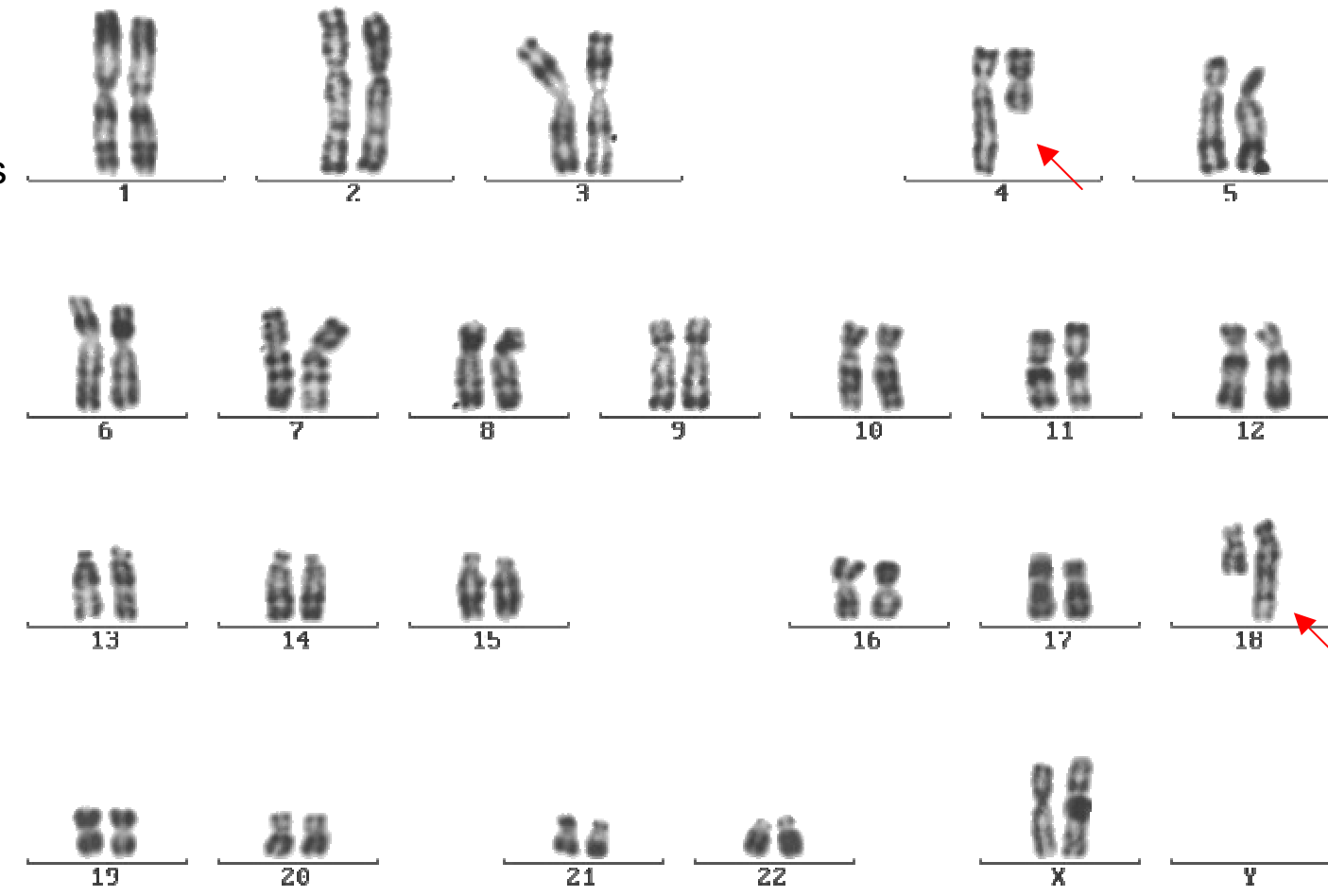
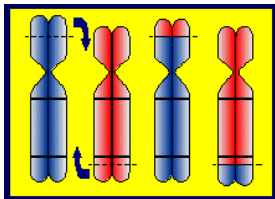
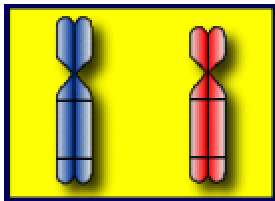
Case: 97-24332bis Slide: 1 Cell: 1 Patient:



Case: 99-16210AC Slide: 1 Cell: 8 Patient: LEJEUNE Christine

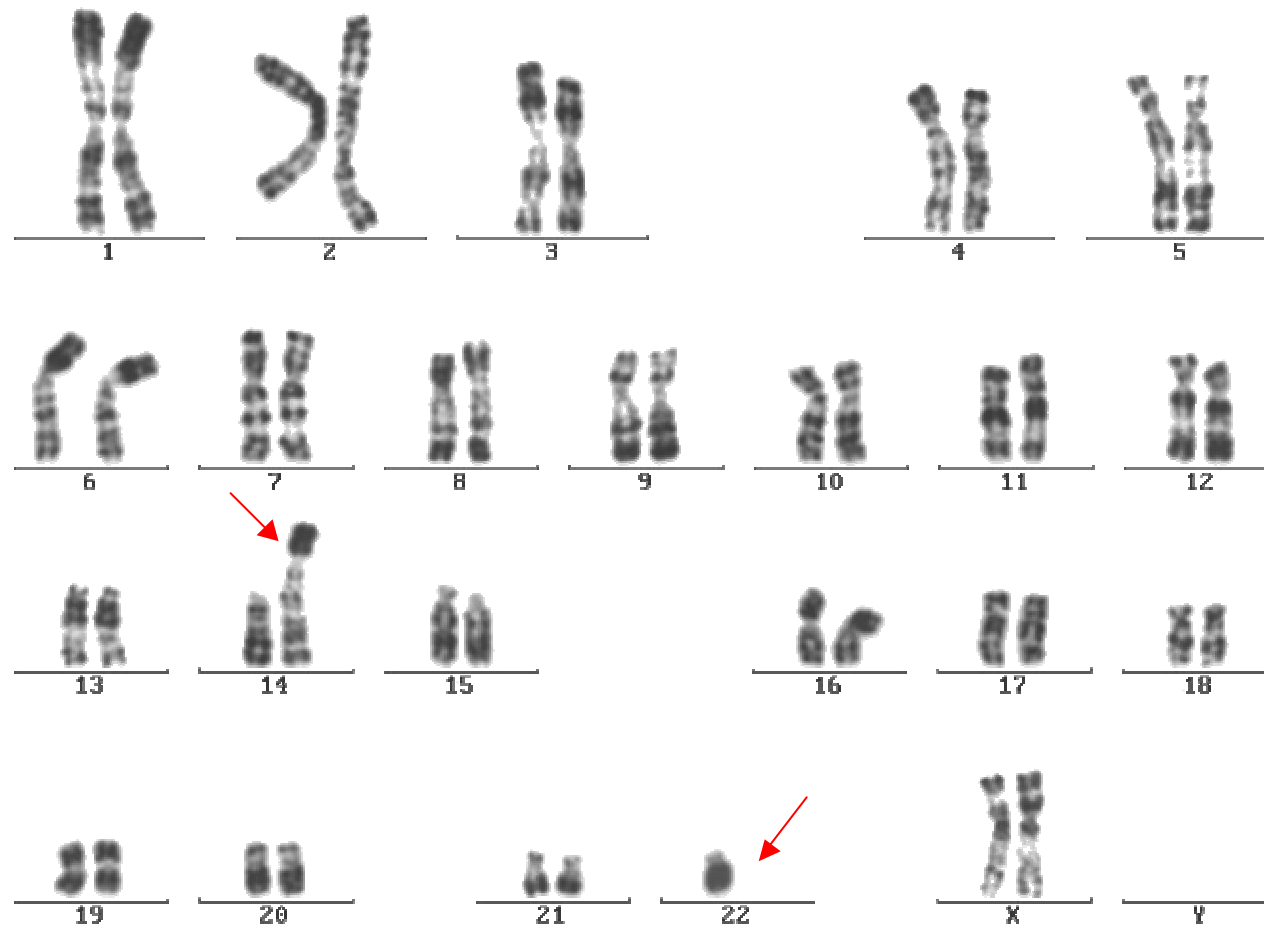
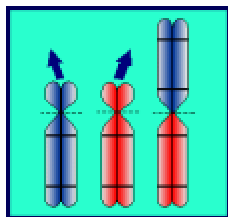
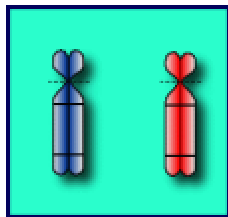
Translocation réciproque équilibrée 46, XX, t (4;18) (q13; q22)

2 chromosomes échantent des segments de leurs bras longs ou de leurs bras courts



Translocation Robertsonienne équilibrée 45, XX, t (14; 22)

2 chromosomes
acrocentriques
(13, 14, 15, 21 et 22)

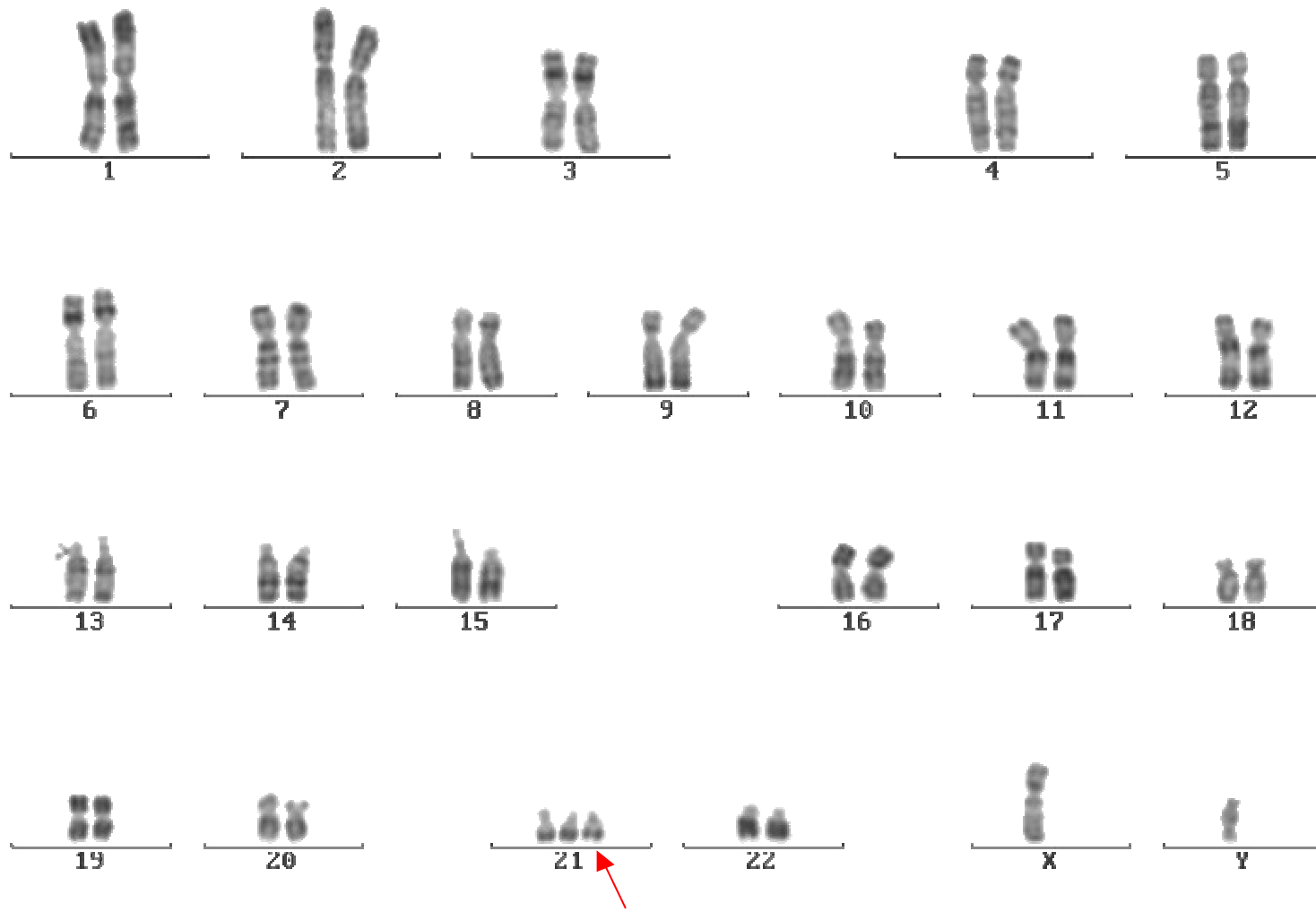




Historique

- Première cause génétique de handicap mental
- Phénotype caractéristique
 - décrit dès 1866 par John Langdon Down
 - En s'appuyant sur des théories anthropologiques très contestables → *mongolisme*
- L'étiologie chromosomique du syndrome de Down
 - découverte indépendamment en 1959 par Jérôme Lejeune en France et Patricia Jacobs en Grande Bretagne.

Trisomie 21

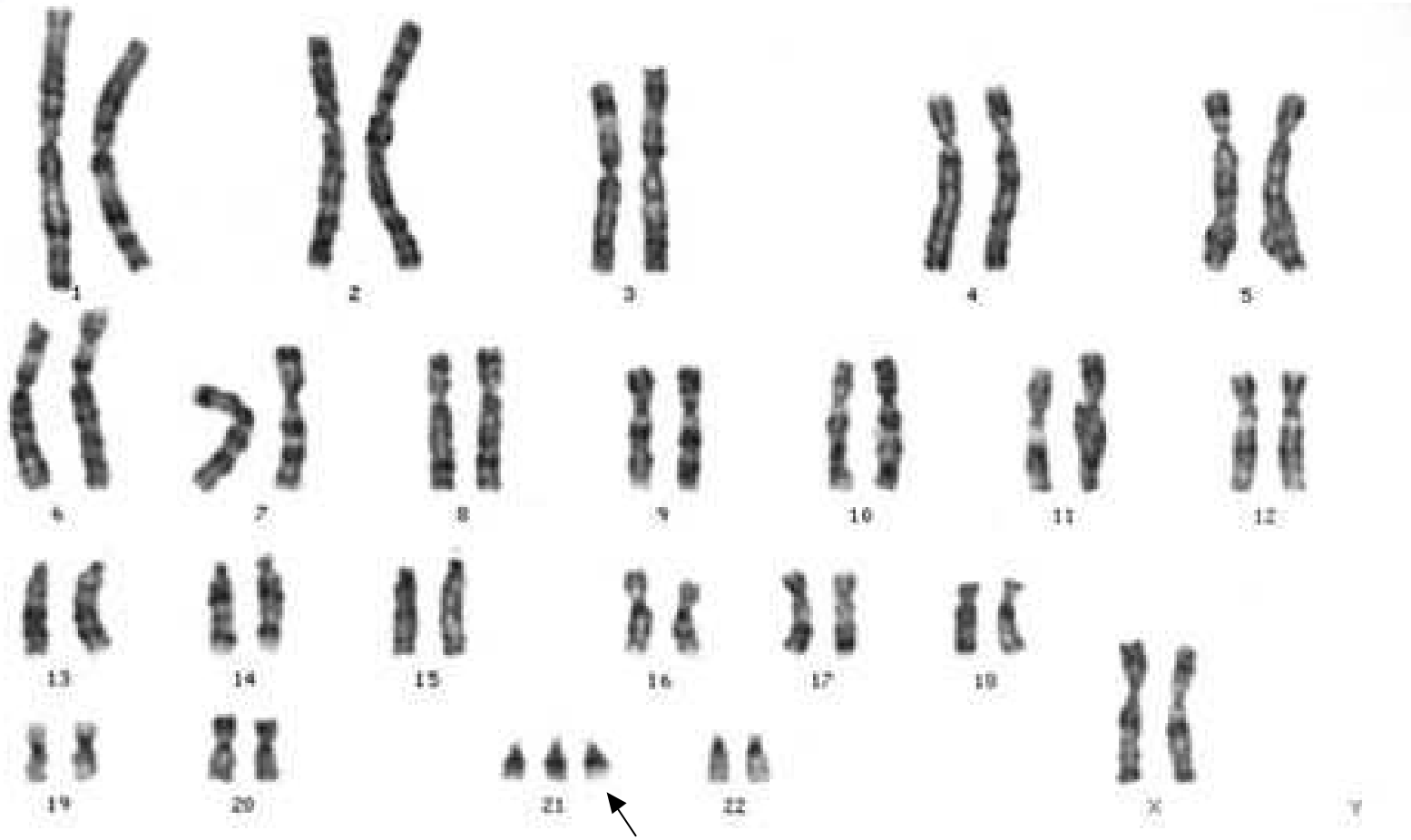




Étiologie

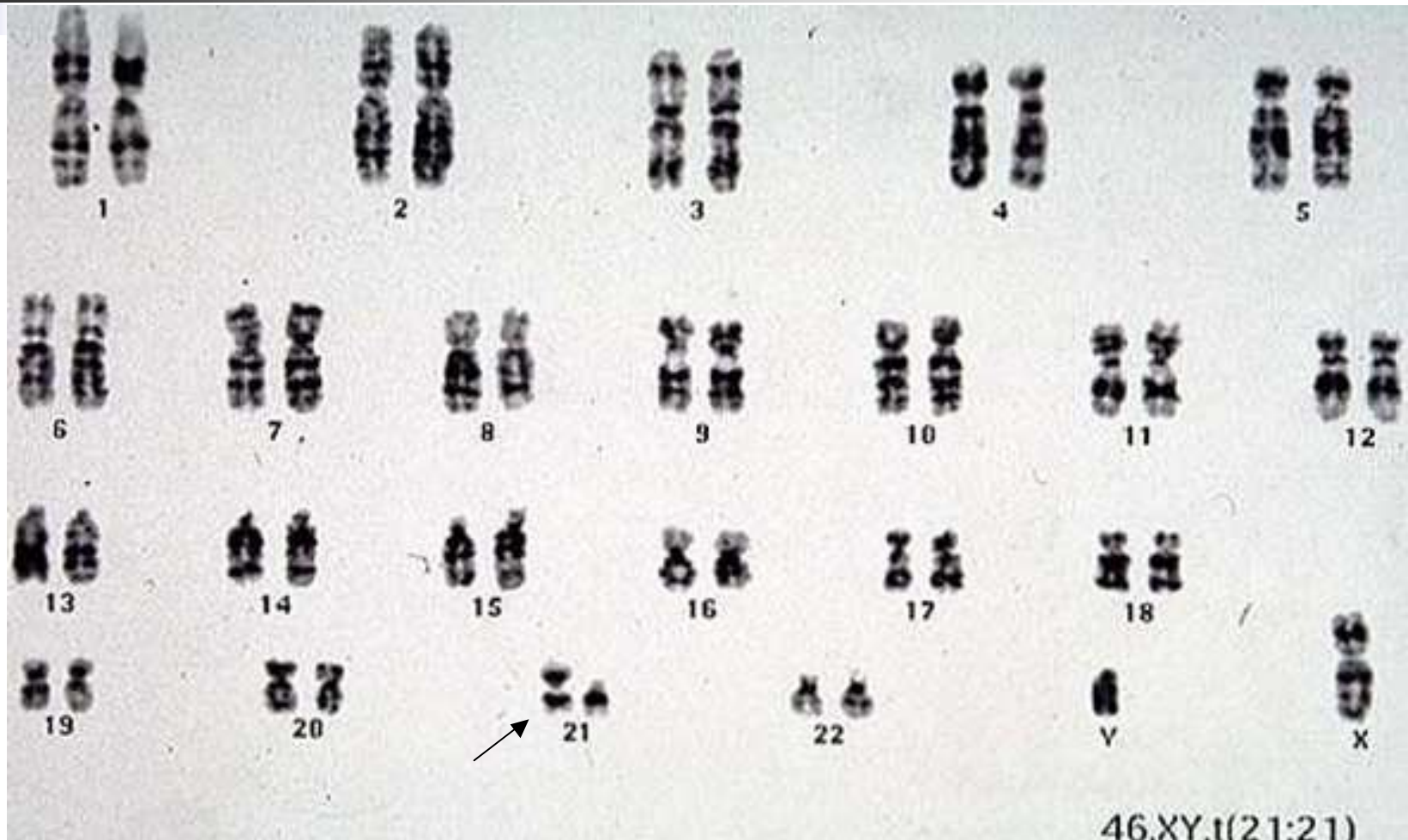
- Trisomie 21 libre
 - Homogène : 95%
 - En mosaïque : 2%
 - Accident post-zygotique
 - Correction post-zygotique d'une T21 standard
- Trisomie avec remaniement : 3%
 - Translocation Robertsonienne (13-21,14-21...) : 95%
 - Translocation réciproque : 5%
 - Duplication partielle 21q22.3 : exceptionnelles
50% des translocations sont héritées d'un parent porteur sain

47,XX,+21



Trisomie 21

46,XY,t(21;21)



Trisomie 21



Épidémiologie

- Théoriquement
 - Environ 1/800 naissances à terme
 - f/pyramide des âges maternels
 - 1/3 des T21 décèdent in utero entre 16 et 40 SA
 - Le dépistage systématique
 - → détection théorique 60 à 80%
 - Mais non systématique
- En pratique
 - 1/1500 à 1/2000

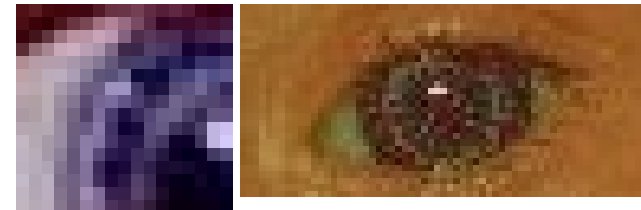


T21 - Diagnostic clinique

- Pas de signe clinique pathognomonique
 - → Parfois difficile chez le nouveau-né/ prématuré/ethnie inhabituelles
- **Signes cliniques**
 - **Dysmorphie faciale : un ensemble d'anomalies mineures**
 - Mains
 - Pieds
 - Viscères
- **Examen neurologique**

T21-Nouveau-né

- Crâne
 - microcéphalie, brachycéphalie, occiput plat/excès de peau nuque
 - face ronde, profil plat
- Yeux
 - fentes palpébrales obliques en haut en dehors : mongoloïdes
 - épicanthus
 - taches de Brushfield
- Nez
 - hypoplasie des os propres du nez
 - ensellure du nez déprimée
 - nez court et retroussé





T21-Nouveau-né

- Oreilles

- petites, rondes

- Bouche

- macroglossie, langue protruse
souvent fissurée



T21-Nouveau-né

■ Mains

- pli palmaire unique transverse
- brachymésophalangie des 5ème doigt
- clinodactylie des 5ème doigt



■ Pieds

- espacement entre les 2ers orteils (sandal gap)





Trisomie 21 - Nouveau-né

- Malformation internes
 - Cardiopathie (50%)
 - dont 50% de CAV simples
 - Fallot, CIV, PDA
 - Atrésie duodénale (10%)
 - Parfois: imperforation anale, Hirschsprung
- Hypotonie constante et persistante



Développement physique

- Poids et taille de naissance normaux
 - Croissance normale, autour de -2 DS
 - PC < p3
- Éruption dentaire retardée et irrégulière
- Visage : tendance au prognathisme
- Obésité
 - fréquente chez les enfants ou les adolescents trisomiques
 - complications habituelles à l'âge adulte
- Puberté normale dans les deux sexes
 - Libido et affects normaux
 - Fécondité normale chez les F (risque de T21 > 30%)
- Aspect prématurément vieilli de la peau et des traits



Complications liées à l'âge

- Susceptibilité particulière aux infections
 - Enfance → ORL et infections pulmonaires
 - Adulte → infections cutanées (folliculite, intertrigo)
- Déficit auditif de transmission
 - dysfonctionnement tubaire + otites fréquentes
 - compliquent l'acquisition du langage
 - avec l'âge, un déficit auditif portant sur les hautes fréquences est commun
- Apnées du sommeil : 40 à 50%
 - étroitesse des voies aériennes supérieure
 - hypertrophie adénoïdienne très fréquente
 - hypotonie vélaire et pharyngée



Complications liées à l'âge

- Problèmes ophtalmologiques
 - Troubles de la réfraction (myopie surtout) : 75%
 - Strabisme : 20%
 - Nystagmus 10%
 - Cataracte
 - Congénitale : 3%
 - Adulte : > 50%, souvent peu invalidante.
- Instabilité atlo-axoïdienne
 - 15%
 - Symptomatologie de compression médullaire (1 à 2%)



Complications liées à l'âge

- Diabète insulinodépendant
 - 2% des trisomiques préadolescents
- Diabète non-insulinodépendant
 - Risque très accru, surtout en association avec l'obésité
- Hypothyroïdie
 - Signes biologiques d'hypothyroïdie : 20% des enfants et 50% des adultes
 - Hypothyroïdie clinique : 15% des adultes
- Maladie coéliquaue
 - 10% des enfants trisomiques



Complications liées à l'âge

- Des réactions leucémoïdes
 - transitoires : < 10% des nouveaux nés
 - leucémie (lymphoblastique ou myéloblastique), avant 5 ans : 1%
 - moindre susceptibilité aux autres néoplasies que la pop générale
- Épilepsie
 - 5 à 10%, le plus souvent : spasmes en flexion (avant 2 ans) ou grand mal
- Maladie d'Alzheimer présénile
 - Histologiquement constante > de 40 ans
 - Cliniquement,
 - détérioration précoce des capacités intellectuelles > 25%
 - signes démentiels en moyenne vers 50 à 55 ans



Survie

- Anciennement (< 1960)
 - Malformations et les problèmes infectieux → mortalité supérieure à 50% avant 5 ans
- De nos jours
 - moins de 10% décèdent dans la petite enfance
 - survie médiane des adultes trisomiques : 50 ans
- Causes de décès
 - démence d'Alzheimer et ses complications
 - maladies cardiovasculaires et endocriniennes



Développement psychomoteur

- L'hypotonie est le signe le plus constant
 - Retard à l'acquisition de la position assise
 - Marche acquise entre 18 mois et 4 ans
- Autonomie de base (habillage, alimentation, propreté diurne) acquise à 5 ans dans plus de 90%
- Langage
 - Retard aggravée par les otites séreuses chroniques
 - Premiers mots vers 18 mois, les phrases de 2 mots entre 2 et 5 ans
 - Le vocabulaire riche
 - Contrôle grammatical souvent très pauvre
- Difficultés d'élocution
 - Peuvent gêner la communication en dehors du cercle familial
- Variabilité extrême
 - Environ 5% ne dépassent jamais le stade des mots uniques
 - Plus de 2/3 acquièrent des notions de lecture et d'écriture
 - Le calcul demeure un point particulièrement faible



Développement psychomoteur

- QI varie entre 20 et 80
 - Moyenne de 40-45 à l'âge adulte
 - Environ 10% ont une évolution très sévère
 - ...et un nombre équivalent une évolution subnormale
 - Pas de facteurs prédictifs de l'évolution ultérieure
- Le niveau intellectuel atteint par les enfants trisomiques est très influencé par la qualité de la prise en charge éducative précoce.
 - Le déficit intellectuel n'est donc pas un paramètre entièrement conditionné par les caractéristiques génétiques
 - Particulièrement vrai pour les apprentissages nécessitant une coordination sensorimotrice (imitation, langage) , très sensibles à l'entraînement.



T21 – compétences sociales

- Les premières étapes de la communication (sourire réponse, reconnaissance spécifique des parents) apparaissent selon une chronologie normale
- Capacités de jeux symboliques appropriées à l'âge cognitif
- Le développement affectif, la perception et l'expression des émotions, l'empathie et les capacités sociales proches de celles attendues d'une personne non trisomique du même âge mental
- Peu de problèmes comportementaux spécifiques
- Adolescents et adultes
 - anxieux, introvertis, solitaires et passifs (pbl de communication)
 - Des signes de dépressions chez près d'1/3 des adultes
- Autonomie des adultes
 - Permettent souvent une vie semi-indépendante
 - La plupart ne peuvent se déplacer seul en dehors du périmètre familial, gérer leur argent ou répondre à des situations imprévues.



Duquenne (l) and Auteuil (r)





Bilan initial

- Toujours confirmer le diagnostic clinique : un caryotype
- Explorations systématiques
 - Échographie cardiaque
 - Échographie rénale
 - NFS
 - Bilan thyroïdien
 - Ophtalmo
- Accompagnement parental
 - Consultation de génétique
 - Soutien psychologique
 - Associations de parents
 - AES, 100%...



Suivi médical

- Suivi médical précoce et multidisciplinaire
 - Suivi médical, neurologique et neurodéveloppemental
 - bimensuel la première année
 - puis semestriel ou annuel ensuite
- Examens ORL
 - tous les 6 à 12 mois (selon l'âge) jusqu'à l'adolescence
- Examen ophtalmologique
 - Dépistage des troubles de réfraction avant 1 an
 - Contrôle vers 3 ans ou selon clinique
- Examen dentaire
 - Annuel > 3 ans (caries, orthodontie, tartre)



Suivi médical

- Fonction thyroïdienne
 - contrôle annuel : T3, T4, TSH, anticorps antithyroïdiens
- Diabète
 - dépistage annuel à partir de l'adolescence
- Instabilité de la charnière cervicale
 - avant l'entrée au CP et vers 12 ans
- Autres complications
 - en fonction de la clinique (épilepsie, maladie cœliaque,...)
- Diététique



Prise en charge socio-éducative

- Dès 3 à 6 mois
 - favoriser le développement psychomoteur, puis, plus tard, la motricité et l'acquisition du langage
 - psychomotricité et la kinésithérapie dès les premiers mois (SESSAD, CAMSP, ou praticien libéral intéressé et formé)
- Rééducation orthophonique
 - peut débuter vers 1 an
 - intensifiée vers 3 ans
- Psychologue
 - utile, surtout après l'entrée en CP et à la puberté



Suivi à l'âge adulte

- Le suivi annuel est indispensable
 - Nutrition & obésité
 - Dépistage systématique de la cataracte
 - Dépistage des problèmes endocriniens (en particulier le diabète)
 - Troubles de l'humeur
- Au-delà de 40 ans
 - Troubles associés à la maladie d'Alzheimer : mémoire, régression, modifications comportementales
- Les trisomiques ont la capacité de mener une vie affective normale et peuvent être sexuellement actifs
 - Une contraception adaptée à discuter pour les adolescentes et femmes trisomiques



Éléments du conseil génétique

- Le risque a priori dépend de l'âge maternel
 - 20 ans : 1/1200
 - 30 ans : 1/900
 - 35 ans : 1/350
 - 38 ans : 1/250
 - 40 ans : 1/100
 - 45 ans : 1/20



T21 - récurrence

- T21 libre
 - risque de récurrence 1% + risque f/âge maternel
- T21 translocation
 - de novo : risque population générale
 - translocation Robertsonienne paternelle : 3 à 5%
 - translocation Robertsonienne maternelle : 15%
 - Cas particulier : t(21;21) parentale : 100%
 - translocation réciproque : 2 à 30% en fonction du chromosome considéré



T21 – Diagnostic prénatal

- Indication
 - ATCD familiaux : 1er enfant, translocation parentale
 - marqueurs sériques
 - signes d'appels échographiques
 - âge maternel \geq 38ans (dépiste < 20% des T21)
- Moyens diagnostiques
 - biopsie de villosités choriales : 11 à 14 SA (mosaïque placentaire / culture)
 - amniocentèse 15 – 32 SA (culture cellulaire)
 - ponction de sang fœtal après 20 SA (risque)
 - **FISH/caryotype standard**



T21 – Marqueurs sériques

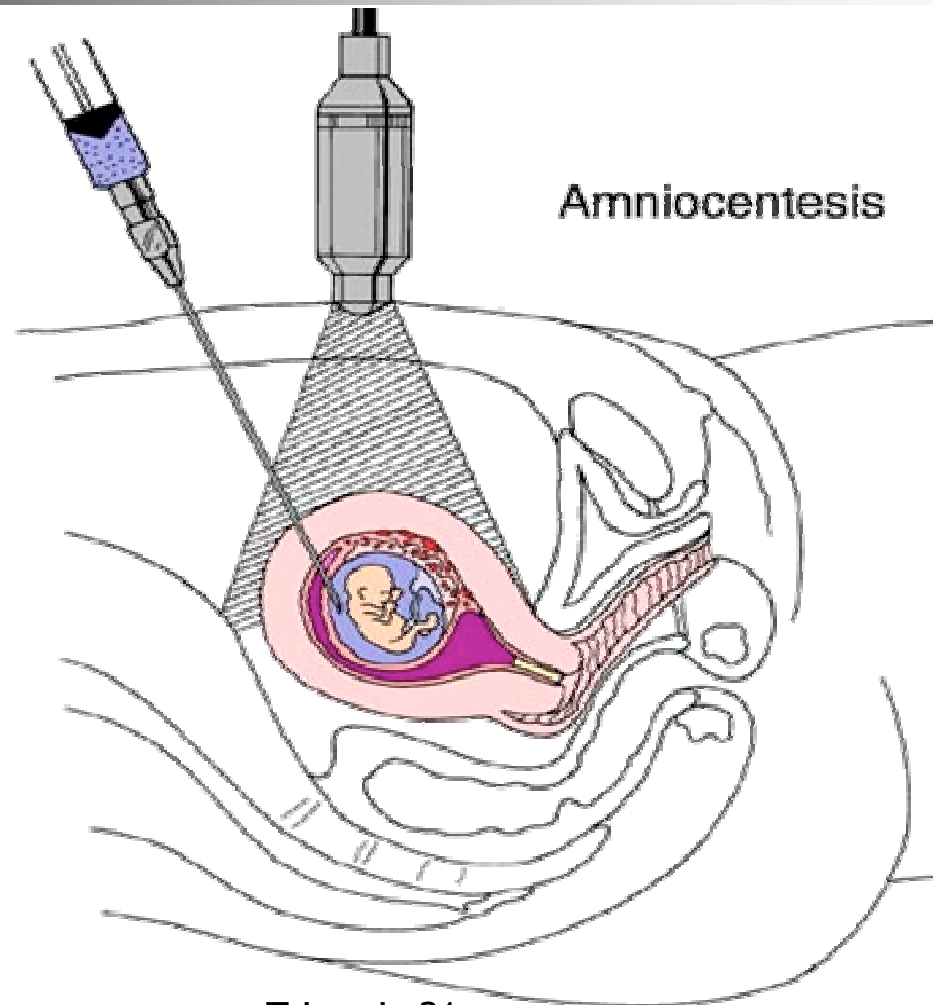
- Marqueurs de risque
 - Marqueurs sériques maternels à 15SA
 - α -foetoprotéine (AFP) diminuée
 - œstradiol libre (UE3) diminué
 - gonadotrophine chorionique β (β HCG) augmentée
 - Épaisseur de la nuque à 12SA
- « Risque » < calcul statistique
 - si risque $>1/250$: amniocentèse / VC
 - dépiste 70% des T21 avec 5% d'amniocentèse



T21 - Signes d'appels échographiques

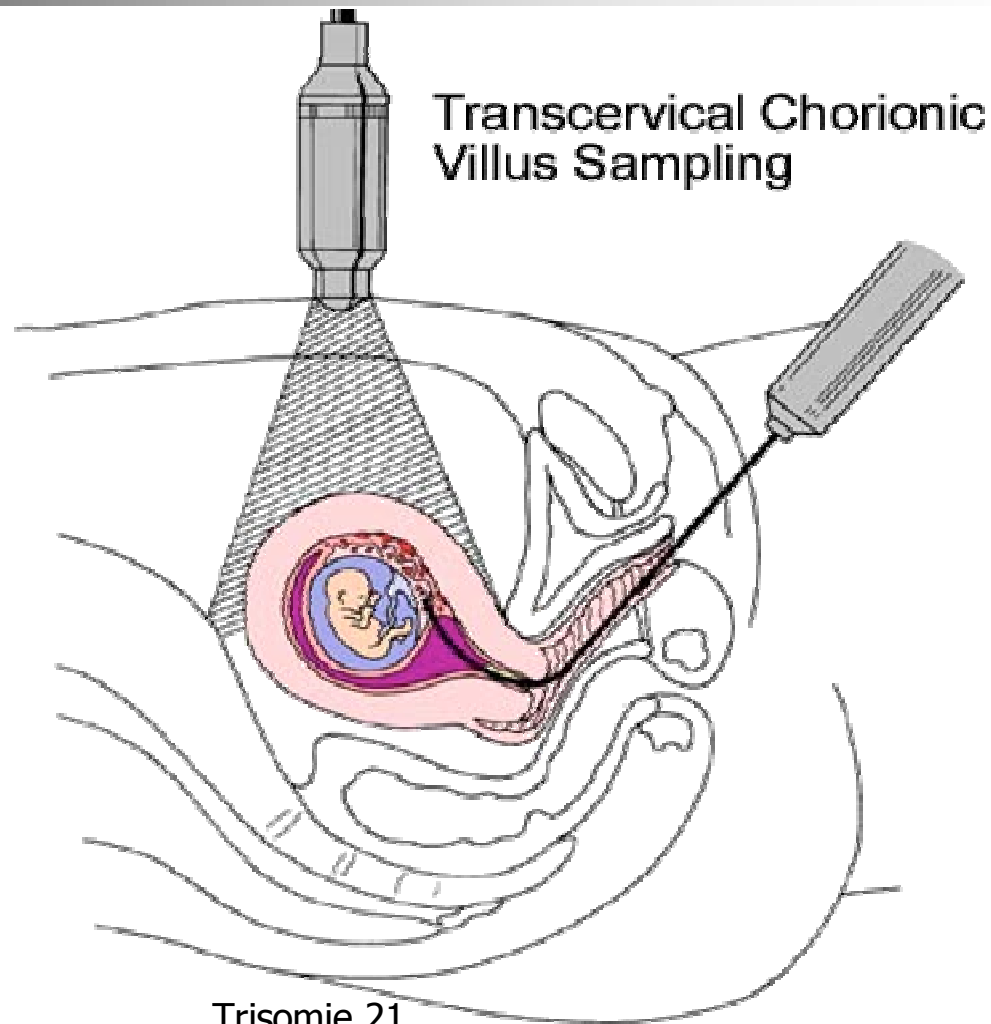
- 12SA
 - épaisseur de la nuque > 3mm, hygroma
- 22SA
 - signes mineurs :
 - longueur fémorale <-2DS
 - longueur pied/longueur fémur >1.10
 - profil plat / os propre du nez hypoplasiques
 - interposition langue
 - malformations :
 - CAV et autres cardiopathies
 - atrésie duodénale/grêle
- 32SA
 - Idem + RCIU inexpliqué
 - Excès de LA

Diagnostic prénatal : amniocentèse



Trisomie 21

Diagnostic prénatal : choriocentèse



Trisomie 21

40



Comparaison des méthodes de DPN

Prélèvement	Choriocentèse	Amniocentèse	Cordocentèse
Nature	Villosités trophoblastiques	Liquide amniotique	Sang foetal
Terme	10-13 SA	15-32 SA ou +	20-40 SA
Matériel	ADN foetal Caryo placentaire	ADN foetal Caryo foetal Liq amnio (bioch.)	ADN foetal Caryo foetal Sérum... foetal
Délais examen cyto	Direct: 1j Culture : 10j-2sem	Culture: 10j-3sem	Culture : 3j
Risque foetal	2-5%	0,5%	2%



Problèmes du DPN intensif

- Faux positifs
 - Faible pouvoir prédictif des marqueurs
 - > 98% des amniocentèses sont normales
 - Mortalité foétale non négligeable
 - Impact psychologique < inquiétude induite
- Faux négatifs
 - Risque résiduel 1/3000
 - Fausse réassurance
 - Moindre acceptation du handicap « raté »
 - % abandon > 20%