

La trisomie 21 : une découverte française aux enjeux diagnostiques majeurs

B. HERVÉ^{1,3}, D. MOLINA-GOMES¹, O. PICONE^{2,3}, F. VIALARD^{1,3}

RÉSUMÉ

Les aneuploïdies, anomalies du nombre des chromosomes, sont des anomalies chromosomiques fréquentes ayant un impact majeur sur le développement de l'individu. Parmi les trisomies homogènes touchant les autosomes, seules les trisomies 13, 18 et 21 sont compatibles avec une grossesse évolutive jusqu'à terme. Leurs conséquences sont diverses, allant du déficit intellectuel avec anomalies du développement à une susceptibilité pour certains traits phénotypiques et différentes néoplasies. Malgré l'évidence de la cause chromosomique, le mécanisme à l'origine des anomalies phénotypiques reste largement méconnu. Identifiée en 1959, la trisomie 21 demeure au centre des problématiques de santé publique. Depuis sa toute première description clinique, puis la découverte de son étiologie, les données cliniques et biologiques recueillies ne cessent de s'accumuler. Initialement limité à l'échographie, le dispositif de dépistage prénatal s'est considérablement amélioré, notamment avec la mise au point récente du dépistage non invasif sur sang maternel à partir de l'ADN foetal circulant. Le caryotype demeure l'examen de référence permettant non seulement le diagnostic, mais aussi l'établissement du pronostic pour les grossesses ultérieures. Parallèlement, les traitements symptomatiques et l'accompagnement se sont perfectionnés, et un traitement *in utero* pourrait un jour être envisageable.

MOTS-CLÉS : trisomie 21, diagnostic prénatal, dépistage prénatal non invasif, aneuploïdies, âge maternel.

I. - HISTORIQUE ET GÉNÉRALITÉS

C'est à Jean-Etienne Esquirol, psychiatre français, que l'on doit la première description clinique d'un enfant porteur de la trisomie 21, dans son ouvrage publié en 1838 « Des maladies mentales considérées sous le rapport médical, hygiénique et médico-légal » (1), au chapitre consacré à l'idiotie. En 1846, Edouard Séguin, médecin français, complète la description de cette maladie dans « Traitement moral, hygiène et éducation des idiots » (2), maladie qu'il nomme crétinisme furfuracé en référence à l'aspect cutané des patients.

La description sur la base de caractéristiques cliniques provient du travail de John Langdon Haydon Down sur les groupes ethniques (3) : Down décrit un groupe de patients aux traits similaires à ceux du peuple mongol et pense que cette arriération mentale est la résurgence de caractères ancestraux asiatiques, à l'origine du terme inapproprié de « mongolisme » pour désigner la trisomie 21.

Il faut attendre presque un siècle pour que l'origine chromosomique de la trisomie 21 soit décrite. Dès 1956, sur l'hypothèse émise par Raymond Turpin de l'existence d'une anomalie chromosomique chez les « mongoliens », Marthe Gautier, par des techniques de culture cellulaire, met en évidence la présence d'un chromosome surnuméraire. Avec l'aide de Jérôme Lejeune, ce chromosome surnuméraire est identifié : il s'agit d'un chromosome 21. C'est en janvier 1959, que l'équipe composée de Marthe Gautier, Jérôme Lejeune et Raymond Turpin, établit le

¹ Unité fonctionnelle de Cytogénétique, Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy Saint-Germain-en-Laye, 10 rue du Champ Gaillard, 78303 Poissy, France.

² Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction, Hôpital Foch, Suresnes, France.

³ UPCG, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, 2 avenue de la source de la Bièvre, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France.

caryotype d'enfants présentant un phénotype semblable qui détermine alors la trisomie 21 (4, 5). Pour la première fois est établie une relation entre génotype et phénotype.

Cette découverte française marqua la naissance de la cytogénétique humaine. Dans la foulée, les trisomies 13 et 18 furent identifiées, ainsi que le syndrome de Turner puis, avec l'amélioration des techniques de caryotype, des anomalies ne concernant qu'un bras ou une partie de chromosome, jusqu'à la description des syndromes micro-délétionnels et l'identification d'anomalies dont la taille peut être inférieure à 100 kb (pour un génome de 3 000 Mb) par puce à ADN.

La trisomie 21 reste l'anomalie chromosomique responsable de déficit intellectuel la plus fréquente à la naissance, avec approximativement une naissance sur 800 (6). Le seul facteur de risque reconnu pour les trisomies 21 libres est l'augmentation de l'âge maternel : d'environ 1/1 000 naissances à 30 ans, la fréquence est de 1/100 à 40 ans (7).

II. - CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Les patients porteurs d'une trisomie 21 présentent une symptomatologie variée atteignant tous les systèmes. Cependant, la prévalence et la sévérité de ces manifestations cliniques présentent une grande variation interindividuelle. Certains signes comme le retard mental sont observés de façon systématique, mais la présence du chromosome 21 surnuméraire constitue plutôt un facteur de risque d'apparition d'autres pathologies. Bien que l'établissement du diagnostic clinique ne pose en général pas de difficulté chez l'enfant, il peut être parfois plus délicat chez le nouveau-né.

A) Anomalies cranio-faciales et squelettiques

Les particularités physiques de la trisomie 21 ont été les premières décrites. Un signe fondamental est l'hypotonie musculaire. Constante, elle s'accompagne souvent d'une hyperlaxité ligamentaire. Il peut également exister une peau rêche et marbrée. Dès la naissance, on note un faciès caractéristique associé à une brachycéphalie : un visage rond et plat, un crâne petit et un occiput aplati. Les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors, et associées à un épicanthus interne. L'iris peut présenter des tâches de Brushfield. La nuque est courte, plate et large avec un excès de peau et les premières vertèbres cervicales présentent des malformations. La racine nasale est plate du fait de l'hypoplasie des os propres, le nez court et les narines antéversées. La bouche est petite et béante, les lèvres et la langue sont épaisses avec une protrusion fréquente. Les oreilles sont petites et rondes avec une dysplasie du conduit auditif externe (8).

Les individus porteurs d'une trisomie 21 se caractérisent également par un corps trapu, un bassin étroit, un abdomen distendu, parfois des scolioses malformatives et des malformations des membres : mains larges avec des doigts courts et présentant un pli palmaire unique ainsi

qu'une brachymésophalangie et une clinodactylie du 5^{ème} doigt ; pieds petits, larges et plats avec un écartement important des deux premiers orteils (9, 10).

B) Cognition et comportement

Le retard psychomoteur n'est pas toujours évident au cours des tout premiers mois de la vie. L'enfant se comporte normalement, et ce n'est qu'au bout du troisième ou quatrième mois que les parents sont alertés par un décalage de développement par rapport aux autres enfants, notamment au sein de la fratrie.

La déficience intellectuelle est la caractéristique majeure de la trisomie 21. La plupart des patients ont un faible quotient intellectuel (QI) allant d'un déficit modéré (QI 70) à sévère (QI 30) (11, 12), qui décroît au cours de la vie. Chez l'adulte, cela peut être dû à un vieillissement accéléré (13) et/ou à la forte prévalence de démence sénile de type Alzheimer observée dans cette population. Les anomalies cérébrales sont caractérisées par une réduction de la taille du cerveau, de la complexité et du nombre de neurones (14).

Les patients possèdent des capacités normales dans la réalisation de tâches simples, mais montrent des difficultés dès que la mémoire spatiale et la mémoire à long terme sont sollicitées. Ils ont également des difficultés dans l'acquisition de compétences nouvelles. Cependant, il existe une grande variabilité interindividuelle, aussi bien des performances cognitives que du déclin intellectuel.

Le retard dans l'apprentissage de la motricité fait partie des caractéristiques cliniques des enfants atteints et a notamment été attribué à l'hypotonie fréquente chez ces patients. Cependant, certains auteurs suggèrent plutôt l'implication d'une altération des mécanismes de contrôle de la posture (15).

Des troubles du comportement sont possibles, surtout de type adaptatif (anxiété, dépression), ainsi qu'une hyperactivité avec déficit de l'attention ; il s'agit plus rarement de troubles autistiques ou de comportements agressifs. Ce sont également des individus pouvant faire preuve d'une grande sociabilité et d'une grande affectivité (16).

C) Malformations viscérales

1) Malformations cardiaques

On observe une cardiopathie dans 40 à 60 % des cas. Les anomalies les plus fréquentes concernent les défauts de cloisonnement tels qu'une communication inter-auriculaire ou inter-ventriculaire, un défaut du septum atrio-ventriculaire, la persistance du canal artériel, ou encore une tétralogie de Fallot.

2) Anomalies gastro-intestinales

La maladie de Hirschsprung est 50 fois plus fréquente que dans la population générale, le risque de sténose duodénale étant lui 300 fois plus élevé. La trisomie 21 est également associée à d'autres malformations telles que

l'atrésie de l'œsophage, l'imperforation anale ou encore le pancréas annulaire (10).

D) Défaillance du système immunitaire

Il existe une sensibilité accrue aux infections, en particulier de la sphère oto-rhino-laryngologique et de la peau (mycoses), bien qu'aucune étude n'ait rapporté une immunodéficience sévère chez ces individus.

Cependant, il existe de nombreuses anomalies du système immunitaire affectant aussi bien la réponse humorale que la réponse à médiation cellulaire : anomalies morphologiques et fonctionnelles du thymus, taux anormalement élevés et activité fonctionnelle réduite des lymphocytes T et NK (« natural killer »), diminution du taux des lymphocytes B circulants et de l'expression de certaines cytokines (IL-2) (17). La fréquence des leucémies est 10 à 20 fois supérieure à celle de la population générale ; il s'agit surtout de leucémies aiguës myéloblastiques et en particulier de la leucémie aiguë mégacaryoblastique, dont le risque est 500 fois supérieur à celui de la population générale (18).

E) Troubles endocriniens

Il existe fréquemment un retard de croissance intra-utérin modéré, la croissance se poursuivant ensuite entre -2 et -3 déviations standard pour atteindre une taille finale moyenne d'environ 160 cm chez l'homme et 145 cm chez la femme. Certains individus présentent une hypothyroïdie ou un diabète insulino-dépendant à des fréquences 4 à 100 fois plus élevées que dans la population générale. Une surcharge pondérale est fréquemment observée, le plus souvent modérée. La puberté survient normalement, mais la ménopause tend à être avancée. La fertilité est diminuée, surtout chez l'homme, mais les données objectives sont rares.

III. - DÉPISTAGE PRÉNATAL

Dès 1972, l'association entre âge maternel et risque de trisomie 21 a été faite. C'est en 1977, avec l'établissement d'une convention entre la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés et dix laboratoires regroupés dans l'association française pour le dépistage et la prévention des maladies métaboliques et des handicaps de l'enfant (constituée en 1975), que les femmes âgées de 40 ans et plus ont commencé à bénéficier gratuitement de l'amniocentèse et du diagnostic cytogénétique des anomalies chromosomiques. En 1980, la limite d'âge est alors revue et posée à 38 ans et plus. Enfin, en 1992, le caryotype fœtal passe à la nomenclature des actes médicaux.

L'orientation vers une pratique de dépistage plutôt que de diagnostic selon l'âge maternel s'amorce dès le début des années 1980, avec l'introduction de l'échographie. La technique fait notamment l'objet d'une conférence de consensus en 1987 et d'une reconnaissance officielle des pouvoirs publics comme instrument de surveillance de la

grossesse en juillet 1990. Le recours à un diagnostic prénatal gratuit s'étend alors aux femmes ayant présenté des signes d'appel échographiques connus pour être associés à une anomalie chromosomique. Avec l'arrivée du dosage des marqueurs sériques, dès 1997, le dépistage devient plus performant et permet de limiter les actes d'amniocentèse inutiles et de classer les femmes enceintes selon une appartenance à un groupe à risque accru de trisomie 21.

Ainsi, après évaluation des différentes stratégies de dépistage envisageable, et depuis janvier 2010, le dépistage prénatal de la trisomie 21 s'effectue par le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre, associé à la mesure de la clarté nucale fœtale à l'échographie du 1^{er} trimestre et à l'âge, ou par le dosage des marqueurs du 2^{ème} trimestre combiné ou non à la mesure de la clarté nucale et à l'âge.

A) Les marqueurs sériques

Les marqueurs sériques utilisés sont l'alpha-fœto protéine (AFP), la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), la sous-unité β de l'hCG (hCG β libre), la « *pregnancy associated plasma protein-A* » (PAPP-A), et éventuellement l'estriol non conjugué. En cas de trisomie 21, on note une diminution de la PAPP-A, de l'AFP et de l'estriol, et une augmentation de l'hCG et de l'hCG β (19).

Il s'est développé un premier test, réalisé au 2^{ème} trimestre (entre 14 semaines d'aménorrhée (SA) et 17 SA + 6 jours) et associant l'âge maternel aux dosages de l'hCG (ou de l'hCG β) et de l'AFP et/ou éventuellement de l'estriol non conjugué. En cas de risque supérieur à 1/250, la vérification du caryotype fœtal est proposée au couple, par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse. L'application de ce seuil entraîne cependant un taux de faux positifs de l'ordre de 5 %, se majorant avec le temps du fait de l'augmentation de l'âge des femmes enceintes. De plus, associé à une valeur prédictive positive de l'ordre de 1/150, ce test s'est avéré être source d'un nombre exagéré d'amniocentèses et donc de perte fœtale liée au prélèvement invasif.

Dès lors, avec l'association de l'échographie fœtale et de la mesure de la clarté nucale, il s'est développé un nouveau test au 1^{er} trimestre (entre 11 et 13 SA + 6 jours), qui se fait par l'intégration de l'âge de la mère, de la mesure de la clarté nucale (Figure 1 et encadré), et du dosage de l'hCG β et la PAPP-A. Sa valeur prédictive positive est de l'ordre de 1/15 et engendre un taux de faux positifs de 3 %.

B) Le dépistage échographique : les signes d'appel

L'échographie du premier trimestre possède un rôle discriminant dans l'établissement du diagnostic en période prénatale. Le signe majeur est l'épaississement de la clarté nucale mesurée entre 11 et 14 SA (21). Sa mesure permet d'identifier correctement un fœtus atteint dans 46 à 62 % des cas (22). Des anomalies plus importantes des parties molles peuvent également être observées, telles qu'un hygroma kystique du cou ou un œdème sous-cutané diffus. L'échographie précoce permet, dans de rares cas, de

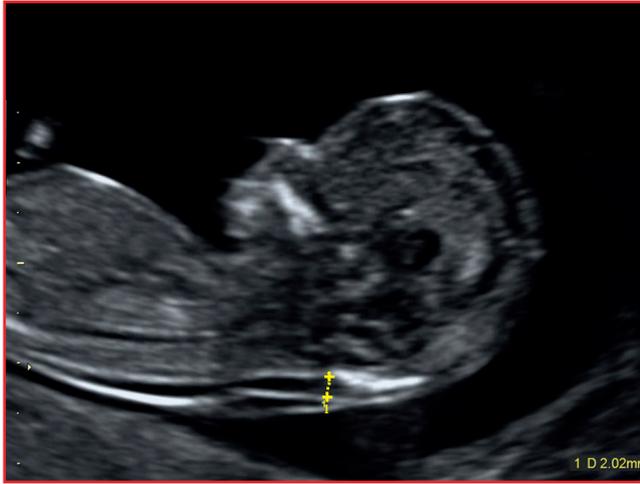


Fig. 1 - Échographie fœtale illustrant une hyperclarté nucale (Cliché : Docteur Olivier Picone).

Encadré : la clarté nucale du fœtus

La clarté nucale est une petite zone de densité liquidienne entre la peau et les plans profonds musculo-squelettiques mesurée sur l'échographie du 1^{er} trimestre (autour de 12 SA). Les critères de mesure sont précis : la mesure est faite pour des embryons ayant une longueur cranio-caudale entre 45 et 85 mm, sur coupe sagittale stricte (20).

Physiologique, la clarté nucale tend à diminuer après le 1^{er} trimestre et à rentrer dans la norme, même chez les fœtus porteurs d'une trisomie 21. Entre le 95^{ème} et le 99^{ème} percentile, la plupart des fœtus ont un caryotype normal. Plus la clarté nucale est importante, plus il existe un risque que le fœtus ait une pathologie (anomalie chromosomique dont la trisomie 21, mais aussi syndrome malformatif voire infection). Pour les clartés nucales supérieures à 3,5 mm à 12 SA (99^{ème} percentile), le caryotype est d'emblée proposé.

retrouver des anomalies cardiaques très évocatrices d'anomalies chromosomiques à ce stade de la grossesse, en particulier de la trisomie 21.

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 (voir ci-dessous), 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^{ème} doigt).

Néanmoins, un certain nombre d'enfants porteurs d'une trisomie 21 naissent au terme de grossesses sans particularités échographiques.

C) Le dépistage prénatal non-invasif sur sang maternel

Depuis la fin des années 1990, de nouvelles perspectives ont émergé concernant le dépistage des aneuploïdies et tout particulièrement de la trisomie 21. En 1997, Lo *et al.* (23) ont été les premiers à rapporter l'existence d'une fraction d'ADN fœtal libre provenant de l'apoptose des cellules trophoblastiques, dans le plasma de femmes enceintes. Cette étude initiale et bien d'autres par la suite, ont permis d'établir que la fraction d'ADN fœtal oscille entre 10 et 20 % (24), et est détectable dès 4 SA. Ces fragments ont une taille avoisinant les 150 paires de base et représentent le génome fœtal dans sa totalité. L'ADN fœtal a une demi-vie relativement courte, le rendant très rapi-

dement indétectable après la naissance et éliminant ainsi toute contamination possible par une grossesse précédente. Dès lors, l'introduction de la détection de l'ADN fœtal comme principe de test de dépistage, voire même de diagnostic prénatal, est entrée en ligne de compte.

L'étude de l'ADN fœtal libre circulant dans le plasma maternel s'est révélée être une approche efficace, puisqu'elle a conduit à la mise au point de tests de dépistage dont la plupart sont proposés aux patientes aux États-Unis et dans certains pays d'Europe dont la France. Ce test est basé sur l'identification d'un excès de molécules dérivant du chromosome 21 en trisomie. Ceci a été possible grâce au développement du séquençage de nouvelle génération (*next-generation sequencing*, NGS), qui permet la détection des trisomies (trisomies 21, 13 et 18), mais aussi celle des aneuploïdies gonosomiques et d'autres syndromes cytogénétiques, et donne même accès au génome fœtal entier (25).

Bien que cette approche fasse preuve d'une sensibilité et d'une spécificité proches de 100 % sur les séries publiées, un certain nombre d'obstacles existent pour son utilisation en population générale. La première difficulté tient à la lourdeur de la technologie employée, qui engendre un délai d'au moins une semaine pour obtenir un résultat et qui semble donc peu compatible avec l'objectif à terme d'offrir ce test à toutes les femmes enceintes. Le deuxième argument, qui est directement lié au premier, est celui du coût du test. Actuellement autour de 800 € et entièrement à la charge de la patiente, il apparaît totalement en inadéquation avec l'objectif d'un dépistage/diagnostic de masse. S'il est évident que les prix diminueront dans les années à venir, il est tout aussi certain que cette réduction permettra difficilement d'atteindre des valeurs compatibles avec les moyens alloués au dépistage des anomalies chromosomiques. Le dernier argument tient aux problèmes éthiques que pose une technologie susceptible de donner rapidement accès à une analyse complète du génome fœtal, avec toutes les difficultés d'interprétation des nombreux variants génétiques mis en évidence.

D'autres approches ont donc été développées et sont actuellement en cours d'évaluation, afin d'offrir une approche ciblée sur les anomalies les plus fréquentes. Une de ces approches est la PCR digitale (dPCR), une technique qui autorise la réalisation de plusieurs milliers de réactions indépendantes dans un même tube, pour identifier le petit excès de molécules provenant du chromosome en trisomie, et ce, de façon précise et reproductible. Les résultats préliminaires ont montré la faisabilité technique de cette approche, puisque le temps nécessaire à la réalisation du test est de moins de 8 heures pour un coût estimé entre 50 et 100 € par échantillon en fonction du nombre de puits nécessaire par échantillon. D'autres approches existent. Une première approche est basée sur l'utilisation de l'ARN placentaire, spécifiquement foetal. Une autre approche – la seule validée à ce jour sur une série de patientes – est basée sur l'identification de la fraction d'ADN foetal libre à partir de marqueurs épigénétiques comme la méthylation de l'ADN. Enfin, une dernière approche consiste à repérer des allèles foetaux absents du génome maternel et de les quantifier en utilisant des puces à ADN de type « SNP arrays » (*Single Nucleotide Polymorphism arrays*).

Au final, le dépistage utilisant le NGS n'est pas encore disponible à grande échelle et est entièrement à la charge de la femme enceinte, mais certains centres le proposent déjà. Un vaste projet est actuellement en cours pour évaluer la faisabilité de sa mise en place à l'échelle nationale et préciser ses indications. De nombreuses études sont également menées afin d'étendre ses possibilités de dépistage, le rendant très prometteur pour un futur proche. Cependant, il faut garder à l'esprit que cette technique reste à l'heure actuelle un test de dépistage et ne remplace pas le diagnostic de certitude par voie invasive.

IV. - DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Bien qu'un certain nombre de signes puissent être évocateurs, le diagnostic est cytogénétique. Le caryotype foetal est établi à partir d'un prélèvement de trophoblaste ou de liquide amniotique, moins fréquemment de sang foetal.

L'analyse d'une biopsie de trophoblaste est réalisée en deux temps. L'examen dit « direct » permet l'obtention d'un résultat rapide, en 24 à 48 heures. De résolution limitée, cette première analyse possède avant tout une fonction de « comptage » et permet ainsi l'identification rapide d'une trisomie 21 (**Figures 2 et 3**). L'analyse finale se fait après une étape de culture d'une durée moyenne de 15 à 21 jours. La résolution est alors bien meilleure.

Concernant les prélèvements de liquide amniotique, le diagnostic est porté le plus souvent grâce aux techniques dites de diagnostic rapide que sont l'hybridation *in situ* fluorescente (*fluorescent in situ hybridization*, FISH) sur noyaux interphasiques (**Figure 4**) et la PCR quantitative, plus rarement pour cette dernière et selon les pratiques propres à chaque laboratoire. Ces techniques permettent un diagnostic en 24 à 72 heures, qui nécessite cependant une confirmation par réalisation du caryotype après culture cellulaire.

V. - MÉCANISMES RESPONSABLES

Du point de vue cytogénétique, la trisomie 21 ne représente pas une seule entité mais plusieurs, selon le mécanisme à l'origine de la présence du chromosome 21 surnuméraire.

Dans environ 92 % des cas, il s'agit d'une trisomie 21 libre (47,XX,+21 ou 47,XY,+21) (**Figure 3**) et homogène,

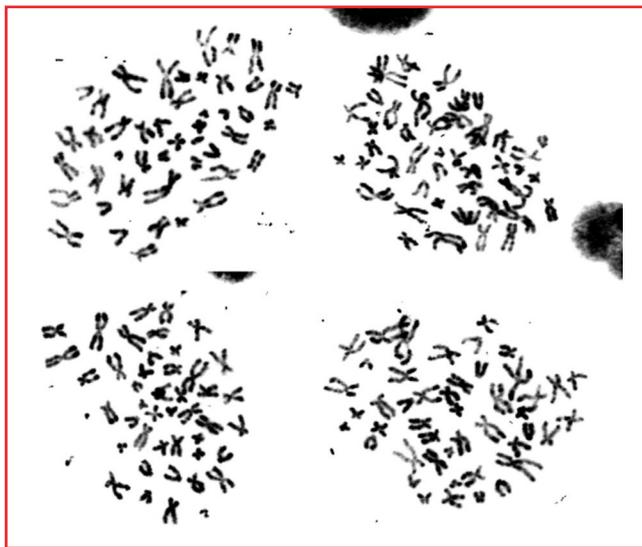


Fig. 2 - Métaphases obtenues par l'examen direct du trophoblaste.

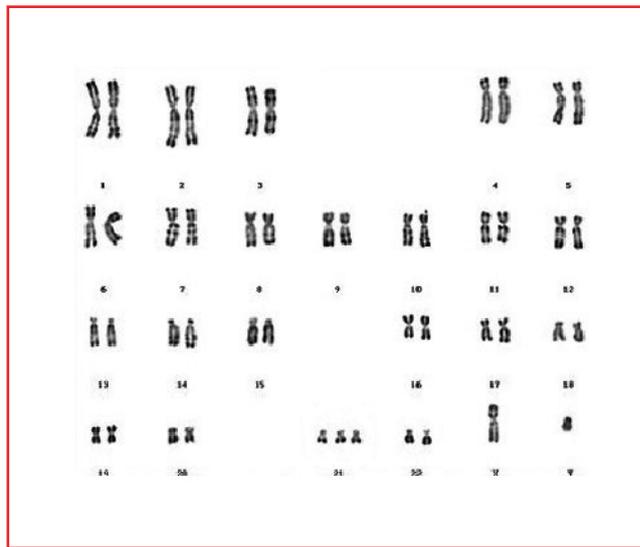


Fig. 3 - Caryotype masculin par examen direct du trophoblaste, montrant une trisomie 21 libre.

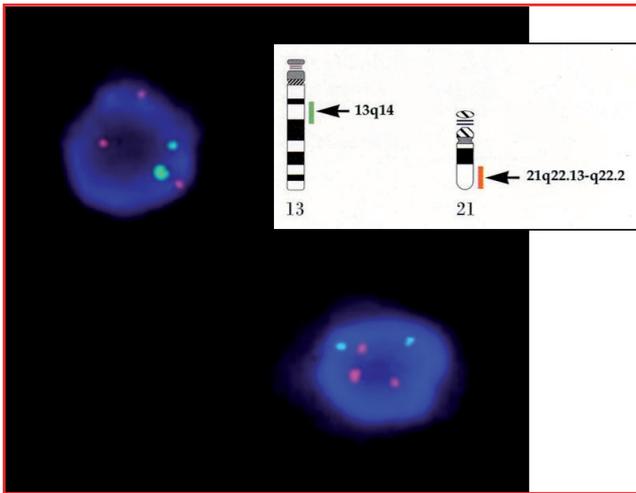


Fig. 4 - Analyse FISH sur noyaux interphasiques montrant la présence de trois chromosomes 21. Les chromosomes 21 sont marqués en rouge (sonde région 21q22.13-q22.2) et les chromosomes 13 en vert (sonde région 13q14).

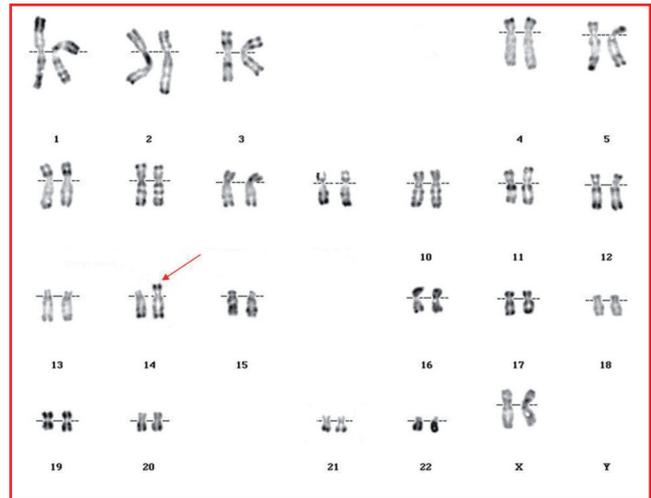


Fig. 5 - Caryotype féminin (bandes R) montrant une trisomie 21 par translocation (14;21).

c'est-à-dire présente dans l'ensemble des cellules analysées. Le caryotype comporte donc 47 chromosomes avec trois chromosomes 21 indépendants. Il s'agit dans 95 % des cas d'une erreur survenue lors de la méiose féminine, majoritairement la méiose I (26).

Plus rarement (environ 2 % des cas), il existe une trisomie 21 en mosaïque : deux populations cellulaires sont présentes à des proportions variables selon les tissus, l'une comportant 47 chromosomes avec un chromosome 21 surnuméraire, et l'autre 46 chromosomes. Cette forme est le plus souvent due à une erreur survenue lors des premières divisions mitotiques de l'embryon (soit par non disjonction des chromosomes 21 chez un embryon initialement normal avec 46 chromosomes, soit par perte d'un chromosome 21 chez un embryon initialement trisomique). Il est important de souligner l'incertitude pronostique qui accompagne le diagnostic de cette forme particulière, liée à l'impossibilité de connaître la localisation des cellules trisomiques dans l'organisme. Le pronostic reste donc très réservé, avec un phénotype dont la sévérité est imprévisible.

Enfin, dans 5 à 6 % des cas, on observe une trisomie 21 par translocation.

Il s'agit le plus souvent d'une translocation robertsonienne (95 % des cas) :

- La translocation peut impliquer un grand acrocentrique (chromosomes 13, 14, 15) et le chromosome 21 (60 %) ; dans 2/3 des cas, il s'agit d'une translocation (14;21) (Figure 5), 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 (27).
- 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 événement 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, la moitié étant d'origine paternelle, l'autre moitié d'origine maternelle.

Exceptionnellement (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 d'une aneusomie de recombinaison d'une inversion du 21 présente chez un des parents. La survenue peut également être *de novo*.

VI. - RISQUE DE RÉCURRENCE ET CONSEIL GÉNÉTIQUE

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 (Figure 6).

Concernant la trisomie 21 libre et homogène, le risque de récurrence constaté est de 2 % (28, 29). En cas de trisomie 21 en mosaïque, le risque de récurrence théorique semble également accru. Différentes hypothèses ont été formulées dans le but d'expliquer cette augmentation du risque de récurrence : la « malchance », l'âge maternel associé à un vieillissement ovocytaire précoce et à un contrôle moins efficace de la ségrégation chromosomique, l'existence d'une mosaïque germinale à laquelle s'associe un risque accru d'homotrisme, et enfin l'existence chez certaines femmes d'une prédisposition à la non disjonction chromosomique associée à un risque accru d'hétérodisomie.

Dans ces deux cas de figure, il est dès lors justifié de proposer un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures sans attendre le résultat du dosage des marqueurs sériques maternels du premier trimestre.

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 %.

Si la translocation est héritée, le risque théorique dépend alors du parent porteur : il se situe autour de 10 % s'il s'agit de la mère, et autour de 3 % s'il s'agit du père (en raison d'une diminution de la fertilité masculine). Dans le très rare 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 le don de gamètes ou l'adoption. 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 (ainsi que les chromosomes 6, 7 et 11) 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. Une transmission de deux chromosomes soumis à empreinte du même parent peut être responsable d'anomalies du développement, voire de

déficience intellectuelle. Ce type de transmission peut avoir lieu, par exemple, lorsqu'un embryon « corrige » une trisomie 14 survenue après avoir reçu d'un parent porteur d'une translocation (14;21), un gamète déséquilibré comportant la translocation et un chromosome 14 seul, et de l'autre parent un gamète comportant un chromosome 14. Si la correction supprime le chromosome 14 issu du gamète du parent sans translocation, 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.

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 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 (chromosomes soumis à empreinte : 6, 7, 11, 14 et 15).

En présence d'une translocation héritée, le conseil génétique doit informer de l'obligation de transmettre ce renseignement aux apparentés (décret n°2013-527 du 20 juin 2013), afin d'effectuer une étude familiale, notamment chez les individus en âge de procréer, et de leur proposer, le cas échéant, une prise en charge adaptée.

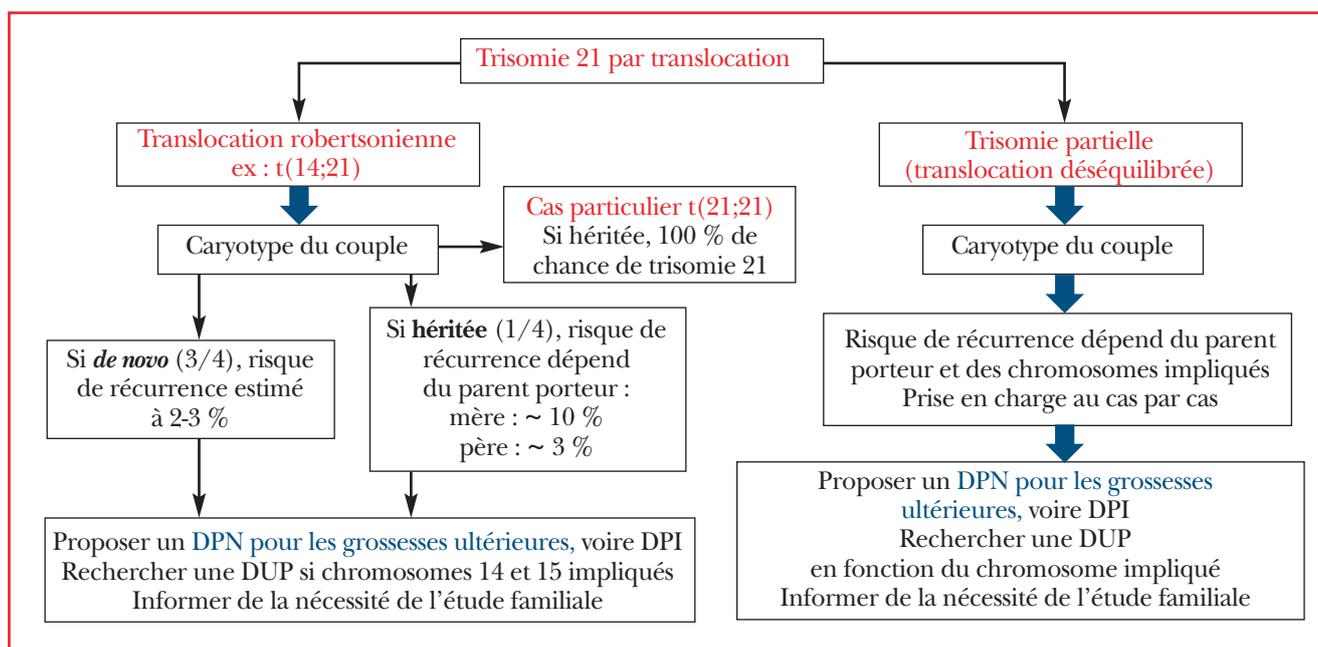


Fig. 6 - Arbre décisionnel du conseil génétique en cas de trisomie 21 par translocation.

DPN : diagnostic prénatal ; DPI : diagnostic préimplantatoire ; DUP : disomie uniparentale.

VII. - CONCLUSION

Plus de cinquante ans après la découverte étiologique du syndrome de Down, la trisomie 21 demeure au cœur des préoccupations scientifiques et reste un modèle d'étude des pathologies chromosomiques.

La réalisation du caryotype est l'examen indispensable pour asseoir le diagnostic, mais aussi pour établir le conseil génétique. En effet, bien que la forme la plus connue et la plus commune soit la trisomie 21 libre, le conseil génétique est modifié en cas de l'implication d'une translocation.

Le diagnostic est établi dans la grande majorité des cas en période anténatale à partir de prélèvements fœtaux (biopsie de trophoblaste, amniocentèse ou ponction de sang fœtal), et ce, dès le premier trimestre de la grossesse suite à la réalisation du dépistage combiné (dosage de marqueurs sériques et mesure de la clarté nucale). L'arrivée imminente du dépistage non invasif sur sang maternel accessible à grande échelle, promet de limiter les gestes invasifs inutiles et de révolutionner le dépistage de la trisomie 21, mais aussi de nombreuses autres pathologies chromosomiques, voire génétiques.

De même, l'arrivée des nouvelles technologies améliore sans cesse notre compréhension de la physiopathologie du déséquilibre chromosomique lié à la trisomie 21. L'étude d'individus porteurs de translocations déséquilibrées impliquant une partie seulement du chromosome 21 a permis de mettre en évidence une région critique (comprenant la bande 21q22) responsable de la majorité des signes cliniques : la région DSCR (*Down syndrome critical region*) (30, 31). Cependant, les dernières publications

montrent que, bien que la région DSCR soit nécessaire à l'apparition des signes, d'autres régions ont aussi leur importance (32). Ainsi, l'hypothèse qui fait actuellement le plus l'unanimité est celle d'une dérégulation globale du génome à l'origine des manifestations cliniques de la trisomie 21.

Les modèles murins jouent, pour leur part, un rôle majeur dans l'étude de la pathogénie de la trisomie 21, ainsi que pour le développement de thérapeutiques ciblées. Une publication récente a notamment montré, dans un modèle murin de trisomie 21 partielle (souris Ts65Dn), l'efficacité d'un traitement des souris nouvellement nées par agonistes de la voie « Sonic hedgehog » (protéine majeure du développement embryonnaire, notamment cérébral). L'équipe de recherche a constaté une morphologie cérébrale normale, une amélioration des performances et du comportement chez les souris traitées (33). Ces résultats encourageants représentent l'espoir d'une intervention de ce type chez l'homme, afin d'améliorer les fonctions cognitives des patients porteurs d'une trisomie 21.

Enfin, une des dernières études parues ouvre la voie d'une éventuelle guérison par inactivation artificielle d'un chromosome 21, sur le modèle de l'inactivation du chromosome X, dans une lignée de cellules souches pluripotentes trisomiques (34). Cette prouesse constitue une première étape dans le développement d'une possible « thérapie chromosomique ». Ainsi, les progrès continus des travaux menés sur la trisomie 21 pourraient bénéficier non seulement aux individus porteurs de cette anomalie, mais également ouvrir des perspectives thérapeutiques pour d'autres pathologies chromosomiques.

Conflit d'intérêt : aucun.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Esquirol JED. Traité des maladies mentales considérées sous le rapport médical, hygiénique et médico-légal. Baillière, Paris, 1838.
- (2) Seguin E. Traitement moral, hygiène et éducation des idiots. Baillière, Paris, 1846.
- (3) Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hospital reports* 1866 ; **3** (3) : 259-62.
- (4) Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *CR Acad. des Sciences* 1959a ; **248** : 1721-2.
- (5) Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Les chromosomes humains en culture de tissus. *CR Acad. des Sciences* 1959b ; **248** : 602-3.
- (6) Collins VR, Muggli EE, Riley M, Palma S, Halliday JL. Is Down syndrome a disappearing birth defect? *J Pediatr* 2008 ; **152** : 20-4, 24.e1.
- (7) Mikkelsen M, Stene J. The effect of maternal age on the incidence of Down's syndrome. *Humangenetik* 1972 ; **16** : 141-6.
- (8) de Grouchy J, Turleau C. Atlas des maladies chromosomiques (deuxième édition). Paris 6ème ; *Expansion Scientifique Française*, 1982.
- (9) Roubertoux PL, Kerdelhué B. Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. *Behav Genet* 2006 ; **36** : 346-54.
- (10) Delabar JM, Aflalo-Rattenbac R, Créau N. Developmental defects in trisomy 21 and mouse models. *ScientificWorldJournal* 2006 ; **6** : 1945-64.
- (11) Vicari S. Memory development and intellectual disabilities. *Acta Paediatr Suppl* 2004 ; **93** : 60-3.
- (12) Vicari S. Motor development and neuropsychological patterns in persons with Down syndrome. *Behav Genet* 2006 ; **36** : 355-64.
- (13) Bush A, Beail N. Risk factors for dementia in people with down syndrome: issues in assessment and diagnosis. *Am J Ment Retard* 2004 ; **109** : 83-97.
- (14) Epstein CJ, Korenberg JR, Annerén G, Antonarakis SE, Aymé S, Courchesne E, Epstein LB, Fowler A, Groner Y, Huret JL, et al. Protocols to establish genotype-phenotype correlations in Down syndrome. *Am J Hum Genet* 1991 ; **49** : 207-35.
- (15) Shumway-Cook A, Woollacott MH. Dynamics of postural control in the child with Down syndrome. *Phys Ther* 1985 ; **65** : 1315-22.
- (16) Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003 ; **361** : 1281-9.
- (17) Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: a review. *Am J Med Genet Suppl* 1990 ; **7** : 204-12.
- (18) Seewald L, Taub JW, Maloney KW, McCabe ER. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Mol Genet Metab* 2012 ; **107** : 25-30.
- (19) Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 ; **13** : 231-7.
- (20) Grangé G, Bary F. Guide pratique de l'échographie obstétricale et gynécologique. Hors Collection. Elsevier Masson, Paris, 2012.
- (21) Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaides KH. Sonographic markers of fetal aneuploidy – a review. *Placenta* 2003 ; **2** : S88-S98.
- (22) Stewart TL, Malone FD. First trimester screening for aneuploidy: nuchal translucency sonography. Elsevier. *Seminars in perinatology A* 1999 ; **23** : 369-81.
- (23) Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997 Aug 16 ; **350** : 485-7.
- (24) Lun FM, Chiu RW, Allen Chan KC, Yeung Leung T, Kin Lau T, Dennis Lo YM. Microfluidics digital PCR reveals a higher than expected fraction of fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem* 2008 Oct ; **54** : 1664-72.
- (25) Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 Jul ; **42** : 15-33.
- (26) Antonarakis SE. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down Syndrome Collaborative Group. *N Engl J Med* 1991 ; **324** : 872-6.
- (27) Petersen MB, Adelsberger PA, Schinzel AA, Binkert F, Hinkel GK, Antonarakis SE. 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** : 529-36.
- (28) Rapport de l'Agence de Biomédecine, Diagnostic prénatal, 2011.
- (29) De Souza E, Halliday J, Chan A, Bower C, Morris JK. Recurrence risks for trisomies 13, 18, and 21. *Am J Med Genet A* 2009 ; **149A** : 2716-22.
- (30) Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, Chettouh Z, Blouin JL, Prieur M, Noel B, Sinet PM. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *Eur J Hum Genet* 1993 ; **1** : 114-24.
- (31) Korenberg JR, Chen XN, Schipper R, Sun Z, Gonsky R, Gerwehr S, Carpenter N, Daumer C, Dignan P, Distèche C. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *PNAS* 1994 ; **91** : 4997-5001.
- (32) Olson LE, Richtsmeier JT, Leszl J, Reeves RH. A chromosome 21 critical region does not cause specific Down syndrome phenotypes. *Science* 2004 ; **306** : 687-90.
- (33) Das I, Park JM, Shin JH, Jeon SK, Lorenzi H, Linden DJ, Worley PF, Reeves RH. Hedgehog agonist therapy corrects structural and cognitive deficits in a Down syndrome mouse model. *Sci Transl Med* 2013 ; **5** : 201ra120.
- (34) Jiang J, Jing Y, Cost GJ, Chiang J-C, Kolpa HJ, Cotton AM, Carone DM, Carone BR, Shivak DA, Guschin DY, Pearl JR, Rebar EJ, Byron M, Gregory PD, Brown CJ, Urnov FD, Hall LL, Lawrence JB. Translating dosage compensation to trisomy 21. *Nature* 2013 ; **500** : 10.1038/nature12394.