

**Manifestations clinique et cytogénétique du syndrome de Down chez les enfants reçus au
laboratoire de cytogénétique de la FSS de Cotonou, Bénin**
**Clinical and cytogenetic manifestations in children at genetics Lab of medical school
Cotonou,-Benin**

Azonbakin S¹, Yakoubou A², Olatounde M², Adjagba M¹, Alao MJ², Lalèye A¹.

1- Laboratoire d'Histologie-Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et Génétique Médicale. Faculté des Sciences de la Santé, Cotonou, Bénin

2- Service de Pédiatrie, CHU de la Mère et l'Enfant –Lagune, Cotonou Bénin

Auteur correspondant : Dr AZONBAKIN Simon, Maître de Conférences Agrégé en Histologie-Embryologie-Cytogénétique, 01 BP 188, FSS, Cotonou, Tel : 97 13 00 61, E-mail : azandeg@yahoo.fr

RESUME

Introduction : La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans l'espèce humaine. Malgré qu'elle soit bien connue, ses caractéristiques cliniques et cytogénétiques dans certains pays restent peu étudiées. L'objectif de ce travail était d'étudier les formes cytogénétiques et les manifestations cliniques du syndrome de Down à Cotonou. **Méthodes :** Il s'agissait d'une étude transversale et descriptive qui a porté sur les personnes suspectes de syndrome de Down et ayant réalisé un caryotype au laboratoire de Cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou. Les données avaient été collectées sur les manifestations cliniques et cytogénétiques. **Résultats :** Sur un total de 83 personnes ayant réalisé un caryotype dans le laboratoire de cytogénétique de la FSS pour suspicion d'un syndrome de Down, 45 enfants (54,2%) portaient une trisomie 21 et 24 avaient accepté de participer à l'étude. Il y avait une prédominance féminine avec l'âge des enfants variant entre 3 à 60 mois. Les manifestations phénotypiques retrouvées étaient principalement faites d'hypertélorisme (n=24), de fentes palpébrales obliques en haut et en dehors (n=21), de protrusion linguale (19). Pour ce qui concerne l'aspect génotypique, la trisomie 21 était libre et homogène (n=20), associée à une inversion du chromosome 9 (n=2), en mosaïque (n=1) et par translocation (n=1). La moitié des enfants était suivi régulièrement en pédiatrie. **Conclusion :** Il est donc nécessaire d'améliorer le dépistage des enfants porteurs du syndrome de Down et de mettre en place un programme de suivi adapté.

Mots clés : Trisomie 21, syndrome de Down, cytogénétique, Cotonou

SUMMARY

Introduction: Trisomy 21 is the most common chromosomal abnormality in humans. Although it is well known, its clinical and cytogenetic characteristics in certain countries remain little studied. The objective of this work was to study the cytogenetic forms and clinical manifestations of Down syndrome in Cotonou. **Methods:** It was a cross sectional survey conducted on patients that were received for karyotypes at the cytogenetics lab of the medical school of Cotonou. Data were collected upon clinical and cytogenetic presentations. **Results:** A total of 83 patients had a karyotype. A trisomy 21 was seen on 45 of them (54.2%) and 24 patients had accepted to be included in the study. A female predominance was found with the age of the children varying between 3 to 60 months. The main phenotypic manifestations found were hypertelorism (n=24), eyelid fissures oblique upwards and outwards (21) and lingual protrusion (19). Regarding the genotypic aspect, we found: homogeneous free form (n=20), associated with an inversion of chromosome 9 (n=2), mosaic form (n=1) and by translocation (n=1). **Conclusion:** Half of the children were regularly followed by paediatricians. It is therefore necessary to improve the screening of children with Down syndrome and to implement a suitable monitoring program.

Keywords: Trisomy 21, Down syndrome, cytogenetics, Cotonou

INTRODUCTION

La trisomie 21 (T21) est l'anomalie chromosomique congénitale la plus fréquente dans l'espèce humaine [1]. Elle est due à la présence d'un chromosome surnuméraire pour la 21^{ème}

paire chromosomique. Elle est responsable au plan clinique du syndrome de Down qui comporte quatre groupes de symptômes que sont : une hypotonie, une dysmorphie faciale, un re-

tard mental avec ou sans malformations viscérales [2]. L'incidence du syndrome de Down varie entre 1/600 et 1/700 naissances vivantes, avec un sex-ratio de 1,50 [3]. Au Bénin les données épidémiologiques sont rares. Des incidences de 1/865 naissances vivantes et de 1,33/1000 naissances vivantes avaient été rapportées au Nigéria et en Afrique du Sud [1–3]. En l'an 2008 prenant en compte le risque d'incidence dans la population générale qui était autour de 1/700 naissances et le taux brut de natalité qui était de 42‰ pour une population de 8 000 000 d'habitants, le nombre attendu d'enfants porteurs de syndrome de Down au Bénin devait avoisiner 500 [4]. Malgré qu'elle soit bien connue, ses caractéristiques cliniques et cytogénétiques dans certains pays restent peu étudiées. La déficience intellectuelle est une caractéristique observée dans tous les cas de syndrome de Down ; il s'y associe un syndrome dysmorphique très caractéristique une hypotonie musculaire assez fréquente et des atteintes viscérales [4]. Toutefois, l'expression phénotypique de cette anomalie génétique peut-être variable d'un individu à l'autre. Cette expression phénotypique peut être influencée par la formule cytogénétique et la connaissance de celle-ci est un élément à prendre en compte dans le suivi de l'enfant porteur de syndrome de Down. Cette étude a été initiée pour déterminer les formes cytogénétiques et les manifestations physiques du syndrome de Down dans le laboratoire d'Histologie, Biologie de la Reproduction cytogénétique et Génétique Médicale de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou en 2021 et 2022.

METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive conduite sur une période de 14 mois allant du 1^{er} juillet 2021 au 1^{er} septembre 2022. La population d'étude était constituée des enfants diagnostiqués porteurs de syndrome de Down au laboratoire d'Histologie, biologie de la reproduction, cytogénétique et génétique médicale de la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) de Cotonou. Etaient inclus tous les enfants ayant réalisé un caryotype concluant à une trisomie 21 durant la période d'étude et dont les parents étaient consentants pour participer à l'étude. Les variables étudiées étaient le genre,

l'âge au diagnostic et au moment de l'entretien, l'âge des parents à la conception, le rang dans la fratrie, la forme cytogénétique retrouvée, le déroulement du suivi depuis le diagnostic. Les patients inclus ont été identifiés et recensés à l'aide du registre du laboratoire et les données étaient collectées à l'aide d'une fiche d'enquête par entretien avec les parents suivi d'un examen médical des enfants au CHU de la Mère et de l'Enfant Lagune de Cotonou. Elles ont été paramétrées et saisies via l'application Kobo

Collect avec les outils KoboToolbox. Le Logiciel SPSS25 a été utilisé pour l'analyse des données.

RESULTATS

Sur 170 demandes de caryotype reçues au laboratoire de cytogénétique au cours de la période d'étude, la recherche de trisomie 21 concernait 83 ; et 45 patients avaient un caryotype de trisomie 21 confirmé. Toutefois seuls 24 enfants avaient été inclus dans l'étude. Le principal motif de non inclusion était le non consentement des parents (n= 16) et le décès (n= 5). La majorité des enfants étaient de sexe féminin (n = 15) avec un sex-ratio était de 0,61. L'âge des enfants au moment du diagnostic variait de dix jours à trente-six mois et la tranche d'âge la plus représentée était celle de trois à six mois (n= 10). L'âge des mères à la conception pour les enfants trisomiques était compris entre 21 à 47 ans avec une moyenne de 33,12 ans. Les mères âgées de plus de 35 ans étaient plus nombreuses (n=13) (Figure 1).

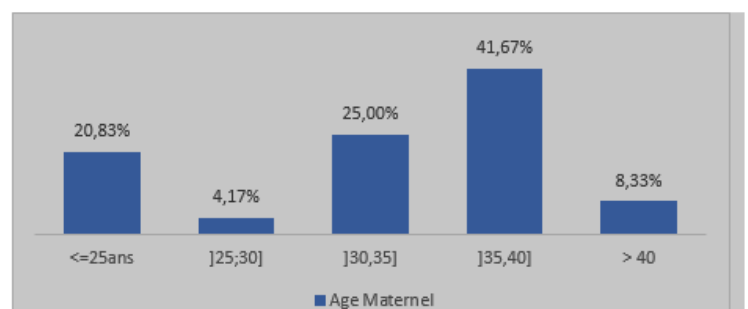


Figure 1 : Age maternel à la conception

Les signes dysmorphiques les plus retrouvés étaient l'hypertélorisme (n=24), le cou court (n=23), les oreilles bas insérées ou mal ourlées (n=23), l'épicanthus (n=22), la bradydactylie (n=22), les fentes palpébrales obliques en haut et en dehors (n=21) et la micrognathie (n=20)

comme présentée sur la figure 2 et dans le tableau I.



Figure 2 : Nourrisson porteur de syndrome de Down avec hypertélorisme et obliquité des fentes palpébrales.

Tableau I : Principaux signes dysmorphiques retrouvés chez les enfants

Signes dysmorphiques	Effectif (N=24)
Hypertélorisme	24
Oreilles bas insérées ou mal ourlées	23
Cou court	23
Épicanthus	22
Mains petites et trapues, avec des doigts courts	22
Fentes palpébrales obliquent en haut et vers l'extérieur	21
Micrognathie	20
Philtrum large	19
Protrusion linguale	19
Pli palmaire transverse unique	16
Hernie ombilicale	14
Retard staturo-pondéral	13
Ecart entre le 1 ^{er} et le 2 ^e orteil	9
Pied plat	6
Anomalies dentaires	5
Strabisme	5
Pied bot	2

Les formes cytogénétiques retrouvées étaient la trisomie 21 libre [(n=22) , (figure. 3)], trisomie 21 en mosaïque (n=1) et trisomie 21 par isochromosome 21 [(n=22) ; figure. 4] comme indiqué dans le tableau II.



Figure 3 : Trisomie 21 libre homogène

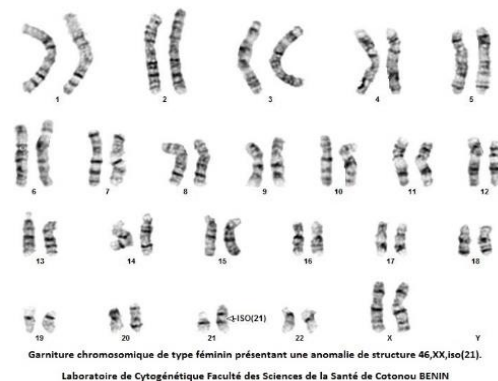


Figure 4 : Trisomie 21 associée à un isochromosome du chromosome 21

Tableau II : Principales formes cytogénétiques retrouvées

Formes cytogénétiques	Effectif (N=24)
Trisomie 21 libre homogène associée à une inversion du chromosome 9	2
Isolée	20
Trisomie 21 en mosaïque	1
Trisomie par translocation	1
Total	24

Seuls 12 enfants avaient bénéficié d'un suivi régulier en pédiatrie et 23 parents avaient déclaré n'avoir pas bénéficié de conseil génétique.

DISCUSSION

Depuis sa 1^{ère} description en 1959, les connaissances sur la T21 ont beaucoup progressé. La prise en charge a également évolué et les patients atteints de syndrome de Down peuvent

avoir une vie aussi normale que possible malgré leur terrain. Toutefois, avec le dépistage prénatal et les interruptions médicales de grossesse, l'incidence du syndrome de Down est passée à 1/2000 naissances en moyenne dans

les pays développés [5, 6]. Dans cette étude la prédominance était féminine avec une sexe-ratio de 0,61 ; ceci concorde avec les résultats d'une étude réalisée au Togo en 2015[7]. Cette prédominance féminine ne concorde pas avec la plupart des données de la littérature et certains auteurs ont rapporté une prédominance masculine [8, 9]. Mais cette fréquence féminine élevée peut s'expliquer par la taille de l'échantillon, mais surtout par le grand nombre de patient non inclus (n=10) à cause du refus des parents de participer à l'étude. Le morphotype du syndrome de Down est très particulier et apparait dès la naissance. Ceci fait que le diagnostic est généralement posé très tôt pendant l'enfance. La tranche d'âge moyenne au diagnostic du syndrome de Down était comprise entre six et vingt-quatre mois. Dans cette présente étude l'âge moyen des patients était de 17,54 mois. Cet âge est assez proche de celui rapporté en Inde en retrouvant en 2014 où il était de 19 mois, mais il est supérieur à celui retrouvé au Bénin en 2010 et en Malaisie en 2007 avec un âge moyen de 12 mois et de 11 mois respectivement [4, 10]. A l'opposé l'âge moyen dans cette étude est bien inférieur à celui noté dans deux études respectivement au Maroc (5,19 ans) et en Algérie (5,17 ans) [9, 11]. L'âge moyen des mères des enfants porteurs du syndrome de Down était de 33 ans. C'est aussi ce que rapportait l'étude réalisée en Malaisie en 2007 [10]. Cet âge varie selon les études entre 27 ans et 36 ans, mais également selon la période d'étude comme en témoigne la différence avec l'étude réalisée au Bénin en 2010 [4, 12]. Le principal facteur associé était l'âge maternel supérieur à 35 ans. Treize enfants sur les vingt-quatre avaient des mères âgées de 35 ans. Ce résultat va dans le même sens que les données de la littérature [6]. Différentes formes cytogénétiques ont été décrites dans la présente étude : Il avait les trois grandes formes décrites dans la littérature, mais aussi deux cas de trisomie 21 libre homogène associées à une inversion du chromosome 9. La majorité des enfants souffrait de la Trisomie 21 libre homogène. Cette fréquence de la forme libre et homogène est quasi identique aux données de littérature [13]. Le syndrome de Down peut être associé à d'autres anomalies chromosomiques : il est classiquement dé-

crit des associations avec un syndrome de Klinefelter ou de Turner. Dans cette étude nous avons une association trisomie 21 et inversion du chromosome 9. Cette association est très peu décrite dans la littérature même si les cas isolés d'inversion du chromosome 9 sont de plus en plus décrits avec une symptomatologie assez fournie [14]. Les formes cytogénétiques du syndrome de Down doivent toujours être déterminées. Il en découle l'indication du conseil génétique [6] et vu le risque de récurrence dans certaines formes, l'impératif du conseil génétique est encore plus pressant [6]. Sur le plan clinique, il y avait des signes constants et d'autres inconstants [11]. Ces résultats sont déjà rapportés dans d'autres études [5, 6, 9]. Aucun des enfants n'a entièrement réalisé le bilan annuel complet bien que certains avaient un suivi régulier en pédiatrie. Sur le plan paraclinique, sept enfants sur les 24 ont réalisé une échographie cardiaque non pas dans le cadre d'un bilan systématique, mais devant la présence d'un souffle à l'auscultation ou lors d'une hospitalisation. Un seul des 24 enfants avait un suivi en kinésithérapie. Ce faible taux de suivi correct pourrait s'expliquer par l'absence de protocole clair de suivi et de prise en charge d'enfants porteurs de syndrome de Down, mais surtout par l'absence de l'assurance maladie pour les enfants en général. Les parents d'enfants porteurs de syndrome de Down étaient dans l'obligation d'assurer financièrement eux-mêmes l'entièreté des soins de leurs enfants. Lorsque la trisomie 21 est libre, le risque de récurrence est de 1% jusqu'à 40 ans et après est fonction de l'âge maternel pour une nouvelle grossesse alors qu'il peut devenir plus important en cas de translocation [13]. Le conseil génétique pourrait conduire en attendant l'adoption d'une politique nationale de dépistage des aneuploïdies, à un diagnostic anténatal sur la base des arguments échographiques, sériques, cytogénétiques voire moléculaires ; ce qui pourrait conduire à une interruption médicale de la grossesse en fonction du choix éclairé des parents avec [15].

CONCLUSION

Le syndrome de Down était présent dans la population d'étude majoritairement avec une trisomie 21 dans sa forme libre et homogène. La majorité des mères des enfants suivis étaient

âgée de plus de 35 ans. Il n'y avait pas un suivi systématique régulier. La poursuite de cette étude sur plusieurs années avec un effectif plus grand pourra permettre d'établir une corrélation entre les formes génotypiques et les caractéristiques phénotypiques pour une prise en charge plus adaptée.

REFERENCES

- 1- Adeyokunnu AA. The incidence of Down's syndrome in Nigeria. *J. Med. Genet.* 1982; 19 : 277–279 .
- 2- Delport SD, Christianson AL, Van den Berg HJS, Wolmarans L & Gericke GS. Congenital anomalies in black South African liveborn neonates at an urban academic hospital. *South African Med. J.* 1995; 85 :11–15.
- 3- Venter PA, Christianson AL, Hutamo CM, Makhura MP & Gericke GS. Congenital anomalies in rural black South-African neonates - A silent epidemic? *South African Med. J.* 1995 ;85 :15–20.
- 4- Alao MJ, Sagbo GG, Laleye A & Ayivi B. Aspects épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques du Syndrome de Down au Service de Pédiatrie et Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, Bénin : A propos de 20 Cas. *Clin. Mother Child Heal.* 2010 ;7 : 1–6.
- 5- Rousseau T, Amar E, Ferdynus C, Thauvin-Robinet C, Gouyon JB, Sagot P. Variations de prévalence de la trisomie 21 en population française entre 1978 et 2005. *J. Gynecol. Obstet. Biol. la Reprod.* 2010 ; 39 :290–296 .
- 6- Morris JK & Alberman E. Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: Analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ* 2009 ;339, 1188.
- 7- Koffi KS, Djadou EK, Guedehoussou T, Atakouma DY, Bakonde B, Tatagan-Agbi K, Gnamey DK. Profil épidémiologique et clinique de la trisomie 21 au Togo. *J. la Rech. Sci. l'Université Lomé.* 2015 ;17 :10–18.
- 8- Santoro M, Coi A, Spadoni I, Bianchi F & Pierini A. Sex differences for major congenital heart defects in Down Syndrome : A population based study. *Eur J Med Genet* 2015; 61 :546–550.
- 9- Boussof K, Zaidi Z, Amrane M, Hammoudi, Mebarki M, Amalou Sid A, et al. Study of congenital heart diseases in patients with Down syndrome in Algeria. *East Mediterr Heal J.* 2017; 23: 632–636.
- 10- Azman BZ, Ankathil R, Siti Mariam I, Suhaida MA, Norhashimah M, Tarmizi AB, et al. Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia. *Singapore Med. J.* 2007 ;48, 550-554 .
- 11- Ait Abdelkader B, Chikouche A, Mes-saoudi N, Amarouche K, Aberrane A, Sidi Said T, et al. Etude cytogénétique du syndrome de Down et aspects épidémiologiques et cliniques. *JAM.* 2016 ;24 :30–34.
- 12- Kava MP, Tullu, MS, Muranjan MN & Girisha KM. Down syndrome: Clinical profile from India. *Arch. Med. Res.* 2004 ;35 :31–35.
- 13- Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: A reconsideration based on North American data. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75, 376–385.
- 14- Azonbakin S, Ouedraogo A, Ouedraogo A, Sewadouno D, Agbanlinsou A, Goussanou Y, et al. Chromosome. Polymorphism and Human Pathology: About 27 cases of chromosome 9 inversion in the Beninese population. *Open J. Genet.* 2021;11 :23–31.
- 15- Bouizegarène P, Ameziane N, Bogard M, Deybach J-C & Lamoril J. Détection de la trisomie 21 par l'étude de l'ADN. *Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée.* 2008 ; 23 :1–10.