

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

**Faculté de Sciences de la Nature et de Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers
(SNV/STU)**

**Laboratoire de Valorisation des Actions de l'Homme pour la Protection de
l'Environnement et Application en Santé Publique**



THESE

Présentée pour l'obtention du **diplôme de DOCTORAT 3ème Cycle LMD**

En : Sciences biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire des Populations Humaines

Par : HAMD AOUI Houari

Thème intitulé

**Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen dans l'Ouest Algérien par les maladies génétiques (Aberrations Chromosomiques) :
Modélisation et Analyse comparative dans le bassin Méditerranéen.**

Soutenue publiquement, le 12/11/2020, devant le jury composé de :

Mme BENGUEDDA Wacila	M C A	Univ. Tlemcen	Présidente
Mme AOUAR Amaria	Professeur	Univ. Tlemcen	Directrice de thèse
M BELKHATIR Djamel	M C B	Univ. Tlemcen	Co-Directeur de thèse
Mme DALACHE Fatiha	Professeur	Univ. Mostaganem	Examinatrice
Mme CHERIF- MEDAREG Hamida Saida	M C A	Univ. Blida	Examinatrice

Année Universitaire 2019- 2020

REMERCIEMENTS

Cette étude a eu lieu au Laboratoire de Valorisation des Actions de l'Homme pour la Protection de l'Environnement et Application en Santé Publique et en collaboration avec le laboratoire Cancerlab, les centres psychopédagogiques pour handicapés mentaux de la wilaya de Tlemcen, les associations UDM (Union des Déficiants Mentaux) et ANIT (Association Nationale pour l'Insertion des Trisomiques) et les services de CHU Tlemcen.

A l'occasion de la présentation de cette thèse, qu'il me soit permis de remercier :

Mme BENGUEDDA Wacila, pour avoir accepté d'être la présidente de jury de ce travail. Qu'elle trouve ici l'assurance de mes sincères remerciements.

Mme le Professeur DALACHE Fatiha pour l'honneur qu'elle me fait en ayant accepté de juger ce travail.

Mme CHERIF-MEDAREG Hamida Saïda pour avoir accepté de juger ce travail. Qu'elle trouve ici l'assurance de toute ma gratitude.

Mme le Professeur AOUAR Amaria pour m'avoir offert la chance de travailler dans son équipe et fait découvrir le monde merveilleux de la recherche ! Merci pour sa disponibilité et ses précieux conseils et merci d'avoir accepté de m'encadrer et m'orienter durant ces quatre années.

Mr BELKHATIR Djamel mon co-directeur de thèse, pour son accueil bienveillant dès mon internat et pour avoir depuis ce jour supporté mes sautes d'humeurs semblables aux siennes. Merci pour son soutien et la confiance qu'il m'a accordée durant toutes ces années.

Un grand merci à **Mme le Professeur ABDELLAOUI Karima**, l'ancienne directrice du laboratoire et à **Mr BOUCHIKHI Zouhir** l'actuel directeur, ainsi à tous les techniciens du laboratoire pour leur disponibilité et leur soutien.

Un grand merci aussi à **Mme le Professeur TAOUSSI Souad** chef du service de cytogénétique du C.A.C Blida et toutes les techniciennes du service qui, grâce à leur compétence et aussi à leur bonne humeur, ont été un soutien essentiel pendant toute la période du stage.

Merci au personnel administratif et de santé, les psychologues et éducateurs des centres d'accueils (CPP, UDM, ANIT) pour leur aide et leur gentillesse quotidienne ☺.

Merci aux parents pour les nombreuses discussions que nous avons eues, la disponibilité, et la bienveillance.

Merci aussi à **Mme BRACHEMI Yamina** pour son accueil au sein du Laboratoire de génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie, E.H.S d'Ophtalmologie, Oran, de partager son temps et sa gentillesse et supporter mes fréquents accès.

Enfin un grand merci aux « **anciens** », qui m'ont accueilli chaleureusement il y a quelques années pour leur disponibilité et leur soutien et pour m'avoir transmis avec enthousiasme un peu de leur connaissance.

Merci à toute l'équipe du Pr AOUAR Amaria.

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail à :

Mes parents,

Ma grand-mère,

Mes sœurs,

Ma famille

Et tous mes amis.

Je leur dis merci pour votre soutien et votre confiance.

Table des matières

Résumé.....

Liste des tableaux.....

Table des figures.....

Liste des abréviations.....

Introduction.....

Première partie (Bibliographie).....

Chapitre 1 (Chromosomes et aberrations chromosomiques).....

 1.1. Les chromosomes.....

 1.1.1. Définition.....

 1.1.2. Historique.....

 1.2. Les aberrations chromosomiques.....

 1.2.1. Définition.....

 1.2.2. Origine parentale et/ou cellulaire.....

 1.2.3. Mécanismes d'apparition.....

 1.2.4. Type d'anomalies.....

 1.2.4.1. Anomalies de nombre.....

 1.2.4.1.1. Polyploïdies.....

 1.2.4.1.2. Aneuploïdies.....

 1.2.4.1.2.1. Monosomie.....

 1.2.4.1.2.2. Trisomie.....

 1.2.4.1.2.3. Cas particulier : chromosomes marqueurs.....

 1.2.4.2. Anomalies de structure.....

 1.2.4.2.1. Anomalies équilibrées.....

 1.2.4.2.1.1. Inversions.....

 1.2.4.2.1.2. Insertions.....

 1.2.4.2.1.3. Translocations.....

 1.2.4.2.2. Anomalies déséquilibrées.....

 1.2.4.2.2.1. Délétions.....

 1.2.4.2.2.2. Duplications.....

 1.2.4.2.2.3. Chromosomes en anneaux.....

 1.2.4.2.2.4. Iso-chromosomes.....

Chapitre 2 (Les techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire et leurs applications dans la détection d'anomalies chromosomiques).....

1. Technique de cytogénétique conventionnelle : Caryotype.....
2. Techniques de cytogénétique moléculaire.....
 - 2.1.1. Hybridation *in situ* en fluorescence (FISH).....
 - 2.1.2. Hybridation Génomique Comparative (CGH) sur métaphase.....
 - 2.1.3. Hybridation Génomique Comparative sur puces à ADN (CGH array).....
 - 2.1.4. Puces à SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms).....
3. Technique de biologie moléculaire fondée sur la PCR fluorescente quantitative.....

Chapitre 3 (Les syndromes génétiques les plus abondants).....

- 1.1. Les syndromes dues aux anomalies de nombre chromosomiques.....
 - 1.1.1. Les anomalies touchant les chromosomes autosomiques.....
 - 1.1.1.1. Le syndrome de Down (Trisomie 21).....
 - 1.1.1.1.1. Définition et étiologie.....
 - 1.1.1.1.2. Epidémiologie.....
 - 1.1.1.2. Le syndrome d'Edwards (Trisomie 18).....
 - 1.1.1.2.1. Définition et étiologie.....
 - 1.1.1.2.2. Epidémiologie.....
 - 1.1.1.3. Le syndrome de Patau (Trisomie 13).....
 - 1.1.1.3.1. Définition et étiologie.....
 - 1.1.1.3.2. Epidémiologie.....
 - 1.1.2. Les anomalies touchant les gonosomes.....
 - 1.1.2.1. Le syndrome de Turner (Monosomie X).....
 - 1.1.2.1.1. Définition et étiologie.....
 - 1.1.2.1.2. Epidémiologie.....
 - 1.1.2.2. Le syndrome de Klenifelter (Trisomie XXY).....
 - 1.1.2.2.1. Définition et étiologie.....
 - 1.1.2.2.2. Epidémiologie.....
 - 1.1.2.3. Le syndrome de Jacob (Trisomie XYY).....
 - 1.1.2.3.1. Définition et étiologie.....
 - 1.1.2.3.2. Epidémiologie.....
 - 1.1.2.4. Le syndrome de Triple X (Trisomie X).....
 - 1.1.2.4.1. Définition et étiologie.....
 - 1.1.2.4.2. Epidémiologie.....
- 1.2. Les syndromes dues aux anomalies de structures chromosomiques.....
 - 1.2.1. Les syndromes dues aux anomalies de délétion.....
 - 1.2.1.1. Le syndrome de Cri de chat (Del 5p).....
 - 1.2.1.1.1. Définition et étiologie.....

1.2.1.1.2.	Epidémiologie.....	
1.2.1.2.	Le syndrome de Di-George (Del 22q11.2).....	
1.2.1.2.1.	Définition et étiologie.....	
1.2.1.2.2.	Epidémiologie.....	
Deuxième partie (La population d'étude).....		
A. La population de Tlemcen dans le nord-ouest Algérien.....		
1.	Présentation générale de la région.....	
2.	Aspect démographique.....	
2.1.	Répartition de la population par sexe.....	
3.	La couverture sanitaire de la wilaya de Tlemcen.....	
4.	Objectif de l'étude.....	
B. Matériels et méthodes.....		
1.	Cadre d'étude.....	
2.	Zone d'étude.....	
3.	Conception de l'étude.....	
4.	Instruments.....	
5.	Critères d'inclusion.....	
6.	Critères d'exclusion.....	
7.	Traitements des données.....	
8.	Considérations éthiques Enquête.....	
Troisième partie (Résultats et discussions).....		
1.	Données épidémiologiques.....	
1.1.	Syndrome de Down.....	
1.1.1.	Le sexe.....	
1.1.1.1.	Sex-ratio globale.....	
1.1.1.2.	Sex-ratio selon l'origine (le centre d'accueil).....	
1.1.2.	L'âge.....	
1.1.2.1.	Répartition de la population de Tlemcen par tranche d'âge et selon l'origine.....	
1.1.3.	La parité.....	
1.1.4.	Les antécédents.....	
1.1.4.1.	Antécédent personnel d'un premier enfant atteint de trisomie 21.....	
1.1.4.2.	Antécédent familial.....	
1.1.4.3.	Antécédent personnel ou familial pour autre type de retard mental.....	
1.1.5.	Avortements répétés et échec de grossesses chez la maman.....	
1.1.6.	Le lien de parenté.....	
1.1.7.	L'âge maternel à la naissance.....	
1.1.8.	Diagnostic.....	

1.1.8.1. Le diagnostic cytogénétique.....

1.1.8.2. Le diagnostic clinique (les complications trouvées chez les patients trisomiques).....

1.2. Les syndromes autres que le syndrome de Down.....

1.2.1. Le syndrome de Turner.....

1.2.2. Le syndrome de Klinefelter.....

1.2.3. Les ambiguïtés sexuelles.....

1.2.4. Les aberrations de structure.....

2. Etude comparative dans le bassin méditerranéen.....

2.1. Syndrome de Down.....

2.1.1. Selon le type de trisomie (homogène, transloquée, mosaïque).....

2.1.2. Selon le type de cardiopathies (CAV, CIV, CIA, Autres).....

Conclusion.....

Références bibliographiques.....

Annexes.....

Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen dans l'Ouest Algérien par les maladies génétiques (Aberrations Chromosomiques) : Modélisation et Analyse comparative dans le bassin Méditerranéen.

Résumé

De nombreuses anomalies chromosomiques, principalement celles impliquant un nombre anormal de chromosomes ou une anomalie structurelle d'un chromosome, sont à l'origine de plusieurs syndromes (Down, Turner...). Ces anomalies surviennent chez environ 1 naissance viable sur 250 et sont la cause d'au moins la moitié de l'ensemble des fausses couches qui surviennent pendant le 1er trimestre. La plupart des fœtus porteurs d'une aberration chromosomique meurent avant la naissance. Parmi les naissances qui voient le jour, le syndrome de Down (DS) est l'anomalie chromosomique la plus fréquente. Le but de notre étude est de décrire les principaux syndromes et les comorbidités associées dans la population de Tlemcen, avec le profil cytogénétique et les facteurs de risque contribus. Notre étude inclut 228 patients présentant des caractéristiques cliniques d'un syndrome chromosomique (Down, Turner...), souffrent d'un problème d'infertilité ou présentent une ambiguïté sexuelle. Une étude descriptive rétrospective de 2010 à 2017 a été réalisée sur des individus atteints de trisomie 21 accueilli dans des centres psychopédagogiques pour santé mentale (CPP, UDM et ANIT) de Tlemcen, des filles avec signes de Turner et des patients présentant une infertilité ou autres complications. Les données collectées à l'aide d'un questionnaire préétabli pour les parents et faisant référence aux dossiers médicaux et administratifs des patients. Parmi 207 patients atteints du SD, 36 ont été identifiés par une étude cytogénétique, 97,22% ont une trisomie libre, 2,78% en mosaïque et aucun cas de translocation. Le sex-ratio est de 1,58 et l'âge moyen est de 11,7 ans. L'âge maternel moyen est de 36,32 ans. Parmi les 133 individus souffrant de morbidités cliniques, les plus courantes sont les troubles ophtalmologiques (20%), d'ORL (24,06%) et les cardiopathies (16,92%), suivis des désordres thyroïdiens (9,23%), gastroentérologique (9,23%) du système nerveux (9,23%). Aucune association n'a été trouvée entre l'âge maternel ou la consanguinité parentale et les risques de maladies congénitales. Le risque de développer une maladie coronarienne, des troubles de la réfraction ou des crises d'épilepsie augmente avec l'âge. Les autres patients présentent en ordre ; 2 cas de Klinefelter (47, XXY), 2 cas de Turner (45, X0), 4 cas ont une ambiguïté sexuelle dont 2 présentant une anomalie chromosomique, et 2 cas ont une translocation. L'âge maternel avancé est l'un des principaux facteurs de risque de donner naissance à un enfant atteint du SD. La prévalence des comorbidités cliniques dans notre population trisomique reste importante mais inférieure à celle des populations du bassin méditerranéen.

Mots Clés : Aberrations chromosomiques, Syndrome de Down, Anomalies cliniques, Âge maternel, Consanguinité, nord-ouest de l'Algérie, population de Tlemcen

Epidemio-genetic characterization of Tlemcen's population in western Algeria by genetic diseases (Chromosomal Aberrations): Modeling and Comparative Analysis in the Mediterranean basin.

Abstract

Many chromosomal abnormalities, mainly those involving an abnormal number of chromosomes or a structural abnormality of a chromosome, are the cause of several syndromes (Down, Turner ...). These abnormalities occur in about 1 in 250 live births and cause at least half of all miscarriages that occur during the 1st trimester. Most fetuses with chromosomal aberrations die before birth. Among newborn babies, Down syndrome (DS) is the most common chromosomal abnormality. The aim of our study is to describe the main syndromes and associated comorbidities in the population of Tlemcen, with the cytogenetic profile and the risk factors contributed. Our study included 228 patients with clinical features of a chromosomal syndrome (Down, Turner ...), suffering of an infertility problem or presenting a sexual ambiguity. A retrospective descriptive study from 2010 to 2017 was carried out on individuals with Down's syndrome hosted in psychopedagogical centers for mental health (CPP, UDM and ANIT) in Tlemcen, girls with Turner's signs and patients with infertility or other complications. Data collected using a pre-established questionnaire for parents and referring to the medical and administrative records of patients. Among 207 patients with DS, 36 were identified by a cytogenetic study, 97.22% had free trisomy, 2.78% mosaic and no cases of translocation. The sex ratio was 1.58 and the average age was 11.7 years. The average maternal age was 36.32 years. Among the 133 individuals suffering of clinical morbidities, the most common are ophthalmologic (20%), ENT (24.06%) and heart disease (16.92%), followed by thyroid disorders (9.23%), gastroenterological (9.23%), and problems of the nervous system (9.23%). No association was found between maternal age or parental consanguinity and the risk of having a congenital disease. The risk of developing coronary heart disease, refractive errors or seizures increases with age. The other patients present in order; 2 cases of Klinefelter (47, XXY), 2 cases of Turner (45, X0), 4 cases had a sexual ambiguity, among them, 2 presenting a chromosomal abnormality, and 2 cases had a translocation. One of the main risk factors for giving birth to a child with DS is advanced maternal age. The prevalence of clinical comorbidities in our population with Down's syndrome remains high but lower than that of populations in the Mediterranean basin.

Keywords: Down Syndrome, Clinical defects, Maternal age, Consanguinity, School-Age, Algeria

التوصيف الوراثي الوبائي لسكان تلمسان في غرب الجزائر بالأمراض الوراثية (انحرافات الكروموسومات): نمذجة وتحليل مقارن في حوض البحر المتوسط

تعد تشوهات الكروموسومات، خاصة تلك التي تنطوي على عدد غير طبيعي من الكروموسومات أو شذوذ بنيوي للكروموسوم، هي السبب لعدد من المتلازمات (داون، تيرنر، ...). تحدث هذه التشوهات في حوالي 1 من كل 250 ولادة قابلة للحياة وتتسبب على الأقل في نصف حالات الإجهاض التي تحدث في الثلث الأول من الحمل. تموت معظم الأجنة المصابة بالانحرافات الصغوية قبل الولادة. من بين الأطفال حديثي الولادة، متلازمة داون هي أكثر تشوهات الكروموسومات شيوعاً. الهدف من دراستنا هو وصف المتلازمات الرئيسية والأمراض المصاحبة المرتبطة بها في سكان تلمسان، مع المظهر الوراثي الخلوي وعوامل الخطر المساهمة. تضمنت دراستنا 229 مريضاً يعانون من السبات السريرية لمتلازمة الكروموسومات (داون، تيرنر، إلخ) أو يعانون من مشكلة العقم أو الغموض الجنسي.

أجريت دراسة وصفية بأثر رجعي ل 7 سنوات من 2010 إلى 2017 ، على حالات لمتلازمة داون من نزلاء المراكز النفسية البيداغوجية لتسهيل المعاقين ذهنياً في تلمسان. البيانات التي تم جمعها باستخدام استبيان محدد مسبقاً لأولياء الأمور و السجلات الطبية والإدارية للأطفال. من بين 207 حالة تمت دراستها ، تم تأكيد 36 عن طريق التحليلات الجينية ، 97.22٪ كانوا عبارة عن تثلث حر ، فسيفساء بنسبة 2.78٪ ولا توجد حالات نقل. كانت نسبة الذكور 1: 1.58 وكان متوسط العمر 11.7 سنة. كان العمر الرئيسي للأحداث 36.32 سنة من بين الأفراد الـ 133 الذين يعانون من أمراض سريرية ، كان الأكثر شيوعاً أمراض العيون (20٪) ، والأف والحنجرة (24.06٪) (أمراض القلب) (16.92٪) ، تليها الغدة الدرقية (9.23٪) (اضطرابات الجهاز العصبي المركزي) (9.23٪) . (لم يتم العثور على أي ارتباط بين عمر الأم أو قرابة الوالدين وخطر الإصابة بتشوهات ، (9.23٪) خلقية.

من بين 12 حالة أخرى ، حالتان تيرنر و حالتان لمتلازمة كلينفيلتر و 4 حالات بها غموض جنسي بما في ذلك حالتان تظهران شذوذاً كروموسومياً ، وحالتان بها إزفاء.

أحد عوامل الخطر الرئيسية لولادة طفل بمتلازمة داون هو عمر الأم المتقدم. كان انتشار الأمراض المصاحبة السريرية لدينا أقل بكثير من الابحاث العالمية ، وذلك بسبب السن المبكرة للعينة والطبيعة الانتقائية للمراكز التعليمية النفسية

الكلمات المفتاحية

انحرافات الكروموسومات ، متلازمة داون ، العيوب السريرية ، عمر الأم ، الأقارب ، شمال غرب الجزائر ، سكان تلمسان

Liste des tableaux

1. Prévalence des cas de trisomie 21 dépistés dans différents pays européens (1990-2009)..
2. Répartition de la population de Tlemcen par commune.....
3. Variables de référence (démographiques et sociodémographiques) des sujets présentant les signes cliniques de syndrome de Down.....
4. Répartition de sex-ratio dans la population globale.....
5. Répartition de la population d'étude par tranche d'âge et selon les centres.....
6. Le profil cytogénétique de la population étudiée.....
7. Les principales complications trouvées dans la population.....
8. Prévalence des problèmes médicaux chez les enfants atteints du syndrome de Down.....
9. Sexe, âge maternel et consanguinité parentale chez les patients atteints du syndrome de Down (SD)avec et sans complications.....
10. Paramètres anthropométriques des sujets atteints de syndrome de Turner.....
11. Paramètres anthropométriques des sujets atteints de syndrome de Klinefelter.....
12. Paramètres anthropométriques des sujets présentant des ambiguïtés sexuelles.....
13. Paramètres anthropométriques des sujets présentant des aberrations méconnues.....
14. Les Types de Trisomie 21 dans le bassin méditerranéen.....
15. Les cardiopathies congénitales dans le bassin méditerranéen.....

Table des figures

1.	Présentation schématique des différents types de chromosomes humains.....	
2.	Subdivision d'un chromosome 21 en bandes et sous bandes (banding R).....	
3.	Non disjonction	
	a. En méiose 1.....	
	b. En méiose 2.....	
4.	Non disjonction post zygotique.....	
5.	Mécanisme de formation d'une Disomie Uniparentale par correction de trisomie.....	
6.	Représentation schématique d'inversions	
	a. Péricentriques.....	
	b. Paracentriques.....	
7.	Représentation schématique d'insertions	
	a. Directes.....	
	b. Inversées.....	
8.	Figure 8. Représentation schématique	
	a. D'une translocation Robertsonienne impliquant les chromosomes 14 et 21.....	
	b. D'une translocation réciproque.....	
9.	Représentation schématique	
	a. D'une délétion terminale.....	
	b. D'une délétion interstitielle.....	
10.	Représentation schématique d'un chromosome en anneau.....	
11.	Représentation schématique d'une duplication.....	
12.	Principe de l'hybridation génomique comparative sur puce à ADN (CGH array).....	
13.	PCR fluorescente quantitative de marqueur D21S1270 d'une trisomie 21 libre en (b) et sa mère en (a).....	
14.	Carte géographique de la wilaya de Tlemcen.....	
15.	Pyramide des âges de la population de Tlemcen.....	
16.	Implantation des hôpitaux à Tlemcen.....	
17.	Carte de couverture sanitaire de Tlemcen.....	
18.	Carte montrant la région de Tlemcen et les différentes zones d'étude.....	
19.	Le sex-ratio dans notre population d'étude.....	
20.	Sex-ratio selon chaque centre.....	
21.	Répartition des patients trisomiques par tranche d'âge.....	
22.	Répartition de la population de Tlemcen par tranche d'âge et selon les centres.....	
23.	Fréquence des parités dans la population d'étude.....	
24.	Rang de naissance des enfants trisomiques.....	
25.	Antécédents familiaux au T21 et Autres dans la population d'étude.....	
26.	Antécédents familiaux au T21 et Autres dans la population d'étude selon l'origine.....	
27.	Les fréquences d'avortement récurrentes dans la population d'étude.....	
28.	Fréquences de la consanguinité dans la population d'étude	
	a. Fréquence de la consanguinité.....	

b. Fréquences selon le degré de consanguinité.....	
29. La répartition des fréquences de la consanguinité selon l'origine.....	
30. L'âge maternel à la naissance d'enfant trisomique.....	
31. Courbe représentative de l'âge maternel à la naissance dans tous les centres.....	
32. Répartition des complications les plus importantes dans la population.....	
33. Analyse en composante principale des différents types de trisomies chez les sujets atteints de SD dans le bassin méditerranéen.....	
34. Analyse en composante principale des différentes cardiopathies chez les trisomiques 21 dans le bassin méditerranéen.....	

Liste des abréviations

ANIT : Association national pour insertion des trisomiques

CAV : Le Canal Atrio-Ventriculaire (Absence de fermeture des cloisons séparant les ventricules droite et gauche)

CGH : Hybridation Génomique Comparative

CGH arry : Hybridation Génomique Comparative sur puces à ADN

Ch Marq chromosome marqueur.

CIA : La Communication Inter-Auriculaire (une lésion de la membrane endocardique séparant les deux oreillettes)

CIV : La Communication Inter-Ventriculaire (persistance d'un orifice dans le septum inter-ventriculaire qui entraîne le reflux de sang du cœur gauche vers le cœur droit)

CPP : centres psychopédagogiques

D/C : groupes des chromosomes D et C

FISH : Hybridation *in situ* en fluorescence

GERD: gastroenterological diseases

MOS: mosaïque

SAS : syndrome d'apnée de sommeil

SD : syndrome de Down

SMR: system mind retardation

SNP: Single Nucleotide Polymorphisms

Tr: translocation

UDM : union des déficients mentaux

Introduction

Introduction

En 1958, le Professeur Jérôme Lejeune (1926-1994), à peine deux ans après que le nombre de chromosomes dans l'espèce humaine ait été établi à 46, fait, pour la première fois au monde, le lien entre un syndrome clinique avec retard mental et une anomalie chromosomique : la trisomie 21. Cette première corrélation entre une altération du phénotype et une anomalie chromosomique a donné naissance à une nouvelle discipline : la cytogénétique médicale. Cinq ans plus tard, la même équipe parisienne décrit un nouveau syndrome chromosomique : la maladie du cri du chat ou monosomie 5p et établit le concept de type et contretypé selon lequel deux syndromes dus l'un à une monosomie et l'autre à une trisomie pour le même segment chromosomique s'opposent par leurs signes cliniques (**Lejeune, 1958 et 1963**).

La cytogénétique médicale a pour objet la détection d'anomalies chromosomiques constitutionnelles ou acquises grâce à des techniques microscopiques ou moléculaires afin d'établir un diagnostic biologique et d'assurer un conseil génétique. Pour ce faire, elle étudie l'arrangement des gènes au niveau des chromosomes (recherche de remaniements chromosomiques) et quantifie le nombre de copies des gènes (délétions, duplications).

En cytogénétique médicale constitutionnelle, deux types de maladies chromosomiques sont décrits :

- **les maladies dites déséquilibrées**, caractérisées par une perte ou un gain en gènes ; elles sont responsables d'un handicap plus ou moins sévère associant de façon variable un retard mental et/ou des troubles comportementaux et/ou des malformations viscérales et/ou un syndrome dysmorphique.

- **les maladies dites équilibrées**, dans lesquelles tous les gènes sont présents, et en bonne quantité, mais disposés de façon anormale. Les translocations réciproques par exemple ne s'accompagnent d'aucune altération du phénotype chez les personnes porteuses mais peuvent être à l'origine de troubles de la reproduction et/ou se transmettre de façon déséquilibrée dans la descendance.

Si les techniques chromosomiques de la cytogénétique permettent de détecter les anomalies du nombre des chromosomes et des remaniements de structure de grande taille, elles ne permettent pas de visualiser les remaniements d'une taille inférieure à 5-10 Mb, niveau de résolution maximum du caryotype.

Aussi, de nouvelles approches plus résolutive ont été développées. C'est ainsi que sont nées les techniques moléculaires de la cytogénétique : Fluorescence *In Situ* par Hybridation (FISH) dans les années 1980, Hybridation Génomique Comparative (CGH) sur métaphases dans les années 1990, CGH sur puces à ADN au début des années 2000 et récemment les techniques moléculaires de quantification génique : Quantitative Polymerase Chain Reaction (Q-PCR), Multiplex Labelling Probe Amplification (MLPA), Quantitative Multiplex PCR of Short Fragments (QMPSF)...

Aujourd'hui, la résolution en cytogénétique a atteint le niveau du gène, permettant d'affiner les corrélations génotype/phénotype et donc d'améliorer le conseil génétique des maladies chromosomiques (**Vago, 2009**).

Plus récemment, peu après l'achèvement du déchiffrement de la séquence du génome humain et notamment grâce à la technique d'Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH-array), des scientifiques ont publié des résultats venant bouleverser le consensus général selon lequel le génome varie relativement peu d'un individu à l'autre. En effet, de grands segments d'ADN de la taille d'un gène peuvent être présents en nombres différents de copies chez des

individus « sains » (Redon et al, 2006 ; Komura et al, 2006 ; Carter, 2007 ; De Stahl et al, 2008 ; Jakobsson et al, 2008).

Jusqu'à présent, près de 1000 syndromes chromosomiques contribuant à la morbidité et la mortalité humaine ont été signalés (Balkan, et al. 2010). Au moins 7,5 % des conceptions sont atteintes d'anomalies chromosomiques. La plupart des anomalies chromosomiques causent des avortements spontanés et le pourcentage de naissances vivantes est de 0,6 %. (Duarte, et al. 2004). Actuellement, et au vu de la prise de conscience grandissante de la gravité des maladies découlant des anomalies chromosomiques, tel le syndrome dysmorphique, le retard intellectuel et l'infertilité, le nombre de demandes d'études cytogénétiques a augmenté (Al Hussain, et al. 1999). Ceci a grandement contribué à la découverte de plusieurs aberrations chromosomiques qui auraient pu être omises.

Certains auteurs qualifient la région nord-africaine comme une terre d'observation particulièrement utile pour les chercheurs généticiens et épidémiologistes. Cette région qui se caractérise par un très grand taux de consanguinité offre à ces chercheurs une panoplie d'outils qui permettent d'informer la population sur les fréquences des porteurs de certains gènes défectueux, si elle le souhaite, et aussi sur les probabilités de transmettre une maladie héréditaire à leur descendance.

L'objectif de ce travail est d'identifier le profil cytogénétique, clinique et épidémiologique de la population de Tlemcen dans le nord-ouest Algérien, de déterminer la prévalence et le type d'anomalies chromosomiques dans chaque groupe et de comparer ses résultats avec ceux du bassin méditerranéen.

Cette recherche consiste à voir si un lien peut être établi entre la survenue de l'anomalies chromosomiques et le degré de lien de parenté. Le calcul du taux de consanguinité chez les enfants atteints permettra d'interpréter certaines hypothèses concernant les facteurs étiologiques.

D'autres objectifs sont visés ;

Vérifier la possibilité de l'existence d'autres facteurs de risque.

Donner un tableau clinique sur les différentes complications trouvées liées aux aberrations chromosomiques décrite dans la population.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Abdulrazzaq Y et al. Occurrence of Hypothyroidism, Diabetes Mellitus, and Celiac Disease in Emirati Children with Down's Syndrome. *Oman Medical Journal* 2018; 33(5): 387–392.

Abir R et al. Turner syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update* 2001;7:603–10.

Agence Nationale de développement de l'investissement (ANDI)
<http://www.andi.dz/PDF/monographies/Tlemcen.pdf> (consulté 19/10/2019)

Albertson DG et al. Quantitative mapping of amplicon structure by array CGH identifies CYP24 as a candidate oncogene. *Nat Genet* 2000;25(2):144-6.

Al Hussain M and Zaki OK. A survey of 1000 cases referred for cytogenetic study to King Khalid University Hospital Saudi Arabia. *Hum Hered* 1999; 49 :208-214.

Alonso G, et al. An XYY male with azoospermia. *Endocrinol Nutr* 2005;52:134-8.

Alvesalo L, et al. The 47, XYY male, Y chromosome, and tooth size. *Am J Hum Genet* 1975;27:53-61.

Anthony GJF, David Suzuki T, Chrystelle S. Introduction à l'analyse génétique. Paris: De Boeck Université, 2002; p87.

Antonarakis SE, Epstein CJ. The challenge of Down syndrome. *Trends Mol Med* 2006; 12(10):473-9.

Antonarakis SE, Avramopoulos D, Blouin JL, Talbot CC, Schinzel AA. Mitotic errors in somatic cells cause trisomy 21 in about 4.5% of cases and are not associated with advanced maternal age. *Nat Genet* 1993;3:146-50.

Antonarakis SE, et al.. Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nature reviews Genetics* 2004;5: 725-738.

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.

Asano A, et al. Myotonic dystrophy associated with 47 XYY syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:113-6.

Baccichetti, C., et al. Down syndrome in the Belluno district (Veneto region, Northeast Italy): Age distribution and morbidity. *American Journal of Medical Genetics*, 2005. 37(S7), 84–86. doi:10.1002/ajmg.1320370716

Benhaourech, S., et al. Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovascular Journal of Africa*, 27(5), 287–290. doi:10.5830/cvja-2016-019

Balkan M, et al. Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in southeast Turkey. *Genet Mol Res* 2010; 9 :1094-1103.

Berger R. Cytogénétique humaine. De 1956 à 2006. *Pathologie Biologie* 2007;55:1-12.

Berger R. Cytogénétique humaine. In : Feingold J, Fellous M, Solignac M. *Principes de génétique humaine*. Paris : Hermann 1998;pp33-58.

Béri-Dexheimer M, et al. L'hybridation génomique comparative sur microréseau d'ADN (puces à ADN) en pathologie chromosomique constitutionnelle. *Pathologie Biologie* 2007;55:13-18.

Bertoli, M., et al. Needs and challenges of daily life for people with Down syndrome residing in the city of Rome, Italy. *Journal of Intellectual Disability Research*, 2011 55(8), 801–820. doi:10.1111/j.1365-2788.2011.01432.x

Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:233–9.

Boada R, et al. The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: A review of the literature including genetic and hormonal factors. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15:284–94.

Bojesen A, et al. Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:622–26.

Bondy C, et al. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10–25.

Bouayed AN. Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic des anomalies chromosomiques. *Ann Biol Clin* 2004;62:629-37.

Bouizegarène, P.,et al. Détection de la trisomie 21 par l'étude de l'ADN. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 23(1), 1 10. doi:10.1016/j.immbio.2007.11.002

Boussouf K, et al. Study of congenital heart diseases in patients with Down syndrome in Algeria. *Eastern Mediterranean Health Journal EMHJ* • Vol. 23 No. 9 • 2017 /doi.org/10.26719/2017.23.9.632

Boucif-Debab Z et al. Ethical reflection on the cytogenetic and sociodemographic aspects of trisomy21 in western Algeria. *Éthique et santé* 2018; 15(4):225–232

Briard ML, Morichon-Delvallez N. Anomalies chromosomiques. *EMC Pédiatrie* 2006 ; 4-002-T-30.

Carter PE, et al. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counselling and clinical paediatrics. *Clin Genet* 1985;27:59-61.

Cashion L, Van Roden V. Asperger's Disorder in an adolescent with 47, XYY chromosomal syndrome. *Clin Pediatr* 2011;50:562-6.

Cerruti Mainardi P, et al. Clinical and molecular characterization of 80 patients with 5p deletion: genotype – phenotype correlation. *J Med Genet* 2001, 38:151-158.

Chaabouni H, et al. Prenatal diagnosis of chromosome disorders in Tunisian population. *Ann Genet* Apr–Jun; 2001;44:99–104.

Chaabouni H, et al. Epidemiologic and genetic study of trisomy 21 in Tunisia. *Tunisie médicale* 1999;77(8-9):407-414.

Chebbi, Y, et al. Clinical and epidemical aspects of trisomy 21 in the pediatric department of Bizerte. *Revue maghrébine de pédiatrie*. 2005, Vol 15, Num 4, pp 195-199, 5 p ; ref : 15 ref ISSN 0330-7611

Church DM, et al. Molecular definition of deletions of different segments of distal 5p that result in distinct phenotypic features. *Am J Hum Genet* 1995, 56:1162-1172.

Church DM, et al. A high-resolution physical and transcript map of the Cri du Chat region of human chromosome 5p. *Genome Res* 1997, 7:787-801.

Clementi, M., et al. Down Syndrome and Parity. *Public Health Genomics*, 1999. 2(1), 18–22. doi:10.1159/000016178

D'Alessandro G, et al. Eruption delay in a 47 XXY male: A case report. *Eur J Paediat Dent* 2012;13:159-60.

De Robertis EDP, De Robertis EMF. *Biologie cellulaire et moléculaire*. Ed. Québec Presses Université Laval, 1983;758p.

Devlin L and Morrison PJ. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome. *Ulster Med J* 2004; 73 (1):4–12.

De Vree P, al. Application of molecular cytogenetic techniques to clarify apparently balanced complex chromosomal rearrangements in two patients with an abnormal phenotype: case report. *Mol Cytogenet* 2009;13 (2): 15.

Duarte AC, et al. Cytogenetics of genetic counseling patients in Pelotas, Rio Grande Do Sul Brazil. *Genet Mol Res* 2004; 3: 303-308.

Dutrillaux B, Couturier J. *La pratique de l'analyse chromosomique*. Masson; 1981.

Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960 ;1 :787-90.

El-Gilany AH, et al. Prevalence of congenital heart diseases in children with Down syndrome in Mansoura, Egypt: a retrospective descriptive study. *Annals of Saudi Medicine* 2017-09-01 37(5): 386-392/doi/full/10.5144/0256-4947.2017.386

El-Gilany AH et al. Cytogenetic and comorbidity profile of down syndrome in Mansoura university children's hospital, Egypt. *Indian Journal of Human Genetics* 2011;17(3):157–163.

Elmagrpy, Z., et al. Down syndrome and congenital heart disease : why the regional difference as observed in the Libyan experience? *Cardiovascular Journal of Africa*, 22(6), 306–309. doi:10.5830/cvja-2010-072

Embleton ND, et al. Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:F38-41.

Fiegler H, et al. DNA microarrays for comparative genomic hybridization based on DOP-PCR amplification of BAC and PAC clones. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;36(4):361-74.

Flint J, Knight S. The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13(3):310-6.

Freeman SB et al. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin Genet* 2009; 75:180–184.

Gersh M, et al. Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p deletions. *Am J Hum Genet* 1995, 56:1404-1410.

Goday-Arno A et al. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clinical Endocrinology* 2009; 71(1): 110–114.

Goldstein H, Nielsen KG. Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. Data from a 10-year period in Denmark. *Clin Genet* 1988;34:366-72.

Gouas L, et al. Gene dosage methods as diagnostic tools for the identification of chromosome abnormalities. *Pathologie Biologie* 2008; 56:345-353.

Goumy C, et al. Apport des techniques de CGH et CGH ARRAY en cytogénétique constitutionnelle pré et postnatale *Morphologie* Juin 2006;90(289):80.

Goumy C, et al. Chorionic villus sampling (CVS) and fluorescence in situ hybridization (FISH)

for a rapid first-trimester prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2004;24:249-256.

Grant SF, Hakonarson H. Microarray technology and applications in the arena of genomewide association. *Clin Chem* 2008;54(7):1116-24.

Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;151:657-87.

Gravholt CH, et al. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-58.

Gravholt CH, et al. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: A population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 3199-201.

Guichet A, et al. Trisomy X : ACLF (Association des cytogénéticiens de langue française). *Retrospectif Robert-Gnansia E*, et al. *Épidémiologie, étiologie et génétique des cardiopathies congénitales, EMC - Cardiologie-Angéiologie* 2004 ;1,2:140-160.

Gunn SR, et al. Molecular characterization of a patient with central nervous system dysmyelination and cryptic unbalanced translocation between chromosomes 4q and 18q. *Am J Med Genet A* 2003;120(1):127-35.

Hall H, et al. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev* 2006, 16(3):323-9.

Hamamy HA et al. Consanguinity and the genetic control of Down syndrome. *Clin Genet* 1990;37:24-29.

Hamdaoui H, et al. Cytogenetic Profile and Main Comorbidities of School-Aged Children and Adolescents with Down Syndrome in the Northwestern Algeria. *Journal of International Dental and Medical Research* · 13·1·2020 <http://www.jidmr.com> ISSN 1309-100X

Hamlett ED et al. Neuronal exosomes reveal Alzheimer's disease biomarkers in Down syndrome. *Alzheimer's & Dementia* 2017; 13(5): 541-549.

Hankinson TC and Anderson RC. Craniovertebral junction abnormalities in Down syndrome. *Neurosurgery* 2010; 66 (A):32-38.

Hassold TJ, et al. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet* 2007, 16(Spec No 2): R203-208.

Huret JL, et al. Chromosomes, anomalies chromosomiques. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, May 2000. Disponible en: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/PolyMecaFr.html>

Jacobs P, et al. Evidence for the existence of the human "superfemale". *Lancet* 1959:423-425.

Jaouad IC et al. Cytogenetic and epidemiological profiles of Down syndrome in a Moroccan population: a report of 852 cases. *Singapore Med J* 2010; 51: 133–136.

Jean-Pierre M, et al. Génétique médicale : Formelle, Chromosomique, Moléculaire, Clinique. Collège National Des Enseignants Et Praticiens Et Génétique Médicale. Edition Masson. Paris : 2004, 71-132.

Joffre, Cet al. Children with Down syndrome: Clinical course and mortality-associated factors in a French medical paediatric intensive care unit. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 52(6), 595–599. doi:10.1111/jpc.13214

Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.

Karaman A. Medical problems in children with Down syndrome in the Erzurum area of Turkey. *Genet Couns.* 2010;21(4):385-395.

Keren B, et al. Nouvelles méthodes d'analyse globale du génome humain. *Archives de pédiatrie* 2010;17:1605-1608.

Ki A, et al. Ring 21 chromosome and a satellited 1p in the same patient: novel origin for an ectopic NOR. *Am J Med Genet A* 2003;120(3):365-9.

Koolen DA, et al. Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet* 2008;45:710-20.

Kupferman JC et al. Increased prevalence of renal urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics* 2009; 124 (e):615–621.

Lamoril J, et al. Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée Déc* 2008; 23(6):331-352.

Lejeune J, et al. Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. *CR Acad Sci (D)* 1963, 257:3098-3102.

Lespinasse J et Nadeau G. Apport de la génétique chromosomique moléculaire au diagnostic prénatal et périnatal des anomalies chromosomiques et des maladies géniques. *La Presse Médicale* october 2005;34(17):1257-1263.

Levy PA, Marion R. Trisomies. *Pediatr Rev.* 2018 Feb;39(2):104-106. [[PubMed: 29437136](#)]

Linden MG, et al. 47, XXX: what is the prognosis? *Pediatrics* 1988, 82(4):619-30.

Lubin MB, et al. Precise gene dosage determination

by polymerase chain reaction: theory, methodology, and statistical approach. *Mol Cell Probes* 1991;5(4):307-17.

Lucito R, et al. Representational oligonucleotide microarray analysis: a high-resolution method to detect genome copy number variation. *Genome Res* 2003;13(10):2291-305.

Madan V et al. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(5):623–629.

Malan V, Romana S. Diagnostic des anomalies chromosomiques par CGH array en pathologie constitutionnelle : la fin du caryotype en première intention. *Archives de Pédiatrie* avril 2012;19(4):437-442.

Mansfield ES. Diagnosis of Down syndrome and other aneuploidies using quantitative polymerase chain reaction and small tandem repeat polymorphisms. *Hum Mol Genet* 1993;2(1):43-50.

Marilyn C, et al. Chromosomal abnormality syndrome. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7ème édition. Smith's Sauders Company, 1997 : 70.

Meirina G et al. Karyotype Analyses of Down Syndrome Children in East Priangan Indonesia. *Journal of International Dental and Medical Research* 2018; 11(2): 687-693

Muller RF, Young ID. Chromosomes disorders. In: Muller RF, Young ID, editors. *Emery's elements of medical genetics*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001,p.249-266.

Naguib KK et al. Effect of parental age, birth order and consanguinity on nondisjunction in the population of Kuwait. *J Kuwait Med Assoc* 1989;23:37–43.

Niebuhr E: The cri du chat syndrome. *Epidemiology, cytogenetics and clinical features*. *Hum Genet* 1978, 44:227-275.

Nielsen J. Sex Chromosome Abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990, 26(4):209-23.

Nisli, N. et al. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. *Acta Cardiologica*, 63(5), 585–589. doi:10.2143/ac.63.5.2033225

Novelli A, et al. High frequency of subtelomeric rearrangements in a cohort of 92 patients with severe mental retardation and dysmorphism. *Clin Genet* 2004;66(1):30-8.

Office National des Statistiques : http://www.ons.dz/IMG/pdf/demographie_algerienne2008.pdf (consulté 17/09/2019)

- Overhauser J**, et al. Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: sublocalization of the critical region for the cri-du-chat syndrome. *Hum Mol Genet* 1994, 3:247-252.
- Overhauser J**, et al. Parental origin of chromosome 5 deletions in the cri du chat syndrome. *Am J Med Genet* 1990, 37:83-86.
- Patau K**, et al : Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1960; 1:790
- Petry P**, et al.. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. *Am. J. Med. Genet. A.* 2013 Jun;161A(6):1278-83. [[PubMed: 23613355](#)]
- Popp S**, et al. Study of 30 patients with unexplained developmental delay and dysmorphic features or congenital abnormalities using conventional cytogenetics and multiplex FISH telomere (MTEL) integrity assay. *Hum Genet* 2002;111(1):31-9.
- Rasmussen SA**, et al. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003;111:777-84.
- Rasmussen S A** et al. Survival in infants with Down syndrome, Metropolitan Atlanta, 1979-1998. *The Journal of Pediatrics* 2006; 148(6):806–812.
- Ratcliffe S**. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999, 80(2):192-5.
- Read A** et Donnai D. *Génétique médicale : De la biologie à la pratique clinique*. Bruxelles : Ed. De Boeck, 2008;488p.
- Real de Asua, D.**, et al. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *European Journal of Internal Medicine*, 26(6), 385–391. doi:10.1016/j.ejim.2015.05.003
- Reddy UM**, et al.. The role of DNA microarrays in the evaluation of fetal death. *Prenat. Diagn.* 2012 Apr;32(4):371-5. [[PubMed: 22467168](#)]
- Rey RA**, et al. Are Klinefelter boys hypogonadal? *Acta Paediatrica* 2011;100:830– 38.
- Ried T**, et al. Multicolor fluorescence in situ hybridization for the simultaneous detection of probe sets for chromosomes 13, 18, 21, X and Y in uncultured amniotic fluid cells. *Hum Mol Genet* 1992;1:307-13.
- Robinson A**, et al. Sex chromosome aneuploidy, prospective and longitudinal studies. Edited by: Ratcliffe S, Paul N. Liss: New York; 1986:23-71.

Romana SP, et al. Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic pré et postnatal des anomalies chromosomiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30 (suppl 1) :75-79.

Root S, Carey JC. Survival in trisomy 18. *Am J Med Genet* 1994;49:170-4.

Rosa RF, et al. Trisomy 18: experience of a reference hospital from the south of Brazil. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1529-35.

Ross JL, et al. Behavioral and social phenotypes in boys with 47, XYY syndrome or 47, XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 2012;129:769-78.

Rovet J, et al. Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: a longitudinal perspective. *Am J Med Genet* 1995, 60(5):356-63.

Sandberg AA. Before 1956: some historical background to the study of the chromosomes in human cancer and leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1979;1:87-94.

Sandberg AA. The chromosomes in human cancer and leukemia. New York: Ed. Elsevier, 1990.

Schneider M, Eliez S. La microdéletion 22q11.2. *Archives de pédiatrie* 2010 ;17;431–434.
ective study. *ANN Genet*, 1996 ; 39 : 11-122.

Schoumans J, et al. The performance of CGH array for the detection of cryptic constitutional chromosome imbalances. *J Med Genet* 2004;41(3):198-202.

Shaffer LG, Bui TH. Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C:87-98.

Shaffer LG, et al. The discovery of microdeletion syndromes in the post-genomic era: Review of the methodology and characterization of a new 1q41q42 microdeletion syndrome. *Genet Med* 2007; 9:607- 616.

Shaffer LG, Tommerup N. ISCN (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature). In: Karger S. Ed. Basel, 2005.

Simmons AD, et al. Five novel genes from the cri-du-chat critical region isolated by direct selection. *Hum Mol Genet* 1995, 4:295-302.

Simmons AD, et al. Isolation of cDNAs from the Cri-du-chat critical region by direct screening of a chromosome 5-specific cDNA library. *Genome Res* 1997, 7:118-127.

Smeets DF. Historical prospective of human cytogenetics: from microscope to microarray. *Clin Biochem* 2004;37(6):439-446.

Snijders AM, Nowak N, Segreaves R, Blackwood S, Brown N, Conroy J, et al. Assembly of microarrays for genome-wide measurement of DNA copy number. *Nat Genet* 2001; 29(3): 263-4.

Speicher MR, Carter NP. The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet* 2005;6:782-92.

Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17(3):182-92.

Stochholm K, et al. Socio-economic factors affect mortality in 47 XYY syndrome — A comparison with the background population and Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A:2421-9.

Stoll, C., et al. Epidemiology of Down syndrome in 118,265 consecutive births. *American Journal of Medical Genetics*, 37(S7), 79–83. doi:10.1002/ajmg.1320370715

Stoll C et al. Epidemiology of Down syndrome in 118265 consecutive births. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:79–83.

Stoll, C., et al. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, 58(12), 674–680. doi:10.1016/j.ejmg.2015.11.003

Tepperberg J, et al. Prenatal diagnosis using interphase fluorescence in situ hybridization (FISH): 2-year multicenter retrospective study and review of the literature. *Prenat Diagn* 2001;21(4):293-301.

Thompson MW, et al. *Génétique médicale, médecine-sciences*. Paris: Flammarion, 1995.

Thomas K et al. Variation Over Time in Medical Conditions and Health Service Utilization of Children with Down Syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2011; 158(2): 194–200.

Tjio JH et Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas* 1956;42:1-6.

Torfs CP and Christianson RE. Anomalies in Down's syndrome individuals in a large population-based registry. *Am J Med Genet* 1998; 77: 431–38.

Trask BJ. Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. *Nat Rev Genet* 2002;3:769-78.

Turpin R, Lejeune J. *Les Chromosomes Humains*. Paris: Ed. Gauthier-Villars,1965.

Van Buggenhout G, et al. Mild Wolf-Hirschhorn syndrome: micro-array CGH analysis of atypical 4p16.3 deletions enables refinement of the genotype-phenotype map. *J Med Genet* 2004;41(9):691-8.

Veltman JA, et al. High-throughput analysis of subtelomeric chromosome rearrangements by use of arraybased comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet* 2002;70(5):1269-76.

Verloes. A : Problèmes posés par les maladies génétiques. 3ème partie à propos d'une maladie chromosomique : la trisomie 21. Rev Prat, 2004, 54 : 1363-1369. : à propos de 95 cas, présenté par CHERRIF ISSAM année 2008.

Waldeyer W. Über Karyokinese und ihre Beziehung zu den Befruchtungsvorgängen. Arch Mikr Anat 1888;32:1-122.

Wallerstein R, et al. Turner syndrome phenotype with 47, XXX karyotype: further investigation warranted? Am J Med Genet A 2004, 125A (1):106-7.

Warburton D. Biological aging and the etiology of aneuploidy. Cytogenet Genome Res 2005; 111:266-72.

Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis clinical significance and distribution of breakpoints. Am J Genet 1991;49:995-1013.

Ward BE, et al. Rapid prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies by fluorescence in situ hybridization: clinical experience with 4500 specimens. Am J Hum Genet 1993; 52:854-6.

Weber WW. Survival and the sex ratio in trisomy 17-18. Am J Hum Genet 1967;19:369-77

Weijerman ME et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. Eur J Pediatr 2010; 169(10): 1195–1199.

Wilaya de Tlemcen <http://www.wilaya-tlemcen.dz/W13-Fr/Presentation/Population.php>
(consulté 28/02/2020)

Wyllie JP, et al. Natural history of trisomy 13. Arch. Dis. Child. 1994 Oct;71(4):343-5. [[PMC free article: PMC1030016](#)] [[PubMed: 7979530](#)]

Young ID, et al. Changing demography of trisomy 18. Arch Dis Child 1986;61:1035-6.

Zen PR, et al.. Unusual clinical presentations of patients with Patau and Edwards syndromes: a diagnostic challenge? Rev Paul Pediatr 2008;26:295-9.

Zinn AR, et al. Androgen Receptor CAGn Repeat Length Influences Phenotype of 47,XXY (Klinefelter) Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5041–46.

Publications

Cytogenetic Profile and Main Comorbidities of School-Aged Children and Adolescents with Down Syndrome in the Northwestern Algeria

Houari Hamdaoui^{1,2*}, Amaria Aouar^{1,3}, Djamel Belkhatir¹, Abdellatif Moussouni³,
Zakarya Moqaddem^{1,2}, Sarra Khater^{1,2}

1. Laboratory of human actions' valorisation for protection of environment and application in public health, University of Tlemcen, Algeria.
2. CancerLab Laboratory, University of Tlemcen, Algeria.
3. Laboratory of Anthropology, University of Tlemcen, Algeria.

Abstract

Down Syndrome (DS) is the most common chromosomal aberration in humans, associated with several conditions. The aim of our study is to describe the main comorbidities associated with DS at the school-age, with the cytogenetic profile and contributed risk factors.

A 7-year retrospective, descriptive study was carried out from 2010 to 2017, based on the psychoeducational centers for mental health (CPPs, UDM and ANIT) in Tlemcen. Data collected using a pre-established questionnaire for DS parents and referring to children's medical and administrative records.

Among 207 patients with DS, 36 were identified with cytogenetic study, 97.22% were free trisomy, 2.78% mosaic and no translocation's cases. The sex ratio (M:F) was 1.58 :1 and the median age was 11.7 years. The main age of DS mothers was 36.32 years. Of the 133 individual with clinical morbidities, the most common was ophthalmologic (20%), ENT (24.06%) and CHD defect (16.92%), followed by thyroid (9.23%) , gastroenterological (9.23%) and CNS disorders (9.23%). No associations were found between maternal age or parental consanguinity and risks of congenital conditions. Risk of developing CHD, Refraction disorders or also Epileptic seizures increase with age.

Children with DS have several DS-specific morbidities. Advanced maternal age is one of major risk factors for giving birth to a child with DS. The prevalence of clinical comorbidities in our population was significantly lower than others of literature, because of the younger age of sample study, and the selective nature of psychoeducational centers.

Clinical article (J Int Dent Med Res 2020; 13(1): 201-208)

Keywords: Down Syndrome, Clinical defects, Maternal age, Consanguinity, School-Age, Algeria.

Received date: 18 April 2019

Accept date: 10 July 2019

Introduction

Down syndrome (DS), or trisomy 21(T21), is one of the major causes of congenital malformation, intellectual disability and handicap, being considered the most frequent chromosomal aberration with a general presentation from 1:700–1:1000 live births^{1,2}. In Algeria, its frequency is about 80,000 cases³.

DS is characterized by the presence of an extra chromosome 21 generally resulting from non-disjunction during maternal meiosis, and in rare

instances as a part of Robertsonian or reciprocal translocation⁴. The diagnosis of newborns with DS on the basis of clinical features usually presents with no particular difficulty and it has been reported from 73% to 100%⁵. Nevertheless, even an experienced physician may find it occasionally difficult to give a confirmatory diagnosis on an infant when the clinical features may be minimal. Karyotyping is essential for confirmation of the clinical diagnosis.

With the recognition of advanced maternal age as risk factor associated with DS⁶, other risk factors are less well established such as maternal parity, genetic predisposition and may be an autosomal recessive gene mutation, particularly in the Middle East where the rate of consanguinity is increasing⁷.

Individuals born with Down syndrome have an increased risk for multiple malformations and

*Corresponding author:

Houari Hamdaoui
22, Abi Ayed Abdelkrim Street Fg Pasteur P.B 119, 13000,
Tlemcen, Algeria.
E-mail: hhowari@hotmail.fr

medical conditions, including cardiovascular disease, auditory and ophthalmic disorders, infections, neurological and orthopedic conditions, and hypothyroidism and diabetes⁸⁻¹⁵. They also are at increased risk for cognitive impairment¹³. Most patients with DS require treatment during childhood because of mental or growth retardation.

People with DS are known to have shortened life spans. In the last century, however, their life expectancy has dramatically increased, from 9 years in 1929¹⁶ to 60 years in 2002¹⁷. It was estimated that persons with DS will be living as long as the general population within a generation¹⁸, and age-specific risk for mortality is considerably increased compared with other people with intellectual disabilities¹⁹. This increase has been related to significant medical advances in recent decades, such as improvements in cardiac surgery, prevention of childhood infections, broader access to standard care, and a better global psycho-social support for the DS population²⁰.

The present paper aims to describe the demographic and cytogenetic profile, to investigate about the main clinical characteristics of a cohort of individuals with DS from Tlemcen's Population in western Algeria, and to analyze their differences according to age, maternal age and gender groups.

Materials and methods

This is a retrospective record-based descriptive study conducted in the Laboratory of human actions' valorization for public health of Tlemcen's University, with the collaboration of the psycho-educational centers (CPP), and the associations of ; union of the mentally retarded (UDR) and national association for integration of trisomy (ANIT).

207 DS patients (with or without chromosomal studies), aged between 3 and 25 years old [Table 1], were referred over nine centers (seven CPPs and two associations) in Tlemcen, on the Northwestern Algeria, during the period from 2010 to 2017.

The clinical evaluation was carried out by physical examination (Phenotypic clinical features of DS), using a detailed protocol which is routinely used at these centers. Data recorded in the medical charts were as follows: mongoloid facies, protruding tongue, transverse single

palmar crease, brachycephaly, depressed nasal bridge, small, low-set ears, and upward-slanted eyes with epicanthic fold, short neck and hypotonia.

	Number (%)
Age at referral (year)	
Minimum–maximum	3 to 25
Mean ± SD	11.69 ± 4.92
Sex (N=207)	
Male	127 (61.35%)
Female	80 (38.65%)
Sex ratio (M:F)	1.58 :1
Birth order (N=175)	
First	22 (12.57%)
Second	25 (14.29%)
Third	46 (26.29%)
Fourth and more	82 (46.85%)
Parental consanguinity (N=169)	
First degree	27 (16%)
Second degree	10 (6%)
None	132 (78%)
Maternal age (years)	
Minimum–maximum	19 to 50
Mean ± SD	36.32 ± 6.16
Family history	
DS history	9 (4.35%)
MHS history	6 (2.90%)
Maternal miscarriages (183)	
Two and more	10 (4.83%)
No miscarriages	183 (88.40%)

Table 1: Sociodemographic features of 207 referred cases of DS.

MHS: Mental Health Syndrome

Anthropometric parameters and general data were collected by using a pre-established questionnaire for parents. Data include age, sex, birth order and patient's geographic origin, age of their parents, parental consanguineous marriage, number of maternal miscarriages, and family history of DS or other mental disabilities. When an individual's origin was not from Tlemcen, he/she was excluded from the study.

Data about clinical complications were collected from patients medical records and/or information provided by their mothers with help of centers' doctors and specialized staff. When an individual was not evaluated for a specific characteristic, he/she was excluded from the frequency analysis of this characteristic.

Data about cytogenetic abnormalities were collected from 36 patients that had been partially referred to Cytogenetics laboratories, Karyotypes were identified by standard RHG banding technique.

Data were processed using R software (R version 3.2.3 (2015-12-10)). Subjects were classified into groups according to schooling age (under 8, 8--12, 13--18, and over 18 years), or presence of clinical conditions. We also performed a gender-stratified analysis in the whole sample, and according to age groups. We compared Demographic characteristics and the prevalence of different clinical comorbidities, between groups. Qualitative results are presented as percentages, whereas quantitative results are presented as mean \pm standard deviation (SD). A Chi-square test was used to evaluate statistical significance in the comparison of categorical variables. Results with $p < 0.05$ were considered significant.

Results

A total of 207 patients with DS clinical features, among them, 36 (17.4%) were confirmed by cytogenetic study. The mean age at referral was 11.69 years and the sex ratio was 1.58:1. About 73.14% of the cases were of third and more birth orders, and parental consanguinity was reported in 24 % of the cases [Table 1]. The mean maternal age at the birth of DS child was 36.32 years (19-50) [Figure 2]. The abnormal karyotypes are listed in [Figure 1]. Nondisjunction was the most common type of abnormality (97.22%), followed by mosaic (2.78%) and there were no cases with translocation (0%) [Table 2]. Summarizes the main clinical conditions of DS patients in our population's study, The prevalence of subjects with clinical conditions was 62.80% (130/207). Ear–nose–throat (ENT (23.85%)), Ophthalmologic disorders (20%) and congenital heart diseases (16.92%) were the most prevalent groups of diseases in the sample's study, followed by central nervous system (CNS (9.23%)), Gastroenterological (9.23%) and Thyroid disorders (6.92%). A significant difference between age groups ($P < 0.05$) were found in four groups of medical conditions (congenital heart diseases, ophthalmologic and central nervous system disorders and gastro-esophageal reflux disease).

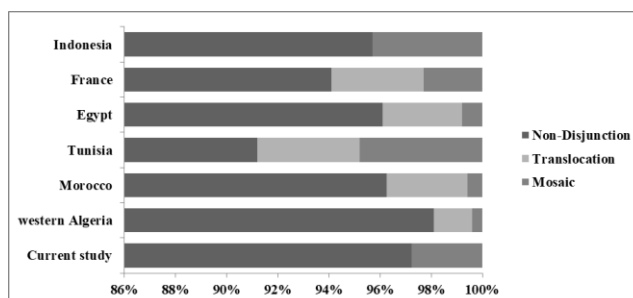


Figure 1. Comparison of the current study's cytogenetic profile with other population data worldwide^{22-25, 27,28}.

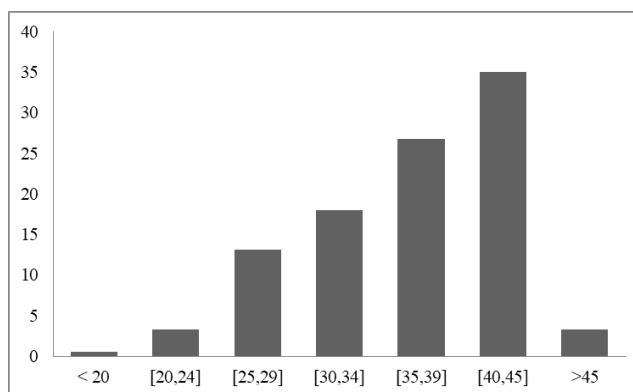


Figure 2. Mothers' ages of individuals with DS at delivery.

Discussion

In the present study we have firstly examined cytogenetic and sociodemographic characteristics, than we have represented the prevalence of medical conditions in school-aged children with DS, and compared the frequencies of these conditions in different episodic age of children with DS to identify any variation in health status over time. In addition, the study investigated whether there were any correlation between risk factors and congenital defects.

From a total of 207 people referred to the specials centers (CPPs, UDR, ANIT) during a 7-year period, 36 cases had a Karyotype analysis which represents only 17.4% of the study sample, the remains were diagnosed on the basis of clinical features. All cases were diagnosed postnatally, prenatal diagnosis of DS is not practiced in Algeria. In our country like in developing countries, the diagnosis of DS is still done in the neonatal period, and on the basis of clinical features, even the clinical diagnosis of this condition is usually done without difficulty and has been reported to range from 73% to 100%⁵. A confirmatory diagnosis on an infant

with minimal clinical features remains difficult. Karyotyping is essential for confirmation of the clinical diagnosis.

The distribution of the different karyotype patterns observed in the present study is shown in Figure 1. The percentage of free trisomy 21 was 97.22%, mosaic trisomy 2.78% and there were no cases with translocation trisomy. This data is relatively compatible with the data from international studies (Figure 1)^{22-25, 27,28}. No cases with translocation trisomy may reflect the low sample study number. For the most international studies, the frequency of translocation and mosaicism was very much lower than the frequency of free trisomy 21.

The age at referral ranged from 3 to 25 years, with a mean of 11.69 years. This may reflect the schooling age, because of the study sample came from educational centers, and referral to these institutions is possible only at the age of schooling which is 6 years in Algeria. The overall sex ratio was 1.58 :1. No differences were found between age groups. The excess of males appears to be universal and was reported in many studies in different regions of Algeria and from other countries²¹⁻²⁶.

In our study, average maternal age at birth of the DS child was 36.3 years. 65% of DS patients were born to mothers older than 35 years of age (Figure 2). These data are consistent with previous studies from Algeria and in different countries²²⁻²⁵. This clearly indicated that maternal age was a major contributing risk factor.

Parent's consanguinity was observed in 22% of the DS children. This result agrees with others^{23, 26}. However, the effect of consanguinity on nondisjunction of chromosome 21 has not been clearly defined^{29, 30}.

In the second part we represent the prevalence of medical conditions in our population study, and compare the frequencies of these conditions in different episodic age. Few series have approached the study of clinical conditions in DS population, and our data represent the first study in Tlemcen, northern Algeria. In this paper, clinical defects were detected in more than 60% (133/207) of cases with DS. These results reconfirm that patients with DS present a high prevalence of several medical conditions³². Many of which are congenital others may start before the first decade of life (Table 2). Unlike in literature who

reported the cardiac defects to be the most common occurring birth defect associated with Down syndrome^{32, 33}, our study shown that ENT diseases (24%) and ophthalmological conditions (20%) were the most prevalent defects associated with DS, followed by congenital heart diseases (CHD (17%)), thyroid, gastroenterological and CNS disorders placed in the third order. We found a significant reduction of the prevalence of the major clinical conditions, compared to the worldwide population (Table 3)^{10,12,14,15,28,31,34,37-41}. The difference may reflect low sample study number, and the schooling nature of the referral centers who could not accept children with several illness. When children are stratified by age we found that about ophthalmologic, CHD and CNS disorders were reported to be associated with increased ongoing problems in the later cohort age. Moreover, the overall reduction in first decade was reported in all of the romaine conditions. No significant differences were found in the major conditions associated to age groups. This may reflect younger age of children, because of more than 50% of clinical conditions appear at adult age of individuals with DS²⁶.

In Table 4, we investigated about association between Maternal age, parental consanguinity and having a child with clinical comorbidities. There were no association. Our data differ from those reported in literature specially for congenital complication such as CHD which largely studied, and it found that mothers over 35 years old were more likely to give birth DS child with a CHD than DS children born to mothers under 35 years of age²¹. There were also no differences between gender. Those results may reflect low sample study number, or also the schooling selected nature of the referral centers.

Conclusions

This study has provided that children and adolescents with DS have several DS-specific morbidities and screening programs are absolutely necessary to support and educate patients and their families. In general terms a similar tendency was observed in the karyotype of our population study among the different reports. Moreover advanced maternal age remains the major risk factor associated with DS, without increasing the risk of congenital or clinical

morbidities. Because of medical advances and improvements in overall medical care, the median survival of individuals with DS has increased considerably, but that does not overlook the increase risk of medical defects with age. Our population study may be not representative of all Tlemcen's population with DS, the study must include newborns and children from pediatric departments, adults with DS should also be included.

Acknowledgements

The authors thank parents of Down's syndrome children, the staff of CPPs centers and associations (UDM, ANIT) for their collaboration.

Declaration of Interest

The authors report no conflict of interest and the article is not funded or supported by any research grant.

	Total	Under 8	8-12	13-17	Over 17	Pearson	P-Value
Clinical characteristic	n=133 (64.25%)	n=27 (62.79%)	n=55 (71.43%)	n=27 (50%)	n=24 (80%)		
ENT							
ENT	32 (24.06%)	5 (18.52%)	13(23.64%)	8(29.63%)	6 (25%)	0.93	ns
SAS	23 (17.9%)	4 (14.81 %)	10 (18.18%)	6 (22.23%)	3(12.5%)	0.99	ns
Hearing loss	4 (3.08%)	0	2 (3.64%)	1(3.70%)	1(4.17%)	1.07	ns
Other ENT diseases	4 (3.08%)	1(3.70 %)	1(1.82%)	1(3.70%)	2(8.33%)	1.96	ns
Ophthalmologic							
Ophthalmologic	26 (20%)	4(14.81%)	6(10.91%)	8(29.63%)	8(33.33%)	7.64	0.054
Strabismus	14 (10.8%)	3(11.12 %)	4(7.27%)	4 (14.81%)	3(12.5%)	1.25	ns
Refraction disorders	12 (9.23%)	1(3.70 %)	2(3.64%)	4 (14.81%)	5(20.83%)	8.06	<0.05
CHD							
CHD	22 (16.92%)	4(14.81%)	15(27.27%)	2(7.41%)	1(4.17%)	8.94	<0.05
AVSD	8 (6.15%)	1 (3.70 %)	6(10.91%)	1(3.70 %)	0	4.38	ns
VSD	4 (3.08%)	1 (3.70 %)	2(3.64%)	0	1 (4.17%)	1.07	ns
ASD	3 (2.30%)	1 (3.70 %)	2 (3.64%)	0	0	1.91	ns
Surgical correction	7 (5.38%)	1 (3.70 %)	5(9.10%)	1(3.70 %)	0	3.21	ns
CNS							
CNS	12 (9.23%)	4 (14.81%)	2(3.64%)	3(11.11%)	3 (12.5%)	3.54	<0.05
Epileptic seizures	4 (3.08%)	3 (11.12 %)	0	0	1 (4.17%)	8.73	<0.05
SMR	6 (4.61%)	1 (3.70 %)	2 (3.64%)	1 (3.70 %)	2 (8.33%)	0.99	ns
Autistic behavior	1 (0.80%)	0	0	1 (3.70 %)	0	3.95	ns
Depression	1 (0.80%)	0	0	1 (3.70 %)	0	3.95	ns
Gastroenterological							
Gastroenterological	12 (9.23%)	0	7 (12.73%)	1(3.70%)	4(16.67%)	6.24	ns
Celiac disease	5 (3.85%)	0	5 (9.10%)	1(3.70 %)	0	5.13	ns
Constipation	4 (3.08%)	0	2 (3.64%)	0	1 (4.17%)	2.12	ns
GERD	3 (2.30%)	0	0	0	3 (12.5%)	13.94	<0.05

Thyroid	12 (9.23%)	5 (18.52%)	4 (7.27%)	2 (7.41%)	0	6.00	ns
Hypothyroidism	5(3.85%)	2 (7.41%)	1 (1.82%)	2 (7.41%)	0	3.49	ns
Hyperthyroidism	4(3.08%)	3 (11.12 %)	3 (5.45%)	0	0	5.25	ns
Diabetes mellitus	4(3.08%)	0	3 (5.45%)	0	1(4.16%)	2.91	ns
Musculoskeletal	4(3.08%)	1(3.70%)	2 (3.64%)	1(3.70%)	0	0.91	ns
Urologic	2(1.54%)	0	1(1.82%)	0	1(4.16%)	2.01	ns
Skin	2(1.54%)	1(3.70%)	0	1(3.70%)	0	2.97	ns
Asthma	1(0.80%)	0	1 (1.82%)	0	0	1.43	ns
Other complications	4(3.08%)	2 (7.41%)	1(1.82%)	1(3.70%)	0	2.85	ns

Table 2. Main clinical comorbidities of children and adolescents with DS.

SAS: sleep apnea syndrome ; AVSD : atrioventricular septal defect ; VSD : ventricular septal defect ; VSD : ventricular septal defect ; VSD : ventricular septal defect ; CNS: central nervous system ; GERD: gastro-esophageal reflux disease ; SMR ; Severe mental retardation.

	Current study (%)	Prevalence in literature (%)	References
ENT	24.06	38--78	[10].
Ophthalmologic	20	38--80	[10, 31].
CHD	16.92	44--58	[28, 35].
CNS	9.23	18--38	[10, 12, 34].
Gastroenterological	9.23	4--10	[15, 37].
Thyroid	9.23	28--40	[14, 15, 38].
Diabetes mellitus	3.08	4.3	[15].
Musculoskeletal	3.08	10--30	[39].
Urologic	1.54	3.2	[40].
Skin	1.54	1.9--39.2	[41].

Table 3. Prevalence of medical problems in children with Down syndrome.

	DS with comorbidities (n=133)	DS without comorbidities (n=74)	Pearson	P-value
Gender (% Male)	133 (59.4%)	74 (64.85%)	0.39082	ns
*Maternal age (year) n=182				
Under 30	18	12	6.1863e-31	ns
30---40	45	36	1.423	ns
Over 40	48	23	1.7104	ns
*Consanguinity n=186				
1 st degree	18	11	8.1686e-30	ns
2 nd degree	6	6	0.27437	ns
Non	90	55	0.052179	ns

Table 4. Gender, maternal age and parental consanguinity among Down syndrome (DS) patients with and without comorbidities

* Missing data was eliminated

Ethical considerations

This study was approved by the Ethics and Deontology Council of the Tlemcen's University. All individuals were included in this study only after the Informed Consent of their parents or their responsible.

References

- Weijerman ME and de Winter JP. The care of children with Down syndrome, Clinical practice. Eur J Pediatr 2010; 169:1445–1452.
- Oster-Granite ML et al. Down syndrome: national conference on patient registries, research databases, and biobanks. Mol Genet Metab 2011; 104:13–22
- Amoura M. 80.000 children with Down syndrome, in Algeria. Santé-Mag 2012; 3(4): 16.
- Miller OJ and Therman E. Human Chromosomes 4th ed., Springer-Verlag New York 2001: 245.
- Devlin L and Morrison PJ. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome. Ulster Med J 2004; 73 (1):4–12.
- Allen EG et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: A report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. Human Genetics 2009; 125: 41–52.
- Zlotogora J and Shalev SA. The consequences of consanguinity on the rates of malformations and major medical conditions at birth and in early childhood in inbred populations. Am J Med Genet 2010; A 152A: 2023–2028.
- Greenwood RD and Nadas AS. The clinical course of cardiac disease in Down's syndrome. Pediatrics 1976;58:893–897.
- Shott SR. Down syndrome: Common otolaryngologic manifestations. Am J Med Genet 2006; 142C(3): 131–140.
- Torfs CP and Christianson RE. Anomalies in Down's syndrome individuals in a large population-based registry. Am J Med Genet 1998; 77: 431–38.
- Ram G and Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. Clinical & Experimental Immunology 2011; 164(1): 9–16.
- Hamlett ED et al. Neuronal exosomes reveal Alzheimer's disease biomarkers in Down syndrome. Alzheimer's & Dementia 2017; 13(5): 541–549.
- Costa R et al. Bone Mass Assessment in a Cohort of Adults With Down Syndrome: A Cross-Sectional Study. Intellectual and Developmental Disabilities 2017 ;55(5): 315–324.
- Goday-Arno A et al. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). Clinical Endocrinology 2009; 71(1): 110–114.
- Abdulrazzaq Y et al. Occurrence of Hypothyroidism, Diabetes Mellitus, and Celiac Disease in Emirati Children with Down's Syndrome. Oman Medical Journal 2018; 33(5): 387–392.
- Zahed L and Megarbane A. A Cytogenetic Register of Down Syndrome in Lebanon. Community Genet 1998;1:84–89.
- Oliver C and Holland A J. Down's syndrome and Alzheimer's disease :a review. Psy- cholMed 1986; 16:307–322.
- Glasson E J et al. The changing survival profile of people with Down's syndrome : implications for genetic counselling. Clin Genet 2002; 62:390–403.
- Bittles A H and Glasson E J. Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. Dev Med Child Neurol 2004; 46:282–286.
- Zigman WB. Atypical ageing in Down syndrome. Dev Disabil Res Rev 2013;18: 51–67.
- Boussouf K et al. Study of congenital heart diseases in patients with Down syndrome in Algeria, EMHJ 2017; 23(9):632–636.
- Boucif-Debab Z et al. Ethical reflection on the cytogenetic and sociodemographic aspects of trisomy21 in western Algeria. Éthique et santé 2018; 15(4):225–232.

23. Jaouad IC et al. Cytogenetic and epidemiological profiles of Down syndrome in a Moroccan population: a report of 852 cases. *Singapore Med J* 2010; 51: 133–136.
24. Chaabouni H et al. Epidemiologic and genetic study of trisomy 21 in Tunisia. *Tunis Med* 1999; 77: 407–414.
25. El-Gilany AH et al. Cytogenetic and comorbidity profile of down syndrome in Mansoura university children's hospital, Egypt. *Indian Journal of Human Genetics* 2011; 17(3):157–163.
26. Real de Asua D et al. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *Eur J Intern Med* 2015; 26(6): 385–391.
27. Stoll C et al. Epidemiology of Down syndrome in 118265 consecutive births. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 7:79–83.
28. Meirina G et al. Karyotype Analyses of Down Syndrome Children in East Priangan Indonesia. *Journal of International Dental and Medical Research* 2018; 11(2): 687-693
29. Naguib KK et al. Effect of parental age, birth order and consanguinity on nondisjunction in the population of Kuwait. *J Kuwait Med Assoc* 1989; 23:37–43.
30. Hamamy HA et al. Consanguinity and the genetic control of Down syndrome. *Clin Genet* 1990; 37:24–29.
31. Thomas K et al. Variation Over Time in Medical Conditions and Health Service Utilization of Children with Down Syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2011; 158(2): 194–200.
32. Rasmussen S A et al. Survival in infants with Down syndrome, Metropolitan Atlanta, 1979-1998. *The Journal of Pediatrics* 2006; 148(6):806–812.
33. Halliday J et al. Has Prenatal Screening Influenced the Prevalence of Comorbidities Associated With Down Syndrome and Subsequent Survival Rates?. *PEDIATRICS* 2009; 123(1): 256–261.
34. Roizen NJ and Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003; 361:1281–1289.
35. Weijerman ME et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010; 169(10): 1195–1199.
36. Kishnani PS and Crissman BG. Current perspectives on Down syndrome: selected medical and social issues. *Am J Med Genet* 2006; C 142(C):127–205.
37. Freeman SB et al. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin Genet* 2009; 75:180–184.
38. Unachak K et al. Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai* 2008; 91:56–61.
39. Hankinson TC and Anderson RC. Craniovertebral junction abnormalities in Down syndrome. *Neurosurgery* 2010; 66 (A):32–38.
40. Kupferman JC et al. Increased prevalence of renal urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics* 2009; 124 (e):615–621.
41. Madan V et al. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(5):623–629.

Sociodemographic and anthropological profile of children with Down syndrome in Tlemcen's population from the northwestern Algeria: Comparative study in the Mediterranean scale.

¹HAMDAOUI Houari^{1,3}, AOUAR Amaria^{1,2}, MOQADDEM Zakarya^{1,3}, KHATER Sarra^{1,3}, BELKHATIR Djamel¹, MOUSSOUNI Abdellatif^{2,4}.

¹Laboratory of human actions' valorisation for protection of environment and application in public health, University of Tlemcen, Algeria.

²Anthropology of religions and comparison Laboratory, University of Tlemcen, Algeria.

³CancerLabLaboratory, University of Tlemcen, Algeria.

⁴National Center for Prehistoric, Anthropological and Historical Research (Tlemcen's station).

Received on: 09/02/2019

Accepted: 17/02/2019

Abstract:

Down Syndrome (DS) is the most common chromosomal aberration in humans with an occurrence of 1/800 live births. There are nearly 80,000 trisomic 21 currently in Algeria. The aim of our study is to give a sociodemographic and anthropological profile of children with DS from Tlemcen. A retrospective study of 135 diagnosed DS children, who had a specific clinical features. These children are admitted in six psychoeducational centers for mentally unsound children - PMC – and the UMD association located in different regions of Tlemcen from 2011 to 2017. We collected data using a pre-established questionnaire for parents and

¹ Corresponding author HAMDAOUI Houari, e-mail : hhowarih@hotmail.fr

referring to children's medical and administrative records. The mean DS age was 11.73 years, with a sex-ratio of 2.06. Parental consanguinity has been reported in 14.07% of cases. The mean maternal age at birth was 36.29 years. Advanced maternal age is one of several risk factors for giving birth to a child with SD. This syndrome remains the most chromosomal aberration in Tlemcen's population as for other world populations. However, to better understand the prediction of DS we should increase the number of sample analyzed with the study of other factors.

Keywords: Anthropology; Down syndrome; Sciodémography; Population of Tlemcen; Maternal age; Algeria.

1. INTRODUCTION

Genetic disorders and malformations constitute a real public health problem worldwide, given their importance as a cause of morbidity and mortality. They affect millions of families around the world. Nearly 5% of all pregnancies result in the birth of a child with a congenital malformation or genetic abnormality (Verma and Singh, 1989; Penchaszadeh, 1993a, b).

Down syndrome (DS) or trisomy 21 is the first chromosomal aberration described in humans (Down, 1866), characterized by the presence of three chromosome 21 copies (Lejeune *et al*, 1959). It is the most common case of chromosomal abnormality, and also the leading cause of congenital mental retardation associated with a particular physical appearance. The prevalence of DS ranged from 6.1 to 13.1 per 10 000 people (de Graaf *et al*, 2017). The etiology of DS remains unrecognized (Rousseau *et al*, 2010), but the best-known epidemiological characteristic is its strong association with advanced maternal age (Penrose, 1933), which has been established at about 1/1000 neonates in elderly women under of 30 years, 1/353 in women aged 35, but only in 1/35 newborns in women aged 45 (ACOG, 2007).

The incidence of DS has remained stable for several years, it is 1.45 per 1000, or 1 per 700 births (Abraham *et al*, 1969; Gardner and Sutherland, 2004; Kanamori *et al*, 2000). In Algeria, the number of children with Down Syndrome is about 80 000 children (ANIT, 2012), little data is available about epidemiology of DS in Algerian population. Given this scarcity of DS data in the populations of North-West Algeria, our work focuses on an epidemiological characterization of DS Tlemcen's population in extreme north-west Algeria. The aim of our work is to determine the epidemiological profile underlying the clinical characteristics of patients with SD in seven districts of Tlemcen [Figure 1], comparing our population with populations of Mediterranean scale. The endogamous population of Tlemcen selected for this study although it has the distinction of being very culturally enriched by various invasions, it has remained preserved and isolated by its rugged mountains and cliffs.

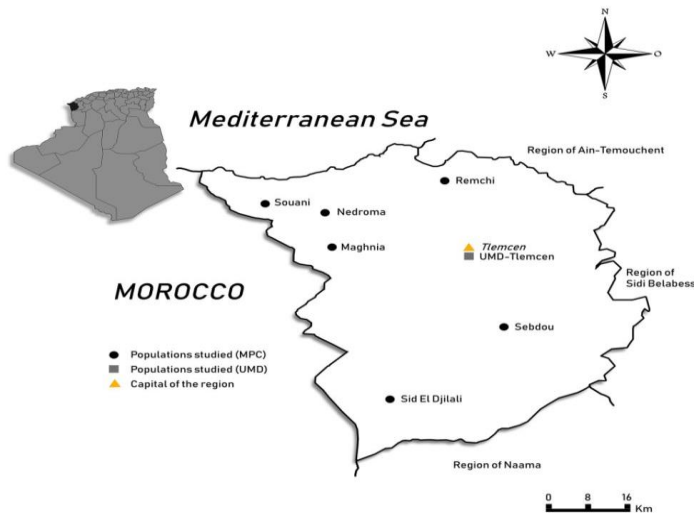


Figure 1. Map showing Tlemcen’s region and the surrounding including the different study areas.

2. Patients and méthodes.

Ours tudy was carried out on 135 patients with DS (91males, 44 females), aged between 3 and 23 years old [Table 1], spread over seven centers in Tlemcen [Figure 1]. Tlemcen is located on the North-West Algerian coast, bordering on Morocco from the west, and occupying an area of 9,018 km² with a population of over 800 thousand inhabitants (ANIREF, 2017).

Patients are accommodated in psychoeducational centers for mentally unsound children (MPC) and the association Union of mentally handicapped Tlemcen (UMD), from 2011 to 2017. It is an epidemiological descriptive study. We collected data from patients' medical and administrative records on the first hand and from the other hand using a pre-established questionnaire for parents. Data include age, sex and patient’s geographic origin, age of parents, parental consanguineous marriage, number of maternal miscarriages, and family history of DS or other mental pathology.

To process data, we calculated the means and standard deviations (SD) for quantitative variables and proportions (%) for qualitative variables.

3. Second Subtitle Ethical considerations.

To carry out this study, we had the consent following the rules of code of ethics.

Table 1. Frequency of subjects with DS in different centers of Tlemcen’s region; their mean age and sex-ratio.

	Number	Age (years)	Sexe
--	--------	-------------	------

Study region	Center	of DS patients	Min	Max	Mean	Male	Female	Sex-Ratio
Tlemcen	UMD	13	6	23	11.46 ± 4.78	7	6	1.16 :1
Maghnia	MPC	41	4	23	11.58 ± 4.67	28	13	2.15 :1
Remchi	MPC	20	6	17	11.6 ± 3.4	16	4	4 :1
Sebdou	MPC	19	6	22	11.84 ± 4.94	9	10	1.1 :1
Souani	MPC	19	6	23	12.94 ± 5.39	15	4	3.75 :1
Nedrouma	MPC	13	6	19	11.07 ± 4.19	10	3	3.33 :1
Sid El Djilali	MPC	10	3	17	11.3 ± 5.96	6	4	1.5 :1
All regions	Total	135	3	23	11.73 ± 4.65	91	44	2.06 :1

4. RESULTS AND DISCUSSION

A total of 135 individuals with Down syndrome were included in this study (91 males and 44 females), with a sex ratio of 2.06: 1, among them 41 were from Maghnia, 29 from Sebdou and Sid El Djilali and 33 from Tlemcen and Remchi. The mean age of patients was 11.73 ± 4.65 years [Table 1]. About 75% of cases were the third birth or more. Parental consanguinity was reported in 14.07% of them. Two families had a family history for DS (less than 2%). In 17% of cases, women had abortions and / or miscarriages. The mean maternal age at indexed birth was 36.29 ± 5.90 years (min 21, max 50), for an average age of mothers at first birth of 23.60 ± 4.06 years (min 15, max 38) [Table 2, Figure 3].

Down syndrome is the most common and most recognizable birth defect of mental retardation. The diagnosis of Down syndrome, based on the clinical characteristics at neonatal period is usually done without difficulty, it has been reported from 73% to 100% (Fried, 1980; Devlin and Morrison, 2004). Data

reported in this study represent a demographic and anthropological descriptive profile of DS population from Tlemcen's region.

All cases were diagnosed postnatal based on clinical features, such as facial dysmorphism, flat face, small nose, small and abnormally shaped ears, single deep fold across the palmar center, developmental delay, difficult and / or absent speech and mental retardation.

The age of the patients ranged from 3 to 23 years, with an average of 11.73 years. This may indicate the age of schooling, because the study population came from psychopedagogical centers, and referral to these centers is possible only at the age of schooling which is 6 years in Algeria.

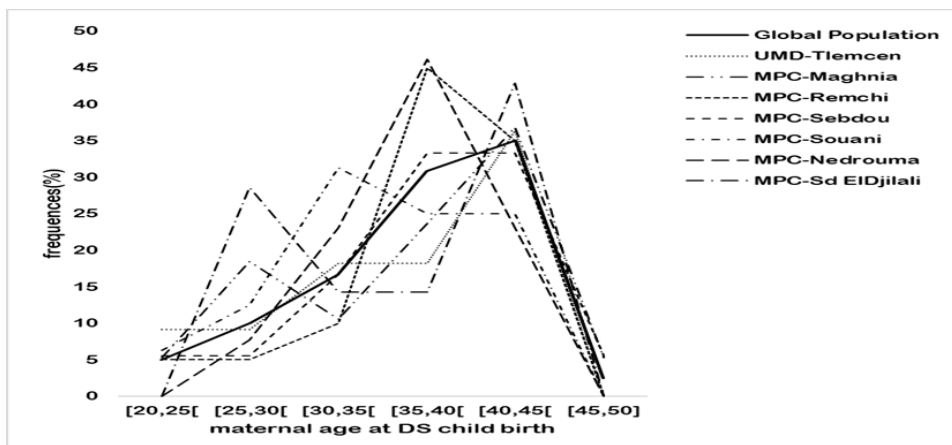


Figure 2. Prevalence of DS newborns according to maternal age at child birth.

In this study the mean sex ratio was 2.06: 1. Male predominance was reported in the major of study regions, with an inter-region's variability ranging from 1.1: 1 to 4: 1, also the sex ratio exceeding 2 in Four regions, and Sebdou's population made the difference by a sex ratio less than 1 [Table 1], this latter corroborated with the studies of Azman *et al* in Malaysia (Azman *et al*, 2007). However, in Mediterranean studies, the sex-ratio which varied from 1: 1 to

1.6: 1 (Chaabouni *et al*, 1999; Jaouad *et al*, 2010; El-Gilany *et al*, 2011; Demirham *et al*, 2015; Zahed and Megarbane, 1998; Real *et al*, 2015; Stoll *et al*, 1990; Carlo *et al*, 1990), remained inferior to our results, it was always in favor of males. Although the genetic mechanisms of male predominance are explained by models for the joint segregation of chromosome 21 and Y chromosome in chromosome spermatogenesis and non-disjunction during the second meiotic division of oogenesis caused by the spermatozoid Y chromosome (Ghosh *et al*, 2009). The reference model can influence the sex ratio because most of the studies were in a hospital setting as shown by Kovaleva in his meta-analysis on sex ratio in Down syndrome, which concluded that the sex ratio was skewed towards an excess of males in the majority of the populations studied, either in the population with a level of observation (epidemiological studies) or selected groups (Kovaleva, 2002).

Table 2. Demographic characteristics of Down syndrome patients.

Number of children	135
Age (years)	
Min	3
Max	23
Mean ± SD	11.73 ± 4.65
Sex	
Male	91
Female	44
Sex-ratio	2.06 :1
Birthorder	
First and second (%)	34 (25.18%)

Third and more (%)	101 (74,81%)
Maternalage of first birth (years)	
Min	15
Max	38
Mean ± SD	23.60 ± 4.06
Maternalage of DS child (years)	
Min	21
Max	50
Mean ± SD	36.29 ± 5.90
Consanguinity	
First Degree (%)	13 (9.63%)
Second Degree (%)	6 (4.44%)
Not consanguineous (%)	116 (85.93%)
Familyhistory	
History of DS (%)	2 (1.48%)
History of other mental health syndrome (%)	1 (0.74%)
number of abortions	
One abortion (%)	17 (12.59%)
Two and more (%)	6 (4.44%)
No abortions (%)	112 (82.96%)

The male predominance in the population of Tlemcen would be due to a socio-cultural bias, families would agree to send boys to these centers that girls, it is a problem of Traditions and custom.

About 14% of patients with Down Syndrome came from consanguineous marriages, with inter-regional variability ranging from 5.26% to 23.07%. A predominance of first degree consanguinity was reported [Table 5], which is similar to previous studies. in Algeria and Egypt who reported parental consanguinity in children with DS at 22.7% and 17% respectively (Boussouf *et al*, 2017; El-Gilany *et al*, 2011). Inbreeding in Tlemcen’s regions appears to be common practice in urban and rural areas where the frequency of related marriages was 30.6% and 40.5% respectively (Zaoui and Biemont, 2002). Although consanguinity seems to be considered in Algeria as a public health problem, it was difficult in our study to determine the influence of genetic factors on the origin of pathology.

Table 5. Distribution of Down Syndrome’s parental degree of consanguinity

Center	Number of Children	Consanguinity (%)		
		Total	1 st Degree	2 nd Degree
UMD-Tlemcen	13	15.38	100	00
MPC-Maghnia	41	17.07	71.43	28.57
MPC-Remchi	20	15	66.67	33.33
MPC-Sebdou	19	10.51	100	00
MPC-Souani	19	5.26	100	00
MPC-Nedrouma	13	23.07	100	00
MPC-Sid El Djilali	10	10	100	00
Total population	135	14.07	78.95	21.05

The birth order of children with Down syndrome ranged from 1 to 10,

Overall 81.8% of them were the third birth or more, and no recurrent trisomy was observed in our study population. These values were significantly higher than studies reported in Morocco and Egypt who shown that 50% of DS births come after two and healthier births (Jaouad *et al*, 2010; El-Gilany *et al*, 2011).

The mean maternal age at birth of children with Down syndrome was 36.27 ± 7.59 years (Min 21 years, Max 50 years). No inter-regional variability is reported [Table 6]. This result agrees with other studies in Algeria and Mediterranean Basin [Table 7]. The risk of having a child with Down syndrome increases with maternal age [figure], our data corroborate those published by the American Institute of Obstetricians and Gynecologists in its newsletter in 2007 (ACOG, 2007). Other studies suggest that this increased risk of DS was also due to increasing parity (Schimmel *et al*, 1997; Chan *et al*, 1998). Through missing data from the newborn register on annual maternal age, the risk for the DS was not evaluated in our study.

Table 6. Maternal age distribution of patients with Down syndrome.

Center	Number of Children	Maternal age of DS child (years)		
		Min	Max	Mean
UMD-Tlemcen	13	21	42	36.27 ± 6.9
MPC-Maghnia	41	21	50	36.1 ± 6.6
MPC-Remchi	20	24	44	37.55 ± 5.32
MPC-Sebdou	19	24	45	36.79 ± 5.78
MPC-Souani	19	24	44	35.0 ± 6.1
MPC-Nedrouma	13	27	42	36.30 ± 4.17
MPC-Sid El Djilali	10	28	42	35.57 ± 5.96
Total population	135	21	50	36.57 ± 5.90

The presence of a DS family history was reported in two families, less than 2%, they were non-first cousins of DS child for both cases.

Miscarriages and recurrent abortions (two or more abortions before the 1st trimester) accounted for less than 5% in all studied regions, which is not significant.

Table 7. Maternal age among mothers of Down syndrome > 35 years studied and pooled data from the Mediterranean scale.

Country	N° of DS	Mean maternal age	Maternal age > 35 years (%)	Reference
Currentstudy	135	36.57 ± 5.90	60.74	Hamdaoui <i>et al</i>
Algeria .	110	36.6	64.54	Boussouf, <i>et al.</i> 2017.
Southern Mediterranean	827	35.39	-	Jaouad, <i>et al.</i> 2010.
Morocco	500	32	36	Chaabouni, <i>et al.</i> 1999.
Tunisia	150	35.62	42.7	Verma, <i>et al.</i> 1990.
Libya	712	36.8 ± 5.2	-	El-Gilany, <i>et al.</i> 2011.
Egypt	280	32.19	41.5	Zahed, Megarbane.1998.
Lebanon				

Northern				
Mediterranean	600	39	61	Real, <i>et al.</i> 2015.
Spain	391	30.1	31	Stoll, 1990.
France	100	32	38	Palka, <i>et al.</i> 1990.
Italy	41	36.2	63.41	MALTA C A R.
Malta				

3. CONCLUSION

Advanced maternal age remains the major risk factor for giving birth to a Down syndrome child. This aberration of chromosome's number remains the most common in Tlemcen's the population like other world populations. Our results shown that the high risk of Down syndrome was due to advanced maternal age. A cytogenetic approach in addition to the classic phenotypic characteristics identifying the onset etiology of Down syndrome is imperative.

5. Acknowledgments

The authors thank parents of Down's syndrome children, the staff of CPPs centers and UMD association for their collaboration.

6. Bibliography List

- Abraham M. Lilienfeld, Charlotte H. Benesch, Johns Hopkins Press, Baltimore. 1969. Epidemiology of Mongolism. Science 24 Jul 1970: Vol. 169, Issue 3943, pp. 362-363. DOI: 10.1126/science.169.3943.362.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal
- ANIT (Association Nationale de l'Insertion des Trisomiques 21) (2012) 80.000 enfants trisomiques, en Algérie. Santé-Mag-actualité 4:1p (Article in French).

- Azman B Z, Ankathil R, Siti Mariam I, Suhaida M A, Norhashimah M, Tarmizi A B, NorAtifah M A, Kannan T P, Zilfalil B A. 2007. Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia, Singapore Med J; 48 (6) : 550.
- Carlo Baccichetti, ElisabettaLenzini, and Renzo Pegoraro. 1990. Down Syndrome in the Belluno District (VenetoRegion, NortheastItaly): Age Distribution and Morbidity ; American Journal of MedicalGeneticsSupplement 7:84-86.
- Chaabouni H, Smaoui N, Maazoul F, Ben Jemaa L, M'Rad R. 1999. [Epidemiologic and geneticstudy of trisomy 21 in Tunisia]. Tunis Med 77: 407- 414.
- Chan A, McCaul KA, Keane RJ, Haan EA. 1998. Effect of parity, gravidity, previousmiscarriage and age on risk of Down syndrome: population study. BMJ; 317: 923–924.
- de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. 2017. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. Genet Med;19:439-47.
- Demirhan O, Tanriverdi N, Suleymanova D, Cetinel N. 2015. Cytogenetic Profiles of 1213 Children with Down Syndrome in South Region of Turkey. J Mol Genet Med 9: 157.
- Devlin L, Morrison PJ. 2004. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome. Ulster Med J; 73:4-12.
- El-Gilany AH, Yahia S, Shoker M, El-Dahtory F. 2011. Cytogenetic and comorbidity profile of Down syndrome in Mansoura UniversityChildren'sHospital, Egypt. Indian J Hum Genet 17: 157-163.
- Fried K. 1980. A score based on eight signs in the diagnosis of Down syndrome in the newborn. J Ment DeficRes; 24:181-5.
- Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, ed 3. Oxford, Oxford University Press, 2004.
- Ghosh S, Feingold E, Dey SK. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association amongalteredmeioticrecombination, nondisjunction, and maternalageacross populations. Am J Med Genet A. 2009; 149: 1415-20.
- G. Palka, M. Ciccotelli, G. Sabatino, G. Calabrese, P. Guanciali Franchi, L. Stuppia, G. Parruti, C. Di Virgilio, O. Di Sante.1990. Cytogenetic Study of the HeterochromaticPolymorphismsin 100 SubjectsWith Down Syndrome and Their Parents. American Journal of MedicalGeneticsSupplement 7:201-203. <http://www.aniref.dz/monographies/ar/tlemcen.pdf>: visited in 03/17/2017.

- I.C. Verma, A.R. Mathews, A. Faquih, A.A. El-Zouki, G.R. Malik, F. Mohammed. 1990. Cytogenetic Analysis of Down Syndrome in Libya. *Indian J Pediatr*; 57 : 245-248
- Jaouad IC, CherkaouiDeqaqi S, Sbiti A, Natiq A, Elkerch F, et al. 2010. Cytogenetic and epidemiological profiles of Down syndrome in a Moroccan population: a report of 852 cases. *Singapore Med J* 51: 133-136.
- J. L. H. Down. 1866. Observations on an Ethnic Classification of Idiots. In: *London Hospital Reports*, 3: 1866, 259-262.
- Kanamori G, Witter M, Brown J, Williams-Smith L. 2000. Otolaryngologic manifestations of Down Syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 33: 1285-92.
- K Boussouf, Z Zaidi, M Amrane, N Hammoudi, M Mebarki, S Amalou. 2017. Study of congenital heart diseases in patients with Down syndrome in Algeria, *EMHJ* • Vol. 23 No. 9. <https://doi.org/10.26719/2017.23.9.632>
- Kovaleva NV. 2002. Sex ration in Down syndrome (Article in Russian). *Tsitol Genet* 2002;36:54-69.
- Lejeune J, Turpin R, Gautier M. 1959. Le mongolisme premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann Genet*;1:41e49.
- L. Zahed, A. Megarbane. 1998. A Cytogenetic Register of Down Syndrome in Lebanon ; *Community Genet*;1:84–89.
- MALTA CONGENITAL ANOMALIES REGISTER
<https://deputyprimeminister.gov.mt/en/dhir/Documents/fjulytodec.pdf>
f : visited in 05/11/2017.
- Penchaszadeh VB. 1993a. Reproductive genetic testing from an international perspective: impact on women in underdeveloped countries. *Fetal Diagn. Ther.*, 8(suppl.1):202-209.
- Penchaszadeh VB. 1993b. Reproductive health and genetic testing in the Third World. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 36:485-495.
- Penrose LS. 1933. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet*; 27:219—24.
- Real de Asua D, et al. 2015. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome, *Eur J Intern Med*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.003>.

- Schimmel MS, Eidelman AI, Hammerman C, Kornbluth E, Zadka P. 1997. Increased parity and risk of trisomy 21: Review of 37,110 live births. *BMJ*; 314: 720.
- Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. 1990. Epidemiology of Down syndrome in 118,265 consecutive births. *Am J Med Genet Suppl* 7: 79-83.
- T. Rousseau, C. Ferdynus, C. Thauvin-Robinet, J.-B. Gouyon, P. Sagot. 2010. Impact of maternal age distribution on the expected live birth prevalence of Down's syndrome in the metropolitan France between 1965 and 2008. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* ; 39, 284—289.
- Verma IC and Singh B. 1989. Ethics and Medical Genetics in India. In: Wertz DC and Fletcher JC (eds) *Ethics and Human Genetics: A Cross-Cultural Perspective*. Berlin, Springer-Verlag, pp.250-270.
- Zaoui S, Biemont C: Frequency of consanguineous unions in the Tlemcen area (West Algeria). *Sante* 2002, 12:289-295.

Caractérisation anthropo-génétique et épidémiologique d'une population infantile dans la région de Tlemcen (Nord-Ouest Algérien) par deux types de retard mental ; syndromique (trisomie 21) et non syndromique ou non spécifique.

HAMDAOUI. H^{1,3}, AOUAR. A^{1,2}, MOQADDEM. Z^{1,3}, KHATER. S^{1,3}, BELKHATIR. D¹, MOUSSOUNI.A⁴, HAMED. Z¹, CHAABNI.N³.

1. Laboratoire de Valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique, Université de Tlemcen.
2. Laboratoire d'Anthropologie des Religions et comparaison, Université de Tlemcen.
3. Laboratoire CancerLab, Université de Tlemcen.
4. Centre National de Recherches Préhistoriques, Anthropologique et Historiques (station de Tlemcen).

Résumé :

Le retard mental (RM) est un handicap grave et permanent qui impose de lourdes exigences à la société et au système de santé, dans cette étude l'objectif est la description du profil Anthro-génétique et épidémiologique de deux types de retards mentaux chez une population d'enfants de la région de Tlemcen (Ouest Algérien). Cette étude consiste d'une part à une analyse de la distribution des différents paramètres anthropologique, démographiques et cliniques liés à cette morbidité et d'autre part, à des interprétations socio-anthropologiques des origines et étiologies de ces pathologies par rapport à différentes populations voisines.

Il s'agit d'une étude prospective portant sur 37 enfants diagnostiqués pour un retard mental, répartis sur deux groupes ; un groupe représente les enfants avec un retard mental d'étiologie syndromique (trisomie 21) qui présentent un tableau clinique propre à ce syndrome (retard mental, syndrome dysmorphique, présence des malformations congénitales, etc....) et un deuxième groupe représente les enfants avec un retard mental d'étiologie non spécifique. Ces enfants sont admis dans deux centres psychopédagogiques pour enfants inadaptés mentaux - CPP - situés dans la ville de Tlemcen (CPP-Birouana) et l'association Union des Déficiants Mentaux de Tlemcen - UDM -. Pour la réalisation de cette étude nous avons eu le consentement des parents de chaque enfant. Nous avons collecté des

données à l'aide d'un questionnaire préétabli destiné aux parents et en référant au dossiers médicaux et administratifs des enfants. Les données portent sur l'âge, le sexe et la position dans la fratrie de l'enfant, l'âge de la mère, l'âge du père, la présence d'antécédents atteints de ce syndrome, mariage parental consanguin, nombre de fausses couches chez la mère,

Le sexe masculin a été prédominant dans 64,86% de cas de la population étudiée ce qui correspond à un sex-ratio de 1,84. L'évaluation du retard mental chez nos enfants malades montre que 64,86% d'entre eux ont un retard mental modéré. La corrélation entre l'âge maternel avancé est la survenue de la maladie était largement remarquable au sein de la population étudiée. Cependant pour mieux cerner la prédiction de ce syndrome nous devrions augmenter le nombre d'échantillon analysé avec l'étude d'autres facteurs.

Mots clés : Retard mental, Trisomie21, population infantile de Tlemcen, Anthro-po-génétique.

Caractérisation anthropo-génétique et épidémiologique d'une population infantile dans la région de Tlemcen (Nord-Ouest Algérien) par deux types de retard mental ; syndromique (trisomie 21) et non syndromique ou non spécifique.

HAMDAOUI. H^{1,3}, AOUAR. A^{1,2}, MOQADDEM. Z^{1,3}, KHATER. S^{1,3},
BELKHATIR. D¹, MOUSSOUNI.A⁴, HAMED. Z¹, CHAABNI.N³.

Introduction :

Le retard mental (RM) est un handicap grave et permanent qui impose de lourdes exigences à la société et au système de santé (**Stromme P., 2000**). Selon l'OMS, le retard mental ou déficience intellectuelle (DI) est définie comme « *une condition du développement arrêtée ou incomplète de l'esprit, qui se caractérise notamment par une altération des capacités manifestées au cours de la période de développement, qui contribuent à la surcharge du niveau d'intelligence, c'est-à-dire cognitif, linguistique, moteur et social* » (**WHO., 1992**). L'Association américaine sur les déficiences intellectuelles et développementales (AAIDD) le définit comme « *des limitations à la fois dans le fonctionnement intellectuel et comportement adaptatif* » (**AAMR., 2017**) et l'Association Américaine des retards mentaux (**AAMR., 2017**) le définit comme un « *fonctionnement intellectuel significativement inférieur à la moyenne, associé à des limitations dans au moins deux domaines de fonctionnement adaptatif. Le retard mental doit se manifester avant l'âge de 18 ans* ».

En 2010 l'OMS a compté plus d'un milliard de personnes handicapées (environ 15% de la population générale), dont environ 95 millions (5,1% de la population) d'enfants de moins de 14 ans (**OMS., 2011**). Le retard mental est un handicap majeur, sa prévalence à travers le monde est d'environ 1% (**Pallab K. et al., 2011**).

En Algérie les personnes handicapées représentent 1% de la population générale dont 29,1% d'entre eux présentent un handicap lié à la compréhension et à la communication (**ENIM., 2013**).

Le retard mental peut résulter de multiples causes environnementales et génétiques (**Shevell M. et al., 2003**). Il peut représenter un symptôme dans un ensemble clinique complexe, il s'agit d'un retard mental syndromique (RMS) ou constituer une pathologie, le cas retard mental non syndromique ou non spécifique (RMNS).

Les troubles mono géniques ou chromosomiques ont tendance à causer un retard mental sévère (Quotient Intellectuel **QI**<50), alors que des défauts moins spécifiques sont plus souvent associés à un retard mental moyen (**50 < QI <70**). L'application de techniques du diagnostics modernes en neuro-imagerie, en biologie moléculaire, en cytogénétique et l'identification de syndromes ont augmenté les possibilités d'identification et de délimitation de causes probables de RM (**Stromme P., 2000**).

Parmi les causes génétiques, le retard mental syndromique dû à une aneuploïdie du nombre de chromosomes, on cite la trisomie 21 ou syndrome de Down qui constitue l'aberration chromosomique viable la plus fréquente, et la première cause du retard mental chez l'enfant (**Fattorusso V, Ritter O., 1986**). C'est une anomalie chromosomique congénitale, due à l'effet de dosage génique résultant de la présence totale ou partielle d'un chromosome 21 surnuméraire (**Frias S. et al., 2002 ; Chebbi Y. et al., 2005**). La trisomie 21 est une anomalie facilement identifiable après la naissance de l'enfant et caractérisée principalement par un retard mental et par une déficience dans le développement de l'individu. Elle touche un enfant pour 700 naissances vivantes (**Doubaj Y. et al., 2010**), affecte les individus de toutes les ethnies et des groupes ancestraux (**Oster-Granite ML. et al., 2011**). Cette affection congénitale modifie non seulement le génotype et le phénotype de tout individu atteint, mais influence de surcroît la vie et la qualité de vie de celui-ci. Plusieurs auteurs ont émis des hypothèses concernant les facteurs étiologiques de la trisomie 21 : l'âge maternel avancé (**Hassold T, Chiu D., 1985 ; Risch N. et al., 1986**), de même que l'existence d'un facteur génétique pouvant influencer cette pathologie (**Omar S. et al., 1980 ; Roberts DF. et al., 1991**). Il n'y a pas actuellement de traitement pour cette anomalie chromosomique. Néanmoins, la prise en charge précoce avec un accompagnement multidisciplinaire médical, éducatif et rééducatif, permettent d'améliorer l'espérance et la qualité de vie des malades (**de Freminville B. et al., 2007**). On compte 6 millions de cas dans le monde (**Roizen NJ, Patterson D., 2003**). Près de 80.000 trisomiques 21 sont actuellement comptés en Algérie (**ANIT., 2012**).

Matériel et méthodes :

Notre zone d'étude s'intègre dans la wilaya de Tlemcen (**Figure 1**), cette dernière se situe au Nord-ouest Algérien. Elle s'étend sur une superficie de

9100 km², avec une population estimée en fin 2012 à **1 006 119** habitants pour une densité moyenne de **112** hbts/Km² (ANIREF., 2013).

Notre étude comprend deux groupes d'enfants [Tableau 1]. Le premier groupe est composé d'enfants présentant un retard mental d'origine spécifique (9 enfants avec trisomie 21) et le second groupe comporte des enfants avec un retard mental d'étiologie non spécifique (28 enfants). Ces enfants sont admis dans le centre psychopédagogique pour enfants inadaptés mentaux - **CPP** – de Birouana et l'association Union des Déficients Mentaux de Tlemcen - **UDM** - situés dans la ville de Tlemcen. Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive pour décrire un état de lieu.

Pour la réalisation de cette étude nous avons eu le consentement des parents de chaque enfant. Nous avons collecté des données à l'aide d'un questionnaire préétabli destiné aux parents et en référant au dossiers médicaux et administratifs des enfants. Les données portent sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, et l'origine géographique de l'enfant, l'âge de la mère, l'âge du père, la présence d'antécédents atteints de ce syndrome, mariage parental consanguin, nombre de fausses couches chez la mère,

A l'aide de l'examen de diagnostic et l'évaluation psychologique, nous avons pu délimiter quelques caractères psychomoteurs tel que le retard mental, les troubles neurologiques et épileptiques, et le langage, ainsi que les différentes pathologies associées pratiquement les malformations cardiaques, digestives, endocriniennes, broncho-pulmonaires, néoplasiques, neurologiques, dermatologiques, d'ORL, de la cavité buccale....

A partir de la taille et le poids, on a pu définir l'Indice de Masse Corporelle (**IMC**) qui correspond au rapport du poids (Kg) sue la taille (m²). Trois classes ont été définies selon les recommandations de l'Organisation Mondial de la Santé (**WHO., 1998**).

- **$IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$** : correspond au poids idéal ;
- **$25 < IMC < 30 \text{ kg/m}^2$** : correspond à un surplus de poids ;
- **$IMC > 30 \text{ kg/m}^2$** : correspond à une obésité.

Le calcul des taux, des moyennes et des écart types est effectué à l'aide de logiciel MICROSOFT Office Excel 2016. Les résultats sont présentés sous formes des histogrammes, des cercles polaires et des tableaux.



Figure 1. Carte de localisation géographique de la wilaya de Tlemcen comporte la zone d'étude dont ils proviennent les enfants (Aouar A. et al., 2012).

Résultats et discussions:

Les résultats présentés dans le **Tableaux 1** montrent que tous les patients proviennent de 3 localités représentent les communes à proximités de chef-lieu de la wilaya de Tlemcen (70,27% des patients sont de Tlemcen ville, 13.51% de Chetouane, 10.81% de Mansourah) à l'exception d'un cas de retard mental non spécifique provenant de la commune de Ramchi représente 2.70% de la population étudiée. L'âge moyen des enfants est de $11,45 \pm 2,85$ ans, dont la population trisomique a un âge moyen de $9,22 \pm 3,025$ ans, ce moyen reste plus ou moins proche de celui étudié par Chebbi et al, (9.9 ans) (Chebbi Y. et al., 2005), un peu moins de l'âge des enfants présentant un retard mental non spécifique qui est de l'ordre de $12,36 \pm 3,008$ ans. Dans notre enquête, nous n'avons inclus que les enfants de l'âge pédiatrique (moins de 17 ans), puisque les centres d'éducation spécialisés n'acceptent pas de sujets plus de 18 ans, Cela a réduit notre échantillon.

Le sexe masculin a été prédominant dans 64,86% de cas de la population étudiée [Figure 2] ce qui correspond à un sex-ratio de plus de 3 garçons pour 2 filles (1,84), avec une légère augmentation chez la population trisomique ou le sex-ratio a dépassé 2M/1F, il est habituellement de

3M/2F(Chebbi Y. et al., 2005 ; Verloes A ., 2008 ; Chaabouni H. et al., 1999 ; Bouizegarène P. et al., 2008). Ce résultat peut être due aux effectif réduit (9 enfants).

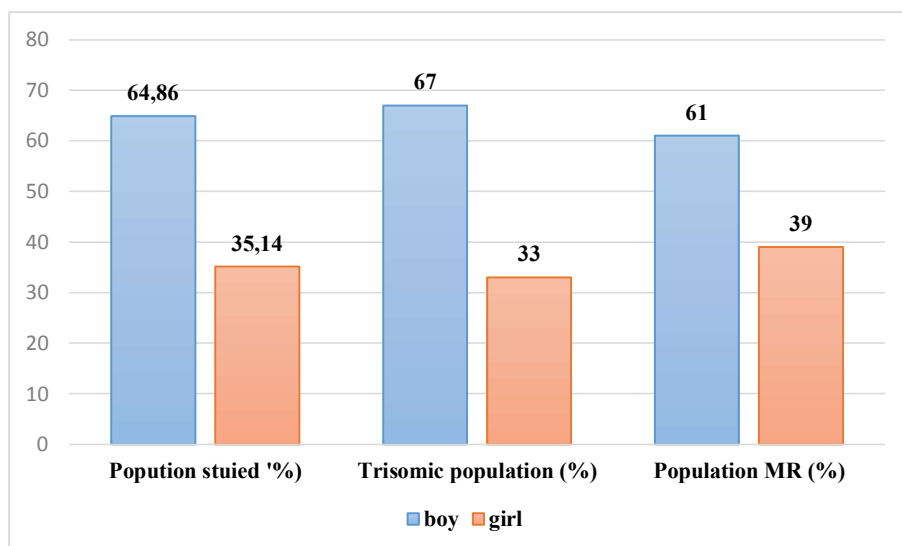


Figure 2. Répartition des populations étudiées selon le sexe.

L'évaluation du retard mental chez nos enfants malades [Figure 3] montre que 64,86% d'entre eux ont un retard mental modéré « un quotient intellectuel est entre 35 à 50 (Garduño-Zarazúa LZ. et al., 2013) ».et 10,81 % ont un retard mental sévère « le quotient intellectuel est entre 20 à 35 (Garduño-Zarazúa LZ. et al., 2013) », alors que pour les trisomiques 21 les résultats montrent que 77,78% d'entre eux ont un retard mental modéré et dans 22.22% le retard est léger, avec absence de cas de retard sévère. Le retard de langage est marqué chez ces enfants trisomiques. Ces résultats rejoignent ceux d'Aylward en 1999 (Vicari S., 2006), ou il a trouvé que le quotient intellectuel chez les enfants trisomiques dépasse rarement 70 à l'âge de 8-10 ans, et Bush et Beail en 2004 (Aylward EH. et al., 1999), qui ont montré que le quotient intellectuel décroît au cours de la vie des personnes trisomiques 21, cela est due à un vieillissement accéléré chez ces cas (Vicari S., 2006).

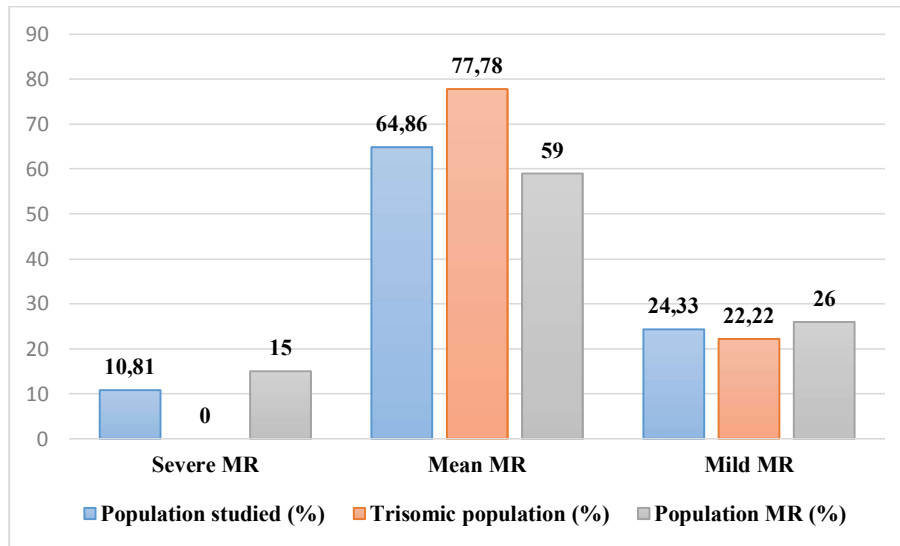


Figure 3. Répartition des populations étudiées selon le type de retard mental.

La pathologie la plus représentée dans notre population d'étude [Tableau 3] c'est les problèmes auditifs, que se soit chez les enfants trisomiques qui souffrent en majeure partie de problèmes bucco-dentaires mais aussi auditifs, ou les enfants qui présentent un retard mental non spécifique. D'autres problèmes légèrement présentés tel que les cardio et les gastropathies, ces données sont similaires à celles citées dans la littérature mais à des fréquences plus au moins variées d'une étude à autre (de Freminville B. et al., 2007 ; Bush A et Beail N. 2004 ; Caputo AR. et al., 1989 ; Badner JA. et al., 1990 ; Bell AJ et Bhate MS., 1992 ; Shield JP. et al., 1999).

Tableau 3. Les taux de pathologies associées aux retards mentaux étudiés pour les différents groupes d'enfants.

	Population étudiée		Population trisomique		Population avec RM non spécifique	
	Fréq	(%)	Fréq	(%)	Fréq	(%)
Pathologies cardiaques	7	(18,92)	3	(33,33)	4	(14,28)
Pathologies digestives	6	(16,22)	2	(22,22)	4	(14,28)
Pathologies oculaires	10	(27,03)	4	(44,44)	6	(21,43)
Pathologies endocriniennes	6	(16,22)	3	(33,33)	3	(10,72)
Pathologies de la cavité buccale	15	(40,54)	6	(66,66)	9	(32,14)
Pathologies ostéo-articulaires	12	(32,43)	3	(33,33)	9	(32,14)
Pathologies dermatologiques	6	(16,22)	2	(22,22)	4	(14,28)
Pathologies auditives	16	(43,24)	5	(55,55)	11	(39,28)
Épilepsie	7	(18,92)	00	(00)	7	(25)
Obésité	6	(16,22)	00	(00)	6	(21,43)
Problèmes de langage	10	(27,03)	4	(44,44)	6	(21,43)

Dans notre population d'étude [Tableau 2], l'âge maternel moyen à la naissance est de $33,95 \pm 3,95$ ans, ou 67,57% des mères d'enfants ont plus de 30 ans, parmi eux il y a 55 % qui ont plus de 40 ans, alors que 55,56 % des femmes de plus de 30 ans ont un enfant trisomique avec un âge maternel moyen à la naissance de l'ordre de $34,28 \pm 6,33$ ans, contre $33,81 \pm 2,91$ ans pour les enfants avec retard mental non spécifique. Ce résultat corrobore les hypothèses formulées dans la littérature concernant les facteurs de risque associés à l'âge maternel avancé, comme l'étude de Penrose, qui a décrit que l'augmentation de la fréquence de la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel est d'abord modéré, puis elle s'accélère passant de 0.25% à 35 ans à 3% à 45 ans (Penrose., 1933). Ensuite, plusieurs autres études ont

confirmé les mêmes résultats comme la nôtre. Roux en 1998, a confirmé que la tranche d'âge maternel de 35 à 39 ans présente plus de fréquence de la trisomie 21 (**Roux F., 1998**). Aymé en 1996 a dressé un tableau donnant les risques d'avoir un enfant trisomique 21 chez les mères selon leurs âges, le vieillissement maternel semble être un facteur prépondérant pour la trisomie 21 (**Aymé S., 1996**). D'autres études plus récentes comme celle de (**Chebbi et al., 2005 ; Irving et al., 2008, Hulten et al., 2008 ; Aloa et al., 2010 et Loane et al., 2013**) ont trouvé des résultats similaires à la nôtre.

La présence d'un antécédent familial lié à un retard mental d'étiologie spécifique ou non ne représente pas un facteur de risque significatif car sur les 37 cas, il y avait 6 familles d'entre eux qui présentent un antécédent d'un enfant malade (16,21% dont 5,4% d'antécédent pour enfant trisomique et 10,81% d'avoir le 1^{er} enfant malade), ces résultats peuvent être dus à l'échantillonnage réduit (9 cas de trisomie 21) et à la nature d'étude pour les retards mentaux d'étiologies non syndromiques qui doivent avoir des études plus approfondies.

Pour la consanguinité qui se définit comme étant l'union entre deux individus possédant un ou plusieurs ancêtres communs (**Alghazali LI. et al., 1999**), les résultats présentés dans le [Tableau 2], montrent que 64,87% des malades provenant de familles non consanguines contre 35,13% qui sont consanguins dont 29,73% de premier degré, avec absence de différences importantes entre les deux groupes d'études, ce qui est interprété par Roberts et ses collaborateurs par la présence d'un gène autosomique récessif qui peut être impliqué chez les homozygotes, possiblement en prévenant la perte des fœtus trisomiques 21, expliquant le lien entre la consanguinité et la trisomie 21 (**Roberts et al., 1991**).

Enfin pour l'exposition aux contraceptifs oraux, les deux groupes de mères d'enfant présentent un pourcentage de moins de 6% qui est minime par rapport au groupe non exposé ce qui n'est pas important à étudier.

Conclusion :

Le handicap mental est un problème majeur de santé publique, caractérisé par une insuffisance de plusieurs fonctions, cognitives, du langage, de la motricité... Parmi les handicaps mentaux on trouve le syndrome de Down qui est le handicap d'étiologie génétique le plus connu des syndromes malformatifs et le plus compatible à la vie. Ce travail permis d'apporter

quelques informations anthropogéniques et épidémiologiques concernant une catégorie d'enfants de la wilaya de Tlemcen avec un handicap mental, ou nous avons évalué une prédominance masculine remarquable, le degré de retard mental est moyen pour la plupart des enfants, différentes pathologies (endocriniennes, ophtalmologiques, cardiaques ...etc.) sont présente au sein de notre population d'étude et le risque pour que l'enfant né avec un retard mental augmente considérablement avec l'âge maternel.

Une étude sur une population plus importante dans la région de Tlemcen et dans d'autres régions de l'Algérie et la comparer à des populations voisines peut éclaircir beaucoup d'ambiguïtés consternant l'origine et l'étiologie de ces pathologies.

Références bibliographiques :

- Alghazali LI, Sztriha L, Dawodu A, Baki M, *et al.* Patter of central nervous system anomalies in a population with a high rate of consanguineous marriages. *Clin Genet* 1999;55 :95-102.
- Aloa 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 : À Propos de 20 Cas. *Clinics in Mother and Child Health* 2010;7:6 p. doi:10.4303/cmch/C101787.
- American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (2017) : <https://aaidd.org/>. Consulté le 19/10/2017.
- ANIREF (2013) : Agence Nationale d'Intermédiation et de Régulation Foncière <http://www.aniref.dz/monographies/tlemcen.pdf> consulté le 21/10/2017.
- ANIT (2012) : Association Nationale pour l'Insertion Scolaire et Professionnelle des Trisomiques. *Santé-Mag-actualité* 2012; 4:1p.
- Aouar MetriAmmaria, Sidi-Yakhlef Adel, BiémontChristaïan, Saïdi Mohamed, ChaïfOkacha, Ouraghi Sid Ahmed., 2012. A genetic study of nine populations from the region of Tlemcen in Western Algeria: a comparative analysis on the Mediterranean scale. *Anthropological Science* ; 120, 209-216. <http://doi.org/10.1537/ase.120618> cite in memoire de MOKKADAM Zakaria, Concer de prostate de la wilaya de Tlemcen 2016.
- Association Américaine des retards mentaux (AAMR) : http://www.aamr.org/content_100.cfm%3FnavID=21 . Consulté le 19/10/2017.
- Aylward EH, Li Q, Honeycutt NA, Warren AC, Pulsifer MB. (1999) : MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's

- syndrome with and without dementia. *Am J Psychiatry* 1999;156(4):564-8.
- Aymé S. Dépistage de la trisomie 21: où en sommes-nous ?. *médecine/sciences* 1996;12:393-6.
- Badner JA, Sieber WK, Garver KL and Chakravarti A. (1990) : A genetic study of Hirschsprung disease. *American Journal of Human Genetics* 1990;46(3):568-580.
- Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, Lyons GE, Kurnit DM. (2001) : Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. *Genet Med* 2001;3(2):91-101.
- Bell AJ, Bhate MS. (1992) : Prevalence of overweight and obesity in Down's syndrome and other mentally handicapped adults living in the community. *J Intellect Disabil Res* 1992;36 (4): 359-64.
- Benedicte de Fremenville, Jacqueline Bessuges, Bernadette Céleste, Martine Hennequin, Nathalie Noack, Jean Pennaneach, Rachel Vanthiegem, Renaud Touraine. (2007) : Support for children with trisomy 21. *Mt pédiatrie*, juillet-août 2007; 10:4-9.
- Bouizegarène P, Ameziane N, Bogard M, Deybach JC, Lamoril J. (2008) : Detection of trisomy 21 by the study of DNA. *ImmunoanalBiolSpéc* 2008;23(1):1-10.
- Bush A, Beail N. (2004) : Risk factors for dementia in people with Down syndrome: issues in assessment and diagnosis. *Am J Ment Retard* 2004;109(2):83-97.
- Caputo AR, Wagner RS, Reynolds DR, Guo SQ and Goel AK. (1989) : Down syndrome. Clinical review of ocular features. *Clin Pediatr* 1989;28(8):355-8.
- Chaabouni H, Smaoui N, Maazoul F, Benjema L, Mrad R (1999) : Epidemiologic and genetic study of trisomy 21 in Tunisia. *Tunisie médicale* 1999;77(8-9):407-414.
- CHEBBI Y. ; AOUN S. ; BENSALÉM K. ; BOUJEMAA Z. ; HAMMAMI O. ; M AKNI S. ; CHAABOUNI H. ; GANDOURA N. (2005): Clinical and epidemical aspects of trisomy 21 in the pediatric department of bizerte. *Revue maghrébine de pédiatrie* ISSN 0330-7611. 2005, vol. 15, n°4, pp. 195-199 [5 page(s) (article)] (15 ref.)
- Doubaj Y, Cherkaoui Jaouad I, Chafai Elalaoui S, Cherkaoui Dequaqi S, Sefiani A. (2010) : Recurrence of free and homogenous trisomy 21. About three observations. *Médecine du Maghreb* 2010;175:29-34.
- Enquête nationale à indicateurs multiples (2013) : https://mics-surveys-prod.s3.amazonaws.com/MICS4/Middle%20East%20and%20North%20Africa/Algeria/2012-2013/Final/Algeria%202012-13%20MICS_French.pdf Consulté le 19/10/2017.

- Fattorusso V., Ritter O. (1986): Vademecum clinique du symptôme à l'ordonnance. Italie, Masson, 11e édition, 1661 pages
- Frias S, Ramos S, Molina B, Del Castillo V, Mayén D. (2002) : Detection of mosaicism in lymphocytes of parents of free trisomy 21 offspring. *Mutat Res* 2002;520:25-37
- Garduño-Zarazúa LZ, Alois LG, Kofman-Epstein S, Cervantes Peredo AB. (2013) : Prevalence of mosaicism for trisomy 21 and cytogenetic variant analysis in patients with clinical diagnosis of Down syndrome: a 24-year review (1986-2010) at the Servicio de Genética, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(1):29-34
- Hassold T, Chiu D. (1985) : Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985 ;70 : 11-7.
- Hulten MA, Patel SD, Tankimanova M, Westgren M, Papadogiannakis N, Jonsson AM, Iwarsson E. On the origin of trisomy 21 Down syndrome. *Mol Cytogenet* 2008;1:21-31
- Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J and Wren C. Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2008;16:1336-1340.
- Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *European Journal of Human Genetics* 2013;21:27-33.
- Mary Lou Oster-Granite, Melissa A. Parisi, Leonard Abbeduto, Dorit S. Berlin, Cathy Bodine, Dana Bynum, George Capone, Elaine Collier, Dan Hall, Lisa Kaeser, Petra Kaufmann, Jeffrey Krischer, Michelle Livingston, Linda L. McCabe, Jill Pace, Karl Pfenninger, Sonja A. Rasmussen, Roger H. Reeves, Yaffa Rubinstein, Stephanie Sherman, Sharon F. Terry, Michelle Sie Whitten, Stephen Williams, Edward R.B. McCabe, Yvonne T. Maddox (2011) : Down syndrome: National conference on patient registries, research databases, and Biobanks. *Molecular Genetics and Metabolism* 104 (2011) 13–22
- OMAR S. ALFI, RHUHG, AND STANLEY P. AZEN. (1980) : Evidence for Genetic Control of Nondisjunction in Man, *Am J Hum Genet* 32:477 - 483, 1980
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2011) : Rapport mondial sur le handicap Récupéré sur :
http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/summary_fr.pdfR%E9cup%E9r%E9

- Citation de la thèse de ACHACHERA Asma : Handicap de l'enfant et impact sur la qualité de vie des parents en Algérie: validation d'un instrument, soutenue en 2015.
- Pallab K. Maulik, Maya N. Mascarenhas, Colin D. Mathers, Tarun Dua, Shekhar Saxena (2011) : Prevalence of intellectual disability : A meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities* RIDD-1078; No. of Pages 18.
- PENROSE.« The relative effects of paternal or maternal age in mongolism ».J. Genet; 1933, 27:219-24. cité in thèse N°63 : Trisomie 21 :Revu de la littérature et étude à propos de 304 cas, année 2004, présenté par Mlle Kome Moussokoro Hadja.
- Petter Stromme (2000) : Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000, 42: 76–86
- Risch N, Stein Z, Kline J, Warburton D. (1986) : The Relationship between maternal age and chromosome size in autosomal trisomy. *Am J Hum Genet* 1986 ; 39 : 68-78.
- Roberts DF, Roberts MJ, Johnston AW. (1991) : Genetic epidemiology of Down's syndrome in Shetland. *Hum Genet* 1991;87:57-60
- Roizen NJ and Patterson D. (2003) : Down's syndrome. *Lancet* 2003;361(9365):1281–1289.
- Roux F. Evaluation du facteur de risque de trisomie 21 foetale par des marqueurs sériques maternels. *Revue de l'ACOMEN* 1998; 4(3):238-245
- Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al (2003) : *Practice Committee of the Child Neurology Society*. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; *Practice Committee of the Child Neurology Society*. *Neurology*. 2003;60:367-80.
- Shield JP, Wadsworth EJ, Hassold TJ, Judis LA, Jacobs PA. (1999) : Is disomic homozygosity at the APECED locus the cause of increased autoimmunity in Down's syndrome?. *Arch Dis Child* 1999;81(2):147-150.
- VERLOES. A (2008) : Problèmes posés par les maladies génétiques. 3ème partie à propos d'une maladie chromosomique : la trisomie 21. *Rev Prat*, 2004, 54 : 1363-1369. : à propos de 95 cas, présenté par CHERRIF ISSAM année 2008.
- Vicari S. (2006) : Motor development and neuropsychological patterns in persons with Down syndrome.*Behav Genet* 2006;36(3):355-64.
- World Health Organization Geneva (1998) : The World Health Report 1998 http://www.who.int/whr/1998/en/whr98_en.pdf consulté le 21/10/2017.

World Health Organization. (1992) : The International Classification of Diseases–
Tenthrevision (ICD10). Geneva: World Health Organization.

Communications

**EPIDEMIO-GENETIC CHARACTERIZATION OF THE POPULATION OF TLEMCCEN (NORTH-WEST ALGERIA) BY TRISOMY 21**

Houari Hamdaoui^{1,2}, Ammaria Aouar^{1,1}, Djamel Belkhatir¹, Zakarya Moqaddem^{1,2}, Sarra Khater^{1,2}, Nafissa Chaabni²

1: Laboratory of human actions' valorisation for protection of environment and application in public health, University of Tlemcen, Algeria

2: CancerLab Laboratory, University of Tlemcen, Algeria

3: Laboratory of Anthropology, University of Tlemcen, Algeria

hhowarih@hotmail.fr

TYPE OF ARTICLE: CONFERENCE ABSTRACT**ABSTRACT**

Background: Trisomy 21 or Down syndrome is the first chromosomal aberration described in humans. It is the most common case of abnormal chromosome number with an occurrence of 1/800 live births. There are 6 million cases worldwide. Nearly 80,000 cases of trisomy 21 are documented in Algeria. The objective of our study is to give an epidemiological profile of Tlemcen's population with trisomy 21.

Methods: This is a prospective study of 38 children diagnosed with trisomy 21, who present a specific clinical picture to this syndrome (mental retardation, dysmorphic syndrome, presence of congenital malformations, etc.). Children are admitted to two mental psychological centers for mentally ill children (PPCs) located in the south of Tlemcen (19 in the PPC of Sebdou, 10 in the PPC of Sid Djilali) and the Union of the Mentally Deprived (UMD) association of Tlemcen - (9 children). For this study we had the consent of the parents of each child. We collected data using a pre-established questionnaire for parents and by referring to the medical and administrative records of the children. Data included age, sex and birth order, mother's age, father's age, presence of a history of the syndrome, consanguineous parental marriage, and number of miscarriages in the mother.

Results : The children's population with Down syndrome is aged between 4 years to 23 years old (among them, 48.65% <10 years old, 40.55% between 10 years to 18 years old, and 10.8% > 18 years old). The sex ratio is 5 males to 4 females. Our results do not present an influence of consanguinity on the occurrence of Down syndrome (only 17.14% of trisomic children are from a consanguineous marriage, compared to 82.86% from non-consanguineous marriages) and for the 38 children diagnosed with trisomy 21, no child has a history of this syndrome. On the other hand, maternal age is incriminated as a risk factor for occurrence of this pathology because in about 60% of cases the maternal age is greater than 35 years old, in 10% between 30 years to 35 years old, and in 30% less than 30 years old.

Conclusions: Down syndrome remains the most common chromosomal aberration in Tlemcen's population as compared with other world populations. The occurrence of this syndrome is strongly correlated with advanced maternal age, however, in order to better understand the prediction of this syndrome, we should increase the number of samples analyzed with studying other factors.

KEYWORDS: Trisomy 21, Tlemcen's population, Algerian Northwest, Epidemio-genetics, Maternal age.

International Conference on Health Sciences and Medical
Technologies, 10-12 October, Tlemcen 2017- ICHSMT'17



CERTIFICATE



The chair of International Conference on Health Sciences and Medical Technologies
ICHSMT'17 presents this certification to

HAMDAOUI Houari

This is to certify that he successfully presented the contribution entitled:

**Study of some risk factors associated with Down syndrome (trisomy 21) in Tlemcen's population:
comparative analysis in mediterranean scale**

CO AUTHOR: HAMDAOUI. H, AOUAR. A, BELKHATIR. D, MOGADDEM. Z, KHATER. S, CHAABNI.N, MOUSSOUNI. A.

Laboratoire Cancer Lab n° 30
Université Abou Bakr Belkaid
TLEMCEM

Dr. Abdeljalil Khelassi

The Chair



التوصيف الوراثي الوباني لسكان تلمسان في غرب الجزائر بالأمراض الوراثية (انحرافات الكروموسومات): (تمنجة وتحليل

..مقارن في حوض البحر المتوسط

تعد تشوهات الكروموسومات، خاصة تلك التي تنطوي على عدد غير طبيعي من الكروموسومات أو شذوذ بنوي للكروموسوم، هي السبب لعديد من المتلازمات (داون، تيرز، ...) تحدث هذه التشوهات في حوالي 1 من كل 250 ولادة قابلة للحياة وتسبب على الأقل في نصف حالات الإجهاض التي تحدث في الثلث الأول من الحمل. تترت معظم الأجنة المصابة بالانحرافات الصغرى قبل الولادة، من بين الأطفال حديثي الولادة، متلازمة داون هي أكثر تشوهات الكروموسومات شيوعاً. الهدف من دراستنا هو وصف المتلازمات الرئيسية والأمراض المصاحبة المرتبطة بها في سكان تلمسان، مع المظهر الوراثي الخلوي وعوامل الخطر المساهمة. تضمنت دراستنا 229 مريضاً يعانون من السبات السريرية لمتلازمة الكروموسومات (داون، تيرز، إلخ) أو يعانون من مشكلة التعم أو الغموض الجنسي.

أجريت دراسة وصفية بأثر رجعي لـ 7 سنوات من 2010 إلى 2017، على حالات لمتلازمة داون من نزلاء المراكز النفسية البيداغوجية لتأهيل المعاقين ذهنياً في تلمسان. البيانات التي تم جمعها باستخدام استبيان مبدئي مسبقاً لأولياء الأمور والسجلات الطبية والإدارية للأطفال. من بين 207 حالة تمت دراستها، تم تأكيد 36 عن طريق التحليلات الجينية، 97.22٪ كانوا عبارة عن تثلث حر، فسيفاء نسبة 2.78٪ ولا توجد حالات قل. كانت نسبة الذكور 1: 1.58 وكان متوسط العمر 11.7 سنة. كان العمر الرئيسي للأحداث 36.32 سنة. من بين الأفراد الـ 133 الذين يعانون من أمراض سريرية، كان الأكثر شيوعاً أمراض العيون (20٪)، (والأنف والحنجرة) 24.06٪ (وأمراض القلب) 16.92٪، (تليها الغدة الدرقية) 9.23٪، (أمراض الجهاز الهضمي) 9.23٪ (واضطرابات الجهاز العصبي المركزي) 9.23٪. لم يتم العثور على أي ارتباط بين عمر الأم أو قرابة الوالدين وخطر الإصابة بتشوهات خلقية (٪).

من بين 12 حالة أخرى، حالتان تيرز وحالتان لمتلازمة كليفتو و4 حالات بها غموض جنسي بما في ذلك حالتان تظهران شذوذاً كروموسومياً، وحالتان بها إزفاء.

أحد عوامل الخطر الرئيسية لولادة طفل بمتلازمة داون هو عمر الأم المتقدم. كان انتشار الأمراض المصاحبة السريرية لديها أقل بكثير من الاتجاه العالمية، وذلك بسبب السن المبكرة للعبة والطبيعة الانتقائية للمراكز التعليمية النفسية

الكلمات المفتاحية: انحرافات الكروموسومات، متلازمة داون، العيوب السريرية، عمر الأم، الأقارب، شمال غرب الجزائر، سكان تلمسان

Caractérisation épidémo-génétique de la population de Tlemcen dans l'Ouest Algérien par les maladies génétiques (Aberrations Chromosomiques) : Modélisation et Analyse comparative dans le bassin Méditerranéen.

De nombreuses anomalies chromosomiques, principalement celles impliquant un nombre anormal de chromosomes ou une anomalie structurelle d'un chromosome, sont à l'origine de plusieurs syndromes (Down, Turner...). Ces anomalies surviennent chez environ 1 naissance viable sur 250 et sont la cause d'au moins la moitié de l'ensemble des fausses couches qui surviennent pendant le 1er trimestre. La plupart des fœtus porteurs d'une aberration chromosomique meurent avant la naissance. Parmi les naissances qui voient le jour, le syndrome de Down (DS) est l'anomalie chromosomique la plus fréquente. Le but de notre étude est de décrire les principaux syndromes et les comorbidités associées dans la population de Tlemcen, avec le profil cytogénétique et les facteurs de risque contribués. Notre étude inclut 228 patients présentant des caractéristiques cliniques d'un syndrome chromosomique (Down, Turner...), souffrent d'un problème d'infertilité ou présentent une ambiguïté sexuelle. Une étude descriptive rétrospective de 2010 à 2017 a été réalisée sur des individus atteints de trisomie 21 accueilli dans des centres psychopédagogiques pour santé mentale (CPP, UDM et ANIT) de Tlemcen, des filles avec signes de Turner et des patients présentant une infertilité ou autres complications. Les données collectées à l'aide d'un questionnaire préétabli pour les parents et faisant référence aux dossiers médicaux et administratifs des patients. Parmi 207 patients atteints du SD, 36 ont été identifiés par une étude cytogénétique. 97,22% ont une trisomie libre, 2,78% en mosaïque et aucun cas de translocation. Le sex-ratio est de 1,58 et l'âge moyen est de 11,7 ans. L'âge maternel moyen est de 36,32 ans. Parmi les 133 individus souffrant de morbidités cliniques, les plus courantes sont les troubles ophtalmologiques (20%), d'ORL (24,06%) et les cardiopathies (16,92%), suivis des désordres thyroïdiens (9,23%), gastroentérologique (9,23%) du système nerveux (9,23%). Aucune association n'a été trouvée entre l'âge maternel ou la consanguinité parentale et les risques de maladies congénitales. Le risque de développer une maladie coronarienne, des troubles de la réfraction ou des crises d'épilepsie augmente avec l'âge. Les autres patients présentent en ordre ; 2 cas de Klinefelter (47, XXY), 2 cas de Turner (45, XO), 4 cas ont une ambiguïté sexuelle dont 2 présentant une anomalie chromosomique, et 2 cas ont une translocation. L'âge maternel avancé est l'un des principaux facteurs de risque de donner naissance à un enfant atteint du SD. La prévalence des comorbidités cliniques dans notre population trisomique reste importante mais inférieure à celle des populations du bassin méditerranéen.

Mots Clés : Aberrations chromosomiques, Syndrome de Down, Anomalies cliniques, Âge maternel, Consanguinité, nord-ouest de l'Algérie, population de Tlemcen

Epidemio-genetic characterization of Tlemcen's population in western Algeria by genetic diseases (Chromosomal Aberrations): Modeling and Comparative Analysis in the Mediterranean basin.

Many chromosomal abnormalities, mainly those involving an abnormal number of chromosomes or a structural abnormality of a chromosome, are the cause of several syndromes (Down, Turner ...). These abnormalities occur in about 1 in 250 live births and cause at least half of all miscarriages that occur during the 1st trimester. Most fetuses with chromosomal aberrations die before birth. Among newborn babies, Down syndrome (DS) is the most common chromosomal abnormality. The aim of our study is to describe the main syndromes and associated comorbidities in the population of Tlemcen, with the cytogenetic profile and the risk factors contributed. Our study included 228 patients with clinical features of a chromosomal syndrome (Down, Turner ...), suffering of an infertility problem or presenting a sexual ambiguity. A retrospective descriptive study from 2010 to 2017 was carried out on individuals with Down's syndrome hosted in psychopedagogical centers for mental health (CPP, UDM and ANIT) in Tlemcen, girls with Turner's signs and patients with infertility or other complications. Data collected using a pre-established questionnaire for parents and referring to the medical and administrative records of patients. Among 207 patients with DS, 36 were identified by a cytogenetic study, 97.22% had free trisomy, 2.78% mosaic and no cases of translocation. The sex ratio was 1.58 and the average age was 11.7 years. The average maternal age was 36.32 years. Among the 133 individuals suffering of clinical morbidities, the most common are ophthalmologic (20%), ENT (24.06%) and heart disease (16.92%), followed by thyroid disorders (9.23%), gastroenterological (9.23%), and problems of the nervous system (9.23%). No association was found between maternal age or parental consanguinity and the risk of having a congenital disease. The risk of developing coronary heart disease, refractive errors or seizures increases with age. The other patients present in order; 2 cases of Klinefelter (47, XXY), 2 cases of Turner (45, XO), 4 cases had a sexual ambiguity, among them, 2 presenting a chromosomal abnormality, and 2 cases had a translocation. One of the main risk factors for giving birth to a child with DS is advanced maternal age. The prevalence of clinical comorbidities in our population with Down's syndrome remains high but lower than that of populations in the Mediterranean basin.

Keywords: Down Syndrome, Clinical defects, Maternal age, Consanguinity, School-Age, Algeria