

## UNIVERSITE DE LIMOGES

### Ecole de sage femme

2014

MEMOIRE N°1

# Etat des lieux des anomalies chromosomiques de 2002 à 2012 en Limousin

MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE SAGE FEMME

présenté et soutenu publiquement

le jeudi 5 juin 2014

par

**Lucie LOISEL**

Née le 11 mars 1990,

à Limoges

Directeur de mémoire : Dr BOURTHOUMIEU Sylvie

Guidant du mémoire : M FOURGEAUD Vincent

## **Remerciements**

A Mme Sylvie Bourthoumieux, ma directrice de mémoire, pour sa disponibilité, son dévouement et son investissement.

A M Vincent Fourgeaud, le guidant de mon mémoire, sage femme cadre enseignant, pour son encadrement, ses conseils et sa disponibilité.

A ma famille, mon père, ma mère, Quentin et Sylvain qui m'ont soutenu pendant toute la période de réalisation de mon mémoire et pendant mes études.

A mes amis qui ont toujours été là quand je leur ai demandé.

# Table des matières

Introduction .....	7
1 <sup>ère</sup> PARTIE .....	8
1. Le matériel génétique .....	9
1.1. L'organisation du matériel génétique .....	9
1.2. Le caryotype .....	9
2. Les anomalies chromosomiques .....	10
2.1. Les anomalies de nombre[3][4].....	10
2.1.1. La définition .....	10
2.1.2. Les anomalies de nombre les plus fréquentes[3][5] .....	11
2.1.2.1. La trisomie 21 : le syndrome de Down .....	11
2.1.2.2. La trisomie 13 : le syndrome de Patau .....	11
2.1.2.3. La trisomie 18 : le syndrome d'Edwards.....	11
2.1.2.4. La monosomie X : le syndrome de Turner.....	12
2.1.2.5. Le syndrome de Klinefelter.....	12
2.2. Les anomalies de structure [3][4][6].....	12
2.2.1. La définition .....	12
2.2.2. Les anomalies équilibrées.....	13
2.2.2.1. Les inversions (inv) .....	13
2.2.2.2. Les translocations .....	13
2.2.3. Les anomalies déséquilibrées.....	14
2.2.3.1. Les délétions (del).....	14
2.2.3.2. La duplication (dup).....	15

2.2.3.3. Les chromosomes en anneau (r).....	15
2.2.3.4. Les isochromosomes (i) .....	15
3. La genèse des anomalies chromosomiques.....	17
3.1. Les anomalies de nombre.....	17
3.1.1. La division cellulaire normale.....	17
3.1.1.1. La mitose[4][9] .....	17
3.1.1.2. La méiose[4][7][8] .....	18
3.1.2. Les anomalies de la division cellulaire[4][7] .....	20
3.1.2.1. Les anomalies pendant la méiose .....	20
3.1.2.2. Les anomalies pendant la mitose.....	21
3.1.2.3. Les défauts de migration.....	21
3.1.3. Les causes de ces anomalies : l'âge maternel [7] .....	21
3.2. Les anomalies de structure.....	22
3.2.1. Les cassures des chromosomes [1][10].....	22
3.2.2. Les causes de ces cassures : les agents clastogènes et génotoxiques[1] .....	22
3.2.2.1. Les produits chimiques .....	23
3.2.2.2. La radioactivité nucléaire.....	25
 2 <sup>ème</sup> PARTIE .....	 29
1. Le protocole de recherche.....	30
1.1. La problématique.....	30
1.2. Les objectifs .....	30
1.2.1. Objectif principal .....	30
1.2.2. Objectif secondaire .....	30
1.3. Les hypothèses .....	30

1.3.1. L'hypothèse principale .....	30
1.3.2. L'hypothèse secondaire .....	30
2. La méthodologie de recherche .....	31
2.1. La population .....	31
2.1.1. La population source.....	31
2.1.2. Les critères d'inclusion.....	31
2.1.3. Les critères d'exclusion.....	31
2.1.4. Les variables étudiées .....	31
2.1.4.1. Les variables quantitatives .....	31
2.1.4.2. Les variables qualitatives .....	31
2.2. Le type d'étude .....	32
2.3. Le recueil des données.....	32
2.4. Autres ressources.....	32
2.5. Outils statistiques utilisés.....	32
2.6. L'intérêt de l'étude .....	33
3 <sup>ème</sup> PARTIE .....	34
1. La présentation des résultats.....	35
1.1. Evolution de l'ensemble des anomalies chromosomiques de 2002 à 2012.....	35
1.1.1. Evolution du nombre d'anomalies chromosomiques de 2002 à 2012 en Haute-Vienne .....	35
1.1.2. Evolution du taux d'anomalies chromosomiques pour 1000 naissances en Haute-Vienne .....	38
1.1.3. Comparaison des anomalies chromosomiques de nombre et de structure .....	41
1.2. La place de la trisomie 21 au sein de l'ensemble des anomalies chromosomiques ...	43
1.2.1. La répartition de la nature des anomalies chromosomiques de 2002 à 2012 .....	43
1.2.2. Focus sur la trisomie 21 .....	45

1.2.2.1. Evolution du nombre de trisomie 21 dépistées en Haute-Vienne de 2002 à 2012 .....	46
1.2.2.2. Evolution du taux de trisomies 21 pour 1000 naissances en Haute-Vienne de 2002 à 2012.....	48
1.3. Evolution de l'âge maternel pendant la période étudiée.....	49
1.3.1. Les patientes enceintes n'ayant pas eu d'anomalie chromosomique pour leur grossesse .....	49
1.3.2. Les patientes ayant eu un fœtus atteint d'une anomalie chromosomique .....	50
1.3.2.1. Répartition de l'âge de ces patientes .....	50
1.3.2.2. Moyenne d'âge de ce second groupe de patientes de 2002 à 2012.....	51
1.3.2.3. Comparaison des moyennes d'âge des patientes dont le fœtus ou l'enfant présente soit une anomalie chromosomique de nombre, soit une anomalie de structure.....	54
1.4. La répartition géographique des anomalies chromosomiques .....	55
4 <sup>ème</sup> PARTIE .....	57
1. L'évolution des anomalies chromosomiques de 2002 à 2012 et l'âge maternel (1 <sup>ère</sup> hypothèse) .....	58
2. La situation géographique (2 <sup>ème</sup> hypothèse) .....	62
3. Perspectives.....	64
Conclusion .....	65
Références bibliographiques .....	66
Table des annexes.....	71

## Introduction

De nombreuses problématiques de santé publique liées aux facteurs environnementaux se posent aujourd'hui.

Par exemple, l'utilisation de produits chimiques dans l'agriculture ne cesse d'augmenter depuis les années 1970. Elle s'accompagne de risques sanitaires établis comme l'augmentation des anomalies chromosomiques pendant la grossesse.

D'autre part, certaines régions ont des particularités comme le Limousin qui est une région très granitique, naturellement radioactive, dotée d'usines à rejets potentiellement toxiques et qui compte aussi des anciennes mines d'uranium. Sur ce dernier point, il est déjà connu également qu'il existe une forte augmentation des anomalies chromosomiques gravidiques comme par exemple suite à l'évènement nucléaire de Tchernobyl en avril 1986.

Cependant, nous ne pouvons pas affirmer que seule la pollution environnementale de la Haute-Vienne serait à l'origine de l'ensemble des anomalies chromosomiques humaines.

L'étude de la cinétique des anomalies chromosomiques à l'Hôpital Mère Enfant de Limoges nous permettra de savoir si le taux de celles-ci est stable ou au contraire varie de façon notable au cours du temps.

Notre problématique est donc d'établir s'il existe localement une variation significative des anomalies chromosomiques de 2002 à 2012. De plus, existe-t-il des zones géographiques dans la Haute-Vienne où le taux d'anomalies chromosomiques est plus important ? Si c'est le cas, existe-t-il une cause évidente ?

Afin de répondre à notre problématique, nous étudions dans une première partie les différentes anomalies chromosomiques ainsi que les processus entraînant leur genèse tant sur le plan mécanique qu'environnemental.

Dans une seconde partie, nous présentons mon protocole de recherche en dégagant les hypothèses et les objectifs de celle-ci.

La troisième partie est consacrée à la présentation des résultats principaux de mon étude.

La quatrième partie présente enfin l'analyse et la discussion des résultats obtenus ainsi que les perspectives de ce travail.

# **1<sup>ère</sup> PARTIE**

# 1. Le matériel génétique

## 1.1. L'organisation du matériel génétique

L'ADN (acide désoxyribonucléique) constitue le matériel génétique, support de l'hérédité génétique. L'ADN est composé de deux brins en forme de double hélice. Les deux brins d'ADN sont reliés entre eux par des liaisons hydrogènes. L'ADN est composé de désoxyribonucléotides eux-mêmes composés d'un désoxyribose, d'une base et d'un acide phosphorique. La base et l'acide phosphorique sont reliés par une liaison N-glycosidique. Les désoxyribonucléotides sont reliés entre eux par des liaisons phosphodiester situées entre les désoxyriboses.[1]

La chromatine est constituée d'ADN lié à des protéines. Certaines protéines permettent la condensation et la compaction de la chromatine nécessaire à l'apparition des chromosomes au cours de la mitose.

Le chromosome résulte de la compaction maximale de la chromatine. Il est formé de deux chromatides reliées entre elles au niveau du centromère. Les centromères sont formés d'ADN satellite non codant. A ce niveau là, on peut séparer le chromosome en deux bras, un bras court (p) situé au-dessus du centromère, et un bras long (q) situé au-dessous du centromère. Les bras courts et longs sont constitués d'ADN codant. Les extrémités de chaque chromosome ont des séquences d'ADN spécifiques, ce sont les télomères.

## 1.2. Le caryotype

Le caryotype est l'ensemble des chromosomes d'une cellule classés par paire de chromosomes homologues.

Le caryotype humain contient 46 chromosomes. Il est diploïde (2N) formé de 22 paires d'autosomes (chromosomes non sexuels) et une paire de gonosomes (chromosomes sexuels : chromosome X ou Y). En contre partie, les gamètes (ovocytes et spermatozoïdes) sont haploïdes (N) et ne contiennent qu'un seul exemplaire de chaque paire de chromosome.

## 2. Les anomalies chromosomiques

On appelle anomalie chromosomique tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes.

Les anomalies chromosomiques peuvent être soit constitutionnelles, soit acquises au cours d'un processus de cancérogenèse.[2]

Les anomalies constitutionnelles surviennent :

- Soit dès la conception aboutissant alors à une aberration homogène présente dans toutes les cellules de l'organisme. Elle résulte le plus souvent d'une non-disjonction méiotique qui est à l'origine soit d'une trisomie (chromosome surnuméraire), soit d'une monosomie (perte d'un chromosome),
- Soit au cours des premières divisions du zygote après la fécondation, se traduisant par une anomalie en mosaïque, c'est-à-dire présente dans une partie seulement des cellules de l'individu.

Il existe deux grandes catégories d'anomalies chromosomiques : les anomalies de nombre et les anomalies de structure.

### 2.1. Les anomalies de nombre [3][4]

#### 2.1.1. La définition

Elles affectent le nombre de chromosomes et non leur structure qui reste normale. On distingue deux types d'anomalie de nombre :

- L'aneuploïdie ce qui correspond à un nombre de chromosomes qui n'est pas un multiple exact du nombre  $2N$  (avec  $2N \pm 1$  égal à  $46 \pm 1$  chromosomes). Il y a soit 45 chromosomes c'est alors une monosomie, ou soit 47 chromosomes ce qui correspond à une trisomie,
- Ou la polyploïdie qui correspond à un nombre de chromosomes multiple du complément haploïde. Il peut y avoir  $3N$  chromosomes (= 69 chromosomes), c'est une triploïdie, ou bien  $4N$  (= 92 chromosomes), c'est une tétraploïdie.

Les anomalies de nombre peuvent être : soit homogène, soit en mosaïque.

Les trisomies existent pour tous les chromosomes mais la plupart sont à l'origine de fausses couches spontanées précoces car elles ne sont pas viables. Elles sont plus fréquentes sur les chromosomes de petites tailles qui aboutissent à la naissance d'un enfant viable (chromosomes 13, 18, 21).

## **2.1.2. Les anomalies de nombre les plus fréquentes [3][5]**

### **2.1.2.1. La trisomie 21 : le syndrome de Down**

C'est la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. C'est l'anomalie la plus courante. Sa fréquence est de 1/800 naissances. Un principal facteur de risque qui est responsable de son augmentation est l'âge maternel. En effet, après 38 ans, le risque d'avoir une grossesse avec un fœtus porteur de la trisomie 21 est estimé à 1/250.

Le plus souvent, elle est due à une malségrégation au cours de la première division méiotique. Mais comme nous le verrons par la suite, l'anomalie chromosomique peut se constituer pendant la 2<sup>ème</sup> division méiotique mais aussi pendant les divisions de la mitose.

La forme homogène de la trisomie 21 est plus fréquente que la forme en mosaïque. En effet, la trisomie 21 en mosaïque est présente dans 2% des cas de trisomie 21.

Il existe aussi la trisomie 21 par translocation d'un segment de chromosome 21. Sa fréquence représente 3% de l'ensemble des trisomies 21. Cette anomalie pourra être héritée d'un parent sain porteur de la translocation équilibrée, elle sera expliquée par la suite.

### **2.1.2.2. La trisomie 13 : le syndrome de Patau**

C'est une anomalie chromosomique correspondant à un chromosome 13 surnuméraire visible sur le caryotype fœtal. Sa fréquence est de 1/10000 naissances. Elle augmente avec l'âge maternel.

Cette trisomie est létale, la moitié des enfants atteints décède avant l'âge de 1 mois et la survie ne dépasse pas un an.

### **2.1.2.3. La trisomie 18 : le syndrome d'Edwards**

Cette trisomie se définit par la présence d'un chromosome 18 surnuméraire. Le caryotype fœtal contient 47 chromosomes. Sa fréquence est de 1/6000 naissances. Elle augmente avec l'âge maternel. Cette trisomie est létale et l'enfant décède avant l'âge de 1 an dans 90% des cas.

#### **2.1.2.4. La monosomie X : le syndrome de Turner**

C'est la seule monosomie viable à l'état homogène. Les monosomies homogènes concernant les autosomes (chromosomes non sexuels) ne sont pas viables. Elles sont à l'origine de fausse couche spontanée précoce. Le caryotype de cette monosomie X contient 45 chromosomes. Sa survenue n'augmente pas avec l'âge maternel. Sa fréquence est de 1/5000 naissances ou 1/2500 naissances de filles.

Cette anomalie ne résulte pas d'une non-disjonction des chromosomes ou chromatides au cours de l'anaphase mais d'une migration trop lente vers un pôle de la cellule.

Cette erreur peut survenir pendant la méiose mais également pendant la mitose ce qui entraîne alors une anomalie en mosaïque.

#### **2.1.2.5. Le syndrome de Klinefelter**

Ce syndrome correspond au caryotype 47,XXY. Le chromosome X est surnuméraire.

C'est un phénotype masculin présentant une insuffisance pubertaire et une infertilité. La moitié des diagnostics est établie à l'âge adulte devant une infertilité. On peut constater une légère baisse du niveau intellectuel dans certains cas.

Au-delà de ces différentes anomalies chromosomiques de nombre, il existe d'autres anomalies chromosomiques qui modifient la structure du chromosome.

## **2.2. Les anomalies de structure [3][4][6]**

### **2.2.1. La définition**

Elles affectent la structure des chromosomes. Elles résultent d'une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal. Elles correspondent à des remaniements chromosomiques.

On appelle une anomalie équilibrée quand il n'y a ni perte ni gain de matériel génétique mais l'ADN est réparti de façon anormale entre les chromosomes. Le phénotype est normal.

Une anomalie est déséquilibrée quand il y a un gain ou une perte de matériel génétique à l'origine d'anomalies phénotypiques (dysmorphie faciale, malformation viscérale, retard psychomoteur).

Elles peuvent survenir de novo ou être hérité d'un des parents.

## **2.2.2. Les anomalies équilibrées**

### **2.2.2.1. Les inversions (inv)**

#### ANNEXE 3

Ce sont des anomalies équilibrées. Elles correspondent à deux cassures sur le même chromosome suivi d'une rotation de 180° de ce fragment chromosomique compris entre les deux cassures.

Il existe deux types d'inversion :

- Inversion péricentrique : les cassures se situent sur les deux bras du chromosome de part et d'autre du centromère,
- Inversion paracentrique : les cassures se situent sur le même bras du chromosome.

### **2.2.2.2. Les translocations**

#### **2.2.2.2.1. Les translocations robertsoniennes (der)**

#### ANNEXE 4 et 5

Il s'agit d'une fusion centrique de 2 chromosomes acrocentriques homologues ou non homologues (13, 14, 15, 21 et 22), par fusion de leur bras long. Les bras courts des chromosomes acrocentriques porteurs de séquences satellites sont perdus. Généralement c'est une anomalie équilibrée car la zone perdue est compensée par les régions correspondantes des chromosomes 13, 14, 15, 21 ou 22. Le caryotype est constitué de 45 chromosomes car deux chromosomes ont fusionné.

#### **2.2.2.2.2. Les translocations réciproques (t)**

#### ANNEXE 5

Elles correspondent à un échange de fragments chromosomiques entre 2 chromosomes non homologues. Elles impliquent 2 points de cassure au niveau des chromatides de deux chromosomes non homologues suivies d'un échange segmentaire réciproque. La plupart du temps (90%), cette translocation est équilibrée. Elle est déséquilibrée si au moment de la cassure il y a la délétion d'un segment chromosomique.

### **2.2.2.2.3. Transmissions d'une translocation à la descendance :**

Lorsqu'un parent est porteur d'une translocation équilibrée, il peut transmettre la translocation de manière équilibrée ou déséquilibrée. En effet, au moment de la méiose, les chromosomes homologues peuvent former des trivalents ou tétravalents (image en croix) au lieu des bivalents. La ségrégation aléatoire des chromosomes au cours de la première division de la méiose va former des gamètes équilibrés ou déséquilibrés (cf ANNEXE 4).

Les translocations peuvent se déséquilibrer par deux mécanismes :

- Soit par la transmission déséquilibrée d'une translocation parentale équilibrée aboutissant à des trisomies et monosomies partielles,
- Soit par une erreur lors du processus de recombinaison méiotique (le crossing-over sera explicité dans une autre partie).

## **2.2.3. Les anomalies déséquilibrées**

### **2.2.3.1. Les délétions (del)**

#### ANNEXE 3

Une délétion est la perte d'un fragment chromosomique. Cela aboutit à une monosomie partielle du chromosome. C'est une anomalie déséquilibrée. Le phénotype est anormal.

Il existe deux types de délétion :

- La délétion terminale, la plus fréquente, implique la perte de l'extrémité terminale du chromosome y compris le télomère,
- La délétion interstitielle : c'est lorsque deux cassures se produisent et que la partie chromosomique située entre les deux cassures est perdue et donc le télomère est conservé.

La délétion du chromosome 5 correspond à la maladie du cri du chat. Sa formule est 46,XX,del(5)(p14). Sa fréquence est de 1/5000 naissances. Cette maladie se distingue par

l'observation de miaulement par le nourrisson au lieu de pleurs. Elle est associée à un très grand retard mental et à une absence de développement intellectuel.

### **2.2.3.2. La duplication (dup)**

#### ANNEXE 5

Cette anomalie correspond à deux cassures sur le même chromosome, puis à une duplication du fragment compris entre les deux cassures. C'est une anomalie déséquilibrée du fait du gain de matériel chromosomique.

La duplication se fait :

- Soit dans le même sens, c'est alors une duplication directe ou en tandem,
- Soit dans le sens inverse, c'est alors une duplication inversée ou en miroir.

La formule chromosomique pour ce type d'anomalie peut être par exemple 46,XX,dup(11)(p12p15).

### **2.2.3.3. Les chromosomes en anneau (r)**

#### ANNEXE 3

Il s'agit d'un chromosome de forme circulaire. Il résulte d'une cassure des deux télomères avec la perte de ceux-ci, suivie d'une fusion des extrémités libres du bras court et du bras long. Ils impliquent 2 points de cassure. Il s'agit d'une double délétion.

La formule chromosomique est de type 46,XY,r(20)(p13q13). Cette formule chromosomique donne une épilepsie rebelle au traitement, sans retard mental associé.

### **2.2.3.4. Les isochromosomes (i)**

#### ANNEXE 3

Ce sont des chromosomes anormaux formés soit de 2 bras longs, soit de 2 bras courts avec perte de l'autre bras du chromosome.

Le plus souvent, on rencontre l'isochromosome pour le bras long du chromosome X.

La formule chromosomique est de type  $46,X,i(X)(q10)$ . Cette formule donne un tableau phénotypique semblable au syndrome de Turner associé à un retard mental.

Par la suite, nous allons essayer de comprendre les différents mécanismes d'apparition de ces anomalies chromosomiques. Dans un premier temps, nous verrons l'origine des anomalies de nombre, puis dans un second temps celle des anomalies de structure.

### 3. La genèse des anomalies chromosomiques

#### 3.1. Les anomalies de nombre

Les anomalies de nombre se constituent au moment de la méiose pour former une anomalie homogène ou au cours de la mitose constituant une anomalie en mosaïque. Nous allons décrire le déroulement normal de la méiose et de la mitose puis les différentes anomalies qui peuvent se produire pendant la méiose et pendant la mitose.

##### 3.1.1. La division cellulaire normale

###### 3.1.1.1. La mitose [4][9]

###### ANNEXE 7

Le cycle cellulaire est le cycle de duplication de l'ADN suivi de la division des cellules. Il va permettre la production de deux cellules filles génétiquement identiques à partir d'une seule cellule.

Il y a deux grandes phases :

- ❖ L'interphase située entre deux mitoses est constituée de trois parties :
  - La phase G1 pendant laquelle se déroulent la synthèse de l'ARN et des protéines. La quantité d'ADN est de  $2N$ ,
  - La phase S au cours de laquelle nous pouvons observer la réplication de l'ADN aboutissant à la formation d'un brin complémentaire identique. La quantité d'ADN double et passe de  $2N$  à  $4N$ ,
  - La phase G2 correspond à la vérification avant la mitose que tout l'ADN est bien répliqué et qu'il n'y a pas de lésions de l'ADN. La quantité d'ADN est de  $4N$ .
  
- ❖ La mitose correspond à une division réductionnelle et permet le passage de  $4N$  à  $2N$ . Elle se divise en 5 temps :
  - La prophase qui se caractérise par la condensation de la chromatine en chromosome et par l'apparition du fuseau mitotique,
  - La prémétaphase où nous pouvons observer une compaction maximale de l'ADN et le positionnement des chromosomes perpendiculairement à l'axe du fuseau, c'est pendant cette phase où il y a une rupture de l'enveloppe nucléaire,
  - La métaphase avec l'alignement des centromères des chromosomes au milieu du fuseau mitotique, cette phase permet l'étude des chromosomes,

- L'anaphase qui se définit par la séparation des chromatides sœurs et par la migration de chaque chromatide sœur vers un pôle différent,
- La télophase avec la reconstitution du noyau et la séparation définitive en deux cellules filles et la décondensation de la chromatine.

### **3.1.1.2. La méiose [4][7][8]**

#### **3.1.1.2.1. La définition de la méiose**

La méiose permet de produire des gamètes avec un lot haploïde de chromosomes (N chromosomes avec une seule chromatide) à partir d'une cellule avec un lot diploïde de chromosome.

2N = 46 chromosomes

N = 23 chromosomes

ANNEXE 6.1

#### **3.1.1.2.2. Le déroulement de la méiose**

ANNEXE 6.2

La méiose est constituée de deux divisions dont chacune est semblable à la mitose :

- ❖ La première division est réductionnelle et permet le passage de 2N chromosomes à N chromosomes avec 2 chromatides :

Cette première division est précédée d'une seule phase de réplication de l'ADN de la cellule. Elle est presque identique à la mitose.

La principale différence se retrouve pendant la prophase 1. En effet, on observe un accollement des chromosomes homologues avec la formation de N paires de chromosomes homologues appelés bivalents. C'est au cours de cette phase que débutent les échanges de matériel génétique entre les chromosomes homologues. Ils sont appelés les crossing over. Ils correspondent à des échanges de fragments de chromatides. Ces échanges se matérialisent de façon morphologique sous forme de chiasmata. Ces échanges permettent la diversité des génomes ce qui fait que tout génome est unique. C'est la phase la plus longue de la méiose. Plus l'âge maternel est important, plus la durée de la méiose est longue, et plus particulièrement cette période. L'ovocyte se bloque à cette période là. Donc plus elle est longue, plus y a un risque

d'avoir des anomalies car les chiasmas consolident moins bien le bivalent pendant la prophase et peuvent entraîner une disjonction prématurée des deux chromosomes homologues.

Lors de la métaphase 1, les centromères des chromosomes se placent de part et d'autre du plan équatorial de la cellule.

L'anaphase 1 se définit par la séparation des chromosomes homologues.

A la fin de cette première division, pendant la télophase 1, on voit deux cellules filles contenant N chromosomes à deux chromatides. Il n'existe pas de reformation de l'enveloppe du noyau de la cellule, ni de décondensation des chromosomes.

- ❖ La 2<sup>ème</sup> division est équationnelle et permet le passage de N chromosomes avec 2 chromatides à N chromosomes avec une chromatide, il n'existe pas de réplication de l'ADN entre les deux divisions.

Cette 2<sup>ème</sup> division reproduit le même schéma que la 1<sup>ère</sup> division. Cependant il y a quelques différences.

La prophase 2 est quasi inexistante.

A la métaphase 2, les centromères de chromosomes s'alignent sur la plaque équatoriale.

L'anaphase 2 est caractérisée par un clivage au niveau centromérique, puis une ségrégation des chromatides sœurs et une migration des chromatides vers les pôles de la cellule.

A la fin de la méiose c'est-à-dire au cours de la télophase 2, il est observé une séparation définitive des deux cellules filles en 4 cellules filles contenant N chromosomes avec une chromatide. Les 4 cellules ont un lot haploïde de chromosomes. Cette phase est composée d'une reconstitution de l'enveloppe nucléaire et une décondensation des chromatides.

### **3.1.1.2.3. La méiose chez la femme**

L'ovocyte 1 est bloqué en prophase 1 jusqu'à la puberté. Après la puberté, on constate un déblocage de la prophase 1, une poursuite de la méiose pendant l'ovulation et un 2<sup>ème</sup> blocage en métaphase 2. Ce dernier blocage ne sera levé qu'en cas de fécondation.

Après la première division, il y a production d'un ovocyte 1<sup>er</sup> ordre et d'un globule polaire.

Après la 2<sup>ème</sup> division, il y a production d'un ovocyte mature, ovocyte 2<sup>ème</sup> ordre, et du 2<sup>ème</sup> globule polaire.

### 3.1.2. Les anomalies de la division cellulaire [4][7]

Ces anomalies sont responsables des anomalies de nombre des chromosomes.

#### ANNEXE 8

#### 3.1.2.1. Les anomalies pendant la méiose

##### ❖ Pendant la 1<sup>ère</sup> division :

On peut observer une non-disjonction des chromosomes homologues au cours de l'anaphase 1. A la fin de la méiose, on obtient 2 gamètes contenant 2 chromosomes à 1 chromatide au lieu d'une seule et 2 gamètes n'ayant pas de chromosome concernant le chromosome ayant subi l'anomalie méiotique.

Après la fécondation avec un gamète normal, on obtient 2 cellules zygotiques porteuses d'une trisomie et deux zygotes contenant une monosomie.

Cette anomalie peut aboutir aux trisomies 13, 18 ou 21.

##### ❖ Pendant la 2<sup>ème</sup> division :

Une non-disjonction des chromatides sœurs du chromosome peut se produire au cours de l'anaphase 2. A la fin de la méiose, 4 cellules filles sont retrouvées dont deux normales, une contenant deux chromatides qui ne se sont pas séparées et une n'ayant pas de chromatides.

Après la fécondation avec un gamète normal, on obtient deux cellules œufs normales, une cellule contenant une monosomie et la dernière cellule contenant la trisomie.

Cette anomalie peut être à l'origine d'une trisomie 13, 18 ou 21 mais également des trisomies sur les chromosomes sexuels (47, XYY).

Concernant le caryotype 47,XYY, l'anomalie est due à une malségrégation des chromatides lors de la 2<sup>ème</sup> division méiotique chez le père.

### **3.1.2.2. Les anomalies pendant la mitose**

Quand une anomalie se produit au cours de la mitose, nous obtenons une anomalie en mosaïque. Cette anomalie correspond à une mal disjonction des chromatides au cours de la mitose après la fécondation.

### **3.1.2.3. Les défauts de migration**

On observe un retard de migration à l'anaphase, l'un des deux chromosomes appariés se déplace trop lentement vers le pôle de la cellule fille. Il n'est pas incorporé dans le noyau et est éliminé.

Cette anomalie concerne précisément le chromosome X qui va entraîner la monosomie X.

### **3.1.3. Les causes de ces anomalies : l'âge maternel [7]**

Plus l'âge de la femme augmente, plus la prophase 1 de la méiose est longue et plus il y a de risque d'apparition d'anomalies au cours de celle-ci. Ces anomalies ont été décrites au-dessus.

De plus avec l'augmentation de l'âge maternel, les anomalies de Rec 8 sont plus fréquentes. En effet, avec le processus de rallongement de la prophase 1 est associé un mécanisme de dégradation de Rec 8. Ce mécanisme va être à l'origine de la séparation prématurée des chromatides car Rec 8 va être détruit complètement au cours de la méiose 1.

Maintenant, nous allons étudier l'étiologie des anomalies chromosomiques de structure en nous intéressant à l'utilisation de divers produits chimiques et aux effets secondaires des rayonnements nucléaires.

## **3.2. Les anomalies de structure**

### **3.2.1. Les cassures des chromosomes [1][10]**

Les cassures peuvent être simple brin ou double brin de l'ADN.

La cassure simple brin se situe :

- Soit au niveau de la liaison phosphodiester qui relie les désoxyriboses,
- Soit au niveau de la liaison N-glycosidique reliant la base avec l'acide phosphorique.

Les extrémités cassées du brin s'écartent de l'autre brin en raison de la rupture des liaisons entre les bases de l'ADN. Ce type de cassure est rapidement réparé par l'organisme et donc peu délétère.

La cassure double brin désigne une rupture simultanée entre les deux brins de l'ADN. Ces cassures peuvent être suivies d'un réarrangement par translocation ou délétion d'où des anomalies de structure du chromosome ce qui est fortement délétère.

### **3.2.2. Les causes de ces cassures : les agents clastogènes et génotoxiques [1]**

La génotoxicité se définit par un moyen capable d'induire des lésions de l'ADN.

Elle est :

- Soit endogène, c'est-à-dire due au métabolisme cellulaire normale,
- Soit exogène, c'est-à-dire par l'action des agents environnementaux. Ces agents environnementaux peuvent être physiques (rayonnements ionisants, rayonnements UV) et/ou chimiques (la Bléomycine®).

On distingue deux types d'agents génotoxiques :

- Les agents clastogènes qui provoquent des cassures simple brin ou double brin de l'ADN et des remaniements chromosomiques,
- Les agents aneuploïdogènes qui sont à l'origine de perte ou de gain chromosomique par perturbation de l'appareil mitotique ou par cassures chromosomiques.

Nous allons étudier les différents agents environnementaux pouvant être responsables des anomalies de structure des chromosomes.

### 3.2.2.1. Les produits chimiques

#### ❖ La Bléomycine®

La Bléomycine® est un médicament anticancéreux qui est un agent radiomimétique (produit des effets proches de ceux d'une radiation) générant de nombreuses cassures simple brin et double brin de l'ADN. C'est donc un agent clastogène.

#### ❖ Les pesticides

[11][12][13][14][15][16][17][18][19][20][21][22][23][24][25]

Les pesticides sont retrouvés sur les denrées alimentaires car ils sont utilisés pendant le développement des aliments. L'utilisation des pesticides est en pleine expansion dans le monde entier. Aujourd'hui, la France est le 2<sup>ème</sup> pays au monde qui « consomme » le plus de produits chimiques.

Le pesticide est une substance utilisée en agriculture pour éliminer ou repousser des organismes (plantes, animaux...) qui seraient considérés comme nuisibles pour le bon développement des cultures.

Parmi les pesticides, le Roundup® est le pesticide le plus utilisé au monde. Il est constitué de glyphosate et d'adjuvants qui majorent ses effets. Il détruit des fragments d'ADN et bloque la respiration cellulaire à l'origine d'une anomalie de synthèse des hormones sexuelles.

Ce pesticide est à l'origine de nombreux effets secondaires se produisant même à des doses largement inférieures aux doses utilisées par les agriculteurs.

Les actions du Roundup sur l'organisme sont à l'origine d'une perturbation endocrinienne et de troubles de la reproduction. Ainsi il a été constaté chez les couples agriculteurs :

- Une augmentation des fausses couches tardives,
- Une augmentation des malformations sexuelles,
- Une augmentation des malformations du squelette,
- Une augmentation des accouchements prématurés.

La majorité des fausses couches est due à un nombre trop important d'anomalie chez l'embryon et en particulier lors de la présence d'anomalies chromosomiques. En effet, 60 % des fausses couches du premier trimestre sont dues à des anomalies chromosomiques.

L'exposition pendant les 3 mois précédant la phase de conception majore les risques énoncés ci-dessus.

Les pesticides sont un co-facteur dans l'augmentation des anomalies chromosomiques. Ils n'ont pas une action directe sur la formation des anomalies chromosomiques mais y contribuent.

Les effets secondaires des pesticides sont présents dans toute la population car l'ensemble des cultures contaminées par les pesticides correspond à notre base alimentaire. Les effets sont majorés chez les agriculteurs et les personnes dont l'habitation est à proximité d'un champ agricole recevant des pesticides.

#### ❖ La dioxine

D'autre part, la dioxine contenue dans l'agent orange a été utilisée dans la défoliation au Vietnam dans les années 1960. Ce produit a contaminé l'alimentation à l'origine de l'intoxication des habitants. Il a entraîné l'apparition de nombreuses anomalies chromosomiques. Il se transmet également par le lait maternel d'où une transmission intergénérationnelle. Son utilisation a été interdite vers 1971 suite à ces nombreuses conséquences. Cependant, la dioxine reste présente dans les dégagements de fumées d'usines en France en concentration moins importante que dans l'agent orange mais son accumulation peut être toxique.

#### ❖ Les produits liés à la fabrication du papier

La partie la plus polluante de la fabrication est la séparation des fibres de celluloses des autres constituants du bois. Cette usine utilise notamment la solution de soude caustique, du sulfite de sodium qui entraînent dans l'air le rejet de composés soufrés (le dioxyde de soufre, l'hydrogène sulfuré, les mercaptans). Le blanchiment du papier utilise d'autres produits chimiques qui sont cependant moins toxiques que ceux utilisés auparavant comme le chlore. Aujourd'hui, l'usine utilise le peroxyde d'hydrogène (= l'eau oxygénée) qui est moins polluante mais également moins efficace que le chlore. Cependant, lors de sa décomposition, on observe la formation de radicaux libres oxygénés. Pendant ce processus, les eaux se chargent en matières organiques. La « demande chimique en oxygène » (DCO) devient alors très élevée. Elle correspond à la mesure de la quantité d'oxygène susceptible d'être consommée par les rejets au détriment de la vie aquatique et donc charge les rejets en polluants organiques. Plus la DCO sera élevée, moins il y a d'oxygène disponible pour les poissons.

Selon l'INVS (Institut National de Veille Sanitaire), les principaux polluants sont :

- L'hydrogène sulfuré qui entraîne une atteinte des nerfs sensitifs de la conjonctive et qui a une action sur le système nerveux central,
- Le diméthylsulfure,
- Le diméthylsulfure,
- Le méthylmercaptan,
- Le dioxyde de soufre,
- L'oxyde d'azote.

### **3.2.2.2. La radioactivité nucléaire**

#### **3.2.2.2.1. Définition du rayonnement ionisant et non ionisant [26][27]**

Le rayonnement se définit par l'émission et la propagation d'un ensemble de radiations (ou onde électromagnétique) avec un transport d'énergie. Dans ce cas, les rayonnements ne sont pas nucléaires. La population est soumise en permanence à de nombreux rayonnements grâce à la communication sans fil par exemple (la WIFI, le téléphone portable...), les fours à micro-onde...

La radioactivité se définit par la désintégration d'un noyau instable en noyau stable en émettant un rayonnement (exemple de l'uranium 238 qui se transforme en atome stable le plomb 206). Le rayonnement nucléaire (qui provient du noyau) est un rayonnement qui pénètre dans la matière. Ce phénomène entraîne l'ionisation, à l'origine de dommages sur la structure chimique de la matière.

#### **3.2.2.2.2. Les effets des rayonnements ionisants[26][27]**

Lors d'une catastrophe nucléaire, l'ionisation va provoquer des lésions cellulaires et nucléotidiques et en particulier sur les molécules d'ADN. Il existe néanmoins un gène p53 situé sur le chromosome 17, c'est « le gardien du génome » car son rôle principal consiste à arrêter transitoirement le cycle cellulaire en cas de mutation génomique. Pendant ce blocage, l'ADN est réparé. Après ces réparations trois situations sont possibles :

- Soit la réparation est complète et le cycle cellulaire reprend,
- Soit la réparation est incomplète et la cellule survie. Par conséquent, des mutations apparaissent. Il en résulte un dysfonctionnement cellulaire à l'origine d'effets génotoxiques, d'infertilité et de cancer,
- Soit les lésions sont trop importantes et irréparables et la cellule meurt.

La perte d'un chromosome portant un gène suppresseur de tumeur ou de gène codant pour des protéines impliquées dans la détection des lésions, dans la réponse cellulaire et/ou dans la réparation de l'ADN peut être un facteur important dans la transformation des cellules en cellules tumorales.

Les dommages sur les cellules dépendent de la dose reçue. Plus la dose est importante, plus le nombre de cellules tuées est important. La dose de rayonnements responsable d'effets secondaires est 10 mSv (le sievert est utilisé pour mesurer l'absorption du rayonnement par l'organisme humain et les effets qui y sont associés).

Dans certaines professions, l'exposition aux rayonnements est beaucoup plus importante comme les manipulateurs en radiologie mais aussi les personnes travaillant au sein des centrales nucléaires.

Avec l'expérience de la catastrophe nucléaire de Tchernobyl, nous connaissons les conséquences possibles lors de l'explosion d'une centrale nucléaire.

### **3.2.2.2.3. L'évènement nucléaire de Tchernobyl [27][28]**

La catastrophe nucléaire de Tchernobyl en Ukraine du 26 avril 1986 est un grave accident civil ayant eu de lourdes conséquences sur le court terme mais également sur le long terme. L'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire) décrit que la France reçoit quelques dizaines de Bq par mètre cube entre le 30 avril 1986 et le 1<sup>er</sup> mai 1986. L'air reste contaminé environ jusqu'au 5 mai 1986. Ces matières étaient essentiellement l'iode 131 radioactif et le césium 137 radioactif. La particularité du césium 137 est qu'il se stocke dans le placenta et irradie le fœtus. Il se retrouve dans le lait maternel et contamine le nouveau-né par le biais de l'allaitement. Il peut entraîner des cataractes, des pathologies cardiaques et musculaires et un effondrement des défenses immunitaires.

Les retombées des particules radioactives sont particulièrement importantes sur les denrées agricoles. Les pâturages contaminent les animaux, les feuilles des arbres qui lorsqu'elles tombent contaminent le sol, l'eau. L'action des matières radioactives est majorée par les pluies abondantes.

Suite à l'évènement nucléaire de Tchernobyl, des recherches ont été réalisées sur les conséquences d'une radioexposition de la femme enceinte et de la femme en âge de procréer concernant les zones les plus exposées aux retombées nucléaires actives (Ukraine, la Biélorussie, la République Tchèque, la Slovaquie, la Pologne).

Ainsi, on a pu constater :

- Une augmentation des mutations génétiques (2 fois plus importante),
- Une augmentation des fausses couches tardives,
- Une augmentation des anomalies congénitales,
- Une augmentation du nombre de grossesse présentant des anomalies chromosomiques (trisomie 21) pouvant aller de 24% dans les zones dites « propres » à 83 % dans les zones les plus contaminées
- Une diminution du taux de natalité,
- Un surplus de complications pendant la grossesse,
- Des troubles de la fertilité et de la fonction sexuelle.

Les malformations qui se constituent pendant la grossesse sont surtout présentes lors d'une exposition au premier trimestre de grossesse pour des doses supérieures à 250-500 mGy (le Gray est l'unité de mesure de l'énergie déposée par les particules radioactives).

#### **3.2.2.2.4. L'évènement nucléaire de Fukushima [29][30]**

L'accident de Fukushima Daiichi a eu lieu suite à un séisme de magnitude 9 d'après l'échelle de Richter entraînant un tsunami, le 11 mars 2011. 15000 km sépare la France du Japon, d'où une dilution des dépôts et des désintégrations des matières radioactives au fur et à mesure de l'avancée du panaché radioactif de Fukushima en France. Le nuage essentiellement constitué de césium 137 mais aussi d'iode 131 serait arrivé en France vers mi-mars 2011 selon la CRIIRAD (commission de recherche et d'information indépendantes sur la radioactivité) et l'IRSN.

L'accident nucléaire entraîne la contamination du milieu marin par le déversement des matières radioactives dans l'océan. Il contamine également les denrées alimentaires.

#### **3.2.2.2.5. La radioactivité naturelle [31][32][33]**

Elle se définit par la désintégration d'un noyau instable en noyau stable en émettant un rayonnement.

##### **❖ En France :**

Nous sommes soumis en permanence à une radioactivité naturelle. La source de cette radioactivité est l'écorce terrestre constituée de radionucléides comme le thorium 232,

l'uranium 235 et l'uranium 238. Ces radionucléides sont responsables de rayonnements telluriques (rayonnements émis par les roches). Cette exposition aux rayonnements telluriques est multipliée par 4 dans les régions granitiques, le granite étant une roche riche en radionucléides et en particulier l'uranium 238.

De plus, les radionucléides présents dans l'écorce terrestre arrivent dans l'eau que nous consommons tous les jours (hydratation mais également les animaux, les végétaux...). L'air ambiant est lui aussi radioactif par sa teneur en radon issu de la transformation de l'uranium. A cette radioactivité naturelle est associée la radioactivité artificielle créée par l'homme (imagerie médicale par exemple).

#### ❖ En Limousin :

Le Limousin est une région particulière d'un point de vue géographique :

- Elle est riche en granite et en sédiments ce qui a pour conséquence une radioactivité naturelle qui est augmentée par rapport aux autres régions de la France,
- Son rayonnement tellurique est supérieur à la moyenne de la France du fait de la composition des sols,
- Elle a eu des mines d'exploitation d'uranium aux alentours desquelles nous pouvons observer des zones d'enfouissement des déchets nucléaires,
- Son exposition au radon est supérieure à la moyenne également de part la présence des mines d'uranium.

La concentration moyenne en radon en France est de 86 Bq/m<sup>3</sup> alors qu'en Limousin elle est de 200 Bq/m<sup>3</sup>.

D'autre part, la Haute-Vienne fut l'un des principaux départements de production d'uranium en France (= 40% de la production totale) avec le site de la Cruzille dans la commune de Bessines sur Gartempe.

# **2<sup>ème</sup> PARTIE**

# **1. Le protocole de recherche**

## **1.1. La problématique**

Existe-t-il une variation significative de la fréquence des anomalies chromosomiques sur les dix dernières années dans le cadre du centre de Diagnostic Prénatal (DPN) en Haute-Vienne ?

## **1.2. Les objectifs**

### **1.2.1. Objectif principal**

Décrire sur 10 ans l'évolution des anomalies chromosomiques dans le cadre du diagnostic prénatal en Haute-Vienne.

### **1.2.2. Objectif secondaire**

Corréler les taux retrouvés des anomalies chromosomiques avec la zone géographique d'habitation des patientes.

## **1.3. Les hypothèses**

### **1.3.1. L'hypothèse principale**

Il existe actuellement une augmentation significative des anomalies chromosomiques répertoriées au niveau des prélèvements fœtaux lors du diagnostic prénatal en Haute-Vienne.

### **1.3.2. L'hypothèse secondaire**

Il existe une augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques liée au lieu de résidence plus ou moins exposé à des agents clastogènes.

## **2. La méthodologie de recherche**

### **2.1. La population**

#### **2.1.1. La population source**

Ce sont les femmes enceintes ayant réalisées un caryotype fœtal entre 2002 et 2012 dans le cadre du diagnostic prénatal en Haute-Vienne.

#### **2.1.2. Les critères d'inclusion**

L'examen cytogénétique est réalisé en présence d'au moins une des indications suivantes :

- Le calcul du risque du dépistage sanguin de trisomie 21 est supérieur à 1/250,
- Un ou plusieurs signes d'appel échographique : une nuque d'épaisseur anormale (soit une épaisseur cutanée supérieure ou égale à 3mm), une hydrocéphalie, une microcéphalie, un spina bifida, une malformation cardiaque, une fente labio-palatine, une artère ombilicale unique, un fémur court...,
- Antécédent de malformations fœtales non héritées des parents.

#### **2.1.3. Les critères d'exclusion**

Nous ne retiendrons pas l'indication de caryotype fœtal en cas de présence d'anomalie(s) chromosomique(s) héritée(s).

#### **2.1.4. Les variables étudiées**

##### **2.1.4.1. Les variables quantitatives**

L'âge maternel.

##### **2.1.4.2. Les variables qualitatives**

- L'adresse complète des patientes au moment du diagnostic prénatal et ayant réalisées un caryotype fœtal.
- Situer l'adresse de la patiente par rapport à une source d'agents clastogènes (une usine...).

## **2.2. Le type d'étude**

C'est une étude descriptive, rétrospective, transversale, monocentrique.

C'est une étude réalisée sur 10 ans de 2002 à 2012 permettant de répertorier et de localiser géographiquement les anomalies chromosomiques sur cette période en Haute-Vienne.

## **2.3. Le recueil des données**

Cette étude a été réalisée grâce aux logiciels utilisés dans le service de cytogénétique de l'hôpital mère-enfant de Limoges, GENIKON® et VYSIS®, dans lesquels sont répertoriés les prélèvements prénataux de cytogénétiques et leurs résultats. Ces données ont ensuite été transférées dans un tableur Excel® via la grille de recueil de données.

## **2.4. Autres ressources**

L'ORS du Limousin ainsi que l'ARS du Limousin nous ont fourni l'âge moyen d'accouchement des femmes domiciliées en Limousin de 2002 à 2012 ce qui nous a permis de voir s'il y avait une évolution de cet âge moyen et si cela pouvait avoir une corrélation avec l'augmentation des anomalies chromosomiques.

L'INSEE nous a établi un tableau contenant le nombre de naissances par commune par an de 2002 à 2012 ainsi que les codes communes. Grâce aux codes postaux des résidences des patientes ayant réalisées un caryotype fœtal qui présentait une anomalie, nous avons pu réaliser des cartes géographiques mettant en avant le nombre de naissances par commune et le nombre d'anomalies chromosomiques et le rapport naissance-anomalie.

## **2.5. Outils statistiques utilisés**

Concernant la méthode statistique, nous avons eu recours à M Dalmay (ingénieur biostatisticien).

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme de moyenne, minimum, maximum et médiane et ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

La recherche de corrélations entre variables quantitatives (nombre d'anomalies versus âge des patientes par exemple) a été réalisée par un test non-paramétrique de Spearman en

raison des petits effectifs de certains échantillons ou par un test de corrélation simple. Une régression linéaire a ensuite été utilisée pour étudier la liaison entre ces 2 variables quantitatives.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

Les logiciels utilisés ont été Statview 5.0 et SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

## **2.6. L'intérêt de l'étude**

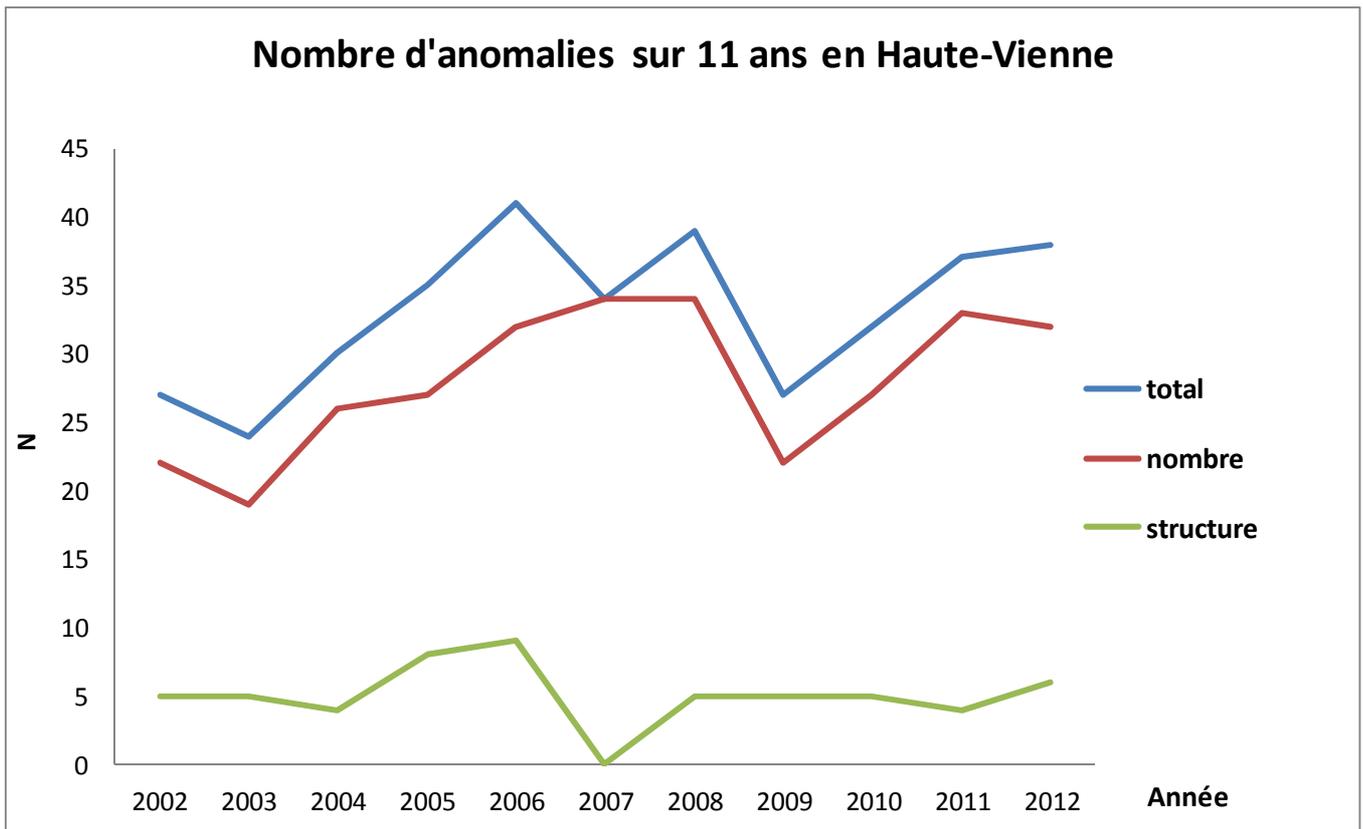
Cette étude a permis d'observer la cinétique du taux d'anomalies chromosomiques de 2002 à 2012 et de confronter cette évolution à l'influence éventuelle de la pollution environnementale.

# **3<sup>ème</sup> PARTIE**

# 1. La présentation des résultats

## 1.1. Evolution de l'ensemble des anomalies chromosomiques de 2002 à 2012

### 1.1.1. Evolution du nombre d'anomalies chromosomiques de 2002 à 2012 en Haute-Vienne



Ce graphique représente l'évolution des anomalies chromosomiques de 2002 à 2012 en Haute-Vienne. Il comporte trois courbes :

- Une représentant l'ensemble des anomalies chromosomiques
- Une autre les anomalies de nombre
- Et la 3<sup>ème</sup> les anomalies de structure.

La somme des anomalies de nombre et de structure correspond à l'ensemble des anomalies chromosomiques.

❖ L'ensemble des anomalies chromosomiques :

De 2002 à 2012, l'ensemble des anomalies chromosomiques de novo varient de 24 à 41 anomalies dépistées par an. La moyenne de ces anomalies sur 11 ans est de 33,1 anomalies dépistées par an.

De 2002 à 2008, l'évolution du nombre des anomalies chromosomiques globales est positive. En 2009, nous pouvons observer une chute nette des anomalies suivie d'une augmentation progressive des anomalies jusqu'en 2011. De 2011 à 2012, les anomalies chromosomiques auraient tendance à se stabiliser.

❖ Les anomalies chromosomiques de nombre :

Les anomalies de nombre représentent 84,6% des anomalies chromosomiques totales.

Jusqu'en 2008, l'évolution des anomalies chromosomiques de nombre n'a cessé d'augmenter. Ce groupe d'anomalies chromosomiques varie de 19 à 34 anomalies par an. La moyenne des anomalies de nombre est de 28 anomalies par an.

A partir de 2009, nous pouvons observer que ce groupe d'anomalie suit la même allure que la courbe de l'ensemble des anomalies chromosomiques. En effet, il y a une diminution du nombre de ces anomalies en 2009 puis une augmentation progressive jusqu'en 2011, puis les anomalies chromosomiques de nombre apparaissent stables de 2011 à 2012.

❖ Les anomalies chromosomiques de structure :

Les anomalies de structure représentent 15,4% des anomalies chromosomiques totales.

Sur 11 ans, nous pouvons constater que nous dépistons très peu d'anomalies chromosomiques de structure. Elles sont peu fréquentes. En effet, elles varient entre 0 et 9 anomalies dépistées par an. De 2002 à 2012, ce groupe d'anomalies est très stable avec une moyenne d'anomalies de 5,09 anomalies dépistées par an. Cependant, nous pouvons noter une absence de dépistage d'anomalies en 2007.

Par conséquent, aucune modification brutale n'est observée en 2009 comme pour les anomalies de nombre.

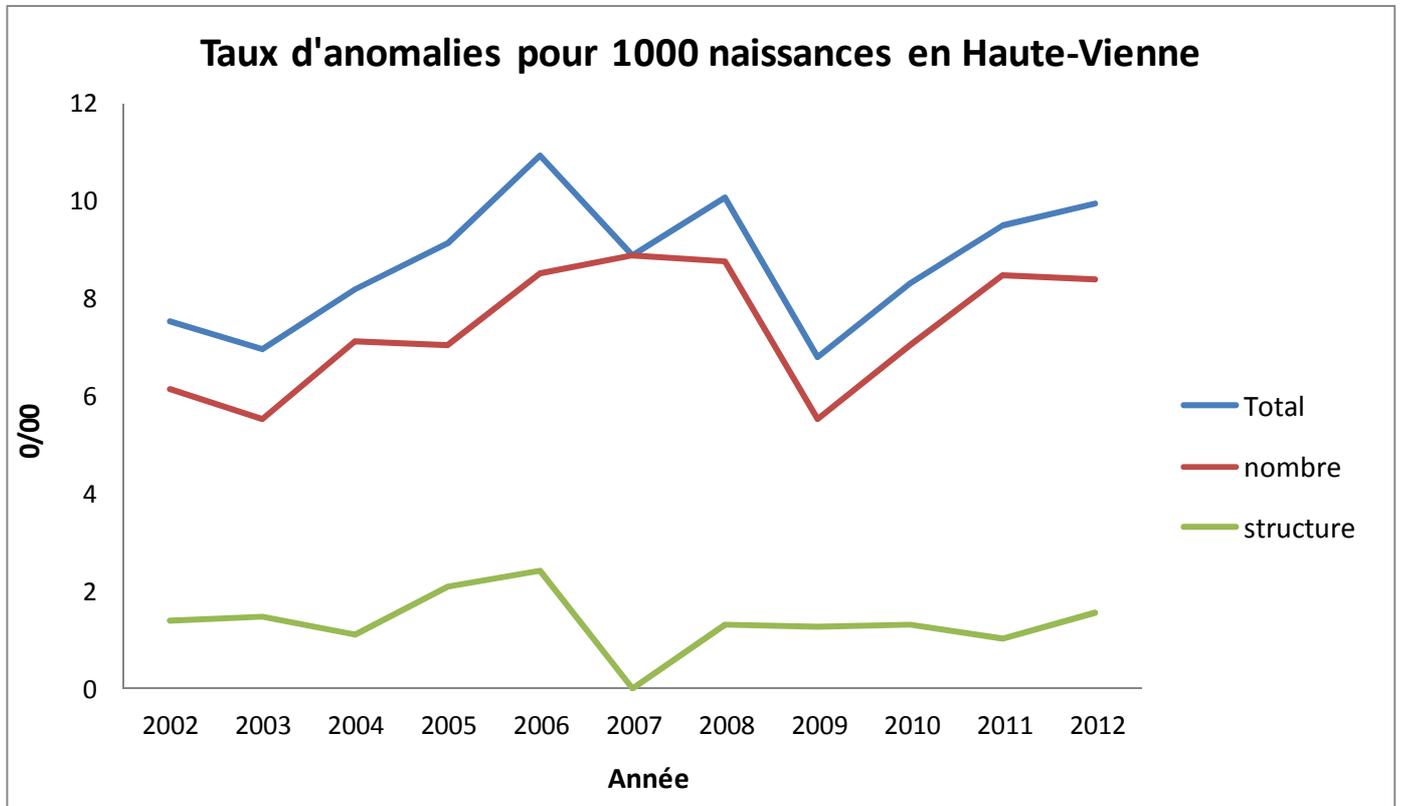
❖ Analyse statistique :

Un test non paramétrique de Spearman a été réalisé afin de chercher s'il existait une augmentation significative des anomalies chromosomiques totales de 2002 à 2012 en Haute-Vienne. Le « p » doit être inférieur à 0,05 pour qu'on puisse établir une significativité. Dans le test suivant,  $p=0,1958$ , le « p » est donc supérieur à 0,05 ce qui signifie qu'il n'y a pas d'augmentation significative des anomalies chromosomiques pendant la période étudiée.

**Corrélation de Spearman pour Taux d'anomalies chromosomiques par rapport au nombre de naissance, Année**

Somme des carrés des écarts	130,00
Rho	,41
Valeur de z	1,29
Valeur de p	,1958
Rho corrigé pour ex-aequo	,41
z corrigé pour ex-aequo	1,29
p corrigé pour ex-aequo	,1958
# ex-aequo, Taux d'anomalies chromoso...	0
# ex-aequo, Année	0

### 1.1.2. Evolution du taux d'anomalies chromosomiques pour 1000 naissances en Haute-Vienne



Ce graphique montre l'évolution du taux d'anomalies chromosomiques pour 1000 naissances de 2002 à 2012 en Haute-Vienne réalisant ainsi l'évolution de la prévalence. Nous avons sur celui-ci également 3 courbes qui représentent :

- En bleu l'ensemble des anomalies chromosomiques
- En rouge, les anomalies de nombre
- En vert, les anomalies de structure.

#### ❖ L'ensemble des anomalies chromosomiques :

Les taux d'anomalies varient de 6,77 à 10,92 anomalies pour 1000 naissances par an. La moyenne de ce taux sur la période étudiée est de 8,74 ‰ par an.

Sur ce graphique, nous pouvons observer que la courbe a la même tendance que celle sur l'évolution du nombre d'anomalies chromosomiques. En effet, concernant l'ensemble des anomalies chromosomiques :

- De 2002 à 2008, le taux des anomalies augmente globalement,
- En 2009, il est noté une diminution importante du taux d'anomalies avec une valeur extrême de 6,77 ‰,
- De 2010 à 2011, le taux d'anomalies augmente à nouveau,
- De 2011 à 2012, le taux d'anomalies semble stable et revient à sa valeur d'avant 2009.

❖ Concernant les anomalies chromosomiques de nombre :

Leur taux varie de 5,51 à 8,88 ‰ par an.

Les extrêmes s'observent en 2003 pour un taux minimal de 5,51 ‰ et en 2007 pour un taux maximal de 8,88 ‰.

L'évolution du taux d'anomalies de nombre de 2002 à 2012 suit la même que l'évolution du nombre de ce type d'anomalies. En effet,

- De 2002 à 2008, leur taux augmente globalement de façon importante,
- En 2009, la diminution du taux est nette, le taux est de 5,52 ‰,
- De 2010 à 2011, le taux d'anomalies augmente à nouveau,
- De 2011 à 2012, le taux d'anomalies semble se stabiliser en retrouvant sa valeur de 2008.

❖ Concernant les anomalies chromosomiques de structure :

Leur taux varie de 0 à 2,40 ‰. Ce taux est très faible.

La moyenne du taux des anomalies de structure sur 11 ans est de 1,35 ‰.

L'évolution de ce taux suit la même allure que celle du nombre d'anomalies de structure. En effet, le taux est très stable de 2002 à 2012 mais nous pouvons cependant

noter un taux nul en 2007. En 2009, nous remarquons que le taux d'anomalies de structure ne chute pas brutalement comme lors de nos précédentes observations concernant les autres anomalies chromosomiques.

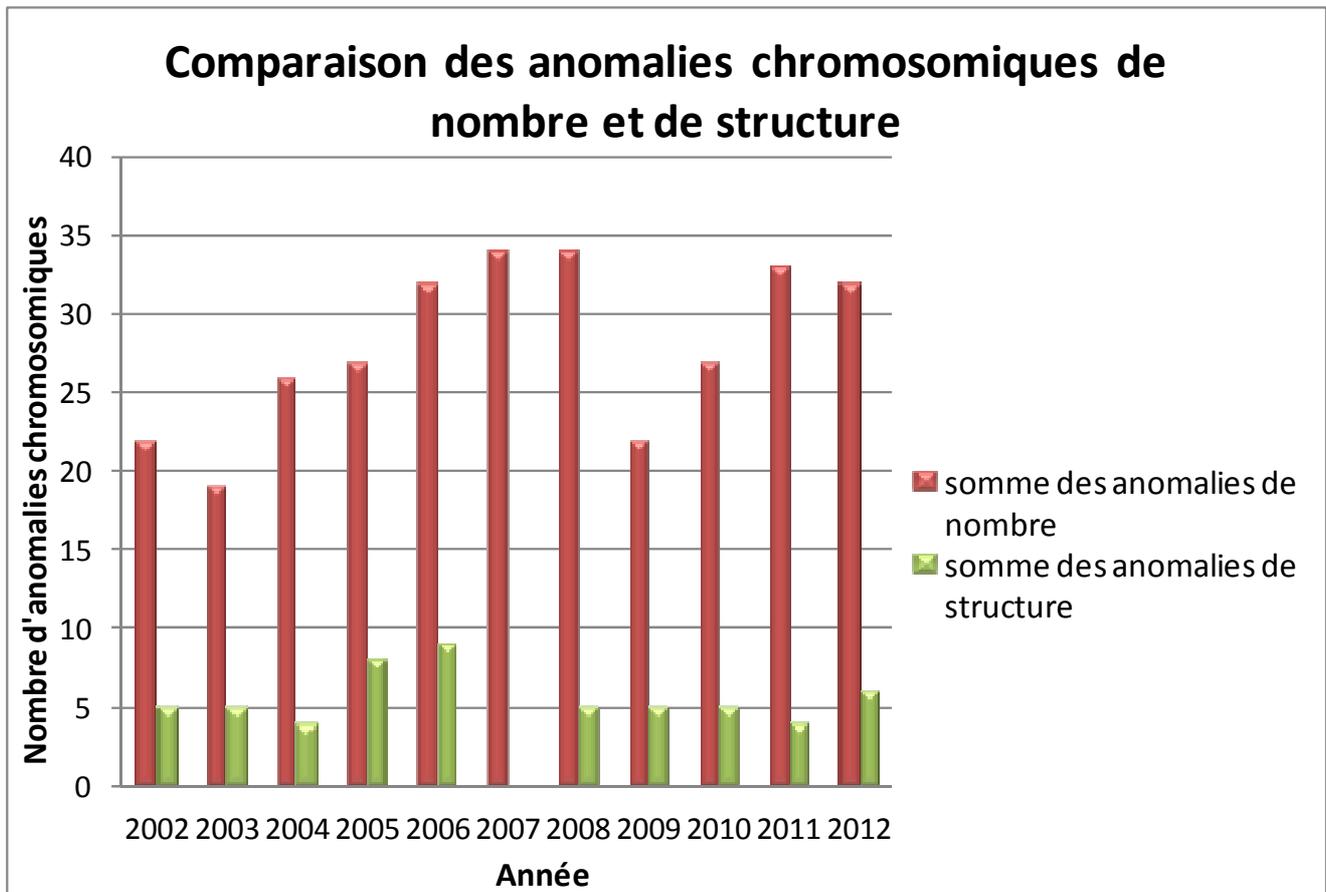
❖ Analyse statistique :

Un test non paramétrique de Spearman a été réalisé afin de chercher s'il existait une augmentation significative du taux d'anomalies totales (nombre d'anomalies pour 1000 naissances en haute vienne) sur l'ensemble de la période de notre étude, c'est-à-dire de 2002 à 2012. Comme  $p=0,1958$ , nous rejetons cette hypothèse.

**Corrélation de Spearman pour Année, Taux d'anomalies chromosomiques par rapport au nombre de naissance**

Somme des carrés des écarts	130,00
Rho	,41
Valeur de z	1,29
Valeur de p	,1958
Rho corrigé pour ex-aequo	,41
z corrigé pour ex-aequo	1,29
p corrigé pour ex-aequo	,1958
# ex-aequo, Année	0
# ex-aequo, Taux d'anomalies chromoso...	0

### 1.1.3. Comparaison des anomalies chromosomiques de nombre et de structure



Dans le diagramme ci-dessus, nous comparons les deux grands types d'anomalies chromosomiques entre elles de 2002 à 2012, c'est-à-dire les anomalies de nombre et les anomalies de structure. Nous pouvons constater une différence dans la répartition de ces anomalies. Les anomalies de nombre varient entre 19 et 34 anomalies par an. Les anomalies de structure oscillent entre 0 et 9 anomalies par an.

Le pourcentage des anomalies de nombre sur l'ensemble des anomalies varie entre 77,14 % et 100 %.

Celui des anomalies de structure oscille quant à lui, entre 0 % et 20,83 %.

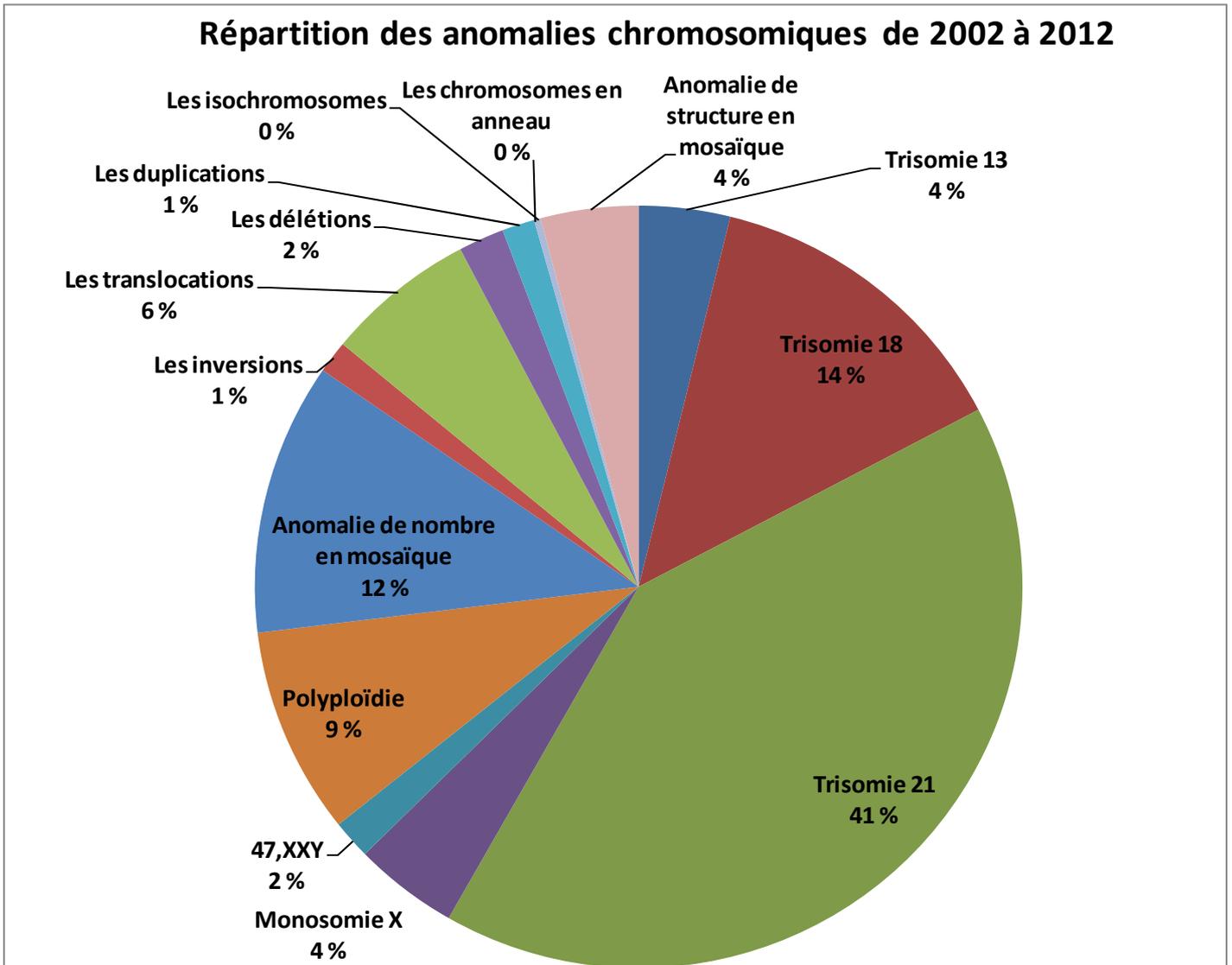
Les anomalies de nombre prédominent toujours par rapport aux anomalies de structure.

❖ Analyse statistique :

Elle est rendu impossible car réaliser un test statistique « ratio versus années » impliquerait de connaitre les écarts-types de la variable « ratio » qui n'ont pas été recueillis pour notre étude.

## 1.2. La place de la trisomie 21 au sein de l'ensemble des anomalies chromosomiques

### 1.2.1. La répartition de la nature des anomalies chromosomiques de 2002 à 2012



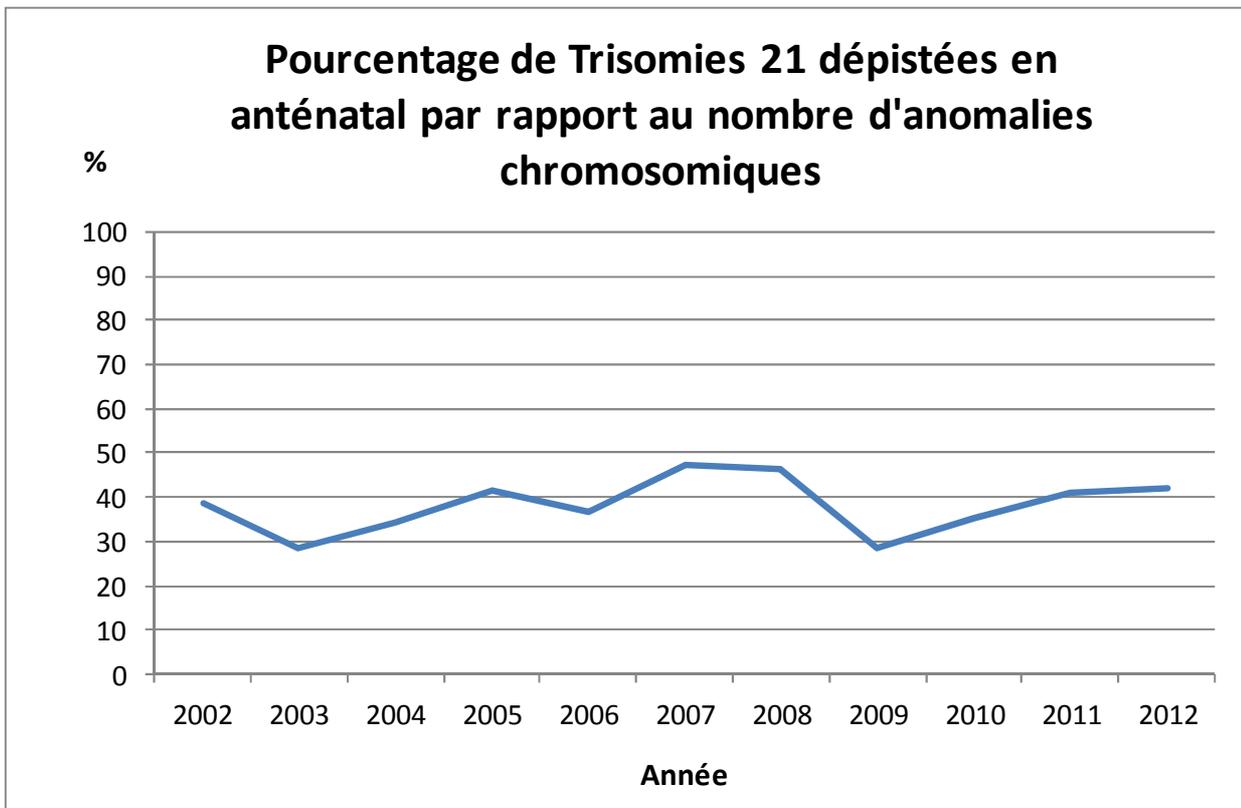
Ce graphique met en évidence la répartition de la nature des différentes anomalies chromosomiques sur toute la période d'étude.

- ❖ Les anomalies de nombre (qui représentaient pour rappel 84,6 % de l'ensemble des anomalies)
  - Les aneuploïdies représentent 62,64 % de l'ensemble des anomalies.

Parmi elles, citons les principales :

- La trisomie 21 à hauteur de 41 %,
  - La trisomie 18 à 14%,
  - La trisomie 13 à 4 %.
- 
- 12 % de l'ensemble des anomalies correspondent aux anomalies en mosaïque.
  
  - Les polyploïdies représentent 9 % de l'ensemble des anomalies chromosomiques.
- 
- ❖ Les anomalies de structure représentent 15,4 % de la totalité des anomalies chromosomiques.

### 1.2.2. Focus sur la trisomie 21

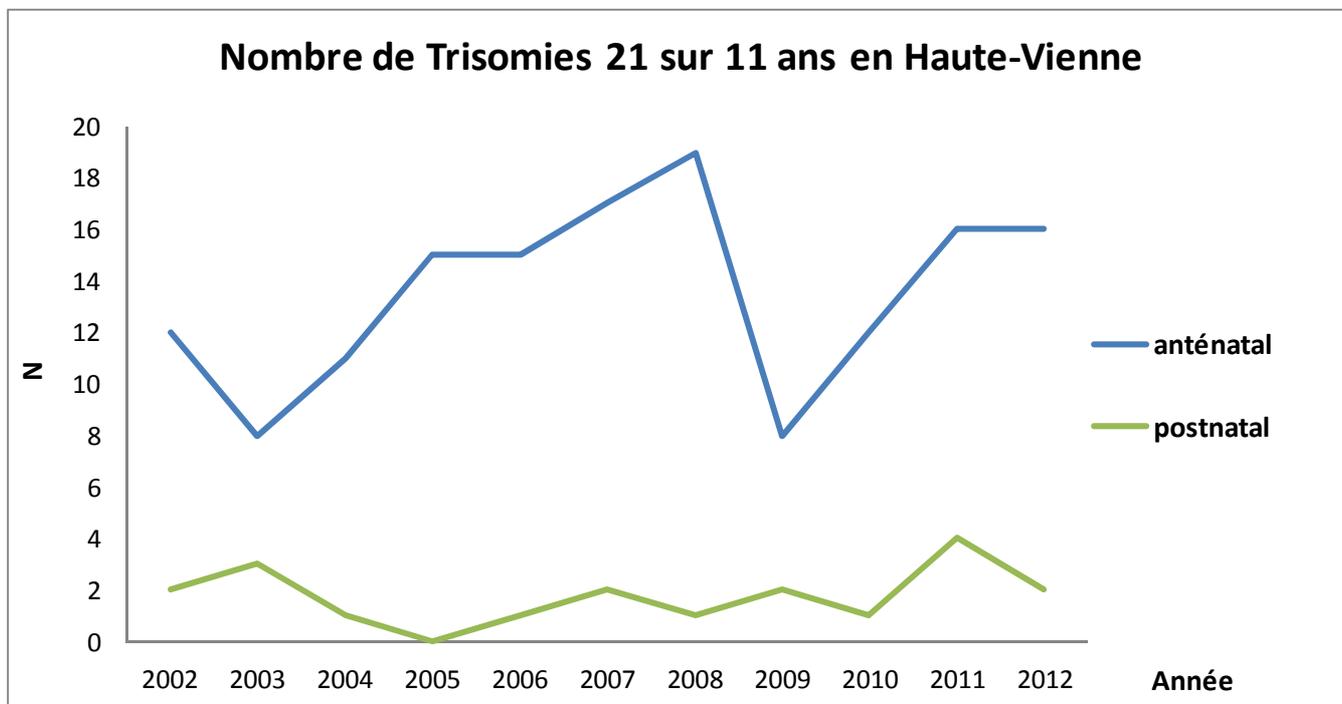


Ce graphique représente le pourcentage de la trisomie 21 dépistées en anténatal par rapport à l'ensemble des anomalies chromosomiques.

Ce graphique met en avant la proportion de la trisomie 21 dépistées en anténatal par rapport aux autres anomalies chromosomiques.

Nous observons que la trisomie 21 représente entre 28,6 % et 47,22 % de la totalité des anomalies chromosomiques sur la période étudiée. Ce pourcentage est relativement stable mais il ne peut pas être étudié statistiquement du fait de son manque de puissance.

### 1.2.2.1. Evolution du nombre de trisomie 21 dépistées en Haute-Vienne de 2002 à 2012



Ce graphique étudie l'évolution du nombre de trisomies 21 dépistées de 2002 à 2012 en Haute-Vienne. Il comporte deux courbes :

- La courbe bleue représentant les trisomies 21 dépistées en anténatal c'est-à-dire pendant la grossesse,
- La courbe verte les trisomies 21 diagnostiquées en postnatal c'est-à-dire après la naissance.

#### ❖ En anténatal :

D'après ce graphique ci-dessus, le nombre de trisomie 21 dépistées en anténatal de 2002 à 2012 varie entre 8 et 19 cas par an.

De plus, nous pouvons observer le même profil que la courbe des anomalies de nombre pendant cette même période (cf 1.1.1 de la 3<sup>ème</sup> partie).

En effet :

- De 2002 à 2008, le nombre de trisomie 21 augmente de façon générale,
- En 2009, une importante défervescence est observée,
- De 2010 à 2011, le nombre de trisomie 21 augmente à nouveau,
- De 2011 à 2012, le nombre de trisomie 21 a tendance à se stabiliser en restant à une valeur inférieure à l'acmé observée en 2008.

❖ En postnatal :

Les trisomies 21 dépistées en postnatal sont diagnostiquées entre la naissance et le 1<sup>er</sup> mois de vie. Ce dépistage n'est pas un contrôle de la trisomie diagnostiquée pendant la grossesse.

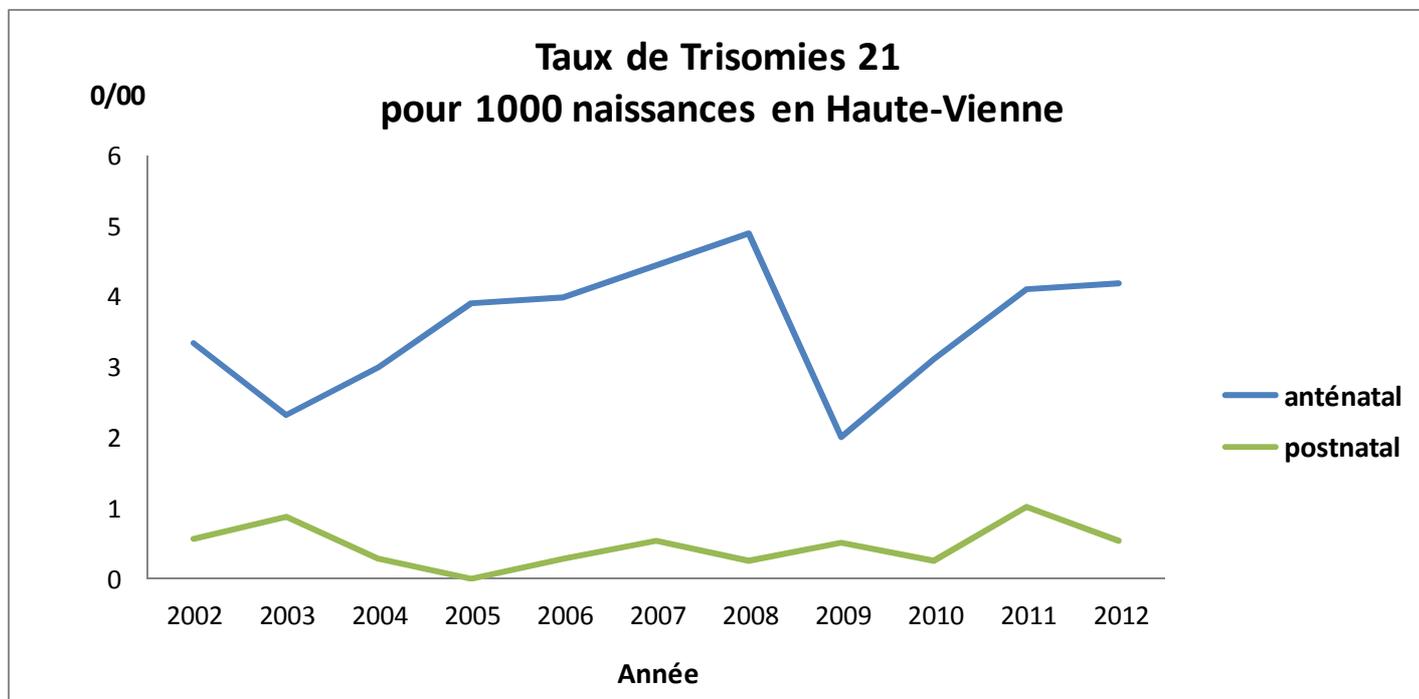
Il s'effectue sur des signes cliniques tels que le pli palmaire unique, un faciès mongoloïde, les fentes palpébrales, l'hypotonie, les difficultés de succion...

Ainsi, le nombre de trisomie 21 dépistée en postnatal n'est pas très important.

Il est relativement stable de 2006 à 2010. Cependant, nous constatons une nette augmentation entre 2010 et 2011 en passant ainsi d'une naissance à quatre naissances de trisomies 21 par an.

Au total, il y a entre 0 à 4 trisomies 21 qui naissent par an, dépistées en postnatal entre la naissance et le 1<sup>er</sup> mois de vie.

### 1.2.2.2. Evolution du taux de trisomies 21 pour 1000 naissances en Haute-Vienne de 2002 à 2012



Ce graphique présente l'évolution du taux de trisomies 21 pour 1000 naissances en Haute-Vienne de 2002 à 2012. Deux courbes sont représentées : une en bleu précisant l'évolution en anténatal et l'autre en vert, le postnatal.

Il met en évidence la proportion de trisomie 21 par rapport au nombre de naissances en Haute-Vienne.

#### ❖ Prévalence en anténatal :

Le taux de trisomies 21 varie entre 2 et 4,89 ‰ par an. Le taux moyen sur l'ensemble de la période étudiée est de 3,57 ‰ par an. L'allure générale de la courbe des trisomies 21 dépistées en anténatal est pour ainsi dire la même que la courbe du taux des anomalies de nombre pour 1000 naissances en Haute-Vienne (Cf 1.1.2 de la 3<sup>ème</sup> partie).

### ❖ Prévalence en postnatal

Le taux de trisomies 21 fluctue entre 0 et 1 ‰ par an. Le taux moyen de trisomie 21 de 2002 à 2012 est de 0,46 ‰ par an. L'allure générale de la courbe du taux de trisomie 21 en postnatal est identique à celle représentant l'évolution du nombre de trisomies 21 en postnatal.

### **1.3. Evolution de l'âge maternel pendant la période étudiée**

L'apparition de la trisomie 21 est liée à l'âge maternel. Plus l'âge augmente, plus la patiente a des risques d'avoir un fœtus ou un enfant ayant une trisomie 21.

Pour appréhender cette variable, nous avons différencié deux groupes :

- Les patientes enceintes sans anomalie chromosomique,
- Les patientes ayant eu une grossesse avec une anomalie chromosomique.

#### **1.3.1. Les patientes enceintes n'ayant pas eu d'anomalie chromosomique pour leur grossesse**

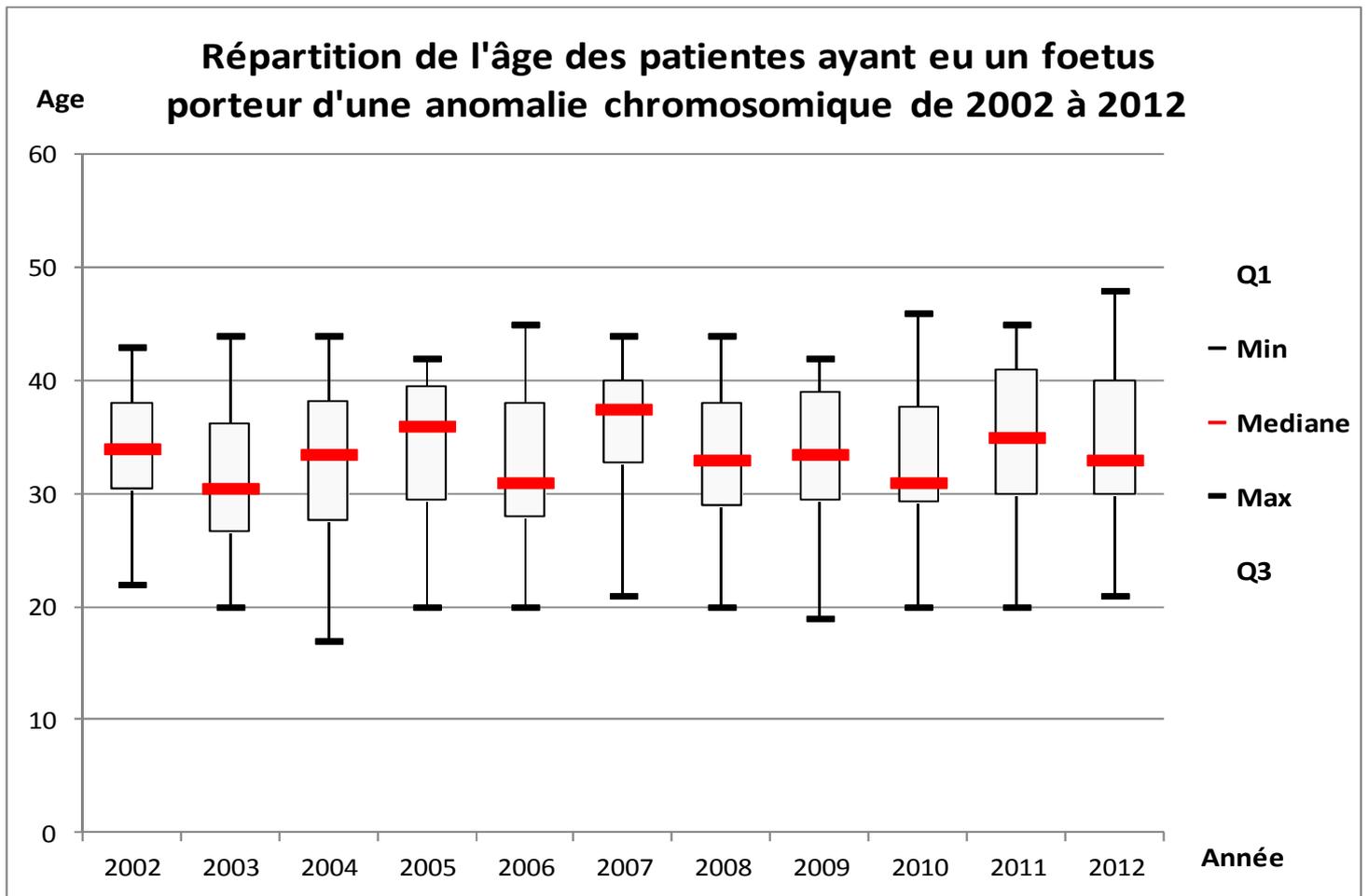
La récupération des données concernant la moyenne d'âge des patientes enceintes n'a pu se faire qu'en Limousin et n'a été possible que de 2009 à 2011. Cette moyenne d'âge est cependant très stable. En effet :

- en 2009, elle est de 29,23 ans,
- en 2010, elle est de 29,27 ans,
- et en 2011, elle est de 29,44 ans.

La moyenne d'âge sur ces 3 années est de 29,31 ans.

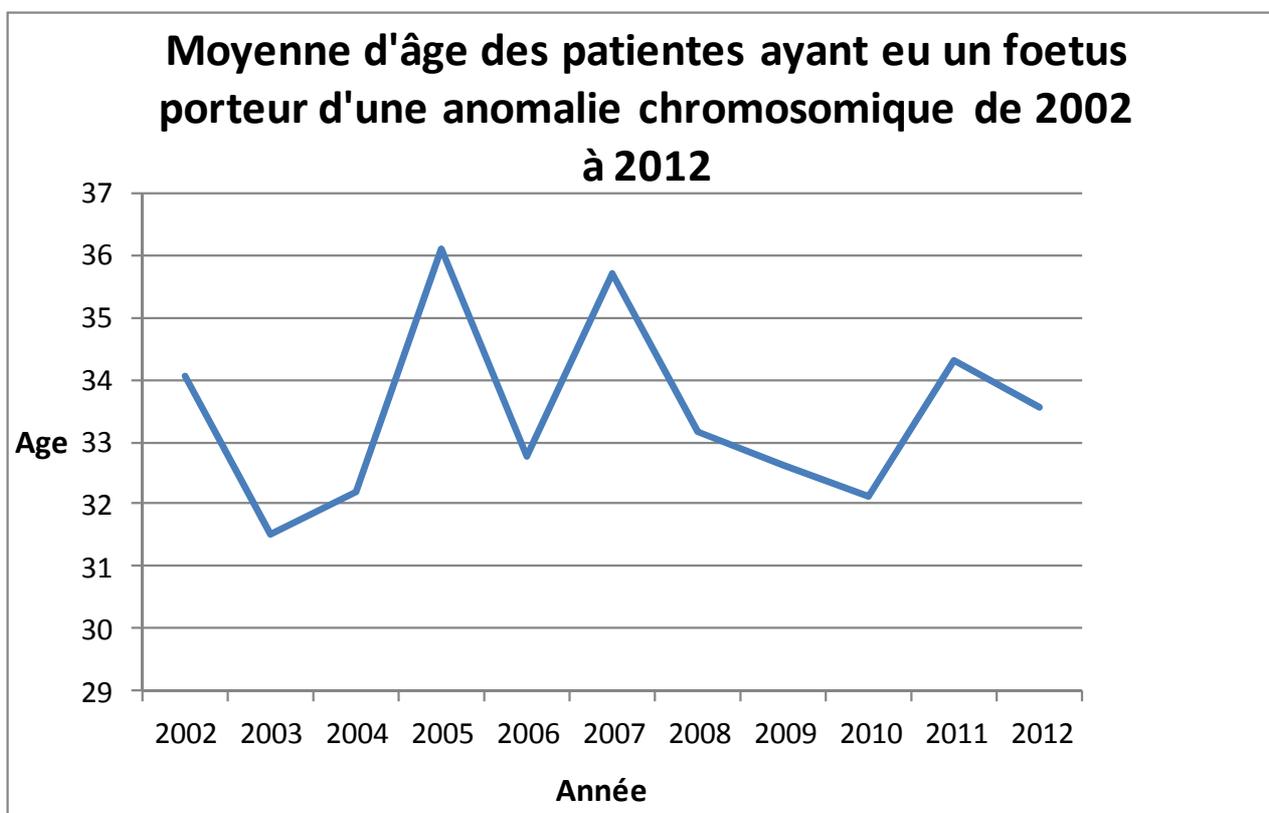
## 1.3.2. Les patientes ayant eu un fœtus atteint d'une anomalie chromosomique

### 1.3.2.1. Répartition de l'âge de ces patientes



Ce graphique est constitué de boîtes à moustache représentant une distribution précise de la population étudiée. Sur chaque boîte à moustache sont représentés les quatre quartiles (les quartiles étant les valeurs qui partagent la série de données en quatre parties égales). Avec ce type de graphique, nous pouvons observer que l'âge des patientes ayant eu une grossesse avec une anomalie chromosomique est compris entre 17 et 48 ans. La médiane est comprise entre 30 et 38 ans.

### 1.3.2.2. Moyenne d'âge de ce second groupe de patientes de 2002 à 2012



Ce graphique présente l'évolution de la moyenne d'âge des patientes ayant eu un fœtus porteur d'une anomalie chromosomique de 2002 à 2012.

Sur ce graphique, nous pouvons observer que la moyenne d'âge est comprise entre 31,5 ans et 36 ans. De plus, nous pouvons constater deux pics d'augmentation de la moyenne d'âge en 2005 et en 2007 et une légère augmentation en 2011.

La moyenne d'âge sur les 11 années d'étude de ces patientes ayant eu un fœtus porteur d'une anomalie chromosomique est de 33,45 ans.

Nous avons choisi de réaliser ce graphique en n'utilisant que la moyenne dans le but de faire une comparaison avec l'évolution du nombre d'anomalies chromosomiques totales.

❖ Analyse statistique

Un test non paramétrique de Spearman a été réalisé afin de chercher une association entre le nombre d'anomalies et l'âge des patientes ayant eu un fœtus porteur d'une anomalie chromosomique de 2002 à 2012.

**Corrélation de Spearman pour Total des anomalies de novo, Moyenne d'âge des patientes avec anomalie chromosomique**

Somme des carrés des écarts	125,50
Rho	,43
Valeur de z	1,36
Valeur de p	,1744
Rho corrigé pour ex-aequo	,43
z corrigé pour ex-aequo	1,35
p corrigé pour ex-aequo	,1783
# ex-aequo, Total des anomalies de novo	3
# ex-aequo, Moyenne d'âge des patiente...	0

Comme  $p=0,1783$ , « p » est supérieur à 0,05, ce test statistique montre qu'il n'y a pas d'association signification entre le nombre d'anomalies chromosomique et l'âge des patientes ayant eu un fœtus porteur d'une anomalie chromosomique de 2002 à 2012.

Un test non paramétrique de Spearman a été également réalisé afin de chercher une association entre le taux d'anomalies (nombre d'anomalies pour 1000 naissances en haute vienne) et l'âge des patientes ayant eu un fœtus porteur d'une anomalie chromosomique 2002 à 2012.

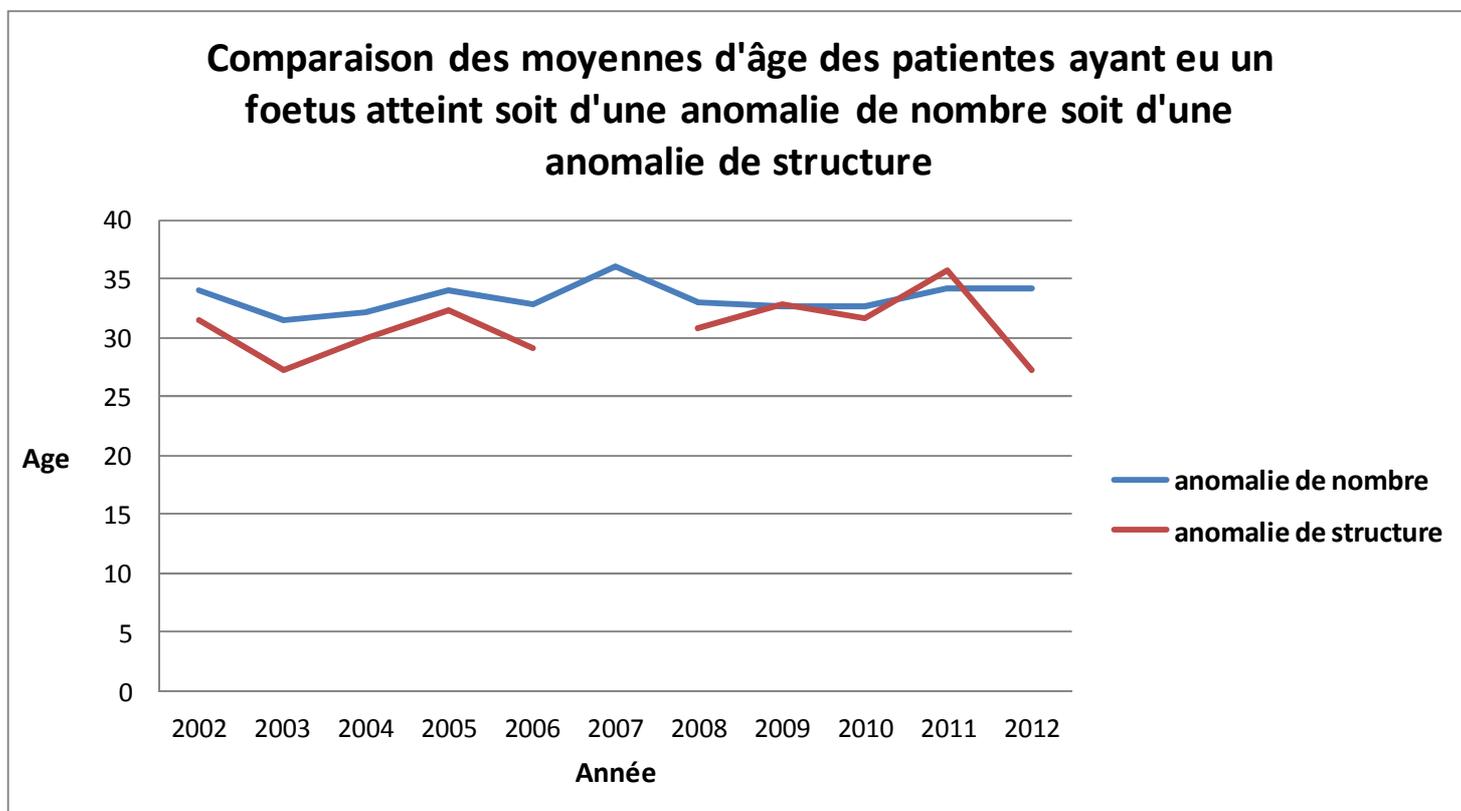
**Corrélation de Spearman pour Taux d'anomalies chromosomiques par rapport au nombre de naissance, Moyenne d'âge des patientes avec anomalie chromosomique**

Somme des carrés des écarts	132,00
Rho	,40
Valeur de z	1,26
Valeur de p	,2059
Rho corrigé pour ex-aequo	,40
z corrigé pour ex-aequo	1,26
p corrigé pour ex-aequo	,2059
# ex-aequo, Taux d'anomalies chromoso...	0
# ex-aequo, Moyenne d'âge des patiente...	0

Comme  $p=0,2059$ , « p » est supérieur à 0,05, ce test révèle aussi l'absence de lien significatif entre le taux d'anomalies et l'âge des patientes ayant eu un fœtus porteur d'une anomalie chromosomique de 2002 à 2012.

Nous n'avons également pas pu réaliser de test statistique permettant de comparer la moyenne d'âge des patientes enceintes et celles ayant eu un fœtus porteur d'une anomalie chromosomique. Pour la moyenne d'âge des patientes enceintes, nous avons des valeurs sur 3 années seulement alors que pour l'autre moyenne d'âge, nous avons des données sur 11 ans.

### 1.3.2.3. Comparaison des moyennes d'âge des patientes dont le fœtus ou l'enfant présente soit une anomalie chromosomique de nombre, soit une anomalie de structure



Ce graphique présente une comparaison entre les moyennes d'âge des patientes avec une anomalie chromosomique de structure et celles avec une anomalie de nombre.

Il nous permet de constater que l'allure des deux courbes est sensiblement la même surtout entre 2002 et 2007 avec un décalage constant d'environ 3 ans en faveur d'une moyenne plus élevée pour les anomalies de nombre.

La courbe de la moyenne d'âge des anomalies de structure présente une discontinuité en 2007 qui n'est due qu'à l'absence de dépistage de ce type d'anomalie durant cette année.

Entre 2008 et 2011, les deux courbes ont la même allure globalement.

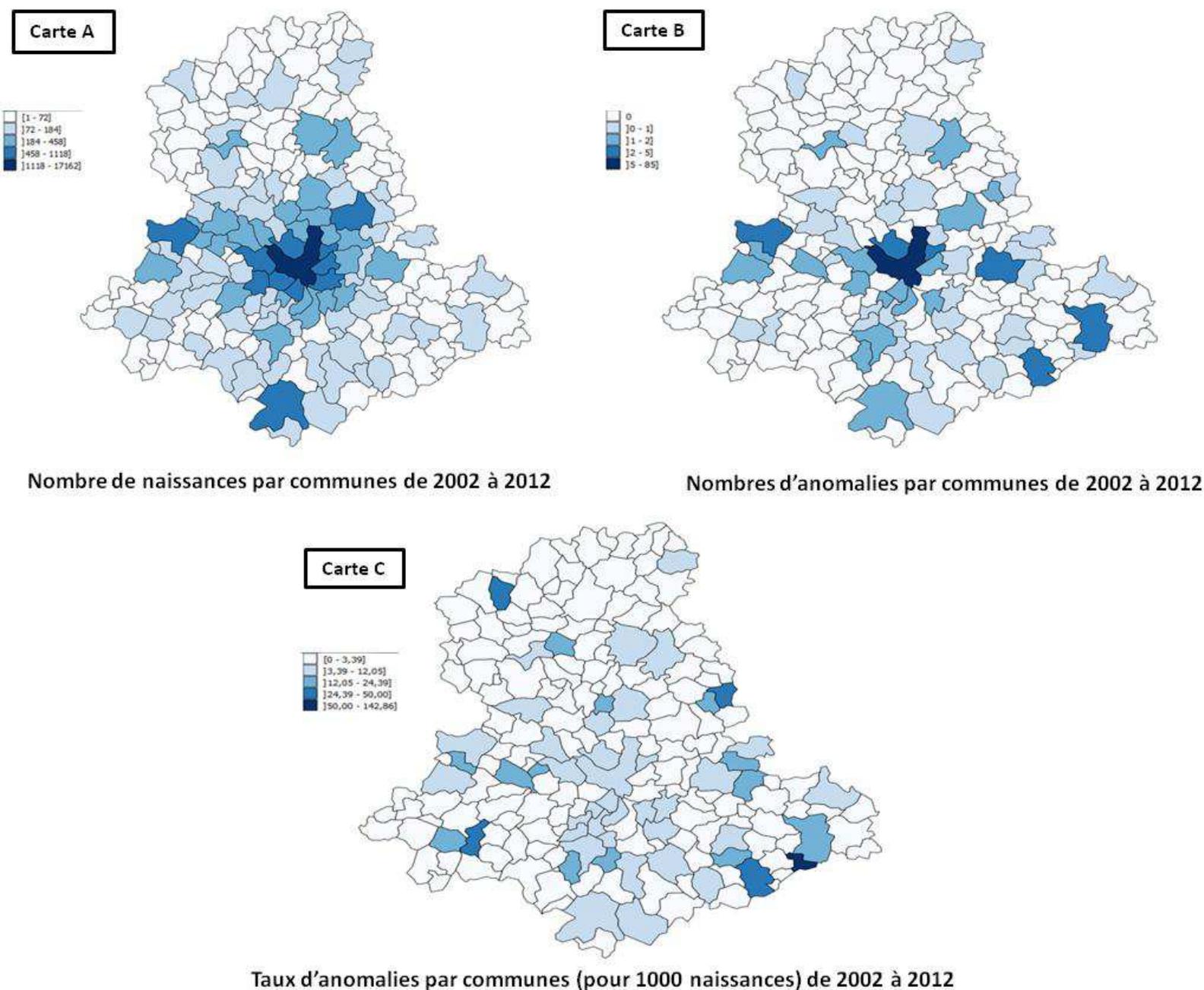
En 2012, l'écart est plus important que sur la première période d'étude avec un différentiel d'environ 7 ans.

Pour conclure, il semble que la moyenne d'âge concernant les anomalies de nombre soit toujours supérieure à celle concernant les anomalies de structure. Il s'agit ici d'un élément descriptif et non statistique.

## 1.4. La répartition géographique des anomalies chromosomiques

### ANNEXE 11

Les 3 cartes représentent le département de la Haute-Vienne. Chaque carte est divisée en zone définie par un code commune. Ce dernier correspond à la codification du département suivie de celle de la commune qui est une numérotation établie initialement dans l'ordre alphabétique des noms de commune. Sur toutes les cartes est utilisé un dégradé de couleur à base de bleu indiquant une variation d'effectifs.



La **carte A** représente le nombre de naissances par code commune de 2002 à 2012. La couleur blanche signifie qu'il y a entre 1 et 72 naissances et le bleu foncé montre qu'il y a entre 1118 et 17162 naissances par zone définie. Il y a deux zones où nous pouvons observer un nombre de naissances plus important. Il s'agit de Limoges et de sa périphérie où nous retrouvons deux maternités, et de Saint-Junien avec Rochechouart où il s'y trouve une maternité. Dans ces deux zones, la densité de population est plus importante que sur le reste de la Haute-Vienne.

La **carte B** met en évidence le nombre d'anomalies chromosomiques par code commune. La couleur blanche correspond à l'absence d'anomalie chromosomique dans la zone définie. La couleur bleu foncé montre qu'il y a entre 5 et 25 anomalies dans cette zone géographique. Sur cette carte, nous retrouvons les deux mêmes zones où le nombre d'anomalies chromosomiques est le plus important c'est-à-dire Limoges et sa périphérie, Saint-Junien avec Rochechouart.

La **carte C** représente enfin le taux d'anomalies chromosomiques par code commune pour 1000 naissances. Les zones blanches ont un taux qui varie entre 0 et 3,39 ‰. Les zones bleues foncées ont un taux compris entre 50 et 142,86 ‰.

# **4<sup>ème</sup> PARTIE**

# 1. L'évolution des anomalies chromosomiques de 2002 à 2012 et l'âge maternel (1<sup>ère</sup> hypothèse)

Hypothèse principale :

*Il existe actuellement une augmentation significative des anomalies chromosomiques répertoriées au niveau des prélèvements fœtaux lors du diagnostic prénatal en Haute-Vienne.*

- ⇒ Il n'y a pas d'augmentation significative des anomalies chromosomiques en Haute-Vienne de 2002 à 2012. D'après mon étude, l'évolution de l'ensemble des anomalies chromosomiques est stable sur 11 ans mais avec une importante diminution en 2009 suivi d'une nette augmentation.

Entre 2002 et 2012, les anomalies chromosomiques totales (de nombre et de structure) varient entre 6,77 et 10,9 anomalies pour 1000 naissances.

## ❖ Focus sur les anomalies de nombre

Les anomalies de nombre représentent 84,6 % des anomalies totales. De ce fait, l'évolution des anomalies de nombre est identique à celle de l'ensemble des anomalies chromosomiques totales. Ce type d'anomalies est largement supérieur aux anomalies de structure.

## ❖ Focus sur la trisomie 21

L'évolution de la trisomie 21 en anténatal de 2002 à 2012 suit la même allure que la courbe des anomalies de nombre sur cette même période. En effet, nous pouvons observer une chute de la trisomie 21 en 2009 suivie d'une augmentation. La trisomie 21 représente 47% de l'ensemble des anomalies de nombre. La ressemblance des deux courbes est donc cohérente.

Cependant la trisomie 21 n'est pas l'anomalie chromosomique théoriquement la plus fréquente de part son mécanisme d'apparition. Sa fréquence importante observée dans notre travail est liée uniquement à la notion de viabilité. En effet, les personnes ayant une trisomie 21 ont une espérance de vie plus longue que les autres anomalies chromosomiques

(par exemple : les trisomies 13 et 18 ont une espérance de vie inférieure à 1 an). Au-delà, la plupart des anomalies chromosomiques se manifeste par l'apparition d'une fausse couche et ne seront par conséquent non diagnostiquées si les fausses couches sont trop précoces.

Par ailleurs, le dépistage de la trisomie 21 a été renforcé par la mise en place du nouvel arrêté du 23 juin 2009 (ANNEXE 12). Le fait qu'il y ait un dépistage mis en place spécifiquement pour la trisomie 21 va dans le sens que cette anomalie soit la plus fréquente parmi toutes celles que nous connaissons.

Ce nouvel arrêté fixe les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21. Les marqueurs sériques utilisés PAPP-A et  $\beta$ -hCG peuvent, selon leur valeur, mettre en évidence la possible présence d'une anomalie chromosomique autre que la trisomie 21. Ce dépistage se réalise au premier trimestre de la grossesse et prend en compte en plus des marqueurs sériques :

- l'épaisseur de la nuque mesurée à la 1<sup>ère</sup> échographie réalisée en 11 et 13 semaines d'aménorrhées et 6 jours,
- l'âge maternel.

Avant 2009, le dépistage était réalisé au 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Il prenait en compte uniquement des marqueurs sériques qui étaient l'œstradiol, l'alpha-fœtoprotéine et l'hCG totale. L'amniocentèse était alors réalisée de façon systématique chez les patientes âgées de plus de 38 ans.

La date d'apparition de l'arrêté de 2009 correspond à la même année où est observée une importante diminution du nombre d'anomalies chromosomiques dépistées. Il semble en être la conséquence.

La survenue de cet arrêté a également les mêmes conséquences sur l'allure de la courbe des anomalies chromosomiques de nombre.

Cependant nous ne pouvons conclure sur ces deux courbes par absence de significativité en raison d'un manque de puissance. Il faudrait prolonger l'étude pour augmenter l'échantillon et espérer pouvoir observer une significativité.

En postnatal, nous n'avons pas observé une augmentation des trisomies 21 diagnostiquées ce qui pourrait objectiver une possible efficacité de ce test. Cependant, les médecins ont continué à utiliser l'ancienne méthode jusqu'en 2010 ainsi que la nouvelle méthode ce qui rend la mise en évidence difficile de l'efficacité réelle du nouveau dépistage.

En 2011, les médecins n'utilisaient plus que la nouvelle méthode de dépistage ce qui pourrait être à l'origine du nombre important mais non significatif de trisomie 21 dépistées en postnatal (4 trisomies 21 en 2011). Cependant, nous ne pouvons là non plus conclure, il faudrait également poursuivre l'étude.

#### ❖ Focus sur les anomalies de structure

Nous observons peu de variations au cours des 11 ans à propos des anomalies chromosomiques de structure. Celles-ci sont peu importantes en quantité par rapport aux anomalies de nombre. En effet, elle représente 16% des anomalies chromosomiques totales. Cependant, il faut préciser que les moyens utilisés pour dépister les anomalies chromosomiques sont plus orientés vers les anomalies de nombre. Les méthodes pour dépister les anomalies de structure de façon plus efficace sont peu utilisées car très coûteuses. Le caryotype n'est pas la méthode de choix pour les anomalies de structure.

Le dépistage des anomalies chromosomiques se fait à Limoges uniquement par le caryotype et la Fish. Cependant, ces méthodes ne sont pas les plus performantes pour mettre en évidence des anomalies chromosomiques de petites tailles car le caryotype a une définition à 5 Mbases. Il existe des méthodes plus résolutive telle que la CGH array. Il nous fût impossible de faire une étude de cette durée avec l'utilisation de nouvelle méthode de diagnostic des anomalies chromosomiques car elle n'est pas encore utilisée à Limoges.

#### ❖ Focus sur l'âge maternel

Il est déjà établi que plus l'âge maternel augmente, plus le risque d'avoir une grossesse avec un fœtus ou un enfant ayant une anomalie chromosomique de nombre augmente. En effet, il agit sur la ségrégation des chromosomes pendant la méiose 1 ou la méiose 2 et entraîne alors l'apparition d'anomalie de nombre.

Concernant notre étude, la moyenne d'âge des patientes enceintes en Limousin est très stable à 29,31 ans. La moyenne d'âge des patientes ayant eu un fœtus porteur d'une

anomalie chromosomique est logiquement supérieure à celle des patientes enceintes en Limousin. En effet, elle est de 33,17 ans. Il y a une différence d'environ 4 ans. Cependant nous n'avons pas pu réalisé de test statistique pour comparer les deux moyennes du fait de la différence de durée dans le recueil des données entre les deux.

## 2. La situation géographique (2<sup>ème</sup> hypothèse)

Hypothèse secondaire :

*Il existe une augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques liée au lieu de résidence plus ou moins exposé à des agents clastogènes.*

- ⇒ Nous n'avons pas pu mettre en évidence une augmentation significative de la fréquence des anomalies chromosomiques en fonction du lieu de résidence déclaratif.

Nous pouvons cependant observer que le taux d'anomalies chromosomiques augmente avec le nombre de naissances ce qui est cohérent.

Mais il faut interpréter la **carte C** (représentant le taux d'anomalies chromosomiques par code commune pour 1000 naissances) avec précaution car certaines zones ont un fort taux d'anomalies avec un nombre de naissances qui lui est faible. Nous obtenons un taux qui peut être artificiellement élevé dans ces zones-là.

En parallèle, la division de la Haute-Vienne sur les 3 cartes est réalisée en zones arbitrairement définies.

### ❖ Focus sur certains territoires

- La commune de Bessines, où sont présents des déchets radioactifs, ne montre pas un taux d'anomalies plus élevé qu'à d'autres endroits.
- Cependant, nous pouvons observer des zones avec un taux d'anomalies chromosomiques pour 1000 naissances qui est plus important que dans d'autres zones. Nous objectivons dans ce cadre la partie sud-est de la Haute-Vienne et autour de Saint-Junien.

Dans la partie sud-est est répertoriée une zone riche en pommiers qui peut être corrélée à une utilisation de pesticides plus importante qu'à d'autres endroits.

Dans la zone de Saint-Junien se trouve également une usine de fabrication de papier qui émet des particules ayant une certaine toxicité.

Les particularités de ces deux zones pourraient peut être avoir une influence sur le taux retrouvé d'anomalies.

Cependant, nous ne pouvons pas conclure car il y a peu de naissances dans les zones géographiques concernées.

### 3. Perspectives

Il faudrait poursuivre l'étude sur plusieurs années pour obtenir une significativité de cette étude. Le fait de rallonger ce travail permettrait également d'observer s'il apparaît de réel point chaud géographique à associer à des taux d'anomalies chromosomiques élevés.

D'autre part, il serait intéressant de comparer les cartes géographiques réalisées avec une carte géologiques de la Haute-Vienne mettant en avant les points chauds spécifiques au granite.

La profession de la mère pourrait être aussi un critère à rajouter car elle pourrait entraîner des altérations génétiques si celle-ci est jugée dangereuse (exemple de professions : manipulateur en radiologie, personnel d'usine à risque, agriculteur...).

Il en est de même pour le lieu de travail (exemples de lieux de travail : proche d'une usine chimique, proche d'une zone agricole traitée à doses importantes de pesticides...).

## Conclusion

Ainsi nous avons défini dans un premier moment la physiopathologie des anomalies chromosomiques à la fois de nombre et de structure. Nous avons pu définir par la suite le lien des facteurs environnementaux sur la genèse spécifique de ces anomalies.

Ce constat nous a conduits à étudier, avec cet éclairage, la cinétique des anomalies chromosomiques répertoriées en Haute-Vienne au niveau de son centre de diagnostic prénatal de 2002 à 2012.

L'évolution des anomalies chromosomiques totales est stable pendant la période étudiée. Nous avons pu observer que l'évolution des anomalies de nombre a la même allure que l'évolution des anomalies totales et qu'elles représentent 84,6 % de l'ensemble des anomalies chromosomiques. Il en est de même pour l'évolution de la trisomie 21.

De plus, nous avons pu vérifier que l'âge avait une influence sur l'apparition des anomalies chromosomiques.

Par ailleurs, certaines zones géographiques ont été identifiées avec un taux d'anomalies chromosomiques plus important. Les raisons évoquées sont l'implantation à proximité d'industries spécifiques.

Cependant notre étude n'est pas significative du fait d'un manque de données et donc de puissance. Nous suggérons de la poursuivre pendant 10 ans pour espérer une meilleure pertinence. Nous pourrions également l'élargir à des centres extérieurs limitrophes disposant d'un CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal) comme Poitiers, Clermont-Ferrand, Toulouse et Bordeaux.

En attendant, la cohorte NEHAVI débutée en janvier 2014 permettra certainement de répondre à quelques interrogations de notre travail.

## Références bibliographiques

- [1] Thèse de l'université de Limoges en biologie cellulaire et moléculaire présentée et soutenue par Sylvie BOURTHOUMIEU. « Etude in vitro des effets génotoxiques des radiofréquences de type GSM-900 », 14/09/2010, <http://epublications.unilim.fr/theses/2010/bourthoumieu-sylvie/bourthoumieu-sylvie.pdf>. [Consulté le: 06-janv-2013].
- [2] Université Henri Poincaré, Nancy I, Mylène Beri-Dexheimer, « Recherche de gènes candidats responsables d'anomalies du développement grâce à la caractérisation moléculaire de microremaniements chromosomiques », 10/11/2009, [http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCD\\_T\\_2009\\_0141\\_BERI-DEXHEIMER.pdf](http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCD_T_2009_0141_BERI-DEXHEIMER.pdf). [Consulté le: 17-oct-2012].
- [3] Lynn B Jorde, John C Carey, Michael J Bamshad, et Raymond L White, *Génétique médicale*. Paris: Elsevier, 2004.
- [4] M. Jeanpierre, P. Jonveaux, D. Lacombe, et A. Munnich, *Génétique médicale formelle, chromosomique, moléculaire, clinique*. Paris: Masson, 2004.
- [5] Pr Sturtz, « Cours de génétique médicale□: les maladies chromosomiques ». Pr Sturtz, 2011.
- [6] Pr Yardin, « Cours de biologie cellulaire□: le caryotype humain ». Pr Yardin, 2009.
- [7] Pr Yardin, « Cours de biologie cellulaire□: la méiose ». Pr Yardin, 2009.
- [8] V. Audebert, D. Baude, C. Fabre, J.-P. Floc'h, D. Héau-Locker, C. Lizeaux, P. Roger, R. Tavernier, et A. Vareille, *Science de la Vie et de la Terre Terminale S enseignement obligatoire programme 2002*, Bordas. 2002.

- [9] Pr Yardin, « Cours de biologie cellulaire□: le cycle cellulaire et son contrôle ». Pr Yardin, année-2009.
- [10] « CEA Direction des sciences du vivant - Prositon□: ADN et lésions », *dsv-cea*.  
<http://www-dsv.cea.fr/en/institutes/unite-protection-sanitaire-contre-les-rayonnements-ionisants-et-toxiques-nucleaires-prositon/pour-comprendre/cellule-et-adn/adn-et-lesions>. [Consulté le: 06-janv-2013].
- [11] É. Clair, R. Mesnage, C. Travert, et G.-É. Séralini, « A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat testicular cells in vitro, and testosterone decrease at lower levels », *Toxicology in Vitro*, vol. 26, n°. 2, p. 269-279, mars 2012,  
<http://www.actu-environnement.com/ae/news/roundup-systeme-endocrinien-glyphosate-testicule-14702.php4>, [Consulté le: 1-nov-2012].
- [12] l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, « avis-anses.pdf (Objet application/pdf) », 19-oct-2012,  
<http://sciences.blogs.liberation.fr/files/avis-anses.pdf>, [Consulté le: 1-nov-2012].
- [13] S. Richard, S. Moslemi, H. Sipahutar, N. Benachour, et G.-E. Seralini, « Differential Effects of Glyphosate and Roundup on Human Placental Cells and Aromatase », *Environ Health Perspect*, vol. 113, n°. 6, p. 716-720, juin 2005,  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1257596/>, [Consulté le: 1-nov-2012].
- [14] M. Cone, « EPA announces plan to require disclosure of secret pesticide ingredients — Environmental Health News », *Environmental Health News*, 23-déc-2009.  
<http://www.environmentalhealthnews.org/ehs/news/inert-ingredients-in-pesticides>. [Consulté le: 02-nov-2012].
- [15] G. Maurie, « EXCLUSIF. Oui, les OGM sont des poisons□! », *nouvelobs.com*, 18-sept-2012. <http://tempsreel.nouvelobs.com/ogm-le->

scandale/20120918.OBS2686/exclusif-oui-les-ogm-sont-des-poisons.html. [Consulté le : 01-nov-2012].

- [16] C. Gasnier, C. Dumont, N. Benachour, E. Clair, M. Chagnon, et G. Seralini, « Glyphosate-based herbicides are toxic and endocri... [Toxicology. 2009] - PubMed - NCBI », *PubMed*, 17-juill-2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539684>. [Consulté le: 01-nov-2012].
- [17] A. Paganelli, V. Gnazzo, H. Acosta, S. L. López, et A. E. Carrasco, « Glyphosate-Based Herbicides Produce Teratogenic Effects on Vertebrates by Impairing Retinoic Acid Signaling », *Chemical Research in Toxicology*, vol. 23, n<sup>o</sup>. 10, p. 1586-1595, oct. 2010, <http://www.centpourcentnaturel.fr/post/2010/08/29/Le-roundup-est-teratogene>, [Consulté le : 1-nov-2012].
- [18] E. Meunier, « Inf'OGM - L'herbicide Roundup perturbe l'action de certaines hormones humaines », *journal inf'OGM*, sept-2009. [http://www.infogm.org/spip.php?page=imprimer&id\\_article=4122](http://www.infogm.org/spip.php?page=imprimer&id_article=4122). [Consulté le : 01-nov-2012].
- [19] M.-M. Robin, *Le monde selon Monsanto : de la dioxine aux OGM, une multinationale qui vous veut du bien*. Paris; Issy-les-Moulineaux: Éd. la Découverte; Arte éd., 2008, 385 pages, [Consulté le : 24-oct-2012].
- [20] « Le Roundup de Monsanto est-il toxique? - Techniques de l'Ingénieur », *techniques de l'ingénieur*. [http://www.techniques-ingenieur.fr/actualite/environnement-securite-energie-thematique\\_191/le-roundup-de-monsanto-est-il-toxique-article\\_64529/](http://www.techniques-ingenieur.fr/actualite/environnement-securite-energie-thematique_191/le-roundup-de-monsanto-est-il-toxique-article_64529/). [Consulté le : 29-oct-2012].
- [21] R. Boughriet, « Les herbicides à base de glyphosate auraient un impact sur les embryons, selon des chercheurs argentins », *Actu-Environnement*, 24-août-2010. <http://www.actu-environnement.com/ae/news/chercheurs-argentine-herbicide-glyphosate-embryons-MDRGF-10879.php4>. [Consulté le : 03-nov-2012].

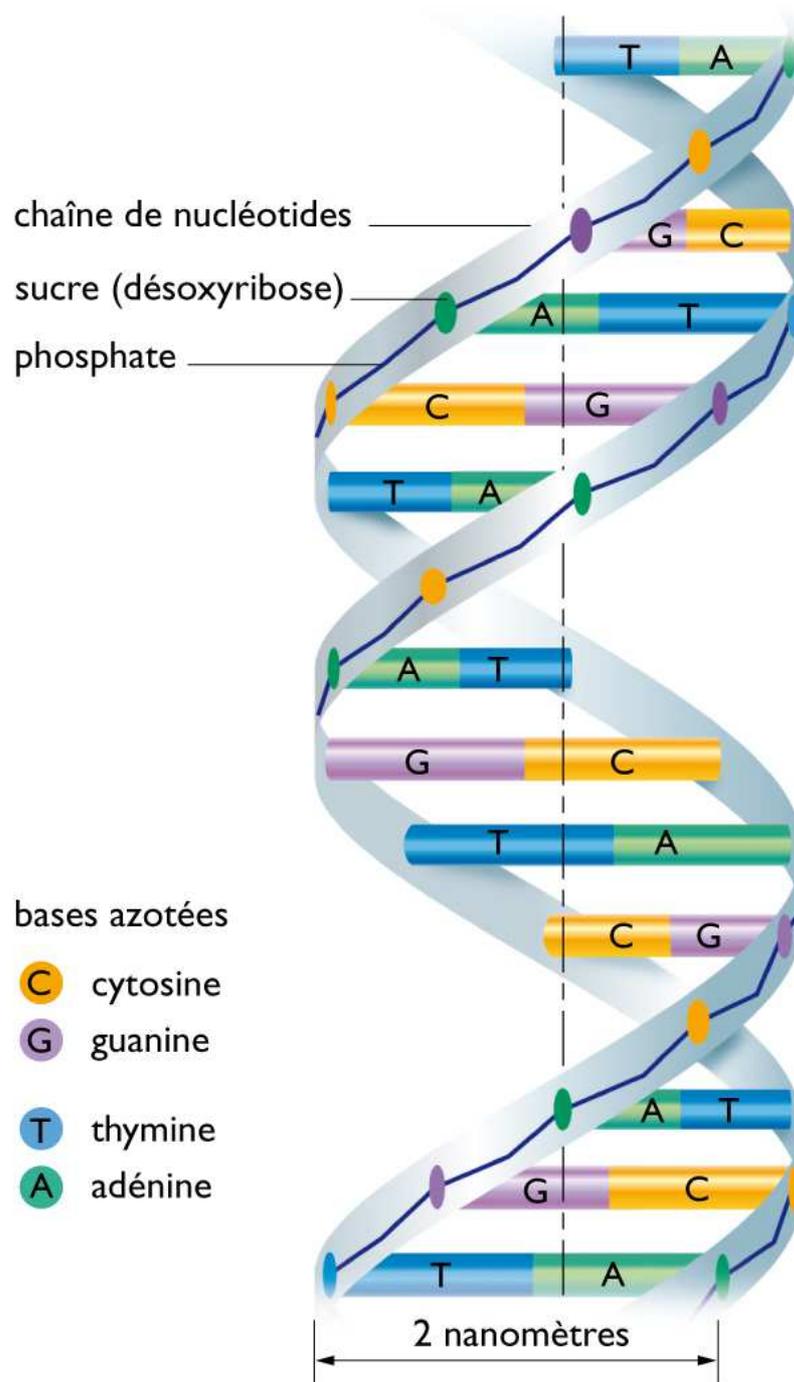
- [22] « L'herbicide Roundup toxique pour les cellules embryonnaires », *le monde.fr*, 22-mai-2007.  
[http://www.lemonde.fr/web/recherche\\_breve/1,13-0,37-989972,0.html?xtmc=roundup\\_embryons&xtcr=1](http://www.lemonde.fr/web/recherche_breve/1,13-0,37-989972,0.html?xtmc=roundup_embryons&xtcr=1). [Consulté le : 29-oct-2012].
- [23] « Les quatre éléments: L'herbicide Roundup est toxique pour les cellules embryonnaires humaines », *les quatre éléments*, 20-mai-2007.  
[http://les4elements.typepad.fr/blog/2007/05/quickpost\\_typep\\_8.html](http://les4elements.typepad.fr/blog/2007/05/quickpost_typep_8.html). [Consulté le : 29-oct-2012].
- [24] « Quelques conséquences de l'intoxication au Roundup », *Courrier international*,  
<http://www.courrierinternational.com/article/1999/07/01/quelques-consequences-de-l-intoxication-au-roundup>. [Consulté le : 29-oct-2012].
- [25] Pr Gilles-Eric SERALINI, « Toxicity of Roundup on human cells », mars 2010,  
<http://www.ensser.org/uploads/pics/Seralini2March2010.pdf>, [Consulté le : 1-nov-2012].
- [26] UNSCEAR, « Answers to Frequently Asked Questions », 20-avr-2011.  
<http://www.unscear.org/unscear/en/faq.html>. [Consulté le 01-oct-2012].
- [27] Nuclear Energy Agency, « Chapitre V Incidences sur la santé - Tchernobyl: Évaluation des incidences radiologiques et sanitaires ».  
<http://www.oecd-nea.org/rp/chernobyl/fr/c05.html>. [Consulté le: 26-sept-2012].
- [28] Abel J Gonzalez, « Tchernobyl - Dix ans après », IAEA bulletin, mars 1996,  
[http://www.iaea.org/Publications/Magazines/Bulletin/Bull383/French/38302740213\\_fr.pdf](http://www.iaea.org/Publications/Magazines/Bulletin/Bull383/French/38302740213_fr.pdf). [Consulté le: 3-nov-2012].

- [29] « Communiqués CRIIRAD Fukushima Daiichi-Japon - Accidents nucléaires et rejets radioactifs - CRIIRAD », *CRIIRAD (commission de recherche et d'information indépendantes sur la radioactivité)*, 2011, [http://www.criirad.org/actualites/dossier2011/japon\\_bis/france/progression\\_masse\\_air.html](http://www.criirad.org/actualites/dossier2011/japon_bis/france/progression_masse_air.html). [Consulté le: 22-nov-2012].
- [30] « L'accident de Fukushima Daiichi de mars 2011 », IRSN Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, [http://www.irsn.fr/FR/base\\_de\\_connaissances/Installations\\_nucleaires/La\\_surete\\_Nucleaire/Les-accidents-nucleaires/accident-fukushima-2011/Pages/sommaire-crise-fukushima-2011.aspx](http://www.irsn.fr/FR/base_de_connaissances/Installations_nucleaires/La_surete_Nucleaire/Les-accidents-nucleaires/accident-fukushima-2011/Pages/sommaire-crise-fukushima-2011.aspx). [Consulté le: 22-nov-2012].
- [31] « Le limousin radioactif », *archives atomics*, [http://atomicarchives.chez.com/limou\\_radioac.html](http://atomicarchives.chez.com/limou_radioac.html). [Consulté le: 22-nov-2012].
- [32] « Un scandale nommé COGEMA », Belbéoch, *dissident média*, nov-2002, [http://www.dissident-media.org/stop\\_nogent/95\\_cogema.html](http://www.dissident-media.org/stop_nogent/95_cogema.html). [Consulté le: 22-nov-2012].
- [33] Conseil économique, social et environnemental régional du Limousin, de Laurent DAUPHIN et Jean-Claude VAREILLE, « ceser-la-radioactivite-en-limousin.pdf ».17/06/2011. <http://www.region-limousin.fr/IMG/pdf/ceser-la-radioactivite-en-limousin.pdf>. [Consulté le: 13-dec-2012].

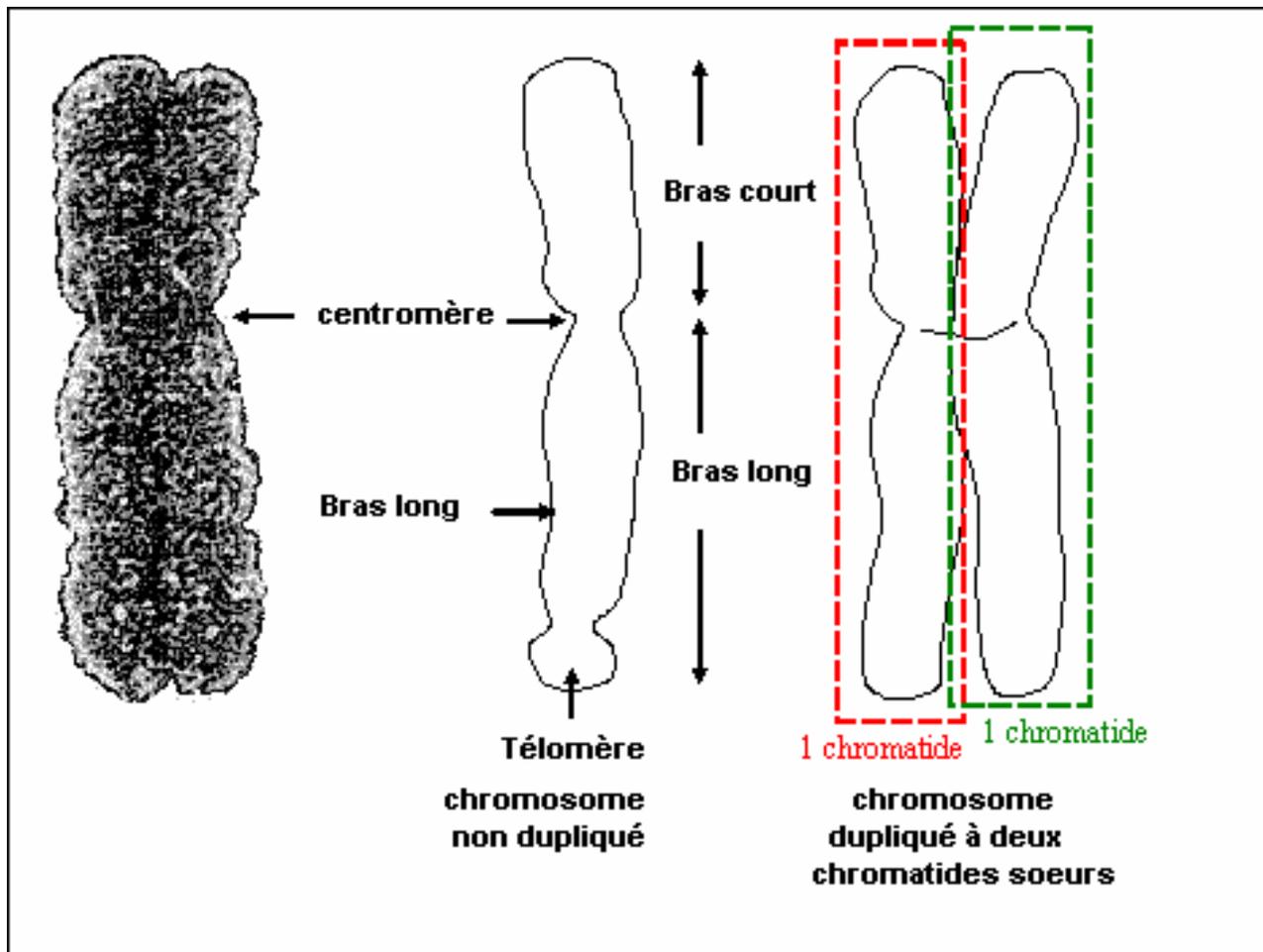
## Table des annexes

Annexe 1. La composition de l'ADN .....	72
Annexe 2. Structure d'un chromosome.....	73
Annexe 3. Le mécanisme de quelques anomalies de structures des chromosomes.....	74
Annexe 4. Le mécanisme de la translocation robertsonienne .....	75
Annexe 5. Le mécanisme d'autres anomalies de structure des chromosomes .....	76
Annexe 6. La méiose.....	77
Annexe 6.1. Evolution du nombre de chromosome.....	77
Annexe 6.2. Le déroulement de la méiose.....	77
Annexe 7. Le déroulement de la mitose .....	78
Annexe 8. Les mécanismes de constitution des anomalies chromosomiques pendant la méiose .....	79
Annexe 9. L'échelle internationale des évènements nucléaires (INES) .....	80
Annexe 10. Carte géographique de la Haute Vienne avec le nom des communes.....	81
Annexe 11. Arrêté du 23 juin 2009 .....	82
Références bibliographiques des annexes .....	86

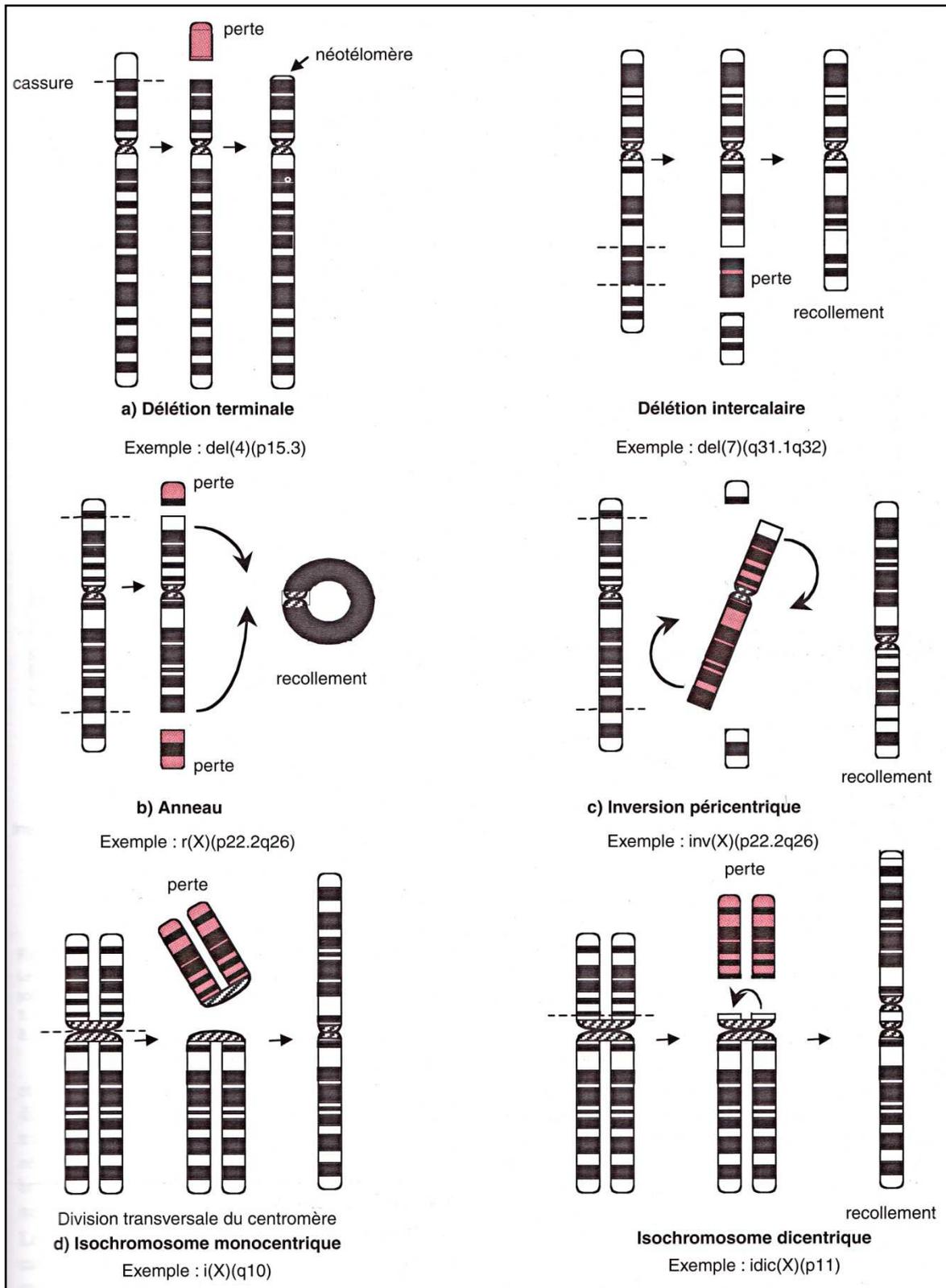
## Annexe 1. La composition de l'ADN



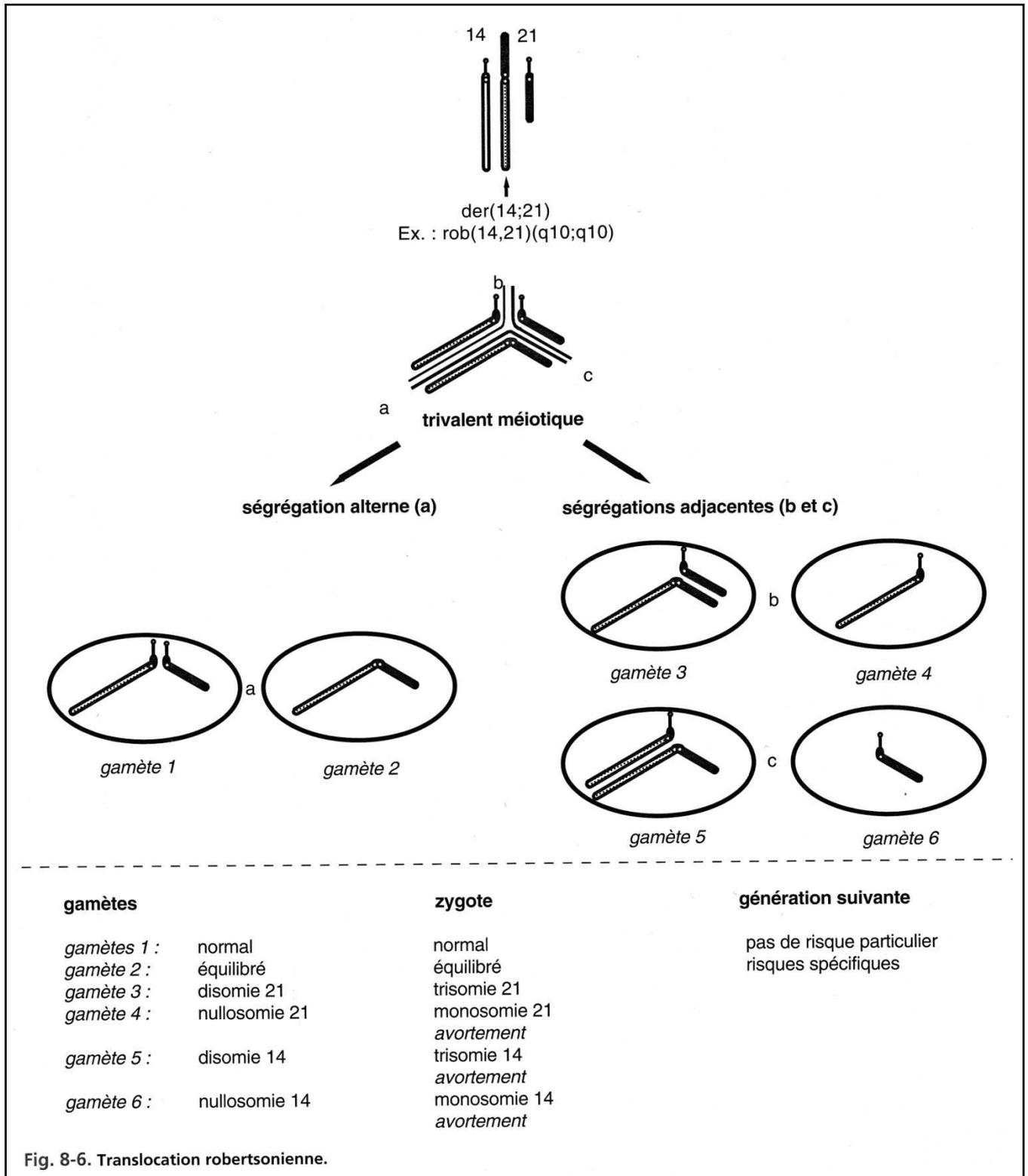
## Annexe 2. Structure d'un chromosome



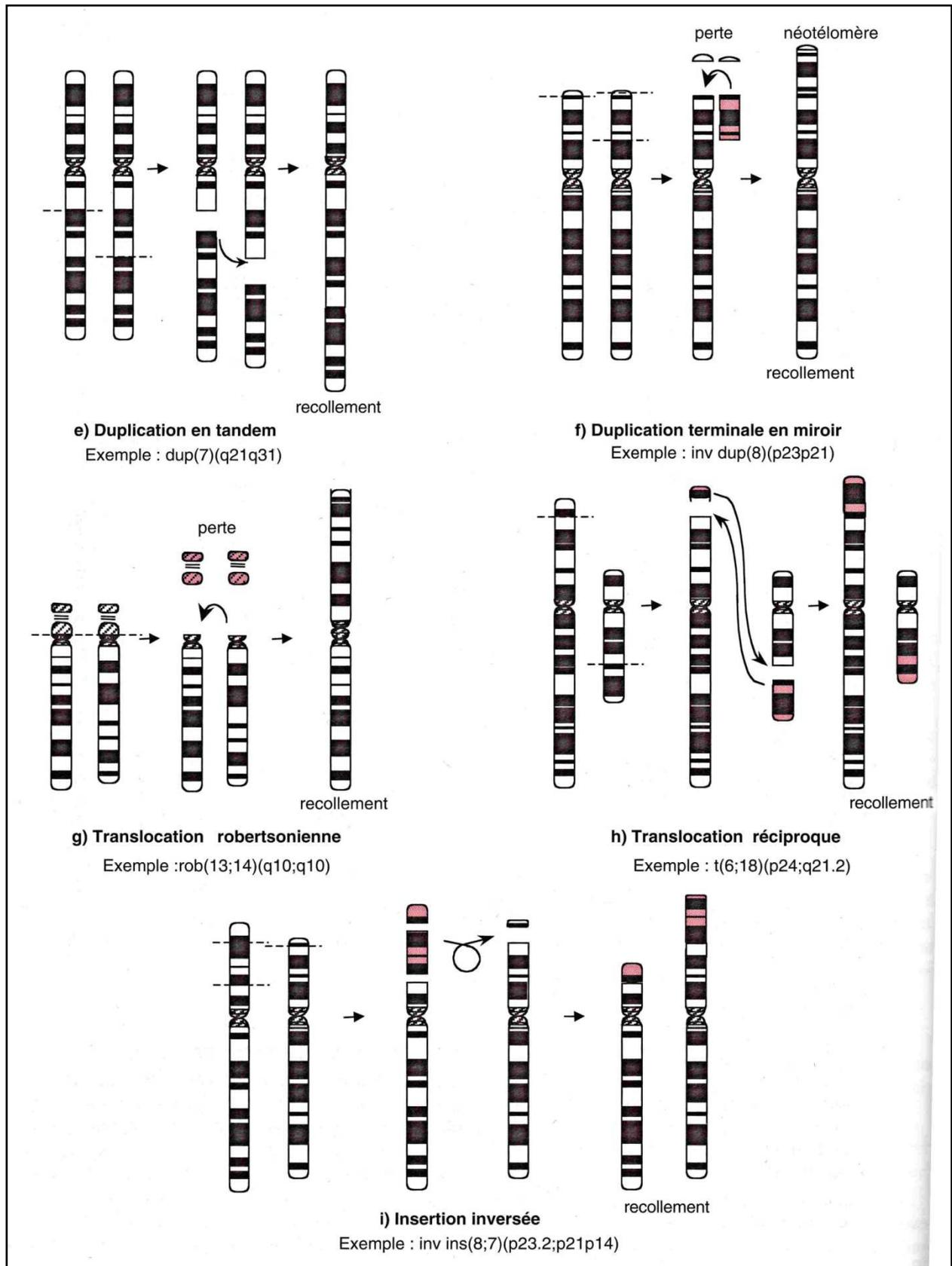
### Annexe 3. Le mécanisme de quelques anomalies de structures des chromosomes



## Annexe 4. Le mécanisme de la translocation robertsonienne

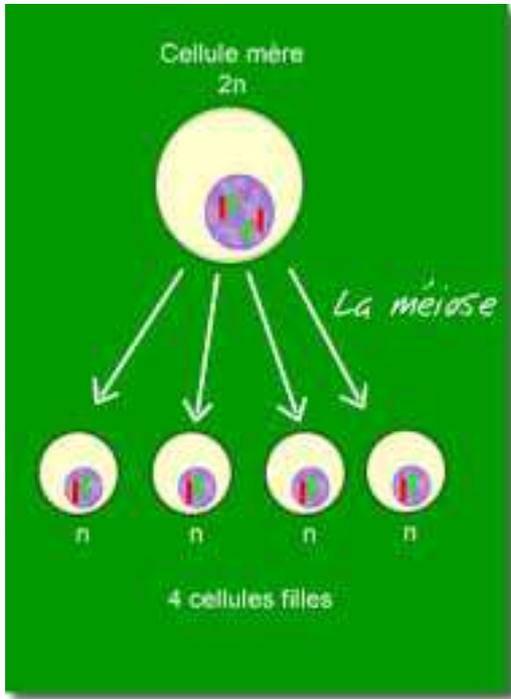


## Annexe 5. Le mécanisme d'autres anomalies de structure des chromosomes

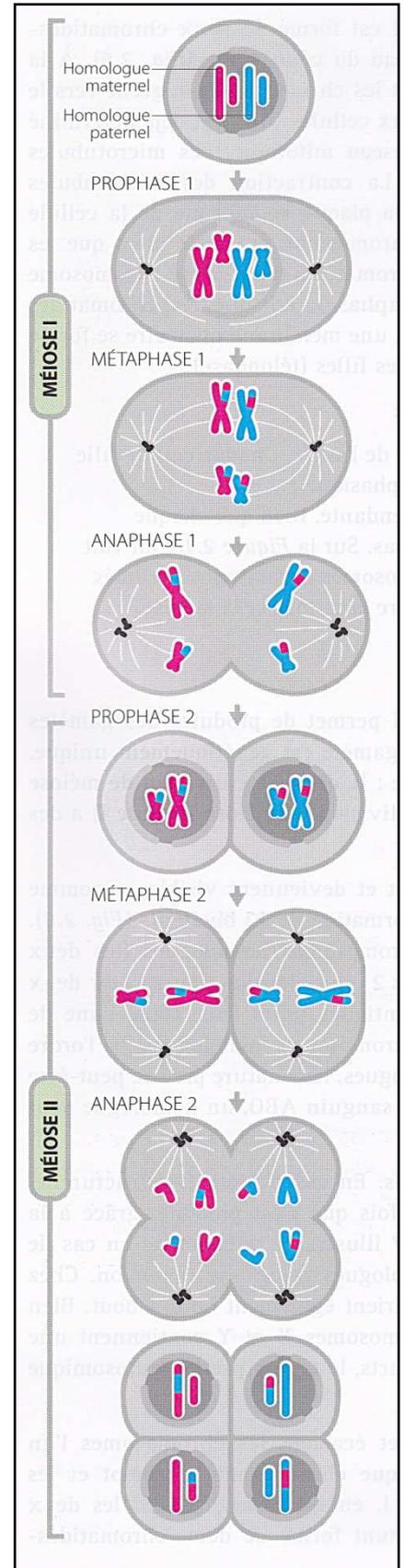


## Annexe 6. La méiose

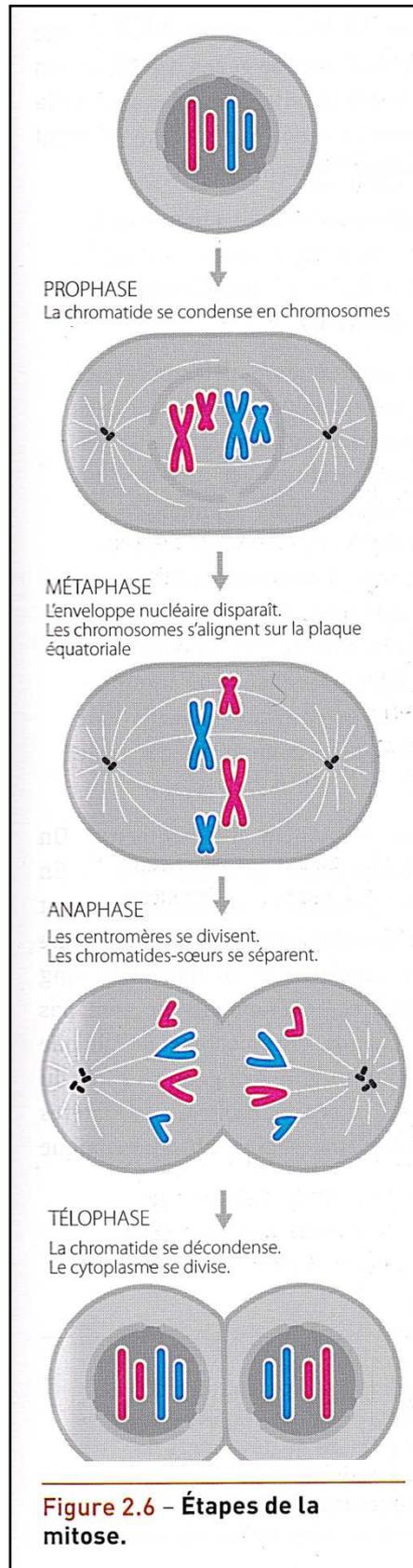
### Annexe 6.1. Evolution du nombre de chromosome



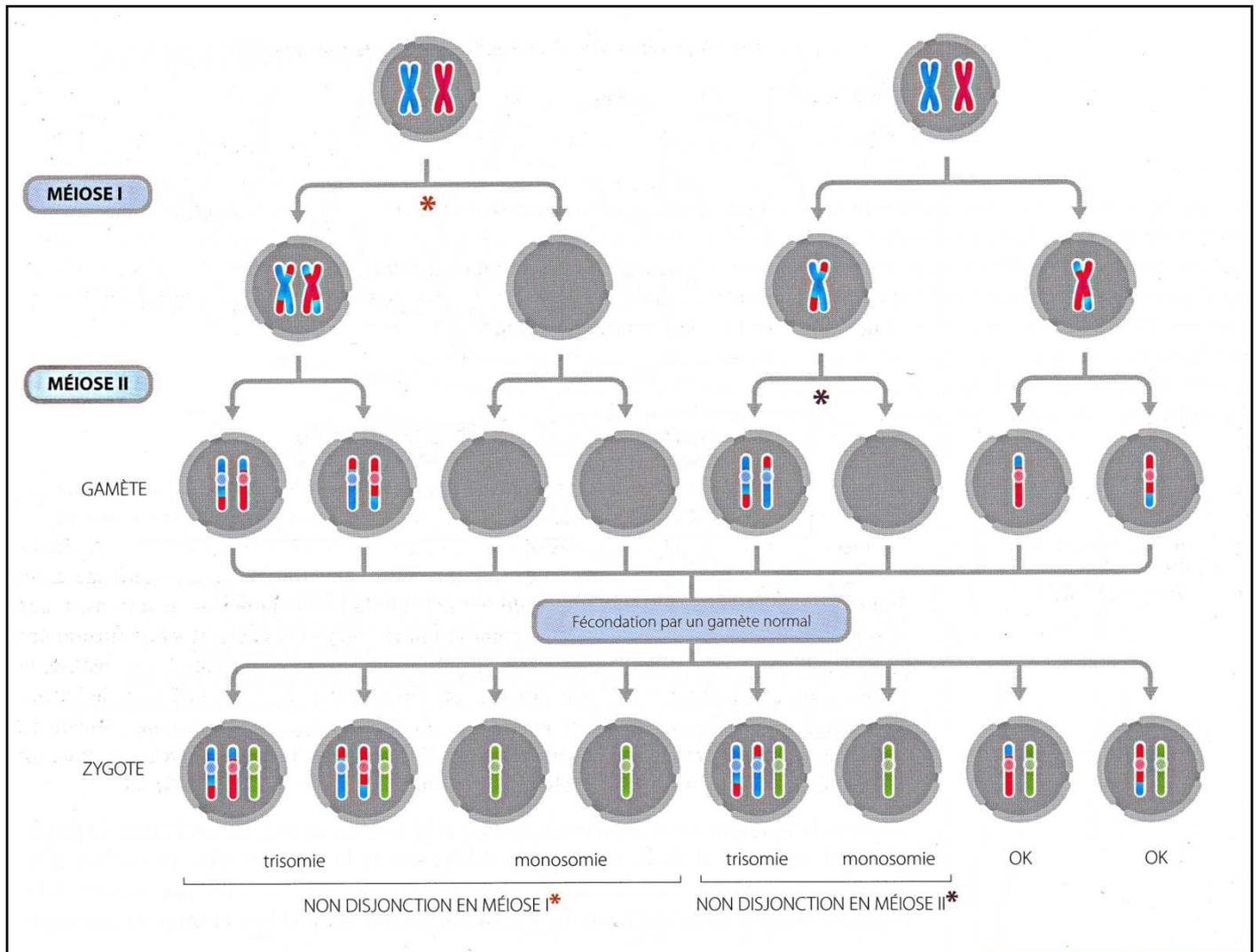
### Annexe 6.2. Le déroulement de la méiose →



## Annexe 7. Le déroulement de la mitose



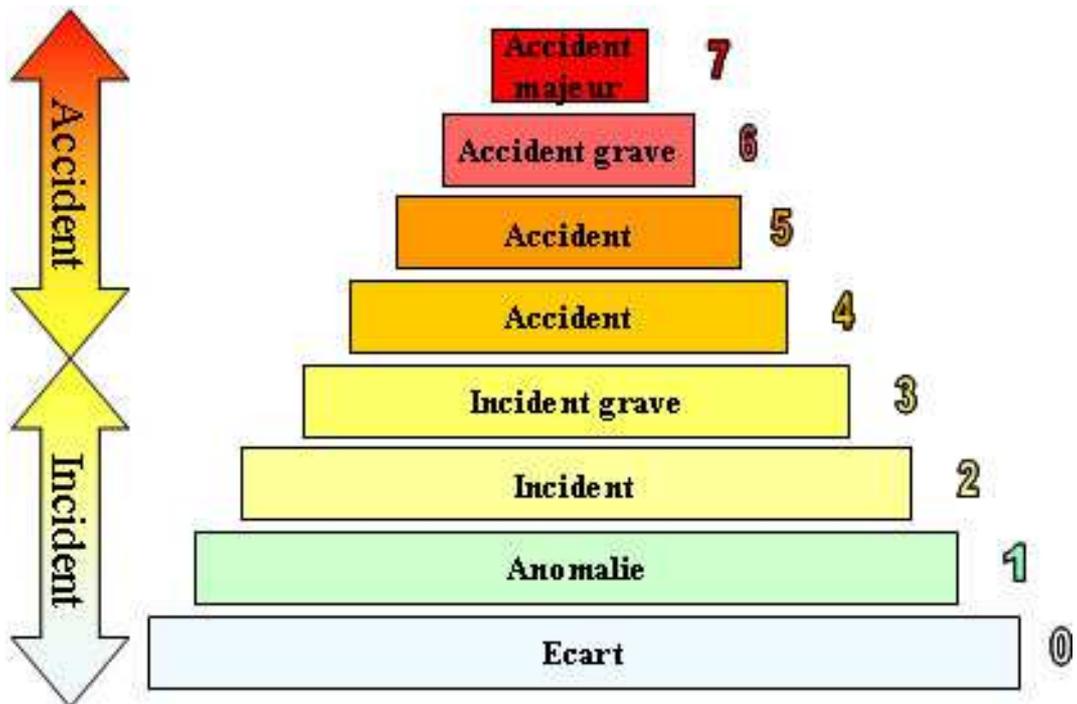
## Annexe 8. Les mécanismes de constitution des anomalies chromosomiques pendant la méiose



**Figure 2.12 – Conséquence d'une non-disjonction à la méiose.**

L'accident de non-disjonction est représenté pour une seule paire de chromosomes (méiose II) ou un seul chromosome (méiose I). La ségrégation des autres chromosomes et la division cellulaire se déroulent normalement.

## Annexe 9. L'échelle internationale des événements nucléaires (INES)



## Annexe 10. Carte géographique de la Haute Vienne avec le nom des communes



## **Annexe 11. Arrêté du 23 juin 2009**

ARRETE

**Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21**

NOR: SASP0907157A

Version consolidée au 16 novembre 2009

La ministre de la santé et des sports,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles R. 2131-1-1 et R. 2131-2 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 20 février 2009,

Arrêté :

### **Article 1**

Lors de la consultation médicale prévue à l'article R. 2131-2 du code de la santé publique, toute femme enceinte, quel que soit son âge, est informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale.

### **Article 2**

Si le dépistage combiné du premier trimestre, mentionné à l'article 1er, n'a pu être réalisé, la femme enceinte est informée de la possibilité de recourir à un dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, et les mesures

échographiques de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale qui ont été effectuées au premier trimestre.

### **Article 3**

Si le dépistage combiné du premier trimestre, mentionné à l'article 1er, ou le dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre, mentionné à l'article 2, n'ont pu être réalisés, la femme enceinte est informée de la possibilité de recourir à un dépistage par les seuls marqueurs sériques du deuxième trimestre.

### **Article 4**

Les analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques du premier trimestre sont effectuées avec des réactifs et produits réactifs marqués CE, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, spécifiquement destinés à l'évaluation du risque de trisomie 21.

Ces réactifs permettent au moins le dosage de la protéine plasmatique placentaire de type A (PAPP-A) et de la fraction libre de la chaîne bêta de l'hormone chorionique gonadotrope (sous-unité  $\beta$  libre de l'hCG).

### **Article 5**

Les analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques du deuxième trimestre sont effectuées avec des réactifs et produits réactifs marqués CE, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, spécifiquement destinés à l'évaluation du risque de trisomie 21.

Ces réactifs permettent au moins le dosage de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG totale) ou de la sous-unité  $\beta$  libre de l'hCG et de l'alpha-fœto-protéine (AFP) ou de l'œstriol non conjugué.

### **Article 6**

Dans le cadre du dépistage combiné du premier trimestre, les mesures de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale sont effectuées préalablement aux analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques.

Ce dépistage combiné du premier trimestre repose sur un calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE spécifiquement adapté aux réactifs utilisés.

Le calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1.

## **Article 7**

Dans le cadre du dépistage combiné du premier trimestre, par dérogation aux dispositions des premier et troisième alinéas de l'article 6 et sans préjudice de son deuxième alinéa :

- les mesures de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale peuvent être effectuées postérieurement aux analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques ;
- le calcul de risque peut être effectué par les praticiens mesurant la clarté nucale.

Ces dérogations sont subordonnées à la conclusion d'une convention, au sein du ou des réseaux de périnatalité concernés, entre les praticiens agréés pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1, ceux mesurant la clarté nucale et le ou les coordonateurs du ou des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal associés.

## **Article 8**

Le dépistage par les seuls marqueurs sériques du deuxième trimestre, mentionné à l'article 3, repose sur un calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE spécifiquement adapté aux réactifs utilisés ou un logiciel d'évaluation du risque mis sur le marché avant le 8 décembre 2003 et mis en service avant le 8 décembre 2005, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés.

Le calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1.

## **Article 9**

Le dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre repose sur un calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés. Ce calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1.

Le calcul de risque global peut également être réalisé en multipliant le rapport de vraisemblance de la clarté nucale, établi à partir d'une publication scientifique référencée, et le risque établi à partir des marqueurs sériques mentionnés à l'article 8. Dans ce cas, il peut être également réalisé par le praticien mesurant la clarté nucale ou un praticien membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

## **Article 10**

Lorsque le dépistage de la trisomie 21 conduit à la réalisation d'un prélèvement à visée diagnostique, la femme enceinte est associée au choix de la technique de ce prélèvement.

## **Article 11**

Les professionnels concourant au dépistage et au diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 adhèrent à un réseau de périnatalité associé à un ou plusieurs centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

## **Article 12**

Les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 sont fixées en annexe du présent arrêté. Les professionnels concourant à ce dépistage ou à ce diagnostic sont soumis à l'ensemble de ces règles.

## **Article 13**

A modifié les dispositions suivantes :

- Abroge Arrêté du 27 mai 1997 (Ab)
- Abroge Arrêté du 27 mai 1997 - art. 1 (Ab)
- Abroge Arrêté du 27 mai 1997 - art. 2 (Ab)
- Abroge Arrêté du 27 mai 1997 - art. 3 (Ab)
- Abroge Arrêté du 27 mai 1997 - art. 4 (Ab)
- Abroge Arrêté du 27 mai 1997 - art. 5 (Ab)

## **Article 14**

Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

## **Annexe**

Fait à Paris, le 23 juin 2009.

Roselyne Bachelot-Narquin

## Références bibliographiques des annexes

**Annexe 1** : [http://www.larousse.fr/encyclopedie/media/Laroussefr\\_-\\_Article/11018331](http://www.larousse.fr/encyclopedie/media/Laroussefr_-_Article/11018331)

**Annexe 2** : <http://evolutiontpe2009.canalblog.com/archives/2009/02/19/12620712.html>

**Annexe 3** : M. Jeanpierre, P. Jonveaux, D. Lacombe, et A. Munnich, *Génétique médicale formelle, chromosomique, moléculaire, clinique*. Paris: Masson, 2004, p 75.

**Annexe 4** : M. Jeanpierre, P. Jonveaux, D. Lacombe, et A. Munnich, *Génétique médicale formelle, chromosomique, moléculaire, clinique*. Paris: Masson, 2004, p 79.

**Annexe 5** : M. Jeanpierre, P. Jonveaux, D. Lacombe, et A. Munnich, *Génétique médicale formelle, chromosomique, moléculaire, clinique*. Paris: Masson, 2004, p 76.

**Annexe 6.1** :

<http://perso.fundp.ac.be/~clefebvr/biologie/Fichesderevision/revision2%20fonctionnement/divisioncellulaire.htm>

**Annexe 6.2** : Lynn B Jorde, John C Carey, Michael J Bamshad, et Raymond L White, *Génétique médicale*. Paris: Elsevier, 2004, p38.

**Annexe 7** : Lynn B Jorde, John C Carey, Michael J Bamshad, et Raymond L White, *Génétique médicale*. Paris: Elsevier, 2004, p 37.

**Annexe 8** : Lynn B Jorde, John C Carey, Michael J Bamshad, et Raymond L White, *Génétique médicale*. Paris: Elsevier, 2004, p 42.

**Annexe 9** : IRSN, « L'échelle INES »,

[http://www.irsn.fr/FR/base\\_de\\_connaissances/Installations\\_nucleaires/La\\_surete\\_Nucleaire/organisation\\_surete\\_nucleaire/echelle-ines/Pages/sommaire.aspx](http://www.irsn.fr/FR/base_de_connaissances/Installations_nucleaires/La_surete_Nucleaire/organisation_surete_nucleaire/echelle-ines/Pages/sommaire.aspx).

**Annexe 10** : carte réalisée par M Dalmay

**Annexe 11** :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020814373>