

INFLUENCES COMPAREES DE L'AGE MATERNEL ET DE L'AGE PATERNEL SUR L'APPARITION DE LA TRISOMIE G LIBRE

Y. ROS

SUMMARY

In order to study the influence of maternal and of paternal age on the incidence of standard trisomy G, two samples were compared, one of 335 trisomic and one of 330 normal children in the same age range.

The results show an increasing incidence of the anomaly with maternal age, whereas nothing could be concluded concerning paternal age.

INTRODUCTION

Le but de notre travail a été d'étudier l'influence de facteurs non-génétiques, tels que l'âge de la mère et l'âge du père, sur l'apparition de la trisomie G " libre ".

Nous n'avons donc pas tenu compte ici des deux autres formes du syndrome de Down, c'est-à-dire:

1) La trisomie par translocation chromosomique: entre deux chromosomes acrocentriques, soit du groupe G 47 XY, G⁺, t GqGq, ou 47 XX, G⁺, t GqGq, soit des groupes G et D : 47 XY, G⁺, tGqDq, ou 47 XX, G⁺, tGqDq, et pour lesquelles, dans la plupart des cas, des facteurs héréditaires interviennent (Penrose et al. 1960, Hamerton et al. 1961).

2) La trisomie par mosaïque chromosomique: deux clones de cellules à nombre différent de chromosomes, 46 XY/47 XY, G⁺, ou 46 XX/47 XX, G⁺, dont la transmission par un parent porteur de mosaïque est un événement rare et qui, en règle générale, provient d'un zygote normal à 46 chromosomes ou d'un zygote anormal à 47 chromosomes. On a observé que l'âge de la mère à la naissance d'un tel enfant tend également vers des valeurs plus élevées (Aarskog 1969).

Signalons que la série d'enfants caryotypés dans notre laboratoire (265 sujets), en ce qui concerne le pourcentage de translocations (1.5% de translocations G/G et 0.8% de translocations G/D) et de mosaïques chromosomiques (0.8%), s'insère parfaitement dans l'ensemble des séries publiées dans la littérature des dix dernières années (Collmann et Stoller 1962, Polani 1963, Hayashi 1963, Hall et Kallen 1964, Gustavson 1964, Chitham et Mac Iver 1965, Hamerton et al. 1965, Richards et al. 1965, Huang et al. 1967, Matsunaga 1967).

Nous avons remarqué que, dans la plupart de ces séries, on ne possède de données qu'en ce qui concerne l'âge maternel, et tous ces auteurs concluent en faveur d'un risque augmenté d'apparition du syndrome de Down en fonction de l'âge avancé de la mère.

Le point de départ de notre travail a été une enquête réalisée par Penrose (1933) sur 150 familles contenant chacune un enfant diagnostiqué "mongolien" et pour lequel il possédait également l'âge du père à la naissance. Nous insistons sur le fait qu'il s'agissait là de cas cliniques non caryotypés.

Dans une étude plus récente sur le "mongolisme", Penrose et Smith (1966) publient la distribution de 9 441 cas de trisomie G comparée à celle de la population normale (données recueillies dans 11 pays différents); ils en arrivent à séparer l'échantillon en deux groupes: l'un influencé par l'âge maternel et l'autre non influencé.

Il est néanmoins certain que l'étude de la relation entre âges paternel et maternel et l'apparition de la trisomie G n'est qu'un aspect de la recherche des causes de non-disjonction primaire pour un chromosome 21 du groupe G. Cette non-disjonction, la littérature récente en témoigne, peut être provoquée par des facteurs extérieurs tels que virus, radiations et aussi autoimmunité, facteurs pouvant provoquer des anomalies de comportement chromosomique aussi bien chez le père que chez la mère (Carter et al. 1961, Nichols et al. 1962, Benda et Strassman 1965, Fialkow 1966, Evans 1967, Fialkow et Uchida 1968, Schuler et al. 1970, Vanhaelst et al. 1970, Fialkow et al. 1971).

Théoriquement il n'existe actuellement aucun modèle expérimental adéquat expliquant la corrélation entre non-disjonction primaire pour un chromosome 21 (groupe G) et l'âge maternel avancé, et signalons que des expériences effectuées sur la drosophile et la souris (Hanah 1955) montrent que l'effet du vieillissement sur le comportement des chromosomes au cours de la gamétogénèse peut aussi bien toucher les mâles que les femelles même si les processus de production de gamètes sont nettement différents.

En fait, notre travail revient à étudier les cas de trisomie G du groupe influencé par l'âge maternel, c'est-à-dire le premier groupe de la répartition de Penrose et Smith (1966).

Dans ce but, nous avons soumis nos données à des tests statistiques analogues à ceux qui furent utilisés par Penrose en 1933.

MATERIEL

Notre échantillon comporte un ensemble d'enfants caryotypés. Un groupe provient de notre laboratoire de Génétique Médicale; à celui-ci nous avons ajouté deux séries non publiées des laboratoires universitaires de Gand (Prof. François) et de Louvain (Prof. Demeyer) ainsi que la série publiée par Gustavson (1964) donnant l'âge des deux parents à la naissance d'un enfant trisomique G, ce qui nous donne un nombre total de 335 enfants étudiés et comparés à un groupe de 330 enfants témoins dont la fratrie est assurément saine. Ce groupe témoin a été recruté dans les écoles de la Ville de Bruxelles au cours d'une enquête réalisée par le Professeur Twiesselmann (1971) sur la croissance de ces enfants, et a été composé dans le même éventail d'âges que les enfants étudiés.

RESULTATS ET DISCUSSION

Le Tableau I donne la fréquence absolue et le pourcentage des âges maternel et paternel dans les différentes classes d'âge. Nous voyons ici que les classes d'âges de 40 à 44 ans et de 45 à 50 ans sont celles, dans le cas des mères et dans le cas des pères, dans lesquelles le rapport, âge des parents d'enfants mongoliens sur âge des parents d'enfants normaux, atteint les valeurs les plus élevées.

TABLEAU I

Classes d'âges	Age de la mère					Age du père				
	Enfants trisomiques G		Enfants normaux		Rapport	Enfants trisomiques G		Enfants normaux		Rapport
	%	N	%	N		%	N	%	N	
20	1.7	6	3.3	10	0.59	0.3	1	2.1	7	0.14
20-24	12.2	41	31.8	105	0.38	7.0	24	23.0	67	0.35
25-29	19.4	65	33.0	109	0.61	20.0	67	29.0	98	0.69
30-34	15.8	53	20.2	67	0.80	18.5	62	18.8	62	0.98
35-39	27.0	90	9.0	30	3.00	21.8	73	16.0	53	1.27
40-44	20.6	69	2.7	9	7.68	19.7	66	7.3	24	2.70
45-49	3.0	10	-	-	3.00	7.8	26	2.7	9	2.89
50	0.3	1	-	-	0.30	4.9	16	3.0	10	1.63
Total		335		330			335		330	

Les Figures 1 et 2 donnent la répartition, en pourcentage par classes d'âges, des âges des mères et pères d'enfants trisomiques et des mères et pères d'enfants normaux.

Nous remarquons, ici, que la distribution de l'âge des pères d'enfants trisomiques G, tout comme celle des mères d'enfants trisomiques G, est bimodale.

Le Tableau II compare notre échantillon à celui de Penrose (1933), en ce qui concerne l'âge relatif des parents dans le groupe d'enfants trisomiques G et le groupe d'enfants normaux. Nos pourcentages se rapprochent de ceux de Penrose en prenant en considération que notre groupe d'enfants témoins est recruté dans la population scolaire et non générale.

Le Tableau III donne les moyennes d'âge et les écarts-type calculés pour les mères et pères des enfants trisomiques G et les mères et pères d'enfants normaux témoins.

Nous observons, dans ce tableau, que la différence entre l'âge moyen des mères d'enfants trisomiques G et l'âge moyen des mères d'enfants normaux est de 6.3 ans et que la différence entre l'âge moyen des pères trisomiques G et l'âge moyen des pères d'enfants normaux est de 4.5 ans.

Tests Statistiques

1) Nous avons soumis les données concernant l'âge des deux populations de mères et des deux populations de pères à un test de χ^2 dont les résultats sont consignés dans les Tableaux IV et V.

GRAPHIQUE I

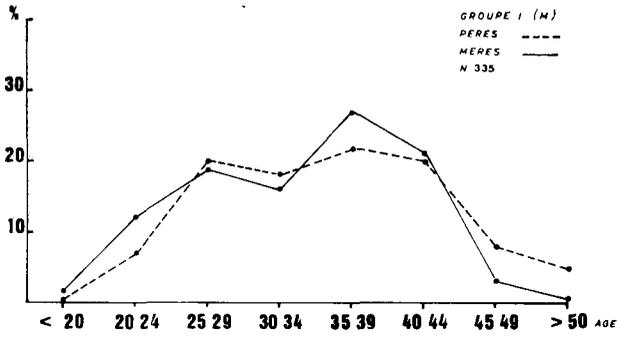


Fig. 1

GRAPHIQUE II

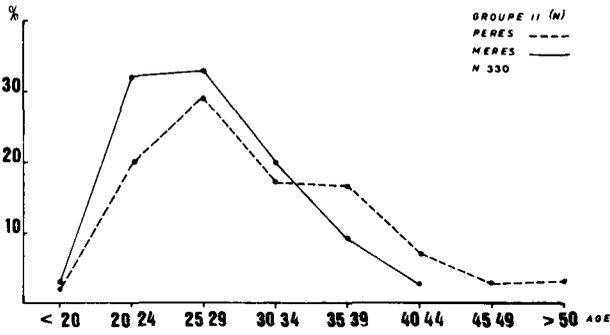


Fig. 2

GRAPHIQUE III

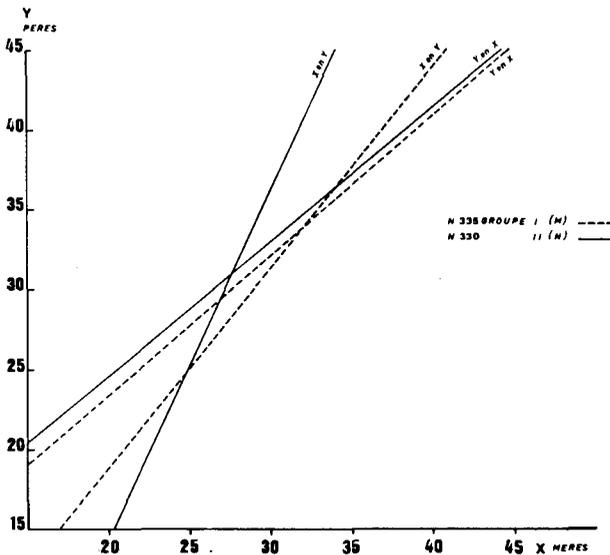


Fig. 3

TABLEAU II
AGE RELATIF DES PARENTS

Enfants trisomiques G				
	Penrose (1933)		Notre échantillon	
	N	%	N	%
Père plus âgé	94	62.6	208	62.1
Age père = âge mère	25	16.7	36	10.5
Mère plus âgée	31	20.7	91	27.4
	150	100.0	335	100.0

Enfants normaux				
	Penrose (1933): % values		Notre échantillon	
	1911	1921	N	%
Père plus âgé	62.9	63,5	235	71.2
Age père = âge mère	13.1	12,5	33	10
Mère plus âgée	24	24	62	18.8
	100.0	100.0	330	100.0

TABLEAU III

Enfants trisomiques G		Enfants normaux	
X = mères	Y = pères	X = mères	Y = pères
$\bar{X} = 33.480_6$ $\pm 0.400_0$	$\bar{Y} = 35.328_3$ $\pm 0.469_7$	$\bar{X} = 27.381_8$ $\pm 0.314_8$	$\bar{Y} = 30.839_4$ $\pm 0.436_0$
S = 7.318 ₇	S = 7.795 ₅	S = 5.705 ₉	S = 7.911 ₇
N = 335	N = 335	N = 330	N = 330

S = écart-type

TABLEAU IV
AGE DES MÈRES D'ENFANTS TRISOMIQUES ET DES MÈRES D'ENFANTS NORMAUX

Age maternel	Enfants trisomiques G		Enfants normaux		Total	χ^2 (6 DL)
	Fréquence observée	Fréquence attendue	Fréquence observée	Fréquence attendue		
20	6	8.06	10	7.94	16	M 0.5265 N 0.5345
20-24	41	73.55	105	72.45	146	M 14.404 N 14.623
25-29	65	87.65	109	86.35	174	M 5.855 N 5.944
30-34	53	60.45	67	59.55	120	M 0.918 N 0.932
35-39	90	60.45	30	59.55	120	M 14.444 N 14.663
40-44	69	39.29	9	38.71	78	M 22.459 N 22.799
45-49	11	5.54	0	5.46	11	M 5.377 N 5.458
						128.938
						$P < 0.001$

Il apparaît à l'analyse détaillée que dans les deux comparaisons effectuées, les classes d'âge responsables de la haute valeur du χ^2 sont:

(a) dans le Tableau IV, entre âges maternels des 2 groupes, celles de 20 à 24 ans, 35 à 39 et 40 à 44;

(b) dans le Tableau V, entre âges paternels des 2 groupes, celles de 20 à 24 ans et de 40 à 44, l'effet étant un peu plus étendu en ce qui concerne les âges maternels.

2) Nous avons comparé entr'eux les deux groupes en les soumettant à un test de Student (comparaison des moyennes des deux échantillons):

(a) entre les mères d'enfants trisomiques G et les mères témoins: $t = 12.313034$, $P < 0.001$, ce qui est hautement significatif;

TABLEAU V
AGE DES PÈRES D'ENFANTS TRISOMIQUES G ET DES PÈRES D'ENFANTS NORMAUX

Age paternel	Enfants trisomiques G		Enfants normaux		Total	χ^2 (7 DL)
	Fréquence observée	Fréquence attendue	Fréquence observée	Fréquence attendue		
20	1	4.03	7	3.97	8	M 2.2782 N 2.3127
20-24	24	45.84	67	45.16	91	M 10.4070 N 10.5647
25-29	67	83.12	98	81.88	165	M 3.1264 N 3.1737
30-34	62	62.47	62	61.53	124	M 0.0035 N 0.0035
35-39	73	63.47	53	62.53	126	M 1.4297 N 1.4514
40-44	66	45.34	24	44.66	90	M 9.4160 N 9.5586
45-49	26	17.63	9	17.37	35	M 3.9719 N 4.0321
50	16	13.10	10	12.90	26	M 0.6431 N 0.6528
						63.0253
						$P < 0.001$

(b) entre les pères d'enfants trisomiques G et les pères d'enfants témoins: $t = 7.359019$, $P < 0.001$, ce qui est hautement significatif.

Ces résultats indiquent une différence entre, d'une part, la population des mères d'enfants trisomiques G et celle des mères d'enfants normaux, et, d'autre part, entre la population des pères d'enfants trisomiques G et celle des pères d'enfants normaux.

3) Ensuite nous avons calculé, dans chacun des groupes, la corrélation entre l'âge maternel et l'âge paternel:

(a) dans le groupe de parents d'enfants trisomiques G: $r = 0.799 \pm 0.02$;

(b) dans le groupe de parents d'enfants témoins: $r = 0.604 \pm 0.04$.

Le test de comparaison entre les deux coefficients de corrélation nous donne, en appliquant la formule,

$$\frac{Z_1 - Z_2}{\sqrt{\frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3}}},$$

avec $Z_1 = 1.1513 \log 10 \frac{1 + r_1}{1 - r_1}$ et $Z_2 = 1.1513 \log 10 \frac{1 + r_2}{1 - r_2}$,
0.0779 .

Ce quotient étant plus petit que les limites de signification données dans les tables, on peut admettre qu'il n'y a pas de différence entre ces deux coefficients de corrélation.

4) Nous avons étudié la variation de l'âge des pères (l'âge de la mère étant maintenu constant) et la variation de l'âge des mères (l'âge du père étant maintenu constant) dans les deux groupes.

(a) L'équation de la droite de régression de y (âge du père) en x (âge de la mère), pour les parents d'enfants trisomiques est:

$$y = 35.33 - 28.49 + 0.851 x .$$

L'équation de la droite de régression de y en x pour les parents d'enfants témoins est:

$$y = 30.84 - 22.92 + 0.837 x .$$

Le test t (de différence de pente des droites) nous donne, en appliquant la formule,

$$t = \frac{\frac{r_1 \cdot s y_1}{s x_1} - \frac{r_2 \cdot s y_2}{s x_2}}{\sqrt{\left\{ \frac{1}{\sum x_1^2 - n x_1^2} + \frac{1}{\sum x_2^2 - n_2 x_2^2} \right\} \left\{ \frac{n_1 \sigma_2^2 + n_2 \sigma_2^2}{n_1 + n_2 - 4} \right\}}}$$

$t = 0.209$, valeur non significative.

(b) L'équation de la droite de régression de x (âge de la mère) en y (âge du père), pour les parents d'enfants trisomiques G est:

$$x = 33.48 - 26.53 + 0.751 y .$$

L'équation de la droite de régression de x en y pour les parents d'enfants témoins est:

$$x = 27.38 - 13.38 + 0.434 y .$$

Le test t de différence de pentes nous donne

$$t = 7.1, P < 0.01, \text{ valeur significative.}$$

La Fig. 3 montre les droites de régression de x (l'âge de la mère) en y (l'âge du père) dans les deux groupes, (a) enfants trisomiques 21 G (M) et (b) enfants normaux (N), ainsi que les droites de régression de y en x dans les deux mêmes groupes.

Il apparaît en effet qu'il existe une différence de pente entre les droites de régression de x en y dans les deux groupes alors qu'une différence ne peut être mise en évidence entre les droites de régression de y en x dans les deux groupes.

CONCLUSION

Les tests de χ^2 et de Student, auxquels nous avons soumis deux groupes de mères d'enfants trisomiques et d'enfants normaux et les deux groupes de pères de ces mêmes enfants, indiquent une différence significative entre l'âge des mères d'enfants normaux et l'âge des mères d'enfants trisomiques G, ainsi qu'entre les pères d'enfants normaux et celui des pères d'enfants trisomiques G. Mais, étant donné la corrélation existant entre l'âge des parents, si nous étudions l'influence de l'âge des pères sur la trisomie G, l'âge des mères étant maintenu constant, aucune différence statistique ne peut être mise en évidence entre la population des pères d'enfants trisomiques G et la population des pères d'enfants normaux.

Par contre notre travail confirme une relation évidente entre l'âge avancé des mères et l'apparition de la trisomie G (Sigler et Lilienfeld 1965).

En conclusion, il ne nous a pas été possible d'établir statistiquement une différence nette entre l'âge des pères d'enfants trisomiques G et l'âge des pères d'enfants normaux au moyen de l'échantillon utilisé: en toute rigueur, il nous faudrait comparer des échantillons de très grande taille, ce dont nous ne disposons pas.

REMERCIEMENTS. Nous sommes reconnaissants à Monsieur le Professeur F. Twisselmann de nous avoir donné l'idée de ce travail; à Madame H. van de Poel, qui nous a prodigué les plus précieux conseils pour la réalisation des tests statistiques; et à Messieurs les Professeurs Demeyer et François, qui nous ont aimablement communiqué et permis d'utiliser les listes d'enfants caryotypés dans leurs services.

BIBLIOGRAPHIE

- Aarskog Dagfinn 1969. Down's syndrome transmitted through maternal mosaicism. *Acta Paediat. Scand.*, 58: 609-614.
- Benda C.E., Strassmann G.S. 1965. The thymus in mongolism. *J. Ment. Defic. Res.*, 9: 109-117.
- Carter C.O., Evans K.A., Stewart A.M. 1961. Maternal radiation and Down's syndrome (mongolism). *Lancet*, 2: 678-680.
- Collmann R.D., Stoller A. 1962. A survey of mongoloid birth in Victoria, Australia 1942-1957. *Am. J. Publ. Health*, 52: 813-820.
- Chitam R.G., Mac Iver E. 1965. A cytogenetic and statistical survey of 105 cases of mongolism. *Ann. Hum. Genet.*, 28: 309-315.
- Evans H.J. 1967. The nucleolus, virus infection, and trisomy in man. *Nature (Lond.)*, 214: 361-363.
- Fialkow P.J. 1966. Autoimmunity and chromosome aberrations. *Am. J. Hum. Genet.*, 18: 93-108.
- Fialkow P.J., Uchida J.A. 1968. Autoantibodies in Down's syndrome and gonadal dysgenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 155: 759-762.
- Fialkow P.J., Thuline H.C., Hecht F., Bryant J. 1971. Familial predisposition to thyroid disease in Down's syndrome. Controlled immunological studies. *Am. J. Hum. Genet.*, 23: 67-86.
- Gustavson K.H. 1964. Down's Syndrome. A Clinical and Cytogenetical Investigation. Almqvist. and Wiksells, Uppsala, pp. 196.
- Hall B., Kallen B. 1964. Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. *Lancet*, 1: 110-111.
- Hanah A. 1955. Environment factors affecting elimination of the ring X-chromosome in *Drosophila melanogaster*. *Z. Vererbungslehre* Bd., 86: 600-621.
- Hamerton J.L., Cowie V.A., Giannelli F., Briggs S.M., Polani P. 1961. Differential transmission of Down's syndrome (mongolism) through male and female translocation carriers. *Lancet*, 2: 956-958.
- Hamerton J.L., Giannelli F., Polani P. 1965. Cytogenetics of Down's syndrome (mongolism). *Cytogenetics*, 4: 171-185.
- Hayashi T. 1963. Karyotyping analysis of 83 cases of Down's syndrome in Harris Country, Texas. *Texas Rep. Biol. Med.*, 21: 28-36.
- Huang S.W., Emmanuel I., Lo T., Liao S.K., Hsu C. 1967. A cytogenetic study of 77 Chinese children with Down's syndrome. *J. Ment. Defic. Res.*, 11: 147-152.
- Matsunaga E. 1967. Mongolism. Ciba Foundation study group no. 25. S. & A. Churchill, London.
- Nichols W., Levan A., Hall B., Ostergren G. 1962. Measles associated chromosome breakage. A preliminary communication. *Hereditas*, 48: 367-370.
- Penrose L.S. 1933. Relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J. Genet.*, 27: 219-227.
- Penrose L.S., Ellis J.R., Delhanty J.D.A. 1960. Chromosomal translocations in mongolism and in normal relatives. *Lancet*, 2: 409-410.
- Penrose L.S., Smith F.G. 1966. Down's Anomaly. J. & A. Churchill, London.
- Polani P.E. 1963. Cytogenetics of Down's syndrome. *Pediat. Clin. North Am.*, 10: 423-447.
- Richards B.W., Stewart A., Sylvester P.E., Jasiewicz. 1965. Cytogenetic survey of 225 patients diagnosed clinically as mongols. *J. Ment. Defic. Res.*, 9: 245-259.
- Sigler A.T., Lilienfeld A.M. 1965. Parental age in Down's syndrome (mongolism). *J. Pediatr.*, 67: 631-642.
- Schuler D., Koos R., Siegler J., Horvath L. 1970. Thyroid auto antibodies and satellites association in Down's syndrome. *Hum. Hered.*, 20: 13-18.
- Twisselmann F. 1971. Développement Biométrique de l'Enfant à l'Adulte. Presses Universitaires de Bruxelles, Librairie Malone, Paris.
- Vanhaelst L., Hayez F., Bonnyns M., Bastenie P. A. 1970. Thyroid autoimmune disease and thyroid function in families of subjects with Down's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 30: 792-797.

RIASSUNTO

L'influenza dell'età materna e dell'età paterna sulla comparsa della trisomia G è stata studiata in due campioni di bambini, uno di 335 trisomici ed uno di 330 normali, dello stesso gruppo di età. Mentre la frequenza dell'anomalia appare aumentare con l'età materna, nulla si è potuto concludere circa l'effetto dell'età paterna.

RÉSUMÉ

L'influence relative de l'âge maternel et de l'âge paternel sur l'apparition de la trisomie G libre a été étudiée dans un échantillon de 335 enfants atteints de trisomie G libre et un groupe témoin de 330 enfants sains. Alors que l'anomalie paraît augmenter avec l'âge maternel, aucune conclusion n'a pu être établie concernant l'effet de l'âge paternel.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluss des mütterlichen und väterlichen Alters auf das Vorkommen der Trisomie G wurde an zwei Versuchsreihen von 335 Kindern mit Trisomie und 330 normalen Kindern der gleichen Altersgruppe untersucht. Während es scheint, dass die Frequenz der Anomalie zugleich mit dem Anstieg des mütterlichen Alters zunimmt, konnte man keinerlei Beziehung zum Alter des Vaters feststellen.

Mme Yvette Ros, Laboratoire de Génétique Médicale, Rue aux Laines, 97, 1000 Bruxelles, Belgium.
