



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 101/15

APROCHE GLOBALE DE LA TRISOMIE 21
EXPERIENCE DU SERVICE DE NEONATOLOGIE ET REANIMATION NEONATALE
DU CHU HASSAN II FES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/05/2015

PAR

Mlle. GAIZI MERYEM

Née le 17 Janvier 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Trisomie 21 - Dépistage anténatal - Retard Mental - Comorbidité
Prise en charge - Multidisciplinaire

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. OULMAATI ABDALLAH.....	CO-RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. CHAARA HEKMAT.....	} JUGES
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

SOMMAIRE

INTRODUCTION	8
ETUDE THEORIQUE	10
I. HISTORIQUE	11
II. FACTEURS DE RISQUE	16
III. DEPISTAGE ANTENATALE	20
1. Calcul du risque de trisomie 21	20
1.1. Marqueurs sériques	20
1.2. Signes d'appel échographiques	21
1.3. En pratique	25
2. Diagnostic de certitude	26
2.1. Méthodes usuelles	26
2.2. Innovation	33
IV. ETUDE GENETIQUE	35
1. Caryotype humain	35
1.1. Définition	35
1.2. Technique	35
1.3. Description du caryotype humain normal	37
2. Mécanisme de la trisomie 21	38
2.1. La T21 libre	39
2.2. La T21 par translocation	39
3. Conseil génétique	40
3.1. En prénatal	40
3.2. En post natal.....	40
V. ETUDE CLINIQUE	42

1. Morphotype du sujet trisomique 21	42
2. Evolution et complications	48
2.1. Croissance et développement psychomoteur	59
2.2. Manifestations cardiovasculaires	61
2.3. Manifestations gastro intestinales	54
2.4. Manifestations endocriniennes	63
2.5. Manifestations onco-hématologiques et Immunologiques	66
2.6. Manifestations neuropsychiatriques	68
2.7. Manifestations ORL	71
2.8. Manifestations orthopédiques	72
2.9. Manifestations pulmonaires	73
2.10. Manifestations ophtalmologiques	75
2.11. Manifestations bucco-dentaires	76
2.12. Manifestations dermatologiques.....	80
2.13. Autres	80
VI. PRISE EN CHARGE.....	82
1. Annonce diagnostic.....	82
2. Accompagnement multidisciplinaire	83
2.1. Kinésithérapie.....	83
2.2. Psychomotricité	83
2.3. Orthophonie	84
2.4. Psychologie	85
2.5. Education	86
2.6. Autodétermination.....	87
3. Suivi médical	89
3.1. En période néonatale	89

3.2. De un mois à un an.....	90
3.3. De un à cinq ans	92
.....	
3.4. De cinq à treize ans	94
3.5. De treize à vingt et un ans	95
ETUDE PRATIQUE	98
I. MATERIELS ET METHODES	99
1. Description de la population	99
2. Recueil des données	99
3. Analyse statistique	99
II. Résultats	100
1. Etude descriptive	100
1.1. Fréquence de la pathologie	100
1.2. Origine des nouveau-nés.....	100
1.3. Niveau socio économique	101
1.4. La profession maternelle.....	102
1.5. L'âge maternel	103
1.6. Tares chez la mère	104
1.7. Aberrations chromosomiques chez les parents.....	104
1.8. Cas similaires dans la fratrie	104
1.9. Le suivi de la grossesse	105
1.10. Diagnostic anténatal	106
1.11. Age d'admission au service de réanimation néonatale	107
1.12. Terme des nouveau-nés trisomiques 21	108
1.13. Déroulement de l'accouchement	109
1.14. Sexe ratio	110

1.15. Poids à la naissance	111
1.16. Taille à la naissance	112
1.17. Le motif d'hospitalisation	113
1.18. Traits phénotypiques des nouveau-nés trisomiques 21	114
1.19. Atteinte cardiaque	121
1.20. L'atteinte oculaire	127
1.21. Atteinte pulmonaire	129
1.22. L'atteinte thyroïdienne	132
1.23. Les autres malformations associées	133
1.24. La médiane de la durée d'hospitalisation.....	136
1.25. L'évolution des nouveau-nés de notre série	136
1.26. Le devenir des nouveau-nés	137
1.27. Le suivi.....	138
2. Etude analytique	141
2.1. Rôle du niveau socio économique et de la profession maternelle dans le devenir des patients.....	141
2.2. Impact de la prématurité sur le retard pondéral observé chez les nouveau-nés	142
2.3. Impact de la prématurité sur le retard statural observé chez les nouveau-nés	143
2.4 Répartition des moyens thérapeutiques en fonction du motif d'hospitalisation	144
2.5. Relation entre présence de souffle cardiaque et de cardiopathie congénitale	146
2.6. Relation entre présence de cardiomégalie et de cardiopathie congénitale	147

2.7. Relation entre présence de cardiopathie congénitale et d'HTAP.....	148
2.8. Présentation de la durée d'hospitalisation selon le motif d'hospitalisation.....	149
2.9. Evolution des malades en fonction de leur motif d'hospitalisation.....	150
III. DISCUSSION	152
1. Epidémiologie et diagnostic anténatal	152
2. Facteurs de risque	153
3. Motif d'hospitalisation	153
4. Retard staturo-pondéral	154
5. Malformations congénitales cardiaques.....	155
6. L'hypertension artérielle pulmonaire	156
7. Les autres malformations congénitales.....	156
8. L'atteinte oculaire	157
9. Le dysfonctionnement thyroïdien	159
10. Le diabète.....	159
11. Les manifestations digestives.....	160
12. La mortalité	161
RECOMMANDATIONS	162
CONCLUSION	175
RESUME	177
ANNEXES	183
REFERENCES	199

LISTE DES ABREVIATIONS

T21	: Trisomie 21.
HCG	: Hormone gonadotrophique chorionique.
MS	: Marqueurs sériques.
SA	: Semaine d'aménorrhée.
PAPP-A	: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A.
FP	: Fœto- protéine.
IMG	: Interruption médicale de la grossesse.
cfDNA	: circulante fœtale DNA.
RC	: Retard de croissance.
DS	: déviation standard.
QI	: Quotient intellectuel.
LA	: Leucémie aigue.
LAL	: Leucémie lymphoïde aigue.
LAM	: Leucémie myéloïde aigue.
OAP	: œdème aigue pulmonaire.
ECG	: Electrocardiogramme.
RGO	: Reflux gastro œsophagien.
C1	: Première vertèbre cervicale.
C2	: Deuxième vertèbre cervicale.
MCC	: Mégacôlon congénital.
PEA	: Potentiels évoqués auditifs.
PEC	: Prise en charge.
CRP	: C réactive protéine.
ORL	: Oro-rhino-laryngé.

OSM	: Otite séro-muqueuse.
TSH	: Thyroïd stimulating hormone.
TGA	: Anticorps anti transglutaminase tissulaire.
NFS	: Numération de la formule sanguine.
HTA	: Hyper tension artérielle.
FAF	: Femme au foyer.
PM	: Profession maternelle.
T	: La taille du nouveau-né.
DR	: Détresse respiratoire.
INN	: Ictère néonatal.
VO	: Vomissements.
Post OP	: Post opératoire.
P	: Probabilité.
S	: Significatif.
NS	: Non significatif.
HTAP	: Hyper tension artérielle pulmonaire.
PC	: Périmètre crânien.

INTRODUCTION

La trisomie 21 ou down syndrome, anciennement appelée mongolisme est la première aberration chromosomique décrite chez l'homme. Elle représente l'anomalie chromosomique la plus fréquente avec une occurrence de 1/800 naissances vivantes [1.2].

Cette pathologie correspond à la présence du chromosome 21 ou d'une partie de ce dernier en triple exemplaire. On distingue la trisomie 21 libre et non libre.

L'expression phénotypique de cette pathologie est très variable, d'où l'intérêt de la cytogénétique dans la confirmation diagnostique. Les facteurs de risque reconnus sont principalement l'âge maternel et la présence d'aberration chromosomique équilibrée ou non chez l'un ou les deux parents [1.2.3].

La trisomie 21 reste la cause la plus fréquente de déficience intellectuelle. Cette dernière peut varier selon la présence ou non de pathologies associées contribuant à ce retard ainsi que la qualité de la prise en charge psycho sociale. Dans la moitié des cas le retard mental est léger et permet un certain degré d'autonomie en milieu ordinaire.

La trisomie 21 augmente la probabilité de certaines malformations ou complications médicales dont aucune n'est pathognomonique. Ceci justifie un suivi médical systématique et orienté.

Il n'y a pas actuellement de traitement de cette anomalie chromosomique et de ses conséquences cognitives, mais la prise en charge précoce et durant toute la vie par un accompagnement multidisciplinaire médical, éducatif et rééducatif, avec une attitude éducative amenant les personnes à l'autodétermination, permet d'améliorer leurs compétences.

L'espérance de vie est actuellement supérieure à 55ans, limitée par le développement d'une démence de type Alzheimer dans 30 à 40% des cas [4].

Ce travail a pour objectifs :

- D'insister sur l'intérêt du dépistage anténatal.
- De préciser les particularités cliniques et cytogénétiques de la trisomie 21.
- De signaler l'ampleur de la fréquence et de l'impact des pathologies associées.
- De proposer une prise en charge globale et codifiée de la trisomie 21, allant de la naissance à l'âge d'adolescence.

ETUDE THEORIQUE

I. HISTORIQUE

Dans la plupart des pays la trisomie 21 est appelée syndrome de Down (Down syndrome) ce qui est une triple erreur: Historique ; car ce n'est pas Down qui a été le premier à décrire cette affection, mais Esquirol en 1838 et Seguin en 1846 l'ont précédé. Scientifique ; car l'approche raciale proposée par Down était fautive. Et morale ; car le terme de mongolisme a déformé gravement le regard qu'on portera ensuite sur ces patients [5.6].

Cela conduit à s'interroger sur son ancienneté. Trois approches permettent de répondre à cette question : La recherche de sa représentation dans les œuvres d'art les plus anciennes et dans la paléo - ostéologie ainsi que l'étude de l'apparition du chromosome 21 et de sa pathologie dans le cadre de l'évolution. Des sculptures, des figurines évocatrices d'une trisomie 21 ont été observées dans l'antiquité gréco-romaine, dans différentes cultures méso-américaines, ainsi que dans des temples de la civilisation khmère. En Europe, à la Renaissance, elle est représentée par des peintres italiens et flamands sur des tableaux d'inspiration religieuse [5].

Les recherches sur l'origine et la pathologie du chromosome 21 ont montré que la trisomie 21 remontait aux premiers temps de la lignée des primates et pourrait être la conséquence d'une mutation chromosomique datant de plusieurs millions d'années [5]. Par ailleurs on doit la première description de la trisomie 21 à un neurologue français de la pitié Salpêtrière, le « DR JEAN-ETIENNE ESQUIROL » en 1838. Pour Esquirol donc, «ces bons enfants qui se ressemblent entre eux dont certains savent lire et écrire, ont leurs qualités et leurs défauts». Un premier pas vers la réhabilitation de ceux que l'on considérait jusque là, comme « les idiots du village » [6].

En 1866 le Britannique, John Langdon Down (1822-1869) (Fig.1), Nommé médecin-directeur de « Earlwood Asylum for Idiots » à Surrey en 1858. Publie dans « Clinical Lectures And Reports, London Hospital » un article intitulé « Observations

on the Ethnic Classification of Idiots » où il expose la théorie selon laquelle il est possible de classer les idiots selon des caractéristiques ethniques : type éthiopien, type malais et type mongolien. Il donne ainsi une description clinique détaillée de ce qu'il nommera « le mongolisme ». Ainsi peut-on lire sous la plume de Down, qu'« un très grand nombre d'idiots congénitaux sont typiquement mongols. Les yeux sont placés en oblique, le front est plissé transversalement. Les lèvres sont larges et épaisses avec des fissures transversales. La langue est longue, épaisse et râpeuse. Le nez est petit. La peau a une teinte légèrement jaunâtre, déficiente en élasticité donnant l'apparence d'être trop large pour le corps. Il ne peut y avoir aucun doute que ces caractéristiques ethniques sont le résultat d'une dégénérescence ». Dès lors, les spécialistes feront référence au mongolisme sous le nom de Syndrome de Down, « Down's syndrome » en anglais [6].



Figure 1: John Langdon Down (1822–1869) [6].

Au début des années 1950, un généticien, Jérôme Lejeune (1926–1994) (Fig.2) est accueilli dans le service de pédiatrie du Pr Raymond Turpin, à l'hôpital Trousseau de Paris. Ce dernier lui propose de consacrer ses recherches aux causes du mongolisme. Très vite, les deux chercheurs abandonnent l'idée d'une cause infectieuse, et se tournent vers une étiologie génétique [6].

En 1956, le Chinois Joe Hin Tjio et le Suédois Albert Levan découvrent que chaque être humain possède 23 paires de chromosomes. Jérôme Lejeune s'appuie sur cette découverte, et grâce aux techniques de culture cellulaire, il découvre que les enfants victimes du syndrome de Down présentent un troisième chromosome sur la « paire » 21. Nous sommes en 1958, et la trisomie 21 est officiellement née [6].

La publication « princeps » est alors signée Lejeune. Une semaine plus tard un britannique, Lionel Penrose, publie exactement la même chose. Toujours est-il que 1958 marque « un tournant pour ces patients. On peut désormais expliquer la maladie par une anomalie du matériel héréditaire ». Dès lors, la logique fataliste de la trisomie 21 est laissée de côté. Jérôme Lejeune n'a qu'une obsession, guérir la trisomie. Une désillusion qui le hantera jusqu'à sa mort, en 1994 [6].

A la mort de Jérôme Lejeune, une fondation portant son nom fut créée pour poursuivre son combat. Cette fondation finance des programmes de recherche sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique. Au premier rang desquelles bien sûr, la trisomie 21. Elle se décline en un institut (l'Institut Jérôme Lejeune), dédié au soin des malades. Au-delà du suivi médical proprement dit, d'autres spécialistes (psychologues, assistantes sociales....) accompagnent les patients pour faciliter leur insertion, notamment scolaire [6].

A noter que pour la première fois en 2012, la date du 21 mars a été retenue par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme « Journée mondiale de la trisomie 21 ». Elle nous parle en effet des 3 chromosomes de cette fameuse 21^{ème} paire. Laquelle en devenant une triplette est à l'origine de la maladie.

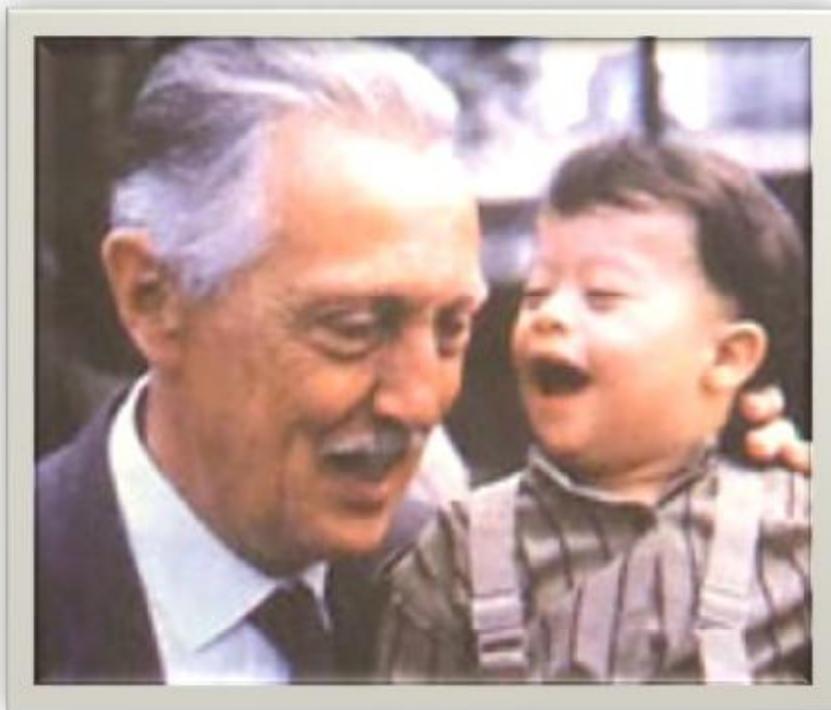


Figure 2 : Jérôme Lejeune (1926-1994) [6].

II.FACTEURS DE RISQUE

Parmi les facteurs de risque de la T21, on distingue [1.2.3.4] :

- L'âge maternel avancé : le risque de trisomie 21 augmente proportionnellement avec l'augmentation de l'âge maternel au-delà de 35 ans. La (Fig.3) représente l'incidence de la T21 à la naissance selon l'âge maternel [4].

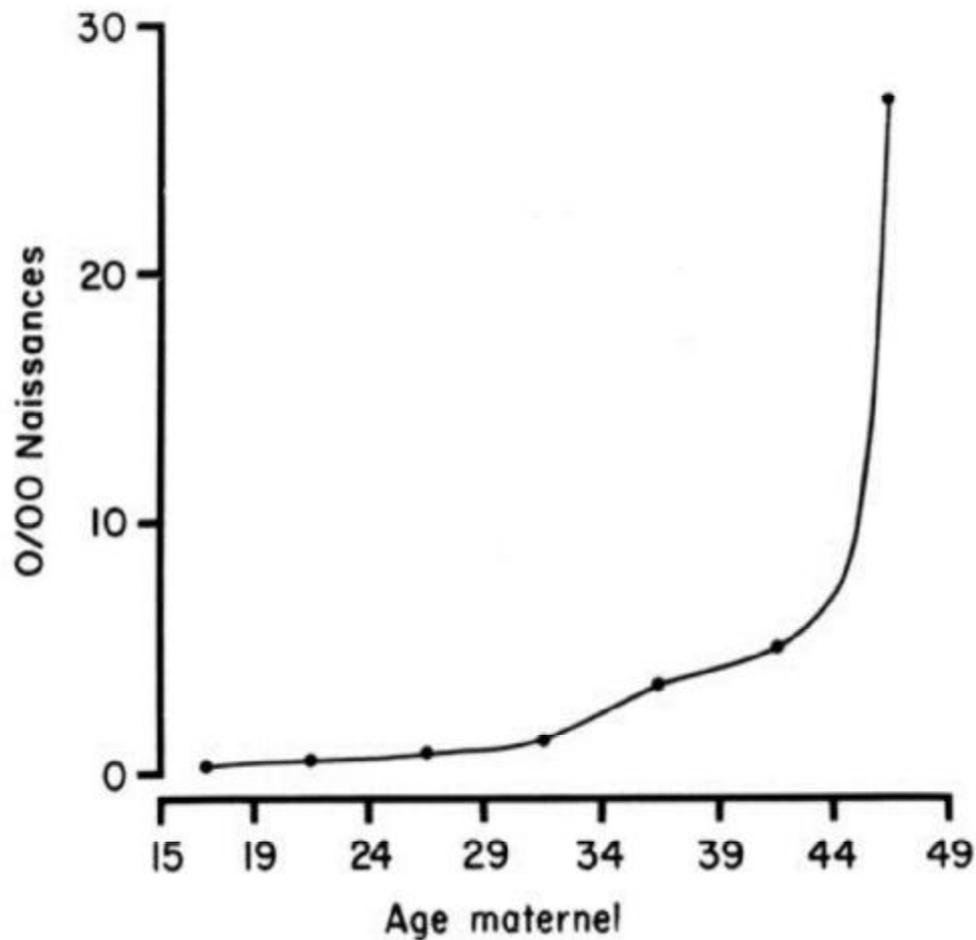


Figure 3 : Incidence de la T21 à la naissance selon l'âge maternel [4].

- Antécédents d'un enfant atteint d'une T21 ou d'une autre aberration chromosomique.
- Parents atteints d'une aberration chromosomique, ou porteurs d'une translocation équilibrée.
- Aucun autre facteur, notamment Les troubles hormonaux, les déficits en vitamines, la prise de toxiques ainsi que les infections virales, n'a été incriminé dans l'étiopathogénie de la T21.

A noter qu'un cas de T21 associée à un syndrome d'alcoolisation fœtal a été rapporté [7]: Il s'agit de Laurine (Fig.4, Fig.5), nouveau- né de sexe féminin, cadette d'une fratrie de trois, née d'une mère normande, âgée de 40 ans, tabagique (30 cigarettes par jour) et consommant de l'alcool avec des prises occasionnelles de plus de cinq verres le week-end durant toute la grossesse, elle-même issue d'une mère présentant un alcoolisme chronique.

Plusieurs publications font état de l'association d'une anomalie chromosomique avec une exposition prénatale à l'alcool. Il est inévitable que cette association existe. Il convient de la rechercher car elle peut modifier l'expression du syndrome génétique ou l'embryo-fœtopathie alcoolique. BINGOL et al. Constatent une plus grande coïncidence de trisomie 21 chez les enfants nés de mère elle-même née de mère alcoolique [7].



Figure 4 : vue de profil de la lèvre supérieure allongée, le nez retroussé et les fentes oculaires étroites [7].



Figure 5 : Face: la lèvre rouge fine, épicanthus, nez petit et sourcils en chaque de clown [7].

III. DEPISTAGE ANTENATAL

Le retard mental observé dans la T21 est le principal élément justifiant une décision d'interruption médicale de grossesse en cas de diagnostic prénatal de cette anomalie chromosomique. La naissance d'un enfant présentant cette aberration chromosomique nécessite une prise en charge lourde pour la famille et la société. Le dépistage anténatal est une question critique, du fait du risque des méthodes utilisées sur la progression de la grossesse [1.2.8].

Ce dépistage repose sur deux volets différents qu'il ne faut absolument pas confondre:

1. Calcul du risque de T21 [1.2.8]

Cette méthode de dépistage repose essentiellement sur l'âge maternel, le dosage des marqueurs sériques, les données de l'échographie obstétricale notamment la mesure de la clarté nucale fœtale. Elle permet un dépistage précoce, dès le premier trimestre de la grossesse avec des moyens non invasifs. Néanmoins, cette méthode a également des inconvénients ; à savoir de nombreux faux positifs et faux négatifs, mais surtout le fait que cela ne procure pas une réponse définitive à la question des parents « est ce que mon enfant est porteur d'une T21 ? ».

1.1. Les marqueurs sériques du risque de T21

Ce sont des substances dosées dans le sang maternel dont la cinétique est différente selon que le fœtus est trisomique²¹ ou pas. Par exemple le dosage de béta-HCG tend à être plus élevé lorsque le fœtus est T21. Mais il n'y a pas de seuil permettant de séparer ce fœtus des autres (il y a un chevauchement des courbes). Il en est de même pour les autres dosages.

- MS du 1er trimestre (entre 11 SA et 13SA+6 jours) : béta-HCG et PAPP-A 3.

- MS du 2ème trimestre (entre 14 SA et 17SA + 6 jours) : béta-HCG et alpha-FP (et éventuellement l'œstriol).

Ces MS ne sont pas valables pour dépister les autres anomalies chromosomiques. Utilisés seuls, les MS dépistent environ 60-66 % des fœtus T21, mais ont beaucoup de faux positifs et font proposer une amniocentèse à une grossesse sur dix à douze avec seulement dans 1% des cas une T21.

1.2. Les signes d'appel échographiques [8.9].

La clarté de la nuque du fœtus : signe échographique majeur, correspond à une petite zone de densité liquidienne entre la peau et les plans profonds musculo-squelettiques, mesurée sur l'échographie du 1er trimestre, sur une coupe de profil (Fig.6). Elle est physiologique et tend à diminuer après le 1er trimestre et à rentrer dans la norme, même chez les fœtus T21. Plus elle est grande (Fig.7), plus il y a un risque que le fœtus ait une pathologie (anomalie chromosomique dont T21 mais aussi syndrome malformatif et éventuellement une infection) [9].



Figure 6 : image échographique de la clarté nucale normale au premier trimestre [9].



Figure 7 : image échographique de la clarté nucale augmentée d'un fœtus suspect d'une T21 [9].

On observe des faux positifs chez des fœtus avec une clarté augmentée, et des faux négatifs avec des fœtus T21 à clarté nucale fine ; là encore il n'y a pas de seuil discriminant.

Des courbes permettent d'obtenir un chiffre d'augmentation (ou de diminution) du risque de T21 selon la mesure de la taille du fœtus et de la clarté nucale. Lorsque cette dernière ne s'accompagne pas d'anomalie chromosomique, il faut surveiller étroitement le développement fœtal à l'échographie car il y a un risque de détecter à la 17^{ème} ou 22^{ème} SA un problème de croissance ou un syndrome malformatif (en particulier une malformation cardiaque). S'il n'y a pas d'anomalie chromosomique et que l'évolution fœtale est favorable, il est très probable que cet enfant rejoigne le pronostic des fœtus chez qui la clarté nucale était fine [9].

Il ne faut pas confondre cette mesure au 1^{er} trimestre avec les augmentations possible au 2^{ème} trimestre : celles-ci permettent bien moins de dépister les T21 et se voient plus dans des contextes malformatifs ou d'anasarque.

L'échographie permet aussi à ce stade de la grossesse de retrouver, dans certains cas, des anomalies cardiaques très évocatrices d'anomalies chromosomiques, en particulier la T21 [8].

L'échographie morphologique du deuxième trimestre permet de dépister principalement des malformations cardiaques dont, en particulier, le canal atrio-ventriculaire (risque de trisomie 21 de 40%), mais toutes les malformations cardiaques peuvent s'observer. Des malformations digestives, notamment la sténose duodénale (risque de trisomie 21 de 30%). La brièveté du fémur peut constituer un signe d'appel avec une diminution du rapport longueur du fémur sur longueur du pied qui est normalement égal à 1. Des anomalies rénales, surtout si elles sont associées à un signe échographique mineur de trisomie 21, doivent être prises en compte. Le retard de croissance intra utérin peut s'observer mais demande à être interprété en fonction

de ses autres causes (vasculaires, familiales, géniques, ...). S'il est idiopathique, il peut être évocateur de trisomie 21 [8.9].

Les signes mineurs de la trisomie 21 sont le plus souvent des anomalies de la face (Hypoplasie des os propres du nez, protrusion de la langue) ou des extrémités (brachymésophalangie ou clinodactylie du 5ème doigt). Enfin, un certain nombre d'enfants trisomiques naissent au terme de grossesses normales sur le plan échographique [8.9].

1.3. En pratique

On parlera de dépistage combiné (mesure nuque T1 + MS T1 et âge maternel) et de dépistage séquentiel (mesure nuque T1 + MS T2 et âge maternel). En effet il a été montré que cette stratégie, tout en maintenant le nombre de fœtus T21 détectés (de l'ordre de 85%), diminuait le taux de faux positifs, passant de 10 à 5% (dépistage combiné du 1^{er} trimestre).

Pour la réalisation de ce dépistage:

- Le médecin qui mesure la clarté nucale à l'échographie du 1^{er} trimestre doit être validé pour cette mesure (plusieurs organismes ou associations ont mis en place cette validation) et être enregistré auprès d'un réseau de périnatalité, afin que le résultat soit pris en compte.
- Le laboratoire qui dose les MS doit également être habilité.
- Enfin, la patiente doit signer un consentement pour le dosage des MS, contresigné par le médecin prescripteur.

Le seuil de positivité a été placé à 1/250 :

- Au-dessus de 1/250 (1/50, 1/100, 1/200...), on considère que le fœtus est à risque accru de T21 et la vérification du caryotype foetal est proposée. Dans ce cas, avec le dépistage combiné ou séquentiel, il y a une probabilité de l'ordre de 3-4 % de trouver une T21 (1/27).

- En dessous de 1/250 (1/300, 1/1000, ...) le risque de T21 est considéré comme faible chez le fœtus, mais il n'est pas nul et des fœtus T21 ne seront pas détectés.

2. Diagnostic de certitude [1.2.8.10]

2.1. Méthodes usuelles

a. Indications

Ce sont celles de l'étude du caryotype fœtal en général et elles ne sont pas, pour la plupart, spécifiques de la trisomie 21. Certaines situations peuvent néanmoins orienter d'emblée le diagnostic:

- L'âge maternel : L'âge retenu en France (35 ans) tient compte du risque individuel de naissance d'un enfant trisomique à cet âge (environ 1%) et du risque iatrogène lié au prélèvement (1 à 2%).
- Le remaniement chromosomique parental : En ce qui concerne la trisomie 21, l'existence d'une translocation robertsonienne entre un chromosome 14 et un chromosome 21 chez l'un des parents est la situation la plus fréquente. Viennent ensuite tous les types de translocations, robertsoniennes ou non, impliquant le 21, puis les translocations impliquant d'autres chromosomes mais pouvant conduire à une trisomie 21 par effet inter-chromosomique; d'une manière générale, tout remaniement chromosomique parental conduit à proposer un diagnostic prénatal.
- Les antécédents d'enfant porteur d'une anomalie chromosomique : Le risque de récurrence d'une anomalie chromosomique, dont la trisomie 21 alors que les caryotypes parentaux sont normaux peut être estimé à 1%. Cette élévation du risque peut être en rapport avec un faible mosaïcisme de trisomie 21 chez l'un des parents mais peut être aussi en rapport avec une

"predisposition" à la production de gamètes déséquilibrés chez certaines personnes. Cette indication n'est donc pas uniquement psychologique.

- Risque accru au dépistage combiné ou séquentiel de la trisomie 21 : Le seuil de positivité a été placé à 1/250, au delà de cette valeur un caryotype fœtal est parfaitement justifié.

b. Modes de prélèvement

- L'amniocentèse (Fig.8): correspond au prélèvement par ponction écho guidée par voie trans-vaginale ou trans-abdominale de liquide amniotique à partir du quel les amniocytes seront récupérés puis mis en culture pendant 3 à 4 semaines pour l'obtention d'un caryotype fœtal. Elle est réalisée entre la 16ème et la 22ème semaine d'aménorrhée. Cette méthode même réalisée dans les meilleurs conditions, comporte un risque de fausse couche de 1%, ce risque est maximal dans les 8 à 10 jours qui suivent l'intervention. Les risques hémorragique et infectieux sont également présents, mais qui peuvent être favorisés par l'état préalable de la maman.

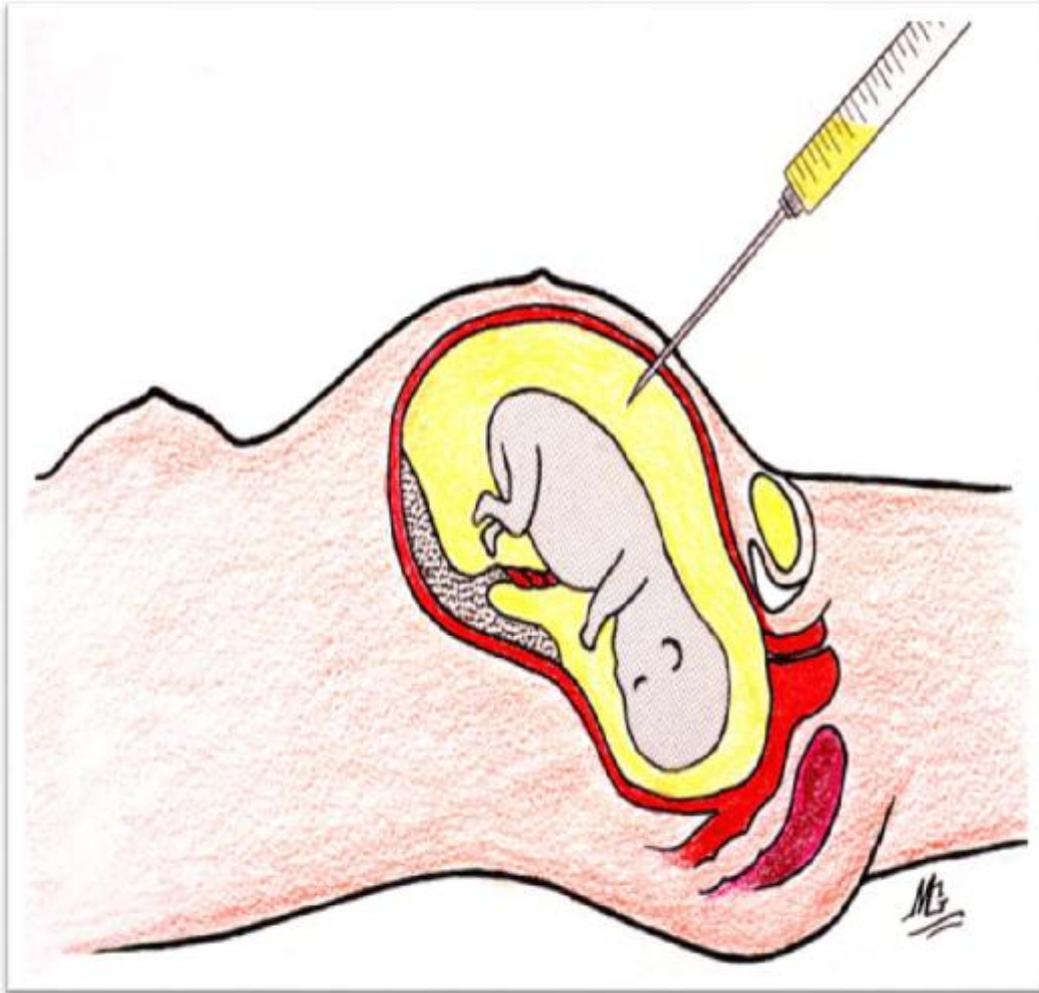


Figure 8 : Technique d'amniocentèse [8].

- La choriocentèse (Fig.9): consiste à prélever par aspiration le tissu trophoblastique du fœtus. On parle également de prélèvement de villosités choriales. Cette dernière constitue un examen très précoce, le prélèvement étant effectué avant la 14ème semaine d'aménorrhée. Néanmoins cet examen présente un risque plus élevé de fausse couche par rapport à l'amniocentèse. Et là aussi les risques infectieux et hémorragique sont toujours présents.

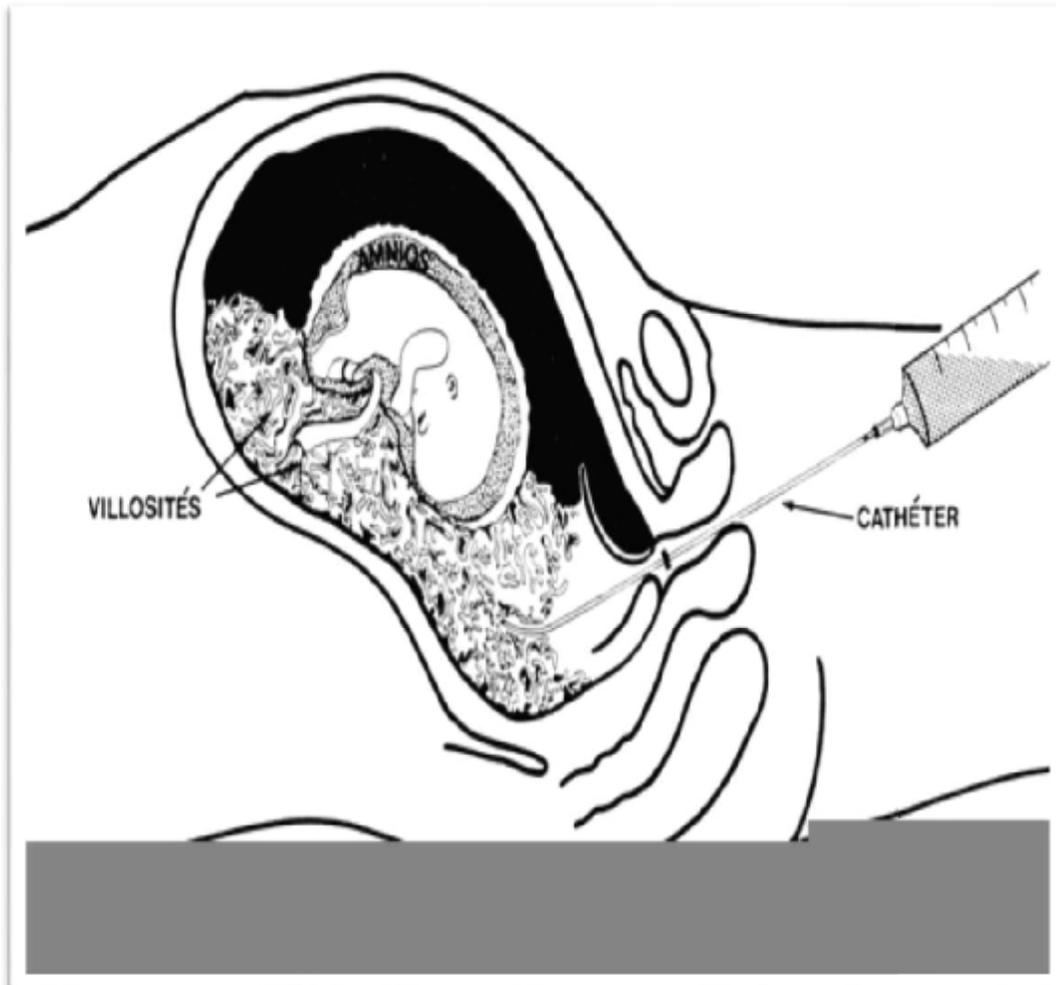


Figure 9 : Technique choriocentèse [8].

- La cordocentèse (Fig.10): consiste à un prélèvement par ponction transabdominale écho guidée de sang fœtal à partir du cordon ombilical. L'intervention se pratique en général au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse. Et là aussi malgré la pratique d'une technique parfaite environ 1 à 3% des cordocentèses se compliquent de fausses couches, de morts fœtales in utero, ou d'accouchements prématurés.

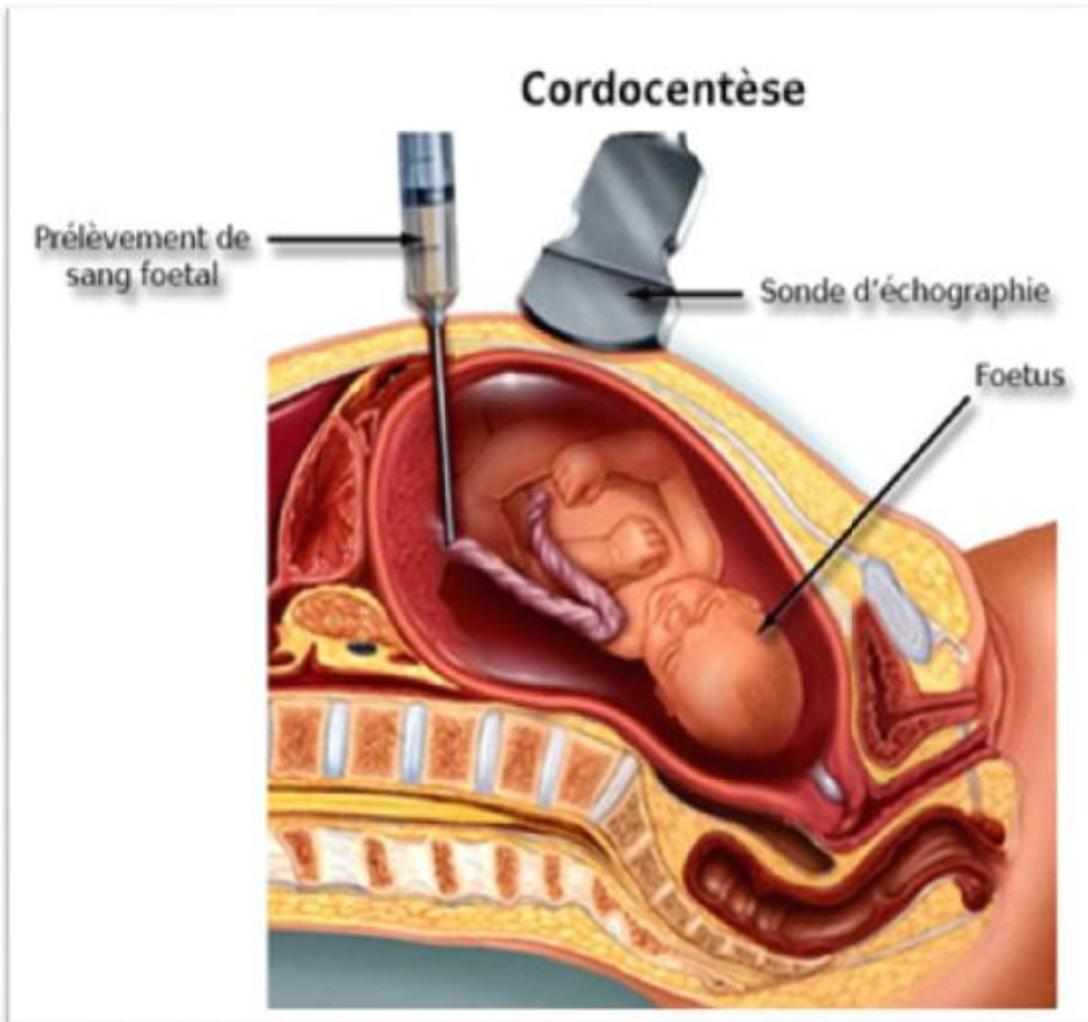


Figure 10 : Schématisation de la cordocentèse [8].

c. Choix du mode de prélèvement

Le choix dépend essentiellement du terme de la grossesse et du risque de T21 calculé, que l'on doit toujours mettre en balance avec le risque de complications.

- ✓ Si le risque d'anomalie chromosomique est élevé, on proposera plutôt un prélèvement de trophoblaste à la 12^{ème} ou 13^{ème} semaine d'aménorrhée afin qu'une éventuelle IMG, puisse être réalisée dans les plus brefs délais.
- ✓ Si le risque chromosomique est faible, le choix entre choriocentèse, amniocentèse et cordocentèse dépendra du désir de la patiente et surtout des habitudes des obstétriciens et des "possibilités" du laboratoire.

d. Techniques

Les techniques de cytogénétique moléculaire utilisant des sondes fluorescentes directement applicables sur les noyaux des cellules amniotiques en interphase (sondes du 21, 18, 13, X et Y) permettent de faire un diagnostic de T21 24 à 48 heures après le prélèvement. Bien que les résultats pathologiques doivent toujours être confirmés par le caryotype après culture cellulaire, cette technique apporte des renseignements précieux en cas de signes d'appel échographiques tardifs et de menace d'accouchement prématuré. Si la spécificité des sondes est excellente, elles ne diagnostiquent toutefois que les anomalies du nombre des chromosomes auxquelles elles correspondent.

2.2. L'innovation [10]

Il est vrai que les méthodes de diagnostic prénatal usuelles se sont améliorées permettant ainsi un diagnostic de certitude de T21, sauf que le risque de perte fœtale pose toujours problème lors de l'exécution de telles méthodes invasives même réalisées dans les meilleures conditions.

La mesure de l'ADN fœtale libre circulante dans le plasma maternel permettra de poser le diagnostic tout en minimisant le risque de perte fœtale. Cette méthode a

été introduite en 2011, plusieurs grandes études portées sur des populations sélectionnées de femmes à haut risque qui ont été échantillonnées avant le test invasif ont confirmé la forte sensibilité et la spécificité des tests cfDNA pour la détection de la trisomie 21 , avec un taux de détection de plus de 99 % et un taux de faux positifs aussi bas que 0,1 %.

Une large étude prospective multicentrique réalisée en 2012/2013 sur un large échantillon de femmes qui se sont présentés pour un dépistage anténatal du premier trimestre de routine indépendamment de l'âge ou du risque de survenue de trisomie 21, a objectivé une meilleur sensibilité et spécificité des tests de cfDNA par rapport aux méthodes traditionnelles. Le taux de détection des tests de cfDNA était de 100% vs 76.9% pour les méthodes usuelles et le taux de faux positifs de 0,06 % vs 5.4%.

Avant que ces tests de cfDNA puissent être largement mis en œuvre pour le dépistage prénatal de Trisomie 21, d'autres études doivent être portés sur la méthode de réalisation ainsi que le coût de ces tests.

VI. ETUDE GENETIQUE

1. Le caryotype humain [11]

1.1. Définition

Le caryotype est une technique qui permet l'étude des chromosomes d'un individu, et de mettre en évidence les remaniements chromosomiques équilibrés ou non. Cette technique permet d'obtenir une image, en microscopie optique des chromosomes d'une cellule au cours de la métaphase ou de la pro métaphase de la mitose.

1.2. Technique

- Recueil et culture des cellules : tout prélèvement de cellules en division in vitro permet l'établissement d'un caryotype.

➤ En post natal :

Deux types de cellules peuvent être utilisés:

- Les lymphocytes T sont les plus utilisés, obtenus à partir d'un prélèvement de sang veineux périphérique recueilli stérilement sur un tube hépariné. La culture de ces cellules se fait dans un milieu riche en lectine à fort pouvoir mitogène pendant une durée de 48 à 72h.
- Les fibroblastes de la peau sont également couramment utilisés. Ils sont obtenus à partir d'un fragment tissulaire, recueilli dans un milieu de culture stérile additionné d'antibiotiques. Ces cellules demandent une durée moyenne de culture de trois semaines.

➤ En prénatal :

Trois principales cellules sont utilisées : Les amniocytes obtenus par amniocentèse, les cellules trophoblastiques obtenues par prélèvement de villosités choriales ainsi que les lymphocytes fœtaux. La durée de culture est variable selon le type de cellules, par exemple la culture d'amniocytes dure 6 à 10 jrs en moyenne.

- Blocage des cellules mitotique en métaphase: Pour cela on utilise la colchicine, produit dérivé de colchique, substance qui empêche la polymérisation de la tubuline et donc la formation de fuseau mitotique. Donc la mitose est bloquée au stade de métaphase.
 - Le choc hypotonique et libération des chromosomes: Cette étape est indispensable pour avoir un étalement correct. On entraîne un gonflement des cellules par différence de pression osmotique, les membranes cellulaires cytoplasmiques et nucléaires sont alors fragilisées. Les constituants cellulaires sont ensuite fixés grâce à un fixateur, par exemple un mélange acide acétique méthanol. Les cellules sont alors prêtes à être étalées. On laisse tomber quelques gouttes de cette préparation sur une lame de verre. Le fait de faire tomber la suspension cellulaire fait éclater les membranes fragilisées, libérant ainsi les chromosomes qui restent toutefois groupés.
 - Observation des lames en microscopie optique: Permet d'identifier et de classer les chromosomes. Plusieurs techniques peuvent être utilisées.
- La technique classique par une simple coloration giemsa qui permet de compter et de classer les chromosomes en fonction de leur taille et de leur indice centromérique.

- Les techniques spécifiques : Quelques colorations notamment, les bandes C, les bandes Q, l'imprégnation argentique et l'observation en fluorescence, sont spécifiques de segments chromosomiques précis.
- Les techniques de haute résolution: L'étude de cellules en pro métaphase par synchronisation des cultures associées à l'incorporation d'analogues de bases qui modifient les propriétés tinctoriales des bandes chromosomiques, permet d'améliorer la résolution du caryotype et d'observer des remaniement chromosomiques plus fins, mais l'interprétation est délicate et plus efficace si elle est focalisée.

1.3. Description du caryotype humain normal

Le caryotype humain comporte 46 chromosomes, soit 22 paires d'autosomes et une paire de gonosomes: En général, deux chromosomes X dans le sexe féminin ; un X et un Y dans le sexe masculin.

Le caryotype normal, s'écrit : 46, XX ou 46, XY.

Les chromosomes sont classés en fonction de leur taille décroissante et leur indice centromérique.

Dans une nomenclature internationale, chaque bras chromosomiques est divisé, selon la taille, en une a quatre régions ; chaque région en bandes numérotées du centromère au télomère. Par exemple la dénomination 6p12 désigne la deuxième bande de la région 1 du bras court du chromosome 6.

2. Mécanisme de la T21 [3. 12]

Le syndrome de DOWN correspond à la présence du chromosome 21 en totalité ou en partie en triple exemplaire (Fig.11).



Figure 11. Caryotype d'un sujet trisomique 21 [3].

2.1. La T21 libre (95% des cas)

Correspond à la présence d'un chromosome 21 entier surnuméraire.

Dans ce cas le caryotype est comme suit : 47, XY, +21 ou 47, XX, +21.

Peut être homogène (l'aberration chromosomique est présente dans l'ensemble des cellules du corps) représente 98% des trisomies 21 libres, ou en mosaïque dans 2% des cas.

2.2. La T21 par translocation (5% des cas)

- La translocation robertsonienne (95% des cas) :

Il s'agit dans 60% des cas d'une translocation entre le chromosome 21 et l'un des grands chromosomes acrocentriques (les chromosomes 13, 14, 15). Deux fois sur trois il s'agit d'une translocation (14 ; 21). Une fois sur deux il s'agit d'une translocation de novo.

Exemple de caryotype : 46, XY, der (14 ; 21) (q10 ; q10), +21.

Dans 40% des cas il s'agit d'une translocation entre le chromosome 21 les petits chromosomes acrocentriques (les chromosomes 21, 22). Dans 80% des cas il s'agit d'une translocation (21 ; 21). Dans 95% des cas il s'agit d'une translocation de novo.

Exemple de caryotype : 46, XY, der(21) (21 ; 21) (q10 ; q10), +21.

- Exceptionnellement : c'est une trisomie 21 partielle résultant de la mal ségrégation d'une translocation réciproque présente chez un des parents et impliquant le chromosome 21 ou d'une aneusomie de recombinaison d'une inversion du 21 présente chez un des parents.

3. Conseil génétique [12]

3.1. En prénatale

Une situation fréquente est représentée par les couples inquiets car il existe dans leur famille un ou plusieurs sujets atteints de T21 (collatéraux, cousins, ...). Comme il est souvent difficile de connaître le caryotype exact du sujet atteint, la meilleure solution est de réaliser le caryotype du parent concerné pour apprécier au mieux le risque pour la grossesse en cours. Un résultat normal (situation la plus fréquente) suffit généralement à rassurer le couple.

Il est nécessaire, avant un diagnostic prénatal, d'informer le couple sur les risques du prélèvement, sur la nature des anomalies recherchées et sur les limites de l'examen chromosomique (pas de recherche de microdélétions). Il faut également apporter au couple des informations sur l'IMG qui est le corollaire de la découverte d'une anomalie chromosomique conduisant à une pathologie d'une particulière gravité (comme la trisomie 21 par exemple). Enfin, il faut les informer de la possibilité de mettre en évidence des anomalies chromosomiques ne conduisant pas obligatoirement à une IMG (anomalies des chromosomes sexuels).

3.2. En postnatal

Le plus souvent la trisomie 21 est libre et homogène (d'origine accidentelle) et les caryotypes des parents (qui doivent toujours être réalisés) sont normaux. Le risque de récurrence d'une anomalie chromosomique (trisomie 21 ou autre trisomie) est de 1% environ en tenant compte aussi de l'âge maternel. Un diagnostic prénatal peut être proposé au couple pour une grossesse ultérieure.

En cas de trisomie 21 par translocation, la réalisation de caryotypes chez les parents est impérative afin de déterminer le caractère de novo (risque de récurrence non augmenté) ou hérité de la translocation. Dans ce dernier cas, une information précise et claire doit être donnée aux parents concernant l'anomalie parentale et le

mécanisme par lequel elle peut conduire à la survenue d'une trisomie 21. Un diagnostic prénatal, de préférence précoce pour les translocations à risque élevé, doit être proposé au couple. Dans le cas, d'une translocation 21/21 chez l'un des parents (anomalie rare) il faut expliquer au couple que le risque de récurrence de trisomie 21 est de 100% et envisager avec eux les possibilités de don de gamètes ou d'adoption. Enfin, si l'un des membres du couple est porteur d'une translocation, il faut lui expliquer l'importance de poursuivre l'enquête chromosomique dans sa famille (caryotypes chez ses parents d'abord ou, à défaut, chez ses collatéraux) afin de déterminer les sujets à risque. Cette enquête doit se faire dans le respect de l'éthique et de la confidentialité: seul le sujet porteur de la translocation peut (s'il le désire) diffuser l'information à sa famille.

V.ETUDE CLINIQUE

1.Morphotype du sujet trisomique 21 [1. 2. 3. 13]

Il est impératif de poser le diagnostique du Down syndrome le plus précocement possible voir même avant de délivrer le nouveau né aux parents.

Le diagnostique Peut être délicat chez le nouveau né, le prématuré ou encore chez les enfants d'origine africaine ou asiatique. Une hypotonie marquée, doit faire suspecter le diagnostique et inciter le médecin à rechercher d'autres critères notamment morphologiques en faveur d'une trisomie 21.

Chez le nourrisson et le grand enfant, la dysmorphie devient de plus en plus évidente. Elle est caractérisée par :

- Tête et cou :
 - Une brachycéphalie avec un occiput plat.
 - Une nuque courte, large et plate avec excès de peau : élément de grande valeur diagnostique chez le nouveau né.
 - Un Visage rond et plat.
 - Un Epicanthus avec fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, réalisant un faux aspect d'hypertélorisme.
 - Une Racine du nez plate avec un nez court et des orifices narinaux ouverts vers l'avant.
 - Des oreilles petites et rondes, marquées par un repli du bord supérieur avec un lobule petit et adhérent et une racine de l'hélix qui traverse complètement la conque.
 - Une petite bouche avec des lèvres épaisses et fendillées.
 - Une grosse langue, protruse et siège d'une glossite exfoliative.



Figure12 : Image montrant l'épicanthus, la racine du nez plate et les orifices narinaires ouverts vers l'avant [3].

- Tronc :
 - Un abdomen large et proéminent, avec un diastasis des muscles droit et hernie ombilicale.
 - Un petit bassin.
- Membres :
 - Une main trapue, courte et large avec des aspects inhabituels des dermatoglyphes notamment le pli palmaire transverse unique uni ou bilatéral, le tri radius axial en T, la boucle cubitale hypothénarienne, les boucles digitales nombreuses.
 - Des doigts courts (brachydactylie) et inclinés (clinodactylie), surtout le 4^{ème} et 5^{ème} doigt.
 - Un pied large, petit, plat et plissé, orteils petits et court, avec les deux premiers qui sont très espacés, cheville en pronation.



Figure 13 : Plis palmaire unique avec brachydactylie du cinquième doigt [3].



Figure 14 : Pied court large et plissé avec élargissement de l'espace entre les deux premiers orteils [3].

Le tableau suivant (tableau.1) illustre les critères diagnostic de HALL de la T21 chez le nouveau-né par ordre de fréquence :

Tableau 1 : les critères diagnostic de HALL pour le Down Syndrome [2].

Aspect phénotypique	Fréquence
Visage plat	90%
Reflex de moro faible	85%
Hypotonie	80%
Laxité ligamentaire	80%
Excès de peau sur la nuque	80%
Epicanthus	80%
Anomalies auriculaires	70%
Dysplasie du pelvis	70%
Brachymésophalangie du 5 doigts	60%
Pli palmaire unique	45%

2. Evolution et complications

2.1. Croissance et développement psychomoteur [1. 2. 3. 14. 15. 16. 17. 18]

Le retard de croissance est un signe cardinal de la trisomie 21. Ce pendant la différence de taille entre les enfants de sexe masculin et sexe féminin atteints de Down syndrome est identique à celle existant entre les enfants non atteints de cette pathologie. Ce retard commence bien avant la naissance, il y a fréquemment un petit retard de croissance intra utérin modéré, n'appelant pas forcément l'attention en fin de grossesse. Entre 6 mois et 3 ans, le ralentissement de la vitesse de croissance est plus marqué, d'autant plus que l'hypotonie et les difficultés de nutrition aggravent la situation. Associé au RC, il existe également un retard des acquisitions motrices durant cette période. Ensuite la croissance se poursuit généralement entre -2 et -3 déviations standards, avec une taille finale de 160 cm chez l'homme et 145 cm chez la femme.

Comme l'évaluation de la croissance est un élément crucial dans l'évaluation de l'état de santé de l'enfant normal, elle représente un outil primordial dans le dépistage des pathologies associées chez l'enfant trisomique, notamment l'hypothyroïdie et la maladie cœliaque. Sachant que l'enfant atteint de trisomie 21 présente à l'état normal, un RC par rapport à l'enfant non atteint de cette pathologie, l'évaluation de sa taille par les courbes de croissance habituelles risque de faire passer le clinicien à coté des pathologies précédemment mentionnées d'où l'intérêt d'établissement de courbes de croissance spécialement dédiés aux enfants présentant un syndrome de Down.

Actuellement les courbes de croissances spécifiques aux enfants atteints de la trisomie 21 existantes sont celles établies aux états unis, Chili et Allemagne. Les courbes américaines étant les plus utilisées au monde.

Des études réalisées en suède, Angleterre et en république Irlandaise ont objectivé que les enfants Européens atteints de trisomie 21 ont une plus grande taille par rapport aux enfants américains présentant la même pathologie. D'où l'intérêt d'établissement de courbes de croissances de la trisomie 21 spécifiques à chaque population [16. 17]. L'obésité est également un paramètre à craindre chez l'enfant avec un Down syndrome [18]. La petite taille et le métabolisme ralenti font que le risque de surpoids est significativement augmenté par rapport aux enfants non trisomiques. Dans ce cas, et en l'absence d'une cause médicale, la prévention reste la règle, notamment une bonne hygiène de vie, un régime alimentaire bien conduit avec l'activité physique adéquate et le support psychique [1].

Les figures ci-dessous représentent les courbes de poids et de tailles des enfants trisomiques de la naissance à l'adolescence, avec une distribution selon l'âge le sexe [16].

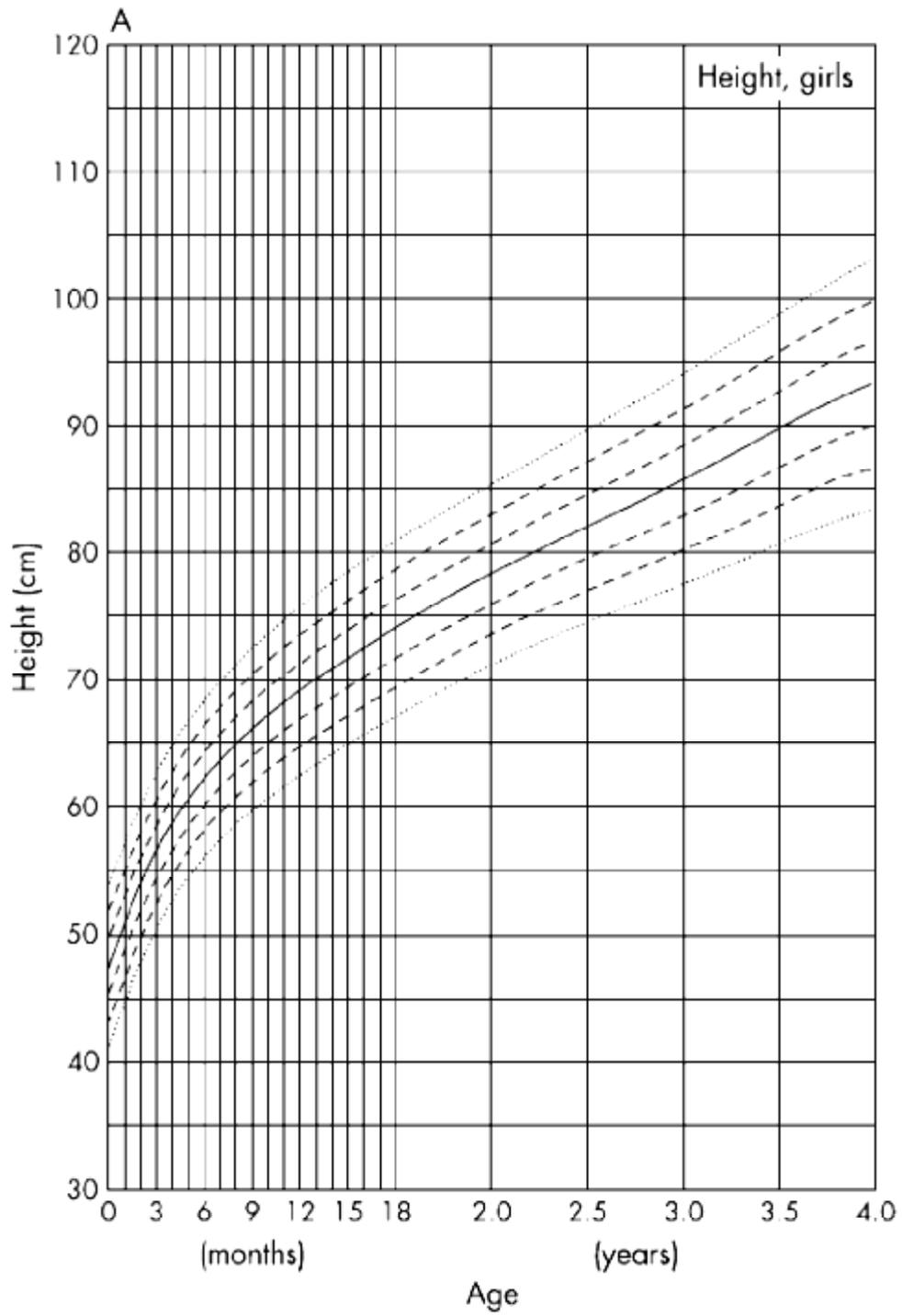


Figure 15 : Courbe de taille des filles T21 de 0 âge à 4 ans [16].

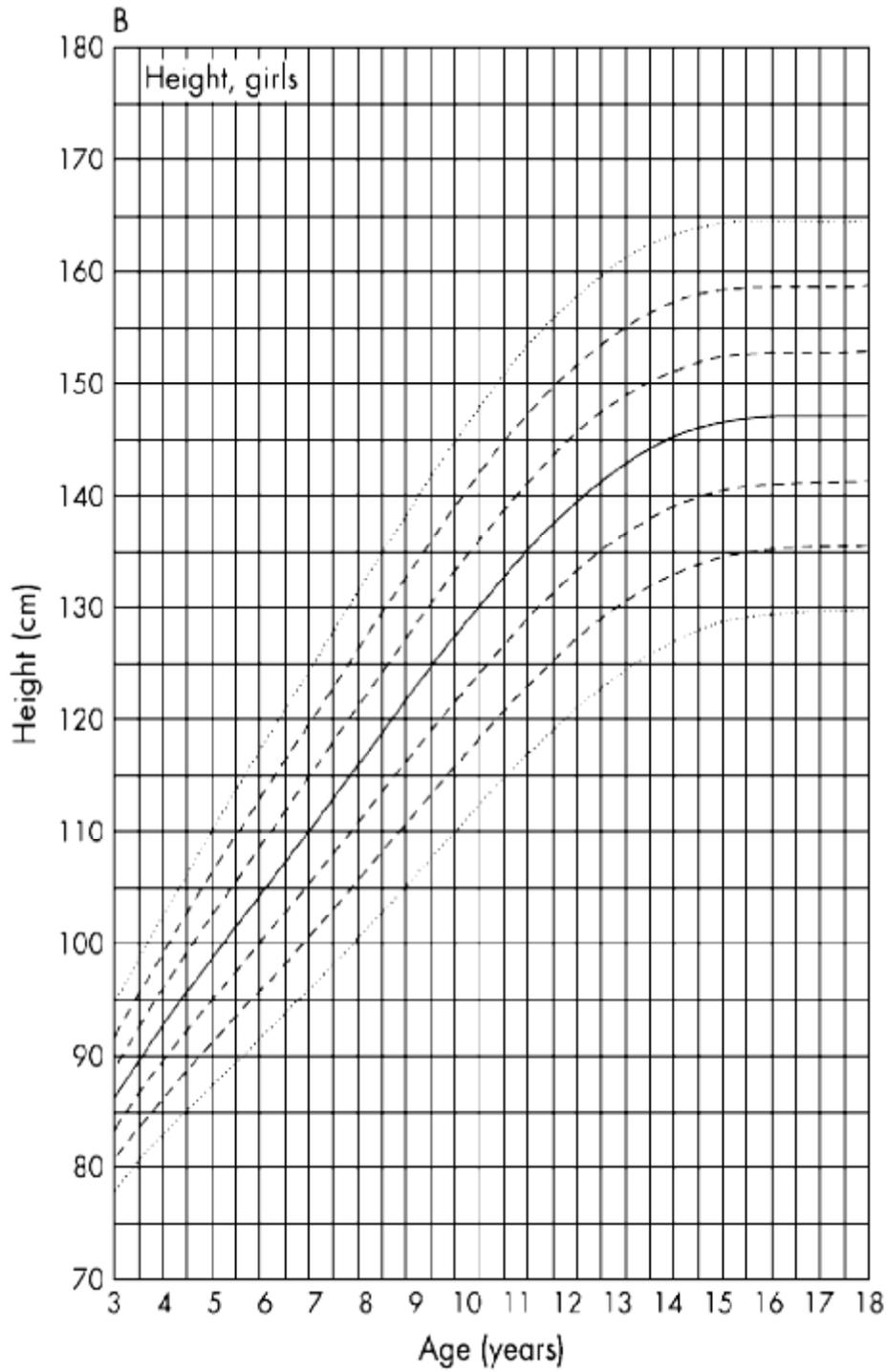


Figure 16 : Courbe de taille des filles T21 de 3 à 18 ans [16].

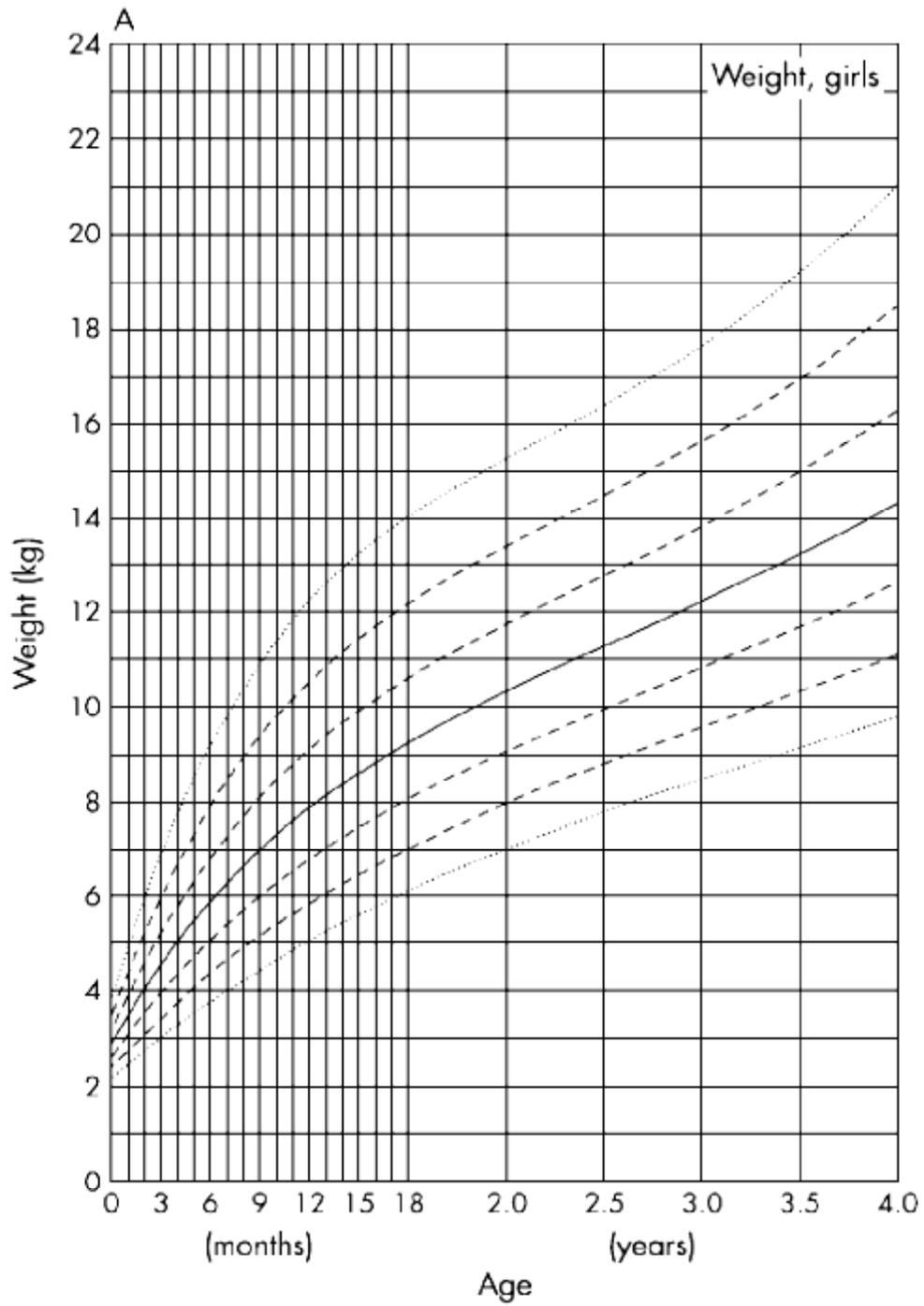


Figure 17 : Courbe de poids chez les filles T21 de 0 âge à 4 ans [16].

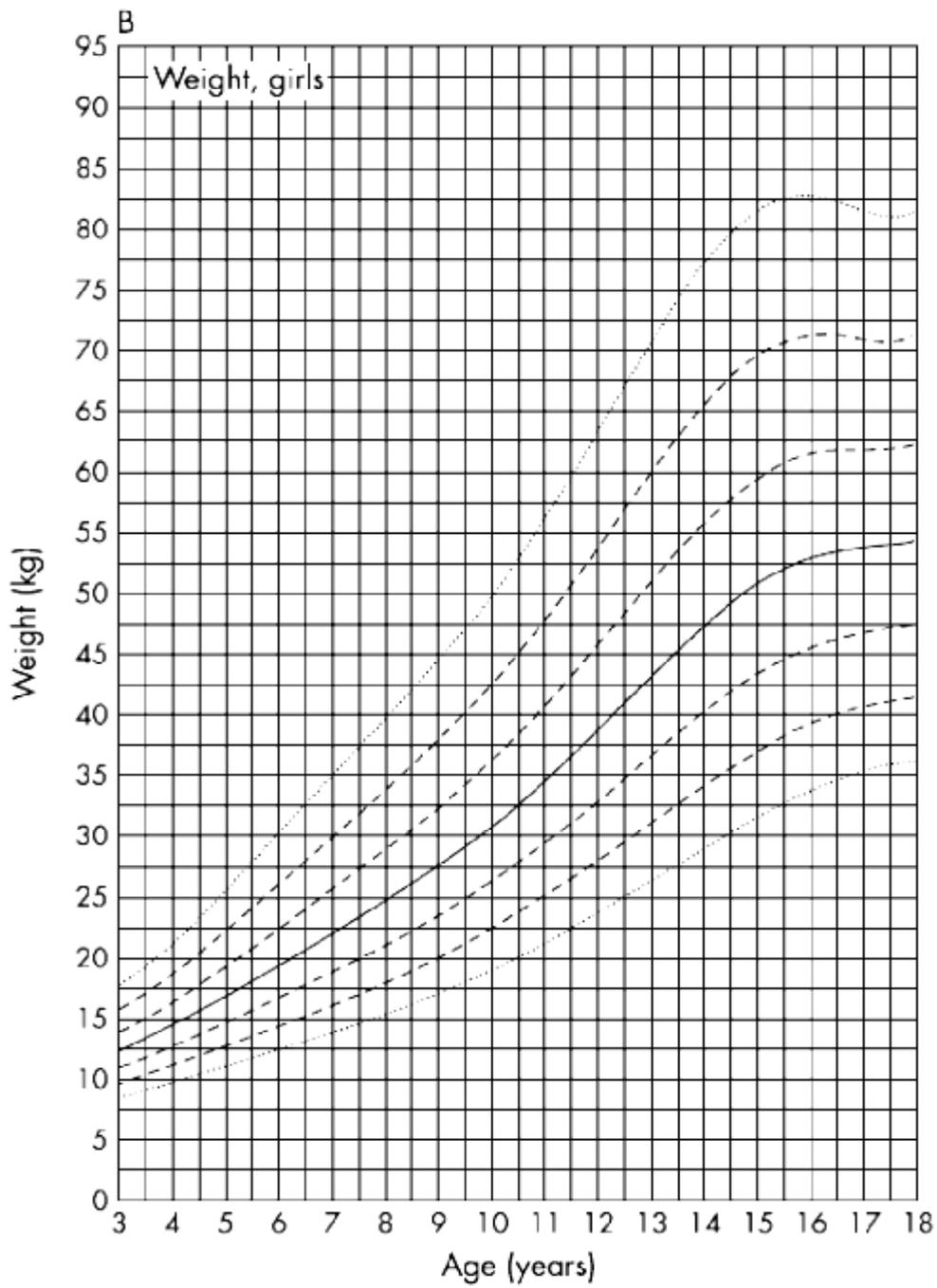


Figure 18 : Courbe de poids chez les filles T21 de 3 à 18 ans [16].

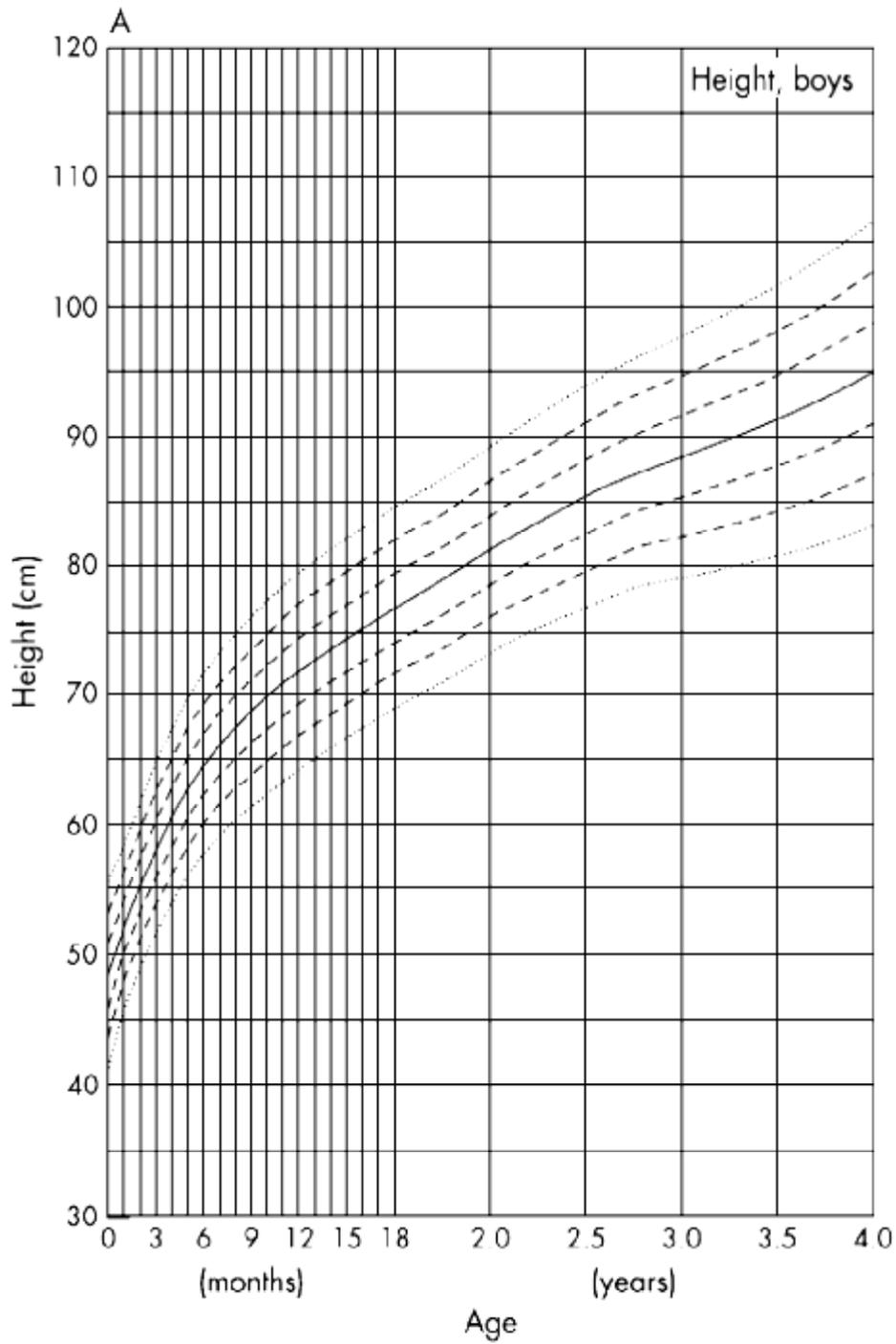


Figure 19 : Courbe de taille des garçons T21 de 0 âge à 4 ans [16].

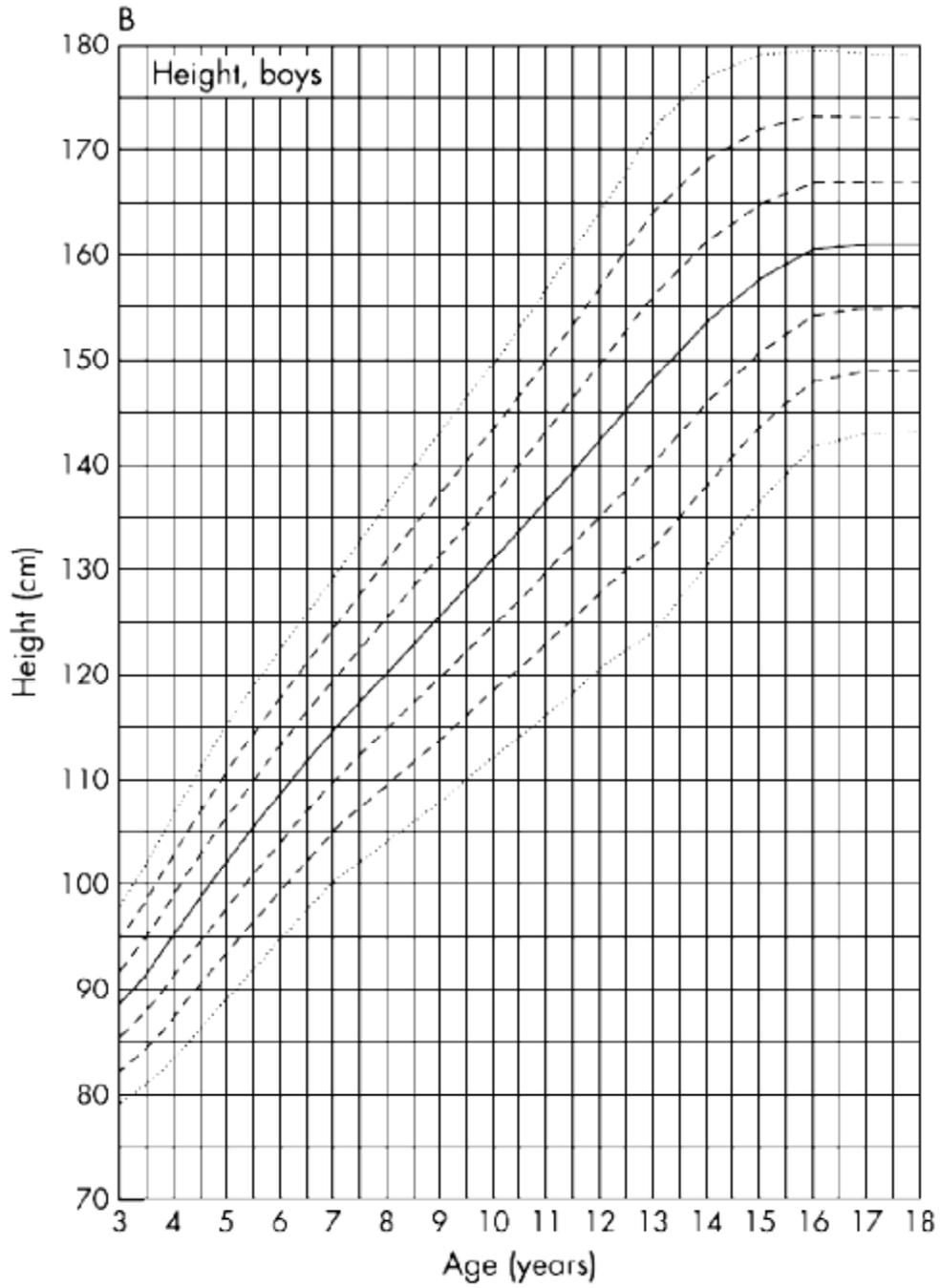


Figure 20 : Courbe de taille des garçons T21 de 3 à 18 ans [16].

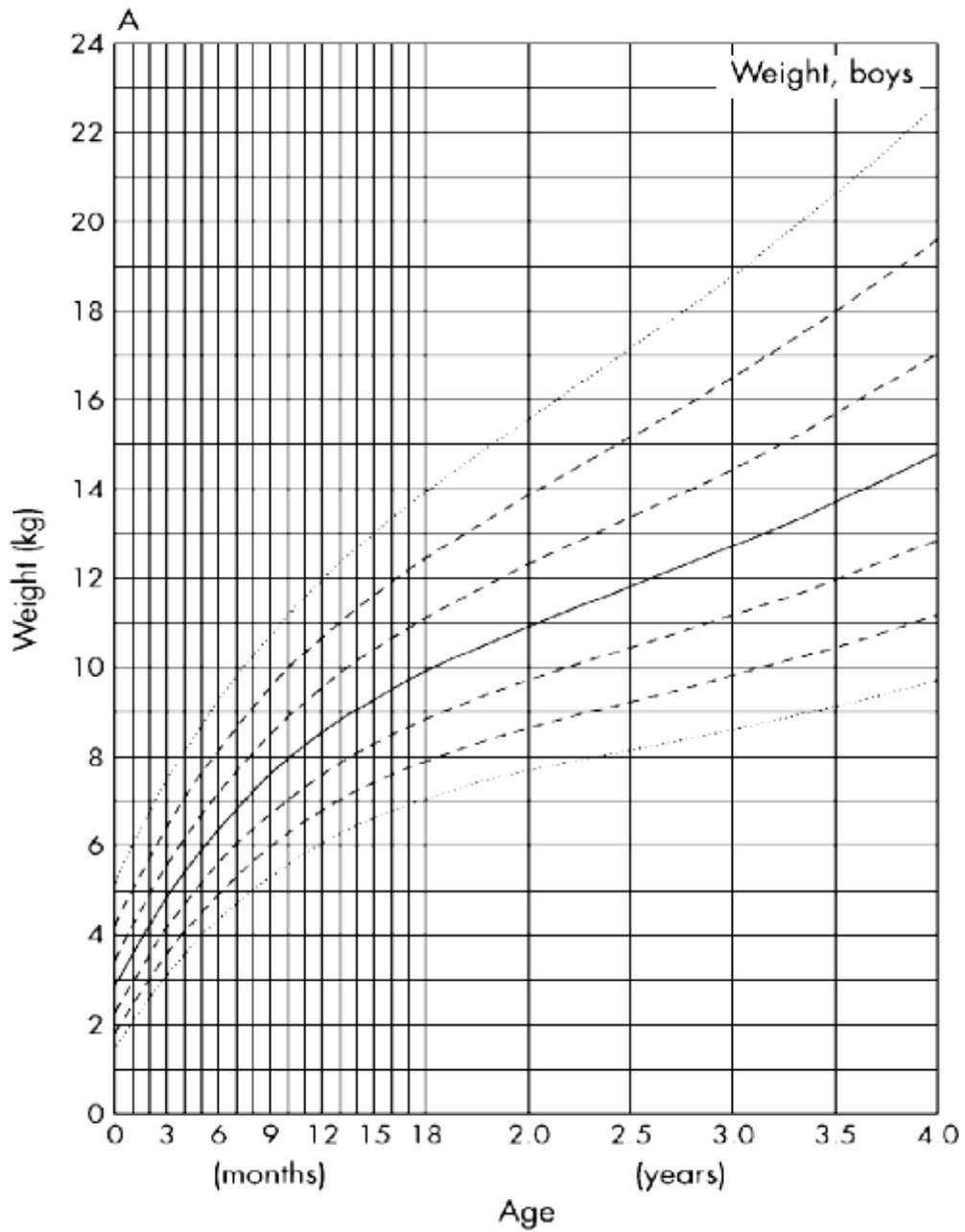


Figure 21 : Courbe de poids des garçons de T21 de 0 âge à 4 ans [16].

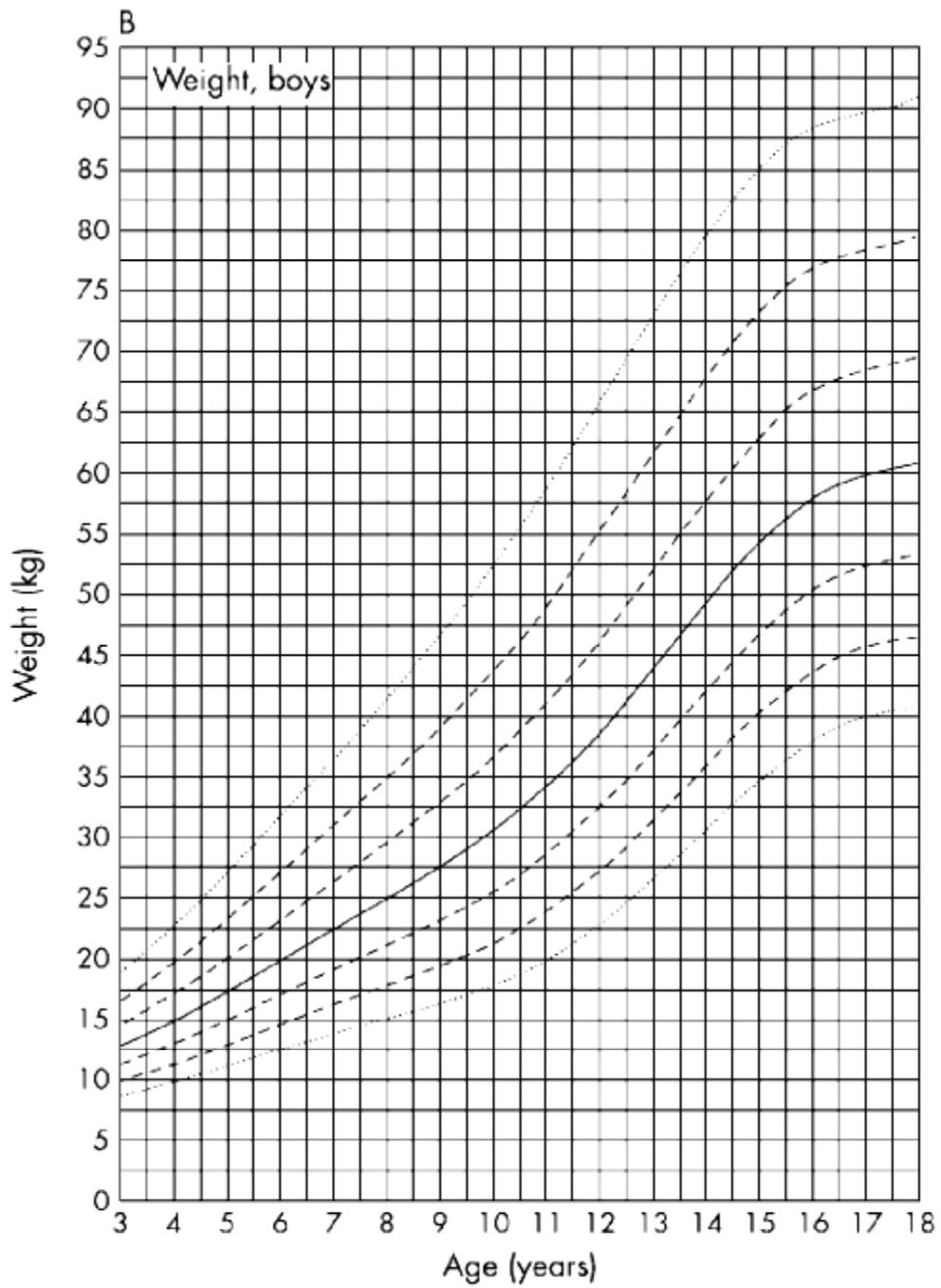


Figure 22 : Courbe de poids des garçons T21 de 3 à 18 ans [16].

La puberté tend à survenir à la période habituelle ou un peu plus tôt. Par ailleurs la ménopause tend à être avancée [1. 2].

Les capacités intellectuelles d'un individu résultent de l'interaction entre les dispositions innées et les expériences personnelles ainsi que les apprentissages faits tout au long de l'existence. De ce fait, le retard mental est variable d'un individu à l'autre selon la qualité de prise en charge ainsi que l'existence ou non de pathologies aggravant ce retard notamment l'hypothyroïdie. Dans la trisomie 21, Il est généralement léger à modérer [1. 2].

La distribution du QI chez ces personnes est gaussienne, il y a donc de rares cas de retard limite ou presque absent et à l'inverse des retards sévères. Ces personnes porteuses d'une trisomie 21, sont plus fonctionnelles que des personnes avec le même QI atteint d'un retard mental d'autre origine. On estime que la moitié des personnes porteuses d'une trisomie 21 sont capables d'accéder à la lecture et à l'écriture et à une assez bonne autonomie [1. 2].

2.2. Les manifestations cardiovasculaires [1. 2. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26]

Le Down Syndrome s'associe dans la moitié des cas à une atteinte cardiovasculaire. Les nouveau-nés trisomiques 21 présentent un risque significativement élevé d'avoir une cardiopathie congénitale. 50% de ces cardiopathies sont représentées par le canal atrio-ventriculaire complet, viennent ensuite les communications inter ventriculaires (CIV), les communications inter auriculaires (CIA), les tétralologies de Fallot, les coarctations de l'aorte et les canaux artériels persistants.

Dans une étude axée sur une population de 227 parmi 243 nouveau nés vivants porteurs d'une trisomie 21, réalisée par « Atlanta down syndrome Project », l'évaluation cardiaque a objectivé que 44% des sujets présentaient une malformation cardiaque. Le tableau suivant (Tableau.2) résume les résultats de l'étude en précisant le type et la fréquence des différentes malformations cardiaques observées chez ces nouveau- nés [2] :

tableau2 : Les différents types de malformations cardiaques congénitales observées chez les trisomiques 21 [2].

Cardiopathie congénitale	Fréquence
Canal atrio-ventriculaire avec ou sans autres anomalies associées	45%
CIV avec ou sans autres anomalies associées	35%
CIV isolée	8%
Canal artériel persistant	7%
Tétralogie de Fallot	4%
Autres anomalies vasculaires	1%

Un cas de trisomie 21 associé à une malformation d'Ebstein a été rapporté chez un nouveau né de sexe masculin aux états unis [19]. Cette cardiopathie congénitale rare est caractérisée par un défaut de la formation de la valve tricuspide responsable d'une modification de l'anatomie fonctionnelle du cœur droit. Elle est souvent associée à d'autres malformations cardiaques. Il n'ya pas de cause déterminée à cette pathologies. Classiquement cette anomalie n'est pas connue être associée a des anomalies chromosomiques.

L'évolution classique des cardiopathies congénitales observées se fait vers la chute des résistances vasculaires pulmonaires et donc le développement d'une hypertension artérielle pulmonaire, se compliquant plus tard d'une insuffisance cardiaque congestive [20]. A noter que l'enfant porteur d'une trisomie 21 présente un risque élevé d'hypertension artérielle pulmonaire même en absence de cardiopathie congénitale [21].

L'amélioration de la prise en charge chirurgicale de ces cardiopathies congénitales depuis une quinzaine d'années a considérablement augmenté l'espérance et la qualité de vie des personnes trisomiques. En effet une correction chirurgicale précoce de ces malformations, notamment entre l'âge de 3 et 4 mois permet de réduire significativement le risque d'hypertension artérielle pulmonaire et de ses complications, avec un risque post opératoire comparable à celui de la population eusomique [22. 23. 24].

A un âge un peu plus avancé et notamment à la période d'adolescence l'atteinte valvulaire est également fréquente, à savoir que 50% de ces adolescents présentent un prolapsus mitral, et 15% une insuffisance aortique. D'où l'existence d'un risque élevé d'endocardite infectieuse, pouvant nécessiter l'instauration d'une antibiothérapie prophylactique bien réfléchi, chose qui nécessite une bonne connaissance des recommandations internationales de prise en charge du trisomique 21 [25. 26].

2.3. Les manifestations gastro-intestinales [1. 2. 27. 28. 29. 30. 31.32. 33. 34]

a. Malformations du tractus digestif

Présentes dans 5% des cas et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Par ordre décroissant de fréquence on distingue l'atrésie duodénale, pancréas annulaire, imperforation anale, atrésie de l'œsophage avec fistule œso-bronchique et le mégacôlon congénital [1. 2. 27].

Par ailleurs les nourrissons et les enfants trisomiques 21 sont plus susceptibles d'avoir des difficultés alimentaires, cela résulte d'une association de plusieurs facteurs notamment l'hypotonie, la macroglossie, la microstomie. Ces difficultés alimentaires prédisposent encore plus ces enfants à avoir des problèmes de motricité du tube digestif et aggravent le retard de croissance déjà existant chez eux [1.2].

b. La constipation chronique

C'est une affection qui touche 30 à 50% de la population trisomique 21, néanmoins elle peut révéler d'autres pathologies associées et graves, notamment la maladie Cœliaque et l'hypothyroïdie [1.2].

c. Le reflux gastro- œsophagien

Il est extrêmement fréquent surtout chez le nouveau né et le nourrisson du fait de l'existence d'une hypotonie. Il peut se manifester par des vomissements, un refus de téter, stagnation du poids voir même une irritabilité ou des réveils nocturnes. Le RGO peut être corrigé avec la croissance mais le plus souvent nécessite un traitement médical semblable à celui prescrit pour les enfants eusomiques [1.2].

d. La maladie cœliaque

La prévalence de cette pathologie chez ces enfants est de 5 à 15%. Il s'agit d'une pathologie auto immune liée à une intolérance au gluten [1. 2. 28]. Le plus souvent la maladie cœliaque est latente et asymptomatique ou se manifeste par des signes vagues notamment une constipation ou une dyspepsie voir une douleur abdominale mal localisée, de ce fait cette pathologie est sous diagnostiquée, vue que ces symptômes sont le plus souvent mis sur le compte de l'anomalie génétique sous jacente. Lorsqu'elle est bruyante, elle se manifeste essentiellement par des signes de malabsorption digestive, à savoir des diarrhées chroniques avec stéatorrhée, perte de poids, anémie carencielle, déficit en vitamines et en protides [1. 2. 28. 29. 30. 31].

En conclusion, la clinique a une valeur prédictive faible en ce propos, et vue l'importance de poser un diagnostic précoce afin d'améliorer la qualité de vie de ces enfants ainsi que d'éviter les conséquences et les complications de la malnutrition, une stratégie de dépistage s'avère nécessaire [1. 2. 32].

En 2005 Cszmadia a conclu à une méthode de dépistage bien codifiée. Il s'agit d'un phénotypage de HLA-DQ réalisé à partir d'un prélèvement salivaire à l'âge de 18 mois (la majorité des enfants trisomiques présentent un génotype HLA-DQ 2/8), si ce test est positif il est indiqué de réaliser un dosage sérique d'immunoglobulines type IgA anti endomysium (EMA) et anti transglutaminase (TGA) à l'âge de 2 à 3 ans. Si ces derniers sont également positifs une biopsie jéjunale s'impose [33. 34]. Des études ont été réalisées afin d'évaluer l'apport de cette stratégie dans le diagnostic positif et précoce de la maladie cœliaque et dont les résultats ont confirmé que c'est une stratégie appropriée au dépistage de cette pathologie. Par ailleurs Le diagnostic de certitude de cette pathologie repose sur trois critères :

- La présence d'une atrophie villositaire duodéno- jéjunale confirmée par biopsie et étude histologique.

- L'amélioration clinique et histologique à l'exclusion du gluten.
- Réapparition des manifestations cliniques et des lésions dès la réintroduction du gluten au régime alimentaire.

Le traitement de cette affection repose essentiellement sur le régime sans gluten, qui dès son introduction permet une réversibilité progressive d'abord de la symptomatologie clinique puis des signes biologiques et enfin histologiques [32].

2.4. Les manifestations endocriniennes [1. 2. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43]

a. Les dysthyroïdies

La thyroïde fait partie des organes les plus fréquemment atteints de pathologie auto-immune chez le trisomique 21. Tout type d'atteinte thyroïdienne peut être observé ; une hypothyroïdie ou voir même une hyperthyroïdie. Bien que cette dernière soit moins fréquente que l'hypothyroïdie, chez un enfant porteur d'une T21 le risque de développer une hyperthyroïdie reste élevé par rapport à la population générale. Il est difficile d'évaluer l'incidence et la prévalence exacte de ces affections thyroïdiennes, vu que la plupart des données existantes sont basées sur des études transversales contrôlées ; cette prévalence est estimée à un tiers des cas avant l'âge de 25 ans [1. 2. 37. 38. 39].

Par ailleurs une étude longitudinale récente a objectivé que le 1/3 des enfants trisomiques 21 présentent une hypothyroïdie avant l'âge de 8 ans, résultats concordants avec les études précédentes [1]. Dans le cadre de l'hypothyroïdie, le myxœdème est souvent manquant au tableau clinique, ce qui rend ce dernier peu fiable vu qu'il regroupe essentiellement des signes non spécifiques à savoir, constipation, prise de poids, peau sèche, intolérance au froids, qui peuvent être attribués à l'état de base d'un enfant porteur d'un syndrome de Down, de ce fait un dépistage annuel s'avère de grande valeur [1. 2. 38].

Le dépistage repose essentiellement sur la mesure du taux sanguin de TSH. Le prélèvement veineux chez ces enfants peut être difficile et stressant aussi bien pour les parents que pour l'enfant. Les études ont montré que le testing de sang capillaire sur un papier buvard utilisé pour dépistage néonatal serait productif également en période pré scolaire et scolaire.

En effet, Il s'avère intéressant d'établir un programme de dépistage annuel au niveau scolaire, en créant ainsi un registre d'enfants en période scolaire porteurs de T21 avec hypothyroïdie qui permettra de réduire le nombre d'enfants sous diagnostiqués par défaut ou par erreur.

La découverte d'une hypothyroïdie chez ces enfants impose l'instauration d'un traitement substitutif. Par ailleurs les enfants présentant une élévation modérée de la TSH avec un taux normal de T4 doivent subir une surveillance annuelle, sauf s'ils deviennent symptomatiques, là encore un traitement substitutif s'impose.

b. Le diabète sucré

Peut également s'associer à la T21, essentiellement le diabète type 1 ou insulino-dépendant. Une étude récente a pu déterminer l'incidence du diabète type 1 dans la population trisomique 21, chiffrée à 0.38% soit 4.2 fois le risque couru par la population générale. Un diagnostic doit être établi précocement afin de prévenir les complications secondaires à cette pathologie qui sont aussi fréquente que chez la population générale.

Une étude réalisée en 2010 a montré que le diabète insulino-dépendant survient plus précocement chez les enfants trisomiques 21 (avant 3 ans chez 19% des enfants porteurs d'un Down syndrome vs 6.4 ans chez les autres enfants). Cet étude a également trouvé que ces enfants ont de meilleurs mécanismes de régulation et de contrôle glycémiques ainsi que de faibles besoins en insuline par rapport aux autres

enfants diabétiques non trisomiques 21. D'autres recherches doivent être réalisées ultérieurement afin d'expliquer l'origine de ces constats.

Cette population à risque de développer un diabète type 1 secondaire à la fréquence de phénomènes auto-immuns associés à la trisomie 21, est également à risque significatif de développer un diabète type 2 vue sa tendance au surpoids et au vieillissement précoce.

Des anomalies de sécrétion de l'hormone de croissance ont été également décrites, mais il y a toujours peu d'études réalisées dans ce sens. Par ailleurs le traitement substitutif à base de cette hormone n'est pas actuellement recommandé.

La puberté a lieu généralement à la période habituelle, mais la ménopause tend à être avancée. La fertilité est diminuée dans la trisomie 21, surtout chez l'homme, mais on manque de données objectives. Au moins un cas de paternité et plusieurs maternités ont été décrits [1. 2]. Une contraception chez les adolescentes et les jeunes femmes est à mettre en place si besoin.

2.5. Manifestations onco-hématologiques et immunologiques [1. 2. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58]

Il paraît que les deux lignées sanguines peuvent être affectées chez ces enfants. Une polyglobulie peut être observée chez 60 à 65% de ces enfants, cette dernière n'étant pas toujours cliniquement significative [1. 2. 44].

Plusieurs types de leucémies peuvent être observées chez le trisomique 21 ; la leucémie aigue (LA) étant l'affection hématologique maligne la plus fréquente. Un enfant trisomique 21 a un risque multiplié par 19 de développer cette dernière par rapport à un enfant non trisomique. Il peut s'agir aussi bien d'une leucémie myéloïde (LAM) aigue que d'une leucémie lymphoïde aigue (LAL), quoi que la LAM fût considérée comme le cancer à craindre le plus chez ces enfants [44. 45. 46. 47].

Les études ont montré que les caractéristiques cliniques, para cliniques ainsi que la prise en charge thérapeutique ; notamment les protocoles de chimiothérapie standards de la LAL et de la LAM chez les enfants trisomiques 21 sont comparables à ceux des enfants eusomiques. Malgré ces résultats, les oncologues restent toujours méfiant vis-à-vis l'utilisation des protocoles de chimiothérapie similaires à ceux utilisés chez les autres enfants en crainte d'un risque plus élevé de toxicité de ces drogues vu le terrain d'immunodépression préexistant chez ces derniers [48. 50].

La leucémie congénitale transitoire, survient préférentiellement chez les nouveau nés porteurs d'un DS, elle est observée chez 20% de ces nouveau-nés. il s'agit d'une dysrégulation de l'hématopoïèse réalisant un tableau de leucémie Myéloïde (LAM) de type M7, dont la rémission spontanée est fréquente, typiquement à l'âge de 3 mois, d'où le nom de leucémie transitoire. Elle est souvent asymptomatique, néanmoins un rush vésiculeux et pustuleux peut être concomitant à la présence de blastes dans le sang périphérique [1. 2. 51]. Par ailleurs on estime

que 25% des nouveaux nés présentant une leucémie myéloïde transitoire développeront une LMA 1 à 3 ans plus tard [52].

Le risque de survenue de cancers solides ne semble pas être significativement élevé chez ces enfants par rapport aux autres, à l'exception des tumeurs testiculaires, qui sont essentiellement favorisées par la cryptorchidie assez fréquente chez ces enfants [53]. On estime Le risque de survenue de tout cancer confondu chez les nouveau nés avec un DS 2 fois le risque présent chez la population générale [1].

La trisomie 21 est connue être un terrain d'immunodépression, ceci est due à l'altération de plusieurs aspects de la défense immunitaire de ces patients. Parmi ces aspects déficients on note la lymphopénie qui favorise les infections a répétions et notamment les infections virales qui a leur tour l'aggravent encore plus [54. 55. 56. 57. 58].

Le tableau suivant (fig.19) illustre les déficits immunitaires les plus diagnostiqués chez cette population.

Tableau 3 : Les aspects les plus fréquents d'atteinte immunitaire chez les enfants trisomiques 21 [1].

Les déficits immunitaires les plus fréquemment diagnostiqués chez les individus avec un DS
<ul style="list-style-type: none">• Lymphopénie.• prolifération des lymphocytes-T réduite.• Réponse immunitaire humorale réduite.• Déficit en chimiotactisme des neutrophiles.• Réduction de la sous population des lymphocytes-T CD4.• Taux de zinc plasmatique diminué.

2.6. Manifestations neuropsychiatriques [59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76]

La trisomie 21 peut être associée à des problèmes neurologiques plus fréquemment que la population générale. Il s'agit essentiellement d'épilepsies, d'accidents vasculaires ischémiques et de pathologies dégénératives [59]. La prévalence de l'épilepsie est plus élevée chez les trisomiques 21 que dans la population générale (de 1 à 5%), avec 2 pics de fréquence: chez le jeune enfant et plus encore chez le trisomique âgé (après 35 ans). Elle varie selon les publications de 1-17 % et peut atteindre 20 % chez les adultes. L'apparition d'une épilepsie inaugurale chez un trisomique âgé peut être révélatrice du début d'une démence type Alzheimer [59. 60].

Les mécanismes par lesquels les trisomiques 21 sont plus sujets à l'épilepsie ne sont pas encore élucidés mais plusieurs hypothèses ont été formulées ; on peut ainsi retrouver des anomalies de structure corticale avec selon les cas, une diminution

du nombre des neurones inhibiteurs, une diminution de la densité neuronale, une lamination neuronale anormale, la persistance de dendrites de morphologie fœtale, la persistance de synapses primitives ou des anomalies de la perméabilité membranaire aux ions K⁺. Par ailleurs, l'épilepsie peut être associée à des anomalies cardiovasculaires (CAV, CIV..). Elle est le plus probablement secondaire à l'hypoxie due à ces anomalies. Enfin, elle peut également compliquer l'évolution d'infections du système nerveux central [59.60].

Toutes les formes majeures d'épilepsie ont été décrites chez les enfants trisomiques 21, cependant le syndrome de West ou spasmes infantiles reste la forme la plus fréquente [59. 60. 61. 62. 63]. il survient généralement entre la naissance et l'âge de 2 ans. Il se manifeste cliniquement par des spasmes généralisés à l'ensemble du corps avec ou sans altération de l'état de conscience, néanmoins une simple chute de la tête ou des épaules du nourrisson peut révéler cette pathologie fréquemment sous diagnostiquée. Le diagnostic de certitude repose sur l'électro-encéphalogramme qui objective classiquement une hypsarythmie. Ces spasmes sont habituellement bien contrôlés par le VIGABATRIN. Ainsi le diagnostic précoce a un impact positif sur l'enfant et donc permet la prévention de la régression cognitive [62. 63].

A l'âge adulte notamment entre 20 et 30ans les crises tonico-cloniques généralisées sont les plus décrites [59]. L'atteinte vasculaire cérébrale rencontrée chez ces enfants est de plusieurs types. Elle peut être secondaire aux malformations cardiaques, aux infections du système nerveux central ou plus rarement à des infarctus cérébraux dues à des lésions des artères vertébrales par instabilité C1-C2. Enfin elle peut s'observer dans le cadre d'une maladie de MOYA-MOYA (MMM) qui est caractérisée par une sténose chronique et progressive des artères du polygone de Willis. Cette dernière est 3 fois plus fréquente chez ces enfants que dans la population générale [59].

La pathologie dégénérative et notamment une démence type Alzheimer est clairement associée à la T21. Le chromosome 21 semble porter le gène codant pour le précurseur de la protéine amyloïde, ainsi une T 21 est responsable d'une surexpression de ce précurseur et donc favorise le dépôt de cette protéine au niveau du SNC, causant ainsi une survenue précoce de la maladie d'Alzheimer [59].

Les troubles de comportements sont classiquement décrits dans le cadre de la trisomie 21. Ils sont nombreux, il peut s'agir de troubles anxieux, de dépression, de troubles déficitaires de l'attention, ou juste le fait de parler à soi même. Par ailleurs les troubles de comportements agressifs en vers soi même à savoir les auto-mutilations, ou envers les autres sont moins observés chez ces enfants par rapport aux autres enfants présentant une arriération mentale d'autre origine. Il est crucial devant tout changement de comportement d'un enfant avec un down syndrome d'éliminer une affection médicale en premier lieu, notamment une hypothyroïdie, une maladie coéliqua ou une épilepsie, avant de conclure à une pathologie purement psychiatrique [64. 65. 66. 67].

L'association autisme et trisomie 21 a été décrite pour la première fois en 1979 [68]. L'incidence de l'autisme chez les enfants trisomiques 21 est de 5 à 9%, une valeur bien qu'elle soit supérieure à celle observée chez les enfants normaux, reste significativement inférieure à celle observée chez les enfants présentant un retard mental d'autre origine [69]. 44% de ces enfants présentent des facteurs médicaux favorisant la survenue de cette affection, notamment des antécédents d'autisme dans la famille, des antécédents personnels de syndrome de West, une hypothyroïdie précoce, une atteinte cérébrale en post opératoire d'une intervention chirurgicale cardiaque ou voir même une association de ces facteurs [70. 71. 72]. Les symptômes classiquement observés au cours d'un autisme sont difficiles à évaluer chez les enfants atteints d'un DS, car ils peuvent facilement être attribués à la pathologie sous

jacente, chose qui explique le retard de diagnostic observé en ce propos [73. 74. 75]. En effet l'âge moyen du diagnostic d'un autisme chez un enfant trisomique 21 est de 14.4 ans. De ce fait, l'évaluation de ces enfants nécessite l'intervention d'une équipe multidisciplinaire, incluant un pédiatre, un orthophoniste, et un psychiatre spécialisé dans le développement mental des enfants et particulièrement des trisomiques 21. L'évaluation optimale de cette pathologie repose sur l'utilisation d'outils spécialisés notamment « Autism Diagnostic Observation Schedule and Autism Diagnostic Interview - Revised » et « aberrant behavior checklist » [70. 71]. La régression du développement mental et du langage est observée chez 50% des cas d'autisme associé à une trisomie 21, par rapport à 30% seulement des enfants présentant un autisme seul. Cette régression est également observée à un âge tardif estimé à 61 mois par rapport aux enfants ayant un autisme seul dont l'âge est estimé de 18 à 30 mois [76].

2.7. Manifestations ORL [77. 78. 79. 80. 81]

La pathologie ORL fait partie des manifestations les plus fréquemment liées à la trisomie 21. Elle est largement variable et peut altérer d'avantage le langage et l'intégration sociale de ces enfants. Elle présente un challenge diagnostique au pédiatre vue les particularités anatomiques de la sphère ORL chez ces enfants et donc la difficulté de son exploration par le matériel ambulatoire habituellement utilisé chez les enfants. Ceci dit que pour éviter tous retard de prise en charge et donc toute complication pouvant être définitive, il est impératif de référer précocement ces enfants chez un spécialiste disposant d'équipements et de matériel adapté à ce genre de situations [77].

Au niveau de l'oreille, ces affections son principalement représenté par :

- ✓ La sténose du conduit auditif externe présente chez 40 à 50% des enfants avec DS et qui est due d'une part à l'étroitesse de ce dernier et d'autre part à l'épaisseur des sécrétions produites à ce niveau [78.79].
- ✓ La surdité de conduction : plusieurs facteurs y contribuent, les malformations ossiculaires de l'oreille moyenne présents chez 25% des cas, les reliquats embryonnaires de la caisse du tympan présent chez 75% des cas et le dysfonctionnement de la trompe d'eustache compliqué d'infections chroniques de l'oreille moyenne notamment l'otite moyenne séro-muqueuse [87. 88. 78. 79].
- ✓ La surdité de perception est également à craindre chez ces enfants. Elle est favorisée par la présence de malformations cochléaires et vestibulaires. Il est important de noter que ce risque augmente avec l'âge [77. 78. 79].

Au niveau pharyngo-laryngé, plusieurs atteintes peuvent être également observées à savoir des anomalies vélares (fente alvéolo-palatine, luvette bifide, hypotonie vélaire), rétrécissement nasopharyngé, végétations volumineuses, macroglossie, laryngo-trachéo-bronchomalacie, sténoses sous glottiques, RGO, syndrome d'apnée du sommeil obstructive [80. 81].

Ces anomalies ont des répercussions aussi bien sur la déglutition que sur la respiration, d'où l'intérêt d'interventions chirurgicales adaptées si nécessaire [80].

2.8. Manifestations orthopédiques [1. 2. 82. 83. 84. 85. 86]

La laxité articulaire observée chez les enfants avec un DS représente le facteur principal des problèmes ostéo-articulaires rencontrés chez cette population [1. 2].

L'atteinte de la charnière cervico-occipitale est classique, 15 % de ces enfants présentent une instabilité C1-C2. Néanmoins 1% seulement de ces enfants présentent des complications neurologiques. Les études en ce propos ont montré qu'il n'existe pas de corrélation entre le degré d'instabilité calculé sur les clichés dynamiques du

rachis cervical (radios de profil en position neutre flexion et extension de la nuque) et le risque de complication neurologique notamment la myélopathie cervicale. Cela rend les protocoles de dépistage de cette instabilité C1–C2 très controversés. Seule une symptomatologie neurologique évocatrice d'une lésion de la moelle cervicale (douleur ou raideur de la nuque, reflexes ostéo-tendineux vifs, signe de Babinski positif, troubles sphinctériens ...) doit solliciter en urgence une consultation auprès d'un neurochirurgien avec réalisation d'examens complémentaires appropriés notamment une IRM médullaire [82. 83].

D'autres problèmes orthopédiques sont fréquents dans ce contexte, notamment la scoliose, la luxation congénitale de la hanche, l'instabilité fémoro-patellaire, genu varum, hallux valgus ou varus, pieds plats.

Les problèmes de dégénérescences articulaires surviennent fréquemment et précocement dans cette population, notamment l'arthrose qui s'accompagne souvent de lésions osseuses importantes pouvant être responsables de compressions nerveuses [1. 2. 84. 85. 86].

2.9. Manifestations pulmonaires [2. 45. 87. 88. 89. 90. 91. 92]

Une variété de dysfonctionnement pulmonaire est observée chez la population trisomique 21. Ceci est attribué à l'association de plusieurs facteurs, à savoir les malformations anatomiques des voies aériennes, du parenchyme et des vaisseaux pulmonaires, l'immunodéficience et les cardiopathies surajoutées aggravant d'avantage la situation [87. 88].

Des particularités anatomiques ont été décrites chez cette population, notamment la diminution du nombre d'alvéoles avec l'augmentation de leur taille, est à l'origine de formation de kystes sous pleuraux. Cela a une répercussion sur la tension artérielle pulmonaire qui tend à augmenter chez les trisomiques 21 plus fréquemment que la population générale et qui est favorisée encore plus par

l'existante d'une cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit. Cette particularité structurale pose problème au cours des Interventions chirurgicales lors d'une ventilation assistée ou au moment de l'extubation [2. 89. 90].

Tableau 4 : Paramètres que le médecin anesthésiste doit prendre en considération en traitant un enfant trisomique 21 [2].

Informations devant être connues par les médecins anesthésistes traitant les enfants avec un DS
<ul style="list-style-type: none">• Maintenir la nuque de l'enfant en position neutre lors de l'intubation (toujours présumer que l'enfant a une instabilité de la nuque).• Les radiographies standards ne sont pas synonymes d'absence d'instabilité C1-C2.• Les sondes d'intubation doivent être plus petites que celles utilisés chez les enfants du même âge.• Ces enfants présentent souvent une apnée obstructive du sommeil pouvant se compliquer d'un OAP ou d'un HTAP, en conséquent un ECG doit être réalisé en période pré opératoire.• Il est nécessaire en post opératoire de réaliser des aspirations trachéo-bronchiques fréquentes avec surveillance étroite car le risque d'inhalation est favorisé par le RGO classiquement observé chez ces enfants.

Les infections pulmonaires sont significativement plus fréquentes chez ces patients ; elles représentent 80% des causes de leur hospitalisation dans des services de soins intensifs [2].

L'apnée du sommeil est observée chez 50 à 70 % de ces enfants, elle est essentiellement d'origine obstructive (voir chapitre ORL), mais elle peut être également d'origine centrale [91. 92].

L'asthme par contre est considéré comme étant rare voir inexistant chez cette population [2]. Il n'existe pas d'explication prouvée à ce phénomène, mais certaines hypothèses suggèrent que ces enfants sont moins exposés génétiquement à cette pathologie, ou bien moins exposés aux allergènes qui en sont responsables. La fréquence d'infections respiratoires précoces augmente l'immunité de ces enfants ou encore le déficit immunitaire qu'ils présentent ne permet pas d'attaquer les antigènes de soi. Néanmoins cette incidence basse d'asthme chez ces enfants peut être due seulement à un taux bas d'hospitalisations sur ce compte [2. 45].

2.10. Manifestations ophtalmologiques [1. 2]

L'épicanthus et Les taches de Brushfeild (des Petites taches blanches sur le pourtour de l'iris, habituellement en forme de croissant et dont la concavité est tournée vers l'extérieur) n'ont aucune implication clinique. Elles sont tellement rencontrées chez les enfants trisomiques qu'elles en sont considérées comme étant pathognomoniques, mais elles peuvent également être observées chez des enfants non trisomiques 21.

Le strabisme, le nystagmus et les troubles de réfractions sont fréquemment observés chez cette population.

Le kératocône est également à craindre chez les adolescents. Il correspond à une dystrophie cornéenne, responsable de distorsions substantielles de la vision, conduisant à des images multiples, des stries et une hyper-sensibilité à la lumière.

C'est une pathologie progressive, évoluant sur des années mais qui aboutit en fin de compte à une détérioration importante de la vision pouvant même nécessiter une intervention chirurgicale.

Le risque de cataracte congénitale et sénile précoce est significativement supérieur chez ces enfants et adolescents par rapport à la population générale.

2.11. Manifestations bucco-dentaires [1. 2. 93. 94. 95]

L'hypotonie des muscles oro-faciaux, des lèvres et de la langue sont responsables d'une incontinence salivaire. La langue a plus de diastase et de zones inflammatoires et de dépapillations que chez la population générale. Ces enfants présentent des éruptions dentaires anarchiques et retardées, en addition à des agénésies et des anomalies morphologiques des dents (microdentie, email et dentine des dents définitives mois épais, taurodontisme). Cela crée des perturbations des fonctions orales notamment la mastication et la déglutition [1. 2. 93].



Figure 23 : Anomalies morphologiques dentaires [2].

Les caries dentaires les aphtes et les perlèches s'observent aussi fréquemment dans ce contexte.

L'hypoplasie médio faciale, fait que le palais est cliniquement haut court et étroit, en conséquence l'articulé dentaire souvent classe 3 (les dents mandibulaires en avant des dents maxillaires) avec prognathie et inversé d'articulé postérieur et antérieur contribuant à la présence d'une béance chez près de deux enfants sur trois [93. 94].

Les maladies parodontales sont significativement plus fréquentes chez cette population. Elles atteignent les tissus de soutien des dents (l'os alvéolaire, la gencive, les éléments nerveux et les vaisseaux sanguins.) et constituent un vrai problème de santé buccodentaire et aboutissent à une perte précoce des dents frontales définitives. Plusieurs facteurs participent au développement de ces problèmes, à savoir une mauvaise hygiène bucco-dentaire, le bruxisme, les racines courtes coniques et les déficits immunitaires [106]. Certains de ces aspects buccodentaires sont consécutifs aux perturbations générales liées à la T 21. Le tableau suivant illustre les différentes affections générales et leurs conséquences sur le développement bucco-dentaire de ces enfants [93].

Tableau 5 : Conséquences des différentes affections systémiques sur l'état bucco-dentaire [93].

Systèmes concernés	Conditions observées	Conséquences sur la santé buccale ou les soins bucco-dentaires
cardiovasculaire	Anomalies des septats ventriculaires Communication auriculo-ventriculaire Persistance du canal atrio-ventriculaire Prolapsus mitral	Risque d'endocardite pour tout geste saignant
hématopoïétique	Déficit immunitaire Taux plaquettaire diminué Risque accru de leucémie Risque accru d'hépatite B si vie en institution	Développement des foyers infectieux, ORL, d'origine parodontale ou dentaire
nerveux	Retard d'acquisition des fonctions motrices, coordination perturbée Risque de démence sénile identique à la maladie d'Alzheimer Retard d'acquisition de l'expression langagière, phonation quantitativement altérée du fait du déséquilibre neuromusculaire	Persistance du réflexe nauséux Stratégie de succion déglutition persistante Micro fausses routes et ingestion d'aire au cours des repas Hygiène personnelle inefficace Retard ou inadéquation dans l'expression de la douleur
Digestif	Fistule trachéo-œsophagiennes Sténose du pylore Reflux gastrique	Erosion dentaire
Endocrinien	Hypothyroïdie	Troubles de croissance cranio-faciale Troubles de l'éruption dentaire
musculaire	Hypotonie	Position basse et protrusive de la langue Hypotonie labiale Ouverture buccale
comportement	Deux situations possibles : Spontanéité, gentillesse, patience, tolérance, cordialité, prise en charge personnalisée nécessaire Anxiété et insubordination	

2.12. Manifestations dermatologiques [2. 45]

La sècheresse cutanée, la dermatite atopique et l'ichtyose sont assez souvent rencontrés chez les enfants trisomiques 21. La pathologie infectieuse est là aussi présente. Elle est favorisée par l'immunodépression et par le manque d'hygiène rigoureuse. Il peut s'agir de folliculites, de gale ou d'infections fongiques. Les affections auto-immunes sont également fréquentes, à savoir le vitiligo, l'alopécie et d'autres.

2.13. Autres [96]

Une agénésie mammaire avec hypoplasie de la grande lèvre homolatérale a été décrite chez une jeune trisomique 21, sans aucun problème hormonal associé ou traitement particulier en cours [96].

Tableau 6 : Les différents problèmes rencontrés chez les enfants trisomiques 21 par ordre de fréquence [2].

Condition	%
Affections ORL	75
Problèmes d'acuité visuelle	60
Cataractes	15
Erreurs de réfraction	50
Apnée obstructive sommeil	50-75
Otite moyenne	50-70
Cardiopathie congénital	40-50
Retard d'éruption dentaire et anomalies Morphologiques	23
Atrésie gastro intestinale	12
Atteinte thyroïdienne	4-18
Epilepsie	1-13
Anémie	3
Carence martiale	10
Leucémie myéloïde transitoire	10
Leucémies	1
Maladie cœliaque	5
Instabilité atloïdo axoïdienne	1-2
Autisme	1
Mégacôlon congénital	<1

VI. PRISE EN CHARGE

La trisomie 21 semble impliquer un ensemble de disciplines médicales. Ainsi une bonne compréhension des différentes conséquences et comorbidités de cette affection, en permettra une meilleure prise en charge. En effet des équipes multidisciplinaires interviendront de la naissance à l'âge d'adolescence afin d'assurer une meilleure espérance et qualité de vie pour ces enfants présentant un Down syndrome.

Des organisations internationales comme « The American Academy of Pediatrics », « Down syndrome medical interest groupe » et autres, facilitent la tâche aux médecins praticiens et au personnel paramédical en établissant des instructions et recommandations bien définies concernant l'organisation du suivi médical de ces enfants.

1. Annonce diagnostic [1. 2. 3. 97]

Des recommandations spécifiques sont établies en ce propos, en se basant sur des études réalisées auprès des familles concernées [108]. Il est préférable que le diagnostic soit annoncé dès qu'il est suspecté, en toute objectivité, dans un endroit privé et calme, en présence des deux parents et du nouveau-né. Cet entretien avec les parents doit durer le temps nécessaire pour que le médecin puisse répondre à toutes leurs questions, ce dernier doit procurer aux parents un programme détaillé sur le suivi médical prévu pour ce nouveau né, et des informations sur les groupes de support locaux et nationaux si désiré [2. 3. 97].

Il est impératif que le diagnostic soit suspecté ou établi le plus tôt possible, après l'accouchement et avant de confier le bébé à la famille. Cela permet un dépistage précoce et approprié des affections pouvant mettre en jeu le pronostic vital de ces nouveaux nés, ainsi que d'assurer un suivi médical qui leur est adapté [1. 97].

2. Accompagnement multidisciplinaire

2.1. kinésithérapie [85. 86]

L'objectif est d'accompagner l'enfant dans son développement neuromoteur et de prévenir les déficits et anomalies de statique qui apparaissent en l'absence de prise en charge du fait de l'hypotonie et de l'hyperlaxité. Le projet est construit et réévalué régulièrement et individuellement pour chaque enfant en fonction de la prescription médicale et du bilan kinésithérapique. Il faut solliciter la pratique régulière d'activités physiques qui seront un relais ensuite à la kinésithérapie.

La kinésithérapie est souvent arrêtée à l'âge de la marche alors que les bénéfices de sa poursuite sont majeurs sur la tonicité et la motricité globales, la motricité fine, l'acquisition de l'équilibre, la tonification bucco-faciale. Elle prépare aussi à la pratique régulière d'activités physiques mais il est indispensable de faire régulièrement un bilan moteur et statique pour surveiller l'évolution corporelle et les capacités motrices.

2.2. Psychomotricité [66]

L'objectif est d'aider l'enfant à percevoir et connaître son corps pour ses conduites motrices, mais aussi pour ses conduites expressives, ceci en :

- Estimant ses possibilités, et les indices d'hétérogénéité dans son développement.
- Valorisant son potentiel, ses compétences et son désir d'expérience.
- Accompagnant les domaines les plus en retrait afin d'augmenter ses chances d'adaptation.
- Veillant à l'expression des difficultés dans le temps et à leurs implications affectives.
- Identifiant, et prévenant les périodes sensibles alors qu'il est confronté à des situations sociales ou d'apprentissage qui le mettent en difficulté.

Une attention particulière est portée sur l'adaptation de l'enfant au sein de la collectivité, sa compréhension des situations sociales, de jeux et sa capacité à construire sa place.

Un travail peut être maintenu chez l'adolescent en fonction de ses choix et des demandes particulières qu'il peut formuler. Soit à partir d'objectifs d'autonomie que l'adolescent peut formuler, soit sous la forme d'un accompagnement plus global à cette période qui nécessite une réappropriation de l'image du corps qui subit des transformations importantes et qui correspond souvent à une nouvelle confrontation à la perception de la différence.

2.3. Orthophonie [1. 2]

Il existe une problématique langagière spécifique à la Trisomie 21, avec en plus des difficultés d'articulation, concourant à une moindre intelligibilité de la parole, non corrélées avec le niveau de compréhension.

L'objectif global de cette éducation précoce est, avant tout, d'accompagner un très jeune enfant dans la mise en place de la communication, sans visée normative, et de l'aider, à exprimer, à son rythme, l'ensemble de ses potentialités. L'orthophoniste est là aussi pour aider les parents à mieux interagir avec cet enfant dont l'hypotonie atténue les signes de communication, à savoir utiliser des stimulations, tout en restant les "parents" de cet enfant, pour lui permettre de prendre sa place d'interlocuteur.

L'orthophoniste peut utiliser conjointement différents systèmes et méthodes d'aide à la Communication, basés sur les stimulations sensorielles (le Toucher, la Vue, l'Ouïe, etc...), sur la gestuelle, les mimiques et l'imitation. L'utilisation d'outils tels que le Français signé et le Makaton (signes et pictogrammes) sont recommandés et permettent un accès plus rapide à la communication chez ces personnes qui peuvent conserver de grosses difficultés de langage et de parole. Au fil des années,

l'accompagnement orthophonique se poursuit en individuel ou en groupe pour accompagner l'enfant, l'adolescent et l'adulte dans sa scolarité et sa vie sociale et professionnelle qu'elle soit en milieu ordinaire ou protégé.

2.4. Psychologie [66]

L'accompagnement psychologique et social de la personne trisomique s'organise autour de deux axes complémentaires :

- La famille :

Comme pour tout enfant, elle constitue "le" cadre primordial de développement de l'enfant trisomique. Dès l'annonce du diagnostic (en prénatal ou en postnatal), la famille aura à entamer le cheminement douloureux et souvent long qui lui permettra de se réorganiser pour donner à "son" enfant trisomique la place qui lui convient dans la structure familiale. Certains « dispositifs d'accueil » mis en place par des associations peuvent constituer une aide supplémentaire, mais aussi les groupes de parole des parents et les groupes fratrie.

- La construction de la personne :

Pendant l'enfance et l'adolescence, puis à l'âge adulte, des évaluations objectives et répétées des compétences, des difficultés et des habiletés sociales peuvent aider la personne T21, ainsi que sa famille et ses éducateurs, à mieux connaître ses points forts et ses points faibles dans le but de construire son projet de vie, en milieu ordinaire ou adapté, en repérant les personnes et les structures sur lesquelles il peut s'appuyer. Les accompagnements éducatifs et psychologiques sont importants pour aider les personnes dans cette construction, et les familles dans la prise de risque que cela implique.

La trisomie ne préserve pas des aléas de l'existence, il existe pour les personnes trisomiques comme pour nous tous des moments où l'individu seul a du mal à faire face, et où l'écoute et le soutien d'un professionnel devient particulièrement

nécessaire. Moins aptes que d'autres à exprimer leur malaise, ou le faisant de façon détournée voire maladroite, le mal être des personnes trisomiques est trop souvent ignoré. Famille et professionnels doivent présenter une vigilance particulière sur ce plan.

2.5. Education [66]

Affirmer d'emblée la nécessité d'un accompagnement éducatif d'un enfant porteur d'une trisomie 21 revient à prendre le risque de laisser croire que la survenue d'un enfant handicapé dans une famille rend celle-ci incompétente pour l'éduquer. A l'inverse, il serait tout aussi vain de penser que ces personnes ne peuvent bénéficier utilement d'un accompagnement éducatif.

L'accès à la crèche, à l'école, au centre social et de loisir, au club sportif ou à la piscine ne va pas toujours de soi. L'accès à la formation professionnelle et au travail en milieu ordinaire reste encore marginal. L'accompagnement éducatif doit alors se centrer sur les milieux de vie de la personne en l'accompagnant, en donnant de l'information (et de la formation) aux professionnels de ces lieux comme aux autres usagers, il s'agira :

- De rassurer les professionnels du milieu ordinaire sur leur compétence et leur savoir-faire vis à vis des personnes trisomiques pour lesquelles les cadres théoriques habituels gardent toute leur valeur, et d'aider ces professionnels à adapter le milieu ordinaire et leurs pratiques aux caractéristiques développementales particulières des personnes porteuses de trisomie 21, en rappelant les droits des personnes si nécessaires
- D'être vigilant au réel développement de relations sociales des personnes trisomiques à l'intérieur des lieux fréquentés avec leurs pairs ordinaires. La construction d'un cadre relationnel positif est délicate et, à de rares

exceptions près, ne semble pouvoir se construire que solidement encadré et soutenu par les adultes.

Parallèlement, les échanges avec d'autres personnes trisomiques paraissent tout à fait primordiaux.

Un point particulier sur la scolarisation : l'accès à l'école ordinaire est de plein droit dans les mêmes conditions pour tous les enfants, quelle que soit sa situation. Ceci a bien été rappelé par la Loi du 11 Février 2005. Il existe désormais au niveau des pays développés des dispositifs de scolarisation et d'accompagnement qui permettent des parcours diversifiés en milieu ordinaire. Le but n'est pas simplement la présence de l'enfant dans une école ordinaire, c'est forcément avec un projet éducatif et un accompagnement adapté éducatif, social et psychologique. Non seulement il faut la conviction que cet enfant peut progresser, mais aussi une exigence adaptée aux difficultés qu'il rencontre. Il faut pouvoir adapter le programme et adapter la pédagogie. N'oublions pas que les apprentissages ne se limitent pas à l'âge scolaire, il est encore possible d'apprendre à lire après 18 ans. Au moins la moitié des personnes porteuses de trisomie 21 devrait avoir les capacités de lecture et d'écriture "courantes".

2.6. Autodétermination [66]

Permettre à une personne porteuse de trisomie 21 d'élaborer et d'exprimer ses choix personnels puis de les mettre en œuvre est un enjeu éducatif majeur qui nécessite un accompagnement particulier. Il faudra impliquer activement la personne porteuse de l'handicap dans son projet d'accompagnement et solliciter le recueil de son consentement éclairé pour les décisions la concernant. Ceci requiert certaines aptitudes : capacité à l'appropriation psychologique, formuler des envies, des préférences, à faire des choix, à prendre des décisions, à résoudre des problèmes et à se fixer des objectifs.

L'action éducative auprès des personnes handicapées doit contribuer à mettre en place ces comportements d'autodétermination, concept porté par des mouvements de personnes handicapées et par leurs accompagnants depuis 1972 (Québec, Belgique) [29, 30]. Les éducateurs et accompagnants deviennent des partenaires de la construction personnelle pour favoriser l'acquisition des comportements sous-jacents de l'autodétermination que sont :

- L'autonomie : Agir en accord avec ses intérêts, ses préférences et ses capacités, de manière indépendante: sans influence extérieure exagérée.
- L'autorégulation : Pouvoir formuler un problème, envisager les différentes pistes, prendre une décision, s'ajuster, s'adapter, tout ceci impliquant la possibilité de prendre des risques.
- Conscience que l'on fait les choses pour soi et que l'on a une influence sur sa vie, sentiment d'avoir les compétences nécessaires pour atteindre les objectifs souhaités, être motivé par l'attente de solutions positives.
- L'auto actualisation ou réalisation personnelle : Processus par lequel une personne apprend à tirer profit de la connaissance de ses forces et de ses faiblesses afin d'optimiser son développement personnel. L'insuffisance d'expériences et d'opportunités permettant d'assumer la responsabilité des choix de base et des décisions qui sont importantes dans sa vie quotidienne, la perception que l'on a souvent de ces personnes comme incapables d'assumer des rôles d'adulte, la présence d'environnements trop structurés, trop protecteurs, ne laissant pas de place pour proposer des opportunités, sont des freins à l'attitude d'autodétermination.
- L'autodétermination, impose à mettre les personnes porteuses de trisomie 21 dans des situations d'expression de souhaits et de décisions personnelles, de façon précoce et fréquente. L'accompagnement éducatif consiste alors à ne pas

proposer en permanence des activités, à ne pas remplir le temps, mais au contraire à aider la personne à exprimer ses choix, à les argumenter et à l'amener à imaginer les manières possibles de les réaliser. Le partenariat doit aussi être en direction de la famille au sens large pour une cohérence autour du projet et pour accompagner l'angoisse liée à la prise de risque.

3. Le suivi médical [98. 99. 100]

3.1. En période néonatale

- Tout nouveau né doit être examiné par un cardio-pédiatre et bénéficier d'un électrocardiogramme qui doit être interprété par ce dernier.
- Les nouveau-nés qui présentent une hypotonie prononcée avec difficultés d'alimentation compliquées de fausses routes, pneumopathie d'inhalation à répétition ou une symptomatologie respiratoire chronique, doivent bénéficier d'une radio cinéma de déglutition.
- Un test du reflex rouge doit être systématiquement réalisé chez ces nouveaux nés à la recherche d'une cataracte congénitale. Si présent, le nouveau né doit être référé chez un ophtalmologue expérimenté en ce domaine pour éventuelle évaluation et prise en charge.
- Le dépistage d'une surdité congénitale est également indiqu e. Repose essentiellement à cet âge sur la réalisation de potentiels  voqu es auditifs.
- Un examen physique bien conduit à la recherche d'une atrésie des choanes ou de l'œsophage, une imperforation anale ou bien un méga colon congénital est indispensable.
- En cas de constipation, il faut éliminer une hypothyroïdie ou une malformation digestive notamment un MCC, avant de penser à l'hypotonie ou à l'apport limit e de fibres et de liquides.

- Le diagnostic d'un RGO est clinique, la prise en charge est médicale, similaire à celle adoptée chez les autres nouveaux nés. Dans les cas sévères compliqués de problèmes cardiorespiratoires, une intervention chirurgicale peut être proposée.
- En cas de stridor, wheezing ou autres bruits respiratoires avec retentissement sur l'alimentation ou sur l'état cardio-respiratoire de ce nouveau né, une consultation spécialisée sera nécessaire à la recherche d'anomalies des voies aériennes.
- Une numération de la formule sanguine est indispensable à la recherche d'une leucémie myéloïde transitoire. Il faut informer les parents du risque de transformation de cette affection habituellement transitoire en leucémie, et les éduquer sur les signes d'appel devant motiver leur consultation dans ce sens.
- Le dépistage d'hypothyroïdie se base sur non seulement le dosage du taux de T4 libre mais aussi sur le taux de TSH.

3.2. De un mois à un an

- A chaque consultation, le poids, la taille et l'indexe de masse corporelle doivent être évalués. Actuellement les courbes de croissances spécifiques de trisomie 21 ne sont plus représentatives de cette population, l'évaluation de ces paramètres doit se baser sur les courbes de croissances standards en attendant la création de nouvelles courbes spécifiques.
- Si les PEA réalisés à la période néonatale sont anormaux, il faudra référer le nourrisson chez un ORL disposant d'expérience et de matériel nécessaire pour le diagnostic et le traitement d'anomalies de l'oreille moyenne, se compliquant souvent d'otite moyenne séro-muqueuse.

- Informer les parents des différents symptômes pouvant être observés au cours des apnées du sommeil survenant fréquemment chez ces enfants et pouvant nécessiter une évaluation et une PEC spécialisée.
- Prévenir les parents du risque de lésions spinales secondaires à l'instabilité de la charnière cervicale et de l'intérêt de maintenir le cou en position neutre lors d'une intervention chirurgicale, d'une anesthésie ou d'un examen radiologique. Tout signe de myélopathie aiguë doit motiver une consultation spécialisée en neurochirurgie avec réalisation d'examens radiologiques adaptés.
- Au cours des six premiers mois, une évaluation ophtalmologique est indispensable. Une mesure de l'acuité visuelle avec recherche de strabisme, nystagmus et cataracte seront effectués. Une intervention chirurgicale si sténose du canal lacrymal ne sera proposée qu'à partir de 9 à 12 mois.
- La surveillance des enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale notamment celles responsables d'un shunt gauche droit, doit évaluer essentiellement les signes d'insuffisance cardiaque congestive et d'hypertension artérielle pulmonaire. Cette dernière doit être recherchée même en l'absence de cardiopathie congénitale.
- Un taux d'hémoglobine doit être réalisé à l'âge de 1 an puis annuellement à la recherche d'anémie. La carence en fer doit être évaluée par une ferritinémie avec une CRP concomitante.
- A ce stade les complications neurologiques sont également à craindre notamment un syndrome de West ou une maladie de MOYA MOYA. D'où l'intérêt d'une bonne surveillance afin d'assurer une intervention le plus tôt possible.

- La vaccination courante est recommandée en addition à certains autres vaccins notamment le vaccin influenza sauf en cas de contre-indications particulières.

3.3. De un à cinq ans

- L'évaluation de la croissance doit être maintenue à chaque consultation.
- Une évaluation ORL minutieuse et régulière à la quête d'OSM, dont le risque est particulièrement élevé à cet âge et de surdité bien qu'elle soit mineure s'impose, afin d'assurer un traitement précoce et adapt e. Ainsi on prévient ses conséquences sur le développement du langage.
- A chaque consultation de routine, des méthodes objectives et subjectives doivent être utilis es afin d'assurer une bonne évaluation de la vision de ces enfant, et les référer si nécessaire a un ophtalmologiste exp riment e. Néanmoins une consultation sp cialis e est indispensable 1 fois par an même chez les enfants asymptomatiques.
- Un examen clinique bien conduit doit chercher les signes de myélopathie. La radiographie dynamique du rachis cervical ne permet pas de prédire quels enfants sont à risque de développer une atteinte myélique cervicale, de ce fait chez les enfants asymptomatiques l'exploration radiologique n'est pas indiqu e. Il faut porter l'attention des parents sur le risque parcourus lors de la pratique de certains sports de contact, si enfant désireux de pratiquer l'un de ces sports, la réalisation de certains examens complémentaires adaptés s'impose au préalable. Devant le moindre signe de myélite l'enfant doit être r f r e à un neurochirurgien dans les brefs délais.
- La moindre suspicion clinique de dysfonctionnement thyroïdien doit faire pratiquer la mesure de TSH. En dehors de toute manifestation clinique, un dosage annuel de cette dernière s'impose.

- Tout symptôme évocateur d'une maladie cœliaque impose la pratique d'un dosage des TGA concomitant a un dosage quantitatif des immunoglobulines classe A totales. Devant des anomalies biologiques, il faut référer l'enfant chez un spécialiste pour confirmer le diagnostic, de même une persistance de la symptomatologie en absence de signes biologiques doit pousser les investigations dans ce sens.
- A chaque consultation de routine, le médecin doit interroger délicatement la famille en quête de signes d'apnée du sommeil. Un enregistrement polysomnographique est indiqué chez tout enfant trisomique à l'âge de 4 ans. La présence de signes cliniques ou d'anomalie polysomnographique en faveur d'une apnée du sommeil impose une consultation spécialisée pour assurer une prise en charge adaptée.
- Maintenir un suivi régulier avec le cardiologue même après traitement chirurgical réussi d'une cardiopathie congénitale.
- La surveillance neurologique et comportementale est toujours indispensable.
- Un taux d'hémoglobine doit être réalisé annuellement, avec Ferritinémie et CRP concomitantes si l'origine carencielle est suspectée.
- Vaccin anti influenza doit être administré annuellement. les enfants atteints de pathologie chronique notamment cardio-pulmonaire doivent recevoir la vaccination anti pneumococcique (PPS23) à l'âge de 2 ans.
- Rassurer les parents en expliquant la fréquence du retard d'éruption dentaire chez ces enfants.
- Il faut Porter l'attention des parents sur le risque d'abus sexuel de ces enfants, et sur le fait que les agresseurs sont des gents proches auxquels les enfants font confiance.

- Evaluer les changements de comportement de ces enfants, aider les parents à gérer ces situations et à les préparer à la scolarisation et à l'interaction avec la société.
- Encourager les parents à établir un calendrier alimentaire et d'activité physique pour prévenir l'obésité.
- Toujours être prêt à discuter et répondre aux questions posées par les parents concernant les traitements alternatifs.

3.4. De cinq à treize ans

- Réaliser un interrogatoire et un examen physique bien conduit à chaque consultation annuelle. Evaluer régulièrement le développement staturo-pondéral de ces enfants, tout en soulignant l'importance du régime alimentaire bien conduit et de l'activité physique adaptée pour la prévention de l'obésité.
- Une consultation ORL annuelle pour évaluation de l'audition est indispensable.
- Une consultation ophtalmologique est indiquée chaque 2 an.
- Vue l'augmentation du risque d'hypothyroïdie avec l'âge, là aussi un dosage annuel de la TSH est indiqué.
- Un suivi cardiologique sera personnalisé au cas par cas.
- Toujours réaliser un dosage annuel d'hémoglobine, ferritinémie et CRP, en se basant sur le risque de carence martiale.
- Evaluer régulièrement la symptomatologie évoquant une maladie cœliaque. Indiquer les examens complémentaires si nécessaire.
- A chaque consultation de routine, il faut chercher minutieusement les signes de myélopathie, et informer les parents du risque de l'instabilité de la charnière cervicale, surtout à la pratique de certains sports et des précautions à prendre.
- Un monitoring de l'état neurologique et comportemental s'impose.

- Les problèmes dermatologiques doivent également être discutés.
- Le risque d'apnée du sommeil est toujours présent d'où la nécessité d'une évaluation régulière.
- Discuter avec la famille la scolarisation et l'intégration sociale de leur enfant.
- Encourager ces adolescents à l'indépendance.
- Préparer les adolescentes à leur vie gynécologique, indiquer une contraception si nécessaire.
- Toujours rester ouvert à discuter et à répondre aux questions des parents concernant les thérapies alternatives.

3.5. De treize à vingt et un ans

- NFS annuelle.
- Mesure de TSH annuelle.
- Evaluation annuelle de l'audition.
- Chercher à chaque consultation les signes cliniques de maladie cœliaque, et indiquer les examens complémentaires si nécessaires.
- Assurer un suivi cardiaque personnalisé selon les antécédents personnels de chaque enfant, chercher minutieusement les signes d'apnée du sommeil et illustrer l'incrimination de l'obésité dans l'aggravation de cette dernière.
- Insister sur le risque de complication de l'instabilité de la charnière cervicale surtout lors de la pratique de certains sports de contact, et conduire un interrogatoire et un examen physique complet à la recherche de signes de myélopathie. En cas de présence de ces signes, une intervention neurochirurgicale urgente s'impose.
- Surveillance régulière du statut neurologique et mental.
- Examen ophtalmo tout les 3 ans.

- Chercher annuellement une valvulopathie acquise, notamment une maladie mitrale ou aortique. Une échographie cardiaque est indiquée au moindre signe d'appel fonctionnel ou physique.
- Discuter les problèmes de vieillissement précoce, de risque de survenue de maladie d'Alzheimer.
- Insister sur l'intérêt du régime alimentaire bien conduit et de l'activité physique.
- Porter l'attention de la jeune fille porteuse de trisomie 21 et de sa famille du risque de grossesse et discuter une mise en route d'une contraception adaptée.
- Le tableau ci dessous présente un récapitulatif du suivi médical recommandé par « the American Academy of Pediatrics » en 2011.

Tableau 7 : Le suivi médical d'un enfant trisomique 21 [1].

	1-12mois	1-3ans	3-10ans	adolescence	adulte
Examen clinique et neurologique	Tous les 2 mois	2/an	1/an	1/an	1/an
Poids/taille/diététique	Tous les deux mois	2/an	2/an	2/an	Surveillance poids
Echo cardiaque	Si non fait à la naissance	*	*	*	Echo+ECG* Ou 1/5ans
ORL-Audition	A 6 mois Et à 1 an	1/an	1/an	* Ou 1/3ans	* Ou 1/3ans
Apnées du sommeil	*	*	*	*	*
Ophtalmologie	A la naissance et à 9 mois	1 an	1an	1an	1an
Thyroïde	6 mois et à 1an	1an	1an	1an	*ou 1/3ans
Diabète	*	*	*	1/2ans	*ou 1/2ans
Hygiène dentaire et soins (dentiste)		1/an	2/an	3/an	3/an
Développement Oro-facial (dentiste ou orthodontiste)	Entre 6 mois et 1 an +	1/an §	Vers 4 ans selon avis §	Vers 2 ans puis selon §	
Maladie cœliaque	A 6 mois	*	*	*	* ou 1/3 ans
Orthopédie	*	*	*	*	* ou 1/5 ans
Radio atlas-axis			A 6 ans	A 12/13 ans	*
gynécologie				½ ans	*ou ½ ans
Prise en charge paramédicale	Oui vers 3 mois	Oui	Oui	oui	Oui par périodes
* : selon la symptomatologie ou devant baisse état général ou perte des acquis. + : consultation d'information. § : en l'absence de besoins particuliers déjà identifiés.					

ETUDE PRATIQUE

I.MATERIELS ET METHODES

1. Description de la population

Nous rapportons une série de 21 malades porteurs de trisomie 21 et qui ont été hospitalisés au service de néonatalogie et de réanimation néonatale du CHU HASSAN II de FES.

Notre étude a été réalisée sur une période de 2 ans du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2013.

2. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers cliniques des malades. Chaque dossier a été analysé en se référant à une fiche type (voir annexes), exploitant les données épidémiologiques, obstétricales, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives au cours et après l'hospitalisation.

3. Analyse statistique

Nous avons procédé à une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, du déroulement de la grossesse, de l'accouchement ainsi que les données cliniques et para cliniques des nouveau-nés, les gestes thérapeutiques réalisés et l'évolution lors des consultations ultérieures.

II.RESULTATS

Dans ce qui suit nous allons présenter les résultats de notre travail en 2 parties: une partie descriptive et une partie analytique :

1. Etude descriptive

1.1. Fréquence de la pathologie

Parmi un ensemble de 1861 nouveau-nés hospitalisés au service de néonatalogie et de réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès, du 1^{er} Janvier 2012 au 31 Décembre 2013, le diagnostic de T21 a été retenu chez 21 nouveau-nés soit une incidence hospitalière de 1.1%.

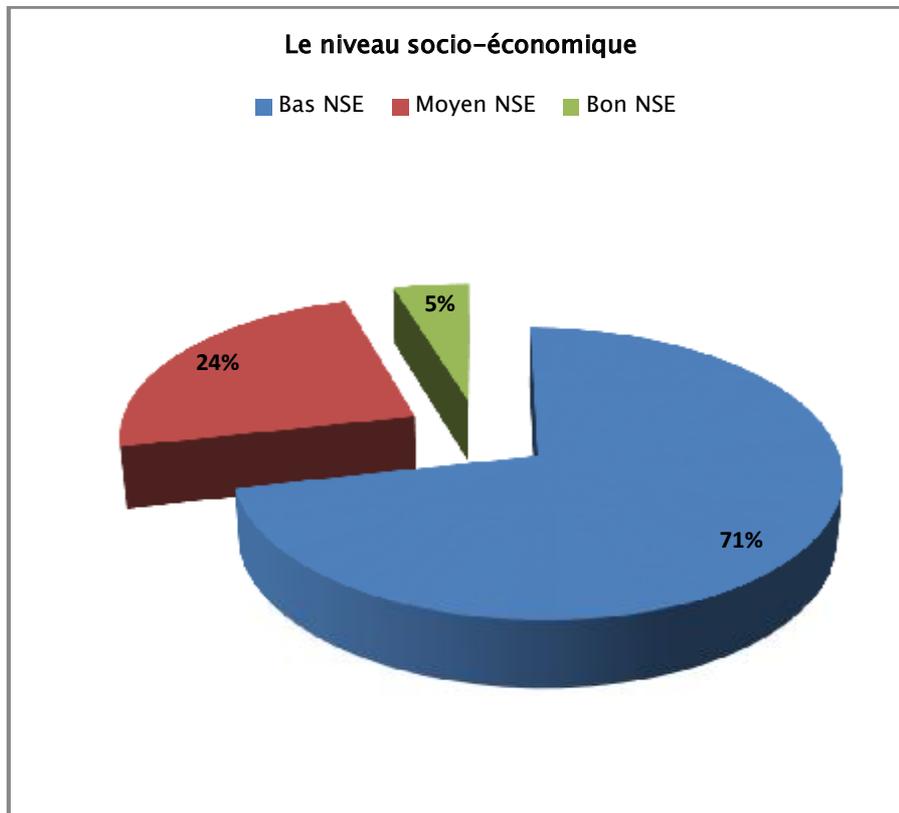
1.2. L'origine des nouveau-nés

Tableau 8: Origine des nouveau-nés.

provenance du NN	nombre de cas	fréquence
Fès	14	66,60%
Taounat	2	9,50%
Tahla	1	4,70%
Taoujtat	1	4,70%
Taza	1	4,70%
Imouzar	1	4,70%
Khenifra	1	4,70%

Plus que la moitié des NN étaient originaires de Fès avec un taux de 66.6%.

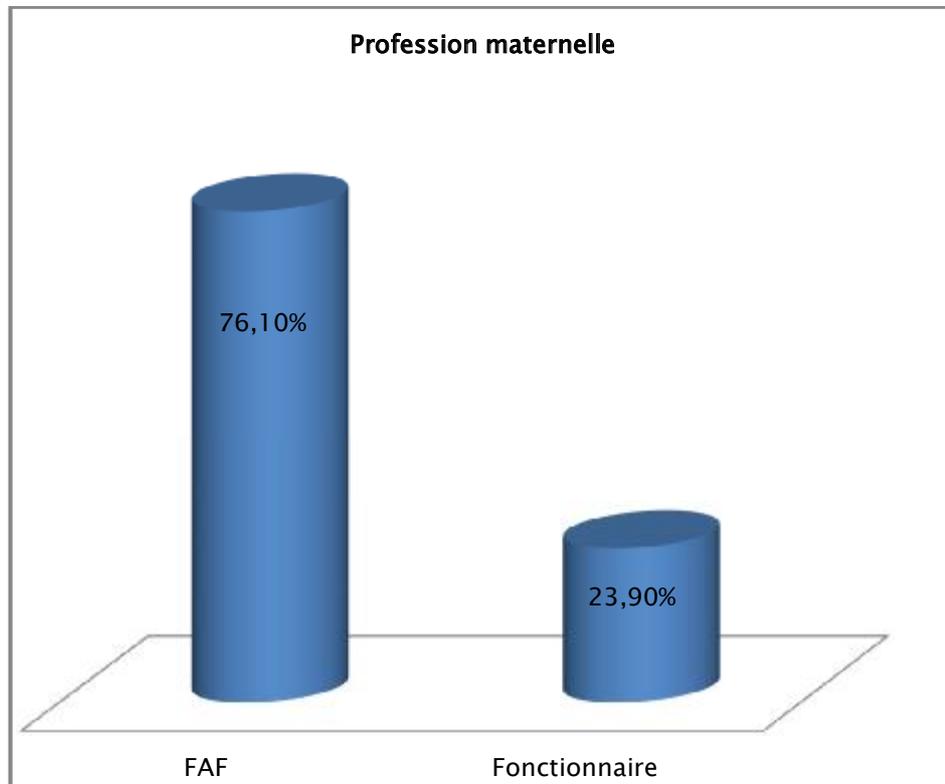
1.3. Le niveau socio économique



Graphique 1: Le niveau socio- économique.

La majorité des familles des nouveau-nés inclus dans notre étude était de bas niveau socio économique avec un pourcentage de 71%.

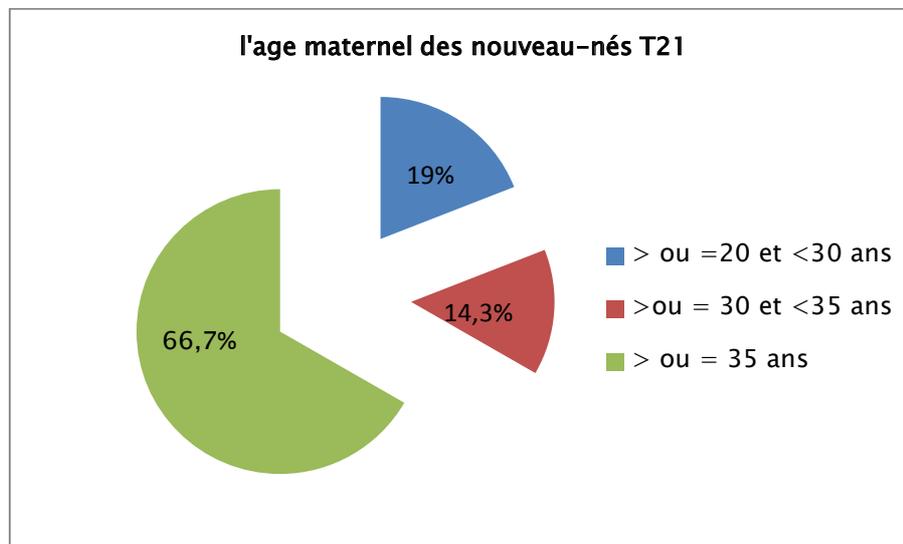
1.4. La profession maternelle



Graphique2: Profession maternelle.

16 mamans étaient des femmes au foyer représentant ainsi la majorité avec une fréquence de 76.1%.

1.5. L'âge maternel



Graphique 3 : l'âge maternel.

14 mères avaient un âge supérieur ou égal à 35 ans soit 66.7%.

La médiane d'âge des mères est de 36 ans. Les âges extrêmes sont 20 et 46 ans.

1.6. Tares chez la mère

Une seule mère a été opérée pour goitre et était sous traitement substitutif. Aucune autre maman ne présentait ni diabète ni HTA ni d'autres tares particulières.

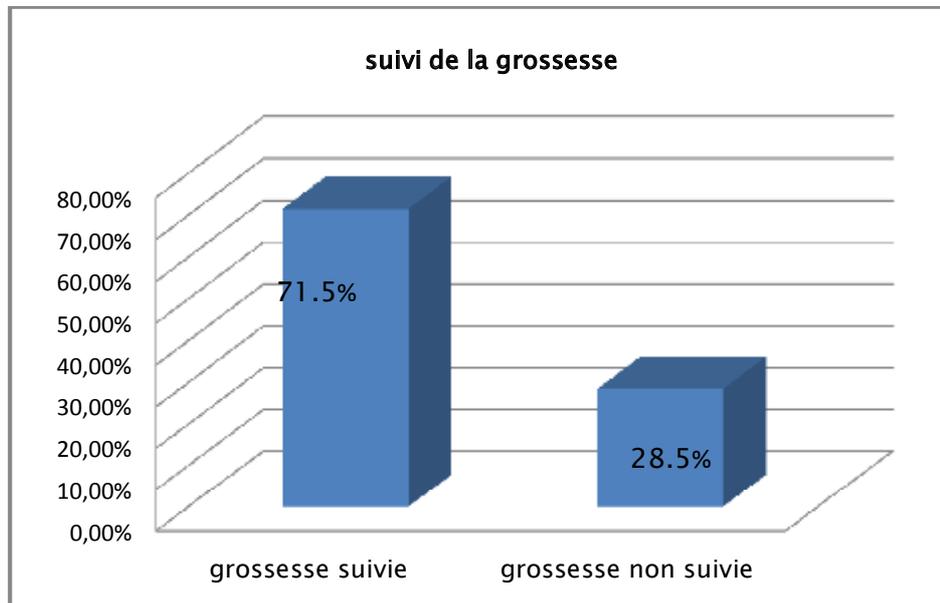
1.7. Aberration chromosomique chez les parents

Aucun parent ne présentait d'aberration chromosomique connue.

1.8. Cas similaires dans la fratrie

On ne note aucun cas similaire dans la fratrie des nouveau-nés de notre série.

1.9. Suivi de la grossesse

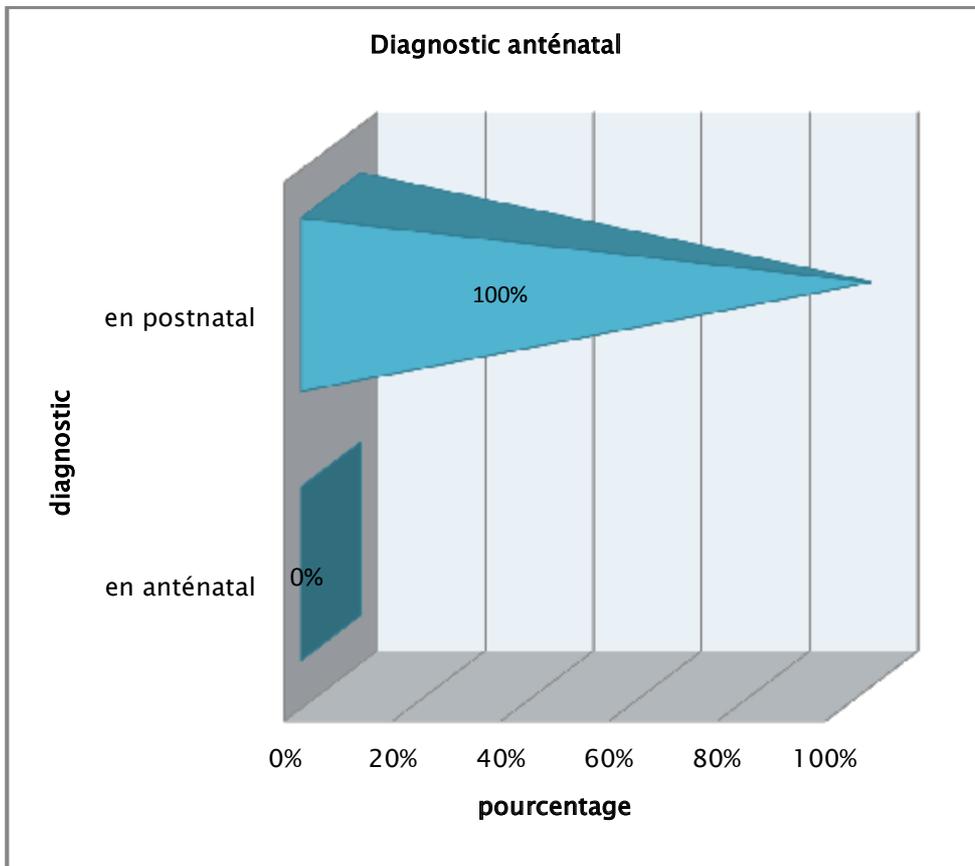


Graphique 4 : Suivi de la grossesse.

Parmi les 21 mamans, 15 seulement ont fait un suivi médicalisé de leurs grossesses (soit 71.5% de l'ensemble des grossesses).

Le suivi de la grossesse consiste généralement en la réalisation d'examen clinique, bilans biologiques (NFS et sérologies) et d'au moins une échographie par trimestre.

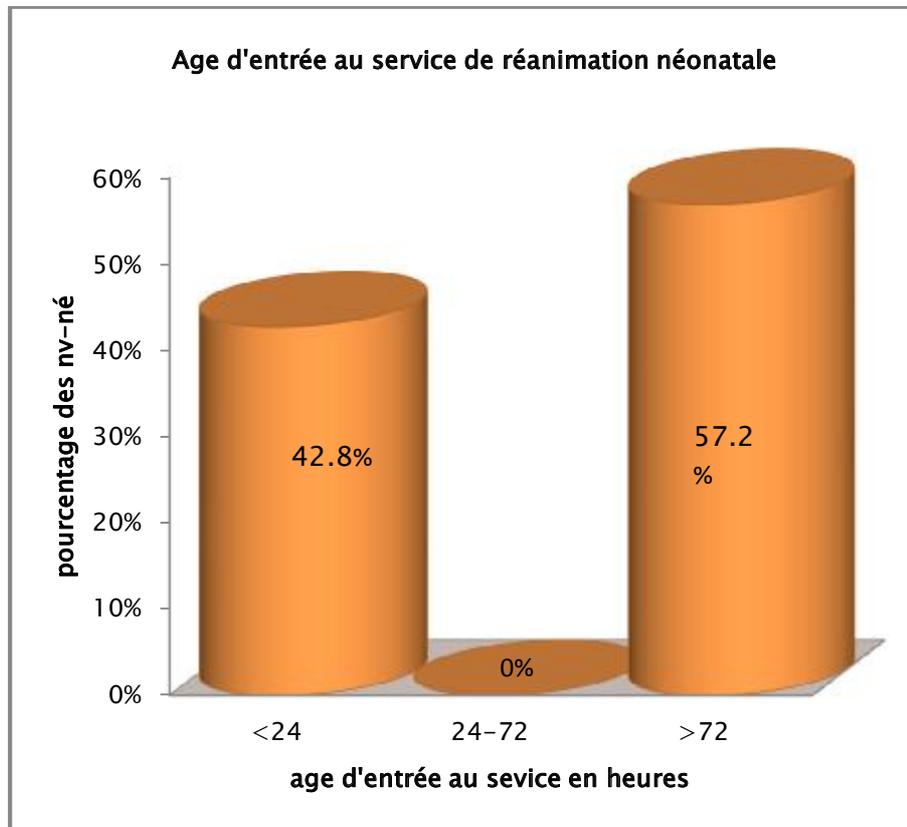
1.10. Diagnostic anténatal



Graphique 5 : Diagnostic anténatal.

On ne note aucun cas de trisomie 21 dépisté en anténatal.

1.11. Age d'admission au service de réanimation néonatale



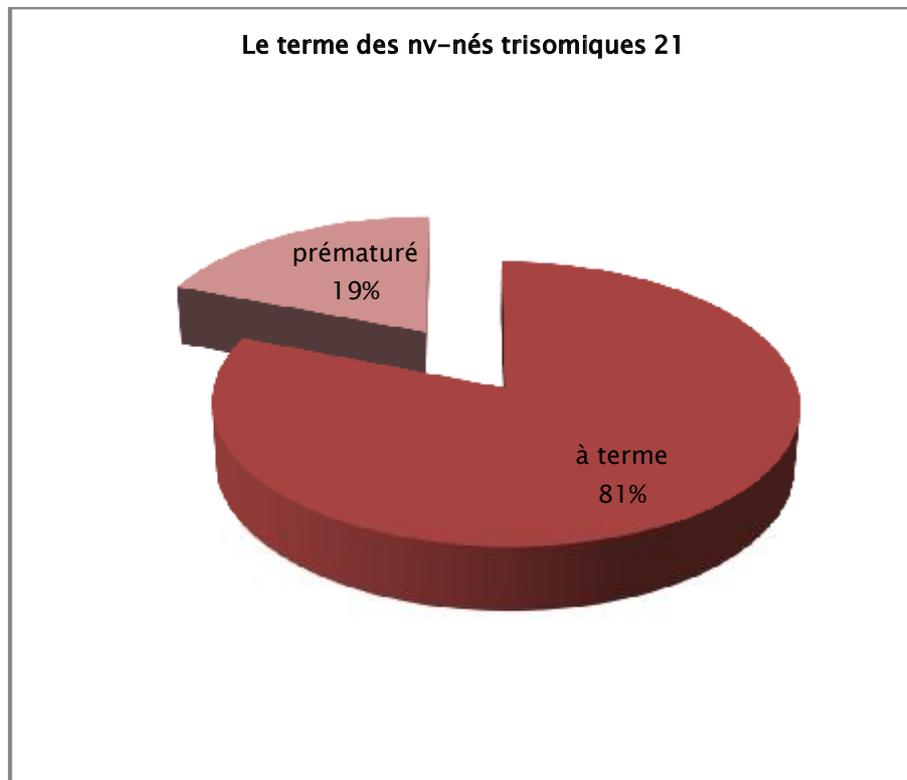
Graphique 6 : Age d'admission au service de réanimation néonatale.

9 patients ont été admis au sein du service de réanimation néonatale avant 24 heures de vie soit 42.8 %.

La moyenne d'âge d'admission est de 96 heures.

Les âges extrêmes sont 2h et 1440h (soit 2 mois).

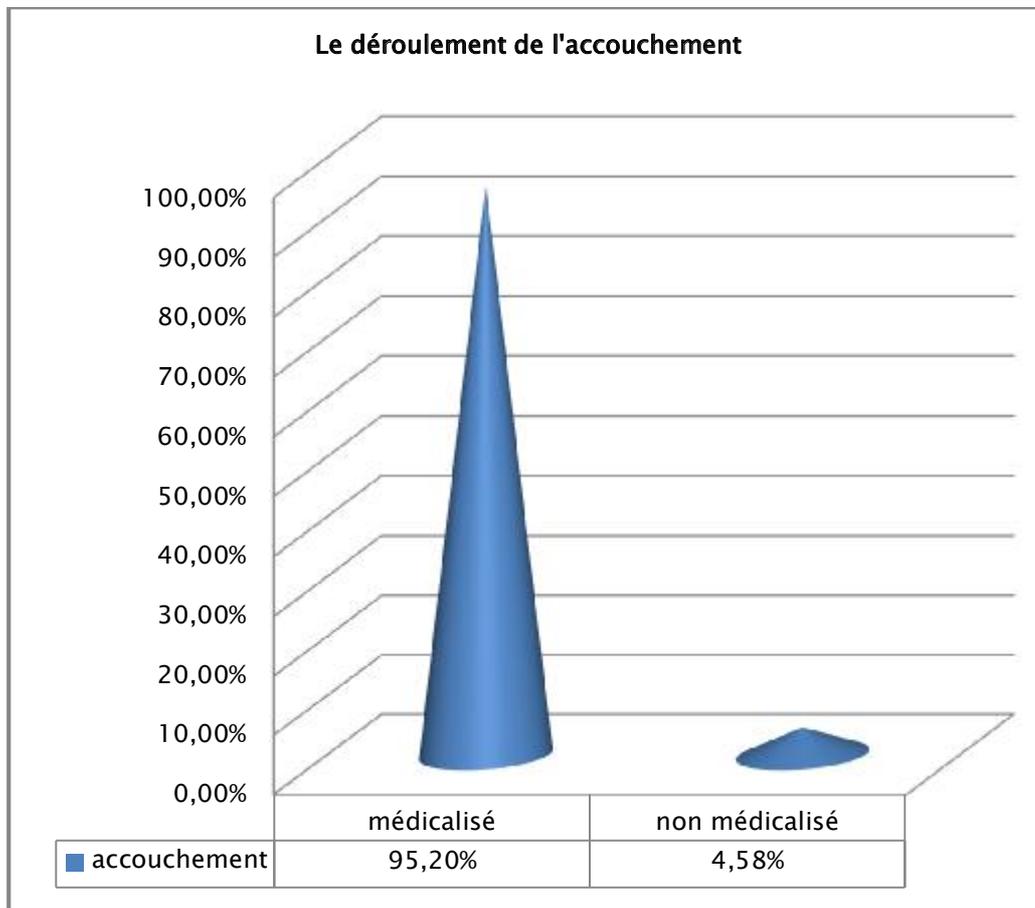
1.12. Terme des nouveaux nés trisomiques 21



Graphique 7 : Terme des nouveau-nés trisomiques 21.

81% des nouveau-nés sont nés à terme.

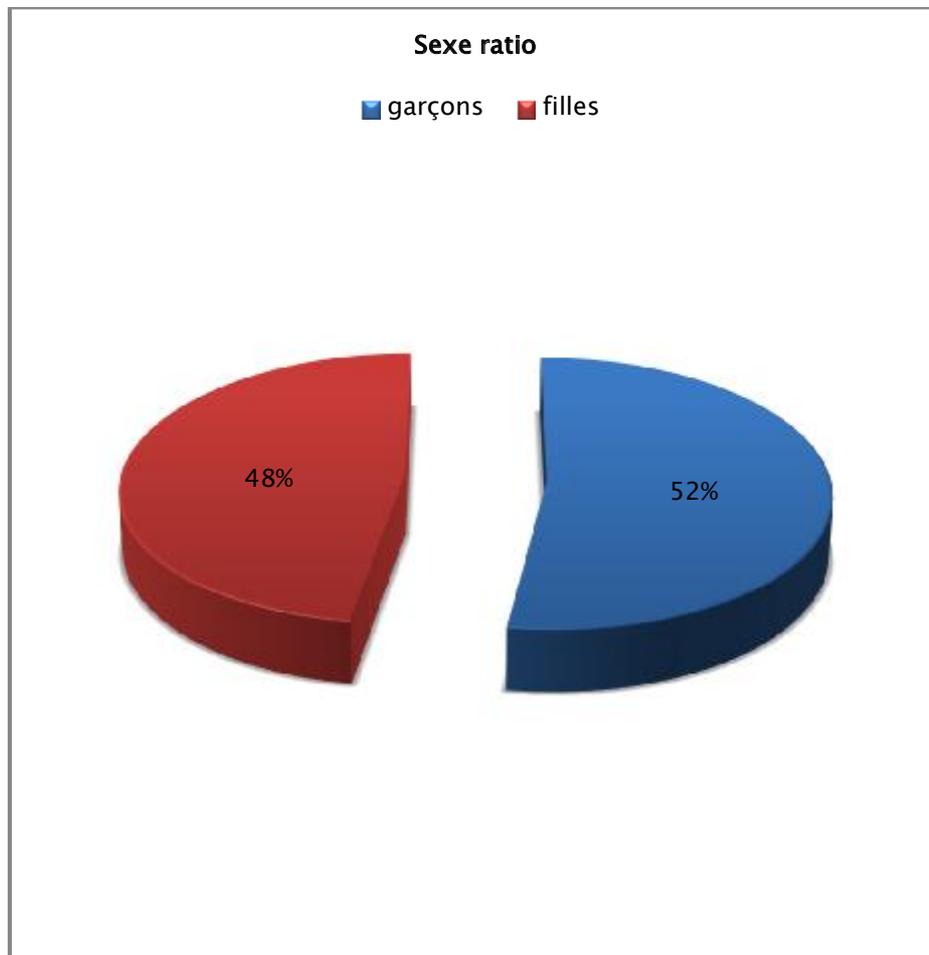
1.13. Déroulement de L'accouchement



Graphique 8 : Déroulement de l'accouchement.

20 accouchements ont été réalisés dans une unité médicalisée soit 95.2% tandis que 1 seul accouchement a eu lieu à domicile.

1.14. Sexe ratio



Graphique 9 : Sexe ratio.

11 nouveau-nés sont de sexe masculin soit 52%, avec un sexe ratio de 1.1 en faveur des garçons.

1.15. Poids à la naissance

Tableau 9 : Poids à la naissance des nouveau-nés atteints de trisomie 21.

Poids à la naissance en grammes	Nombre de cas	Pourcentage
>2500g	14	66.6%
<ou=2500	7	33.4%

7 nouveau-nés avaient un poids inférieur à 2500 soit 33.4% des nouveau-nés étaient hypotrophiques.

Le poids moyen est de 2885g.

Le poids des nouveau-nés variait entre 2000 et 5000g.

1.16. Taille à la naissance

Tableau 10 : Taille à la naissance des nouveaux nés trisomiques 21.

Taille à la naissance en cm	Nombre de cas	Pourcentage
<50cm	16	76.2%
>ou=50cm	5	23.8%

16 nouveau-nés ont une taille inférieure à 50cm ; soit 76.2% des nouveau-nés trisomiques 21 avaient une petite taille à la naissance.

La taille moyenne est de 44.45 cm.

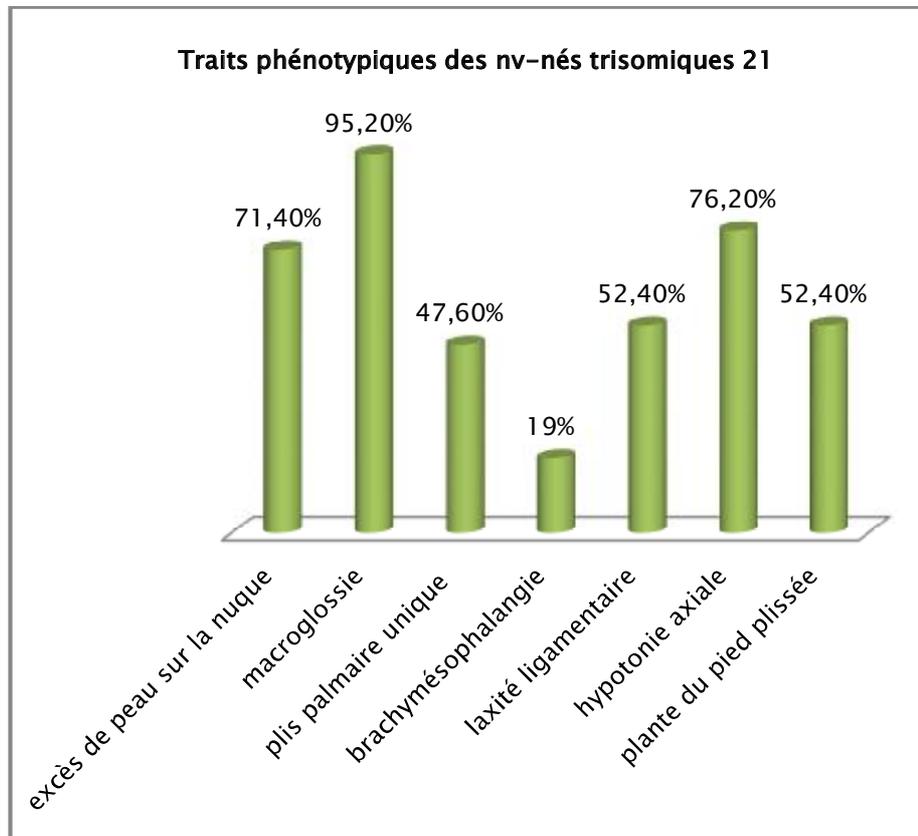
La taille varie entre 40 et 52 cm.

1.17. Le motif d'hospitalisation**Tableau 11** : Répartition des cas étudiés selon le motif d'hospitalisation.

motif d'hospitalisation	pourcentage	nombre de cas
Détresse respiratoire (DR)	23,80%	5
Ictère néonatal (INN)	33,30%	7
vomissements (VO)	4,80%	1
cyanose	4,80%	1
En post opératoire	4,80%	1
Hypotonie+ INN	4,80%	1
Hypotonie+ refus de téter	4,80%	1
DR+prématurité	4,80%	1
DR+macrosomie	9,50%	2
DR+INN	4,80%	1

Le motif le plus fréquent d'hospitalisation des nouveau-nés trisomiques 21 était l'ictère néonatal représentant 33.3% de l'ensemble des hospitalisations, suivi par la détresse respiratoire qui représentait 23.8% des hospitalisations.

1.18. Traits phénotypiques des nouveau-nés trisomiques 21



Graphique 10 : Traits phénotypiques des nouveau-nés trisomiques 21.

Parmi les 21 nouveau-nés porteurs d'un faciès trisomique 21, 20 présentaient une macroglossie, 16 présentaient une hypotonie axiale, 15 avaient un excès de peau sur la nuque, 11 présentaient une laxité ligamentaire et une plante du pied plissée, 10 avaient un plis palmaire unique et 4 seulement présentaient une brachymésophalangie.



Figure24 : Vue de face montrant les traits phénotypiques de la T21 chez l'une de nos malades.

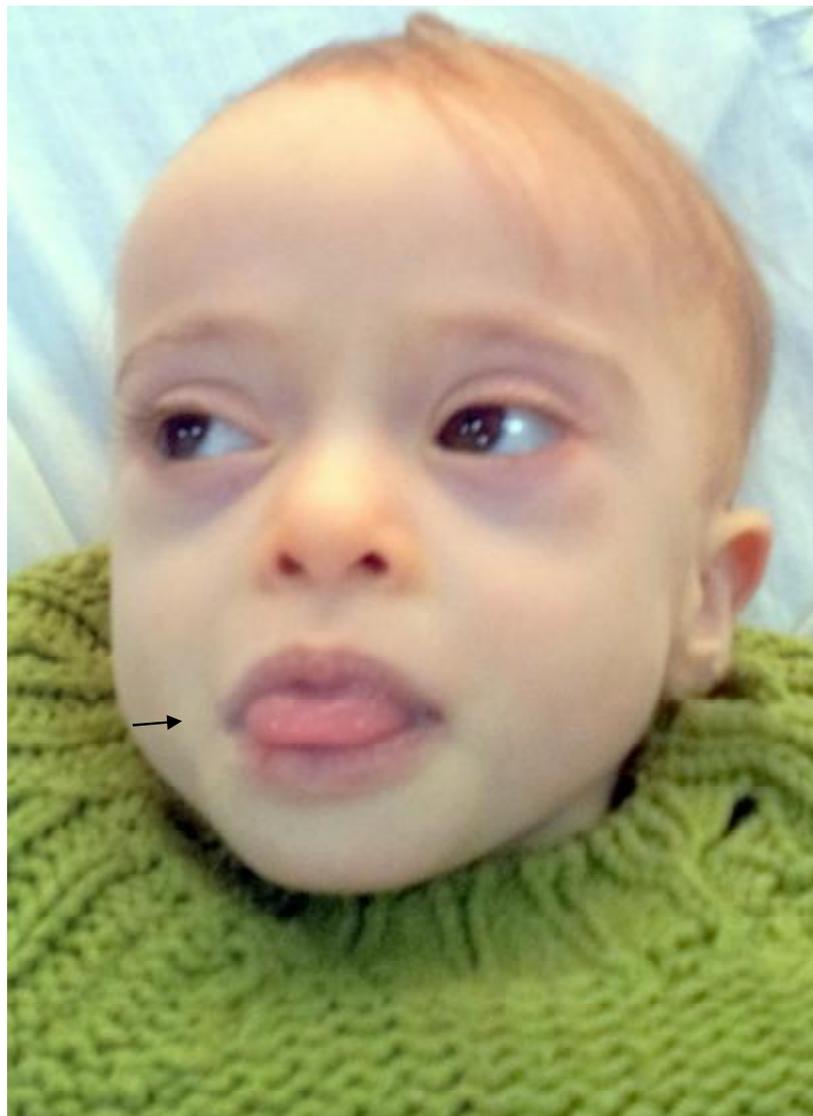


Figure25 : La macroglossie chez l'une de nos malades.



Figure26 : Vue de profil montrant un front et occiput plats et des oreilles petites et arrondies chez l'une de nos malades.



Figure27 : Plantes des pieds plissées chez l'une de nos malades.



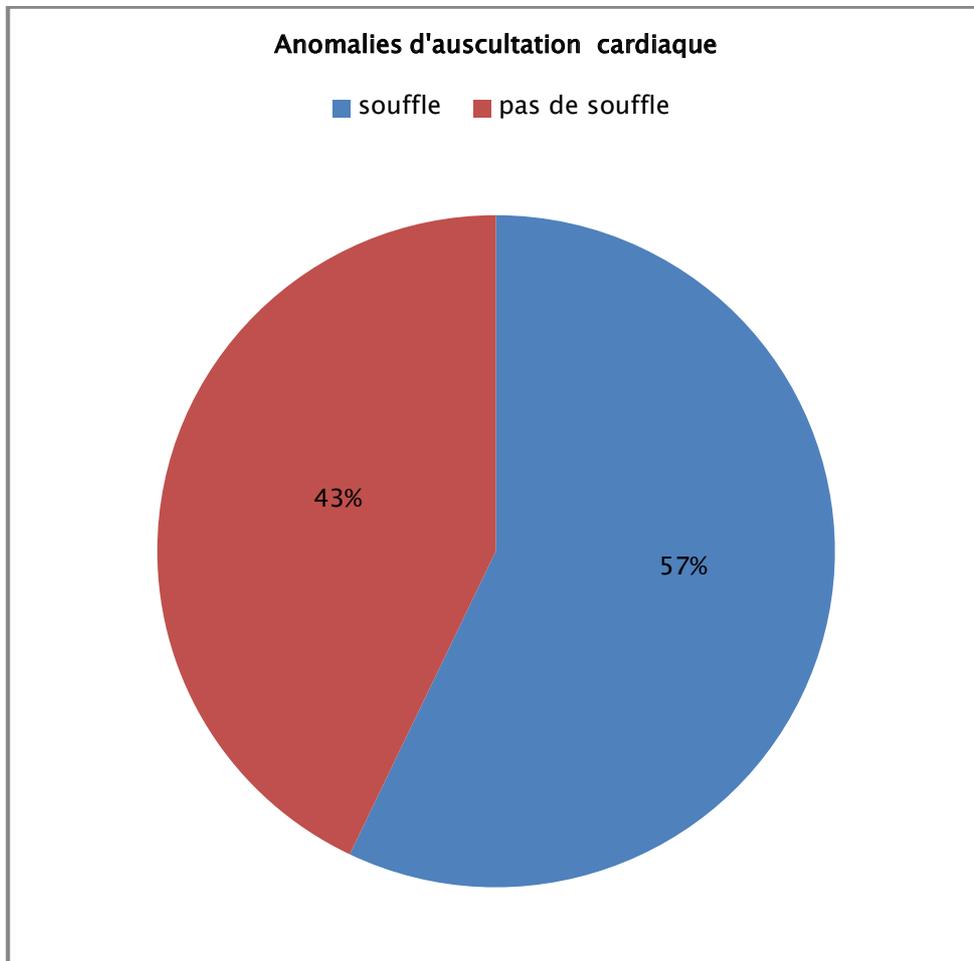
Figure28 : Orteils inclinés avec premier orteil court chez l'une de nos malades.



Figure29 : Pli palmaire unique chez l'un de nos malades.

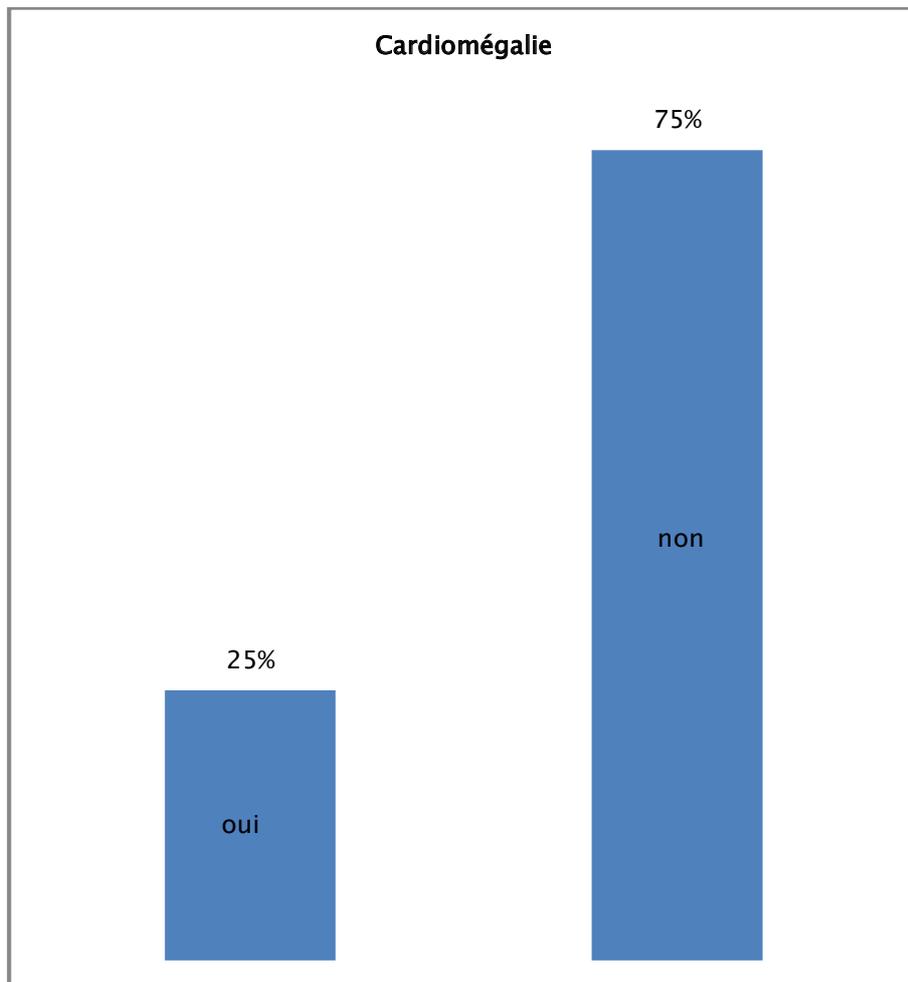
1.19. Atteinte cardiaque

a. Anomalies d'auscultation cardiaque



Graphique 11 : Anomalies d'auscultation cardiaque.

12 nouveau-nés parmi les malades de notre série présentaient un souffle cardiaque à l'auscultation.

b. Radiographie standard

Graphique 12 : Cardiomégalie.

5 malades soit 25% des nouveau-nés, présentaient une cardiomégalie sur le cliché thoraco abdominal.



Figure30 : Cliché thoraco abdominal réalisé au cours de l'hospitalisation de l'un de nos patients objectivant une distension thoracique avec cardiomégalie et syndrome alvéolo-interstitiel diffus.

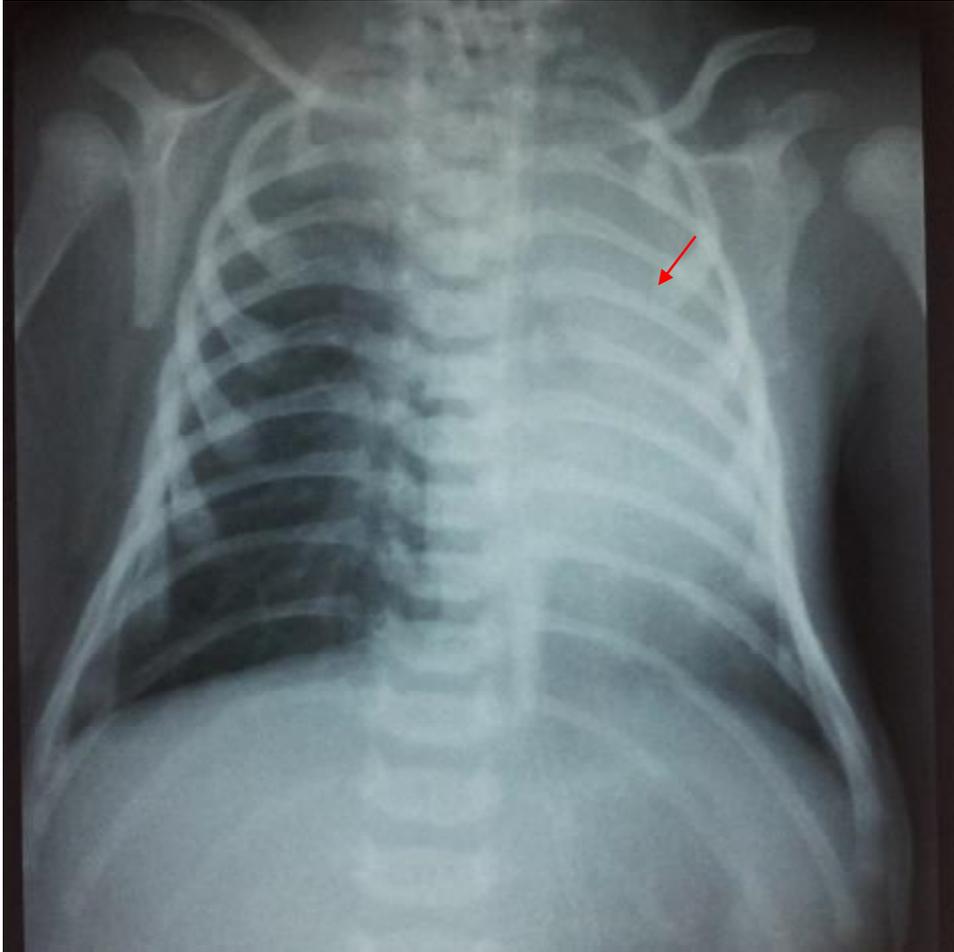
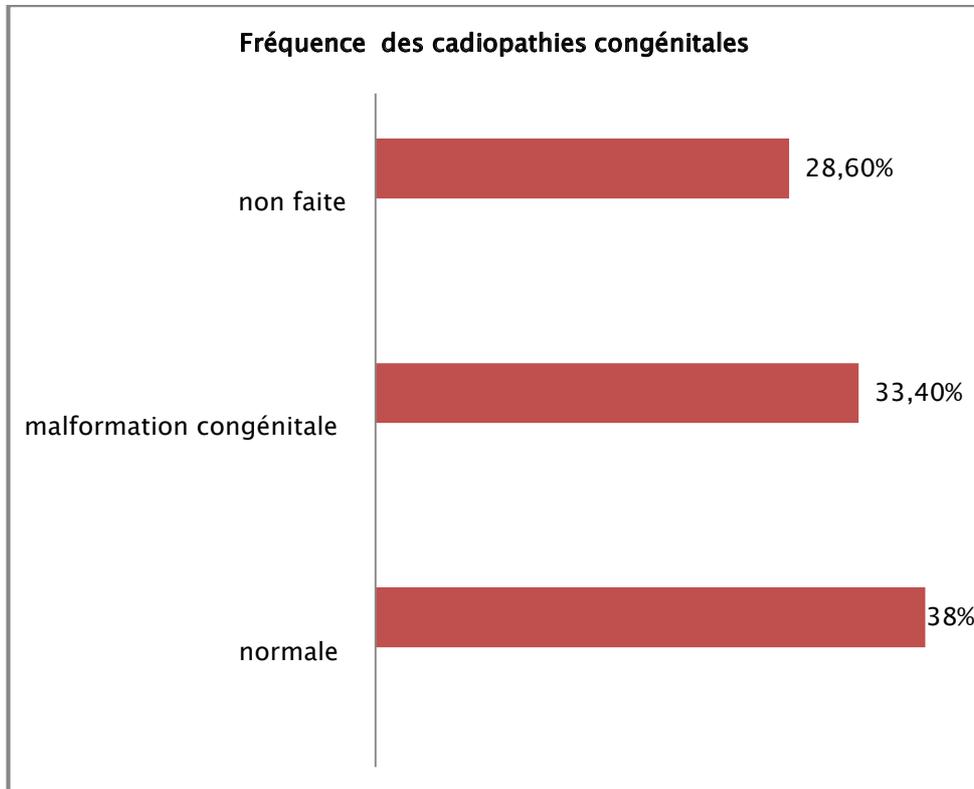


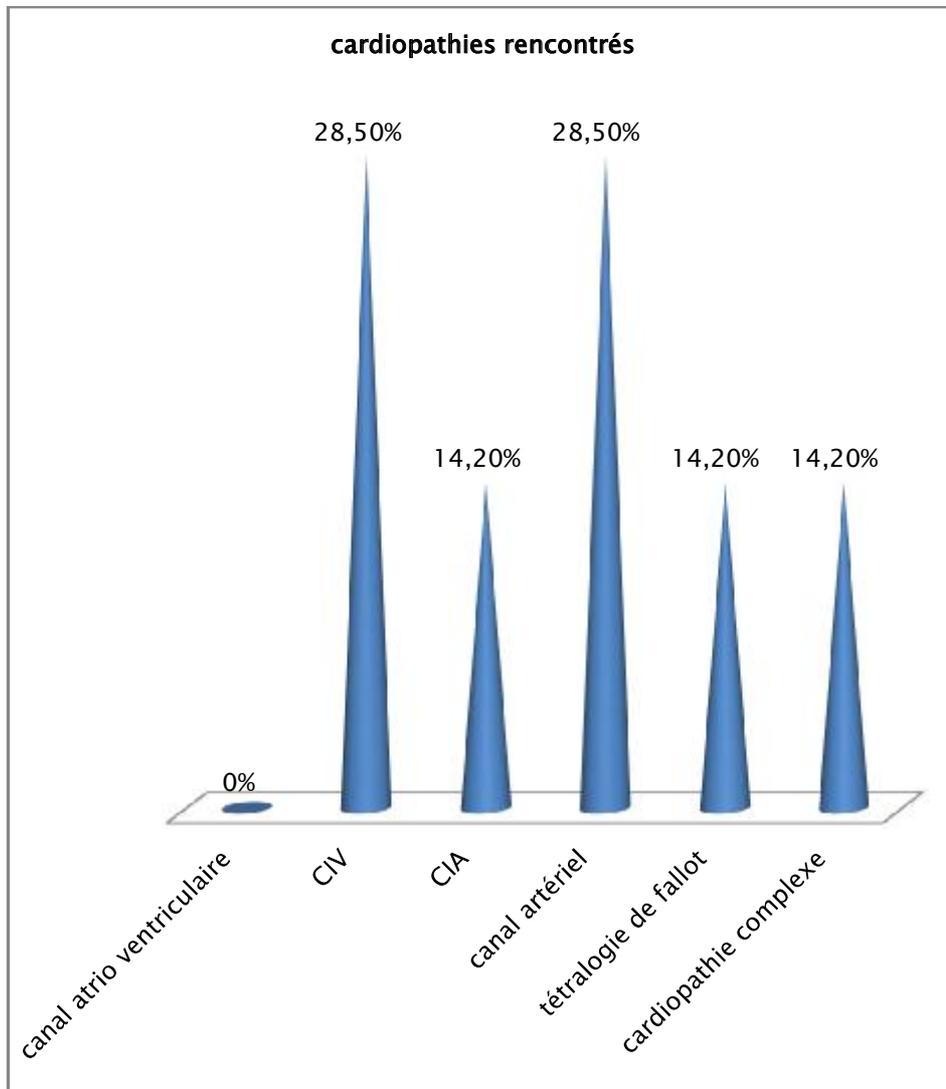
Figure31 : Cliché thoraco abdominal réalisé au cours de l'hospitalisation de l'un de nos patients objectivant une cardiomégalie.

c. Echographie cardiaque➤ **Fréquence des cardiopathies congénitales**

Graphique 13 : Fréquence des cardiopathies congénitales.

7 malades soit 33.4% des nv-nés trisomiques 21 présentaient une malformation cardiaque, sachant que 6 nv-nés soit 28.6% de l'ensemble des malades n'ont pas bénéficié d'une echo-cœur. On en déduit que 46,6% des malades ayant bénéficié d'une échographie cardiaque présentaient une malformation cardiaque.

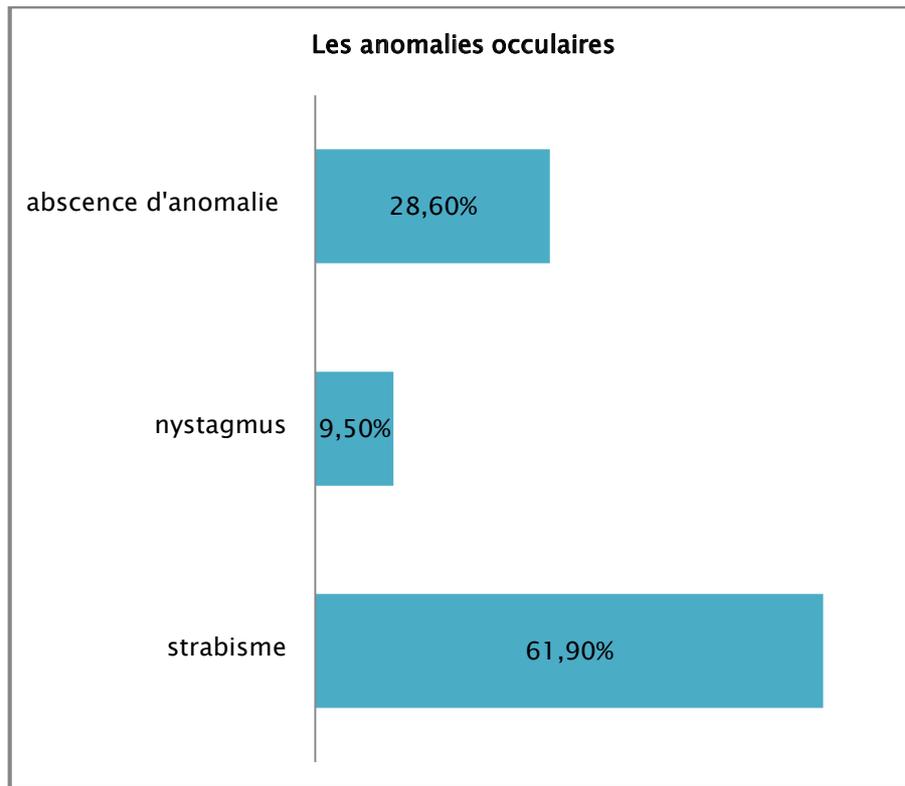
➤ Les différentes cardiopathies rencontrées



Graphique 14 :Cardiopathies rencontrées.

2 malades présentaient une CIV, 2 autres un canal artériel,occupant ainsi le premier rang avec une fréquence de 28.5% de l'ensemble des cardiopathies trouvées, 1 malade avait une CIA, 1 malade une tetralogie de fallot et 1 dernier presentait une cardiopathie soit un pourcentage de 14,2%.

1.20. Atteinte oculaire



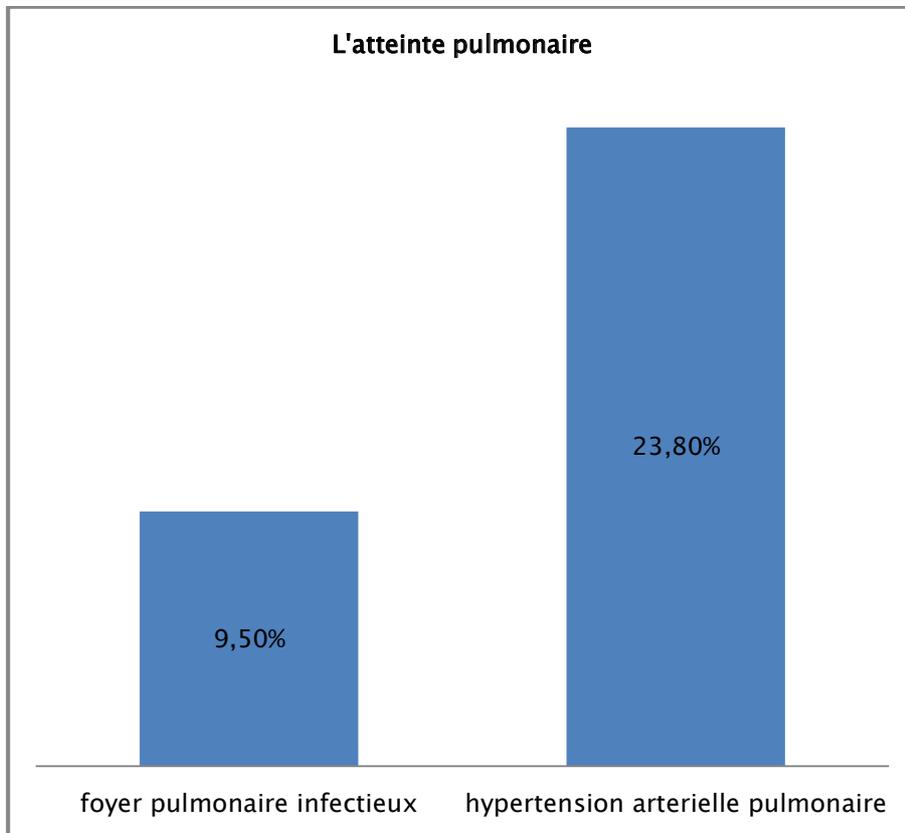
Graphique 15 : Anomalies oculaires.

12 nv- nés présentaient un strabisme (l'atteinte oculaire la plus fréquente) avec un pourcentage de 61.9% de l'ensemble des nv-nés trisomiques 21 admis au service. 2 nv-nés seulement avaient un nystagmus. Nos malades n'on pas encore bénéficié d'un examen à la lampe à fente vu le jeune age, mais des rendez-vous ultérieurs ont été arrangés.



Figure32 : Strabisme convergent chez l'une de nos malades.

1.21. Atteinte pulmonaire



Graphique 16 : L'atteinte pulmonaire.

7 malades soit 33.3% des nv-nés trisomiques 21 admis au service de réanimation présentaient une atteinte pulmonaire, dont 5 étaient porteurs d'une HTAP et 2 présentaient des foyers infectieux. Aucun nv-né de notre série n'a présenté des malformations parenchymateuses pulmonaires.



Figure33 : Cliché thoraco- abdominal réalisé au cours de l'hospitalisation de l'un de nos malades objectivant un syndrome interstitiel avec foyer pulmonaire apical droit.



Figure34 : Cliché thoraco-abdominal réalisé qu cours de l'hospitalisation de l'un de nos malades objectivant un arc moyen convexe temoignant d'une hypertension arterielle pulmonaire.

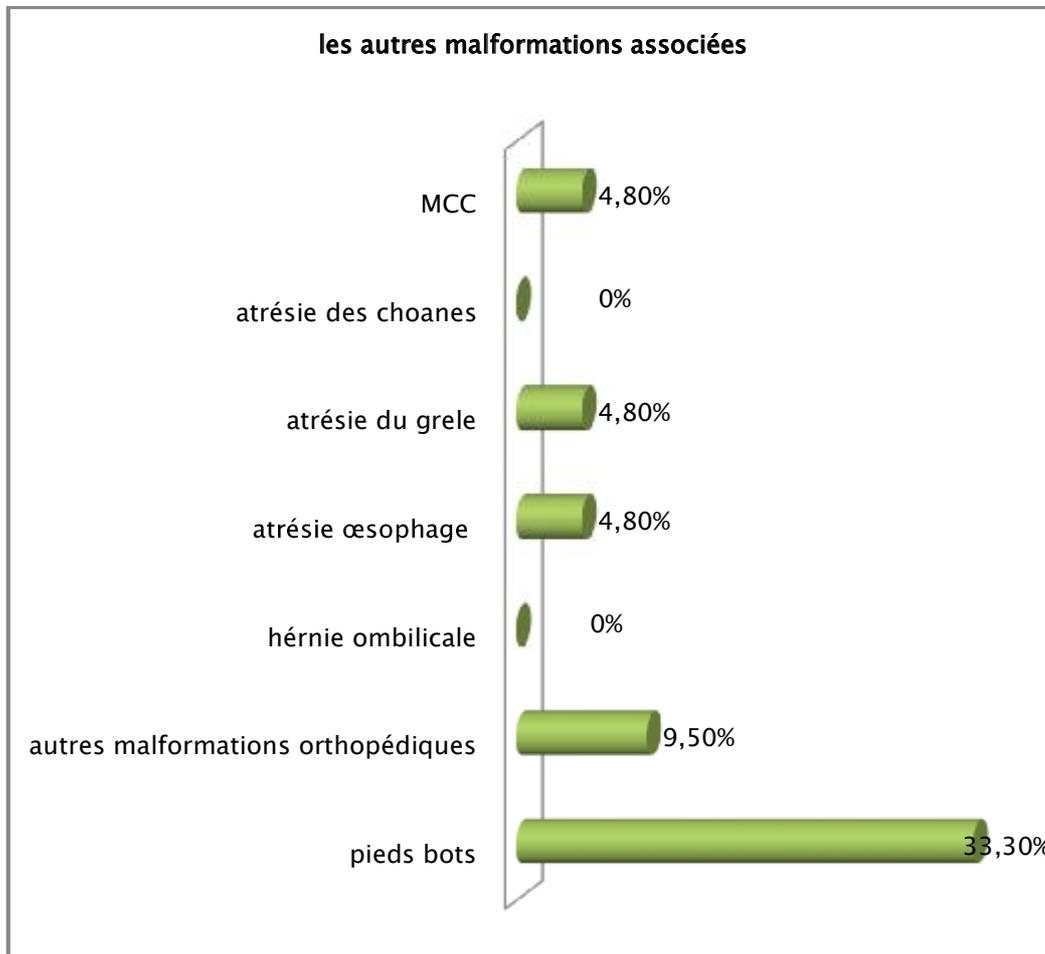
1.22. Atteinte thyroïdienne

Tableau 12 : Répartition des nouveau-nés en fonction de l'atteinte thyroïdienne.

Atteinte thyroïdienne	Pourcentage	Nombre de cas
Hypothyroïdie	52,40%	11
Euthyroïdie	47,60%	10
Hyperthyroïdie	0%	0

11 nv-nés présentaient une hypothyroïdie soit 52% de l'ensemble des nv-nés trisomiques admis aux services. Par ailleurs on ne note aucun cas d'hyperthyroïdie.

1.23. Les autres malformations associées



Graphique 13 : Les autres malformations associées.

11 patients ont présenté d'autres malformations associées à la trisomie 21 soit 57.1% de l'ensemble des nouveau-nés. Il s'agissait de 7 cas de pieds bots, 2 cas d'autres malformations orthopédiques, 1 cas de MCC, 1 cas d'atrésie du grêle et 1 cas d'atrésie de l'œsophage.



Figure35 : Pieds bots chez l'une de nos malades.

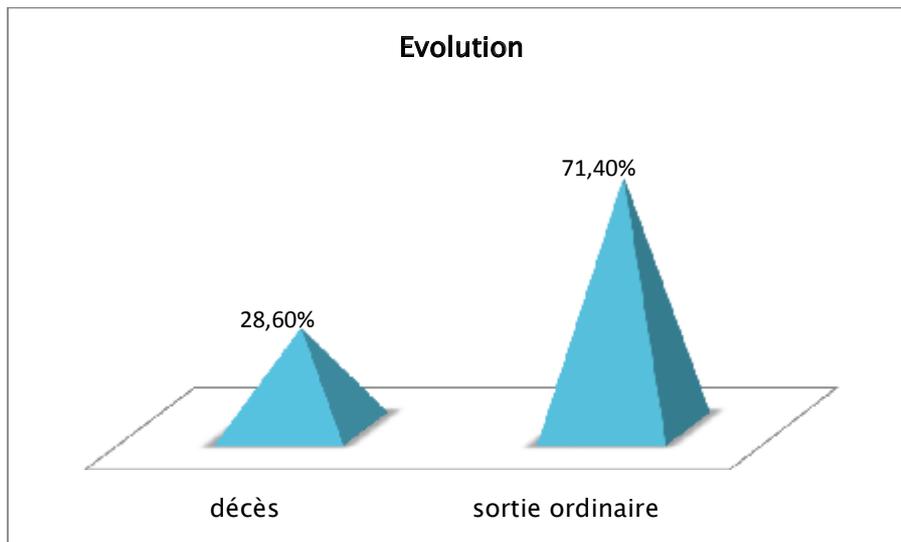


Figure36 : Cliché thoraco-abdominal objectivant une occlusion néonatale sur mégacôlon congénital.

1.24. La médiane de la durée d'hospitalisation

La durée moyenne de séjour des nouveau-nés trisomiques 21 au sein du service de réanimation néonatale était de 3 jours avec une durée de 1 jour comme durée minimale et 24 jours comme durée maximale.

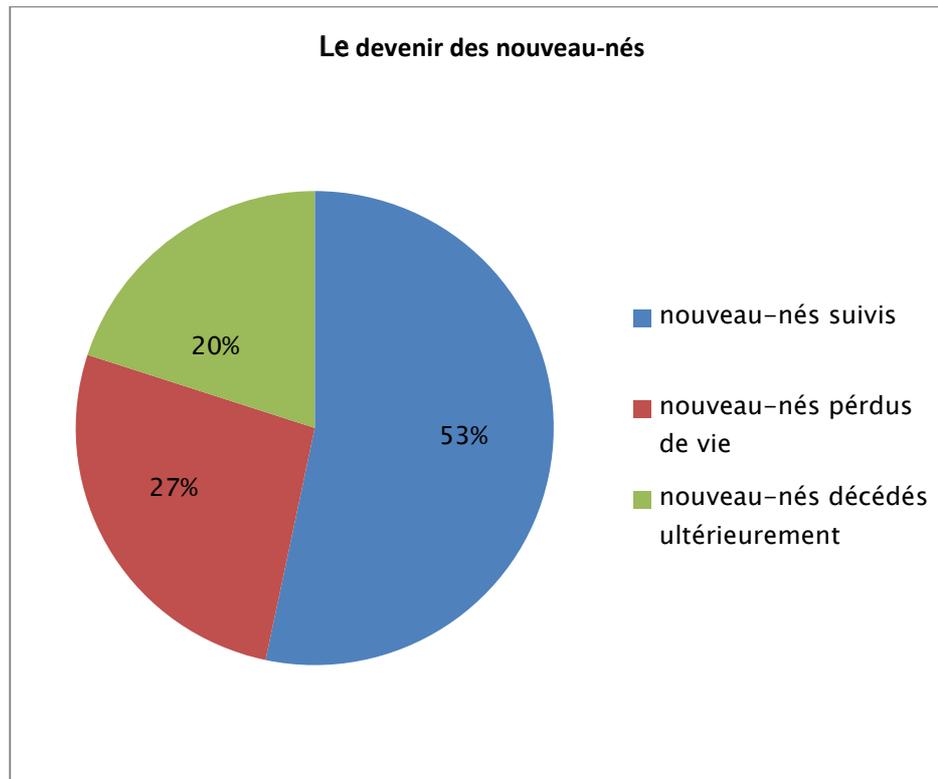
1.25. L'évolution des nouveau-nés de notre série :



Graphique 18 : Evolution.

Au bout de leur séjour au service de réanimation néonatale, 6 malades soit 28.6% des nouveau-nés trisomiques 21 sont décédés et 71.4% sont sortis après une bonne évolution.

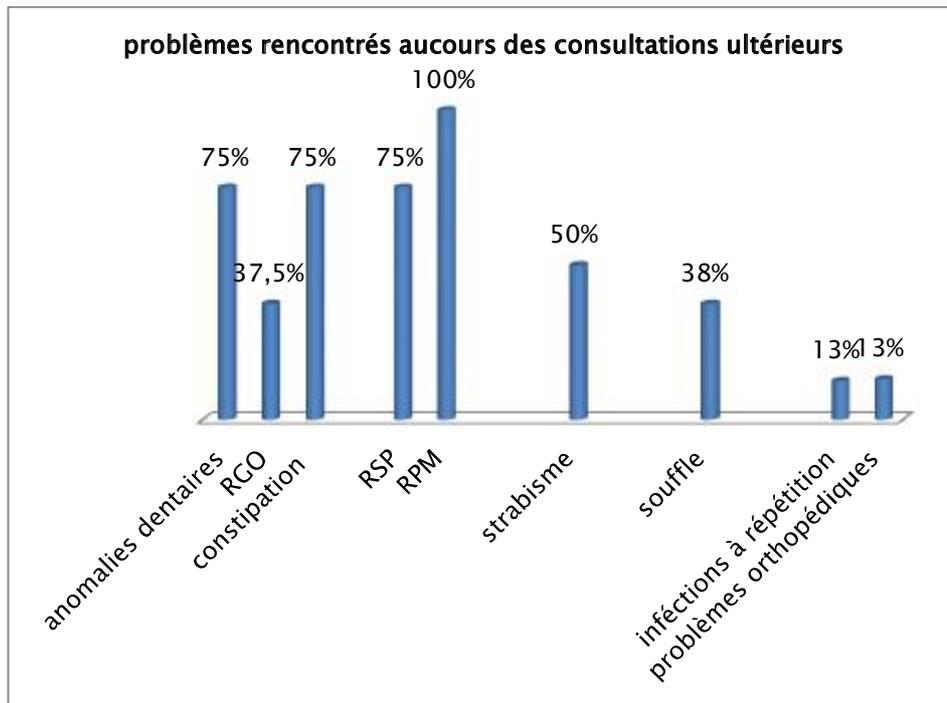
1.26. Le devenir des nouveau-nés



Graphique 19 : Le devenir des nouveau-nés.

Parmi les 15 nouveau-nés qui ont bien évolué et qui ont été déclarés sortant, 8 nouveau-nés sont toujours suivis dans notre formation, 3 sont décédés ultérieurement et 4 ont été perdus de vue.

1.27. Le suivi



Graphique 20 : Problèmes rencontrés au cours des consultations ultérieures.

L'ensemble des nourrissons qui sont toujours suivi dans notre formation ont présenté en consultations ultérieures un RPM, 10 nourrissons ont présenté un RSP, une constipation et des anomalies dentaires avec retard d'éruption, 7 autres avaient un strabisme, 5 avaient un RGO, 4 présentaient un souffle cardiaque, tandis qu'un seul malade se plaignait d'infections à répétitions; notamment des otites à répétitions. On n'a pas objectivé de cas d'autisme ni d'épilepsie jusqu'à présent. Il est important de noter que les évaluations ophtalmologiques et ORL spécialisées n'étaient pas encore réalisées.



Figure 37 : Asymétrie de la marche secondaire à un pied talus valgus gauche chez l'une de nos malades.

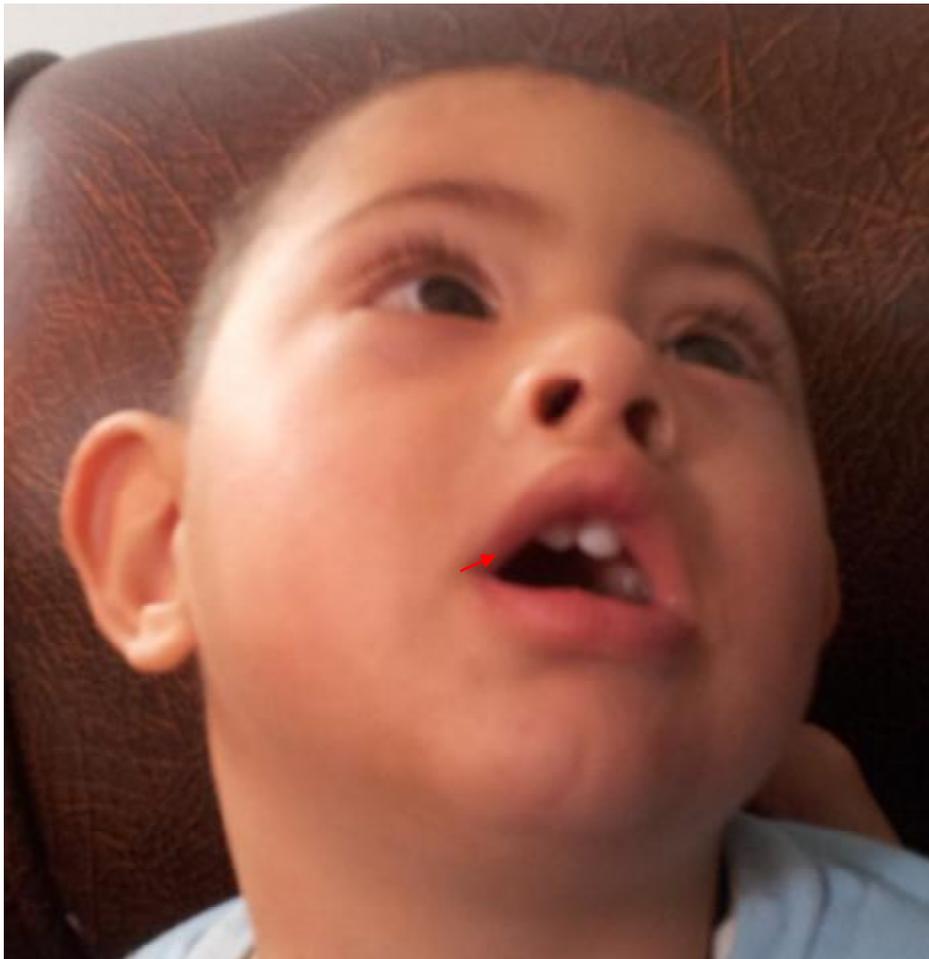


Figure 38 : Anomalies dentaires chez l'un de nos malades.

2. Etude analytique :

Afin d'analyser les données de notre étude on a utilisé le logiciel Epi-Info version 3.5.1 qui nous a permis de calculer la probabilité (P) de survenue de certains paramètres décrits dans notre étude. P est dit significatif si sa valeur est inférieure à 0.05.

2.1. Le rôle du Niveau Socio-économique et la profession maternelle dans le devenir des patients

Tableau 13 : Rôle du NSE et la profession maternelle dans le devenir des patients.

	Consultation ultérieure	Perdus de vue	Décès	P
NSE	61%	15%	24%	0.77
PM	61%	15%	24%	0.95

Les résultats montrent que le P calculé est non significatif. De cela on déduit que le niveau socio économique et la profession maternelle n'ont pas d'impact sur le devenir des patients.

2.2. L'impact de la prématurité sur le retard pondéral observé chez les nouveau-nés

Tableau14 : Impact de la prématurité sur le retard pondéral observé chez les nouveau-nés.

	poids<ou= 2500	poids>2500	P
A terme	19%	62%	0,2
Prématuré	14,30%	4,70%	

La prématurité n'explique pas le retard pondéral observé chez 33.8% de nos nouveau-nés (P=NS).

2.3. L'impact de la prématurité sur le retard statural observé chez les nouveau-nés

Tableau 15 : L'impact de la prématurité sur le retard statural observé chez les nouveau-nés.

	T<50 cm	T> ou = 50cm	P
A terme	57,10%	23,80%	0,24
Prématuré	19%	0%	

Là aussi la prématurité n'explique pas le retard statural observé chez ces nouveau-nés (P=NS).

2.4. Répartition des moyens thérapeutiques en fonction du motif d'hospitalisation

Tableau 16 : indications des différents moyens thérapeutiques selon le motif d'hospitalisation.

Motif d'hospitalisation	Oxygénothérapie	Ventilation mécanique	Antibiothérapie	Sildénafil	Photo-thérapie
DR	23,80%	19%	23,80%	4,80%	0%
INN	0%	0%	33,30%	4,80%	33,30%
VO	0%	0%	4,80%	0%	0%
Cyanose	4,80%	0%	4,80%	4,80%	4,80%
Post op	4,80%	0%	4,80%	0%	0%
Hypotonie+INN	0%	0%	4,80%	0%	4,80%
Hypotonie + refus de téter	4,80%	4.8%	4,80%	0%	4,80%
DR + prématurité	4,80%	4.8%	4,80%	0%	0%
DR + macrosomie	9,50%	0%	9,50%	4,80%	0%
DR+INN	4,80%	0%	4,80%	0%	0%
P (probabilité)	0.0125	0.0475	0.2	0.6	0.012

L'interprétation de ce tableau montre que :

- Plus que la moitié des nouveau-nés ont bénéficié d'une oxygénothérapie au masque ou aux lunettes soit 57.3% de l'ensemble des cas. La majorité ont été admis pour détresse respiratoire isolée avec un pourcentage de 23.8% (P=S).
- La moitié des nouveau-nés ayant bénéficié d'une oxygénothérapie ont nécessité une intubation avec ventilation mécanique, soit 28.6% de l'ensemble des cas inclus dans notre étude (P=S).
- Tous nos patients ont bénéficié d'une antibiothérapie. Au premier rang on trouve l'ictère néonatal avec un pourcentage de 33.3%, suivi par la détresse respiratoire isolée avec un pourcentage de 23.8 % (P=NS).
- Le sildénafil a été administré chez 4 nouveau-nés qui ont été admis respectivement pour : cyanose, détresse respiratoire, détresse respiratoire+macrosomie et ictère néonatal (P=NS).
- 47.3% des nouveau-nés de notre série ont bénéficié d'une photothérapie intensive dont 70% ont été admis initialement pour ictère néonatal isolé (P=S).

2.5. La relation entre présence de souffle cardiaque et de cardiopathie congénitale

Tableau 17 : Souffle cardiaque et cardiopathie congénitale.

	Pourcentage	P
Souffle	57,10%	0,18
Cardiopathie	33,30%	

Ce tableau montre que 57.1% de nos malades présentaient un souffle à l'auscultation cardiaque, et 33.3% une malformation cardiaque congénitale confirmée par échographie cardiaque. Cela signifie que plus que la moitié des nouveau-nés qui présentent un souffle cardiaque, souffrent d'une cardiopathie congénitale (P=NS).

2.6. La relation entre présence de cardiomégalie et de cardiopathie congénitale

Tableau 18 : Cardiomégalie et cardiopathie congénitale.

	Pourcentage	P
Cardiomégalie	23,80%	0,17
Cardiopathie	33,30%	

23.8% de nos patients avaient une cardiomégalie au cliché thoraco-abdominal, soit un total de 5 malades. 3 malades d'entre eux présentaient une cardiopathie congénitale, les deux autres avaient une échographie cardiaque sans anomalies. Ceci dit que 60% des malades qui présentaient une cardiomégalie à la radiologie standard avaient effectivement une cardiopathie congénitale confirmée par échographie cardiaque (P=NS).

2.7. La relation entre présence de cardiopathie congénitale et HTAP

Tableau 19 : Cardiopathie congénitale et HTAP.

	Pourcentage	P
Cardiopathie	33,30%	0,0003
HTAP	23,80%	

L'analyse de ce tableau montre que 23.8% de l'ensemble des nouveaux-nés inclus dans notre étude présentaient une HTAP à l'échographie cardiaque, soit un total de 5 cas. Parmi ces derniers, 4 avaient une cardiopathie congénitale associée (P=S).

2.8. Présentation de la durée d'hospitalisation selon le motif d'hospitalisation

Tableau 20 : Durée d'hospitalisation selon le motif d'hospitalisation.

motif d'hospitalisation	durée d'hospitalisation (moyenne en jours)	P
DR	7,5	0,0027
INN	4,5	
VO	7	
Cyanose	15	
Post op	1	
Hypotonie+INN	1	
hypotonie+refus de téter	4	
DR+préma	3	
DR + macrosomie	5,5	
DR+INN	24	

Selon les résultats du tableau ci-dessus, la durée d'hospitalisation est significativement liée au motif d'hospitalisation (P=S).

2.9. L'évolution des malades en fonction de leur motif d'hospitalisation

Tableau 21 : L'évolution des malades en fonction de leur motif d'hospitalisation.

motif d'hospitalisation	Sortie ordinaire	Transfert	Décès	P
DR	9.5%	0%	14,20%	0,007
INN	33,30%	0%	0%	
VO	0%	4,80%	0%	
Cyanose	0%	0%	4,80%	
Post op	0%	4,80%	0%	
Hypotonie+INN	4,80%	0%	0%	
hypotonie+refus de téter	0%	0%	4,80%	
DR+prématurité	0%	0%	4,80%	
DR +macrosomie	9,50%	0%	0%	
DR+INN	4,80%	0%	0%	

Les résultats de ce tableau confirment que l'évolution des malades est significativement liée au motif d'hospitalisation.

Tableau 22 : Récapitulatif des paramètres significatifs.

Paramètres étudiés		PS
Répartition des moyens thérapeutiques en fonction du motif d'hospitalisation	oxygénothérapie	0.0125
	Ventilation mécanique	0.047
	Photothérapie	0.012
Relation entre présence de cardiopathie congénitale et HTAP.		0.0003
Présentation de la durée d'hospitalisation selon le motif d'hospitalisation.		0.0027
Présentation de l'évolution des malades en fonction du motif d'hospitalisation.		0.007

DISCUSSION

Dans ce qui suit nous allons présenter une comparaison entre les résultats actuels de notre série qui porte sur 21 cas, et ceux d'autres séries publiées à propos de la trisomie 21. Ce qui nous permettra de faire une auto-évaluation de notre prise en charge, et de mettre la main sur les points vers lesquels nos futurs efforts devront être orientés.

1. Epidémiologie et diagnostic anténatal

La trisomie 21 représentait 1/800 naissances en France, soit un taux de 10% des déficiences intellectuelles. Après l'instauration du dépistage anténatal, l'incidence a régressé devenant actuellement à l'ordre de 1/1500 à 1/2000 naissances [1].

La série de Ni She R, Filan PM. (Cork University Maternity Hospital (CUMH), Ireland) portant sur 43 nouveau-nés trisomiques 21, sur une durée de 1 an de 2010 à 2011 a montré que l'Irlande a le taux le plus élevé de naissances vivantes de T21 en Europe avec un taux de 1/546 naissances. Parmi leurs mamans, 14% n'ont pas bénéficié de dépistage anténatal. 85% de ces nouveau-nés ont été hospitalisé en unité de néonatalogie et de réanimation néonatale [100].

L'incidence hospitalière de la trisomie 21 au service de néonatalogie et réanimation néonatale du CHU Hassan II, au cours de 24 mois couverts par notre étude est de 1.1%.

Aucun nouveau-né de notre série n'a été dépisté en anténatal, sachant que 71.5% des grossesses ont été suivies.

2. Facteurs de risque

Le seul facteur de risque reconnu jusqu'ici est l'âge maternel [1. 2]. 35 ans représente l'âge critique retenu par la majorité des auteurs [2]. La série de Wu J¹, Morris JK. (Queen Mary University of London, London, UK) a étudié l'impact de l'augmentation de l'âge maternel observé dans la communauté d'Angleterre sur l'incidence de la trisomie 21 durant une période allant de l'année 1938 à l'année 2010. Cette étude a montré que grâce au dépistage anténatal, l'incidence de la T21 est restée la même estimée à 1/1000 naissances malgré l'augmentation de l'âge maternel à la conception [101].

Dans notre série, 66.7% des mères avaient un âge supérieur ou égal à 35 ans lors de la naissance de leurs nouveau-nés. Aucun autre antécédent particulier n'a été identifié chez ces femmes à l'exception d'une seule qui était thyroïdectomisée et sous traitement substitutif.

3. Motif d'hospitalisation

La détresse respiratoire notamment d'origine infectieuse représente le motif le plus fréquent d'hospitalisation des nouveau-nés et des enfants en unités de soins intensifs, soit un pourcentage estimé à 80% de l'ensemble des hospitalisations de ces derniers [2].

Dans notre série, l'ictère néonatal occupait le premier motif d'hospitalisation dans le service de néonatalogie et réanimation néonatale, et ce avec un pourcentage de 33.3%, suivi directement par la détresse respiratoire avec un pourcentage de 23.8%.

4. Le retard staturo-pondéral

Pour cette partie on a choisi deux séries :

- La série de Å Myrelid, J Gustafsson, B Ollars, G Annerén. (Pathology, Rudbeck Laboratory, Uppsala University, S-75185 Uppsala, Sweden) portant sur 354 individus trisomiques 21 (203 males, 151 femelles), nés de 1970 à 1997 [16].
- La série de M E Styles, T J Cole, J Dennis, M A Preece. (Institute of Child Health, University College London, UK.) portant sur 1089 sujets trisomiques 21 [17].

Le tableau suivant permet de comparer entre notre série et les séries précédemment mentionnées.

Tableau 23 : Le retard staturo-pondéral.

	Poids moyen(g)	Taille moyenne (cm)
Notre série	2885	44
Série suédoise [16]	3000	48
Série irlandaise et britannique [17]	3000	49

L'analyse de ce tableau montre que nos résultats sont très rapprochés de ceux de la littérature.

5. Les malformations congénitales cardiaques

Le tableau suivant permet de comparer nos résultats aux résultats de :

- La série de Freeman SB et all (Department of Genetics, Emory University, Atlanta, Georgia, USA) portant sur 243 naissances trisomiques 21, en 1998 [23].
- La série de Ni She R, Filan PM. (Cork University Maternity Hospital (CUMH), Ireland) précédemment mentionnée [100].

Tableau 24 : Les cardiopathies congénitales.

	Notre série	série d'Atlanta 1998 [23]	Série d'Irlande [100]
Toute cardiopathie congénitale confondue	46,60%	44,00%	51%
Canal atrio-ventriculaire	0%	45%	
CIV	28,50%	35%	
CIA	14,20%	8%	
Canal artériel	28,50%	7%	
Tétralogie de fallot	14%	4%	
autres	14,20%	1%	

Le taux global de cardiopathies congénitales est très proche de celui décrit par les autres auteurs, sauf que la distribution de ces dernières est différente.

6. L'hypertension artérielle pulmonaire

La présence de cardiopathie congénitale et notamment d'un shunt gauche-droit prédispose les enfants trisomiques 21 à développer une hypertension artérielle pulmonaire.

La série de Shah Ps. Hellman et all (Division of Neonatologie, Departement of critical care, Hospital for sick children, University of Toronto, Canada) réalisée en 2004 portant sur 17 nouveau-nés présentant une HTAP sans cardiopathie congénitale, a conclu qu'il ya une prédisposition importante des nouveau-nés trisomiques 21 à avoir une HTAP même en l'absence de cardiopathie congénitale et dont l'origine n'est pas tout à fait évidente [21].

Dans notre série 5 nouveau-nés présentaient une HTAP soit un pourcentage de 23.8%. 3 d'entre eux seulement étaient effectivement porteurs d'une cardiopathie congénitale. Ce qui est concordant avec les données de la littérature.

7. Les autres malformations congénitales

Les nouveau-nés et les enfants porteurs d'une trisomie 21 sont plus prédisposés que la population générale à avoir des malformations congénitales selon les auteurs [1.2] :

- Digestives ; dans 10% des cas, il s'agit par ordre décroissant : d'atrésie duodénale, de pancréas annulaire, d'imperforation anale et d'atrésie de l'œsophage [1]. Dans notre série 14.4% des nouveau-nés présentaient une malformation digestive congénitale soit un total de 3 malades. Un cas d'atrésie du grêle, un cas d'atrésie de l'œsophage et un cas de MCC ou maladie de HIRSHPRUNG.
- Orthopédiques ; dues essentiellement à la laxité ligamentaire et l'hypotonie observée classiquement chez ces enfants. On note l'instabilité fémoro-

patellaire, les pieds plats, et l'Hallux valgus ou varus. L'atteinte de la charnière cervico-occipitale est classique mais heureusement les complications neurologiques sont peu fréquentes (1% des personnes T21). Dans notre série 42.8% des malades présentaient une atteinte orthopédique, dont les pieds bots étaient prédominants avec une fréquence de 33.3%. Par ailleurs 76.2% avaient une hypotonie manifeste et 52.4% une laxité ligamentaire ce qui pourrait être prédictif de problèmes orthopédiques ultérieures comme ceux décrits par les auteurs.

- Les anomalies des voies aériennes supérieures sont notamment plus fréquentes dans notre contexte sauf que dans notre série aucune anomalie n'a été diagnostiquée.

8. L'atteinte oculaire

Dans cette partie on s'est basé sur deux principales séries :

- La série Tomita K et all (Heiwa Eye Clinic, Tokyo, Japan) portant sur 304 enfants japonais d'âge moyen de 7 ans et 4 mois entre l'année 2009 et 2011 [102].
- La série de Stirn Kranjc B. (University Eye Hospital, Ljubljana, Slovenia) portant sur 65 enfants trisomiques 21 âgés entre 2 mois et 13 ans entre l'année 2008 et 2010 [103].

Tableau 25 : L'atteinte oculaire.

Atteinte oculaire	Série de Slovénie [103]	Série japonaise [102]	Notre série
Nystagmus	29,20%	25,70%	9,50%
Strabisme	26,10%	36,50%	61,90%
Astigmatisme	29,20%	58,50%	–
Hypermétropie	36,59%	69,10%	–
Myopie	24,60%		–
cataracte	–	10,50%	–

On constate que nos résultats sont largement différents des autres séries. On note une fréquence de strabisme largement supérieure à celle décrite par les auteurs contrairement à celle du nystagmus qui leur est franchement inférieure. Par ailleurs les autres paramètres n'ont pas été évalués vu le jeune âge des nouveau-nés de notre série, mais une évaluation spécialisée ultérieure est programmée.

9. Le dysfonctionnement thyroïdien

Le tableau suivant est réalisé à partir d'une comparaison entre la série de B Karlsson, J Gustafsson et all (Uppsala, USA) portant sur 85 cas réalisée en 1998 et notre série [36].

Tableau 26 : Dysfonctionnement thyroïdien.

	notre série	série d'Uppsala [36]
hypothyroïdie	52,40%	35,30%
hyperthyroïdie	0%	2,30%

Notre étude a objectivé un taux plus élevé d'hypothyroïdie par rapport à celui rapporté par les auteurs. Aucun cas d'hyperthyroïdie n'a été documenté contrairement à la série d'Uppsala où 2.3% des cas ont été rapportés.

10. Le diabète

La série de Bergholdt R¹, Eising S et all (Steno Diabetes Center, Gentofte Denmark) réalisée sur toutes les naissances entre 1981 et 2000 a objectivé que les trisomiques 21 ont un risque 4.2 fois supérieur à celui parcouru par la population générale d'avoir un diabète [42]. Il peut s'agir chez l'enfant d'un diabète insulino dépendant d'origine auto immune ou chez le sujet jeune d'un diabète type II du à la fréquence élevée d'obésité et de manque d'exercice physique chez cette population [2. 42].

Dans notre série Aucun cas de diabète n'a été rapporté. Ceci peut être expliqué par le jeune âge de nos malades qui ne dépasse pas les 24 mois.

11. Les manifestations digestives

La série de Zachor DA et all (University of Alabama, Birmingham, USA) portant sur 75 enfants porteurs d'un Down syndrome avec une moyenne d'âge de 5.25 ans a montré que la prévalence de cette pathologie dans cette population est de 1/14 enfants [29].

Dans notre série, Aucun cas de maladie cœliaque n'a été ni dépisté ni diagnostiqué et cela peut être également expliquée par le jeune âge de nos patients, vu que le dépistage de la maladie est classiquement recommandé à partir de l'âge de 2-3 ans.

Le RGO représente un problème digestif très fréquent. Il favorise la survenue d'apnée du sommeil et des pneumopathies d'inhalation. La constipation atteint environ 50% de cette population [2].

Dans notre série, le suivi des malades a objectivé que 37.5% des nourrissons avaient un RGO et que 75% se plaignaient de constipation. Un taux élevé par rapport à celui rapporté par les auteurs.

12. La mortalité

Selon la série Irlandaise de Ni She R, Filan PM précédemment mentionnée, Au bout d'un an d'évolution des nouveau-nés étudiés le taux de mortalité était estimé à 9% [100].

Dans notre série le taux de mortalité au cours de la période d'hospitalisation était de 28.6%. Ultérieurement 14.2% sont décédés avec un total de 42% soit 9 malades parmi les 21 cas étudiés sur une période de deux ans. On déduit que le taux de mortalité est significativement élevé par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature. Cela peut être expliqué par la gravité de l'état clinique à l'admission des malades, la présence de malformations graves associées notamment cardiaques, ainsi que les infections sévères.

RECOMMANDATIONS

A travers notre étude on a pu remarquer que :

- Le diagnostic anténatal est pratiquement absent dans notre communauté, en dehors de certains hôpitaux de troisième niveau en dehors de certains hôpitaux de troisième niveau, même si la majorité des grossesses sont actuellement suivies chez des gynéco-obstétriciens.
- Quelques malades restent non dépistés pour des malformations congénitales fréquemment associées à la trisomie 21 et pouvant mettre au jeu le pronostic vital.
- L'accès sur RDV à certaines consultations spécialisées notamment ophtalmologique, Oto-rhino-laryngologique et orthophonique est difficile retardant ainsi la prise en charge de ces enfants.
- Certaines pathologies ont une fréquence particulièrement élevée dans notre contexte notamment l'hypothyroïdie et le strabisme.
- Plusieurs efforts ont été fournis dans le cadre du travail associatif dédié aux enfants trisomiques 21 et handicapés mentaux en général. L'AMSAT (Association Marocaine de Soutien et d'Aide aux personnes Trisomiques) a ouvert ses portes officiellement En Juin 2012, le nouveau centre de Cette institution (centre de SAR Moulay Rachid) répond aux standards internationaux en termes de rééducation, de psychopédagogie et d'insertion socio-professionnelle, au profit des personnes trisomiques dans notre pays dans notre pays.

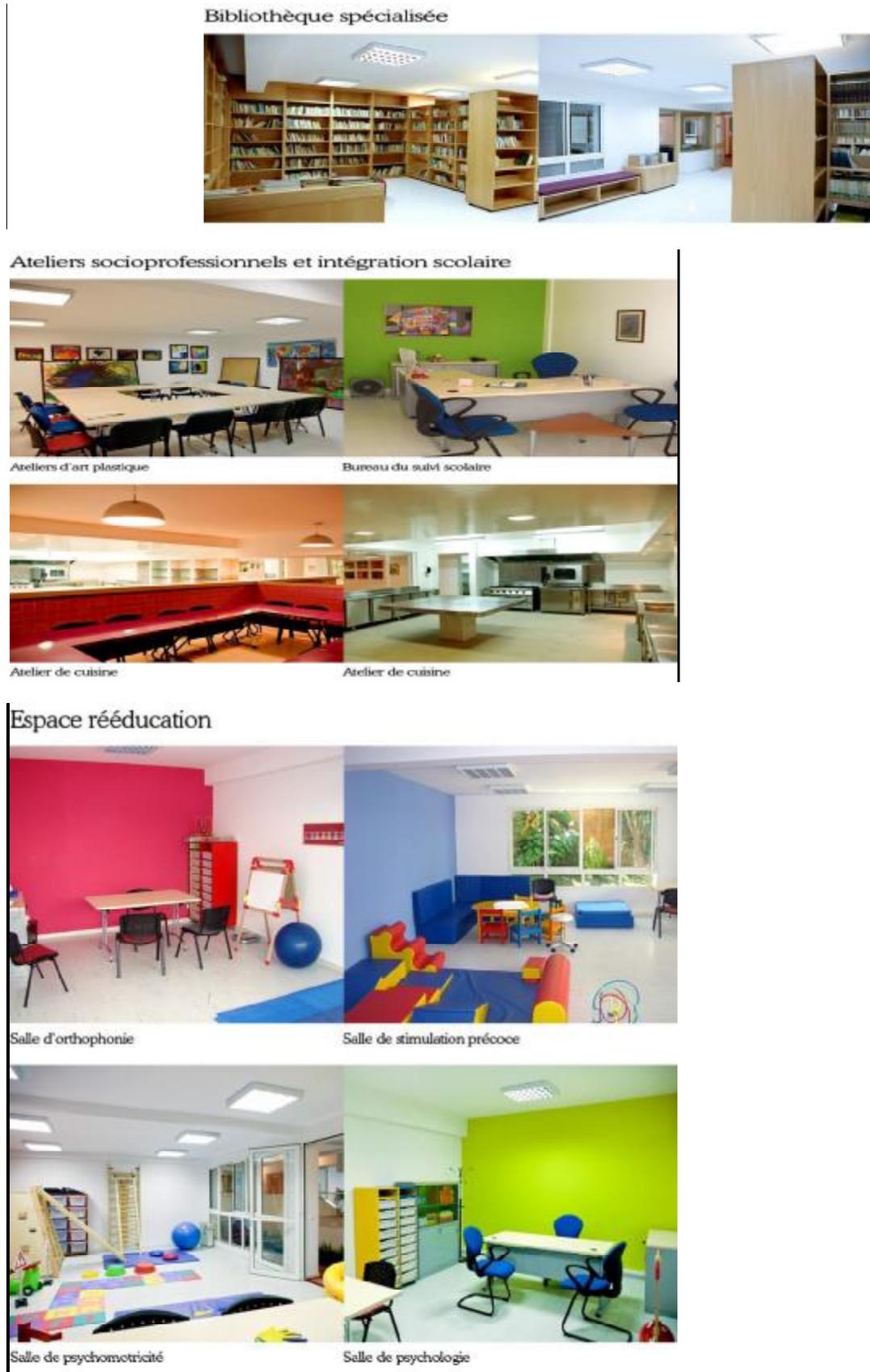


Figure39 : Centre SAR Moulay Rachid pour les trisomiques 21.

- Plusieurs établissements spécialisés en rééducation psychomotrice et orthophonique ainsi que l'intégration sociale de l'ensemble des enfants handicapés ont été fondé au Maroc et notamment à la ville de Fès. Ces fondations fournissent beaucoup d'effort, sauf qu'ils ne sont pas uniquement dédiés aux trisomiques 21 et leurs besoins spécifiques, ainsi que la tranche d'âge concerné n'inclus pas les nouveau-nés, les nourrissons ainsi que les petits enfants.
 - Parmi ces fondations on citera :
 - Le centre Mohammed VI des handicapés : inaugurée le 13 novembre 2013 à la ville de Fès, Ce centre multifonctionnel a notamment pour objectifs la prévention et la prise en charge précoce de l' handicap d'un point de vue médical et éducatif, la promotion du handisport, la prise en charge sociale des enfants en situation de handicap, l'accompagnement de leurs familles (guidance parentale) et la formation professionnelle des personnes ciblées.
 - Fondation Prince Moulay Abdellah : « Espace Amal pour les enfants aux besoins spécifiques », un instut médico-Professionnel qui a pour objectif la rééducation, l'apprentissage scolaire, l'accompagnement psychologique et la formation professionnelle adapté en vu de l'insertion social.
 - Association Basma pour les enfants Handicapés Mentaux : une association civile créée le 13 aout 2003 à Fès qui a pour but la sensibilisation des partants et créer des liens de sensibilisation entre eux, de développer l'autonomie des enfants, d'améliorer les capacités de chaque enfant, d'amener les enfants à s'adapter avec les éducateurs et entre eux ainsi

que de Faciliter son adaptation familiale et intégration socio-professionnelle.



Figure40 : Centre national Mohammed VI des handicapés–Section régionale de Fès.



Figure41 : Centre national Mohammed VI des handicapés- Espace psycho-motricité.



Figure42 : Centre national Mohammed VI des handicapés- Espace rééducation motrice.



Figure43: Centre national Mohammed VI des handicapés– Espace orthophonie.



Figure44 : Fondation Prince Moulay Abdellah –Espace Amal pour Les Enfants aux Besoins Spécifiques–Espace éducation sportive.



Figure45 : Fondation Prince Moulay Abdellah –Espace Amal pour Les Enfants aux Besoins Spécifiques–Activités de divertissement.



Figure46: Association Basma pour les enfants Handicapés Mentaux–Espace éducatif.

Cela nous relève le déficit de :

- Améliorer la formation des médecins en matière de dépistage anténatal qu'il s'agisse d'obstétriciens ou de biologistes.
- Sensibiliser les couples sur le risque des grossesses tardives.
- Améliorer notre programme de dépistage des malformations et des pathologies associées (tableau 26).
- Coopérer avec les autres spécialités afin de créer un programme spécialement dédié à ces enfants pour qu'ils puissent bénéficier facilement, et dans les délais recommandés, de leurs consultations spécialisées et de l'accompagnement orthophonique et kinésithérapie psychomotrice régulière.
- Insister sur l'intérêt de l'éducation adaptée et encourager la formation de personnels et d'instituts spécialisés en ce propos.
- Et enfin créer des groupes de support financier et moral pour les parents de ces enfants.

Tableau 27 : Notre proposition de prise en charge globale.

Période	Prise en charge
A la naissance	<p>Examen clinique bien conduit à la recherche minutieuse à la recherche de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retard de croissance • Malformations : les atrésies des choanes et de l'œsophage, l'imperforation anale, orthopédiques notamment la luxation congénitale de la hanche et les pieds bots.... • Cyanose, Souffle cardiaque. • Auscultation pulmonaire. • Strabisme. • Emission du méconium. • Autres.... <p>Caryotype le plus tôt possible notamment avant de délivrer le nouveau-né (si non réalisé en anténatal).</p> <p>Entretient avec les parents avant de délivrer le nouveau-né, et en présence de ce dernier.</p>
En période néonatale	<ul style="list-style-type: none"> • Signes fonctionnels : gêne respiratoire, difficultés à téter, reflux gastro-œsophagien, constipation, diarrhée, stagnation pondérale, crises convulsives... • Examen clinique complet • Dosage de la TSH à j3 de vie à répéter si normal • Echo-cœur : cardiopathie congénitale, HTAP. • Examen ophtalmo : cataracte congénitale • Nfs : leucémie aigue transitoire. • Soutien psychologique des parents.
En période d'enfance	<ul style="list-style-type: none"> • Interrogatoire minutieux : signes évocateurs de maladie cœliaque ou d'hypothyroïdie, d'atteinte myélique, crises convulsives.... • Examen clinique complet avec évaluation de la croissance et de l'état neurologique régulier chaque trois mois ou si plainte fonctionnelle. • Consultation ORL annuelle avec réalisation des PEA au moins une fois préférablement au cours de la première année de vie. • Consultation ophtalmologique annuelle avec éventuel traitement et rééducation si nécessaire. • Dosage de TSH biannuel initialement puis annuel ou si signes d'appel. • Dépistage de la maladie cœliaque à partir de l'âge de 6 mois si signes d'appel cliniques. • Informer les parents du risque d'instabilité du rachis cervical et leurs offrir les conseils nécessaires afin d'éviter la survenue de lésion myélique. • Suivi en cardiologie régulier à savoir annuel même en absence de cardiopathie congénitale. • Numération de la formule sanguine annuelle à la recherche d'anémie carencielle ou d'hémopathies malignes. • Dépistage annuel du diabète à partir de l'âge de 1 an. • Visite annuelle au dentiste et orthodontiste. • Informer les parents du risque d'abus sexuel. • Vaccination habituelle. • Mesures diététiques avec surveillance mensuelle du poids. • Kinésithérapie motrice. • Education et support psychologique.

Nos recommandations de prise en charge du nouveau né trisomique 21

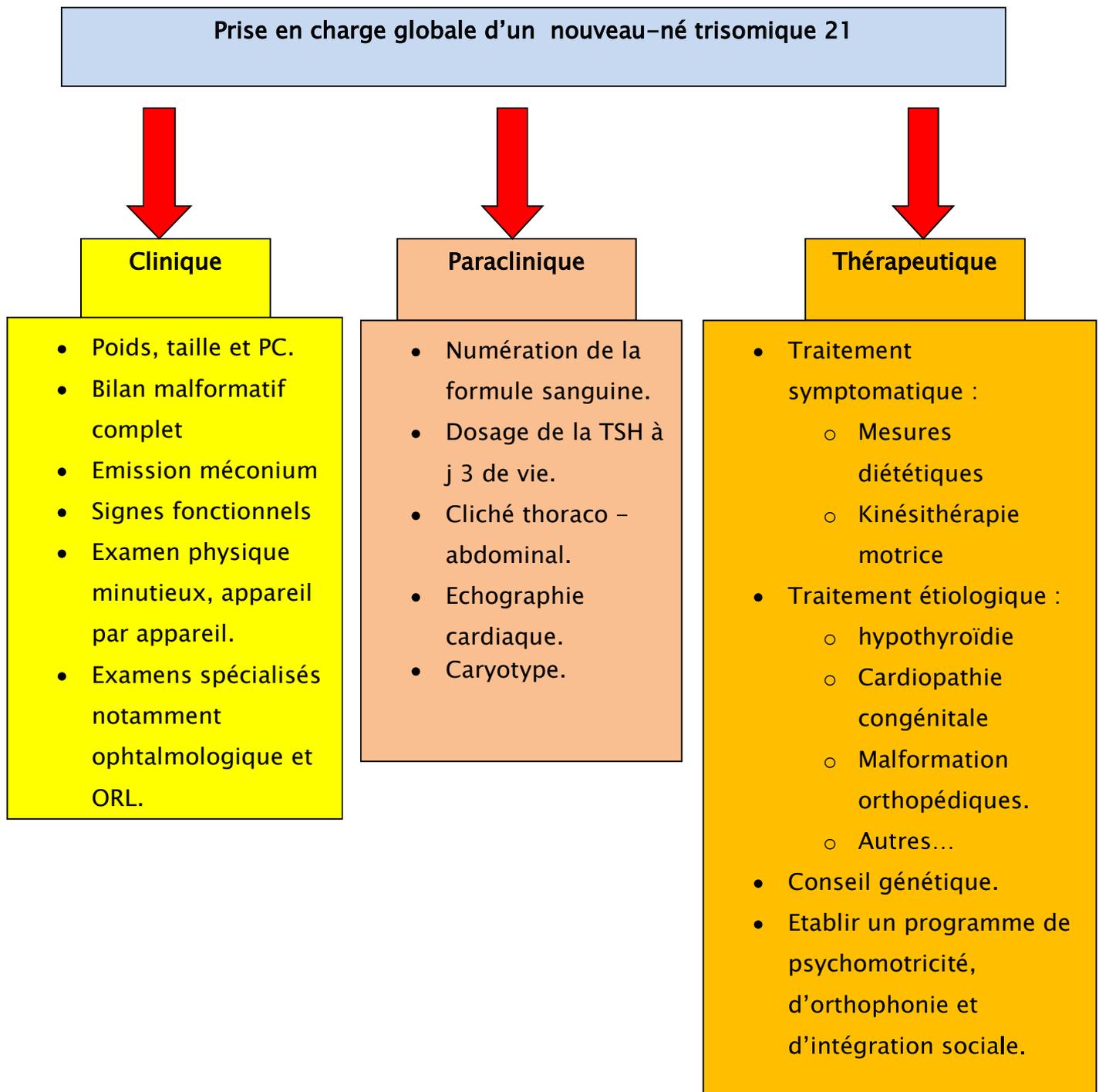


Figure 47 : Nos recommandations de prise en charge globale d'un nouveau-né trisomique 21.

CONCLUSION

La trisomie 21 est une pathologie génétique résultant d'une aberration chromosomique intéressant le chromosome 21 qui existe en triple exemplaire.

C'est une affection fréquente qui touche 1/800 naissances vivantes.

Jusqu'à présent l'âge maternel avancé représente le seul facteur de risque reconnu.

Le dépistage anténatal a permis de réduire significativement l'incidence de cette maladie grâce à l'interruption médicale précoce de la grossesse.

L'expression clinique est variable. Cependant les traits phénotypiques, le retard psychomoteur et staturo-pondéral sont très évocateurs d'un « Down syndrome ». Ce dernier s'accompagne assez souvent de malformations congénitales notamment cardiaques, digestives, pulmonaires et orthopédiques, et prédispose ses porteurs à développer plusieurs pathologies ; auto immunes, dégénératives, infectieuses, voir même oncologiques au cours de leur croissance.

Le diagnostic de certitude repose essentiellement sur le caryotype fœtal ou du nouveau-né en l'absence de dépistage anténatal.

La prise en charge est multidisciplinaire et repose sur l'accompagnement kinésithérapique et éducationnel, mais surtout sur le dépistage et traitement des comorbidités aggravant le retard mental préexistant et altérant la qualité de vie de ces patients.

Les recommandations établies par les organisations internationales dédiées à cette pathologie permettent d'améliorer le pronostic vital de ces enfants ainsi que leur qualité et espérance de vie.

Certes, la trisomie 21 est une affection handicapante et coûteuse, nécessitant un investissement matériel et émotionnel de la part des parents et une vigilance importante de la part du personnel médical et paramédical qui en est responsable, mais avec le bon acharnement et le dévouement, ces enfants trouveront leur place méritée dans la société.

RESUME

La trisomie 21 ou Down syndrome est une maladie génétique fréquente occupant le premier rang des étiologies du retard mental chez nos enfants. C'est une pathologie couteuse sur plusieurs niveaux aussi bien pour les parents que pour l'état. Elle peut compromettre le pronostic vital car elle s'associe fréquemment à des malformations congénitales et des affections auto-immunes graves. Toutefois une prise en charge multidisciplinaire adéquate permet de minimiser les conséquences de cette pathologie et ses comorbidités en limitant son expression clinique à un retard psychomoteur minime permettant ainsi un certain degré d'autonomie.

Nous rapportons une étude rétrospective portant sur 21 cas de trisomie 21 qui ont été hospitalisés au service de néonatalogie et de réanimation néonatale du CHU HASSAN II-FES durant une période de deux ans du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2012.

Le but de ce travail est de préciser les particularités cliniques de nos patients et d'évaluer leur prise en charge et les facteurs qui l'influencent tout en comparant nos résultats avec ceux de la littérature, ainsi nous pourrions en déduire une prise en charge codifiée et adaptée aux besoins de ces enfants.

La majorité des enfants provenait de familles de bas niveau socio-économique. 76.1% des mamans étaient des femmes au foyer, et leur âge dépassait 35 ans dans 76% des cas.

Aucun cas de trisomie 21 n'a été dépisté en anténatal malgré que 71.5% des grossesses avaient bénéficié d'un suivi médical.

L'âge des nouveau-nés à l'admission variait entre 2heures et 24 jours.

Le motif d'hospitalisation le plus fréquent était l'ictère néonatal avec un pourcentage de 33.3% suivi de la détresse respiratoire dans 23.8% des cas.

Cette pathologie touche aussi bien les filles que les garçons avec un sexe-ratio de (1.1).

A la naissance, 33.4% des nouveau-nés étaient hypotrophes, 76.2% d'eux présentaient une petite taille. 46.6% des nouveau-nés ayant bénéficié d'une échocœur avaient une cardiopathie congénitale. 23.8% des cas avaient une d'hypertension artérielle pulmonaire, 9.5% avaient des foyers infectieux pulmonaires, l'hypothyroïdie était présente dans 52% des cas. 71.4% avaient des anomalies oculaires.

28.6% des cas sont décédés au cours de la première hospitalisation, 14.2% sont décédés ultérieurement.

Les motifs de consultations ultérieurs les plus fréquents étaient le retard et anomalies d'éruption dentaire, la constipation, les anomalies oculaires et orthopédiques ainsi que le reflux gastro-œsophagien. Les retards staturo-pondéral et psychomoteur étaient constants chez tous les cas suivis.

Nos résultats étaient proches de ceux de la littérature sauf sur quelques points à savoir :

- L'absence de dépistage anténatal qui peut être expliqué par le manque de personnel spécialisé en ce propos
- Le taux de mortalité légèrement plus élevé chez nous qui peut être expliqué en plus de l'association de malformations létales et d'infections graves par le retard de prise en charge et la difficulté d'accès aux soins pour certains patients.

La trisomie 21 pathologie génétique fréquente et grave devant être dépistée en anténatal, présente toujours une menace importante pour le pronostic vital et fonctionnel de nos enfants. De ce fait beaucoup d'efforts doivent être investis afin d'améliorer la prise en charge multidisciplinaire de ces enfants trisomiques 21 de leur conception à l'âge d'adolescence. Certes c'est une tâche difficile et couteuse mais qui mérite d'être prise en considération.

ABSTRACT

Trisomy 21 or Down syndrome is a common genetic disorder occupying the forefront of the etiologies of mental retardation in our children. This is an expensive disease on several levels for both parents and the state. It can be life-threatening because it is frequently associated with congenital malformations and severe autoimmune conditions. However adequate multidisciplinary approach minimizes the consequences of this disease and its comorbidities limiting its clinical expression at minimal psychomotor retardation allowing a degree of autonomy.

We report a retrospective study of 21 cases of trisomy 21 who were hospitalized in the neonatal unit and neonatal resuscitation CHU HASSAN II-FES for a period of two years from 1 January 2011 to 31 December 2012.

The aim of this work is to specify the clinical characteristics of our patients and to assess their care and the factors that influence it, while comparing our results with those of the literature, so we can deduce a codified support adapted to the needs of these children.

The majority of children came from families of low socioeconomic level. 76.1% of mothers were housewives, and age exceeded 35 years in 76% of cases.

No cases of trisomy 21 were detected prenatally although 71.5% of pregnancies had received medical attention.

The age of the infants at admission ranged from 2 hours to 24 days.

The most common reason for hospitalization was neonatal jaundice with a percentage of 33.3%, followed by respiratory distress in 23.8% of cases.

This disease affects both girls and boys with a sex ratio of (1.1). At birth, 33.4% of newborns were small for gestational age, 76.2% of them had a small size. 46.6% of infants who received a heart echo had congenital heart disease. 23.8% of cases had pulmonary hypertension, 9.5% had pulmonary disease outbreaks, hypothyroidism was present in 52% of cases. 71.4% had ocular abnormalities.

28.6% of cases died during the initial hospitalization, 14.2% are subsequently died.

The most frequent reasons for subsequent consultations were delayed and abnormalities of tooth eruption, constipation, eye and orthopedic abnormalities and gastroesophageal reflux. The failure to thrive and psychomotor delays were constant in all cases followed.

Our results were similar to those in the literature except for a few things to know:

- Lack of prenatal diagnosis can be explained by the lack of specialized staff in this regard.
- The slightly higher mortality rates among us who can be explained in addition to the combination of lethal malformations and severe infections support delay and difficulty of access to care for some patients.

Trisomy 21 common and serious genetic condition to be detected prenatally, always present a significant threat to the vital and functional prognosis of our children. Therefore much effort must be invested to improve the multidisciplinary management of these 21 children with Down syndrome from conception to the age of adolescence. Certainly this is a difficult and expensive task but needs to be considered.

ملخص

التثلث الصبغي 21 أو متلازمة داون هو اضطراب وراثي شائع يحتل طليعة أسباب التخلف العقلي عند أطفالنا. هو مرض مكلف على عدة مستويات لكلا الوالدين والدولة. ويمكن أن يترافق مع تشوهات خلقية خطيرة واضطرابات بجهاز المناعة الذاتية التي تهدد الحياة. إلا أن تقديم الإهتمام والعلاجات اللازمة والمتعددة الإختصاصات يقلل من عواقب هذا المرض و الأمراض المصاحبة له وبذلك يقتصر التعبير السريري له على تخلف عقلي طفيف يخول لهؤلاء الأطفال شينا من الاستقلالية.

من خلال هذه الدراسة الاستيعادية عن 21 حالة تثلث الصبغي 21 تم اتشفاؤهم المستشفى في بوحدة حديثي الولادة و العناية المركزة لحديثي الولادة بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس لمدة عامين اعتبارا من 1 يناير 2011 وحتى 31 ديسمبر 2012. الغرض من هذا العمل هو تحديد الخصائص السريرية لمرضاينا وتقييم رعايتهم والعوامل المؤثرة بها مع مقارنة نتائجنا مع تلك المنقولة عن الدراسات الأخرى ، و بذلك نتمكن من استنتاج توصيات تتلاءم مع خلفية و احتياجات مرضانا. انتمت غالبية الأطفال إلى مستوى الاجتماعي والاقتصادي منخفض. كانت 76.1% من الأمهات ربات البيوت، وتجاوز سنهن 35 عاما في 76% من الحالات. لم يتم الكشف عن أي حالة من حالات التثلث الصبغي 21 قبل الولادة على الرغم من أن 71.5% من حالات الحمل تلقت عناية طبية.

عمر الرضع عند الاستشفاء تراوح بين ساعتين و 24 يوما. كان السبب الأكثر شيوعا لدخول المستشفى اليرقان الوليدي بنسبة 33.3%، تليها الضائقة التنفسية عند 23.8% من الحالات. يؤثر هذا المرض من الفتيات والفتيان مع نسبة جنس (1.1). عند الولادة، كان وزن 33.4% من الرضع ضعيف ، وكان حجم 76.2% منهم صغير. 46.6% من الرضع الذين حصلوا عل فحص بالصدى حملوا تشوهات خلقية بالقلب. 23.8% من حالات ارتفاع ضغط الدم الرئوي، 9.5% منهم حاملتي تعفن بالرءء، و 52% عانوا من نقص بهرمونات الغدة الدرقية. و 71.4% كانوا حاملتي عانوا من مشاكل بالرؤية.

توفي 28.6% من مرضانا أثناء مدة اتشفاؤهم ، و 14.2% توفوا لاحقا.

نعد بين أسباب استشارات الطبية اللاحقة: تشوهات و تأخير بظهور الأسنان، الإمساك، ارتداد حمض العصارة المعوية، مشاكل تقويم العظام و الرؤية. أما بالنسبة لتأخر النمو الحركي و الفكري فقد خص جميع المرضى. كانت معظم نتائجنا تقترب من نتائج الدراسات الأخرى بخلاف النقاط الآتية :

- انعدام شخيص المرض أثناء مرحلة الحمل وذلك ما يمكن تفسيره بنقص في المهارات المتخصصة بهذا المجال.
- نسبة الوفايات مرتفعة عندنا بعضا من الشيء وذلك ما يمكن تفسيره بالإضافة إلى التشوهات الخلقية المميّنة و التعفّنات الخطيرة التأخير في توفير العلاجات اللازمة لأسباب متعددة.

تعتبر متلازمة داون حالة أو مرض جيني شائع و خطير يجب تشخيصه قبل الولادة، و تشكل هذه المتلازمة تهديدا على حياة هؤلاء الأطفال وعلى استقلاليتهم . و من ذلك نستنتج أنه يتوجب بذل مجهودات كبيرة بهذا الصدد لتحسين مستوىالخدمات الطبية والاجتماعية المتوفرة لهذه الطبقة من المجتمع منذ لحظة ولادتهم إلى سن البلوغ. و من الواضح انها مهمة صعبة و مكلفة ولكن من المؤكد تستحق العناء.

ANNEXES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les critères diagnostic de HALL pour le Down Syndrome.

Tableau 2 : Les différents types de malformations cardiaques congénitales observées chez les trisomiques 21.

Tableau 3 : les aspects les plus fréquents d'atteinte immunitaire chez les enfants trisomiques 21.

Tableau 4 : paramètres que le médecin anesthésiste doit prendre en compte en traitant un enfant trisomique 21.

Tableau 5 : Conséquences des différentes affections systémiques sur l'état bucco-dentaire.

Tableau 6 : Les différents problèmes rencontrés chez les enfants trisomiques 21 par ordre de fréquence.

Tableau 7 : Le suivi médical d'un enfant trisomique 21.

Tableau 8 : Origine des nouveau-nés.

Tableau 9 : Poids à la naissance des nouveau-nés atteints de trisomie 21.

Tableau 10 : Taille à la naissance des nouveaux nés trisomiques 21.

Tableau 11: répartition des cas étudiés selon le motif d'hospitalisation.

Tableau 12 : répartition des nouveau-nés en fonction de l'atteinte thyroïdienne.

Tableau 13: Rôle du NSE et la profession maternelle dans le devenir des patients.

Tableau 14: Impact de la prématurité sur le retard pondéral observé chez les nouveau-nés.

Tableau 15 : L'impact de la prématurité sur le retard statural observé chez les nouveau-nés.

Tableau 16: Motif d'hospitalisation et prise en charge thérapeutique.

Tableau 17 : souffle cardiaque et cardiopathie congénitale.

Tableau 18: Cardiomégalie et cardiopathie congénitale.

Tableau 19 : Cardiopathie congénitale et HTAP.

Tableau 20 : motif et durée d'hospitalisation.

Tableau 21 : motif d'hospitalisation et évolution.

Tableau 22 : Récapitulatif des paramètres significatifs.

Tableau 23 : le retard staturo-pondéral.

Tableau 24 : les cardiopathies congénitales.

Tableau 25: l'atteinte oculaire.

Tableau 26 : dysfonctionnement thyroïdien.

Tableau 27 : Notre proposition de Prise en charge globale.

LISTE DES FIGURES

Figure.1: John Langdon Down (1822–1869).

Figure.2 : Jérôme Lejeune (1926–1994).

Figure.3 : Incidence de la T21 à la naissance selon l'âge maternel.

Figure.4 : Profil: la lèvre supérieure allongée, le nez retroussé et les fentes oculaires étroites.

Figure.5 : Face: la lèvre rouge et fine, épicanthus, nez petit et sourcils en chaque de clown.

Figure.6 : Image échographique de la clarté nucale normale au premier trimestre.

Figure.7 : Image échographique de la clarté nucale augmentée d'un fœtus suspect d'une T21.

Figure.8 : Technique d'amniocentèse.

Figure.9 : Technique choriodocentèse.

Figure.10 : Schématisation de la cordocentèse

Figure11. Caryotype d'un sujet trisomique 21.

Figure12: Image montrant l'épicanthus, la racine du nez plate et les orifices nasaux ouverts vers l'avant.

Figure 13 : Plis palmaire unique avec brachydactylie du cinquième doigt.

Figure 14 : Pied court large et plissé avec élargissement de l'espace entre les deux premiers orteils.

Figure 15 : Courbes de taille des filles de 0 âge à 4 ans.

Figure 16 : Courbes de taille des filles de 3 à 18 ans.

Figure 17 : Courbes de poids des filles de 0 âge à 4 ans.

Figure 18 : Courbes de poids des filles de 3 à 18 ans.

Figure 19 : Courbes de taille des garçons de 0 âge à 4 ans.

Figure 20 : Courbes de taille des garçons de 3 à 18 ans.

Figure 21 : Courbes de poids des garçons de 0 âge à 4 ans.

Figure 22 : Courbes de poids des garçons de 3 à 18 ans.

Figure 23 : Anomalies morphologiques dentaires.

Figure 24 : Vue de face montrant les traits phénotypiques de la T21 chez l'un de nos malades.

Figure 25 : Macroglossie chez l'un de nos malades.

Figure 26 : Vue de profil montrant un front et occiput plats avec oreille petite et ronde chez l'un de nos malades.

Figure 27 : Plantes des pieds plissées chez l'un de nos malades.

Figure 28 : orteils inclinés avec un premier orteil court chez l'un de nos malades.

Figure 29 : pli palmaire unique chez l'un de nos malades.

Figure 30 : Cliché thoraco-abdominal réalisé au cours de l'hospitalisation de l'un de nos malades objectivant une cardiomégalie avec un syndrome interstitiel diffus.

Figure 31 : Cliché thoraco-abdominal réalisé au cours de l'hospitalisation de l'un de nos malades objectivant une cardiomégalie.

Figure 32 : Strabisme convergent du coté gauche chez l'un de nos malades.

Figure 33 : Cliché thoraco-abdominal réalisé au cours de l'hospitalisation de l'un de nos malades objectivant un syndrome interstitiel bilatéral avec foyer pulmonaire apical droit.

Figure 34 : Cliché thoraco-abdominal réalisé au cours de l'hospitalisation de l'un de nos malades objectivant un arc moyen convexe évocateur d'une HTAP.

Figure 35 : pieds bots chez l'une de nos malades.

Figure 35 : Cliché thoraco-abdominal réalisé au cours de l'hospitalisation de l'un de nos malades objectivant une occlusion néonatale sur mégacôlon congénital.

Figure 37 : asymétrie de la marche secondaire à un pied bot gauche chez l'un de nos malades.

Figure 38 : anomalies dentaires chez l'un de nos malades.

Figure39 : Centre SAR Moulay Rachid pour les trisomiques 21.

Figure 40 : Centre national Mohammed VI des handicapés–Section régionale de Fès.

Figure41 : Centre national Mohammed VI des handicapés– Espace psycho–motricité.

Figure42 : Centre national Mohammed VI des handicapés– Espace rééducation motrice.

Figure43 : Centre national Mohammed VI des handicapés– Espace orthophonie.

Figure44 : Fondation Prince Moulay Abdellah –Espace Amal pour les enfants aux besoins spécifiques.

Figure45 : Fondation Prince Moulay Abdellah –Espace Amal pour Les Enfants aux Besoins Spécifiques–Activités de divertissement.

Figure46 : Association Basma pour les enfants Handicapés Mentaux–Espace éducatif.

Figure47 : Nos recommandations de Prise en charge globale d'un nouveau-né trisomique 21.

III.LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : le niveau socio-économique.

Graphique 2 : Profession maternelle.

Graphique 3 : Age maternel des nouveaux nés trisomiques 21.

Graphique 4 : Suivi de la grossesse.

Graphique 5 : Diagnostic anténatal.

Graphique 6 : Age d'entrée au service de réanimation néonatale.

Graphique 7 : Terme des nouveaux nés trisomiques 21.

Graphique 8 : Déroulement de l'accouchement.

Graphique 9: Sexe ratio.

Graphique 10 : Traits phénotypiques des nouveaux nés trisomiques 21.

Graphique 11 : Auscultation cardiaque.

Graphique 12 : Cardiomégalie.

Graphique 13 : Fréquence des cardiopathies congénitales.

Graphique 14 : Cardiopathies rencontrées.

Graphique 15 : Anomalies oculaires.

Graphique 16 : Atteinte pulmonaire.

Graphique 17 : Les autres malformations associées.

Graphique 18: Evolution.

Graphique 19: le devenir des nouveau-nés.

Graphique 20 : problèmes rencontrés lors des consultations ultérieures

FICHE D'EXPLOITATION

Numéro de dossier :

Numéro de téléphone

Nouveau- né :

- Identité :
- Numéro d'entrée :
- Sexe : M F
- Date et heure de naissance
- Date et heure d'admission
- L'âge a l'admission
- Motif d'admission :
- Niveau socio économique :

Mère :

- Identité :
- Age :
- Profession :
- Antécédents :
 - Médicaux :
 - Diabète : oui non
 - HTA : oui non
 - Prise médicamenteuse :
 - Aberration chromosomique connue :
 - Chirurgicaux :.....
 - Familiaux :.....
 - Toxique :

- Prise de toxiques :.....
- Irradiation :
- Présence de dysmorphie : oui non
- Consanguinité : oui non
- Gynéco-obstétricaux :
 - Gestité : parité : enfants vivants :
- Enfants avec pathologie similaire :
- Avortements :.....
- Suivi de la grossesse : oui non
- Marqueurs sériques de la T21 :
- Echographie anténatale :
- Sérologies :
- Anamnèse infectieuse : positive négative
- Evolution : normale à risque
 - Type de risque :
 - Toxémie :
 - métrorragies :
 - anémie :
 - diabète :
 - cardiopathie :
- Accouchement prématuré : oui non
- Corticothérapie anténatale : oui non

Père :

- Age :
- Profession :
- Aberration chromosomique connue :

- Présence de dysmorphie :

Accouchement :

- Date et heure d'admission de la mère :.....
- Lieu :
 - CHU CHP
 - Maison d'accouchement
 - À domicile
- Présentations :
 - céphalique :
 - Siege :
 - épaule :
- RPM : non oui durée :
- Aspect du liquide amniotique :
 - clair teinté méconial
- Température de la mère : normale fièvre
- Travail : spontané dirigé
- Voie d'accouchement :
 - Basse : sans intervention avec intervention
 - épisiotomie ventouse forceps
 - Haute :
Indication :

Etat du nouveau-né à la naissance :

- Score d'apgar :
 - 1 min :/10
 - 5min :...../10
 - 10min :.../10

- Réanimation néonatale : non oui :.....
- Mensurations à la naissance :
 - Poids :
 - Taille :
 - PC :

L'examen du nouveau-né a l'admission :

- signes cliniques fonctionnels :.....
- Cyanose : oui non
- Anomalies de la fréquence respiratoire : tachypnée bradypnée apnée
pauses
- Saturation en oxygène :.....%
- Température :.... °c
- Etat hémodynamique :
 - temps de recoloration : >sec <3sec
 - tension artérielle :
- Mensurations :
 - Poids :g
 - Taille :cm
 - périmètre crânien :.....cm
- Score de silverman : /10
- Examen cardiovasculaire :
 - Pouls périphériques :.....
 - Souffle : oui non
- Examen pleuro pulmonaire :
 - Auscultation :
- Examen neurologique :

- Conscience :
- Cris :
- Reflexes archaïques : présents faibles absents
- Tonus : hypotonie : oui non
- Fontanelle antérieure :
- Examen abdominal :
 - Hépatomégalie : oui non
 - Splénomégalie : oui non
 - Masse abdominal: oui non
 - Omilic :...
- Examen ostéo-articulaire :
 - Hyper laxité ligamento-articulaire : oui non
 - Ostéo arthrite :
- Bilan malformatif :
 - Dymorphie faciale évocatrice
 - oui non
 - Excès de peau sur la nuque :
 - oui non
 - Pli palmaire transverse unique :
 - oui non
 - Brachymésophalangie du 5 Emme doigt :
 - Oui non
 - Plante du pied plissée :
 - Oui non
 - Peau épaisse et cartonnée :
 - Oui non

- Hernie ombilicale :
 - Oui non
- Macroglossie :
 - Oui non
- Atrésie des choanes :
 - oui non
- Atrésie de l'œsophage :
 - oui non
- Epreuve a la sonde :
 - Positive négative
- Spina bifida :
 - Oui non
- Pieds bots :
 - oui non
- Autres :.....
- Examen ophtalmo :
- Strabisme : oui non
- Blépharite : oui non

Examens complémentaires :

- Radio thoraco- abdominale :
 - Cardiomégalie : oui non
 - Foyers pulmonaires : oui non
 - Autres
- Radio rachis entier :
 - Normale malformations

- Bilan biologique :
 - NFS :
 - Glycémie a jeun :
 - TSH :
 - Ionogramme :
 - CRP :
 - Hémocultures :
 - ECBU :
 - PL :
 - Hémostase :
- Caryotype :
- Echo-cœur :
- Echographie abdomino-rénale :

Diagnostic retenu :**Traitement d'urgence :**

- Désobstruction des voies aériennes supérieures :
- Incubateur :
- Oxygénothérapie :
- Intubation ventilation mécanique :
- Voie veineuse périphérique :
- Sonde gastrique :

Traitements :

- Oxygénothérapie : oui non
- Ventilation assistée : non oui durée :.....
- Surfactant exogène : non oui
- Antibiothérapie : oui non

Evolution :

- Favorable : oui non
- Date de sortie :
- durée d'hospitalisation :
- Décès : non oui cause :....
- Suivi :
 - Consultation ultérieure : non oui
 - Signes fonctionnels :
 - Reflux gastro- œsophagien
 - Constipation
 - Autres :
 - Examen neurologique et Développement psychomoteur :
 - Retard mental :
 - Retard des acquisitions motrices
 - Mensurations :
 - Poids :.....g
 - Taille :.....cm
 - Périmètre crânien :.....cm
 - Examen cardio-vasculaire :
 - Souffle :
 - Autres :.....
 - Echo cœur :.....
 - Examen ophtalmo :
 - Strabisme :

- Nystagmus
- Baisse de l'acuité visuelle :....
- Autres :....
- Examen ORL :
 - Otites :...
 - audiogramme :....
 - Autres :
- Examen ostéo- articulaire :
 - Scoliose :
 - Autres :
- Examen stomatologique :
 - Développement dentaire :
- Hypothyroïdie : oui non
- Maladie cœliaque :
- Autres pathologies auto immunes :

REFERENCES

- [1]. Melissa A. Davidson, MD. Primary Care for Children and Adolescents with Down's Syndrome. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 1099–1111.
- [2]. Fran Hickey, MDa,* , Erin Hickeya, Karen L. Summar, MD, MSb. Medical Update for Children With Down Syndrome for the Pediatrician and Family Practitioner. *advances in pediatrics*.52(2012)137–157.
- [3]. Rachel ranweiler MS, NNP, LINDA MERRIT MSN ,RNC. Assessment and Care of the Newborn With Down Syndrome. *Advances in Neonatal Care* February 2009 Volume 9 Number 1 Pages 17 – 24.
- [4]. Irving C, Basu A, Richmond S, et al. Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2008;16:1336–1340.
- [5]. A. Stahl, P. Tourame. La trisomie 21 dans les arts visuels. *Archives de Pédiatrie* 2013;20:1342–1351.
- [6]. Down JL. On some of the mental affections of children and youth. *Lettsomian Lectures Delivered before Medical Society London*, 1887.
- [7]. J.P. Chabrolle H. Bruell. NimubonaP. Amusini. Syndrome d'alcoolisation foetale et trisomie 21. © 2005 Elsevier SAS *Archives de pédiatrie* 12 (2005).
- [8]. ACOG Committee on Practice Bulletin. Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):217–27.
- [9]. A. Herman, E. Dreazen, A.M. Herman, C.E.M. Batukan, W. Holzgreve and S. Tercanli. Bedside estimation of Down syndrome risk during first-trimester ultrasound screening. s.l. : in *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002. 20:468–475.
- [10]. Mary E. Norton, M.D., Bo Jacobsson, M.D., Ph.D., Geeta K. Swamy, M.D and all. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *N Engl J Med* 2015; 372:1589–1597.

- [11]. Le Caignec et all .Caryotype: Technique–indications. *European Journal Of Human Genetics*.2010 ; 12 : 175–183.
- [12]. Sarah Hartway, MS, RN. A Parent’s Guide to the Genetics of Down Syndrome. *Advances in Neonatal Care* • Vol. 9, No. 1 • pp. 27–30.
- [13]. Rozien NJ, Patterson D. Down’s syndrome. *Lancet* 2003;361(9365):1281–9.
- [14]. Toledo C, Alembik Y, Aguirre Jaime A, et al. Growth curves of children with Down syndrome. *Ann Genet* 1999;42:81–9.
- [15]. Winders PC. Gross motor milestone statistics. In: *Gross motor skills in children with Down syndrome: a guide for parents and professionals*. Baltimore (MD): Woodbine House; 1997. p. 228.
- [16]. Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, et al. Growth charts for Down’s syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child* 2002;87:97–103.
- [17]. M E Styles, T J Cole, J Dennis, M A Preece. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down’s syndrome in the UK and Republic of Ireland. *Arch Dis Child* 2002;87:104–108.
- [18]. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B. Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard* 1998;36:175–81.
- [19]. Stephanie L Siehr, Rajesh Pun, James R Priest, Alexander Lowenthal. Ebstein anomaly and Trisomy 21: A rare association. *Annals of Pediatric Cardiology* 2014 Vol 7 Issue 1.
- [20]. Auslender M. Pathophysiology of pediatric heart failure. *Prog Pediatr Cardiol* 2000;11(3):175–84.
- [21]. Shah PS, Hellman J, Adatia I. Clinical characteristics and follow up of Down syndrome infants without congenital heart disease who presented with persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Perinat Med* 2004;32(2):168–70.

- [22]. Michielon G, Stellin G, Rizzoli G, et al. Repair of complete common atrioventricular canal defects in patients younger than four months of age. *Circulation* 1997;96: II-316-22.
- [23]. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80(3):213-7.
- [24]. B. Stos, G. Dembour, C. Ovaert, C. Barrea, A. Arape, M. Stijns, T. Sluysmans . Risks and benefits of cardiac surgery in Down's syndrome with congenital heart disease . *Archives de pédiatrie* 11 (2004) 1197-1201.
- [25]. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007;116(5):1736-54.
- [26]. Geggel RL, O'Brien JE, Feingold M. Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome and no known congenital heart disease. *J Pediatr* 1993;122:821-3.
- [27]. Pameijer CR, Hubbard AM, Coleman B, et al. Combined pure esophageal atresia, duodenal atresia, biliary atresia, and pancreatic ductal atresia: prenatal diagnostic features and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2000;35:745-7.
- [28]. Book L, Hart A, Black J, et al. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001;98(1):70-4.
- [29]. Zachor DA, Mroczek-Musulman E, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:275-279.
- [30]. Gale L, Wimalaratna H, Brotodiharjo A, et al. Down's syndrome is strongly associated with celiac disease. *Gut* 1997;40:492-6.
- [31]. Nisihara NM, Kotze LM, Utiyama SR, et al. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *Jornal de Pediatria* 2005;81:373-6. 1110.

- [32]. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):1-19.
- [33]. Wouters J, Weijerman ME, van Furth AM, et al. Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2009;154(2):239-242.
- [34]. Carlsson A, Axelsson I, Boruls S, et al. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1998;101:272-5.
- [35]. C Toledo, Y Alembik, B Dott, S Finck, C Stoll".Anomalies du fonctionnement thyroïdien des enfants trisomiques 21. *Arch Pediatr* 1997;4:116-120.
- [36]. B Karlsson, J Gustafsson, G Hedov, S-A Ivarsson, G Annerén. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79:242-245.
- [37]. Tuysuz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr* 2001;90:1389-93.
- [38]. S E Noble, K Leyland, C A Findlay, C E Clark, J Redfern, J M Mackenzie, R W A Girdwood, M D C Donaldson. School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. *Arch Dis Child* 2000;82:27-31.
- [39]. Carroll KN, Arbogast PG, Dudley JA, et al. Increase in incidence of medically treated thyroid disease in children with Down syndrome after rerelease of American Academy of Pediatrics Health Supervision guidelines. *Pediatrics* 2008;122(2):e493-8.

- [40]. E Toscano, G Pacileo, G Limongelli, et al. Subclinical hypothyroidism and Down's syndrome; studies on myocardial structure and function. *Arch Dis Child* 2003;88:1005–1008.
- [41]. VanGoor JC, Massa GG, Hirasing R. Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1997;77:186.
- [42]. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, et al. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: a nationwide population-based study. *Diabetologia* 2006;49(6):1179–82.
- [43]. Rohrer TR, Hennes P, Thon A, et al. Down's syndrome in diabetic patients aged <20 years: an analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010;53(6):1070–5.
- [44]. Webb D, Roberts I, Paresh V. Haematology of Down syndrome: review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F503–7.
- [45]. M J Goldacre, C J Wotton, V Seagroatt, D Yeates. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child* 2004;89:1014–1017.
- [46]. Taub JW, Mindschau G, Ge Y, et al. Prenatal origin of GATA-1 mutations may be an initiating step in the development of megakaryocytic leukemia in Down syndrome. *Blood* 2004;104:1588–91.
- [47]. J M Chessells, G Harrison, S M Richards, C C Bailey, F G H Hill, B E Gibson, I M Hann. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child* 2001;85:321–325.
- [48]. J L Craze, G Harrison, K Wheatley, I M Hann, J M Chessells. Improved outcome of acute myeloid leukaemia in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1999;81:32–37.

- [49]. Ivan DL, Cromwell P. Clinical practice guidelines for management of children with Down syndrome: part II. *J Pediatr Health Care*. 2014 May–Jun;28(3):280–4.
- [50]. Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down syndrome. *Br J Haematol* 2000;110:512–24.
- [51]. Janelle Ann Rhoderick, RNC, MSN, J Wanda Todd Bradshaw, RNC, MSN2. Transient Myeloproliferative Disorder in a Newborn With Down Syndrome. *Advances in Neonatal Care* • Vol. 8, No. 4.
- [52]. Zipursky A. Transient leukaemia—a benign form of leukaemia in newborn infants trisomy 21. *Br J Haematol* 2003;120:930–8.
- [53]. Roberge D, Souhami L, Laplante M. Testicular seminoma and Down's syndrome. *Can J Urol* 2001;8:1203–6.
- [54]. De Hingh YC, van der Vossen PW, Gemen EF, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2005;147(6):744–7.
- [55]. Khan AJ, Evans HE, Glass L, et al. Defective neutrophil chemotaxis in patients with Down syndrome. *J Pediatr* 1975;87(1):87–9.
- [56]. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011;164(1):9–16.
- [57]. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, et al. Immunology of Down syndrome: a review. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:204–17.
- [58]. Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG, et al. Immunologic features of Down syndrome: a review. *J Intellect Disabil Res* 1993;37:543–51.
- [59]. A. Chaanine¹, C. Hugonenq¹, G. Lena², J. Mancini. Neurological complications in Down syndrome. *Archives de Pédiatrie* 2008;15:388–396.

- [60]. Stafstrom CE, Patxot OF, Gilmore HR, et al. Seizures in children with Down syndrome: etiology, characteristics and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:191–200.
- [61]. Goldberg–Stern H, Strawsburg RH, Patterson B, et al. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain Dev* 2001;23(6):375–8.
- [62]. Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, et al. Infantile spasms in Down syndrome—effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 2003;55(1–2):21–7.
- [63]. Mackay MT, Bicknell–Royle J, Nation J, et al. The ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *J Paediatr Child Health* 2005;41:353–7.
- [64]. Chapman RS, Hesketh LJ. Behavioral phenotype of individuals with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6(2):84–95.
- [65]. Reiss S, Levitan GW, Szyszko J. Emotional disturbance and mental retardation: diagnostic overshadowing. *Am J Ment Defic* 1982;86(6):567–74.
- [66]. Dykens EM, Shah B, Sagun J, et al. Maladaptive behaviors in children and adolescents with Down’s syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2002;46:484–92.
- [67]. Dykens EM. Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007;13(3):272–8.
- [68]. Wakabayashi I. A case of infantile autism associated with Down’s syndrome. *J Autism Dev Disord* 1979;9:31–6.
- [69]. Hickey F, Patterson B. Dual diagnosis of Down syndrome and autism. *Int J Disabil Hum Dev* 2006;5(4):365–8.
- [70]. Starr EM, Berument SK, Tomlins M, et al. Brief report: autism in individual with Down syndrome. *J Autism Dev Disord* 2005;35(5):665–73.

- [71]. Molloy CA, Murray DS, Kinsman A, et al. Differences in the clinical presentation of Trisomy21 with and without autism. *J Intellect Disabil Res* 2009;53(2):143-51.
- [72]. Rasmussen P, Borjesson O, Wentz E, et al. Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43:750-754.
- [73]. Kent L, Evans J, Moli P, et al. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down Syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:153-8.
- [74]. Barbaresi WJ, Katusic SK, Voigt RG. Autism: a review of the state of the science for pediatric primary health care clinicians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(11):1167-75.
- [75]. Capon GT, Grados MA, Kaufmann WE, et al. Down syndrome and comorbid autism spectrum disorder: characterization using the aberrant behavior checklist. *Am J Med Genet* 2005;134(4):373-80.
- [76]. Castillo H, Patterson B, Hickey F, et al. Difference in age at regression in children with autism with and without Down syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2008;29(2):89-93.
- [77]. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet* 2006;142C(3):131-40.
- [78]. Roizen NJ, Wolters C, Nicol T, et al. Hearing loss in children with Down syndrome. *J Pediatr* 1993;123:S9.
- [79]. Park AH, Wilson MA, Stevens PT, et al. Identification of hearing loss in pediatric patients with Down syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146(1):135-40.

- [80]. Goldstein NA, Armfield DR, Kingsley LA, et al. Postoperative complications after tonsillectomy and adenoidectomy in children with Down syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:171–6.
- [81]. Dominic A Fitzgerald, Annette Paul, Clare Richmond. Severity of obstructive apnoea in children with Down syndrome who snore. *Arch Dis Child* 2007;92:423–425.
- [82]. Atlanto–axial instability: 1995 American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine revised position statement. *Pediatrics* 1996;96:151–4.
- [83]. Hankinson T, Anderson R. Craniovertebral junction abnormalities in Down syndrome. *Neurosurgery* 2010;66(3):A32–8.
- [84]. Winders PC. The goal and opportunity of physical therapy for children with Down syndrome. Available at: <http://www.ds=health.com/physther.htm>. Accessed November 20, 2011.
- [85]. Saenz RB. Primary care of infants and young children with Down syndrome. *Am Fam Physician* 1999;59:381–95.
- [86]. Winders P. Gross motor skills in children with down syndrome: a guide for parents and professionals (topics in Down syndrome). Bethesda (MD):Woodbine House; 1997.
- [87]. McDowell KM, Craven DI. Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. *J Pediatr* 2011;158:319–25.
- [88]. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, et al. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(2):137–41.
- [89]. Gonzalez OR, Gomez IG, Recalde AL, et al. Postnatal development of the cystic lung lesion of Down syndrome: suggestion that the cause is reduced formation of peripheral air spaces. *Pediatr Pathol* 1991;11(4):623–33.

- [90]. Cooney TP. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med* 1982;307: 1170–3.
- [91]. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, et al. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1991;88(1):132–9.
- [92]. Thomas K, Bourke J, Girdler S, et al. Variation over time in medical conditions and health service utilization of children with Down syndrome. *J Pediatr* 2011;158(2):194–200.
- [93]. J.-L. Sixou. Aspects bucco-dentaires de la trisomie 21 chez l'enfant. Elsevier Masson SAS. *Archives de Pédiatrie* 2008 ; 15 : p852–p854.
- [94]. Gabre P, Martinsson T, Gahnberg L. Longitudinal study of dental caries, tooth mortality and interproximal bone loss in adults with intellectual disability. *Eur J Oral Sci* 2001;109(1):20–6.
- [95]. Morgan J. Why is periodontal disease more prevalent and more severe in people with Down syndrome? *Spec Care Dentist* 2007;27(5):196–201.
- [96]. S. Rudoni, J.M. Petit, C. Damatte-Fauchery, G. Vaillant, B. Verges, J.M. Brun. AgCnCsie mammaire et hypoplasie de la grande Ikre homolatCrale chez une jeune trisomique : association fortuite ? . *Arch PCdiatr* 1999 ; 6 : 1130–1
- [97]. Skotko BG, Capone GT, Kishnani PS. Postnatal diagnosis of Down syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the news. *Pediatrics* 2009;124:e751–8.
- [98]. Marilyn J. Bull, MD, the Committee of Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* Vol. 128 No. 2 August 1, 2011 pp. 393 –406.
- [99]. Ivan DL, Cromwell P. Clinical practice guidelines for management of children with Down syndrome: part I. *J Pediatr Health Care*. 2014 Jan–Feb;28(1):105–10.

- [100]. Ni She R, Filan PM. Trisomy 21--incidence and outcomes in the first year, in Ireland today. *Ir Med J*. 2014 Sep;107(8):248-9.
- [101]. Wu J, Morris JK. Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938-2010. *Eur J Hum Genet*. 2013 Sep;21(9):943-7.
- [102]. Tomita.k, Tsurui H, Kato.k et all. Ocular findings in 304 children with Down Syndrome. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2013 ; 117(9) :749-60.
- [103]. Stirn Kranjc B. Ocular abnormalities and systemic disease in Down Syndrome .*Strabismus*. 2012 ; 20(2) : 74-4.