UNIVERSITE CADI AYYAD

FFACULTE DE MEDECINE ET DE PPHARMACIE

Année 2008 **Thèse N°** 81

TITRE

TRISOMIE 21

(A propos de 95 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2008

PAR

Mr. CHERRIF ISSAM

Né le 24 octobre 1980 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

TRISOMIE 21-CARYOTYPE-MALFORMATION-DEPISTAGE PRENATAL -PRISE EN CHARGE.

JURY

Mr.	M. SBIHI Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mr.	M. BOUSKRAOUI Professeur de Pédiatrie	RAPPORTEUR
Mr.	S. AIT BEN ALI Professeur de Neurochirurgie	JUGES
Mr.	H. ABBASSI Professeur de Gynécologie-Obstétrique	
Mr.	A. khatouri Professeur de cardiologie	
Mr.	A .MOUTAWAKIL Professeur agrégé d'ophtalmologie	

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYENS HONORAIRES	: Pr. MEHADJI Badie- azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES	: Pr. FEDOUACH .sabah
	: Pr. AIT BEN ALI .said

ADMINISTRATION

DOYEN	: Pr. Abdelhaq .ALOUI YAZIDI
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET COOPERATION	: Pr. Ahmed OUSEHAL
VICE DOYEN AUX AFFAIRES PEDAGOGIQUES	: Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-Phtisiologie
Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL IDRISSI DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Boubker	Traumatologie

Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOUFALLAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie – Pathologique
Pr. BEN ELKHAIAT	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. BOURASS	Najib	Radiothérapie
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillofaciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie-Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS ASSISSTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidemiologie – Clinique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. DAHAMI	ZAKARIA	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie – Pathologique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo – Phtisiologie
Pr. MAHMAL	Loussine	Hématologie – Clinique
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NAJEB	Youssef	Anésthésie – Réanimation
Pr. NEJM	Hicham	Traumato – Orthopédie
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. TASSI	Nora	Maladies – Infectueuses
Pr. SAIDI	Halim	Traumato – Orthopédie
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie –Mycologie

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

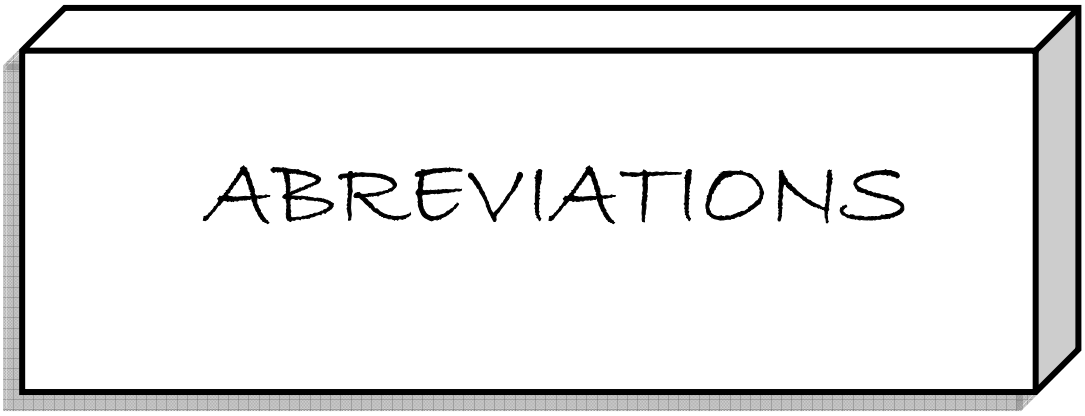
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

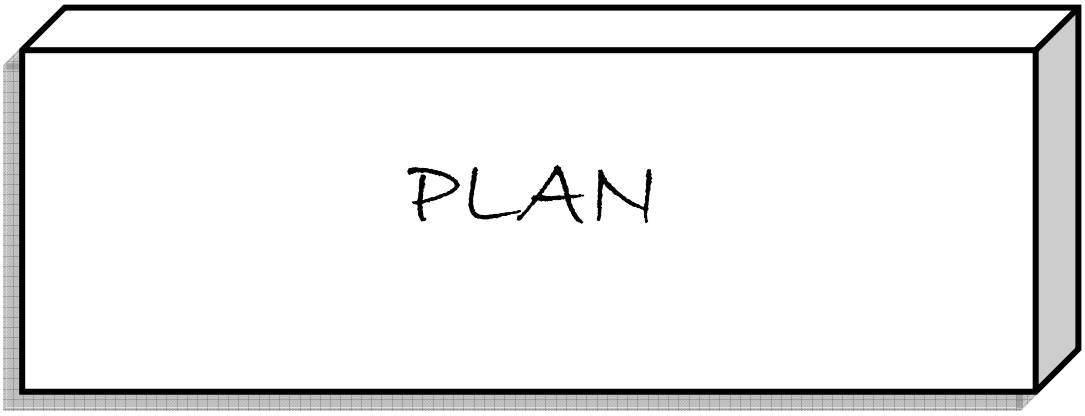
Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948


ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

AFP	: alfa- foeto-protéine
ATCD	: antécédent
APP	: précurseur de la protéine Amyloïde
ADN	: adénosine desoxyribonucléique
BhCG	: l'hormone chorionique de grossesse
CIV	: communication interventriculaire
CIA	: communication interauriculaire
CI	: intervalle de confiance
CAE	: conduit auditif externe
CAM	: thérapie alternative et complémentaire
DS	: Down Syndrome
Echo	: échographie
EL	: l'oestriol
FT3	: T3 libre
FT4	: T4 libre
HOMA	: homéostasies modèle assenssement
IgA	: immunoglobuline A
IMG	: interruption médicale de grossesse
IVD	: insuffisance ventriculaire droite
LAM-M7	: leucémie aigue mégacaryoblastique
L	: litre
MSM	: marqueurs sériques maternels
MOM	: multiple de la médiane
ORL	: oto- Rhino- Laryngé
PCA	: persistance du canal artériel
PAPP-A	: pregnancy associates plasma A
Pg	: picogramme
PEA	: potentiels évoqués auditifs
R T3	: reverse T3
RX	: radiologie
SOD	: super oxyde dismutase
SA	: semaine d'aménorrhée
SOD-1	: super oxyd dismutase-1
THF	: thymic hormonal factors
TSH	: thyréostimuling hormone
Umol	: micro-mol.
VRS	: virus respiratoire syncytial


PLAN

Introduction. 1

Malades et méthodes: 3

I-Description de l'étude. 4

II-Caractéristiques des malades et critères de sélection. 4

III- Malades : 4

1- Eléments épidémiologiques. 4

2- Eléments de dépistage prénatal. 5

3- Eléments cliniques. 5

4- Suivi médical. 5

5- Suivi paramédical. 5

6- Evaluation et complications. 5

7- Intégration dans la vie quotidienne. 5

Résultats : 7

I- Aspects épidémiologiques : 8

1-Sexe. 8

2-Facteurs de risque : 9

1-1.L'âge maternel à la conception. 9

1-2. Antécédent personnel d'un premier enfant atteint de trisomie 21 ou antécédent familial. 9

1-3. Parité. 10

1-4.Exposition aux radiations et autres facteurs. 10

II- Dépistage prénatal : 10

1-Surveillance de la grossesse. 10

2-Echographie. 10

3-Marqueurs sériques, amniocentèse, trophocentèse. 11

III- Aspects génétiques : 11

1-Caryotype et anomalies chromosomiques. 11

2-Conseil génétique. 11

IV- Prise en charge : 12

1- Prise en charge à court terme : 12

1-1. Accouchement. 12

1-2. Bilan malformatif. 12

2- Prise en charge à long terme : Bilan annuel. 13

3- Suivi paramédical. 14

V- Aspects cliniques : 14

1-Développement psychomoteur. 14

2-Pathologies associées. 15

VI- Evolution. 16
VII- Intégration : 16
1- Familial. 16
2- Scolaire. 16
Discussion : 18
I- Historique et définition. 18
II- Epidémiologie : 22
1-Incidence de la trisomie 21. 22
2-Sexe. 23
3-Facteurs de risques : 23
3-1.Age maternel. 23
3-2.Age paternel. 24
3-3.Antécédent personnel d'un premier enfant atteint de trisomie 21. 24
3-4.Radiations ionisantes. 24
3-5.Autre facteurs de risque. 24
4-Espérance de vie. 28
5-Effet des politiques de dépistage systématique. 25
III- Etude génétique : 26
1- Déterminisme chromosomique de la trisomie 21 : 26
1-1. Trisomie 21 libre et homogène. 26
1-2. Trisomie 21 par translocation. 29
1-3. Trisomie 21 en mosaïque. 32
1-4 .Trisomie 21 associés à d'autres anomalies génétiques. 33
2- Génétique moléculaire : base moléculaire de la trisomie 21. 33
3- Conseil génétique : 36
3-1.Introduction. 36
3-2.Après la naissance. 36
3-3.Conseil génétique prénatale. 38
IV- Etude clinique : 39
1- Syndrome dysmorphique : 39
1-1. Introduction. 39
1-2.Syndrome dysmorphique du nouveau né. 40
1-3. Signes dysmorphiques de la sphère oro-faciale. 41
1-4. Cou-thorax-Abdomen. 41
1-5. Membres. 42
1-6. Organes génitaux. 42
1-7. Signes cutanés. 42
1-8. Dermatoglyphes. 42
2- Malformations : 43

2-1.Cardiopathies congénitales. 43
2-2.Malformations digestives. 44
2-3.Malformations osseuses. 44
2-4. Malformations ophtalmologiques. 45
2-5. Malformations auditives. 47
2-6.Malformations urinaires. 47
3- Déficience mentale : 48
3-1.Domaines déficients. 48
3-2.Degré du retard mental. 49
3-3.Développement intellectuel. 49
3-4.Compétence et interaction sociales. 50
V- Dépistage anténatal : 50
1. Historique. 50
2. Les moyens de dépistage : 51
2-1.Aminocentèse. 51
2-2.Trophocentèse. 51
2-3.L'échographie. 52
2-4.cordocenthése. 53
2-5.Les marqueurs sériques . 53
3. Déroulement pratique : 54
3-1.L'échographie du premier trimestre. 55
3-2.Les marqueurs sériques maternels du 2ème trimestre. 56
3-3.L'échographie morphologique du 2ème trimestre. 56
4. Fiabilité. 56
5. Perspective d'Avenir. 57
6. Polémique. 59
VI- Trisomie 21 et associations morbides : 59
1. Trisomie 21 et épilepsie. 59
2. Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer. 61
VII- Evolution et pronostic : 63
1. Evolution à court terme. 63
2. Evolution à long terme : 63
2-1.Croissance staturo-pondérale. 63
2-2.Développement pubertaire. 64
2-3.Evolution neurologique et psychomotrice. 64
2-4.Vieillissement et espérance de vie. 64
VII-Complications : 65
1- Complications infectieuses. 65
2- Complications hématologiques. 66
3- Complications orthopédiques. 66

4- Complications auto-immunes. 67
5- Troubles cutanés. 69
6- Complications respiratoires. 71
7- Complications métaboliques. 72
8- Complications digestives. 73

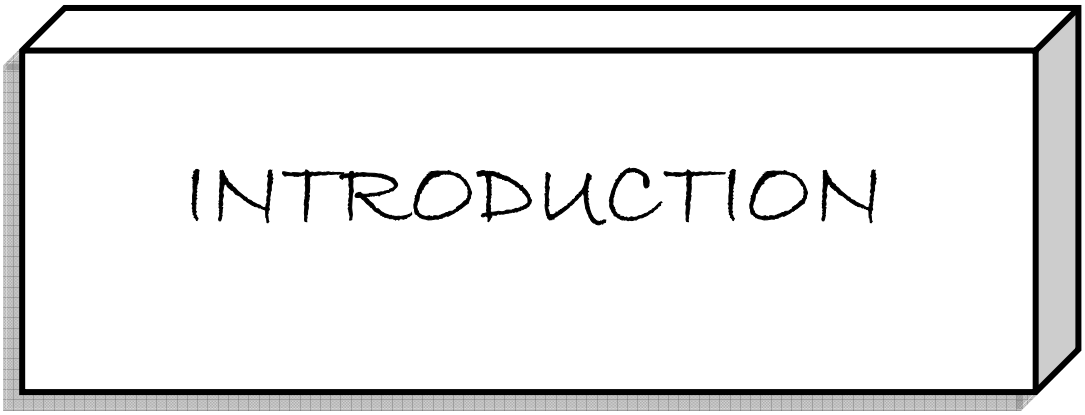
XI- Suivi médical et paramédical de la trisomie 21 : 76
1. Prise en charge paramédicale. 76
2. Prise en charge médicale : 78
2-1.Période néonatale. 78
2-2.Deux mois à 10 ans. 79
2-3.D'un an à la puberté. 80
2-4.Adolescence et âge adulte. 83
3- Conclusion. 85

XII- Aspect théologique et psychosociale : 86
1. Poursuivre la grossesse avec un enfant différent : prise en charge des couples. 86
2. Pensée monothéiste, interruption médicale de la grossesse. 87
3. Annonce du diagnostic de trisomie 21. 88
4. Abandon à la naissance de l'enfant trisomique 21. 89
5. Etre parent d'enfant trisomique 21. 90
6. Intégration d'un enfant trisomique : 90
6-1.En famille. 90
6-2.A l'école. 90
6-3.A l'âge adulte. 92

Conclusion. 93

Résumés. 95

Bibliographie. 99


INTRODUCTION

Le syndrome de Down (DS) ou trisomie 21, appelé autrefois mongolisme, est la première cause génétique de retard mental, c'est aussi l'anomalie chromosomique la plus fréquente, environ un nouveau né sur 800 [1, 4,5] naissances en est atteint dans la population générale. La longévité des enfants affectés a considérablement augmenté grâce au progrès de la médecine et de la bonne prise en charge de sorte que nous rencontrons maintenant beaucoup d'adultes et même des vieillards trisomiques.

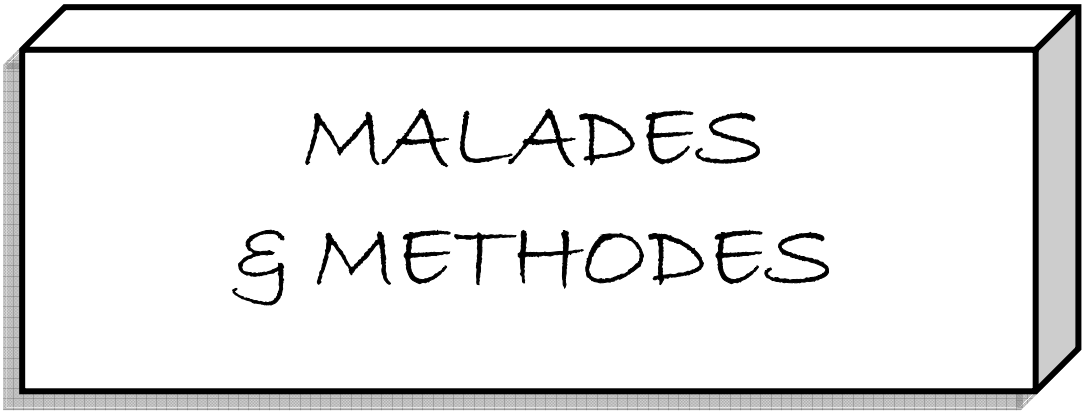
De plus, ce syndrome est décrit depuis plus de cent ans et les particularités chromosomiques qui le déterminent sont connues depuis prés de soixante ans.

Pourtant, le corps médical est très mal informé de ce qu'est réellement la personne trisomique, de son développement, de ses capacités d'apprentissage, de son comportement et de son devenir. Il est encore plus mal connu du grand public. Le faciès particulier des personnes qui en sont atteints semble attirer sur elle tous les préjugés et les craintes relatifs à l'arriération mentale. Le problème est malheureusement mal connu aussi des parents qui sont très nombreux à s'efforcer d'élever au mieux un enfant trisomique et qui ne peuvent que rarement recevoir les informations exactes et utiles. Ainsi les problématiques autour de la trisomie 21 sont multiples et concernent des champs divers. Il s'agit du diagnostic anténatal, de la naissance, la scolarisation, l'adolescence et la sexualité.

Un tel sujet, sensible, pour les parents et les familles, nécessite une approche attentive de la part des professionnels. Tout se joue dans la qualité de l'accompagnement, et cela dans une multitude de situations : accompagnement au moment du diagnostic, accompagnement lors du choix de poursuivre ou non la grossesse, à la naissance et au cours de l'évolution.

L'objectif de notre travail consiste :

- A exposer la problématique de la trisomie 21.
- Apprécier son ampleur.
- Etaler ses principaux facteurs propres à notre situation sanitaire et sociale.


MALADES
& METHODES

I- DESCRIPTION DE L'ETUDE :

Notre travail avait consisté en une étude rétrospective qui s'étalait de janvier 2004 jusqu'à décembre 2007. L'étude a concerné 95 enfants âgés de plus de 3 mois, suivis au service de Pédiatrie A du CHU Mohamed VI à Marrakech pour trisomie 21.

II- CARACTERISTIQUES DES MALADES ET CRITERES DE SELECTION :

Le recueil des données a concerné des enfants âgés de 3 mois à 19 ans au moment de l'étude et ayant consulté à l'hôpital du jour.

Nous avons considéré comme cas de trisomie 21 tout enfant ayant un caryotype montrant une trisomie du chromosome 21 ou tout enfant ayant une forte suspicion clinique : syndrome dysmorphique typique et retard mental. Vue que dans notre contexte, Le caryotype n'est pas fait pour des raisons matérielles ou culturelles.

III- MALADES :

L'identification des cas de trisomie 21 s'est faite à travers l'exploitation des dossiers de l'hôpital du jour, le recueil des données comporte les éléments suivants :

1- Eléments épidémiologiques :

- Age de l'enfant à la consultation.
- Sexe.
- Origine.
- Facteurs des risques :
  - Age maternel.
  - Antécédent (ATCD) d'enfant trisomique.
  - Différents facteurs de risque.

2- Eléments de dépistage prénatal :

- Surveillance de la grossesse.
- Différents examens de dépistage réalisé.

3- Eléments cliniques :

- Malformations et maladies associées.
- Déficience mentale.

4- Suivi médical :

- A court terme.
- A long terme.

5- Suivi paramédical :

- Kinésithérapie
- Psychomotricité.
- Orthophonie.
- Assistance sociale.

6- Evolution et complication.

- Evolution staturo- pondérale.
- Apparition de maladie : épilepsie - Alzheimer ou d'autres maladies.

7- Intégration dans les différents aspects de la vie quotidienne :

- Familiale.
- Scolaire.
- Travail.
- Social.

Pour exploiter ces données, nous avons élaboré une fiche d'exploitation (voir annexe I) :

Annexe I : Fiche d'exploitation

Nom : Age : Origine : Sexe :
Nombre de fratrie : Membre de famille atteint :
Age maternel à la conception : Age paternel :
Exposition : au radiation ☐ A autre Facteur de risque :
Grossesse surveillée : ☐ Echographie :
Marqueur Sérique : ☐ Si Oui lesquels : aminocentèse : ☐
Accouchement : à domicile ☐ à l'hôpital : ☐
Caryotype fait : ☐ Genre d'aberration : ☐
Conseil génétique : ☐
Acquisition psychomotrice Age d'acquisition
Position assisse
Position debout
Marche
Parole
Retard psychomoteur : ☐
Bilan malformatif à la naissance : si oui ☐

- Echocoeur
- Bilan digestif
- Bilan oculaire

Bilan annuel : ☐ si oui

- Ophtalmologique-auditif
- Musculo-squelettique
- Endocrinien
- Hématologique

Suivi paramédical :

- Kinésithérapie
- Orthophonie
- Séances psychomotrices
- Assistances sociales

Evolution :

- Retard staturo-pondérale, combien de dérivations standards (ds) :
- Aggravation du retard mental
- Apparition de démence ou maladie d'Alzheimer
- Apparition d'épilepsie

Autre genre de maladie :
Intégration sociale :

- A la famille
- Scolaire
- Dans la société
- Travail si adulte

Remarques :

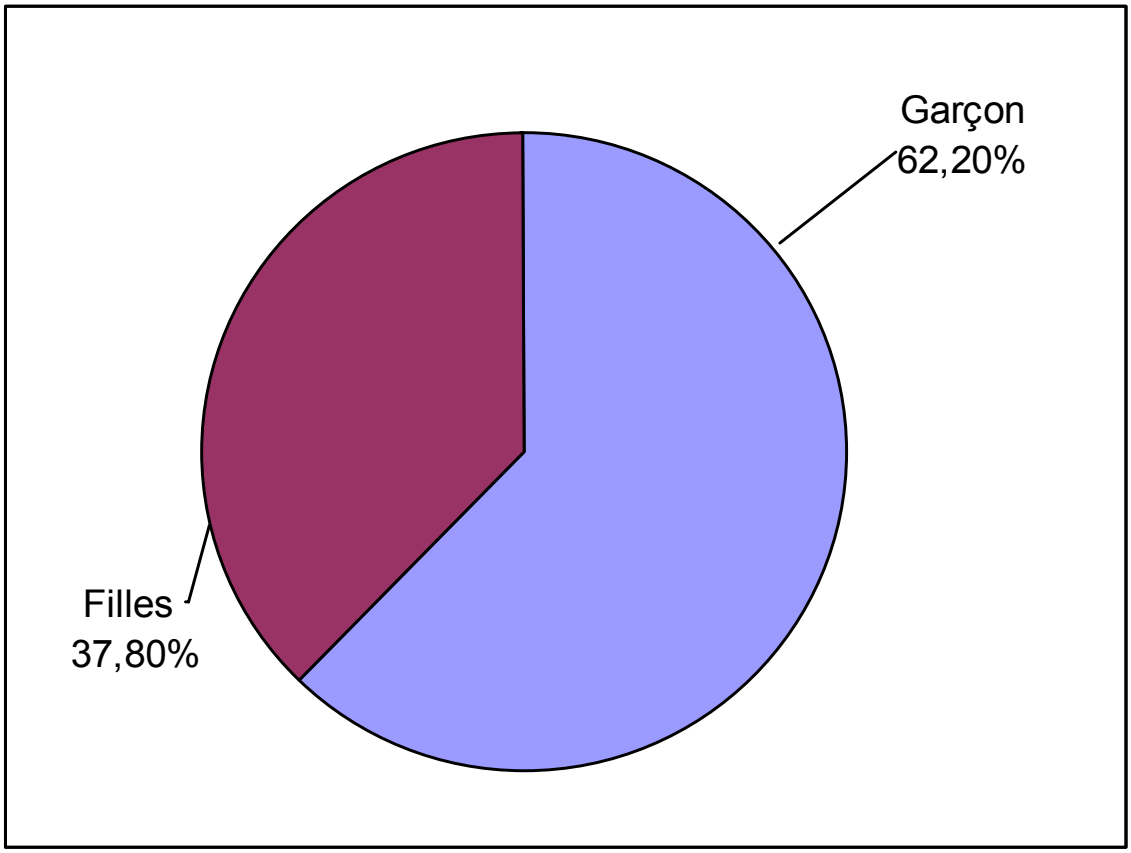
RESULTATS

I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

1- Sexe :

Le sexe masculin a été prédominant avec 59 garçons (soit 62,2%). Ce qui correspond à un sexe ratio de plus de 3 garçons pour 2 filles soit 3, 2.

Figure 1: répartition des enfants trisomiques 21selon le sexe.



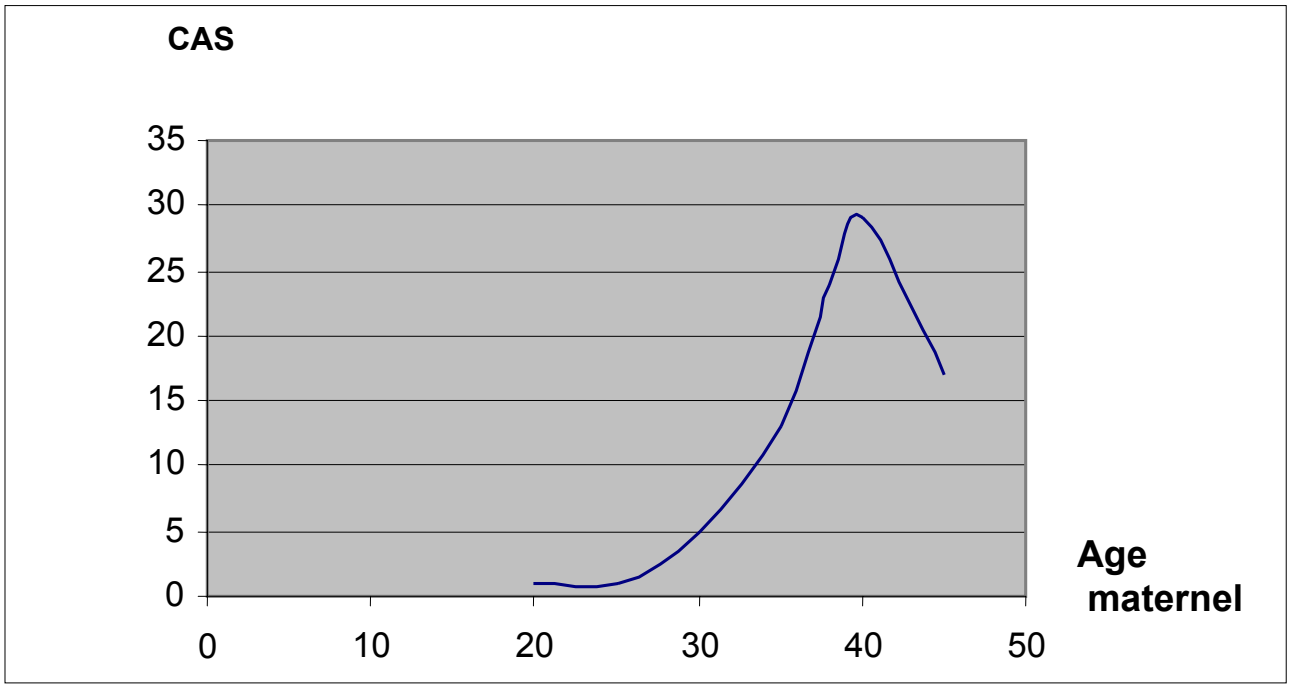
2- Facteurs de risque :

2-1. L'âge maternel à la conception :

Parmi les 95 mères trisomiques, la plus jeune avait 18 ans au moment de la grossesse. La plus âgée avait 45 ans. La moyenne d'âge des mamans était de 37,8 ans.

Nous avons noté que 74 des mères (soit 77,8% des cas) avaient un âge supérieur à 35 ans et que 52 des mères (soit 54,7% des cas) avaient un âge supérieur à 38 ans.

Figure 2 : Profil de l'âge maternel des enfants trisomiques.



2- Antécédent personnel d'un premier enfant atteint de trisomie 21 ou antécédent familial :

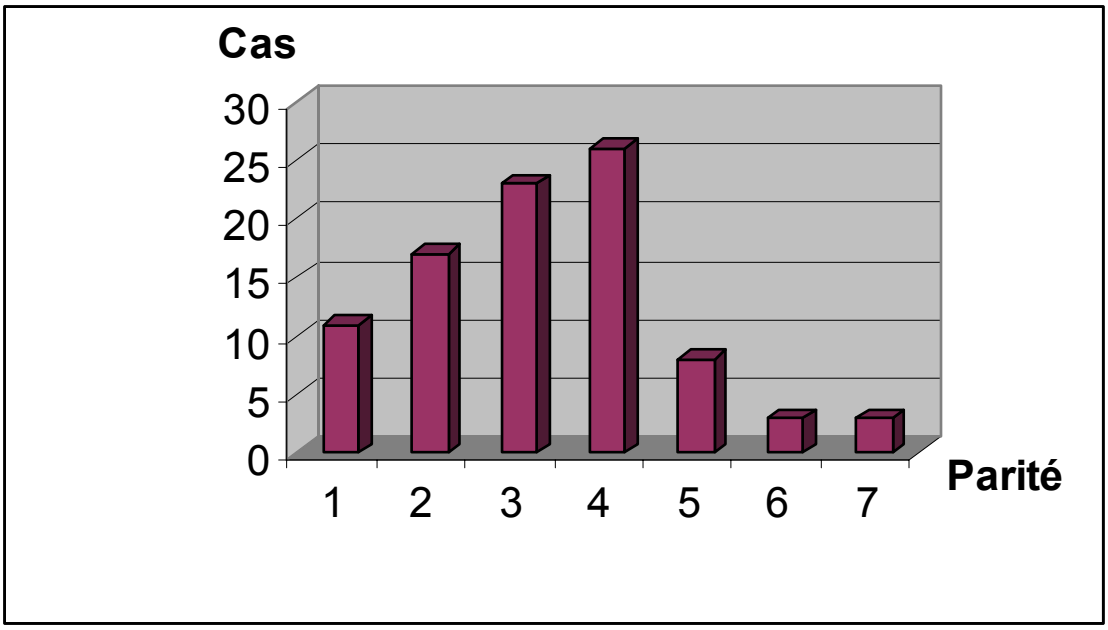
Sur les 95 cas étudiés seulement une seule maman âgée de 33 ans a présenté un antécédent d'un premier enfant trisomique, son caryotype a montré une trisomie 21 libre homogène, le conseil génétique n'a pas était fait.

Deux autre cas ont un antécédent familial d'une cousine maternelle trisomique, ils n'ont pas réalisé de caryotype.

3- Parité :

Dans notre étude, 63 mamans (soit 66,3% des cas) sont des multipares avec plus de 3 enfants.

Figure 3 : Répartition des enfants trisomiques selon la parité maternelle.



4- Exposition aux radiations et autres facteurs :

Nous avons recherché une exposition aux radiations, diabète maternel, tabagisme actif, maladie thyroïdienne et consanguinité.

Nous n'avons décelé aucun cas associé à ces facteurs de risque. Néanmoins nous avons signalé 3 cas de mariage consanguin dont deux sont au 2 degrés et 1 au troisième degré.

II- DEPISTAGE PRENATAL :

1- Surveillance de la grossesse :

Dans notre série, 57 des grossesses (soit 60% des cas) n'avaient pas été suivies.

2- Echographie :

La surveillance par l'échographie trimestrielle n'a été réalisée que chez 38 mamans (soit 40% des cas).

3- Marqueurs sériques, amniocentèse, trophocentèse :

Aucun diagnostique prénatal n'a été réalisé.

III- ASPECT GENETIQUES :

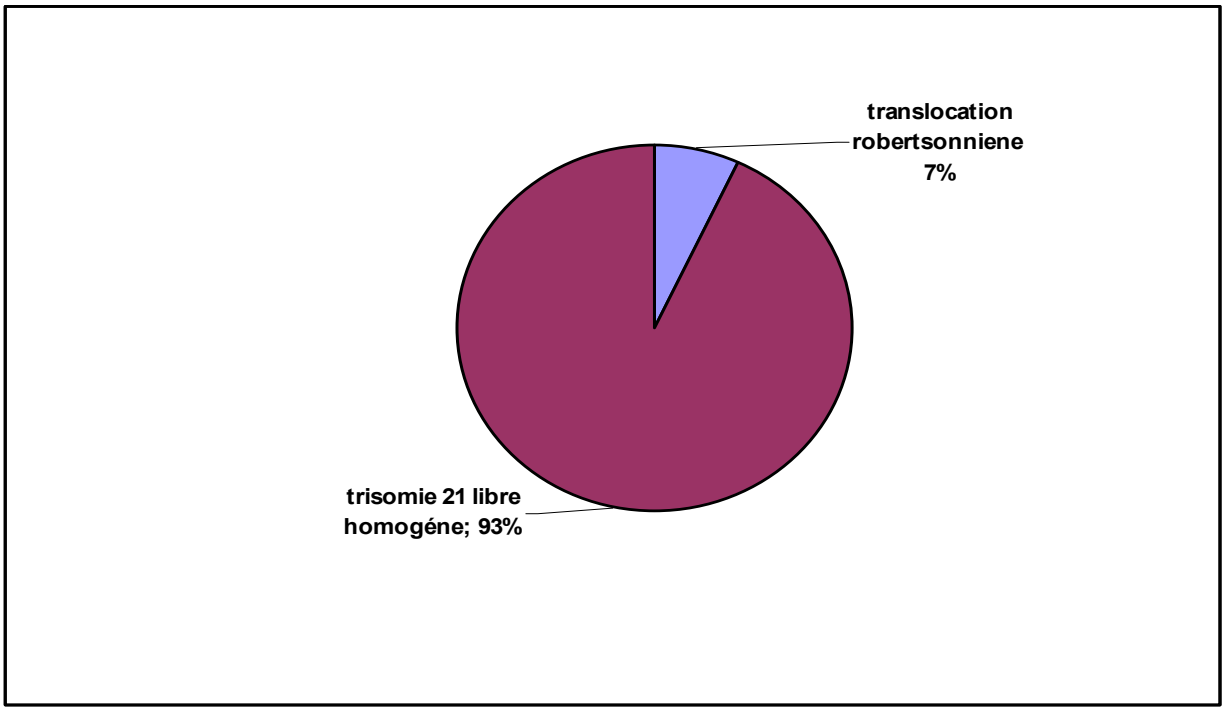
1- Caryotype et anomalies chromosomiques :

Le caryotype a été réalisé dans 14 cas (soit 14,7%).

Une trisomie 21 libre homogène avait été décelée dans 13 des cas (soit 93%) tandis que la trisomie 21 par translocation robertsonniene avait été présente chez 1 cas (soit7%) et nous n'avons décelé aucun cas de trisomie 21 en mosaïque.

Aucun caryotype parental n'a été réalisé.

Figure 4 : Répartition des enfants selon les anomalies chromosomiques



2- Conseil génétique

Le conseil génétique a été réalisé auprès de 12 familles (soit 12,6%). La totalité des familles ont été informé sur les différents aspects génétiques de la trisomie 21.

IV- PRISE EN CHARGE :

1- Prise en charge à court terme :

1-1 Accouchement

La majorité des accouchements, 81 des cas (soit 85%) avaient été médicalisé.

1-2 Bilan malformatif

Dans notre série, nous avons réalisé chez 78 cas (soit 82,1%) un bilan malformatif qui comprenait : un bilan cardio-vasculaire, abdominal et oculaire.

a. Bilan malformatif cardiaque :

Dans notre étude, 86 cas (soit 92,6%) avaient réalisé un bilan cardio-vasculaire dont 28 cas (soit 32,5%) étaient porteurs d'une malformation.

Tableau I : Fréquence des pathologies cardiaques.

Pathologie	Fréquence	%
Communication inter- ventriculaire	7	8 ,1
Communication inter- auriculaire	6	6 ,9
Persistance du canal artériel.	5	5,8
Communication auriculo- ventriculaire.	4	4,6
Hypertension artérielle pulmonaire.	4	4,6
Insuffisance ventriculaire droite.	2	2,3

b. Bilan malformatif abdominal :

Dans notre série, 78 cas soit (82,1%) avaient bénéficié d'un bilan abdominal dont 2 cas soit (2,5%) avaient montré une malformation abdominale :

- 1 cas (soit1, 2%) de sténose oesophagienne.
- 1 cas (soit1, 2%) de dilatation pyélique.

c. *Bilan malformatif oculaire :*

Dans notre travail, sur les 78 cas soit (82,1%) ayant bénéficié d'un bilan oculaire nous avions observé 29 cas (soit 37%) porteurs de malformations oculaires.

Tableau II : Fréquence des pathologies oculaires.

Pathologie	Fréquence	%
Myopie	8	10,2
Strabisme-convergent	6	6 ,8
Hypermétropie	3	3,8
Astigmatisme	3	3,8
Nystagmus	2	2,5
Cataracte	2	2,5
Télécanthus	2	2,5
Epicanthus	2	2,5
Glaucome	1	1,2

2- Prise en charge à long terme :

★ **bilan annuel :**

Parmi les 95 cas de notre série, 17 cas (soit 17,9%) avaient été suivi par un bilan annuel qui comprenait un bilan : ophtalmologique, endocrinien, musculo-squelettique, hématologique dont 11 cas (soit 64,7 %) avaient des pathologies.

Tableau III : Fréquence des anomalies constatées au cours du suivi.

Pathologie	Fréquence	%
Anémie hypochrome microcytaire	3	47 ,1
Hypothyroïdie	2	28,5
Strabisme convergent	2	28,5
Myopie	1	15,7
Hypermétropie	1	15,7
Hypoacousie	1	15,7
Malvoyance	1	15,7

3- Suivi paramédical :

Dans notre série, 29 des cas (soit 27,4%) avaient un suivi paramédical.

Tableau IV : Fréquence des cas ayant un suivi paramédical.

Prise en charge	Fréquence	%
Orthophonie	11	11 ,5
Kinésithérapie	7	7,3
Assistance sociale ou psychologique	5	5.2
Psychomotricité	3	3,1

V- ASPECT CLINIQUE :

1- Développement psychomoteur :

La totalité des enfants avaient un retard global des acquisitions psychomotrices. Sur les 83 enfants âgés de plus de 12 mois nous avions noté un retard de la marche et du langage et parmi les 91 trisomiques âgés de plus de 8 mois nous avions décelé un retard de la position assise.

Tableau V : Fréquence du retard du développement psychomoteur des trisomiques 21.

Retard du langage	Premier mot acquis entre 2 et 4 ans		Premier mot acquis après 4 ans	
	Fréquence	%	Fréquence	%
	63	76	13	15 ,6
Retard de la marche	Marche acquise entre 2 et 5ans		Marche acquise après 5 ans	
	Fréquence	%	Fréquence	%
	64	77 ,1	10	12
Retard de la position assise	Position assise acquise entre 12 mois et 2 ans		Position assise acquise après 2ans	
	Fréquence	%	Fréquence	%
	74	81,3	3	3 ,2

2- Pathologies associées :

Tableau VI : Pathologies associées chez les enfants trisomiques.

Pathologies	Fréquence	%
Infection pulmonaire à répétition	17	17,8
Infection ORL à répétition	13	13,6
Ectopie testiculaire	13	13,6
Hernie de la ligne blanche	10	10,5
Infection urinaire	3	3,1
Epilepsie	3	3,1
Hyperlaxité ligamentaire	3	3,1
Constipation chronique	3	3,1
Lithiase des voies biliaires	2	2,1
Hypothyroïdie	2	2,1
Pelade	2	2,1
Luxation congénitale de la hanche	2	2,1
Insuffisance motrice cérébrale	1	1
Spasme du sanglot	1	1
Pied plat	1	1
Metatarsus varus	1	1
Impotence fonctionnelle de l'hémicorps droit	1	1
Retard pubertaire	1	1
Hypoacousie	1	1
Fissure anale	1	1
Pityriasis Rosé de Gibert	1	1
Reflux gastro-oesophagien	1	1
Enurésie	1	1
Micropenis	1	1

VI- EVOLUTION :

Un retard staturo-pondéral a été retrouvé chez 80 des cas (soit 84,2%) dont 16 cas (soit 16,8%) avait un retard de 3DS.

L'obésité a été notée chez 3 cas (soit 3,1%)

VIII- INTEGRATION :

1- Familial :

La totalité des cas vivaient avec leur famille biologique.

2- Scolaire :

Dans notre série, 44 enfants âgés de plus de 6 ans, étaient en âge d'être scolarisés. Seulement 23 cas d'entre eux (soit52, 2 %) étaient scolarisés dont 21cas (soit 91 ,3%) dans des classes intégrées.

DISCUSSION

I. HISTORIQUE ET DEFINITION :

L'expression la plus employée pour décrire la trisomie est « anomalie chromosomique » ou aberration chromosomique. C'est ce qu'on constate dans différentes références sur la trisomie 21[1, 2, 3,4]

Elle est caractérisée le plus souvent par la présence d'un chromosome 21 surnuméraires (figure 5 et 6). C'est essentiellement la région 21 q 22 qui contiendrait les gènes responsables de l'expression phénotypique de la maladie. Un effet de « dosage génique » (1,5 fois le taux normal) [3] pour les protéines codées par cette région du chromosome 21 pourrait expliquer les manifestations de la trisomie 21.

Figure 5 : Caryotype masculin (46, XY) normal [79]

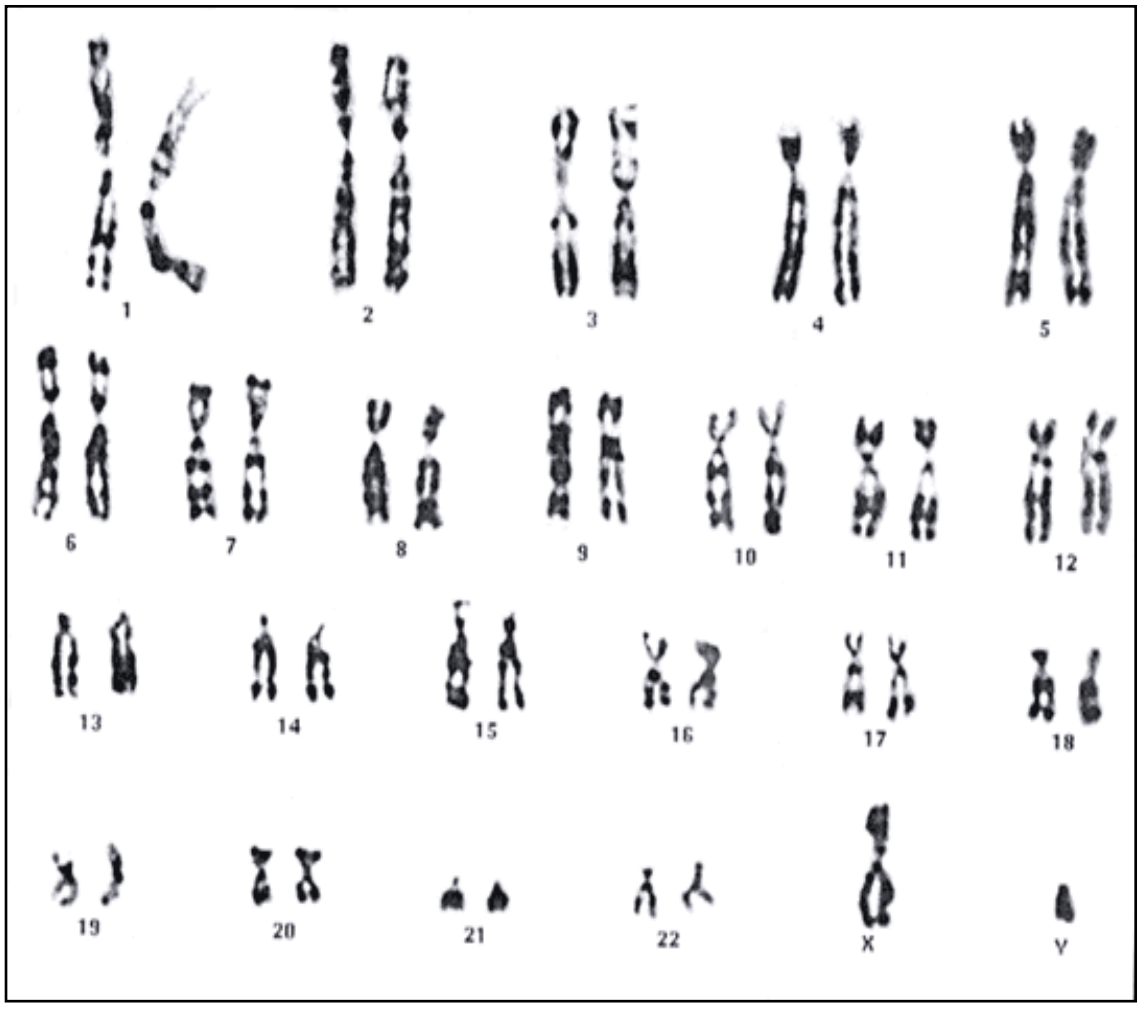
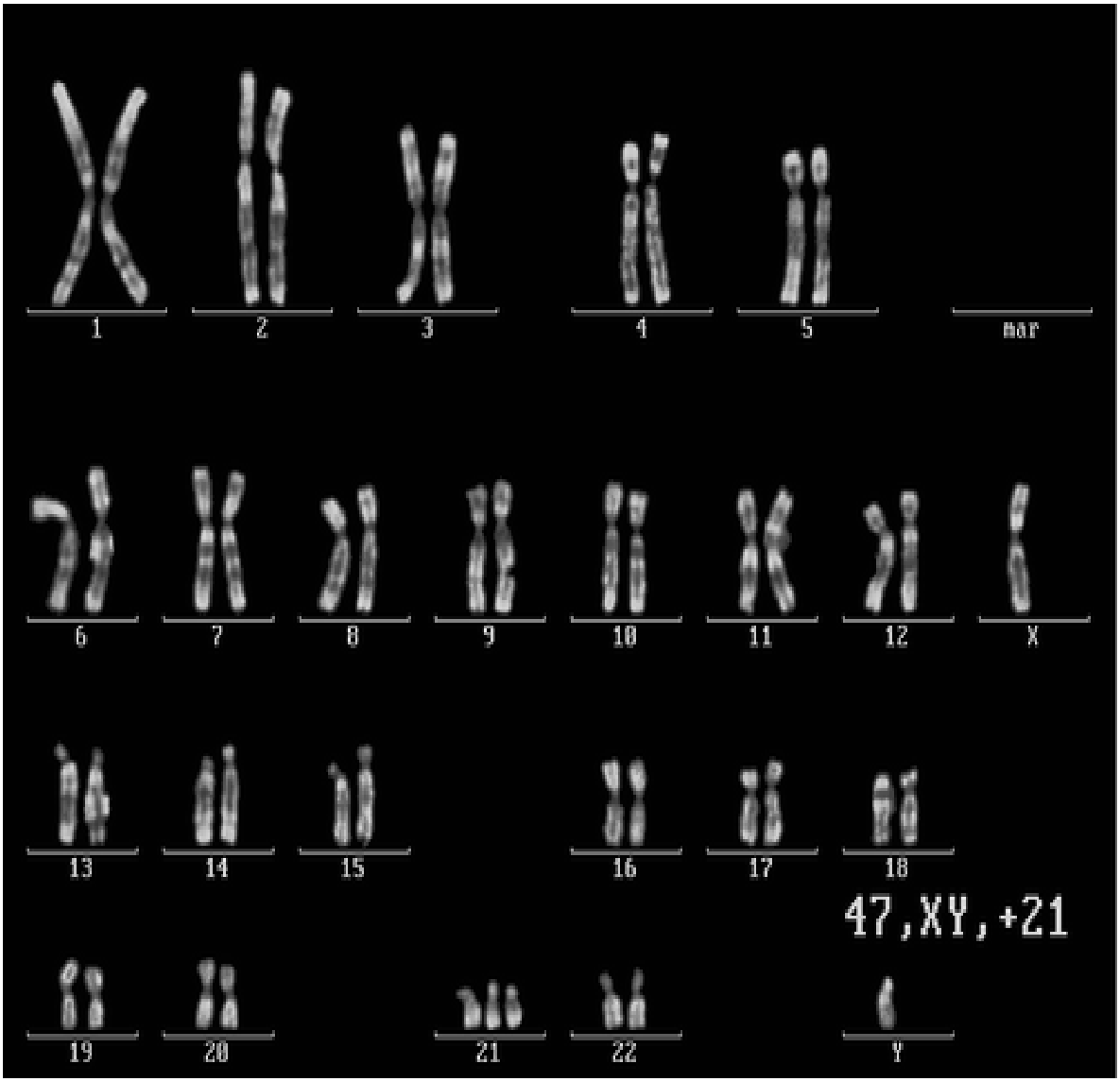


Figure 6 : Caryotype d'un enfant trisomique. [79].



Le syndrome de down a été remarqué pour la première fois par Esqueriol en 1833 qui fait part d'une curieuse maladie mentale. En 1846, le docteur Edouard Séguin décrit le faciès très caractéristique des individus trisomiques. Vingt ans après, John Langdon Down, médecin anglais, fait une description détaillée des personnes trisomiques, d'où le non de syndrome de Down. A cette époque, les thèses racistes étaient à l'honneur en science humaine or le profil typique de ces arriérés mentaux suggéra à Langdon Down des idées de dégénérescence raciale et il trouva

tout naturel de faire référence à la race mongole. Il a fallu attendre prés d'un siècle pour trouver une autre explication à l'origine du syndrome appelé par Down le mongolisme.

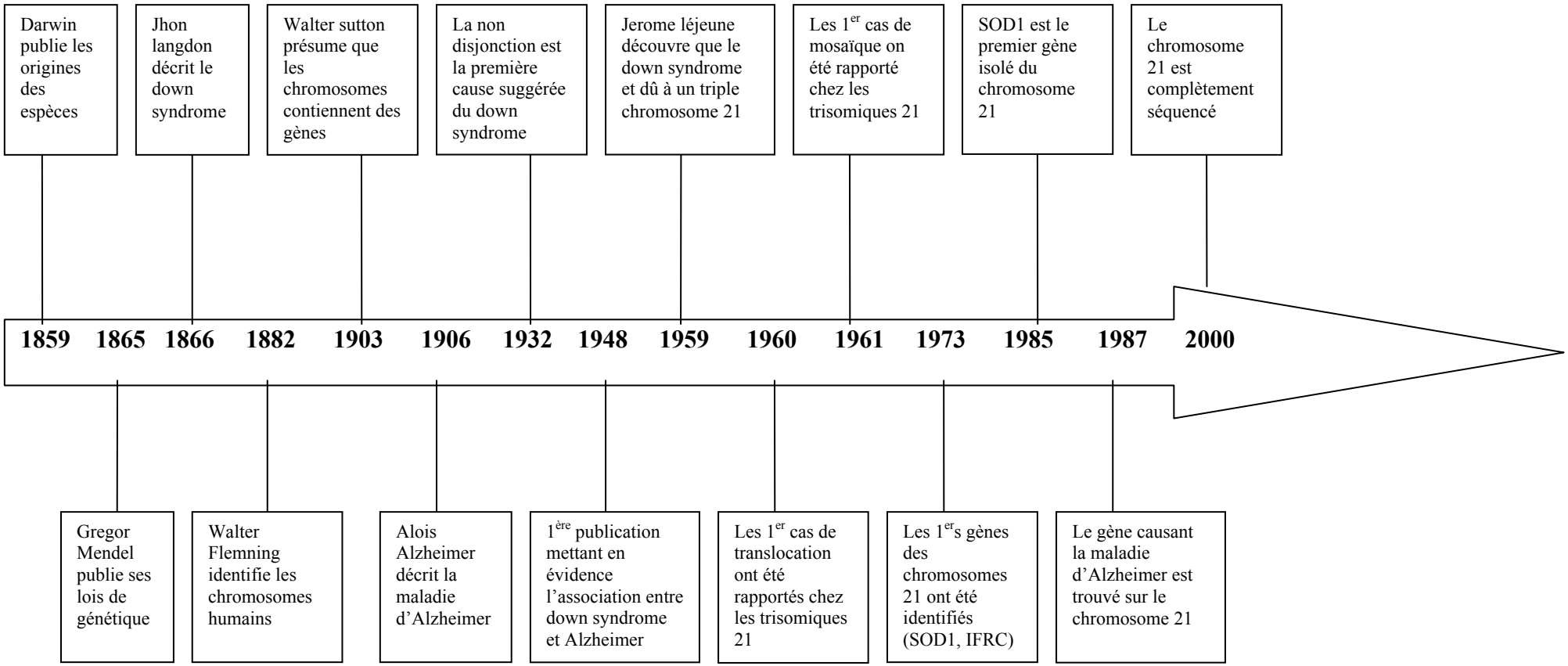
L'année 1959 a marquée un véritable tournant dans la recherche sur la trisomie 21.Les chercheurs français, le Jeune, Gautier et Turpin découvrirent un chromosome supplémentaire sur la 21ème paire chromosomique. D'où le terme de trisomie 21.

En 1965, l'OMS bannit le terme de mongolisme pour le remplacer par syndrome de Down après la demande quatre ans plus tôt d'un groupe de scientifiques, dont le petit fils du DR Jhon Langdan Down. Mais le fait d'appeler un enfant : syndrome de Down, trisomique 21, mongolisme, ne change rien à sa condition première ni aux réactions qu'il ne manque pas de susciter dans son univers.

Mai 2000 connaît désormais une étape supplémentaire avec le séquençage du chromosome 21 par une équipe internationale composée de 62 chercheurs. Le chromosome 21 comptabilise seulement 225 gènes, ce qui explique la viabilité de la trisomie 21, reste à connaître les fonctions de ces gènes.

L'histoire de la trisomie 21 est inextirpablement liée, de façon conceptuelle et technique, avec l'histoire de la génétique (figure 6). Par exemple, il était impossible de connaître la cause de la trisomie 21 sans connaître la présence et la nature des chromosomes. La génétique et spécialement la génétique humaine doit beaucoup à la trisomie 21 car l'intérêt donné par les scientifiques à ce chromosome a fait naître plusieurs techniques et découvertes.

Figure 6 : ligne chronologique mettant en évidence l'association des découvertes entre la génétique et la trisomie 21 [1].



II- EPIDEMIOLOGIE :

1- Incidence de la trisomie 21 :

La trisomie 21 est l'aberration chromosomique la plus fréquente. Elle est la première cause de déficience mentale, son incidence varie considérablement de 0,8 à 3,6 pour mille [8] en fonction du lieu, du mode de recensement des données, de la répartition de l'âge maternel dans la population considérée, du recours au diagnostic prénatal et de l'application de politiques de dépistage systématique : les marqueurs sériques, et ou les signes d'appels échographiques. Une étude australienne faite par Coory et al [8] en 2007 avait montré que l'inégalité d'accès aux moyens du dépistage prénatal entre le milieu rural et urbain de la région de Queensland entre 1990-2004 avait un impact sur l'évolution de l'incidence de la trisomie 21. En effet en milieu urbain, où l'accès aux différents moyens de dépistage est plus facile l'incidence de la trisomie 21 diminue plus rapidement qu'en milieu rural.

Tableau VII : évolution annuelle de l'incidence de la trisomie 21 dans le milieu rural et urbain de la région de Queensland.

Région de QUESLAND	1990-1999	2000-2004
Urbain	-0,8%	-14,3%
Rurale	-0,3%	0%

Malheureusement, nous ne disposons pas de toutes les données pour avancer un chiffre national.

L'incidence de la trisomie 21 en Europe de l'ouest est de 1/800 naissances [6] et son taux de récurrence de (1%) [6].

Il a été évalué qu'un tiers [6] des foetus trisomiques décèdent spontanément entre la 16 et 28 semaines d'aménorrhée (SA), l'incidence apparente de la trisomie 21 augmente donc lorsque l'on comptabilise les trisomiques dépistés avant la naissance.

2- Le sexe :

Le sexe-ratio habituellement de 3M / 2F [6] est respecté dans notre série.

3- Facteurs de risque :

3-1-Age maternel :

Il est de loin le principal facteur de risque démontré. C'est aussi le premier facteur à être connu depuis 60 ans bien avant que la base chromosomique du syndrome de down ne soit élucidée.

Le risque d'avoir un enfant trisomique est relativement peu élevée jusqu'à 30 ans [3,4], puis croit exponentiellement jusqu'à la ménopause.

La courbe de l'influence de l'age maternel sur l'incidence de la trisomie 21 dans notre série est calquée sur celle qu'on vient de décrire (figure7). En effet, 88 des mamans (soit 92,6%) sont âgées de plus de 30 ans.

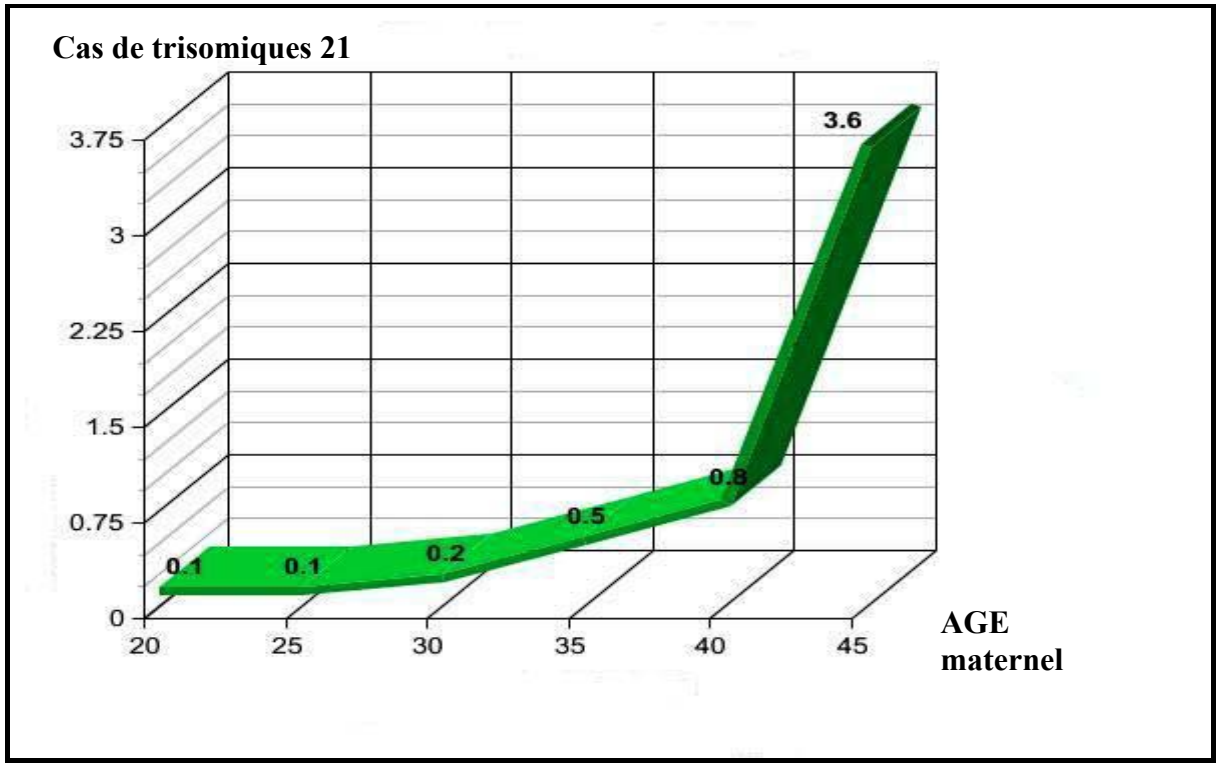


Figure 7 : risque de trisomie 21 en fonction de l'âge [79]

3-2 Age paternel :

Actuellement, ce rôle n'a pas été prouvé. S'il existe, il est de toute façon plus faible que celui joué par l'âge maternel.

3-3Antécédent personnel d'un premier enfant atteint de trisomie 21:

Elle augmente le risque de récurrence de 0,3% à 0,4% [3] en cas de trisomie libre pour les futures grossesses du couple. Pour les apparentés plus lointains, le risque de trisomie 21 n'est pas augmenté sauf en cas de translocation familiale d'où l'intérêt de proposer systématiquement un caryotype aux deux parents.

En ce qui concerne notre étude, nous avons noté un seul cas d'une mère avec un antécédent d'un enfant trisomique 21, son caryotype a montré une trisomie 21 libre homogène.

3-4 Radiations ionisantes :

Certaines études ont montré que la fréquence de la trisomie 21 était accrue à proximité des mines d'uranium à ciel ouvert en afrique. Les radiations sont susceptibles de provoquer une non-disjonction chromosomique et que l'irradiation d'un parent fait augmenter le risque d'avoir un enfant trisomique.

3-5 Autres facteurs de risque :

Outre l'âge maternel, un grand nombre de facteurs ont été évoqués, on note les contraceptifs oraux, les anticorps antithyroïdiens, les saisons, le diabète maternel, la consanguinité, la parité. Cependant aucune des associations n'a été établie de façon convaincante.

Nous citerons une étude rétrospective suédoise, faite par Källen en 1997 [12], c'est une étude étalée sur 30 ans, entre 1973 et 1993, concernant 2615 mères d'enfant trisomique, de différentes parités et qu'avait montré une forte relation entre la multiparité et l'incidence de la trisomie 21.

Tableau VIII [12]: répartition des malades selon la parité maternelle.

Parité	Odds ratio intervalle de confiance de 95%
Parité 1	0,87 (0,80-0,96)
Parité 2	1,06 (0,98 - 1,15)
Parité 3	1,01 (0,91 - 1,11)
Parité 4	0,92 (0,79 -1,07)
Parié 5	1,4 (1,18 - 1,65)

En ce qui concerne notre série, 63 des mamans (soit 66 ,3%) sont des multipares avec plus de3 enfants.

4- Espérance de vie :

Il y a 70 ans, on estimait l'espérance de vie de ces personnes à 9 ans [3] en moyenne, avec l'amélioration de la prise en charge chirurgicale, médicale, paramédicale et sociale, depuis ces cinquante dernières années, l'espérance de vie des personnes atteintes de trisomie a quadruplé, elle a actuellement dépassé 50 ans, (70%) des patients dépassent l'âge de 30 ans et (25%) celui de 50 ans [3].

La surmortalité est essentiellement liée aux malformations cardiaques et à l'infection.

5- Effet des politiques de dépistage systématique :

Dans de nombreux pays qui autorisent l'interruption médicale de la grossesse (IMG), le recours au dépistage systématique chez les femmes à risque a conduit à une réduction du nombre de naissance de trisomie 21 vivant. Par exemple en Belgique, l'incidence observée de la trisomie 21 à été réduite d'environ la moitié en 10 ans [6], suite à la généralisation du dépistage sérique maternel, alors que les données démographiques laissaient présager une augmentation de 10% [6] environ du nombre de cas.

III- ETUDE GENETIQUE :

D'après une étude faite en 1998 par O. Chokairi et al [8] à Casablanca sur 747 caryotypes réalisé sur une période de 10 ans (1986-1996) de malades en provenance de différentes régions du Maroc, la trisomie 21 occupe une place de choix : (24,8%) de toutes les demandes et la premier place dans la pathologie chromosomique avec 111 cas. Dans (57%) des cas, le diagnostic est fait la première année de vie contre 12 cas (soit 12,6%) dans notre série, ce chiffre est diminué , on sachant que parmi les 95 mamans de notre étude, 88 (soit 84,2%) avaient accouché dans des hôpitaux.

Tableau IX [3 et 8]: comparaison des résultats du caryotype des différentes séries.

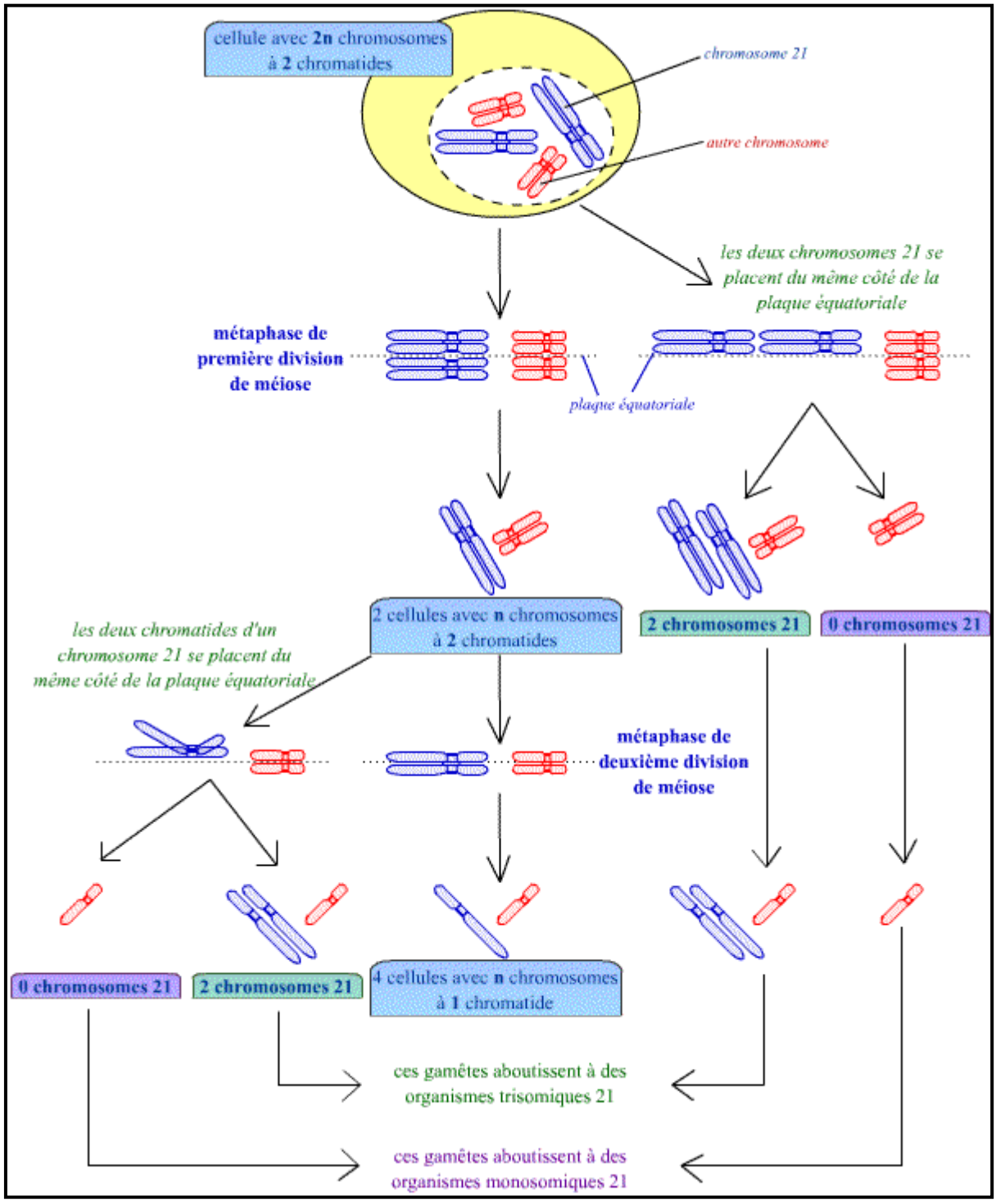
Résultats du caryotype	O. chokairi [8]	Pr loic [3]	Notre série
Trisomie libre homogène	84,6%	94%	93%
Translocation robertsonnienne	1,8%	4%	7%
Trisomie 21 en mosaïque	11,7%	2%	-

1- Déterminisme chromosomique de la trisomie 21 :

1-1 Trisomie 21 libre et homogène.

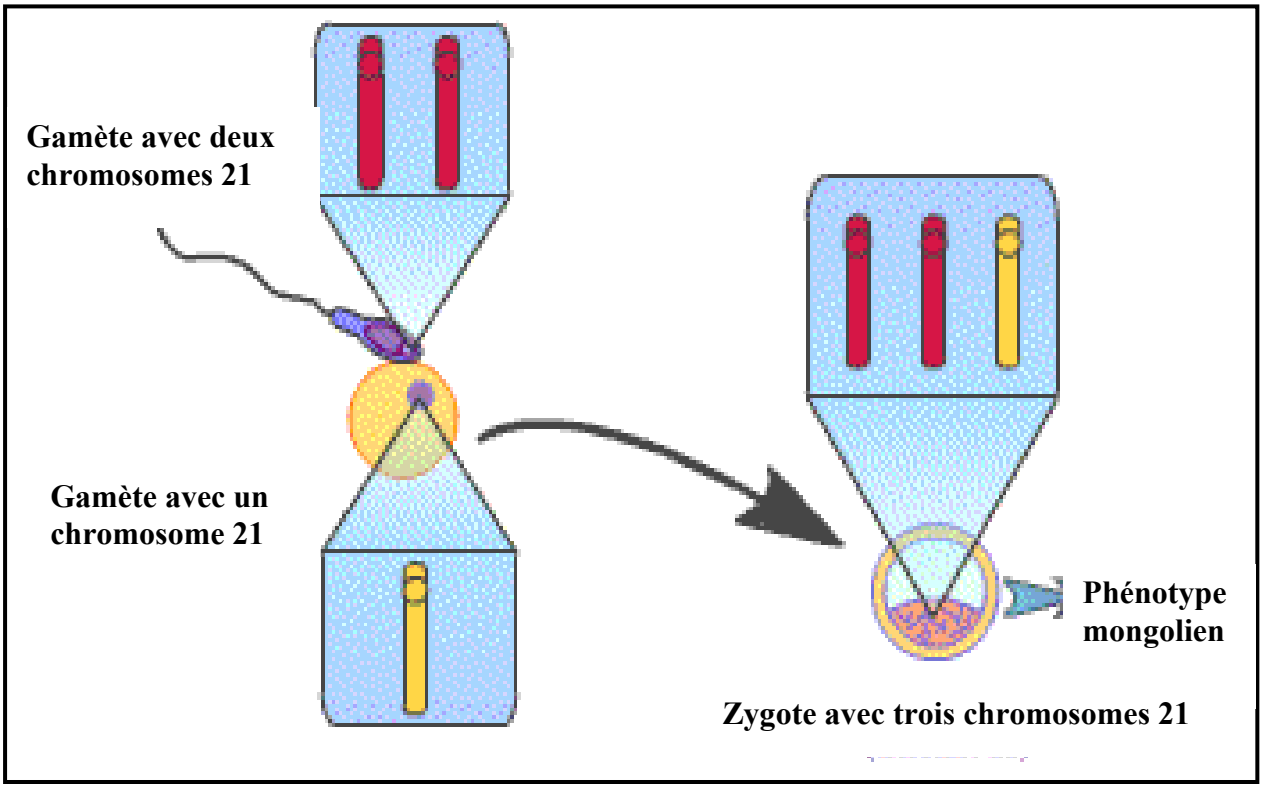
Plus de (94%) [3] des trisomies 21 résultent de la non-disjonction méotique d'un chromosome 21, il en résulte la présence de deux chromosomes 21 dans le spermatozoïde ou l'ovule et l'œuf fécondé a ainsi trois chromosomes 21 [figure 9].

Figure 9 : Les différentes erreurs de méiose associées à la trisomie 21 *[79].*



Le caryotype dans toutes les cellules de l'organisme sera donc 47 xy 21+ ou 47 xx 21+. Il est dite libre et homogène [figure 10].

Figure 10 : Fécondation et trisomie 21 [79].



En ce qui concerne notre série, parmi les 14 enfants qui avaient bénéficié d'un caryotype, 13 des enfants (soit 93%) ont une trisomie 21 libre homogène. Ce chiffre est concordant avec ceux avancés dans la littérature. Les études moléculaires basées sur l'utilisation de marqueurs polymorphes du chromosome 21 ont montré que ce chromosome surnuméraire est d'origine maternelle dans (95%) [5] des cas.

L'altération de la recombinaison est la première base moléculaire identifiée dans l'étiologie de non-disjonction. En effet il y a une diminution des taux de recombinaison pour les bivalents 21 non disjoins en méiose 1 par rapport aux taux de recombinaison des bivalents qui ségrégent normalement. Il y a aussi une localisation inhabituelle des échanges, trop centrométrique ou trop distale, ce qui augmente la probabilité de cette non-disjonction.

Le lien entre une recombinaison aberrante et l'âge maternel n'est pas encore clairement établi. Un mécanisme en deux étapes a été incriminé :

1- Au cours de la vie fœtale, il y a une altération de la recombinaison ce qui entraîne l'établissement d'un bivalent susceptible à la non disjonction.

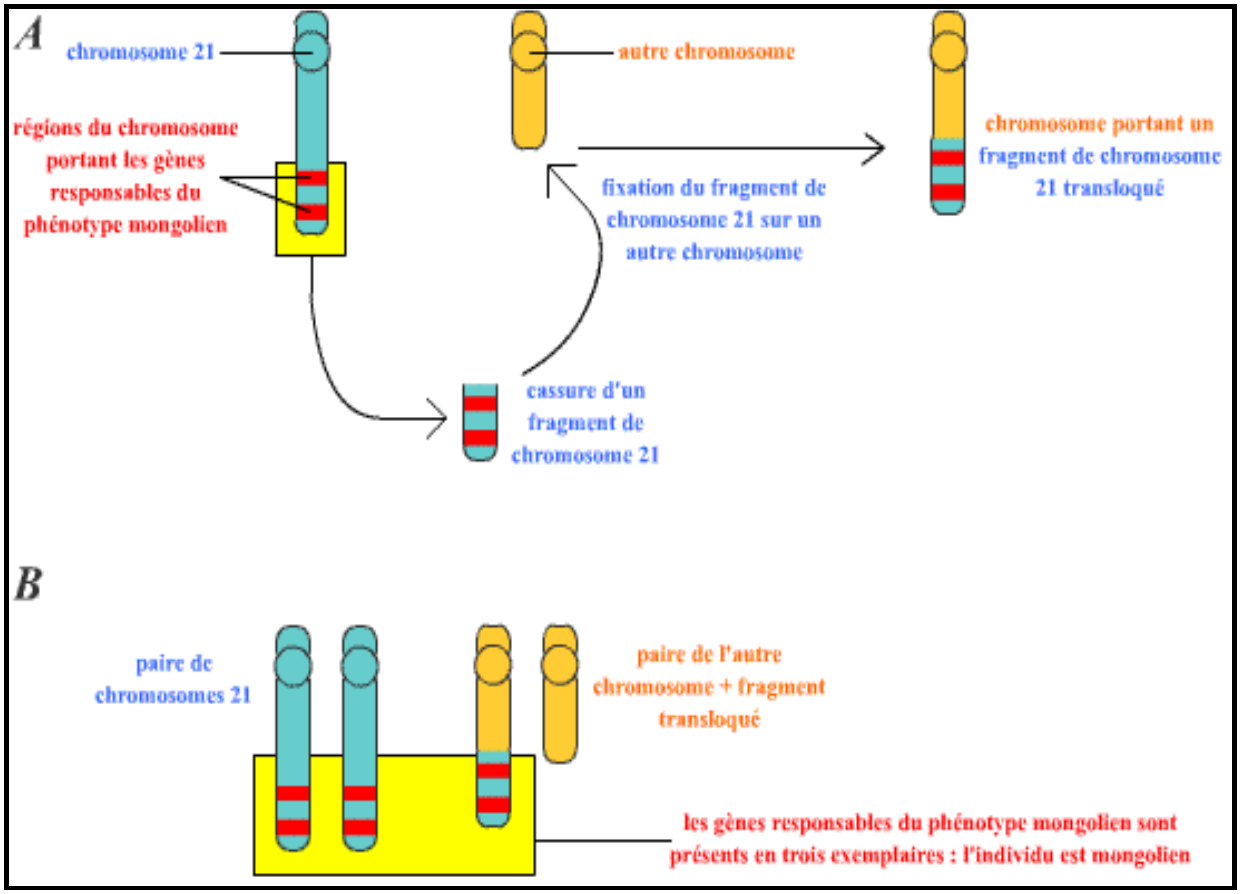
2- Non-dijonction de ce bivalent susceptible à la première division de la méiose, cet événement est causé par le vieillissement de la machinerie méiotique sous l'influence de l'âge maternel et de l'environnement, il entraîne aussi une modification du fuseau des protéines de cohésion et des microtubules. L'étude des caryotypes parentaux est inutile dans ces cas de trisomie libre.

1-2 Trisomie 21 par translocation :

En ce qui concerne notre série, elle est présente chez un cas (soit 7%) des enfants avec un caryotype. Ce chiffre est élevé par rapport à celui de 4% [3] rapporté dans la littérature.

Dans ce type d'aberration on retrouve alors deux chromosomes 21 libres, le troisième est transloqué sur un autre chromosome [figure 11], soit sur un grand chromosome acrocentrique (le plus souvent le chromosome 14), soit sur un petit chromosome acrocentrique (le chromosome 21 par translocation robertsonnienne). Le nombre total des chromosomes reste à 46 chromosomes, le caryotype s'écrit, par exemple en cas de translocation avec un chromosome 14 : 46XX ou XY, der (14 ;21)(q10 ; q10).

Figure 11 : Translocation chromosomique conduisant à un phénotype trisomique [79].



Exceptionnellement, le chromosome 21 supplémentaire est transloqué sur un chromosome 21 (translocation entre chromosomes homologues). La translocation peut se produire accidentellement au moment de la méiose : c'est une translocation de novo elle est habituellement d'origine maternelle ou soit héritées d'un parent qui porte la translocation à l'état équilibré, le caryotype des parents est alors 45 chromosomes en cas de tanslocation (14 ; 21), il s'écrit : 45, xx ou xy, der (14 ; 21) (q 10 ; q 10) [figure 12].

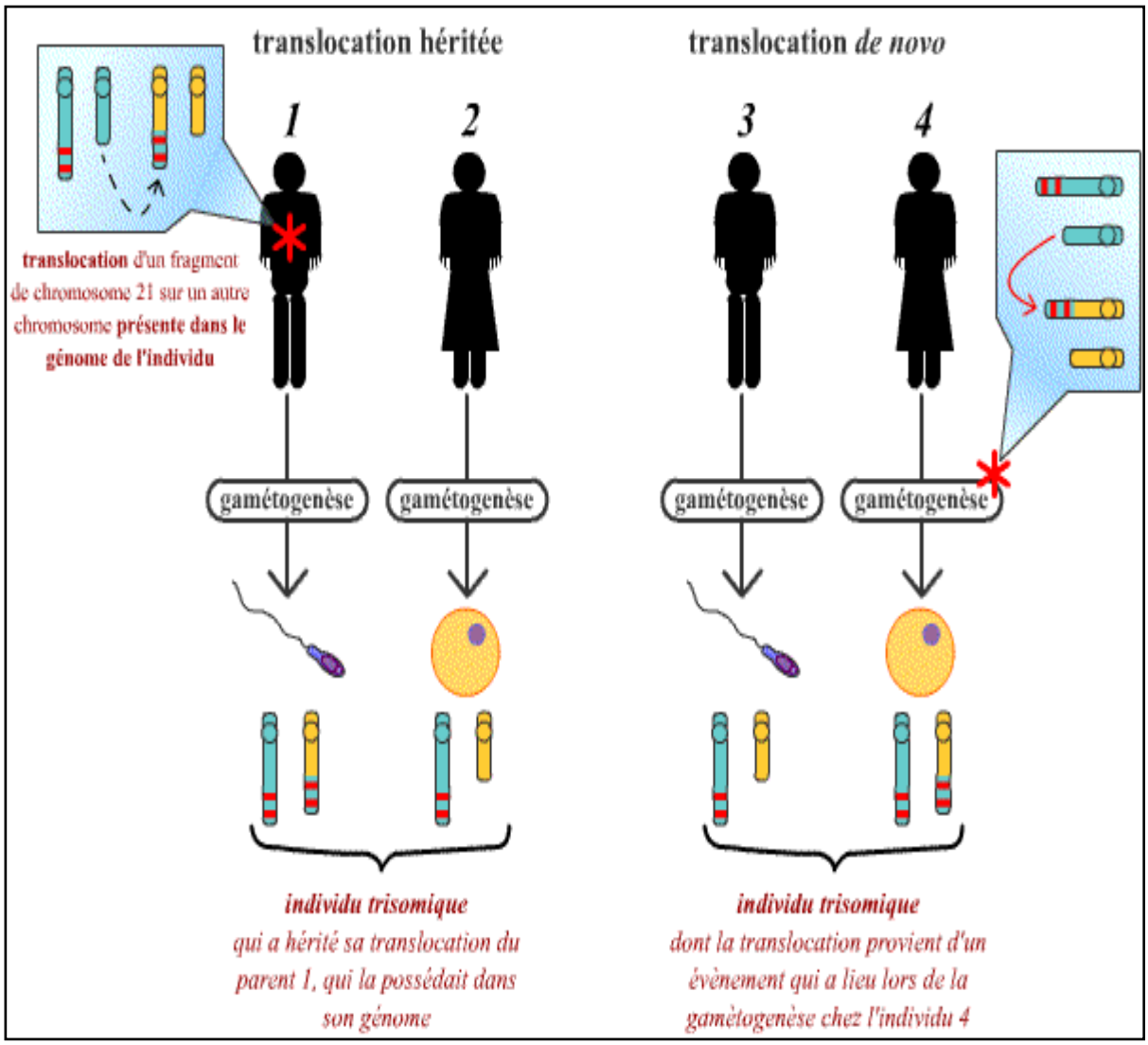


Figure 12 : Translocation de novo et translocation héritées [79].

Le caryotype des parents doit donc être systématique en cas de trisomie 21 par translocation.

Tableau X : les différentes étiologies cytogénétiques de la trisomie 21 [3].

	Homogène			Mosaïque
	Libre	Translocation robertsonnienne		
Caryotype	47, XY, +21	46 Chr, dont 2 chr 21 libres et 1 chr 21 transloqué sur un chr acrocentrique		Une fraction seulement des cellules est atteinte
Fréquence	94%	4%		2%
		2%	2%	
Caryotype Des parents	Caryotypes normaux		Un caryotype parental porte la translocation	
Etiologie	Non disjonction Chromosomique lors de la méiose Au cours de la gamétogenèse maternelle ou paternelle	Translocation DE NOVO	Transmission d'une translocation parentale équilibrée	Non disjonction chromosomique lors de la mitose Au cours des 1ére divisions des cellules embryonnaires
Risque de Récurrence	1%	Non augmenté	Fonction du sexe du parent porteur et des chromosomes impliqués	Non augmenté
Conseil génétique			Caryotype chez les collatéraux → Sujets porteurs	

1-3 Trisomie 21 en mosaïque :

Elle concerne 2% [4] des cas, l'anomalie de disjonction est d'origine post-zygotiques, dans ce cas l'individu est constitué d'une mosaïque cellulaire de deux lignés cellulaires différentes, l'une normale à 46 chromosomes, l'autre à 47 chromosomes .La gravité des symptômes est très variables d'un sujet à l'autre .Il dépend du moment de formation de l'anomalie et de la répartition des cellules anormales dans l'organisme. Dans notre série, aucun cas n'avait été décelé.

1-4 Trisomie 21 associes à d'autres anomalies génétiques :

L'association est fréquente d'une trisomie 21 et d'une aneuploïdie sexuelle chez le même individu, il s'agit le plus souvent du syndrome de Klinefelter (48XXX, +21).

2- Génétique moléculaire : Bases moléculaires de la trisomie 21 :

La génie génétique permet actuellement d'analyser directement les gènes sur les cellules amniotiques et trophoblastiques, à l'aide d'acide nucléique puis par autoradiographie, elle visualise la longueur du ou des fragments génétiques concernés et dresse ainsi une « carte de restriction » de la région du génome.

L'homme possède 100.000 gènes fonctionnels. Le chromosome 21 comporte environ 225 gènes ce qui correspond à 45 millions de paires de bases d'ADN, soit 1%, du matériel génétique. [17]

Dans la trisomie 21, un effet de dosage avec un facteur de 1,5 dans l'expression de nombreux gènes par rapport à la normale (facteur de 1 pour 2 chromosomes 21) et il est probable que le phénotype de l'affection soit dû à un déséquilibre d'activité génique. L'intervention de facteurs épigénétiques ou environnementaux pourrait expliquer la variabilité d'expression phénotypique du syndrome.

L'observation de trisomie partielle du chromosome 21 a permis d'attribuer la majorité des signes cliniques de la trisomie 21 à la région distale du chromosome 21 (région 21q22).

La plupart sont situés dans la région 21q22. Bien que le phénotype de l'affection soit surtout dû aux nombres de gènes présents dans cette région, quelques gènes semblent plus spécifiques comme le gène codant pour le précurseur de la protéine amyloïde (APP) en cause dans la maladie d'Alzheimer, celui codant pour la super oxyde dismutase (SOD) qui est impliqué dans le vieillissement et d'autres également exprimés dans le système nerveux central.

Tableau XI : les différents gènes sur le chromosome 21 et les désordres dont ils sont responsable [78]

Nom du gène	Locus	Désordres
AIRE	21 q 22.3	Maladie autoimmune polyglandulaire type I
APP	21 q21	• Maladie d'Alzheimer • Amylose
C21 or F 33	21 q 22.3	• Anophtalmie • Microphtalmie
CBS	21 q 22.3	• Homocystinurie • Thromboses • hyperhomocystinemie
CLDN 14	21 q 22.3	Surdité
COL 18 A 1	21 q 22.3	Knobloch syndrome
Col 6 A1	21 q 22.3	• Myopathie de Bethlem. • Dystrophie musculaire Congénital d'Ullrich • Ossification du ligament rachidien longitudinal postérieur
Col 6 A2	21 q 22.3	• Myopathie de Bethlem • Dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich
CRYAA	21 q 22.3	• Cataracte nucléaire • Cataracte congénitale
CSTB	21 q 22.3	• Epilepsie • Myoclonie progressive 1
DCR	21 q 22.3	Down syndrome
FGD2	21q 22.1	Déficience en glucocorticoïde 2
FTCD	21 q 22.3	Déficience en Glutamate formiminotransferase
GCCD 2	21 q 22.1	Déficience en glucocorticoïde 2
GRIK 1	21 q 22	Mutation
HLCS	21 q 22.1	Déficience en holocarboxylase synthetase
HPE 1	21 q 22.3	Holoprosenceplalie-1

IFNGR2	21 q 22.1	Susceptibilité à l'hépatite B
IFNGR2	21 q 22.1 -q22.2	Infection Mycobacterielle atypique
ITGB2	21 q 22.3	Déficience en adhésion des leucocytes
KCNE 1	21 q 22.1- q22.2	• Syndrome de Jervell et lange- Nielsen • Syndrome du QT long
KCNE2	21 q 22.1	• Syndrome du QT long • Fibrillation atrial familiale
KNO	21 q 22.3	Syndrome de knobloch
LIPI	21 q 11.2	Susceptibilité à l'hypertriglyceridemie
MRAP	21 q 22.1	Déficience en Glucocorticoïde 2
MX 1	21 q 22.3	Mutations
NRCLP 3	21 q 11.2	Narcolepsie
POLL	21 q 22.3	• Myopathie de Bethlem • Dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich • Ossification du ligament rachidien longitudinal postérieur
PFKL	21 q 22.3	Anémie hémolytique dû à la déficience en phosphofructakinase
PRSS7	21 q 21	Déficience en entérokinase
RUNX1	21 q 22.3	• Leucémie • Désordres plaquettaires • Susceptibilité aux polyarthrites
SFRS 2IP	21 q 22.3	Mutation
SLC 19 A1	21 q 22.3	Mutation
SOD1	22 q 22.1	Sclérose latérale amyotrophique
SON	21 q 22.1- q 22.2	Mutation
TAM	21 q 11.2	Leucémie, transit, du Down syndrome
TMPRSS3	21 q 22.3	Surdité, autosomale récessive 8
TUKLS	21 q 22	Syndrome de Tukel
VSH1E	21 q 21	Syndrome d'Usher, type 1 E

3- CONSEIL GENETIQUE :

3-1 Introduction :

Le conseil génétique est un acte médical à part entière, au cours du quel le couple est mis au courant de la nature de l'affection héréditaire dont il est atteint, de son pronostic, des possibilités thérapeutiques, du risque qu'il aurait de la transmettre à d'éventuels enfants et des modalités de prévention. Ce n'est pas une simple consultation mais plutôt l'aboutissement d'un processus complexe et pluridisciplinaire au cours duquel la démarche diagnostique occupe une place prépondérante. Dans notre étude, 12 familles (soit 12,6%) ont bénéficiée d'un conseil génétique.

La composante psychoaffective est importante au cours de cette consultation et convient d'en tenir compte.

Le conseil génétique est donné essentiellement dans deux circonstances : après la naissance d'un enfant trisomique ou lors d'un diagnostique prénatal.

3-2 Après la naissance :

- **Trisomie 21 libre :**

Dans ce cas, le risque de récurrence est fonction de l'âge de la mère à la naissance de l'enfant trisomique : si la mère est âgée de moins de 30 ans et qu'elle envisage une autre grossesse avant cette âge, le risque de récurrence est celui lié à l'âge multiplié par un facteur 8 [5]. Si elle envisage une nouvelle grossesse alors qu'elle a plus de 30 ans, le risque est celui lié à l'âge multiplié par 2,2 [5]. Par contre, si la mère avait plus de 30 ans à la naissance de l'enfant trisomique 21, son risque lors d'une grossesse ultérieure est celui lié à l'âge multiplié par 1,6.

Tableau XII : Risque de récurrence de la trisomie 21

en fonction de l'âge maternel et des grossesses ultérieures. [5]

Age de la mère	Risque de récurrence
Cas index < 30 ans Grossesse ultérieure < 30 ans	Risque lié à l'âge x 8
Cas index < 30 ans Grossesse ultérieure > 30 ans	Risque lié à l'âge x 2,2
Cas index > 30 ans	Risque lié à l'âge x 1,6

- **Trisomie par translocation :**

Dans cette situation, le caryotype parental est obligatoire, s'il est normal, le risque de récurrence est semblable à la trisomie libre, si l'un des parents porte une translocation robertsonnienne, le risque dépend du sexe du parent porteur : ainsi pour la translocation (14,21) le risque est de 10 à 15% [5], si la mère porte la translocation, contre 2 à 5% [5] si c'est le père.

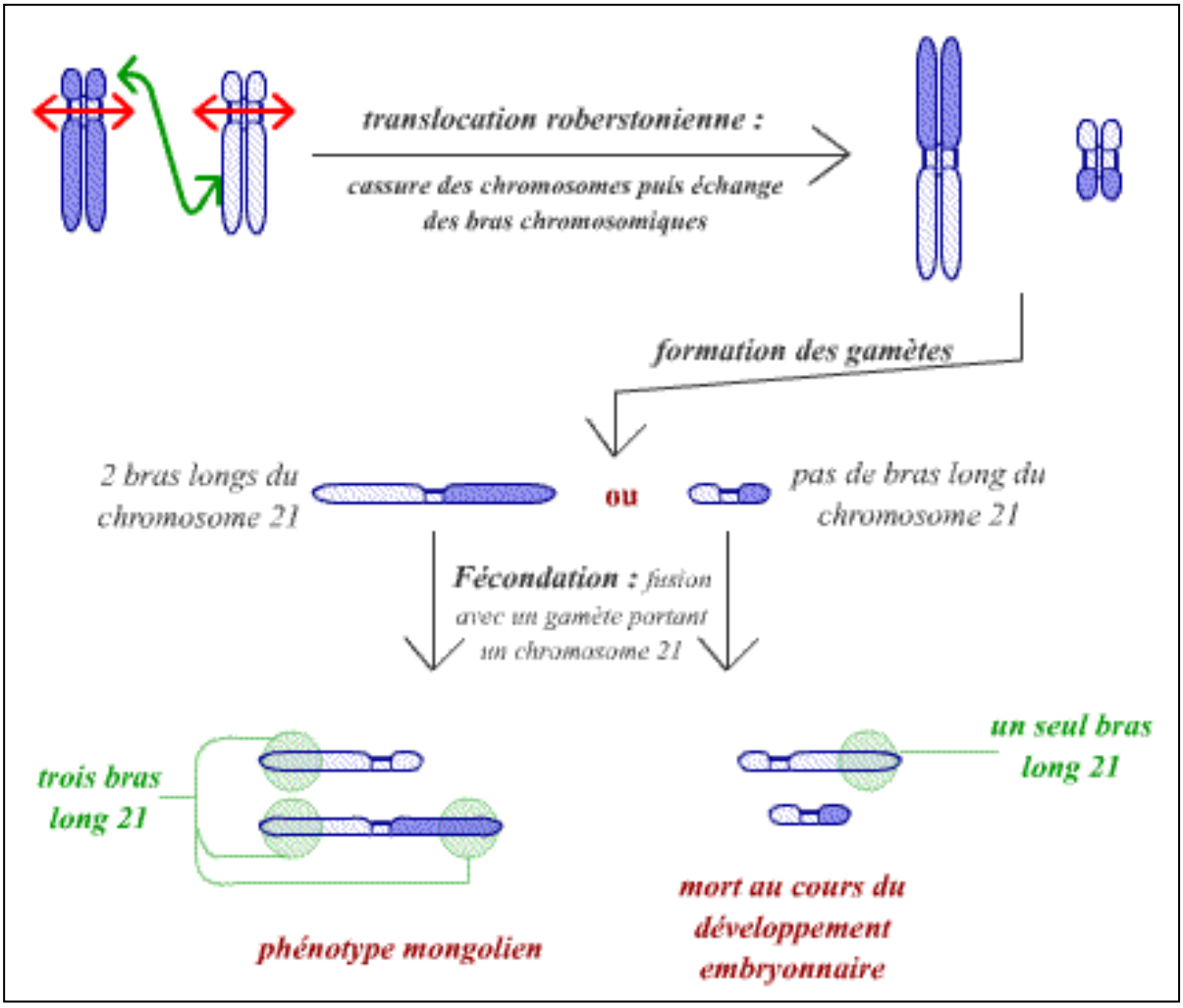


Figure 13 : parent porteur d'une translocation Robertsonienne du chromosome 21 [79].

Dans le cas exceptionnel d'une translocation parentale entre deux chromosomes 21, le couple ne peut avoir que des enfants trisomiques 21 [figure 13].

3-3 Conseil génétique prénatal :

La consultation préalable de conseil génétique est obligatoire avant tout diagnostic prénatal. Son but est d'informer le couple sur le risque de donner naissance à un enfant trisomique.

Il est important d'expliquer le risque de perte fœtale accidentelle lié au prélèvement et d'informer le couple des résultats possibles de l'étude chromosomique, sans oublier les résultas inattendus ou d'interprétation difficile.

VI- ETUDE CLINIQUE :

1- Syndrome dysmorphique :

1-1 Introduction :

Un syndrome dymorphique est une association de différences morphologiques à l'origine d'un aspect inhabituel et différent de la personne.

Les signes morphologiques de la trisomie 21 ne sont à l'origine d'aucune prise en charge spécifique et aucun signe n'est pathognomonique de la trisomie 21, il existe de nombreuses variations individuelles. C'est l'association de plusieurs signes qui doit être évocatrice.

Figure 14 : Aspect morphologique des trisomiques 21 [79].

Tableau XIII : Signes dysmorphiques et leurs fréquences selon Scherbenske et Colle [28].

Organes intéressés	Manifestations fréquentes >50% des cas	Manifestations plus rares < 50%
Crâne	Occiput aplati	
Yeux	Fentes palpébrales obliques, taches de Bushfield, sourcils courts et clairsemés	Epicanthus kératocône
Oreilles	Petites et mal formées	
Nez	Petit, base élargie	
Bouche	Hypoplasie mandibulaire Macroglosie scrotale	Palais étroit
Cou	Court	
Mains	Doigts courts, clinodactylie du 5 doigt, pli palmaire transverse unique	syndactylie
Abdomen		Hernie ombilicale

1-2 Syndrome dysmorphique du nouveau né :

A la naissance, bien que le phénotype soit variable, il est généralement suffisamment évocateur pour permettre le diagnostic.

Tableau XIV : Les traits principaux chez le nouveau né trisomique 21. [5].

▪ Hypotonie	▪ Mains courtes et trapues
▪ Moro faible	▪ Hypoplasie de la 2eme phalange du Veme doigts.
▪ Hyperlaxité ligamentaire	
▪ Excès de peau dans la nuque	▪ Pli palmaire transverse unique
▪ Profil plat	▪ Anomalies radiologiques du pelvis
▪ Fentes palpébrales obliques	

Les singes cliniques les plus communs sont l'hypotonie avec hyperlaxité ligamentaire et la dysmorphie cranio-faciale.

1-3 Signes dysmorphiques de la sphère oro-faciale :

a. Typologie faciale :

L'aspect du visage est évocateur, faciès arrondi, les pommettes sont effacées, le nez est court et épaté à son extrémité, l'ensellure nasale est longue et aplatie.

Les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors, un épicanthus contribue à exagérer l'impression d'ensemble d'hypertélorisme.

Les oreilles sont petites, rondes mal ourlées et souvent bas implantées l'examen des iris montre de taches de Brushfield.

La bouche est petite, constamment entrouverte, la langue épaisse souvent sortie, les lèvres sont épaissies et fendillées par un écoulement permanant de la salive.

b. Les signes osseux cranio-faciales :

La croissance du périmètre-crânien est faible, elle est plus importante dans le sens antéro-postérieur que dans le sens transversal, la croissance dans le sens vertical est très faible, les dimensions crâniennes sont très réduites ce qui permet de classer ces sujets dans le type brachycéphale, la fontanelle antérieur ne se ferme jamais complètement, les sinus frontaux sont très réduits ou absents l'occiput est plat il y a un prognathisme mandibulaire, le sinus maxillaire est réduit.

c. Les dents :

Chez le trisomique 21, la dentition est retardée et anarchique, il existe un retard d'éruption de 2 à 10 mois, (55%) des trisomique ont une [25] microdontis à la fois au denture temporaire et en denture permanente.

1-4 Cou – thorax – Abdomen :

Le cou court et la nuque plate avec implantation basse des cheveux. L'abdomen est distendu avec l'excès de la peau, souvent un diastasis des droits et une hernie ombilicale sont présent. Le bassin est petit et les ailes iliaques sont trop arrondies, la luxation congénitale de la hanche serait présente dans (6%) des cas [5]. Dans notre série, un cas seulement été noté .

1-5 Membres :

Les mains sont caractéristiques avec des doigts cours et trapus, le pli palmaire unique est fréquent (60% contre 1% dans la population générale) [3] il existe une brachymésophalangie des 5ème doigts avec souvent un seul pli de flexion et clinodactylie.

Les pieds sont larges, petits et plats, les deux orteils sont trop espacés, il y a souvent des syndactylies et une mal implantation de certains orteils, surtout le quatrième. Les plis sont très nombreux sur les plantes des pieds.

1-6 Organes génitaux :

Ils sont souvent normaux, les cryptorchidies sont rares moins de (50%) [28]. Dans notre série, elle est présente chez 13 cas (soit 13,6%). Nous avons aussi noté un cas de micropénis.

1-7 Signes cutanés :

La peau généralement normale à la naissance et dans la première partie de l'enfance, certains auteurs soulignent son caractère souple et velouté pendant la petite enfance.

Les cheveux sont souvent fins et peuvent être hypopigmentés.

1-8 Dermatoglyphes :

Ils sont visibles dés la naissance et restent immuables au cours du développement de l'individu, ils ont une grande valeur diagnostic les principaux caractères sont :

→ Les plis palmaires transverses uniques (60%) [3] résultant de la coalescence des deux plis palmaires transverses.

→ Les figures hypothénariennes : sont plus fréquentes que dans la population générale, il s'agit essentiellement de boucles à ouverture cubitale.

→ clinodactylie des cinquièmes doits avec brachymésophalangie et parfois un seul pli de flexion.

2- Malformations :

2-1 Cardiopathies congénitales :

Elles sont fréquentes (40 à 60%) des cas [29] et graves, ils constituent avec les problèmes infectieux les causes principales des décès infantils chez les trisomiques, l'incidence de la cardiopathie congénitale dans notre série est de 30 cas (soit 30,5%) elle est moins que ce qu'il a était décrit dans la littérature. Cela est attribué au fait que seulement 87 cas (soit 91,5%) avaient bénéficier d'une échocardiographie. Nous avons comparé entre les proportions des différentes cardiopathies congénitales dans différentes études rétrospectives sur des trisomiques 21 et les résultats de notre série.

Tableau XV : cardiopathies congénitales au cours de la trisomie 21. [29]

Cardiopathie	Boston 666 cas %	Atlanta 226 cas %	Mexico 160 cas %	Marrakech Notre série 95 cas %
Communication auriculo-ventriculaire	2	8	38	4,6
Insuffisance ventriculaire droite	-	-	-	2,3
Communication inter-ventriculaire	26	35	30	8,1
Persistance du canal artériel	3	7	21	5,8
Hypertension artérielle pulmonaire	-	-	-	4,6
Communication inter-auriculaire	49	45	9	6 ,9
tétralogie de falot	10	4	1	-
Doubles chambre ventriculaire droite	-	2	-	-
Coarctation de l'aorte	5	-	-	-
Bloc auriculo ventriculaire	-	-	-	1
Autre	8	1	1	-

Nous constatons que la fréquence des cardiopathies est différente d'un pays à un autre.

Pour la plupart des auteurs, la communication auriculo-ventriculaire (CAV) est la cardiopathie congénitale la plus fréquente et qui représente la moitié des cardiopathies diagnostiquées, comme le cas des deux études américaines (Boston- Atlanta). Dans notre étude et l'étude Mexicaine, la CAV est classé au 4éme rang des cardiopathies congénitales.

C'est la communication inter-ventriculaire (CIV) qui représente la cardiopathie congénitale la plus fréquente dans notre série avec 7cas (soit 8,1%).

La traitement chirurgical des cardiopathie congénitales de la trisomie 21 donne d'excellents résultats tout à fait superposables aux résultats obtenus chez des individus eusomiques pour la même malformation et ceci autorise une survie prolongée au-delà de la 3eme décennie. C'est ainsi que certains phénotypes adultes ont été récemment décrits tels que les insuffisances mitrales et aortiques dystrophiques justifiant une surveillance cardiaque à vie.

2-2 Malformations digestives :

Elles sont dominées par l'atrésie duodénale, elle est observée dans (10%) [6] des cas, parfois elle est dépistée avant la naissance. Elles justifient une intervention chirurgicale précoce. Les autres sténoses digestives sont rares, 1 cas (soit 1%) dans notre série. Ce sont principalement : la maladie de hirschprung, l'imperforation anale et la béance du cardia. En revanche, une constipation sévère favorisée par l'hypotonie abdominale est fréquente. Elle a été décelée chez 3 cas (soit 3,1%) dans notre série.

2-3 Malformations osseuses :

Le bassin des trisomiques est toujours anormal, les anomalies évocatrices sont : la diminution des angles acétabulaires et iliaques et les pieds bots. Dans une étude Italienne [30] faite en 2005 par Concoline sur 50 enfants trisomiques en comparaissant avec 100 enfants sains à montré l'importance d'un suivi régulier et du traitement précoce des anomalies mineures podologiques dans la prévention des altérations posturales .

Tableau XVI: les anomalies podologiques observées au cours de la trisomie 21.

Anomalie podologique	Italie (50 cas)	Notre série (95 cas)
Hyperlaxité ligamentaire	20%	3 ,1%
Métatarsus varus	40%	1%
Pied plat	60%	1%
Hallux valgus	26%	-
Syndactylie	10%	-

Ces chiffres diminués de notre série par rapport à l'étude Italienne peuvent être expliqué par le fait que seulement 17 cas (soit 17,9%) avaient été suivi par un bilan annuel musculo-squelettique.

Les malformations de la main, les plus fréquentes sont les syndactylies mais également la brièveté de la 2eme phalange du 5eme doigt et le retard de la maturation osseuse.

2-4 Malformations ophtalmologiques :

Les manifestations ophtalmologiques de la trisomie 21 sont un motif fréquent de consultation en ophtalmologie pédiatrique et générale, en raison de la meilleure espérance de vie des patients et de leur plus grande « intégration » sociale. Certaines ne sont qu'un « marqueur » de la maladie, d'autres ont des conséquences anatomiques, fonctionnelles et/ou esthétiques appelant un traitement spécifique. Certaines sont très fréquentes, d'autres plus anecdotiques.

Nous avons fait une comparaison entre notre série et une étude anglaise faite par Henderson et Lynch en 2007 sur la prévalence des différents problèmes ophtalmologiques, elle a concerné 64 trisomiques [31]. Les troubles réfractifs n'ont pas été étudiés.

Tableau XVII : **Prévalence des problèmes ophtalmologiques au cours de la trisomie 21. [31]**

	Henderson Royaume uni (64 cas)	Notre série (95 cas)
Cataracte	12,5	2,5
Strabisme	6,2	6,8
Nystagmus	4,6	2,5
Glaucome	3,1	1,2
Rétinitis pigmentosa	3,1	-
Malvoyance	3,1	1,2
kératocône	1,5	-
Corneal guttata	1,5	-
Télécanthus	N'ont pas été étudiés	2,5
Epicanthus	N'ont pas été étudiés	2,5

Nous constatons que les fréquences des problèmes ophtalmologiques sont diminuées dans notre série.

- **Troubles réfractifs** : environ 35% [31] des trisomiques ont des troubles réfractifs, en ce qui concerne notre série 16 cas (soit 16,8%) ont été noté. La correction de ces troubles est indispensable à un bon développement visuel.
- **Manifestations oculomotrices** : Les strabismes et les nystagmus sont fréquents.
- **Manifestations palpébrales** : La plus évidente est l'obliquité excessive, en haut et en dehors, des fentes palpébrales. Les blépharites responsables de rougeur et d'irritation sont fréquentes ainsi que L'épicanthus (repli cutané dans l'angle interne), il a été noté dans deux cas (soit 2,5%).
- **Manifestations cornéennes** : le kératocône (déformation évolutive de la cornée) touches 5 à 8% [25] des trisomiques, avec une fréquence élevée de kératocônes aigus. Le frottement lié à l'irritation des paupières a été soupçonné dans son apparition. Une greffe de cornée est parfois nécessaire.

- **Manifestations cristalliniennes** : On distingue les opacités ponctuées grisâtres, fréquentes et sans retentissement fonctionnel, des véritables cataractes touchant 5% [25] des patients selon les séries, en ce qui concerne notre série elle a affecté deux cas (soit 2,5%). Elles sont attribuées, sans véritable preuve, au "vieillissement prématuré" de ces patients. Une perturbation du système des antioxydants jouerait un rôle dans leur apparition. Lorsqu'elle est nécessaire, la chirurgie ne pose pas de problème technique particulier à l'exception de l'anesthésie en cas de cardiopathie.
- **Manifestations iriennes :** les taches de Brushfield, petites lésions jaunâtres à la surface de l'iris, correspondent à une condensation du collagène dans le stroma irien antérieur, entourée d'une zone d'atrophie. Elles se voient surtout sur des iris clairs et sont sans conséquence fonctionnelle.
- **Manifestations rétiniennes** : La disposition des vaisseaux rétiniens au niveau de la papille est souvent anormale.

2-5 Malformations auditives :

En ce qui concerne l'audition, sa perte constitue pour l'enfant trisomique un risque réel d'autant qu'elle est sous-évaluée à cause de l'handicap mental associé.

L'hypoacousie n'en est pas moins présente chez 66 à 89% [25] des trisomiques. Elle a été décelée chez un cas (soit 15,7%) au cour de notre suivi annuel.

Elle repose sur différentes étiologies possibles : anomalie des osselets, troubles fonctionnels et de conformation de l'oreille interne et externe, (40% à 50%) [26] des trisomiques ont une sténose du canal auditif externe, ce qui augmente la fréquence des bouchons de cérumen.

2-6 Malformations urinaires :

Elles peuvent être rencontrés sous forme d'hypoplasie rénale, hydronéphrose, anomalies des canaux urinaires, reflux vésico-urétéral ou extrophie vésicale. Dans notre étude, nous avons observé un cas de dilation pyélique (soit 1,2%).

3- Déficience mentale :

L'handicap mental est à l'origine des difficultés d'autonomie de la personne atteinte de trisomie 21.C'est aussi la source de la majorité des questions de leurs parents.

3-1 Domaines déficients :

Au niveau intellectuel, sont touchées la mémoire à court terme et les capacités d'abstraction. Il en découle une meilleure performance en vocabulaire qu'en grammaire, et dans les tâches visuo-spatiales que verbale.

Les plus grandes difficultés se retrouvent au niveau du langage, et sont plurifactorielles: difficulté d'articulation, difficulté d'autorégulation de l'intensité de la voix, difficulté de fluence verbale, difficulté d'expressivité et de grammaire. Ces troubles du langage peuvent être aggravés par les otites séreuses chroniques, selon A. Verloes les premiers mots apparaissent vers 18 mois et l'assemblage de 2 mots entre 2 et 5 ans [4]. Dans une étude rétrospective Tunisienne faite en 2004 par Lakheder et al [76] sur 15 trisomiques 21 avait trouvé que (93,3%) des Down syndrome avait acquis leurs premiers mots vers 2 ans et 4 mois.

En ce qui concerne notre série, 63 cas (soit 76 %) avait acquis leur premier mot entre 2 ans et 5 ans. Cet écart entre ces deux chiffres peut être expliqué par le faite que ces (93,3%) des enfants trisomiques 21 ont eu une prise en charge précoce en orthophonie contre (11,5%) dans notre série.

Le vocabulaire est habituellement riche et le niveau de compréhension généralement bien meilleur que les capacités d'expression, environ (5%) [4] des trisomiques ne dépassent jamais le stade des mots uniques.

Au niveau psychomoteur : effectuer de mouvement fins, comme la préhension, n'est pas naturel du fait d'un déficit neuro-sensoriel, effectuer des gestes rapides est rendu difficile par la présence d'un temps de latence dû au retard de myélinisation, maîtriser l'amplitude de ses mouvements nécessite un effort important du fait de troubles de l'équilibre plurifactoriels, l'hypotonie qui est un critère majeur du diagnostic chez le nourrisson rend pour partie compte du retard à l'acquisition de la position assise, et surtout de la marche. Pour A. verloes elle est

acquise entre 18 mois et 4 ans [4], selon l'étude faite par Lakhder et al [76] , (80%) avaient acquis la marche vers 3 ans dont (50%) ont eu une rééducation psychomotrice. En ce qui concerne notre étude, 64 cas (soit 77,1%) l'avait acquise entre 2 et 5 ans et 3 cas (soit 3,1%) avaient bénéficié de séance de psychomotricité.

Les capacités d'autonomie de base (habillage, alimentation, propriété diurne), sont acquises à 5 ans dans plus de (90%) [4] des cas.

3-2 Degré du retard mental :

Le degré du retard mental est très variable d'une personne à l'autre, elles est fonction de différents facteurs: les interactions entre le chromosome surnuméraire et le reste du génome, le caractère homogène ou non de l'anomalie, et la qualité de la prise en charge médicale et familiale des enfants atteints.

Les conséquences pathologiques de la présence d'un chromosome surnuméraire ne sont pas fixées dans le temps. Elles se développent à une vitesse variable selon chaque individu.

En fonction de l'âge et des stimulus de l'environnement, ces capacités peuvent être augmentées ou diminuées.

L'évaluation du QI permet une approche quantitative de ce retard mental, les valeurs rapportées sont de 38 à 70-80 [4], ce qui donne une moyenne de 50, équivalent à un retard mental modéré.

Ces valeurs de QI viennent d'une étude menée par Conolly et Gibson à la fin des années 1970. Sur le plan national, nous n'avons pas de QI en arabe standard et généralisé.

Depuis, la prise en charge des enfants souffrant de trisomie 21 s'est beaucoup développée, certains avancent que le QI aurait augmenté en moyenne de (20%) [4] au cours des trente dernières années.

3-3 Développement intellectuel :

Après une période d'évolution très proche des enfants ordinaires lors de la petite enfance, le développement des enfants trisomiques devient progressivement plus lent, certaines étapes du développement sont très difficiles à dépasser pour certains de ces enfants,

notamment celles des tâches linguistiques, cette incapacité à dépasser certains stades peut expliquer les difficultés de progression dans le même temps sur d'autres plans.

Ce développement intellectuel se poursuit beaucoup plus tard que chez le jeune ordinaire [4]. Il est «potentiel» car il est dépendant d'un environnement de bonne qualité, les individus qui ont des environnements très stimulants ont de meilleures performances que ceux qui sont dans un environnement moins stimulant. Ils peuvent continuer à développer lentement leur vocabulaire, leur grammaire et aussi leurs qualités sociales après 18-20 ans.

3-4 Compétences et interactions sociales :

Les premières étapes de la communication (sourire réponse, reconnaissance spécifique des parents) apparaissant selon une chronologie normale. Les capacités de jeux symboliques sont appropriées à l'âge cognitif. De façon générale, le développement affectif, la perception et l'expression des émotions, l'empathie et les capacités sociales sont proches de celles attendues d'une personne non trisomique du même âge mental (pour autant que le niveau global ne soit pas trop déficitaire).

Les enfants trisomiques ont peu de problèmes comportementaux spécifiques. Les adolescents et les adules trisomiques tendent à être anxieux, introvertis, solitaires, et passifs. Leurs difficultés à s'exprimer et à communiquer verbalement expliquent en partie ce retrait social. Des signes de dépression sont observés chez prés de 1 adulte trisomique sur 3 [4].

La majorité des adultes ont des capacités d'hygiène et d'autonomie qui leur permettent une vie semi-indépendante, mais la plupart d'entre eux ne peuvent se déplacer seuls en dehors du périmètre familier, gérer leur argent ou répondre à des situations imprévues.

V- DEPISTAGE ANTENATAL :

1- Historique :

La définition du groupe à haut risque a varié au cours du temps en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et des disponibilités techniques.

En 1980, étaient considérées à risque les femmes âgées de 38 et plus, les mères ayant déjà donné naissance à un enfant avec une anomalie chromosomique et les couples dont l'un des membres était porteur d'une anomalie chromosomique. A ces femmes, était proposée une amniocentèse.

Au cours des mêmes années (1980), nous avons remarqué que certains paramètres biologiques présentaient une dispersion différente chez les enfants trisomiques. De cette relation a été développé le triple teste qui prend en compte l'âge maternel, l'oestriol, la B-HCG et l'AFP sérique maternelle entre quinze et dix-neuf semaines.

A la fin des années 1980, Spencer a démontré qu'il était possible de pratiquer ce dépistage dés la fin du premier trimestre en associant la clarté nucale, dosage de la fraction libre de la BHCG, la PAPP-A et l'âge maternel [33].

Ainsi en l'espace de 20 ans, le dépistage prénatal de la trisomie 21 s'est généralisé à toutes les femmes enceintes.

2- Les moyens de dépistage :

2-1 Amniocentèse :

La première a été pratiquée en 1972. Elle reste la technique la mieux adaptée au diagnostic des anomalies chromosomiques. Elle se réalise habituellement entre 15 et 16 semaine d'aménorrhée (SA). Sa principale complication est l'avortement iatrogène, qui est estimé à (0,5%) [3]. Dans notre série, aucun cas n'a bénéficié d'aminocentèse ni de trophocentèse, probablement à cause de la difficulté d'accès à ces deux examens et les résultats faussement rassurants de l'échographie.

2-2 Trophocentèse :

Développée depuis 1983 grâce aux progrès de l'échographie, la trophocentèse ou prélèvement des villosités choriales est une méthode de diagnostic anténatal applicable à l'établissement du caryotype fœtal.

Ses avantages sont la précocité de sa mise en œuvre, entre 9 et 12 SA et la rapidité du résultat cytogénétique comparé à l'aminocentèse, nous devons cependant en attendre un risque légèrement augmenté d'échecs de prélèvement et de pertes fœtales. Son risque d'avortement est de 2 à 5% (54).

2-3 L'échographie :

Le dépistage par l'âge maternel ne permettant le diagnostic que de (30%) [33] des enfants atteints, l'échographie prénatale est alors un moyen important de dépistage de la trisomie 21 chez des mères de moins de 35 ans. Dans notre série, 38 mères (soit 40%) ont été suivi par une échographie trimestrielle, ce chiffre est diminué. Cela peut être expliqué par la difficulté d'accès à cet examen.

L'échographie du premier trimestre (12 Sa) est particulièrement discriminante pour la trisomie 21 : un signe majeur est représenté par l'augmentation de la clarté nucale mesurée et interprétée dans des conditions strictes. La labilité de ce signe (qui peut avoir disparu vers 15 SA) impose sa recherche vers 11 ou 12 SA. Des anomalies plus importantes des parties molles (hygroma Kystique du cou, œdème sous cutané diffus) peuvent également être observées. L'échographie précoce permet parfois de retrouver des anomalies cardiaques très évocatrices à ce stade de la grossesse d'anomalies chromosomiques, en particulier de trisomie 21.

L'échographie morphologique du deuxième trimestre permet de dépister principalement des malformations cardiaques dont, en particulier, le canal atrio-ventriculaire, mais toutes les malformations cardiaques peuvent s'observer et des malformations digestives dont, en particulier, la sténose duodénale, 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 [33]. Les 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. 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 (brachymésonphalangie ou clinodactylie du 5éme doigt). Enfin, un certain nombre d'enfants trisomiques naissent au terme de grossesses normales sur le plan échographique.

2-4 Cordocentèse :

Il se fait à partir du quatrième mois de la grossesse, on procède à une ponction veineuse du cordon sous foetoscopie ou écho-guidée on obtient un caryotype à partir des lymphocytes en moins de quatre jours. Cette technique demeure exceptionnellement réalisée.

2-5 Les marqueurs sériques :

a. le triple test :.

Introduit en 1980, Il est proposé entre 15 et 19 (SA) et permet une détection entre 60-70% [33] des trisomies 21 pour un taux de faux positifs d'environ 5% [54]. Il est associé à l'âge gestationnel, l'âge maternel et les concentrations sériques maternelles de l'alfa-foeto-protéine (AFP), l'hormone chronique de grossesse (BHGG) et l'oestriol (E2). Dans notre série, les mamans n'ont pas bénéficié de dosage de marqueurs sériques probablement à cause de la difficulté d'accès à ces examens par la population.

b. Les nouveaux marqueurs sériques du premier trimestre :

L'inconvénient du dépistage sérique du deuxième trimestre est de déboucher sur un diagnostic relativement tardif car les résultas de l'amniocentèse ne sont disponibles que vers 16 à 17 SA voire plus tard, à un terme où l'interruption médicale de grossesse est une épreuve particulièrement pénible pour les femmes. C'est pourquoi des stratégies de dépistage ont été développées au premier trimestre reposant sur la mesure de la clarté nucale et sur des marqueurs sériques précoces. Ceci déboucherait sur un diagnostic prénatal par biopsie de trophoblaste permettant une interruption de grossesse par technique d'aspiration, mieux tolérée.

Deux marqueurs sont prometteurs :

- La PAPP-A (Pregnancy Associates Plasma A) : la protéine A associée à la grossesse ;
- La βhCG libre.

- **L'association βhCG libre et PAPP-A :**

D'après les études des auteurs Wald, Forest, Haddow, on peut dire que le dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse repose sur le double test PAPP-A et βhCG libres. Les autres marqueurs α-hCG libre, αFP, αE3, inhibine A sont faiblement associés à la trisomie 21 durant cette période [35].

Le dépistage au premier trimestre serait bien sûr préférable, mais seulement à condition que les taux de détection au premier et au deuxième trimestre soient comparables, ce qui n'a pas encore été établi en dépistage de routine sur de grandes populations.

Tableau XVIII : Marqueurs sériques maternels et trisomie 21 [34], [35], [36], [37].

Molécule		Variation en cas de trisomie	Période d'utilisation (trimestre)
α FP	Alphafoetoprotéine	↓	2e
hCG	Hormone chorionique gonadotrope	↑↑	2e
uE3	Oestriol non conjugué	↓	2e
βhCG libre	Fraction β libre de l'hCG	↑↑	1er, 2e
PAPP-A	Protéine A associée à la grossesse	↓↓	1er
UGA	Fraction urinaire βcore de l'hCG	↑↑	2e

3- Déroulement pratique :

Le dépistage échographique des malformations ainsi que le dépistage par les marqueurs sériques sont proposés systématiquement à la femme enceinte. Il existe un dépistage en trois temps pour les femmes considérées comme non à risque de trisomie 21 en début de grossesse :

- Echographie de datation de grossesses du premier trimestre (entre 12 et 13 SA).
- Marqueurs sériques maternel du deuxième trimestre (entre 14 et 18 SA).
- Echographie morphologique du deuxième trimestre (entre 22 et 24 SA).

Ces examens n'ont pas de caractère obligatoire il est essentiel d'informer clairement la femme de son droit d'accepter ou de refuser un examen de dépistage.

L'accompagnement des parents est primordial lors du dépistage prénatal de la trisomie 21.Un choix éclairé suppose une information préalable, il est conseillé de faire une consultation de conseil génétique et d'information avant tout test de dépistage prénatal de la trisomie 21. Ainsi avant de doser les marqueurs sériques.

Les examens de dépistage prénatal de la trisomie 21 indiquent la réalisation d'un caryotype fœtal dans des situations précises. Ces indications dépendent du seuil de positivité des différents examens de dépistage, qui exprime un compromis entre la sensibilité et le taux de faux positif.

3-1 L'échographie du premier trimestre :

Le seuil peut être formulé soit en valeur de l'épaisseur de la clarté nucale exprimée en dixième de millimètre ou percentile, soit en seuil de risque exprimée en multiple de la médiane (MoM) [33].

- **Si le seuil est formulé en « épaisseur de la clarté nucale ».**

Qu'elles soient exprimées en millimètre ou en percentiles, ces valeurs seuil n'intègrent pas le risque lié à l'âge de la patiente. En millimètre, le seuil est fixé à 3mm [37]. Plus rarement, on trouve utilisé un seuil de 2,5mm [37], augmentant la sensibilité mais diminuant la spécificité.

En percentile, c'est en général le 95^{éme} [37] percentile de la clarté nucale en fonction de la longueur crânio-caudale qui est préféré. Il présente l'avantage d'ajuster le risque à l'âge exact de la grossesse.

- **Si le seuil est formulé en « risque clarté nucale »** :

Il est basé sur le rapport « valeur attendue sur valeur mesurée » et est exprimé en MoM.

Ce mode de calcul a l'intérêt d'associer la modification de la taille de la clarté nucale due à l'âge de la grossesse et à l'augmentation du risque de trisomie 21 lié à l'âge de la patiente. Des logiciels permettant de calculer le risque automatiquement sont proposés par différentes équipes.

3-2 Les marqueurs sériques maternels du 2éme trimestre :

Le test des MSM consiste à doser 2 ou 3 hormones dans un prélèvement de sang de la mère : alpha-foetoprotéine (AFP), human chorionic gonadotrophin (HCG) et / ou estriol non conjugué (uE3). Ce test peut donc avoir les noms de « double » ou « triple test ». En pratique, ce dosage s'effectue dans la très grande majorité des cas à partir de l'AFP et de l'HCG.

Les résultas de ces dosages sont convertis en multiple de la médiane (MoM) pour l'âge gestationnel, un logiciel calcule le risque de trisomie par rapport au seuil de 1/250.

3-3 L'échographie morphologique du 2ème trimestre :

Les malformations majeures amènent à proposer une amniocentèse. Ensuite, on trouve les signes mineurs. Il faut mettre en évidence au moins deux signes mineurs de trisomie 21 pour poser l'indication de caryotype fœtal [33]. Il s'agit, à la 22 SA, d'une pyélectasie supérieure ou égale à 5mm, d'une nuque épaisse supérieure ou égale à 6mm, de la persistance des kystes des plexus choroïdes, de la brièveté conjointe des humérus et des fémurs inférieurs au 10^{éme} percentile, de l'hyperéchogénicité intestinale, et enfin de la longueur des os propres du nez inférieure à 2,5mm [35] [37].

BR Benacerraf donne globalement pour l'échographie du 2^{éme} trimestre, des chiffres, de sensibilité de 65-75% et de spécificité de 85-96% [35].

Par ailleurs, persistent comme indications du caryotype fœtales, l'âge maternel supérieur ou égal à 38 ans et les antécédents familiaux.

4- Fiabilité :

La stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21 est essentiellement basée sur la MSM et la mesure échographique de la nuque fœtale vers 12 SA.

Pour ce qui est des MSM, ils permettent actuellement de dépister (70%) [36] des trisomies 21. Pour 5% de faux positif (54).

De son côté, la pertinence du dépistage basé sur la mesure de l'épaisseur de la clarté nucale est due à une sensibilité de (60%) à (70%) [37] et une spécificité à (95%) [37], équivalent à un taux de faux positifs de moins de (5%) [37]. Aussi les résultats de l'échographie seuls sans biochimie comme moyens de dépistage sont médiocres d'autant plus qu'elle reste opérateur-dépendante. Tous ces éléments peuvent expliqué que sur les 38 femme (soit 40%) qui ont bénéficié d'échographie trimestrielle aucun examen n'a décelé des signes de trisomie 21.

Conséquences secondaires à la spécificité et à la sensibilité du dépistage :

Cette stratégie de dépistage chez les femmes sans facteur de risque, telle est pratiquée actuellement (MSM et épaisseur de la clarté nucale), génère entre 10 à 12% d'amniocentèses inutile vue les faux positifs [54]. Si nous ajoutons les autres indications de caryotype fœtal que sont l'âge maternel supérieur ou égal à 35 ans, les antécédents d'aberration chromosomique, et les signes d'appel échographique à 22SA, le taux de faux positifs seront augmentés.

La sensibilité du dépistage par les MSM, combiné ou associé à la mesure échographique de la clarté nucale, ne permet pas le diagnostic prénatal de toutes les trisomies 21[35].

5- Perspectives d'avenir :

L'évolution de la stratégie actuelle de dépistage paraît urgente. Vue que dans notre série, le taux des faux négatifs de l'échographie obstétricale est élevé et le dépistage par les MSM et les autres examens (aminocentèse, trophocentèse, cordocentèse) sont absents.

- **Dépistage combiné** :

La stratégie de dépistage combiné paraît être la stratégie d'avenir, vue que toutes les stratégies ne couplant pas l'échographie et la biochimie donnent des résultats médiocres. En combinant les deux tests, sériques et échographique, nous augmentons la fiabilité du dépistage avec une sensibilité de (90%) pour un taux de faux positif de (5%) [35].

- **Dépistage du 1er trimestre seul :**

De manière concomitante aux études sur le dépistage combiné au 2éme trimestre, des recherches ont eu lieu sur le dépistage de la trisomie 21 au 1er trimestre de grossesse. L'étude Echo-PAPP-A.78 montre qu'un dépistage combiné échographique et biochimique au cours du 1er trimestre permet l'obtention d'un dépistage d'au moins (80%) [34] des trisomies avant 10 SA révolues et ce, pour un taux de faux positifs inférieur à (5%) [35].

Dépistage du 1er trimestre associé au dépistage du 2éme trimestre.

La stratégie associant les mesures de : l'épaisseur de la clarté nucale, de la PAPP-A à 10 SA et les MSM du 2éme trimestre habituels, permettrait, d'atteindre une sensibilité de (92%) pour un taux de faux positif de (5%) [34].

- **Dépistage par l'ADN fœtal intracellulaire ou circulant dans le sang maternel.**

Un tout autre aspect du futur serait le dépistage de la trisomie 21 par l'analyse de l'ADN fœtal intracellulaire ou circulant. Ces différentes méthodes de dépistage auraient l'avantage d'être non invasives. Elles nécessitent cependant encore de nombreux développements avant de pouvoir être appliquées au dépistage prénatal.

Au niveau de l'ADN fœtal intracellulaire, il n'y a pas actuellement d'utilisation pratique des recherches. On se trouve confronté à deux problèmes. Le premier est d'origine fondamentale : rien ne permet pour l'instant de déterminer si l'ADN fœtal inclu dans les cellules maternelles est celui du fœtus actuel ou d'un fœtus de grossesses précédentes. Le second est d'origine technique : l'analyse de cet ADN demande un travail qu'il n'est pas possible d'envisager à grande échelle du fait de sa lourdeur technique.

Au niveau de l'ADN fœtal circulant, il est actuellement utilisable pour la détermination du sexe pour le diagnostic prénatal des maladies liées à l'X (sensibilité et spécificité de 100%) [35], mais non pour la trisomie 21. L'ADN fœtal est « dilué » par l'ADN libre circulant maternel sans qu'on puisse l'isoler spécifiquement. On ne peut donc étudier que les séquences géniques

fœtales absentes ou différentes du génome maternel. Le diagnostic de la trisomie 21 n'est pas encore envisageable avec cette technique.

6- Polémiques :

« **L'objectif**-même du dépistage de la trisomie 21 est **contestable** pour certains » [24].

La stratégie de dépistage prénatal de la trisomie 21 peut être vue comme une dérive du dépistage. Le diagnostic prénatal est un outil qui doit permettre de prévoir un traitement à la naissance, d'améliorer l'accueil du nouveau-né à risque et surtout de traiter et guérir des patients in utéro. Sa finalité n'est pas une interruption de grossesse. Lorsqu'il détecte une affection « d'une particulière gravité », pour laquelle aucun traitement n'est disponible « en l'état actuel des connaissances », les parents peuvent choisir de recourir à une interruption médicale de grossesse.

La trisomie 21 est actuellement la seule pathologie à faire l'objet d'un dépistage de masse. Son impact s'est traduit par une diminution des naissances des enfants trisomiques malgré l'élévation de l'âge des mères. Il semble que faute d'avoir su soigner et prendre en charge les trisomiques 21, nous proposons plutôt de les supprimer.

La politique de dépistage de la trisomie 21 pose donc la question de l'eugénisme, l'enfant attendu ne mérite-t-il pas d'autant plus l'attention et l'assistance des médecins, qu'il est rendu plus faible et plus vulnérable par sa trisomie 21 ? C'est pourtant la question fondamentale à laquelle est confronté l'enfant à venir, sa famille et les médecins, de la réponse à ces questions dépend toute la suite.

VI- TRISOMIE 21 ET ASSOCIATIONS MORBIDES:

1- Trisomie 21 et épilepsie :

L'épilepsie est un des symptômes fréquemment rencontré après le retard mental dans les aberrations chromosomiques, en particulier dans les anomalies touchant les autosomes. Sa prévalence varie en fonction de l'âge. L'incidence de l'épilepsie dans la trisomie 21 à une

distribution bimodale avec deux pics : l'un avant l'âge d'un an et l'autre au-delà de l'âge de 30 ans, elle s'observe chez 5 à 10% [38] des enfants trisomiques.

Dans notre série, l'épilepsie a été notée dans trois cas (soit3, 1%), il s'agit d'une : épilepsie rolandique, un syndrome de west et une épilepsie généralisé qui a été notée chez un enfant de 7 ans, elle a été traité par le valproate de sodium à raison de 20 mg/kg/j, l'évolution était marquée par la disparition des crises.

Les syndromes épileptiques chez les trisomiques 21 adoptent différentes formes, son pronostic varie de la forme bénigne sensible au traitement à la forme pharmacorésistante qui s'accompagne d'une dégradation neuropsychologique. C'est syndrome épileptique sont :

-Les spasmes infantiles qui sont fréquents chez le nourrisson, (2 à 5%) [38]. Ils sont souvent sensibles au traitement et donc de bon pronostic. Ils s'associent à un profil électroencéphalographique d'hypsarythmie typique.

- Le syndrome de Lennox - Gastaut a une prévalence élevée chez les enfants trisomiques 21, il est souvent sévère et pharmacoresistant. Dans ce cas, les anomalies électroencéphalographiques sont marquées dans la veille par des ondes lentes encochées de pointes sur les régions frontales et dans le sommeil par des bouffées de polypointes et des séquences d'ondes lentes delta et des pointes à maximum bifrontal . La prévalence des autres épilepsies est comparable à la population générale, mais présentent des particularités : les crises sont polymorphes avec des myoclonies massives, des chutes atonique ou des spasmes, et les stimulus peuvent être lumineux, sonore ou encore tactile.

-L'épilepsie myclonique est fréquente chez l'adulte, elle est caractérisée par des myoclonies extrêment fréquentes et des crises tonicocloniques généralisés, qui se caractérisent sur l'EEG par un ralentissement global du rythme de fond associé à des bouffées de poly pointes onde synchrones des myoclonies [figure 17]. Cette épilepsie myclonique tardive est souvent associée à la survenue d'une démence semblable à la maladie d'Alzheimer.

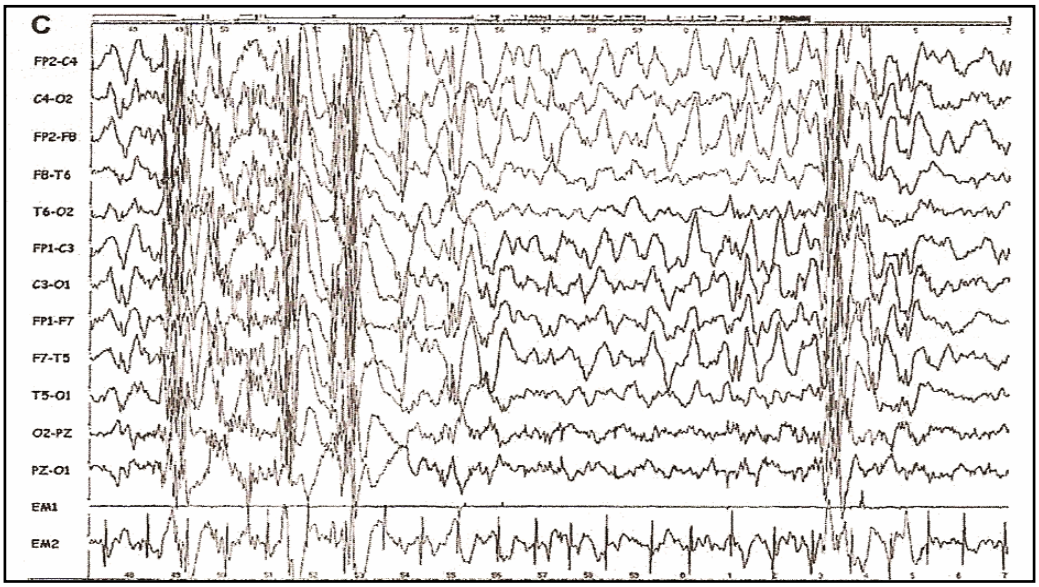


Figure 17 : ralentissement global du rythme de fond associé à des bouffées de poly pointes ondes synchrones [38].

Dans une étude faite par Stafstrom et al en 1991 et rapporté par caplan [41] sur les crises d'épilepsies de 737 trisomiques 21 a conclu que les crises sont souvent secondaires à l'hypoxie dûe aux complications cardiovasculaires, infectieuses et l'hypoxie néonatale. L'excitabilité neuronale augmente quand le nombre de cellules inhibitrices interneuronale diminue et leur structure altérée par l'ischémie ou l'hypoxie.

2- Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer

L'association entre le syndrome de down et la démence fut décrite pour la première fois il y a un siècle.

Il est maintenant établi que les trisomiques 21 ont tous les lésions neurologiques typiques de la maladie d'Alzheimer, phénomène qui n'est pas observé dans les autres handicaps mentaux, et que ces lésion anatomo-pathologiques sont présentes chez pratiquement (100%) des trisomie 21 à partir de 36 ans [39]. De plus, le gène codant le précurseur de la protéine B amyloïde - la pré-amyloïde B- Protéine qui se dépose lentement progressivement dans le cortex cérébral de la maladie d'Alzheimer est localisé sur le chromosome 21 et que les gènes responsables de l'hérédité d'Alzheimer est plus prés du centromère en q11-q12.

Une étude hollandaise faite en 2006 par Coppus et Evenhuis à propos de 506 trisomique 21 [40] a montré une évolution biphasique de la prévalence de la maladie d'Alzheimer affectant ces malades : avant 60ans elle double tous les 5 ans, puis elle diminue au-delà de cette âge.

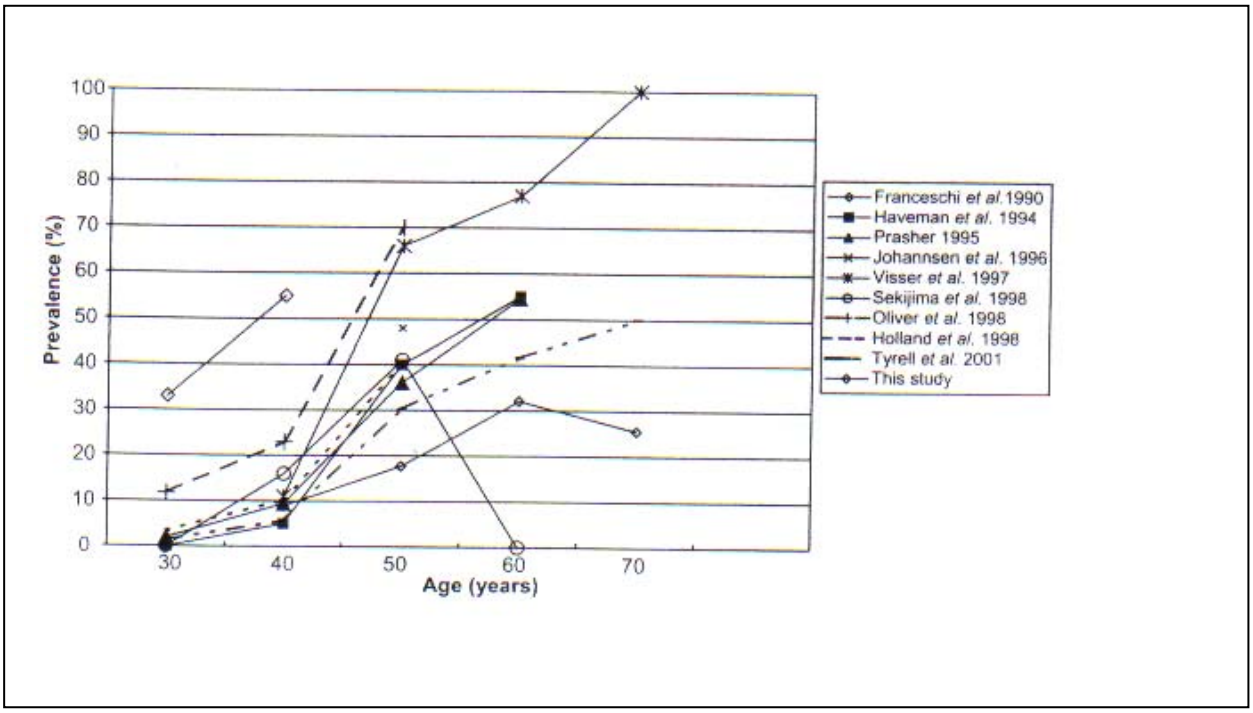


Figure 18 :L' évolution de la prévalence de l'Alzheimer en fonction de l'âge des trisomiques 21 [40].

D'autres similitudes ont été décrites entre la démence qui caractérise la trisomie 21 et la maladie d'Alzheimer concernant notamment la neurochimie des neurotransmetteurs, le métabolisme cérébral (baisse de la consommation du glucose), l'immunité (fréquence accrue des thyroïdites auto-immunes dans les deux pathologies).

Le diagnostic clinique de démence est difficile chez le sujet trisomique 21 du fait de leur retard mental. De plus l'apparition des signes cliniques de la démence s'étaleraient sur deux à trois décennies. Cette latence est intéressante à pointer pour inciter à la plus grande prudence dans l'interprétation d'un changement comportemental chez des trisomiques de plus de 40 ans.

VII- EVOLUTION ET PRONOSTIC :

1 -Evolution à court terme :

La mortalité précoce dans la première année de vie est de (10 à 20%) [3,4].Elle est directement liée aux malformations associées, les cardiopathies en particulier, les malformations digestives et aussi aux infections respiratoires.

Les leucémies aigues myéloblastiques ont un caractère particulier chez le trisomique 21 et surviennent surtout entre l'âge de 1 an et 5 ans [4].

2- Evolution à long terme :

A long terme le trisomique 21 est confronté à une multitude de complications :

- Le vieillissement précoce et l'apparition d'une démence proche de la maladie d'Alzheimer.
- Un retard mental qui s'aggrave.
- Les complications : infectieuses notamment ORL, hématologiques, orthopédiques et métaboliques.
- Le retard de la croissance staturale.

2–1 Croissance staturo- pondérale :

Le poids, la taille et le périmètre crânien de naissance sont normaux. Le retard de croissance est habituel chez les enfants trisomique 21, aboutissant à l'âge adulte à une taille moyenne inférieure à (- 2) écartes types par rapport à la moyenne de la population générale , dans notre série, 80 des enfants (soit 84,2%) avaient un retard staturo-pondéral.

Au contraire, le poids est normal, voir excessif, dans notre série l'obésité a été notée dans 3 cas (soit 3,1%) cette tendance est liée à des erreurs alimentaires, et parfois à une boulimie. Le périmètre crânien croît régulièrement mais reste inférieur à la norme.

2-2 Développement pubertaire :

Il se fait de façon normale dans les deux sexes. Une spermatogenèse incomplète est responsable d'une fertilité pratiquement nulle chez les hommes alors que celle des femmes est conservé, le risque de trisomie 21 dans leur descendance est alors de 50% [3]. Nous citerons, un cas récent rapporté en 2006 par M. Pradhan et A. Dalal [44] de fertilité chez un homme trisomique âgé de 26 ans dont le caryotype a montré une trisomie 21 en mosaïque, le test ADN a confirmé sa paternité. Sa femme était normale sans anomalies chromosomiques. Ce cas nous pousse à se demander si l'ignorance de l'acte sexuelle n'est pas l'un des facteurs contributifs à cette infertilité chez les hommes trisomique 21 ?

La question de la contraception est donc à envisager, nous préférerons l'implant de progestatif, dont la durée d'efficacité est de 3 ans, à une contraception orale, qui suppose qu'une personne de l'entourage veille à l'observance. Ethiquement, la difficulté principale de la contraception est celle du consentement libre et éclairé et au risque de contrôle abusif de la personne handicapé.

2- 3 Evolution neurologique et psychomotrice :

Le développement neurologique est l'élément pronostic essentiel. Le retard mental à tendance à s'aggraver avec l'âge. Dans la majorité des cas, il y a une lenteur des acquisitions et une limitation des capacités mentales. Les facteurs constitutionnels, la qualité de l'éducation et l'environnement familial et social ont un rôle déterminant.

2-4 Vieillissement et espérance de vie :

Le vieillissement des sujets trisomiques est plus précoce et intègre le niveau intellectuel antérieur et l'histoire de vie de la personne.

Au niveau cognitif, il n'y a pas de diminution significative de la mémoire jusqu'à 50 ans. A partir de cet âge seraient touchées la mémoire à court terme, la vitesse de traitement de l'information et l'attention sélective. Ces modifications sont semblables à celle d'adultes déficients non trisomiques plus âgés et accréditent ainsi l'idée d'une précocité du vieillissement chez les sujets trisomiques.

En terme d'autonomie dans la vie quotidienne, de 20 à 40 ans, les capacités adaptatives s'accroissent puis elles diminuent de (10 à 50%) [45] entre 40 et 60 ans. Enfin, à partir de 60 ans, la détérioration est estimée à (45%) du score obtenu à 40 ans [45]. Cette baisse affecte spécialement un ensemble d'habilités requises pour la réalisation de tâches quotidiennes (toilette, habillement, se nourrir sans aide…).

Au niveau psychique, on note parfois des décompensations importantes. Les connaissances en matière d'évolution psychiatrique restent très lacunaires car nous sommes face à l'émergence d'un nouveau groupe dans la société : les handicapés âgés.

Dans ces 3 domaines – cognition, autonomie, santé psychique- le vieillissement du sujet trisomique est très sensible au milieu de vie.

Les performances sont mieux dans la cache familiale que dans les institutions ; un changement d'institution peut avoir un effet potentiellement déstructurant dans la mesure où elle sert de support à une histoire et par delà à une identité personnelle.

VII- COMPLICATIONS :

1- Complications infectieuses :

Les enfants trisomiques présentent une susceptibilité particulière aux infections. Elles sont aussi plus graves. Dans une étude rétrospective (étalé sur 4 ans 2000-2004) faite en 2006 par Garrison et al [46] sur 35,645 enfants atteint de sépsis, âgés de moins de 18 ans, dont 620 sont des trisomique 21 a conclu que les Down syndrome ont un risque élevé de mortalité par rapport aux enfants non trisomique (mortalité ratio : 1,30. 95% intervalle de confiance = 1,06 à 1,59) ce qui a un impact sur la décision thérapeutique et la communication du pronostic.

Les complications infectieuses sont dominées dans la petite enfance par les infections oto-rhino-laryngé (ORL) qui sont présentes chez (50 à 70%) [45] des enfants trisomiques et les infections broncho-pulmonaires. Dans notre série, les chiffres sont diminués ; nous avons noté 13 cas (soit 13,6%) d'infections ORL et 17 cas (soit 17,8%) d'infections pulmonaires, cela est probablement dû aux traitements ambulatoires de ces pathologies et le fait que les otites

séreuses peuvent passer inaperçus. Chez les adultes, les infections cutanées (folliculite, intertrigo) sont communes.

2- Complications hématologiques :

Les leucoblastoses observées en période néonatale chez moins de (10%) [47,4] des nouveau-nés trisomiques sont souvent transitoires et d'évolution spontanément favorable. Les polynucléaires neutrophiles sont diminués et de courte durée de vie. Des cas de lymphopénie ont été rapportés [7]. Le risque de leucémie est multiplié par 20 [25] par rapport à la population générale. Les leucémies observées dans le syndrome down sont des leucémies myéloïdes aigues, principalement la leucémie aigué mégacaryocytaire (LAM-M7) qui est de mauvais pronostic. Les trisomiques 21 traités pour des leucémies ont une rémission de (50%) contre (53%) chez les enfants normaux (Kagal et Al 1991) rapporté par Roizen [25]. Dans notre série, nous n'avons noté que 3 cas d'anémie hypochrome microcytaire (soit 47,1%).

3-Complications orthopédiques :

Les complications ostéo-articulaires sont fréquentes, liées notamment à l'hypotonie et à l'hyperlaxité ligamentaire se sont principalement, la luxation de la rotule, l'affaissement de la voûte plantaire, les attitudes scoliotiques.

L'instabilité cervicale atlas-axis est en relation avec une laxité excessive de cette articulation. Environ (15%) [4,48] des enfants trisomiques 21 ont des signes radiologiques de cette instabilité mais sont asymptomatiques ; et (2%) [4,49] des enfants trisomiques 21 ont des signes de compression médullaire. Ces lésions peuvent être potentialisées par la spondylose qui est fréquente dans le syndrome de down. Elle doit être particulièrement surveillée.

Tableau XIX : Signes et Symptômes de l'instabilité cervicale Atlas-Axis chez les trisomiques 21 [65].

Signes
Trouble de la marche
Spasticité
Réflexes anormaux
Babinski positif
Faiblesse musculaire
Symptômes
Rachialgies
Hypotonie des membres
Torticolis
Troubles urinaires et sphinctériens

Chez les femmes trisomiques 21, la ménopause est précoce elle survient entre 30 et 45 ans [43]. Elle sont ainsi plus exposées à l'ostéoporose que la population générale.

4- Complications auto-immunes:

Dans une étude faite en 2006 par Ugazio AG et al rapporté par Madan et Wiliams [53] a montré que la production du THF (thymic hormonal factors) et la taille des lymphocytes T des syndrome de Down sont diminuées. Elle a montré aussi que le phénotype et la fonction des lymphocytes B sont altérés entraînant d'importantes anomalies des médiateurs immuns et cellulaires et de la réponse à l'agression bactérienne et virale.

Tableau XX: désordres Immunologiques chez les trisomiques 21 [53].

Désordres immunologiques de la trisomie 21
Immunités cellulaires
Diminution du taux totale des lymphocytes T
Augmentation des taux de CD8+ et diminution des taux de CD4+
Diminution du PHA, inducteur de la production de l'interleukin2
Diminution de la concentration sérique du zinc
Augmentation de la production de l'artigen-1 par les leucocytes
Fonctions phagocytaires
Diminution du chimiotactisme
Diminution in vitro de la capacité phagocytaire des candidas albicans et du staphylococcus aureus
Immunités humorales
- Taux sérique élevé IgG et diminué dès anticorps IgM.
- Taux sérique diminué des anticorps antiantigéne hépatite B
- Taux sérique élevé des anticorps antithyroïdien et antigliadine

Certaines maladies auto-immunes paraissent plus fréquentes chez les enfants trisomiques 21 comme l'arthrite Juvénile (2%) [4] de ces enfants et le diabète type 1 (2%) [4]. Dans une étude suédoise faite par Ivarsson et al 1997 rapporté par Cohen [48] a montré que la thyroïdite est plus fréquente après l'âge de 8 ans et que l'apparition d'anticorps antithyroïdiens précocement prédispose au développement d'une thyroïdite.

Deux autres maladies auto-immunes attirent l'attention par leur fréquence se sont la maladie coeliaque et l'hypothyroïdie. L'hypothyroïdie néonatale est fréquente chez les trisomiques 21, elle est 28 fois plus élevée que dans la population générale [4]. Les signes biologiques d'hypothyroïdie apparaissent chez environ (20%) [4] des enfants trisomiques, sa fréquence augmente avec l'âge pour atteindre (50%) chez les adultes trisomiques [4]. Une

hypothyroïdie clinique se développe chez (15%) d'entre eux [4], elle est présente chez 2 cas (soit 28,5%) dans notre série. La symptomatologie pouvant être frustre.

La maladie coeliaque est l'autre maladie auto-immune la plus habituellement observée chez les patients trisomique 21, selon Fasane et al 2003 rapporté par Cohen [48]. En effet, sa fréquence variablement rapportée selon les séries et l'origine géographique, se situe entre (5 et 15%) [48]. Elle peut être longtemps asymptomatique. La confirmation se fait par la biopsie duodénale, le traitement reste l'éviction du gluten du régime alimentaire [57].

5- Troubles cutanés :

→ Dermatite atopique :

Elle serait présente dans plus de (50%) [53,28] et souvent compliqué de lichénification et d'impétignisation du fait de la susceptibilité particulière aux infections de ces patients. La xérose étendue et le prurit chronique caractérisent la dermatite atopique des trisomiques 21 et rendent son pronostic plus sévère.

→ Syringomes :

Ils sont 30 fois plus fréquents chez les trisomiques 21 que dans la population générale avec une prépondérance féminine [53,28]. Cette anomalie est en effet retrouvée chez (60%) des femmes et (27%) des hommes [28]. Il s'agit dans la plupart des cas de syringomes habituels des paupières, cependant certaines observations de syringomes disséminés sont apparus sur un mode éruptif ou plus progressif.

Les options thérapeutiques incluent l'électrocoagulation et la cryothérapie. L'acide rétinoïque et l'atropine sont utilisés comme traitement des syringomes éruptifes.

→ Lichénification :

Les lésions sont assez proches du lichen plan habituel, sous forme de plaques chez (30%) des patients en dessous de 10 ans et (80%) après 20 ans [28]. Ils sont retrouvés le plus

habituellement sur la partie proximale des membres supérieurs, des poignets, la face antérieure des cuisses, la face postérieure de la cheville et la face postérieure du cou.

→ Elastose perforante serpigineuse :

C'est un désordre rare et d'étiologie inconnue de la peau caractérisé par la destruction du tissu élastique de l'épiderme. Les patients trisomiques 21 seraient assez fréquemment atteints. Celles-ci apparaissent généralement pendant la seconde décennie. Les lésions sont généralement étendues et d'évolution plus longue : 10 ans contre une durée moyennes de 5 ans [28] dans les formes idiopathiques. Les raisons de l'association entre la trisomie 21 et l'elastose perforante serpigineuse ne sont pas encore élucidées mais la dysplasie des tissus rencontrés dans l'hyperlaxité et l'acroayanose, fréquent dans le syndrome de down, représentent une potentielle explication.

→ Manifestations capillaires :

Les pelades seraient fréquentes, leur incidence est estimée entre (6 et 8%) selon les auteurs. Elles seraient plus sévères, plus étendues et plus durables que dans la population générale. Elle représente (2,1%) soit 2 cas dans notre série

→ Infections cutanées :

Les trisomiques 21 sont sensibles aux infections cutanées, qui sont favorisées par le déficit immunitaire, la vie en communauté et le manque d'hygiène.

Nous citerons en particulier l'impétignisation de la dermatite atopique, les perlèches, les folliculites, les furoncles et les ulcères cutanés. Les onychomycoses sont également plus fréquentes chez les patients trisomiques [28,53], les intertrigos mycosiques inter-orteils atteindraient plus de (50%) des patients [28].

La gale norvégienne est une autre manifestation cutanée fréquente. Nous incriminons ici, non seulement les facteurs précités, mais également la diminution de la sensibilité cutanée permettant une moindre élimination mécanique des parasites.

L'éruption érythémateuse folliculaire pré-sternale et inter-scapulaire est une manifestation qui atteindrait (50%) [53] des sujets trisomiques 21 masculins avec une incidence très élevée entre 20 et 40 ans. Le type d'éruption serait beaucoup plus rare chez les femmes, comme son non l'indique, la topographie est habituellement pré-sternale et inter-scapulaire mais dans certains cas très étendus, on trouve des lésions identiques sur l'abdomen, la partie supérieure des cuises, la région lombaires et les fesses. La physiopathologie de cette affection n'est pas connue. Il n'y a pas de traitement efficace.

→ **Autres manifestations cutanées** :

La dermite séborrhéique serait plus fréquente chez les patients atteints de trisomie 21. Elle ne présente alors aucun caractère particulier. L'acrocyanose et les cutis marmorates sont aussi fréquents ; ils sont probablement en relation avec des anomalies de la micro-circulation périphérique mais également avec les malformations cardiaques associées.

6- Complications respiratoires :

Dans une étude rétrospective, étalait sur 5 ans (1996-2001), faite par Bertrand et al en 2003 qui a consisté à caractériser les anomalies des voies aériennes de 119 trisomiques 21 par voie endoscopique en comparaissant avec 324 patients non trisomiques, a conclu que les patients trisomiques avec des signes respiratoires ont une incidence plus élevée des anomalies des voies aériennes par rapport aux non trisomiques. [58]

Les infections respiratoires sont fréquentes en cas de trisomie 21, la mortalité par pneumopathie ou par grippe est plus élevée chez ces patients que dans la population générale, à toutes tranches d'âge confondues.

La fréquence des apnées du sommeil est également très élevée (40 à 50%) [4]. Elles s'expliquent par l'étroitesse des voies aériennes supérieures, l'hypertrophie adénoïde très fréquente, l'hypotonies vélaire et pharyngée, l'obésité, l'hypoplasie médio-faciale et les infections ORL répétées.

Tableau XXI: les anomalies des voies aériennes retrouvées par bronchoscopie selon Bertrand et al [58].

Lésions endoscopiques	Trisomie 21 nombres des patients	Non trisomique 21 nombres des patients
Laryngomalacie	12 (50)	63 (19)
Sténos subglotique	1(4)	12 (3,7)
Trachéomalacie	8 (33)	24 (7,4)
Branche trachéale	5 (21)	7 (2,1)
Sténose trachéale	1 (4)	4 (1,2)
Bronchomalacie	5 (21)	27 (8,3)
Bronches segmentaires surnuméraires	1(4)	9 (2,7)
Anomalie de division des bronches segmentaires	7 (29)	11 (3,3)
Absence d'anomalie	6 (25)	209 (65)
Nombres des patients	21	324

7- Complications métaboliques :

Un diabète insulinodépendant peut s'observer chez (2%) [4] des trisomiques préadolescents, et la fréquence du diabète non insulinodépendant est plus élevée à l'âge adulte que dans la population générale, surtout en association avec l'obésité. En effet, la prévalence du diabète type 1 et aussi type 2 augmente chez les trisomiques 21. Dans une étude faite en 2005 par C.T. Fonseca et al [51] chez 15 trisomique 21 (dont 8 garçon et 7 filles), âgé de 10 à 18 ans, a montré que l'insulino-résistance était plus élevé chez les trisomiques 21 obèse, avec excès de poids, et chez le sexe féminin et les adultes. Elle a été évalué par la méthode HOMA (homéostasies modèle assenssement)

Les troubles thyroïdiens sont fréquents dans le syndrome de down. Dans une étude française faite 1997 par Toledo et al [60] sur la fonction thyroïdienne de 105 enfants trisomiques 21, dont l'âge varie de 3 mois à 20 ans et de témoins du même âge, a noté que le taux moyen de la thyroglobine ultrasensible (TSH) des trisomique 21 est augmenté, alors que les taux moyens de T4 libre (FT4) et de T3 libre (FT3) sont normaux par rapport au témoins. Le taux moyen de reverse T3 (rT3) des trisomiques 21 est significativement diminué par rapport à celui des témoins.

L'hyperuricémie, l'hypercholestérolémie sont aussi des complications fréquentes.

Tableau XXII : Concentration sériques de TSH ultrasensible. T4 libre (FT4). T3 libre (FT3) reverse (rT3) et rapport rT3/TSH des trisomiques 21 et des témoins selon Toledo et al [60].

	TSH (µU/mL)	FT4 (pg/mL)	FT3 (pg/mL)	rT3 (pg/mL)	rT3/TSH	Zinc (µmol/L)
Témoins	2,53 ± 0,91	14,97±4,02	4,62±1,57	408,10±16,21	161,30	19,04±1,74
Trisomiques 21	3,98± 0,32	14,38±0,47	6,33±0,36	269,75±16,37	105,47	14,89±1,65

8- Complications digestives :

Dans une étude Italienne faite en 2001 par Toscano et al [55] sur 126 trisomiques 21 comparaient à 577 enfants (les deux groupes sont âgés entre 1 mois et 19 ans et vivant dans la région de Naples) a montré que les trisomiques 21 avaient une prévalence élevé des lithiases des voies biliaires [4,7%], alors qu'elle n'est que de (0,2%) dans le deuxième groupe d'enfant non trisomique. En ce qui concerne notre série, elle est aussi élevée2 cas (soit 2,5%) en sachant que l'échographie abdominale n'avait été fait que chez 78 cas (soit 82,1%) des trisomiques.

La lithiase des voies biliaires n'est pas fréquente au bas âge et à l'adolescence. Selon Bacconi et al 1997 rapporté par la même étude, cette prévalence élevée des lithiases au cours des premières années de la vie peut être expliqué par l'hypercholestérolémie des trisomiques 21 au cours de la vie intra-utérine.

L'incidence de certains cancers digestifs est plus élevée chez les trisomiques 21, dans une revue de la littérature faite par Satgé et al (France) en 2006 [56] sur les aspects des tumeurs digestives dans le down syndrome a trouvé 13 tumeurs bénignes, 127 tumeurs malignes chez 1 fœtus, 8 enfants et 131 adultes trisomiques. Tableau (XXIII)

Selon Satgé et al, il y a une diminution de l'incidence des cancers digestifs avec une augmentation de celle des cancers du pancréas et des voies biliaires.

La constipation sévère est une autre complication digestive fréquente, elle est favorisée par l'hypotonie abdominale. Elle est présente dans 3 cas (soit 3,1%) dans notre série.

Tableau XXIII: tumeurs bénignes et malignes chez les trisomiques 21 selon Satgé et al [56]

Néoplasme bénin				
Organe	No	Type	Néoplasme malin	Comparaison avec la population générale
Région oropharyngée	3		4	Diminué
	1	Papilomatose		
	1	Polype		
	1	Fibromatose agressive		
Oesophage	4		6	Très diminué
	2	Hamartomes		
	2	Polypes	17	Très diminué
Cavité buccale	3			
	1	Teratome		
	1	Papilome[a]		
	1	Pancreatique heterotopie		
Intestin grêle	3		1 leimosarcome[a]	Indéterminé
	1	Angiomatose		
	1	Polype[a]		
	1	Pancreatique heterotopie		
Appendice	0		0	Indéterminé
Colon et rectum	0		39	Diminué
Anus	0		0	Indéterminé
Foie (les voies biliaires sont exclues)	2		26[a]	Très diminué
	1	hemangiome		
	1	Tumeur bénigne		
Voies biliaires intra et extrahepatique			6	Très diminué
Pancréas	1		28 b	Très diminué
	1	Insulinome		
Total	13	Patient[d]	127 patients[p]	

a- Patients avec des besoins dans des organes différents.

b- Incluant un seul cas.

c- Foie et canal de wirsung.

d- Un featus, sept enfants, et cinq adultes

e- Un enfant et 126 adultes.

IX- SUIVI MEDICAL ET PARAMEDICAL DE LA TRISOMIE 21 :

La trisomie 21 n'a pas de traitement curatif à l'heure actuelle. Seule la prises en charge médicale et paramédicale ont permis l'amélioration de la qualité de vie de ces personnes. Elles permettent de dépister et de traiter les pathologies associées, d'améliorer le développement de l'enfant trisomique et d'aider les parents à retrouver une relation « normale » avec lui.

Les personnes souffrant de trisomie 21 doivent pouvoir bénéficier d'une authentique démarche de soins, adaptée à leur maladie. Ceci sous-entend, de la part des professionnels, une approche diagnostique affinée et l'élaboration de programmes de suivi adaptés à chaque individu.

Actuellement, on ne dispose pas d'évolution comparative des modalités de suivi et de dépistage des principales pathologies auxquelles les patients atteints de trisomie 21 sont particulièrement exposés. Mais différentes recommandations de spécialistes permettent de formuler des propositions pour chaque tranche d'âge.

1- Prise en charge paramédicale :

Une prise en charge précoce, adaptée, continue de l'enfant est primordiale pour son développement.

→ La prise en charge doit être précoce, le plus tôt possible après la naissance de l'enfant et plus tard avant la fin du 6éme mois. Dans les pays nord américaines, la prise en charge commence à la maternité, dés l'annonce du diagnostic [62]. Selon Spinker et Hopmann (1997) rapporté par Roizen [63] :

Les enfants trisomiques avec un retard de prise en charge ont un retard de développement plus prononcé que ceux qui ont bénéficié d'une prise en charge précoce, néanmoins si cette intervention est intensive, elle peut dans certains groupes augmenté le stresse des mamans avec moins de résultat pour les enfants trisomiques 21.

→ La prise en charge doit être adaptée, chaque enfant à un cheminement unique. Il faut suivre son rythme, ne pas vouloir trop en faire, mais toujours l'accueillir avec ses particularités.

→ La prise en charge doit être continue, si elle commence dés la petite enfance, elle doit se poursuivre avec des pauses mais sans arrêt total, de l'enfance jusqu'au début de l'âge adulte.

Il peut même s'avérer nécessaire de poursuivre la prise en charge paramédicale à vie pour maintenir les acquis.

Elle comprend de manière régulière de la kinésithérapie, l'orthophonie et la psychomotricité. Dans une étude rétrospective qui s'étalait sur 10 ans (1991-2001) faite en 2004 à Tunis par Lakhdar et al sur 15 trisomiques a conclu que la qualité de la prise en charge médico-rééducative et sa précocité joue un rôle important dans l'insertion des enfants trisomiques 21.

Il est important d'obtenir un équilibre entre les deux grands types de proposition, il faut dispenser un même nombre de séances psycholangagières et de séances motrices afin de ne pas favoriser l'un au détriment de l'autre.

Tableau XXIV : prise en charge paramédicale des trisomiques.

Prise en charge paramédicale	Série de Lakhdar et al. Tunis %	Notre série Marrakech %
psychomotricité	50	3 ,1
orthophonie	93	11,5
psychologique	33	5,2

Après le sixième mois l'objectif est que l'enfant soit pris en charge deux fois par semaine, une fois par le Kinésithérapeute, une fois par l'orthophoniste.

Cette prise en charge est spécifique à la trisomie 21. Elle nécessite une formation des professionnels afin d'être adaptée à cette pathologie.

2- Prise en charge médicale :

2-1 Période néonatale :

Après avoir posé le diagnostic clinique et demandé un caryotype, il faut rechercher les signes orientant vers une obstruction intestinale, une cardiopathie ou tout autres malformations.

a. Examen physique

L'examen clinique doit être complet à la recherche de la cyanose, l'irrégularité du rythme cardiaque, souffle cardiaque, la luxation congénitale de la hanche, la cataracte et le glaucome congénital. L'examen ophtalmologique spécialisé sera demandé en présence de ces anomalies. L'examen neurologique doit être soigneusement fait.

b. L'examen paraclinique.

- Tester l'audition par les potentiels évoqués auditifs (PEA).
- Examen ophtalmologique.
- Radiographie du thorax.
- Electrocardiograme à la recherche de trouble du rythme et de la conduction.
- Les examens biologiques à la recherche de phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale et la galactosémie.
- La recherche de l'anémie.
- Echocardiographie à la recherche de cardiopathie.

c. accompagnement :

- Aider les parents à accepter le diagnostic, à exprimer librement leurs l'émotions et à comprendre l'importance de leur rôle dans la prise en charge de leur enfant en collaboration avec les professionnels de santé.
- Evaluer le potentiel de récurrence de l'anomalie chromosomique dans les générations avenir et son mécanisme.
- Intervenir précocement pour des résultats meilleurs.

- Evaluer la capacité du nouveau-né à la nutrition car l'hypotonie peut rendre le réflexe de sucion et la coordination à la nutrition difficile.
- Promouvoir l'allaitement maternel si possible.
- Commencer la vaccination.
- Surveiller les paramètres de la croissance : poids, taille et périmètre crânien.

2-2 De deux mois à 1 an :

Il faut bien examiner le nourrisson à la recherche des signes d'infections et l'évaluation du développement psychomoteur.

a. L'examen physique.

- surveillance des paramètres de croissances : poids, taille et périmètre crânien.
- Evaluation de l'état nutritionnel.
- Examen cardiologique.
- un examen ORL, la visualisation des tympans s'avère difficile chez les trisomiques 21 dû à la fréquence de l'étroitesse du conduit auditif externe (CAE) et des bouchons de cérumens.
- Réévaluation de l'audition qui est obligatoire entre l'âge de 9 et 12 mois.
- Evaluation de l'âge mental y compris l'évaluation chronologique du comportement.
- Examen ophtalmologique à l'âge de 6 mois à la recherche de différentes anomalies : cataracte, strabisme, nystagmus et troubles de réfraction.

b. Examen paraclinique.

- La fonction thyroïdienne (T4, TSH) à l'âge de 6 mois puis à l'âge de 1 ans.
- bilan hématologique à la recherche d'anémie.

c- Accompagnement.

- Stimulation permanente et continue de l'enfant par l'intervention paramédicale.
- Surveillance de l'état vaccinal.
- Réévalué l'attitude familiale vis-à-vis de l'enfant.

- le palivizumab sont des anticorps monoclonaux contre le virus respiratoire syncytial (VRS) selon l'Américaine Académie of pediatrics, les trisomique 21 doivent en bénéficier par une injection mensuelle jusqu'à l'âge de 24 mois durant la saison des infections respiratoires par VRS, en raison des malformations cardiaque et des anomalies des voies supérieures qui les prédispose aux complications respiratoires.

2-3 D'un an à la puberté :

a. L'examen physique.

Un examen annuel :

- neurologique, orthopédique à la recherche des signes de compressions médullaire et les examens cardiovasculaires et cutané.
- Détecter d'autres problèmes de santé.
- Evaluer l'état nutritionnel.
- Surveillance des paramètres de croissance et détecter une obésité et la surveiller.
- Détecter les otites moyennes et les infections ORL récurrentes.
- Evaluer la qualité du sommeil et rechercher des signes d'obstruction aérienne supérieure ou d'apnée du sommeil.
- Faire un test auditif tous les 6 mois jusqu'à 3 ans puis chaque année.
- Examen dentaire initial à 2 ans puis tous les 6 mois.
- Surveiller les techniques d'éducation et de rééducation.

b. Examen paraclinique.

- fonction thyroïdienne (T4, TSH) tous les ans.
- entre 3 et 5 ans faire une radiographie de l'atlas-Axis face et profil en flexion et en extension pour dépister une instabilité de cette articulation.
- Entre 2 et 3 ans, rechercher la maladie coeliaque par immunoglobuline A (I g A) total et I g A antiendomysium
- Bilan hématologique annuel.

c. Accompagnement.

- Insister sur la scolarisation et le projet individuel d'intégration.
- Surveiller les besoins de la famille et leur donner les appuis éducatifs nécessaires.
- Encourager la bonne hygiène dentaire.

Une multitude de thérapies alternatives et complémentaire (CAM thyrapie) Comme certains médicaments (le donepezil, le piracetam,…) et les combinaisons nutritionnels faites de mineraux et vitamines sont utilisées pour prévenir et traiter les problèmes cognitifs des trisomiques 21. Certaines études scientifiques ont démontré leur inefficacité. C'est le cas de cette étude étasunienne faite par J Labaugh et al en 2007 [72] sur 25 trisomique 21 (âgé de 6.5 à 13 ans) concernant le piracetam qui est utilisé par certain comme CAM thérapie pour améliorer l'état cognitive des Downs syndromes.

L'étude a montré que le piracetam n'améliore pas les performances cognitives des trisomiques 21 mais au contraire il entraîne des effets secondaires comme l'agressivité, l'irritabilité, l'insomnie, l'excitation sexuelle et l'anorexie.

Tableau XXV : Recommandations de la prise en charge des trisomiques 21 de la naissance à 12 ans.

Age, en années															
Désordres médicaux	**A la naissance et lors du diagnostique**	**6-mo**	**1**	**1-1/2**	**2**	**2-1/2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
Caryotype & Conseil génetique	_____															
Soins préventives usuels	_____	____	_	__	_	___	_	_	_	_	_	_	_	__	__	__
Cardiologique	Echo															
Evaluation Audiologique	PEA	____	_	__	_	___	_	_	_	_	_	_	_	__	__	__
Ophthalmologique Evaluation	_____	____	_		_		_	_	_	_	_	_	_	__	__	__
Thyroïde (TSH & T4)	_____	____	_		_		_	_	_	_	_	_	_	__	__	__
Nutrition	_____	____	_	___	_	___	__	_	_	_	_	_	_	__	__	__
Examen dentaire[1]				___	_	___	__	_	_	_	_	_	_	__	__	__
Dépistage de la maladie caeliaque[2]				___												
Support parental	_____	____	_	___	_	___	__	_	_	_	_	_	_	__	__	__
Sérvice éducationnel & développemental	Précoce	____	_	___	_	___	__	_	_	_	_	_	_	__	__	__
Radio du rachis cérvical & Examen neurologique[3]							RX	_	_	_	_	_	_	__	__	__

Instructions: [-] Examen ou teste indiquer. [ ] Pas d'examen indiquer

1: Examen dentaire commence à 2 ans et se poursuis tous les 6mois.

2 :IgaA anticorps antiendomysium et IgA total . 3 : Radio du rachis cérvical : flexion, neutre et extension, entre 3-5 ans. Répéter en cas nécessité. Examen neurologique à chaque visite.

3-4 Adolescence et âge adulte :

a. Examen physique.

- Surveiller les paramètres de croissance, détecter l'obésité et la surveiller.
- Examen annuel : neurologique, musculo-squelettique, cardio-vasculaire, ORL et cutané.
- Détecter autres problèmes de santé.
- Recherche les infections sexuellement transmissibles (IST) pour les patients ayant une activité sexuelle.
- test audiométrique chaque année.
- Examen ophtalmologique chaque année.
- Evaluer la capacité d'entrer en relation avec les autres et de vivre une vie indépendante ou en famille.
- contrôler le lieu d'éducation ou celui du travail.

b. Examen paraclinique.

- Fonction thyroïdienne chaque année.
- Dépistage d'un diabète.
- Contrôle radiologique annuel de l'articulation Atlas-Axis.
- Bilan hématologique.

c. Accompagnement.

- Discuter la contraception en cas d'activité sexuelle.
- continuer l'encouragement de la bonne hygiène dentaire.

Tableau XXVI : les recommandations pour la prise en charge des adolescents et des adultes trisomiques 21.

Non: _____

Date de naissance: _____

Age, en années								
Problèmes médicaux	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20-29**
Soins préventifs usuels	____	____	____	____	____	____	____	____
Evaluation audiologique	____	____	____	____	____	____	____	____
Evaluation ophtalmologique	____	____	____	____	____	____	____	____
Thyroide (TSH & T_4)	____	____	____	____	____	____	____	____
Nutrition	____	____	____	____	____	____	____	____
Examen dentaire[1]	____	____	____	____	____	____	____	____
Support parental	____	____	____	____	____	____	____	____
Service dévelopemental et éducationnel	____	____	____	____	____	____	____	____
Radio du rachis cérvical et examen neurologique [2]	____	____	____	____	____	____	____	____
Examen du pélvis[3]					____	____	____	____
Accés au moyen contracéptif[3]					____	____	____	____

Instructions: — Examen ou teste indiquer. ■ Pas d'examen indiquer.

1: Examen dentaire commence à 2 ans et se poursuis tous les 6mois

2 : Radio du rachis cérvical : flexion, neutre et extension, entre 3-5 ans. Répéter en cas nécessité. Examen neurologique à chaque visite.

3 : si activité sexuelle.

3- Conclusion:

Le but du suivi médical des enfants trisomiques 21 adapté au contexte socio-économique et de :

1- Dépister les malformations congénitales à la naissance.

2- Dépister les déficits audiovisuels.

3- Dépister une hypothyroïdie.

4- Surveiller l'état psychomoteur.

5- Tenir compte de la vulnérabilité de ces sujets à l'infection.

6- Prévenir la surcharge pondérale.

7- Insister sur le projet individuel d'intégration.

Vu l'existence de plusieurs problèmes de santé publique et le niveau socio-économique, la création d'association avec le soutien du ministère de la santé reste la solution la plus plausible pour la prise en charge de ces enfants.

L'objectif final de la prise en charge est de réussir un projet de soins, d'éducation et d'intégration de l'enfant trisomique.

XII-ASPECT THEOLOGIQUE ET PSYCHOSOCIAL :

1- Poursuivre la grossesse avec un enfant différent : prise en charge des couples.

Dans de tels cas, une fois la décision de poursuivre la grossesse prise, on n'y reviendra plus. La grossesse n'en redevient pas pour autant une grossesse « standard ». Mais alors, comment regarde-t-on à l'échographie, comment parle-t-on à la mère d'un enfant qui ne sera pas comme les autres ? Comment vivre normalement sa grossesse pour une femme dont la préoccupation centrale devient le cœur ou le cerveau de l'enfant à naître, son avenir, celui de la famille entière ?

Reprendre un suivi de grossesse, mesurer la hauteur utérine, parler des mouvements de l'enfant, encourager une préparation à la naissance, enregistrer le cœur fœtal et les contractions utérines, c'est aussi permettre à la femme de sentir son corps qui change, de s'imprégner des sensations qui vont contrebalancer toutes les images des malformations et servir de support à l'établissement du lien en période post-natale.

Le suivi de la grossesse et le déroulement de la naissance doivent permettre d'organiser l'accueil de l'enfant dans des conditions médicales optimum.

Cette période de fin de grossesse est propice à l'anticipation des complications obstétricales ou pédiatriques éventuelles.

Autant de questions qui sont au mieux abordées dans le calme, d'abord au sein de chaque équipe, puis avec le couple.

Dans l'idéal, l'ensemble des médecins, mais aussi les sages femmes, puéricultrices, infirmières concernées doivent se retrouver pour parler de ces dossiers. Non tant sur le plan médical, que sur la dynamique des soin et le fonctionnement de l'accompagnement à la naissance des enfants différents de par la pathologie qu'il portent et la complexité de l'accueil parental d'un tel enfant.

2- Pensée monothéiste, interruption médicale de la grossesse :

L'articulation entre la découverte de l'handicap, l'éventuelle interruption médicale de grossesse et les religions monothéistes se fera selon l'analyse qu'elles confèrent à l'embryon.

Tableau XXVII : Attitude des divers monothéismes vis-à-vis de différentes procédures médicales [54].

	Catholicisme	Protestantisme	Judaïsme	Islam
Diagnostic préimplantatoire (DPI)	Interdit	Possible	Recommandé si indication médicale	Interdit
Echographie	Pas d'interdiction			
Dosage des marqueurs sériques	Pas d'intérêt	Possible	Pas d'intérêt	Pas d'intérêt
Amniocentèse	Pas d'intérêt	Possible	Pas d'intérêt	Pas d'intérêt
Avortement	Interdit	Possible suivant la conscience morale	Interdit sauf si la vie de la mère est en danger	Interdit sauf pour certains auteurs si fœtus de moins de 40 jours, moins de 120 jours pour d'autres

3- L'annonce du dignostic de trisomie 21 :

L'annonce du diagnostic est un moment difficile tant pour les parents que pour les médecins. S'il n'est pas possible d'annoncer idéalement un événement catastrophique, certaines erreurs grossières peuvent être évitées en faisant preuve de tact, d'empathie, et de prudence. L'information doit être donnée aux parents ensemble, par un pédiatre ou un généticien expérimenté. L'explication doit être claire et précise, la moins technique ou biologique que possible. Il faut garder un discours positif et laisser des portes ouvertes. Idéalement, un soutien psychologique doit être proposé aux parents, mais aussi à la fratrie si on juge que l'impact psychologique de la naissance d'un frère ou sœur handicapé est important.

Dans une étude faite en 1995 par Dumaret et al [75] auprès de 13 maternités a Paris et qui s'étalait sur 10 ans (1980-1989), 112 trisomiques ont été remis pour adoption au cours de cette période, a montré que plus de la moitié des maternités (8 cas sur 13) font l'annonce au père et à la mère en présence de l'enfant.

Dans ces lieux, il y a en moyenne moins d'abandons que dans les autres maternités et que le moment de l'annonce n'est pas déterminant à lui seul puisque quelques parents ayant appris tardivement le diagnostic de la trisomie 21 ont décidé de se séparer définitivement de leur enfant qu'ils élevaient depuis plusieurs jours.

Tableau XXVIII : Modalités de l'annonce du handicap et abandon d'enfants trisomiques 21 [75].

Modalités de l'annonce	Maternitès (nombre)	Abandons 1980-1989	Nombre moyen d'abandons
Père, mère avec l'enfant	8	22	2,8
Couple seul	3	21	7
Père ou mère et/ou enfant	2	18	9
Pédiatre	12	54	4,5
Dont 3 avec l'accoucheur			
Et 3 avec la sage-femme			
Obstétricien seul	1	7	-
Annonce rapide	9	45	5
Annonce différée	4	16	4
Séparation mère-enfant	5	39	7,8
Pas de retrait de l'enfant	7	19	2,7
?	1	3	-

Le médecin qui annonce la maladie doit être disponible pour revoir les parents pour expliquer les grandes lignes de la mise au point initiale et donner une perspective à la prise en charge de l'enfant. Si les parents le souhaitent le médecin peut les orienter vers une association des parents d'enfants trisomiques.

4- Abandon à la naissance de l'enfant trisomique 21 :

C'est essentiellement pour des raisons psychosociales que des bébés sont remis à la naissance en vue d'adoption.

Dans la même étude Dumaret et al (1995) [75] faite auprès de 13 maternités à Paris les enfants trisomiques 21 représentent chaque année 10% des enfants confiés à l'adoption, ces abandonnés représentent (22%) des naissances d'enfants trisomiques. Selon l'étude, il y a une

relation entre le nombre d'abandons, le milieu social des parents et les modalités d'annonce du diagnostique.

Les attitudes socioculturelles sont importantes dans les décisions parentales. Le rôle des professionnels doit également être questionné dans la mesure ou la remise en vue d'adoption est présentée comme une solution alternative à l'accueil des enfants. Les parents devraient être mieux accompagnés par des professionnels très informés sur les structures d'accueil et l'aide et ceci en dehors de toute urgence.

Le sentiment d'abandon est un appel au secours lancer par les familles face à la destruction de tous leurs rêves et parfois au rejet de cet enfant par le corps médical souvent incompétent.

5- Etre parent d'enfant trisomique 21 :

Etre parent d'un enfant porteur de trisomie 21, c'est avant tout être parent d'un enfant. Les parents doivent apprendre à vivre avec les amies, la famille, la rue… Une intégration dans notre société est réalisable et doit s'inscrire dans un projet qui réserve à la famille une place importante qui lui permet d'évoluer de l'assistanat au partenariat. Il faut parler aux parents de l'avenir : « Votre enfant va pouvoir marcher, parler, être admis dans un jardin d'enfants, une école coranique, une école maternelle, puis primaire… Donc, il va pouvoir dessiner, écrire, lire donc grandir et devenir autonome à son rythme et dans le respect de sa différence ».

Au Maroc, depuis une vingtaine d'année, on assiste de plus en plus à la création d'associations œuvrant dans ce domaine.

6- Intégration d'un enfant trisomique 21 :

6-1.En famille :

La socialisation d'un enfant trisomique commence dés sa naissance par son intégration dans la famille. Ce temps capital ne va pas de soi. C'est un travail parental qui leur permet de retrouver confiance en cet enfant différent et de lui donner une place au seins de la famille.

Avec un médecin généraliste ou un psychologue, doit se mettre en place le travail de revalorisation du rôle parental. Ecouter en est le maître mot. Répondre aux questions, donner des explications, dédramatiser, sont aussi indispensables. Ensuite, redonner confiance aux parents afin qu'ils retrouvent une relation parent-enfant avec leur enfant trisomique et qu'ils arrivent progressivement à lui redonner sa place dans la famille.

6-2. A l'école :

A la garderie comme à la maison, il apprend à vivre en groupe, à respecter la discipline et à connaître aussi ses propres limites. Comme tout enfant, il doit bénéficier d'une éducation faite de découvertes, de réussites et d'échecs.

Dans une étude française récente faite en 2006 faite par Eberhard [77] a montré que l'exercice physique, qui est malheureusement négligé chez les Downs syndrome, exerce un effet bénéfique sur les paramètres biologiques et métaboliques de la population des personnes porteuses de trisomie 21. Ces personnes se caractérisent dans leur génome, par un effet de surdosage génique dû à la triplication de la sous-bande 21 q22 où sont codées une dizaine d'enzymes, dont au moins deux d'entre elles, sont en relation directe avec la physiologie de l'exercice. L'entraînement physique provoque, chez les personnes porteuses de trisomie 21, des adaptations physiologiques favorables concernant le profil lipidique et la régulation de la super oxyde dismutase 1 (SOD-1). La durabilité de ce bénéfice ne dépasse pas la durée classiquement établie de deux ou trois semaines après la phase de l'entraînement.

Comme il a été précédemment, un environnement social stimulant est très important pour son développement. Le fait d'aller en milieu scolaire normal aussi longtemps que possible favorise beaucoup les progrès sur les plans du langage et du développement psychomoteur. La majorité d'entre eux peut et doit bénéficier de la scolarisation en milieu ordinaire au moins initialement.

Beaucoup d'enfants trisomiques apprennent donc actuellement à lire. Le niveau que peut prétendre atteindre un enfant trisomique dans la lecture n'est pas bien défini car on observe que des enfants porteurs de trisomie 21 peuvent atteindre un niveau de lecture d'un enfant de 7 ou

8 ans mais sans avoir conscience de ce qu'ils lisent. La plupart des adolescents lit des phrases et y trouve du plaisir mais il semble exister un bas niveau de compréhension. La poursuite de la scolarisation peut être limitée par cet obstacle.

Lorsque l'enfant ne progresse plus à l'école, il faut envisager une scolarisation dans un établissement plus adapté, tels que les Classes d'Intégration Scolaire.

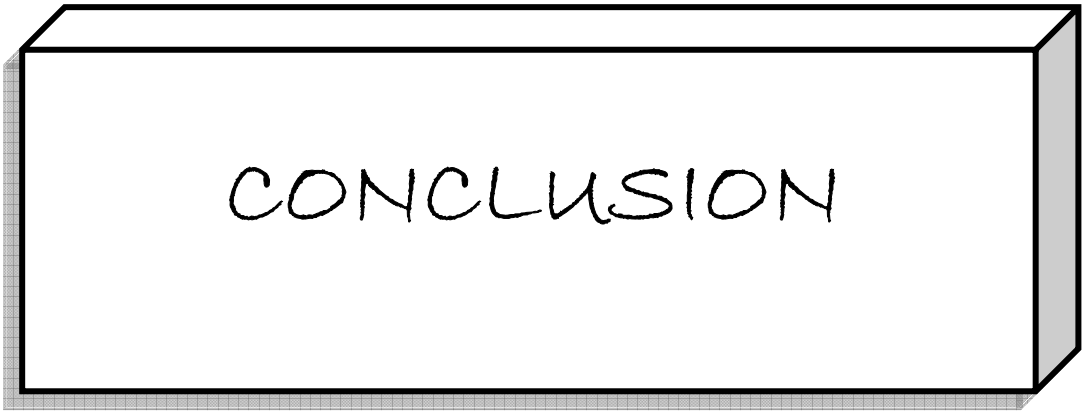
Il existe aussi des limites pratiques à l'intégration scolaires. Tous les établissements ne désirent pas s'investir dans l'accueil d'enfants avec un handicap. Accueillir un enfant trisomique nécessite de monter un projet d'accueil personnalisé au niveau pédagogique et un dossier à visée administrative pour obtenir des subventions. Ainsi, les enfants et adolescents trisomiques 21, qui en ont les capacités, n'ont donc pas toujours accès à une scolarité ordinaire, notamment dans le secondaire.

6-3. A l'âge adulte :

L'intégration dans la société des personnes atteintes de trisomie 21 passe, entre autres, par le travail. Comme le travail en atelier occupationnel, pour ceux qui ont le plus de difficultés et le travail en milieu ordinaire pour ceux qui ont plus d'autonomie.

L'intégration sociale par le travail en milieu ordinaire est cependant rare.

L'âge adulte est aussi le moment où la personne quitte le domicile familial pour avoir sont lieu de vie propre, le plus souvent un foyer de vie collectif.


CONCLUSION

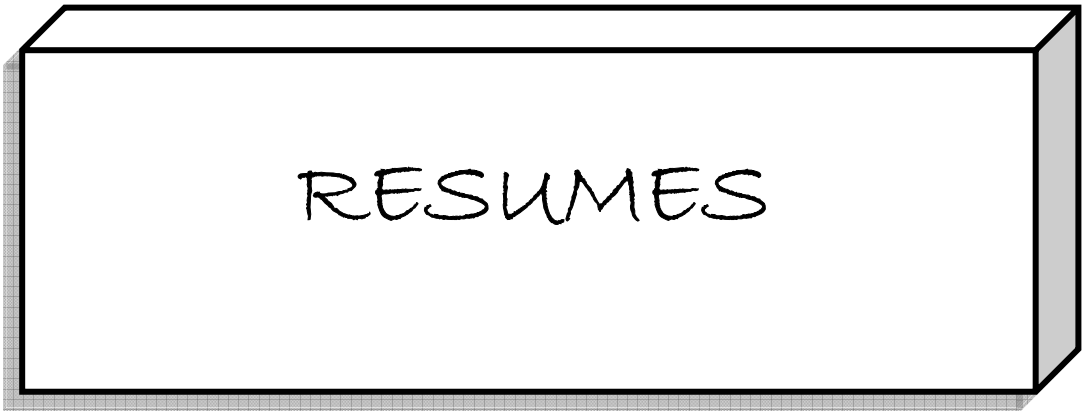
chaque enfant trisomique 21 est un être singulier à découvrir, avec une personnalité et des capacités particulières. Cependant, des points communs existent.

A travers cette étude de 95 enfants trisomiques suivis au CHU Mohamed VI à Marrakech pendant 3 ans, nous remarquons que malgré les progrès développés par les programmes nationaux de santé de la mère et de l'enfant, il reste encore des insuffisances dans la prise en charge des enfants trisomique 21, dont le diagnostic reste tardif et souvent sans confirmation génétique, faute de moyens financiers oude refus parentals.

Un retard psychomoteur avec retard de la marche et surtout du langage sont fréquents, justifiant une prise en charge en rééducation motrice, orthophonique et psychologique qui n'est pas toujours aisée vu certaines difficultés pratiques.

Nous insistons tout particulièrement sur un travail parental précoce et la scolarisation dans une classe spécialisé.

La prise en charge globale et d'autant plus efficace qu'elle est précoce, la nécessité d'une prise en charge précoce multidisciplinaire et adapté est importante par souci d'intégration et pour garantir une qualité de vie adéquate pour tout être humain.


RESUMES

RESUME

La trisomie 21 est la première cause génétique du retard mental et l'anomalie chromosomique la plus fréquente.

Le but de ce travail est d'élucider la problématique de la trisomie 21 et d'étaler ses principaux facteurs propres à notre situation sanitaire et sociale.

C'est une étude rétrospective réalisée sur une période de 4 ans, allant de janvier 2004 à décembre 2007. L'étude a concerné 95 enfants trisomiques 21 suivis au service de pédiatrie A du CHU Mohamed VI à Marrakech.

La prédominance masculine était de règle (62,1%) des garçons. La plupart des mères (77,8%) étaient âgée de plus de 35 ans. La majorité d'elles n'ont pas bénéficié des moyens de dépistages prénatals, ni de conseil génétique.

Le caryotype a été demandé chez (14,7%) des enfants. Il a décelé des trisomies 21 libres homogènes dans (93%) des cas et des translocations robertsonnienne dans les (7%) restant. Le conseil génétique a été réalisé auprès de 12 familles (soit 12,6%). .

Le bilan malformatif a été réalisé chez (82,1%) des cas. Les malformations cardiaques ont été objectivées dans (32,5%) dont la plus fréquente est la CIV avec (8,1%). Les anomalies visuelles sont habituelles concernant 29 cas (soit 37,1%), les troubles réfractifs étaient plus fréquents avec (17,8%).

Le suivis médical annuel a concerné (17,9%) des cas et le suivi paramédical (27,4%). La majorité des enfants avaient un retard psychomoteur.

La trisomie 21 chez l'enfant marocain compte de nombreuses similitudes avec les données de la littérature quant aux caractéristiques cliniques et épidémiologiques. Par contre le vécu et la prise en charge s'en différencient.

La trisomie 21 est une aberration chromosomique incurable. La prise en charge multidisciplinaire, précoce et adapté par les parents, la société et le corps médical et paramédical est d'une importance capitale pour garantir une qualité de vie meilleur.

Summary

Trisomy 21 is the first genetic cause of mental retardation and chromosomic anomaly the most common.

The purpose of this research is to elucidate the problems Trisomy 21 issues and uncover its main factors attempting our health and afflicting our social situation.

It is a retrospective study conducted over a period of 4 years, starting from January 2004 up to December 2007. The study involved 95 children affected by the Trisomy 21, followed to the Paediatrics department A of CHU in Mohammed VI Marrakech.

the percentage of males was (62.1%) boys, most mothers (77.8%) were aged over 35 years old, the majority of them have not benefited from any means of prenatal screening . Genetic counselling was realized at (12, 6%) of families.

the caryotype was questioned in 14.7% of children. The results revealed free homogene trisomy 21 in 93%. Cases and translocations robertsonnieme within 7%. the majority of children had psychomotor Delays.

The stock malformation was realized at 82.1% of cases. cardiac malformations have been objectified in 32.5% the most frequent and CIV with 8.1%

Visual anomalies are usual on 29 cases or 37.1%, refractifs disorders were more frequent with 17.8%. Followed the annual medical covered 17.9% of cases and monitoring paramedical 27.4%.

Trisomy 21 in Moroccan Children has many similarities with data from the literature about the clinical caractéristiques and epidemiological information. In contrast with the experience and care which are different.

Down syndrome is a chromosomal incurable aberration. The multidisciplinary take in charge adapted by the parents earlier, the society and the medical and paramedical sectors have a paramount importance and role in ensuring the quality of life

ملخص

التثلث الصبغي 21 هو أكثر التشوهات الصبغية أهمية و تتصدر قائمث الأمراض الجينية المسؤولة عن الإعاقة الذهنية.

يهدف هذا العمل إلى طرح مميزات التثلث الضبغي الخاصة بواقعنا السوسيولوجي و الصحي و فهم مركباته.

شملت دراستنا الاسترجاعية الممتدة لمدة 4 سنوات ما بين يونيو 2004 إلى شتنبر 2007، 95 طفلا مصابا بالتثلث الصبغي 21 تمت معاينتهم في مصلحة طب الأطفال - (الأستاذ بوسكراوي) التابع للمستشفى الجامعي محمد السادس و تراوحت أعمارهم ما بين 3 أشهر و 19 عاما.

حالات التثلث الصبغي أكثر شيوعا عند الذكور بنسبة (62,1%).

يفوق عمر الأمهات عند الإنجاب على 35 سنة بنحو (77,8%) و كلهن لم يستفدن من وسائل تشخيص ما قبل الولادة .

تم انجاز النمط النووي عند (14,7 %) من الأطفال المصابين و أعطى النتائج التالية: نمط مستقل متجانس (93%)، نمط تحولي ربرتسوني (7%). أجريت الاستشارة الجينية عند (6% , 12) من الأطفال.

أجري الفحص الطبي لرصد التشوهات عند (82,19%). حيث تم اكتشاف (32,5%) من تشوهات القلب، تتصدرها ثقب البطينين ب (8,1%) في حين مثل العوق البصري 29 حالة أي (37,1%) أهمها عيوب الانكسار ب (17,8%). جل الأطفال كانوا معاقين ذهنيا.

خصت المتابعة الطبية السنوية (17, 9%) من الحالات و المتابعة شبه الطبية(27, 4%).

التثلث الصبغي 21 عند الطفل المغربي في هذه الدراسة، يتشابه في عدة أوجه مع مثيلات هذه الدراسة عبر العالم، خاصة المميزات الابدميولوجية السريرية و يختلف عنها في المجتمع و كذا التكفل.

يبقى التكفل المبكر، الناجع، و الملائم أحسن وسيلة لتحسين جودة حياة حالات التثلث الصبغي 21.

BIBLIOGRAPHIE

1- **D. PATTERSON, A. COSTA.**

Down syndrome and genetics a case of linked histories.

Nat. Rev. Genet, 2005, 6: 138-145

2- **D. RIMOIN, K. HIRSCHLORN.**

A History of Medical Genetics in Pediatrics.

Pediatr Res, 2004, 56 (1): 150-158

3- **L. PARSCAU.**

Trisomie 21.

Rev Prat, 2001, 51: 545-549.

4- **A. VERLOES.**

Problèmes posés par les maladies génétiques.

3ème partie à propos d'une maladie chromosomique : la trisomie 21.

Rev Prat, 2004, 54 : 1363-1369.

5- **N. MORICHON, C. TURLEAU.**

2ème partie - à propos d'une maladie chromosomique : la trisomie 21.

Revu Prat, 2006, 56 : 1357-1362.

6- **A. VERLOES.**

La trisomie 21, des chromosomes aux gènes.

Trisomie 21, édition EDK, Paris, 2005 : 6-20.

7- **S. DESAI, BDS, N.Y .FAYETTEVILLE.**

Down syndrome: A reveiw of the literature.

Gen Dent Pract, 1997, 84 (3): 279-285.

8- **O. CHOKAIRI., N. ALAOUI. , M. BARKIYOU et AL.**

La trisomie 21

Maroc Med, 1998, 20 (2) : 101-104

9- **E. ANTONARAKIS, J. EPSTOIN.**

The challenge of Down syndrome

Trends Mol Med, 2006, 12 (10): 473-479.

10- M. D. COORY., T. ROSELLI ,H. J CARROL.

Antenatal care implications of population based trends in Down syndrome birth rates by rurality and antenatal care provider, Queensland, 1990-2004.

MJA, 2007, 186 (5): 230-234.

11- M. VEKEMANS.

Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21.

Ann Biol Clin, 2003, 61 (4) : 497-499.

12- K. KÄLLEN

Parity and Down syndrome.

Am. J. Med. Genet, 1997, 70: 196-201.

13- B. A. MOURRIS, J. F.X. EGAN, Y. M VICTOR ET AL.

The relationship between utilization of prénatal care and Down syndrome live births

Neonat Med, 2007, 20 (4): 307-311.

14- D. NIZETIC.

Functional Genomics of the Down syndrome

Croat Med J, 2001, 42: 421-427.

15- S. DUTTA., K. NONDAGOPAL ET AL.

Molecular Aspects of Down syndrome

Indian Pediatr, 2005, 42: 339-344.

16- O. NIKOLAIENKO., C. NGUYEN, L. CRINC ET AL.

Human chromosome 21 / Down syndrome gene function and pathoway database.

Gene, 2005, 364: 90-98.

17- K. GARDINER , M. DAVISSON.

The sequence of human chromosome 21 and implication for research into Down syndrome.

Genome Biol, 2000, 1 (2): 1-9.

18- R. BERGER.

Cytogénétique humaine. De 1956 à 2006

Pathol Biol, 2007, 55: 1-12.

19- Y. GILLEROT.

Le conseil génétique

Louv Med, 2000, 119 : S 345- s 350.

20- CH. VERLLEN – DUMOULIN

La médecine prédictive : Enjeux Ethiques

Louv Med, 2000, 119 : s 341- s 343.

21- J. YAN., J. WU., Y.LI ET AL

A novel diagnostic strategy for trisomy 21 using short tandem repeats.

Electrophoresis, 2006, 27: 416-422.

22- R. J. ROPER, R. H. REEVEES.

Understanding the basis for Down syndrome phenotypes.

Plos Genet, 2006, 2 (3): 231-236.

23- M. P. KAVA, M. S. TULLU, M. N. MURANJAN ET AL.

Down syndrome : clinical profile from India

Arch .Med. Res, 2004, 35: 31-35.

24- G. GRANGE, J. TANTAU, N. ACUNA, ET AL

Fréquence des malformations associées à la trisomie 21.

J. Gynecol obstet Biol Reprod, 2006, 35 (1) : 477-482.

25- N. J. ROIZEN

Down syndrome and associated medical disorders.

Ment. Retard. Dev. Disabil.Res.Rev, 1996, 2: 85-89.

26- S. R. SHOTT.

Down syndrome: common otolaryngologic manifestations.

Am J Med Genet , 2006, 142 (C): 131-140.

27- M. VEKEMANS.

Génétique et Retard Mental

Louv Med, 2000, 119: s 336- s 340.

28- L. THOMAS, F. AUGEY, N. CHAMCHIKH ET AL.

Signes cutanés de la trisomie 21

Ann. Dermatol. Venereol, 1994, 121 : 346-350.

29- J. RUBENS FIGUEROA, B. POZZO MAGANA, J. L PBLOS HACH ET AL.

Herat malformations in children with Down syndrome.

Rev. Esp. cardiol, 2003, 56 (9): 894-899.

30- D. CONCOLINO, A. PASQUZI, D. CAPABLO ET AL.

Early detection of podiatric anomalies in children with Down syndrome.

Acta Poediatr, 2006, 95: 17-20.

31- A. HENDERSON, SA LYNCH, S WILKINSON, ET AL.

Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in the community.

Br J Gen Pract, 2007, 57: 50-55.

32- J. E. ROBERTS, J. PRICE, C. MALKIN.

Language and communication development in Down syndrome.

Ment. Retard. Dev. Disabil.Res.Rev, 2007, 13: 26-35.

33- P. A. BENN

Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing

Clin.chim.acta, 2002, 323: 1-16.

34- T. RESEN, M. E. D'ALTON.

Down syndrome screening in the first and second trimestres: what do the data show?

Semin Perinatol, 2005, 29: 367-375.

35- C. C. PETERSON, RN.

A review of biochemical and ultrasound Markers in the detection of Down syndrome.

J.Perinat.Educ, 2006, 15 (1): 19-25.

36- F. MULLER.

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 foetale.

Ann. Biol Clinn, 2002, 60 : 689-92

37- P. ROZENBERG.

Down syndrome screening by ultrasound.

Gynecol.Obstet.Fertil, 2005, 33: 526-532.

38- N. BALI BUISSON, D. VILLE, M. EISERMANN ET AL

Epilepsy in chromosome aberrations

Arch Pédiatr, 2005, 12 : 449-458.

39- T. ROUSSEAU, B. FROMAGE.

Trisomie 21, maladie d'Alzheimer et communication handicap.

Handicap , 2005, 108 : 99-108.

40- A. COPPUS, H. EVENHUIS, G.J : VERBERNE ET AL.

Dementia and mortality in persons with Down's syndrome.

J.Intellect.Disabil.Res, 2006, 50 (10): 768-777.

41- R. CAPLAN, J. K. AUSTIN.

Behavioral aspects of Epilepsy in children with mental retardation.

MRDD.Res.Rev, 2006, 6: 293-299.

42- M. MENENDEZ.

Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures

Brain Dev, 2005, 27: 426-252.

43- K. EJKJAER, N. ULDBERG, H. GOLDSTEIN.

Menstrual profile and early menopause in women with Down syndrome aged 26-40 years.

J.Intellect Dev. Disabil, 2006, 31 (3): 166-171.

44- M. PRADHAN, A. DALAL, F. KHAN ET AL.

Fertility in men with Down syndrome: a case report.

Fertil Stéril, 2006, 86 (6): 1765-1767.

45- B. FROMAGE, P. ANGLADE.

Avancée en âge du sujet atteint d'une trisomie 21

Encéphale, 2001, XXVII : 212-216.

46- M. M. GARRISON, H. JEFFRIES, D. CHRISTAKIS.

Risk of death for children with Down syndrome and sepsis.

J. Pediatr, 2005, 147: 748-752.

47- S. SAVASAN, J. W. TAUB.

Down syndrome and leukemia: what have we learned?

Pediatr Pathol Mol Med, 2000, 19: 269-281.

48- W. I. COHEN.

Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders, and Atlanto-Axial instability.

Am J Med Genet, 2006, 142 (C): 141-148.

49- F. ELHAMI ALI, M. A. AL-BUSTAN, W. A. AL-BUSAÏRI ET AL.

Cervical spine abnormalities associated with Down síndrome.

Int Orthop, 2006, 30: 284-289.

50- S. MILBERGER, B. LEROY, L. LACHANCE ET AL.

Osteoporosis and women with Down syndrome.

J.Intellect Dev. Disabil, 2002, 27 (4): 273-280.

51- C.T.FONSECA, A.D. AMARAL, M.G. RIBEIRO ET AL.

Insulin resistance in adolescents with Down syndrome: a cross sectional study.

BMC Endocr Disord, 2005, 5: 1-6.

52- B. TÜGSÏS AND DB BEKER.

Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome.

Acta Poediatr, 2001, 90: 1389-1393

53- V. MADAN, J. WILLIAMS., J.T. LEAR.

Dermatological manifestation of Down's syndrome

Clin Exp Dermatolo, 2006, 31: 623-629.

54- D. ROTTEN, H. DECROIX, J.M. LEVAILLANT.

Trisomie 21 : prise en charge, du diagnostic anténatal à l'adolescence.

Trisomie 21,EDK, Paris, 2005.

55- E. TOSCANO, VTRIVELLINI, G. ANDRIA.

Cholelitiasis in Down's syndrome.

Arch Dis Child, 2005, 85 : 242-243.

56- D. SATGE, A.J. SASCO, M.J.J. VEKEMANS ET AL.

Aspects of digestive tract tumors in Down syndrome: a literature review.

Dig, Dis, Sci, 2006, 51: 2053-2061.

57- R.M. NISIHARA, LORETE M.S. KOTZE, SHIRLEY R.K. UTIYAMA ET AL.

Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome.

J Pediatr, 2005, 81: 373-376.

58- P. BERTRAND, H. NAVARRO, S. CAUSSADE ET AL.

Airway anomalies in children with Down syndrome: Endoscopic Findings.

Pediatr Pulmonol, 2003, 36: 137-141.

59- NG DK, HUI HN, CKAN CH ET AL.

Obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome

Singapore Med J, 2006, 47 (9): 774-779.

60- C. TOLEDO, Y ALEMBIC, B. DOTT ET AL.

Anomalies du fonctionnement thyroïdien des enfants trisomiques 21.

Arch Pédiatr, 1997, 4 : 116-120.

61- M.S. BHATIA, KABA, S. SAPA.

Behavioral problems in children with Down syndrome.

Indian Pediatr, 2005, 42: 675-680.

62- G. MAHONEY, F. PERALES, B. WIGGERSET ET AL.

Responsive teaching: early intervention for children with Down syndrome and other disabilities.

Down Syndr Res Pract, 2006, 11 (1): 18-28.

63- S. N. VAN CLEVE, W. I. COHEN.

Part I: clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years.

J Pediatr Health Care, 2006, 20 (2): 47-54.

64- S. N. VAN CLEVE, S. CANNON ET WILLIAM I. COHEN.

Part II: clinical practice guidelines for adolescents and young adults with syndrome: 12 to 21 years.

J Pediatr Health Care, 2006, 20 (3): 198-205.

65- D. S. SMITH.

Health care management of adults with Down syndrome.

Am Fam Physician, 2001, 64 (6): 1031-1038.

66- K.M. GIRISHA, S. V. SHARDA, S. R. PHADKE.

Issues in counseling for Down syndrome.

Indian Pediatr, 2007, 44: 131-133.

67- M. V. RIPER, W. I. COHEN.

Caring for children with Down syndrome and their families.

J Pediatr Health Care, 2001, 15: 123-131.

68- S. GHAFFER, M. LEMBER, D. E. FIXLER ET AL.

Trisomy 21 and congenital heart disease : effect of timing of initial echocardiogram.

Clin Pediatr, 2005, 44: 39-42.

69- N. J. ROIZEN.

Down syndrome: progress in research.

MRDD Res Rev, 2001, 7: 38-44.

70- M.C. HAELEWYCK.

Comment favoriser l'expression des personnes porteuses de trisomie 21?

J.Réadapt.MED, 2003, 533 : 50-52.

71- R. THIEL, S.W.FOWKES.

Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced?

Med hypotheses, 2005, 64: 524-532.

72- N.J. LOBAUGH, V. KARASKOV, V. ROMBOUGH ET AL.

Piracetam therapy does not enchance cognitive functioning in children with Down syndrome.

Arch Pediatr Adolese Med, 2001, 155: 442-448.

73- N.J. ROIZEN.

Complementary and alternative therapies for Down syndrome.

MRDD Research Reviews, 2005, 11: 149-155.

74- M.V. RIPER.

Families of children with Down syndrome: responding to "A change in plans" with resilience.

J. Pediatr . Nurs, 2007, 22 (2): 116-128.

75- A.C DUMARET, A. DONNELLY, D.J. ROSSET.

Annonce de la trisomie 21 et accueil de l'enfant en maternité : les propositions faites aux parents.

J. Gyvecol Obstet. Biol- Reprod, 1996, 25 : 629-635.

76- N. LAKLIDAR, F.Z BENSALAH, I. MIKI ET AL.

Le trisomie 21: préparation à l'insertion.

J. Réadapt. MED. 2004, 24 (2) : 41-45.

77- Y. EBERHARD.

A better living and better ageing thanks to sport for persons with intellectual deficits.

Sci Sport, 2006, 21: 236-242.

78- www.genecards.org consulté le 4/06/2008.

79- www.atlasgeneticsoncelogy.or consulté le 6/06/2008.