

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Trisomie 21

*CHU de Lyon - Centre de Référence CLAD Sud-Est
« Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans
Déficience Intellectuelle de causes Rares »*

*CHU de Saint-Etienne - Centre de Compétence CLAD Sud-Est
« Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans
Déficience Intellectuelle de causes Rares »*

Filière AnDDI-Rares

Argumentaire du PNDS

Janvier 2020

Coordonnateurs : Pr SANLAVILLE Damien
Dr TOURAINE Renaud
Dr DE FRÉMINVILLE Bénédicte

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	3
PREAMBULE	6
ARGUMENTAIRE	7
1 Prise en charge, suivi médical et paramédical	7
1.1 Cardiologie	7
1.2 Neurologie	13
1.3 Troubles du comportement et psychiatriques	21
1.4 Psychologique	30
1.5 Gastro-entérologie	33
1.6 ORL	38
1.7 Santé orale et bucco-dentaire	40
1.8 Ophtalmologie	51
1.9 Endocrinologie et métabolisme	54
1.10 Gynécologie	61
1.11 Fertilité	74
1.12 Pneumologie / sommeil	76
1.13 Orthopédie	84
1.14 Dermatologie	96
1.15 Cancérologie : dépistage spécifique et suivi	99
1.16 Hématologie et immunologie	106
1.17 Urologie et néphrologie	107
1.18 Activités physiques et sportives	108
1.19 Anesthésie	113
1.20 Vieillesse	118
1.21 Kinésithérapie	121
1.22 Orthophonie	123
1.23 Psychomotricité	126
1.24 Ergothérapie	129
ANNEXE 1. Liste des participants	134
ANNEXE 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	136
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	142

LISTE DES ABREVIATIONS

AAPEP	Adolescent and Adult Psychoeducational Profile
ABC	Assessment Battery for Children
ADI	Distance atlantoaxiale
ADI-R	Autism Diagnostic Interview Revised
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Activité physique adaptée
APP	Amyloid precursor protein
APS	Activité physique
ATT	Aérateurs transtympaniques
AVC	Accidents vasculaires cérébraux
BADS	Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome
BAHA	Prothèse auditive à ancrage osseux
BEMS	Batterie d'Evaluation de la Morpho Syntaxe
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CAV	Communication auriculo-ventriculaire
CBCL	Child Behavior ckeck list
CCX	Cardiopathies complexes
CIA	Communication intra-auriculaire
CIV	Communication interventriculaire
CLAD	Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) labellisés pour les anomalies du développement et syndromes malformatifs
CMS	Children's Memory Scale
CO2	Dioxyde de carbone
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DI	Déficiência intellectuelle
DIU	Dispositif intra utérin
DLD	Dementia Questionnaire for People with Learning Disabilities
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
DPNI	Dépistage prénatal non invasif
DSDS	Echelle d'évaluation de la démence pour le syndrome de Down
DSMSE	Down syndrome Mental State Exam
DSM-V	Diagnostic and statistical manual of mental disorders -V
DSQIID	Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

ECG	Electrocardiogramme
ECLA16+	Évaluation de Compétences de Lecture chez l'Adulte de plus de 16 ans
EEG	Electroencéphalogramme
ELO	Evaluation du langage oral
ESAT	Etablissements et Services d'Aide par le Travail
EVIP	Échelle de vocabulaire en images Peabody
FALC	Facile à Lire et A Comprendre
FLACC	Face Legs Activity Cry Consolability
GAG	Glutamate acide décarboxylase
GREFEX	Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KIDDIE-SADS	Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
KITAP	Test of Attentional Performance for Children
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
MDPH	Maison Départementale Des Personnes Handicapées
MEM-III	Wechsler Memory Scale
MEOPA	Mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview
mm Hg	Millimètre de mercure
MTHFR	Méthylènetétrahydrofolate réductase
NAP	Niveau d'activité physique
NEPSY-II	Neuropsychological assessment-II
NFS	Numération de la formule sanguine
ODEDYS-II	Outil de Dépistage de la Dyslexie-II
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
OSM	Otite séromuqueuse
PCA	Persistence du Canal Artériel
PPC	Pression positive continue
PCO2	Pression artérielle de gaz carbonique
PEC	Prise en charge
PEP-III	Psychoeducational Profile-III
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPT	Phoneme Perception Test
PPT21 / PT21	Personne Porteuse de Trisomie 21 / Porteuse de Trisomie 21

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

QI	Quotient intellectuel
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SCQ	Social Communication Questionnaire
SE	Syndrome d'Eisenmenger
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SIB	Severe Impairment Battery
T21	Trisomie 21
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
T4F	Tétralogies de Fallot
TAP	Test of Attentional Performance
TDAH	Trouble déficit de l'attention/hyperactivité
Tea	Test of Everyday Attention
TeaCh	Test of Everyday Attention for Children
Tg	Thyroglobuline
THM	Traitement hormonal de la ménopause
TOGD	Transit oeso-gastro-duodéal
TPO	Anti-thyroperoxydase
TSA	Troubles du spectre autistique
TSH	Thyroid stimulating hormon
TSI	Test for Severe Impairment
VOSP	Visual Object and Space Perception
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale-IV
WISC-V	Wechsler Intelligence Scale for Children-V
WPPSI-IV	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-IV

PREAMBULE

Le PNDS sur la trisomie 21 a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

La trisomie 21 est responsable de nombreuses malformations et comorbidités et nécessite une prise en soin adaptée. Ainsi il a fallu un peu plus de 3 ans en mobilisant 32 rédacteurs et autant relecteurs pour finaliser ces recommandations.

L'argumentaire contient l'intégralité des textes des rédacteurs, incluant les références. Ces textes sont à la base du travail de rédaction des recommandations et ont permis d'alimenter les discussions entre les experts. Il existe des points discordants entre quelques argumentaires. Le texte du PNDS correspond au consensus acquis après discussion collégiale. A noter que certains argumentaires datent de 3 ans mais le PNDS a été validé en décembre 2019.

Tout au long du PNDS, les personnes porteuses de trisomie 21 seront identifiées sous l'abréviation **PPT21** (Personne(s) Porteuse(s) de Trisomie **21**) ou **PT21** (Porteuse(s) de Trisomie **21**).

ARGUMENTAIRE

1 Prise en charge, suivi médical et paramédical

1.1 Cardiologie

- **Prévalence des cardiopathies congénitales :**

A la naissance, et sur les 25 dernières années, la prévalence des cardiopathies congénitales (CC) chez les patients porteurs d'une trisomie 21 (PPT21), était de l'ordre de 54%. Conséquences d'un dépistage prénatal de plus en plus précis et de la possibilité d'interruption médicale de grossesse, les cardiopathies complexes à la naissance ont chuté de 40% avec une augmentation en parallèle des communications intra-auriculaires (CIA) ou communications interventriculaires (CIV) isolées (1).

- **Types de cardiopathies :**

Durant la grossesse, les cardiopathies les plus fréquemment observées dans la trisomie 21 sont les communications auriculo-ventriculaires (**CAV**) (40%-50%), les **CIV** (22%) et les **CIA** (16%)(1). A la naissance, le taux de CAV tend à se rapprocher du taux de CIV. On peut également observer des tétralologies de Fallot (T4F) (10-15%) ou exceptionnellement des transpositions des gros vaisseaux (TGV) (2) contrairement à une idée anciennement répandue d'absence de TGV dans la trisomie 21.

Les CAV observés dans la trisomie 21 sont plus souvent des anomalies cardiaques isolées ne s'intégrant pas dans une cardiopathie complexe. En comparaison, les CAVs en population générale s'associent plus fréquemment à des lésions obstructives de la voie gauche, une sténose sous aortique ou une coarctation de l'aorte (3-5).

Les CIV sont plus souvent des CIV d'admission. Les CIV musculaires sont rares (4).

- **Variations ethniques et de genre :**

Peu de variations ethniques sont rapportées dans les études récentes. Des études plus anciennes décrivent le CAV comme étant la CC la plus fréquente chez les PPT21 dans la population caucasienne (6), tandis qu'il s'agirait de la CIV dans les populations asiatiques (7).

En revanche, il existe une différence significative selon le sexe. En effet, s'il a été montré que la prévalence de la trisomie 21 est plus importante chez les garçons que chez les filles à la naissance et dans la population pédiatrique, ce sont ces dernières qui ont le plus de risque d'être porteuse d'une CC. En comparaison avec les garçons présentant une trisomie 21, les filles porteuses d'une trisomie 21 ont un risque multiplié par 1,5 d'être porteuse d'une CC, toute CCs confondues, et un risque multiplié par 1,37 d'être porteuse d'un CAV. Cette plus grande prévalence des cardiopathies chez les filles reste inexplicée. Elle est certainement à

l'origine d'une mortalité féminine foetale et pédiatrique plus importante et explique la prévalence plus importante des garçons porteurs d'une trisomie 21 à la naissance et en population pédiatrique (8).

▪ **Facteurs de risque :**

Le tabagisme maternel et l'obésité sont des facteurs de risque de développement d'une CC chez les foetus PT21, avec 16 à 34% de CC supplémentaires (9). En revanche, le diabète et l'HTA ne sont pas liés à une augmentation des CC. La méthylation du promoteur de MTHFR maternel serait également un facteur de risque de CC chez les patients porteurs d'une trisomie 21 (10).

▪ **Espérance de vie et mortalité :**

L'espérance de vie des PPT21 est passée de 9 ans dans les années 1960 en France à près de 60 ans aujourd'hui. Cette amélioration importante est grandement due à la prise en charge chirurgicale précoce des CC et des malformations digestives, qui demeurent la principale cause de mortalité de ces patients dans les 5 premières années de vie. Alors que la mortalité à 5 ans était de 40% en 1985 en cas de CC, ce taux a chuté à 12% en 1997 (11). Les complications cardiaques et pulmonaires restent tout de même responsables de 75% de la mortalité des PPT21(12).

▪ **Pronostic chirurgical :**

Les CC chez les PPT21 sont globalement de meilleur pronostic que dans la population générale avec une mortalité significativement moindre, sauf en cas de ventricule unique où la mortalité est plus élevée chez les PPT21(13).

Les CAV sont de meilleur pronostic, car moins impliqués dans des cardiopathies complexes et moins associés à des dysplasies valvulaires avec risque de reflux ou sténose post-opératoire (14), en comparaison des CAV de la population générale. La chirurgie des CAV chez les patients PT21 nécessite moins souvent de réintervention (9).

En revanche, les PPT21 dont la cure chirurgicale de leur CC a entraîné la mise en place d'un shunt aorto-pulmonaire ou d'un Glenn bidirectionnel (dérivation cavo-pulmonaire), ont une plus grande mortalité car ils présentent plus souvent des anomalies des vaisseaux pulmonaires et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (15,16).

Les PPT21 sont également plus résistants aux accidents d'ischémie/reperfusion après un arrêt cardiaque de dérivation, de par un niveau d'antioxydants plus élevé, et ont donc un meilleur pronostic en cas de chirurgie cardiaque lourde (17).

▪ **Complications et comorbidités prénatales et pédiatriques :**

En période fœtale , il ne semble pas exister de lien entre le développement d'une CC et la survenue d'un retard de croissance (18).

Les complications chirurgicales sont les mêmes que la population générale, avec un taux moindre par meilleure tolérance à l'ischémie et moins de cardiopathies complexes (cf. supra).

Une complication majeure reste néanmoins l'apparition d'une HTAP qu'il faudra prendre en charge spécifiquement et prévenir (cf. infra).

La CC chez les patients PT21 participe également au retard de développement, avec surtout une atteinte sur le développement psychomoteur précoce et les acquisitions préscolaires. En revanche il n'est pas observé de différence en âge scolaire entre les PPT21 sans CC et ceux porteurs d'une trisomie 21 nés avec une CC opérée avant l'âge d'1 an (9).

▪ **Diagnostic prénatal et postnatal des cardiopathies :**

En période prénatale :

Le dépistage précoce des cardiopathies pour les fœtus porteurs d'une trisomie 21, par un échographiste référent de centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal et par un cardiopédiatre, est recommandé afin d'informer au mieux le couple sur les possibilités chirurgicales, prévoir le lieu d'accouchement et l'accueil pédiatrique de l'enfant dans une maternité disposant d'une réanimation néonatale. Ces échographies sont idéalement organisées entre 18 et 24 SA afin de voir au mieux l'architecture cardiaque. Ces examens ne dispensent absolument pas de la réalisation d'une échographie cardiaque à la naissance.

En période postnatale :

L'examen de choix pour le diagnostic initial néonatal reste l'échographie cardiaque. Il est recommandé la réalisation systématique d'une échographie cardiaque par un cardiopédiatre chez le nouveau-né. Indépendamment du fait qu'il ait été ou non mis en évidence de cardiopathie en période prénatale et même en l'absence de cyanose, essoufflement lors de l'allaitement, hépatomégalie, souffle cardiaque, ou autre signe évocateur à l'examen clinique. La présence d'un de ces signes ou le recours à une ventilation artificielle ou une oxygénothérapie sont des éléments rendant d'autant plus urgente la réalisation de cet examen.

En cas de difficulté à obtenir cet examen, il a été montré que l'association d'un examen clinique avec un ECG et une radiographie de thorax avant l'âge de 6 mois, ne passe pas à côté des CC majeures (19).

▪ **Prise en charge :**

La prise en charge doit être pluridisciplinaire, se faire en milieu spécialisé avec des chirurgiens pédiatriques et cardiopédiatres habitués aux particularités des patients porteurs d'une trisomie 21.

Le traitement curatif, chirurgical, avant l'âge de 6 mois quand il est possible, est grandement recommandé pour éviter l'apparition d'une HTAP.

▪ **Prise en charge de l'HTAP**

L'HTAP est une complication redoutable et fréquente chez les PPT21, qui grève grandement le pronostic et l'espérance de vie.

Les PPT21 avec CC sont à risque important d'HTAP, même après correction chirurgicale (12). La présence d'un défaut septal, responsable d'un shunt, provoque l'augmentation des pressions pulmonaires et l'HTAP. A la naissance, l'incidence de l'HTAP chez les PPT21 est de 5,2% alors qu'elle n'est que de 0,1% en population générale (20).

L'HTAP est également intriquée avec d'autres comorbidités de la trisomie 21 : hypoxie chronique, syndrome d'apnée du sommeil, infections à répétition, faible poids de naissance (21).

A l'extrême, l'HTAP peut provoquer un syndrome d'Eisenmenger (SE) (HTAP chronique avec inversion des flux artério-veineux et communication intracardiaque). Le SE se traduit par un essoufflement à l'effort, une (fatigue), une cyanose avec vertiges et syncope, mais également des douleurs thoraciques, palpitations et arythmie, voire une insuffisance cardiaque droite. Le risque est l'apparition d'une endocardite, une mort subite, une IC, ainsi qu'une polyglobulie (22).

Le traitement précoce de l'HTAP est donc essentiel et passe par une prise en charge chirurgicale précoce des cardiopathies. Malgré les efforts, la mortalité reste élevée et 1/3 des patients porteurs d'un SE sont des patients ayant une trisomie 21 (22).

Ainsi il a été montré qu'une réparation de CAV avant l'âge de 6 mois (vers 3 à 4 mois si possible) augmente par 10 l'espérance de vie et réduit fortement l'apparition d'un SE (23). Si la prise en charge avant 6 mois n'est pas possible, il faut envisager un cerclage de l'artère pulmonaire avant correction chirurgicale de la CC (9).

La présence d'une HTAP expose également à un risque de réopération au long terme.

La prise en charge des patients porteurs d'une trisomie 21 présentant une CC doit se faire en centre expert dans la prise en charge de l'HTAP.

▪ **Transplantation**

En cas d'évolution vers une insuffisance cardiaque terminale, la transplantation cardiaque peut être discutée. Historiquement, la trisomie 21 était une contre-indication à la transplantation cardiaque jusque dans les années 1990. La transplantation cardiaque reste un sujet de débat. A l'heure actuelle 5 cas ont été rapportés dans la littérature avec 4 survies à 16 ans, dont une patiente autonome à l'âge de 34 ans (14).

▪ **Surveillance**

La surveillance post-opératoire et au long terme des patients ayant présenté une cardiopathie congénitale est la même qu'en population générale et est déterminée par le cardiopédiatre selon le type de cardiopathie, la correction chirurgicale réalisée et sa tolérance. La surveillance de l'HTAP dans les premiers mois et premières années de vie est particulièrement importante.

Chez le nourrisson et l'enfant ayant présenté une CC, chaque examen clinique doit rechercher des signes d'insuffisance cardiaque (tachypnée, insuffisance cardiaque, hépatosplénomégalie, difficulté d'alimentation, mauvaise prise de poids, etc.) et faire évoquer une défaillance cardiaque avec nécessité d'un avis cardiopédiatrique rapide.

Chez les PPT21 non porteurs d'une CC, il existe une plus grande incidence dans l'enfance et à l'âge adulte d'apparition d'une dysfonction ventriculaire. Ces patients sont également sujets à l'apparition d'une HTAP. Il est donc préconisé la réalisation d'une échographie cardiaque systématique pour ces enfants entre 6 et 13 ans (24).

▪ **Évolution à l'âge adulte**

A l'âge adulte peuvent survenir du fait de l'hyperlaxité des insuffisances valvulaires, mitrale et aortique même chez des sujets sans cardiopathie (25-31); on conseille donc une surveillance échographique tous les 4 ans.

A partir de la puberté peut paraître une hypotension orthostatique (32, 33) probablement plurifactorielle : dysautonomie (34-36), hyperlaxité (37), relative déshydratation chronique résultant de faibles apports hydriques.

A l'âge adulte, s'il est décrit que les patients PT21 sont protégés contre l'athérosclérose (moins de tabac et d'HTA), l'infarctus du myocarde et l'HTA, ils sont plus précocement et plus souvent exposés à l'hypothyroïdie avec un risque augmenté de cardiopathie et d'arrêt cardiaque (12).

En cas de chirurgie cardiaque dans l'enfance, 25% des adultes développeront une arythmie et 7% seront appareillés (pacemaker) (38).

En cas de symptômes évocateurs (palpitations, dysfonction cardiaque) il est recommandé la réalisation d'un ECG et d'une échographie cardiaque.

Les patients porteurs d'une trisomie 21 sont également prédisposés aux AVC hémorragique sur vasculopathie cérébrale par angiopathie amyloïde. L'usage des anticoagulants, suscité par un risque thrombotique plus élevé qu'en population générale, doit donc être d'autant plus prudent (38). Ils sont aussi prédisposés aux AVC ischémiques (39).

Il existe aussi un risque d'AVC thrombo embolique sur cardiopathie.

Les observations d'une consultation parisienne indiquent que les varices des membres inférieurs sont très fréquentes, dès l'âge de 18 ans et concerner préférentiellement les hommes.

Le suivi des patients ayant présenté une CC doit être défini individuellement avec le cardiopédiatre selon l'histoire cardiologique.

- Plus grande fréquence de la maladie de Moya-Moya, maladie des artères cérébrales, qui expose aux AVC (cf chapitre neurologie)

- **Hypothèses physiopathologiques génétiques**

Sur le plan génétique, la région critique de la trisomie 21 s'étend des régions 21q22.12 à 21q22.2. Dans cette région, les gènes semblent particulièrement liés au développement de la CC sont :

- *DSCAM* (molécule d'adhésion cellulaire participant au développement du système nerveux),
- *BACE2* (glycoprotéine de membrane clivant le précurseur amyloïde impliqué dans la maladie d'Alzheimer),
- et *PLAC4* (ARN non codant) (40).

En plus de *DSCAM* d'autres gènes comme *COL6A1*, *COL6A2* (collagène VI présent dans le tissu musculaire squelettique, impliqué dans les myopathies d'Ulrich et de Bethlehem) et *DSCR1* (régulateur de la calcineurine, impliquée dans le développement cérébral) seraient liés au CAV (41–43).

Sur d'autres chromosomes, les polymorphismes des gènes suivants participent à l'apparition de la CC :

- *CRELD1* (famille des facteurs de croissance épidermoïdes),
- *FBLN2* (fibuline 2, protéine de la matrice extracellulaire impliquée dans le développement cardiaque),

- *FRZB* (protéine impliquée dans le développement osseux),
- *GATA5* (facteur de transcription impliqué responsable de cardiopathies congénitales) (29).
- *CYBB* (phagosome),
- et *ADI1* (voie de recyclage méthionine) ont également été impliqués dans l'apparition d'une CC chez les patients porteurs d'une trisomie 21 (44).

1.2 Neurologie

Développement psychomoteur

Le développement psychomoteur est très variable d'un patient à l'autre et ceci reste en partie inexpliqué et fait partie des questions prioritaires de recherche dans la trisomie 21.

En effet, la surexpression attendue des gènes portés par le chromosome 21 est modulée par le reste du génome, les mécanismes épigénétiques impliquant la méthylation de l'ADN et les modifications post traductionnelles des histones. Par ailleurs, tout l'environnement au sens large du terme que ce soit la famille, la stimulation cognitive, la présence de pathologies associées influencent le développement psychomoteur des patients (1).

Le langage :

- Alors que le babillage est normal chez le nourrisson, un retard de langage expressif est le plus souvent présent chez l'enfant avec difficultés phonologiques et syntaxiques avec particulièrement atteinte de l'articulation, de l'imitation vocale, de la syntaxe.
- La phase pré linguistique du langage présente entre 12 et 18 mois chez les nourrissons et qui consiste à une communication par gestes, expressions faciales et vocalisations, est présente chez les enfants PT21 mais peut durer plusieurs années selon la gravité de l'atteinte langagière. L'utilisation de gestes signifiants (français signé) par les enfants, leurs parents et les intervenants est associée à un meilleur développement du langage chez les enfants PT21 (2)
- Les premiers mots apparaissent en moyenne vers 3 ans et les phrases vers 5 ans (3).
- Cependant une grande variabilité du niveau de langage existe. Malgré le retard, le langage continue à progresser par plateaux jusqu'à l'âge adulte (4). Cette atteinte du langage est supérieure à celle attendue pour le niveau intellectuel et de nombreux enfants présentent un trouble spécifique du langage oral à prédominance expressive (trouble de production phonologique ou phonologico-syntaxique). D'autres facteurs peuvent contribuer au trouble du langage et de la parole : l'atteinte de la mémoire verbale à court terme ainsi que de la mémoire de travail mais aussi de la présence d'une hypotonie musculaire orofaciale, de la protrusion linguale, du trouble de l'articulé dentaire, de la présence d'une hypoacousie très fréquente (due aux otites séreuses) chez ces patients.

Ainsi une prise en charge précoce en orthophonie est souhaitable, ainsi que des évaluations auditives approfondies, précoces et répétées.

A quel âge doit-on commencer la rééducation en orthophonie ?

Dans le cadre d'une intervention psycho-éducative, l'orthophoniste, en partenariat avec le psychomotricien, et d'autres professionnels, peut dès les premières semaines, accompagner les parents dans une communication multisensorielle avec leur bébé, favorisant en particulier l'interaction visuelle et associant des gestes à la parole.

Après 12 mois : mise en route de l'orthophonie souhaitable. Plusieurs méthodes de rééducation sont possibles, utilisant des outils de communication alternative et augmentée (CAA), tels que les gestes du français signé, des photographies, images, etc...

Tout au long de la vie, une prise en charge séquentielle est souhaitable et bénéfique pour maintenir les acquis et favoriser la communication.

Quelle est la place de la thérapie fonctionnelle précoce par plaque palatine ?

L'hypotonie musculaire de la région orofaciale avec protrusion linguale, accompagnée d'un déficit du tonus musculaire orbiculaire confère un aspect caractéristique avec une bouche restant ouverte et l'étage inférieur de la face ne se développant pas normalement. On retrouve également une lenteur de réactivité avec difficulté à localiser les stimuli ou exprimer la douleur. Ces constatations ont amené certains auteurs à proposer une thérapie fonctionnelle basée sur la stimulation de la cavité buccale dès l'âge de trois mois et ce en vue de favoriser l'apprentissage du langage, favoriser la mastication et diminuer le risque de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (5). Elle est complétée par une activation de points neuro-moteurs cutanés et des massages endo-buccaux. Une étude prospective entre 1992 et 2001 portant sur 68 enfants PT21 a retrouvé une amélioration des paramètres suivants : protrusion linguale spontanée, position bouche ouverte, hypotonie labiale et sialorrhée (5). D'une manière générale, la plus récente revue française faite par le Pr Sixou rapporte que les sept études recensées dans la littérature montrent une amélioration des fonctions motrices et des capacités de communication (6). Elle pourra être envisagée en cas de palais ogival important.

Le développement moteur :

La présence d'une hypotonie est retrouvée très souvent dès la naissance. La cause de celle-ci n'est pas encore élucidée de même que sa contribution dans le retard moteur. La séquence de développement est identique à celle attendue mais elle est retardée avec des écarts d'acquisition très importants selon les enfants (7). En moyenne, il faut multiplier par deux l'âge de survenue des étapes du développement moteur et voici quelques repères (8) : Tenue assise acquise vers l'âge de 12 mois et marche autonome vers l'âge de 25 mois.

Les facteurs associés à ce retard de développement postural, et en motricité fine et coordination sont à la fois :

Propres à la trisomie 21 : diminution de la force musculaire, de l'endurance musculaire, de l'équilibre, de la coordination œil –main, du contrôle moteur visuel, latéralité, et du temps de réaction (9-10) et hyperlaxité ligamentaire.

Communs à d'autres patients porteurs ou non de déficience intellectuelle : les habilités motrices et les fonctions exécutives sont interreliées. En effet, la planification et la mise en place de mouvements coordonnés sont dépendants de l'interaction entre le cortex préfrontal (fonctions exécutives) et le cervelet (impliqué dans l'apprentissage moteur et cognitif), tous deux moins performants chez les patients PT21 (11-12).

Dès le diagnostic posé, une intervention précoce est recommandée. Selon une analyse détaillée de la littérature médicale (cf. expertise INSERM déficience intellectuelle) un programme d'intervention contribue à améliorer la trajectoire développementale d'un enfant avec déficience intellectuelle s'il répond à cinq critères : début précoce, basé sur les compétences de l'enfant, en partenariat avec les parents, pluridisciplinaire et sans rupture de prise en charge.

Aucune technique n'a pu démontrer à ce jour une meilleure efficacité.

Et le sport ?

Il est à conseiller dès le plus jeune âge car toutes les études montrent que l'exercice neuromusculaire améliore la force musculaire, l'endurance l'équilibre et les habilités motrices en général (13-15). Bien entendu, ceci sera à adapter à chacun en tenant compte d'une éventuelle cardiopathie et après avoir éliminé une subluxation atlantoaxiale qui est plus fréquente (6.8 à 27%) chez les PPT21 (16). Pour la dépister, on recherche des signes de compression médullaire par un interrogatoire à la recherche d'un torticolis, d'un trouble de la marche, de douleurs radiculaires, de crampes des membres inférieurs, de troubles sphinctériens et par un examen neurologique retrouvant une ataxie et/ou des réflexes ostéotendineux vifs et diffusés, d'un babinski, d'un clonus inépuisable et de troubles sphinctériens (16). Devant ces symptômes, une IRM médullaire doit être réalisée. Ainsi une revue récente de la littérature conseille un examen neurologique régulier plutôt qu'une radiographie cervicale dynamique de dépistage pas suffisamment fiable et irradiant les patients inutilement (16).

Le Profil Neurocognitif

Le développement neurocognitif est très variable d'un individu à l'autre allant d'une déficience intellectuelle légère (QI 55-69) à sévère (QI <35).

En moyenne, la déficience est modérée avec un quotient intellectuel (QI) de 50 (2) et a tendance à diminuer avec l'âge allant en moyenne (de 45 à 71) chez les enfants âgés de 6.5 à 8 ans puis diminuant à l'adolescence (28-47) en raison du développement cognitif plus lent (3).

Bien que les patients aient un niveau variable d'atteinte cognitive, on peut identifier un profil neuropsychologique relativement spécifique aux patients PT21 (2): celui-ci résulte probablement des caractéristiques spécifiques des anomalies de développement cérébral retrouvées dans la trisomie 21.

En effet, les analyses post mortem révèlent que le cerveau est plus petit, particulièrement les lobes frontaux, temporaux (incluant l'uncus, amygdale, gyri de l'hippocampe et para hippocampal) et le cervelet contrastant avec des zones sous corticales préservées (noyaux lenticulaires et lobes pariétaux et occipitaux). L'atteinte du langage peut être expliquée au moins en partie par l'atteinte des structures fronto-cérébelleuses impliquées dans l'articulation et la mémoire verbale de travail. L'atteinte de la mémoire à long terme peut être reliée à l'atteinte temporale et tout particulièrement la dysfonction hippocampale (25). Une évaluation cognitive et adaptative, des forces et des faiblesses des patients PT21 permet de mettre en place un apprentissage approprié et une rééducation adaptée tout au long de la vie. Il est donc nécessaire de réaliser régulièrement, au minimum aux moments de transition et d'orientation (5-7 ans ; 11 – 12 ans ; fin adolescence), une évaluation multidimensionnelle des compétences cognitives, adaptatives, linguistiques, socio-émotionnelles, etc...

Le profil neurocognitif retrouve :

▪ **Des faiblesses :**

- Langage expressif
- Mémoire verbale à court terme
- Mémoire épisodique et explicite à long terme
- Fonctions exécutives (planification, résolution de problème, inhibition, mémoire de travail, flexibilité)

▪ **Des forces relatives :**

- Taches spatiales
- Mémoire à long terme implicite

Le langage :

L'atteinte du développement du langage est importante chez les enfants PT21 comparativement à leurs pairs de même âge mental (21) ou les patients porteurs de déficience intellectuelle d'autres origines avec le même âge mental. On peut parler de trouble spécifique du langage oral associé (DSM5). Les enfants PT21 ont un plus grand développement des gestes communicatifs. Ainsi la mise en place de l'orthophonie précocement permet aux enfants et à leurs parents de communiquer déjà par les gestes avant que le langage expressif débute. La production linguistique est particulièrement atteinte comparativement à la compréhension qui est au niveau du profil cognitif et ceci dès l'âge de 18 mois. Ensuite alors que la compréhension progresse parallèlement à la cognition, les habilités linguistiques progressent moins vite surtout dans le domaine de la production. La morphosyntaxe est également touchée (22). Avec l'âge, la différence entre les habilités lexicales et morphosyntaxiques diminue et un tableau des difficultés linguistiques émerge.

Les habilités cognitives et linguistiques rencontrées au plus jeune âge ne sont pas prédictives des habilités rencontrées chez les adolescents (23).

Habiletés visuo spatiales :

Les habiletés spatiales sont préservées comparativement aux habilités verbales ceci a été montré dans une étude faite par Vicari en 2005 : lorsque la tâche impliquait le traitement de données spatiales, les PPT21 ont la même performance que les enfants de même âge mental (24).

Mémoire :

A court terme :

Les patients PT21 ont une faible mémoire verbale à court terme alors qu'elle est relativement préservée en visuo-spatiale (24). La mémoire visuo-spatiale est atteinte surtout par une mauvaise analyse visuo-perceptuelle plutôt qu'un déficit de mémorisation.

A long terme :

La mémoire explicite qui concerne le rappel, la reconnaissance d'expérience ou d'information est déficitaire contrairement à la mémoire implicite qui est relativement bien conservée

Fonctions exécutives :

L'atteinte du cortex préfrontal contribue à l'atteinte des fonctions exécutives comme l'attention auditive soutenue, l'attention sélective visuelle, la mémoire de travail avec une atteinte plus spécifique chez les patients PT21 dans la flexibilité, la mémoire et l'inhibition de la sphère verbale (17-20).

Pathologies neurodéveloppementales associées

En plus de leur déficience intellectuelle, d'autres pathologies neuro-développementales peuvent survenir chez les enfants PT21 et tout particulièrement les troubles du spectre autistique (TSA) et le déficit d'attention avec hyperactivité (TDAH).

Troubles du spectre autistique (TSA) :

Ils ont été longtemps sous évalués en raison de la difficulté du diagnostic d'autant que la déficience intellectuelle est sévère. Pourtant, il est très important de reconnaître les enfants PT21 avec TSA car la prise en charge adaptée et précoce est essentielle pour améliorer leur communication, rééducation et insertion future. Le diagnostic de TSA chez les patients PT21 est délicat et nécessite une approche multidisciplinaire car il faut prendre en compte l'impact de la déficience intellectuelle sur la communication en général. Il faut tout d'abord réaliser un examen clinique complet et la recherche de comorbidités fréquentes (mauvaise audition, mauvaise vision, syndrome d'apnées obstructives du sommeil surtout). Ensuite le

questionnaire des parents à travers les questionnaires disponibles : SCQ (Social Communication Questionnaire), CARS (échelle de l'évaluation de l'autisme) et ADI-R (Autism Diagnostic Interview- Revised) permet de recueillir les difficultés présentées par les enfants. Une évaluation cognitive et du fonctionnement adaptatif est très importante ainsi que l'observation directe des symptômes du TSA (Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS) si cela est disponible dans le centre. L'ADOS-2 a été validé chez les enfants PT21 (33). Plusieurs études ont montré un taux augmenté de troubles du spectre autistique chez les patients PT21 par rapport à la population normale allant de 5 à 39% (26-28). Dans une récente méta-analyse, la prévalence est estimée à 16% (31). Bien que les symptômes de troubles du spectre autistique aient plus de risque d'être retrouvés chez les patients avec déficience intellectuelle sévère, les personnes PT21 de tout niveau intellectuel ont un risque plus élevé de TSA. Une étude récente a comparé les profils de patients PT21 ayant les critères de TSA au questionnaire SCQ (questionnaire de communication sociale) avec des patients TSA non PT21. Elle montre que les PPT21 avec un TSA ont les mêmes profils de troubles de la communication et de comportements stéréotypés que les patients TSA non PT21 mais avec moins de difficultés de relations sociales (contact visuel, sourire, plaisir partagé, ouverture sociale et réponse aux autres enfants mieux conservés) (29). D'autres études ont également étudié le profil cognitif et comportemental des PPT21 avec ou sans TSA et ont montré qu'en cas de TSA, il y a plus de troubles de comportement (26), plus de comportements stéréotypés et répétitifs (28), des capacités sociales, langagières et adaptatives moins bonnes (32) et une plus grande fréquence de régression (32). En cas de régression, celle-ci survient plus tardivement, vers 4 à 5 ans, qu'en cas de TSA <<idiopathique>> (avant 2 ans). Une revue récente étudiant les causes génétiques du TSA par séquençage de l'exome chez 10 personnes PT21 avec ou sans TSA, retrouve des variants génétiques différents mais une étude sur un nombre plus grand de patients est nécessaire (38).

TDAH :

C'est un trouble du neurodéveloppement (TND) à reconnaître car il était souvent considéré auparavant comme partie intégrante de la déficience intellectuelle (41). C'est un challenge diagnostique et la recherche de déficits sensoriels, de problème thyroïdien ou du syndrome d'apnées du sommeil est essentiel avant de poser un diagnostic selon les critères du DSM-V. La prévalence du TDAH est élevée et retrouvée entre 34-43,9% des enfants testés (36-37) en utilisant les critères du DSM-IV. Il n'y a pas de corrélation significative entre les symptômes du TDAH et le niveau de déficience intellectuelle mais une étude récente (41) retrouve une association significative avec les problèmes visuels (surtout troubles de la réfraction). La présence de ces troubles visuels chez les enfants porteurs de déficience intellectuelle peut diminuer leur attention visuelle et les impacter davantage. L'association à un trouble du spectre autistique est fréquente et est retrouvée dans 64% dans une étude suédoise (41). La prise en charge par médiation cognitive, adaptation de la scolarité et traitement éventuel

par méthylphénidate est très importante pour les enfants autant pour leur insertion scolaire que sociale.

Les Pathologies Neurologiques et psychiatriques associées

Les pathologies neurologiques ont une fréquence variable et incluent l'épilepsie, les régressions cognitives et l'apparition d'une démence précoce ressemblant à la maladie d'Alzheimer.

Elles sont très importantes à reconnaître et à comprendre pour identifier les facteurs susceptibles d'améliorer la vie des patients et sont dues à des facteurs génétiques, épigénétiques, facteurs environnementaux, qu'il faut rechercher activement.

Troubles neuropsychiatriques

Les enfants PT21 présentent des pathologies psychiatriques dans environ 1/3 des cas (28.3%) (32). Les symptômes sont plutôt des troubles du comportement dits externalisés incluant l'hyperactivité, l'impulsivité, l'inattention, les colères, l'agitation, l'entêtement, l'argumentation, l'opposition, les mouvements répétitifs, la dysrégulation sensorielle et les problèmes de langage bien que les enfants PT21 sont plus souvent connus comme étant faciles, avec un bon caractère, sympathiques et affectueux (33). Les symptômes deviennent davantage intériorisés à l'adolescence à type de retrait, timidité, absence de confiance, dépression. Une étude longitudinale a retrouvé une incidence de 5.2% de troubles dépressifs chez les adolescents et adultes à partir de l'âge de 16 ans (34). Les troubles anxieux et obsessionnels compulsifs peuvent également être présents. Les troubles psychotiques de type schizophrénie ou trouble bipolaire sont moins fréquents chez les adultes PT21 que les personnes adultes avec ou sans déficience intellectuelle (35).

Régression:

Depuis 2011, on retrouve dans la littérature des articles rapportant une régression rapide (moins de 6 mois) survenant chez des adolescents et des jeunes adultes PT21 avec perte des acquisitions et de l'autonomie. Les causes de cette régression ne sont pas élucidées et le pronostic est sévère puisque seulement 50% des patients vont récupérer partiellement ou totalement. Les comorbidités habituelles doivent être éliminées (syndrome d'apnées obstructives du sommeil, hypothyroïdie, carences vitaminiques, épilepsie, accident vasculaire cérébral, dépression, etc.) (42), ainsi que des agressions ou abus dont ces jeunes auraient pu être victimes. Une évaluation pluridisciplinaire est nécessaire impliquant somaticien, psychiatre et psychologue. Une étude prospective à venir devrait permettre d'identifier les mécanismes physiopathologiques en cause et d'identifier un traitement efficace.

Epilepsie :

La prévalence de l'épilepsie chez les PPT21 est augmentée et estimée entre 5 et 13 % (43). Le syndrome de West constitue le syndrome épileptique le plus fréquent et représente 6 à

32% de tous les types de crises chez les enfants présentant une trisomie 21 (44). Le syndrome de Lennox Gastaut survient plus tardivement avec plutôt des crises réflexes. D'autres crises focales ou généralisées sont rapportées sans particularité spécifique. Par ailleurs, on note un taux augmenté d'anomalies épileptiques à l'EEG sans forcément de crise d'épilepsie associée. Cette susceptibilité augmentée à l'épilepsie est attribuable d'une part à une architecture cérébrale modifiée, le rôle possible de gènes tripliqués présents sur le chromosome 21 (KCNJ6-GIRK2) modifiant la balance GABAnergique, les complications secondaires aux comorbidités comme les cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux etc. (46-47).

Syndrome de West :

Il faut en parler aux parents dès la première consultation en leur mimant ou mieux en leur montrant une vidéo afin qu'il puisse reconnaître rapidement les spasmes infantiles qui pourraient survenir chez leur enfant. Ceux-ci n'ont pas de caractéristique particulière et se manifestent avec des salves de mouvements en flexion ou en extension survenant surtout au réveil et chez les nourrissons. L'EEG retrouve le plus souvent une hypsarythmie typique et un traitement précoce (vigabatrin et/ou corticothérapie) améliore la réponse au traitement antiépileptique, le quotient de développement et diminue le risque de trouble du spectre autistique (45). Le syndrome de West a un meilleur pronostic chez les enfants balance GABA énergétique. Une des hypothèses actuelle implique le rôle possible de gènes tripliqués présents sur le chromosome 21 (KCNJ6-GIRK2) modifiant la balance GABAergique (46-47).

Accidents vasculaires cérébraux :

Il y a peu de données dans la littérature concernant la fréquence des accidents vasculaires cérébraux. Une étude en 2017 rétrospective de 13 cas de patients adultes PT21 rapporte une cause cardio-embolique dans un tiers des cas (cardiopathie congénitale) mais aussi indéterminée dans un tiers des cas (48). Chez les enfants PT21, les causes d'accidents vasculaires cérébraux rapportées sont de nature embolique dans le cadre d'une cardiopathie congénitale ou dans le syndrome de Moya-Moya qui est plus fréquent chez les patients PT21. Une étude récente réalisée au Minnesota estime la prévalence du syndrome de Moya-Moya plus fréquente chez les PPT21 dont le mode de présentation est plus souvent un accident ischémique qu'une hémorragie cérébrale avec un pronostic en général moins sévère (49). Les hypothèses permettant d'expliquer cette augmentation de prévalence concerne les gènes impliqués dans la physiologie artérielle présents sur le chromosome 21 (cystathionine B-synthetase, interféron gamma, superoxyde dismutase) dont la surexpression pourrait expliquer la dysplasie vasculaire. Par ailleurs la chaîne alpha du collagène de type VI est également présente sur le chromosome 21 et son expression anormale pourrait augmenter le risque de maladie cérébrovasculaire ; enfin la trisomie 21 est associée à une plus grande prévalence de maladie auto-immune et le syndrome de Moya-Moya a été associé à la présence d'anticorps antiphospholipides (49).

1.3 Troubles du comportement et psychiatriques

Caractéristiques neurodéveloppementales : principaux aspects

▪ La déficience intellectuelle (DI) dans la trisomie 21

La DI est variable : de légère ($50 < QI < 75$) à modérée ($QI < 50$). Un développement typique est possible : il s'agit en général de formes mosaïques. Des formes de déficience intellectuelle sévère sont souvent associées aux troubles du spectre autistique.

Les troubles cognitifs prédominants dans la trisomie 21 concernent la mémoire verbale à court terme et à long terme ainsi que les fonctions attentionnelles. Les capacités d'apprentissage et la mémoire implicite constituent plutôt des points forts. Les données concernant le domaine visuo-spatial sont variables d'une étude à l'autre.

Le retard de langage doit être pris en compte dans l'évaluation du phénotype comportemental. Il est en général global avec des atypicités dans le développement de la communication. La communication expressive est plus sévèrement atteinte que la communication réceptive et il faut veiller à prendre en charge rapidement cette particularité car elle est à l'origine des troubles du comportement. Les capacités d'interaction sociale du jeune enfant sont initialement limitées mais peuvent se développer positivement. La présence de troubles psychiques associés est difficilement observables/quantifiables avant l'âge de trois ans. Il est important de ne pas précipiter un diagnostic psychiatrique dans le cadre de la trisomie 21 en tenant compte du fait que certaines acquisitions sont retardées. Il faut donc stimuler le jeune enfant le plus tôt possible et la prise en charge en halte garderie et/ou en crèche est une expérience très positive pour une sociabilisation précoce.

▪ La personnalité de l'enfant/adulte porteur d'une trisomie 21 :

La personnalité dans la trisomie 21 est marquée par la recherche d'affection et la passivité. Cette observation est corroborée par les parents qui décrivent leurs enfants dans la plupart des cas comme « affectueux », « agréables » et « allant facilement vers les autres », « drôles » et « généreux ». Les aspects de personnalité plus négatifs sont le ralentissement, le manque de persévérance, la passivité générale ainsi qu'une distractibilité importante. Ces données doivent tenir compte des particularités de chaque enfant et de chaque adulte. De manière générale, ces personnes sont moins réactives aux stimulations émotionnelles que les personnes au développement typique.

Commentaire : Mais aussi plus sensible au stress (situations nouvelles, changements d'école, d'éducateur, etc.). On peut dire aussi qu'ils expriment moins facilement leurs émotions, du fait de difficultés verbales et conceptuelles ; un stress ou une agression méconnue peuvent être une cause de dépression ou de régression ; les deuils ont souvent une expression retardée.

Les évaluations comportementales chez l'enfant permettent de déterminer la présence d'un trouble du spectre autistique, d'une hyperactivité et de comportements oppositionnels. Ces symptômes sont les manifestations comportementales qui peuvent être associées à la trisomie 21.

Les troubles neurodéveloppementaux et psychiques associés à la trisomie 21

Des troubles neurodéveloppementaux et psychiques peuvent être associés à la trisomie 21 et nécessitent un avis pédopsychiatrique ou psychiatrique (dans l'idéal par un praticien ayant une expérience dans la trisomie 21). Les Centres Médico-Psychologiques (CMP) enfants, les Services d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile (SESSAD) et les Centres d'Action Médico Sociale Précoce (CAMSP) sont des lieux adaptés de prise en charge. Des enfants/adolescents peuvent aussi être scolarisés en Institut Médico Educatif (IME ou IMPro) où la prise en charge médicale et les soins de rééducation sont coordonnés au sein de l'établissement. A partir de 18 ans, les personnes peuvent être orientées vers des CMP adultes. Certains psychiatres en secteur libéral accueillent aussi en consultation des enfants ou adultes PT21.

Les enfants porteurs d'un trouble du spectre de l'autisme peuvent être orientés vers le Centre Ressources Autisme (CRA) de leur région pour une évaluation et une proposition de guidance.

▪ Les troubles du spectre de l'autisme (TSA)

L'incidence des TSA dans la trisomie 21 varie de 5 à 39%. Les TSA sont plus fréquents chez les enfants ayant une DI sévère, de faibles capacités de langage et de communication ainsi que des troubles de l'adaptation sociale. Le retard au diagnostic de TSA est plus commun chez les enfants PT21, le trouble est plus fréquent chez les garçons et le risque est plus élevé s'il y a déjà un enfant TSA dans la famille. La survenue de troubles du comportement associés à des stéréotypies est fréquemment observée. De manière plus générale, les enfants ayant d'importants troubles cognitifs associés à des difficultés d'adaptation fonctionnelle reçoivent assez systématiquement un diagnostic d'autisme. Cette difficulté explique en grande partie les variations de prévalence selon les études. Mais, le diagnostic souvent tardif de TSA a des implications potentielles négatives pour l'enfant PT21 et sa famille, car il ne permet pas la mise en place de dispositifs d'intervention recommandés pour les enfants TSA à une période critique de leur neurodéveloppement. Les comportements sociaux clés qui permettent de différencier les enfants PT21 des enfants au double diagnostic : l'imitation directe et la réciprocité affective. Lorsque la trajectoire développementale des enfants au double diagnostic est caractérisée par une régression, celle-ci survient en moyenne plus tard (vers 5 ans) que chez les enfants avec TSA, notamment pour ce qui concerne le langage (utilisation des mots simples) qui, de toute façon, se développe généralement plus tardivement chez les enfants.

▪ L'hyperactivité avec déficit attentionnel (TDAH)

Environ 30% des enfants avec trisomie 21 présentent des symptômes qui rentrent dans le cadre diagnostique d'un TDAH. Le TDAH peut être associé chez un même enfant à un TSA.

Les enfants sont alors distractibles, ont du mal à se concentrer et réagissent de manière impulsive. L'hyperactivité associée au déficit attentionnel n'est pas constante mais souvent observée.

▪ **Les troubles oppositionnels et les comportements défis**

Les troubles oppositionnels et les comportements défis ne sont pas les symptômes les plus fréquents dans la trisomie 21 et leur incidence est moindre que pour d'autres affections du neurodéveloppement. Ils peuvent aussi être les premiers points d'appel d'une détérioration cognitive chez l'adulte.

Dans la trisomie 21, les troubles du comportement peuvent masquer de nombreux états : douleur, anxiété, dépression (etc.) dont la prise en charge est parfois bien différente. Une affection médicale générale doit être recherchée, dans un souci d'exhaustivité et de pluridisciplinarité (voir tableau ci-dessous). De manière générale, les cohortes prospectives ont pu montrer que le comportement des jeunes PT21 peut s'améliorer spontanément à l'âge adulte, ce qui ne semble pas être le cas pour la dépression ou l'anxiété.

Domaines à explorer	Propositions thérapeutiques
Cognition	Remédiation cognitive Apprentissage structuré Entraînement cognitif
Rythme veille/sommeil	Mélatonine
Examen médical général	Traitements antalgiques
Recherche d'une douleur, d'une comitialité	Prise en charge d'une affection médicale générale Prescription de psychotropes
Troubles psychiques	
Environnement	Psychoéducation Education structurée Psychothérapie Prises en charge familiales Identification et prévention des situations à risque Recherche systématique d'une maltraitance (sans culpabiliser l'entourage et la famille)
Langage	Orthophonie (aux besoins techniques de
Communication	communications augmentatives)
Praxies	Psychomotricité Ergothérapie

▪ **Les troubles dépressifs et anxieux**

La dépression est fréquente dans la trisomie 21, souvent mal repérée et peu prise en charge. Les adolescents/adultes ayant une DI légère à modérée sont les personnes les plus à risque. Les facteurs favorisants sont les troubles du langage, les troubles cognitifs prédominants sur les fonctions attentionnelles et la mémoire de travail, les troubles de l'attachement et la présence d'atteintes somatiques sévères. Les symptômes dépressifs débutent souvent par un retrait social progressif et peuvent s'accompagner de troubles du comportement. Le risque de passage à l'acte suicidaire ne doit pas être négligé et doit être systématiquement recherché surtout dans un contexte d'isolement, de carences et de grande anxiété.

Par ailleurs, les symptômes dépressifs qui surviennent à l'âge adulte peuvent être les prodromes d'une évolution démentielle.

L'évolution démentielle chez l'adulte

Les adultes PT21 ont un risque accru de développer un syndrome démentiel de type Alzheimer. Ce risque est lié à la présence du chromosome 21 surnuméraire et à l'hyperexpression du gène qui code pour la protéine précurseur de l'amyloïde, situé dans cette région.

A partir de l'âge de 40, le déclin cognitif dans la trisomie 21 atteint 10% par an avec une conservation des habiletés langagières. Les symptômes démentiels s'accompagnent d'une atteinte cognitive globale avec prédominance de l'atteinte frontale (desinhibition, impulsivité, troubles exécutifs). Les troubles du comportement sont fréquents rendant le diagnostic différentiel délicat avec les troubles psychiatriques, notamment la dépression. La survenue de crises comitiales ou de myoclonies peut aussi précéder l'évolution démentielle.

Recommandations générales pour l'approche évaluative

Les évaluations cognitives et comportementales, adaptées à l'âge et au comportement, doivent être répétées car elles permettent de déterminer les forces et les faiblesses de l'enfant/adulte PT21 ainsi que ses besoins. Ces évaluations guident la prise en charge de l'enfant et de l'adulte, en déterminent la pertinence et informent les parents ainsi que les équipes médicales et éducatives investies dans la prise en charge. Les évaluations doivent être pluridisciplinaires et associer neuropsychologues, orthophonistes, psychomotricien et ergothérapeute. Les évaluations doivent être standardisées pour pouvoir être reproduites par d'autres professionnels, si possible ayant une expérience dans la trisomie 21. Le matériel et les tests utilisés ne sont en général pas validés dans cette indication. Il est donc important d'utiliser du matériel adapté aux troubles sévères du neurodéveloppement. Il ne faut pas hésiter à reconnaître qu'un enfant ou qu'un adulte est « impossible à tester » et qu'il est nécessaire de différer dans le temps les évaluations.

La première évaluation développementale doit avoir lieu dans les trois premiers mois de vie du jeune enfant. L'observation des parents du comportement et des capacités/difficultés de leur enfant dans son milieu naturel est un point fondamental

▪ **Recommandations pratiques pour l'organisation d'une évaluation cognitive et comportementale**

- Pour les enfants, favoriser la présence des parents lors des évaluations
- Installer confortablement l'enfant/l'adulte, apaiser les réactions comportementales liées au stress
- Anticiper les réactions de l'enfant, tenir compte de son état d'éveil, de ses besoins alimentaires
- Respecter les souhaits des parents vis à vis de ces évaluations et toujours leur restituer les résultats dans un langage accessible
- Tenir compte des troubles de l'intégration sensorielle de l'enfant

▪ **Domaines cognitifs (qualitatif et quantitatifs) à évaluer chez l'enfant ou l'adulte porteur d'une trisomie 21**

- Développement conceptuel
- Mémoire
- Attention
- Fonctions exécutives
- Logique/raisonnement/abstraction
- Langage réceptif et expressif
- Communication non verbale
- Habiletés métacognitives (capacité à utiliser les connaissances dans le milieu habituel)

▪ **Outils recommandés pour l'évaluation de la cognition en fonction de l'âge et du niveau de l'enfant/adulte**

<p>Evaluation de l'efficience cognitive globale</p>	<p>Batteries standards : WPPSI-IV, WISC-V (enfants), WAIS-IV (adultes)</p> <p>Batteries adaptées aux patients ne pouvant pas être évalués par une batterie standard (difficultés cognitives majeures, trouble du comportement important) : PEP-III (enfants), AAPEP (adultes)</p> <p><i>Commentaire : on peut ajouter le test de développement cognitif et socio-émotionnel, la BECS (Pearson France-ECPA), créé pour les enfants avec trouble grave du neurodéveloppement (dont l'autisme et handicap intellectuel) et qui est très bien adapté pour évaluer le développement des jeunes enfants (sur la période des 24 premiers mois) et aussi des enfants plus âgés qui ont un retard important du développement et dont le niveau est compris entre 4 mois et 24 mois. A partir de cette évaluation peut être construit un programme d'intervention cognitive et socio-émotionnelle (cf. article Krieger et al. et thèse de doctorat en psychologie de A-E Krieger). Ce test est recommandé par la HAS pour les enfants, adolescents et adultes TSA et autres TND de très faible niveau de développement (2011 et février 2018)</i></p>
<p>Evaluation par fonctions spécifiques (choix des outils en fonction de leur pertinence dans une situation clinique donnée)</p>	<p><u>Fonctions mnésiques:</u> CMS (enfants), MEM-III (adultes)</p> <p><u>Fonctions attentionnelles:</u> KITAP, TeaCh (enfants), TAP, Tea (adultes),</p> <p><u>Fonctions exécutives:</u> BRIEF, subtests de la NEPSY-II (enfants), batterie GREFEX, BADS (adultes)</p> <p><u>Fonctions visuo-spatiales et praxiques:</u> Subtests de la NEPSY-II, figure de Rey, PPT (enfants), figure de Rey, PPT, test d'orientation de lignes de BENTON, VOSP (adultes)</p> <p><u>Langage:</u> NEPSY-II, ELO, ODEDYS-II, EVIP (enfants), BEMS, ECLA16+, EVIP (adultes)</p> <p><i>Commentaire : il ne faut pas restreindre cette rubrique car de</i></p>

	<i>nouveaux tests avec une grande sensibilité comme EVALO et EVALEO ou d'autres sont aujourd'hui disponibles...</i>
Evaluation de l'évolution démentielle	Bilans comparatifs réguliers à partir de 40 ans pour suivre l'évolution du profil cognitif DSQIID SIB

▪ **Evaluation des interactions sociales et du comportement**

- Imitation sociale, réciprocité sociale (gestes, direction du regard, posture, langage)
- Caractérisation des modalités d'attachement
- Qualité des interactions sociales avec la famille et avec les personnes étrangères
- Capacité d'attention conjointe

Domaines explorés	Outils proposés
Evaluation fonctionnelle	Vineland 2
Diagnostic de TSA	ADOS (enfants/adultes) ADI-R (parents)
Diagnostic de TDAH	CONNERS ABC
Evaluation psychiatrique générale	KIDDIE-SADS (enfants/adolescents) MINI (adultes)

Prescription des psychotropes

Les traitements médicamenteux prescrits pour des troubles du comportement ou des maladies psychiatriques doivent être associés à une évaluation précise. Il faut en particulier penser à la possibilité d'une douleur non exprimée et d'une agression. De manière générale, l'approche non médicamenteuse doit toujours être préférée et la prescription, si elle est nécessaire, doit viser une monothérapie à posologie minimale efficace. Les personnes PT21 sont toujours sensibles aux effets secondaires qu'il faut dépister et prévenir. La prescription doit tenir compte de cette donnée et ne s'effectuer qu'en fonction de la balance bénéfiques/risques. La surveillance de la tolérance et de l'efficacité du traitement doit être régulière. Il est recommandé d'effectuer préalablement un ECG à la recherche d'un QT long. La liste des médicaments contre-indiqués, déconseillés ou à utiliser avec précaution dans le syndrome du QT long congénital peut être consultée sur le site : <http://www.cardiogen.aphp.fr/articles/articles.php?id=40&cat=19>

▪ **Traitement des troubles du comportement**

Il est fondamental de déterminer précisément la nature et la signification des troubles du

comportement. Leur analyse précise sera effectuée, conjointement avec la famille et éventuellement avec l'équipe éducative (voir plus haut).

La rispéridone (Risperdal) chez les enfants âgés de plus de 5 ans a l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les troubles du spectre autistique, en monothérapie. Pour les patients < 50 kg, une posologie initiale de 0,25 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg une fois par jour, au maximum tous les deux jours. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 0,5 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 1 ou 2 mg par jour peut être nécessaire. Il n'est pas conseillé d'augmenter fortement les posologies, si les symptômes résistent, il faut se reposer la question de leur étiologie.

Deux effets secondaires fréquents sont la survenue d'une énurésie et d'une prise de poids rapide par réduction de la satiété.

D'autres antipsychotiques ont l'Autorisation de Mise sur le Marché chez l'enfant et peuvent être utilisés dans la trisomie 21, notamment la cyamémazine (Tercian). Ce traitement peut être administré à petites doses réparties sur toute la journée en cas de trouble anxieux majeur avec troubles du comportement (par exemple de 2 à 20 mg matin, midi et soir) ou en prise unique en cas d'agitation (25 mg à renouveler si besoin). Un risque particulier : signes extra-pyramidaux avec parfois une dyskinésie de la langue responsable d'une protraction linguale.

Chez l'adolescent, un traitement par aripiprazole (Abilify) peut être prescrit en cas de symptômes psychotiques ou de troubles du comportement (de 10 à 30 mg/J). Ce traitement a un profil de tolérance supérieur aux autres antipsychotiques. Chez l'adulte, les troubles psychotiques résistants ou s'accompagnant d'effets secondaires sévères aux antipsychotiques habituellement prescrits peuvent bénéficier d'un traitement par clozapine (avec surveillance hebdomadaire de la NFS pendant 18 semaines puis mensuelle).

Les effets secondaires les plus fréquents des antipsychotiques sont les effets secondaires neurologiques (syndrome parkinsonien, akathisie), la sédation, les effets métaboliques (prise de poids, diabète, hypercholestérolémie).

▪ **Traitement des troubles anxio-dépressifs**

Le traitement de fond de l'anxiété et/ou de la dépression est la prescription d'un antidépresseur. La fluoxétine (Prozac) a l'AMM chez l'enfant (5 à 20 mg/J) pour le traitement de l'épisode dépressif ayant résisté à au moins 4 séances de psychothérapie. Ce traitement offre l'avantage d'être dynamisant, ce qui peut avoir un intérêt dans la trisomie 21, surtout dans les formes de dépressions où l'apathie prédomine. La sertraline (Zoloft) (25 à 50 mg/J) peut également être prescrite chez l'enfant.

Concernant l'adulte, la prescription des antidépresseurs suit le schéma habituel. Il peut être intéressant de faire une prescription d'épreuve lors de la survenue de troubles cognitifs pour éliminer une cause thymique aux symptômes.

Pour le traitement aigu de l'anxiété, il n'est pas recommandé d'avoir recours aux benzodiazépines qui peuvent majorer un syndrome d'apnée du sommeil, majorer les troubles mnésiques ou créer une dépendance. Le traitement aigu peut faire appel à de petites doses de cyamémazine (Tercian) ou de la prescription d'hydroxyzine (Atarax).

Des cas de catatonie ont été documentés dans la trisomie 21, leur prise en charge associe alors la prescription de benzodiazépines et la réalisation de séances d'électroconvulsivothérapie.

▪ **Traitement des troubles attentionnels**

La prescription de méthylphénidate peut être envisagée dans la trisomie 21 si un diagnostic de TDAH est posé. Les posologies doivent être très progressives (exemple : débiter la Ritaline à 5 mg/J) car un rebond des troubles du comportement est possible.

Le méthylphénidate est le traitement de choix de l'hyperactivité, il doit être préféré aux antipsychotiques dans cette indication surtout si un déficit spécifique de l'attention est associé.

La question est posée du consentement du patient à sa médication. Il semble important de préparer le patient à cette décision. La moitié environ des patients serait capable d'une décision de participer ou non à un essai thérapeutique. Trois facteurs semblent critiques : demander un consentement spécifique pour un but, préciser les critères nécessaires à considérer ce consentement comme acquis et utiliser des moyens de communication alternatifs appropriés.

Autres traitements, prises en charge des familles

Il est important de désigner une personne référente des soins apportés à l'enfant/adulte PT21 (qui peut être le médecin généraliste ou un « case manager »). La prise en charge doit être coordonnée afin que l'information ne se perde pas en fonction des intervenants aux différents âges de la vie.

Les soins de rééducation sont un point important de la prise en charge des troubles du comportement. Leur prescription doit être réévaluée à chaque consultation, de manière bi-annuelle. La prise en charge doit être la plus précoce possible et doit favoriser (au delà des soins habituellement prescrits comme l'orthophonie, la psychomotricité, l'ergothérapie), une prise en charge en éducation structurée surtout si l'enfant présente des troubles du

spectre autistique.

Une prise en charge en remédiation cognitive (technique de rééducation qui vise le développement de stratégies cognitives alternatives pour contourner les difficultés, en s'appuyant sur les « forces » de l'enfant/adulte) peut aussi être proposée après une évaluation neuropsychologique complète. Plusieurs études portant sur l'efficacité de la remédiation cognitive dans le champ de la déficience intellectuelle ont été menées confirmant l'intérêt de cette technique de soin dans cette indication.

Le fonctionnement et le comportement général de la personne PT21 peuvent être améliorés si elle est prise en charge dans un cadre favorable. Un suivi de la scolarité/du travail/des activités de jour, un contact régulier entre les différentes équipes qui assurent la prise en charge, les apprentissages scolaires/professionnels et la famille doit être organisé. Chez l'enfant, l'utilisation de tablettes tactiles ou d'ordinateur peut être conseillée pour palier aux difficultés graphiques. Cette prise en charge est coordonnée par l'ergothérapeute.

L'aide et l'information de la famille sont un point important de la prise en charge. Les familles doivent être informées et guidées pour la gestion des troubles du comportement et dans le dépistage des troubles psychiques. Il a en effet été montré que la survenue d'un enfant PT21 dans une famille impacte significativement la santé psychique maternelle et le fonctionnement de la cellule familiale et s'accompagne d'un risque accru de séparation.

Le réseau associatif, bien développé dans la trisomie 21, permet également de soutenir les personnes et leurs familles. Les associations organisent des sessions d'information ainsi que des journées d'échange au cours desquelles les familles peuvent trouver du réconfort, du partage et de l'information.

1.4 Psychologique

Affirmer d'emblée la nécessité d'un accompagnement psychologique d'un enfant PT21 revient à prendre le risque de laisser croire que la survenue d'un enfant PT21 dans une famille rend celle-ci incompétente pour l'éduquer. À l'inverse, il serait tout aussi vain de penser que ces personnes ne peuvent bénéficier utilement d'un accompagnement éducatif, voire éventuellement thérapeutique lorsque le besoin s'en fait sentir.

L'accompagnement psychologique de la personne PT21 doit s'organiser autour de deux axes complémentaires : la famille et la personne.

La famille constitue « le » cadre primordial de développement de l'enfant PT21. Dès l'annonce du diagnostic (en prénatal ou en postnatal), la famille devra entamer le cheminement qui lui permettra de se réorganiser pour donner à « son » enfant PT21 la place qui lui convient dans la structure familiale.

Un accompagnement professionnel est utile, voire nécessaire. Parmi les formes d'accompagnement, des groupes de parole des parents sont souvent proposés par les SESSAD ou les CAMSP ; ces moments d'échange entre parents permettent aux plus anciens de constater le chemin qu'ils ont parcouru, et aident les jeunes à anticiper et à se construire des représentations sur certaines des « étapes » qu'ils auront à franchir avec leur enfant. Cela permet aussi à tous de se constituer des réseaux sociaux. De même, des groupes fratrie ont une même fonction de moment d'échange et de liberté de parole.

La construction de la personne

▪ ***La question de l'évaluation***

- Les tests psychométriques classiques destinés à évaluer les personnes PT21 doivent s'appuyer sur des outils psychométriques récents et validés. On signalera toutefois la limite de ces évaluations qui s'appuient sur des contraintes normatives souvent peu adaptées aux personnes PT21. Ces tests sont considérés comme inapplicables aux personnes qui ont des déficiences sévères ou profondes. Les évaluations dynamiques proposées comme alternative à l'évaluation psychométrique de l'intelligence se proposent d'estimer le potentiel d'apprentissage des sujets et donnent des résultats plus intéressants en permettant de constater les possibilités de marge de progression et aident à identifier les soutiens efficaces
- L'évaluation du comportement adaptatif est une dimension importante. Il correspond à l'ensemble des habiletés conceptuelles sociales et pratiques qui permettent à la personne de fonctionner au quotidien. La psychométrie du comportement adaptatif est récente mais on dispose aujourd'hui d'échelles souvent étrangères permettant son évaluation. La France a un retard dans ce domaine. Toutefois, Adaptation française de la Vineland II.

▪ ***L'accompagnement psychologique est là pour épauler l'accompagnement éducatif.***

Pendant l'enfance et l'adolescence, des évaluations objectives et répétées des compétences et des difficultés aident parents et professionnels dans la construction d'un projet éducatif spécifiquement adapté.

Pendant l'enfance, il est important d'attirer l'attention

- sur le développement psychomoteur (hyper-laxité et hypotonie), prévenir les déficits et anomalies de statique en facilitant les coordinations motrices et les intégrations sensorielles élémentaires (1)
- sur le développement de la communication. Insister sur le développement des stimulations nécessaires pour inscrire l'enfant dans une chaîne d'interactions significatives et accompagner la construction du premier circuit relationnel.

À l'âge adulte, cette évaluation permet de proposer un projet de vie en intégration optimale, tout en restant respectueux des besoins et des choix personnels de chacun. Comme pour tout autre enfant, il est nécessaire que les adultes (parents et éducateurs) soient en attente adaptées de progrès de la part de l'enfant PT21. Ce sont ces attentes qui structurent leur

attitude à son égard, voire qui les amènent à s'inquiéter lorsque l'enfant tarde trop à présenter une compétence attendue.

L'accompagnement de l'enfant PT21 doit permettre de favoriser l'émergence des caractéristiques identitaires fondamentales de la personne, sans oublier l'identité sexuelle, ce qui plus tard, lui donnera accès à la compréhension de ses possibilités et de ses difficultés, et à la construction de son propre projet de vie.

▪ ***L'accompagnement psychologique peut répondre aussi à des besoins particuliers.***

La trisomie ne préserve pas des aléas de l'existence, il existe pour les personnes PT21 des moments où l'individu (enfant ou adulte) seul a du mal à faire face et où l'écoute et le soutien d'un professionnel deviennent particulièrement nécessaires. Moins aptes que d'autres à exprimer leur malaise, ou le faisant de façon détournée voire maladroite, le mal-être des personnes PT21 est trop souvent ignoré.

▪ ***Le soutien à l'autonomie et à l'autodétermination.***

Permettre à une personne PT21 d'élaborer et d'exprimer ses choix personnels puis de les mettre en œuvre est un enjeu éducatif majeur qui nécessite un accompagnement particulier.

Ceci requiert le soutien d'un psychologue ou d'un éducateur pour le développement de certaines aptitudes : formuler des envies, des préférences, faire des choix, à prendre des décisions, résoudre des problèmes et se fixer des objectifs.

Trisomie 21 et autisme (2-6)

La première reconnaissance d'un sujet souffrant de cette double pathologie date de 1976. Aujourd'hui encore, il apparaît que l'estimation d'un pourcentage de sujets souffrant de cette double pathologie est complexe puisque selon les études, il varie de 5 à 40% (2). Il semble que dans bien des cas, l'autisme ne soit pas identifié correctement et que le sujet ne reçoive pas une prise en charge adaptée. La présence de troubles autistiques est plus fréquente dans la population des personnes PT21 que dans la population ordinaire.

Le repérage du double diagnostic s'appuie sur la fréquence de certains comportements cibles et de comportements clés :

- Isolation et perturbation significative des interactions sociales, manque de contact oculaire persistant,
- Routines répétitives, grande résistance au changement,
- Réponses sensorielles inhabituelles ou incohérentes,
- Mouvements répétitifs et stéréotypés envahissants.

Les Classifications internationales reconnaissent la difficulté de ce double diagnostic. Les outils diagnostiques de l'autisme existent mais demandent à être utilisés par un professionnel qualifié. Outil diagnostique de l'autisme (CARS) (3).

Il est important d'identifier le double diagnostic, ce diagnostic aide les parents à mieux comprendre comment fonctionne leur enfant, il leur permet aussi de trouver soutien et

prise en charge adaptée. Il faut le repérer le plus précocement possible, et permettre à l'enfant de bénéficier d'une intervention appropriée aux TSA pour les apprentissages et la socialisation qui réponde aux besoins de leur développement cognitif et socio-émotionnel et à la régulation de leurs activités (2).

1.5 Gastro-entérologie

La T21 prédispose à de nombreuses complications digestives. Il peut s'agir de malformations, concernant 6,7% des naissances T21. En tête desquelles on retrouve l'atrésie duodénale, l'atrésie anale et la maladie de Hirschsprung. Ou bien de maladies et complications gastro-entérologiques comme le reflux-gastro-oesophagien (RGO) ou la maladie coeliaque qui sont extrêmement fréquents chez les PPT21. Enfin, il ne faut pas méconnaître des pathologies sévères comme l'hépatite B chronique anictérique, la cirrhose néonatale ou la stéatose hépatique non alcoolique.

Malformations Gastro-intestinales

Les malformations gastro-intestinales (MGI) sont une complication fréquente de la T21. Dépistées en prénatal ou découvertes en postnatal, une MGI majeure est retrouvée chez 6,7% des PPT21 (1). La malformation la plus fréquente à la naissance est l'atrésie duodénale qui concerne près de 3,9% des PPT21, suivie par l'atrésie ou sténose anale (1%), la maladie de Hirschsprung (0,8 %), l'atrésie de l'œsophage (0,4%) et la sténose du pylore (0,3%) (1).

Malgré la prise en charge chirurgicale précoce, la mortalité en cas de MGI reste élevée, autour de 30% si elle est isolée et jusqu'à 50% en cas d'association à une CC.

L'échographie abdominale systématique chez le nourrisson se justifie d'autant plus qu'on trouve souvent chez les PPT21 des petits reins avec une fonction rénale limite (2) ainsi que de diverses malformations rénales (3).

Bien que de nombreuses associations aient été suspectées dans des études anciennes, les études récentes ne rapportent pas d'associations entre la survenue d'une MGI et le sexe de l'individu, l'âge parental, l'ethnicité ou la présence d'une autre malformation.

Atrésie ou sténose duodénale

Une atrésie ou sténose duodénale s'observe chez environ 3,9% des nouveaux-nés PT21 (1) (et inversement 26% (4-5) à 41% (6) des nouveaux-nés ayant une atrésie duodénale sont PPT21). Cependant elles peuvent être révélées tardivement (7-8-9-10-11) par des vomissements bilieux ou sanguinolant après l'introduction des aliments en morceaux, introduction habituellement tardive chez les enfants PT21 en raison de leurs difficultés de mastication.

Le pancréas annulaire (10,11), est 300 fois plus fréquent que dans la population générale (12) (et inversement 27% (13) à 34% (14) des pancréas annulaires sont associés à une

trisomie 21), de manière isolée ou associée à une sténose duodénale (15) ou à une malrotation (16). S'il est méconnu le pancréas annulaire peut avoir des conséquences sévères chez l'adulte (17) (douleurs, pancréatite). Le pronostic postopératoire de l'atrésie duodénale semble lié à l'existence d'une cardiopathie mais pas à celle de la trisomie 21 (18).

Atrésie ou sténose anale

L'atrésie ano-rectale est assez fréquente chez les PPT21 (19) (1%) et moins souvent associée à une fistule recto-urétrale que dans la population générale (20). L'intervention doit être rapide en raison du risque de perforation (21).

Maladie de Hirschsprung

La maladie de Hirschsprung est retrouvée chez 0,8% des PT21. 2% (22) à 10% (23-24-25-26) des cas de maladie de Hirschsprung sont porteurs d'une T21. Le diagnostic est parfois évoqué en anténatal devant un hydramnios, l'augmentation du périmètre abdominal et la distension des anses intestinales. Plus souvent il s'agit d'un nouveau-né présentant à 48 heures de vie une distension abdominale avec vomissements bilieux, un retard à l'émission du méconium. La biopsie rectale montrant l'absence de cellules ganglionnaires confirme le diagnostic. La complication à redouter est l'entérocolite (27-28-29-30), parfois mortelle (31-32). Les complications postopératoires immédiates sont plus fréquentes que dans la population générale (33). Le transit reste souvent perturbé à long terme après l'intervention constipation (34) ou incontinence anale avec diarrhée (35). Le gène DSCAM semble en cause (36-37).

Atrésie de l'œsophage

L'atrésie de l'œsophage n'est habituellement pas associée à une fistule trachéale (38) chez les PT21. Elle touche 0,4% des nouveaux-nés T21 et 2% des bébés PT21 avec cardiopathie (39).

Troubles digestifs

Au-delà des malformations digestives, le PPT21 est sujet à de nombreux troubles fonctionnels digestifs fréquents (Reflux gastro-oesophagien (RGO), constipation), mais est également prédisposé à l'apparition d'une maladie coeliaque ou d'une infection par *Helicobacter pylori*.

Le reflux gastro-oesophagien

La prévalence du RGO chez les enfants PT21 est très importante, de 28% à 64% selon les études (40-41-42). On le retrouve chez 9% des adultes (55). Dans la population générale comme chez le PPT21 il existe une corrélation entre l'existence d'un RGO et la sévérité d'un

syndrome des apnées obstructives de sommeil⁴³. Le reflux est associé dans 63% des cas à une laryngomalacie (44).

Il est proposé de faire impérativement des examens complémentaires à la recherche d'un RGO chez un enfant PT21 lorsqu'il présente des régurgitations, des vomissements, une toux ou des difficultés d'alimentation, en cas d'asthme non contrôlé et cas d'infections respiratoires répétées en l'absence de pathologie pulmonaire.

Le diagnostic repose sur l'administration d'inhibiteur de la pompe protons (IPP) pendant quatre semaines : si la symptomatologie est réduite d'au moins 50 % cela confirme reflux. En l'absence d'amélioration on fait une œsogastroscoie. Lorsque le RGO est responsable de complications respiratoires il est recommandé de poursuivre les IPP jusqu'à l'acquisition de la marche (30 mois en moyenne).

Chez les enfants ayant une anomalie neurologique les prokinétiques ne sont pas recommandés (45).

Les complications à long terme d'un reflux gastro-oesophagien non traité sont la sténose peptique dont le risque augmente à partir de 50 ans (46) et, parfois, l'adénocarcinome de l'œsophage (47-48) dont certains facteurs favorisants sont retrouvés chez ces patients : reflux gastro-oesophagie, obésité et infection à *helicobacter pylori* ; seuls deux cas ont été publiés chez des personnes PT21 (49) mais on peut supposer une insuffisance de diagnostic chez ces patients âgés.

La maladie cœliaque

Selon une méta-analyse sa prévalence globale peut être estimée à 6,6% chez l'enfant PT21 et 5,1% chez l'adulte, ce qui justifie son dépistage systématique (50). Le plus souvent elle n'est associée à aucun trouble digestif (51). Douleurs abdominales et constipation sont les signes les plus fréquents (52). Elle est très probablement sous-diagnostiquée (53). Sa recherche doit être systématique (54) à partir de l'âge de 2 ans puis tous les 2 ans.

Le test de dépistage recommandé à partir de l'âge de 2 ans repose sur le dosage des IgA anti-transglutaminases tissulaires couplé à un dosage des IgA totales. En cas de déficit en IgA il faut doser les IgG anti-gliadine déamidée. En cas de suspicion de maladie cœliaque, même si la sérologie est négative, il faut pratiquer une biopsie duodénale. Le test de sérologique ne peut être fait que chez les patients recevant un régime contenant du gluten. Avant l'âge de deux ans il faut combiner le dosage des IgA anti-transglutaminases tissulaires et IgG anti-gliadine déamidée.

L'infection à *helicobacter pylori*

On retrouve une sérologie positive chez 25% des adultes PT21 (55) et 75,8% des enfants PT21 (56). Dans une cohorte d'enfants déficients intellectuels dont 50% étaient T21, 50% avaient une sérologie positive ; les signes cliniques d'appel les plus fréquents étaient par ordre décroissant : une mauvaise croissance pondérale, des douleurs abdominales et une anémie ferriprive (57).

Chez les sujets à risque le dépistage repose sur la sérologie d'helicobacter pylori et le diagnostic formel sur la biopsie gastrique.

La constipation

La constipation est l'un des symptômes les plus fréquemment retrouvés en consultation chez les enfants et les adolescents PT21 (58). Il faut toujours penser à une maladie de Hirschsprung (59) et à une intolérance au gluten dont la constipation est un des signes les plus fréquents après les douleurs abdominales et la distension (60).

La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (61) (SNFGE) propose des recommandations pour le traitement : augmentation de la ration en fibres, activité physique, augmentation de la ration hydrique. En première intention, les laxatifs osmotiques et les laxatifs de lest ; les autres catégories de laxatifs ne sont à utiliser qu'en deuxième intention.

La langue en carte de géographie

La langue en carte de géographie est fréquente et bénigne, il faut rassurer le patient et l'interroger à la recherche de sensations désagréables en faveur d'une surinfection mycosique.

Complications hépatiques

Les PPT21 sont également prédisposés à certaines atteintes hépatiques comme l'infection au virus de l'hépatite B (VHB) et ses complications, la cirrhose néonatale après une réaction leucémoïde transitoire ou encore la stéatose hépatique non alcoolique, très largement favorisée par l'obésité, fréquente chez l'adolescent et adulte PT21.

L'ictère néonatal

C'est un des symptômes les plus fréquents chez les bébés PT21 en service de néonatalogie, il est même plus fréquent que les difficultés d'alimentation : on l'observe chez 3,9% (62) à 64% des bébés PT21 et il nécessite une photothérapie chez la moitié d'entre eux (63). La moitié des enfants hospitalisés en chirurgie (pour atrésie duodénale, pancréas annulaire ou atrésie jéjunale) présente un ictère (64). Devant un bébé PT21 il faut donc toujours se poser la question d'un ictère rétionnel (65).

La cirrhose néonatale

La cirrhose peut compliquer (66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79) une réaction leucémoïde transitoire du nouveau-né. Il semble que cette cirrhose soit à début anténatal (80). Un traitement par cytosine arabinoside à faible dose semble efficace (81) ainsi que l'administration d'oméga-3 (82). On a même effectué une greffe de foie (83).

La surveillance du bilan hépatique est indispensable chez les nourrissons et nouveaux-nés PT21 ayant présenté une réaction leucémoïde transitoire.

La susceptibilité à l'hépatite virale B

De nombreuses études confirment la sensibilité des PPT21 au virus de l'hépatite B. Les PPT21 ont une prédisposition à développer une hépatite virale chronique (84-85-86), plus souvent anictérique (87). Ceci semble être lié à des taux d'anticorps anti-HBS plus bas (88). Curieusement cette baisse des anticorps anti-HBS contraste avec l'absence d'anomalie démontrée de l'immunité humorale chez ces patients (89). La vaccination est vivement recommandée par toutes les études, de même que des mesures d'hygiène et de prévention (90,91). Il ne semble pas exister de plus grande sensibilité aux hépatites A ou C.

L'ESDAL (société européenne) (92) propose de traiter tous les patients HBeAg-positifs et les HBeAg-négatifs présentant une hépatite B chronique définie par de l'ADN viral > 2 000U/ml des ALAT > à la norme haute et/ou un foie présentant modérément une nécro-inflammation ou une cirrhose.

La surveillance à long terme, lorsque l'infection n'a pu être enrayée, repose sur l'échographie hépatique annuelle avec dosage de l'alpha-fœtoprotéine afin de dépister précocement l'hépatocarcinome.

La stéatose hépatique

La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) peut compliquer l'obésité chez l'adulte (93) surtout si une maladie cœliaque ou un diabète est associé (94). Les circonstances de diagnostic les plus fréquentes sont l'élévation chronique des transaminases ou des gamma-GT ou/et une hyperferritinémie. Chez l'enfant cette cirrhose non alcoolique associée à la surcharge en graisse du foie (NALFD) survient chez 82% des enfants PT21 atteints d'obésité mais aussi chez 45% des PPT21 ayant un indice de masse corporelle (IMC) normal (95-96). Elle est diagnostiquée par échographie. Il y a presque systématiquement une élévation des ASAT chez les enfants PT21 non atteints d'obésité et présentant une stéatose hépatique.

Chez les sujets PT21 atteints d'obésité, le dépistage par l'échographie hépatique doit être systématique. Chez les sujets dont l'IMC est normal la surveillance régulière des ASAT est recommandée.

La lithiase biliaire

Les anomalies de la vésicule biliaire sont très fréquentes chez les enfants PT21 (97) : lithiase biliaire (de 4,7% (98) à 9,1% (99) ou boue biliaire (2,1%) et le plus souvent asymptomatiques, découvertes sur une échographie systématique. Le diagnostic étant posé dans 66% des cas avant 12 mois (99).

L'obésité est le facteur de risque le plus important.

L'obésité

Selon les études, l'obésité toucherait 23 à 70% des adolescents et 60 à 70% des adultes (100). L'explication la plus commune pour expliquer l'obésité des PPT21 est qu'ils sont très attirés par la nourriture et ont une faible activité physique (101). Le mode de vie paraît déterminant (102).

L'obésité augmente le risque d'apnées du sommeil chez l'enfant PT21 (103).

En raison du risque d'obésité il est important de parler d'alimentation à chaque consultation d'un enfant PT21 dès la première année de vie (104). Les courbes de croissance spécifiques pour les enfants PT21 ne doivent être utilisées que pour la surveillance de leur taille ; pour la prévention de l'obésité il faut utiliser les courbes d'IMC de la population générale.

L'éducation alimentaire, l'éducation de l'enfant et de sa famille et la pratique physique et sportive doivent commencer très tôt. La prise en charge de l'obésité est pluridisciplinaire et doit concerner tout l'environnement du patient (lieu de vie, lieu de scolarisation, de travail...).

Une surveillance échographique et biologique du foie et la polysomnographie doivent être systématiques chez les PPT21 atteints d'obésité.

1.6 ORL

Un Examen ORL complet avec une surveillance de l'audition est impérative chez le patient PT21 tout au long de sa vie.

Les conduits auditifs externes sont habituellement très étroits (1, 2, 3, 4) ce peut gêner tant l'examen du tympan que celui de l'audition (5) ainsi que l'appareillage.

▪ **Otites** (<https://www.orlfrance.org/recommandations-de-bonne-pratique/>) :

- **Les otites moyennes et séreuses** sont fréquentes. Il est conseillé de les traiter par antibiothérapie et pose d'aérateurs transtympaniques (ATT) selon la fréquence. L'efficacité des ATT est moins bonne que pour d'autres indications mais il n'y a pas d'autres traitements possibles.
- **Les otites séromuqueuses** : La société française d'ORL recommande de mettre en place des ATT dans le traitement. Les recommandations de la société française d'ORL et AFSSAF recommande une antibiothérapie pour les enfants et les adultes.
- En cas de **perforation tympanique** chez l'enfant, un traitement chirurgical est recommandé par la société française d'ORL.

▪ **Cholestéatome** :

Plus fréquent : à dépister toute la vie

Traitement conventionnel classique.

▪ **Sinusites** :

Traitements classiques : antibiotiques, corticoïdes, décongestionnants, antihistaminiques.

Les sinus frontaux sont habituellement absents (6 – 9).

▪ **Surdité** (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_922867/surdite-de-lenfant-accompagnement-des-familles-et-suivi-de-lenfant-de-0-a-6-ans-hors-accompagnement-scolaire):

- Recommandations pour le dépistage, diagnostic et appareillage classiques.
- Audiométrie à la naissance et tous les 6 mois jusqu'à 3 ans puis tous les ans.
- Port des appareillages conventionnel parfois difficile avec possibilité de poser une prothèse auditive à ancrage osseux (Baha®). Chez le jeune enfant on préfère souvent le bandeau auditif souple à conduction osseuse.

Selon les Recommandations :

- De la société française d'ORL : Consensus formalisé pour l'audiométrie de l'adulte et de l'enfant (<https://www.orlfrance.org/recommandations-de-bonne-pratique/>).
- Du Guide de bonnes pratiques de la société française d'audiologie (<http://sfaudiologie.fr/Drupal/node/46>).
- De la HAS : Surdité de 0 à 6 ans, Baha®. (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_922867/surdite-de-lenfant-accompagnement-des-familles-et-suivi-de-lenfant-de-0-a-6-ans-hors-accompagnement-scolaire).

▪ **Retard de langage et de parole (6- 9):**

Les causes sont multiples : neurologique, surdité, trouble de coordination, hypotonie, anatomie orofaciale...

- Orthophonie d s 3-6 mois avec possibilité de prise en charge tout au long de la vie.
- Pas d'efficacité prouvée de la glossectomie partielle.

▪ **Obstruction des voies aériennes supérieures (10):**

- Traitement classique : adénoïdectomie et amygdalectomie. Efficacité de 50%. Pas d'intérêt d'une pharyngoplastie additionnelle.
- Traitements optionnels (CPAP, Chirurgie palatine, trachéotomie...) non confirmés. La distraction mandibulaire demande à être confirmée comme traitement d'une des causes de l'obstruction.
- La fibroscopie nasopharyngée à l'éveil en consultation et sous anesth sie¹ lorsque celle-ci est effectuée pour une étude des PEA ou une adéno-amygdalectomie semble indispensable. Elle permet en particulier d'affiner l'indication opératoire (amygdalectomie partielle par radiofréquence, réduction de la base de la langue, remodelage de l'épiglotte...)

▪ **Laryngomalacie, Sténose Trachéale, Trachéomalacie):**

Traitement par aryepiglottoplastie, trach olaryngoplasties classiques

▪ **Pour toute chirurgie (11):**

Une attention particulière doit être réalisée au niveau de la charnière cervicale : pas d'hyperextension cervicale et évaluation radiologique avant anesthésie. Les personnes PT21 exprimant peu la douleur les traitements antalgiques doivent être systématiquement prescrits et administrés.

1.7 Santé orale et bucco-dentaire

Stratégie de recherche bibliographique

Deux recherches bibliographiques réalisées sur PubMed au 13/11/2016 sans limite antérieure, avec les mots clés [Down syndrome],[Oral], [Health] et [Down syndrome], [Pain], [Sensitivity] ont produit respectivement deux listes de 206 et 39 articles, parmi lesquels 125 et 3 ont été retenus après lecture en excluant les articles ciblant d'autres syndromes, les articles écrits dans d'autres langues que l'anglais ou le français (excepté un article en italien, langue parlée par l'expert), les études sur l'animal, les études relatives au diagnostic de la trisomie 21, les articles sans résumés, les articles relatifs à d'autres disciplines médicales ou paramédicales ne prenant pas en compte l'état bucco-dentaire, les articles relatifs à la santé orale de personnes à besoins spécifiques ne permettant pas d'identifier le pourcentage d'individus avec T21. Globalement, pour les deux recherches, la lecture des résumés a permis d'identifier 65 articles éligibles en utilisant les mêmes critères d'exclusion. Une recherche ascendante et les travaux issus du laboratoire de l'expert (Université Clermont Auvergne, EA 4847, CROC), ont permis d'identifier 53 références supplémentaires, portant à 118 le nombre d'articles inclus dans cette synthèse.

Argumentaire scientifique

La trisomie 21 induit au niveau de la sphère orale, un ensemble de caractéristiques anatomo-physiologiques et biologiques qui s'associent pour constituer un véritable syndrome oro-facial et interagissent avec la santé générale (53,60,61,66). Les troubles les plus sérieux sont d'ordre fonctionnel et infectieux et résultent de l'hypotonie, de l'immunodéficience et des troubles cognitifs. Ce syndrome peut avoir des conséquences sociales et doit faire l'objet d'une prise en charge spécifique, individuelle et longitudinale impliquant les chirurgiens-dentistes généralistes, les spécialistes en médecine bucco-dentaires et les spécialistes en orthodontie, en lien avec les autres disciplines médicales et s'inscrivant dans le projet de vie de la personne.

Les personnes porteuses de T21 ont-elles plus de problèmes de santé orale que la population générale ?

Un indicateur socio médical spécifique à la T21 a été développé pour comparer la prévalence de ces problèmes entre un groupe d'enfants porteurs de T21 et leurs frères ou

sœurs les plus proches en âge (5,6,67). Ces études confirment que ces personnes présentent plus de problèmes de santé orale que leur fratrie du même âge.

Quelles sont les répercussions de la trisomie 21 en termes d'expression de la douleur ?

Alors que plusieurs publications faisaient état d'insensibilité à la douleur chez les PPT21, il a été démontré que les PPT21 ne sont pas moins sensibles à la douleur mais qu'elles expriment leur inconfort plus lentement et avec moins de précision que les autres (40,69,64,85). Les parents ont également des difficultés à évaluer si leur enfant a mal (64,120). Les pathologies infectieuses sont donc diagnostiquées tardivement, et leur évolution se fait sur un mode apparemment chronique, excepté dans les cas évidents d'abcès qui incitent l'entourage à consulter. Dans certains cas, les bilans de dépistage révèlent la présence de nombreux foyers infectieux, suggérant des douleurs fréquentes, susceptibles d'affecter profondément l'équilibre psychologique de ces patients (65). Par ailleurs, l'absence d'expression de l'inconfort ou de la douleur générée dans le contexte des soins dentaires, induit des comportements d'opposition qui peuvent être mal compris par les professionnels ou les familles et attribués à des troubles de la personnalité.

Quelles sont les répercussions de la trisomie 21 sur la santé orale des individus ?

De nombreuses études observationnelles transversales réalisées sur des petits groupes dans différents pays comme la Bosnie Herzégovine (93), Koweït (110,111), Inde (95, 108), Albanie (59), Yémen (8), Italie (123), Jordanie (4), Japon (89) , Royaume Uni (73), Hong Kong (32), Nigeria (92), Sénégal (54), Brésil (10), Mexique (81), Irlande (21), Canada (7), France (62), Argentine (36) et plusieurs revues (1,22,42,66,82,91) ont décrit les problématiques de santé orale des personnes PT21.

▪ **Quelles sont les répercussions anatomo-physiologiques et fonctionnelles de la trisomie 21 sur la santé orale des individus ?**

Une revue a été consacrée à l'étiologie et l'incidence des problèmes de déficiences masticatoires des personnes PT21 (48,51).

Caractéristiques anatomo-physiologiques

Anatomiquement, le massif facial moyen est sous-développé alors que la mandibule suit une croissance normale (55,56). La musculature orale et faciale, en particulier linguale et labiale, est hypotonique. L'articulation temporo-mandibulaire est hyperlaxe, et la mandibule en protrusion (83).

La langue est peu tonique et donne l'impression d'être anormalement volumineuse en raison de la faiblesse musculaire et d'une position antérieure buccale basse (macroglossie relative) reposant sur la mandibule (44,70). Sa surface peut apparaître fissurée et plicaturée. Elle est fréquemment en carte de géographie (19,38,46).

Les dents présentent des anomalies de nombre, de structure, d'éruption et de position. Elles sont souvent taurodontes, ce qui complique la réalisation des traitements endodontiques et conservateurs. L'absence de certaines dents (agénésie), est l'une des caractéristiques les plus communes (12,80). Les dents les plus fréquemment absentes sont, en denture lactéale, les incisives, et en denture permanente, les troisièmes molaires (dents de sagesse), l'incisive latérale maxillaire, les deuxièmes prémolaires mandibulaires et maxillaires et les incisives centrales mandibulaires.

Les lèvres sont hypotoniques, souvent desséchées et crevassées ; les commissures peuvent présenter des perlèches persistantes (99).

La production salivaire, en particulier parotidienne est diminuée (29).

Répercussions développementales

Le tonus des muscles de la langue est déprimé et les pressions qui s'expriment sur le massif facial sont insuffisantes pour permettre une croissance normale du maxillaire supérieur (53). Ainsi, la croissance des os de la face est compromise par le fait que la langue, les lèvres n'exercent pas suffisamment de pressions sur les structures osseuses. Le développement du maxillaire supérieur est plus affecté que celui de la mandibule. Ainsi, par le jeu des interactions entre la forme et la fonction, l'hypotonie limite le développement oro-facial. En retour, la dysmorphose dentofaciale induit des attitudes posturales inhabituelles et n'autorise pas la mise en place correcte des fonctions orales, et en particulier de la mastication.

Les dyskinésies sont des mouvements anarchiques et involontaires qui sont réalisés sans but fonctionnel, et sont fréquemment observées chez les personnes PT21. Les dyskinésies les plus facilement rencontrées sont : la protrusion linguale (langue qui sort de la bouche), et les mouvements associés des lèvres et de la mâchoire produisant des grimaces et tics. Ces dyskinésies résultent de la dysmorphie dento-faciale et sont accomplies inconsciemment. Dans les cas de grimaces ou de tics, l'enfant mobilise sa mandibule ou ses lèvres pour éviter l'affrontement des dents en malposition et soulager les contractures musculaires qui résultent de l'instabilité de la mandibule (59).

Le bruxisme (grincement des dents) est fréquent (41,50) et peut concerner 42% des individus (78). Il résulte de la pression exercée par la musculature faciale sur les dents et peut avoir deux étiologies. D'une part, ces pressions sont exercées inconsciemment pour éliminer par usure le ou les obstacles que représente(nt) une dent ou plusieurs dents en malposition. Ces signes sont particulièrement marqués lors de l'apparition des canines lactéales, et lors du changement de dentition. A la longue, ces mouvements induisent des habitudes posturales inhabituelles qui varient considérablement, à la fois au cours du développement d'un individu, et d'un individu à l'autre. Elles peuvent également perdurer toute la vie.

D'autre part, et en particulier chez l'adulte, ces tensions musculaires sont l'expression du stress ou de l'anxiété, comme on peut le rencontrer dans la population générale.

Conséquences fonctionnelles

L'insuffisance de développement du tiers moyen de la face, les déficits posturaux et l'inflammation des amygdales et des végétations adénoïdes provoquent un encombrement des voies aériennes supérieures qui affecte la position des lèvres, de la langue et de la mandibule et conduit l'enfant à établir préférentiellement un mode de ventilation buccale. Chez l'adolescent et l'adulte, l'hypotonie linguale et l'absence de respiration nasale participent à l'apparition d'apnées du sommeil avec une prévalence variant de 30 à 79 % selon les études (98,104). Ces états impactent la vigilance diurne des individus et affecte leurs activités sociales (74). Une étude transversale norvégienne incluant 54% des enfants porteurs de T21 nés en 2002, montre que 2/3 des enfants ont une forme sévère ou modérée d'apnées obstructives du sommeil, ce qui représente un risque augmenté de 2 fois par rapport aux enfants ordinaires du même âge (14).

Initialement, la succion-déglutition nécessaire à la tétée est souvent peu tonique, et ce, particulièrement chez les bébés également porteurs de cardiopathies. Plus tard, la mise en place du temps de la mastication est très largement perturbée, d'autant plus que l'auto-stimulation, qui devrait se réaliser au cours des deux premières années, se trouve restreinte par les difficultés que peut avoir l'enfant à porter spontanément ses mains ou les objets à sa bouche. Les praxies orales qui caractérisent la mise en place de la mastication sont retardées ou absentes. Ces praxies mains-bouches sont des prérequis indispensables à l'acquisition de la coordination main-œil, et à l'acceptation des aliments de texture variées.

Différentes enquêtes font état des problèmes d'alimentation rencontrés par les parents d'enfants PT21 (55,62,112). On constate fréquemment : des difficultés de succion au sein ou au biberon ; des retards d'acquisition dans la manipulation des aliments avec les doigts, avec la cuillère et dans l'utilisation du verre ; des refus de certains aliments, en particulier les aliments durs ; des comportements aberrants, comme la conservation du bol en bouche, le refus d'avaler suivi du rejet de la nourriture ; des micro fausses-routes, pour les aliments liquides et semi-liquides, qui contribuent aux affections pulmonaires ; l'ingestion d'aliments non mastiqués, avec apparition de rots. Ces difficultés persistent chez les adultes. L'observation de 23 adultes PT21 ne déclarant spontanément aucun problème d'alimentation, montre qu'en fait 56,5% ont des signes évoquant des fausses routes et ont des difficultés à passer l'aliment d'un coté à l'autre et des pertes d'aliments hors de la bouche pour 65% des cas, des mouvements linguaux labiaux, jugaux non coordonnés pour plus de 60% des cas (109). De plus des comportements alimentaires socialement inadéquats ont été constatés, comme des difficultés à utiliser la cuillère (48% des cas), l'utilisation des doigts pour positionner l'aliment sur la cuillère (9% des cas) ou pour le porter à la bouche (9% des cas), et le léchage de l'assiette (30% des cas).

Physiologiquement, la cinématique masticatoire est perturbée. Une étude contrôlée a montré que par rapport à un groupe contrôle sans T21, les adultes ont une fréquence masticatoire diminuée, réalisent plus de cycles de mastication bouche ouverte, ont des difficultés à adapter leur programme masticatoire lorsque la dureté des aliments augmente et refusent un plus grand nombre d'aliments (58,60).

Dans certains cas, lorsque les problèmes de dysphagie persistent au delà de 4-5 ans, et que l'enfant n'accepte qu'une alimentation mixée, les difficultés de socialisation s'en trouvent aggravées. Ces enfants et adolescents dysphagiques ne peuvent prendre leurs repas à l'école ou au restaurant, ce qui implique une adaptation de la vie familiale aux besoins de l'enfant et réduit l'intégration sociale.

Une étude comparant les lésions érosives des dents entre deux groupes de 49 enfants PT21 et témoins rapporte que 28,6 % ont les lésions érosives sans étiologie alimentaires et qui pourraient être due aux reflux gastrique et vomissements, eux-mêmes rapportés dans 20% des cas (18).

▪ **Quelles sont les répercussions infectieuses de la trisomie 21 sur la santé orale des individus ?**

Différentes études ont recherché à expliquer les maladies infectieuses buccales, et en particulier la maladie parodontale comme le reflet d'un déficit immunitaire et /ou du stress oxydatif. Une étude récente incluant 20 enfants PT21, 10 frères et sœurs non porteurs de T21 et 20 pères ou mères a montré que les taux salivaires d'IgA chez les enfants PT21 étaient 2 fois supérieurs à ceux de leurs frères ou sœurs, et identiques à ceux de leurs parents, et que ces taux augmentaient avec l'âge chez les frères et sœurs mais restaient indépendants de l'âge chez les enfants PT21 (15). Une autre étude comparant les taux salivaires d'antioxydants, d'oxyde nitrique et d'acide sialique entre un groupe 34 enfants PT21 de 7 à 12 ans et un groupe de 34 témoins sans T21 rapporte, pour le groupe T21, des taux d'antioxydants inférieurs et des taux d'acide sialique supérieurs à ceux du groupe témoin (114).

Maladie parodontale

Les enfants (83, 96,97), les adolescents (3, 10, 16, 77, 87) et les adultes PT21 (71, 96); sont susceptibles de développer une forme particulièrement agressive de la maladie parodontale, semblable à la parodontite juvénile observée chez certains adolescents non porteurs de ce syndrome (102). Ces états pourraient être liés. Elle est principalement due à des insuffisances immunitaires spécifiques (17, 68, 95, 111), et son développement est largement aggravé par une mastication inefficace, par les malpositions dentaires et surtout par l'absence d'une technique d'hygiène. Cette parodontite est spécifique à la trisomie 21 (83, 113, 116). Elle peut concerner les enfants, mais se développe surtout au cours de l'adolescence et affecte 90 à 96% des adultes. Elle est caractérisée par la rapidité de sa progression, qui n'est pas régulière et s'accompagne d'une perte osseuse très importante. Son évolution comporte des phases inflammatoires, infectieuses et douloureuses qui peuvent provoquer chez le jeune adulte des manifestations comportementales alimentaires inhabituelles (refus plus ou moins violent de se mettre à table, refus de certains aliments). Le risque de développer la maladie parodontale serait augmenté chez les patients PT21 de race Afro-Américaine, par rapport aux caucasiens (72).

Maladie carieuse

Les études relatives à l'augmentation de la prévalence de la maladie carieuse chez les enfants PT21 par rapport aux enfants du même âge de la population générale sont contradictoires. Certaines études ont montré que la prévalence de la carie est plus faible chez les enfants et adolescents PT21 (4,13,32,37,79,113,116), alors d'autres ne rapportent aucune différence (73, 89, 118) et d'autres encore estiment que la prévalence est augmentée (35). Cette situation est expliquée par des différences et des erreurs méthodologiques, et une revue systématique récente (85) établit qu'une différence dans la prévalence de la maladie carieuse chez les enfants PT21 par rapport aux enfants du même âge n'est pas démontrée. En France cependant, les observations récentes des profils d'enfants reçus dans les services d'odontologie s'accordent cependant pour constater que les enfants PT21 issus de familles récemment émigrées seraient plus concernés par des états polycariieux que les enfants PT21 non émigrés.

Chez l'adulte, la situation est très différente. Les apports nutritifs quotidiens des adultes sont beaucoup moins contrôlés que ceux des enfants : les repas sont souvent pris en collectivité et les comportements alimentaires plus autonomes. Les choix vers les aliments plus mous, plus riches en sucres sont spontanés. De plus, en fin de repas, les personnes PT21 ne réalisent pas, ou peu, les mouvements d'auto-nettoyage de la bouche. Les débris alimentaires persistent plus longtemps, et constituent alors un excellent terrain pour les bactéries cariogènes. De plus, lorsque la maladie parodontale s'installe, les mobilités dentaires favorisent la rétention de résidus alimentaires dans les espaces inter-dentaires. L'hygiène dentaire ne relève alors que des compétences motrices de l'adulte PT21, qui sont souvent incompatibles avec la maintenance d'un degré suffisant d'hygiène. Ainsi, chez l'adulte, des lésions carieuses évoluent, à bas bruit, souvent sans être ni déclarées par le patient, ni pressenties par l'entourage.

Conséquences des pathologies infectieuses

▪ **Infections focales :**

Les foyers infectieux d'origine dentaire ou parodontale constituent un risque d'endocardite pour les patients porteurs de certaines cardiopathies. Leur traitement requiert l'installation systématique d'une antibiothérapie de couverture pré-opératoire. Dans les cas où l'hygiène ne peut être assurée de manière efficace, la coexistence d'une parodontite agressive et d'une anomalie cardiaque peut justifier l'avulsion de nombreuses dents (19,22). Dans tous les cas, les propositions thérapeutiques doivent s'intégrer dans le projet de vie de la personne PT21, viser sa qualité de vie et sa socialisation.

▪ **Édentements**

La maladie parodontale et, plus rarement, les difficultés techniques et le refus de coopération pour les soins conservateurs sont à l'origine des édentements précoces. Ces édentements ont des conséquences fonctionnelles et sociales. Les pathologies fonctionnelles décrites précédemment s'en trouvent majorées. Sur le plan social, les édentements, surgissant souvent entre 25 et 35 ans, accentuent l'impression de

vieillesse prématuré et peuvent affecter la personnalité des individus atteints. Ainsi, la réhabilitation prothétique doit associer des objectifs fonctionnels et esthétiques.

▪ **Halitose**

Chez certains adultes, la persistance de foyers infectieux parodontaux entretient une halitose (mauvaise haleine) qui peut nuire à la relation avec l'entourage.

Comment prévenir ou traiter les conséquences du syndrome orofacial induit par la trisomie 21

▪ **Comment prévenir ou traiter les troubles dysphagiques des personnes porteuses de T21 ?**

Une revue est particulièrement dédiée à la prise en charge des personnes PT21 présentant des problèmes de mastication (45,48). Plusieurs de ces problèmes pourraient être évités ou diminués en associant un traitement dentaire et orthodontique approprié, et une amélioration des attitudes et des connaissances des parents, référents et professionnels.

Guidance précoce

Les techniques proposées aux parents pour optimiser respiration, succion, mastication, aspiration, déglutition et respiration au cours des premières années de la vie facilitent l'acquisition des praxies orales. Ces techniques visent principalement à favoriser les relations mains-bouche et le contrôle de la tête dans la première année, puis à stabiliser la mandibule au cours des repas et à contrôler la protrusion linguale lorsque l'enfant est alimenté à la cuillère et boit au verre. Le recul du réflexe nauséux doit suivre l'apparition des dents sur l'arcade corrélativement avec l'enrichissement de l'alimentation par des textures variées (57). Certaines équipes, comme au CHU de Clermont-Ferrand conseillent la succion du pouce, pour stimuler la succion non nutritive et surtout bénéficier des forces appliquées par le pouce et le bras afin de stimuler la croissance sagittale du maxillaire, et ce, dans le but de faciliter le traitement orthopédique ou orthodontique ultérieur.

Stimulation neuro-fonctionnelle

Les techniques ciblant l'amélioration de motricité orofaciale et qui rentrent dans le cadre de programmes de stimulation globale de l'enfant PT21 intègrent des objectifs d'amélioration de la tonicité linguale et labiale et sont basées sur des pratiques similaires et complémentaires. Leur efficacité spécifique sur la tonicité des lèvres et de la langue n'a pas fait l'objet de publication répertoriée.

Le principe de la stimulation neuro-fonctionnelle développé par Castillo-Moralès relève d'une prise en charge pluridisciplinaire et concerne principalement les jeunes enfants. Elle consiste en un programme d'exercices physiothérapeutiques au niveau de la sphère orale, associés au port, par intermittence, d'une plaque palatine comportant des stimulateurs de langue et de lèvres (26). Une étude observationnelle de cohorte incluant 39 enfants PT21 traités selon cette technique rapporte des résultats positifs significatifs sur la béance de la bouche et la protrusion linguale (75). En Suède, une étude comparant 9 enfants traités à 11

enfants non traités a montré que après 4 ans, la position de la langue et la tonicité des lèvres sont significativement améliorées chez les enfants traités (23,24,25). Les effets de ces traitements sont d'autant plus nets que la prise en charge est précoce (entre 6 mois et 4 ans) et que les enfants sont hypotoniques. En France, selon les équipes, les plaques sont proposées pour tout bébé dont la famille est demandeuse, ou ne sont indiquées que pour les enfants très hypotoniques et en complément à une prise en charge spécifique de la motricité orofaciale par un orthophoniste ou un kinésithérapeute. Les techniques de stimulation neurofonctionnelle sont sans effet sur la croissance des structures faciales.

Traitements orthopédiques et orthodontiques

Dans la petite enfance, un suivi orthopédique peut limiter, voire corriger la dysmorphose. Une étude transversale contrôlée norvégienne incluant 32 enfants PT21 âgés de 8 ans, soit 57% des enfants nés en 2002, et un groupe contrôle, a révélé, en utilisant un indicateur de besoins en traitements orthodontique, que tous les enfants PT21 nécessitaient un traitement (11). Ces techniques sont en général très bien tolérées, quand elles apportent une amélioration fonctionnelle. Au cours de la période prépubertaire, les techniques orthopédiques ou orthodontiques doivent être mises en œuvre, mais leurs indications restent hautement dépendantes du degré de coopération de l'enfant, ainsi que de la qualité de l'hygiène dentaire quotidienne. En fonction du développement de l'enfant, il peut s'avérer nécessaire d'intervenir tout au long de la croissance, en associant des traitements orthopédiques puis des traitements orthodontiques, et parfois, maintien d'une contention à vie. Ainsi, les dispositifs de remboursement des traitements orthodontiques qui sont basés sur le remboursement forfaitaire de 6 semestres ne sont pas adaptés aux besoins spécifiques des enfants et adolescents porteurs de T21 qui devraient pouvoir avoir accès à ces techniques dès le plus jeune âge et après leur croissance, selon leurs besoins. Des séances de renforcement neuromusculaire de la mastication, déglutition, après un traitement orthodontique sont souhaitables en orthophonie et/ou kinésithérapie.

Traitements orthétiques et prothétiques

Chez l'adulte, les désordres occlusaux peuvent être traités prothétiquement ou par le port d'orthèses, dans la mesure où ces dispositifs rétablissent les rapports inter-arcades et permettent d'obtenir la stabilisation mandibulaire nécessaire à une mastication efficace et à la déglutition. Une étude randomisée, en double aveugle comparant par électromyographie les effets du port d'une orthèse occlusale ou d'un placebo (sans recouvrement occlusal) entre un groupe d'adulte porteur de T21 et un groupe contrôle sans T21, montre que le port de l'orthèse améliore le positionnement de la mandibule, et le confort chez les personnes PT21 (81). Une étude plus récente comparant la mastication avec et sans orthèse entre un groupe d'adulte PT21 et un groupe témoin du même âge montre que l'augmentation des contacts inter-arcades apportée par l'orthèse améliore la cinématique masticatoire (augmentation du nombre de cycles) et la dégradation du bol alimentaire (diminution de la granulométrie du bol dégluti) chez les personnes PT21 (65).

Après 30 ans, l'évolution de la maladie parodontale pose le problème du remplacement des édentements, difficiles à compenser avec des prothèses partielles amovibles du fait des malpositions dentaires et de la dysmorphie. La réalisation de prothèses totales permet de compenser la dysmorphie plus facilement mais les capacités d'adaptation des personnes PT21 à ces prothèses n'est pas prévisible, et les équipes qui en ont l'expérience rapportent un taux d'échec de 50%.

Le recours aux solutions implanto-portées qui évitent les prothèses amovibles favorise grandement la réhabilitation prothétique (43,110). Une étude observationnelle rétrospective par questionnaire incluant 25 patients PT21 ayant reçu un total de 73 implants rapporte un taux de succès de 77% (76). Une étude de suivi incluant 5 personnes PT21 a montré que le taux de succès des réhabilitations prothétiques implanto-portées est identique à celui de la population générale (28). Chez l'adulte édenté la rétention des prothèses totales pourrait être améliorée par la pose de 2 implants ou 4 mini-implants symphysaires. Comme pour l'orthodontie, des séances de renforcement neuromusculaire de la mastication, déglutition, après un traitement orthétique ou prothétique sont souhaitables en orthophonie et/ou kinésithérapie.

Traitements chirurgicaux

L'ablation chirurgicale des amygdales et des végétations adénoïdes améliore significativement la circulation dans les voies aériennes supérieures et limite les infections rhinopharyngées. En général ces interventions sont pratiquées dans l'enfance, après répétition d'épisodes infectieux, mais la question d'une intervention préventive des apnées obstructives du sommeil se pose chez les enfants qui ne présentent pas d'amygdales hypertrophiées. Une récente étude de cas comportant 43% d'enfants PT21 (soit 28 enfants) réalisée aux USA a révélé que parmi les 507 décisions émises par les professionnels participants, 61% n'étaient pas basées sur la preuve scientifique, et que la grande disparité dans les protocoles de ces interventions et leurs suivis indiquait le besoin de nouvelles études (115).

Les méthodes chirurgicales de glossectomie et la chirurgie plastique, largement pratiquées aux Etats-Unis, sont généralement basées sur des impressions subjectives, et ne font pas l'objet d'évaluations fonctionnelles en recherche clinique. Ainsi, on ignore, si les désordres fonctionnels peuvent être corrigés par la chirurgie, comme pour les patients non porteurs de T21 qui bénéficient d'une chirurgie orthognatique. Dans tous les cas, l'équilibre psychologique peut se trouver affecté après une intervention à laquelle il ne pourrait pas donner du sens. Certaines procédures ont, par ailleurs, soulevé d'importantes questions d'éthique : elles sont fréquemment déconseillées, en particulier dans le cas de la glossectomie partielle. L'impression de « grosse langue » résulte davantage d'un problème de positionnement, plutôt que de réelles macroglossies. Dans cette optique, le Comité Consultatif National d'Ethique a pris position contre la pratique de la glossectomie partielle en France, excepté pour quelques rares syndromes.

Comment prévenir ou traiter les problèmes bucco-dentaires d'origine infectieuse ?

Le traitement de ces pathologies bucco-dentaires repose sur les mêmes principes préventifs (hygiène dentaire régulière) et thérapeutiques (accès aux soins) que pour la population générale.

▪ **Améliorer l'hygiène dentaire**

Les enfants PT21 doivent être supervisés par un adulte jusqu'à l'âge de 10-12 ans, et parfois au-delà, pour les soins d'hygiène dentaire (932, 106). Le brossage des dents est efficace chez les enfants PT21 pour limiter la présence de plaque et le saignement gingival (101). Une étude comparant les habitudes d'hygiène, la présence de plaque, l'indice carieux, l'inflammation gingivale et la concentration salivaire en streptocoque mutans entre un groupe de 60 enfants PT21 et 71 témoins non PT21 âgés de 6 à 12 ans, a montré que le brossage supervisé par un adulte était plus fréquent chez les enfants PT21, et que cette pratique était associée à des scores de plaque et de saignement gingival plus bas que chez les enfants témoins (84). Cependant les indices carieux étaient identiques dans les deux groupes et les enfants PT21 qui avaient des caries avaient des concentrations salivaires de streptocoque mutans plus élevés que les témoins (84).

Cette nécessité s'oppose souvent à l'objectif d'acquisition de l'autonomie. Les difficultés éprouvées par les personnes PT21 lors des soins d'hygiène et médicaux (33,44) ont été évaluées par questionnaire. Ces personnes présentent plus de difficultés à réaliser des actes d'hygiène et de soins de santé courants, et ont plus besoin d'aide que leur fratrie. Pour une personne PT21, par rapport à son frère ou sa sœur le ou la plus proche en âge, le risque d'avoir besoin d'aide pour le brossage des dents est augmenté d'un facteur 6,4 pour le brossage des dents. Tous les enfants ne peuvent pas bénéficier d'une aide parentale efficace. Une étude transversale incluant 101 enfants au Yemen a montré que l'aptitude des proches à réaliser l'hygiène dentaire est plus faible lorsque leur niveau d'éducation est faible, lorsque l'enfant grandit et que ses troubles psychiques sont sévères (9).

Chez l'adulte l'enjeu est la prévention du développement de la maladie parodontale et des édentements qui suivront. Selon les aptitudes motrices de chacun(e), l'utilisation de brosses trifaces ou de brosses électriques, n'exigeant qu'un mouvement de va-et-vient plus simple à coordonner, peut être recommandée (46). L'évolution de la maladie parodontale reste difficile à limiter. Une étude comparant l'évolution de la maladie parodontale entre un groupe d'adulte PT21 et un groupe témoin du même âge et de niveau d'hygiène dentaire équivalent, suggère que la pathogénie de la maladie parodontale chez les personnes PT21 ne dépend pas de l'hygiène (119). Cependant, la perte osseuse liée à la maladie parodontale pourrait être limitée par le traitement non chirurgical par application de gel et brossage 2 fois par jour à la Chlorhexidine (30). Les troubles moteurs sont tels que rares sont les adolescents et adultes qui disposeront des compétences motrices suffisantes pour assurer un brossage efficace en situation d'autonomie. L'autodétermination est un facteur important de l'hygiène bucco-dentaire chez les adultes vivant de manière indépendante. Se brosser les dents, se rincer la bouche et cracher implique un apprentissage spécifique en psychomotricité et un certain conditionnement psychophysiologique. Dans ces situations

éducatives, le travail du dentiste en collaboration avec le psychomotricien ou le kinésithérapeute est un complément nécessaire.

- **Faciliter l'accès aux soins**
 - **Former les professionnels**

Même lorsque les professionnels de santé sont relativement attentifs aux besoins éducatifs et médicaux induits par la trisomie 21, les problèmes dentaires sont souvent négligés (103). Une recherche qualitative menée au Royaume Uni révèle que bien que les adultes avec T21 visitent plus souvent le dentiste, ils reçoivent moins de soins (70). En France, les parents ont deux fois plus de difficultés à faire prendre en charge leur enfant PT21 que ses frères ou sœurs (6). De plus, lorsqu'ils vont chez le dentiste ils reçoivent moins de soins (6, 70) bien qu'ils aient plus de besoins que les enfants non PT21. Cette situation est également décrite en Malaisie (2). En Belgique par contre les enfants PT21 semblent recevoir le même accueil chez le dentiste que leurs frères et sœurs (39). Les structures universitaires de formation, doivent être incitées à l'enseignement des besoins spécifiques et à la prise en charge des patients PT21, dans le cadre du cursus de formation initiale et surtout dans le cadre du diplôme d'étude spécialisé en médecine bucco-dentaire.

- **Favoriser l'accès aux procédures permissives des soins dentaires**

La difficulté d'accès aux soins est corrélée au degré d'incapacité de la personne (5,6). Les personnes qui ont le plus de difficulté à coopérer pour un simple examen dentaire ou des soins sont celles qui sont le moins examinées et le moins soignées (44). Une étude internationale multicentrique incluant 218 enfants de 8±3,6 ans, parmi lesquels 22% étaient PT21, a été menée en France, Suède, Argentine et Irlande pour caractériser les enfants relevant d'une prise en charge spécifique en santé orale en utilisant les items de la classification internationale des fonctionnements développée par l'OMS (49). Les items les plus fréquemment concernés par la déficience étaient les fonctions intellectuelles et les fonctions d'attention ainsi que des restrictions dans les participations incluant la réponse au stress, le fait de prendre de soins de son corps, et prendre soin de sa santé.

Le contrôle de la douleur chez ces patients diminue le niveau d'anxiété et, par voie de conséquence, améliore la coopération. Ainsi, toutes les interventions doivent être strictement indolores. Le niveau d'anxiété au cours des soins dentaires a en effet été évalué pour un groupe de personnes PT21 : l'anxiété augmente pour les personnes PT21 soignées sans contrôle de la douleur, alors qu'elle reste stable pour les personnes soignées sous anesthésie générale et qu'elle diminue pour les personnes soignées et sous anesthésie locale (91). À ce titre, les interventions potentiellement douloureuses, mais généralement supportées par les patients ordinaires comme les détartrages, seront réalisées sous anesthésie locale ou loco-régionale.

L'amélioration de l'accès aux soins dentaires implique donc de favoriser l'accès à toutes les techniques facilitant la réalisation des soins nécessaires dans des conditions acceptables pour le patient (27). Les patients PT21 initialement peu ou non coopérants peuvent bénéficier des soins de qualité qui leur sont nécessaires si les professionnels mettent en

place un accompagnement comportemental spécifique individuel, s'ils pratiquent l'hypnose, s'ils administrent une sédation par inhalation de MEOPA, s'ils pratiquent la sédation intraveineuse de midazolam ou s'ils interviennent sous sédation profonde ou sous anesthésie générale en collaboration avec un anesthésiste. Différentes études décrivant les patients relevant de ces indications mentionnent des groupes de personnes porteuses de T21 (34, 36,47). Une étude Australienne nationale mentionne que globalement les personnes PT21 sont hospitalisées 5 fois plus que la population générale et que 38% de ces admissions concernent des problèmes de santé orale (54). Toutes ces prises en charge spécifiques impliquent des surcoûts par rapport à une prise en charge ordinaire en santé bucco-dentaire, qui relèvent soit des possibilités financières des familles soit du caritativisme des praticiens. Les structures et les professionnels développant ces plateaux techniques et ces compétences doivent être valorisés en conséquence.

1.8 Ophtalmologie

Troubles de la réfraction

▪ Fréquence

De 43% à 90% selon les études, avec 36% d'hypermétropie, 48,8% myopies et 64% astigmatisme (1-5).

Chez l'enfant les troubles réfractifs doivent être détectés sous cycloplégie afin de réaliser une mesure objective de la réfraction sans participation accommodative. Pour ce faire, deux cycloplégiques sont à notre disposition : l'atropine, gold-standard, qui nécessite l'instillation d'une goutte d'atropine 2 fois par jour pendant une semaine avant l'examen. Il n'y a pas de contre-indication chez l'enfant PT21. La dose doit être adaptée à l'âge : 0,3% de 0 à 2 ans, 0,5% de 2 à 12 ans puis 1% après 12 ans. La dilatation pupillaire est plus rapide et plus persistante chez les PT21 (6-8). Cet effet est probablement lié à une constitution particulière de l'iris (9).

Une autre cycloplégique existe : le cyclopentolate (Skiacol®), plus facile d'utilisation puisque les gouttes doivent être instillées 3 fois à 5 minutes d'intervalle 45 minutes avant l'examen. La réfraction objective peut donc se faire le jour même de la consultation. Il n'y a pas de contre-indication chez le patient PT21. Les contre-indications sont les antécédents d'épilepsie ou de convulsions hyperthermiques et un traitement anti-épileptique. L'utilisation du cyclopentolate ne peut se faire avant l'âge d'un an et la cycloplégie est moins puissante qu'avec l'atropine. En cas d'anomalie réfractive, celle-ci devra donc être contrôlée sous atropine ultérieurement (10).

▪ Troubles de l'accommodation

Il existe un défaut d'accommodation dans près de 70% des cas, qui doit être recherché systématiquement, et corrigé avec l'addition minimale permettant une bonne vision de près. Les verres bifocaux sont dans ce cas une bonne option (11-12). Par ailleurs du fait de ce déficit accommodatif, le seuil de correction d'une hypermétropie doit être abaissé chez ces

enfants (on tolère une hypermétropie jusqu'à 2,5-3 D à l'âge de 3 ans chez un enfant sans T21)(13).

Strabisme

▪ **Fréquence**

Environ 40% à 60% selon les études (2)(14). Il s'agit la plupart du temps d'une ésoptropie. Une hypermétropie est fréquemment associée dans ce cas et doit être recherchée sous cycloplégie et corrigée totalement ainsi que le défaut d'accommodation.

▪ **Chirurgie**

Les résultats chirurgicaux sont bons avec un bon résultat dans 62 à 87% des cas (15-16).

Nystagmus

▪ **Fréquence**

Entre 9 et 30 % selon les études (2)(17-18). Il est responsable d'un déficit de 1,5 ligne d'acuité visuelle. Les origines sont multiples : instabilité de fixation, anomalies corticales, amblyopie (19). Conséquence du strabisme et du nystagmus la vision du relief est souvent perturbée (20).

▪ **PEC**

L'enfant doit être revu sous cycloplégie, et une anomalie organique doit être recherchée (cataracte, problème rétinien...).

Cataracte

▪ **Enfants**

Augmentation du nombre de cataracte congénitale (2-6%)(10) et des cataractes acquises (11 à 60%)(21). Cependant l'indication chirurgicale doit être posée soigneusement, car souvent la cataracte n'est pas responsable d'une baisse de vue (cataracte floconneuse n'impactant pas l'acuité visuelle).

▪ **Adultes**

Fréquence : 72%, dont 36% de cataracte blanche et 12% de cataracte polaire postérieure. Le moment de la chirurgie est environ à l'âge de 40 ans (21).

Résultats chirurgicaux :

Chez l'enfant, les résultats chirurgicaux sont bons et la chirurgie sûre. Dans la série de Gardiner, 40% des yeux opérés obtiennent une acuité visuelle post-opératoire entre 6/9 et 6/18 (22).

Chez l'adulte, dans l'étude de Li, l'acuité visuelle passe de $1,36 \pm \log\text{MAR}$ (1/20) en pré-opératoire à $0,84 \pm 0,55 \log\text{MAR}$ en post opératoire (1,6/10) soit un gain de $0,52 \pm 0,65$. La chirurgie sous anesthésie générale et des deux yeux en même temps semble être efficace (16+5).

Kératocône

▪ **Enfants**

Très rare chez l'enfant (un cas rapporté à 4 ans). Très peu de cas avant 30 ans (23).

▪ **Adultes**

Prévalence de 3 à 20% (24-25). La physiopathologie semble être liée à des changements structurel et biochimique de la cornée chez ces patients. Le frottement des yeux est aussi un facteur de risque (26).

▪ **La prise en charge** réside en le port de lentilles.

Si l'acuité visuelle est trop basse avec un impact sur la qualité de vie, ou bien en cas d'intolérance aux lentilles, la kératoplastie transfixiante est indiquée. La survie du greffon est moins bonne que dans la population générale : 82-89% contre 90-98% à 5 ans respectivement (24).

Cependant l'acuité visuelle est améliorée : 1,2 logMAR (1/16) en pré opératoire à 0,7 logMAR (2/10) en post opératoire, ou une moyenne de 20/60 en post-opératoire pour une autre étude (24)(27).

Les causes de rejet de greffe sont les infections bactériennes, les traumatismes, le glaucome et l'appel néovasculaire sur fils rompus (28). La prise en charge post-opératoire nécessite donc un suivi régulier et une observance assidue du traitement post-opératoire. L'accompagnement du patient est essentiel.

Obstruction lacrymo-nasale

▪ **Fréquence chez l'enfant**

Environ 22% (29). La physiopathologie peut être une non perforation de la valve d'Hasner, une agénésie proximale du punctum, une stricturotomie, une atrésie le long du canalicule, une étroitesse du conduit naso-lacrymal (30).

▪ **Prise en charge**

La prise en charge réside en des sondages des voies lacrymales avec pose d'une sonde en silicone au bloc opératoire sous anesthésie générale à partir de 9 mois. Les échecs sont assez fréquents : 37% (30). Dans ce cas, un scanner peut retrouver un conduit lacrymo-nasal étroit et/ou une obstruction post-ductale à cause d'un épaissement de la muqueuse nasale. La biopsie retrouve alors une combinaison d'un infiltrat lymphoplasmatique et d'un engorgement vasculaire témoin d'une infection chronique, d'une maladie allergique ou d'une dysrégulation immunitaire.

Un traitement par corticoïdes topiques ou intranasal peut être efficace. Enfin la prise en charge chirurgicale peut s'avérer nécessaire (réduction muqueuse, dacryo-cysto-rhinostomie) (30).

Blépharites

▪ **Fréquence**

Environ 44% (1). Cette inflammation palpébrale est une cause de sécheresse oculaire, avec œil rouge, larmoyant, sensible, sujet aux chalazions à répétition et favorise la survenue de kératocône (31).

▪ **Prise en charge**

Cette pathologie est à ne pas négliger car elle peut avoir un impact fonctionnel important. La prise en charge réside en des soins de paupières, mouillants et traitement par collyre antibiotique en cures (azythromycine).

Atteinte rétinienne

Il a été récemment montré grâce à l'avènement de l'OCT que l'épaisseur maculaire était plus importante chez ces patients avec une dépression moins importante au niveau fovéolaire (32). Par contre il n'y a pas de corrélation avec l'acuité visuelle.

L'anomalie papillaire à titre d'augmentation du nombre de vaisseaux sanguins croisant le disque optique (division précoce des vaisseaux rétiens donnant un aspect en roue) est connue depuis longtemps (1973) et est retrouvée dans 40% des cas, quasi-pathognomonique de la trisomie 21 (33-35). Elle n'a aucune incidence sur la vision.

Etat actuel du contrôle ophtalmologique des patients atteints de trisomie 21.

- En France : données manquantes
- En Angleterre : (14)
 - Un tiers des enfants n'ont jamais vu d'ophtalmologiste
 - Plus de 50% ont un astigmatisme, un strabisme ou une mauvaise acuité visuelle
 - 10% ont plus de 5 ans quand ils voient l'ophtalmologiste pour la première fois

Recommandations américaines : American Academy (36)

Un examen ophtalmologique à 6 mois puis tous les ans ou moins si nécessaire.

Recommandations françaises au vu de cet exposé :

- Examen dans les 6 premiers mois de vie à la recherche d'une cataracte et d'un trouble réfractif avec examen de la réfraction sous cycloplégie (atropine). L'examen ophtalmologique doit être réalisé avant en cas de nystagmus, leucocorie, strabisme permanent ou intermittent à partir de 4 mois.
- Ensuite un contrôle annuel ou plus fréquemment selon les anomalies retrouvées. Toute prise en charge chirurgicale chez l'enfant doit être effectuée par un ophtalmologiste pédiatre.

1.9 Endocrinologie et métabolisme

Deux grands types de mécanismes sont rapportés : le premier concerne la pathologie auto-immune, le deuxième des dysfonctions sans troubles auto-immuns (1).

On retrouve chez les enfants et adultes PT21 avec un taux de TSH en moyenne plus élevé que dans la population normale, et pour le même taux de TSH, un taux de FT4 plus faible que dans la population générale. Ceci fait discuter à la fois une atteinte thyroïdienne propre et une atteinte hypothalamique. Le modèle murin de surexpression de DYRK1A associe une

dysfonction thyroïdienne (2). Le dysfonctionnement thyroïdien est à début anténatal (3). Le stress oxydatif a été impliqué dans le mécanisme physiopathologique des pathologies associées au syndrome de trisomie 21. Aucune donnée n'est disponible concernant les thérapies anti-oxydantes et une réduction du risque endocrinien thyroïdien chez l'enfant ou chez l'adulte (4). La modification de l'état thyroïdien peut être également recherchée par une modification de l'alimentation (5). Peu de données sont publiées. Aucun effet de la supplémentation en Zinc n'a été rapporté sur le métabolisme thyroïdien (6).

A tous les âges de la vie, la dysfonction thyroïdienne peut avoir un impact sur la qualité de vie d'un PPT21 (développement psycho-cognitif, croissance, évolution pondérale, risque de puberté précoce en cas d'hypothyroïdie, anémie macrocytaire, constipation). Cependant il n'existe aucune démonstration explicite que les tableaux d'hypothyroïdies sub-cliniques (TSH augmentée avec T4 libre normale ou TSH normale avec T4 libre dans la zone normale basse) ont un effet pathogène pour lequel une hormonothérapie substitutive aurait un impact correctif positif sur la qualité de vie.

Période néonatale

La prévalence moyenne de l'hypothyroïdie congénitale chez les enfants PT21 est rapportée à 1/141 contre 1/2000 à 1/3000 dans la population habituelle. Habituellement il s'agit de glande en place avec une hypoplasie relative. Des goitres ont été également rapportés (1). Le diagnostic d'un trouble fonctionnel thyroïdien doit se fonder sur le dosage conventionnel de la TSH et de la T4 libre de façon associée au carton de dépistage conventionnel (7).

Les dysfonctions thyroïdiennes diagnostiquées en période néonatale peuvent être transitoires et justifient donc en cas de mise en route d'un traitement une évaluation clinique et biologique vers l'âge de deux à trois ans après arrêt ou diminution progressive du traitement.

La prise en charge post natale des hypothyroïdies sub-cliniques des nouveaux nés PT21 reste discutée. Une étude randomisée a permis de démontrer un faible effet significatif chez des enfants âgés de deux ans entre les groupes traités et non traités depuis l'âge moyen de 24 jours en ce qui concerne la croissance et le développement moteur mais pas en ce qui concerne les index cognitifs. Mais cette étude randomisée ne s'est pas fondée sur une évaluation biologique initiale (8).

La définition précise de la dysfonction thyroïdienne sub-clinique reste difficile : le taux seuil de TSH significativement augmenté se situe chez l'enfant normal à 10 mUI/L, les valeurs de référence de T4 libre et de T3 libre doivent être adaptées à l'âge et à la technique de dosage (9).

Enfance

Le risque de dysthyroïdie dans le cadre de pathologie auto-immune ou sans signe d'auto-immunité est augmenté chez les enfants PT21. L'expression peut être biologique simple (hypothyroïdie sub-clinique avec TSH augmentée sans anomalie de la T4 libre) ou clinique avec T4 diminuée et des signes cliniques habituels de l'hypothyroïdie. La fréquence est

difficile à évaluer et augmente avec l'âge. Dans une série réalisée à 6 mois de vie, 17% des enfants présentaient une hypothyroïdie avec diminution de la T4 libre et mise en place d'un traitement, 15% avaient une hypothyroïdie subclinique et 67,5% une fonction normale (10). La surveillance biologique comprend TSH et T4 libre. En cas d'augmentation de la TSH un contrôle systématique des anticorps anti TPO et des anticorps antirécepteur TSH ainsi qu'une échographie thyroïdienne sera demandée et un avis endocrinologique demandé.

La prise en charge des formes de type Hashimoto est classiquement proposée pour les patients présentant une TSH augmentée au dessus de 8 mUI/L.

Les modalités de contrôle de la TSH sont discutées et l'intérêt des prélèvements capillaires plutôt que par ponction veineuse récemment rediscuté (11). La fréquence des contrôles biologiques ne fait l'objet d'aucun consensus : contrôle semestriel la première année de vie puis contrôle annuel ensuite ou fréquence adaptée à la dernière valeur de TSH et de T4. Si les recommandations américaines de l'AAP sont un contrôle annuel, d'autres discutent cette fréquence (12). Les répercussions cliniques de l'hypothyroïdie sub-clinique sont discutées. Une étude montre une corrélation relative entre le taux de TSH et la sévérité de l'hypotonie (13). La prise en charge thérapeutique de l'hypothyroïdie sub-clinique reste discutée. Il n'y a pas de données contrôlées dans la littérature médicale permettant de démontrer une efficacité. Il faut aussi citer ici l'étude de supplémentation en acide folinique chez des enfants PT21. Si l'analyse globale en intention de traiter entre le groupe traité et le groupe placebo n'a pas montré d'effet explicite sur le développement cognitif, la post-analyse a montré un effet cognitif relatif dans le sous-groupes de sujets traités simultanément par hormone thyroïdienne et acide folique en comparaison avec le groupe traité par hormone thyroïdienne seule. Aucune information sur le type de dysfonction thyroïdienne motivant le traitement n'est donnée dans l'article. Une réplique de cette étude n'a pas été encore publiée (14).

Les données « thyroïde et croissance » sont discutées dans le chapitre croissance.

Pathologies auto-immunes, maladie de Hashimoto et maladie de Basedow

La prédominance féminine habituelle est moins importante que chez les sujets sans trisomie 21. L'expression peut être celle d'un syndrome de Hashimoto, d'une hyperthyroïdie de Basedow ou de forme changeante passant du syndrome de Hashimoto au syndrome de Basedow (15, 16). L'expression du syndrome de Basedow est habituellement moins importante que chez les sujets non porteurs de trisomie 21. La réponse au traitement par metimazole est habituellement plus rapide et le risque de récurrence à l'arrêt du traitement plus faible. La présence d'une pathologie endocrine auto-immune doit conduire à la recherche d'autres pathologies auto-immunes, en particulier la maladie coeliaque (17-24) et le diabète de type 1 (25).

Age adulte

- **Pathologie thyroïdienne :**

La fréquence de l'atteinte thyroïdienne biologiquement significative est évaluée entre 50% et 70% dans des séries récentes (26-27). Ceci justifie la répétition des contrôles biologiques avec dosage de la TSH et de la T4 libre. Le plus souvent le tableau est celui d'une hypothyroïdie sub-clinique sans hypothyroïdies vraies. En cas de TSH normale sans diminution du taux de T4 libre certains recommandent une surveillance tous les 5 ans (28).

Croissance et trisomie 21

Le retard de croissance est un élément constitutif du syndrome de trisomie 21 dès la période anténatale. La surveillance staturale fait partie de la surveillance pédiatrique. L'utilisation des courbes de croissance spécifiques est discutée. Des références récentes ont été publiées aux Etats Unis en 2015 (29).

Les mécanismes de la petite taille sont multiples :

- hypothyroïdie latente (30)
- déficit somatotrope organique ou fonctionnel d'origine hypothalamique (31)
- Pathologie cardio-vasculaire
- Apnées du sommeil (32-33)
- Pathologie nutritionnelle
- Intolérance au gluten
- Apnées du sommeil
- Anomalie intrinsèque de la zone de croissance squelettique

Une étude rapporte une accélération de la croissance chez des enfants PT21 traités par GH pendant 3 ans (début du traitement entre 6 et 9 mois) comparés à un groupe non traité. Cet effet est transitoire et disparaît après arrêt du traitement. Il n'y a pas d'effet à cet âge sur la croissance du périmètre crânien et sur le développement psycho-moteur (34). Dans une évaluation plus tardive de la même population, il n'y a pas d'effet sur la taille finale. Par contre le périmètre crânien est un peu moins diminué par rapport à la normale dans le groupe traité, ainsi que le score moteur (35). En cas de ralentissement statural, il est justifié de s'assurer de l'absence de déficit somatotrope par un test dynamique conventionnel après avoir éliminé une autre pathologie organique (maladie coeliaque, hypothyroïdie ...). La mise en place d'un traitement par hormone de croissance doit se faire en se conformant aux données des AMM des hormones de croissance dans le cadre de l'indication petite taille avec déficit somatotrope.

IMC et trisomie 21 : cf « développement pubertaire »

Diabète sucré et trisomie 21

Les données concernant l'association du diabète sucré et trisomie 21 sont hétérogènes. Le risque de diabète serait augmenté d'un facteur 3 à 10 avec une augmentation de la mortalité par accident cétoïque d'un facteur 10. L'âge d'apparition est aussi plus précoce que dans la population générale (36).

L'évaluation diagnostique chez l'enfant et chez l'adulte doit suivre les recommandations générales en fonction du risque métabolique ou familial. Il n'y a pas de données concernant l'intérêt de l'évaluation des anticorps anti-pancréas dans la population de sujets PT21.

Fonctions génitales

La verge enfouie congénitale est fréquente et doit être différenciée d'un micropénis souvent associé à un déficit en hormone de croissance (37-39). En cas de doute une consultation d'endocrinologie pédiatrique est conseillée.

▪ **Ectopie testiculaire**

La fréquence de l'ectopie testiculaire est évaluée à environ 6% à la naissance chez les garçons PT21. La possibilité d'ectopie secondaire avec rétraction des testicules est aussi rapportée chez environ 5 % des garçons (40). En cas de testicules non palpés à la naissance, un avis endocrinologique doit être recherché pour vérifier la présence de tissu testiculaire au moment de la minipuberté (de 1 mois à 6 mois).

L'avis chirurgical devra être recherché en l'absence de palpation quelque soit l'âge.

▪ **Puberté**

L'âge de la ménarche n'est pas différent chez la jeune fille avec une trisomie 21 du groupe général (41).

Le pic de croissance pubertaire est un peu avancé et plus faible que dans le groupe contrôle du même sexe.

Le développement testiculaire est limité à 30-35 mm de longueur habituellement de façon associée à une anomalie de la spermatogenèse (42).

La fonction gonadique est marquée par une élévation des taux de LH et FSH sans diminution de la testostérone à la puberté (43). Le pic de fixation minérale osseuse est plus faible que dans la population contrôle. Les mécanismes de cette particularité sont multiples : hypotonie musculaire, diminution de l'activité physique, apports insuffisants de Calcium et Vitamine D, hypogonadisme, retard de croissance, dysfonction thyroïde (44-45).

Il n'y a pas de données contrôlées concernant la fonction leydigienne à l'âge adulte. La diminution du taux de testostérone est rapportée mais aucunes données interventionnelles ne sont publiées (46). Une étude récente rapporte une augmentation du taux de testostérone salivaire après augmentation de l'activité physique chez une petite série de patients adultes (47). Certains rapportent une augmentation du risque de tumeurs testiculaires germinales qui pourrait être lié à des éléments de dysgénésie testiculaire (48). Une recommandation récente propose une surveillance échographique à la recherche de microlithiases intratesticulaires qui pourraient être un indicateur d'un risque de tumeur germinale (49-50).

La ménopause est rapportée comme précoce chez les femmes PT21 (44 à 47 ans contre 51 ans dans la population générale (51)). La privation oestrogénique postménopausique est un facteur de sur-risque concernant l'évolution vers une démence de type Alzheimer (52).

L'obésité en période postménopausique est associée à une meilleure conservation des compétences verbales (53). La prise en charge hormonale des signes de ménopause doit être traitée comme chez les femmes habituelles (flushs, troubles du sommeil, troubles de l'humeur) en tenant compte d'un éventuel risque thrombotique familial ou personnel.

Il n'y a pas de données bibliographiques disponibles concernant l'intérêt d'un traitement oestrogénique chez les femmes ménopausées PT21 sur la conservation des capacités cognitives.

▪ **A l'âge adulte**

Une hyperuricémie peut apparaître le plus souvent après la puberté (54-60) mais parfois dès l'âge de 2 ans (61), plus importante chez les garçons que chez les filles (62) ainsi qu'une hyperuricosurie (63-65). Le mécanisme en jeu est peu clair (66-77). Un auteur a trouvé une corrélation inverse entre le QI et le taux d'uricémie (78). Il y a aussi un taux élevé d'acide urique dans la sueur (79) mais pas dans la salive (80). Les crises de goutte étant rares (81), l'usage est d'attendre pour la traiter la survenue de la première crise de goutte.

Calendrier de surveillance (82-83)

▪ **Nouveau-né**

Bilan biologique standard TSH T4 libre en plus du carton de dépistage.

Si hypothyroïdie vraie : traitement à mettre en place jusqu'à deux-trois ans et vérifier alors la permanence.

▪ **De un mois à 1 an**

Poids et taille, IMC, utilisation des courbes habituelles, utilisation à discuter de courbes spécifiques récentes.

Contrôle semestriel du taux de TSH et de T4 libre (prélèvement veineux, discuter la possibilité de prélèvement capillaire).

Si hypothyroïdie vraie : traitement.

▪ **De 1 an à 5 ans**

Poids et taille, IMC de façon au moins annuelle, utilisation des courbes habituelles, utilisation à discuter de courbes spécifiques récentes.

Si ralentissement de la croissance : évaluation endocrine à discuter en parallèle à l'évaluation métabolique générale.

Si obésité : évaluation endocrine et respiratoire (apnées du sommeil). Evaluation diététique et activités physiques ; le rebond précoce d'adiposité est prédictif d'un surpoids ou obésité ultérieure ; ce rebond est avancé chez les jeunes enfants trisomiques 21, surtout les filles.

Contrôle du taux de TSH et de T4 libre : le rythme annuel est à discuter. Si TSH et T4 libre à un an strictement normaux et adaptés, un contrôle peut éventuellement être programmé à 5 ans.

Si signes d'hypothyroïdie infra-clinique compléter le bilan et surveillance annuelle.

Si hypothyroïdie vraie : traitement.

▪ **De 5 ans à 12 ans (fille) 13 ans (garçon)**

Poids et taille, IMC de façon annuelle utilisation des courbes habituelles, utilisation à discuter de courbes spécifiques récentes

Recherche des signes cliniques (constipation, peau sèche) ou biologiques d'orientation vers l'hypothyroïdie.

Si ralentissement de la croissance : évaluation endocrine à discuter en parallèle à l'évaluation métabolique générale.

Prévention de l'obésité : évaluation des activités physiques, conseil diététique. Si obésité : évaluation endocrine et respiratoire (apnées du sommeil).

Contrôle du taux de TSH et de T4 libre : le rythme annuel est à discuter. Si TSH et T4 libre à un an strictement normaux et adaptés, un contrôle peut éventuellement être programmé tous les 5 ans. Néanmoins, il n'est pas rare de trouver des hypothyroïdies frustrées ou franches, voire même des hyperthyroïdies lors de bilans thyroïdiens systématiques, sans signe d'appel clinique classique.

▪ De 12 ans (fille) 13 ans (garçon) au jeune âge adulte

Poids et taille, IMC de façon annuelle, utilisation des courbes habituelles, utilisation à discuter de courbes spécifiques récentes.

Évaluation pubertaire clinique avec explications, informations concernant les modifications corporelles et psychologiques, discussion concernant la vaccination papillomavirus.

Recherche des signes cliniques (constipation, peau sèche) ou biologiques d'orientation vers l'hypothyroïdie.

Si ralentissement de la croissance : évaluation endocrine à discuter en parallèle à l'évaluation métabolique générale.

Prévention de l'obésité : évaluation des activités physiques, conseil diététique. Si obésité : évaluation endocrine et respiratoire (apnées du sommeil).

Contrôle du taux de TSH et de T4 libre : le rythme annuel est à discuter. Si TSH et T4 libre à un an strictement normaux et adaptés, un contrôle peut éventuellement être programmé tous les 5 ans.

Contrôle de la glycémie à jeun tous les deux ans en cas de surpoids ou obésité associée à au moins deux autres facteurs de risque : histoire familiale de diabète de type II chez un apparenté de 1^{er} ou 2^{ème} degré, origine familiale extra-européenne, signes cliniques d'acanthosis nigricans, HTA, dyslipidémie ou chez la jeune fille de PCOS (recommandation de l'ADA).

Évaluation diététique des apports de Calcium alimentaire.

Supplémentation en vitamine D pendant la période pubertaire jusqu'au jeune âge adulte.

▪ A l'âge adulte

Contrôle de la fonction thyroïdienne tous les 5 ans.

Traitement à discuter en cas d'hypothyroïdie vraie.

En cas de TSH augmentée avec T4 libre normale : recherche des Ac anti TPO. Si Ac positif contrôle tous les ans.

Contrôle de la glycémie si IMC > 25, associé à au moins un autre facteur de risque : faible activité physique, histoire familiale de diabète de type II chez un apparenté du 1er ou 2ème degré, origine familiale extra-européenne, signes clinique d'acanthosis nigricans, HTA, dyslipémie ou chez la femme de PCOS.

Recherche des signes de ménopause précoce.

Evaluation de la densité osseuse :

Adultes de plus de 40 ans en institution ou à domicile : DEXA tous les deux ans

Femmes de plus de 65 ans et homme de plus de 70 ans DEXA tous les deux ans

Adulte de tous les âges : fracture pathologique, prise de médicament augmentant le risque d'ostéoporose, maigreur.

Evolution de l'IMC.

1.10 Gynécologie

Sexualité

Dès 1995, l'organisation mondiale de la santé (OMS) publiait que « les soins liés à la santé sexuelle et génésique (...) sont reconnus non seulement comme une intervention essentielle permettant d'améliorer la santé des femmes et des enfants, mais également comme un droit fondamental de tous les couples et de toutes les personnes de décider librement et de façon responsable du nombre et de l'espacement des naissances..., ainsi que le droit aux meilleurs conditions de santé possibles tant sur le plan de la sexualité que sur la plan de la procréation. L'approche qui respecte ce droit est celle qui prend en charge la personne dans sa globalité, en tenant compte de ses besoins sur le plan des soins de santé sexuelle et génésique mais aussi de l'ensemble des critères de recevabilité et des recommandations pratiques, afin de l'aider à choisir et à utiliser la méthode de planification familiale qui lui conviendra le mieux » (1).

Pour ces jeunes adultes ayant une déficience développementale*, la sexualité est une question importante à aborder (qu'on laisse souvent de côté en soins primaires) dans le respect de la dignité avec information, formation et accompagnement visant à une intégration plus harmonieuse de leur vie affective, amoureuse et sexuelle dans l'intimité de leur quotidien, quel que soit l'indication de la consultation (2, 3).

**Les termes utilisés dans les revues anglo-saxonnes sont « déficiences intellectuelles » déficiences développementales déficiences d'apprentissage*

La société des médecins de famille canadienne (4) a émis comme recommandations de discuter des préoccupations du patient ou de l'aidant au sujet de la sexualité (p. ex.

menstruations, masturbation, fertilité et risques génétiques, contraception, ménopause) et faire le dépistage de pratiques sexuelles potentiellement dangereuses ou de cas d'exploitation sexuelle et de pouvoir proposer des services de counseling adaptés à ceux qui ont une DD (déficience développementale) (5, 6).

En 2016, le Collège américain des obstétriciens et gynécologues recommande, pour les adolescents et d'adultes jeunes en situation de handicap, que des services médicaux gynécologiques optimaux et adaptés à leur situation devraient être leur proposés : évaluation de leur connaissance sur la puberté, menstruations, sexualité, sur les risques d'infection et de grossesse (7).

Les questions concernant cette approche de la sexualité peuvent être abordées sous plusieurs angles devant l'inquiétude des accompagnants (famille, professionnels de santé, personnel travaillant en institution)

- Devant l'apparition des premières menstruations ou la présence d'une symptomatologie gynécologique : syndrome prémenstruel, dysménorrhée primaire, hyperménorrhée, difficulté
- par rapport au schéma corporel par rapport à la survenue des « règles » etc...Car ces jeunes femmes souffrent de la même manière que celle de la population générale (8)
- sur la question du risque d'abus sexuel
- Devant une sexualité active avec un partenaire ou plusieurs partenaires : Risque d'IST et grossesse

Selon les recommandations de l'**ACOG 2016**, la consultation de gynécologie comme pour toute adolescente ou jeune ne présentant pas de handicap, quand cela est possible, devrait avoir l'occasion (7)

- D'être reçu un moment seul avec respect de la confidentialité
- Evalue leur connaissance sur la puberté, la menstruation, la sexualité, les risques et leur consentement
- La communication devrait s'adresser à elle et non pas à un membre de la famille ou à un professionnel de santé
- En d'irrégularités menstruelles, il faudra savoir proposer de rechercher d'autres pathologies :
 - o une pathologie thyroïdienne fréquente,
 - o une valeur élevée de la prolactine en raison de prise médicamenteuse concomitante utilisée pour stabiliser humeur
 - o le syndrome des ovaires polykystiques

L'éducation sexuelle diffère de celle proposée à la population générale, dans le sens où elle est beaucoup plus concrète, pratique (utilisation de matériel en 3D comme des mannequins sexués). Les concepts abstraits ne sont pas abordés car difficilement compréhensibles, pouvant être sources de confusion ou de fausses croyances (9).

Méthodes contraceptives

▪ Historique

Dans cette situation, pendant de nombreuses années, seules méthodes de stérilisation ont été rapportées.

Dès 1996, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) (10) estimait qu'une demande de stérilisation faite par des tiers pour une personne handicapée mentale, sans qu'ait été considérée auparavant la possibilité d'autres formes de contraception, n'était pas d'emblée recevable. Un certain nombre de conditions devaient être posées au préalable :

- La définition du « statut d'incapable de l'intéressé(e) »
- L'intéressé(e) doit être potentiellement fertile, avoir une activité sexuelle, et être âgé(e), à titre indicatif, d'au moins 20 ans. Dans tous les cas, un effort doit être fait pour rechercher son avis.
- La stérilisation ne peut être envisagée que si le recours à toute autre forme de contraception n'avait pas abouti.

La loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception a permis de définir des conditions très précises pour pouvoir mettre en œuvre cette contraception définitive pour les « personnes dont l'altération des facultés mentales constitue un handicap », [Loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception (codifiée à l'article L. 2123-1 du CSP)].

Elle ne peut être pratiquée sur une personne mineure, ni être pratiquée sur une personne majeure dont l'altération des facultés mentales constitue un handicap et a justifié son placement sous tutelle ou sous curatelle. Elle nécessite la décision du juge des tutelles et recueille si possible le consentement de la personne, entend la famille et réunit un comité d'expert qui statue.

▪ Les méthodes contraceptives et leurs contre-indications

L'OMS édite régulièrement un document concernant les méthodes contraceptives et leurs critères de recevabilité pour l'adoption et leur utilisation continue.

Les méthodes de **planification familiale** présentées dans la dernière édition de l'OMS en 2015 (11) et mises à jour par l'Haute Autorité de Santé (HAS) (12) sont les suivantes :

- Contraceptifs oraux combinés (COC) minidosés, patch contraceptif combiné, anneau contraceptif combiné intravaginal (AIV), contraceptifs injectables combinés (non commercialisés en France)
- Pilules progestatives pures (PPP), acétate de médroxyprogestérone retard (AMPR), énanthate de noréthistérone (NET-EN) (non commercialisé en France), implants au lévonorgestrel (non commercialisés en France) ; seuls les implants à l'étonogestrel sont commercialisés en France
- dispositifs intra-utérins au cuivre (DIU-Cu), DIU libérant du lévonorgestrel (DIU-LNG),
- Contraception d'urgence (hormonale et DIU au cuivre)

- Méthodes barrières, méthodes naturelles, aménorrhée lactationnelle, coït interrompu,
- Méthodes de stérilisation féminine et masculine (stérilisation chirurgicale).

Leur prescription doit respecter leur contre-indication et les cas particuliers (principalement d'ordre thromboembolique veineux ou artériel, hépatique, carcinologique...) et en prenant en compte les facteurs de risque de thrombose (notamment antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse ou artérielle, thrombophilie biologique connue, immobilisation prolongée, obésité, HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme, migraine...).

Les principales contre-indications chez une femme jeune sont d'ordre cardiovasculaire veineux et artériel.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié une fiche « mémo » pour aider les professionnels de santé à proposer la contraception la plus adaptée aux contre-indications présentées : antécédents, pathologies ou facteurs de risque. Cette fiche est fondée sur les critères établis par l'Organisation mondiale de la santé adaptés au contexte français (11, 13).

En cas d'antécédents de thrombose (sauf la contraception progestative injectable), la contraception progestative peut être utilisée. Cependant par précaution, elle est contre-indiquée en cas de thrombose en cours (cf. RCP1) et doit être arrêtée si un accident thromboembolique veineux survient pour la 1^{ère} fois au cours de son utilisation. L'implant progestatif (étonogestrel) doit être retiré en cas de thrombose évolutive ; le DIU-LNG (lévonorgestrel) est contre-indiqué en cas de thrombophlébite évolutive ou embolie pulmonaire évolutive. Le progestatif injectable contenant de l'AMPR (acétate de médroxyprogestérone) est contre-indiqué en cas d'accidents ou d'antécédents de thromboses veineuses ou artérielles, obésité, diabète, HTA ;

Voir les RCP correspondants : pilules progestatives (désogestrel 0,075 mg CERAZETTE® et génériques non remboursés, lévonorgestrel 0, 030 mg, MICROVAL®, remboursée) ; DIU-LNG (lévonorgestrel 52 mg [20 microgrammes/24 heures, Mirena®] ; progestatif injectable (acétate de médroxyprogestérone 150 mg, DEPO PROVERA®) ; implant progestatif (étonogestrel 68 mg, NEXPLANON®) ; MIRENA® 52 mg (20 microgrammes/24heures), dispositif intra-utérin B/1 dispositif (CIP: 339292-8).

Afin prévenir la survenue d'une grossesse non prévue après un rapport non ou mal protégé (échec ou usage défectueux d'une méthode contraceptive comme l'oubli de la pilule ou la déchirure d'un préservatif), l'HAS a publié une fiche « mémo » sur la contraception d'urgence (14).

Un autre aspect à ne pas négliger est la prise concomitante d'inducteurs enzymatiques.

Contraception et inducteur enzymatique (World Health Organization (WHO) 2015 Medical eligibility criteria for contraceptive use -5th ed.) :

- Inducteurs enzymatiques du cytochrome P 450: anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, topiramate, oxcarbazépine et

lamotrigine**), rifabutine, rifampicine, névirapine et efavirenz, millepertuis/ *Hypericum perforatum*. Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Ritonavir/*névirapine*: risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique.
- La lamotrigine** est rangée dans la Catégorie 1 pour les implants (OMS)

Inducteurs enzymatiques et contraception d'urgence :

- Selon l'OMS Les femmes prenant des inducteurs du CYP3A4 (sous-famille du cytochrome P450), peuvent utiliser sans restriction les COC*, le LNG ou l'UPA pour une contraception d'urgence (Catégorie 1).
- Les femmes obèses peuvent utiliser sans restriction les COC*, le LNG ou l'UPA pour une contraception d'urgence (Catégorie 1).

Les recommandations actuelles

- **Existe-il des enquêtes rapportant le choix contraceptif chez les jeunes femmes avec DI ?**

L'étude de la littérature a permis de retrouver en 2016 (15) une enquête rapportant les interviews de 19 femmes présentant une DI. Les femmes interrogées connaissaient trop peu la contraception pour faire un choix éclairé. Les parents, les professionnels de santé orientaient leur choix. Certaines femmes ont déclaré avoir été contraintes d'utiliser la contraception. D'autres étaient capables de faire des choix (pour dysménorrhée, éviter une grossesse).

Les auteurs concluent que le choix de la contraception pour les femmes ayant des troubles d'apprentissage nécessite une plus grande attention des professionnels de santé et préconisent des axes de recherche pour l'améliorer :

- l'accès à l'éducation sexuelle et information sur la sexualité, contraception, la grossesse et la parentalité.
- Les informations délivrées : livret avec images adaptées
- Il devrait être reconnu par les professionnels de santé que certaines femmes préfèrent parler à une femme médecin ou une infirmière et des efforts devraient être faits dans ce sens.
- Une surveillance plus étroite de la contraception aiderait ces femmes à gérer leur contraception plus efficacement.
- Des conseils spécialisés devraient être disponibles pour ces femmes qui ont des besoins élevés de soutien et qui pourraient être aussi plus vulnérables à la coercition.

Les problèmes gynécologiques des adolescentes handicapées sont peu étudiés dans la littérature internationale. Burke et al rapportent (16) en 2010 les plaintes gynécologiques de 44 jeunes femmes (21 ans) 13 avec un syndrome de Down (DS), 14 avec autisme et 17 avec paralysie cérébrale (CP) présentant une déficience intellectuelle et les traitements

proposés. Un examen rétrospectif des dossiers médicaux électroniques a été réalisé pour recueillir des données sur l'âge à la présentation à la clinique, l'origine ethnique, les antécédents menstruels, date de début des plaintes, les traitements et le suivi. L'âge moyen à la présentation à la clinique était de 15+/- 3,5ans et l'âge de la ménarche était de 12,5 +/- 2 ans; l'âge de la ménarche ne diffère pas significativement entre les groupes. Les plus plaintes les plus fréquentes étaient les saignements irréguliers (N=10) et les troubles de l'humeur / changements de comportement (N=6). Les jeunes femmes autistes étaient plus susceptibles de façon significative (P=0.012) à présenter des troubles du comportement que les 2 autres groupes. La prise en charge initiale comportait des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les contraceptifs oraux, et l'éducation.

Les auteurs concluent que les plaintes gynécologiques les plus fréquents des adolescentes avec DS, sont centrées sur les troubles de la menstruation et les troubles de l'humeur.

La majorité des plaintes concernent les menstruations et la symptomatologie qui leurs sont associées (dysménorrhée, modification de l'humeur, problème d'hygiène, ménorragie irrégularités menstruelles) d'où l'importance de lors du choix contraceptif de tenir compte de cette problématique.

Table 2. Chief Complaints (ordered by highest to lowest frequency for total group)

Chief Complaint	DS n (%)	Autism n (%)	CP n (%)	Total Group n (%)
Irregular bleeding	3 (23.1)	2 (28.6)	5 (29.4)	10 (22.7)
Mood/behavioral changes	1 (7.7)	5 (35.7)	0	6 (13.6)
Annual visit	2 (15.5)	1 (7.1)	2 (11.8)	5 (11.4)
Pain	1 (7.7)	0	4 (23.5)	5 (11.4)
Premenarchal/anticipatory	1 (7.7)	1 (7.1)	2 (11.8)	4 (9.1)
Hygiene	1 (7.7)	0	2 (11.8)	3 (6.8)
Menorrhagia	0	2 (28.6)	0	2 (4.5)
Vaginal discharge	0	1 (7.1)	1 (5.9)	2 (4.5)
Request for sterilization	2 (15.4)	0	0	2 (4.5)
Sexuality	1 (7.7)	0	0	1 (2.3)
Precocious puberty	1 (7.7)	1 (7.1)	0	1 (2.3)
Pelvic mass	0	0	1 (5.9)	1 (2.3)
Genital anatomy	1 (7.7)	0	0	1 (2.3)
Genital stimulation	0	1 (7.1)	0	1 (2.3)

Abbreviations: CP, cerebral palsy; DS, Down's syndrome.

Abbreviations: CP, cerebral palsy; DS, Down's syndrome.

- Les recommandations internationales sur l'utilisation des méthodes contraceptives chez les femmes chez les jeunes femmes avec DI

Quelques sociétés savantes ont publié des recommandations concernant les femmes avec DI (17).

L'ACOG en 2016 recommande en l'absence de contre-indication d'avoir recours à une contraception réversible de longue durée d'action (CRAP)

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

Tableau 1 résumant les recommandations de l'ACOG 2016 concernant les jeunes femmes avec déficience intellectuelle

Traitement	Bénéfices	Problématique	Recommandations ACOG 2016 (7)
AINS	Diminution du flux des règles et de la dysménorrhée	Troubles gastro-intestinaux possibles	Protection gastro-intestinale
Contraception estroprogestative combinée en utilisation prolongée ou continue	Peut être utilisée de façon prolongée Amélioration de la dysménorrhée	Risque TEV 1ère année d'utilisation + risque majoré si immobilité Nécessité d'une prise journalière (oubli) Interférence avec certains anticonvulsivants, inducteurs enzymatiques	si immobilité, majoration du risque thromboembolique veineux Nécessité d'une prise journalière (oubli) Interfère avec certains inducteurs enzymatiques
Patch contraceptif	Utilisation prolongée A changer une fois/semaine	Nécessité de le changer 1fois/ semaine La patiente peut le retirer seule et le remettre (apprentissage) Interfère avec certains anticonvulsivants, inducteurs enzymatiques	si immobilité, majoration du risque thromboembolique veineux La patiente peut Le retirer seule Interfère avec certains inducteurs enzymatiques Problème cutané
Anneau vaginal	Utilisation prolongée continue possible Change 1 fois / mois	si immobilité, majoration du risque thromboembolique veineux Problème d'intimité et mise en place et retrait par tierce personne Interfère avec certains anticonvulsivants, inducteurs enzymatiques	si immobilité, majoration du risque thromboembolique veineux Problème d'intimité et mise en place et retrait par tierce personne Interfère avec certains inducteurs enzymatiques

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

Contraception orale progestative seule	Diminution du flux des règles	Saignements intermenstruels intempestifs Nécessité d'une prise journalière (oubli) Interfère avec certains anticonvulsivants, inducteurs enzymatiques	Saignements intermenstruels intempestifs Nécessité d'une prise journalière (oubli) Interfère avec certains anticonvulsivants, inducteurs enzymatiques
Acétate de médroxyprogestérone retard voie sous cutanée non disponible en France	Une injection tous les 3 mois intramusculaire	Prise de poids chez les adolescentes obèses A long terme ostéopénie	Prise de poids chez les adolescentes obèses Pas de nécessité de réaliser un bilan de densité osseuse Récupération de la densité osseuse après arrêt (19, 20)
Implant progestatif (seul disponible Nexplanon en France)	Une pose sous-cutanée tous les 3ans	Saignements intermenstruels intempestifs	Son insertion peut-être difficile chez ces jeunes femmes Saignements intermenstruels intempestifs
LNG-IUD Dispositif intra-utérin hormonal	De 3 à 5 ans	Son insertion peut nécessiter une anesthésie Saignements intermenstruels intempestifs les premiers temps	Insertion difficile pouvant nécessiter une anesthésie Saignements intermenstruels intempestifs les premiers temps
Méthode chirurgicale : ablation de l'endomètre		Taux d'aménorrhée variable Pas de données sur cette technique chez les jeunes femmes implications	Non recommandée

		juridiques et éthiques	
Méthode chirurgicale : hystérectomie	Aménorrhée complète	Chirurgie majeure implications juridiques et éthiques	Chirurgie majeure implications juridiques et éthiques

AINS anti-inflammatoires non stéroïdiens

TEV thromboembolique veineux

IE =inducteur enzymatique /

DIU-LNG = dispositif intra-utérin au lévonorgestrel

DMO : densité minérale osseuse / SIM = Saignements inter menstruels

AMPR = acétate de médroxyprogestérone-retard,

COC = contraceptifs oraux combinés

DIU-Cu (dispositif intra-utérin au cuivre),

▪ **Quel contraceptif préconiser ?**

Contraception orale combinée (COC) estro-progestative

Il est nécessaire de considérer avant leur prescription, les plaintes et la sexualité de la jeune femme.

Comme les plaintes rapportées le plus souvent sont en rapport avec les menstruations, l'idéal est de proposer une COP en continu avec très peu de règles. De nouvelle présentation sont désormais sur le marché avec des « fausses règles » une fois par trimestre. Pour faciliter l'observance, le groupe de travail recommande l'utilisation de contraception orale monophasique continue.

Toute prescription doit respecter les contre-indications aux estroprogestatifs (11, 14).

Le risque de thromboembolique (TE) est majeur la 1^{ère} année d'utilisation puis le taux rejoint celui de la population générale.

Les principaux inconvénients sont :

- D'autres facteurs de risque doivent être pris en compte : immobilité +++, obésité, le tabagisme
- Nécessité d'une prise quotidienne à surveiller pour éviter l'oubli (si sexualité active)
- Connaître les indications de la prise de contraception d'urgence en cas d'oubli
- Les autres formes galéniques plus difficiles
 - Anneau : en fonction de la connaissance son corps. Si nécessité de la pose par une tierce personne, problème d'intimité : dans ce cas la méthode est non recommandée par le groupe de travail
 - Patch : nécessité d'un apprentissage change 1 fois / semaine : attention au décollement et problème chez obèse : cette méthode n'est pas non recommandée par le groupe de travail

Les bénéfices de l'utilisation de la COC sont chez l'adolescente (21).

↓ Irrégularités menstruelles

- ↓Dysménorrhée (présente chez environ une adolescente sur deux)
- ↓Syndrome prémenstruel
- ↓Ménorragies
- ↓Kystes fonctionnels de l'ovaire
- ↓Infections génitales hautes (↓ infertilité tubaire et ↓ grossesse extra-utérine)
- ↓Acné, séborrhée, pilosité excessive

En 2016 l'ACOG (7), recommande, chez ces jeunes femmes, l'utilisation d'une COC pour la diminution menstruations et les troubles associées.

Contraception de longue durée d'action, progestative

Avantage : Efficacité, pas d'oubli

- Implant pas en première intention selon ACOG
- DIU au LNG
- Progestatif injectable (peu utilisé en France)

○ Modification du profil des saignements.

Si les saignements, présents en début de traitement, persistent au-delà de 3 mois, cette constatation est prédictive d'une mauvaise tolérance. Il n'existe pas actuellement pas de traitement efficace pour stopper ces saignements. Le groupe de travail recommande l'essai d'une pilule progestative seule durant 2 mois avant la pose de l'implant, pour vérifier la tolérance du contraceptif sans œstrogène.

Si prise une prise de poids rapide est signalé au début de son utilisation, ce constat est prédictif d'une prise de poids, plus particulièrement chez les femmes obèses. Le groupe de travail recommande une surveillance à 3 mois après la pose de l'implant pour contrôler le poids, le profil des saignements et les plaintes éventuelles (trouble de l'humeur, autres etc..)

○ DIU au LNG : 2 types de dosage et de durée

Le DIU au Lévonorgestrel inséré pour une durée de 3 ans (Jaydess*) est destiné au nullipare ou nulligeste (en particulier en cas de ménorragies ou de dysménorrhée).

**Jaydess n'est pas une méthode de 1^{ère} intention chez les nullipares car l'expérience clinique est limitée. La commission de transparence a placé le SIU-LNG en 2^{ème} intention après les DIUs au cuivre (6/11/2013).*

Le DIU au Lévonorgestrel inséré pour une durée de 5 ans (Mirena) a un inserteur de diamètre plus important et est de taille grande. Il est proposé aux femmes qui ont un utérus de taille « normale » et est plutôt proposé aux multipares.

Leur insertion qu'il au soit au cuivre ou hormonal, chez les femmes avec DI, peut nécessiter une anesthésie, en raison de la difficulté à prédire leur coopération, du statut plus souvent de nulliparité, et des conditions anatomiques (vagin étroit, utérus petit, risques de contractions utérines significatives) (20).

Le groupe de travail recommande chez ces jeunes femmes de choisir un DIU approprié (de petite taille), qu'il soit au cuivre ou au lévonorgestrel (22).

Selon les avis d'experts (21) il est recommandé de :

- « De réaliser une échographie pelvienne (éventuellement 3D), avant leur pose chez une nullipare jeune, et constitue une aide précieuse dans le choix du DIU dans ce contexte.
- de pratiquer systématiquement un examen microbiologique génital complet avec recherche de Chlamydia trachomatis (et éventuellement de gonocoque ou d'autres agents pathogènes selon leur prévalence) avant la pose du DIU ;
- d'insister sur la prophylaxie des IST chez toutes les utilisatrices à haut risque d'IST et en particulier chez les nullipares et les jeunes ;
- et de surveiller particulièrement étroitement ces jeunes utilisatrices sous DIU. »

Si des métrorragies inexplicables surviennent sous DIU ou sous progestatif, éliminer la possibilité d'une grossesse intra ou extra-utérine), d'une infection sexuellement transmissible, ou d'une pathologie génitale (22,17).

En conclusion, chez les adolescentes, les jeunes et les nullipares jeunes avec DI, le groupe de travail recommande l'utilisation de la contraception orale combinée en méthode de première intention. La forme galénique de type patch n'est pas recommandée. En présence de contre-indications, le choix se fera sur une contraception orale progestative seule. L'utilisation de contraception de longue durée d'action réversible comme l'implant progestatif peut également être proposée en première intention. Un DIU approprié peut être envisagé en seconde intention.

Quel suivi gynécologique préconisé ?

Les adultes ayant une DD sont souvent non inclus dans les programmes de dépistage préventif, comme le dépistage du cancer du col, l'examen des seins, la mammographie, en comparaison de la population générale. Ces adultes sont aussi moins enclins à faire un autoexamen ou à signaler des anomalies (23).

- **Faire un dépistage périodique du cancer du col chez toutes les femmes qui ont été actives sexuellement (24)**

Le groupe de travail rappelle les recommandations (25) concernant les vaccins anti-HPV qui ont naturellement une indication prioritaire chez les jeunes filles : la vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans ainsi qu'en rattrapage chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus, au plus tard dans l'année suivant les premiers rapports sexuels. En mars 2014, un schéma à deux doses a été retenu pour les jeunes filles de 11-13 ans pour Gardasil® et de 11-14 ans pour Cervarix®.

Les vaccins contre les HPV ne protègent pas néanmoins contre tous les cancers du col ni contre toutes les lésions précancéreuses. Il est donc indispensable qu'un dépistage par

frottis soit proposé régulièrement à toutes les femmes à partir de 25 ans même quand elles ont été vaccinées.

▪ **Suivi biologique**

Lors de l'utilisation d'une COC (estroprogestative) le bilan initial et le suivi seront ceux recommandés par l'HAS avec surveillance régulière du poids et de la tension artérielle (26).

Grossesse chez les femmes trisomiques

Quelques cas de grossesses chez des femmes PT21 ont été rapportés dans la littérature internationale. 32 grossesses chez des femmes et 2 hommes PT21 avec dans les études les plus récentes la naissance d'enfant sans anomalie chromosomique (2 avortements, 1 jumeaux non viable, 15 enfants sans problème, et dans l'étude de 1982, 10 PT21,3 malformés et 2 retards) (27).

Tableau : issues de grossesses de femmes trisomiques publiées à ce jour.

<i>Paper</i>	<i>Parent</i>	<i>Offspring</i>
Sheridan et al, 1989 ⁷	1 man with Down syndrome	1 normal male
Pradhan M, 2006 ¹	1 man with Down syndrome	1 normal baby
Bovicelli et al, 1982 ⁸	26 women with Down syndrome	10 normal 10 Down syndrome 2 mentally retarded 1 set of premature, nonviable normal twins. 3 malformed 1 slightly microcephaly 1 still born 2 abortion, phenotype unknown
Rani et al, 1990 ¹⁰	1 woman with Down syndrome	1 normal
Kristesashvili DI, 1988 ¹¹	1 woman with Down syndrome	1 normal
Grall JY. Le Goux AM, 1978 ¹²	1 woman with Down syndrome	Multiple malformations with normal karyotype.
ScharrerS. Stengel-Rutkowski S, 1975 ¹³	1 woman with Down syndrome	Aplasia of the left fifth finger, chromosome analysis revealed few hyperdiploid but no G-trisomic cells.

Rethoré et coll. 1970 1 femme T21 1 fille T21

Scharrer et coll. 1975 1 femme T21 1 garçon à caryotype normal

Une seule étude de cohorte nationale danoise été rapportée en 2014 concernant 1 998 personnes présentant un syndrome de Down DS (1968 and 2007) (1 852 avec une trisomie 21 libre et homogène, 80 par translocations Robertsonienne and 66 avec mosaïque de T21). Seul 1 à 2% de cette cohorte étaient mariés ou avait un enfant.

Au total 13 personnes PT21 avait au moins un enfant : 11 enfants (en incluant 1 paire de jumeaux) étaient nés de 7 femmes PT21 (dont 2 avec mosaïque), et 8 enfants nés de 6 pères PT21 (dont 1 avec mosaïque). Aucun de ces 19 enfants n'ont été diagnostiqués T21.

Aucun de ces enfants n'avait l'autre parent PT21. Aucune différence n'a été observée entre femmes et hommes PT21 pour avoir un enfant, alors pour que ceux avec mosaïque de T21 avaient plus souvent d'enfant (7% vs. 1% pour ceux avec T21 « standard » et 2% pour les translocations Robertsonienne T21). La moyenne d'âge était de 30,5 ans pour les mères

PT21 au moment de l'accouchement (27–37ans) et de 27,9 ans pour les pères PT21 (25–30ans) (28).

Ménopause précoce et femmes PT21

L'espérance de vie dans le syndrome de Down (DS) la population a augmenté au cours de ses 30 dernières années pour atteindre l'âge de 55 ans et plus actuellement, et cette tendance devrait se poursuivre (29).

Les femmes PT21 aurait une espérance de vie plus courte que les hommes PT21 , cette tendance étant inverse à la population générale et chez la population ayant d'autres types de déficience intellectuelle (30). Si cette différence est avérée, la ménopause précoce (discutée plus tôt) pourrait être un facteur contribuant à cette mortalité.

Les femmes PT21 ont une ménopause à un âge plus précoce que les femmes dans la population générale (31).

Schupf et al., 1997 ont constaté que les règles de 87% des femmes PT21 et 69% des femmes ayant une déficience intellectuelle se sont arrêtées à l'âge de 46 ans. Toutes les femmes PT21 n'avaient plus aucune menstruation à l'âge de 51 ans, âge moyen de la ménopause dans la population générale. Une estimation de l'âge moyen de la ménopause pour les femmes PT21 a été évaluée à 47,1ans (32-34). Une étude prospective plus récente a rapporté un âge médian de 45,8 à 47,1ans (35). En comparaison, l'âge à la ménopause dans la population générale est de 51,3ans avec la péri-ménopause à partir de 47,5 ans indiquant que les femmes PT21 ont un âge médian de la ménopause qui est de 4 à 6 ans plus tôt que les femmes la population générale.

L'apparition précoce de la ménopause chez les femmes avec T21 a des répercussions sur leur santé. Dans la population générale, la ménopause est reconnue comme facteur de risque pour les maladies cardiaques, la dépression, l'ostéoporose, le syndrome génito-urinaire, l'augmentation de certains cancers du sein.

La ménopause chez les femmes PT21 est associée à un déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer (36). Les maladies thyroïdiennes ne semblent pas contribuer à cette pathologie. Dans une étude de cohorte prospective longitudinale de la démence et de la mortalité chez les personnes PT21 âgées de 45 ans et plus, 85 femmes ménopausées ont été suivies pendant une période moyenne de suivi de 4,3 ans (intervalle de 0,0 à 7,4 ans). L'effet de l'âge à la ménopause sur l'âge au moment du diagnostic de la démence et de la survie a été estimé en utilisant une analyse de corrélation et proportionnels de Cox Modèle de danger. Les auteurs ont trouvé une corrélation significative entre l'âge à la ménopause et l'âge au moment du diagnostic de la démence ($p = 0,52$; $p < 0,001$), et entre l'âge à la ménopause et à l'âge au décès ($p = 0,49$; $p = 0,01$). L'âge précoce de la ménopause est associée à 1,8 fois plus grand risque de démence [(OR): 1,82 (95% Intervalle de confiance (IC): 1,31 à 2,52] et de décès [OR: 2,05 (IC à 95%: 1,33 -3,16)]. Les auteurs suggèrent que l'âge à la ménopause chez les femmes atteintes du syndrome de Down est un déterminant de l'âge d'apparition de la démence et de la mortalité (38).

Dans la population générale, les femmes ayant une ménopause spontanée ou iatrogène avant l'âge de 45 ans et surtout avant 40 ans sont plus à risque de maladies cardiovasculaires et d'ostéoporose et peuvent être à un risque accru de troubles affectifs et démence. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) peut réduire les symptômes et préserver la densité osseuse et est conseillé au moins jusqu'à l'âge moyen de la ménopause (37).

Le groupe de travail rejoint les conclusions de la société internationale sur la ménopause (2016). Le traitement hormonal de la ménopause (THM) peut réduire les symptômes et préserver la densité osseuse et intervenir dans l'amélioration du déclin cognitif : il est conseillé au moins jusqu'à l'âge moyen de la ménopause et à réévaluer régulièrement.

Concernant le dépistage du cancer du sein le groupe de travail rejoint les recommandations canadiennes de faire un dépistage annuel du cancer du sein, y compris une mammographie, chez les patientes ayant une DD âgées de 50 à 69 ans et de faire un dépistage périodique du cancer du col chez toutes les femmes qui ont été actives sexuellement (39).

1.11 Fertilité

Préambule

Il existe chez les PPT21 un désir naturel de parentalité, s'inscrivant dans la continuité des relations sentimentales qui sont également fréquemment recherchées dès l'adolescence. La responsabilité de la parentalité, directement en lien avec l'autonomie, est une question importante pour les PPT21. En effet, ceux qui souffrent le moins de la déficience cognitive (5% à 10% des PPT21 auraient un QI entre 70 et 80) cherchent aujourd'hui une indépendance et une intégration dans la société. Selon certaines études, la proportion de patients sachant lire, écrire et pouvant être considérés comme autonomes est de 1 sur 2. Cette proportion est augmentée par les moyens mis en place aujourd'hui pour promouvoir l'éducation et le développement des patients au sein de structures spécialisées afin de les rendre aussi autonomes que possible grâce à un soutien médical, paramédical et éducatif spécialisé. De cette manière, les patients accèdent à une meilleure intégration sociale et, dans certains cas, développent un désir de sexualité, de procréation et de parentalité (11).

Au-delà des problématiques biologiques, sociales et cognitives pour le PPT21, et avant tout pour l'enfant désiré, il faut également prendre en compte les comorbidités des PPT21 et particulièrement le risque associé de démence précoce. En effet, en cas de maladie d'Alzheimer (MA) précoce, l'autonomie et la responsabilité parentale seront très rapidement altérées, avec une grande probabilité que cela intervienne à une période où l'enfant sera encore très jeune (3). En cas de MA précoce, mais également et simplement face à la T21 parentale, quelle sera le retentissement sur la construction psychologique et sociale de l'enfant ? Ceci est actuellement bien apprécié au travers des maladies neurogénétiques héréditaires et leur très fort impact sur la construction sociale et familiale des enfants.

L'objectif de ces recommandations n'est, en aucun cas de définir les prérequis cognitifs et sociaux nécessaires pour assumer un devoir parental, mais de faire un état des lieux des connaissances sur la fertilité des individus ayant une 21, et permettre une prise en charge adaptée, lorsque le problème se pose aux patients, aux familles et aux praticiens.

Fertilité masculine

Un dysfonctionnement gonadique partiel est observé (4) avec seulement 3 cas de paternité issus d'hommes PT21 décrits dans la littérature (1). Ce faible nombre pourrait être dû soit à (i) un faible pourcentage de patients ayant accès à une sexualité, (ii) à un pourcentage encore plus faible de patients désirants avoir des enfants, (iii) en raison d'un dysfonctionnement gonadique partiel.

En effet, chez les hommes PT21, de nombreuses études ont montré une altération de la spermatogenèse ainsi que du fonctionnement des cellules de Sertoli et de Leydig sous-entendant un dysfonctionnement gonadique partiel. Si les hommes présentent une puberté normale il est montré une diminution du volume testiculaire ainsi qu'une altération de la production de LH et FSH chez les patients, avec une déficience gonadique qui serait évolutive avec l'âge (7,8). D'autres études ont montré que la numération spermatique était sensiblement diminuée chez les PPT21 provoquant ainsi des cas d'azoospermie (absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat) et d'oligospermie, représentatif d'une altération de la spermatogenèse (14). Cette altération pourrait être causée par une sélection spermatique qui éliminerait les gamètes aneuploïdes produites lors de la spermatogenèse (9,10), ou la surexpression de gènes sur le chromosome 21 ou d'autres chromosomes.

Fertilité féminine

Les femmes PT21 semblent avoir une puberté normale (6), et de nombreux cas de maternité ont été recensés (2). Cependant, une ménopause précoce semble s'installer, diminuant leur possibilité de concevoir dans le temps (5,13,12). De cette manière bien que leur fertilité ne semble pas être impactée directement, la trisomie 21 va réduire leur possibilité d'avoir un enfant au moment désiré.

Le risque chromosomique

Associé au problème d'infertilité, il semble exister un risque de transmission de la maladie à la descendance. Selon la littérature, tous les cas de paternité résultant d'un père PT21 ont donné naissance à des enfants en bonne santé, avec ou sans prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) (1). À l'opposé, les cas de maternité chez les mères PT21

ont abouti à la naissance d'un enfant sur trois ayant une T21 (2). Le risque de transmission de la pathologie semble donc radicalement différent selon le sexe parental. Actuellement, aucune explication n'est démontrée mais l'hypothèse d'un tri spermatique au cours de la spermatogenèse limitant la production de spermatozoïdes aneuploïdes aux dépens de la fertilité masculine et l'insuffisance ovarienne prématurée connue comme à risque accru de T21 pourraient expliquer cette disparité.

Assistance médicale à la procréation

Chez les femmes PT21, l'accès à la PMA pourrait être une solution. Le problème résidera principalement sur le moment de cette demande qui pourrait intervenir après la survenue de la ménopause précoce, où l'accès au don d'ovocyte devra être discuté.

Chez les hommes, le recours à la PMA, par fécondation *in vitro*, semble être une alternative médicale. Devant une azoospermie, un recours à une biopsie testiculaire peut être discuté.

La possibilité de réaliser un diagnostic préimplantatoire, afin de ne transférer que les embryons normaux, sera évalué au cas par cas.

1.12 Pneumologie / sommeil

Le sommeil est un état physiologique spécifique garant de la bonne santé de chacun (1), nos besoins de sommeil évoluent avec l'âge et doivent être respectés (2). Le manque chronique de sommeil, en l'absence de toute autre pathologie est associé à un risque augmenté de troubles métaboliques dont le diabète et l'obésité (3), cardiovasculaires dont l'hypertension, immunitaires et psychiatriques dont la dépression (1). Il est également un facteur de troubles de l'attention et de la mémorisation, et d'échec scolaire (4), notamment chez les enfants PT21 (5).

La soixantaine de troubles et pathologies du sommeil identifiés fait l'objet d'une classification internationale (2). Dans une revue de la littérature de 1980 à 2009, Tietze retrouve une prévalence des troubles du sommeil plus élevée dans la population PT21 (6). Les insomnies sont les troubles les plus fréquents (7-8), elles altèrent la durée mais également la qualité du sommeil. Les conséquences pathologiques des troubles respiratoires du sommeil dont le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sont bien établies pour la population PT21 (9-11), et ce dès le plus jeune âge.

Recherche bibliographique

² International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014

La recherche bibliographique a été effectuée dans MEDLINE, Cochrane database, Embase, Scopus, le site de l'HAS et de la revue du praticien. Les mots clés utilisés sont : « *down syndrome ; sleep disorders, intrinsic ; sleep ; insomnia ; orthodontics, corrective ; adenotonsillectomy ; adenoidectomy ; adenoidal hypertrophy ; adenotonsillar hypertrophy ; polysomnography ; sleep apnoea ; sleep-disordered breathing ; sleep-related breathing disorders ; snoring ; continuous positive airway pressure ; non-invasive positive pressure ventilation.* »

Peu de travaux concernent spécifiquement la population PT21 ; la physiopathologie et la morbidité du SAOS semblent communes aux sujets porteurs ou non T21, avec des différences de degrés plus que de nature. Quand elles sont disponibles les références bibliographiques spécifiques à la population trisomique sont utilisées, en leur absence les données en population générale sont citées.

Les troubles du sommeil sont fréquents dans la population PT21

L'insomnie, l'hypersomnie et les pathologies respiratoires du sommeil de l'enfant (3) sont deux fois plus fréquentes chez les sujets porteurs PT21 (12)(6)(13). La prévalence du SAOS est estimée entre 2 et 4% pour la population générale pédiatrique, entre 30 et 50% pour la population PT21 (9)(10)(14).

Le dépistage des troubles du sommeil n'est pas efficient

Le repérage symptomatique des troubles du sommeil est déficient : les parents ne signalent pas ou méconnaissent souvent les symptômes (15-17), de même pour les professionnels de santé, notamment pédiatres (18-20). Les auteurs insistent sur le manque d'information des parents, et la carence de formation initiale et continue des praticiens sur les troubles du sommeil, particulièrement le SAOS.

Morbidité associée au SAOS non traité ?

▪ **Cardiovasculaires :**

Facteur de risque indépendant de cardiopathie ischémique aussi important que les autres facteurs de risque classiques: hypertension, diabète, obésité, tabagisme (21), d'arythmie et d'insuffisance cardiaque (22).

Les PPT21 atteints de SAOS ont un risque accru d'HTAP (23-28). L'amélioration du SAOS est bénéfique sur la PAP (29-30) de même pour l'HTA (31).

▪ **Cérébro-vasculaires :**

Facteur de risque indépendant d'AVC constitués, ou transitoires, associé aux AVC silencieux (10) (32).

▪ **Neurocognitives :**

³ Apnées obstructives du sommeil, apnées centrales du sommeil, principalement chez le nouveau-né, due à des pathologies intracrâniennes ou à une maladie métabolique, hypoventilation due à l'obésité, à une pathologie neuromusculaire ou à une malformation thoracique.

Somnolence diurne excessive, déficits cognitifs et difficultés scolaires (intelligence générale et verbale, fonctions exécutives, apprentissage, mémoire, compétences visuo-spatiales, langage, compétences phonologiques, formation de concept, pensée analytique et aptitudes mathématiques) (10)(25)(33-35).

Augmentation de la fréquence des troubles du comportement (trouble des conduites, labilité émotionnelle, anxiété et symptômes dépressifs), présentation de « pseudo TDAH », le risque de dépression est accru (10)(33)(5)(36-38).

- **Métabolique :**

Facteur de risque du diabète de type 2, de l'obésité et du syndrome métabolique (39-41).

- **Croissance et énurésie :**

La croissance peut être altérée, l'énurésie est plus fréquente ; Ils sont améliorés par le traitement su SAOS (25)(42-45).

- **Qualité de vie :** dégradée (46) et améliorée après adénoïdo-amygdalectomie (47).

- **Parentales :**

Les conséquences des troubles du sommeil sur l'état de santé des parents ont également été rapportées (48-49).

Les sujets PT21 ont plus de prédispositions à développer un SAOS

Les facteurs de développement du SAOS sont tous présent chez les sujets PT21 :

- Anomalie du développement maxillo-facial (50)
- Surcharge tissulaire des VAS (obésité, hypothyroïdie) (51)
- Excès de collapsibilité des VAS en rapport avec un état inflammatoire local (asthme, rhinite) et/ou une altération des réflexes assurant le tonus des VAS (10).

Les enfants PT21 sont anatomiquement prédisposés au SAOS : hypoplasie médio-faciale et mandibulaire, palais raccourci, macroglossie relative, étroitesse du nasopharynx et hypotonie du pharynx. (52)(53)(10).

Un âge <8 ans, le sexe masculin et l'hypertrophie des amygdales sont des facteurs de risque de SAOS chez les enfants PT21 (25).

La prévalence du trouble est au moins dix fois plus forte qu'en population générale (30-50% contre 2-4%) (9)(10)(14). En l'absence de traitement, il persiste et s'aggrave à l'âge adulte et est retrouvé chez 90% des PPT21 (10).

Quels symptômes de SAOS rechercher ?

Il n'y a pas de nette différence séméiologique entre les enfants porteurs ou non de T21 concernant les insomnies et le SAOS (19) :

- Antécédents personnel de prématurité et familiaux de SAOS (25).
- Obstruction des VAS : ronflement bruyant (parfois absent ! (54)), respiration buccale, étouffements nocturnes, sommeil avec hyper-extension du cou, position de sommeil atypiques (genu pectorale).
- Effort inspiratoire excessif : sudation nocturne, polyurie, énurésie.
- Fragmentation du sommeil : agitation, insomnie, somnambulisme, céphalées du réveil, fatigue, somnolence.

- Symptôme des morbidités associées au SAOS.

Quels signes rechercher à l'examen clinique ?

- Généraux : obésité, cou large, faciès adénoïde.
- Maxillo-faciaux : rétro-micrognathie, dolichofaciès, palais ogival, hypoplasie mandibulaire.
- ORL : hypertrophie adénoïdo-amygdalienne, indentation visible sur la langue, pyrosis, obstruction nasale.

Faut-il utiliser des questionnaires de dépistage systématisés ?

Le dépistage du SAOS est insuffisant.

L'utilisation de questionnaires peut aider le clinicien (31) mais leurs qualités métriques restent insuffisantes et ils ne permettent pas d'éliminer le diagnostic de SAOS ou de prédire sa sévérité (55-57)(13).

Combs et al. ont publié en 2015 une version pédiatrique du questionnaire STOP-Bang souvent utilisé en dépistage chez l'adulte (58), Gozal et al. ont publiés un questionnaire en 6 items (59), Villa et al. proposent le Sleep Clinical Record (60), Sanders et al. proposent un questionnaire spécifique pour les PPT21 (61).

Il faut rechercher un trouble du sommeil lors des consultations de suivi pédiatrique

Les symptômes de SAOS sont mal repérés par les parents et les professionnels. Ils sont peu corrélés à la sévérité du SAOS (25)(54).

Le traitement chirurgical du SAOS chez les sujets PT21 laisse un SAOS persistant dans 2/3 des cas (62).

La recherche clinique du SAOS est recommandée :

- a) à chaque consultation de suivi des enfants PT21 par l'American Academy of Pediatrics (14),
- b) après chirurgie ORL (9)(63-65),
- c) en cas de morbidité cardio-cérébro-vasculaire ou neurocognitive.
- d) en cas d'énurésie ou de troubles de la croissance (poids ou taille inférieures au cinquième percentile pour l'âge et le sexe)(45).

Quelles sont les indications du bilan polysomnographique ?

La polysomnographie (PSG) est l'examen de référence (9)(66-67).

- a) Avant et après adéno-amygdalectomie (66)(68). Avant compte tenu du risque opératoire supplémentaire lié au SAOS (69). 2 à 3 mois après, compte tenu du fort taux de SAOS persistant (10)(63).
- b) Avant et après expansion rapide du maxillaire ou mise en place d'appareils orthodontiques (70).

- c) Systématiquement chez tous les enfants PT21 à l'âge de 4 ans pour l'American Academy of Pediatrics, , en l'absence d'examen antérieur (14). Et également à l'âge de 8 ans pour Lal et al. (10).
- d) En cas de suspicion de SAOS (Q 3 et 5) chez tout patient PT21, compte tenu de la prévalence et de la sévérité fréquentes (10).
- e) En cas de traitement la PSG est recommandée après 6 semaines pour adénoïdo-amygdalectomie, 12 semaines pour les traitements médicaux anti-inflammatoires, 12 mois après expansion maxillaire et 6 mois pour une orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) (63).

Il faut réévaluer les enfants ayant eu une PSG négative

Les enfants atteints de ronflement primaire peuvent avoir besoin d'une réévaluation clinique chaque année car ils peuvent développer un SAOS à long terme (71).

Le SAOS peut récidiver après chirurgie (25). Le contrôle est systématique pour les enfants à haut risque de SAOS persistant (dont les PT21), y compris en l'absence de ronflement (9)(17).

Définition polysomnographique de la sévérité du SAOS

- **Pour les adultes** la sévérité est légère pour un index d'anomalies respiratoires horaire (Index d'Apnées Hypopnées (IAH)) entre 5 et 15, modérée jusqu'à 30 et sévère au-delà. La sévérité de la somnolence est aussi prise en compte (31). Il n'y a pas de définition spécifique pour les sujets PT21.
- **Pour les enfants**, deux définitions sont utilisées suivant les études, un IAH ≥ 1 est la plus utilisée (l'alternative est IAH ≥ 2 avec index d'apnées obstructives (IAO) ≥ 1). Un IAH ≥ 5 définit une forme modérée, ≥ 10 une forme sévère. Il n'y a pas d'études de haut grade à l'appui de la validité des définitions chez les enfants PT21 (25).

Quelle place pour l'oxymétrie et la polygraphie ventilatoire ?

La polygraphie ventilatoire (PV) (ne comportant pas d'analyse EEG) doit être réservée à des équipes spécialisées (sensibilité 88% spécificité 71%). Par exemple dans l'étude d'Alonso-Alvarez et al. le taux de SAOS persistant après adénoïdo-amygdalectomie retrouvé par PV est la moitié de celui des études similaires ayant utilisées la PSG (72).

Le résultat devra être discuté s'il y a discordance avec l'évaluation clinique. Une PV négative ne peut exclure un SAOS et nécessite le recours à une PSG. La PV est déconseillée par Lal et al. pour les PPT21 dans leur revue récente (10).

L'oxymétrie nocturne a une faible sensibilité, ne détecte que les cas les plus graves, sa sensibilité est d'environ 40 % (73).

Quand traiter le SAOS ?

- **Pour tous les enfants**, un IAH ≥ 5 /h est une indication de traitement indépendamment de la présence de comorbidités (74) et un IAH ≥ 1 /h en présence de comorbidités cardio-vasculaires, du système nerveux central, d'énurésie, de défaut de croissance somatique, ou de facteurs de risque de SAOS persistant (75). La trisomie 21 est un facteur de risque de SAOS persistant (63)(68). La résolution spontanée du SAOS avec la croissance est peu probable (19).
- **Pour les adultes** un IAH ≥ 15 associé à une comorbidité cardiovasculaire, ou un IAH ≥ 30 seul. L'existence d'une somnolence diurne excessive sévère fait qualifier un SAOS de sévère indépendamment de l'IAH (31).

Le traitement du SAOS est organisé et évalué en étapes successives

Les causes du SAOS sont généralement multiples chez un même sujet (cf. 4). Les causes accessibles à un traitement sont identifiées et inscrites dans un plan d'action thérapeutique en étapes successives(25)(63). Le bilan ORL et orthodontique est généralement nécessaire pour établir le protocole thérapeutique (31).

L'efficacité de chaque étape est évaluée : symptômes résiduels, qualité de vie, morbidité cardiovasculaire et neurocognitive, énurésie et croissance (25).

Un contrôle polysomnographique est proposé en cas d'anomalies persistantes et systématiquement pour les populations à haut risque de SAOS persistant dont les enfants PT21 (76). En l'absence d'accès à une PSG, une PV ou une oxymétrie-capnographie transcutanées sont acceptables (25).

Le traitement du tabagisme passif et de l'hypothyroïdie est bénéfique au traitement du SAOS

Ce sont des facteurs d'obstruction des VAS. L'hypothyroïdie peut entraîner une neuropathie pharyngée (10).

La perte de poids est bénéfique au traitement du SAOS

La prise en charge de l'obésité chez des enfants non PT21, avec un SAOS léger, sans hypertrophie adénoïdo-amygdalienne amène une guérison pour 50% des sujets dans l'étude NANOS (77). Verhulst et al. retrouve une amélioration du SAOS corrélée à la baisse du z-score d'IMC après 4 à 6 mois de prise en charge d'adolescents obèses non PT21 (78).

L'obésité est un facteur de risque cardio-vasculaire et également de SAOS persistant après chirurgie ORL (63). Le taux de persistance d'un SAOS après adénoïdo-amygdalectomie est de 20% (74) en population pédiatrique générale. Il est plus important pour les enfants obèses

(79) jusqu'à 51% dans la méta-analyse de Costa et al.(80) et 70% pour les enfants PT21 (81) qui présentent souvent plusieurs facteurs de persistance dont l'obésité (82).

La prise de poids post adénoïdo-amygdalectomie et le volume résiduel de tissus adénoïdiens sont des facteurs d'échec de la chirurgie (83).

Les corticoïdes par voie nasale et le montelukast peuvent être utiles

Les corticostéroïdes inhalés et / ou le montelukast administré pendant 6-12 semaines diminuent la sévérité du SAOS léger à modéré, avec une réponse moins favorable chez les enfants qui sont obèses ou ont plus de 6 ans (84). Il n'y a pas d'étude pour la trisomie (75)(85).

Il diminuent le risque de SAOS persistant après adénoïdo-amygdalectomie (86).

L'utilisation des corticoïdes par voie nasale a été étudiée dès l'âge de 2 ans. Le Montelukast est bien toléré mais il n'y a pas de données sur l'usage à long terme.

L'éducation myofonctionnelle devrait faire partie du bilan du SAOS

Il s'agit d'exercices portant sur l'oropharynx visant à améliorer l'occlusion et le tonus labial, réhabiliter la respiration nasale, et améliorer le positionnement lingual (déglutition primaire). Elle lutte contre l'hypotonie, favorise un positionnement correct de la langue, renforce la respiration nasale et élimine la respiration buccale (87-88).

L'adénoïdo-amygdalectomie est souvent bénéfique mais insuffisante

Elle est indiquée chez les sujets souffrant de SAOS avec hypertrophie adéno-amygdalienne accompagnée d'une altération fonctionnelle ou de la croissance (rapport HAS en cours). L'indication tient compte de la sévérité du SAOS, des morbidités cardio-vasculaires ou neurologiques associées (89).

Elle réduit la sévérité du trouble et améliore l'énurésie (90), les troubles de croissance (91), la pression artérielle pulmonaire et les paramètres échocardiographiques (92). Le comportement, la somnolence et les fonctions exécutives sont améliorés, sans corrélation avec l'IAH mais avec la sévérité des symptômes initiaux (25) (93).

La trisomie 21 prédispose à une moins bonne réponse à la chirurgie adénoïdo-amygdalienne (25)(62) (81)(62).

L'adénoïdo-amygdalectomie comporte des risques et ne doit pas être réalisée en ambulatoire

La mortalité est entre 1/10000 et 1/30000 en population générale (94). Outre le risque hémorragique, le risque de l'amygdalectomie est l'obstruction des voies aériennes supérieures dont le SAOS est un facteur de risque principal (69). L'âge inférieur à 3 ans, la sévérité du SAOS, une infection respiratoire récente (< 4 semaines), les syndromes génétiques dont la trisomie 21 et la chirurgie d'après-midi sont également des facteurs de

risque de complications (9)(67)(95)(96). Goldstein et al. retrouve 5 fois plus de complications respiratoires chez les PPT21 (10).

Il n'existe pas d'étude contrôlée permettant de définir la meilleure attitude. L'observation durant la nuit suivant l'amygdalectomie, avec surveillance oxymétrique, dans un milieu hospitalier apte à prendre en charge les urgences respiratoires pédiatriques est souhaitable (19)(97-99).

Le SAOS persistant est fréquent après chirurgie

L'adénoïdo-amygdalectomie chez les sujets PT21 guérit 30% des cas (62)(81). L'obésité, l'asthme, l'obstruction nasale, la retromandibulie sont des facteurs de SAOS persistant après chirurgie (25)(62)(68)(81).

La prise de poids post-chirurgicale même en cas d'obésité préalable et le volume résiduel de tissus adénoïdiens sont des facteurs d'échec de la chirurgie (45)(83).

Les parents ne rapportent un ronflement ou une respiration buccale que dans 10% des cas de SAOS persistant (72).

L'expansion maxillaire rapide et les appareils orthodontiques ont des indications

Ils réduisent l'IAH et peuvent être utilisés dans la trisomie (10)(100)(101)(102). Des appareils oraux sur mesure ont été utilisés dans les cas de SAOS avec rétrognathie, palais ogival ou malocclusion, et les complications liées sont mineures (salivation excessive) (70).

Autres traitements chirurgicaux du SAOS doivent être évalués

Peu de données sont disponibles pour la chirurgie d'avancée maxillaire, de la base de la langue et des amygdales linguales (27)(103)(104).

Thérapie par stimulation électrique des voies aériennes supérieures

Ce sont des dispositifs implantés délivrant une légère stimulation du nerf grand hypoglosse afin d'éviter l'obstruction des voies aériennes lors du sommeil. Des expériences cliniques précoces suggèrent qu'une réduction significative de l'IAH peut être obtenue avec des patients correctement sélectionnés dont quelques cas de trisomie 21 (105).

La ventilation en PPC est le traitement de référence des formes sévères

L'objectif du traitement est de maintenir l'ouverture des VAS en s'opposant à leur collapsibilité excessive, d'améliorer la capacité résiduelle fonctionnelle et de diminuer le travail ventilatoire.

Elle est indiquée en cas de SAOS sévère, de SAOS persistant après adénoïdo-amygdalectomie ou en cas de contre-indication à la chirurgie et en cas d'hypoventilation nocturne associée

(PCO₂ > 50 mm Hg pendant plus de 25% du temps de sommeil ou pic de PCO₂ > 55 mm Hg) (25).

Les complications comprennent : la congestion nasale, rhinorrhée, épistaxis, érythème facial cutané lié au masque et gêne de la croissance de la médio-face par appui du masque. (106)

L'adhésion à la ventilation nocturne est assez bonne et peut être améliorée

L'adhésion au traitement est un enjeu crucial, surtout sur le long terme, chez l'enfant Marcus et al. dans une étude prospective multicentrique retrouve 30% d'abandon à 6 mois (107). Néanmoins la qualité du suivi ventilatoire conditionne le niveau d'adhésion au traitement, Ramirez et al. obtiennent ainsi un très bon niveau d'observance (8h17 +/- 2h30mn) en initiant le traitement en hospitalisation dans une unité spécialisée, en suivant très régulièrement les patients à domicile et régulièrement en hospitalisation (108). Trois et al. retrouve dans une petite population PT21 une excellente observance (109). L'éducation thérapeutique, le suivi à domicile et la fréquence des consultations par une équipe spécialisée garantissent une meilleure observance (110)(111).

Marcus et al. dans une population de 52 enfants dont 6 PPT21, retrouvent néanmoins un bénéfice neurocognitif et comportemental, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie après 3 mois de traitement avec une observance moyenne basse de 170+-145 mn/ nuit (112).

Outre l'inconfort généré par la ventilation (sècheresse buccale, aérophagie, érosion cutané) il faut être attentif chez l'enfant à l'impact de l'appui du masque sur la croissance faciale (aplatissement médio-faciale, rétrognathie maxillaire).

Les infections respiratoires basses sont très fréquentes chez les personnes PT21 et elles restent une cause fréquente d'hospitalisation (113-120). Elles sont d'autant plus fréquentes que le patient est retardé (121). Plus qu'à un déficit de l'immunité elles semblent liées aux inhalations sur fausses routes alimentaires ou reflux gastro-oesophagien (122). Elles restent une cause importante de mortalité dans l'enfance (123-124).

1.13 Orthopédie

L'instabilité cervicale et cervico-occipitale chez les sujets PT21

▪ L'hypermobilité et l'instabilité atlanto-axiale :

Elles sont présentes chez 10 à 40% des sujets selon les études (12-31-52-63-64-71-72-79-82). Depuis la première description en 1961 par Spitzer (1), des dizaines d'étude ont été publiées, avec des conclusions divergentes et beaucoup de controverses. Les hommes et les femmes sont atteints dans la même proportion (12). La majorité des sujets sont asymptomatiques (52) et 1 à 2% seulement sont symptomatiques (68). Elle peut être isolée ou associée à l'instabilité atlanto-occipitale (instabilité étagée).

L'hypotonie musculaire et la laxité ligamentaire du ligament transverse ont été incriminées dans l'évolution de cette instabilité (54). Des cas à la suite d'une infection des voies respiratoire haute, un abcès rétropharyngé ou une arthrite inflammatoire de la trisomie 21 ont été décrits (9-66-77-92-95).

Il n'y a pas de consensus sur ce sujet, et de nombreuses études ont été réalisées avec des conclusions et des recommandations parfois complètement contradictoires (48-65-75).

En 1983 le comité des jeux paralympiques a mis en place un programme d'accréditation pour les athlètes souffrants d'une T21 (71-72-97). Ce programme a exigé la réalisation des clichés radiologiques dynamiques du rachis cervical dans le but de dépister l'instabilité atlantoaxiale. La distance atlantoaxiale (entre le bord postérieur de l'arc antérieur de l'atlas et la face antérieure de l'odontoïde ou ADI) doit être inférieure à 4,5mm ou l'athlète sera exclu des sports potentiellement à risque (nage papillon, plongé, pentathlon, saut en hauteur, haltérophilie, les sports équestres, gymnastique artistique, football, le ski alpin, snowboard, judo...) (55,97). Si l'athlète souhaite participer aux sports à risque, malgré l'instabilité, une procédure avec un formulaire spécifique a été mise en place (97). Aucune mention dans le rapport de ce comité sur le choix de chiffre 4,5mm (59). En 1984 le comité de sport et de l'aptitude de l'Académie Américaine de Pédiatrie a publié une recommandation dans le sens du comité paralympique, incitant à réaliser un dépistage systématique pour tous les enfants PT21 avant de renoncer en 1995. Dans son rapport l'AAP et le DSMIG (the Down Syndrome Medical Interest Group) a conclu que le dépistage à un intérêt potentiel mais non prouvé (57,64,71,72,79,104), que le bilan radiologique n'est pas une assurance contre l'évolution tardive d'une instabilité. Cependant il continue à demander la réalisation systématique d'une radiographie entre l'âge de 3 et 5 ans (67,71,72,82,88).

Il n'y a pas de preuve dans la littérature sur l'efficacité du dépistage radiologique par des clichés dynamiques ou de la restriction des activités sportives chez cette population (14,26,48,55,71,72,87,88). Il n'y a pas de preuve dans la littérature que l'instabilité asymptomatique peut devenir symptomatique avec le temps (81,104). Les études ont montré qu'une anamnèse et un examen neurologique précis et détaillé sont plus pertinents pour dépister l'instabilité cervicale que le dépistage radiologique et qu'ils semblent la meilleure stratégie à adopter (17,54,81,87,104). Il a été montré que tous les incidents neurologiques graves survenus chez ces personnes PT21 ont été précédés par des signes neurologiques qui ont durés pendant des semaines, voire des mois (26,48,64). Tous ces moyens de dépistage ne permettent pas d'identifier les sujets à risque de développer des lésions neurologiques graves (39,57,79).

Un examen clinique complet, bien qu'il soit difficile à réaliser (81) chez ces sujets qui se plaignent moins que la population générale, est recommandé d'une façon annuelle chez les enfants et tous les cinq ans chez les adultes (75,79,98). A l'anamnèse il faut chercher des douleurs de la nuque, une fatigabilité, une incoordination, une diminution du périmètre de la marche, une perte d'autonomie, une perte de contrôle des sphincters ou une maladresse récente. L'examen clinique recherche des réflexes vifs, un torticolis, une raideur de la nuque, la présence de spasticité, une faiblesse musculaire, une tétraparésie... (57,64,88,104).

Malheureusement il existe une méconnaissance de cette symptomatologie de la part des parents et des personnels soignants (75) d'où l'intérêt d'expliquer et éduquer la famille à chaque visite sur les manifestations neurologiques (88) et d'organiser des réunions d'information sur la protection du rachis pour les personnels soignants.

Les traumatismes liés aux activités sportives ne sont pas une cause importante d'une instabilité symptomatique (31,104). Aucune étude n'a montré l'efficacité de l'interdiction de pratique du sport (26,31,48,63,94). Inversement les activités sportives n'ont aucune incidence sur l'instabilité (85). La pratique des activités sportives a même des bénéfices pour cette population.

Aucune relation entre la laxité ligamentaire généralisée et l'instabilité atlanto-axiale n'a été retrouvée (34).

Des troubles neurologiques ont été retrouvés chez des sujets sans anomalies radiologiques détectées. La cause de ses troubles reste à trouver (49,63,68).

Le terme instabilité n'est pas approprié pour décrire cette situation chez cette population et le terme hypermobilité est plus adapté. L'instabilité implique une mobilité inter-segmentaire qui compromettre le système neurologique. L'hypermobilité présente chez cette population par rapport au sujet sein n'implique pas une perte de l'intégrité structurelle des stabilisateurs du rachis. Cette différence entre l'hypermobilité et l'instabilité est une distinction importante à porter à la connaissance des cliniciens qui s'occupent de la T21 pour éviter des chirurgies inutiles et injustifiées (63,68). En effet seule l'instabilité avérée avec retentissement neurologique potentiel peut justifier une arthrodèse occipito-cervicale dont les conséquences fonctionnelles sont majeures.

▪ **La croissance du rachis cervical haut :**

La synchondrose de l'arc postérieure de l'atlas se ferme entre 4 et 6 ans suivie par la synchondrose neuro-centrale. A niveau de l'axis, la synchondrose dento-centrale fusionne entre l'âge de 3 et 6 ans et la synchondrose antérieure et postérieure fusionnent à l'âge de 6 ans (84). Ceci rend l'interprétation des radiographies difficile avant l'âge de 8 ans. L'ossiculum terminal apparait entre 5 et 8 ans et fusionne avec l'odontoïde entre 10 et 13 ans (83).

La croissance de l'odontoïde est retardée chez les sujets PT21.

▪ **Malformation du rachis chez les sujets T 21 :**

Le rachis cervical est la partie la plus concernée par les malformations vertébrales. Elle est suivie par le rachis lombosacré et enfin le rachis thoracique (47).

L'os odontoïdeum est retrouvé chez 1 à 7% des sujets (11,64,77,81). Des auteurs considèrent ces patients comme instables et recommandent un traitement chirurgical. Une hypoplasie de l'odontoïde (odontoïde qui n'atteint pas le bord supérieur de C1) est retrouvée chez 6 à 17% des enfants PT21 (11,16) et de 20% des adultes sans aucune relation avec l'instabilité atlantoaxiale (16).

Il a été décrit la présence d'une dysplasie de l'arc postérieur de C1 chez beaucoup de sujets qui diminue le diamètre du canal médullaire et augmente le risque de myélopathie (28,74).

Des anomalies du corps vertébral de C2 ou d'autres vertèbres comme un corps bifide ou petit (13), des synostoses vertébrales (13), hypoplasie de l'arc postérieure de C1 (23,54,95), une assimilation occiput-C1 (86,95), un troisième condyle, une hypoplasie condylienne (95), une scoliose cervicale ont été également décrites (23).

Les sujets qui présentent des anomalies osseuses, semblent avoir un taux plus élevé d'instabilité cervicale que les sujets qui n'en présentent pas (23).

▪ **Le rachis cervical avec l'âge :**

Il a été démontré que les lésions arthrosiques (ostéophytes, sclérose sous articulaire, diminution de la hauteur des disques, des dégénérescences kystiques ...) du rachis cervical augmentent avec l'âge (3,10,66,90).

Jusqu'à 30 ans, le rachis subaxial est rarement atteint des troubles dégénératifs mais passé cet âge, ces troubles s'accroissent conduisant à une limitation de la mobilité, des changements spondylolytiques et des compressions neurologiques (63). Malgré ces changements, la myélopathie à l'âge adulte n'est pas fréquente (63). *(Commentaire : Elle est peut-être méconnue. Notre expérience (non publiée) nous rend prudent, car il ne faut pas retarder le diagnostic ; risque de séquelles neuro ; IRM cervicale au moindre doute).*

▪ **L'imagerie :**

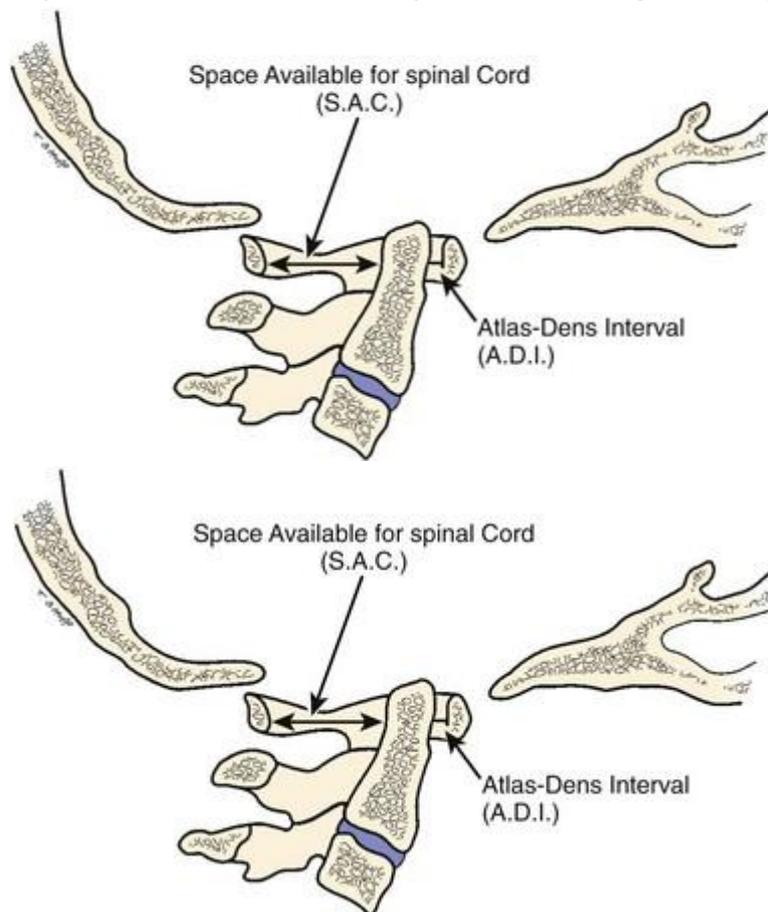
La radiographie, malgré le manque de fiabilité et de reproductibilité intra-observateur (26,57,64,90,104), reste le meilleur moyen d'exploration du rachis chez cette population (42,90). Cinq clichés radiologiques sont à réaliser : un rachis de face, cliché bouche ouverte, un profil en position neutre et deux clichés dynamiques de profil en flexion maximale et en extension maximale.

Le tonus musculaire chez les personnes PT21 varie avec l'humeur, l'anxiété (26,63)(enfant hypotonique quand il est calme, normal quand il est excité) ce qui contribue au manque de fiabilité des radiographies. La réalisation de ce bilan est également rendue souvent difficile en raison du retard mental.

Les valeurs appliquées chez la population générale ne doivent pas être utilisées chez cette population (33,63). Il est important de continuer à travailler pour trouver un ensemble de critères radiologiques spécifique pour cette population (21).

Les mesures sont étudiées sur les clichés de profil. La distance atlantoaxiale (ADI) est mesurée, comparée entre la position neutre et celle en flexion, elle est augmentée en flexion. La norme retenue dans la littérature pour les personnes PT21 est entre 4,5 et 5mm (23,57,79,91). L'augmentation de l'ADI n'est pas corrélée avec une augmentation des problèmes neurologiques que ce soit avec et ou en absence d'anomalie osseuse (63). Elle a tendance à diminuer ou rester stable avec le temps ce qui rend le dépistage systématique injustifié (29,42,59). L'évaluation de l'espace disponible pour la moelle (SAC) : la distance atlantoaxiale postérieure (PADI), dont la distance normale est de 14mm (ou égale à un tiers

de diamètre de l'atlas (la règle de Steel) ou deux fois le diamètre de l'odontoïde) (79,54). Cette mesure est plus importante pour l'évaluation de l'instabilité que l'ADI. Quand l'ADI dépasse 10mm, la SAC est compromise d'une façon menaçante pour la moelle (24,32,63,68).



Le scanner est plus fiable car il supprime la magnification radiologique, il permet de détecter les malformations osseuses (27,49). Il est indiqué dans le bilan préopératoire mais ne doit pas être prescrit d'une façon systématique (59).

L'IRM permet d'examiner la moelle épinière et de détecter les signes de lésions neurologiques (changement de signal, compression...) (49,63,81). Une corrélation entre la mesure radiologique et IRM de la SAC a été montrée, mais pas pour l'ADI (32). Ces mesures doivent toujours être appréciées sur la radiographie standard (32). L'IRM n'est pas conseillée comme un moyen de dépistage à cause de son coût élevé et de la nécessité d'anesthésie générale chez cette population (*commentaire : Le coût et la nécessité d'une anesthésie générale ne sont pas des arguments qui permettent de déconseiller l'IRM comme examen de dépistage, c'est simplement qu'en absence de trouble neurologique, elle n'est pas utile ; AG pas toujours nécessaire si patient bien préparé et accompagné*). Elle est indiquée pour étudier la moelle en cas d'instabilité avérée sur la radiographie (75), d'une instabilité de la charnière occipitocervicale, d'une SAC <14mm et lors d'un bilan préopératoire (une IRM dynamique en flexion et en extension) (32,79).

Tableau 1 : Les limites normales de diamètre du canal vertébral au niveau C1-C2 (2,32,67).

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

Age (an)	Male(mm)	Femelle (mm)
3	15.2	12.9
8	15.7	13.9
13	16.4	14.9
18	17	15.8

Les recommandations : cf texte du PNDS

▪ **L'hypermobilité et l'instabilité atlanto-occipitale :**

Cette hypermobilité ou instabilité est retrouvée chez 8,5 à 71% des sujets PT21 (19,36,57,63). Elle peut être isolée ou associée à une instabilité atlantoaxiale (instabilité étagée) (19,45,63). Cette association augmente le risque de troubles neurologiques.

L'articulation atlanto-occipitale ne possède pas de stabilité osseuse (20,44,63). Normalement la courbure des condyles occipitaux augmente chez les enfants de 60% jusqu'à l'adolescence (84). Chez les sujets PT21, les condyles sont aplatis (moins larges et moins profonds) que la population générale (84,92).

L'articulation atlanto-occipitale est donc une articulation instable au moins chez les enfants (5). La majorité des sujets sont asymptomatiques (63). Les signes et les symptômes les plus rencontrés sont des douleurs à la nuque, un déficit neurologique des extrémités, des syncopes transitoires, une cécité transitoire (44)...

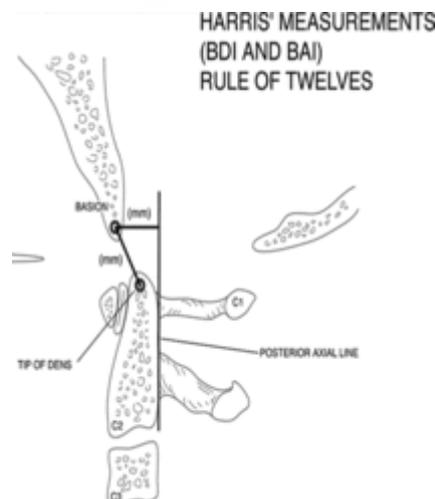
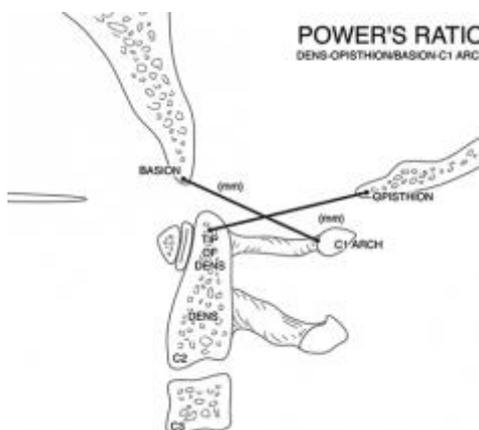
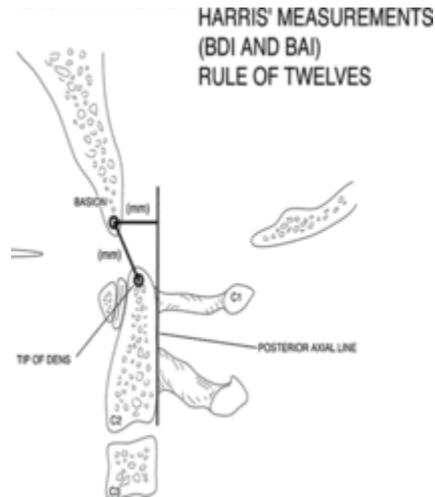
Il n'y a pas de relation entre cette instabilité et la laxité ligamentaire générale (36).

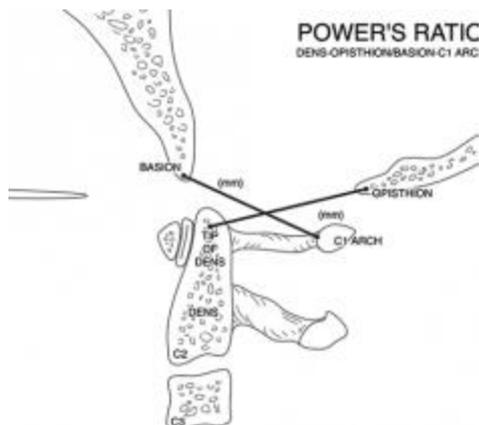
Cette instabilité est dépistée sur le cliché radiologique dynamique de profil en extension (36).

Il n'y a pas d'études publiées qui quantifient la mobilité normale de la charnière occipito-cervicale chez les enfants ou les sujets PT21 mais une hypermobilité entre 2 et 3mm peut être considérée comme normale (44,63).

Plusieurs méthodes radiologiques pour quantifier cette instabilité existent, avec beaucoup d'incertitude sur la fiabilité et la reproductibilité inter et intra-observateur (46,63), mais le Power-ratio ($< 0,55$) (36,57) et la méthode de Harris ou la règle de 12mm (hypermobilité > 3 mm) (les mesures de BDI (basion-dens interval) et BAI (basion-axial interval) sont le plus recommandées (76,93). L'absence de fiabilité et de reproductibilité rendent difficiles les recommandations thérapeutiques. Le scanner est plus précis pour étudier cette charnière (27,63), mais les indications de cet examen sont rares.

En cas d'hypermobilité documentée, un examen neurologique complet et une IRM sont indiqués (45,63).





Les recommandations : cf texte du PNDS

▪ **L'instabilité rotatoire :**

Décrite comme rare chez les sujets PT21 (19,63,78), dans plusieurs séries elle constitue plus de 40% de ces sujets traités chirurgicalement pour des problèmes du rachis cervical haut (64). Les recommandations de traitement sont identiques aux recommandations pour cette pathologie dans la population générale.

▪ **Instabilité cervicale subaxiale**

Deux cas d'instabilité de C2-C3 sans déficit neurologique ont été publiés dans la littérature (50,63,89). Le traitement a été chirurgical. En raison de la rareté de cette instabilité et du faible nombre des cas publiés, nous ne pouvons pas donner de recommandations.

▪ **Le rachis cervical de la T21 et l'anesthésie générale**

Les complications neurologiques après une anesthésie générale sont rares (9 publications sur les 40 dernières années). Le dépistage radiologique n'a pas d'utilité chez ces sujets et l'examen clinique reste le meilleur moyen de dépistage (87) (*Commentaire : Je ne partage pas le point de vue de l'auteur. En cas de décision d'une intervention chirurgicale chez un patient PT21, il est nécessaire de faire un dépistage clinique et radiologique d'une instabilité du rachis cervical supérieur. L'anesthésie générale avec intubation oro-trachéale et les manœuvres d'hyperextension nécessaires à l'intubation sont un risque d'atteinte neurologique chez un PPT21 atteint d'instabilité du rachis cervical supérieur non diagnostiquée*).

Les recommandations : cf texte du PNDS

La scoliose dans le cadre de la trisomie 21

Peu de publications dans la littérature traitent ce sujet. Il s'agit d'une pathologie qui n'est cependant pas rare dans cette population avec une atteinte retrouvée chez 8.7 à 55% (7,10)

des patients selon les études. La courbure a tendance à changer avec le temps mais elle est principalement « double majeure » (7).

La scoliose est plus fréquente chez les sujets de sexe féminin (6). Certaines études considèrent les antécédents d'une chirurgie cardiaque comme un facteur de risque chez ces patients (scoliose thoracogène) (8,10). Les patients qui présentent d'autres troubles squelettiques ou des problèmes visuels sont également à risque (3).

L'efficacité du traitement orthopédique est controversée dans la littérature (6). La méthode de dépistage est identique à la population générale et est recommandée pour tous les patients avec ou sans antécédents de chirurgie cardiaque (6,8). Le taux de complications (infection, pseudarthrose, cyphose jonctionnelle, arrachement du matériel d'ostéosynthèse...), même en cas d'arthrodèse par voie antérieure, semble être élevé (jusqu'à 70% des patients) (1, 8,10). Cette population est peu coopérative en post-opératoire et nécessite une vigilance accrue (10).

Commentaires : Le traitement orthopédique est utile et efficace dans les cas de scolioses modérées, c'est-à-dire supérieures à 20°. Toutefois son observance reste très aléatoire du fait des troubles du comportement. Des traitements nocturnes exclusifs ont une probabilité supérieure d'observance. L'adaptation du corset par l'appareilleur peut s'avérer difficile mais est fondamentale pour ne pas imposer un appareillage douloureux et donc non porté.

L'indication d'une correction chirurgicale de scoliose doit rester exceptionnelle car le taux de complication per opératoire et post opératoire, infection, pseudarthrose, cyphose jonctionnelle est très élevé.

Les recommandations : cf texte du PNDS

La hanche dans le cadre de la trisomie 21

Les pathologies de la hanche sont présentes chez 10 à 28% des sujets PT21 cela justifie l'intérêt particulier de ce chapitre.

▪ L'instabilité de la hanche :

Il s'agit d'une entité complètement différente de la luxation congénitale de la hanche. La hanche est normale à la naissance et l'instabilité apparaît entre l'âge de la marche (2 ans normalement) et l'âge de 10 ans (3,9). La luxation congénitale de la hanche est rare chez ces sujets (36).

L'atteinte de la hanche est retrouvée chez 1,3 à 7% des PPT21. Il s'agit au départ d'une simple hypermobilité qui évolue vers une luxation irréductible avec le temps (3,14). Tandis que la hanche se détériore, la capacité de marcher diminue (5,14). La direction de la luxation est plutôt postérieure qu'antérieure (7 à 10 : 1) (19). La luxation se produit souvent en adduction, rotation interne et flexion (1). L'instabilité chez cette population peut être multidirectionnelle (27). Il apparaît que l'acétabulum est l'élément essentiel dans cette pathologie.

Bennet a décrit 4 phases de cette instabilité (3) :

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

- La phase initiale : la hanche est stable mais hypermobile, le bilan radiologique est normal.
- La deuxième phase : la luxation habituelle, le bilan radiologique standard est normal, cette instabilité est démasquée par des clichés dynamiques.
- La troisième phase : la subluxation est progressive et la dysplasie cotyloïdienne apparaît sur les radiographies.
- La quatrième phase : la luxation est irréductible.

Les sujets PT21 ne présentent pas une coxa valga excessive et l'antéversion du col du fémur est modérément exagérée (33° en moyenne) (9,22). Par contre il existe une diminution de la version acétabulaire avec des cotyles plutôt rétroversés (9,14,19,22). Un déficit de la paroi postérieure du cotyle a été décrit (9,10,19,21,25), il est probable qu'avec le temps le cotyle devienne dysplasique.

Une hanche normale à la fin de la croissance ne peut pas exclure une subluxation ou une luxation par la suite et il n'y a pas d'âge où la stabilité de la hanche est garantie dans cette population (5,9).

Les adultes PT21 présentent une atteinte dégénérative articulaire dans 10% des cas (6,7). L'augmentation de la rotation externe au niveau de la hanche avec la laxité ligamentaire rend la hanche instable et expose plus à l'arthrose (6,7).

Lorsqu'une chirurgie est envisagée, il a été prouvé que le scanner est nécessaire pour la planification de l'intervention (1,9,14,19). Le taux de complication après traitement chirurgical conservateur est élevé. Celui-ci est également élevé après prothèse totale de la hanche, cependant celle-ci reste le traitement de choix chez les patients présentant des troubles arthrosiques (6,8,15,20,28,30). La rééducation post-opératoire n'est pas facile chez ces sujets PT21 (25).

Les recommandations : cf texte du PNDS

▪ **L'ostéochondrite:**

Elle est retrouvée chez 2% des sujets PT21. Les recommandations de traitement sont identiques à la population générale (23,25).

▪ **L'épiphyse:**

Elle est retrouvée chez 1.3 à 1.5% des patients (10,25,38). Elle est d'évolution insidieuse. Le diagnostic est souvent retardé à cause des difficultés de communication, du retard mental et de la marche qui s'effectue habituellement en rotation externe de hanche dans cette population (38).

Le taux de complications, dont la nécrose, est élevé (60 à 64% des patients) dans cette population (10,38), cette nécrose peut survenir même dans les formes stables (11). Le taux de réintervention est également élevé (11).

La fermeture de la physe est retardée chez ces enfants (10). Une attention particulière doit être donnée à l'hypothyroïdie et un bilan thyroïdien est indiqué pour chaque patient présentant une épiphysiolyse (10).

Les recommandations de traitement sont identiques à la population générale.

Les recommandations : cf texte du PNDS

Les anomalies du genou dans la trisomie 21

Elles sont dominées par l'instabilité patellaire qui est retrouvée chez 10 à 30% (2,3,5,7,10) des sujets PT21. Les autres anomalies constatées sont le genu valgum, la dysplasie trochléenne, la patella alta, la torsion tibiale externe et la subluxation (ou translation) latérale du tibia (2). Ces anomalies peuvent être isolées ou associées (2). Quelques cas de luxation congénitale de genou ont été décrits dans la population PT21.

▪ **L'instabilité de rotule :**

Certains enfants PT21 présentent une forme d'instabilité active pendant les premières années de vie. Aucun traitement n'est nécessaire pour cette forme d'instabilité car elle disparaît avec la marche. Leur impact sur la déambulation de ces sujets n'est pas clair en conséquence la prise en charge non plus.

Dans l'instabilité les symptômes sont : des chutes fréquentes, une boiterie, un genu valgum et des douleurs (2). Parfois elle est asymptomatique (2). Le genu valgum est plus sévère en cas d'instabilité patellaire. Les troubles rotatoires du membre (antéversion fémorale et torsion tibiale) influencent la course rotulienne (2). Quand la rotule est luxée et fixée, le flexum et le genu valgum évoluent. Elle peut évoluer vers une dégradation de la marche et une arthrose patellofémorale.

Cette instabilité est classifiée chez cette population selon Dugale et Renshaw (7,8) :

- 1- Stade 1 : articulation patellofémorale stable.
- 2- Stade 2 : rotule mobilisable de plus de 50% de sa largeur sans subluxation
- 3- Stade 3 : rotule luxable.
- 4- Stade 4 : rotule luxée mais réductible manuellement.
- 5- Stade 5 : rotule luxée irréductible.

La rotule n'est pas visible sur la radiographie entre l'âge de 3 et 6 ans. L'échographie est le bilan de choix avant l'âge de 3 ans (1,4,10). Une étude a recommandé le dépistage échographique systématique chez tous les patients avant l'âge de 2 ans (1).

Il existe une controverse dans la littérature à propos des mesures de la patella alta dans cette population (2,3). Le facteur le plus important dans cette instabilité semble être la dysplasie trochléenne (3).

Les recommandations dans la littérature sont variées (orthopédique versus chirurgical). Le traitement orthopédique a tendance à ralentir l'évolution de cette instabilité (4,7). L'histoire naturelle de ces instabilités n'est pas connue, en particulier sur le risque de perte de la marche, ou de survenue de douleurs en cas d'absence de traitement de cette instabilité ou du genou valgum (4,10). Les anciennes études décrivent l'instabilité comme bien tolérée à long-terme (2,4) mais l'espérance de vie et le niveau d'activité ont augmenté. Il n'y a pas de consensus sur les modalités du traitement chirurgical (2).

Les anomalies du pied dans le cadre de la trisomie 21

Elles sont présentes chez 90% patients (3).

▪ **Les malformations mineures :**

Elles sont multiples : une syndactylie partielle ou complète, une première commissure large, un pli plantaire entre le premier et le deuxième orteil, un troisième orteil souvent plus long que le deuxième, un flexum des orteils, un métatarsus primus varus, un excès des tissus mous dans la plante, sont les diverses anomalies notées (1,9).

▪ **Le pied plat :**

Le pied plat est très fréquemment retrouvé dans cette population (jusqu'à 75% des enfants et 50% des adultes PT21) comparé à la population générale (58% et 20% respectivement) (9). Il est rigide chez 16% d'entre eux. La forme du pied est expliquée par l'hypotonie et la laxité ligamentaire ce qui induit à l'effondrement de l'arche médiale du pied (9). Ce phénomène est exagéré par le surpoids fréquent de ces sujets.

La taille et le poids influencent tous les deux l'appui au niveau du pied. Les sujets de grande taille présentent une diminution de la zone de contact et de la largeur du médio-pied (4). La surcharge pondérale par contre, augmente la charge de médio-pied et l'aplatit tout en diminuant la charge sur le reste du pied (4,9,11,27), surtout chez les sujets féminins (17). La relation entre le poids et l'aplatissement du pied plat est cependant loin de faire l'unanimité dans la littérature (17,18,27).

Dans le pied plat, l'appui induit une flexion dorsale dans l'articulation entre le 1^{er} cunéiforme et le 1^{er} métatarsien et l'éversion dans le bloc calcanéopédieux (21). Il existe une rotation externe excessive des membres inférieurs chez les sujets PT21 avec un pied plat (18). Ces anomalies perturbent la distribution des forces au niveau du pied, influencent la cinétique de la cheville et induisent une marche moins performante chez ces sujets (19).

Le pied plat peut être l'origine de douleurs et d'inconfort chez ces patients surtout chez les adultes PT21 (9,19).

L'hallux valgus, très fréquent (60% chez l'enfant (30)), peut induire à une certaine invalidité pendant les activités, dès l'adolescence (25).

Les chaussures orthopédiques ne sont pas efficaces dans le traitement des pieds plats (26).

Le traitement orthopédique est le premier recours chez les patients avec des pieds plats (24). Ce traitement soulage les douleurs mais ne permet pas d'améliorer la déformation du pied (12,13). Il n'y a pas d'amélioration radiologique décrite avec le traitement orthopédique chez cette population et la population générale (12,13). La littérature est abondante sur le sujet, mais les études spécifiques à la population PT21 sont plus rares. Ce traitement semble améliorer l'appui et diminuer les douleurs ainsi que les données de l'analyse quantifiée de la marche (AQM). Les semelles, les coques talonnières, les chaussures orthopédiques, la kinésithérapie (16,18,19,24), ont été proposées comme solution thérapeutique sans solution claire ni bonne qualité des preuves.

Peu nombreuses sont les études avec une bonne méthodologie ce qui ne permet pas de tirer des conclusions ni réaliser une méta-analyse (5,6,7). Les semelles semblent moins efficaces que les coques fabriquées sur mesure (12,13). Deux études sur l'efficacité des coques talonnières chez la population PT21 montrent un effet positif sur la stabilité posturale, la diminution du valgus et de l'éversion de l'arrière-pied (21), et la diminution de l'abduction de l'avant pied pendant le cycle de la marche (données AQM) (2,12,13) (*commentaire : Les coques talonnières ont une meilleure efficacité que les semelles dans les pieds plats des patients T21. Il y a peu d'utilité des semelles orthopédiques chez les sujets asymptomatiques*).

Il est recommandé de surveiller rigoureusement le développement du pied pendant l'enfance. Il ne faut pas hésiter à prescrire des séances de rééducation pour améliorer l'hypotonie et diminuer le risque d'altération du pied chez les adultes (12,13,18,19,24). La chirurgie est le dernier recours en cas de pied douloureux et invalidant (24).

Les recommandations du traitement du l'hallux valgus sont identiques à la population générale.

▪ **Le syndrome du canal carpien**

Il est très fréquent chez les personnes porteuses de trisomie 21 (31,32) et sa fréquence est très certainement sous-estimée. Le dépistage est clinique avec les manœuvres de Tinel et de Phalen. La confirmation doit être apportée en électromyographie avant toute décision d'un éventuel geste chirurgical.

1.14 Dermatologie

De 25 à 50% des patients PT21 présenteraient des lésions cutanées. Certaines dermatoses sont plus fréquentes et justifient une consultation, au moins annuelle (à adapter en fonction des besoins). Ce sont :

Des troubles de la keratinisation

- ***Xérose***

Elle correspond à la sécheresse cutanée. Elle concerne 10 à 85% des patients. Elle est à tort assimilée à de « l'eczéma » ; elle respecte les zones habituelles de la dermatite atopique (creux poplités, plis des coudes) et siège le plus souvent aux hanches, genoux et jambes.

Source d'inconfort et de prurit, elle nécessite des savons doux (syndets) et des émoullients en application quotidienne sur l'ensemble du tégument. Ce traitement pourrait être proposé systématiquement pour les patients PT21.

- ***Kératose pileaire***

Elle correspond à des follicules pileaires hyperkératosiques et est rapportée chez 3-4% des patients. Elle atteint préférentiellement la face latérale des membres supérieurs, parfois la face antérieure des membres inférieurs. Elle est toujours associée à de la xérose. Source de prurit, l'utilisation de traitements kératolytiques topiques peut être utile.

- ***Kératodermie palmo-plantaire***

Elle correspond à un épaississement de la peau des paumes et des plantes. Source de difficultés à la marche (douleur, fissures) et à l'utilisation des mains (préhension, mouvements fins), elle concernerait 10% des patients adultes. L'utilisation de préparations kératolytiques, magistrales ou non, permet de contrôler l'atteinte.

Le psoriasis et le pityriasis rubra pileaire ont une fréquence identique à celle de la population générale.

Dermatite atopique

Sa fréquence, longtemps surestimée chez les patients, est comparable à celle de la population générale (importance des critères diagnostiques d'Hanifin et Rajka).

Pelade

Plus fréquente chez l'adulte atteint de T21, sa prévalence varie de 6 à 11%. La pelade peut être décalvante ou universelle. Elle peut être associée à des manifestations auto-immunes (vitiligo, thyroïdite). Son traitement reste difficile; des succès ont été rapportés avec la triamcinolone.

Dermatoses infectieuses

Il existe une plus grande susceptibilité aux infections, en particulier bactériennes et virales.

- ***Mycoses***

Leur fréquence est élevée : teigne et onychomycoses. Néanmoins, la diminution de la prévalence, dans les dernières séries, pourrait correspondre à une surestimation antérieure et surtout une meilleure prise en charge. Leur traitement est comparable à celles de la population générale : hygiène rigoureuse de la peau et des phanères, et antifongiques locaux et/ou systémiques (Terbinafine par exemple).

▪ **Scabiose**

La prévalence de la gale a diminué au cours des années. Une relative hypoesthésie cutanée pourrait retarder le diagnostic. Le traitement repose, comme pour la population générale, sur l'isolement du patient et l'utilisation de scabicides locaux (perméthrine) ou systémiques (Ivermectine).

▪ **Infections bactériennes**

Des folliculites diffuses sont régulièrement signalées. Elles doivent être traitées par antibiotiques afin de limiter le risque d'anéodermie (c.f. dermatoses du derme). L'impétigo, les furoncles et les abcès, également fréquents, nécessitent le recours à une antibiothérapie locale et/ou générale voire une décontamination des gîtes cutanés.

Dermatoses du derme et des annexes

▪ **Hydradénite suppurée (maladie de Verneuil):** elle est présente chez 2% des patients et peut apparaître à un âge plus précoce que dans la population générale.

▪ **Anéodermie (atrophie par atteinte du tissu élastique du derme)**

Fréquemment rapportée après des épisodes de folliculite (élastolyse du derme induite par les leucocytes ou la bactérie elle-même), elle pourrait être favorisée par une anomalie spécifique du tissu élastique dermique. La prise en charge précoce des folliculites pourrait en diminuer la prévalence.

▪ **Elastomes perforants**

Correspondent à l'élimination trans-épidermique de tissu élastique anormal. Des formes disséminées sont rapportées. Le traitement est difficile et peu satisfaisant : cryothérapie + isotrétinoïne, Tazarotène, Imiquimod, laser CO2...

▪ **Syringomes**

Tumeurs bénignes développées aux dépens des glandes sudorales eccrines, trente fois plus fréquentes que dans la population générale. Ils peuvent être éruptifs. L'atteinte palpébrale semble quasi spécifique de la T21. La prévalence féminine suggère le rôle de certaines hormones. Les traitements rapportés reposent sur l'électrocoagulation, la cryothérapie et les rétinoïdes topiques.

▪ **Calcinose miliaire idiopathique perforante**

Cette atteinte, bien que rare, est fréquemment rapportée dans des observations de patients PT21. Il s'agit de petites papules blanches fermes, localisées aux extrémités, correspondant à des dépôts calciques, dont certaines subissent une élimination transépidermique. Elle serait liée à une concentration de Ca²⁺ plus élevée dans les glandes sudorales des patients PT21. Les lésions guérissent spontanément sans cicatrice.

- La maladie de Verneuil (hidrosadénite suppurée) est plus fréquente et peut bénéficier d'un protocole thérapeutique adapté.

Troubles de la pigmentation

- Le vitiligo est rapporté chez 2 à 3% des patients atteints de T21.
- Des taches café-au-lait et un acanthosis nigricans (lié au surpoids et à l'insulinorésistance) sont possibles.
- La canitie précoce est fréquente.

Anomalies vasculaires

Des acrocyanoses et une cutis marmorata ont été décrits.

Dermatoses faciales

- La prévalence de l'acné est plutôt inférieure à celle de la population générale.
- La prévalence de la dermatite séborrhéique varie de 3 à 36%. Le traitement comporte une hygiène du visage (savons doux) et l'application de crèmes antifongiques.

La maladie de Verneuil (hidrosadénite suppurée) est très fréquente.

Autres dermatoses

Psoriasis, dermatite séborrhéique, épidermolyse bulleuse dystrophique récessive, myélopoïèse extra-médullaire, tragus accessoires multiples, naevus de Spitz atypique ont été rapportés de façon anecdotique.

1.15 Cancérologie : dépistage spécifique et suivi

TUMEURS SOLIDES

Les cancers des personnes déficientes intellectuelles nécessitent une approche et une prise en charge adaptée (28). Contrairement aux leucémies, qui ne seront pas abordées dans ce chapitre, les tumeurs solides malignes développées par les personnes PT21 sont peu étudiées. Les données de fréquence, de distribution sont parfois discordantes, les recommandations de suivi et pour le traitement restent à établir. Le lecteur doit garder à l'esprit la grande hétérogénéité des données et des opinions, indice supplémentaire de connaissances encore imparfaites et peu diffusées sur le sujet. La bibliographie est, pour cette raison, plus importante que pour une problématique où les données de base sont connues de tous, et où par conséquent un consensus s'est dégagé. Pour des raisons de place, ce texte n'abordera pas la question des gènes du chromosome 21 possiblement impliqués dans les tumeurs solides (23).

Fréquence et répartition des tumeurs solides

▪ Fréquence

Les progrès de l'espérance de vie des personnes PT21 les amènent maintenant à l'âge où se développent les cancers. Pendant des décennies on connaissait surtout les leucémies de l'enfance et quelques tumeurs testiculaires chez les adolescents et les jeunes adultes. Au tournant du millénaire trois études épidémiologiques d'incidence du cancer indiquent un risque deux fois moindre de développer un cancer solide chez une personne PT21 en comparaison de la population générale. Ainsi, une enquête en Finlande a trouvé 32 cancers solides alors que 56 étaient attendus si la fréquence de ces cancers avait été la même que dans la population générale (0,57) (25). De même, l'enquête conduite en Australie de l'Ouest trouve un ratio d'incidence standardisé (SIR) à 0,44 (41), et l'enquête danoise indique un SIR à 0,45 (15). Si l'on tient compte de l'estimation actuelle selon laquelle une personne sur trois ou quatre dans la population générale développera un cancer au cours de sa vie, on peut estimer qu'une personne PT21 sur 6 ou 8 sera affectée par un cancer solide. Une étude de mortalité menée aux USA (48) donne des valeurs souvent très basses de décès par cancer. Ces valeurs ne sont pas confirmées par d'autres travaux sur la mortalité par cancer chez les PPT21 (38), par des expériences hospitalières (18) et par celles de services de génétique (18), qui se rapprochent des valeurs trouvées dans les études d'incidence du cancer. Au contraire, on estime que, globalement, les personnes déficientes intellectuelles développent autant de cancers que les personnes dans la population générale (35).

▪ Répartition des tumeurs dans l'enfance

La répartition des tumeurs selon les organes, ou profil tumoral de la T21 (29), est complexe et ne peut se résumer à la simple constatation d'une augmentation de fréquence des leucémies et d'une diminution globale des tumeurs solides. Une telle simplification par excès risque de faire méconnaître des organes à risque qui sont particulièrement à surveiller sur le plan clinique. Cela revient aussi à baser les recherches de carcinogénèse sur l'hypothèse fautive qu'un seul mécanisme protège globalement contre toutes les tumeurs.

Dans la petite enfance et dans l'enfance de personnes PT21, les tumeurs embryonnaires des reins (néphroblastome) du système nerveux sympathique (neuroblastome), du système nerveux central (médulloblastome), du muscle (rhabdomyosarcome embryonnaire) et du foie (hépatoblastome) sont rares, avec très peu de cas rapportés dans la littérature. Cette rareté est démontrée par deux enquêtes épidémiologiques internationales pour deux de ces tumeurs (30,37). Par contre, la tumeur embryonnaire de l'œil (rétinoblastome) qui touche environ un enfant sur 15,000 dans la population générale pourrait être aussi fréquente, voire un peu plus fréquente chez les enfants PT21 (6). Les tumeurs cérébrales, qui touchent aussi les adultes, sont estimées deux fois moins fréquentes tous âges confondus dans la trisomie 21 (25,15). Elles ont une distribution histologique particulière avec, chez l'enfant, principalement une réduction des tumeurs du tissu nerveux et une fréquence possiblement équivalente des tumeurs du tissu glial en comparaison avec la population générale (37). Les

tumeurs germinales intracrâniennes (tératomes, tumeurs des sinus endodermiques...) pourraient être plus fréquentes que dans la population générale (40). Une étude rétrospective de l'expérience de la Société Française des Cancers de l'Enfant (FSCE, et à l'époque SFOP) indique des tératomes abdominaux, des lymphomes, des sarcomes de l'os et des tissus mous dont la fréquence exacte reste à déterminer (33). Lymphomes, sarcomes osseux et tératomes ont aussi été signalés en excès dans une cohorte d'enfants et d'adolescents PT21 aux USA (4).

▪ Répartition des tumeurs chez l'adulte

Chez l'adolescent et le jeune homme PT21 le cancer du testicule est nettement plus fréquent que dans la population générale, comme le montrent toutes les enquêtes (17,18,25) avec des valeurs allant de x3 à x10 le plus souvent et pouvant aller jusqu'à x50 (13). Les cancers du corps utérin (endomètre) et des ovaires pourraient survenir avec la même fréquence, ou peut-être une fréquence un peu plus élevée que dans la population générale (17,15). Les différentes études s'accordent pour une rareté globale des tumeurs solides (5). Elles s'accordent aussi pour une rareté des cancers du sein, de la cavité buccale et des voies aérodigestives supérieures, du poumon, du col utérin, de la prostate et de la thyroïde. Nous avons déjà évoqué la diminution de fréquence des tumeurs cérébrales de l'adulte. Le cancer du sein est particulièrement rare chez les femmes PT21, de façon spécifique puisqu'il ne paraît pas diminué dans le groupe total des femmes en situation de déficience intellectuelle, avec lesquelles pourtant, les femmes PT21 partagent les mêmes facteurs de risque: surpoids et obésité, manque d'exercice physique, rareté des maternités et de l'allaitement. La première constatation de la diminution de fréquence du cancer du sein des femmes PT21 (24) est maintenant largement confirmée par les études épidémiologiques d'incidence et de mortalité (31,15). Ce cancer pourrait être dix fois moins fréquent que dans la population générale où il touche environ une femme sur huit. Pour les tumeurs digestives, une revue de la littérature en 2006 suggérait une fréquence réduite des cancers de l'œsophage, de l'estomac et du colon, mais possiblement plus élevée pour les cancers du foie de la vésicule biliaire et du pancréas (34). L'étude danoise indique au contraire un risque aussi important de cancers œsophagiens, et plus élevé de cancers gastriques que dans la population générale (15). D'autres travaux montrent un excès de tumeurs coliques (18,25). Et une revue autopsique japonaise mentionne surtout des tumeurs hépatiques, des voies biliaires et du pancréas (8). Enfin, la fréquence réelle des mélanomes malins et des tumeurs urinaires reste à préciser.

Facteurs de risque et prévention

Il n'existe pas, à notre connaissance, de texte discutant spécifiquement la prévention des cancers chez les adultes PT21. Comme dans la population générale, la consommation de tabac et d'alcool favorise les cancers, notamment du poumon, des voies aéro-digestives supérieures, de la vessie. Il est important de réduire cette consommation. L'obésité qui touche de 37 à 57% des personnes adultes PT21 (26) est un facteur de risque pour de

nombreux cancers, notamment du sein, du colon, du pancréas. Un régime alimentaire sain, et la pratique régulière d'un exercice physique sont recommandés. Comme pour les autres personnes en situation de déficience intellectuelle, le reflux gastro-œsophagien, qui favorise le cancer du bas œsophage, et le portage gastrique d'*helicobacter pylori* qui favorise les cancers de l'estomac doivent être recherchés, suivis et traités. La prévention du cancer du col utérin par vaccination reste à discuter et à évaluer, compte tenu de sa rareté chez les femmes PT21.

Dépistage

Les articles, les chapitres de livres et les sites internet dédiés au suivi médical des personnes PT21 donnent peu, très peu (39, 27), ou pas (16) de recommandation détaillée pour le dépistage des cancers du sein du colon et du col utérin. Une publication récente (47) avance des propositions de dépistage, mais pour lesquelles un consensus n'est pas établi. Nous les voyons plus loin.

▪ **Cancer du sein**

Pour le cancer du sein dépisté dans la population générale entre 50 et 74 ans par une mammographie tous les deux ans, certains proposent la même surveillance mammographique pour les femmes PT21 (27). Ils se basent sur les recommandations faites pour tout le groupe des femmes en situation de déficience intellectuelle (45). Cependant, contrairement au groupe global des femmes déficientes intellectuelles, qui développent autant de cancers que les femmes dans la population générale (44), les femmes PT21 ont un risque fortement réduit, peut-être dix fois moindre de présenter un cancer du sein (31,15). La seule étude qui a évalué la pertinence du dépistage par mammographie, n'a trouvé que deux cancers (moins de 1%) dans un groupe de 684 patientes (7). L'un était un cancer in situ, c'est-à-dire non invasif; l'autre une tumeur phyllode de malignité frontière découverte par palpation avant la mammographie. Les auteurs, considérant la fréquence réduite du cancer du sein, les difficultés de réalisation de la mammographie, son coût psychologique, ses inconvénients et le risque lié aux radiations pour les tissus des PPT21, suggèrent de rediscuter les recommandations (7). Sur cette base, des auteurs ont proposé de ne pas inclure les femmes PT21 dans le dépistage par mammographie (47). D'autres méthodes peuvent être utilisées comme la palpation, l'échographie (32). En cas de risque génétique associé, par exemple une autre atteinte génétique pouvant favoriser un cancer du sein, ou un gène favorisant le cancer du sein connu dans la famille, il est recommandé d'effectuer un suivi comme pour les autres femmes de la fratrie. Des observations encore non publiées montrent qu'une proportion significative des cancers du sein diagnostiqués chez les femmes PT21 survient dans ce contexte. En conclusion, il n'existe pas de recommandations faisant consensus. Une surveillance mammaire est souhaitable, probablement moins serrée que pour les femmes dans la population générale, mais ses modalités restent à établir.

▪ **Cancer du col utérin**

Pour le cancer du col utérin, en population générale le dépistage en France est individuel et non pas organisé au niveau national. Les divers travaux d'incidence et de mortalité montrent que ce cancer est moins fréquent dans le groupe des femmes en situation de déficience intellectuelle que chez les personnes sans handicap. Deux points de vue s'affrontent. Certaines équipes constatant sa rareté, proposent de pratiquer un dépistage par frottis uniquement aux femmes qui ont une activité sexuelle (45). La fréquence peu élevée des frottis pathologiques constatés chez les résidentes en institution, en comparaison des femmes dans la population générale, renforce ce point de vue (20). D'autres préconisent une surveillance par frottis à toutes les femmes déficientes intellectuelles, soulignant qu'il est difficile de connaître la vie sexuelle de ces patientes, sachant que les infections à papilloma virus (HPV) induites par les relations sexuelles sont le risque majeur (42,43). Chez les femmes PT21 ainsi, aucun des 689 décès par tumeur maligne signalés dans la plus grande étude de mortalité par cancers chez des personnes PT21 n'était dû à un cancer du col utérin (48). Cependant des cancers du col utérin découverts à un stade très avancé (21), y compris pour les femmes PT21 (2) montrent bien la nécessité d'une surveillance par frottis, au moins pour certaines patientes. Ross et Olson (2014 ; 27) proposent un suivi régulier par frottis à partir de 21 ans, surveillance dont la fréquence doit être adaptée au profil de chaque patiente PT21. Wilson et al (2015 ; 47) proposent un dépistage discuté avec chaque patiente en fonction des risques, des souhaits et des possibilités d'un examen gynécologique. En effet, le prélèvement cervico-vaginal de dépistage est un acte intrusif qui peut être vécu difficilement par une patiente PT21. Là encore il n'existe pas de consensus bien établi, les pratiques varient selon les équipes.

▪ **Cancers du côlon-rectum**

Pour les cancers du côlon-rectum le dépistage se fait en population générale par un test tous les deux ans entre 50 et 74 ans. Une publication de suivi médical de personnes PT21 de 2001 propose, "en attendant de plus amples données" de calquer le dépistage de tous les cancers sur ce qui se pratique dans la population générale (39). D'autres auteurs, sur la base de l'espérance de vie réduite pour les personnes PT21 proposent de discuter les bénéfices et inconvénients de ce dépistage pour permettre au patient de décider de sa participation (47). Trois études ont trouvé une fréquence augmentée des cancers coliques chez les personnes PT21 (18,11,25). Aussi il serait prudent de faire un dépistage équivalent à celui de la population générale par un test effectué tous les deux ans de 50 à 74 ans, tant que la fréquence exacte de ce cancer n'est pas clairement établie. Ceci est particulièrement justifié dans la mesure où les tumeurs profondes peuvent être diagnostiquées en retard chez les personnes qui communiquent parfois mal leurs symptômes et leur douleur. On sait l'importance d'un diagnostic précoce pour le pronostic de ces cancers digestifs. Dans l'attente d'une étude ciblée précisant le poids de cette pathologie, le dépistage est une opportunité précieuse.

Surveillance hors dépistage des cancers

Les cancers du testicule des hommes PT21 sont signalés dans la majorité des textes de recommandation pour les adolescents et adultes. Il s'agit d'ouvrages de suivi médical (19,14,22), de sites en ligne (9) ou d'articles médicaux (10,47). Le cancer du testicule survient tôt, principalement de 15 à 45 ans. Il peut se révéler par une douleur ou par une modification de volume des testicules. La palpation régulière est une opportunité unique pour dépister suffisamment tôt un cancer qui répond très bien au traitement, surtout quand il est détecté précocement. Il y a donc un large consensus en faveur d'une surveillance clinique annuelle des testicules et pour pratiquer une orchipexie aux patients dont les testicules sont ectopiques. Une équipe hollandaise a même préconisé un examen échographique annuel des testicules, y compris en l'absence de facteurs de risque tels que la cryptorchidie et les micro-calcifications, qui sont plus fréquents dans la trisomie 21 (10). Par ailleurs la question de l'auto-examen de ses testicules par un homme PT21 est rarement posée (10). Elle pourrait être suggérée et enseignée aux jeunes hommes qui peuvent la pratiquer, mais ne saurait totalement remplacer un examen clinique régulier par un personnel de santé.

Globalement les tumeurs solides sont rares chez les personnes PT21, et certaines très rares. Cependant, quelques-unes pourraient être aussi fréquentes voire plus fréquentes que dans la population générale (36). De même, et parce qu'en matière de cancer un diagnostic précoce est très important, il faut garder à l'esprit que des cancers digestifs (34), les lymphomes (4), les tumeurs du corps de l'utérus et de l'ovaire (17,15) pourraient avoir une fréquence équivalente à celle dans la population générale. Enfin, il faut garder en mémoire que, même si une tumeur est rare, elle peut tout de même survenir et ne pas éliminer cette possibilité pour ne pas en retarder le diagnostic.

Traitement

Très peu de données sont disponibles sur les traitements des tumeurs solides des personnes PT21. Au contraire des leucémies prises en charge par des équipes spécialisées, il n'existe pas à notre connaissance d'unité de lieu dans la prise en charge des tumeurs solides en France ou à l'international. Les équipes indiquent parfois la nécessité de moduler le traitement par chimiothérapie en fonction des toxicités notamment cardiaques pour les anthracyclines (46). Deux études rapportent la prise en charge de respectivement 9 et 4 cancers testiculaires. La première souligne la nécessité d'un traitement initial adéquat et suffisant pour éviter les récurrences, et ceci malgré les comorbidités respiratoires cardiaques et rénales (12). La seconde souligne que des thérapeutiques conventionnelles permettent d'obtenir des guérisons comme dans la population générale (1). Pour la radiothérapie qui est parfois délivrée en alternative à des chimiothérapies potentiellement mal supportées (13), le bilan reste à effectuer. Des raisons biologiques de particulière vulnérabilité à certaines chimiothérapies comme cela s'observent dans les leucémies, et des raisons anesthésiques (3), ainsi que des raisons psychologiques comme pour les autres atteintes avec déficience intellectuelle (35), rendent parfois le traitement des tumeurs solides des personnes PT21

difficile (13). A part un article rapportant l'expérience d'un hôpital britannique sur les cancers testiculaires (12) il n'y à notre connaissance aucun site de recommandations disponible sur ce sujet. Une synthèse des expériences des différentes équipes reste à faire.

La fréquence et la répartition des tumeurs solides développées chez les personnes PT21 diffèrent de celles observées chez les personnes dans la population générale, et aussi de celles observées dans tout le groupe des personnes déficientes intellectuelles. Leur incidence pourrait être réduite de moitié par rapport à ces deux groupes de personnes, avec certains organes plus à risque et d'autres apparemment plus protégés contre la survenue d'un cancer. Il en résulte que la surveillance médicale et le dépistage nécessitent d'être adaptés au risque réel, avec par exemple une attention particulière aux testicules et aux organes digestifs. Les traitements de ces tumeurs sont parfois difficiles pour des raisons de contraintes anesthésiques et puisque la chimiothérapie doit tenir compte de la vulnérabilité particulière des tissus des PPT21. Les succès thérapeutiques nous rappellent que tout doit être fait pour un diagnostic précoce.

LEUCEMIES / COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

Les patients PT21 sont sujets à plusieurs types de complications hématologiques :

- Dans la période néonatale, de nombreux enfants présentent une myélopoïèse anormale transitoire (TAM) ;
- Des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), le plus souvent de la lignée B
- Des leucémies aiguës myéloïdes (LAM), souvent développées aux dépens de précurseurs mégacaryoblastiques (leucémie M7)
- Des épisodes de thrombopénie, d'anémie macrocytaire et des perturbations immunitaires

Le syndrome de mélopoïèse anormale transitoire (TAM) : comment diagnostiquer un TAM ?

La plupart des enfants PT21 ont à la naissance des cellules blastiques circulantes. Ils ont par ailleurs fréquemment une érythroblastose avec dysérythropoïèse, une hyperleucocytose avec présence de monocytes et de basophiles, et une thrombopénie. Un pourcentage élevé de blastes >20% semble être un élément important de TAM et récemment des mutations acquises du gène GATA1 ont été décrites, les patients porteurs de ces mutations ayant plus de propension à développer ultérieurement une LAM (environ 5 % des cas et le plus souvent avant l'âge de 5 ans).

La présentation clinique est variable, depuis des formes quasiment asymptomatiques à des formes tumorales incluant hépatomégalie, splénomégalie, atteinte pulmonaire, pleurale, rash cutané, et au plan biologique hyperleucocytose parfois très importante associée

rarement à une anémie, plus fréquemment une thrombopénie, voire des troubles de la coagulation.

L'évolution se fait le plus souvent vers la résolution spontanée du TAM en moins de 3 mois. De très rares cas de décès précoces ont été rapportés (fibrose viscérale); exceptionnellement un traitement par Aracytine® à faible dose peut être discuté.

Les patients qui développent une LAM ultérieurement ont tous des mutations de GATA1 et des études prospectives à la recherche de ces mutations ont été menées en Grande Bretagne notamment, permettant de définir à côté des TAM classiques, des « silent » TAM (patients avec mutations mais sans traduction clinique ni biologique (blastose faible))(1)

La leucémie myéloïde

Le plus souvent de type M7, la leucémie myéloïde a une incidence 50 fois plus élevée que dans la population générale.

Le diagnostic est évoqué devant la réapparition de manifestations cliniques (organomégalie, purpura), d'anomalies biologiques (thrombopénie, signes de myélodysplasie) et est confirmé par le myélogramme qui précisera le diagnostic et les anomalies cytogénétiques acquises associées

La leucémie aiguë lymphoblastique

Le plus souvent de la lignée B est 10 fois plus fréquente que dans la population générale et représente la principale forme de leucémie aiguë chez les enfants PT21. Les manifestations révélatrices sont les mêmes que dans la population générale et la prise en charge initiale est identique avec confirmation du diagnostic par le myélogramme et études complémentaires pour étudier les lésions génétiques acquises. L'implication de la voie d'activation Jak-Stat a été montrée récemment (3).

Autres anomalies hématologiques

Sont progressivement observées chez les patients PT21 une augmentation du volume globulaire moyen (macrocytose), des épisodes de thrombopénie, et également une lymphopénie avec diminution des lymphocytes T autant que des lymphocytes B et augmentation de la fréquence des infections. Il est intéressant de noter que le traitement par Bactrim® prescrit chez les enfants pendant les cures de chimiothérapie est efficace aux décours dans la prévention des infections (observations personnelles)

1.16 Hématologie et immunologie

D'un point de vue immunologique et hématologique, il existe une fragilité immunologique des patients PT21 (3). Celle-ci se traduit chez certains par les infections récidivantes habituellement à germes encapsulés pouvant traduire une hypogammaglobulinémie ou un déficit en sous-classes d'immunoglobulines (IgG2) (4). Les infections les plus fréquentes sont

des otites moyennes aiguës récidivantes, des infections pulmonaires, lesquelles sont souvent plus sévères (5). Un déficit en zinc peut altérer les défenses immunitaires après l'âge de 5 ans (6,7,8,9). Il existe volontiers une lymphopénie qui tend à s'améliorer avec le temps (10). Les patients PT21 font également de manifestations auto-immunes (hypothyroïdie, diabète de type I, maladie coeliaque, arthrite juvénile idiopathique, vitiligo mais aussi d'authentique glomérulonéphrite) (3,11). Le risque de leucémie aiguë est également accru (12).

Il n'y a pas de dépistage systématique de ces atteintes immunohématologiques. Les tests immunologiques complémentaires sont réalisés en fonction des éléments cliniques avec un bilan immunitaire simple, dosage pondéral des immunoglobulines classes et sous-classes, immunophénotypage lymphocytaire avec sous-population des lymphocytes T naïfs et mémoires, et en cas d'autoimmunité la recherche d'auto-anticorps (anticorps anti-nucléaires, anti-DNA, anti-TPO, anti-Tg, anti-GAD...).

1.17 Urologie et néphrologie

La trisomie 21 peut s'accompagner d'anomalies urologiques et à ce titre toutes les anomalies congénitales du rein et de l'appareil urinaire ont été observées (Congenital anomalies of the kidney and urinary tract /CAKUT)(1). En ce qui concerne le développement rénal, l'anomalie la plus classique est celle du rein en fer à cheval mais toutes les malformations rénales sont possibles depuis la pyelectasie isolée à l'hypoplasie, la dysplasie multikystique et l'agénésie rénale. En ce qui concerne les anomalies urétérales, elles ne sont pas spécifiques et des anomalies obstructives (mégaouretère, jonction ou urétérocèle ont été rapportées, de même que des valves de l'urètre postérieur (2). L'ensemble de ces malformations peuvent prédisposer aux infections urinaires qui sont parfois le mode de découverte de ces anomalies.

A la naissance, chez le nouveau né PT21, il est recommandé de réaliser une échographie abdominale afin de détecter ces anomalies associées, en complément de l'analyse du tube digestif.

La présence d'un testicule non descendu congénital ou acquis est plus fréquente que dans la population générale. Les recommandations de l'Association Européenne d'Urologie (EAU) doivent s'appliquer : surveillance de la position des testicules jusqu'à l'âge de 6 mois et proposition d'un geste chirurgical d'abaissement testiculaire entre l'âge de 6 à 12 mois (18 mois au maximum) (6). Il semblerait que la prévalence de microlithiases testiculaires soit augmentée (autour de 20-30%) (7-9). Le risque de cancer du testicule (tumeur germinale maligne) semble également accru (10-11) à l'âge adulte. Une surveillance clinique annuelle est donc recommandée, une échographie annuelle est proposée en cas de facteurs de risques associés (testicules non descendus, atrophie testiculaire notamment) (12).

L'existence d'une infection urinaire fébrile doit systématiquement faire rechercher une anomalie d'écoulement des urines (mégaurète, valves de l'urètre postérieur, syndrome de la jonction pyélo-urétérale) ou un reflux vésico-urétéral par le biais d'une échographie de l'appareil urinaire et d'une éventuelle cystographie. Des anomalies uro-dynamiques sont également souvent présentes, pouvant favoriser la survenue d'infections urinaires (13-14). Le traitement de ces anomalies ne diffère pas des autres patients.

La présence d'une dilatation pyélo-calicielle peut être un signe d'appel de T21 mais ne semble pas être un marqueur suffisant pour proposer une amniocentèse s'il est isolé (15-16).

1.18 Activités physiques et sportives

La trisomie 21 est la plus fréquente des maladies génétiques génératrice d'une situation de handicap avec déficience intellectuelle (DI). Elle est associée à des problèmes de santé générale (cardiovasculaires, endocriniens, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, obésité...) et mentale (troubles comportementaux, déficit attentionnel, troubles du spectre autistique et de l'humeur) (1) qui majorent la situation de handicap et contribuent à la réduction de l'espérance de vie de ces personnes (2,3). Une fraction importante de cette surmortalité précoce (30 à 50 %) pourrait être évitable (4) car elle est, pour partie, liée aux maladies cardiovasculaires qui dépendent des modalités de vie (inactivité physique, obésité) qui sont fréquemment observées chez les personnes PT21 (1,5,6).

Ainsi, l'augmentation du niveau d'activité physique (NAP) des personnes PT21 pourrait, comme cela a été clairement démontré dans la population générale (7), réduire l'incidence globale de la mortalité prématurée, des maladies cardiovasculaires, des maladies neurodégénératives en particulier, et contribuer à améliorer la qualité de vie grâce à ses effets sur les capacités fonctionnelles, les fonctions cognitives et l'estime de soi (8). Elle pourrait également contribuer à limiter les effets du vieillissement prématuré chez ces personnes (5).

L'objectif principal de ce travail était de vérifier à partir de l'analyse des données de la littérature si les PPT21 avaient des bénéfices sanitaires grâce à la pratique régulière des APS. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le NAP et de proposer éventuellement des recommandations sur les précautions nécessaires avant la mise en place d'APS ou des modalités particulières d'APS chez ces personnes.

Les programmes d'activités physiques entraînent-ils des bénéfices chez la personne PT21 ?

Une recherche bibliographique a été réalisée sur pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) avec les mots clés « Down syndrome and exercise », « Down syndrome and physical activity », « Trisomy 21 and exercise ». Elle a permis de recenser 450 résumés. Parmi les essais cliniques, seuls 76 concernaient exclusivement les

personnes PT21, dont seulement 40 étaient des essais interventionnels comprenant de l'activité physique. Douze essais ont été exclus car ils concernaient des programmes qui visaient à accélérer la déambulation de jeunes enfants PT21, 2 autres essais ont été exclus car ils n'avaient pas de groupe contrôle. Seuls 26 essais (randomisés ou contrôlés) ont été finalement retenus dans cette analyse (tableau joint).

Parmi les revues, 59 résumés ont été sélectionnés dont 12 concernaient exclusivement les personnes avec T21. Seules 4 revues systématiques de la littérature sur les effets des programmes interventionnels d'activité physique (9-12) ont été recensées.

▪ Principales conclusions

La qualité méthodologique insuffisante de la plupart des essais (faiblesse des effectifs, hétérogénéité des modalités des activités proposées, critères principaux de ces études (densité minérale osseuse, force musculaire, capacités cardio-circulatoires, capacités fonctionnelles et niveau de sévérité initiale des personnes (10,12)) ne permet pas de conclure quant aux bénéfices des programmes d'activités physiques.

De même, aucune conclusion formelle ne peut être faite des effets à long terme de ces programmes sur la mortalité globale, ou cardiovasculaire, sur la diminution du risque fracturaire ou sur la qualité de vie, l'autonomie des personnes PT21 ou les co-morbidités psychiatriques et cognitives associées à la trisomie. Cependant ces études suggèrent que les adaptations induites par les programmes d'activité physique sont similaires à ceux des études dans la population générale.

En analysant les essais bien conduits, ces programmes ont des effets bénéfiques spécifiques sur la force musculaire, l'équilibre (12), le système cardiovasculaire (11) la densité minérale osseuse chez l'adolescent (13,14) et sur les paramètres métaboliques chez des adultes obèses PT21 (15,16). L'ensemble de ces travaux suggère que l'activité physique peut entraîner à long terme des bénéfices fonctionnels et la réduction de la mortalité cardiovasculaire chez les personnes PT21, puisque le niveau de condition physique (puissance maximale aérobie, force musculaire) est un élément prédictif indépendant de la mortalité et de l'autonomie dans la population générale (17,18).

▪ Expérience de l'équipe

Il est cependant important d'inciter les personnes PT21 et leur entourage à adopter un mode de vie actif compte tenu des bénéfices fonctionnels et sanitaires qui ont été démontrés dans la population générale et de l'absence d'effets délétères dans les différents essais cliniques.

La condition physique et le niveau d'activité physique des personnes PT21 sont-ils altérés par rapport à ceux de la population générale ou avec déficience intellectuelle ?

Plusieurs études transversales ont montré que les personnes PT21 avaient un niveau de condition physique diminué par rapport à celui de personnes non PT21 ou avec déficience intellectuelle (*commentaire : dans ces articles, il n'est pas fait allusion aux autres diagnostics mais*

les auteurs individualisent les PT21 aux personnes avec DI. Cela est cependant à moduler car facteurs confondants dans la suite du paragraphe) (19-22). La diminution du niveau de condition physique concerne à la fois les capacités cardiorespiratoires et la force musculaire qui sont corrélées aux capacités fonctionnelles dans les activités de la vie quotidienne (21-23). Cette diminution peut être conséquente puisque les valeurs pic de consommation d'oxygène des personnes adultes PT21 correspondaient à celles de personnes non PT21 âgées de 10 à 20 ans ou ayant une insuffisance cardiaque modérée (19). Toutefois, cette diminution peut être moins sévère comme nous l'avons précédemment observée (24) car elle dépend de multiples facteurs qui relèvent à la fois de l'insuffisance du NAP, de la sévérité du handicap (notamment des co-morbidités cognitives et psychiatriques), de l'obésité associée, des difficultés de coordination et de troubles des adaptations cardio-circulatoires et métaboliques à l'effort comme l'incompétence chronotrope voire une dysfonction mitochondriale (1,5,24-28). Il est possible d'attribuer une part spécifique à la trisomie pour ce qui concerne les altérations de la force musculaire et leur retentissement sur le niveau de condition physique global.

Concernant le niveau d'activité physique, on dispose de 3 études (29-31) chez l'enfant et l'adolescent qui utilisent une mesure fiable par actimétrie. Elles confirment que 43% des jeunes PT21 atteignent le NAP recommandé mais que le temps passé à des activités physiques vigoureuses est inférieur à celui de leur pair d'âge ou de leur frères et sœurs. Le NAP est inférieur chez les adolescentes avec T21 comme dans la population générale.

▪ **Point de vue de l'équipe :**

Le niveau de condition physique des personnes PT21 est diminué par rapport à celui des personnes non PT21. Ces altérations contribuent vraisemblablement à limiter les capacités fonctionnelles et la perte d'autonomie chez l'adulte vieillissant.

Les facteurs en cause sont multiples et expliquent les disparités de condition physique observées au sein de la population PT21. Un NAP insuffisant en volume et en intensité en semble un contributeur important qui se met en place dès l'enfance, même si on ne peut pas exclure des limitations induites par la trisomie sur le système musculaire en particulier.

L'augmentation du NAP paraît donc nécessaire dans le but de compenser ce déficit même si des programmes doivent être développés pour apporter un meilleur niveau de preuve de leur efficacité. Cette augmentation devrait porter à la fois sur la quantité globale d'activité physique mais aussi sur le temps passé à faire des activités à intensité élevée.

La pratique d'APS doit-elle s'accompagner de précautions particulières chez la personne PT21?

La trisomie 21 est fréquemment associée à des pathologies qui peuvent limiter la participation à des APS ou être aggravées par ces pratiques. Des séquelles de cardiopathies congénitales, la présence d'une hyperlaxité avec une instabilité atloïdo-axoïdienne, d'une

anémie, d'une hypothyroïdie ou d'une diminution de la densité minérale osseuse peuvent augmenter le risque de fracture ou de complications neurologiques dans certaines activités à risque ou majorer une intolérance à l'effort(1,5).

L'association américaine de pédiatrie ayant récemment recommandé le suivi annuel de certaines de ces pathologies chez l'adolescent PT21 (1), la plupart devrait être dépistée au moment où il est demandé à ces jeunes de s'engager dans la pratique régulière d'APS.

L'évaluation des capacités cardiocirculatoires à l'effort en laboratoire avant la mise en place d'APS ne doit pas être systématique. Elle est nécessaire en cas de symptômes à l'effort quel que soit l'âge, ou de risques cardiovasculaires élevés et de suspicion de séquelles de cardiopathies congénitales comme cela est recommandé (32,33). Cependant, dans le but d'adapter au mieux les APS chez les personnes PT21, une évaluation de la condition physique « sur le terrain » (force musculaire, capacités fonctionnelles) et du NAP paraît justifiée à tous les âges et en particulier chez l'adulte avançant en âge.

Pour que les activités à dominante aérobie entraînent des adaptations significatives, l'American College of Sports Medicine recommande que les intensités se situent entre 60 et 80% de la fréquence cardiaque maximale (34). En pratique, en l'absence de test d'effort incrémental, on utilise une prédiction de la fréquence cardiaque maximale qui dépend de l'âge chronologique (par exemple $220 - \text{âge}$). Cependant cette prédiction est rarement utilisable chez les personnes PT21 en raison de la prévalence élevée d'une incompétence chronotrope (19,26). Nous recommandons donc de mesurer ou d'estimer au préalable la fréquence cardiaque maximale par des tests appropriés, sur « le terrain » ou en laboratoire s'il existe des indications médicales ou chez les personnes les plus déconditionnées.

La recherche systématique d'une instabilité C1-C2 est également soumise à discussion (1,35). La pratique d'APS est en générale bien tolérée et ne semble pas génératrice d'un nombre accru d'accidents chez les personnes PT21 (35-37) même si les études sont peu nombreuses. Elle devra être réalisée lors de la réalisation d'un certificat de non-contre-indication pour l'obtention d'une licence dans les disciplines sportives à risque traumatique cervical (rugby, sports de combat, ...) s'il est recommandé par le règlement des commissions médicales des fédérations sportives concernées (37,38, <http://www.omicsonline.org/open-access/adapted-physical-activities-and-down-syndrome-jdsca-1000e102.pdf>). D'une manière générale, l'examen de non-contre-indication sera orienté sur les appareils cardio-circulatoire et locomoteur, et essaiera de repérer les co-morbidités psychiatriques et cognitives qui nécessitent des adaptations particulières (encadrement, spécificité des séances) (38).

Peut-on recommander des modalités particulières d'activités physiques et sportives chez la personne avec T21 ?

Augmenter le NAP dans la population de personnes PT21 semble souhaitable comme dans la population générale, ne serait-ce que pour limiter les conséquences sanitaires et des situations de handicap qui sont associées à la trisomie 21 (6).

Ainsi, les recommandations générales de l'OMS sont également applicables aux personnes PT21 (39). Cependant, pour atteindre cet objectif, il faudrait rendre plus lisible l'offre d'APS et améliorer l'accessibilité à cette offre pour les PPT21 et les publics ayant une déficience intellectuelle (38,40). Le tableau 1 joint montre les principaux facteurs individuels et environnementaux qui limitent l'accès à la pratique de ces publics.

Concernant leurs modalités pratiques, les APS devront être adaptées au niveau de condition physique, de motricité, de sévérité de la déficience intellectuelle et des limitations cognitives de ces personnes (5,38). Il faudrait idéalement évaluer les capacités des enfants ou adultes PT21 pour individualiser les programmes. L'impossibilité d'évaluer ne doit toutefois pas empêcher d'augmenter le NAP chez un enfant ou un adulte PT21 dans la mesure où les activités sont peu intenses (< 6 Mets⁴) (33) ou à faible risque traumatique.

Le développement des APS devrait être mis en place dès la petite enfance avec l'aide éventuelle de professionnels formés (psychomotriciens, éducateurs en activités physiques adaptées...) (5,41). Les activités qui favorisent l'ostéogenèse (sauts, impacts au sol) mais aussi l'équilibre, la force et la coordination seront pratiquées au moins de façon bi-hebdomadaire. Les capacités d'endurance pourront également être développées lors des loisirs en famille (marche, vélo si possible, natation).

Pour les plus grands, une activité à caractère sportif peut être effectuée en milieu ordinaire si les capacités cognitives et motrices le permettent et/ou si l'accueil et les séances sont adaptés. Le plus souvent elle sera réalisable en milieu adapté (fédération du Sport Adapté (FFSA)). L'orientation vers un sport individuel ou collectif dépendra du choix de l'enfant ou de l'adolescent, mais aussi de ses capacités d'adaptation (fonctions exécutives, comportement, motricité) et de l'offre locale. Le choix d'activités sportives est vaste au sein de la FFSA mais les clubs de proximité ne sont pas toujours en mesure de proposer toutes les activités.

Parmi ces activités, il faudrait continuer à proposer des exercices qui développent la force musculaire, l'équilibre et qui sollicitent le squelette. Il faudrait également inciter les établissements scolaires ou médicosociaux à mettre en place régulièrement des temps d'activité physique intense.

Enfin pour les adultes, il faudrait maintenir le NAP le plus longtemps possible et l'augmenter quand il est insuffisant surtout s'il existe des risques cardiovasculaires. Le rôle incitateur de l'entourage, (famille, établissements médico-sociaux (ESAT)) sera d'autant plus nécessaire que la personne sera déconditionnée, obèse et aura une déficience intellectuelle plus prononcée (développer les activités à caractère sportif, favoriser les déplacements doux sur le lieu de travail ou au sein de l'institution de façon pluri-hebdomadaire).

▪ **Conclusions et propositions :**

Les personnes PT21 sont surexposées aux risques de mortalité et de vieillissement prématurés, notamment par augmentation des maladies cardiovasculaires.

⁴ 1Met : équivalent métabolique correspondant à la consommation d'oxygène de repos (3,5 mL kg⁻¹ min⁻¹)

Certains de ces facteurs de risque (obésité, activité physique insuffisante, sédentarité) peuvent être prévenus ou réduits en augmentant le NAP de ces personnes (niveau de preuve faible).

Les programmes d'APS qui visent à améliorer le niveau de condition physique et la fonction locomotrice semblent efficaces (niveau de preuve modéré). Le niveau de preuve est insuffisant pour les bénéfices sur la qualité de vie ou l'amélioration des fonctions cognitives.

Des programmes d'APS devaient être implémentés dès la petite enfance et maintenus tout au long de la vie (avis convergeant d'experts internationaux).

Ces programmes (prescrits ou non) doivent être pluri-hebdomadaires et comporter des activités qui améliorent la force, l'équilibre, la motricité globale, l'ostéogenèse et les capacités cardiocirculatoires (avis convergeant d'experts internationaux).

Ces programmes peuvent être réalisés dans le cadre d'activité de loisir en famille et/ou en milieu associatif.

Ces programmes doivent être adaptés aux capacités physiques et cognitives des personnes PT21 car ils peuvent être source d'échec (avis convergeant d'experts internationaux). Une évaluation préalable est donc souhaitable.

Des actions d'information et de formations à la mise en place de ces programmes doivent être conduites vis-à-vis des professionnels de santé et des éducateurs spécialisés qui accompagnent les personnes PT21 (avis convergeant d'experts internationaux).

Les programmes d'APS sont en général bien tolérés chez les personnes PT21. Une évaluation médicale préalable à la mise en place d'APS nécessitant des intensités élevées ou avec risque traumatique élevé est recommandée y compris en dehors du champ de la compétition. L'attention sera portée sur l'appareil cardio-circulatoire (séquelles de cardiopathie congénitale) et l'appareil locomoteur (laxité C1-C2) (avis convergeant d'experts internationaux).

1.19 Anesthésie

Ces recommandations sont basées sur une revue de la littérature entre 2000 et 2016. Les études randomisées en anesthésie concernant les patients PT21 n'existent pas à ce jour dans la littérature.

Les recommandations sont pour la plupart des avis d'experts et reposent sur des données anatomiques et fonctionnelles validées, des études de cohorte prospectives ou rétrospectives, et des recommandations formalisées d'experts nationales ou internationales concernant des patients ayant des particularités anatomiques ou physiopathologiques en commun avec les patients PT21.

Nous avons successivement répondu aux questions suivantes :

- **Faut-il faire systématiquement un bilan cardiologique en préopératoire ?**

Les **cardiopathies congénitales** sont observées dans 42 à 48% des cas des patients PT21 (1). Un défaut du septum atrioventriculaire est l'anomalie congénitale la plus fréquemment rencontrée (2).

L'incidence d'une hypertension artérielle pulmonaire en période néonatale est de 0,1% dans la population générale et de 1,2% dans une cohorte de patients PT21 (3). Chez les enfants PT21, cette incidence peut s'élever jusqu'à 5,2% (4).

Pour un patient PT21 suspect d'une **hypertension artérielle pulmonaire et/ou d'une cardiopathie congénitale sous jacente**, il est probablement recommandé de renseigner dans le dossier d'anesthésie en préopératoire les résultats d'un bilan cardiologique récent, notamment en cas d'une chirurgie à haut risque de complication cardiovasculaire postopératoire ou à risque hémorragique élevé.

Chez les patients **suspects d'une HTAP**, une échographie transthoracique préopératoire est recommandée, selon les recommandations formalisées d'experts intitulées « examens préinterventionnels systématiques », rédigées sous l'égide de la société française d'anesthésie et réanimation (5).

Dans le cas d'un patient PT21 avec une HTAP, une titration de l'administration des agents de l'anesthésie associée à un monitoring du remplissage peropératoire optimal et de la fonction du ventricule droit sont préconisés (6-8).

L'antibioprophylaxie doit être adaptée aux résultats cardiologiques obtenus (9).

▪ **Quels paramètres rechercher à la consultation pré-opératoire pour évaluer les risques de ventilation au masque et d'intubation difficiles lors du contrôle des voies aériennes ?**

Les patients PT21 présentent des troubles cognitifs. Un syndrome métabolique est souvent décrit chez les patients ayant des désordres cognitifs, tels que les patients PT21 (10). Cette obésité est souvent multifactorielle. La prévalence d'un surpoids ou d'une obésité est significativement augmentée dans une population de patients PT21, par comparaison à une population générale (11). L'obésité est un critère de ventilation difficile au masque et donc d'intubation difficile cités dans les recommandations françaises et anglaises (12-18).

Il est probablement recommandé de définir le BMI des patients PT21.

Un syndrome d'apnée obstructive du sommeil est fréquemment trouvé chez les patients PT21 (19). Chez ces patients, le temps de re-saturation est significativement prolongé. L'intubation difficile est fréquente au cours du SAOS, avec une incidence de 15 à 40% selon les études (20, 21). Le SAOS est un critère de ventilation difficile au masque et d'intubation difficile cités dans les recommandations françaises et anglaises (12-18).

Il est probablement recommandé de rechercher en période préopératoire un syndrome d'apnées obstructives du sommeil et/ou de renseigner sa gravité en préopératoire dans le dossier d'anesthésie.

En cas de syndrome d'apnées obstructives du sommeil, une hospitalisation dans le cadre de la chirurgie ambulatoire doit tenir compte de la sévérité de cette pathologie (22, 23), mais également de la compréhension et de l'acceptation des modalités de prise en charge par le patient PT21 atteint de trouble du jugement. Pour cela, un tiers est souvent nécessaire pour garantir le bon respect des recommandations. C'est l'analyse du rapport bénéfice/risque, au cas par cas, qui fonde le principe de cette sélection.

Le risque d'obstruction des voies aériennes est élevé chez les patients PT21. En plus des deux facteurs de risque précédents associés à une ventilation difficile et/ou une intubation difficile, des anomalies anatomiques et fonctionnelles sont décrites chez les patients PT21: macroglossie, rétrécissement de l'hypopharynx, une sténose trachéale et subglottique, une malacie des voies aériennes supérieures (24, 25). Ces anomalies majorent le risque d'obstruction des VAS.

Il est probablement recommandé de rechercher des signes ventilation au masque et d'intubation difficiles spécifiques chez le patient PT21.

Il est probablement justifié de considérer par défaut un patient PT21 comme un patient difficile à ventiler et à intuber. Dans ce cas, le chariot d'intubation difficile doit être présent dans la salle d'intervention lors de l'induction de l'anesthésie. De même, les algorithmes de ventilation et d'intubation difficiles doivent être immédiatement accessibles.

▪ **Quelle stratégie de contrôle des voies aériennes est à prévoir chez le patient PT21 ?**

La préoxygénation a pour objectif d'assurer le maintien d'une oxgénation satisfaisante (sat >94%) lors des manoeuvres d'intubation de la trachée (16, 18).

L'ensemble des facteurs de risque cités précédemment suggère un risque élevé d'échec de préoxygénation satisfaisante (FeO₂>90%) et de désaturation perprocédure.

Une préoxygénation en respiration spontanée doit être réservée aux patients non coopérants, et une préoxygénation optimale doit donc être proposée par défaut.

La préoxygénation chez l'obèse et le patient à risque de désaturation perprocédure a fait l'objet d'études randomisées suivies de recommandations par les sociétés savantes internationales suites (16, 18, 26-28).

Il est probablement recommandé de préoxygéner les patients PT21 en pression positive, en position semi assise ou proclive de 30°, si la collaboration avec le patient est possible

Les sténoses sous glottiques chez le patient PT21 sont congénitales ou secondaires à des intubations prolongées préalables (6, 29). Lors d'une nouvelle intubation, un oedème sous glottique peut générer une détresse respiratoire aigue lors de la phase de réveil.

Il est probablement recommandé d'utiliser un masque laryngé ou des tailles de sonde d'intubation à ballonnet de petite taille afin de ne pas majorer une sténose sous glottique préexistante

En peropératoire, la quantification des fuites lors de l'utilisation des sondes d'intubation de petites tailles doit être systématique. Le recours au masque laryngé ne peut pas être retenu s'il existe un risque de régurgitation.

Tous les patients PT21 ont un risque d'instabilité cervicale au niveau C1-C2 (30). Les patients PT21 présentent dans environ 10 à 15% des cas une laxité ligamentaire entre C1 et C2 (31, 32). La symptomatologie est souvent frustrée, avec des douleurs cervicales, une hyperreflexie et rarement sont décrites des tétraparésies.

Il est probablement recommandé de limiter les forces de tractions lors de la laryngoscopie pour d'éviter la survenue de lésions neurologiques secondaires à une instabilité potentielle du rachis cervical.

Un examen neurologique systématique pré et post opératoire permet de décrire l'état clinique du patient PT21 et les résultats sont à renseigner sur le dossier d'anesthésie.

Un examen radiologique du rachis cervical préopératoire systématique n'est pas recommandé.

En cas de rachis cervicaux pathologiques, les vidéolaryngoscopes permettent de limiter les forces de tractions lors de la laryngoscopie (33), ou d'améliorer les conditions d'intubation et le taux de succès (34, 35). Une méta-analyse récente révèle qu'en cas d'immobilisation du rachis, seul l'Airtraq permet de diminuer le risque d'échec d'intubation de la trachée (36). Concernant la mobilisation du rachis C1-C2 lors de l'intubation, les vidéolaryngoscopes ne montrent pas un intérêt significativement supérieur aux autres techniques (37, 38).

▪ **Comment régler les paramètres de la ventilation peropératoire ?**

Sur le plan physiopathologique, le nombre de générations bronchiques est diminué de 75% et les acinis ne contiennent qu'un nombre réduit d'alvéoles (39).

Les patients PT21 ont un risque élevé d'obésité, d'hypertension pulmonaire et cette association suggère le recours à une ventilation protectrice (40-43).

Il est probablement recommandé d'appliquer une ventilation protectrice en période peropératoire, avec des volumes courants de 6 à 7 ml/kg de poids idéal, et choisir des stratégies prévenant les vols et les barotraumatismes.

Le niveau de pression expiratoire et les conditions des manoeuvres de recrutement ne font pas l'objet à ce jour de protocoles standardisés (18, 42).

▪ **Quelles considérations physiologiques prendre en compte au cours d'une anesthésie et durant les 24H postopératoires pour administrer les agents de l'anesthésie et de l'analgésie?**

Les patients PT21 présentent des troubles cognitifs et dans certains cas une obésité morbide. La pose de la voie veineuse peut se révéler complexe. Pour certains patients, en cas d'échec d'une collaboration du patient avec l'équipe soignante et en absence d'effet relaxant induit par la musicothérapie, le praticien est amené à choisir une induction de l'anesthésie par voie inhalée avec du sévoflurane pour permettre le succès de la pose de la voie veineuse.

Dans une étude incluant 11201 enfants, l'incidence d'une bradycardie lors de l'administration du sévoflurane était de 28% chez les patients PT21 et de 9% dans la population générale (44). Chez ces enfants, les bradycardies étaient également observées lors de la laryngoscopie.

Il est probablement recommandé de titrer l'administration de sévoflurane durant l'anesthésie d'un patient PT21 afin de limiter le risque de survenue d'une bradycardie.

Devant le risque de bradycardie lors de l'administration de sévoflurane, l'atropine doit être immédiatement disponible.

Les patients présentant des désordres cognitifs et des difficultés d'expression orale sont exposés à une sous-évaluation de la douleur et donc à un traitement non adapté. Les patients PT21 ont des troubles cognitifs de sévérité variable et l'évaluation de la douleur peut être réalisée grâce à une autoévaluation ou une hétéroévaluation.

En période périopératoire, il faut évaluer la douleur chez le patient PT21 avec une échelle adaptée à son développement intellectuel.

En cas d'autoévaluation de la douleur possible chez le patient PT21, une autoévaluation en utilisant l'échelle des visages paraît mieux adaptée que l'échelle numérique (45). Dans les autres cas, les recommandations formalisées d'experts concernant la douleur postopératoire préconisent d'utiliser une échelle d'hétéro-évaluation FLACC modifiée-handicap (46). L'échelle FLACC modifiée-handicap peut être utilisée de la naissance à 18 ans et comporte 5 items comportementaux simples: le visage, les jambes, l'activité, les cris et la consolabilité (47, 48).

Il n'existe pas de données spécifiques dans la littérature concernant les patients PT21 et l'utilisation des agents morphiniques, les hypnotiques intraveineux.

Si une anesthésie régionale doit être réalisée dans le cadre d'une analgésie multimodale au cours de la première année de vie d'un patient PT21, le praticien doit être particulièrement vigilant à la numération de plaquettes. Une thrombopénie peut être observée chez 66% des patients PT21 au cours de la première année de vie (49).

1.20 Vieillesse

Grâce à la prise en charge chirurgicale précoce des cardiopathies congénitales, l'espérance de vie des personnes PT21 a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, passant d'une douzaine d'années à une soixantaine d'années aujourd'hui (1, 2).

Des comorbidités spécifiques sont associées à l'avancée en âge de ces patients, chez qui le vieillissement survient prématurément (on parle de vieillissement dès l'âge de 40 ans) (3). La connaissance et la prise en charge de ces comorbidités, de même que leur retentissement psychologique et social, est indispensable pour maintenir chez ces patients qualité de vie et bien-être.

Un suivi médical régulier (annuel), une évaluation neuropsychologique de référence à l'âge adulte et la formation de l'entourage au repérage des signes de vieillissement pathologique, qui se manifestent souvent par des troubles psycho-comportementaux (4), sont recommandés (5).

Principales comorbidités liées à l'avancée en âge :

Epilepsie	28%(6)
Dysthyroïdie	40 %(7)
Déficits neurosensoriels	
Cataracte	65 %(8)
Surdité	70 %(9)
Démence de type Alzheimer	75 % >65 ans(10)
SAOS	90 %(11)

▪ **Epilepsie :**

La prévalence de l'épilepsie chez les sujets PT21 augmente avec l'âge et en cas de démence associée (28 % des seniors de plus de 50 ans, jusqu'à 74% des patients souffrant de démence) (6, 12). Il faut savoir reconnaître une épilepsie myoclonique   début tardif, caractérisée par une dégradation cognitive précédant l'apparition de secousses myocloniques principalement au réveil, qui peut évoluer vers une épilepsie généralisée tonico-clonique. A l'électroencéphalogramme, on note un rythme de fond ralenti associé à des bouffées de pointes ondes et à des polypointes ondes au réveil (13). Le Levetiracetam et le Valproate de sodium sont les traitements de première intention de cette forme d'épilepsie. Il faut éviter les médicaments connus pour aggraver les crises myocloniques, comme la Carbamazépine et la Lamotrigine (14).

▪ **Dysthyroïdie :**

Selon les études, jusqu'à 40 % des patients PT21 auraient une fonction thyroïdienne anormale, principalement des hypothyroïdies d'origine auto-immune (de type Hashimoto) (7). Ce taux élevé d'anomalies de la fonction thyroïdienne doit faire pratiquer des dosages hormonaux systématiques et réguliers dans cette population, tous les ans.

▪ **Déficits neurosensoriels :**

Avec l'avancée en âge, la fréquence des troubles visuels augmente: cataracte (sénile et non congénitale dans ce cas) dont la prévalence est de 65% chez les patients de plus de 50 ans, mais également strabisme, troubles de la réfraction et kératocône (8).

Les déficiences auditives sont aussi fréquentes chez ces patients, touchant jusqu'à 70 % d'entre eux après 40 ans. Ce sont majoritairement des surdités de perception ou mixtes qui peuvent bénéficier d'un appareillage. Les antécédents d'otite moyenne voire de cholestéatome font partie des étiologies (9, 15).

Ces déficits sont responsables de sur-handicaps. Un suivi spécialisé annuel ophtalmologique et ORL est nécessaire. Il permet de poser tôt une indication chirurgicale en cas de cataracte ou de kératocône. Chez les patients qui ne sont pas en capacité de réaliser un audiogramme, des potentiels évoqués auditifs peuvent être réalisés en vue d'un appareillage.

▪ **Démence de type Alzheimer :**

La population des sujets porteurs de trisomie 21 représente le groupe le plus large de patients développant une démence avant l'âge de 50 ans. La trisomie 21 implique la surexpression du gène de l'APP (amyloid protein precursor) situé sur le chromosome 21 et donc la surproduction de peptide amyloïde, considéré comme à l'origine de la cascade d'évènements cellulaires et moléculaires conduisant à la neurodégénérescence au cours de la maladie d'Alzheimer(16). Passés 40 ans, toutes les personnes porteuses de trisomie 21 présentent des lésions neuropathologiques de type Alzheimer, c'est-à-dire plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires cérébrales(17). Tous les patients ne développent pas une démence dès 40 ans. L'âge moyen de déclaration de la maladie se situe autour de 55 ans(18, 19). La prévalence augmente avec l'âge : de 9 % entre 40 et 50 ans, elle atteint 75 % après 65 ans(10, 20). Il est probable qu'elle continue d'augmenter avec l'avancée en âge des patients.

Le diagnostic de démence chez un patient ayant une déficience intellectuelle est délicat, car le patient présente déjà une altération cognitive dont le niveau est très variable d'un individu à l'autre(21). La IASSID (International Association for the Scientific Study of Intellectual and Developmental Disabilities) a émis des recommandations de bonnes pratiques incluant une évaluation de référence et un suivi annuel à partir de l'âge de 35 ans.(5)

Un diagnostic précoce permet des interventions médicales et psychosociales dont le but est de maintenir chez ces patients autonomie fonctionnelle et qualité de vie (prescription de médicaments symptomatiques tels que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, rééducation orthophonique, soutien approprié pour les aidants familiaux et professionnels)(19).

Les critères diagnostiques sont les mêmes que dans la population générale (CIM 10, DSM V, NINCDS-ADRDA) mais c'est l'évaluation clinique qui est la plus sensible(19). Le diagnostic

comprend une imagerie cérébrale (IRM morphologique) et une évaluation neuropsychologique. La démence se caractérise par un déclin par rapport au fonctionnement de base de la mémoire et d'autres compétences cognitives et de vie quotidienne. Des modifications du comportement et de la personnalité sont souvent observées, soit de type productif (irritabilité, agressivité)(22, 23), conduisant plus souvent l'entourage à consulter, soit de type non productif (ralentissement, apathie, perte d'intérêt) et sont fréquemment associées à une atteinte des fonctions exécutives(24).

Malgré une grande variété d'outils d'évaluation cognitive pour le diagnostic de démence de type Alzheimer chez les personnes porteuses de trisomie 21, il n'existe actuellement pas de consensus dans ce domaine(25).

Plusieurs questionnaires de dépistage ont été validés dans cette population : DSDS (Dementia Scale for Down Syndrome), DMR (Dementia questionnaire for persons with Mental Retardation), DSQIID (Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities)(26). Ce dernier compare l'état actuel du patient à son état passé, ce qui est très utile si on ne dispose pas d'évaluation de référence du niveau de déficience intellectuelle. Il a une spécificité et une sensibilité chez les patients porteurs de trisomie 21 respectivement de 97% et de 92%(27). Le MMSE (Mini Mental State Examination), très utilisé pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer dans la population générale, n'est pas adapté(28).

Une évaluation neuropsychologique combinant questionnaires à destination des aidants et tests de performance à destination des patients semble la plus adaptée(29). Les batteries de tests neuropsychologiques sont destinées au diagnostic dans les consultations spécialisées, au suivi de cohortes et aux études cliniques. CAMDEX-DS (Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly for adults with Down Syndrome)(30) et CAMCOG-DS (31) ont été choisies pour la réalisation d'études multicentriques.

▪ SAOS :

On estime que 90 % des séniors PT21 auraient un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) (11). Celui-ci est favorisé par l'hypotonie des voies aériennes supérieures, la glossoptose, l'obésité, et l'âge (32). L'interrogatoire du patient et de son entourage à la recherche de signes évoquant des apnées est souvent non contributif. Un SAOS est facilement méconnu alors qu'il est curable. La réalisation d'une polygraphie ventilatoire ou d'une polysomnographie est indispensable chez les patients qui présentent une altération cognitive, une fatigabilité, un ralentissement psychomoteur, des troubles thymiques. Si le diagnostic est confirmé, en particulier en cas de SAOS sévère (index d'apnées/hypopnées > 30/h) une ventilation nocturne à pression positive continue doit être proposée. Au minimum, des règles hygiéno-diététiques doivent être prescrites (limiter l'excès de poids, éviter les hypnotiques notamment les benzodiazépines, éviter le décubitus dorsal lors du sommeil).

Epilepsie, hypothyroïdie, carences neurosensorielles et apnées du sommeil doivent être rigoureusement recherchées en cas de déclin cognitif car ce sont d'une part des diagnostics différentiels et d'autre part des facteurs aggravants (15).

▪ **Autres comorbidités:**

- Dépression (12). On dispose de peu de données concernant cette comorbidité qui est probablement sous-diagnostiquée car elle est fréquemment associée à la maladie d'Alzheimer (33). On doit l'évoquer en particulier en cas d'évènement de vie responsable de séparation (deuil d'un parent, changement de lieu de vie, du cercle d'amis, de l'équipe éducative) (34).
- Ménopause précoce (âge moyen de 46 ans) (35).
- Ostéoporose (ménopause précoce, faible tonus musculaire, sédentarité, insuffisance en vitamine D) (36).
- Arthrose (atteinte dégénérative précoce des articulations, souvent responsable de syndromes douloureux frustrés) (8).
- Goutte (hyperuricémie physiologique, dont le dosage doit être surveillé) (37).
- Surpoids, dyslipidémie et diabète (38, 39).
- Reflux gastro-oesophagien.
- Valvulopathies cardiaques, insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Moins fréquentes avec l'avancée en âge :

- Les cancers solides (deux fois moins fréquents que dans la population générale) (40, 41). Les patients doivent bénéficier cependant de la même prévention primaire des cancers (cancer du sein, cancer du côlon).
- L'hypertension artérielle (la pression artérielle est plus basse que dans la population générale).
- La maladie coronarienne.
- La maladie cérébro-vasculaire (on note peu d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques malgré une angiopathie amyloïde).

▪ **Vie sociale :**

Les personnes PT21 sont confrontées à la fin de vie de leurs parents. Les décisions relatives à leur prise en charge doivent être suffisamment anticipées (aspects légaux et financiers, autodétermination, institutionnalisation, fin de vie).

Les professionnels qui les accompagnent doivent être formés à repérer des signes de vieillissement pathologique, à détecter les cas d'abus ou de négligence, à l'accompagnement de la fin de vie.

1.21 Kinésithérapie

Jusque tout récemment, aucune revue ou méta-analyse existaient dans la littérature pour la prise en charge kinésithérapeutique des patients PT21.

Il a été prouvé dans la littérature que les sujets PT21 ont une diminution de l'aptitude cardiovasculaire (13,14,15). Cette diminution est due aux mauvaises habitudes alimentaires, mode de vie sédentaire, manque de coordination, diminution de l'activité physique (13,14,15), et l'obésité (16).

Le travail de RUIZ-GONZALEZ et al (20), apparu début 2019, est la première méta-analyse dans la littérature. Il pointe les interventions kinésithérapeutiques diverses et variées chez ces patients. Il a retrouvé des preuves sur l'efficacité du renforcement musculaire des membres et le travail de l'équilibre (surtout le déplacement médiolatéral du centre de gravité) chez ces patients mais il pointe du doigt le manque de preuves sur l'efficacité de la kinésithérapie sur la capacité cardiopulmonaire et la diminution de l'IMC chez eux.

La kinésithérapie doit débuter dès les premiers jours de la vie (20,21,22). Elle débutera par des mouvements sans les séparer des aspects sensoriels et psychiques du développement de ces enfants (20,22).

La kinésithérapie doit débuter précocement et élaborer un programme de développement des acquisitions basiques, comme la marche (7), le saut et l'équilibre pour éviter certaines complications ultérieurement (23). Le travail en kinésithérapie (surtout sur le tapis roulant) améliore accélère le début de la marche (32), donne une meilleure démarche (surtout la longueur des pas et le contrôle de la rotation du pied) (32,43) et le développement des cinématiques articulaires chez ces patients un an après le début de l'âge de marche (8,32).

La prise en charge montre un effet positif sur les membres supérieurs (2,6,24,25,26,44) et inférieurs (2,6,24,25,26).

Elle doit également être poursuivie à l'âge adulte pour maintenir la force musculaire (27).

La kinésithérapie améliore le temps de réponse à une stimulation (30). Elle améliore les capacités motrices (35,36,47) intellectuelles, la dextérité et la mémoire (37,42,47,48).

Il n'y a pas de données conclusives dans la littérature sur les bénéfices de la kinésithérapie sur la capacité cardiopulmonaire ni sur l'IMC chez les adultes à partir de 24 ans, à l'inverse des enfants (1,10,13,15,17,28).

La prise en charge améliore l'équilibre (10,18,38,39), diminue l'oscillation médio-latérale sans effet sur l'oscillation antéro-postérieure (29). La prise en charge par vibration améliore l'équilibre (12,40) et la force musculaire (40).

Il a été montré que la musculation améliore la force musculaire chez les patients PT21 (10,19,34).

La kinésithérapie améliore la densité osseuse chez ces enfants (4) et chez les adultes (10,11). L'amélioration de la minéralisation chez les adultes concerne le col de fémur et le rachis contrairement à la densité qui augmente seulement au niveau du rachis (46). La kinésithérapie diminue le nombre des fractures chez les sujets trisomiques âgés en diminuant le nombre des chutes en améliorant l'équilibre (12).

L'utilisation des nouvelles technologies peut être utile dans la prise en charge Kinésithérapie chez ces enfants (28).

La rééducation améliore l'état inflammatoire chez les adultes PT21 sédentaires (5). Il diminue les lésions due à l'activité inflammatoire oxydative chez les adolescents (33,49) et augmente l'activité des anti-oxydase (45).

1.22 Orthophonie

L'intervention orthophonique

L'action de l'orthophoniste sera à la fois formelle et fonctionnelle dans une perspective environnementale et psychosociale, de la prise en charge des atteintes du langage, de la communication, des troubles des fonctions orofaciales et de la voix. Cette approche globale s'appuie à la fois sur un principe d'éducation précoce, voire très précoce, et une démarche d'éducation continue. L'accompagnement des aidants par des actions d'information, de guidance technique et d'intervention sociale et environnementale constituera la colonne vertébrale des actions d'éducation précoce, de rééducation ou de réhabilitation quel que soit l'âge. Le patient y sera également associé afin d'avoir son adhésion au projet, de renforcer les aspects méta cognitifs et sa démarche d'autodétermination.

L'intervention orthophonique aura comme préalable la réalisation du bilan orthophonique (outil de diagnostic, de coordination et d'élaboration du plan de soins).

Comment se définit le principe de l'éducation précoce et de l'éducation "continue" à tous les âges de la vie concernant l'intervention orthophonique dans le champ de la T21 ?

Les manifestations de la trisomie 21 concernent l'ensemble des étapes du développement de l'enfant. Les précurseurs au langage, à la communication, à la cognition et au développement moteur seront impactés.

En conséquence, les phases d'éducation précoce (dès les premiers instants de vie) vont conditionner les étapes successives de développement. Ces phases devront être adaptées afin de maintenir une intervention continue (qui alternera des phases intensives (de 2 à 3 séances hebdomadaires), des pauses thérapeutiques et des interventions de maintien) tout au long de la vie.

On note ainsi un consensus concernant les 3 axes principaux de l'éducation précoce :

la prise en charge de l'oralité comme préalable, la polysensorialité pour favoriser le développement cognitif et l'éducation gnosopraxique associée à la régulation du tonus.

Cette éducation précoce doit alors être basée sur **l'éducation gnosopraxique orale** des organes de l'oralité, sur **une éducation polysensorielle** avec notamment un travail de la perception auditive (compte tenu de la fréquence des pathologies ORL et des difficultés de traitement de l'information auditive) et enfin sur **la coordination occulo-manuelle** (en lien avec la régulation du tonus et la motricité globale).

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

Lors de cette démarche globale, différents aspects seront travaillés selon un principe synchronisé de prises en charge rééducatives associées à l'accompagnement familial et aux traitements médicaux (soins dentaires, soins orthodontiques, soins ORL...).

Pour l'oralité alimentaire et les fonctions oro-faciales :

Posture	Ventilation	Geste lingual, déglutition contexte alimentaire
(globale / des éléments oro faciaux / tonus global et local)	(naso nasale)	(tonus / perception / mastication / mouvement / praxies alimentaires / textures)

Pour l'oralité verbale, on définit différentes étapes clés : la stimulation du prélangage durant la première année, puis l'intervention prélangagière élargie comprenant le volet sur les oropraxies (évoquées plus haut) et enfin le développement langagier et cognitif global. Dans cette dynamique, on développe quelques axes fondamentaux :

L'installation d'une relation réciproque	La communication non verbale et l'imitation gestuelle	Le babillage	Le traitement de l'environnement
(contact / rythme/ stimulation langagière au quotidien et accompagnement familial)	(repérage des tentatives de communication /ajustement du rythme moteur et des temps de latence)	(renforcement et enrichissement des productions vocales et de la boucle audiophonatoire)	(contact oculaire et corporel / attention conjointe / renforcement des référents langagiers)

A ce stade, très précocement, des moyens augmentatifs à la communication peuvent être utilisés dès 12 mois, (méthodes gestuelles de type Français signé associé à certains programmes rééducatifs basés sur la multicanalité de la communication).

De 0 à 1 an.	De 1 à 3 ans.	De 3 à 6 ans
Education très précoce (suivi du développement de l'oralité et des éléments sensoriels associés)	Education précoce (éducation gnosopraxique et développement de l'oralité verbale) – début	Développement langagier et cognitif.

Quelles sont les approches faisant consensus permettant de favoriser le développement et la réhabilitation du langage, de la communication et des fonctions cognitives associées concernant l'intervention orthophonique dans le champ de la trisomie 21?

Au delà des phases d'éducation précoce, on peut définir les axes rééducatifs généraux qui s'organiseront en fonction des étapes développementales et des projets de vie du sujet.

▪ **Le plan phonatoire afin de diminuer l'impact sur l'intelligibilité.**

Sur ce plan l'intervention portera sur la compensation des **troubles articulatoires** (caractérisés par un déficit moteur et oropraxiques), des **troubles de la parole** (caractérisés par des difficultés de réalisation des groupes consonantiques et troubles de l'organisation de syllabes) et sur les **troubles de la voix** (caractérisés par l'hypotonie qui aura des répercussions sur le fonctionnement des cordes vocales, des résonateurs et sur la tonicité du voile du palais).

La question des troubles de la fluence (bégaiement ou pseudo bégaiement) est en lien avec ces troubles toniques, de même que la notion décrite de dyspraxie relative.

▪ **Le plan langagier et communicationnel afin de diminuer l'impact sur :**

Le langage formel	Le langage fonctionnel
Longueur moyenne de production verbale (au-delà de 3 à 5 mots)	Les anomalies dans l'organisation du discours (tours de parole, thèmes de l'échange)
Les anomalies grammaticales (suppression des articles, des prépositions...)	Les perturbations dans la maîtrise des notions d'espace-temps (repères topologique et chronologique)
Les anomalies d'organisation syntaxique	Les difficultés d'ajustement des canaux non verbaux et para verbaux de la communication (gestes, mimiques, prosodie, latence, fatigabilité...)
Le décalage entre le niveau d'expression et celui de compréhension	

▪ **Les fonctions cognitives associées au langage et à la communication afin d'agir sur :**

Le déficit cumulé sur les plans langagiers ayant des répercussions au niveau du raisonnement logique et de la communication.

On pourra proposer une approche protologique (lors de la période prélangagière) qui reposera sur la mise en place « d'invariants fondamentaux », puis le développement logique (et la cognition mathématique) pour parvenir à réaliser, à comprendre et à analyser des expériences dans l'environnement (fonction d'un objet ou schème d'action), des opérations de sériation, de classification et des mécanismes opératoires.

Dans un autre secteur, celui de la mémoire, certains problèmes spécifiques sont à prendre en compte avec particulièrement une atteinte de la mémoire à court terme verbale et/ou

auditivo-verbale, qui pourra être travaillée au-delà d'un entraînement mnésique spécifique en s'appuyant sur des représentations visuelles de type pictographique ou par le média de l'écrite. Cette atteinte de la mémoire à court terme aura un impact sur la mémoire de travail.

En effet, les autres secteurs de la mémoire sont préservés comme la mémoire à court terme visuo-spatiale, l'apprentissage associatif et la mémoire à long terme implicite.

▪ **La place des Moyens Alternatifs et Augmentatifs de la Communication (MAAC)**

Ces moyens sont classiquement appelés MAAC, ou CAA (Communication Améliorée et Alternative) sont utilisés, selon un principe alternatif, lorsque le langage oral en tant que canal principal de la communication ne peut être utilisé ou reste très limité dans son utilisation et selon un principe augmentatif en complément de nombreuses approches rééducatives (orthophoniques, notamment) ou pédagogiques. On distinguera différentes catégories dans les MAAC.

Les moyens non technologiques	Les moyens dits de basse technologie	Les moyens dits de haute technologie
L'aide à l'échange (amplification / codes gestuels/paramètres paraverbaux...)	Eléments graphiques ou imagés (carnet de communication / pictogrammes...)	Logiciels et interfaces informatiques ou numériques (synthèse vocale, scanner, tablette, serious games...)

Ces moyens peuvent permettre d'atténuer certains troubles du comportement qui sont associés au handicap mental.

Le choix et la mise en place des moyens alternatifs et augmentatifs à la communication devront tenir compte des capacités individuelles sur plusieurs plans, tout particulièrement dans le secteur cognitif global (niveau d'expression et de réception du langage) mais aussi sur un plan mnésique (en mémorisation visuelle des signes), ou de savoir-faire visuels (fixation et balayage) et naturellement dans l'évaluation du potentiel de gestion de différents signaux visuels.

La question de la lecture précoce (dés 4 ou 5 ans) pourrait être considérée comme un moyen augmentatif du langage oral en s'appuyant sur le langage écrit afin de faciliter la fixation de référents langagiers.

1.23 Psychomotricité

Troubles psychomoteurs le plus souvent associés à la trisomie 21

Les symptômes psychomoteurs le plus souvent retrouvés chez les personnes PT21 concernent la motricité de base, les possibilités d'adaptation et la motricité d'expression et de relation.

▪ **Motricité de base (tonus, posture, coordinations)**

- L'hypotonie de fond est présente chez tous les nouveaux-nés à des degrés divers (1) et reste présente tout au long de la vie bien qu'elle s'atténue. Elle entrave l'organisation des réponses antigravitaires.
- On observe également de fréquentes anomalies dans le tonus d'action : difficulté à augmenter volontairement la contraction musculaire ou au contraire à l'inhiber (2)
- Les troubles de l'équilibre sont constants et durables (3). L'anticipation posturale est peu développée. (4)
- Les compétences motrices des personnes avec une trisomie 21 sont plus faibles que chez les personnes ordinaires mais également, sur certaines tâches, que les sujets avec une autre déficience (5).
- L'acquisition des habiletés motrices et locomotrices de base (changements de position, déplacements) est retardée (6) par rapport aux enfants ordinaires mais également par rapport à des sujets présentant une déficience mentale (7)
- L'hypotonie et l'anatomie particulière de la main (8) entrave la motricité manuelle. Les prises restent plus longtemps immatures. Par ailleurs, l'immaturation posturale rend difficiles la mise en forme du corps et la prise d'appui nécessaires au développement de gestes efficaces. La coopération des deux mains est rare spontanément, ce qui peut aussi être mis en lien avec la faible fréquence de l'organisation asymétrique de la posture (2). Le déliement digital est imparfait (2)
- Le développement du graphisme est entravé à la fois par les difficultés de coordination manuelle, d'intégration perceptivo-motrice et par les difficultés de passage du geste à la représentation.

▪ **Motricité d'adaptation (lien perception-action, adaptation aux contraintes de temps et d'espace, interaction avec le milieu matériel)**

- D'une façon générale les conduites spontanées d'exploration sont moindres, tant sur le plan de la motricité globale que manuelle (9,10). Ces faibles comportements d'exploration peuvent être à la fois une conséquence et l'une des sources des difficultés perceptivo-motrices.
- Plusieurs études concluent à un déficit des coordinations oculo-manuelles et du contrôle visuo-moteur (11)
- La coordination entre les différentes modalités sensorielles est difficile, avec une grande dépendance à l'égard du champ visuel (2) et une difficulté à mettre en lien les informations visuelles, tactiles et kinesthésiques) (12). Ces difficultés peuvent être

majorées par d'éventuels déficits sensoriels, plus fréquents que dans la population générale (13)

- L'attitude particulière (lordose lombaire et cyphose dorsale) modifie la position de la tête et du regard ce qui influe sur le repérage du corps dans l'espace.
- Le processus de latéralisation et l'installation d'une latéralité usuelle sont ralentis.
- L'intégration des mouvements dans l'espace est difficile, les PT21 semblant avoir du mal à traiter à la fois le mouvement lui-même et l'espace dans lequel il se déroule (2). Or, c'est en passant du geste à la prise en compte de l'effet du geste que l'enfant construit des représentations qui permettent des actions orientées spatialement et font du corps un outil d'action sur le milieu (14). Il en résulte une dépendance contextuelle qui limite l'intégration et la généralisation des acquisitions faites sur le plan moteur.

▪ **Motricité d'expression et de relation**

- Sur un plan expressif : les enfants trisomiques utilisent davantage les modalités gestuelles que verbales en situation de communication (15).
- Sur le plan émotionnel, chez les enfants PT21 de 4 à 24 mois, le temps de latence est augmenté dans l'expression des émotions. Certaines émotions comme la colère ou la peur sont rarement exprimées et difficiles à calmer lorsqu'elles le sont (10). On observe un décalage dans la reconnaissance ou la production d'expressions émotionnelles par rapport aux enfants ordinaires de même âge chronologique mais pas par rapport aux enfants d'âge mental équivalent (16). Pour les enfants PT21, la reconnaissance d'expressions émotionnelles est plus facile en situation d'interaction avec la personne (17). Certaines études montrent des performances plus faibles chez les enfants PT21 dans la reconnaissance d'émotions telle que la peur (18) ou la surprise (19).
- Les problèmes de régulation du niveau d'éveil et de traitement perceptif affectent les capacités d'attention (2). Les réactions aux sollicitations sont souvent lentes et peuvent modifier en retour les propositions de l'entourage et distordre le processus d'exploration et d'interaction. L'attention conjointe est difficile à obtenir (20, 21). L'habituation aux stimulations sensorielles est plus lente (22).
- Sur le plan des interactions, l'établissement d'un contact visuel est retardé (23). La lenteur de réaction et le moindre engagement dans des conduites d'exploration peuvent amener l'entourage (parents et thérapeutes) à proposer des sollicitations dont le rythme n'est pas adapté. (2)

- L'écart avec le développement typique s'accroît avec le temps (24). La confrontation avec les pairs et avec les exigences du milieu ordinaire peut mettre à mal la construction de l'estime de soi.

Chez les adultes et les personnes vieillissantes, la prévalence de la démence type Alzheimer semble plus importante chez les PPT21 que dans la population générale (25). Bien que les chiffres varient beaucoup d'une étude à l'autre et que la question de l'adéquation des moyens diagnostiques se pose, il y a un consensus sur la présence chez un nombre important de personnes vieillissantes PT21 de troubles psychomoteurs retrouvés dans la démence (désorientation temporo-spatiale, agitation ou inhibition psychomotrice, déambulation...).

Les déficits sensoriels sont plus importants chez les adultes avec une déficience intellectuelle (26) et peuvent également majorer certaines difficultés psychomotrices déjà évoquées.

Protocoles et recommandations existants :

Il n'existe pas de protocole de soin psychomoteur concernant les personnes PT21. Noack (1997 ; 2) préconise un début précoce de l'accompagnement autour du 6ème mois de vie, à un rythme hebdomadaire. Au cours des premiers mois, une surveillance et des rencontres régulières mais plus espacées peuvent être proposées (27).

L'accompagnement (ou la surveillance régulière) doit être envisagé au long cours, dans un esprit non seulement de traitement mais également de prévention des troubles psychomoteurs. L'éducation précoce suppose une collaboration étroite avec les parents, dans un partage des points de vue respectifs, afin de favoriser la compréhension des modes d'exploration, d'interaction, de communication du bébé avec une trisomie 21 (27).

L'évaluation doit être régulière et avoir recours à des méthodes d'évaluation adaptées. En effet l'utilisation de tests psychomoteurs est importante mais met plus en évidence l'écart par rapport à la norme que l'évolution personnelle de chaque enfant. L'évaluation peut être intégrée à l'accompagnement et doit faire appel à des outils d'évaluation cliniques qui prennent en compte les dimensions qualitatives et pas seulement quantitatives de ce que montre l'enfant (2).

Sur le plan international il est très difficile de trouver des protocoles ou recommandations concernant le suivi psychomoteur des enfants PT21, dans la mesure où le métier de psychomotricien n'existe pas en tant que tel dans de nombreux pays notamment anglo-saxons.

1.24 Ergothérapie

Définition de l'ergothérapie (OMS)

L'ergothérapeute est un professionnel de santé qui fonde sa pratique sur le lien entre l'activité humaine et la santé. Il intervient en faveur d'une personne dans un environnement médical, social, éducatif et professionnel.

Il évalue les lésions, capacités, intégrités de la personne ainsi que ses compétences motrices, sensorielles, psychologiques et cognitives. Il analyse les besoins, les habitudes de vie, les facteurs environnementaux, les situations de handicap et pose un diagnostic ergothérapeutique.

Il met en œuvre des soins, des interventions de prévention, d'éducation thérapeutique, de rééducation, réadaptation, réinsertion et réhabilitation psycho-sociale visant à réduire et compenser les limitations et altérations d'activités, développer, restaurer, maintenir l'indépendance, l'autonomie et l'implication sociale de la personne.

Il conçoit des environnements sécurisés, accessibles, adaptés, évolutifs et durables. Afin de favoriser l'implication de la personne dans son milieu de vie, il préconise des aides techniques, des aides humaines, des aides animalières, des assistances technologies et des modifications matérielles. Il préconise et utilise des appareillages de série, conçoit et réalise de petits appareils provisoires, extemporanés et entraîne les personnes à leurs utilisations."

Ainsi l'ergothérapeute est un professionnel qui peut être sollicité pour soutenir le développement et fonctionnement des personnes atteints d'un syndrome de down. Par le biais d'activités significatives, l'ergothérapeute cherchera à développer les capacités de la personne ou compenser les activités afin d'acquérir ou une plus grande autonomie et/ ou indépendance.

L'ergothérapeute prend en considération les trois dimensions suivantes (Modèle mdh pph) :

- La personne : facteurs personnels (ses systèmes organiques et ses aptitudes)
- L'occupation : les habitudes de vie
- L'environnement : ajustement de l'environnement physique et/ ou humain

Evaluation

L'évaluation est le point de départ d'un suivi en ergothérapie. Les tests spécifiques permettent une vision des capacités de la personne. Cependant, les activités seront évaluées dans son environnement (école, domicile, travail).

T21 : l'intégration sensorielle, la stimulation vestibulaire et les approches neuro développementales chez les enfants. La liste de tests spécifiques utilisés en ergothérapie pour l'évaluation de la DI:

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

- Le Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment (LOTCA) (Itzkovich et coll. 1993) pour l'évaluation des déficits cognitifs
- Les tests sur les réactions posturales réactives (Bobath 1990) pour l'évaluation des fonctions motrices
- L'Évaluation motrice fonctionnelle globale (EMFG) (Russell et coll.1993) pour l'évaluation des fonctions de la motricité globale
- L'Adaptive Behavior Scale-School Second Edition [échelle de comportements adaptatifs en milieu scolaire] (Lambert et coll. 1993) pour l'évaluation des processus comportementaux adaptatifs
- Les Pediatric Clinical Tests of Sensory Interaction for Balance (P-CTSIB) [approche pédiatrique aux tests cliniques d'interaction sensorielle dans l'équilibre] (Richardson et coll. 1992) pour l'évaluation des troubles de l'équilibre chez les enfants
- Le Southern California Postrotary Nystagmus Test (SCPNT) (Ayres 1975) [test sur le nystagmus post-rotatoire du Sud de la Californie] pour l'évaluation des fonctions vestibulaires
- Le Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOTMP) (Bruininks 1978) [test d'efficacité motrice de Bruininks-Oseretsky] pour l'évaluation des habiletés motrices
- Les Southern California Sensory Integration Tests (SCSIT) (Ayres 1972b) [tests d'intégration sensorielle du Sud de la Californie] pour la mesure de la performance perceptivo-motrice et sensori-motrice
- Les Sensory Integration and Praxis Tests (Ayres 1989) qui consistent à évaluer de façon spécifique les praxies et l'intégration sensorielle

D'autres tests peuvent être utilisés mais non spécifiques à la personne PT21. Ces tests permettront de donner d'autres informations sur les capacités de la personne dans différents domaines.

▪ **Composante Gestuelle : Proprioception**

- Stéréognosies: Objets usuels /Formes géométriques
- Gnosies digitales (NEPSY)

▪ **Composante Gestuelle : Programmation / Exécution motrice**

- Opposition du pouce aux autres doigts (la NEPSY)
- Echelle C.Exner
- PurduePegboard
- Coloriage du Talbot
- Cycloïde

▪ **Composante visuo spatiale:**

- DTPV2
- RTD De lacert

▪ **Composante exécutif:**

- NEPSY

Suivis thérapeutiques

Les stratégies que l'ergothérapeute mettra en place ont pour but :

- Évaluer une situation et élaborer un diagnostic ergothérapique ;
- de prévenir ou d'améliorer les retards de développement,
- maximiser le potentiel de l'enfant
- aider l'entourage (domicile, école travail) dans la reprise des objectifs ou la mise en place des adaptations spécifiques

Le rôle de l'ergothérapeute varie selon l'âge et le niveau de fonctionnement, c'est-à-dire selon les habiletés de la personne, et des besoins spécifiques.

Ses caractéristiques qui sont généralement présentes chez l'enfant PT21 influenceront l'intervention de l'ergothérapeute:

- Diminution du tonus musculaire qui affecte la tête et le cou, le tronc, les bras et les jambes.
- Force musculaire diminuée.
- Laxité des articulations.
- Dislocation atlanto axiale (présent chez 12 à 20 % des enfants trisomiques). Si c'est le cas, certains mouvements ou manipulations seront à proscrire.
- L'enfant a une petite taille
- Retard dans les différentes sphères de son développement
- Problème au niveau de la succion et du contrôle oral.
- Problème de vision.

L'ergothérapeute interviendra pour évaluer, développer, améliorer les activités de la vie quotidienne;

- Pour évaluer les situations de handicap et le contexte environnemental
- Pour développer l'autonomie quotidienne (déplacement, toilette, habillage, alimentation, mais aussi écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur, etc.)
- Pour évaluer et améliorer le contrôle postural et le tonus musculaire
- Améliorer la dextérité

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

- Améliorer les préhensions fines et les praxies gestuelles
- Accéder à des connaissances et des jeux de constructions
- Pour permettre une participation dans les activités d'habillage /déshabillage
- Etablir la latéralité
- Accéder aux habiletés préscolaires (coloriage, dessin, découpage).
- Favoriser l'intégration des réflexes primitifs
- Améliorer sa perception du mouvement afin de favoriser une meilleure coordination.
- Favoriser une meilleure intégration sensorielle.
- Améliorer l'acquisition des habiletés perceptivo-cognitives, de favoriser une plus grande autonomie au plan psychosocial
- Pour le choix et la mise en place des aides techniques et/ ou d'adaptation (utilisation d'un téléphone, ...)
- Le jeu et les connaissances de base (ex. formes, couleurs, chiffres, etc.)
- Les habiletés de gestion de l'attention
- Avoir accès au transport, services et activités de loisir
- Les déplacements et la participation dans les activités
- Adapter le poste de travail recherche internet

ANNEXE 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Damien SANLAVILLE, Centre de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » de la région Sud-Est (Centre de Lyon, CRMCR coordonnateur), le Dr Renaud TOURAINE et le Dr Bénédicte DE FRÉMINVILLE, Centre de compétence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » de la région Sud-Est (Centre de Saint-Etienne, CCMR).

Ce travail a été soutenu par Céline DAMPFHOFFER, chargée de missions au sein de la filière AnDDI-Rares.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr AL KHOURY SALEM Hassan, Chirurgie infantile orthopédique, CHU de Saint-Etienne
- Dr ATTIA Jocelyne, Gynécologie obstétrique, CHU de Lyon
- Pr BELOT Alexandre, Néphrologie-rhumatologie pédiatrique, CHU de Lyon, Filière FAI2R
- Pr BERTRAND Yves, Hématologie pédiatrique, CHU de Lyon, Filière MaRIH
- Dr BRICOUT Véronique, Sport et pathologies, CHU de Grenoble
- Mme CELESTE Bernadette, Psychologie, Institut National Supérieur de Formation et de Recherche Pour l'Education des Jeunes Handicapés et les Enseignements Adaptés, Suresnes
- Dr CIEUTA-WALTI Cécile, Neuropédiatrie, Institut Jérôme Lejeune, Paris
- Dr COSTE Olivier, Médecine du sommeil, CHU de Bordeaux
- Dr DARD Rodolphe, Génétique, CHI Poissy, Filière AnDDI-Rares
- Dr DE FREMINVILLE Bénédicte, Génétique, CHU de Saint Etienne (retraîtée)
- Dr DEMILY Caroline, Psychiatrie, GénoPsy - Le Vinatier, Lyon-Bron, Filière DéfiScience
- Dr DENIER Charlotte, Ophtalmologie, Lyon
- Mme GABORIT Cloé, Ergothérapie, Centre paramédical Le Tibère, Nice
- Dr GELAS Thomas, Gastro-entérologie - Hépatologie et nutrition pédiatrique, CHU de Lyon, Filière FILFOIE
- Dr GUINOT Michel, Rhumatologie, physiologie de l'effort - Sport et pathologies, CHU de Grenoble
- Pr HADJ-RABIA Smail, Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, Filière FIMARAD
- Pr HENNEQUIN Martine, Odontologie, CHU de Clermont-Ferrand
- Mme JAILLET Juliette, Psychomotricité, Saint-Etienne
- Pr LEHEUP Bruno, Génétique clinique et médecine infantile (endocrinologie), Filière FIRENDO
- Dr MARLIN Sandrine, Surdités génétiques, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, Filière SENSGENE
- Dr MERCIER-LECLERC Stéphanie, Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, Filière FIMARAD
- Pr MURE Pierre-Yves, Chirurgie pédiatrique uro-viscérale, CHU de Lyon, Filière FIRENDO
- Dr NOUETTE-GAULAIN Karine, Anesthésie, CHU de Bordeaux
- Dr RAVEL Aimé, Pédiatrie, Institut Jérôme Lejeune, Paris
- Dr REBILLAT Anne-Sophie, Gériatrie, Institut Jérôme Lejeune, Paris
- Mme REVERSAT Julie, Interne en biologie médicale, Lyon
- M RIVES Christophe, Orthophonie, Toulouse
- Pr SANLAVILLE Damien, Cytogénétique, CHU de Lyon, Filière AnDDI-Rares
- Pr SARDA Pierre, Génétique, CHU de Montpellier (retraité)
- Dr SATGE Daniel, Cancérologie, ONCODEFI, Montpellier
- Dr TOURAINE Renaud, Génétique, CHU de Saint-Etienne, Filière AnDDI-Rares

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

- Pr VIALARD François, Biologie médicale, CHI Poissy

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Émérite ADRIEN Jean-Louis, Psychopathologie, Université Paris Descartes
- Dr ALEMBIK Yves, Génétique médicale, CHU de Strasbourg
- Dr BELLAICHE Marc, Gastro-entérologie pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, Paris
- Dr BOUCHUT Barbara, Pédiatrie, CAMSP de Décines
- Dr BRAC DE LA PERRIERE Aude, Endocrinologie, CHU de Lyon, Filière FIRENDO
- Mme CLEMENT Régine, Association Trisomie 21 France
- Pr DES PORTES Vincent, Neuropédiatrie, CHU de Lyon, Filière DéfiScience
- Pr DOBREMEZ Eric, Chirurgie pédiatrique, CHU de Bordeaux, Filière NeuroSphinx
- Pr DOLLFUS Hélène, Ophtalmologie, CHU de Strasbourg, Filière SENSGENE
- Pr DUPONT Jean-Michel, Cytogénétique, Hôpital Cochin, Paris
- Pr EDERY Patrick, Génétique, CHU de Lyon, Filière AnDDI-Rares
- Pr Laurence FAIVRE, Génétique, CHU de Dijon, Filière AnDDI-Rares
- Pr David GENEVIEVE, Génétique, CHU de Montpellier, Filière AnDDI-Rares
- Pr HANNEQUIN Didier, Neurologie, CHU de Rouen, Filière BRAIN-TEAM
- Dr JOURNE Alexandre, Chirurgie orthopédique pédiatrique, Clinique du Parc, Lyon
- Pr LACHAUX Alain, Hépatologie et Gastro-entérologie, CHU de Lyon, Filière FILFOIE
- Pr LACOMBE Didier, Génétique, CHU de Bordeaux, Filière AnDDI-Rares
- Pr MANOUVRIER Sylvie, Génétique, CHU de Lille, Filière AnDDI-Rares
- Dr MARIE-COUSIN Alexia, Odontologie, CHU de Rennes, Filière TETECOUC
- Dr MARIN Laetitia, Odontologie, CHU de Rennes, Filière TETECOUC
- Dr MIRCHER Clotilde, Génétique, Institut Jérôme Lejeune
- Pr ODENT Sylvie, Génétique, CHU de Rennes, Filière AnDDI-Rares
- Dr PERDOMO Yaumara, Ophtalmologie, CHU de Strasbourg, Filière SENSGENE
- Dr PHAN Alice, Dermatologie, CHU de Lyon, Filière FIMARAD
- Pr PICARD Capucine, Immunologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Filière MaRIH
- Dr ROQUAND-WAGNER Emilie, Génétique, CHU de Bordeaux, Filière AnDDI-Rares
- M ROUDON Christian, Psychomotricité, Saint-Etienne
- Dr ROY Sandrine, ORL, CHU de Saint-Etienne
- Mme ROZE Capucine, Association Trisomie 21 France
- Pr SIXOU Jean-Louis, Odontologie, CHU de Rennes, Filière TETECOUC
- Dr TILL Michel, Médecine générale, Lyon
- Pr VERLOES Alain, Génétique, Hôpital Robert Debré, Filière AnDDI-Rares

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Modalités de concertation multidisciplinaire :

Réunions par visioconférence (7) : 14/12/15, 28/01/16, 07/03/16, 26/04/16, 12/12/18, 13/12/18, 19/12/18.

Réunions téléphoniques (6) : 28/09/17, 30/09/17, 23/01/19, 14/03/19, 19/07/19, 13/12/19.

Et de nombreux échanges par e-mails.

ANNEXE 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Ayant participé à l'élaboration du PNDS :

1. Centres coordonnateurs du PNDS

– CHU de Lyon

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Région Sud-Est - Filière AnDDI-Rares
Responsable : Pr EDERY
Service de génétique
CHU de LYON HCL - GH Est - Hôpital Femme Mère Enfant
59 Boulevard Pinel
69677 BRON
Téléphone : 04 27 85 55 73

– CHU de Saint-Etienne

- Centre de compétence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Région Sud-Est - Filière AnDDI-Rares
Responsable : Dr TOURAINE
Service de génétique clinique
Pôle Couple Mère-Enfant
CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord
Avenue Albert Raimond
42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ
Téléphone : 04 77 82 81 16

2. Centres maladies rares

– Bordeaux

- Centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Sud-Ouest Occitanie Réunion - Filière AnDDI-Rares
Responsable : Pr Didier LACOMBE
Pôle Pédiatrie
Service de Génétique Médicale
CHU de Bordeaux - GH Pellegrin
Place Amélie Raba-Léon
33076 BORDEAUX Cedex
Tel : 05 57 82 03 63
- Centre de référence des narcolepsies et hypersomnies rares - Site constitutif - Filière BRAIN-TEAM
Coordonnateur : Pr Pierre PHILIP
Service d'Explorations fonctionnelles du système nerveux - Clinique du sommeil
CHU de Bordeaux - GH Pellegrin

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

Place Amélie Raba-Léon
33076 BORDEAUX
Téléphone : 05 56 79 56 79

- Centre de compétence des malformations rares des voies urinaires (MARVU) - Filière NeuroSphinx
Coordonnateur : Pr Eric DOBREMEZ
Service de chirurgie infantile
CHU de Bordeaux - GH Pellegrin
Place Amélie Raba-Léon
33076 BORDEAUX
Téléphone : 05 57 82 28 28
- **Dijon**
 - Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Est - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Pr Laurence FAIVRE
Service de Génétique
CHU de Dijon - Hôpital d'Enfants
14 Rue Paul Gaffarel
21076 Dijon
Téléphone : 03 80 29 53 13
- **Lille**
 - Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Interrégion Nord-Ouest - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Pr Sylvie MANOUVRIER
Clinique de Génétique médicale Guy Fontaine
CHU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre
Boulevard du Pr Jules Leclercq
59037 Lille
Téléphone : 03 20 44 49 11
- **Lyon – Bron**
 - Centre de Référence Déficience Intellectuelles de causes rares - Filière DéfiScience
Responsable : Pr Vincent DESPORTES
Service de neuropédiatrie
CHU de LYON HCL - GH Est - Hôpital Femme Mère Enfant
59 Boulevard Pinel
69677 BRON
Tél : 04 27 85 53 80
 - Centre de référence maladies rares à expression psychiatrique - Site constitutif - Filière DéfiScience
Responsable : Dr Caroline DEMILY
Centre de référence GénoPsy
CH Le Vinatier
95 bd Pinel
69678 BRON Cedex
Téléphone : 04 37 91 51 63

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

- Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant (RAISE) - Site constitutif - Filière FAI2R
Coordonnateur : Pr Alexandre BELOT
Service de néphrologie-rhumatologie-dermatologie pédiatriques
CHU de Lyon HCL - GH Est - Hôpital Femme Mère Enfant
59 Boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX
Téléphone : 04 27 85 61 28 / 04 27 85 61 26
- Centre de référence de l'atrésie des voies biliaires et cholestases génétiques - Site constitutif - Filière FILFOIE
Coordonnateur : Pr Alain LACHAUX
Service de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques
CHU de Lyon HCL - GH Est - Hôpital Femme Mère Enfant
59 Boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX
Téléphone : 04 72 35 70 50
- Centre de compétence des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique – Centre MAGEC - Filière FIMARAD
Coordonnateur : Dr Alice PHAN
Service de néphrologie-rhumatologie-dermatologie pédiatriques- Rhumatologie/Dermatologie
CHU de Lyon HCL - GH Est - Hôpital Femme Mère Enfant
59 Boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX
Téléphone : 04 27 85 61 28 / 04 27 85 61 26
- Centre de référence du développement génital : du fœtus à l'adulte - Site coordonnateur - Filière FIRENDO
Coordonnateur : Pr Pierre MOURIQUAND
Service de chirurgie uro-viscérale, thoracique et de transplantation de l'enfant
CHU de Lyon HCL - GH Est - Hôpital Femme Mère Enfant
59 Boulevard Pinel
69677 BRON
Téléphone : 04 72 12 95 27
- Centre de référence des maladies rares de l'hypophyse (HYPO) – Filière FIRENDO
Coordonnateur : Pr Gerald RAVEROT
Service d'endocrinologie, de diabétologie et des maladies métaboliques A
CHU de Lyon HCL - GH Est - Hôpital Louis Pradel
28 avenue du Doyen Lépine
69677 Bron
Téléphone : 04 27 85 66 66
- Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) - Filière MaRIH
Coordonnateur : Pr Yves BERTRAND
Service d'immuno-hématologie pédiatrique et de transplantation de moelle osseuse
CHU de Lyon HCL - Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (IHOPe)
1 Place Joseph Renaut
69008 LYON
Téléphone : 04 69 16 65 50

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

– Montpellier

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Sud-Ouest Occitanie Réunion - Site constitutif - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Pr David GENEVIEVE
Département Génétique Médicale, Maladies rares et médecine personnalisée
Equipe Maladies Génétiques de l'Enfant et de l'Adulte
CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve
371 avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 MONTPELLIER CEDEX 5
Tel : 04 67 33 65 64

– Nancy

- Centres de Compétences Maladies Endocriniennes Rares – Filière FIRENDO
Coordonnateur : Pr Bruno LEHEUP
Service de Génétique clinique et Médecine Infantile
CHU de Nancy - Hôpital d'Enfants - Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY
Téléphone : 03 83 15 45 00

– Paris

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Ile de France - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Pr VERLOES
Département de Génétique
APHP - Hôpital Robert Debré
37 bd Sérurier
75019 PARIS
Téléphone : 01 40 03 53 06
- Centre de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique - Centre MAGEC (MALadies rares Génétiques à Expression Cutanée) - Site coordonnateur - Filière FIMARAD
Coordonnateur : Pr Christine BODEMER
Service de dermatologie
APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75743 PARIS
Téléphone : 01 44 49 46 68
- Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires – CEREDIH - Filière MaRIH
Coordonnateur : Pr Capucine PICARD
Centre d'Etudes des Déficits Immunitaires (CEDI)
APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75743 PARIS
Téléphone : 01 44 49 58 96
- Centre de référence des surdités génétiques – Site coordonnateur – Filière SENSGENE
Coordonnateur : Dr Sandrine MARLIN
Service de génétique médicale
APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades
Institut IMAGINE
149 rue de Sèvres

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

75743 PARIS

Téléphone : 01 44 49 57 44 / 01 42 16 13 95

– Poissy

- Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile-de-France - Site constitutif - Filière AnDDI-Rares

Coordonnateur : Dr Rodolphe DARD

Service Histo-embryologie, cytogénétique, génétique médicale et biologie de la reproduction

CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye

9 Rue du Champ Gaillard

78303 POISSY

Téléphone : 01 39 27 47 00 / 01 39 27 56 00

– Rennes

- Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs - Région Ouest - Filière AnDDI-Rares

Coordonnateur : Pr Sylvie ODENT

Service de génétique clinique

CHU de Rennes - Hôpital Sud

16, boulevard de Bulgarie

BP 90347

35203 Rennes

Téléphone : 02 99 26 67 44

- Centre de compétence des maladies rares orales et dentaires (ORares) - Filière TETECOUCO

Coordonnateur : Pr Jean-Louis SIXOU

Service d'Odontologie - Centre de soins dentaires

CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou

2 Rue Henri Le Guilloux

35033 RENNES

Téléphone : 02 99 28 24 00

– Rouen

- Centre de compétence de l'atrophie multisystématisée - Filière BRAIN-TEAM

Coordonnateur : Pr David MALTETE

Unité Neurologie polyvalente - Département de neurologie

CHU de Rouen

1 Rue de Germont

76031 ROUEN

Téléphone : 02 32 88 67 76

– Strasbourg

- Centre de référence des Affections Rares en Génétique Ophtalmologique - CARGO - Filière SENSGENE

Coordonnateur : Pr Hélène DOLLFUS

CHU de Strasbourg - Hôpital Civil

1 Place de l'Hôpital - BP 426

67091 STRASBOURG

Téléphone : 03 88 11 67 53

3. Filières de santé maladies rares

- **Filière AnDDI-Rares**
« Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares »
Site de la filière : <http://www.anddirares.org>
- **Filière BRAIN-TEAM**
« Maladies Rares du système nerveux central »
Site de la filière: <http://brain-team.fr/>
- **Filière DéfiScience**
« Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficience intellectuelle »
Site de la filière : <https://www.defiscience.fr/filiere/>
- **Filière FAI2R**
« Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques rares »
Site de la filière : <https://www.fai2r.org/>
- **Filière FILFOIE**
« Maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte »
Site de la filière : <https://www.filfoie.com/>
- **Filière FIMARAD**
« Maladies rares en dermatologie »
Site de la filière : <https://fimarad.org/>
- **Filière FIRENDO**
« Maladies rares endocriniennes »
Site de la filière : <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>
- **Filière MaRIH**
« Maladies rares immuno-hématologiques »
Site de la filière : http://www.marih.fr/website/accueil_du_site_de_la_filiere_marih_&1.html
- **Filière NeuroSphinx**
« Complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares »
Site de la filière : <http://www.neurosphinx.fr/>
- **Filière SENSGENE**
« Maladies rares sensorielles »
Site de la filière : <https://www.sensgene.com/>
- **Filière TETECOUCO**
« Maladies rares de la tête, du cou et des dents »
Site de la filière : <https://www.tete-cou.fr/>

4. Association de patients :

- Association Trisomie 21 France (<http://www.trisomie21-france.org/>).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Cardiologie

1. Bergström S, Carr H, Petersson G, Stephansson O, Bonamy A-KE, Dahlström A, et al. Trends in Congenital Heart Defects in Infants With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(1).
2. McCrossan B, McCay N. Down syndrome and transposition of the great arteries. *Cardiol Young*. oct 2017;27(8):1630- 2.
3. Calcagni G, Unolt M, Digilio MC, Baban A, Versacci P, Tartaglia M, et al. Congenital heart disease and genetic syndromes: new insights into molecular mechanisms. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(9):861- 70.
4. Marino B. Congenital heart disease in patients with Down's syndrome: anatomic and genetic aspects. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 1993;47(5):197- 200.
5. De Biase L, Di Ciommo V, Ballerini L, Bevilacqua M, Marcelletti C, Marino B. Prevalence of left-sided obstructive lesions in patients with atrioventricular canal without Down's syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mars 1986;91(3):467- 9.
6. Park SC, Mathews RA, Zuberbuhler JR, Rowe RD, Neches WH, Lenox CC. Down syndrome with congenital heart malformation. *Am J Dis Child* 1960. janv 1977;131(1):29- 33.
7. Lo NS, Leung PM, Lau KC, Yeung CY. Congenital cardiovascular malformations in Chinese children with Down's syndrome. *Chin Med J (Engl)*. mai 1989;102(5):382- 6.
8. Diogenes TCP, Mourato FA, de Lima Filho JL, Mattos S da S. Gender differences in the prevalence of congenital heart disease in Down's syndrome: a brief meta-analysis. *BMC Med Genet*. 06 2017;18(1):111.
9. Morales-Demori R. Congenital heart disease and cardiac procedural outcomes in patients with trisomy 21 and Turner syndrome. *Congenit Heart Dis*. déc 2017;12(6):820- 7.
10. Asim A, Agarwal S, Panigrahi I, Saiyed N, Bakshi S. MTHFR promoter hypermethylation may lead to congenital heart defects in Down syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. nov 2017;6(4):295- 8.
11. Rankin J, Tennant PWG, Bythell M, Pearce MS. Predictors of Survival in Children Born With Down Syndrome: A Registry-Based Study. *PEDIATRICS*. 1 juin 2012;129(6):e1373- 81.
12. Colvin KL, Yeager ME. What people with Down Syndrome can teach us about cardiopulmonary disease. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. janv 2017;26(143).
13. Evans JM, Dharmar M, Meierhenry E, Marcin JP, Raff GW. Association between Down syndrome and in-hospital death among children undergoing surgery for congenital heart disease: a US population-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. mai 2014;7(3):445- 52.

14. Kavarana MN, Turnbull JM, Sade RM. Should a Down Syndrome Child With a Failing Heart Be Offered Heart Transplantation? *Ann Thorac Surg.* oct 2017;104(4):1111- 6.
15. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sánchez I. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol.* août 2003;36(2):137- 41.
16. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 1 déc 2012;21(126):328- 37.
17. Garlet TR, Parisotto EB, de Medeiros G da S, Pereira LCR, Moreira EADM, Dalmarco EM, et al. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. *Life Sci.* 11 oct 2013;93(16):558- 63.
18. Matthiesen NB, Agergaard P, Henriksen TB, Bach CC, Gaynor JW, Hjortdal V, et al. Congenital Heart Defects and Measures of Fetal Growth in Newborns with Down Syndrome or 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr.* août 2016;175:116-122.e4.
19. Bogarapu S, Pinto NM, Etheridge SP, Sheng X, Liesemer KN, Young PC, et al. Screening for Congenital Heart Disease in Infants with Down Syndrome: Is Universal Echocardiography Necessary? *Pediatr Cardiol.* oct 2016;37(7):1222 - 7.
20. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* août 2015;20(4):262- 71.
21. Saji T. Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* juin 2014;56(3):297- 303.
22. Dimopoulos K, Kempny A. Patients with Down syndrome and congenital heart disease: survival is improving, but challenges remain. *Heart Br Card Soc.* 01 2016;102(19):1515- 7.
23. Körten M-A, Helm PC, Abdul-Khalig H, Baumgartner H, Kececioglu D, Schlensak C, et al. Eisenmenger syndrome and long-term survival in patients with Down syndrome and congenital heart disease. *Heart Br Card Soc.* 01 2016;102(19):1552- 7.
24. Balli S, Yucel IK, Kibar AE, Ece I, Dalkiran ES, Candan S. Assessment of cardiac function in absence of congenital and acquired heart disease in patients with Down syndrome. *World J Pediatr WJP.* nov 2016;12(4):463- 9.
25. Malt, E. A., R. C. Dahl, et al. (2013) "Health and disease in adults with Down syndrome." *Tidsskr Nor Laegeforen* 133(3): 290-4.
26. Pueschel, S. M. and J. C. Werner (1994). "Mitral valve prolapse in persons with Down syndrome." *Res Dev Disabil* 15(2): 91-7.
27. Hamada, T., M. Kuroda, et al. (1993). "[Echocardiographic study in adult patients with Down's syndrome]." *Rinsho Byori* 41(7): 807-12.
28. Geggel, R. L., J. E. O'Brien, et al. (1993). "Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome

- and no known congenital heart disease." *J Pediatr* 122(5 Pt 1): 821-3.
29. Goldhaber, S. Z., W. D. Brown, et al. (1988). "Aortic regurgitation and mitral valve prolapse with Down's syndrome: a case-control study." *J Ment Defic Res* 32 (Pt 4): 333-6.
 30. Goldhaber, S. Z., W. D. Brown, et al. (1987). "High frequency of mitral valve prolapse and aortic regurgitation among asymptomatic adults with Down's syndrome." *Jama* 258(13): 1793-5.
 31. Goldhaber, S. Z., I. L. Rubin, et al. (1986). "Valvular heart disease (aortic regurgitation and mitral valve prolapse) among institutionalized adults with Down's syndrome." *Am J Cardiol* 57(4): 278-81.
 32. Morrison, R. A., A. McGrath, et al. (1996). "Low blood pressure in Down's syndrome, A link with Alzheimer's disease?" *Hypertension* 28(4): 569-75.
 33. Richards, B. W. and F. Enver (1979). "Blood pressure in Down's syndrome." *J Ment Defic Res* 23(2): 123-35.
 34. Agiovlasitis, S., S. R. Collier, et al. "Autonomic response to upright tilt in people with and without Down syndrome." *Res Dev Disabil* 31(3): 857-63.
 35. Fernhall, B., A. Figueroa, et al. (2005). "Blunted heart rate response to upright tilt in people with Down syndrome." *Arch Phys Med Rehabil* 86(4): 813-8.
 36. Lellamo, F., A. Galante, et al. (2005). "Altered autonomic cardiac regulation in individuals with Down syndrome." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289(6): H2387-91.
 37. Rodrigues, A. N., L. C. Coelho, et al. (2017) "Stiffness of the large arteries in individuals with and without Down syndrome." *Vasc Health Risk Manag* 7: 375-81.
 38. Hayes SA, Kutty S, Thomas J, Johnson JT, Yetman AT. Cardiovascular and general health status of adults with Trisomy 21. *Int J Cardiol.* 15 août 2017;241:173- 6.
 39. Sobey, C. G., C. P. Judkins, et al.(2015) "Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome." *PLoS One* 10(9): e0137093.
 40. Pelleri MC, Cicchini E, Locatelli C, Vitale L, Caracausi M, Piovesan A, et al. Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22.13 as critical to the phenotype. *Hum Mol Genet.* 15 2016;25(12):2525- 38.
 41. Ongewaard IN, Lauer RM, Behrendt DA, Patil S, Klewer SE. Beta 1 integrin activation mediates adhesive differences between trisomy 21 and non-trisomic fibroblasts on type VI collagen. *Am J Med Genet.* 15 mai 2002;109(4):298- 305.
 42. Arron JR, Winslow MM, Polleri A, Chang C-P, Wu H, Gao X, et al. NFAT dysregulation by increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21. *Nature.* 1 juin 2006;441(7093):595- 600.
 43. Ackerman C, Locke AE, Feingold E, Reshey B, Espana K, Thusberg J, et al. An excess of deleterious variants in VEGF-A pathway genes in Down-

syndrome-associated
atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet.* 5 oct 2012;91(4):646-59.

44. Chen YQ, Li T, Guo WY, Su FJ, Zhang YX. Identification of altered

pathways in Down syndrome-associated congenital heart defects using an individualized pathway aberrance score. *Genet Mol Res GMR.* 26 avr 2016;15(2).

Neurologie

1. Karmiloff-Smith A, Al-Janabi T, D'Souza H et al .(2016) The importance of understanding individual differences in Down syndrome [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2016, 5(F 1000 Faculty Rev):389
2. Roberts, J., Price, J., & Malkin, C. (2007). Language and communication development in Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13(1), 26-35.
3. Berglund E, Eriksson M, Johansson I (2001). Parental reports of spoken language skills in children with Down syndrome. *Journal of speech language and hearing research* 44(1):179-91
4. Carr, Janet. (2012). Six Weeks to 45-Years: A Longitudinal Study of a Population with Down Syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 25(5), 414-422.
5. J.-L. Sixou, N. Vernusset, A. Daigneau, D. Watine, L. Marin. (2016) Interception fonctionnelle chez le nourrisson porteur de trisomie 21. *Revue d'Orthopédie Dento-Faciale* 50:4, pages 409-417
6. V. Zavaglia, A. Nori, and N. Mansour (2004) Long term effects of the palatal plate therapy for the orofacial regulation in children with Down syndrome. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry: September 2004, Vol. 28, No. 1, pp. 89-93*
7. Palisano, R. J., Walter, S.D., Russell, D, J., Rosenbaum, P, L., Gémus, M., and Galuppi, B.E. (2001). Gross motor function in children with Down Syndrome : creation of motor growth curves. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*82:494-500.
8. Kim HI, Kim SW, Kim J, Jeon HR, Jung DW (2017) Motor and cognitive developmental profiles in children with Down syndrome. *Ann Rehabil Med.* 41(1):97–103.
9. Mercer VS, Stemmons V, Cynthia L (2001).Hip abductor and knee extensor muscle strenght of children with or without Down's Syndrome. *Physical Therapy* 200113:18-26
10. Galli M, Rigoldi C, Mainardi L et al (2008). Postural control in patients with Down's syndrome. *Dis Rehabil* 2008;30:1274-8
11. C.J. Stoodley, E.M. Valera, J.D. Schmahmann(2012) Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks. *NeuroImage*, 59 (2) (2012), pp. 1560-1570
12. A. Diamond(2000) Close interrelationship of motor

- development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Development*, 71 (2000), pp. 44-56
13. Sugimoto, Bowen, Meehan, & Stracciolini. (2016). Effects of Neuromuscular Training on Children and Young Adults with Down Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Research in Developmental Disabilities*, 55, 197-206
 14. Gupta, S., Rao, B., & S D, K. (2011). Effect of strength and balance training in children with Down's syndrome: A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 25(5), 425-32
 15. Sanyer, O. N. (2006). Down Syndrome and Sport Participation. *Current Sports Medicine Reports*, 5(6), 315-318.
 16. Myśliwiec, A., Połuszny, A., Saulicz, E., Doroniewicz, I., Linek, P., Wolny, T., Knapik, A., Rottermund, J., Żmijewski, P., ... Cieszczyk, P. (2015). Atlanto-Axial Instability in People with Down's Syndrome and its Impact on the Ability to Perform Sports Activities - A Review. *Journal of human kinetics*, 48, 17-24. doi:10.1515/hukin-2015-0087
 17. Costanzo F., Varuzza C., Menghini D., Addona F., Gianesini T., Vicari S. (2013). Executive functions in intellectual disabilities: a comparison between Williams syndrome and Down syndrome. *Res. Dev. Disabil.* 34, 1770–1780.
 18. Vicari, S. (2006). Motor Development and Neuropsychological Patterns in Persons with Down Syndrome. *Behavior Genetics*, 36(3), 355-364
 19. Hanna-Pladdy B (2007) Dysexecutive syndromes in neurologic disease. *J Neurol Phys Ther* 2007; 31: 119–27.
 20. Lott, I., & Dierssen, M. (2010). Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *The Lancet Neurology*, 9(6), 623-33.
 21. Iverson, J., Longobardi, E., & Caselli, M. (2003). Relationship between gestures and words in children with Down's syndrome and typically developing children in the early stages of communicative development. *International Journal Of Language & Communication Disorders*, 38(2), 179-197.
 22. Vicari, Caselli, Gagliardi, Tonucci, & Volterra. (2002). Language acquisition in special populations: A comparison between Down and Williams syndromes. *Neuropsychologia*, 40(13), 2461-2470.
 23. Paterson, S., Brown, J., Gsödl, M., Johnson, M., & Karmiloff-Smith, A. (1999). Cognitive modularity and genetic disorders. *Science (New York, N.Y.)*, 286(5448), 2355-8
 24. Vicari, S., & Carlesimo, G. (2006). Evidence from two genetic syndromes for the independence of spatial and visual working memory. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48(2), 126-131.
 25. Pennington, B. F., Moon, J., Edgin, J., Stedron, J. and Nadel, L. (2003), *The Neuropsychology of Down Syndrome: Evidence for Hippocampal Dysfunction*. *Child Development*, 74: 75–93. doi:10.1111/1467-8624.0052

26. Capone, G., Grados, M., Kaufmann, W., Bernad-Ripoll, S., & Jewell, A. (2005). Down syndrome and comorbid autism-spectrum disorder: Characterization using the aberrant behavior checklist. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 134(4), 373-380.
27. Visootsak, J., & Sherman, S. (2007). Neuropsychiatric and behavioral aspects of trisomy 21. *Current Psychiatry Reports*, 9(2), 135-140.
28. Moss, Jo, Richards, Caroline, Nelson, Lisa, & Oliver, Chris. (2013). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Symptomatology and Related Behavioural Characteristics in Individuals with Down Syndrome. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 17(4), 390-404.
29. Warner, G., Howlin, P., Salomone, E., Moss, J., & Charman, T. (2017). Profiles of Children with down Syndrome Who Meet Screening Criteria for Autism Spectrum Disorder (ASD): A Comparison with Children Diagnosed with ASD Attending Specialist Schools. *Journal of Intellectual Disability Research*, 61(1), 75-82
30. Rachubinski, A., Hepburn, S., Elias, E., Gardiner, K., & Shaikh, T. (2017). The co-occurrence of Down syndrome and autism spectrum disorder: Is it because of additional genetic variations? *Prenatal Diagnosis*, 37(1), 31-36
31. Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J., & Oliver, C. (2015). Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2(10), 909-916.
32. Prasher V, Day S.(1995) Brief report: Obsessive-compulsive disorder in adults with Down's syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1995;25(4):453-458
33. Vicari S, Pontillo M, Armando M.(2013)Neurodevelopmental and psychiatric issues in Down's syndrome: Assessment and intervention. *Psychiatric Genetics*. 2013;23(3):95-107
34. Mantry D, Cooper SA, Smiley E, Morrison J, Allan L, Williamson A, et al (2008). The prevalence and incidence of mental ill-health in adults with down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2008;52(2):141-155
35. Morgan, V., Leonard, H., Bourke, J., & Jablensky, A. (2008). Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness: Population-based study. *British Journal of Psychiatry*, 193(5), 364-372.
36. Warner, G, Moss, J, Smith, P & Howlin, P(2014). 'Autism Characteristics and Behavioural Disturbances in ~ 500 Children with Down's Syndrome in England and Wales' *Autism Research*, vol 7, no. 4, pp. 433-441.
37. Bay, M. J., et al. (2013)"Using the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) and the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in diagnosing autism spectrum disorder (ASD) in children with Down

- syndrome (DS)." *Annals of Neurology* 74 (2013): S145.
38. Rachubinski, A. L., Hepburn, S., Elias, E. R., Gardiner, K., and Shaikh, T. H. (2017) The co-occurrence of Down syndrome and autism spectrum disorder: is it because of additional genetic variations?. *Prenat Diagn*, 37: 31–36
 39. Pearson DA, Lachar D, Loveland KA, Santos CW, Faria LP, Azzam PN, Hentges BA, Cleveland LA.(2000) Patterns of behavioral adjustment and maladjustment in mental retardation: comparison of children with and without ADHD. *Am J Ment Retard*. 2000 Jul;105(4):236-51
 40. Sivan Ekstein, Benjamin Glick, Michal Weill, Barrie Kay, Itai Berger(2011) Down syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Neurol*. 2011 Oct; 26(10): 1290–1295. Published online 2011 May 31.
 41. Oxelgren, U. W., Myrelid, Å., Annerén, G., Ekstam, B., Göransson, C., Holmbom, A., Isaksson, A., Åberg, M., Gustafsson, J. and Fernell, E. (2017), Prevalence of autism and attention-deficit–hyperactivity disorder in Down syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*, 59: 276–283.
 42. Mircher C, Ciuta-Walti C, Marey I, et al (2017). Acute Regression in Young People with Down Syndrome. Costa A, ed. *Brain Sciences*. 2017;7(6):57. doi:10.3390/brainsci7060057.
 43. Pueschel, S.M., Louis, S., and McKnight, P.(1991) Seizure disorders in Down syndrome. *Arch Neurol*. 1991; 48: 318–320
 44. Goldberg-Stern, H., Strawsburg, R.H., Patterson, B. et al (2001). Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain Dev*. 2001; 23: 375–378
 45. Eisermann, M.M., DeLaRaillere, A., Dellatolas, G. et al (2003). Infantile spasms in Down syndrome: Effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res*. 2003; 55: 21–27
 46. Joshi, Krutika et al (2016). “Infantile spasms in down syndrome: Rescue by knockdown of the GIRK2 channel.” *Annals of neurology* 80 4 (2016): 511-21.
 47. Ravindra Arya, Madhulika Kabra, Sheffali Gulati.(2011) Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disorders*. 2011;13(1):1-7. doi:10.1684/epd.2011.0415
 48. Marto, João Pedro et al Stroke in adults with Down syndrome (2017). *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 375, 279 - 280
 49. Daraspreet S. Kainth, Saqib A. Chaudhry, Hunar S. Kainth, Fareed K. Suri, Adnan I. Qureshi (2013) Prevalence and Characteristics of Concurrent Down Syndrome in Patients With Moyamoya Disease, *Neurosurgery*, Volume 72, Issue 2, 1 February 2013, Pages 210–215,

Troubles du comportement et psychiatrique

1. Fidler DJ. The emergence of a syndrome-specific personality profile in young children with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*. 2006;10(2);53-60.
2. Ray D, Kent and Hourii K. Vorperian Speech Impairment in Down Syndrome: A Review *J Speech Lang Hear Res*. 2013;56(1):178–210.
3. Yang Y, Conners FA, Merrill EC. Visuo-spatial Ability in Individuals with Down Syndrome: Is it Really a Strength? *Res Dev Disabil*. 2014;35(7):1473–1500.
4. Clinical practice guideline. Report of the recommendations. Down syndrome Assessment and Intervention for Young Children (Age 0-3 years). Sponsored by New York State Department of family Health Bureau of Early Intervention 2000.
5. Stagni F, Giacomini A, Guidi S, Ciani E, Bartesaghi R. Timing of therapies for Down syndrome: the sooner, the better. *Front Behav Neurosci* 2015 ;9:265.doi: 10.3389/fnbeh.2015.00265.
6. Merrick J, Merrick E, Lunskey Y, Kandel I. Suicide behavior in persons with intellectual disability. *The Scientific World Journal* 2005;5:720-735.
7. Bull MJ and the Committee on Genetics. Clinical Report - Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics* 2011;128:393-407.
8. Kumar B, Prakash A, Sewal R, Medhi R, Modi M. Drug therapy in autism : a present and future perspective. *Pharmacological Reports* 2012;64:1291-1304.
9. Stagni F, Giacomini A, Guidi S, Ciani E, Bartesaghi R. Timing of therapies for Down syndrome: the sooner, the better *Front Behav Neurosci* 2015 ;9:265. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00265.
10. Hess D, Sansone SM, Berry-Kravis E, Riley K, Widaman KF, Abbeduto L, et al. The NIH Toolbox Cognitive Battery for intellectual disabilities: three preliminary studies and future directions. *J Neurodev Disor* 2016;8:35 DOI 10.1186/s11689-016-9167-4.
11. Liogier d’Ardhuy X, Edgin JO, Bouis C, de Sola S, Goeldner C, Kishnani P, et al. Assessment of Cognitive Scales to Examine Memory, Executive Function and Language in Individuals with Down Syndrome: Implications of a 6-month Observational Study. *Front Behav Neurosci* 2015 ;9:300. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00300.
12. O’Caoimh R, Clune Y, Molloy DW. Screening for Alzheimer’s Disease in Down’s Syndrome. *Alzheimers Dis Parkinsonism* 2013, S7 <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0460.S7-001>.
13. Castillo H, Patterson B, Hickey F, Kinsman A, Howard JM, Mitchell T, Molloy CA. (2008). Difference in age at regression in children with autism with and without Down syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 29(2):89-93. doi: 10.1097/DBP.0b013e318165c78d.
14. Dressler, A., Perelli, V., Bozza, M., & Bargagna, S. (2011). The autistic

- phenotype in Down syndrome: Differences in adaptive behaviour versus Down syndrome alone and autistic disorder alone. *Functional Neurology*, 26(3), 151- 158.
15. Froehlke M, Zaborek R. (2013). When Down syndrome and autism intersect. Bethesda, MD: Woodbine house.
 16. Dikshit R, Karia S, De Sousa A. Risperidone-induced Enuresis in a 12-year-old Child. *J Neurosci Rural Pract*. 2017 Jan-Mar;8(1):122-123. doi: 10.4103/0976-3147.193530.
 17. Mergui J, Jaworowski S. Risperidone-Induced Nocturnal Enuresis Successfully Treated With Reboxetine. *Clin Neuropharmacol*. 2016 May-Jun;39(3):152-3. doi: 10.1097/WNF.000000000000142.
 18. Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, Hollway JA, McCracken J, McDougle CJ, Tierney E, Scahill L, Arnold LE, Hellings J, Posey DJ, Swiezy NB, Ghuman J, Grados M, Shah B, Vitiello B. Tolerability, Safety, and Benefits of Risperidone in Children and Adolescents with Autism: 21-Month Follow-up After 8-Week Placebo-Controlled Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015 Aug;25(6):482-93. doi: 10.1089/cap.2015.0005.
 19. Barnes TR, Drake MJ, Paton C. Nocturnal enuresis with antipsychotic medication. *Br J Psychiatry*. 2012 Jan;200(1):7-9. doi: 10.1192/bjp.bp.111.095737.
 20. Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Normand SL. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis. *NPJ Schizophr*. 2018 Jun 27;4(1):12. doi: 10.1038/s41537-018-0053-9.
 21. Osborn DP, Petersen I, Beckley N, Walters K, Nazareth I, Hayes J. Weight change over two years in people prescribed olanzapine, quetiapine and risperidone in UK primary care: Cohort study in THIN, a UK primary care database. *J Psychopharmacol*. 2018 Oct;32(10):1098-1103. doi: 10.1177/0269881118780011. Epub 2018 Jun 25.
 22. Monda V, Salerno M, Sessa F, Bernardini R, Valenzano A, Marsala G, Zammit C, Avola R, Carotenuto M, Messina G, Messina A. Functional Changes of Orexinergic Reaction to Psychoactive Substances. *Mol Neurobiol*. 2018 Aug;55(8):6362-6368. doi: 10.1007/s12035-017-0865-z. Epub 2018 Jan 6. Review.
 23. Khouri C, Lepelley M, Villier C, Bougerol T, Mallaret M; le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. Cyamémazine (Tercian®) et syndromes extrapyramidaux : exploration des cas contenus dans la base nationale de pharmacovigilance. *Thérapie*. 2017 Jun;72(3):345-350. doi: 10.1016/j.therap.2016.07.004. Epub 2016 Sep 15.
 24. Ferguson L, Murphy GH. The effects of training on the ability of adults with an intellectual disability to give informed consent to medication. *J Intellect Disabil Res*. 2014 Sep;58(9):864-73. doi: 10.1111/jir.12101. Epub 2013 Dec 16.
 25. Horner-Johnson W, Bailey D. Assessing Understanding and Obtaining Consent from Adults with

- Intellectual Disabilities for a Health Promotion Study. *J Policy Pract Intellect Disabil*. 2013 Sep;10(3). doi: 10.1111/jppi.12048.
26. Wark S, MacPhail C, McKay K, Müller A. Informed consent in a vulnerable population group: supporting individuals aging with intellectual disability to participate in developing their own health and support programs. *Aust Health Rev*. 2017 Aug;41(4):436-442. doi: 10.1071/AH15235.

Psychologique

1. De Freminville, B, Bessuges, J, Céleste, B, Hennequin, M, Noack, N, Pennaneach, J, Vanthiegem, R, Touraine, R,. L'accompagnement des enfants porteurs de trisomie 21, *mt pédiatrie*, vol n°10, n°4, juillet-aout 2007, 272-80.
2. Krieger, A.E., Lanceart, E, Nader-Grosbois, N., et Adrien, J-L, . (2014) Trisomie 21 et autisme : double diagnostic, évaluation et intervention. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 62, 235-43.
3. Schopler, E, Reichler, R.J., Renner, B.R. (1986) The childhood Autism Rating Scale (CARS) for diagnostic Screening ad Classification of Autism, New York : Irvington
4. Moss, J, Richards, C, Nelson, L, Oliver, C, (2012) Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with down syndrome, *Autism*, 17(4), 390-404.
5. Starr, EM, Berument, SK, Tomlins, M, Papanikolaou, K, et Rutter, M, (2005) Brief report : autism in individuals with Down syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorder*, 35(5), 665-73.
6. Haute Autorité de santé (2012) Recommandation de bonne pratique : autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Paris : Haute Autorité de santé. Service Documentation – Information des publics.
7. Céleste, B, Lauras, B,. Le jeune enfant porteur de trisomie 21 (2e édition). Paris : Nathan, 2000.
8. Hines S, Bennett F. Effectiveness of early intervention for children with Down syndrome.
9. *Ment Retard Dev Disab Res Rev* 1996 ; 2 : 96-101.
10. INSERM (2016) Déficiences intellectuelles, expertise collective, les éditions Inserm

ORL

1. Blaser, S., E. J. Propst, et al. (2006). "Inner ear dysplasia is common in children with Down syndrome (trisomy 21)." *Laryngoscope* 116(12): 2113-9.
2. Dy, A. E. S. and J. F. F. Lapena, Jr. (2018) "External Auditory Canal Dimensions, Age, and Cerumen Retention or Impaction in Persons With Down Syndrome." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 127(4): 253-257.
3. Kanamori, G., M. Witter, et al. (2000). "Otolaryngologic manifestations of Down syndrome." *Otolaryngol Clin North Am* 33(6): 1285-92.
4. Pappas, D. G., C. Flexer, et al. (1994). "Otological and habilitative management of children with Down syndrome." *Laryngoscope* 104(9): 1065-70.
5. Maurizi, M., F. Ottaviani, et al. (1985). "Audiological findings in Down's children." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 9(3): 227-32.
6. Roche, A. F., F. S. Seward, et al. (1961). "Nonmetrical observations on cranial roentgenograms in mongolism." *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 85: 659-62.
7. Roche, A. F., F. S. Seward, et al. (1961). "Growth changes in the mongoloid head." *Acta Paediatr* 50: 133-40.
8. Seward, F. S., A. F. Roche, et al. (1961). "The lateral cranial silhouette in mongolism." *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 85: 653-8.
9. Spitzer, R., J. Y. Rabinowitch, et al. (1961). "A Study of the Abnormalities of the Skull, Teeth and Lenses in Mongolism." *Can Med Assoc J* 84(11): 567-72.
10. Campanini A, Canzi P, De Vito A, Dallan I, Montevecchi F, Vicini C - Awake versus sleep endoscopy: personal experience in 250 OSAHS patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010 Apr;30(2):73-7
11. Valkenburg AJ, Tibboel D, van Dijk M. Pain sensitivity of children with down syndrome and their siblings: quantitative sensory testing versus parental reports. *Dev Med Child Neurol* 2015;57: 1049-55.

Santé orale et bucco-dentaire

1. Abanto J, Ciamponi AL, Francischini E, Murakami C, de Rezende NPM, Gallottini M. 2011. Medical problems and oral care of patients with Down syndrome: a literature review. *Spec. Care Dent.* 31(6):197–203
2. Abdul Rahim FS, Mohamed AM, Marizan Nor M, Saub R. 2014. Dental care access among individuals with Down syndrome: a Malaysian scenario. *Acta Odontol. Scand.* 72(8):999–1004

3. Agholme MB, Dahllöf G, Modéer T. 1999. Changes of periodontal status in patients with Down syndrome during a 7-year period. *Eur. J. Oral Sci.* 107(2):82–88
4. Al Habashneh R, Al-Jundi S, Khader Y, Nofel N. 2012. Oral health status and reasons for not attending dental care among 12- to 16-year-old children with Down syndrome in special needs centres in Jordan. *Int. J. Dent. Hyg.* 10(4):259–64
5. Allison PJ, Hennequin M. 2000. The oral assessment in Down syndrome questionnaire (OADS): development of an instrument to evaluate oral health problems in individuals with Down syndrome. *Community Dent. Health.* 17(3):172–79
6. Allison PJ, Hennequin M, Faulks D. 2000. Dental care access among individuals with Down syndrome in France. *Spec. Care Dentist.* 20(1):28–34
7. Allison PJ, Lawrence HP. 2004. A paired comparison of dental care in Canadians with Down syndrome and their siblings without Down syndrome. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 32(2):99–106
8. Al-Maweri S, Al-Sufyani G. 2014. Dental caries and treatment needs of Yemeni children with down syndrome. *Dent. Res. J.* 11(6):631–35
9. Al-Sufyani GA, Al-Maweri SA, Al-Ghashm AA, Al-Soneidar WA. 2014. Oral hygiene and gingival health status of children with Down syndrome in Yemen: A cross-sectional study. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 4(2):82–86
10. Amaral Loureiro AC, Oliveira Costa F, Eustáquio da Costa J. 2007. The impact of periodontal disease on the quality of life of individuals with Down syndrome. *Syndr. Res. Pract.* 12(1):50–54
11. Andersson E-M, Axelsson S, Katsaris KP. 2016. Malocclusion and the need for orthodontic treatment in 8-year-old children with Down syndrome: a cross-sectional population-based study. *Spec. Care Dent.* 36(4):194–200
12. Andersson E-MM, Axelsson S, Austeng ME, Øverland B, Valen IE, et al. 2014. Bilateral hypodontia is more common than unilateral hypodontia in children with Down syndrome: a prospective population-based study. *Eur. J. Orthod.* 36(4):414–18
13. Areias CM, Sampaio-Maia B, Guimaraes H, Melo P, Andrade D. 2011. Caries in Portuguese children with Down syndrome. *Clin. Sao Paulo Braz.* 66(7):1183–86
14. Austeng ME, Øverland B, Kværner KJ, Andersson E-M, Axelsson S, et al. 2014. Obstructive sleep apnea in younger school children with Down syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 78(7):1026–29
15. Balaji K, Milne TJ, Drummond BK, Cullinan MP, Coates DE. 2016. A comparison of salivary IgA in children with Down syndrome and their family members. *Arch. Oral Biol.* 67:39–45
16. Barr-Agholme M, Dahllöf G, Linder L, Modéer T. 1992. Actinobacillus actinomycetemcomitans, Capnocytophaga and Porphyromonas gingivalis in subgingival plaque of adolescents with Down's syndrome. *Oral Microbiol. Immunol.* 7(4):244–48

17. Barr-Agholme M, Dahllöf G, Modéer T, Engström PE, Engström GN. 1998. Periodontal conditions and salivary immunoglobulins in individuals with Down syndrome. *J. Periodontol.* 69(10):1119–23
18. Bell EJ, Kaidonis J, Townsend GC. 2002. Tooth wear in children with Down syndrome. *Aust. Dent. J.* 47(1):30–35
19. Bilgili, S. G., N. Akdeniz, et al. (2011) "Mucocutaneous disorders in children with down syndrome: case-controlled study." *Genet Couns* 22(4): 385-92.
20. Bozich JG, Albert TW. 1990. Multiple dental extractions using general anesthesia for a patient with Down and Eisenmenger syndromes and periodontal disease. *Spec. Care Dentist.* 10(2):51–54
21. Bradley C, McAllister T. 2004. The oral health of children with Down syndrome in Ireland. *Spec. Care Dentist.* 24(2):55–60
22. Buxton R, Hunter J. 1999. Understanding Down's syndrome: a review. *J. Dent. Hyg.* 73(2):99–101
23. Byrd G, Quinonez RB, Offenbacher S, Keels MA, Guthmiller JM. 2015. Coordinated Pediatric and Periodontal Dental Care of a Child with Down syndrome. *Pediatr. Dent.* 37(4):381–85
24. Carlstedt K, Dahllöf G, Nilsson B, Modéer T. 1996. Effect of palatal plate therapy in children with Down syndrome. A 1-year study. *Acta Odontol. Scand.* 54(2):122–25
25. Carlstedt K, Henningsson G, Dahllöf G. 2003. A four-year longitudinal study of palatal plate therapy in children with Down syndrome: effects on oral motor function, articulation and communication preferences. *Acta Odontol. Scand.* 61(1):39–46
26. Carlstedt K, Henningsson G, McAllister A, Dahllöf G. 2001. Long-term effects of palatal plate therapy on oral motor function in children with Down syndrome evaluated by video registration. *Acta Odontol. Scand.* 59(2):63–68
27. Castillo Morales R, Crotti E, Avalor C, Limborck G. 1982. Orofaciale Regulation beim Down-Syndrom durch gaumenplatte. *Soz. Padiatrie.* (4):10–17
28. Cetrullo N, Cocchi S, Guadagni MG, Piana G. 2004. Pain and anxiety control in Down syndrome. *Minerva Stomatol.* 53(11–12):619–29
29. Chambas V, Hennequin M. 2016. A descriptive follow up study of indications for implants realized under general anesthesia in patients with special needs
30. Chaushu S, Becker A, Chaushu G, Shapira J. 2002. Stimulated parotid salivary flow rate in patients with Down syndrome. *Spec. Care Dentist.* 22(1):41–44
31. Cheng RHW, Leung WK, Corbet EF. 2008. Non-surgical periodontal therapy with adjunctive chlorhexidine use in adults with down syndrome: a prospective case series. *J. Periodontol.* 79(2):379–85
32. Cheng RHW, Leung WK, Corbet EF, King NM. 2007. Oral health status of adults with Down syndrome in Hong Kong. *Spec. Care Dentist.* 27(4):134–38
33. Cogulu D, Sabah E, Kutukculer N, Ozkinay F. 2006. Evaluation of the

- relationship between caries indices and salivary secretory IgA, salivary pH, buffering capacity and flow rate in children with Down's syndrome. *Arch. Oral Biol.* 51(1):23–28
34. Collado V, Faulks D, Hennequin M. 2008. A survey of the difficulties encountered during routine hygiene and health care by persons with special needs. *Disabil. Rehabil.* 30(14):1047–54
35. Collado V, Faulks D, Nicolas E, Hennequin M. 2013. Conscious sedation procedures using intravenous midazolam for dental care in patients with different cognitive profiles: a prospective study of effectiveness and safety. *PloS One.* 8(8):e71240
36. Cornejo LS, Zak GA, Dorronsoro de Cattoni ST, Calamari SE, Azcurra AI, Battellino LJ. 1996. Bucodental health condition in patients with Down syndrome of Cordoba City, Argentina. *Acta Odontol. Latinoam. AOL.* 9(2):65–79
37. Cousson P-Y, Alsaleh I, Decerle N, Hennequin M. 2012. Soins dentaires sous anesthésie générale pour les adultes polycariés. *Actual. Odonto-Stomatol.* (256):315–33
38. Daneshpazhooh, M., T. M. Nazemi, et al. (2007). "Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome." *Pediatr Dermatol* 24(3): 317-20.
39. Davidovich E, Aframian DJ, Shapira J, Peretz B. 2010. A comparison of the sialochemistry, oral pH, and oral health status of Down syndrome children to healthy children. *Int. J. Paediatr. Dent.* 20(4):235–41
40. de Knecht N, Defrin R, Schuengel C, Lobbezoo F, Evenhuis H, Scherder E. 2015. Quantitative sensory testing of temperature, pain, and touch in adults with Down syndrome. *Res. Dev. Disabil.* 47:306–17
41. Descamps I, Marks LA. 2015. Oral health in children with Down syndrome: Parents' views on dental care in Flanders (Belgium). *Eur. J. Paediatr. Dent. Off. J. Eur. Acad. Paediatr. Dent.* 16(2):143–48
42. Diéguez-Pérez M, de Nova-García M-J, Mourelle-Martínez MR, Bartolomé-Villar B. 2016. Oral health in children with physical (Cerebral Palsy) and intellectual (Down Syndrome) disabilities: Systematic review I. *J. Clin. Exp. Dent.* 8(3):e337-343
43. Dinan TG, Golden T. 1990. Orofacial dyskinesia in Down's syndrome. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 157:131–32
44. Dodd B, Leahy J. 1984. Down's syndrome and tongue size. *Med. J. Aust.* 140(12):748
45. Ekfeldt A. 2005. Early experience of implant-supported prostheses in patients with neurologic disabilities. *Int. J. Prosthodont.* 18(2):132–38
46. Ercis, M., S. Balci, et al. (1996). "Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit." *Clin Genet* 50(5): 317-20.
47. Faulks D, Collado V, de Freminville B, Newton JT, Hennequin M. 2006. A controlled national survey in France of health-related challenges for persons with Down syndrome. *Nurs. Outlook.* 54(6):345–52
48. Faulks D, Collado V, Mazille M-N, Veyrune J-L, Hennequin M. 2008a.

- Masticatory dysfunction in persons with Down's syndrome. Part 1: aetiology and incidence. *J. Oral Rehabil.* 35(11):854–62
49. Faulks D, Hennequin M. 2000. Evaluation of a long-term oral health program by carers of children and adults with intellectual disabilities. *Spec. Care Dentist.* 20(5):199–208
50. Faulks D, Hennequin M, Albecker-Grappe S, Manière M-C, Tardieu C, et al. 2007. Sedation with 50% nitrous oxide/oxygen for outpatient dental treatment in individuals with intellectual disability. *Dev. Med. Child Neurol.* 49(8):621–25
51. Faulks D, Mazille M-N, Collado V, Veyrune J-L, Hennequin M. 2008b. Masticatory dysfunction in persons with Down's syndrome. Part 2: management. *J. Oral Rehabil.* 35(11):863–69
52. Faulks D, Norderyd J, Molina G, Macgiolla Phadraig C, Scagnet G, et al. 2013. Using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) to describe children referred to special care or paediatric dental services. *PLoS One.* 8(4):e61993
53. Faulks D, Veyrune J, Hennequin M. 2002. Consequences of oral rehabilitation on dyskinesia in adults with Down's syndrome: a clinical report. *J. Oral Rehabil.* 29(3):209–18
54. Faye M, Hennequin M, Yam AA, Ba I. 2004. [Evaluation of oral health and access to care in senegalese children with Down syndrome: preliminary study]. *Dakar Med.* 49(1):64–69
55. Fischer-Brandies H. 1988. Cephalometric comparison between children with and without Down's syndrome. *Eur. J. Orthod.* 10(3):255–63
56. Fischer-Brandies H. 1989. [Vertical development of the jaw in cases of trisomy 21: interaction of form and function]. *Orthod. Francaise.* 60 Pt 2:521–26
57. Fitzgerald P, Leonard H, Pikora TJ, Bourke J, Hammond G. 2013. Hospital admissions in children with down syndrome: experience of a population-based cohort followed from birth. *PLoS One.* 8(8):e70401
58. Frazier JB, Friedman B. 1996. Swallow function in children with Down syndrome: a retrospective study. *Dev. Med. Child Neurol.* 38(8):695–703
59. Gaçe E, Kelmendi M, Fusha E. 2014. Oral health status of children with disability living in Albania. *Mater. Socio-Medica.* 26(6):392–94
60. Hennequin M. 1999. La mastication et la déglutition, guidance parentale et professionnelle. *GEIST Soleil.* (19):12–15
61. Hennequin M, Allison PJ, Faulks D, Orliaguet T, Feine J. 2005a. Chewing indicators between adults with Down syndrome and controls. *J. Dent. Res.* 84(11):1057–61
62. Hennequin M, Allison PJ, Veyrune JL. 2000a. Prevalence of oral health problems in a group of individuals with Down syndrome in France. *Dev. Med. Child Neurol.* 42(10):691–98
63. Hennequin M, Allison PJ, Veyrune JL, Faye M, Peyron M. 2005b. Clinical evaluation of mastication: validation of video versus electromyography. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 24(2):314–20
64. Hennequin M, Faulks D, Allison PJ. 2003. Parents' ability to perceive pain

- experienced by their child with Down syndrome. *J. Orofac. Pain.* 17(4):347–53
65. Hennequin M, Faulks D, Roux D. 2000b. Accuracy of estimation of dental treatment need in special care patients. *J. Dent.* 28(2):131–36
66. Hennequin M, Faulks D, Veyrune JL, Bourdiol P. 1999. Significance of oral health in persons with Down syndrome: a literature review. *Dev. Med. Child Neurol.* 41(4):275–83
67. Hennequin M, Faulks D, Veyrune J, Faye M. 2000c. Le syndrome bucco-facial affectant les personnes porteuses d'une trisomie 21. *Inf. Dent.* 26:1951–64
68. Hennequin M, Mazille M-N, Cousson P-Y, Nicolas E. 2015. Increasing the number of inter-arch contacts improves mastication in adults with Down syndrome: a prospective controlled trial. *Physiol. Behav.* 145:14–21
69. Hennequin M, Morin C, Feine JS. 2000d. Pain expression and stimulus localisation in individuals with Down's syndrome. *The Lancet.* 356(9245):1882–87
70. Hoyer H, Limbrock GJ. 1990. Orofacial regulation therapy in children with Down syndrome, using the methods and appliances of Castillo-Morales. *ASDC J. Dent. Child.* 57(6):442–44
71. Izumi Y, Sugiyama S, Shinozuka O, Yamazaki T, Ohyama T, Ishikawa I. 1989. Defective neutrophil chemotaxis in Down's syndrome patients and its relationship to periodontal destruction. *J. Periodontol.* 60(5):238–42
72. Javed F, Akram Z, Barillas AP, Kellesarian SV, Ahmed HB et al. Outcome of orthodontic palatal plate therapy for orofacial dysfunction in children with Down syndrome: A systematic review. *Orthod Craniofac Res.* 2018; 21(1): 20–6
73. Kaye PL, Fiske J, Bower EJ, Newton JT, Fenlon M. 2005. Views and experiences of parents and siblings of adults with Down Syndrome regarding oral healthcare: a qualitative and quantitative study. *Br. Dent. J.* 198(9):571–578, discussion 559
74. Khocht A, Janal M, Turner B. 2010. Periodontal health in Down syndrome: contributions of mental disability, personal, and professional dental care. *Spec. Care Dent.* 30(3):118–23
75. Knoll S, Janal M, Khocht A. 2008. Radiographic assessment of periodontitis in African-Americans with Down syndrome. *J. Int. Acad. Periodontol.* 10(1):16–21
76. Kroll RG, Budnick J, Kobren A. 1970. Incidence of dental caries and periodontal disease in Down's syndrome. *N. Y. State Dent. J.* 36(3):151–56
77. Lal C, White DR, Joseph JE, van Bakergem K, LaRosa A. 2015. Sleep-disordered breathing in Down syndrome. *Chest.* 147(2):570–79
78. Limbrock GJ, Castillo-Morales R, Hoyer H, Stöver B, Onufer CN. 1993. The Castillo-Morales approach to orofacial pathology in Down syndrome. *Int. J. Orofac. Myol.* 19:30–37

79. Limeres Posse J, López Jiménez J, Ruiz Villandiego JC, Cutando Soriano A, Fernández Feijoo J, et al. 2016. Survival of dental implants in patients with Down syndrome: A case series. *J. Prosthet. Dent.* 116(6):880–84
80. López-Pérez R, Borges-Yáñez SA, Jiménez-García G, Maupomé G. 2002. Oral hygiene, gingivitis, and periodontitis in persons with Down syndrome. *Spec. Care Dentist.* 22(6):214–20
81. López-Pérez R, López-Morales P, Borges-Yáñez SA, Maupomé G, Parés-Vidrio G. 2007. Prevalence of bruxism among Mexican children with Down syndrome. *Syndr. Res. Pract.* 12(1):45–49
82. Macho V, Palha M, Macedo AP, Ribeiro O, Andrade C. 2013. Comparative study between dental caries prevalence of Down syndrome children and their siblings. *Spec. Care Dentist.* 33(1):2–7
83. Marques LS, Alcântara CEP, Pereira LJ, Ramos-Jorge ML. 2015. Down syndrome: a risk factor for malocclusion severity? *Braz. Oral Res.* 29:44
84. Mazille M-N, Woda A, Nicolas E, Peyron M-A, Hennequin M. 2008. Effect of occlusal appliance wear on chewing in persons with Down syndrome. *Physiol. Behav.* 93(4–5):919–29
85. McGuire BE, Defrin R. 2015. Pain perception in people with Down syndrome: a synthesis of clinical and experimental research. *Front. Behav. Neurosci.* 9:194
86. Modéer T, Barr M, Dahllöf G. 1990. Periodontal disease in children with Down's syndrome. *Scand. J. Dent. Res.* 98(3):228–34
87. Moreira MJS, Schwertner C, Grando D, Faccini LS, Hashizume LN. 2015. Oral Health Status and Salivary Levels of Mutans Streptococci in Children with Down Syndrome. *Pediatr. Dent.* 37(4):355–60
88. Moreira MJS, Schwertner C, Jardim JJ, Hashizume LN. 2016. Dental caries in individuals with Down syndrome: a systematic review. *Int. J. Paediatr. Dent.* 26(1):3–12
89. Morinushi T, Lopatin DE, Nakao R, Kinjyo S. 2006. A comparison of the gingival health of children with Down syndrome to healthy children residing in an institution. *Spec. Care Dentist.* 26(1):13–19
90. Morinushi T, Lopatin DE, Van Poperin N. 1997. The relationship between gingivitis and the serum antibodies to the microbiota associated with periodontal disease in children with Down's syndrome. *J. Periodontol.* 68(7):626–31
91. Mubayrik AB. 2016. The Dental Needs and Treatment of Patients with Down Syndrome. *Dent. Clin. North Am.* 60(3):613–26
92. Oredugba FA. 2007. Oral health condition and treatment needs of a group of Nigerian individuals with Down syndrome. *Syndr. Res. Pract. J. Sarah Duffen Cent.* 12(1):72–76
93. Porovic S, Zukanovic A, Juric H, Dinarevic SM. 2016. ORAL HEALTH OF DOWN SYNDROME CHILDREN IN BOSNIA AND HERZEGOVINA. *Mater. Socio-Medica.* 28(5):370–72
94. Radovich F, Clarich G, Vecchi R. 1991. [The evaluation of anxiety and the

- analysis of pain perception in Down's syndrome patients undergoing dental procedures]. *Minerva Stomatol.* 40(11):701-9
95. Rahul VK, Mathew C, Jose S, Thomas G, Noushad MC, Feroz TPM. 2015. Oral manifestation in mentally challenged children. *J. Int. Oral Health.* 7(2):37-41
96. Randell DM, Harth S, Seow WK. 1992. Preventive dental health practices of non-institutionalized Down syndrome children: a controlled study. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 16(3):225-29
97. Rao D, Hegde S, Naik S, Shetty P. 2014. Malocclusion in individuals with mental subnormality--a review. *Oral Health Dent. Manag.* 13(3):786-91
98. Reuland-Bosma W, van den Barselaar MT, van de Gevel JS, Leijh PC, de Vries-Huiges H, The HT. 1988. Nonspecific and specific immune responses in a child with Down's syndrome and her sibling. A case report. *J. Periodontol.* 59(4):249-53
99. Reuland-Bosma W, van Dijk J. 1986. Periodontal disease in Down's syndrome: a review. *J. Clin. Periodontol.* 13(1):64-73
100. Reuland-Bosma W, van Dijk J, van der Weele L. 1986. Experimental gingivitis around deciduous teeth in children with Down's syndrome. *J. Clin. Periodontol.* 13(4):294-300
101. Roland PS, Rosenfeld RM, Brooks LJ, Friedman NR, Jones J, et al. 2011. Clinical practice guideline: Polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children. *Otolaryngol.--Head Neck Surg.* 145(1 Suppl):S1-15
102. Scully C, van Bruggen W, Diz Dios P, Casal B, Porter S, Davison M-F. 2002. Down syndrome: lip lesions (angular stomatitis and fissures) and *Candida albicans*. *Br. J. Dermatol.* 147(1):37-40
103. Sixou JL, Vernusset N, Daigneau A, Watine D, Marin L - Interception fonctionnelle chez le nourrisson porteur de trisomie 21. *Revue d'Orthopédie Dento-Faciale*, 2016; 50: 409-17
104. Shapira J, Stabholz A. 1996. A comprehensive 30-month preventive dental health program in a pre-adolescent population with Down's syndrome: a longitudinal study. *Spec. Care Dentist.* 16(1):33-37
105. Shaw L, Saxby MS. 1986. Periodontal destruction in Down's syndrome and in juvenile periodontitis. How close a similarity? *J. Periodontol.* 57(11):709-15
106. Shore S, Lightfoot T, Ansell P. 2010. Oral disease in children with Down syndrome: causes and prevention. *Community Pract.* 83(2):18-21
107. Shott SR, Amin R, Chini B, Heubi C, Hotze S, Akers R. 2006. Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested? *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 132(4):432-36
108. Shukla D, Bablani D, Chowdhry A, Thapar R, Gupta P, Mishra S. 2014. Dentofacial and cranial changes in down syndrome. *Osong Public Health Res. Perspect.* 5(6):339-44
109. Shyama M, Al-Mutawa SA, Honkala S, Honkala E. 2003. Supervised toothbrushing and oral health education program in Kuwait for

- children and young adults with Down syndrome. *Spec. Care Dentist.* 23(3):94–99
110. Shyama M, Al-Mutawa SA, Honkala E, Honkala S. 2015. Parental perceptions of dental visits and access to dental care among disabled schoolchildren in Kuwait. *Odonto-Stomatol. Trop.* 38(149):34–42
111. Shyama M, Al-Mutawa SA, Morris RE, Sugathan T, Honkala E. 2001. Dental caries experience of disabled children and young adults in Kuwait. *Community Dent. Health.* 18(3):181–86
112. Smith CH, Teo Y, Simpson S. 2014. An observational study of adults with Down syndrome eating independently. *Dysphagia.* 29(1):52–60
113. Soares MRPS, de Paula FO, Chaves M das GAM, Assis NM de SP, Chaves Filho HD de M. 2010. Patient with Down syndrome and implant therapy: a case report. *Braz. Dent. J.* 21(6):550–54
114. Sørhoel PD, Johannessen AC, Kristoffersen T, Haugstvedt Y, Nilsen R. 1992. In situ characterization of mononuclear cells in marginal periodontitis of patients with Down's syndrome. *Acta Odontol. Scand.* 50(3):141–49
115. Spender Q, Stein A, Dennis J, Reilly S, Percy E, Cave D. 1996. An exploration of feeding difficulties in children with Down syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 38(8):681–94
116. Stabholz A, Mann J, Sela M, Schurr D, Steinberg D, Shapira J. 1991. Caries experience, periodontal treatment needs, salivary pH, and Streptococcus mutans counts in a preadolescent Down syndrome population. *Spec. Care Dentist.* 11(5):203–8
117. Subramaniam P, Girish Babu K, Mohan Das L. 2014. Assessment of salivary total antioxidant levels and oral health status in children with Down syndrome. *Spec. Care Dent.* 34(4):193–200
118. Tang A, Gropler M, Duggins AL, Amin RS, Shott SR, et al. 2016. Gaps in evidence: Management of pediatric obstructive sleep apnea without tonsillar hypertrophy. *The Laryngoscope.* 126(3):758–62
119. Ulseth JO, Hestnes A, Stovner LJ, Storhaug K. 1991. Dental caries and periodontitis in persons with Down syndrome. *Spec. Care Dentist.* 11(2):71–73
120. Valkenburg AJ, Tibboel D, van Dijk M. 2015. Pain sensitivity of children with Down syndrome and their siblings: quantitative sensory testing versus parental reports. *Dev. Med. Child Neurol.* 57(11):1049–55
121. Yarat A, Akyüz S, Koç L, Erdem H, Emekli N. 1999. Salivary sialic acid, protein, salivary flow rate, pH, buffering capacity and caries indices in subjects with Down's syndrome. *J. Dent.* 27(2):115–18
122. Zigmond M, Stabholz A, Shapira J, Bachrach G, Chaushu G, et al. 2006. The outcome of a preventive dental care programme on the prevalence of localized aggressive periodontitis in Down's syndrome individuals. *J. Intellect. Disabil. Res.* 50(Pt 7):492–500
123. Zizzi A, Piemontese M, Gesuita R, Nori A, Berlin RS, et al. 2014. Periodontal

status in the Down's syndrome subjects living in central-eastern Italy:

the effects of place of living. *Int. J. Dent. Hyg.* 12(3):193–98

Ophthalmologie

1. Fong AHC, Shum J, Ng ALK, Li KKW, McGhee S, Wong D. Prevalence of ocular abnormalities in adults with Down syndrome in Hong Kong. *Br J Ophthalmol.* 2013 Apr;97(4):423–8.
2. Han DH, Kim KH, Paik HJ. Refractive errors and strabismus in Down's syndrome in Korea. *Korean J Ophthalmol KJO.* 2012 Dec;26(6):451–4.
3. Wong V, Ho D. Ocular abnormalities in Down syndrome: an analysis of 140 Chinese children. *Pediatr Neurol.* 1997 May;16(4):311–4.
4. Karlica D, Skelin S, Culic V, Galetović D, Znaor L, Karlica H, et al. The ophthalmic anomalies in children with Down syndrome in Split-Dalmatian County. *Coll Antropol.* 2011 Dec;35(4):1115–8.
5. Haugen OH, Høvdning G. Strabismus and binocular function in children with Down syndrome. A population-based, longitudinal study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Apr;79(2):133–9.
6. O'Brien D., Haake MW, Braid B. Atropine sensitivity and serotonin in mongolism. *Am J Dis Child.* 1960 Dec;100:873-4.
7. Berg JM, Brandon M., Kirman BH. Atropine in mongolisme *Lancet* 1959, 2, 441
8. Priest, J. H. (1960). Atropine response of the eyes in mongolism. *Journal of Diseases of Children*, 100, 869.
9. Harris WS, Goodman RM. Hyper-reactivity to atropine in Down's syndrome. *N Engl J Med.* 1968 Aug 22;279(8):407-10.
10. Parsa CF, Adyanthaya R. Why atropine drops should be used in Down syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2008 Feb;92(2):295–6.
11. Stewart RE, Margaret Woodhouse J, Trojanowska LD. In focus: the use of bifocal spectacles with children with Down's syndrome. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom.* 2005 Nov;25(6):514–22.
12. Al-Bagdady M, Stewart RE, Watts P, Murphy PJ, Woodhouse JM. Bifocals and Down's syndrome: correction or treatment? *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom.* 2009 Jul;29(4):416–21.
13. Cregg M, Woodhouse JM, Pakeman VH, Saunders KJ, Gunter HL, Parker M, et al. Accommodation and refractive error in children with Down syndrome: cross-sectional and longitudinal studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Jan;42(1):55–63.
14. Creavin AL, Brown RD. Ophthalmic assessment of children with down syndrome: is England doing its bit? *Strabismus.* 2010 Dec;18(4):142–5.
15. Ruttum MS, Kivlin JD, Hong P. Outcome of surgery for esotropia in children with down syndrome. *Am Orthopt J.* 2004;54:98–101.

16. Yahalom C, Mechoulam H, Cohen E, Anteby I. Strabismus surgery outcome among children and young adults with Down syndrome. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2010 Apr;14(2):117–9.
17. Wagner RS, Caputo AR, Reynolds RD. Nystagmus in Down's syndrome. *Ophthalmology*. 1990 Nov;97(11):1439–44.
18. Da Cunha RP, Moreira JB. Ocular findings in Down's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1996 Aug;122(2):236–44.
19. Weiss AH, Kelly JP, Phillips JO. Infantile Nystagmus and Abnormalities of Conjugate Eye Movements in Down Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Mar;57(3):1301–9.
20. John FM, Bromham NR, Woodhouse JM, Candy TR. Spatial vision deficits in infants and children with Down syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 May;45(5):1566–72.
21. Li EY, Chan TC, Lam NM, Jhanji V. Cataract surgery outcomes in adult patients with Down's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2014 Sep;98(9):1273–6.
22. Gardiner C, Lanigan B, O'Keefe M. Postcataract surgery outcome in a series of infants and children with Down syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2008 Aug;92(8):1112–6.
23. Sabti S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal Cross-Linking in a 4-Year-Old Child With Keratoconus and Down Syndrome. *Cornea*. 2015 Sep;34(9):1157–60.
24. Koller B, Neuhann TF, Neuhann IM. Keratoplasty in patients with intellectual disability. *Cornea*. 2014 Jan;33(1):10–3.
25. García García GP, Martínez JB. Outcomes of penetrating keratoplasty in mentally retarded patients with keratoconus. *Cornea*. 2008 Oct;27(9):980–7.
26. Haugen OH, Høvdig G, Eide GE. Biometric measurements of the eyes in teenagers and young adults with Down syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Dec;79(6):616–25.
27. Wroblewski KJ, Mader TH, Torres MF, Parmley VC, Rotkis WM. Long-term graft survival in patients with Down syndrome after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2006 Oct;25(9):1026–8.
28. Völker-Dieben HJ, Odenthal MT, D'Amaro J, Kruit PJ. Surgical treatment of corneal pathology in patients with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR*. 1993 Apr;37 (Pt 2):169–75.
29. Berk AT, Saatci AO, Erçal MD, Tunç M, Ergin M. Ocular findings in 55 patients with Down's syndrome. *Ophthalmic Genet*. 1996 Mar;17(1):15–9.
30. Baran F, Kelly JP, Finn LS, Manning S, Herlihy E, Weiss AH. Evaluation and treatment of failed nasolacrimal duct probing in Down syndrome. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014 Jun;18(3):226–31.
31. Mostovoy D, Vinker S, Mimouni M, Goldich Y, Levartovsky S, Kaiserman I. The association of keratoconus with blepharitis. *Clin Exp Optom*. 2018 May;101(3):339–344. doi: 10.1111/cxo.12643. Epub 2017 Dec

12. vascularity in Down's syndrome. *Am J Optom Physiol Opt.* 1979 Aug;56(8):509–11.
32. O'Brien S, Wang J, Smith HA, Donaldson DL, Haider KM, Roberts GJ, et al. Macular structural characteristics in children with Down syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* 2015 Dec;253(12):2317–23.
33. Williams EJ, McCormick AQ, Tischler B. Retinal vessels in Down's syndrome. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1973 Apr;89(4):269–71.
34. Sherk MC, Williams TD. Disc
35. Dutton GN. Congenital disorders of the optic nerve: excavations and hypoplasia. *Eye Lond Engl.* 2004 Nov;18(11):1038–48.
36. <http://www.aapos.org/termes/conditions/45>.

Endocrinologie

1. Down syndrome and non autoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. Kariyawasam D, Carré A, Luton D, Polak M. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(2):126-31. doi: 10.1159/000370004. Epub 2015 Jan 9. Review.)
2. DYRK1A BAC transgenic mouse: a new model of thyroid dysgenesis in Down syndrome. Kariyawasam D, Rachdi L, Carré A, Martin M, Houlier M, Janel N, Delabar JM, Scharfmann R, Polak M. *Endocrinology.* 2015 Mar;156(3):1171-80).
3. Thyroid function in fetuses with down syndrome. Luton D, Azria E, Polak M, Carré A, Vuillard E, Delezoide AL, Guibourdenche J. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(2):88-93.
4. Oxidative stress, thyroid dysfunction & Down syndrome. Campos C, Casado Á. *Indian J Med Res.* 2015 Aug;142(2):113-9. doi: 10.4103/0971-5916.164218. Review.)
5. Down syndrome and thyroid dysfunction: should nutritional support be the first-line treatment? Thiel R, Fowkes SW. *Med Hypotheses.* 2007;69(4):809-15.
6. Effect of zinc supplementation on thyroid hormone metabolism of adolescents with Down syndrome. Marreiro Ddo N, de Sousa AF, Nogueira Ndo N, Oliveira FE. *Biol Trace Elem Res.* 2009 Summer;129(1-3):20-7.
7. Thyroxine-Based Screening for Congenital Hypothyroidism in Neonates with Down Syndrome. Erlichman I, Mimouni FB, Erlichman M, Schimmel MS. *J Pediatr.* 2016 Jun;173:165-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.039. Epub 2016 Mar 16.
8. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. van

- Trotsenburg AS, Vulsmas T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3304-11
9. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. Monzani A, Prodam F, Rapa A, Moia S, Agarla V, Bellone S, Bona G. *Eur J Endocrinol*. 2012 Dec 10;168(1):R1-R11.
 10. Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. Purdy IB, Singh N, Brown WL, Vangala S, Devaskar UP. *J Perinatol*. 2014 Dec;34(12):936-40.
 11. Screening for hypothyroidism in Down syndrome using the capillary thyroid stimulating hormone method. McGowan S, Jones J, McMillan D, McLaughlin K, Smith S, Leyland K, Charleton P, Donaldson M; Scottish Down Syndrome Screening Group. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):1013-1017.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.035. Epub 2015 Jan 31.
 12. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. *Arch Dis Child*. 2005 Jun;90(6):574-8.
 13. Euthyroid submedian free T4 and subclinical hypothyroidism may have a detrimental clinical effect in Down syndrome. Tenenbaum A, Lebel E, Malkiel S, Kastiel Y, Abulibdeh A, Zangen DH. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(2):113-8. Epub 2012 Aug 23.).
 14. Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status. Blehaut H, Mircher C, Ravel A, Conte M, de Portzamparc V, Poret G, de Kermadec FH, Rethore MO, Sturtz FG. *PLoS One*. 2010 Jan 11;5(1):e8394.
 15. Metamorphic thyroid autoimmunity in Down Syndrome: from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond. Aversa T, Valenzise M, Salerno M, Corrias A, Iughetti L, Radetti G, De Luca F, Wasniewska M. *Ital J Pediatr*. 2015 Nov 11;41:87. doi: 10.1186/s13052-015-0197-4. ;
 16. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome. Aversa T, Salerno M, Radetti G, Faienza MF, Iughetti L, Corrias A, Predieri B, Mussa A, Mirabelli S, De Luca F, Wasniewska M. *Hormones (Athens)*. 2015 Jul-Sep;14(3):410-6. doi: 10.14310/horm.2002.1574.
 17. Real de Asua D., Quero M., Moldenhauer F., Suarez C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *Eur J Intern Med*. 2015 Jul;26(6):385-91. doi: 10.1016/j.ejim.2015.05.003. Epub 2015 May 27.
 18. Nisihara R.M., Kotze L.M., Utiyama S.R., Oliveira N.P., Fiedler P.T., Messias-Reason I.T. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 2005 Sep-Oct; 81(5): 373-6.

19. Sánchez-Albisua I., Storm W., Wäscher I., Stern M. How frequent is coeliac disease in Down syndrome? *Eur J Pediatr.* 2002 Dec; 161(12): 683-4.
20. Carnicer J., Farré C., Varea V., Vilar P., Moreno J., Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Mar; 13 (3): 263-7.
21. Book L., Hart A., Black J., Feolo M., Zone J.J., Neuhausen S.L. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Downs syndrome in a US study. *Am J Med Genet.* 2001 Jan 1; 98(1): 70-4.
22. Gale L., Wimalaratna H., Brotodiharjo A, Duggan J.M. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. *Gut.* 1997 Apr; 40(4): 492-6.
23. George E.K , Mearin M L , Bouquet J , von Blomberg B M , Stapel S O , van Elburg R M , de Graaf E A. High frequency of celiac disease in Down syndrome. *J Pediatr.* 1996 Apr; 128(4): 555-7.
24. Zubillaga P., Vitoria J.C., Arrieta A., Echaniz P., Garcia-Masdevall M.D. Down's syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993 Feb; 16(2): 168-71
25. Down syndrome, insulin-dependent diabetes mellitus and hyperthyroidism: a rare association. Marques I, Silva A, Castro S, Lopes L. *BMJ Case Rep.* 2015 Jun 29;2015. pii: bcr2014208166. doi: 10.1136/bcr-2014-208166.
26. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. Real de Asua D, Quero M, Moldenhauer F, Suarez C. *Eur J Intern Med.* 2015 Jul;26(6):385-91.;
27. Characteristics of adults with down syndrome: prevalence of age-related conditions. Carfi A, Antocicco M, Brandi V, Cipriani C, Fiore F, Mascia D, Settanni S, Vetrano DL, Bernabei R, Onder G. *Front Med (Lausanne).* 2014 Dec 3;1:51.
28. Fifteen-year follow-up of thyroid status in adults with Down syndrome. Prasher V, Ninan S, Haque S. *J Intellect Disabil Res.* 2011 Apr;55(4):392-6.
29. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, Thorpe P. *Pediatrics.* 2015 Nov;136(5):e1204-11. (<http://1.usa.gov/1ih7Emk>)
30. L-thyroxine therapy and growth processes in children with Down syndrome. Kowalczyk K, Pukajło K, Malczewska A, Król-Chwastek A, Barg E. *Adv Clin Exp Med.* 2013 Jan-Feb;22(1):85-92.
31. Further evidence of cholinergic impairment of the neuroendocrine control of the GH secretion in Down's syndrome. Beccaria L, Marziani E, Manzoni P, Arvat E, Valetto MR, Gianotti L, Ghigo E, Chiumello G. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1998 Mar-Apr;9(2):78-81.
32. Kaditis, A. G., M. L. Alonso Alvarez, et al. "ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children." 2017 *Eur Respir J* 50(6).
33. Erler, T. and E. Paditz (2004). "Obstructive sleep apnea syndrome in children: a state-of-the-art review." *Treat Respir Med* 3(2): 107-22.

34. Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development. Annerén G, Tuvemo T, Carlsson-Skwirut C, Lönnerholm T, Bang P, Sara VR, Gustafsson J. *Arch Dis Child*. 1999 Apr;80(4):334-8
35. Late effects of early growth hormone treatment in Down syndrome. Myrelid A, Bergman S, Elfvik Strömberg M, Jonsson B, Nyberg F, Gustafsson J, Annerén G. *Acta Paediatr*. 2010 May;99(5):763-9.
36. Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome. Aitken RJ, Mehers KL, Williams AJ, Brown J, Bingley PJ, Holl RW, Rohrer TR, Schober E, Abdul-Rasoul MM, Shield JP, Gillespie KM. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1181-5.
37. Lee PA, Mazur T, Houk CP, Blizzard RM. Growth Hormone Deficiency Causing Micropenis: Lessons Learned From a Well-Adjusted Adult. *Pediatrics*. 2018 Jul;142(1). pii: e20174168. doi: 10.1542/peds.2017-4168.
38. Iorio I, Guarracino C, Meazza C, Domené HM, Bozzola M. Same Phenotype in Children with Growth Hormone Deficiency and Resistance. *Case Rep Pediatr*. 2018 Apr 15;2018:5902835. doi: 10.1155/2018/5902835. eCollection 2018.
39. Stoupa A, Samara-Boustani D, Flechtner I, Pinto G, Jourdon I, González-Briceño L, Bidet M, Laborde K, Chevenne D, Millischer AE, Lottmann H, Blanc T, Aigrain Y, Polak M, Beltrand J. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Infusion of Recombinant Human Gonadotropins for Congenital Micropenis during Early Infancy. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(2):103-110. doi: 10.1159/000454861. Epub 2017 Jan 12.
40. Incidence of cryptorchidism and ascending testes in trisomy 21: a 10 year retrospective review. Chew G, Hutson JM. *Pediatr Surg Int*. 2004 Oct;20(10):744-7.
41. Gynecologic issues of adolescents with Down syndrome, autism, and cerebral palsy. Burke LM, Kalpakjian CZ, Smith YR, Quint EH. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Feb;23(1):11-5.
42. Growth and pubertal development in Down syndrome. Arnell H, Gustafsson J, Ivarsson SA, Annerén G. *Acta Paediatr*. 1996 Sep;85(9):1102-6.
43. Gonadal function in patients with Down syndrome. Hsiang YH, Berkovitz GD, Bland GL, Migeon CJ, Warren AC. *Am J Med Genet*. 1987 Jun;27(2):449-58.
44. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. Hawli Y, Nasrallah M, El-Hajj Fuleihan G. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Jun;5(6):327-34
45. Bone mass, gonadal function and biochemical assessment in young men with trisomy 21. Sakadamis A, Angelopoulou N, Matziari C, Papameletiou V, Souftas V. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Jan 10;100(2):208-12.
46. Eight case reports on sex-hormone profiles in sexually mature male Down

- syndrome. Suzuki K, Nakajima K, Kamimura S, Takasugi K, Suzuki Y, Sekine H, Ishii N. *Int J Urol*. 2010 Dec;17(12):1008-10.
47. Salivary testosterone and immunoglobulin A were increased by resistance training in adults with Down syndrome. Fornieles G, Rosety MA, Elosegui S, Rosety JM, Alvero-Cruz JR, Garcia N, Rosety M, Rodriguez-Pareja T, Toro R, Rosety-Rodriguez M, Ordonez FJ, Rosety I. *Braz J Med Biol Res*. 2014 Apr;47(4):345-8. Epub 2014 Mar 28.
48. An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome: three case reports and a review of the literature. Satgé D, Sasco AJ, Curé H, Leduc B, Sommelet D, Vekemans MJ. *Cancer*. 1997 Sep 1;80(5):929-35. Review.
49. Should patients with Down syndrome be screened for testicular microlithiasis? Cebeci AN, Aslanger A, Ozdemir M. *Eur J Pediatr Surg*. 2015 Apr;25(2):177-80. ;
50. Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. Pedersen MR, Rafaelsen SR, Møller H, Vedsted P, Osther PJ. *Int Urol Nephrol*. 2016 Jul;48(7):1079-86.)
51. A prospective study of menopause in women with Down's syndrome. Seltzer GB, Schupf N, Wu HS. *J Intellect Disabil Res*. 2001 Feb;45(Pt 1):1-7.
52. Bioavailable estradiol and age at onset of Alzheimer's disease in postmenopausal women with Down syndrome. Schupf N, Winsten S, Patel B, Pang D, Ferin M, Zigman WB, Silverman W, Mayeux R. *Neurosci Lett*. 2006 Oct 9;406(3):298-302.
53. Obesity enhances verbal memory in postmenopausal women with Down syndrome. Patel BN, Pang D, Stern Y, Silverman W, Kline JK, Mayeux R, Schupf N. *Neurobiol Aging*. 2004 Feb;25(2):159-66.
54. Appleton, M. D., W. Haab, et al. (1969). "Plasma urate levels in mongolism." *Am J Ment Defic* 74(2): 196-9.
55. Chapman, M. J. and J. Stern (1964). "Uric Acid In Down's Disease." *J Ment Defic Res* 8: SUPPL:119
56. Coburn, S. P., M. Seidenberg, et al. (1967). "Clearance of uric acid, urea, and creatinine in Down's syndrome." *J Appl Physiol* 23(4): 579-80.
57. Fuller, R. W., M. W. Luce, et al. (1962). "Serum uric acid in mongolism." *Science* 137(3533): 868-9.
58. Hestnes, A., L. J. Stovner, et al. (1991). "Hormonal and biochemical disturbances in Down's syndrome." *J Ment Defic Res* 35 (Pt 3): 179-93.
59. Kashima, A., Y. Higashiyama, et al. (2014) "Children with Down's syndrome display high rates of hyperuricaemia." *Acta Paediatr* 103(8): e359-64.
60. Pant, S. S., H. W. Moser, et al. (1968). "Hyperuricemia in Down's syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 28(4): 472-8.
61. Mertz, E. T., R. W. Fuller, et al. (1963). "Serum uric acid in young mongoloids." *Science* 141(3580): 535.
62. Niegawa, T., K. Takitani, et al. (2017) "Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome." *J Clin Biochem Nutr* 61(2): 146-152.

63. Malaga, S., R. Pardo, et al. (2005). "Renal involvement in Down syndrome." *Pediatr Nephrol* 20(5): 614-7.
64. Campos, C., R. Guzman, et al. (2010) "Urinary uric acid and antioxidant capacity in children and adults with Down syndrome." *Clin Biochem* 43(3): 228-33.
65. Malaga, S., R. Pardo, et al. (2005). "Renal involvement in Down syndrome." *Pediatr Nephrol* 20(5): 614-7.
66. Chen, Y. C., P. W. Wang, et al. (2006). "Proteomic analysis of Down's syndrome patients with gout." *Clin Chim Acta* 369(1): 89-94.
67. Ciompi, M. L., L. M. Bazzichi, et al. (1984). "Uric acid metabolism in two patients with coexistent Down's syndrome and gout." *Clin Rheumatol* 3(2): 229-33.
68. Coburn, S. P., E. M. Sirlin, et al. (1968). "Metabolism of N15 labeled uric acid in Down's syndrome." *Metabolism* 17(6): 560-2.
69. Garcez, M. E., W. Peres, et al. (2005). "Oxidative stress and hematologic and biochemical parameters in individuals with Down syndrome." *Mayo Clin Proc* 80(12): 1607-11.
70. Garlet, T. R., E. B. Parisotto, et al. (2013) "Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome." *Life Sci* 93(16): 558-63.
71. Kaufman, J. M. and W. M. O'Brien (1967). "Hyperuricemia in mongolism." *N Engl J Med* 276(17): 953-6.
72. Nagyova, A., M. Sustrova, et al. (2000). "Serum lipid resistance to oxidation and uric acid levels in subjects with Down's syndrome." *Physiol Res* 49(2): 227-31.
73. Nishida, Y., I. Akaoka, et al. (1979). "Renal impairment in urate excretion in patients with Down's syndrome." *J Rheumatol* 6(1): 103-7.
74. Pallardo, F. V., P. Degan, et al. (2006). "Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down Syndrome patients." *Biogerontology* 7(4): 211-20.
75. Puukka, R., M. Puukka, et al. (1982). "Erythrocyte adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase and phosphoribosyltransferase activity in patients with Down's syndrome." *Clin Chim Acta* 126(3): 275-81.
76. Tiano, L., L. Padella, et al. (2008). "Coenzyme Q10 and oxidative imbalance in Down syndrome: biochemical and clinical aspects." *Biofactors* 32(1-4): 161-7.
77. Zitnanova, I., P. Korytar, et al. (2004). "Uric acid and allantoin levels in Down syndrome: antioxidant and oxidative stress mechanisms?" *Clin Chim Acta* 341(1-2): 139-46.
78. Manna, C., A. Officioso, et al. (2016) "Increased non-protein bound iron in Down syndrome: contribution to lipid peroxidation and cognitive decline." *Free Radic Res* 50(12): 1422-1431.
79. Danton, R. A. and W. L. Nyhan (1966). "Concentrations of uric acid in the sweat of control and mongoloid children." *Proc Soc Exp Biol Med* 121(1): 270-1.
80. de Sousa, M. C., R. B. Vieira, et al. (2015) "Antioxidants and biomarkers of oxidative damage in the saliva of patients with Down's syndrome." *Arch Oral Biol* 60(4): 600-5.

81. Nishida, Y., I. Akaoka, et al. (1976). "A case of gouty arthritis associated with Down's syndrome." *J Ment Defic Res* 20(4): 277-83.
82. Health supervision for children with Down syndrome. *Bull MJ; Committee on Genetics. Pediatrics.* 2011 Aug;128(2):393-406.
83. Care of the adult patient with Down syndrome. Ross WT, Olsen M. *South Med J.* 2014 Nov;107(11):715-21

Gynécologie

CONTRACEPTION

1. Beijing Declaration and Platform for Action. In: Report of the Fourth World Conference on Women (Beijing, 4–15 September, 1995). United Nations; **1995**: para. 95 (A/CONF.177/20; <http://www.un.org/documents/ga/conf177/aconf177-20en.htm>, accessed 17 April 2015). World Health Organization (WHO) **2015** Medical eligibility criteria for contraceptive use -5th ed. p99
2. Griffiths D. Sexuality and people who have intellectual disabilities. In: Brown I, Percy M, editors. A comprehensive guide to intellectual and developmental disabilities. Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing Co; **2007**. p. 573-83.
3. The Children's Learning Disability Nursing Team, Leeds. Puberty & sexuality for children and young people with learning disabilities. Leeds, UK: NHS Leeds; **2009**. Available from: www.sexualhealthsheffield.nhs.uk/resources/pubertyand sexualitypack.pdf. Accessed 2010 Feb 25.
4. Soins primaires aux adultes ayant une déficience développementale. *Can Fam Physician* **2011**; 57:e154-68
5. Wilkinson JE, Cerreto MC. Primary care for women with intellectual disabilities. *J Am Board Fam Med* **2008**;21(3):215-22.
6. Cox RL, Signore C, Quint E. Interactive site for clinicians serving women with ,disabilities [site web]. Washington, DC: American Congress of Obstetricians and Gynecologists; **2011**.
7. **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)**. Menstrual manipulation for adolescents with physical and developmental disabilities. Committee Opinion 668. *Obstet Gynecol* **2016**;128:e20–5.
8. O. I. Paransky and R. K. Zurawin, "Management of menstrual problems and contraception in adolescents with mental retardation : a medical, legal, and ethical review with new suggested guidelines," *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, **2003**. vol. 16, no. 4, pp. 223–235
9. B. Giriens, B. Moeckli, H. Simon et al. Sexualité et contraception chez les

- femmes atteintes de trisomie 21 en institution Primary Care **2013**;13:2
10. Rapport du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) : Avis sur la contraception chez les personnes handicapées mentales. N°49 - 3 avril **1996**
 11. Fiche de Consultation rapide pour les Critères de recevabilité médicale de l'OMS **2015** : lien <https://www.fhi360.org/sites/default/files/media/documents/chart-medical-eligibility-contraceptives-french.pdf>
 12. Document de synthèse – Méthodes contraceptives - Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles HAS 2013 mises à jour **septembre 2016** : lien http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf
 13. Fiche mémo **HAS Juillet 2013**: Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/13e_version_contraception_cardiop1-220713.pdf
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/10e_version_contraception_cardiop2-2207.pdf
 14. Fiche Mémo **HAS** Décembre 2013 Mise à jour **juillet 2015** : Contraception d'urgence <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-urgence.pdf>
 15. Jan Walmsley and colleagues interviewed 19 women about their experiences of choosing contraception. Learning disability practice March **2016** | Volume 19 | Number 2 p32-34
 16. LM.Burke et al C Z. Kalpakjian, Y R. Smith et al Gynecologic Issues of Adolescents with Down Syndrome, Autism, and Cerebral Palsy J Pediatr Adolesc Gynecol **2010** 23:11e15)
 17. **Directives SCOG** : Suppression menstruelle en présence de circonstances particulière -J Obstet Gynaecol Can **2014** ; 36(10):925-926
 18. Consensus canadien (**SCOG**) sur la contraception Chapitre 8 : Contraception à progestatif seul- J Obstet Gynaecol Can **2016** ; 38(3):301-326 lien [http://www.ijogc.com/article/S1701-2163\(16\)00123-7/pdf](http://www.ijogc.com/article/S1701-2163(16)00123-7/pdf)
 19. **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)**. Depot Medroxyprogesterone Acetate and Bone Effects. Committee Opinion 602. Obstet Gynecol **2014**;123:1398-402
 20. **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)**. Menstrual manipulation for adolescents with disabilities. Committee Opinion 448. Obstet Gynecol **2009**;114 :1428-431
 21. SERFATY - **2016** / Eska 5^{ème} édition. La Contraception. Chapitre 13 Contraception des cas particuliers 13.1 Contraception des adolescentes
 22. Fiche Mémo - **HAS** Juillet 2013 Mise à jour Janvier **2015** : Contraception chez l'adolescente http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1emaj_contraception-ado-060215.pdf

23. Lewis MA, Lewis CE, Leake B, King BH, Lindemann R. The quality of health care for adults with developmental disabilities. *Public Health Rep* **2002**; 117(2):174-84
24. Quint EH, Elkins TE. Cervical cytology in women with mental retardation. *Obstet Gynecol* **1997**;89(1):123-6.
25. **ANSM Septembre 2015** : Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco-épidémiologique http://ansm.sante.fr/content/download/80841/1023043/version/1/file/Ansm_Gardasil-Hpv2_Rapport_Septembre-2015.pdf
26. **HAS Juillet 2013** Mise à jour Janvier **2015** : Contraception : prescriptions et conseils aux femmes http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_mai_contraception_prescription-conseil-femmes-060215.pdf

GROSSESSE ET T21

27. M Kaushal, A Baxi, P Kadi, J Karandae : Woman with Down syndrome delivered a normal child - *Int J Infertility Fetal* 2010 - vol. 1 : n°1 p45-7
28. Zhu et al. Social Conditions for People With Down Syndrome: A Register-Based Cohort Study in Denmark *Am J Med Genet A*. 2014 January ; 0(1): 36–41. doi:10.1002/ajmg.a.36272.

MENOPAUSE ET T21

29. González-Agüero, G. Vicente-Rodríguez, L. A. Moreno et al : Bone mass in male and female children and adolescents with Down syndrome. *Osteoporosis International* 2011-Jul;22(7):2151-7.DOI 10.1007/s00198-010-1443-7
30. J. Esbensen. Health conditions associated with aging and end of life of adults with Down syndrome. *NIH Int Rev Res Ment Retard*. 2010 ; 39(C): 107–126. Voir si à ajouter dans cet article
31. (Carter & Jancar, 1983; Glasson et al., 2002; Glasson, Sullivan, Hussain, Petterson, Montgomery & Bittles, 2003; Tyrer, Smith & McGrother, 2007).
32. (Schupf, Zigman, Kapell, Lee, Kline & Levin, 1997).
33. (Carr & Hollins 1995; Cosgrave, Tyrrell, McCarron, Gill & Lawlor, 1999; Schupf, Zigman, Kapell, Lee, Kline & Levin, 1997).
34. Schupf N, Zigman W, Kapell D, Lee JH, Kline J, Levin B. Early menopause in women with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 1997;41:264–267. [PubMed: 9219076]
35. Seltzer GB, Schupf N, Wu H-S. A prospective study of menopause in women with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 2001;45:1–7. [PubMed: 11168771]
36. Schupf N, Pang D, Patel BN, Silverman W, Schubert R, Lai F, Kline JK, Stern Y, Ferin M, Tycko B, Mayeux R. Onset of dementia is associated with age at menopause in women with Down's syndrome. *Annals of Neurology* 2003;54:433–438. [PubMed: 14520653]

37. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy-Climacteric, 2016 Vol. 19, n°. 2, 109–150 ; <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
38. Coppus, A M.W.; | Evenhuis, HM. | Verberne, G-J. and al ; Early Age at Menopause is Associated with Increased risk of Dementia and Mortality in Women with Down Syndrome . Journal of Alzheimer's Disease, 2010, vol. 19, no. 2, pp. 545-550
39. W F. Sullivan ; JM. Berg ; E. Bradley et al. Soins primaires aux adultes ayant une déficience développementale : Lignes directrices consensuelles canadiennes ; Canadian Family Physician. 2011;57:e154-68
40. Rethoré MO, Lafourcade J, Prieur M, Caille B, Cruveillier CJ, Tanzy M, Lejeune J. Mère et fille trisomiques 21 libres Ann Genet. 1970 Mar;13(1):42-5.
41. Scharrer S, Stengel-Rutkowski S, Rodewald-Rudescu A, Erdlen E, Zang KD.
42. Reproduction in a female patient with Down's syndrome. Case report of a 46, XY child showing slight phenotypical anomalies, born to a 47, XX, + 21 mother. Humangenetik. 1975;26(3):207-14.

Fertilité

1. Aghajanova L, Popwell JM, Chetkowski RJ, Herndon CN. Birth of a healthy child after preimplantation genetic screening of embryos from sperm of a man with non-mosaic Down syndrome. J Assist Reprod Genet 2015;32:1409–1413.
2. Bovicelli L, Orsini LF, Rizzo N, Montacuti V, Bacchetta M. Reproduction in Down syndrome. Obstet Gynecol 1982;59:135-75.
3. Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc 2016;12:733–748.
4. Campbell WA, Lowther J, McKenzie I, Price WH. Serum gonadotrophins in Down's syndrome. J Med Genet 1982;19:98–99.
5. Cento RM, Ragusa L, Proto C, Alberti A, Romano C, Boemi G, Colabucci F, Lanzone A. Basal body temperature curves and endocrine pattern of menstrual cycles in Down syndrome. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol 1996;10:133–137.
6. Goldstein H. Menarche, menstruation, sexual relations and contraception of adolescent females with Down syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988;27:343–349.
7. Grinspon RP, Bedecarrás P, Ballerini MG, Iñiguez G, Rocha A, Mantovani Rodrigues Resende EA, Brito VN,

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

- Milani C, Figueroa Gacitúa V, Chiesa A, et al. Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti-Müllerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21. *Int J Androl* 2011;34:e487-498.
8. Hsiang YH, Berkovitz GD, Bland GL, Migeon CJ, Warren AC. Gonadal function in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet* 1987;27:449-458.
9. Johannisson R, Gropp A, Winking H, Coerdts W, Rehder H, Schwinger E. Down's syndrome in the male. Reproductive pathology and meiotic studies. *Hum Genet* 1983;63:132-138.
10. Kjessler B, De la Chapelle A. Meiosis and spermatogenesis in two postpubertal males with Down's syndrome: 47, XY, G+. *Clin Genet* 1971;2:50-57.
11. McGuire BE, Bayley AA. Relationships, sexuality and decision-making capacity in people with an intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:398-402.
12. Romualdi D, Proto C, De Cicco S, Immediata V, Barone C, Romano C, Lanzone A. Low AMH levels as a marker of reduced ovarian reserve in young women affected by Down's syndrome. *Menopause N Y N* 2016;23:1247-1251.
13. Schupf N, Zigman W, Kapell D, Lee JH, Kline J, Levin B. Early menopause in women with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR* 1997;41 (Pt 3):264-267.
14. Stearns PE, Droulard KE, Sahhar FH. Studies bearing on fertility of male and female mongoloids. *Am J Ment Defic* 1960;65:37-41.

Pneumologie / sommeil

1. Mukherjee S, Patel SR, Kales SN, Ayas NT, Strohl KP, Gozal D, et al. An Official American Thoracic Society Statement: The Importance of Healthy Sleep. Recommendations and Future Priorities. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2015;191(12):1450- 8.
2. Pediatrics AA of. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations. *Pediatrics*. 25 juill 2016;e20161601.
3. Virginie Bayon. Comorbidités métaboliques et cardiovasculaires associées aux troubles du sommeil. *Rev Prat*. 2007;57(30).
4. Dewald JF, Meijer AM, Oort FJ, Kerkhof GA, Bögels SM. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep Med Rev*. juin 2010;14(3):179- 89.
5. Ashworth A, Hill CM, Karmiloff-Smith A, Dimitriou D. The Importance of Sleep: Attentional Problems in School-Aged Children With Down Syndrome and Williams Syndrome. *Behav Sleep Med*. 2015;13(6):455- 71.
6. Tietze A-L, Blankenburg M, Hechler T, Michel E, Koh M, Schlüter B, et al.

- Sleep disturbances in children with multiple disabilities. *Sleep Med Rev.* avr 2012;16(2):117- 27.
7. Bayon V, Léger D. Insomnie et syndrome d'apnées du sommeil. *Rev Mal Respir.* févr 2014;31(2):181- 8.
 8. Owens J. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. *Prim Care.* sept 2008;35(3):533- 546, vii.
 9. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* sept 2012;130(3):576- 84.
 10. Lal C, White DR, Joseph JE, van Bakergem K, LaRosa A. Sleep-Disordered Breathing in Down Syndrome. *Chest.* févr 2015;147(2):570- 9.
 11. Churchill SS, Kieckhefer GM, Bjornson KF, Herting JR. Relationship between Sleep Disturbance and Functional Outcomes in Daily Life Habits of Children with Down Syndrome. *Sleep.* 1 janv 2015;38(1):61- 71.
 12. Robinson-Shelton A, Malow BA. Sleep Disturbances in Neurodevelopmental Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* janv 2016;18(1):6.
 13. Stores G, Stores R. Sleep disorders and their clinical significance in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* févr 2013;55(2):126- 30.
 14. Bull MJ, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* août 2011;128(2):393- 406.
 15. Rosen D, Lombardo A, Skotko B, Davidson EJ. Parental perceptions of sleep disturbances and sleep disordered breathing in children with Down syndrome. *Clin Pediatr (Phila).* févr 2011;50(2):121- 5.
 16. Robinson AM, Richdale AL. Sleep problems in children with an intellectual disability: parental perceptions of sleep problems, and views of treatment effectiveness. *Child Care Health Dev.* mars 2004;30(2):139- 50.
 17. Maris M, Verhulst S, Wojciechowski M, Van de Heyning P, Boudewyns A. Sleep problems and obstructive sleep apnea in children with down syndrome, an overview. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* mars 2016;82:12- 5.
 18. Erichsen D, Godoy C, Gränse F, Axelsson J, Rubin D, Gozal D. Screening for sleep disorders in pediatric primary care: are we there yet? *Clin Pediatr (Phila).* déc 2012;51(12):1125- 9.
 19. Lin SC, Davey MJ, Horne RSC, Nixon GM. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome. *J Pediatr.* juill 2014;165(1):117- 22.
 20. Blunden S, Lushington K, Lorenzen B, Ooi T, Fung F, Kennedy D. Are sleep problems under-recognised in general practice? *Arch Dis Child.* août 2004;89(8):708- 12.
 21. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J.* sept 2006;28(3):596 - 602.
 22. Konstantinopoulou S, Tapia IE, Kim JY, Xanthopoulos MS, Radcliffe J, Cohen MS, et al. Relationship between

- obstructive sleep apnea cardiac complications and sleepiness in children with Down syndrome. *Sleep Med.* janv 2016;17:18- 24.
23. Loughlin GM, Wynne JW, Victorica BE. Sleep apnea as a possible cause of pulmonary hypertension in Down syndrome. *J Pediatr.* mars 1981;98(3):435- 7.
 24. Kasian GF, Duncan WJ, Tyrrell MJ, Oman-Ganes LA. Elective oro-tracheal intubation to diagnose sleep apnea syndrome in children with Down's syndrome and ventricular septal defect. *Can J Cardiol.* févr 1987;3(1):2 - 5.
 25. Kadiotis AG, Alvarez MLA, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J.* 1 janv 2016;47(1):69- 94.
 26. Jacobs IN, Teague WG, Bland JW. Pulmonary vascular complications of chronic airway obstruction in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* juill 1997;123(7):700- 4.
 27. Lefavre JF, Cohen SR, Burstein FD, Simms C, Scott PH, Montgomery GL, et al. Down syndrome: identification and surgical management of obstructive sleep apnea. *Plast Reconstr Surg.* mars 1997;99(3):629- 37.
 28. Jacobs IN, Gray RF, Todd NW. Upper airway obstruction in children with Down syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* sept 1996;122(9):945 - 50.
 29. Eipe N, Lai L, Doherty DR. Severe pulmonary hypertension and adenotonsillectomy in a child with Trisomy-21 and obstructive sleep apnea. *Paediatr Anaesth.* mai 2009;19(5):548- 9.
 30. Cielo CM, Konstantinopoulou S, Hoque R. OSAS in Specific Pediatric Populations. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* janv 2016;46(1):11- 8.
 31. Lemarié É, Valeyre D, Housset B, Godard P. Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte : des recommandations pour la pratique clinique. *Rev Mal Respir.* sept 2010;27(7):804- 5.
 32. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Heart J.* 1 mai 2006;27(9):1106- 13.
 33. Breslin J, Spanò G, Bootzin R, Anand P, Nadel L, Edgin J. Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1 juill 2014;56(7):657- 64.
 34. Chen C-CJJ, Spanò G, Edgin JO. The impact of sleep disruption on executive function in Down syndrome. *Res Dev Disabil.* juin 2013;34(6):2033- 9.
 35. Gozal D, Wang M, Pope DW. Objective Sleepiness Measures in Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Pediatrics.* 1 sept 2001;108(3):693- 7.
 36. Perfect MM, Archbold K, Goodwin JL, Levine-Donnerstein D, Quan SF. Risk of behavioral and adaptive functioning difficulties in youth with previous and current sleep disordered breathing. *Sleep.* avr 2013;36(4):517

- 525B.
37. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol.* juin 2010;9(6):623- 33.
38. Sedky K, Bennett DS, Carvalho KS. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* août 2014;18(4):349- 56.
39. Brockmann PE, Damiani F, Smith DL, Castet A, Nuñez F, Villarroel L, et al. Metabolic consequences of snoring in adolescents and younger adults: a population study in Chile. *Int J Obes* 2005. 23 août 2016;
40. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2010;95(2):483- 95.
41. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman RP, Van Gaal L, De Backer WA, et al. Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr.* juin 2007;150(6):608- 12.
42. Patwari PP. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with delayed growth. *J Pediatr.* juill 2015;167(1):210- 1.
43. Zhang XM, Shi J, Meng GZ, Chen HS, Zhang LN, Wang ZY, et al. The effect of obstructive sleep apnea syndrome on growth and development in nonobese children: a parallel study of twins. *J Pediatr.* mars 2015;166(3):646 - 650.e1.
44. Katz ES, Moore RH, Rosen CL, Mitchell RB, Amin R, Arens R, et al. Growth After Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea: An RCT. *Pediatrics.* 1 juill 2014;peds.2014-0591.
45. Bonuck KA, Freeman K, Henderson J. Growth and growth biomarker changes after adenotonsillectomy: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2 janv 2009;94(2):83- 91.
46. Baldassari CM, Mitchell RB, Schubert C, Rudnick EF. Pediatric obstructive sleep apnea and quality of life: a meta-analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* mars 2008;138(3):265- 73.
47. Garetz SL, Mitchell RB, Parker PD, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, et al. Quality of life and obstructive sleep apnea symptoms after pediatric adenotonsillectomy. *Pediatrics.* févr 2015;135(2):e477-486.
48. Gall SL, Jamrozik K, Blizzard L, Dwyer T, Venn A. Healthy lifestyles and cardiovascular risk profiles in young Australian adults: the Childhood Determinants of Adult Health Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* déc 2009;16(6):684- 9.
49. McGrath RJ, Stransky ML, Cooley WC, Moeschler JB. National profile of children with Down syndrome: disease burden, access to care, and family impact. *J Pediatr.* oct 2011;159(4):535- 540.e2.
50. Maeda K, Tsuiki S, Nakata S, Suzuki K, Itoh E, Inoue Y. Craniofacial contribution to residual obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy

- in children: a preliminary study. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 sept 2014;10(9):973-7.
51. Ng DK, Chan C-H. Obesity is an important risk factor for sleep disordered breathing in children with Down syndrome. *Sleep.* 1 août 2004;27(5):1023- 1024; author reply 1025.
 52. Fung E, Witmans M, Ghosh M, Cave D, El-Hakim H. Upper airway findings in children with Down syndrome on sleep nasopharyngoscopy: case-control study. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale.* avr 2012;41(2):138-44.
 53. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics.* juill 1991;88(1):132- 3.
 54. Ng DK, Chan C, Cheung JM. Children with Down syndrome and OSA do not necessarily snore. *Arch Dis Child.* nov 2007;92(11):1047- 8.
 55. Spruyt K, Gozal D. Screening of Pediatric Sleep-Disordered Breathing. *Chest.* déc 2012;142(6):1508- 15.
 56. Spruyt K, Gozal D. Pediatric sleep questionnaires as diagnostic or epidemiological tools: A review of currently available instruments. *Sleep Med Rev.* févr 2011;15(1):19- 32.
 57. Spruyt K, Gozal D. Development of pediatric sleep questionnaires as diagnostic or epidemiological tools: A brief review of Dos and Don'ts. *Sleep Med Rev.* févr 2011;15(1):7- 17.
 58. Combs D, Goodwin JL, Quan SF, Morgan WJ, Parthasarathy S. Modified STOP-Bang Tool for Stratifying Obstructive Sleep Apnea Risk in Adolescent Children. *PLOS ONE.* 18 nov 2015;10(11):e0142242.
 59. Kadmon G, Shapiro CM, Chung SA, Gozal D. Validation of a pediatric obstructive sleep apnea screening tool. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* sept 2013;77(9):1461- 4.
 60. Villa MP, Paolino MC, Castaldo R, Vanacore N, Rizzoli A, Miano S, et al. Sleep clinical record: an aid to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep disordered breathing. *Eur Respir J.* juin 2013;41(6):1355- 61.
 61. Sanders E, Hill CM, Evans HJ, Tuffrey C. The Development of a Screening Questionnaire for Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome. *Front Psychiatry [Internet].* 20 oct 2015 [cité 24 août 2016];6. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4611960/>
 62. Shete MM, Stocks RMS, Sebelik ME, Schoumacher RA. Effects of adenotonsillectomy on polysomnography patterns in Down syndrome children with obstructive sleep apnea: a comparative study with children without Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* mars 2010;74(3):241- 4.
 63. Tan H-L, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea in children: update on the recognition, treatment and management of persistent disease. *Expert Rev Respir Med.* 2 avr 2016;10(4):431- 9.
 64. Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, Blackshaw H, Lim J, Schilder AG. Tonsillectomy or

- adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive sleep-disordered breathing in children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 23 août 2016]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011165.pub2/abstract>
65. Sudarsan SS, Paramasivan VK, Arumugam SV, Murali S, Kameswaran M. Comparison of treatment modalities in syndromic children with obstructive sleep apnea--a randomized cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* sept 2014;78(9):1526- 33.
66. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, Lamm CI, Morgenthaler TI, Auerbach SH, et al. Practice Parameters for the Respiratory Indications for Polysomnography in Children. *Sleep.* 1 mars 2011;34(3):379- 88.
67. Roland PS, Rosenfeld RM, Brooks LJ, Friedman NR, Jones J, Kim TW, et al. Clinical practice guideline: Polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* juill 2011;145(1 Suppl):S1-15.
68. Maris M, Verhulst S, Wojciechowski M, Van de Heyning P, Boudewyns A. Outcome of adenotonsillectomy in children with Down syndrome and obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child.* 2 août 2016;
69. Brown KA. Outcome, risk, and error and the child with obstructive sleep apnea. *Paediatr Anaesth.* juill 2011;21(7):771- 80.
70. Villa MP, Malagola C, Pagani J, Montesano M, Rizzoli A, Guillemainault C, et al. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 12-month follow-up. *Sleep Med.* mars 2007;8(2):128- 34.
71. Li AM, Zhu Y, Au CT, Lee DLY, Ho C, Wing YK. Natural history of primary snoring in school-aged children: a 4-year follow-up study. *Chest.* mars 2013;143(3):729- 35.
72. Alonso-Álvarez ML, Navazo-Egüía AI, Cordero-Guevara JA, Ordax-Carbajo E, De La Mata G, Barba-Cermeño JL, et al. Respiratory polygraphy for follow-up of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med.* juin 2012;13(6):611- 5.
73. Coverstone AM, Bird M, Sicard M, Tao Y, Grange DK, Cleveland C, et al. Overnight Pulse Oximetry for Evaluation of Sleep Apnea among Children with Trisomy 21. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 déc 2014;10(12):1309- 15.
74. Brietzke SE, Gallagher D. The Effectiveness of Tonsillectomy and Adenoidectomy in the Treatment of Pediatric Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome: A Meta-Analysis. *Otolaryngol -- Head Neck Surg.* 1 juin 2006;134(6):979- 84.
75. Kheirandish-Gozal L, Bandla HP, Gozal D. Montelukast for Children with Obstructive Sleep Apnea: Results of a Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 20 juill 2016 [cité 25 août 2016]; Disponible sur: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/AnnalsATS.201606-432OC>

76. Thottam PJ, Trivedi S, Siegel B, Williams K, Mehta D. Comparative outcomes of severe obstructive sleep apnea in pediatric patients with Trisomy 21. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* juill 2015;79(7):1013- 6.
77. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Navazo-Egüia AI, Martínez MG, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñafiel J, et al. Treatment outcomes of obstructive sleep apnoea in obese community-dwelling children: the NANOS study. *Eur Respir J.* sept 2015;46(3):717- 27.
78. Verhulst SL, Franckx H, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. The effect of weight loss on sleep-disordered breathing in obese teenagers. *Obes Silver Spring Md.* juin 2009;17(6):1178 - 83.
79. Friedman M, Wilson M, Lin H-C, Chang H-W. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* juin 2009;140(6):800- 8.
80. Costa DJ, Mitchell R. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese children: a meta-analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* avr 2009;140(4):455 - 60.
81. Merrell JA, Shott SR. OSAS in Down syndrome: T&A versus T&A plus lateral pharyngoplasty. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* août 2007;71(8):1197- 203.
82. Donnelly LF, Shott SR, LaRose CR, Chini BA, Amin RS. Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. *AJR Am J Roentgenol.* juill 2004;183(1):175- 81.
83. Nandalike K, Shifteh K, Sin S, Strauss T, Stakofsky A, Gonik N, et al. Adenotonsillectomy in obese children with obstructive sleep apnea syndrome: magnetic resonance imaging findings and considerations. *Sleep.* juin 2013;36(6):841- 7.
84. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2005;172(3):364- 70.
85. Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, Parrinello G, Nicolai P. The Role of Mometasone Furoate Aqueous Nasal Spray in the Treatment of Adenoidal Hypertrophy in the Pediatric Age Group: Preliminary Results of a Prospective, Randomized Study. *Pediatrics.* 1 juin 2007;119(6):e1392 - 7.
86. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics.* janv 2006;117(1):e61-66.
87. Levrini L, Lorusso P, Caprioglio A, Magnani A, Diaféria G, Bittencourt L, et al. Model of oronasal rehabilitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing rapid maxillary expansion: Research review.

- Sleep Sci São Paulo Braz. déc 2014;7(4):225- 33.
88. Villa MP, Brasili L, Ferretti A, Vitelli O, Rabasco J, Mazzotta AR, et al. Oropharyngeal exercises to reduce symptoms of OSA after AT. Sleep Breath Schlaf Atm. mars 2015;19(1):281- 9.
89. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al. A Randomized Trial of Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Apnea. N Engl J Med. 20 juin 2013;368(25):2366- 76.
90. Jeyakumar A, Rahman SI, Armbrecht ES, Mitchell R. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. The Laryngoscope. août 2012;122(8):1873 - 7.
91. Quante M, Wang R, Weng J, Rosen CL, Amin R, Garetz SL, et al. The Effect of Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Apnea on Cardiometabolic Measures. Sleep. sept 2015;38(9):1395- 403.
92. Weber SAT, Pierri Carvalho R, Ridley G, Williams K, El Dib R. A systematic review and meta-analysis of cohort studies of echocardiographic findings in OSA children after adenotonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. oct 2014;78(10):1571- 8.
93. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, Hodges EK, et al. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. Pediatrics. avr 2006;117(4):e769-778.
94. De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinoz S, Bhattacharjee R, Tan H-L, Kheirandish-Gozal L, et al. Adenotonsillectomy Complications: A Meta-analysis. Pediatrics. oct 2015;136(4):702- 18.
95. Tweedie DJ, Bajaj Y, Ifeacho SN, Jonas NE, Jephson CG, Cochrane LA, et al. Peri-operative complications after adenotonsillectomy in a UK pediatric tertiary referral centre. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. juin 2012;76(6):809 - 15.
96. Wilson K, Lakheeram I, Morielli A, Brouillette R, Brown K. Can assessment for obstructive sleep apnea help predict postadenotonsillectomy respiratory complications? Anesthesiology. févr 2002;96(2):313- 22.
97. Pulmonology S on P, Syndrome S on OSA. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Pediatrics. 1 avr 2002;109(4):704- 12.
98. Jaryszak EM, Shah RK, Vanison CC, Lander L, Choi SS. POlysomnographic variables predictive of adverse respiratory events after pediatric adenotonsillectomy. Arch Otolaryngol Neck Surg. 17 janv 2011;137(1):15- 8.
99. Konstantinopoulou S, Gallagher P, Elden L, Garetz SL, Mitchell RB, Redline S, et al. Complications of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in school-aged children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. févr 2015;79(2):240- 5.
100. Linz A, Urschitz MS, Bacher M, Brockmann PE, Buchenau W, Poets CF. Treatment of obstructive sleep apnea in infants with trisomy 21 using

- oral appliances. Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc. nov 2013;50(6):648- 54.
101. Outumuro M, Abeleira MT, Caamaño F, Limeres J, Suarez D, Diz P, et al. Maxillary expansion therapy in children with Down syndrome. *Pediatr Dent.* déc 2010;32(7):499-504.
102. Rodman R, Pine HS. The otolaryngologist's approach to the patient with Down syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* juin 2012;45(3):599- 629, vii- viii.
103. Propst EJ, Amin R, Talwar N, Zaman M, Zweerink A, Blaser S, et al. Midline posterior glossectomy and lingual tonsillectomy in obese and nonobese children with down syndrome: Biomarkers for success. *The Laryngoscope.* 27 juin 2016;
104. Prosser JD, Shott SR, Rodriguez O, Simakajornboon N, Meizen-Derr J, Ishman SL. Polysomnographic outcomes following lingual tonsillectomy for persistent obstructive sleep apnea in down syndrome. *The Laryngoscope.* 12 août 2016;
105. Soose RJ, Gillespie MB. Upper airway stimulation therapy: A novel approach to managing obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope.* 1 sept 2016;126:S5- 8.
106. Korayem MM, Witmans M, MacLean J, Heo G, El-Hakim H, Flores-Mir C, et al. Craniofacial morphology in pediatric patients with persistent obstructive sleep apnea with or without positive airway pressure therapy: a cross-sectional cephalometric comparison with controls. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod.* juill 2013;144(1):78- 85.
107. Marcus CL, Rosen G, Ward SLD, Halbower AC, Sterni L, Lutz J, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics.* mars 2006;117(3):e442-451.
108. Ramirez A, Khirani S, Aloui S, Delord V, Borel J-C, Pépin J-L, et al. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation adherence in children. *Sleep Med.* déc 2013;14(12):1290- 4.
109. Trois MS, Capone GT, Lutz JA, Melendres MC, Schwartz AR, Collop NA, et al. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 août 2009;5(4):317-23.
110. Likar LL, Panciera TM, Erickson AD, Rounds S. Group education sessions and compliance with nasal CPAP therapy. *Chest.* mai 1997;111(5):1273- 7.
111. Uong EC, Epperson M, Bathon SA, Jeffe DB. Adherence to nasal positive airway pressure therapy among school-aged children and adolescents with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* nov 2007;120(5):e1203-1211.
112. Marcus CL, Radcliffe J, Konstantinopoulou S, Beck SE, Cornaglia MA, Traylor J, et al. Effects of Positive Airway Pressure Therapy on Neurobehavioral Outcomes in

- Children with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2012;185(9):998- 1003.
113. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, Kimpen JL, Strengers JL, Bont LJ: Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis—a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007, 120(4):e1076–e1081.
114. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM: Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J Paediatr Child Health* 1999, 35(4):383–386.
115. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, Kimpen JL, Bont L: High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010, 29(1):39–42.
116. Forni GL, Rasore-Quartino A, Acutis MS, Strigini P: Incidence of bronchial asthma in Down syndrome. *J Pediatr* 1990, 116(3):487–488.
117. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D: Cancers and immune related diseases associated with down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Childhood* 2004, 89(11):1014–1017.
118. Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D: Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997-2005 national health interview survey. *Pediatrics* 2009, 123(2):e253–e260.
119. McDowell KM, Craven DI: Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. *J Pediatr* 2011, 158(2):319–325.
120. Weijerman ME, Brand PL, van Furth MA, Broers CJ, Gemke RJ: Recurrent wheeze in children with Down syndrome: is it asthma? *Acta Paediatr* 2011, 100(11):e194–e197.
121. Verstegen RH, van Gameren-Oosterom HB, Fekkes M, Dusseldorp E, de Vries E, van Wouwe JP: Significant impact of recurrent respiratory tract infections in children with Down syndrome. *Child Care Health Dev* 2013, 39(6):801–9.
122. Maatta T, Maatta J, Tervo-Maatta T, Taanila A, Kaski M, Iivanainen M: Healthcare and guidelines: a population-based survey of recorded medical problems and health surveillance for people with Down syndrome. *J Intellect Dev Disabil* 2011, 36(2):118–126.
123. Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, Reynolds RJ: Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol* 2005, 47(3):171–176.
124. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM: Mortality associated with down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 2002, 359(9311):1019–1025.

L'instabilité cervicale et cervico-occipitale chez les sujets trisomiques 21

1. Spitzer R, Rabinowich JY, Wybar KC. A study of abnormalities of the skull, teeth and lenses in mongolism. *J Can Med Assoc.* 1961;84:567–572.
2. Sagittal diameter of the cervical spinal canal in children. Hinck VC, Hopkins CE, Bhim SS. 1962. *Radiology* 79:97–108.
3. Observations on the spine in mongoloidism. Martel W, Tishler JM. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1966 Jul;97(3):630-8.
4. Semine AA, Ertel AN, Goldberg MJ, et al. Cervical-spine instability in children with Down syndrome (trisomy 21). *J Bone Joint Surg Am* 1978;60: 649–52.
5. Infantile atlantooccipital instability. The potential danger of extreme extension.
6. Gilles FH, Bina M, Sotrel A. *Am J Dis Child.* 1979 Jan;133(1):30-7)
7. Atlanto-axial Instability in Children with Down Syndrome. S. M. Pueschel, F. H. Scola, Claire D. Perry, and J. C. Pezzullo. *Pediatr Radiol* (1981) 10:129-132.
8. ANAESTHETIC CONSIDERATIONS IN DOWN'S SYNDROME: EXPERIENCE WITH 100 PATIENTS AND A REVIEW OF THE LITERATURE. MARTIN KOSEL, R.E. CREIGHTON, D.J. STEWAR. *Can. Anaesth. Soc. J.*, vol. 29, no. 6, November 1982.
9. Symptomatic atlantoaxial subluxation in persons with Down syndrome. Pueschel SM, Herndon JH, Gelch MM, Senft KE, Scola FH, Goldberg MJ. *J Pediatr Orthop.* 1984 Nov;4(6):682-8.
10. Degenerative cervical arthritis and Down's syndrome. *N Engl J Med* 1986;314:320.
11. Upper cervical ossicles in Down syndrome. French HG, Burke SW, Roberts JM, Johnston CE 2nd, Whitecloud T, Edmunds JO. *J Pediatr Orthop.* 1987 Jan-Feb;7(1):69-71.
12. Atlantoaxial Instability in Individuals With Down Syndrome: Epidemiologic, Radiographic, and Clinical Studies. Siegfried M. Pueschel, Francis H. Scola. *Pediatrics* 1987;80:555-560.
13. Abnormalities of the cervical spine in Down's syndrome: diagnosis, risks, and review of the literature, with particular reference to the Special Olympics. Cope R, Olson S. *South Med J.* 1987 Jan;80(1):33-6.
14. Atlantoaxial subluxation with symptomatic spinal cord compression in a child with Down's syndrome. Moore R.A., McNicholas K.W. & Warran S.P. (1987). *Anesthesia and Analgesia* 66, 89-90.
15. Atlanto-axial subluxation and Trisomy-21: another perioperative complication. Williams J.P., Somerville G.M., Miner M.E. & Reilly D. (1987). *Anesthesiology* 67,253-254.
16. Atlantoaxial instability and abnormalities of the odontoid in Down's syndrome. S ELLIOTT, R E MORTON, R A J WHITELAW. *Archives of Disease in Childhood*, 1988, 63, 1484-1489.
17. Atlantoaxial Instability in Individuals With Down Syndrome: A Fresh Look

- at the Evidence. Ronald G. Davidson. Pediatrics 1988;81:857-865.
18. Follow-up study of atlanto-axial instability in Down's syndrome without separate odontoid process. Ohsawa T, Izawa T, Kuroki Y, Ohmari K. Spine 1989; 14: 1149-53.
 19. Instability of the upper cervical spine in Down syndrome. Tredwell SJ, Newman DE, Lockitch G. J Pediatr Orthop. 1990 Sep-Oct;10(5):602-6.
 20. the problem of clinical instability in human spine: a systematic approach. Clinical biomechanics of the spine. White AA, Panjabi MM. Philadelphia : J.B. Lippincott, 1990 :238-7.
 21. Atlantoaxial instability in Down syndrome - guidelines for screening and detection, M Roy, M Baxter, A Roy. Journal of the Royal Society of Medicine Volume 83 July 1990.
 22. Occipito-atlantal translation in Down's syndrome. Gabriel KR, Mason DE, Carango P. Spine (Phila Pa 1976). 1990 Oct;15(10):997-1002
 23. Skeletal anomalies of the upper cervical spine in children with Down syndrome. Pueschel SM, Scola FH, Tupper TB, Pezzullo JC. J Pediatr Orthop. 1990 Sep-Oct;10(5):607-11.
 24. Fusion of the upper cervical spine in children and adolescents. An analysis of 17 patients. Smith MD, Phillips WA, Hensinger RN. Spine (Phila Pa 1976). 1991 Jul;16(7):695-701.
 25. Complications of fusion to the upper cervical spine. Smith MD, Phillips WA, Hensinger RN. Spine (Phila Pa 1976). 1991 Jul;16(7):702-5.
 26. Clinical predictors and radiological reliability in atlantoaxial subluxation in Down's syndrome. K A Selby, R W Newton, S Gupta, L Hun. Archives of Disease in Childhood 1991; 66: 876-878.
 27. Computerized tomography in persons with Down syndrome and atlantoaxial instability. Pueschel SM, Moon AC, Scola FH. Spine (Phila Pa 1976). 1992 Jul;17(7):735-7.
 28. Hypoplastic Posterior Arch of C- 1 in Children with Down Syndrome: A Double Jeopardy. Vesna Martich, Tamar Ben-Ami, David K. Yousefzadeh, Nancy J. Roizen. Radiology 1992; 183:125-128.
 29. A Longitudinal Study of Atlanto-Dens Relationships in Asymptomatic Individuals with Down Syndrome. Siegfried M. Pueschel, Francis H. Scola, John C. Pezzullo. Pediatrics 1992;89:1194-1198.
 30. Craniovertebral abnormalities in Down's syndrome. Menezes AH, Ryken TC. Pediatr Neurosurg 18:24-33, 1992.
 31. Risk of sports activities in children with Down's syndrome and atlantoaxial instability. Cremers MJ, Bol E, de Roos F, van Gijn J. Lancet. 1993 Aug 28;342(8870):511-4.
 32. Evaluation of the cranio-cervical junction in Down syndrome: correlation of measurements obtained with radiography and MR imaging. White KS, Ball WS, Prenger EC, et al. Radiology 1993; 186:377-382.
 33. Radiological assessment of the atlantoaxial. M J Cremers, L Ramos, E Bol and J van Gijn. Archives of Disease in Childhood 1993; 69: 347-350.
 34. No relation between general laxity and atlantoaxial instability in children

- with Down syndrome. Cremers MJ, Beijer HJ. *J Pediatr Orthop*. 1993 May-Jun;13(3):318-21.
35. Atlantoaxial instability in monozygotic twins with Down's syndrome. A Roy, M Roy, A C Butler. *Journal of the Royal Society of Medicine Volume 86* May 1993.
 36. Posterior occipitoatlantal hypermobility in Down syndrome: an analysis of 199 patients. Parfenchuck TA, Bertrand SL, Powers MJ, Drvaric DM, Pueschel SM, Roberts JM. *J Pediatr Orthop*. 1994 May-Jun;14(3):304-8.
 37. Atlanto-axial subluxation after tympanomastoidectomy in a child with Trisomy-21. Litman R.S. & Perkins F.M. (1994). *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 110,584-586.
 38. Harley EH, Collins MD: Neurologic sequelae secondary to atlanto-axial instability in Down syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120:159-165, 1994.
 39. A lethal case of atlantoaxial dislocation in a 56-year-old woman with Down's syndrome. K. F. G. Saad. *Journal of Intellectual Disability Research Explore this journal*. Volume 39, Issue 5, October 1995, Pages 447-449.
 40. Casey AT, O'Brien M, Kumar V, Hayward RD, Crockard HA. Don't twist my child's head off: iatrogenic cervical dislocation. *BMJ* 1995;311:1212-3.
 41. Preoperative evaluation of the cervical spine in children with Trisomy-21: results of a questionnaire study. Litman RS, Zerngast BA, Perkins FM. *Paediatric Anaesthesia* 1995, 5: 355-361.
 42. Atlantoaxial instability in Down's syndrome: a five year follow up study. R E Morton, M Ali Khan, C Murray-Leslie, S Elliott. *Arch Dis Child* 1995; 72: 115-119
 43. Atlantoaxial instability in Down syndrome: subject review. Risser W, Anderson S. *Pediatrics*. 1995;96:151-154
 44. Atlanto-occipital hypermobility in subjects with Down's syndrome. Matsuda Y, Sano N, Watanabe S, Oki S, Shibata T. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995 Nov 1;20(21):2283-6.
 45. Occipitoatlantal and occipitoaxial hypermobility in Down syndrome. Uno K, Kataoka O, Shiba R. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Jun 15;21(12):1430-4.
 46. Reproducibility in the measurement of atlanto-occipital instability in children with Down syndrome. Karol LA, Sheffield EG, Crawford K, Moody MK, Browne RH. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Nov 1;21(21):2463-7; discussion 2468.
 47. Pattern of Malformations in the Axial Skeleton in Human Trisomy 21 Fetuses. Jean W. Keeling, Birgit Fischer Hansen, Inger Kjær. *American Journal of Medical Genetics* 68:466-471 (1997).
 48. Medical management of children with Down's syndrome. E. Marder, J. Dennis. *Current Paediatrics* (1997) 7, 1-7.
 49. Comparison of neurologic deficits with atlanto-dens intervals in patients with Down syndrome. Ferguson RL, Putney ME, Allen BL Jr. *J Spinal Disord*. 1997 Jun;10(3):246-52.

50. C2/3 instability in a child with Down's syndrome. Case report and discussion. Citow JS, Munshi I, Chang-Stroman T, Sullivan C, Frim DM. *Pediatr Neurosurg* 1998;28:143-146.
51. Should children with Down syndrome be screened for atlantoaxial instability? Puschel SM. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998 Feb;152(2):123-5.
52. Primary Care of Infants and Young Children with Down Syndrome. REBECCA B. SAENZ. *Am Fam Physician.* 1999 Jan 15;59(2):381-390.
53. Down syndrome and craniovertebral instability. Brockmeyer D. *Pediatr Neurosurg* 31:71-77, 1999.
54. Orthopaedic disorders in Down's syndrome. F. S. Jacobsen, G. Hansson. *Current Orthopaedics* (2000) 14, 215-222.
55. Medical and Orthopaedic Conditions in Special Olympics Athletes. Linda S. Platt. *Journal of Athletic Training* 2001;36(1):74-80.
56. Health Care Management of Adults with Down Syndrome. DAVID S. SMITH. *AMERICAN FAMILY PHYSICIAN: SEPTEMBER 15, 2001 / VOLUME 64, NUMBER 6.*
57. Down's syndrome. Nancy J Roizen, David Patterson. *Lancet* 2003; 361: 1281-89
58. The Special Olympics athlete: evaluation and clearance for participation. Birrer R. *Clin Pediatr.* 2004;43:777-782.
59. Down's Syndrome and Craniovertebral Instability: Topic Review and Treatment Recommendation. Douglas Brockmeyers. *Nepal Journal of Neuroscience* 2:52-58, 2005.
60. Cervical Spine Considerations When Anesthetizing Patients with Down Syndrome Tara Hata, Michael M. Todd. *Anesthesiology* 2005; 102:680-5.
61. Anesthetic consideration for patients with Down Syndrome. M.C. Meitzner, J. A. Skurnowicz. *AANA Journal/April2005/Vol.73, No. 2.* 103-7.
62. Symptomatic atlantoaxial instability in Down syndrome. ALI NADER-SEPAHI, ADRIAN T. H. CASEY, RICHARD HAYWARD, H. ALAN CROCKARD, DOMINIC THOMPSON. *J Neurosurg (Pediatrics 3)* 103:231-237, 2005.
63. Cervical Spine Issues in Down Syndrome. Peter D. Pizzutillo, Martin J. Herman. *J Pediatr Orthop.* Volume 25, Number 2, March/April 2005.
64. Morphometric and qualitative analysis of congenital occipitocervical instability in children: implications for patients with Down syndrome. Browd S, Healy LJ, Dobie G, et al. *J Neurosurg* 2006;105 (1, Suppl):50-54.
65. Part I: Health Care Guidelines for Individuals with Down Syndrome. Susan N. Van Cleve, William I. Cohen. *J Pediatr Health Care.* (2006). 20,47-50.
66. Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome. Fawzi Elhami Ali. Mahmoud A. Al-Bustan. Waleed A. Al-Busairi. Fatema A. Al-Mulla. Emad Y. Esbaita. *International Orthopaedics (SICOT)* (2006) 30: 284-289.
67. Current Dilemmas in Down Syndrome Clinical Care: Celiac Disease, Thyroid Disorders, and Atlanto-Axial Instability. WILLIAM I. COHEN.

- American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 142C:141–148 (2006).
68. Cervical spine management in children with Down syndrome. Peter D. Pizzutillo, Martin J. Herman. *Current Opinion in Orthopaedics* 2006, 17:260–263.
69. Down Syndrome and Sport Participation. Osman N. Sanyer. *Current Sports Medicine Reports* 2006, 5:315–318.
70. http://www.medscape.com/viewarticle/555355_3.
71. Health Care Guidelines for Individuals with Down Syndrome. William I. Cohen. Reprinted from *Down Syndrome Quarterly*, Volume 4, Number 3, September, 1999;
72. Part II: Clinical Practice Guidelines for Adolescents and Young Adults With Down Syndrome: 12 to 21 Years. Susan N. Van Cleve, Sheila Cannon, William I. Cohen. *J Pediatr Health Care*. (2006). 20, 198-205.
73. Treatment of Down syndrome–associated craniovertebral junction abnormalities. Taggard DA, Menezes AH, Ryken TC. *J Neurosurg* 93 (2 Suppl):205–213, 200.
74. Occult spinal canal stenosis due to C-1 hypoplasia in children with Down syndrome. Matsunaga S, Imakiire T, Koga H, Ishidou Y, Sasaki H, Taketomi E, Higo M, Tanaka H, Komiya S. *J Neurosurg*. 2007 Dec;107(6 Suppl):457-9.
75. Linee Guida Multidisciplinari per l'Assistenza Integrata alle Persone con Sindrome di Down e alle loro Famiglie. Ultimo aggiornamento: 11 Maggio 2007.
76. Reassessment of the Craniocervical Junction: Normal Values on CT. C.A. Rojas J.C. Bertozzi C.R. Martinez J. Whitlow. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:1819–23. Oct 2007.
77. Infection-Related Atlantoaxial Subluxation (Grisel Syndrome) in an Adult With Down Syndrome. Masashi Yamazaki, Yukio Someya, Masaaki Aramomi, Yutaka Masaki, Akihiko Okawa, Masao Koda. *SPINE* Volume 33, Number 5, pp E156–E16.
78. Spontaneous rotatory atlantoaxial dislocation without neurological compromise in a child with Down syndrome: a case report. Iain Au-Yong, Bronek Boszczyk, Hossein Mehdian, Robert Kerlake. *Eur Spine J* (2008) 17 (Suppl 2):S308–S311.
79. Down syndrome: orthopedic issues. Gokce Mik, Purushottam A. Gholve, David M. Scher, Roger F. Widmann, Daniel W. Green. *Current Opinion in Pediatrics* 2008, 20:30–36.
80. Review of Cervical Spine Anomalies in Genetic Syndromes. Scott D. McKay, Ali Al-Omari, Lauren A. Tomlinson, John P. Dormans. *SPINE* Volume 37, Number 5, pp E269–E277.
81. Spine Concerns in the Special Olympian With Down Syndrome. James Channing Tassone, Allison Duey-Holtz. *Sports Med Arthrosc Rev* 2008;16:55–60.
82. Primary Care of Children and Adolescents with Down Syndrome: An Update. Rebecca A. Baum, Patricia L. Nash, Jessica E.A. Foster, Michelle Spader, Karen Ratliff-Schaub, Daniel L. Coury. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008;38:241-261.

83. Pediatric cervical spine instability. Ismat Ghanem, Samer El Hage, Rami Rachkidi, Khalil Kharrat, Fernand Dagher, Gabi Kreichati. *J Child Orthop* (2008) 2:71–84.
84. Failed age-dependent maturation of the occipital condyle in patients with congenital occipitoatlantal instability and Down syndrome: a preliminary analysis. Samuel R. Browd, Steele McIntyre, Douglas Brockmeyer. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. November 2008 / Vol. 2 / No. 5 / Pages 359-364.
85. Should children with Down's syndrome who have asymptomatic atlantoaxial instability avoid horse riding? Srinidhi JV Rao, Patrina Caldwell. *Journal of Paediatrics and Child Health* 46 (2010) 774–776.
86. Craniovertebral Junction Abnormalities in Down Syndrome. Todd C. Hankinson, Richard C.E. Anderson. *Neurosurgery* 66:A32-A38, 2010.
87. Een update van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen met Downsyndroom. December 2011. Werkgroep Downsyndroom Sectie EAA van de NVK aangevuld met leden van de NVAVG en AJN. R. Borstlap, H.B.M. van Gameren-Oosterom, . C. Lincke, M.E. Weijerman, H. van Wieringen, J.P. van Wouwe. TNO, Leiden Met medewerking van: Stichting Downsyndroom, Meppel MEE Midden Holland, Gouda.
88. Clinical Report—Health Supervision for Children With Down Syndrome. Marilyn J. Bull, MD, and the COMMITTEE ON GENETICS. THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care. *PEDIATRICS* Volume 128, Number 2, August 2011.
89. C2/3 instability: unusual cause of cervical myelopathy in a child with Down syndrome. Amro Al-Habib, Ahmed AlAqeel. *Childs Nerv Syst* (2013) 29:163–165.
90. Prevalence of atlanto-occipital and atlantoaxial instability in adults with Down syndrome. El-Khoury M, Mourão MA, Tobo A, Battistella LR, Herrero CF, Riberto M. *World Neurosurg*. 2014 Jul-Aug;82(1-2):215-8.
91. Atlanto-Axial Instability in People with Down's Syndrome and its Impact on the Ability to Perform Sports Activities – A Review. Andrzej Myśliwiec, Adam Połuszny, Edward Saulicz, Iwona Doroniewicz Paweł Linek, Tomasz Wolny, Andrzej Knapik, Jerzy Rottermund, Piotr Żmijewski, Paweł Cieszczyk. *Journal of Human Kinetics* volume 48,2015, 17-24.
92. Craniovertebral Junction Instability in Adult Patients with Down Syndrome . Konstantinos Margetis, Edward C. Benzel. *WORLD NEUROSURGERY*, March 2015, Volume 83, Issue 3, Pages 334–336.
93. Measurement Techniques for Upper Cervical Spine Injuries Consensus Statement of the Spine Trauma Study Group. Christopher M. Bono, Alexander R. Vaccaro, Michael Fehlings, Charles Fisher, Marcel Dvorak, Steven Ludwig, James Harrop. *SPINE* Volume 32, Number 5, pp 593–600.

94. Atlantoaxial instability in Down's syndrom. RICHARD A COLLACOT. BRITISH MEDICAL JOURNAL VOLUME 294 18 APRIL 198.
95. Instability of the craniovertebral junction and treatment outcomes in patients with Down's syndrome. Derek A. Taggard, Arnold H. Menezes, Timothy C. Ryken. Neurosurg Focus 6 (6):Article 3, 199.
96. Basic Medical Surveillance Essentials for people with Down syndrome. CERVICAL SPINE DISORDERS: CRANIOVERTEBRAL INSTABILITY. REVISED 2012. One of a set of guidelines drawn up by the Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG UK). <http://www.dsmig.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/CSI-revision-final-2012.pdf>
97. La participation des personnes atteintes de T 21 qui présentent une instabilité atlanto-axiale. [http://www.specialolympics.org/uploadedFiles/LandingPage/WhoWeAre/0%20General%20Rules%20-%20Current%20Version%20%20\(Clean%20Read%20Only\)%202006-12-12.doc](http://www.specialolympics.org/uploadedFiles/LandingPage/WhoWeAre/0%20General%20Rules%20-%20Current%20Version%20%20(Clean%20Read%20Only)%202006-12-12.doc). http://www.specialolympics.org/special+public+website/english/coach/coaching_Guides/Basics+of+Special+Olympics/Down+Syndrome+and+Restrictions+based+on+Atlantoaxial+Instability.htm
98. Nottingham Guidelines for the Management of Children with Down Syndrome. Liz Marder, October 2013. <http://www.dsmig.org.uk/wp-content/uploads/2016/06/Nottingham-Down-syndrome-guidelines-1.pdf>.
99. ANAESTHETIC CONSIDERATIONS IN DOWN'S SYNDROME: EXPERIENCE WITH 100 PATIENTS AND A REVIEW OF THE LITERATURE. MARTIN KOSEL, R.E. CREIGHTON, D.J. STEWAR. Can. Anaesth. Soc. J., vol. 29, no. 6, November 1982.
100. Preoperative evaluation of the cervical spine in children with Trisomy-21: results of a questionnaire study. Litman RS, Zerngast BA, Perkins FM. Paediatric Anaesthesia 1995, 5: 355-361.
101. Atlanto-axial sublaxation after tympanomastoidectomy in a child with Trisomy-21. Litman R.S. & Perkins F.M. (1994). Otolaryngology Head and Neck Surgery 110,584-586.
102. Casey AT, O'Brien M, Kumar V, Hayward RD, Crockard HA. Don't twist my child's head off: iatrogenic cervical dislocation. BMJ 1995;311:1212-3.
103. Neurologic sequelae secondary to atlanto-axial instability in Down syndrome. Harley EH, Collins MD. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120:159-165, 1994.
104. Atlantoaxial Instability in Down Syndrome: Subject Review. Committee on Sports Medicine and Fitness. PEDIATRICS Vol. 96 No. 1 July 1995.

La scoliose dans le cadre de la trisomie 21

1. Spinal Arthrodesis for Scoliosis in Down Syndrome. Joel A. Lerman, John B. Emans, John E. Hall, Lawrence I. Karlin. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2003; 23:159–16.
2. Scoliosis in Down syndrome. Krompinger WJ, Renshaw TS. *Orthop Transplant* 1984;8:157
3. Predictive Factors for the Development of Vertebral Deformities in Down's Syndrome. INTERNATIONAL MEDICAL JOURNAL ON DOWN SYNDROME. 2007: vol. 11, number 2, pp. 25-29
4. An unusual case of congenital scoliosis in a patient with Down syndrome. Ashish S. Ranade, Irfan Ahmed, Reed A. Williams, Amer F. Samdani. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2009, 18:365–368
5. Pattern of malformation in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. *Am J Med Genet* 1997; 68:466–471
6. Scoliosis in Down's syndrome. Oussama Abousamra, Maria del Pilar Duque Orozco, Mehmet S. Er, Kenneth J. Rogers, Julieanne P. Sees,

- Freeman Miller. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2016, 00:000–00. DOI: 10.1097/BPB.00000000000003780
7. Orthopaedic disorders in Down's syndrome. F. S. Jacobsen, G. Hansson. *Current Orthopaedics* (2000) 14, 215–222
8. Down syndrome: orthopedic issues. Gokce Mik, Purushottam A. Gholve, David M. Scher, Roger F. Widmann, Daniel W. Green. *Current Opinion in Pediatrics* 2008, 20:30–36
9. Adolescent idiopathic scoliosis in Down's syndrome. Caroline Louise Cozon. *BMJ Case Rep* 2013. doi:10.1136/bcr-2013-008799
10. Down Syndrome and Scoliosis: A Review of a 50-Year Experience at One Institution. Todd A. Milbrandt, Charles E. Johnston II. *Spine* 2005;30:2051–2055

La hanche dans le cadre de la trisomie 21

1. Posterior Acetabular Wall Deficiency in Down Syndrome. Shane K. Woolf, Richard H. Gross. *J Pediatr Orthop* 2003;23:708–713.
2. Radiology of the Pelvis and Hips in Adults with Down's Syndrome. G. M. ROBERTS, N. STAREY, P. HARPER, G. NUKI. *Clinical Radiology* (1980) 31,475-478
3. DISLOCATION OF THE HIP IN TRISOMY 21. GEORGE C. BENNET, MERCER RANG, DAVID P. ROYE, H. APRIN. *Bone Joint J British Volume*, VOL. 64-B, No. 3. 1982.
4. Management of Dislocation of the Hip in Down Syndrome. Hormozan Aprin, William P. Zink, John E. Hall. *Journal of Pediatric Orthopedics* 1985, 5:428-431.
5. HIP DISEASE IN ADULTS WITH DOWN SYNDROME. M. TIMOTHY HRESKO, JOSEPH C. MCCARTHY, MICHAEL J.

- GOLDBERG. J Bone Joint Surg [Br] 1993; 75-B :604-7.
6. Total hip arthroplasty in patients with Down's syndrome. M. Kioschos, E. D. Shaw, R. K. Beals. J Bone Joint Surg [Br] 1999;81-B:436-9.
 7. Cristofaro RL, Donovan R, Cristofaro J. Orthopaedic abnormalities in an adult population with Down's syndrome. Orthop Trans 1986; 10:150
 8. Total Hip Arthroplasty in Patients with Neuromuscular Disease. M. E. CABANELA, ROCHESTER, MARTIN WEBER. THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY. VOL. 82-A, NO. 3, MARCH 2000.
 9. Femoral Anteversion Osteotomy for the Treatment of Hip Dislocation in Down Syndrome: Long-Term Evolution. José Luis Beguiristain, Andrés Barriga, Randolph Anthony Gent. J Pediatr Orthop Part B, Vol. 10, No. 2, 2001
 10. Slipped Capital Femoral Epiphysis in Patients With Down Syndrome. Patrick Bosch, Charles E. Johnston, Lori Karol. J Pediatr Orthop 2004;24:271-277.
 11. Slipped Capital Femoral Epiphysis in Down Syndrome. Frederick R. Dietz, Stephen A. Albanese, Danielle A. Katz, Matthew B. Dobbs, Peter B. Salamon, Perry L. Schoenecker, Michael D. Sussman. J Pediatr Orthop 2004;24:508-513.
 12. Difficulty in Securing Treatment for Degenerative Hip Disease in a Patient with Down Syndrome: The Gap Remains Open. Chandler E. Gill, Henry M. Taylor, K.T. Lin, Bimal B. Padaliya, William J. Newman, Anna I. Abramovitch, CaraLee R. Richardson, P. David Charles. JOURNAL OF THE NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION. VOL. 98, NO. 1, JANUARY 2006.
 13. Instability and dislocation of the hip in Down syndrome: report of two cases and proposition of a diagnostic protocol. Bettuzzi C1, Magnani M, Lampasi M, Donzelli O. Minerva Pediatr. 2008 Dec;60(6):1445-50.
 14. Instability of the Hip in Patients with Down Syndrome Improved Results with Complete Redirectional Acetabular Osteotomy. Wudbhav N. Sankar, Michael B. Millis, Young-Jo Kim. Bone Joint Surg Am. 2011;93:1924-33.
 15. Total hip arthroplasty in patients with Down's syndrome. Yona Kosashvili, Drew Taylor, David Backstein, Oleg Safir, Boaz Liberman, Dror Lakstein, Allan Gross. International Orthopaedics (SICOT) (2011) 35:661-66.
 16. Femoral Varus Derotation Osteotomy for the Treatment of Habitual Subluxation and Dislocation of the Pediatric Hip in Trisomy 21: A 10-Year Experience. Dominique M.A. Knight, Cristina Alves, John H. Wedge. J Pediatr Orthop 2011;31:638-643
 17. Semine AA, Ertel AN, Goldberg MJ, et al. Cervical spine instability in children with trisomy 21 (trisomy 21). J Bone Joint Surg. 1978; 60 A:649), autre rapport montre un taux de 10% (Livingstone B, Hirst P. Orthopedic disorders in school children with trisomy 21 with special reference to the incidence of joint laxity. Clin Orthop. 1986;207:74-76).
 18. Aprin H, Zink WP, Hall JE. Management of dislocation of the hip

- in Down syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1985;5:428–43
19. Acetabular Retroversion in Down Syndrome. Wudbhav N. Sankar, Jonathan G. Schoenecker, Matthew E. Mayfield, Young-Jo Kim, Michael B. Millis. *J Pediatr Orthop* 2012;32:277–281
 20. The Down Syndrome Patient and Total Hip Arthroplasty. Michael G. Zywiell, Michael A. Mont, Kimona Issa, Aaron J. Johnson, Alan E. Gross. September 2012, Volume 23, Issue 3, Pages 146–148.
 21. Rotational Acetabular Osteotomy for Habitual Hip Dislocation With Posterior Acetabular Wall Deficiency in Patients With Down Syndrome. Takashi Imagama, Hiroshi Tanaka, Atsunori Tokushige, Ryo Date, Toshihiro Seki, Akihito Sakka, Toshihiko Taguchi. ORTHOSuperSite.com. Search: 20120222-33.
 22. Management of Hip Instability in Trisomy 21. Simon P. Kelley, John H. Wedge. *J Pediatr Orthop* 2013;33:S33–S38.
 23. Legg-Calvé-Perthes disease in children with Down syndrome. Mehmet Ali TALMAC, Muayad KADHIM, Kenneth J. ROGERS, Laurens HOLMES Jr, Freeman MILLER. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;47(5):334-338 doi:10.3944/AOTT.2013.3128.
 24. Characteristics in treatment of the hip in patients with Down syndrome. Peterlein CD, Schiel M, Timmesfeld N, Schofer MD, Eberhardt O, Wirth T, Fernandez FF. *Z Orthop Unfall*. 2013 Dec;151(6):585-95. doi: 10.1055/s-0033-1350894.
 25. Surgical challenges and clinical outcomes of total hip replacement in patients with Down's syndrome. M. G. Zywiell, M. A. Mont, J. J. Callaghan, J. C. Clohisy, Y. Kosashvili, D. Backstein, A. E. Gross. *Bone Joint J British Volume*, 2013;95-B, Supple A:41–5.
 26. Shaw ED, Beals RK. The hip joint in Down's syndrome: a study of its structure and associated disease. *Clin Orthop Relat Res* 1992;278:101–107
 27. Multidirectional Habitual Bilateral Hip Dislocation in a Patient with Down Syndrome. John M. Kirkos, Kyriakos A. Papavasiliou, Margaritis J. Kyrkos, George A. Kapetanios. *CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH*. Number 435, pp. 263–266.
 28. Total hip arthroplasty to treat congenital musculoskeletal abnormalities in the juvenile Down Syndrome hip: review of literature with case Drew W. Taylor, Matthew P. MacDonald, Yona Kosashvili and Allan E. Gross. *J Pediatr Orthop B* 21:235–239. DOI: 10.1097/BPB.0b013e32834c316d.
 29. Successful closed reduction after adductor tenotomy in a 14-year-old boy with chronic hip dislocation in Down syndrome. Aidin Sadeghilar, Abdul Halim, Rashid and Sharaf Ibrahim. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2014, 23:244–246. DOI: 10.1097/BPB.0000000000000033.
 30. Total hip replacement in patients with Down syndrome and degenerative osteoarthritis of the hip. D. F. Amanatullah, S. R. Rachala, R. T.

- Trousdale, R. J. Sierra. *Bone Joint J Br* 2014;96-B:1455–8.
31. Hip Instability in Down Syndrome: A Focus on Acetabular Retroversion. Oussama Abousamra, Ilhan A. Bayhan, Kenneth J. Rogers, Freeman Miller. *J Pediatr Orthop* 2016;36:499–504.
 32. Caird MS, Wills BP, Dormans JP. Down syndrome in children: the role of the orthopaedic surgeon. *J Am Acad Orthop Surg* 2006; 14:610–619).
 33. Nottingham Guidelines for the Management of Children with Down Syndrome. Liz Marder, October 2013. <http://www.dsmig.org.uk/wp-content/uploads/2016/06/Nottingham-Down-syndrome-guidelines-1.pdf>.
 34. Orthopaedic disorders in Down's syndrome. F. S. Jacobsen, G. Hansson. *Current Orthopaedics* (2000) 14, 215–222.
 35. Een update van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen met Downsyndroom. December 2011. Werkgroep Downsyndroom Sectie EAA van de NVK aangevuld met leden van de NVAVG en AJN. R. Borstlap, H.B.M. van Gameren-Oosterom, . C. Lincke, M.E. Weijerman, H. van Wieringen, J.P. van Wouwe. TNO, Leiden Met medewerking van: Stichting Down syndroom, Meppel MEE Midden Holland, Gouda.
 36. Health Care Guidelines for Individuals with Down Syndrome. William I. Cohen. Reprinted from *Down Syndrome Quarterly*, Volume 4, Number 3, September, 1999.
 37. Linee Guida Multidisciplinari per l'Assistenza Integrata alle Persone con Sindrome di Down e alle loro Famiglie. Ultimo aggiornamento: 11 Maggio 2007.
 38. Down syndrome: orthopedic issues. Gokce Mik, Purushottam A. Gholve, David M. Scher, Roger F. Widmann, Daniel W. Green. *Current Opinion in Pediatrics* 2008, 20:30–36.

Les anomalies du genou dans la trisomie 21

1. Ultrasonographic study of the femoro-patellar joint and its attachments in infants from birth to 24 months of age. Part II: children with Down syndrome. Roberto Ryuiti Mizobuchi, José Antonio Galbiatti, Francisco Quirici Neto, Carlo Milani, Edison Noboru Fujiki, Heverton Cesar de Oliveira, Ricardo Dizioli Navarro and Henri Bensahel. *J Pediatr Orthop B*, 2007, 16:266–268.
2. Knee Deformities in Children With Down Syndrome: A Focus on Knee Malalignment. Maria del Pilar Duque Orozco, Oussama Abousamra, Brian Po-Jung Chen, PT, Kenneth J. Rogers, Julieanne P. Sees, and Freeman Miller. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2016;00:000–00. doi: 10.1097/BPO.0000000000000814.
3. Trochlear dysplasia and patellar instability in patients with Down syndrome. Tiago Amaral Rebouças Moreira, Marco Kawamura Demange , Riccardo Gomes Gobbi, Zan Mustacchi, José Ricardo Pécora, Luis Eduardo Passarelli Tírico, Gilberto Luis

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

- Camanho. rev bras ortop. 2015;50(2):159–163.
4. Surgical treatment of patellar dislocation in children with Down syndrome: a 3- to 11-year follow-up study. Camilla Bettuzzi, Manuele Lampas, Marina Magnani, Onofrio Donzelli. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* (2009) 17:334–340.
 5. Inestabilidad patelofemoral en niños con Síndrome de Down., J.M. LAMO DE ESPINOSA, M. IGLESIAS, A. VALENTÍ AZCÁRATE, J.R. VALENTÍ NÍN. *Revista Española de Cirugía Osteoarticular*. Nº 266 Vol. 51. ABRIL-JUNIO 2016.
 6. Down's syndrome. Nancy J Roizen, David Patterson. *Lancet* 2003; 361: 1281–89
 7. Linee Guida Multidisciplinari per l'Assistenza Integrata alle Persone con Sindrome di Down e alle loro Famiglie. Ultimo aggiornamento: 11 Maggio 2007.
 8. Instability of the patellofemoral joint in Down syndrome Dugdale TW, Renshaw TS. *J Bone Joint Surg Am*. 1986 Mar;68(3):405-13.
 9. Down syndrome: orthopedic issues. Gokce Mik, Purushottam A. Gholve, David M. Scher, Roger F. Widmann, Daniel W. Green. *Current Opinion in Pediatrics* 2008, 20:30–36.
 10. Een update van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen met Downsyndroom. December 2011. Werkgroep Downsyndroom Sectie EAA van de NVK aangevuld met leden van de NVAVG en AJN. R. Borstlap, H.B.M. van Gameren-Oosterom, . C. Lincke, M.E. Weijerman, H. van Wieringen, J.P. van Wouwe. TNO, Leiden Met medewerking van: Stichting Downsyndroom, Meppel MEE Midden Holland, Gouda.
 11. Orthopaedic disorders in Down's syndrome. F. S. Jacobsen, G. Hansson. *Current Orthopaedics* (2000) 14, 215–222.

Les anomalies du pied dans le cadre de la trisomie 21

1. PODIATRIC DISORDERS AMONG CHILDREN WITH DOWN SYNDROME AND LEARNING DISABILITY. V. P. Prasher, Lillian Robinson, V. H. R. Krishnan, Man Cheung Chung. *Dev Med Child Neurol*. 1995 Feb;37(2):131-4.
2. Effects of supramalleolar orthoses on postural stability in children with Down syndrome. Kathy Martin. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2004, 46: 406–411.
3. Early detection of podiatric anomalies in children with Down syndrome. DANIELA CONCOLINO, ANTONIETTA PASQUZZI, GIUSEPPE CAPALBO, SAVERIO SINOPOLI, PIETRO STRISCIUGLI. *Acta Pædiatrica*, 2006; 95: 17-20.
4. Development of healthy children's feet—Nine-year results of a longitudinal investigation of plantar loading patterns. Kerstin Bosch,

- Joachim Gerß, Dieter Rosenbaum. *Gait & Posture* 32 (2010) 564–571.
5. Non-surgical interventions for paediatric pes planus (Review). Rome K, Ashford RL, Evans A. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD006311. DOI: 10.1002/14651858.CD006311.pub2.
 6. Hawke F, Burns J, Radford JA, du Toit V. Custom-made foot orthoses for the treatment of foot pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. [Art. No.: CD006801. DOI: 10.1002/14651858.CD006801.pub2.
 7. Understanding the nature and mechanism of foot pain. Hawke F, Burns J. *The Journal of Foot and Ankle Research* 2009;14:21.
 8. Static and dynamic foot characteristics in children aged 1–13 years: A cross-sectional study. Steffen Müller, Anja Carlsohn, Juliane Müller, Heiner Baur, Frank Mayer. *Gait & Posture* 35 (2012) 389–394.
 9. Foot–ground interaction during upright standing in children with Down syndrome. Massimiliano Pau, Manuela Galli, Marcello Crivellini, Giorgio Albertini. *Research in Developmental Disabilities*. Volume 33, Issue 6, November–December 2012, Pages 1881–1887.
 10. Podiatric profile of the Down’s syndrome individuals. Mahan, K. T., Diamond, E., & Brown, D. *Journal of the American Podiatry Association* 1983, 73(4), 173–179.
 11. Effects of obesity on plantar pressure distribution in children. Filippin, N. T., Barbosa, V. L. P., Sacco, I. C. N., & Lobo, D. C. P. H. *Revista Brasileira de Fisioterapia* 2007, 11(6), 495–501.
 12. The Efficacy of Nonsurgical Interventions for Pediatric Flexible Flat Foot: A Critical Review. Angela Jane MacKenzie, Keith Rome, Angela Margaret Evans. *J Pediatr Orthop* 2012;32:830–834.
 13. A Cochrane review of the evidence for non-surgical interventions for flexible pediatric flat feet. Evans AM, Rome K. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011 Mar;47(1):69-89.
 14. Capasso G. Dynamic varus heel cup: a new orthosis for treating pes planovalgus. *Ital.J.Orthop.Traumatol*. 1993;19:113–123.
 15. Rehabilitative treatment in flexible flatfoot: a perspective cohort study. Ilaria Riccio, Francesca Gimigliano, Raffaele Gimigliano, Giovanni Porpora, Giovanni Iolascon. *Musculoskelet Surg* (2009) 93:101–107.
 16. The effect of foot orthoses on standing foot posture and gait of young children with Down Syndrome. Selby-Silverstein L, Hillstrom HJ, Palisano RJ. *NeuroRehabilitation*. 2001;16:193.
 17. The effect of the degree of disability on nutritional status and flat feet in adolescents with Down syndrome. Agnieszka Jankowicz-Szymanska, Edyta Mikolajczyk, Wiesław Wojtanowski. *Research in Developmental Disabilities* 34 (2013) 3686–3690.
 18. Relationship between obesity and plantar pressure distribution in youths with Down syndrome. Pau M, Galli M, Crivellini M, Albertini G. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013 Oct;92(10):889-97.

- doi:
10.1097/PHM.0b013e3182922ff1.
19. The effects of low arched feet on foot rotation during gait in children with Down syndrome. M. Galli, V. Cimolin, C. Rigoldi, M. Pau, P. Costici, G. Albertini. *Journal of Intellectual Disability Research*. volume 58 part 8 pp 758–764, august 2014.
 20. Relationship between flat foot condition and gait pattern alterations in children with Down syndrome. Galli M, Cimolin V, Pau M, Costici P, Albertini G. *J Intellect Disabil Res*. 2014 Mar;58(3):269-76. doi: 10.1111/jir.12007.
 21. Effect of therapeutic insoles on the medial longitudinal arch in patients with flatfoot deformity: a three-dimensional loading computed tomography study. Masamitsu Kido, Kazuya Ikoma, Yusuke Hara, Kan Imai, Masahiro Maki, Takumi Ikeda, Hiroyoshi Fujiwara, Daisaku Tokunaga, Nozomu Inouea, and Toshikazu Kubo. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2014 December ; 29(10): 1095–1098. doi:10.1016/j.clinbiomech.2014.10.00
 22. Load response of the tarsal bones in patients with flatfoot deformity: in vivo 3D study. Kido M, Ikoma K, Imai K, Maki M, Takatori R, Tokunaga D, Inoue N, Kubo T. *Foot Ankle Int*. 2011; 32:1017– 1022. (PubMed: 22338949).
 23. Load response of the medial longitudinal arch in patients with flatfoot deformity: in vivo 3D study. Kido M, Ikoma K, Imai K, Tokunaga D, Inoue N, Kubo T. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 2013; 28:568–573.
 24. Adult flatfoot. E. Toullec. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 101 (2015) S11–S17.
 25. The association of foot structure and footwear fit with disability in children and adolescents with Down syndrome. Polly QX Lim, Nora Shields, Nikolaos Nikolopoulos, Joanna T Barrett, Angela M Evans, Nicholas F Taylor, Shannon E Munteanu. *Journal of Foot and Ankle Research* (2015) 8:4. DOI 10.1186/s13047-015-0062-0.
 26. Do corrective shoes improve the development of the medial longitudinal arch in children with flexible flat feet? *Journal of Orthopaedic Science*, May 2016. doi:10.1016/j.jos.2016.04.014.
 27. Influence of Obesity on Foot Loading Characteristics in Gait for Children Aged 1 to 12 Years. Steffen Mueller, Anja Carlsohn, Juliane Mueller, Heiner Baur, Frank Maye. *PLoS ONE*11(2): e0149924. doi:10.1371/journal.pone.0149924.
 28. Effects of obesity on dynamic plantar pressure distribution in Chinese prepubescent children during walking. Yan SH,Z hangK,Tan GQ,Yang J,Liu ZC. *Gait Posture*2013; 37:37–42.doi:10.1016/j.gaitpost.2012.05.018 PMID:22858245).
 29. Does obesity influence foot structure in prepubescent children? Riddiford-Harland DL, Steele JR, Storlien LH. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:541–4.PMID:10849573.
 30. Concolino D, Pasquzzi A, Capalbo G, Sinopoli S, Strisciuglio P. Early detection of podiatric anomalies in

- children with Down syndrome. *Acta Paediatr* 2006;95:17–20.
31. Bouwman, V., A. Knepper, et al. "Carpal tunnel syndrome in a child with Down syndrome." *Pediatr Neurol* 51(6): e17.
32. Christensen, J. E., P. J. Peter, et al. (1998). "Prevalence of carpal tunnel syndrome among individuals with Down syndrome." *Am J Ment Retard* 102(6): 547-51.

Dermatologie

Références principales

- Schepis C, Barone C, Siragusa M, Pettinato R, Romano C. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology*. 2002;205(3):234-8. PubMed PMID: 12399669.
- Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clin Genet*. 1996 Nov;50(5):317-20.
- Sureshababu R, Kumari R, Ranugha S, Sathyamoorthy R, Udayashankar C, Oudeacoumar P. Phenotypic and dermatological manifestations in Down Syndrome. *Dermatol Online J*. 2011 Feb 15;17(2):3.
- Carter DM, Jegasothy BV. Alopecia areata and Down syndrome. *Arch Dermatol*. 1976 Oct; 112(10):1397-9. Madan V, Williams J, Lear JT. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2006 Sep;31(5):623-9.

Autres références

- Du Vivier A, Munro DD. Alopecia areata, autoimmunity, and Down's syndrome. *Br Med J*. 1975 Jan 25;1(5951):191-2.
- WUNDERLICH C, BRAUN-FALCO O. [MONGOLISM AND ALOPECIA AREATA]. *Med Welt*. 1965 Mar 6;10:477-81. German.
- BUTTERWORTH T, STREAN LP, BEERMAN H, WOOD MG. SYRINGOMA AND MONGOLISM. *Arch Dermatol*. 1964 Nov;90:482-7.
- Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Ragusa RM, Massi G, Fabrizi G. Palpebral syringomas and Down's syndrome. *Dermatology*. 1994;189(3):248-50.
- O'Donnell B, Kelly P, Dervan P, Powell FC. Generalized elastosis perforans serpiginosa in Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 1992 Jan;17(1):31-3.
- Togawa Y, Nohira G, Shinkai H, Utani A. Collagenoma in Down syndrome. *Br J Dermatol*. 2003 Mar;148(3):596-7.
- Velthuis PJ, Nijenhuis M. Treatment of onychomycosis with terbinafine in

- patients with Down's syndrome. *Br J Dermatol.* 1995 Jul;133(1):144-6.
12. Scherbenske JM, Benson PM, Rotchford JP, James WD. Cutaneous and ocular manifestations of Down syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1990 May;22(5 Pt 2):933-8.
 13. Schepis C, Siragusa M. Secondary anetoderma in people with Down's syndrome. *Acta Derm Venereol.* 1999 May;79(3):245.
 14. Kavanagh GM, Leeming JP, Marshman GM, Reynolds NJ, Burton JL. Folliculitis in Down's syndrome. *Br J Dermatol.* 1993 Dec;129(6):696-9.
 15. Daneshpazhooh M, Nazemi TM, Bigdeloo L, Yoosefi M. Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2007 May-Jun;24(3):317-20.
 16. Denny, G. and M. J. Anadkat (2016) "Hidradenitis suppurativa (HS) and Down syndrome (DS): Increased prevalence and a younger age of hidradenitis symptom onset." *J Am Acad Dermatol* 75(3): 632-634.
 17. Garg, A., A. Strunk, et al. (2018) "Prevalence of hidradenitis suppurativa among patients with Down syndrome: a population-based cross-sectional analysis." *Br J Dermatol* 178(3): 697-703.
 18. Giovanardi, G., A. Chiricozzi, et al. (2018) "Hidradenitis Suppurativa Associated with Down Syndrome Is Characterized by Early Age at Diagnosis." *Dermatology* 234(1-2): 66-70.
 19. Hamadah, I., M. Haider, et al. (2017) "Hidradenitis Suppurativa in Down Syndrome: A Case Series." *Pediatr Dermatol* 34(4): 461-464.
 20. Sehgal, V. N., N. Sehgal, et al. (2017) "Hidradenitis Suppurativa and Concomitant Down Syndrome: Literature Review of Other Associated Mucocutaneous Manifestations in Adults." *Skinmed* 15(4): 253-258.

Cancérologie

TUMEURS SOLIDES

1. Aguilar-Ponce JL, Vidal-Millán S, Molina-Calzada C, Chilaca-Rosas F, Martínez-Cedillo J, Cruz-López JC. Treatment experiences of testicular cancer in Hispanic patients with Down's syndrome at the National Cancer Institute of Mexico. *Clin Transl Oncol.* 2008;10(11):768-71
2. Al Inizi S, Chaudry W, Aghrab FA, Dalal N, Gilmour K. Advanced cervical cancer in an institutionalized postmenopausal woman with Down's syndrome. *The internet Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2009;1(11)
3. Bora S, Jain M, Arya A, Jah DK. Brain tumor in a case of Down's syndrome. Anaesthesia perspectives. *J Anesth Clin Res.* 2016;7(6):1-3
4. Botto LD, Flood T, Little J, Fluchel MN, Krikov S, Feldkamp ML, Wu Y, Goedken R, Puzhankara S, Romitti PA. Cancer risk in children and adolescents with birth defects: a

- population-based cohort study. *PLoS One*. 2013;8(7):e69077
5. Bratman SV, Horst KC, Carlson RW, Kapp DS. Solid malignancies in individuals with Down syndrome: a case presentation and literature review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(11):1537-45
 6. Brichard B, Vermylen C, De Potter P, Casteels I. Down syndrome: possible predisposition to retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(1):73-4
 7. Chicoine B, Roth M, Chicoine L, Sulo S. Breast cancer screening for women with Down syndrome: lessons learned. *Intellect Dev Disabil*. 2015;53(2):91-9
 8. Ehara H, Ohno K, Ito H. Benign and malignant tumors in Down syndrome: analysis of the 1514 autopsied cases in Japan. *Pediatr Int*. 2011;53(1):72-7
 9. Forster-Gibson C, Berg J. Health watch table – Down syndrome <http://vkc.mc.vanderbilt.edu/etoolkit/physical-health/health-watch-tables-2/down-syndrome/>
 10. Goede J, Weijerman ME, Broers CJ, de Winter JP, van der Voort-Doedens LM, Hack WW. Testicular volume and testicular microlithiasis in boys with Down syndrome. *J Urol*. 2012 Mar;187(3):1012-7
 11. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child*. 2004;89(11):1014-7
 12. Hafeez S, Sharma RA, Huddart RA, Dearnaley DP, Horwich A. Challenges in treating patients with Down's syndrome and testicular cancer with chemotherapy and radiotherapy: The Royal Marsden experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19(2):135-42
 13. Hafeez S, Singhera M, Huddart R. Exploration of the treatment challenges in men with intellectual difficulties and testicular cancer as seen in Down syndrome: single centre experience. *BMC Med*. 2015;13:152
 14. Hardie C, Puri R. Renal and Urinary tract abnormalities. In *Clinics in Developmental Medicine, Down syndrome current perspectives*. Newton R, Puri S, Marder L Eds. Max Keith, Press London 2015, pp181-6
 15. Hasle H, Friedman JM, Olsen JH, Rasmussen SA. Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome. *Genet Med*. 2016 Mar 31. doi: 10.1038/gim.2016.23.
 16. Henderson A, Lynch SA, Wilkinson S, Hunter M. Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in the community. *Br J Gen Pract*. 2007 Jan;57(534):50-5
 17. Hermon C, Alberman E, Beral V, Swerdlow AJ. Mortality and cancer incidence in persons with Down's syndrome, their parents and siblings. *Ann Hum Genet* 2001;65:167-76.
 18. Hill DA, Gridley G, Chattingius S et al. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 2003; 163: 705-11.
 19. Hunter AGW. Down syndrome. In: *Management of genetic syndromes*. D Cassidy SB, Allanson JE Eds. Wiley-Blackwell, Hoboken 2010, pp309-35
 20. Jaffe JS, Timell AM, Eisenberg MS, Chambers JT. Low prevalence of

- abnormal cervical cytology in an institutionalized population with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2002;46:569-74
21. Kastner T, Nathanson R, Friedman DL. Mortality among individuals with intellectual disability living in the community. *Am J Ment Retard* 1993;98:285-92
 22. Marder L. Medical surveillance and guidelines. In: *Clinics in Developmental Medicine, Down syndrome current perspectives.* Newton R, Puri S, Marder L Eds. Max Keith Press, London 2015, pp281-3
 23. Nižetić D, Groet J. Tumorigenesis in Down's syndrome: big lessons from a small chromosome. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(10):721-32
 24. Oster J, Mikkelsen M, Nielsen A. - Mortality and life-table in Down's syndrome. *Acta Paediatr. Scand*, 1975, 64, 322-326
 25. Patja K, Pukkala E, Sund R, Iivanainen M, Kaski M. Cancer incidence of persons with Down syndrome in Finland: a population-based study. *Int J Cancer.* 2006;118:1769-1772
 26. Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. Evaluation of the impact of abdominal obesity on glucose and lipid metabolism disorders in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2014;35(11):2942-9
 27. Ross WT, Olsen M. Care of the adult patient with Down syndrome. *South Med J.* 2014;107(11):715-21
 28. Rouëssé J. Le cancer chez les déficients intellectuels: épidémiologie et prise en charge. Séance du 22 mars 2016 <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/03/16.3.22-ROUESSE-info-site.pdf>
 29. Satgé D, Sommelet D, Geneix A, Nishi M, Malet P, Vekemans MJ. A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998a;78:207-216
 30. Satgé D, Sasco AJ, Carlsen NLT, Stiller CA, Rubie H, Hero B, De Bernardi B, De Kraker J, Coze C, Kogner P, Langmark F, Hakvoort-Cammel FGJ, Beck D, Von Der Weid N, Parkes S, Hartmann O, Lippens RJJ, Kamps WA, Sommelet D. A lack of neuroblastoma in Down syndrome: a study from 11 European countries. *Cancer Res* 1998b;58:448-452
 31. Satgé D, Sasco AJ, Pujol H, Rethore M.-O. Les tumeurs mammaires chez les femmes trisomiques 21. *Bull Acad Natl Med* 2001;185:1239-54
 32. Satgé D, Sasco AJ. Breast screening guidelines should be adapted in Down's syndrome. *BMJ.* 2002;324(7346):1155
 33. Satgé D, Sasco AJ, Chompret A, Orbach D, Mechinaud F, Lacour B, Roullet B, Martelli H, Bergeron C, Bertrand Y., Lacombe D, Perel Y, Monteil P, Nelken B, Bertozzi AI, Munzer M, Kanold J, Bernard F, Vekemans MJ, Sommelet D. A 22-year French experience with solid tumors in children with Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:517-529
 34. Satgé D, Sasco AJ, Vekemans MJ, Portal ML, Fléjou JF. Aspects of digestive tract tumors in Down syndrome: a literature review. *Dig Dis Sci.* 2006;51(11):2053-61

35. Satgé D, Sasco AJ, Azema B, Culine S. Cancers in persons with intellectual deficiency: current data. In: Charleton MV, Ed. Mental retardation research focus. Nova Sciences Publisher New York 2007 pp 47-84
36. Satgé D, Vekemans M. Down syndrome patients are less likely to develop some (but not all) malignant solid tumours. *Clinical Genetics* 2011;79:289-90
37. Satgé D, Stiller CA, Rutkowski S, von Bueren AO, Lacour B, Sommelet D, Nishi M, Massimino M, Garré ML, Moreno F, Hasle H, Jakab Z, Greenberg M, von der Weid N, Kuehni C, Zurriaga O, Vicente ML, Peris-Bonet R, Benesch M, Vekemans M, Sullivan SG, Rickert C. A very rare cancer in Down syndrome: medulloblastoma. Epidemiological data from 13 countries. *J Neuro Oncol* 2013;112:107-14
38. Scholl T, Stein Z, Hansen H. Leukemia and other cancers, anomalies and infections as causes of death in Down's syndrome in the United States during 1976. *Dev Med Child Neurol*. 1982;24(6):817-29
39. Smith DS. Health care management of adults with Down syndrome. *Am Fam Physician*. 2001;64(6):1031-8
40. Sugimoto K, Ideguchi M, Sadahiro H, Yoshikawa K, Goto H, Nomura S, Fujii M, Suzuki M. Yolk sac tumor of the bilateral basal ganglia in a patient with Down syndrome. *Brain Tumor Pathol*. 2013;30(4):247-52
41. Sullivan SG, Hussain R, Glasson EJ, Bittles AH. The profile and incidence of cancer in Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51(Pt 3):228-31
42. Swaine JG, Dababnah S, Parish SL, Luken K. Family caregivers' perspectives on barriers and facilitators of cervical and breast cancer screening for women with intellectual disability. *Intellect Dev Disabil*. 2013;51(1):62-73
43. Toler F. Females with Down syndrome: lost opportunities in primary care. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015;27(7):356-62
44. Trétarre B, Bourgarel S, Stoeber-Delbarre A, Jacot W, Bessaoud F, Satge D. Breast cancer and screening in persons with an intellectual disability living in institutions in France. *J Intellect Disabil Res*. 2016 Sep 13. doi: 10.1111/jir.12336.
45. Wilkinson JE, Culpepper L, Cerreto M. Screening tests for adults with intellectual disabilities. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(4):399-407
46. Williams BK Jr, Cebulla CM, Scheffler AC, Fernandes CE, Gologorsky D, Murray TG. Required reduction in dose of chemotherapy for retinoblastoma due to down syndrome-associated chemosensitivity. *Retin Cases Brief Rep*. 2010;4(1):59-61
47. Wilson B, Jones KB, Weedon D, Bilder D. Care of Adults With Intellectual and Developmental Disabilities: Down Syndrome. *FP Essent*. 2015 Dec;439:20-5
48. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to

1997: a population-based study.

Lancet. 2002;359(9311):1019-25

LEUCEMIES / COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

1. Roberts I, Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. Br J Haematol 2014;167,587-599
2. Hassler A, Bochennek K, Gilfert J, Perner C, Schöning S, Creutzig U, Reinhardt D, Lehrnbecher T. Infectious Complications in Children With Acute Myeloid Leukemia and Down Syndrome: Analysis of the Prospective Multicenter Trial AML-BFM 2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jun;63(6):1070-4.
3. Lee P, Bhansali R, Izraeli S, Hijiya N, Crispino JD. The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia*. 2016 Sep;30(9):1816-23.
4. Ceppi F, Stephens D, den Hollander BS, Krueger J, Whitlock J, Sung L, Hitzler J. Clinical presentation and risk factors of serious infections in children with Down syndrome treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Nov;63(11):1949-53
5. Salazar EG, Li Y, Fisher BT, Rheingold SR, Fitzgerald J, Seif AE, Huang YS, Bagatell R, Aplenc R. Supportive care utilization and treatment toxicity in children with Down syndrome and acute lymphoid leukaemia at free-standing paediatric hospitals in the United States. *Br J Haematol*. 2016 Aug;174(4):591-9.
6. Derouet A, Petit A, Baruchel A, Clavel J, Brethon B, Bertrand Y, Lutz P, Nacka F, Ducassou S. Impact of therapy in a cohort of unselected children with Down Syndrome-associated Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Br J Haematol*. 2016 Sep;174(6):983-5. doi: 10.1111/bjh.13817.
7. International multicenter study Down Syndrome Myeloid Leukemia 2006 for the treatment of myeloid leukemias in children with Down syndrome (International cooperative childhood AML study group)

Hématologie / immunologie

1. Kupferman, J. C., Druschel, C. M. & Kupchik, G. S. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics* 124, e615-621 (2009).
2. Niamien-Attai, C., Bacchetta, J., Ranchin, B., Sanlaville, D. & Cochat, P. [Renal abnormalities in Down syndrome: A review]. *Arch. Pediatr*.

- Organe Off. Soc. Francaise Pediatr. 24, 1013–1018 (2017).
3. Ram, G. & Chinen, J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 164, 9 (2011).
 4. Loh, R. K., Harth, S. C., Thong, Y. H. & Ferrante, A. Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 9, 547–551 (1990).
 5. Bruijn, M., van der Aa, L. B., van Rijn, R. R., Bos, A. P. & van Woensel, J. B. M. High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome. *Intensive Care Med.* 33, 2179–2182 (2007).
 6. Bjorksten, B., O. Back, et al. (1980). "Zinc and immune function in Down's syndrome." *Acta Paediatr Scand* 69(2): 183-7.
 7. Stabile, A., M. A. Pesaresi, et al. (1991). "Immunodeficiency and plasma zinc levels in children with Down's syndrome: a long-term follow-up of oral zinc supplementation." *Clin Immunol Immunopathol* 58(2): 207-16.
 8. Licastro, F., M. Chiricolo, et al. (1994). "Oral zinc supplementation in Down's syndrome subjects decreased infections and normalized some humoral and cellular immune parameters." *J Intellect Disabil Res* 38 (Pt 2): 149-62.
 9. Cocchi, G., M. Mastrocola, et al. (2007). "Immunological patterns in young children with Down syndrome: is there a temporal trend?" *Acta Paediatr* 96(10): 1479-82.
 10. Kusters, M. a. A., Versteegen, R. H. J., Gemen, E. F. A. & de Vries, E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin. Exp. Immunol.* 156, 189–193 (2009).
 11. Guaraldi, F. et al. Endocrine Autoimmunity in Down's Syndrome. 48, 133–146 (2017).
 12. Goldacre, M., Wotton, C., Seagroatt, V. & Yeates, D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch. Dis. Child.* 89, 1014 (2004).

Urologie / Néphrologie

1. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet.* 2015 Dec;58(12):674-80.
2. Boechat, M. C., K. S. Silva, et al. (2007). "Cholelithiasis and biliary sludge in Downs syndrome patients." *Sao Paulo Med J* 125(6): 329-32..
3. Ricci, F., S. Stagi, et al. (2018) "Neonatal cholelithiasis in Down syndrome: Is hypothyroidism involved? A case-report." *J Neonatal Perinatal Med*

4. Zárate N, Mearin F, Hidalgo A, Malagelada JR. Prospective evaluation of esophageal motor dysfunction in Down's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jun;96(6):1718-24.
5. Friedmacher F, Puri P. Hirschsprung's disease associated with Down syndrome: a meta-analysis of incidence, functional outcomes and mortality. *Pediatr Surg Int*. 2013 Sep;29(9):937-46.
6. Radmayr C, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Stein R, Undre S, Tekgul S. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol*. 2016 Sep 15. pii: S1477-5131(16)30244-3.
7. Cebeci AN, Aslanger A, Ozdemir M. Should patients with Down syndrome be screened for testicular microlithiasis? *Eur J Pediatr Surg*. 2015 Apr;25(2):177-80.
8. Goede J, Weijerman ME, Broers CJ, de Winter JP, van der Voort-Doedens LM, Hack WW. Testicular volume and testicular microlithiasis in boys with Down syndrome. *J Urol*. 2012 Mar;187(3):1012-7.
9. Vachon L, Fareau GE, Wilson MG, Chan LS. Testicular microlithiasis in patients with Down syndrome. *J Pediatr*. 2006 Aug;149(2):233-6.
10. Van Cleve SN, Cohen WI. Part I: clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years. *J Pediatr Health Care*. 2006 Jan-Feb;20(1):47-54.
11. Van Cleve SN, Cannon S, Cohen WI. Part II: Clinical Practice Guidelines for adolescents and young adults with Down Syndrome: 12 to 21 Years. *J Pediatr Health Care*. 2006 May-Jun;20(3):198-205.
12. Richenberg J, Belfield J, Ramchandani P, Rocher L, Freeman S, Tsili AC, Cuthbert F, Studniarek M, Bertolotto M, Turgut AT, Dogra V, Derchi LE. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol*. 2015 Feb;25(2):323-30.
13. Kitamura A, Kondoh T, Noguchi M, Hatada T, Tohbu S, Mori K, Matsuo M, Kunitsugu I, Kanetake H, Moriuchi H. Assessment of lower urinary tract function in children with Down syndrome. *Pediatr Int*. 2014 Dec;56(6):902-8.
14. de Carvalho M, de Bessa J, de Rezende Duarte AM, Vieira AA, Araujo FC(3), de Sá Camargo ML, Tibiriça SH, de Figueiredo AA, de Bastos Netto JM. Prevalence of lower urinary tract symptoms in individuals with Down syndrome. *J Pediatr Urol*. 2014 Oct;10(5):844-9.
15. Orzechowski KM, Berghella V. Isolated fetal pyelectasis and the risk of Down syndrome: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Dec;42(6):615-21.
16. Haute Autorité de santé. [Evaluation of Down syndrome screening strategies: the French Haute Autorité de santé guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007 Oct;35(10):1071-8.

Activités physiques et sportives

1. Baumer N, Davidson EJ. Supporting a happy, healthy adolescence for young people with Down syndrome and other intellectual disabilities: recommendations for clinicians. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:428-34.
2. Heslop P, Blair PS, Fleming P, Hoghton M, Marriott A, Russ L. The Confidential Inquiry into premature deaths of people with intellectual disabilities in the UK: a population-based study. *Lancet* 2014;383:889-95.
3. Tyrer F, McGrother C. Cause-specific mortality and death certificate reporting in adults with moderate to profound intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2009;53:898-904.
4. Heslop P, Blair PS, Fleming P, Hoghton M, Marriott A, Russ L. The Confidential Inquiry into premature deaths of people with intellectual disabilities in the UK: a population-based study. *Lancet* 2014;383:889-95.
5. Lotan M. Quality physical intervention activity for persons with Down syndrome. *ScientificWorldJournal* 2007;7:7-19.
6. Rimmer JA, Rowland JL. Physical activity for youth with disabilities: a critical need in an underserved population. *Dev Neurorehabil* 2008;11:141-8.
7. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380:219-29.
8. Vogt T, Schneider S, Abeln V, Anneken V, Struder HK. Exercise, mood and cognitive performance in intellectual disability - a neurophysiological approach. *Behav Brain Res* 2012;226:473-80.
9. Andriolo RB, El Dib RP, Ramos L, Atallah AN, da Silva EM. Aerobic exercise training programmes for improving physical and psychosocial health in adults with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005176.
10. Andriolo RB, El Dib RP, Ramos LR. Aerobic exercise training programmes for improving physical and psychosocial health in adults with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005176.
11. Dodd KJ, Shields N. A systematic review of the outcomes of cardiovascular exercise programs for people with Down syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:2051-8.
12. Li C, Chen S, Meng How Y, Zhang AL. Benefits of physical exercise intervention on fitness of individuals with Down syndrome: a systematic review of randomized-controlled trials. *Int J Rehabil Res* 2013;36:187-95.
13. Ferry B, Gavris M, Tifrea C, et al. The bone tissue of children and adolescents with Down syndrome is sensitive to mechanical stress in certain skeletal locations: a 1-year physical training program study. *Res Dev Disabil* 2014;35:2077-84.

14. Gonzalez-Aguero A, Vicente-Rodriguez G, Gomez-Cabello A, Ara I, Moreno LA, Casajus JA. A 21-week bone deposition promoting exercise programme increases bone mass in young people with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:552-6.
15. Ordonez FJ, Fornieles-Gonzalez G, Camacho A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise, via reduced leptin levels, in obese women with Down syndrome. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2013;23:239-44.
16. Rosety-Rodriguez M, Camacho A, Rosety I, et al. Resistance circuit training reduced inflammatory cytokines in a cohort of male adults with Down syndrome. *Med Sci Monit* 2013;19:949-53.
17. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
18. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *Bmj* 2008;337:a439.
19. Fernhall B, Pitetti KH, Rimmer JH, et al. Cardiorespiratory capacity of individuals with mental retardation including Down syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:366-71.
20. Pitetti KH, Climstein M, Campbell KD, Barrett PJ, Jackson JA. The cardiovascular capacities of adults with Down syndrome: a comparative study. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:13-9.
21. Pitetti KH, Climstein M, Mays MJ, Barrett PJ. Isokinetic arm and leg strength of adults with Down syndrome: a comparative study. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:847-50.
22. Terblanche E, Boer PH. The functional fitness capacity of adults with Down syndrome in South Africa. *J Intellect Disabil Res* 2013;57:826-36.
23. Cowley PM, Ploutz-Snyder LL, Baynard T, et al. Physical fitness predicts functional tasks in individuals with Down syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:388-93.
24. Bricout VA, Guinot M, Faure P, et al. Are hormonal responses to exercise in young men with Down's syndrome related to reduced endurance performance? *J Neuroendocrinol* 2008;20:558-65.
25. Fernhall B, Mendonca GV, Baynard T. Reduced work capacity in individuals with Down syndrome: a consequence of autonomic dysfunction? *Exerc Sport Sci Rev* 2013;41:138-47.
26. Leti T, Guinot M, Favre-Juvin A, Bricout VA. Difference of catecholamine responses to exercise in men with trisomy 21, with or without chronotropic incompetence. *Physiol Behav* 2015;142:97-103.
27. Phillips AC, Sleight A, McAllister CJ, et al. Defective mitochondrial function in vivo in skeletal muscle in adults with Down's syndrome: a 31P-MRS study. *PLoS One* 2013;8:e84031.
28. Hartman E, Smith J, Westendorp M, Visscher C. Development of physical fitness in children with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res* 2015;59:439-49.
29. Esposito PE, MacDonald M, Hornyak JE, Ulrich DA. Physical activity patterns of youth with Down

- syndrome. *Intellect Dev Disabil* 2012;50:109-19.
30. Izquierdo-Gomez R, Martinez-Gomez D, Acha A, Veiga OL, Villagra A, Diaz-Cueto M. Objective assessment of sedentary time and physical activity throughout the week in adolescents with Down syndrome. *The UP&DOWN study. Res Dev Disabil* 2014;35:482-9.
31. Whitt-Glover MC, O'Neill KL, Stettler N. Physical activity patterns in children with and without Down syndrome. *Pediatr Rehabil* 2006;9:158-64.
32. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation* 2016;133:e694-711.
33. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-740.
34. American College of Sports Medicine. ACSM guidelines for exercise testing and prescription. 7th ed. Baltimore: Lippincott, 2006.
35. Cremers MJ, Bol E, de Roos F, van Gijn J. Risk of sports activities in children with Down's syndrome and atlantoaxial instability. *Lancet* 1993;342:511-4.
36. Ramirez M, Yang J, Bourque L, et al. Sports injuries to high school athletes with disabilities. *Pediatrics* 2009;123:690-6.
37. Bricout V. Adapted physical activities and Down syndrome. *J Down Synd chrom abnorm* 2015;1.
38. Hornus-Dragne D, Guinot M, Bricout V, Ottavy M, Roussel J, Riviere D. Handicap mental et sport. In: Rochcongar PR, D, ed. *Medecine du Sport pour le Praticien*. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson, 2013:239-242.
39. Organisation mondiale de la Santé. *Rapport sur la Santé dans le monde*. Geneve, 2002.
40. Rimmer JH, Marques AC. Physical activity for people with disabilities. *Lancet* 2012;380:193-5.
41. Connolly BH, Morgan SB, Russell FF, Fulliton WL. A longitudinal study of children with Down syndrome who experienced early intervention programming. *Phys Ther* 1993;73:170-9; discussion 179-81.

Anesthésie et traitements

1. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP,

Dooley KJ, Sherman SL. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National

- Down Syndrome Project. Genet Med 2008; 10:173-80.
2. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. Arch Dis Child 2012; 97:326-30.
 3. Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, van Weissenbruch MM, Rammeloo L, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. Eur J Pediatr 2010; 169:1195-9.
 4. Cua CL, Blankenship A, North AL, Hayes J, Nelin LD. Increased incidence of idiopathic persistent pulmonary hypertension in Down syndrome neonates. Pediatr Cardiol 2007; 28:250-4.
 5. Molliex S, Pierre S, Blery C, Marret E, Beloeil H. [Routine preinterventional tests]. Ann Fr Anesth Reanim 2012; 31:752-63.
 6. Lewanda AF, Matisoff A, Revenis M, Harahsheh A, Futterman C, Nino G, Greenberg J, Myseros JS, Rosenbaum KN, Summar M. Preoperative evaluation and comprehensive risk assessment for children with Down syndrome. Paediatr Anaesth 2016; 26:356-62.
 7. Mebazaa. Anesthésie du patient porteur d'une HTAP, hors chirurgie cardiaque. Congrès 2016 SFAR 2016; <http://www.sfar2016.com/medias/content/files/actes/anesthesie-du-patient-porteur-d-une-htap-hors-chirurgie-cardiaque-07-mebazaa-1473331652.pdf>.
 8. Salehi A. Pulmonary hypertension: a review of pathophysiology and anesthetic management. Am J Ther 2012; 19:377-83.
 9. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, Beerman LB, Jackson MA, Lockhart PB, Pahl E, Schutze GE, Shulman ST, Willoughby R, Jr., American Heart Association Rheumatic Fever E, Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Y, the Council on C, Stroke N. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2015; 132:1487-515.
 10. de Winter CF, Magilsen KW, van Alfen JC, Willemsen SP, Evenhuis HM. Metabolic syndrome in 25% of older people with intellectual disability. Fam Pract 2011; 28:141-4.
 11. Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasis S, Guerra-Junior G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome-prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. Res Dev Disabil 2016; 57:181-92.
 12. Diemunsch P, Langeron O, Richard M, Lenfant F. [Prediction and definition of difficult mask ventilation and difficult intubation: question 1. Societe Francaise d'Anesthesie et de Reanimation]. Ann Fr Anesth Reanim 2008; 27:3-14.
 13. Gautam P, Gaul TK, Luthra N. Prediction of difficult mask ventilation. Eur J Anaesthesiol 2005; 22:638-40.
 14. Kurtipek O, Isik B, Arslan M, Unal Y, Kizil Y, Kemaloglu Y. A study to investigate the relationship between

- difficult intubation and prediction criterion of difficult intubation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Res Med Sci* 2012; 17:615-20.
15. Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, Riou B. Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology* 2000; 92:1229-36.
 16. Hagberg CA, Gabel JC, Connis RT. Difficult Airway Society 2015 guidelines for the management of unanticipated difficult intubation in adults: not just another algorithm. *Br J Anaesth* 2015; 115:812-4.
 17. El-Orbany M, Woehlck HJ. Difficult mask ventilation. *Anesth Analg* 2009; 109:1870-80.
 18. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, Mendonca C, Bhagrath R, Patel A, O'Sullivan EP, Woodall NM, Ahmad I, Difficult Airway Society intubation guidelines working g. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth* 2015; 115:827-48.
 19. O'Driscoll DM, Horne RS, Davey MJ, Hope SA, Anderson V, Trinder J, Walker AM, Nixon GM. Cardiac and sympathetic activation are reduced in children with Down syndrome and sleep disordered breathing. *Sleep* 2012; 35:1269-75.
 20. Kim JA, Lee JJ. Preoperative predictors of difficult intubation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Can J Anaesth* 2006; 53:393-7.
 21. Siyam MA, Benhamou D. Difficult endotracheal intubation in patients with sleep apnea syndrome. *Anesth Analg* 2002; 95:1098-102, table of contents.
 22. Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, Caplan RA, Connis RT, Cote CJ, Nickinovich DG, Prachand V, Ward DS, Weaver EM, Ydens L, Yu S, American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative M. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2006; 104:1081-93; quiz 117-8.
 23. Joshi GP, Ankichetty SP, Gan TJ, Chung F. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on preoperative selection of adult patients with obstructive sleep apnea scheduled for ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2012; 115:1060-8.
 24. Donnelly LF, Shott SR, LaRose CR, Chini BA, Amin RS. Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:175-81.
 25. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C:131-40.
 26. De Jong A, Futier E, Millot A, Coisel Y, Jung B, Chanques G, Baillard C, Jaber S. How to preoxygenate in operative room: healthy subjects and situations "at risk". *Ann Fr Anesth Reanim* 2014; 33:457-61.

27. Baillard C, Depret F, Levy V, Boubaya M, Beloucif S. Incidence and prediction of inadequate preoxygenation before induction of anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014; 33:e55-8.
28. Baillard C, Fosse JP, Sebbane M, Chanques G, Vincent F, Courouble P, Cohen Y, Eledjam JJ, Adnet F, Jaber S. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:171-7.
29. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sanchez I. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:137-41.
30. McKay SD, Al-Omari A, Tomlinson LA, Dormans JP. Review of cervical spine anomalies in genetic syndromes. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37:E269-77.
31. Tassone JC, Duey-Holtz A. Spine concerns in the Special Olympian with Down syndrome. *Sports Med Arthrosc* 2008; 16:55-60.
32. Hankinson TC, Anderson RC. Craniovertebral junction abnormalities in Down syndrome. *Neurosurgery* 2010; 66:32-8.
33. Hindman BJ, Santoni BG, Puttlitz CM, From RP, Todd MM. Intubation biomechanics: laryngoscope force and cervical spine motion during intubation with Macintosh and Airtraq laryngoscopes. *Anesthesiology* 2014; 121:260-71.
34. Kill C, Risse J, Wallot P, Seidl P, Steinfeldt T, Wulf H. Videolaryngoscopy with glidescope reduces cervical spine movement in patients with unsecured cervical spine. *J Emerg Med* 2013; 44:750-6.
35. Robitaille A, Williams SR, Tremblay MH, Guilbert F, Theriault M, Drolet P. Cervical spine motion during tracheal intubation with manual in-line stabilization: direct laryngoscopy versus GlideScope videolaryngoscopy. *Anesth Analg* 2008; 106:935-41, table of contents.
36. Suppan L, Tramer MR, Niquille M, Groscurin O, Marti C. Alternative intubation techniques vs Macintosh laryngoscopy in patients with cervical spine immobilization: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2016; 116:27-36.
37. Turkstra TP, Pelz DM, Jones PM. Cervical spine motion: a fluoroscopic comparison of the AirTraq Laryngoscope versus the Macintosh laryngoscope. *Anesthesiology* 2009; 111:97-101.
38. Hindman BJ, From RP, Fontes RB, Traynelis VC, Todd MM, Zimmerman MB, Puttlitz CM, Santoni BG. Intubation Biomechanics: Laryngoscope Force and Cervical Spine Motion during Intubation in Cadavers-Cadavers versus Patients, the Effect of Repeated Intubations, and the Effect of Type II Odontoid Fracture on C1-C2 Motion. *Anesthesiology* 2015; 123:1042-58.
39. Schloo BL, Vawter GF, Reid LM. Down syndrome: patterns of disturbed lung growth. *Hum Pathol* 1991; 22:919-23.
40. Imber DA, Pirrone M, Zhang C, Fisher DF, Kacmarek RM, Berra L. Respiratory Management of

- Perioperative Obese Patients: A Literature Review. *Respir Care* 2016.
41. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, Hanna BD, Rosenzweig EB, Raj JU, Cornfield D, Stenmark KR, Steinhorn R, Thebaud B, Fineman JR, Kuehne T, Feinstein JA, Friedberg MK, Earing M, Barst RJ, Keller RL, Kinsella JP, Mullen M, Deterding R, Kulik T, Mallory G, Humpl T, Wessel DL, American Heart Association Council on Cardiopulmonary CCP, Resuscitation, Council on Clinical C, Council on Cardiovascular Disease in the Y, Council on Cardiovascular R, Intervention, Council on Cardiovascular S, Anesthesia, the American Thoracic S. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132:2037-99.
42. Guldner A, Kiss T, Serpa Neto A, Hemmes SN, Canet J, Spieth PM, Rocco PR, Schultz MJ, Pelosi P, Gama de Abreu M. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology* 2015; 123:692-713.
43. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, Marceau P, Franklin BA, American Heart Association Obesity Committee of Council on Nutrition PA, Metabolism CoCP, Critical Care CoCS, Anesthesia CoC. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120:86-95.
44. Bai W, Voepel-Lewis T, Malviya S. Hemodynamic changes in children with Down syndrome during and following inhalation induction of anesthesia with sevoflurane. *J Clin Anesth* 2010; 22:592-7.
45. de Knecht NC, Evenhuis HM, Lobbezoo F, Schuengel C, Scherder EJ. Does format matter for comprehension of a facial affective scale and a numeric scale for pain by adults with Down syndrome? *Res Dev Disabil* 2013; 34:3442-8.
46. Aubrun FN-G, Karine. Recommandations formalisées d'experts "douleur postopératoire". 2016; <http://sfar.org/wp-content/uploads/2016/08/2-Reactualisation-de-la-recommandation-sur-la-douleur-postoperatoire.pdf>.
47. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth* 2006; 16:258-65.
48. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR, Merkel S, Foster R, Krane EJ, Davis PJ. A comparison of the clinical utility of pain assessment tools for children with cognitive impairment. *Anesth Analg* 2008; 106:72-8.
49. Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down

syndrome: data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet A*

2007; 143A:42-50.

Vieillesse

1. Hijii T, Fukushima J, Igarashi H, Takahashi N, Ueda K. Life expectancy and social adaptation in individuals with Down syndrome with and without surgery for congenital heart disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997;36(6):327-32.
2. Bittles AH, Glasson EJ. Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(4):282-6.
3. Carmeli E, Imam B, Bachar A, Merrick J. Inflammation and oxidative stress as biomarkers of premature aging in persons with intellectual disability. *Research in developmental disabilities*. 2012;33(2):369-75.
4. Glasson EJ, Dye DE, Bittles AH. The triple challenges associated with age-related comorbidities in Down syndrome. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2013;58(4):393-8.
5. Burt DB, Aylward EH. Test battery for the diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. Working Group for the Establishment of Criteria for the Diagnosis of Dementia in Individuals with Intellectual Disability. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2000;44 (Pt 2):175-80.
6. McDermott S, Moran R, Platt T, Wood H, Isaac T, Dasari S. Prevalence of epilepsy in adults with mental retardation and related disabilities in primary care. *Am J Ment Retard*. 2005;110(1):48-56.
7. Dinani S, Carpenter S. Down's syndrome and thyroid disorder. *J Ment Defic Res*. 1990;34 (Pt 2):187-93.
8. van Allen MI, Fung J, Jurenka SB. Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1999;89(2):100-10.
9. McCarron M, Gill M, McCallion P, Begley C. Health co-morbidities in ageing persons with Down syndrome and Alzheimer's dementia. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2005;49(Pt 7):560-6.
10. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):623-33.
11. Trois MS, Capone GT, Lutz JA, Melendres MC, Schwartz AR, Collop NA, et al. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(4):317-23.
12. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Mulryan N. A prospective 14-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2014;58(1):61-70.
13. d'Orsi G, Specchio LM. Progressive myoclonus epilepsy in Down syndrome patients with dementia. *J Neurol*. 2014;261(8):1584-97.

14. Michelucci R, Pasini E, Riguzzi P, Andermann E, Kalviainen R, Genton P. Myoclonus and seizures in progressive myoclonus epilepsies: pharmacology and therapeutic trials. *Epileptic Disord.* 2016;18(S2):145-53.
15. Van Buggenhout GJ, Trommelen JC, Schoenmaker A, De Bal C, Verbeek JJ, Smeets DF, et al. Down syndrome in a population of elderly mentally retarded patients: genetic-diagnostic survey and implications for medical care. *Am J Med Genet.* 1999;85(4):376-84.
16. Hardy J. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(3 Suppl):151-3.
17. Mann DM. The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. *Mech Ageing Dev.* 1988;43(2):99-136.
18. Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol.* 1989;46(8):849-53.
19. Sheehan R, Sinai A, Bass N, Blatchford P, Bohnen I, Bonell S, et al. Dementia diagnostic criteria in Down syndrome. *International journal of geriatric psychiatry.* 2015;30(8):857-63.
20. Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ, Visser F, van Gool P, Eikelenboom P, et al. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *Journal of intellectual disability research : JIDR.* 2006;50(Pt 10):768-77.
21. Nieuwenhuis-Mark RE. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Research in developmental disabilities.* 2009;30(5):827-38.
22. Adams D, Oliver C, Kalsy S, Peters S, Broquard M, Basra T, et al. Behavioural characteristics associated with dementia assessment referrals in adults with Down syndrome. *Journal of intellectual disability research : JIDR.* 2008;52(Pt 4):358-68.
23. Urv TK, Zigman WB, Silverman W. Maladaptive behaviors related to dementia status in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2008;113(2):73-86.
24. Ball SL, Holland AJ, Treppner P, Watson PC, Huppert FA. Executive dysfunction and its association with personality and behaviour changes in the development of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome and mild to moderate learning disabilities. *The British journal of clinical psychology / the British Psychological Society.* 2008;47(Pt 1):1-29.
25. Zeilinger EL, Stiehl KA, Weber G. A systematic review on assessment instruments for dementia in persons with intellectual disabilities. *Research in developmental disabilities.* 2013;34(11):3962-77.
26. Evenhuis HM. Further evaluation of the Dementia Questionnaire for Persons with Mental Retardation (DMR). *Journal of intellectual disability research : JIDR.* 1996;40 (Pt 4):369-73.
27. Deb S, Hare M, Prior L, Bhaumik S. Dementia screening questionnaire for individuals with intellectual disabilities. *The British journal of*

- psychiatry : the journal of mental science. 2007;190:440-4.
28. Deb S, Braganza J. Comparison of rating scales for the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 1999;43 (Pt 5):400-7.
 29. Silverman W, Schupf N, Zigman W, Devenny D, Mizejeski C, Schubert R, et al. Dementia in adults with mental retardation: assessment at a single point in time. *Am J Ment Retard*. 2004;109(2):111-25.
 30. Ball SL, Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Treppner P, Watson PC. Personality and behaviour changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: findings from a prospective population-based study. *International journal of geriatric psychiatry*. 2006;21(7):661-73.
 31. Hon J, Huppert FA, Holland AJ, Watson P. Neuropsychological assessment of older adults with Down's syndrome: an epidemiological study using the Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). *The British journal of clinical psychology / the British Psychological Society*. 1999;38 (Pt 2):155-65.
 32. Resta O, Barbaro MP, Giliberti T, Caratozzolo G, Cagnazzo MG, Scarpelli F, et al. Sleep related breathing disorders in adults with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract*. 2003;8(3):115-9.
 33. Devanand DP, Sano M, Tang MX, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(2):175-82.
 34. Wark S, Hussain R, Parmenter T. Down syndrome and dementia: Is depression a confounder for accurate diagnosis and treatment? *J Intellect Disabil*. 2014;18(4):305-14.
 35. Esbensen AJ. Health conditions associated with aging and end of life of adults with Down syndrome. *Int Rev Res Ment Retard*. 2010;39(C):107-26.
 36. Center J, Beange H, McElduff A. People with mental retardation have an increased prevalence of osteoporosis: a population study. *Am J Ment Retard*. 1998;103(1):19-28.
 37. Dacre JE, Huskisson EC. Arthritis in Down's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(3):254-5.
 38. de Winter CF, Magilsen KW, van Alfen JC, Penning C, Evenhuis HM. Prevalence of cardiovascular risk factors in older people with intellectual disability. *American journal on intellectual and developmental disabilities*. 2009;114(6):427-36.
 39. Dixon-Ibarra A, Lee M, Dugala A. Physical activity and sedentary behavior in older adults with intellectual disabilities: a comparative study. *Adapted physical activity quarterly : APAQ*. 2013;30(1):1-19.
 40. Satge D, Sommelet D, Geneix A, Nishi M, Malet P, Vekemans M. A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1998;78(3):207-16.
 41. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. [Incidence of cancer in individuals with Down syndrome]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2000;120(24):2878-81.

Kinésithérapie

1. Aerobic exercise improves lung function in children with intellectual disability: a randomised trial. Mohammad A Khalili and Mark R Elkins. Australian Journal of Physiotherapy 2009 Vol. 55. Australian Physiotherapy Association 2009.
2. A student-led progressive resistance training program increases lower limb muscle strength in adolescents with Down syndrome : a randomised controlled trial. Nora Shields and Nicholas F Taylor. Journal of Physiotherapy 2010 Vol. 56. Australian Physiotherapy Association 2010.
3. Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity. Ken Pitetti, Tracy Baynard, Stamatis Agiovlasitis. Journal of Sport and Health Science 2 (2013) 47-57.
4. A 21-week bone deposition promoting exercise programme increases bone mass in young people with Down syndrome. ALEJANDRO GONZALEZ-AGÜERO, GERMAN VICENTE-RODRIGUEZ, ALBA GOMEZ-CABELLO, IGNACIO ARA, LUIS A MORENO, JOSE A CASAJUS. Developmental Medicine & Child Neurology 2012, 54: 552–556.
5. Resistance circuit training reduced inflammatory cytokines in a cohort of male adults with Down syndrome. Manuel Rosety-Rodriguez, Alejandra Camacho, Ignacio Rosety, Gabriel Fornieles, Miguel A. Rosety, Antonio J. Diaz, Manuel Rosety, Francisco J. Ordonez. Med Sci Monit, 2013; 19: 949-953.
6. Effects of a Community-Based Progressive Resistance Training Program on Muscle Performance and Physical Function in Adults With Down Syndrome: A Randomized Controlled Trial. Nora Shields, Nicholas F. Taylor, Karen J. Dodd. Arch Phys Med Rehabil 2008;89:1215-20.
7. Effects of Intensity of Treadmill Training on Developmental Outcomes and Stepping in Infants With Down Syndrome: A Randomized Trial. Dale A Ulrich, Meghann C Lloyd, Chad W Tiernan, Julia E Looper, Rosa M Angulo-Barroso. Physical Therapy Volume 88 Number 1.
8. Effects of Various Treadmill Interventions on the Development of Joint Kinematics in Infants With Down Syndrome. Jianhua Wu, Julia Looper, Dale A. Ulrich, Rosa M. Angulo-Barroso. Physical Therapy Volume 90 Number 9.
9. Effectiveness of interventions to increase physical activity in individuals with intellectual disabilities: a systematic review of randomised controlled trials. N. M. Hassan, K. B. Landorf, N. Shields & S. E. Munteanu. Journal of Intellectual Disability Research. VOLUME 63 PART 2 pp 168–191 FEBRUARY 2019.
10. Aging and Down Syndrome: Implications for Physical Therapy. Robert C Barnhart, Barbara Connolly.

- Physical Therapy, Volume 87 Number 10, October 2007.
11. Angelopoulou N, Matziari C, Tsimaras V, et al. Bone mineral density and muscle strength in young men with mental retardation (with and without Down syndrome). *Calcif Tissue Int.* 2000;66: 176–180.
 12. Turner CH, Robling AG. Designing exercise regimens to increase bone strength. *Exerc Sport Sci Rev.* 2003;31:45–50.
 13. Tsimaras V, Giagazoglou P, Fotiadou E, et al. Jog-walk training in cardiorespiratory fitness of adults with Down syndrome. *Percept Mot Skills.* 2003;96:1239–1251.
 14. Horvat M, Croce R. Physical rehabilitation of individuals with mental retardation: physical fitness and information processing. *Crit Rev Phys Rehabil Med.* 1995;7: 233–252.
 15. Millar LA, Fernhall B, Burkett LN. Effects of aerobic training in adolescents with Down syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25: 270–274.
 16. Draheim CC, Williams DP, McCubbin JA. Prevalence of physical inactivity and recommended physical activity in community-based adults with mental retardation. *Ment Retard.* 2002;40:436–444.
 17. Varela AM, Sardinha L, Pitetti KH. Effects of an aerobic rowing training regimen in young adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2001;106:135–144.
 18. Tsimaras VK, Fotiadou EG. Effect of training on the muscle strength and dynamic balance ability of adults with Down syndrome. *J Strength Cond Res.* 2004;18: 343–347.
 19. Rimmer JH, Heller T, Wang E, Valerio L. Improvements in physical fitness in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2004;109:165–174.
 20. Physical therapy in Down syndrome: systematic review and meta-analysis L. Ruiz-González, D. Lucena-Antón, A. Salazar, R. Martín-Valero & J. A. Moral-Munoz. *Journal of Intellectual Disability Research.* 20 February 2019 <https://doi.org/10.1111/jir.12606>.
 21. Caballero Blanco J. A. et al. (2011) Postural analysis: prevention from physical therapy. *International Medical Review on Down Syndrome* 15, 41–4.
 22. Martínez N. B. & García M. M. (2008) Psychomotor development in children with Down syndrome and physiotherapy in early intervention. *International Medical. Journal on Down Syndrome* 12, 28–32.
 23. Wang W.-Y. & Ju Y.-H. (2002) Promoting balance and jumping skills in children with Down syndrome. *Perceptual and Motor Skills* 94, 443–8.
 24. Shields N. & Dodd K. (2004) A systematic review on the effects of exercise programmes designed to improve strength for people with Down syndrome. *Physical Therapy Reviews* 9, 109–15.
 25. Shields N. & Taylor N. F. (2010) A student-led progressive resistance training program increases lower limb muscle strength in adolescents with Down syndrome: a randomised controlled trial. *Journal of Physiotherapy* 56, 187–93.

26. Shields N., Taylor N. F. & Dodd K. J. (2008) Effects of a community-based progressive resistance training program on muscle performance and physical function in adults with Down syndrome: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 89, 1215–20.
27. Sugimoto D. et al. (2016) Effects of neuromuscular training on children and young adults with Down syndrome: systematic review and meta-analysis. *Research in Developmental Disabilities* 55, 197–206.
28. Silva V., Campos C., Sá A., Cavadas M., Pinto J., Simões P. et al. (2017) Wii-based exercise program to improve physical fitness, motor proficiency and functional mobility in adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 61, 755–6.
29. Villarroya M. A. et al. (2013) Effects of whole body vibration training on balance in adolescents with and without Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities* 34, 3057–65.
30. Can response time be trained with bilateral limb training in children with Down syndrome? Pratiksha Tilak Rao, John M. Solomon. *Journal of Neurosciences in Rural Practice* | July - September 2015 | Vol 6 | Issue 3.
31. Quality Physical Intervention Activity for Persons with Down Syndrome. Meir Lotan. *TheScientificWorldJOURNAL* (2007) 7, 7–19.
32. Exploring effects of different treadmill interventions on walking onset and gait patterns in infants with Down syndrome. Jianhua Wu PhD; Julia Looper MS PT; Beverly D Ulrich PhD; Dale A Ulrich PhD; Rosa M Angulo-Barroso. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2007, 49: 839–845.
33. *Br J Sports Med.* 2010 Jul;44(9):685-7. doi: 10.1136/bjism.2008.052530. Epub 2008 Nov 21. A 12-week aerobic training programme reduced plasmatic allantoin in adolescents with Down syndrome. Rosety-Rodriguez M, Rosety I, Fornieles-Gonzalez G, Diaz A, Rosety M, Ordonez FJ.
34. *Res Dev Disabil.* 2013 Dec;34(12):4385-94. doi: 10.1016/j.ridd.2013.09.022. Epub 2013 Oct 11. A community-based strength training programme increases muscle strength and physical activity in young people with Down syndrome: a randomised controlled trial. Shields N, Taylor NF, Wee E, Wollersheim D, O'Shea SD, Fernhall B.
35. *Pediatr Phys Ther.* 2019 Jan;31(1):76-82. doi: 10.1097/PEP.0000000000000559. Adapted Dance Improves Motor Abilities and Participation in Children With Down Syndrome: A Pilot Study. McGuire M, Long J, Esbensen AJ, Bailes AF.
36. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2014 May;27(3):264-72. doi: 10.1111/jar.12061. Epub 2013 Jun 18. Assisted cycling exercise improves fine manual dexterity in persons with Down's syndrome. Chen CC, Ringenbach SD, Albert AR.

37. *Disabil Health J.* 2018 Jul;11(3):486-490. doi: 10.1016/j.dhjo.2018.02.003. Epub 2018 Feb 26. Changes in cognitive function after a 12-week exercise intervention in adults with Down syndrome. Ptomey LT, Szabo AN, Willis EA, Gorczyca AM, Greene JL, Danon JC, Donnelly JE.
38. *Int J Rehabil Res.* 2017 Jun;40(2):127-133. doi: 10.1097/MRR.000000000000218. Effect of isokinetic training on muscle strength and postural balance in children with Down's syndrome. Eid MA, Aly SM, Huneif MA, Ismail DK.
39. *Clin Rehabil.* 2011 May;25(5):425-32. doi: 10.1177/0269215510382929. Epub 2010 Nov 8. Effect of strength and balance training in children with Down's syndrome: a randomized controlled trial. Gupta S, Rao BK, S D K.
40. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015 Aug;94(8):633-43. doi: 10.1097/PHM.000000000000224. Effect of Whole-Body Vibration Training on Standing Balance and Muscle Strength in Children with Down Syndrome. Eid MA.
41. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Jan;92(1):37-45. doi: 10.1016/j.apmr.2010.09.015. Effects of combined aerobic and resistance exercise training in adults with and without Down syndrome. Mendonca GV1, Pereira FD, Fernhall B.
42. *Res Dev Disabil.* 2015 Oct-Nov;45-46:261-70. doi: 10.1016/j.ridd.2015.08.003. Epub 2015 Aug 26. Improvements in manual dexterity relate to improvements in cognitive planning after assisted cycling therapy (ACT) in adolescents with down syndrome. Holzapfel SD, Ringenbach SD, Mulvey GM, Sandoval-Menendez AM, Cook MR, Ganger RO, Bennett K.
43. *Gait Posture.* 2008 Feb;27(2):231-8. Epub 2007 May 17. Long-term effect of different treadmill interventions on gait development in new walkers with Down syndrome. Angulo-Barroso RM, Wu J, Ulrich DA.
44. *Phys Ther.* 1994 Nov;74(11):1000-12; discussion 1012-6. Practice and transfer effects during fast single-joint elbow movements in individuals with Down syndrome. Almeida GL, Corcos DM, Latash ML.
45. *Clin J Sport Med.* 2006 Jul;16(4):355-6. Regular physical activity increases glutathione peroxidase activity in adolescents with Down syndrome. Francisco Javier O1, Manuel R, Manuel RR.
46. *Res Dev Disabil.* 2014 Sep;35(9):2077-84. doi: 10.1016/j.ridd.2014.05.004. Epub 2014 May 28. The bone tissue of children and adolescents with Down syndrome is sensitive to mechanical stress in certain skeletal locations: a 1-year physical training program study. Ferry B, Gavris M, Tifrea C, Serbanoiu S, Pop AC, Bembea M, Courteix D.
47. *Disabil Rehabil.* 2011;33(23-24):2229-36. doi: 10.3109/09638288.2011.563820. Epub 2011 Mar 29. The effect of progressive resistance training on leg strength, aerobic capacity and functional tasks of daily living in persons with Down syndrome. Cowley PM, Ploutz-Snyder LL, Baynard T,

- Heffernan KS, Jae SY, Hsu S, Lee M, Pitetti KH, Reiman MP, Fernhall B.
48. J Intellect Disabil Res. 2016 Nov;60(11):1073-1085. doi: 10.1111/jir.12275. Epub 2016 Mar 28. The effects of assisted cycling therapy (ACT) and voluntary cycling on reaction time and measures of executive function in adolescents with Down syndrome. Ringenbach SD, Holzapfel SD, Mulvey GM, Jimenez A, Benson A, Richter M.
49. J Neural Transm (Vienna). 2008 Dec;115(12):1643-50. doi: 10.1007/s00702-008-0120-x. Epub 2008 Sep 16. The exercise redox paradigm in the Down's syndrome: improvements in motor function and increases in blood oxidative status in young adults. Aguiar AS Jr, Tuon T, Albuquerque MM, Rocha GS, Speck AE, Araújo JC, Dafré AL, Prediger RD, Pinho RA.

Orthophonie

1. Antheunis P, Ercolani-Bertrand F, et al. (2003). *Dialogoris, O/4ans*. Orthophonie-Commedic, Nancy.
2. Bélargent C (2000). Accompagnement familial en prise en charge précoce de l'enfant porteur de handicap. *Rééducation Orthophonique*, 202 : 25-44.
3. Binet A, Simon Th (1904). Méthodes nouvelles pour le diagnostic du niveau intellectuel des anormaux. *L'année psychologique*, vol. 11 : 191-244.
4. Bigot A.M (2002). Troubles précoces de la communication infra-verbale chez les enfants porteurs de trisomie 21. *Rééducation Orthophonique*, 202 : 89-94.
5. Charrière C (2007). Remédier aux troubles de la communication, Des pictogrammes aux codes de communication : la place des moyens non technologiques dans la communication. APF Formation (20^{ème} journée d'étude, Paris), 67-77.
6. Cowie V.A (1970). *A study of the early development of Mongols*. Pergamon Press, Oxford.
7. Crunelle D (2000). L'éducation précoce en orthophonie, editorial. *Rééducation Orthophonique*, 202 : 3-4.
8. Crunelle D (2010). La guidance parentale autour de l'enfant handicapé ou L'accompagnement orthophonique des parents du jeune enfant déficitaire. *Rééducation Orthophonique*, 242 : 7-15.
9. Cuilleret M (1992). *Trisomie : aide et conseils*. Masson, Paris.
10. Cuilleret M (1987). *Orthophonie, documents et témoignages ; prise en charge*. Masson, Paris.
11. De chefdebien, Sarda.L (2011). *Les enjeux de l'information sur l'Oralité dans le cadre de la Trisomie 21 : étude de faisabilité pour l'élaboration d'un outil d'information destiné aux familles*. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Certificat de Capacité

- d'Orthophonie, « Université Paul SABATIER, Toulouse III – Faculté de Médecine Toulouse Rangueil-Enseignement d'orthophonie » Toulouse.
12. De freminville B, Brouquières C, François F, Dussourd-Deparis M, Rives C (2010). Accès aux soins et regards croisés sur la prise en charge et l'accompagnement de la personne porteuse de trisomie 21. *L'Orthophoniste-Dossier*, 302 : 19-26.
 13. DSM- IV-TR (2003). *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. A.P.A. Masson : Paris.
 14. DSM-5 (2013). *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. A.P.A. Elsevier Masson : Paris.
 15. Faulks D, Hennequin M, Veyrune JL (2000). Le syndrome bucco facial affectant les personnes porteuses d'une trisomie 21. *Information dentaire*, 26 : 1951-1964.
 16. Felter S (2008). Français signé et prise en charge orthophonique de l'enfant trisomique. *Trisomie 21, communication et insertion* (13^{ème} édition). Masson, Paris, 35-37.
 17. Foucault M (1978). *Histoire de la Folie à l'âge classique*. Gallimard : Paris.
 18. Fève-Chobaut M (2002). L'éducation précoce, un passeport pour l'avenir. *Orthomagazine*, 38 : 24-27.
 19. Florès J.-L., Minaire P (1986). *Épidémiologie du handicap : étude fonctionnelle d'une population*. GIP Exercice - INRETS LESCO
 20. Fougeyrollas P, Cloutier R, Bergeron H, Côté J, St Michel G (1998). Classification québécoise Processus de production du handicap. Réseau international sur le processus de production du handicap (RIPPH) / SCCIDIH, Québec.
 21. Fournier M (1991). Introduction à la rééducation. In Chauvois A, Fournier M, Girardin F. *Rééducation des fonctions dans la thérapeutique orthodontique*. S.I.D, Vanves, 4-5.
 22. Fraisse, S. (2008) La communication chez l'enfant porteur de trisomie 21. *Trisomie 21, communication et insertion* (13^{ème} édition). Masson, Paris, 1-12.
 23. Henderson K (2004). Education précoce- Protrusion linguale. In APEM T21-Belgique. *Journal de la Trisomie 21* (Winter 2004 version Web), 5-6.
 24. Hennequin M (1999). La mastication et la déglutition guidance parentale et professionnelle. *Revue Geist Soleil*, 19 : 12-15 -traduction et adaptation de D. Sleight and C.Niman (1984) Gross Motor and Oral Motor Development in Children with Down Syndrome Birth through three years. A resource guide for early childhood Program Staff, St Louis Association for retarded Citizens, Inc. Developmental Services Department, 1240 Dautel Lane, St Louis Missouri 63 14.
 25. Heral O (2002). Histoire de l'orthophonie en France. *Rééducation Orthophonique*, 212.
 26. Inhelder B (1969). *Le diagnostic du raisonnement chez les débiles mentaux*. Delachaux Niestlé : Neuchâtel.
 27. Loubat J.R (2010). Personnes en situation de handicap : de l'intégration vers l'inclusion ?. *Colloque Mode H 2010 Tours (Actes)* : 6- 21.

28. Morel L, Stroh M (1999). Observations d'actions sensori-motrices et réflexions sur les coordinations mobilisées par des enfants porteurs de trisomie 21. *Glossa*, 65 : 26-41.
29. Morel L, Antheunis, P, Crunelle, D. et coll. (2004). Education précoce au langage dans les handicaps de l'enfant de type sensoriel, moteur, mental. *Les Approches Thérapeutiques en Orthophonie, Unadreo* tome 1 : 155-219. Ortho Edition : Isbergues.
30. Noack N (1997). Eléments de réflexion sur le développement et les caractéristiques psychomotrices du sujet porteur d'une trisomie 21. *Evolutions psychomotrices*, vol 9- n° 36 : 59-81.
31. Piaget J (1936, 1977 ; 2^{ème} ed.). *La naissance de l'intelligence chez l'enfant*. Delachaux et Niestlé : Neuchâtel.
32. Piérart B, (2003). Les compétences langagières des enfants handicapés mentaux modérés dans deux contextes pragmatiques- évaluations et interventions logopédiques. *Revue francophone de la déficience intellectuelle (volume 8)*, 1 : 19-36.
33. Rives C (2012). Les enjeux de la régulation du tonus dans la prise en charge des troubles spécifiques de l'oralité de la personne porteuse de Trisomie 21. *Rééducation Orthophonique*, 250 : 37-50.
34. Rives C (2015). Intervention orthophonique auprès de la personne en situation de handicap mental. Guide théorique et pratique de l'orthophoniste- Edition Lavoisier 125-149.
35. Rives C (2015). Place des nouvelles technologies dans le champ du handicap mental : perspectives orthophoniques. *Rééducation Orthophonique*, 264. L'orthophonie-logopédie à l'heure du numérique.
36. Rondal J.A (1986). *Le développement du langage chez l'enfant trisomique 21*. Mardaga : Bruxelles.
37. Rondal J.A (2009). Prélangage et intervention langagière précoce dans la Trisomie 21. *Glossa*, 107 : 68-78.
38. Senez C (2008). Le toucher thérapeutique en orthophonie : les massages de désensibilisation dans les troubles de l'alimentation et de l'oralité de l'enfant et de la personne polyhandicapée. *Rééducation Orthophonique*, 236 : 33-42.
39. Smith H, Téou Y, Simpson S (2011). *A pilot study on eating, drinking and swallowing skills in adults with Down syndrome*. Poster number 52 (University College London, UK).
40. Sticker H.J (2005). Corps infirmes et sociétés –Essais d'anthropologie historique (2^{ème} ed.). Collection : Action sociale. Dunod : Paris.
41. Tassé M. J, Morin D (2003). *La déficience intellectuelle*. Editions Gaëtan Morin : Québec.
42. Thibault C (2007). *Orthophonie et oralité-La sphère oro-faciale de l'enfant-Troubles et thérapeutiques*. Masson : Paris
43. Tollitte C.C (2011). *La prise en charge orthophonique en IME : importance du travail pluridisciplinaire et création d'outils d'information en vue d'améliorer la collaboration au sein de l'établissement*. « Mémoire présenté en vue de l'obtention du Certificat de

Capacité d'Orthophonie. Université Paul SABATIER, Toulouse III – Faculté de Médecine Toulouse Rangueil-Enseignement d'orthophonie » Toulouse.

44. Uyanik M, Kayihan H (2012). Le syndrome de Down: l'intégration sensorielle, la stimulation vestibulaire et les approches neurodéveloppementales chez les enfants. *In* : Stone J.H, Blouin M . "International Encyclopedia of Rehabilitation", (version web) : 1-24.
45. Vinter S (1999). L'organisation pré conversationnelle chez l'enfant trisomique 21. *Glossa*, 65 : 12-34.
46. Wood D (1989). Social Interaction as tutoring. *In* : Borstein M.H, Bruner J.S. *Interaction in human development*. Laurence Erlbaum, Hillsdale, 59-80.
47. Zazzo R (1969). Les déficiences mentales. Armand Colin : Paris.

Classifications

48. American Association on Mental Retardation (AAMR,1992). *Mental Retardation : definition, classification and systems of supports. 9 ème edition*. A.A.M.R : Washington.
49. American Psychiatric Association,(2000). *Mini DSM-IV-TR : Critères Diagnostiques : Version française complétée des codes CIM-10*, Masson : Paris.
50. Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé de l'Organisation Mondiale de la Santé (2006) .Centre Technique National d'Etudes et de Recherche sur les Handicaps et les Inadaptations. Centre Collaborateur de

l'Organisation Mondiale de la Santé pour la Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé. Paris. Version Web.

51. Fougeyrollas P, Cloutier R, Bergeron H, Côté J, St Michel G (1998). Classification québécoise Processus de production du handicap. Réseau international sur le processus de production du handicap (RIPPH) / SCCIDIH, Québec.

Dossiers - Guides

52. « *Oral health and Down Syndrome* » (2009). (Produced by Oral health Promotion Committee, HSE, Dental Services Kildare Wets Wicklow, Dublin south West, Dublin South City, Dublin West).Version Web.
53. "Supporting feeding & oral development in young children – Guidelines for parents Support Feeding & Oral Development in young children with Down Syndrome, Congenital Heart Disease and Feeding difficulties" (2009).(Down Syndrome Ireland).Version Web.
54. Durrieu F et al, (2009). *Scolariser mon enfant en situation de handicap*. Trisomie 21 France : Saint Etienne.
55. Médiathèque
56. Béziau A, Playez-Cassette H (2005). Aide à l'évaluation et à la prise en charge orthophonique précoce des enfants porteurs des syndromes de Rubinstein Taybi, Angelman, Prader Willi, Williams Beuren. Cd-Rom. Ortho EDITION, Isbergues.

Sites – ressources internet

57. Cofemer (Collège français des enseignants universitaires de médecine physique et de

- réadaptation, 2006). Module Handicap –Evaluation- Réadaptation-Réparation médico-légale. Site web : www.cofemer.fr/UserFiles/File/item49_07.pdf.
58. Orphanet, (2012). Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Site web : www.orpha.net.
59. Unapei, (2012). L'avancée en âge des personnes handicapées mentales, les structures d'accueil des personnes handicapées. Site Web : www.unapei.org/article/les-structures-d-accueil-des.html.
- Textes de loi
60. La Circulaire GAS/PHAN/3 A n° 2001-275 du 19 juin 2001, relative au dispositif pour la vie autonome, propose une échelle d'« évaluation des capacités fonctionnelles de la personne dans la vie quotidienne ».
61. Décret no 2002-721 du 2 mai 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'orthophoniste.
62. Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées et liens vers les décrets d'application.
- Bibliographie complémentaire
63. Chapman, R. S. (1997). Language development in children and adolescents with Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 3(4), 307-312.
64. Chapman, R. S., & Hesketh, L. J. (2000). Behavioral phenotype of individuals with Down syndrome. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 6(2), 84-95.
65. Chapman, R. S., Hesketh, L. J., & Kistler, D. J. (2002). Predicting Longitudinal Change in Language Production and Comprehension in Individuals With Down Syndrome Hierarchical Linear Modeling. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 45(5), 902-915.
66. Chapman, R. S., Seung, H. K., Schwartz, S. E., & Bird, E. K. R. (1998). Language Skills of Children and Adolescents With Down Syndrome II. Production Deficits. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 41(4), 861-873.
67. Hennequin, M., Mazille, M.N., Cousson, P.Y., Nicolas, E. (2015). Increasing the number of inter-arch contacts improves mastication in adults with Down syndrome : a perspective controlled trial. *Physiology and Behavior* 145 (2015), 14-21.
68. Kent RD, Vorperian HK. (2012). Speech Impairment in Down Syndrome: A Review (Le trouble de la parole dans la Trisomie 21 : une revue). *Journal of speech language and hearing research: JSLHR*. Waisman Center University of Wisconsin-Madison
69. Lott, I. T., Dierssen, M. (2010). Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *The Lancet Neurology*, 9(6), 623-633.
70. Rochet-Cappellan A., Dohen.M., (2014). Prospection et analyse documentaire autour des travaux de recherche portant sur la

- communication des personnes porteuses de Trisomie 21. Communiquons ensemble. Co-construction de l'espace communicatif multimodal entre personnes porteuses de Trisomie 21 et personnes ordinaires. GIPSA-Lab ; Grenoble. (<http://www.gipsa-lab.fr>).
71. Sixou, J.L, Marin, L., Palmada, E., Riallin, M. (2013). Trisomie 21 et thérapie fonctionnelle précoce par plaque palatine. *Le Fil Dentaire*, n°82, 40-41.
72. Wright Courtney A and Kaiser Ann P and Reikowsky Dawn I and Roberts Megan Y. (2013). Effects of a naturalistic sign intervention on expressive language of toddlers with Down syndrome. *Journal of Speech Language and Hearing Research*.

Psychomotricité

1. COWIE VA. Developmental aspects of mongolism. *Psychiatr Neurol Med Psychol Beih.* 1970;13-14:112-9. PubMed PMID: 4283590
2. NOACK, N. Comments upon psychomotor development and characteristics in Down's Syndrome - *EVOLUTIONS psychomotrices*, 1997, Vol. 9, n° 36 .
3. HENDERSON S.E., MORRIS J. et RAY S., Motor performance in Down's Syndrome children : an analysis of Cratty six category gross motor test. *Americal Journal of Mental Deficiency*, 1981, 85, 416-424.
4. WOOLACOTT M.H. et SHUMWAY-COOK A., The development of the postural and voluntary motor control systems in Down's Syndrome children, In WADE M.G. (Ed.), *Motor skill acquisition of the mentally handicapped : Issues in research and training*, Amsterdam : North-Holland, 1986.
5. HENDERSON S.E. Some aspects of the development of motor control in Down's Syndrome, In Waiting H.T.A. (Ed.) : *Motor skill acquisition - Aspects of coordination and control*, Dordrecht : Martinus Nijhoff, 1986, 69-92.
6. RONDAL J.A. et LAMBERT J.L. *Le mongolisme*. Bruxelles : Mardaga, 1979.
7. HENDERSON S.E., MORRIS J. et RAY S. Motor performance in Down's Syndrome children : an analysis of Cratty six category gross motor test. *Americal Journal of Mental Deficiency*, 1981, 85, 416-424.
8. EDWARDS S.J. et LAFRENIERE M.K. Hand fonction in Down Syndrome population. In HENDERSON A. et PEHOSKI C. (Eds), *Hand fonction in the child*, St Louis Missouri : Mosby, 1995
9. VIETZE P., MC CARTHY M., MC QUISTON S., MAC TURK R. et YARRON L. Attention and exploratory behavior in infants with Down Syndrome. In FIELD T. et SOSTER A. (Eds), *Infants born at risk : Perceptual and physical processes*. New York : Grune et Stratton, 1983, 251-268
10. CICCHETTI D. et BEEGHLY M. *Children with Down Syndrome : A developmental perspective*. Cambridge : University Press, 1993, 2ème ed.
11. DOCTER T and VAN H. The Performance of Children with Down Syndrome on the Bruininks Oseretsky Test of Motor Proficiency - 1997. <https://scholarworks.gvsu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1332&context=theses>
12. LEWIS V.A. et BRYANT P.E. Touch and vision in normal and Down's Syndrome babies. *Perception*, 1982, 11, 691- 701.

13. DE FREMINVILLE B., BESSUGES J., CELESTE B., HENNEQUIN M., NOACK N., PENNANEACH J., VANTHIEGEM R., & TOURAINE R. L'accompagnement des enfants porteurs de trisomie 21. *Mtp Pédiatrie*, 2007, 10(4), 272-280. doi: 10.1684/mtp.2007.0119.
14. BULLINGER A. Le bébé, le geste et la trace. *Enfance*, 2000, vol.3.
15. LAROCHE SE. Y a-t-il un développement original de l'expression gestuelle chez les jeunes enfants trisomiques? *Devenir* 2004, Vol. 16, pages 45 à 53
16. ZABALIA M et CORFEC S. Reconnaissance des émotions et évaluation de la douleur chez des enfants et adolescents porteurs de Trisomie 21. *Enfance* 2008, Vol. 60, pages 357 à 369
17. KASARI C., FREEMAN S., MUNDY P., & SIGMAN M. Attention regulation by children with Down Syndrome : Coordinated joint attention and social referencing. *American Journal on Mental Retardation*, 1995, 100, 128-136.
18. WILLIAMS K., WISHART J., PITCAIRN T., & WILLIS D. Emotion recognition by children with Down syndrome : Investigation of specific impairments and error patterns. *American Journal on Mental Retardation*, 2005, 110 (5), 378-392.
19. KASARI C., FREEMAN S., & HUGUES M. A. . Emotion recognition by children with Down syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 2001, 106 (1), 59-72.
20. LANDRY SH, CHAPIESKI ML. Joint attention and infant toy exploration: effects of Down syndrome and prematurity. *Child Dev.* 1989 Feb;60(1):103-18. PubMed PMID:2522872.
21. MACTURK RH, VIETZE PM, McCARTHY ME, McQUISTON S and YARROW LJ. The Organization of Exploratory Behavior in Down Syndrome and Nondelayed Infants. *Child Development*, 1985 Jun., Vol. 56, No. 3 pp. 573-581
22. MIRANDA S.B. et FANTZ R.L. Visual preferences of Down Syndrome and normal infants. *Child Development*, 1973, 45, 651-660
23. SORCE J., ENDE R. et FRANK M. Maternal referencing in normal and Down's Syndrome infants : a longitudinal EVOLUTIONS psychomotrices - Vol. 9 - n° 36 - 1997 81 analysis, In ENDE R. et HARMON R.(Eds), *The development of attachment and affiliative systems*, New York : Plenum, 1982, 283-294.
24. DUNST J.C. Sensorimotor development of infants with Down Syndrome, In CICCHETTI D. et BEEGHLY M. (Eds), *Children with Down Syndrome : A developmental Perspective*, Cambridge : University Press, 1993
25. ZIGMAN W. B., SCHUPF N., SERSEN, E. & SILVERMAN, W. Prevalence of dementia in adults with and without Down syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 1996, 100(4), 403-412.
26. KAPPELL D., NIGHTINGALE B., RODRIGUEZ A., LEE JH, ZIGMAN WB., SCHUPF N. Prevalence of chronic medical conditions in adults with mental retardation: comparison with the general population. *Ment Retard*, 1998 Aug;36(4):269-79. PubMed PMID: 9713183.
27. NOACK N. Caractéristiques psychomotrices et prise en charge de l'enfant porteur de trisomie 21 de 0 à 3 ans. In RIVIÈRE James. *La prise en charge psychomotrice du nourrisson et du jeune enfant* (p. 51 – 104). Editions De Boeck Solal, 1999.

Ergothérapie

1. <http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/fr/article/48/#s14>

PNDS « Trisomie 21 » - Argumentaire

2. Aude Alexandre, Gwenaëlle Lefèvre, Marie Palu, Barbara Vauvillé De Boeck Supérieur, 7 août 2010 - 460 pages
3. L'ergothérapie et l'enfant porteur d'une trisomie 21: pertinence et accessibilité d'une intervention précoce en ergothérapie auprès des trisomiques en Suisse romande
4. Occupational Well-Being: Rethinking Occupational Therapy Outcomes
Josiane Caron Santha
5. Le modèle ludique: le jeu, l'enfant ayant une déficience physique et intellectuelle
6. La réhabilitation des personnes porteuses d'une trisomie 21: Par Jean-Adolphe Rondal
7. Mieux comprendre l'ergothérapie Par Line Parent, Ergothérapeute. Paru dans L'intégral(Canada) - Janvier 2000.

Adaptation de la préhension chez l'enfant porteur de trisomie 21 Marie Piolle 2010 - 182

Gastro-entérologie

-
- 1 Freeman, S. B., C. P. Torfs, et al. (2009). "Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects." *Clin Genet* 75(2): 180-4.
 - 2 Yamakawa S, Nagai T, Uemura O. Down syndrome and mild kidney dysfunction. *Pediatr Int.* 2018 Apr;60(4):391-393. doi: 10.1111/ped.13525.
 - 3 Niamien-Attai C, Bacchetta J, Ranchin B, Sanlaville D, Cochat P. Atteintes rénales de la trisomie 21. *Arch Pediatr.* 2017 Oct;24(10):1013-1018. doi: 10.1016/j.arcped.2017.07.014.
 - 4 Harberg, F. J., W. J. Pokorny, et al. (1979). "Congenital duodenal obstruction. A review of 65 cases." *Am J Surg* 138(6): 825-8.
 - 5 Potts, S. R. and W. I. Garstin (1986). "Neonatal duodenal obstruction with emphasis on cases with Down's syndrome." *Ulster Med J* 55(2): 147-50.
 - 6 Keckler, S. J., S. D. St Peter, et al. (2008). "The influence of trisomy 21 on the incidence and severity of congenital heart defects in patients with duodenal atresia." *Pediatr Surg Int* 24(8): 921-3.
 - 7 Nicholson, M. R., S. A. Acra, et al. "Endoscopic diagnosis of duodenal stenosis in a 5-month-old male infant." *Clin Endosc* 47(6): 568-70.
 - 8 Gunasekaran, S. S., M. E. Cho, et al. (2016) "Vomiting in a Teenager with Down Syndrome." *J Pediatr* 174: 272-272 e1.
 - 9 Savino, A., V. Rollo, et al. (2007). "Congenital duodenal stenosis and annular pancreas: a delayed diagnosis in an adolescent patient with Down syndrome." *Eur J Pediatr* 166(4): 379-80.
 - 10 Hyatt, H. W., Sr. (1962). "Neonatal duodenal obstruction caused by annular pancreas in two mongoloid children." *Jama* 180: 1128-9.
 - 11 Torfs, C. P. and R. E. Christianson (1998). "Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry." *Am J Med Genet* 77(5): 431-8.
 - 12 Kallen, B., P. Mastroiacovo, et al. (1996). "Major congenital malformations in Down syndrome." *Am J Med Genet* 65(2): 160-6.
 - 13 Lin, Y. T., M. H. Chang, et al. (1998). "A follow-up study of annular pancreas in infants and children." *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 39(2): 89-93.
 - 14 Hyatt, H. W., Sr. (1964). "Annular Pancreas Causing Duodenal Obstruction In The Neonatal Period." *J Natl Med Assoc* 56: 267-9.
 - 15 Balakumar, V., A. L. DeRoss, et al. (2014) "Pyloric exclusion for treatment of complicated duodenal atresia." *Neonatology* 105(4): 263-6.
 - 16 Dalla Vecchia, L. K., J. L. Grosfeld, et al. (1998). "Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases." *Arch Surg* 133(5): 490-6; discussion 496-7.
 - 17 Zyromski, N. J., J. A. Sandoval, et al. (2008). "Annular pancreas: dramatic differences between children and adults." *J Am Coll Surg* 206(5): 1019-25; discussion 1025-7.
 - 18 Singh, M. V., C. Richards, et al. (2004). "Does Down syndrome affect the outcome of congenital duodenal obstruction?" *Pediatr Surg Int* 20(8): 586-9.
 - 19 de Buys Roessingh, A. S., C. Mueller, et al. (2009). "Anorectal malformation and Down's syndrome in monozygotic twins." *J Pediatr Surg* 44(2): e13-6.
 - 20 Endo, M., A. Hayashi, et al. (1999). "Analysis of 1,992 patients with anorectal malformations over the past two decades in Japan. Steering Committee of Japanese Study Group of Anorectal Anomalies." *J Pediatr Surg* 34(3): 435-41.

- 21 Chan, K. W., K. H. Lee, et al. (2014) "Bowel perforation in newborn with anorectal malformation and no fistula at presentation." *J Pediatr Surg* 49(3): 390-4.
- 22 Downey, E. C., E. Hughes, et al. (2015) "Hirschsprung disease in the premature newborn: a population based study and 40-year single center experience." *J Pediatr Surg* 50(1): 123-5.
- 23 Goldberg, E. L. (1984). "An epidemiological study of Hirschsprung's disease." *Int J Epidemiol* 13(4): 479-85.
- 24 Garver, K. L., J. C. Law, et al. (1985). "Hirschsprung disease: a genetic study." *Clin Genet* 28(6): 503-8.
- 25 Best, K. E., S. V. Glinianaia, et al. "Hirschsprung's disease in the North of England: prevalence, associated anomalies, and survival." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94(6): 477-80.
- 26 Ieiri, S., M. Higashi, et al. (2009). "Clinical features of Hirschsprung's disease associated with Down syndrome: a 30-year retrospective nationwide survey in Japan." *J Pediatr Surg* 44(12): 2347-51.
- 27 Tournier-Astruc, C., F. Auber, et al. (2012) "Entérocolite compliquant une maladie de Hirschsprung diagnostiquée tardivement." *Arch Pediatr* 19(8): 819-22.
- 28 Biller, J. A. (1987). (1987) "Severe colitis in late-onset Hirschsprung's disease." *J Clin Gastroenterol* 9(4): 464-6.
- 29 Caniano, D. A., D. H. Teitelbaum, et al. (1990). "Management of Hirschsprung's disease in children with trisomy 21." *Am J Surg* 159(4): 402-4.
- 30 Kwendakwema, N., R. Al-Dulaimi, et al. (2016) "Enterocolitis and bowel function in children with Hirschsprung disease and trisomy 21." *J Pediatr Surg* 51(12): 2001-2004.
- 31 Pini Prato, A., V. Rossi, et al. "Hirschsprung's disease: what about mortality?" *Pediatr Surg Int* 27(5): 473-8.
- 32 Tournier-Astruc, C., F. Auber, et al. (2012) Entérocolite compliquant une maladie de Hirschsprung diagnostiquée tardivement. *Arch Pediatr* 19(8): 819-22.
- 33 Travassos, D., M. van Herwaarden-Lindeboom, et al. (2011) "Hirschsprung's disease in children with Down syndrome: a comparative study." *Eur J Pediatr Surg* 21(4): 220-3.
- 34 Menezes, M. and P. Puri (2005). "Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome." *J Pediatr Surg* 40(5): 810-2.
- 35 Catto-Smith, A. G., M. Trajanovska, et al. (2006). "Long-term continence in patients with Hirschsprung's disease and Down syndrome." *J Gastroenterol Hepatol* 21(4): 748-53.
- 36 Jannot, A. S., A. Pelet, et al. (2013) "Chromosome 21 scan in Down syndrome reveals DSCAM as a predisposing locus in Hirschsprung disease." *PLoS One* 8(5): e62519.
- 37 Wang, Y., Q. He, et al. (2018) "Association between DSCAM polymorphisms and non-syndromic Hirschsprung disease in Chinese population." *BMC Med Genet* 19(1): 116.
- 38 Beasley, S. W., M. Allen, et al. (1997). "The effects of Down syndrome and other chromosomal abnormalities on survival and management in oesophageal atresia." *Pediatr Surg Int* 12(8): 550-1.
- 39 Brodwall, K., G. Greve, et al. (2018) "The five-year survival of children with Down syndrome in Norway 1994-2009 differed by associated congenital heart defects and extracardiac malformations." *Acta Paediatr* 107(5): 845-853.
- 40 Bell EJ, Kaidonis J, Townsend GC. Tooth wear in children with Down syndrome. *Aust Dent J*. 2002 Mar;47(1):30-5.
- 41 Mitchell, R. B., E. Call, et al. (2003). "Diagnosis and therapy for airway obstruction in children with Down syndrome." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129(6): 642-5.
- 42 Trucco, F., M. Chatwin, et al. "Sleep disordered breathing and ventilatory support

in children with Down syndrome." *Pediatr Pulmonol* 53(10): 1414-1421.

43 Shepherd KL, James AL, Musk AW, Hunter ML, Hillman DR, Eastwood PR. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2011 Mar;20(1 Pt 2):241-9. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00843.x.

44 Simons, J. P., L. L. Greenberg, et al. "Laryngomalacia and swallowing function in children." *Laryngoscope* 126(2): 478-84.

45 Romano C, Dipasquale V, Gottrand F, Sullivan PB.

Gastrointestinal and nutritional issues in children with neurological disability.

Dev Med Child Neurol. 2018 Sep;60(9):892-896. doi: 10.1111/dmcn.13921. Epub 2018 May 27.

46 Brunnen PL, Karmody AM, Needham CD. Severe peptic oesophagitis. *Gut.* 1969 Oct;10(10):831-7.

47 Abbas G, Krasna M. Overview of esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017 Mar;6(2):131-136. doi: 10.21037/acs.2017.03.03.

48 Cowie A, Noble F, Underwood T. Strategies to improve outcomes in esophageal adenocarcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Jun;14(6):677-87. doi: 10.1586/14737140.2014.895668. Epub 2014 Mar 13.

49 Moreels TG, van Vliet EP, Tilanus HW, Tran TC, Kuipers EJ, Siersema PD. Down syndrome and esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2007;20(2):183-6.

50 Du Y, Shan LF, Cao ZZ, Feng JC, Cheng Y. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Dec 23;9(4):5387-5396. doi: 10.18632/oncotarget.23624. eCollection 2018 Jan 12.

51 Costa Gomes, R., J. Cerqueira Maia, et al. (2016) "The celiac iceberg: from the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type 1

diabetes mellitus and Down syndrome." *Scand J Gastroenterol* 51(2): 178-85.

52 Khatib, M., R. D. Baker, et al. "Presenting Pattern of Pediatric Celiac Disease." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 62(1): 60-3.

53 Sharr, C., J. Lavigne, et al. (2016) "Detecting celiac disease in patients with Down syndrome." *Am J Med Genet A* 170(12): 3098-3105.

54 Pavlovic, M., K. Berenji, et al. (2017) "Screening of celiac disease in Down syndrome - Old and new dilemmas." *World J Clin Cases* 5(7): 264-269.

55 Wallace, R. A. (2007). "Clinical audit of gastrointestinal conditions occurring among adults with Down syndrome attending a specialist clinic." *J Intellect Dev Disabil* 32(1): 45-50.

56 Douraghi, M., H. Goudarzi, et al.(2011) "Helicobacter pylori seropositivity in institutionalized children with Down syndrome." *Pediatr Infect Dis J* 30(12): 1123-4.

57 Lizza, F., D. Concolino, et al. (2004). "High seroprevalence of Helicobacter pylori infection in non-institutionalised children with mental retardation." *Clin Microbiol Infect* 10(7): 670-3.

58 Skotko, B. G., E. J. Davidson, et al. "Contributions of a specialty clinic for children and adolescents with Down syndrome." *Am J Med Genet A* 161A(3): 430-7.

59 Yin, H., T. Boyd, et al. "Rectal biopsy in children with Down syndrome and chronic constipation: Hirschsprung disease vs non-hirschsprung disease." *Pediatr Dev Pathol* 15(2): 87-95.

60 Bhattacharya, M., S. Kapoor, et al. "Celiac disease presentation in a tertiary referral centre in India: current scenario." *Indian J Gastroenterol* 32(2): 98-102.

61 SNFGE. Conseil de pratique : constipation. Février 2018.

62 Arnell, H. and B. Fischler (2012) "Population-based study of incidence and clinical outcome of neonatal cholestasis in

patients with Down syndrome." *J Pediatr* 161(5): 899-902.

63 Spahis, J. K. and G. N. Wilson (1999). "Down syndrome: perinatal complications and counseling experiences in 216 patients." *Am J Med Genet* 89(2): 96-9.

64 Boggs, T. R., Jr. and H. Bishop (1965). "Neonatal Hyperbilirubinemia Associated With High Obstruction Of The Small Bowel." *J Pediatr* 66: 349-56.

65 Palermo JJ, Joerger S, Turmelle Y, Putnam P, Garbutt J. Neonatal cholestasis: opportunities to increase early detection. *Acad Pediatr*. 2012 Jul-Aug;12(4):283-7. doi: 10.1016/j.acap.2012.03.021. Epub 2012 May 26.

66 Al-Kasim F, Doyle JJ, Massey GV, Weinstein HJ, Zipursky A; Pediatric Oncology Group. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Jan;24(1):9-13.

67 Anuk, D., A. Tarcan, et al. (2007). "Hydrops fetalis in a neonate with down syndrome, transient myeloproliferative disorder and hepatic fibrosis." *Fetal Pediatr Pathol* 26(5-6): 223-8.

68 Arai, H., A. Ishida, et al. (1999). "Immunohistochemical study on transforming growth factor-beta1 expression in liver fibrosis of Down's syndrome with transient abnormal myelopoiesis." *Hum Pathol* 30(4): 474-6.

69 Dormann, S., M. Kruger, et al. (2004). "Life-threatening complications of transient abnormal myelopoiesis in neonates with Down syndrome." *Eur J Pediatr* 163(7): 374-7.

70 Hirabayashi, K., M. Shiohara, et al. (2011) "Retrospective analysis of risk factors for development of liver dysfunction in transient leukemia of Down syndrome." *Leuk Lymphoma* 52(8): 1523-7.

71 Hongeng, S., S. Pakakasama, et al. (2000). "Diffuse hepatic fibrosis with transient myeloproliferative disorders in Down

syndrome." *J Pediatr Hematol Oncol* 22(6): 543-4.

72 Minakata, S., N. Sakata, et al. (2016) "Liver fibrosis with hypereosinophilia causing transient abnormal myelopoiesis." *Pediatr Int* 58(11): 1222-1225.

73 Ogawa, J., H. Kanegane, et al. (2008). "Platelet-derived growth factor may be associated with fibrosis in a Down syndrome patient with transient myeloproliferative disorder." *Eur J Haematol* 81(1): 58-64.

74 Pharande, P., K. K. Balegar Virupakshappa, et al. (2018) "Fetal/Neonatal Pericardial Effusion in Down's Syndrome: Case Report and Review of Literature." *AJP Rep* 8(4): e301-e306.

75 Ruchelli, E. D., A. Uri, et al. (1991). "Severe perinatal liver disease and Down syndrome: an apparent relationship." *Hum Pathol* 22(12): 1274-80.

76 Schwab, M., C. Niemeyer, et al. (1998). "Down syndrome, transient myeloproliferative disorder, and infantile liver fibrosis." *Med Pediatr Oncol* 31(3): 159-65.

77 Shiozawa, Y., H. Fujita, et al. (2004). "A fetal case of transient abnormal myelopoiesis with severe liver failure in Down syndrome: prognostic value of serum markers." *Pediatr Hematol Oncol* 21(3): 273-8.

78 Sugiura, T., K. Goto, et al. (2010) "Cytokine profiles before and after exchange transfusion in a neonate with transient myeloproliferative disorder and hepatic fibrosis." *J Pediatr Hematol Oncol* 32(4): e164-6.

79 Yagihashi, N., K. Watanabe, et al. (1995). "Transient abnormal myelopoiesis accompanied by hepatic fibrosis in two infants with Down syndrome." *J Clin Pathol* 48(10): 973-5.

80 Becroft, D. M. (1993). "Fetal megakaryocytic dyshemopoiesis in Down syndrome: association with hepatic and pancreatic fibrosis." *Pediatr Pathol* 13(6): 811-20.

81 Minakata, S., N. Sakata, et al. (2016) "Liver fibrosis with hypereosinophilia causing transient abnormal myelopoiesis." *Pediatr Int* 58(11): 1222-1225.

82 Watanabe, T., S. Amari, et al. (2017) "Resolution of liver disease in transient abnormal myelopoiesis with fish oil emulsion." *Pediatr Int* 59(4): 515-518.

83 Yasuoka, K., H. Inoue, et al. (2017) "Successful Liver Transplantation for Transient Abnormal Myelopoiesis-Associated Liver Failure." *Neonatology* 112(2): 159-162.

84 Carrascosa, D., M. De La Vega Ramirez, et al. (1995). "Prevalence of hepatitis B virus markers in several institutions for the mentally handicapped in the autonomous community of Madrid." *Am J Hum Biol* 7(2): 217-222.

85 Carrascosa, D., M. V. Ramirez, et al. (1997). "Prevalence and significance of HBeAg and isolated anti-HBc in several institutions for the mentally retarded in the autonomous community of madrid." *Am J Hum Biol* 9(1): 29-33.

86 Chaudhary, R. K., E. Perry, et al. (1977). "Prevalence of hepatitis B infection among residents of an institution for the mentally retarded." *Am J Epidemiol* 105(2): 123-6.

87 Sutnick, A. I., W. T. London, et al. (1972). "Persistent anicteric hepatitis with Australia antigen in patients with Down's syndrome." *Am J Clin Pathol* 57(1): 2-12.

88 Boughton, C. R., R. A. Hawkes, et al. (1976). "The epidemiology of hepatitis B in a residential institution for the mentally retarded." *Aust N Z J Med* 6(6): 521-9.

89 Hawkes, R. A., C. R. Boughton, et al. (1978). "The antibody response of institutionalized Down's syndrome patients to seven microbial antigens." *Clin Exp Immunol* 31(2): 298-304.

90 Brogini, M., F. Maggiolo, et al. (1983). "Study on the control of hepatitis B virus infection in an institution for the mentally retarded." *Boll Ist Sieroter Milan* 62(6): 495-500.

91 Campion, E. C. and A. G. Wangel (1975). "Australia antigen, autoantibodies and cell-mediated immune responses in patients with Down's syndrome." *Med J Aust* 01(15): 468-70.

92 European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18.

93 Athyros, V. G., T. K. Alexandrides, et al. (2017) "The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement." *Metabolism* 71: 17-32.

94 Agarwal N, Sharma BC. Insulin resistance and clinical aspects of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatol Res.* 2005 Oct;33(2):92-6. Epub 2005 Sep 29.

95 De Matteo, A. and P. Vajro (2017) "Down Syndrome and Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Causal or Casual Relationship?" *J Pediatr* 189: 11-13.

96 Valentini, D., A. Alisi, et al. (2017) "Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Italian Children with Down Syndrome: Prevalence and Correlation with Obesity-Related Features." *J Pediatr* 189: 92-97 e1.

97 Llerena JC Jr, Boy R, Barbosa Neto J, Vargas F, Fontana C, de Almeida JC, de Oliveira MC, Boechat PR, Mustacchi Z. Abdominal ultrasound scan in Down syndrome patients: high frequency of nonsymptomatic biliary tract disease. *Am J Med Genet.* 1993 Jun 15;46(5):612.

98 Toscano E1, Trivellini V, Andria G. Cholelithiasis in Down's syndrome. *Arch Dis Child.* 2001 Sep;85(3):242-3.

99 Aynaci, F. M., F. Orhan, et al. (1998). "Frequency of cardiovascular and gastrointestinal malformations, leukemia and hypothyroidism in children with Down

syndrome in Trabzon, Turkey." Turk J Pediatr 40(1): 103-9.

100 Bertapelli, F., K. Pitetti, et al. "Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome-prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review." Res Dev Disabil 57: 181-92.

101 Foerste, T., M. Sabin, et al. (2016) "Understanding the causes of obesity in children with trisomy 21: hyperphagia vs physical inactivity." J Intellect Disabil Res 60(9): 856-64.

102 Fujiura, G. T., N. Fitzsimons, et al. (1997). "Predictors of BMI among adults with Down syndrome: the social context of health promotion." Res Dev Disabil 18(4): 261-74.

103 Janet S. Basil, MS, Stephanie L. Santoro, MD, Lisa J. Martin, PhD, Katherine Wusik Healy, MS, Barbara A. Chini, MD, and Howard M. Saal, MD. Retrospective Study of Obesity in Children with Down Syndrome. J Pediatr 2016;173:143-8.

104 Ivan, D. L. and P. Cromwell "Clinical practice guidelines for management of children with Down syndrome: part II." J Pediatr Health Care 28(3): 280-4.