

## **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 »*

### **Texte du PNDS**

**Janvier 2020**

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

## SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>Diagnostic et évaluation initiale</b>	<b>12</b>
3.1	Objectifs	12
3.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	13
3.3	Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	13
3.4	Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel	14
3.5	Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic	14
3.6	Recherche de contre-indications au traitement	15
3.7	Annonce du diagnostic et information du patient	15
3.8	Conseil génétique	16
<b>4</b>	<b>Prise en charge médicale et paramédicale</b>	<b>18</b>
4.1	Objectifs	18
4.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
4.3	Prise en charge médicale et paramédicale	18
4.3.1	Cardiologie	18
4.3.2	Neurologie	21
4.3.3	Troubles du comportement et psychiatriques	24
4.3.4	Psychologique	29
4.3.5	Gastro-entérologie	31
4.3.6	ORL	34
4.3.7	Santé orale et bucco-dentaire	36
4.3.8	Ophtalmologie	37
4.3.9	Endocrinologie et métabolisme	40
4.3.10	Gynécologie	42
4.3.11	Fertilité	43
4.3.12	Pneumologie / sommeil	43
4.3.13	Orthopédie	45

4.3.14	Dermatologie	48
4.3.15	Cancérologie	50
4.3.16	Hématologie et Immunologie	50
4.3.17	Urologie /néphrologie	52
4.3.18	Activités physiques et sportives	52
4.3.19	Anesthésie, traitements, vaccination et dépistage	54
4.3.20	Vieillesse	56
4.3.21	Kinésithérapie	58
4.3.22	Orthophonie	59
4.3.23	Psychomotricité	61
4.3.24	Ergothérapie	61
4.3.25	PEC sociale	63
4.4	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	63
4.5	Recours aux associations de patients	63
<b>5</b>	<b>Suivi</b>	<b>64</b>
5.1	Objectifs	64
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	64
5.3	Rythme et contenu des consultations	65
5.4	Examens complémentaires	70
	<b>Annexe 1. Liste des participants</b>	<b>72</b>
	<b>Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients</b>	<b>74</b>
	<b>Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique</b>	<b>80</b>
	<b>Annexe 4. Courbes de croissances et repères de développement</b>	<b>81</b>
	<b>Annexe 5. Carte d'urgence</b>	<b>82</b>
	<b>Annexe 6. Détails du suivi</b>	<b>83</b>
1.	Cardiologie	84
2.	Neuro-développement	84
3.	Gastro-entérologie	85
4.	ORL	85
5.	Santé orale et bucco-dentaire	86
6.	Ophtalmologie	86
7.	Endocrinologie	86
8.	Gynécologie	88
9.	Fertilité	90

## PNDS « Trisomie 21 »

10.	Pneumologie / sommeil	90
11.	Orthopédie	91
12.	Dermatologie	93
13.	Cancer et dépistage	93
14.	Immunologie	94
15.	Urologie / néphrologie	94
16.	Traitements et vaccination	95
17.	Vieillessement	95
18.	Kinésithérapie	95
19.	Orthophonie	95
20.	Psychomotricité	98
21.	Ergothérapie	99
	<b>Références bibliographiques</b>	<b>100</b>

## Liste des abréviations

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**).

AAPEP	Adolescent and Adult Psychoeducational Profile
ABC	Assessment Battery for Children
ADI	Distance atlanto-axiale
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 et sportive
ATT	Aérateurs transtympanique
AVC	Accident vasculaire cérébral
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 check 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	Déficience intellectuelle
DIU	Dispositif intra utérin
DLD	Dementia Questionnaire for People with Learning Disabilities
DNA	Deoxyribonucleic acid

## PNDS « Trisomie 21 »

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
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

## PNDS « Trisomie 21 »

ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
OSM	Otite séromuqueuse
PCA	Persistance 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
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

## Synthèse à destination du médecin traitant

La trisomie 21 (ou Syndrome de Down) est un syndrome génétique « devenu rare ». Il s'agit néanmoins de la première cause de déficience intellectuelle (de l'ordre de 1/2000 naissances). L'espérance de vie d'une personne porteuse de trisomie 21 (PT21) est estimée à 60 ans en 2019. Les personnes PT21 ont généralement une bonne insertion sociale et peuvent même, pour certaines, travailler en milieu ordinaire.

### • Caractéristique de la maladie

Les personnes PT21 présentent :

- Un morphotype évocateur du diagnostic
- Une hypotonie axiale à la naissance
- Une malformation cardiaque (CAV, CIA, CIV, anomalies des valves, persistance du canal artériel) dans 40 à 50% des cas
- Une malformation du tube digestif (sténose/atréxie du duodénum, maladie de Hirschsprung) dans 10 à 20% des cas dans moins de 10 % des cas
- Une cataracte congénitale (1-2 % des cas)
- Un retard des acquisitions psychomotrices
- Une déficience intellectuelle habituellement modérée
- De bonnes habiletés sociales et adaptatives
- Une hypothyroïdie infra clinique fréquente.

Les personnes PT21 sont également **prédisposées à plusieurs pathologies** :

- Une atteinte auditive (trouble de l'audition) dans 50 à 75% des cas
- Infections dont infection ORL (otites en particulier),
- Pathologies auto-immunes et endocriniennes (hypo et hyperthyroïdie, intolérance au gluten (maladie cœliaque), diabète, pelade),
- Pathologies orthopédiques (luxation cervicale, scoliose, luxation des hanches ou des rotules)
- Leucémie en période post natale (LAL et LAM) (x 10 – 20),
- Epilepsie dont le syndrome de West,
- Syndrome d'apnées du sommeil
- Maladie d'Alzheimer précoce (premiers signes possibles dès 35-40 ans),
- Vieillesse précoce.

### • Diagnostic

Actuellement le diagnostic est fait le plus souvent en période prénatale. Un dépistage prénatal est proposé au couple, qui est libre de prendre sa décision de réaliser ou non les tests biologiques.

#### ○ En période prénatale :

Le diagnostic est suspecté via le dépistage organisé de la trisomie 21 :

- Via l'analyse de marqueurs biologiques combinés avec l'âge maternel et la clarté de la nuque au cours du premier trimestre avec en 2019 la mise en place d'une nouvelle stratégie incluant le test sur ADN libre circulant (Dépistage Prénatal Non Invasif, DPNI) avec la possibilité de proposer un DPNI pour les femmes ayant un risque compris entre 1/51 et 1/1000 et un caryotype fœtal pour les femmes ayant un risque > 1/50.
- Via les signes d'appels échographiques : clarté de nuque augmentée au 1<sup>o</sup> trimestre ; cardiopathie au 2<sup>o</sup> trimestre

Dans les deux cas, le diagnostic est confirmé par le caryotype fœtal après prélèvement invasif de villosité chorale ou de liquide amniotique.

- **En période post-natale** : généralement le diagnostic est évoqué dès la naissance devant l'association : morphotype facial évocateur, hypotonie axiale et souffle systolique à l'auscultation évoquant une cardiopathie (en cas de cardiopathie associée). En cas de suspicion diagnostique, il conviendra d'adopter une attitude adaptée envers les parents et de toujours évoquer le diagnostic avec tact, sans hésiter à solliciter l'aide d'un spécialiste (généticien, pédiatre...).

La suspicion diagnostique doit être confirmée par la réalisation d'un caryotype constitutionnel après information et signature du consentement éclairé. En effet, outre la confirmation du diagnostic, le caryotype permet de faire un conseil génétique adapté.

- **Accompagnement**

L'accompagnement des PPT21 est global et repose sur une coopération pluridisciplinaire entre les parents et les différents professionnels médicaux, paramédicaux et sociaux spécialisés dans l'accompagnement du handicap et si possible de la trisomie 21. Au fur et à mesure la personne PT21 doit être considérée comme un partenaire dans les décisions qui la concernent pour sa propre vie (développement de son pouvoir d'agir). La place de la famille dans le projet de vie de leur enfant est également essentielle.

Le traitement et le suivi sont mis en place en fonction des malformations et comorbidités présentées par la PPT21. Une rééducation précoce est indispensable avec la mise en place d'un projet de vie coordonné (rééducatif, éducatif, social et professionnel). Le maintien d'un accompagnement à l'âge adulte est nécessaire. Dès la première année de la vie, une proposition d'accompagnement en CAMSP est systématiquement faite. Un SESSAD peut aussi être proposé dès la 1ère année ou prendre le relais après 6 ans (l'offre peut être différente en fonction des régions, pour mieux choisir les parents peuvent se rapprocher d'une association ou d'une cellule d'accueil Trisomie 21).

- **Le rôle du médecin traitant consiste à assurer :**

- Le suivi médical et la prévention courants et, si besoin, adresser le patient vers un centre de référence ou de compétence
- La surveillance de la croissance et de l'état nutritionnel (cf. annexe 4)
- Le dépistage et la surveillance des complications du syndrome en coordination avec les équipes référentes
- Le soutien psychologique des familles

Il est important de mentionner ici que toute modification ou trouble non typique du comportement doit d'abord être considéré comme un mode d'expression d'une douleur ou d'un mal être et doit faire l'objet d'un bilan à la recherche d'un problème somatique, dont dentaire, d'une maltraitance ou d'une dépression.

Pour se procurer des informations complémentaires il est possible de consulter :

- Sites Orphanet : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=FR&Expert=870](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=870)
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-raises.org/>
- Site de la filière de santé DéfiScience : <http://www.defiscience.org/>
- Association Trisomie 21 France : <http://www.trisomie21-france.org/>
- Association française pour la recherche sur la trisomie 21 : <http://www.afrt.fr/>
- Institut Jérôme Lejeune : [www.institutlejeune.org](http://www.institutlejeune.org)
- Carte urgence disponible auprès des Centres de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs (Filière AnDDI-Rares).

## Texte du PNDS

### 1 Introduction

La **trisomie 21** (ou syndrome de Down, OMIM 190685) est une anomalie chromosomique correspondant à la présence, en totalité ou en partie (rarement), d'un chromosome 21 supplémentaire. La trisomie 21 est la première cause de déficience intellectuelle (DI) dans le monde. Le risque de grossesse d'un fœtus PT21 est le même dans toutes les populations, de toutes les régions du monde. Dans les pays occidentaux, en l'absence de dépistage ou diagnostic prénatal, la trisomie 21 représente 10% des cas de déficience intellectuelle. Ce syndrome est devenu rare suite à la mise en place de la politique de dépistage anténatal de cette affection : suite à une annonce de trisomie 21 fœtale la grande majorité des couples demandent une interruption médicale de la grossesse. Son incidence est actuellement estimée à 1/2000 naissances en France et à 1/700 naissances dans le monde. L'incidence à la naissance ne dépend que de :

1. l'âge maternel,
2. la politique de dépistage/diagnostic prénatal,
3. le taux d'IMG (qui dépend de la politique de santé du pays concernant son autorisation et aussi de ce qui est perçu par le couple vis-à-vis des PPT21 et de ce que notre société apporte comme soutien et renvoi sur le handicap).

Le diagnostic est généralement fait en période anténatale ou en période néonatale. Les cas de trisomie 21 en mosaïque peuvent être diagnostiqués plus tardivement.

Le phénotype de la trisomie 21 se caractérise par des éléments morphologiques (un visage rond, un profil plat, une nuque plate et épaisse, des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, un épicanthus, un iris tacheté de points légèrement colorés (taches de Brushfield), un petit nez, une petite bouche, une protrusion de la langue), des doigts courts et larges, une main carrée à la peau un peu molle, un pli palmaire transverse unique bilatéral, une brachymésophalangie des 5<sup>es</sup> doigts, un écart augmenté entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> orteil, une hypotonie axiale à la naissance, une laxité articulaire, une petite taille (-2DS), un surpoids fréquent après l'âge de 5 ans et un vieillissement prématuré. Aucun de ces signes n'est pathognomonique. Sur les signes morphologiques, il faut faire attention au risque de diagnostic trop rapide car il y a des pathologies qui peuvent ressembler à la trisomie 21. On rappelle donc l'importance du diagnostic par le caryotype.

La trisomie 21 est également fréquemment associée à des malformations cardiaques, plus rarement à des malformations du tube digestif, à une atteinte auditive et visuelle et un retard des acquisitions psychomotrices. La déficience intellectuelle, constante, est en général modérée avec souvent de bonnes habiletés sociales et adaptatives.

Un suivi médical adapté est nécessaire du fait des comorbidités associées comme la prédisposition à certaines pathologies : maladies auto-immunes et endocriniennes, leucémies de type leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et leucémie aiguë myéloblastique (LAM), maladie d'Alzheimer précoce, surdité, troubles visuels, épilepsie (dont syndrome de West), apnées du sommeil....

Ces co-morbidités sont nombreuses, parfois sévères mais accessibles pour la plupart à la prévention ou à un traitement.

Par ailleurs, les PPT21 expriment peu ou pas de plaintes spontanées, même avec un niveau de langage correct, ce qui peut conduire à des retards de prise en charge préjudiciables. Le dépistage systématique de ces complications est donc nécessaire pour prévenir des sur-handicaps parfois irréversibles, des

## PNDS « Trisomie 21 »

douleurs méconnues sources d'inconfort, de troubles de l'humeur ou du comportement, et pour préserver l'espérance et la qualité de vie jusqu'à un âge avancé.

L'examen clinique et les examens complémentaires peuvent être rendus difficiles par la peur du patient, ses difficultés de communication ou sa lenteur (il faut respecter un temps de latence pour permettre à la personne de coopérer) ; l'examen clinique doit être complet et, si nécessaire, effectué en plusieurs fois ou sous sédation.

A l'inverse, il peut arriver que le médecin ou les parents eux-mêmes, sous-estiment les capacités de compréhension et de compliance aux soins de la personne PT21, conduisant à des renoncements thérapeutiques injustifiés et une perte de chance.

Le suivi des PPT21 doit se faire annuellement au niveau d'un centre de référence ou de compétence disposant de l'ensemble des spécialités nécessaires à une prise en charge multidisciplinaire. Ce type de prise en charge existe également au sein des CAMSP (0-6 ans) et dans les services de pédiatrie ou de génétique répartis sur le territoire. Une prise en charge en libéral peut également être organisée.

Ceci est complémentaire du rôle du pédiatre et/ou du médecin traitant qui assurent le suivi habituel en relation avec le centre de référence ou de compétence anomalies du développement (CLAD) ou DéfiScience.

Ils ont un rôle essentiel dans :

- La surveillance de la croissance et de l'état nutritionnel
- La surveillance clinique et biologique de l'apparition de pathologies associées (comorbidités) présentes chez les PPT21
- Le soutien psychologique des familles.

Un accompagnement paramédical précoce est indispensable afin de favoriser le développement des PPT21. Il peut se poursuivre tout au long de la vie du patient, permettant de ralentir le vieillissement précoce observé chez les PPT21.

La trisomie 21 est reconnue comme une affection de longue durée (ALD) : il est donc nécessaire de rédiger un protocole de soins dès la naissance mais sans caractère urgent.

Plusieurs associations concernant la T21 existent sur le territoire national et peuvent aider les familles, les personnes et les professionnels : il est important d'en donner les coordonnées à la famille et aux personnes concernées.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés l'accompagnement diagnostique et thérapeutique optimal dans l'état des connaissances actuelles et le parcours de soins d'une PPT21.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient ou ses parents, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la

## PNDS « Trisomie 21 »

responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant l'accompagnement de référence d'une PPT21. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

A ce titre il est bon de rappeler que :

- Une PPT21 est susceptible de développer n'importe quelle pathologie, comme n'importe quelle personne
- Certaines complications peuvent être de fréquence différente (moins fréquentes ou plus fréquentes) ou être de sévérité / pronostic un peu différent
- Dans l'immense majorité des cas les traitements sont les mêmes (mais il peut y avoir des adaptations)
- La trisomie 21 est considérée comme une affection d'une particulière gravité en raison de la déficience intellectuelle qui y est associée, et elle donne lieu en anténatal à la possibilité d'une IMG si le couple le demande. La déficience intellectuelle est constante.
- La "dégradation" d'une PPT21 est le plus souvent liée à une complication ou une pathologie intercurrente, qu'il faut rechercher car les PPT21 comme beaucoup de personnes avec déficience intellectuelle ont des difficultés d'accès aux soins. En effet, elles expriment peu ou pas la douleur et ont du mal à la localiser. Elles la ressentent pourtant, comme tout individu, et ceci peut produire chez elles des modifications ou troubles du comportement qui doivent d'abord être interprétés comme un mode d'expression et amener à effectuer des investigations, avant de considérer ces manifestations comme des troubles psychiatriques ou une évolution "naturelle" de la trisomie 21.
- En cas de mosaïque ou de T21 partielle certaines complications sont moins fréquentes mais cela n'est pas clairement déterminé. Aussi les mêmes conseils de suivi, surveillance et accompagnement peuvent-ils être donnés.

Le présent PNDS 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](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière AnDDI-Rares (<http://anddi- rares.org/>).

Ce travail s'appuie sur de nombreuses publications internationales originales, des revues, des études cliniques et des recommandations déjà publiées. En l'absence de preuves dans la littérature (il existe en effet peu d'études avec un haut niveau de preuves) permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées, nous avons, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres du réseau de centres de références/compétences mais également sur des avis d'experts (cf. annexe 2). De même, le suivi et le rythme de surveillance des patients ont été établis en fonction des avis d'experts.

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Détecter le syndrome
- Confirmer le diagnostic
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et en apprécier la sévérité

- Préciser l'accompagnement médical, paramédical, thérapeutique et social
- Délivrer une information génétique à la famille et au patient

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic est évoqué soit en période prénatale, soit en période postnatale. Les personnels impliqués sont alors différents.

- **En période prénatale :**
  - Gynécologue-obstétricien : il assure le suivi de la grossesse et le prélèvement pour le caryotype fœtal.
  - Sage-femme : elle assure le suivi de la grossesse.
  - Echographiste : il est souvent le premier à suspecter le diagnostic devant des signes échographiques (clarté nucale, cardiopathie ...).
  - Généticien clinicien et pédiatre : ils prennent part à l'annonce du diagnostic avec le gynécologue-obstétricien responsable du suivi de la patiente et ont pour rôle d'expliquer au couple ce qu'est la T21 et les possibilités d'accompagnement des patients et de la grossesse.
  - Psychologue : leur rôle est important lors de l'annonce du diagnostic et dans le suivi du couple quelle que soit la décision prise.
  - Conseiller en génétique : avec et sous la responsabilité du médecin généticien, il peut participer à l'information génétique du couple et au conseil génétique.
- **En période postnatale :**
  - Pédiatre : il suspecte le diagnostic, informe les parents de la suspicion et demande le caryotype ; il assure le suivi médical, il a un rôle central sur le court et long terme pour l'accompagnement et la prise en charge.
  - Sage-femme ou obstétricien : souvent suspecte le diagnostic à la naissance et doit s'assurer que les bonnes pratiques dans ces circonstances sont respectées.
  - Généticien : il complète l'information et fait le conseil génétique ; il peut assurer le suivi médical.
  - Toutes les spécialités médicales, en fonction des complications.
  - Professionnels paramédicaux nécessaires à la prise en soins des PPT21 : kinésithérapeute, psychologue, orthophoniste, psychomotricien, assistante sociale...

### 3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Le diagnostic de trisomie 21 peut se faire :

- **En période prénatale, via la réalisation d'un caryotype fœtal pour :**
  - Un risque  $> 1/50$  après dépistage du 1<sup>er</sup> trimestre basé sur les mesures échographiques (clarté nucale, longueur crano-caudale), le dosage des marqueurs sériques du 1<sup>er</sup> trimestre, le facteur de risque lié à l'âge maternel.
  - Un test sur ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel positif pour la trisomie 21.
  - Le dépistage du 2<sup>o</sup> trimestre sur les marqueurs sériques si le dépistage au 1<sup>o</sup> trimestre n'a pas pu être réalisé.
  - Des signes d'appels échographiques au 2<sup>o</sup> et 3<sup>o</sup> trimestre (cardiopathie, os propres nez très courts ou absents, etc.).
  - La présence d'anomalie chromosomique impliquant le 21 chez l'un des parents.

## PNDS « Trisomie 21 »

- Des antécédent(s) pour le couple de grossesse(s) avec un caryotype anormal retrouvé chez le fœtus.
- **A la naissance** *via* la réalisation d'un caryotype constitutionnel sur lymphocytes réalisé le plus fréquemment pour :
  - Une hypotonie axiale
  - Un morphotype évocateur
  - Une cardiopathie.

### 3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

Les variations individuelles sont nombreuses et il n'existe pas de signe clinique pathognomonique. La réalisation du caryotype, en période pré ou post-natale, est l'examen qui permet de confirmer le diagnostic. En outre il précise le type cytogénétique de trisomie 21, point important pour le conseil génétique. A noter un discret excès (1,1 à 1,2) de garçons PT21 par rapport aux filles.

**Diagnostiques différentiels** : Les diagnostics différentiels sont rares car les signes de trisomie 21 sont assez évocateurs, notamment d'un point de vue morphologique.

- **Hypotonie** : l'hypotonie néonatale pourrait faire évoquer un syndrome de Prader-Willi. Cependant, l'hypotonie dans la trisomie 21 est souvent moins sévère.
- **Morphologie** : la monosomie 9p peut comporter des traits morphologiques évoquant la trisomie 21 (fentes palpébrales en haut et en dehors, racine du nez large), mais elle s'accompagne d'autres signes tels que la trigonocéphalie ou des anomalies du développement sexuel, habituellement absents chez les PPT 21.

Devant un caryotype normal il faut bien sûr rechercher une trisomie 21 en mosaïque ou partielle. Donc faire une étude par FISH sur un nombre suffisant de noyaux dans le sang et/ou le frottis jugal, et pour la trisomie partielle, faire une Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA).

### 3.5 Evaluation de la sévérité / Extension de la maladie / Recherche de comorbidités / Evaluation du pronostic

Le pronostic vital est dépendant de l'existence et de la sévérité des pathologies développées par les patients (notamment cardiaque et digestive). Par ailleurs, leur sensibilité accrue à certaines maladies (leucémie, Alzheimer, infections à répétition) peut grever le pronostic. Cependant avec l'amélioration de l'accompagnement, l'inclusion en milieu ordinaire et un meilleur accès aux soins, l'espérance de vie des patients a augmenté pour atteindre environ 60 ans en 2019. Les décès en période néonatale ou bas âge sont maintenant exceptionnels grâce en particulier aux progrès de la chirurgie cardiaque et de la néonatalogie. Le vieillissement plus précoce dans ce syndrome doit faire rechercher plus précocement les pathologies qui sont liées à cette période de la vie.

En cas de diagnostic en période prénatale, une évaluation de la sévérité de l'atteinte n'est pas réalisable et ne l'est pas plus après la naissance pour ce qui concerne le développement intellectuel et des compétences de l'enfant. Le suivi régulier de l'enfant permet d'estimer sa trajectoire développementale et d'évaluer ses capacités.

Un accompagnement adapté permettra d'aider au développement de l'enfant mais malgré tout, certaines PPT21 restent sévèrement handicapées, éventuellement peu verbales, avec des troubles autistiques et une autonomie limitée.

### 3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'existe pas de thérapie visant à guérir la trisomie 21. Les traitements sont proposés en fonction des pathologies développées par les PPT21 et leurs contre-indications sont inhérentes aux types de pathologies. La trisomie 21 ne représente en elle-même pas de contre-indication à la prise en charge des complications médicales et des malformations.

### 3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Dans le cas où le prescripteur est non généticien, il est fortement recommandé que l'annonce du diagnostic soit réalisée en binôme, par le prescripteur de l'analyse génétique et un médecin généticien. Dans le cas contraire, il est recommandé de programmer rapidement une consultation de génétique. La présence d'un(e) psychologue est fortement recommandée. Dans la mesure du possible, l'annonce doit être faite en présence des deux parents. Il est bien entendu hautement souhaitable que la personne qui fasse l'annonce ait l'expérience directe des PPT21, c'est-à-dire qu'elle suive des PPT21 en consultation.

Il est évident que l'annonce doit se faire dans un endroit calme, sans perturbations extérieures (téléphone), en présence des deux parents (et si possible de l'enfant en période postnatale), assis, à proximité les uns des autres, avec le temps nécessaire.

- **L'annonce du diagnostic en période prénatale comprend :**
  - L'explication du résultat du caryotype fœtal
  - L'explication des principales caractéristiques du syndrome avec la notion du caractère variable de l'affection, de sa gravité potentielle plus rare dans certains cas sans pouvoir le prévoir à l'avance
  - Les possibilités de prise en soins, d'accompagnement et de suivi
  - La possibilité de prendre un avis complémentaire de médecins spécialistes qui seraient amenés à prendre en charge le patient en postnatal
  - Une discussion sur les options que peut prendre le couple concernant la poursuite de la grossesse
  - L'importance de prendre un temps de réflexion
  - L'information sur l'existence d'associations de patients (communication des coordonnées en fonction du souhait du couple)
  - Il est possible de proposer au couple de visiter le CAMSP le plus proche afin de rencontrer des professionnels accompagnant des enfants porteurs de trisomie 21
  - Le conseil génétique sachant que celui-ci peut être proposé à distance en l'absence de demande spécifique durant l'entretien.
  
- **L'annonce du diagnostic en période postnatale comprend :**
  - L'explication du résultat du caryotype constitutionnel
  - L'explication des principales caractéristiques du syndrome
  - Le dépistage des éventuelles pathologies associées
  - L'information sur les aspects médico-sociaux : protocole de soins pour l'accompagnement, dossier MDPH (maison Départementale du Handicap). Concernant le dossier MDPH, cette information peut être faite dans un 2<sup>e</sup> temps. Il n'y a pas d'urgence à le constituer.
  - L'information sur l'existence d'associations de patients, de cellules d'accueil (communication des coordonnées)

## PNDS « Trisomie 21 »

- La planification de l'accompagnement et du suivi (CAMSP, SESSAD, libéral ...) sachant que ce point peut être proposé à distance
- L'information sur des consultations multidisciplinaires Trisomie 21 spécialisées régionales.
- Le conseil génétique sachant que celui-ci peut être proposé à distance en l'absence de demande spécifique durant l'entretien.

L'important est d'être à l'écoute des parents, de répondre aux questions et non de vouloir tout aborder et expliquer. Cela pourra être fait dans un second temps. Ainsi, proposer une consultation quelques jours ou semaines après le diagnostic est indispensable pour reprendre avec la famille les informations de la première consultation souvent difficiles à assimiler compte tenu du choc de l'annonce, pour leur présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi et les informer de la possibilité de réaliser un dossier MDPH. Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement, il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable. Les associations de patients peuvent jouer un rôle important dans cet accompagnement.

Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents et à la fratrie tout au long du parcours.

### 3.8 Conseil génétique

Le conseil génétique concernant la trisomie 21 est nécessaire. Il doit être effectué au cours d'une consultation de génétique. Nous distinguons essentiellement 5 situations.

#### 1. Conseil génétique en cas d'antécédent personnel ou familial de trisomie 21

- **L'apparenté est un enfant du couple :**

Trois formes possibles :

1. T21 libre et homogène (95 % des cas)
2. T21 libre en mosaïque (2-3 % des cas)
3. T21 par translocation (2-3 % des cas)

Lorsque l'enfant présente une trisomie 21 libre et homogène ou libre en mosaïque (soit 97% des cas) le conseil génétique est rassurant : le risque de récurrence pour le couple est faible, autour de 1% pour les femmes de moins de 40 ans (puis le risque rejoint celui lié à l'âge maternel). Le dépistage prénatal non invasif (DPNI) est maintenant de principe proposé au couple dans cette situation en remplacement des tests invasifs (amniocentèse). En revanche, ce n'est pas une indication de Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI). Il n'y a pas d'intérêt médical à réaliser le caryotype des parents.

Si l'enfant présente une trisomie 21 associée à un remaniement chromosomique, les caryotypes parentaux doivent être réalisés. Le conseil génétique sera fonction du résultat. Par exemple pour la translocation la plus fréquente :

- T21 par translocation 14,21 chez la mère : 15% de risque de transmission à chaque grossesse
- T21 par translocation 14,21 chez le père : 5% de risque de transmission à chaque grossesse

Un diagnostic prénatal ou un DPNI pourra être proposé. Le DPI est possible.

Dans environ la moitié des cas aucun des 2 parents n'a de translocation : il s'agit donc d'une translocation *de novo* déséquilibrée chez l'enfant PT21. Dans ce cas le risque est identique à celui de la

## PNDS « Trisomie 21 »

T21 libre (risque de récurrence faible de l'ordre de 1% avant 40 ans puis augmentant avec l'âge maternel).

- **L'apparenté est un membre de la famille** (frère ou sœur du couple ou plus éloigné) :
  - Lorsque le cas index présente une trisomie 21 libre et homogène ou libre en mosaïque (soit 97% des cas), le conseil génétique est rassurant : le risque rejoint celui de la population générale. Pas de mesure particulière.
  - Lorsque le cas index présente une trisomie 21 consécutive à une translocation chromosomique déséquilibrée, principalement robertsonienne, le caryotype des parents de cette personne doit être proposé. En fonction du résultat, une enquête génétique chez les apparentés concernés est recommandée.

Il faut donc connaître le résultat du caryotype de la PPT21. S'il est inconnu, par précaution on peut proposer aux membres du couple apparenté à la PPT21 de faire leurs caryotypes.

Pour les autres types de remaniement chromosomique, le généticien évaluera le risque en fonction du remaniement observé sur le caryotype.

### **2. Conseil génétique au cours du dépistage prénatal de la trisomie 21 pour toutes les femmes enceintes :**

Ce dépistage doit être proposé et expliqué par le médecin ou la sage-femme à toutes les femmes enceintes. Celle-ci est libre ou non de le réaliser.

En résumé : dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre et selon le résultat du test combiné avec les marqueurs sériques, l'âge maternel et la clarté nucale :

1. risque **<1/1000** : pas d'autre examen que le suivi normal de la grossesse ;
2. risque entre **1/51 et 1/1000** : proposition de DPNI. Si le DPNI est positif, proposition d'une confirmation par la réalisation d'un caryotype fœtal (geste invasif).
3. risque **≥ 1/50** : proposition de geste invasif pour une analyse chromosomique fœtale. Si la patiente le souhaite, un DPNI est possible pour éviter le geste invasif.

Un conseil génétique peut donc être demandé dans ces situations :

- Découverte d'un risque accru de trisomie 21 fœtale lors du dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre (ou de plus en plus rarement du dépistage sérique du 2<sup>e</sup> trimestre) (recommandations HAS)
- Etude de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (Dépistage Prénatal Non Invasif ou DPNI) (recommandations HAS)
- Découverte de signe(s) d'appel échographique(s) (données du Collège Français d'Échographie fœtale).

### **3. Conseil génétique en cas de diagnostic prénatal de trisomie 21 :**

Le conseil génétique rejoint celui des parents dont l'enfant est porteur de trisomie 21.

### **4. Conseil génétique en cas de diagnostic de trisomie 21 à la naissance de l'enfant :**

Le conseil génétique rejoint celui des parents dont l'enfant est porteur de trisomie 21.

### **5. Conseil génétique chez une personne porteuse de trisomie 21 :**

Chez les femmes, la fertilité est plutôt conservée. Une femme PT21 aura une probabilité théorique de 50% (33 % en pratique) de donner naissance à un enfant atteint de trisomie 21.

Chez les hommes, la probabilité de concevoir est faible quel que soit le remaniement chromosomique impliqué. Elle est réduite chez la plupart des hommes, mais des cas de paternité chez des hommes PT21 ont été décrits.

Un diagnostic prénatal pourrait être proposé et l'accès à l'aide médicale à la procréation pourrait être discuté mais entraîne de nombreuses questions éthiques (cf. chapitre 4.3.11).

## 4 Prise en charge médicale et paramédicale

### 4.1 Objectifs

Les objectifs sont nombreux compte tenu de la diversité des complications observées chez les PPT21 :

- Dépister et prendre en charge les complications médicales
- Dépister et prendre en charge les pathologies associées à risque chez les PPT21
- Assurer et coordonner un accompagnement précoce et spécialisé, médical et paramédical
- Assurer une éducation thérapeutique
- Assurer un accompagnement global du patient et de sa famille
- Favoriser l'autodétermination

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

L'accompagnement global de la PPT21 repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins des centres de référence ou de compétence. Elle concerne de nombreux professionnels, en ville et à l'hôpital, qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre (cf. chapitre 3.2).

Trisomie 21 France propose pour les PPT21, une aide au suivi de leur santé *via* deux documents papiers existant aussi sous version électronique :

- Le guide de santé
- Le carnet de suivi médical

Ces documents ont été rédigés en FALC (Facile à Lire et A Comprendre) et sont disponibles sur le web : Santé très facile (<http://www.santetresfacile.fr>)

### 4.3 Prise en charge médicale et paramédicale

#### 4.3.1 Cardiologie

- **Prévalence des cardiopathies congénitales**

Les cardiopathies congénitales sont présentes chez 40 à 50% des PPT21.

Du fait d'un dépistage prénatal de plus en plus précis et de la possibilité d'interruption médicale de grossesse, la prévalence des cardiopathies complexes (CCX) à la naissance a chuté de 40% avec une augmentation en parallèle de la prévalence des communications intra-auriculaires (CIA) ou communications interventriculaires (CIV) isolées. Les cardiopathies non congénitales sont abordées plus tard. La Persistance du Canal Artériel (PCA) est également fréquente.

- **Types de cardiopathies**

## PNDS « Trisomie 21 »

Durant la grossesse, les cardiopathies les plus fréquemment observées sont :

- Les communications auriculo-ventriculaires (CAV) (40%-50%), le plus souvent isolées
- Les CIV (22%), qui sont plus souvent des CIV d'admission. Les CIV musculaires sont rares
- Les CIA (16%).

A la naissance, le taux de CAV tend à se rapprocher du taux de CIV. On peut également observer des tétralogies de Fallot (T4F) (10-15%), une persistance du canal artériel (PCA) ou exceptionnellement des transpositions des gros vaisseaux (TGV).

### • Variations ethniques et de genre

Peu de variations ethniques sont rapportées dans les études récentes.

En revanche, il existe une différence significative selon le sexe. Par rapport aux garçons, les filles ont un risque multiplié par 1,5 d'être porteuses d'une CCX, toutes CCXs confondues, et un risque multiplié par 1,37 d'être porteuses d'une CAV. Cette plus grande prévalence des cardiopathies chez les filles reste inexpliquée. Elle est certainement à l'origine d'une mortalité féminine fœtale et pédiatrique plus importante.

### • Facteurs de risque

Le tabagisme maternel et l'obésité sont des facteurs de risque de développement d'une CCX chez les fœtus PT21, avec 16 à 34% de CCX supplémentaires. En revanche, le diabète et l'HTA ne sont pas liés à une augmentation des CCX.

### • Espérance de vie et mortalité

Alors que la mortalité à 5 ans était de 40% en 1985 en cas de CCX, ce taux a chuté à 12% en 1997. Les complications cardiaques et pulmonaires restent cependant responsables de 75% de la mortalité des PPT21 dans l'enfance.

### • Pronostic chirurgical

Les CCX chez les PPT21 sont globalement de meilleur pronostic que dans la population générale avec une mortalité significativement moindre, sauf en cas de ventricule unique responsable d'une mortalité plus élevée.

Les CAV sont de meilleur pronostic, car moins impliquées dans des cardiopathies complexes et moins associées à des dysplasies valvulaires avec risque de reflux ou sténose post-opératoire, en comparaison des CAV de la population générale. La chirurgie des CAV chez les PPT21 nécessite moins souvent de ré-intervention.

En revanche, les PPT21, chez lesquelles la cure chirurgicale de la CCX a nécessité la mise en place d'un shunt aorto-pulmonaire ou d'un Glenn bidirectionnel (dérivation cavo-pulmonaire), ont une mortalité plus élevée car elles présentent plus souvent des anomalies des vaisseaux pulmonaires et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Les PPT21 sont par contre plus résistantes aux accidents d'ischémie/reperfusion après un arrêt cardiaque de dérivation, elles ont donc un meilleur pronostic en cas de chirurgie cardiaque lourde.

### • Complications et comorbidités prénatales et pédiatriques

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

Les complications chirurgicales sont les mêmes que dans la population générale, mais avec un taux moindre par meilleure tolérance à l'ischémie (cf. *supra*).

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

La CCX chez les PPT21 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 CCX et celles nées avec une CCX opérées avant l'âge d'1 an.

- **Diagnostic prénatal et postnatal des cardiopathies**

En période prénatale, il est recommandé que le dépistage précoce d'une cardiopathie chez un fœtus PT21 soit réalisé par un échographiste référent d'un CPDPN (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal) et par un cardiopédiatre afin d'informer au mieux le couple sur les possibilités chirurgicales, de prévoir le lieu d'accouchement et l'accueil pédiatrique de l'enfant dans une maternité adaptée. 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.

Quel que soit le résultat de l'échocardiographie fœtale, la réalisation d'une échographie cardiaque par un cardiopédiatre est recommandée de façon systématique chez le nouveau-né, même en l'absence de signe clinique évocateur. La présence de signes d'une mauvaise tolérance cardiaque (cyanose, essoufflement lors de l'allaitement, hépatomégalie, souffle cardiaque, etc.) ou le recours à une ventilation artificielle ou une oxygénothérapie sont des éléments rendant d'autant plus urgent 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, permet de diagnostiquer les CCX majeures.

- **Prise en charge**

Elle doit être pluridisciplinaire, se faire en milieu spécialisé avec des chirurgiens pédiatriques et cardiopédiatres habitués aux particularités des PPT21.

- **Prise en charge de l'HTAP**

Les PPT21 ayant une CCX sont à risque important d'HTAP, même après correction chirurgicale. A la naissance, l'incidence de l'HTAP chez ces patients est de 5,2% (contre 0,1% en population générale). Leur prise en charge doit se faire dans un centre expert de la 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, et expose également à un risque de ré-opération à long terme. Même chez les PPT21 non porteurs d'une CCX, il existe un risque d'HTAP. Il est donc préconisé de réaliser une échographie cardiaque systématique pour ces enfants entre 6 et 13 ans.

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

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 PPT21. 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. 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 CCX.

- **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 et, à ce jour, cela 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.

- **Autres complications**

À partir de la puberté peut apparaître une hypotension orthostatique probablement plurifactorielle, parfois très gênante pour la vie quotidienne.

À l'âge adulte peuvent survenir, même en l'absence de cardiopathie congénitale préalable, des insuffisances valvulaires mitrale ou aortique. On conseille donc une surveillance échographique tous les quatre ans.

Les varices des membres inférieurs peuvent survenir précocement dès l'âge de 18 ans.

### 4.3.2 Neurologie

- **Développement psychomoteur**

Le développement psychomoteur est variable d'un patient à l'autre avec un retard systématique dans le développement qui aboutit, à l'âge adulte, à la notion de déficience intellectuelle en général modérée plus souvent que légère ou sévère.

- **Langage**

Le retard d'acquisition du langage est lié d'une part à la déficience et d'autre part aux problèmes de la sphère oro-faciale : hypotonie linguale, palais non formé, petits conduits et encombrement (grosses amygdales et végétations)) ne facilitant pas la respiration, otites séroumuqueuses entraînant une surdité de transmission. De plus la lenteur de réaction du bébé PT21 (temps de latence) et l'hypotonie faciale en générale peuvent perturber les interactions précoces entre ce bébé et son entourage. Or celles-ci sont importantes dans la mise en place de la communication. L'entourage doit être informé de l'attention particulière à porter aux petits signes de réaction (du visage ou corporels), parfois décalés dans le temps par rapport à la stimulation et qui sont à interpréter comme une réponse et de ce fait doivent être renforcés par l'interlocuteur pour montrer qu'il semble avoir compris qu'il s'agissait bien d'une réponse.

La phase pré linguistique du langage peut durer plusieurs années. La communication se fait par gestes, expressions faciales et vocalisations en respectant le temps de latence existant lors de la réponse à des échanges chez ces enfants. Les premiers mots apparaissent en moyenne vers 3 ans et les phrases vers 5 ans avec une progression possible jusqu'à l'âge adulte. L'accompagnement précoce en orthophonie est indiqué pour favoriser la communication en mettant en place des outils de CAA (Communication Alternative Augmentée). En effet la compréhension de ces enfants est meilleure que leur capacité à oraliser. Il est donc important de leur donner des outils de communication très tôt.

- Avant 12 mois : évaluation des praxies bucco-faciales et mise en route d'une rééducation, stimulation oro-faciale par massage ludique. En cas de troubles précoces de l'oralité une

prise en charge en orthophonie sera bien sûr nécessaire dès les premières semaines. Même si l'alimentation se passe bien, un premier bilan vers 6 mois est utile.

- Après 12 mois : la mise en route de l'orthophonie est souhaitable. L'intérêt d'une plaque palatine de stimulation chez le nourrisson dès 4 mois et d'une plaque d'élargissement du palais à partir de 4 ans est discuté. On pourrait en attendre une amélioration de l'intelligibilité de la parole, la tonification linguale, la mastication et diminuer le risque de syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

- **Motricité**

La présence d'une hypotonie est retrouvée très souvent dès la naissance. Le développement moteur est retardé : tenue assise indépendante entre 9 et 12 mois, marche indépendante entre 15 mois et 74 mois, le plus souvent entre 2 et 3 ans. Une prise en charge en kinésithérapie et en psychomotricité doit être débutée vers 3 à 6 mois (parfois plus tôt) afin d'améliorer la construction du schéma corporel, la force, l'endurance musculaire, l'équilibre et la coordination. La pratique du sport est fortement conseillée et doit être adaptée aux pathologies associées, et pour certains sports une *subluxation* atlanto-axiale doit être recherchée.

- **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). La majorité des PPT21 ont une déficience modérée avec un quotient intellectuel en moyenne de 45-50 qui a tendance à diminuer à l'âge adulte en raison d'un déclin cognitif physiologique.

- **Langage**

L'atteinte du développement du langage est importante chez les enfants PT21 comparativement à leurs pairs de même âge chronologique. Leur niveau de compréhension est en général bien meilleur que leur expression. Ils ont un plus grand développement des gestes communicatifs. Ainsi la mise en place précoce de l'orthophonie avec l'usage de techniques de communication alternative augmentée (CAA) permet aux enfants et à leurs parents de communiquer par les gestes avant que le langage expressif débute. C'est pour cette raison que les évaluations de la sphère relationnelle doivent être prudentes avant 4 ans.

- **Habiletés visuo-spatiales**

Les habiletés spatiales sont plutôt une compétence comparativement aux habiletés visuelles. Mais certaines peuvent être déficitaires.

- **Mémoire**

Les PPT21 ont une faible mémoire de travail et verbale à court terme (ce qui est en lien avec les troubles attentionnels) alors que leur mémoire visuo-spatiale est relativement préservée. A long terme, leur mémoire explicite (rappel, reconnaissance d'expérience ou d'information) est déficitaire contrairement à leur mémoire implicite qui est relativement bien conservée (ce qui permet des acquisitions pratiques pour la vie quotidienne).

- **Fonctions exécutives**

Les PPT21 ont une atteinte de l'attention auditive soutenue, de l'attention sélective visuelle et de la mémoire de travail. Les PPT21 présentent souvent un syndrome dyséxecutif, c'est-à-dire qu'elles présentent des difficultés pour s'organiser, planifier ou être flexibles. C'est pour cela qu'elles sont sensibles à la nouveauté ou à l'imprévu et qu'elles doivent y être préparées.

- **Temps de latence**

Il est augmenté. Il faut donc laisser plus de temps à la personne pour s'exprimer et donner des réponses lors des tests (aménagements si possible).

- **Comorbidités neurologiques**

- **Troubles neuropsychiatriques**

Les PPT21 ont des comorbidités psychiatriques dans environ 1/3 des cas. Dans l'enfance, ces troubles peuvent comprendre : hyperactivité, impulsivité, inattention, colères, agitation, entêtement, argumentation, opposition, mouvements répétitifs, dysrégulation sensorielle et problèmes de langage. Beaucoup de ces troubles peuvent être en lien avec les difficultés de communication et la frustration que cela entraîne. La première réponse thérapeutique devra toujours être l'amélioration de la communication (CAA, orthophonie). Les symptômes deviennent davantage intériorisés à l'adolescence à type de retrait, timidité, perte de confiance en soi, dépression. Les troubles anxieux et obsessionnels compulsifs peuvent également être présents. Les troubles psychotiques de type schizophrénie ou trouble bipolaire sont moins fréquents.

- **Troubles du spectre autistique (TSA)**

Ils sont abordés dans le chapitre suivant : « troubles du comportement ».

- **Trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)**

La recherche de déficits sensoriels, de problème thyroïdien ou du syndrome d'apnées du sommeil est essentielle avant de poser un diagnostic de TDAH selon les critères du DSM-V. La prévalence du TDAH est élevée et retrouvée entre 34 et 43.9% des enfants PT21 testés. Il n'y a pas de corrélation significative entre les symptômes du TDAH et le niveau de DI. L'association à un trouble du spectre autistique est fréquente. L'accompagnement par médiation cognitive, adaptation de la scolarité et traitement éventuel par METHYLPHENIDATE est très important pour leur insertion scolaire et sociale (voir plus bas).

- **Régression cognitive**

Depuis 2011, on retrouve dans la littérature des articles rapportant une régression rapide survenant chez des adolescents et des jeunes adultes PT21 avec une perte des acquisitions et de l'autonomie. Les causes de cette régression ne sont pas élucidées, et 50% des patients vont récupérer partiellement ou totalement. Les comorbidités habituelles doivent être éliminées (syndrome d'apnées obstructif du sommeil, hypothyroïdie, carences vitaminiques, épilepsie, accident vasculaire cérébral, dépression etc.).

- **Epilepsie**

La prévalence de l'épilepsie chez les PPT21 est augmentée, estimée entre 0,6 et 13 % selon l'âge. Le syndrome de West constitue le syndrome épileptique le plus fréquent, il faut sensibiliser les parents aux signes cliniques pouvant l'évoquer (spasmes infantiles). Une prise en charge précoce améliore la réponse au traitement antiépileptique (VIGABATRIN et/ou corticothérapie), le quotient de développement et diminue le risque de trouble du spectre autistique ultérieur. Le syndrome de West a un meilleur pronostic chez les enfants PT21 que dans la population générale. Le syndrome de Lennox Gastaut peut survenir plus tardivement. D'autres crises focales ou généralisées sont rapportées. On note un taux augmenté d'anomalies épileptiques à l'EEG sans forcément de crise d'épilepsie associée. Enfin une épilepsie est fréquente au cours de l'évolution de la démence.

- **Accidents vasculaires cérébraux (AVC)**

Chez les enfants PT21, les causes d'AVC rapportées sont de nature embolique, dans le cadre d'une cardiopathie congénitale ou dans le syndrome de Moya-Moya. Le mode de présentation de ce dernier est plus souvent un accident ischémique qu'une hémorragie cérébrale, dont le pronostic est en général moins sévère. Sa prévalence est 26 fois plus fréquente chez les patients PT21.

- **Vieillessement cognitif**

Le vieillissement de la PPT21 est plus précoce, en fonction du niveau intellectuel antérieur et du contexte de vie. Des troubles neurocognitifs proches de ceux de la maladie d'Alzheimer peuvent apparaître dès l'âge de 40 ans et portent sur la mémoire, la vitesse de traitement de l'information et l'attention sélective. Des questionnaires d'évaluation spécifiques existent (DSDS, TSI, DSMSE, DLD, DSQIID, CAMDEX-DS) et peuvent servir au dépistage et au diagnostic.

### 4.3.3 Troubles du comportement et psychiatriques

En préambule il est important de rappeler que toute modification ou trouble non typique du comportement doit d'abord être considéré comme un mode d'expression d'une douleur ou d'un mal être et doit faire l'objet d'un bilan à la recherche d'un problème somatique, dont dentaire, d'une maltraitance, d'une dépression...

D'autre part il convient de bien distinguer troubles du comportement et troubles psychiatriques, même si c'est intriqué. En effet des troubles du comportement peuvent être secondaires, non seulement à des désordres somatiques mais aussi aux conditions environnementales et de vie qu'il convient d'analyser soigneusement et de modifier le cas échéant.

Les troubles du développement de la communication de ces patients doivent être pris en charge dès le plus jeune âge car ils peuvent être à l'origine de troubles du comportement.

Les troubles psychiques qui peuvent être associés à la trisomie 21 nécessitent un avis (pédo)-psychiatrique, dans l'idéal par un professionnel ayant une expérience des PPT21.

La présence de troubles psychiques associés est difficilement observable / quantifiable 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, l'accompagnement en halte-garderie et/ou en crèche est une expérience très positive pour une sociabilisation précoce.

- **Evaluations comportementales**

**Les évaluations comportementales chez l'enfant** permettent de déterminer la présence d'un trouble du spectre autistique, d'une hyperactivité et de comportements oppositionnels.

Les évaluations cognitives et comportementales, **adaptées à l'âge développemental 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 l'accompagnement de l'enfant et de l'adulte, en déterminent la pertinence, et informent les parents ainsi que les équipes médicales et éducatives investies dans l'accompagnement. Les évaluations doivent être pluridisciplinaires en associant : neuropsychologue, orthophoniste, psychomotricien et ergothérapeute. Les évaluations doivent être standardisées pour pouvoir être reproduites par d'autres professionnels, si possible ayant une expérience de 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.

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

<i>Recommandations pratiques pour l'organisation d'une évaluation cognitive et comportementale</i>	<i>Domaines cognitifs (qualitatifs et quantitatifs) à évaluer chez l'enfant ou l'adulte porteur d'une trisomie 21</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les enfants, favoriser la présence des parents lors des évaluations</li> <li>- Installer confortablement l'enfant/l'adulte, apaiser les réactions comportementales liées au stress</li> <li>- Anticiper les réactions de l'enfant, tenir compte de son état d'éveil, de ses besoins alimentaires</li> <li>- Respecter les souhaits des parents vis à vis de ces évaluations et toujours leur restituer les résultats dans un langage accessible</li> <li>- Tenir compte des troubles de l'intégration sensorielle de l'enfant</li> <li>- <b>L'évaluation des interactions sociales et du comportement doivent être réalisées tous les ans et rapidement devant toute difficulté de parcours. Chez les adultes, une évaluation tous les deux ans peut être proposée.</b></li> </ul>	<p><b>Domaines cognitifs (qualitatif et quantitatifs) à évaluer chez l'enfant ou l'adulte PT21:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Développement conceptuel</li> <li>- Mémoire</li> <li>- Attention</li> <li>- Fonctions exécutives</li> <li>- Logique/raisonnement/abstraction</li> <li>- Langage réceptif et expressif</li> <li>- Communication non verbale</li> <li>- Habiletés métacognitives (capacité à utiliser les connaissances dans le milieu habituel).</li> </ul> <p><b>Evaluation des interactions sociales et du comportement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imitation sociale, réciprocité sociale (gestes, direction du regard, posture, langage)</li> <li>- Caractérisation des modalités d'attachement</li> <li>- Qualité des interactions sociales avec la famille et avec les personnes étrangères</li> <li>- Capacité d'attention conjointe.</li> </ul>

<b>Outils recommandés pour l'évaluation de la cognition en fonction de l'âge et du niveau de l'enfant/adulte</b>	
<p>Evaluation de l'efficacité cognitive globale.</p> <p>La première évaluation de l'efficacité globale doit être proposée aux alentours de l'âge de 4/5 ans lors de la maternelle, puis à l'âge de 8/9 ans et au début de l'adolescence à 12/13 ans puis à l'âge adulte.</p> <p>Les évaluations doivent être répétées pour qualifier le degré de DI.</p>	<p><b>Batteries standards :</b> WPPSI-IV (âge développemental entre 4 et 7 ans), WISC-V (enfants, âge développemental entre 6 et 16 ans), WAIS-IV (adultes).</p> <p><b>Batteries adaptées aux patients ne pouvant pas être évalués par une batterie standard</b> (difficultés cognitives majeures, trouble du comportement important) : PEP-III (enfants), AAPEP (adultes).</p>

## PNDS « Trisomie 21 »

<p>Evaluation par fonctions spécifiques (choix des outils en fonction de leur pertinence dans une situation clinique donnée).</p> <p>L'évaluation de la cognition est proposée aux mêmes âges et peut être répétées devant la survenue d'un trouble du comportement ou d'un événement de vie particulier (comme l'accès à une formation, un emploi...).</p> <p>Les évaluations à l'âge adulte peuvent être recommandées tous les cinq ans et tous les ans en cas de suspicion de syndrome démentiel.</p>	<p><b>Fonctions mnésiques :</b> CMS (enfants), MEM-III (adultes).</p> <p><b>Fonctions attentionnelles :</b> KITAP, TeaCh (enfants), TAP, Tea (adultes).</p> <p><b>Fonctions exécutives :</b> BRIEF, subtests de la NEPSY-II (enfants), batterie GREFEX, BADS (adultes).</p> <p><b>Fonctions visuo-spatiales et praxiques :</b> Subtests de la NEPSY-II, figure de Rey, PPT (enfants) PPT, test d'orientation de lignes de BENTON, VOSP (adultes).</p> <p><b>Langage :</b> NEPSY-II, ELO, ODEDYS-II, EVIP... (enfants), BEMS, ECLA16+, EVIP... (adultes).</p>
<p>Evaluation de l'évolution démentielle</p>	<p><b>Bilans comparatifs réguliers à partir de 35 ans pour suivre l'évolution du profil cognitif :</b> DSQIID ou DMR ou DSDS.</p>

Les traitements médicamenteux prescrits pour des troubles du comportement ou des maladies psychiatriques doivent être associés à **une évaluation précise**. Il faut penser à la possibilité d'une douleur non exprimée ou 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 PPT21 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 bénéfices/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 syndrome du QT long.

### • Trisomie 21 et troubles du spectre de l'autisme (TSA)

Dans bien des cas, les TSA ne sont pas identifiés correctement et la personne ne reçoit pas de prise en charge adaptée. La présence des TSA est plus fréquente dans la population des PPT21 que dans la population générale. En effet plusieurs études ont montré un taux augmenté de TSA allant de 5 à 39% chez les PPT21 par rapport à la population générale.

Le repérage de cette comorbidité s'appuie sur la fréquence de certains comportements et d'un trouble important des interactions :

- 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
- Intérêts restreints et absence d'attention conjointe et de pointage.

Les classifications internationales reconnaissent la difficulté de repérer les TSA associés à la T21. Les outils des TSA existent mais demandent à être utilisés par un professionnel qualifié (outil diagnostique de l'autisme (CARS)). Dans tous les cas, ces outils ne sont pas opérants si l'enfant n'a pas atteint un âge

## PNDS « Trisomie 21 »

développemental de 18 mois, surtout dans la sphère du langage et de la communication. En cas de doute, il peut être utile de proposer à nouveau ces évaluations à un autre moment du développement.

Des questionnaires spécialisés pour aider au diagnostic sont toutefois disponibles (SCQ, CARS, CBCL, ADI-R). Les PPT21 avec un TSA ont les mêmes profils de troubles de la communication et de comportements stéréotypés que les autres patients TSA, mais avec moins de difficultés dans les relations sociales.

Le diagnostic de TSA aide les parents à mieux comprendre comment fonctionne leur enfant, il leur permet aussi de trouver un soutien et une prise en charge adaptée. L'annonce diagnostique doit cependant être faite par un professionnel expérimenté car les parents peuvent être en souffrance face à un handicap « surajouté ». Il est important de repérer un TSA le plus précocement possible pour permettre à l'enfant de bénéficier d'une prise en charge adaptée aux TSA pour les apprentissages et la socialisation, qui répond aux besoins de son développement cognitif et socio-émotionnel et à la régulation de ses activités.

Evaluation des interactions sociales et du comportement	
<b>Evaluation fonctionnelle :</b>	Vineland 2
<b>Diagnostic de TSA :</b>	ADOS (enfants/adultes) ADI-R (parents)
<b>Diagnostic de TDAH :</b>	CONNERS ABC
<b>Evaluation psychiatrique générale :</b>	KIDDIE-SADS (enfants/adolescents) MINI (adultes) Echelle de Reiss (Adultes)

- **Prescriptions**

- **Traitement des troubles du comportement**

- **Enfant de plus de 5 ans :**

- La **rispéridone** (Risperdal) a l'AMM dans le traitement des troubles du comportement (tels que l'hétéro-agressivité, l'automutilation, l'impulsivité majeure et les stéréotypies sévères) observés dans les troubles du spectre autistique, en monothérapie. Pour les patients de moins de 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 poser la question de leur étiologie. La survenue d'une énurésie et d'une prise de poids rapide par réduction de la satiété sont fréquentes.

- La **cyamémazine** (Tercian) 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). La survenue de signes extrapyramidaux est fréquente.

- **Chez l'adolescent :**

- L'**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 à celui des autres antipsychotiques.

- **Chez l'adulte :**

## PNDS « Trisomie 21 »

- **La clozapine** : pour les troubles psychotiques résistants ou s'accompagnant d'effets secondaires sévères aux antipsychotiques habituellement prescrits. Nécessite une surveillance hebdomadaire de la NFS pendant 18 semaines puis mensuelle. Effets secondaires les plus fréquents : 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.

#### ▪ **Enfant de plus de 5 ans :**

- La **fluoxétine** (Prozac) a l'AMM (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.

#### ▪ **Chez 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, des troubles mnésiques ou créer une dépendance. En outre les PPT21 sont souvent plus sensibles aux BZD.** Le traitement aigu peut faire appel à de petites doses de cyamémazine (Tercian) ou de la prescription d'hydroxyzine (Atarax).

De rares cas de **catatonie** ont été documentés dans la trisomie 21, leur prise en charge associe alors la prescription de benzodiazépines (lorazepam) et la réalisation de séances d'électroconvulsivothérapie.

### ○ **Traitement des troubles attentionnels**

La **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.

### ○ **Traitement des troubles obsessionnels**

Ces troubles ne sont pas rares. Ils peuvent être raisonnables et ne pas être trop gênants dans la vie quotidienne, se limitant à une certaine ritualisation. Il n'y a pas lieu d'utiliser de médication. De l'hypnose peut aider à maîtriser ces comportements. Il est également probable qu'ils soient favorisés par une éducation trop rigide, hypernormalisatrice et s'appuyant trop sur des rituels et de la répétition sans diversité.

Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine peuvent être employés lorsque le comportement devient gênant pour l'autonomie de la personne.

Certains cas développent une « leneur obsessionnelle » qui peut répondre partiellement ou totalement à ce type de molécules.

**Dans la mesure du possible il faut toujours poser la question du consentement du patient concernant sa médication. Il est important de l'informer pour le préparer à cette décision.**

### ○ **Autres traitements, accompagnement des familles**

#### ▪ **Case manager :**

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 »). L'accompagnement doit être coordonné afin que l'information ne se perde pas en fonction des intervenants aux différents âges de la vie.

Le fonctionnement et le comportement général de la PPT21 peuvent être améliorés si l'environnement s'adapte et si la personne est motivée. Le projet doit être construit et réévalué avec la personne (sa famille dans les 1ères années). Une coopération entre les acteurs doit exister (y compris avec la PPT21, acteur principal). Un suivi de la scolarité / du travail / des activités de jour, un contact régulier entre les différentes équipes qui assurent l'accompagnement, les apprentissages scolaires / professionnels et la famille doivent être organisés. Chez l'enfant et plus tard, des aides techniques (tablettes tactiles, ordinateur, etc.) peuvent être conseillées (coordination avec un ergothérapeute) en fonction des difficultés et du projet. L'aide et l'information de la famille sont un point important de l'accompagnement. 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 naissance 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.

#### ▪ **Rééducation :**

**Très souvent les comportements problématiques sont liés aux difficultés de communication.**

Les soins de rééducation sont un point important de l'accompagnement des troubles du comportement. La CAA doit être utilisée par tous les acteurs qui coopèrent avec la PPT21.

La prescription des rééducations doit être réévaluée à chaque consultation, de manière biannuelle. L'accompagnement doit être **le 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 un TSA.

#### ▪ **Remédiation cognitive :**

La 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 DI ont été menées confirmant l'intérêt de cette technique de soin dans cette indication.

### **4.3.4 Psychologique**

La PPT21 n'a pas forcément besoin d'un accompagnement psychologique mais celui-ci peut être nécessaire au cours de la vie. Il 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. Les groupes de parole de parents sont souvent proposés par les SESSAD ou les CAMSP. Ces moments d'échanges entre parents permettent aux plus anciens de constater le chemin qu'ils ont parcouru, aident les jeunes parents à anticiper et à se

## PNDS « Trisomie 21 »

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, moments d'échanges et liberté de parole.

Pour la personne 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 (hyperlaxité et hypotonie), prévenir les déficits et anomalies de statique en facilitant les coordinations motrices et les intégrations sensorielles élémentaires
  - 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.
  - 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 21 ne préserve pas des aléas de l'existence, il existe pour les PPT21 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. Puisqu'ils sont moins aptes que d'autres à exprimer leur malaise, ou le font de façon détournée voire maladroite, le mal-être des PPT21 est trop souvent ignoré.

Comme pour tout autre enfant, il est nécessaire que les adultes (parents et éducateurs) soient en attente adaptée 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.

A l'inverse, les échecs de l'enfant ou de l'adulte ne doivent pas être considérés comme le résultat de la déficience mais doivent être utilisés pour permettre à la PPT21 d'élaborer de nouvelles stratégies débouchant éventuellement sur des résultats positifs. L'expérimentation et la prise de risques, comme pour toute personne est le socle de l'évolution personnelle. Les PPT21 doivent être accompagnées sur cette analyse des échecs et l'élaboration des stratégies en fonction d'objectifs réalisables. Leurs aidants doivent l'être sur l'angoisse générée par la prise de risques.

Comme toute autre personne la PPT21 doit être sollicitée dès le plus jeune âge pour faire ses propres choix, d'abord dans les choses simples de la vie quotidienne puis pour des questions (adaptées à son développement) qui concernent des projets et son projet de vie. Il doit être impliqué et acteur dans la planification et réalisation. Sa motivation sera le meilleur facteur de développement.

### **Le soutien à l'autonomie, à l'autodétermination et au développement du pouvoir d'agir.**

Aider une PPT21, dès le plus jeune âge, à élaborer et exprimer ses choix personnels puis les mettre en œuvre est un enjeu éducatif majeur qui nécessite un accompagnement particulier dès l'enfance.

Au-delà du rôle de l'entourage familial, ceci peut requérir le soutien d'un psychologue ou d'un éducateur pour le développement de certaines aptitudes : formuler des envies, des préférences, faire des choix, prendre des décisions, résoudre des problèmes et se fixer des objectifs. Cela nécessite d'accompagner les familles et les aidants pour les aider à accepter la prise de risque. Si la PPT21 a conscience qu'elle a un poids réel dans les décisions qui la concernent, elle et son projet de vie, elle sera motivée et la motivation est, pour toute personne le meilleur facteur de progrès et de développement.

Le but est de co-construire avec la personne un projet de vie en inclusion optimale, tout en restant respectueux des besoins et des choix personnels de chacun.

### 4.3.5 Gastro-entérologie

La trisomie 21 prédispose à de nombreuses complications digestives :

- Malformations concernant 6,7% des naissances de PPT21 : atrésie duodénale, atrésie anale et la maladie de Hirschsprung pour les plus fréquentes
- Maladies et complications gastroentérologiques comme le reflux-gastro-œsophagien (RGO ; 28 à 64 %) ou la maladie cœliaque (5,1 à 6,6 %) 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. 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%).

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

**L'échographie abdominale systématique chez le nourrisson** se justifie d'autant plus qu'on peut trouver chez les PPT21 diverses malformations rénales.

#### ○ **Atrésie ou sténose duodénale**

Une atrésie ou sténose duodénale s'observe chez environ 3,9% des nouveau-nés PT21. Cependant elles peuvent être révélées tardivement par des vomissements bilieux ou sanguinolents après l'introduction des aliments en morceaux, introduction habituellement tardive chez les enfants PT21 en raison de leurs difficultés de mastication.

Le pancréas annulaire est 300 fois plus fréquent que dans la population générale, de manière isolée ou associée à une sténose duodénale ou à une mal rotation. S'il est méconnu le pancréas annulaire peut avoir des conséquences sévères chez l'adulte (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.

#### ○ **Atrésie ou sténose anale**

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

#### ○ **Maladie de Hirschsprung**

La maladie de Hirschsprung est retrouvée chez 0,8% des PPT21. Le diagnostic est parfois évoqué en anténatal devant un hydramnios, l'augmentation du périmètre abdominal et la distension des anses intestinales. Plus souvent il n'y a aucun signe en anténatal et 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, parfois mortelle. Le transit reste souvent perturbé à long terme après l'intervention (constipation ou incontinence anale avec diarrhée).

#### ○ **Atrésie de l'œsophage**

L'atrésie de l'œsophage n'est habituellement pas associée à une fistule trachéale chez les PPT21. Elle touche 0,4% des nouveau-nés PT21 et 2% des bébés PT21 avec cardiopathie.

- **Troubles digestifs**

Au-delà des malformations digestives, le patient PT21 est sujet à de nombreux troubles fonctionnels digestifs reflux gastro-œsophagien (RGO), constipation, mais est également prédisposé à l'apparition d'une maladie cœliaque ou d'une infection par *Helicobacter pylori*.

- **Le reflux gastro-œsophagien**

La prévalence du RGO chez les enfants PT21 est très importante (28% à 64% des cas). On le retrouve chez 9% des adultes. Dans la population générale comme chez la PPT21 il existe une corrélation entre l'existence d'un RGO et la sévérité d'un syndrome des apnées du sommeil. Le reflux est associé dans 63% des cas à une laryngomalacie.

**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'un inhibiteur de la pompe protons (IPP) pendant quatre semaines** : si la symptomatologie est réduite d'au moins 50 % cela confirme le 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. Les complications à long terme d'un reflux gastro-œsophagien non traité sont la sténose peptique et parfois, l'adénocarcinome de l'œsophage dont certains facteurs favorisants sont retrouvés chez ces patients : reflux gastro-œsophagien, obésité et infection à *Helicobacter pylori*.

- **La maladie cœliaque**

La prévalence de la maladie cœliaque est estimée à 6,6% chez l'enfant PT21 et 5,1% chez l'adulte. Elle est très probablement sous-diagnostiquée. Le plus souvent elle n'est associée à aucun trouble digestif. Douleurs abdominales et constipation sont les signes les plus fréquents. La société Européenne de Gastroentérologie hépatologie et nutrition (ESPGHAN) suggère de rechercher le groupe HLA DQ2 et DQ8. En l'absence d'au moins un de ces groupes le risque de maladie cœliaque est considéré comme pratiquement nul. Il n'y a alors pas de surveillance à mettre en place.

En cas de HLA DQ2 et/ou DQ8 le dépistage est recommandé après l'âge de 2 ans (à condition qu'il y ait un apport de gluten) et 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.

Si la personne est asymptomatique il est conseillé de refaire cette recherche de façon régulière, mais il n'y a pas de consensus. La ESPGHAN suggère de le faire tous les 3 ans.

- **L'infection à *Helicobacter pylori***

On retrouve une sérologie positive chez 25% des adultes PT21 et 75,8% des enfants PT21, surtout en cas de vie en collectivité. Les signes cliniques d'appel les plus fréquents sont par ordre décroissant : une mauvaise croissance pondérale, des douleurs abdominales et une anémie ferriprive.

Chez les sujets à risque le dépistage repose sur la sérologie d'*helicobacter pylori* et le diagnostic formel sur la biopsie gastrique. La sérologie peut rester positive même après éradication : elle n'a donc d'intérêt que si on a une sérologie antérieure négative ou lors d'un premier dosage en l'absence de traitement préalable.

La HAS ne recommande pas le dépistage sérologique chez les personnes asymptomatiques en population générale. Nous ne pensons pas qu'il doit en être autrement chez les PPT21. La sérologie est utilisable en cas de suspicion d'ulcère gastrique ou de gastrite.

### ○ **La constipation**

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

La Société Nationale Française de Gastro-entérologie (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.

### ○ **Achalasie**

Un trouble de mobilité de l'œsophage est bien plus fréquent chez les PPT21, et peut être présent dès le plus jeune âge. Il faut savoir l'évoquer devant une dysphagie, des douleurs récidivantes et des symptômes de RGO qui ne s'améliorent pas avec le traitement médical. Le diagnostic repose sur le TOGD, la fibroscopie gastrique et la manométrie œsophagienne. La prise en charge est spécialisée, comme dans la population générale (traitement médical et chirurgical).

## ● **Complications hépatiques**

Les PPT21 sont également prédisposées 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 l'adulte PT21.

### ○ **L'ictère néonatal**

C'est un des symptômes les plus fréquents chez les bébés PT21 (3,9% à 64% des cas). Il nécessite une photothérapie chez la moitié d'entre eux. La moitié des enfants hospitalisés en chirurgie (pour atrésie duodénale, pancréas annulaire ou atrésie jéjunale) présente un ictère. Devant un bébé PT21 il faut donc toujours se poser la question d'un ictère rétionnel.

### ○ **La cirrhose néonatale**

La cirrhose peut compliquer une réaction leucémoïde transitoire du nouveau-né. Il semble que cette cirrhose soit à début anténatal. Un traitement par cytosine arabinoside à faible dose semble efficace ainsi que l'administration d'oméga-3.

**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**

Les PPT21 ont une prédisposition à développer une hépatite virale chronique, plus souvent anictérique. Ceci semble être lié à des taux d'anticorps anti-HBS plus bas. Curieusement cette baisse des anticorps anti-HBS contraste avec l'absence d'anomalie démontrée de l'immunité humorale chez ces patients. **La vaccination est vivement recommandée, de même que des mesures d'hygiène et de prévention.** Il ne semble pas exister de plus grande sensibilité aux hépatites A ou C.

Les européens recommandent de traiter tous les patients HBeAg-positifs et les HBeAg-négatifs présentant une hépatite B chronique définie par de l'ADN viral > 2 000UI/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 surtout si une maladie cœliaque ou un diabète est associé. 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. 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. La confirmation par biopsie hépatique est à discuter. On suit la fibrose par fibroscan.

**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. En cas de stéatose hépatique non alcoolique, il faut rechercher une résistance à l'insuline et traiter (surtout réduction de l'obésité et exercice physique, discussion d'utilisation de Vitamine E et oméga 3, mais cela reste controversé, et metformine si critères de diabète de type 2).**

### ○ **La lithiase biliaire**

Les anomalies de la vésicule biliaire sont très fréquentes chez les enfants PT21 : lithiase biliaire (de 4,7% à 9,1%) 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. 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. L'explication la plus commune pour expliquer l'obésité des PPT21 est qu'elles sont très attirées par la nourriture et ont une faible activité physique. Le mode de vie paraît déterminant. Néanmoins il y a des facteurs métaboliques, par exemple une certaine insulino-résistance.

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

**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. 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, la rééducation orthophonique sur la mastication et la déglutition, 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 atteintes d'obésité.**

### 4.3.6 **ORL**

Un examen ORL complet avec une surveillance de l'audition est nécessaire chez la PPT21 aussi bien à l'âge pédiatrique qu'à l'âge adulte.

Il est à noter que les conduits auditifs externes sont habituellement très étroits.

### ● **Otites :**

**Les otites moyennes aiguës** sont fréquentes.

## PNDS « Trisomie 21 »

Le traitement des otites moyennes aiguës repose sur une antibiothérapie +/- paracentèse et pour les otites séromuqueuses (OSM) sur les anti-inflammatoires et la désobstruction nasale et la pose d'aérateurs transtympaniques (ATT).

Les complications des ATT (épisodes d'otorrhées notamment, extrusion précoce, perforation tympanique séquellaire) sont un peu plus fréquentes. En cas de perforation tympanique chez l'enfant persistant depuis au moins 6 mois, et sans épisode de surinfection depuis au moins trois mois, un traitement chirurgical est recommandé après l'âge de six ans.

- **Cholestéatome :**

Le traitement du cholestéatome est similaire à celui de la population générale.

- **Sinusites :**

Le traitement des sinusites chez les PPT21 est classique : antibiothérapie, corticoïdes, décongestionnants et antihistaminiques.

Il est à noter que les sinus frontaux sont habituellement absents.

- **Surdité :**

Les surdités de transmission sont fréquentes par OSM. La prévalence de malformations cochléo-vestibulaires est accrue, ainsi que la fréquence de presbycusie précoce.

- Le dépistage, le diagnostic et l'appareillage d'une surdité suivent les recommandations habituelles.
- La surveillance de l'audiométrie est préconisée dès la naissance : tous les 6 mois jusqu'à 3 ans puis tous les ans. Tous les 2 ans est suffisant chez l'adulte asymptomatique.
- Le port des appareillages conventionnels est parfois difficile. La pose d'une prothèse auditive à ancrage osseux (BAHA ou un bandeau acoustique) est possible dans certaines indications.

- **Retard de langage et de parole :**

Les causes sont multifactorielles : déficit neurologique, surdité, trouble de la coordination, hypotonie, anatomie orofaciale (etc.).

- L'orthophonie est intéressante dès 3-6 mois avec la possibilité d'une prise en charge tout au long de la vie.
- La glossectomie partielle n'a pas prouvé son efficacité et n'est pas recommandée.

- **Obstruction des voies aériennes supérieures :**

Le traitement classique avec adénoïdectomie et/ou amygdalectomie a une efficacité de 50% en cas d'hypertrophie clinique. Il n'y a pas d'intérêt à réaliser une pharyngoplastie additionnelle. A préciser par la fibroscopie nasale à l'éveil et éventuellement sous anesthésie générale.

Des traitements optionnels (ventilation par pression positive expiratoire, chirurgie palatine, trachéotomie...) ne sont pas confirmés. La distraction mandibulaire demande à être confirmée comme traitement d'une des causes de l'obstruction. Mais il faut rappeler la tendance au prognathisme relatif chez les PPT21 (cf. chapitre 4.3.7), ce qui n'incite donc pas à utiliser une orthèse d'avancement mandibulaire.

- **Laryngomalacie, Sténose Trachéale, Trachéomalacie :**

La prise en charge est classique par aryépiglottoplastie, trachéolaryngoplastie.

#### 4.3.7 Santé orale et bucco-dentaire

- **Diagnostic et évaluation initiale :**

Les enfants PT21 présentent plus de problèmes de santé orale que leur fratrie du même âge.

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.

Les dents présentent des anomalies de nombre, de structure, d'éruption et de position. 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 deuxième prémolaires mandibulaires et maxillaires et les incisives centrales mandibulaires.

Les caries ne sont pas plus fréquentes chez les enfants PT21 mais doivent être recherchées régulièrement chez les adultes PT21. Une halitose est possible, notamment en cas de présence d'un foyer infectieux.

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. La respiration est essentiellement buccale.

L'hypotonie linguale, l'étroitesse du palais et l'absence de respiration nasale participent à l'apparition d'apnées du sommeil (SAOS : cf chapitre 4.3.12).

On constate fréquemment des troubles de l'oralité dès la naissance : difficultés de succion au sein ou au biberon ; retards d'acquisition dans la manipulation des aliments avec les doigts, avec la cuillère et dans l'utilisation du verre ; refus de certains aliments, en particulier les aliments durs ; comportements aberrants, comme la conservation du bol en bouche, le refus d'avaler suivi du rejet de la nourriture ; micro fausse-route, pour les aliments liquides et semi-liquides, contribuant aux affections pulmonaires ; ingestion d'aliments non mastiqués, avec apparition de rots.

- **Evaluation de la sévérité des comorbidités :**

L'hypotonie musculaire affectant la langue, les lèvres, les muscles faciaux et les muscles masticateurs participent à limiter la croissance du tiers moyen de la face, induisant une endognathie maxillaire avec un risque important d'inclusion des canines ou prémolaires permanentes.

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 des PPT21. Ces diagnostics tardifs sont liés à une mauvaise communication de la douleur par la PPT21 et une mauvaise compréhension de l'entourage. Les dents sont souvent taurodontes (taurodontisme), ce qui complique la réalisation des traitements endodontiques et conservateurs.

Le bruxisme est retrouvé chez 42 % des personnes PT21. L'anxiété et la dysmorphie dento-maxillaire contribuent à l'apparition du bruxisme, chez l'enfant comme chez l'adulte.

Vingt-huit pour cent des lésions érosives sans étiologie alimentaire pourraient être dues au reflux gastro-œsophagien et aux vomissements, eux-mêmes rapportés dans 20% des cas.

Les PPT21 sont susceptibles de développer une forme particulièrement agressive de la maladie parodontale. Elle est retrouvée chez plus de 90 % d'entre elles.

Les perlèches sont beaucoup plus fréquentes chez les PPT21.

Les difficultés d'accès aux soins et à la prévention et en particulier à l'hygiène quotidienne ont clairement été établies. De plus lorsque les soins sont pratiqués, la réponse à la demande est plus souvent l'extraction que le soin.

- **Prise en charge thérapeutique :**

Une guidance parentale précoce doit être proposée avec le support d'un orthophoniste ou d'un kinésithérapeute si nécessaire. Elle vise 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. Il est également possible de réaliser des exercices physiothérapeutiques au niveau de la sphère orale, associés dès l'âge de 4 mois au port par intermittence, d'une plaque palatine comportant des stimulateurs de langue et de lèvres. Ces techniques de stimulation neurofonctionnelle sont sans effet direct sur la croissance du tiers moyen de la face mais peuvent nettement améliorer la coordination lors de la manipulation des aliments en bouche, le positionnement de la langue et l'articulation de la parole.

Un bilan orthophonique précoce, effectué par un orthophoniste formé aux troubles de l'oralité, est souvent nécessaire, en particulier, lorsque des troubles dysphagiques apparaissent (refus des morceaux) vers 4 ans. Un bilan orthodontique est toujours indispensable avant 12-13 ans, en particulier pour évaluer l'importance de l'endognathie maxillaire. Le port d'orthèses fixes ou amovibles peut permettre de rétablir le positionnement mandibulaire et améliorer la mastication-déglutition. En France, le Comité Consultatif National d'Éthique a pris position contre la pratique de la glossectomie.

Il est primordial d'améliorer l'hygiène dentaire par un accompagnement de l'enfant jusqu'à l'obtention de l'autonomie et de l'autodétermination.

Les foyers infectieux d'origine dentaire ou parodontale constituent un risque d'endocardite pour les patients porteurs de certaines cardiopathies sévères. 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.

Chez l'adulte, les traitements endodontiques peuvent être plus difficiles du fait du taurodontisme, mais comme pour la population générale, les soins conservateurs doivent être privilégiés aux extractions. Dans tous les cas, lorsque les avulsions sont inévitables, une réhabilitation prothétique des édentements doit être proposée en lien avec des objectifs fonctionnels (mastication, déglutition) et esthétiques. Le taux de succès des réhabilitations prothétiques implanto-portées est identique à celui de la population générale.

Les interventions doivent être indolores et l'anxiété ainsi que les difficultés de communication doivent être considérées par les professionnels pour favoriser la coopération avec le dentiste et/ou l'orthodontiste, ce qui augmente la durée de la prise en charge. L'hypnose, la sédation par administration de MEOPA peuvent être utiles pour favoriser la coopération pour les soins au fauteuil. En cas d'échec, les indications de soins sous anesthésie générale sont indiquées dans l'objectif de fournir la même qualité de soins, et en particulier de soins conservateurs, prothétiques ou orthodontiques, qu'à la population générale.

### 4.3.8 Ophtalmologie

Les problèmes ophtalmologiques touchent environ 75% des PPT21 avant 65 ans. Mais dès le plus jeune âge il y a plus de troubles que dans la population générale, justifiant une surveillance systématique. En l'absence de trouble patent on conseille une bébé-vision vers 12 mois et s'il n'y a pas d'anomalie un nouveau contrôle vers 3 ans puis tous les 2 ans, toute la vie.

- **Atteintes des paupières et des voies lacrymales :**

- **Blépharites**

La prévalence de la blépharite (irritation des paupières et de leurs bords libres) varie considérablement selon les études (10 à 46%). Elle peut être associée à des anomalies cutanées, notamment une rosacée. La blépharite ne doit pas être négligée car elle peut avoir un impact fonctionnel important. Elle engendre des frottements excessifs des yeux qui peuvent prédisposer

l'individu au développement d'un kératocône. La recherche et le traitement d'une blépharite doit être systématique. Le traitement repose sur des soins de paupières quotidiens, des agents mouillants (larmes artificielles) et des cures d'antibiotiques par voie topique et/ou générale si nécessaire.

- **Anomalies diverses des paupières**

Des fentes palpébrales orientées vers le bas en nasal et vers le haut en temporal, un épicanthus (repli vertical de la peau qui s'étend de la paupière supérieure au bord du nez), un épiblépharon (repli horizontal de la paupière inférieure), un ectropion (éversion de la paupière inférieure) ou un entropion (enroulement du bord libre de la paupière inférieure vers l'intérieur) peuvent être présents et doivent bénéficier d'un traitement adapté par un spécialiste de la chirurgie palpébrale.

- **Obstruction lacrymo-nasale**

L'obstruction lacrymo-nasale est très fréquente avec une prévalence de 17 à 50%. Les symptômes associés sont un larmolement ou des blépharoconjunctivites purulentes à répétition. L'obstruction lacrymo-nasale est plus souvent associée à une réduction du calibre des voies lacrymales et/ou une hypertrophie de la muqueuse nasale.

Un traitement par corticoïdes par voie topique ou intranasale, associé à des massages des voies lacrymales, peut être efficace. Les échecs sont cependant fréquents.

Le traitement radical repose dans un premier temps sur un sondage des voies lacrymales avec la possibilité d'une mise en place d'une sonde en silicone au bloc opératoire si besoin et lors d'une courte anesthésie générale, puis en cas d'échec par une réduction de la muqueuse nasale ou une dacryo-cysto-rhinostomie.

- **Atteinte de la cornée :**

- **Kératocône**

La prévalence du kératocône est supérieure chez les personnes PT21 (5-15%) que dans la population générale (0.05%). C'est une cause fréquente de déficience visuelle dans la population PT21. Les principaux facteurs de risque sont le frottement des yeux, un terrain atopique et une faiblesse biomécanique de la cornée.

Le traitement repose sur une correction optique adaptée (lunettes, lentilles rigides, etc.) puis sur un cross-linking (technique chirurgicale pour durcir le collagène cornéen) précoce. Pour les formes très évoluées, une greffe de cornée peut être nécessaire. Les complications sont plus fréquentes que dans la population générale en raison d'une plus faible compliance.

- **Glaucome et cornée**

Les glaucomes congénitaux et juvéniles sont plus fréquents et doivent être dépistés par un examen attentif et précoce de la cornée (diamètre de la cornée avec une mégalocornée, photophobie, œdème cornéen) et par la prise de la pression intra-oculaire dans la mesure du possible.

- **Atteintes iriennes :**

- **Les taches de Brushfield**

Les taches de Brushfield sont des taches blanches ou jaunes, rondes, légèrement surélevées de l'iris qui sont localisées « en anneau » à la périphérie de l'iris. Elles sont également présentes dans environ 10% de la population générale. Les taches de Brushfield sont également détectables pour la plupart des iris foncés (jusqu'au 67%) en lumière proche infrarouge chez les individus PT21.

- **Atteintes cristalliniennes :**

- **Cataracte**

## PNDS « Trisomie 21 »

On retrouve une incidence accrue des cataractes congénitales et acquises dans la population PT21, avec une fréquence allant jusqu'à 15% des individus âgés de moins de 20 ans.

Le traitement est chirurgical par phacoémulsification et mise en place d'un implant intra-oculaire. Les résultats sont satisfaisants et les complications chirurgicales pas plus fréquentes que dans la population générale pédiatrique. Le dépistage et le traitement d'une amblyopie doit être systématique dans les suites.

- **Nourrissons** : Un examen des cristallins est systématique à la naissance et un examen ophtalmologique complet dans les premiers mois de vie (vers 12 mois).
- **Enfants** : Bien que les opacités floconneuses soient les plus courantes, il ne semble pas y avoir de type particulier d'opacité du cristallin. L'indication chirurgicale n'est pas systématique en l'absence d'incidence sur l'acuité visuelle et en l'absence d'amblyopie. Un suivi rapproché ophtalmopédiatrique est nécessaire.
- **Adolescents** : Une augmentation importante de la fréquence de la cataracte après l'âge de 10 ans a été décrite.
- **Adultes** : Chez les personnes âgées de 45 à 64 ans, la prévalence de la cataracte est significativement plus élevée que dans la population générale. L'âge moyen d'intervention est de 40 ans.

- **Atteintes du pôle postérieur :**

La réalisation d'un fond d'œil dilaté est nécessaire. Les particularités chez les patients PT21 sont :

- **Fovéa**

Un développement maculaire anormal a été suggéré. Il existe en effet une augmentation de l'épaisseur rétinienne fovéolaire mesurée en tomographie en cohérence optique (OCT), sans répercussion sur l'acuité visuelle. Rarement, des colobomes maculaires peuvent être observés. L'acuité visuelle est alors effondrée.

- **Nerf optique**

Le dépistage du glaucome doit être systématique à tout âge par un examen minutieux du nerf optique à la recherche en particulier d'une excavation papillaire et la réalisation d'un OCT au besoin.

- **Troubles de la réfraction**

Chez l'enfant PT21, les troubles réfractifs doivent être détectés sous cycloplégie afin de réaliser une mesure objective sans participation accommodative. Pour ce faire, deux cycloplégiques sont à disposition : l'atropine et le cyclopentolate. L'atropine, gold-standard, nécessite l'instillation d'une goutte d'atropine 2 fois par jour pendant une semaine avant l'examen. La dilatation pupillaire est plus rapide et plus persistante chez les PPT21 alors que le cyclopentolate (Skiacol®) est plus facile d'utilisation, nécessitant 45 minutes avant l'examen, l'instillation d'une goutte, répétée 3 fois à 5 minutes d'intervalle, permettant de le réaliser le jour même de la consultation. Il n'y a pas de contre-indication spécifique particulière liée à la trisomie 21 à utiliser ces cycloplégiques.

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.

- **Troubles de l'accommodation**

Un défaut d'accommodation 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. 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 trisomie 21).

- **Strabisme**

Il s'agit la plupart du temps d'une ésoptropie. Une hypermétropie et un défaut d'accommodation sont fréquemment associés et doivent être recherchés sous cycloplégie et corrigés totalement. Les résultats chirurgicaux sont bons dans 62 à 87% des cas.

- **Nystagmus**

Il est responsable d'un déficit de 1,5 ligne d'acuité visuelle. Les origines sont multiples : instabilité de fixation, anomalies corticales, amblyopie. L'enfant doit être revu sous cycloplégie et une anomalie organique doit être recherchée (cataracte, problème rétinien...).

- **Troubles neuro-visuels**

Une meilleure compétence visuelle qu'auditive est reconnue chez les PPT21, mais cela n'est pas absolu et il peut malgré tout y avoir des troubles visuo-spatiaux.

Ceci doit être vu avec le bilan neuropsychologique et conduire le cas échéant à un bilan orthoptique et des séances de rééducation.

### 4.3.9 Endocrinologie et métabolisme

- **Dysfonction thyroïdienne**

A tous les âges de la vie, la dysfonction thyroïdienne peut avoir un impact sur la qualité de vie d'une PPT21 (développement psycho-cognitif, croissance, évolution pondérale, risque de puberté précoce en cas d'hypothyroïdie, anémie macrocytaire, constipation).

- **Période néonatale :**

- L'hypothyroïdie congénitale chez les enfants PT21 est rapportée à 1/141 contre 1/2000 à 1/3000 dans la population générale. Habituellement la glande est en place avec une hypoplasie relative. Des goitres ont été également rapportés.
- Le diagnostic d'un trouble fonctionnel thyroïdien doit se fonder sur le dosage conventionnel de la TSHus et de la T4 libre de façon associée au carton des dépistages néonataux conventionnels.
- Les dysfonctions thyroïdiennes diagnostiquées en période néonatale peuvent être transitoires et justifient donc, en cas de mise en route d'un traitement, d'une évaluation clinique et biologique vers l'âge de deux à trois ans, pouvant justifier un arrêt ou une diminution progressive du traitement.
- La définition précise de la dysfonction thyroïdienne sub-clinique reste difficile : le taux seuil de TSHus significativement augmenté se situe chez l'enfant PT21 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 (recommandations générales : « Endocrine disorders in childhood and adolescence »).

- **Enfance :**

Le risque de dysthyroïdie dans le cadre de pathologies auto-immune ou non 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 une T4 diminuée et des signes cliniques habituels d'hypothyroïdie. La fréquence est difficile à évaluer et augmente avec l'âge.

- La surveillance biologique comprend le dosage de TSHus et T4 libre. En cas d'augmentation de la TSHus, un contrôle systématique des anticorps anti TPO et des anticorps anti-récepteurs de la thyroïde ainsi qu'une échographie thyroïdienne et un avis par un endocrinologue seront demandés.
- La prise en charge des formes de type Hashimoto est classiquement proposée pour les patients présentant une TSHus augmentée au-dessus de 10 mUI/L. A discuter à partir de 8 mUI/L.

## PNDS « Trisomie 21 »

- 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 TSHus et de T4. Si les recommandations américaines de l'AAP sont un contrôle annuel, d'autres discutent cette fréquence.

- **Age adulte :**

La fréquence de l'atteinte thyroïdienne biologiquement significative est évaluée entre 50% et 70% dans des séries récentes. Cette hypothyroïdie s'est installée le plus souvent dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. Toutefois, le risque de développement d'une atteinte thyroïdienne persiste tout au long de la vie, justifiant une surveillance annuelle biologique de la TSHus et de la T4 libre, éventuellement seulement une fois tous les 2 ans chez l'adulte après 25 ans.

Le plus souvent le tableau est celui d'une hypothyroïdie sub-clinique sans hypothyroïdie vraie.

- **Diabète**

Globalement il y a une plus grande résistance à l'insuline chez les PPT21 que dans la population générale. Les données concernant l'association du diabète sucré et d'une trisomie 21 sont hétérogènes. Le risque de diabète de type 1 est très nettement augmenté d'un facteur 3 à 10 et la mortalité par accident cétosique augmentée d'un facteur 10. L'âge d'apparition est aussi plus précoce que dans la population générale.

Concernant le diabète de type 2, sa fréquence paraît assez similaire à celle en population générale.

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 donnée concernant l'intérêt de l'évaluation des anticorps anti-pancréas dans la population des PPT21.

- **Croissance**

La surveillance staturale fait partie de la surveillance pédiatrique. L'utilisation des courbes de croissance spécifique (PMID: 30569664) est discutée.

En moyenne les PPT21 sont à -2DS pour la taille. En cas de ralentissement ou d'évolution sur un canal inférieur, il faut rechercher une cause supplémentaire. Les mécanismes de la petite taille sont multiples :

- Hypothyroïdie latente
- SAOS
- Maladie cœliaque
- Déficit somatotrope organique ou fonctionnel d'origine hypothalamique
- Pathologie cardio-vasculaire
- Pathologie nutritionnelle
- Anomalie intrinsèque de la zone de croissance squelettique.

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 cœliaque, hypothyroïdie, etc.). La mise en place d'un traitement par hormone de croissance doit se faire en se conformant aux données des AMM. Aucun bénéfice n'a été apporté par les divers essais de traitement par hormone de croissance dans la trisomie 21 « isolée » (sans autre cause de problème statural), que ce soit pour la taille finale ou le QI.

Une hyperuricémie à partir la puberté est possible mais les crises de goutte sont rares. Il est préférable d'attendre une première crise de goutte pour instaurer un traitement.

Une carence en vitamine D paraît plus fréquente que dans la population générale (surtout en cas de facteurs prédisposant : obésité, maladie auto-immune, moindre activités en extérieur). Une supplémentation régulière est licite, sur la base de 100 000 U tous les 3-4 mois.

- **Puberté**

Le développement pubertaire est similaire à celui dans la population générale, en particulier quant à l'âge, chez les garçons et les filles.

### 4.3.10 Gynécologie

- **Sexualité**

Comme dans la population générale, une consultation gynécologique ou médicale spécialisée est indiquée afin de discuter avec la personne de ses connaissances concernant son intimité, la puberté, la menstruation, la sexualité et ses risques.

L'éducation sexuelle diffère de celle proposée à la population générale, dans le sens où elle est plus concrète (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.

Une aide peut aussi être trouvée auprès des centres du planning familial et du CERHES (Centre Ressources Handicaps et Sexualités). Une recherche appliquée financée par la FIRAH a débouché sur la conception et animation par et pour des personnes avec DI et notamment T21 d'un outil de formation à la vie affective et sexuelle : « Mes amours : <https://www.firah.org/mes-amours.html> »).

- **Contraception**

Le choix d'une contraception relève de la décision éclairée de la PPT21.

En première intention, une contraception orale combinée oestro-progestative est indiquée. Les contre-indications sont les mêmes que pour la population générale. 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 dispositif intra utérin (DIU) approprié peut être envisagé en seconde intention.

Les méthodes de stérilisation ne sont à utiliser qu'en dernier recours et dans un cadre très réglementé (cf. argumentaire).

En cas d'irrégularités menstruelles, il faudra savoir rechercher d'autres pathologies :

- Une pathologie thyroïdienne fréquente
- Une valeur élevée de la prolactine en raison de prise médicamenteuse concomitante utilisée pour stabiliser l'humeur
- Le syndrome des ovaires polykystiques.

Pour plus de détails dans l'argumentaire.

- **Grossesse**

En cas de désir de grossesse, un conseil génétique est indiqué concernant le risque de transmission de l'anomalie chromosomique.

Les PPT21 ont, comme tout individu, un désir de maternité/paternité. Néanmoins en cas de DI importante la maternité/paternité peut aboutir à des situations difficiles à gérer et des déceptions pour le couple. Il est important de prendre le temps de discuter de cette demande avec le couple (dont la PPT21) et de l'accompagner dans les étapes de réflexion sur ce qu'est la maternité, le rôle de parents, l'éducation (stage en crèche), ce que cela change dans la vie (en apport, en limitation), etc.. Cela dépasse largement le cadre de ce PNDS.

En cas de grossesse, chez une femme PT21, le suivi gynécologique et notamment échographique devra être adapté. Un diagnostic pré-natal pourra être proposé. L'expérience est limitée en termes de conseil

génétique aux personnes avec une DI, néanmoins humanité et accompagnement impliquant plusieurs acteurs sont l'évidence.

- **Ménopause**

Les femmes PT21 ont une ménopause à un âge plus précoce que celles de la population générale (âge moyen : 47,1 ans). Elle est associée à l'apparition possible de la maladie d'Alzheimer. Elle entraîne en *sus* les mêmes complications que dans la population générale (augmentation du risque cardiovasculaire, ostéoporose, etc.). En sachant que l'ostéoporose est en soit plus fréquente chez les PPT21.

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) peut réduire les symptômes, 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 est à réévaluer régulièrement. Il est important de surveiller les cycles ou les dosages hormonaux car la ménopause passe souvent inaperçue. Les symptômes tels que les bouffées de chaleur doivent être détectés et traités

### 4.3.11 Fertilité

- **Fertilité masculine**

Les hommes PT21 présentent une puberté normale mais un dysfonctionnement gonadique partiel et une altération de la spermatogénèse, entraînant une diminution du volume testiculaire et une déficience gonadique évoluant avec l'âge. La numération spermatique est diminuée, pouvant aller jusqu'à l'oligospermie et l'azoospermie. Mais on dispose de très peu de données. Inversement des hommes PT21 ont eu des enfants. On ne peut donc pas conclure en général à une infertilité de ces hommes. En pratique on peut considérer que si certains ont probablement une fertilité réduite, d'autres sont normofertiles ou presque.

- **Fertilité féminine**

Elle paraît conservée, mais la période de fertilité est réduite chez certaines femmes PT21 du fait d'une ménopause avancée.

- **Transmission**

Le risque de transmission de la pathologie semble différent selon le sexe parental :

- Père PT21 : tous les cas de paternité résultant d'un père PT21 ont donné naissance à des enfants en bonne santé (8 cas publiés)
- Mère PT21 : les cas de maternité chez les mères PT21 ont abouti à la naissance d'un enfant sur trois ayant une T21.

Informations complémentaires dans le chapitre « Conseil génétique » (cf. chapitre 3.8).

### 4.3.12 Pneumologie / sommeil

**La prévalence** des troubles du sommeil est plus élevée dans la population PPT21 (estimée entre 30 et 50% chez l'enfant): insomnie, hypersomnie, syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). Une formation clinique est nécessaire au dépistage de ces troubles.

Les PPT21 ont des **prédispositions** à développer un SAOS : morphologie faciale, hypotonie notamment des voies aériennes supérieures, surpoids/obésité, hypothyroïdie.

Le SAOS entraîne de **nombreuses complications** spécifiques chez la PPT21, comme l'HTAP, mais aussi générales : augmentation du risque cardiovasculaire, somnolence, difficultés neurocognitives, troubles des apprentissages, troubles du comportement (risque de dépression accru), risque métabolique, altération de la croissance, énurésie, difficultés familiales.

En l'absence de traitement, il persiste et s'aggrave à l'âge adulte et est retrouvé chez 80% des PPT21.

## PNDS « Trisomie 21 »

Les signes cliniques du SAOS sont les mêmes que ceux retrouvés en population générale : somnolence, fatigue, ronflements nocturnes, énurésie, fragmentation du sommeil...

**La recherche clinique du SAOS est recommandée :**

- A chaque consultation de suivi des enfants PT21
- Après une chirurgie ORL
- En cas de comorbidité cardio-cérébro-vasculaire ou neurocognitive
- En cas d'énurésie ou de troubles de la croissance.

Les questionnaires de dépistage peuvent être utilisés mais n'excluent pas la présence d'un SAOS. De même, l'examen du sommeil de l'enfant par les parents n'est pas fiable.

Indications du bilan polysomnographique :

- Avant et après une adéno-amygdalectomie
- Avant et après une expansion rapide du maxillaire ou la mise en place d'appareils orthodontiques
- Systématiquement chez tous les enfants PT21 avant l'âge de 4 ans
- En cas de suspicion de SAOS chez toute PPT21 même si une première polysomnographie était négative
- Devant l'apparition d'une altération cognitive, d'une fatigabilité, d'un ralentissement psychomoteur et / ou de troubles thymiques.

Du fait de l'impact cognitif des apnées du sommeil on peut se demander si un premier enregistrement ne doit pas être fait avant l'âge de 2 ans.

On ne sait pas non plus à quelle fréquence il faut refaire une polysomnographie après un résultat normal. De façon pragmatique, un nouvel enregistrement 5 ans après (en l'absence de suspicion clinique) paraît raisonnable.

La polygraphie respiratoire et l'oxymétrie ne sont pas recommandées chez l'enfant sauf indications contraires (risque de faux négatifs).

### • **Traitement**

**Traiter les facteurs favorisants :** tabagisme passif, surpoids, hypothyroïdie, hypotonie orofaciale (éducation myofonctionnelle).

Les corticoïdes par voie nasale et le MONTELUKAST (antagoniste des récepteurs des leucotriènes) peuvent être utiles.

L'adénoïdo-amygdalectomie est indiquée chez les sujets souffrant de SAOS avec hypertrophie adéno-amygdalienne accompagnée d'une altération fonctionnelle ou de la croissance. L'indication tient compte de la sévérité du SAOS, des morbidités cardio-vasculaires ou neurologiques associées. Elle ne doit pas être réalisée en ambulatoire.

La ventilation en PPC (Pression positive continue) est le traitement de référence des formes sévères. Elle est indiquée en cas de SAOS sévère, de SAOS persistant après adénoïdo-amygdalectomie, de contre-indication à la chirurgie et d'hypoventilation nocturne associée ( $PCO_2 > 50$  mm Hg pendant plus de 25% du temps de sommeil ou pic de  $PCO_2 > 55$  mm Hg). Les complications comprennent : congestion nasale, rhinorrhée, épistaxis, érythème facial cutané lié au masque et gêne de la croissance de la médio-face par appui du masque.

D'autres traitements existent et son affaire de spécialistes (expansion maxillaire rapide, appareils orthodontiques, thérapie par stimulation électrique des voies aériennes supérieures). Il n'y a pas de données concernant ces traitements chez les PPT21. On rappelle toutefois ce qu'on a déjà mentionné concernant les prothèses d'avancement mandibulaire : cela ne nous paraît pas pertinent.

Les infections respiratoires sont très fréquentes et restent une cause de mortalité importante dans l'enfance. Elles sont favorisées par les inhalations sur fausse route alimentaire ou reflux gastro-œsophagien.

#### 4.3.13 Orthopédie

- **Rachis cervical**

- **Croissance et malformation du rachis, hypermotilité et instabilité atlanto-axiale**

- Le dépistage systématique n'est pas justifié. Il n'est pas recommandé de réaliser un bilan radiologique en l'absence de signe neurologique chez les sujets de plus de 10 ans. En effet il n'y a pas de façon évidente de lien entre les aspects radiologiques, l'hyperlaxité ou l'hypotonie générale et le risque cervical. Il existe un risque aigu qui justifie des précautions en cas d'activité sportive à risque et en cas d'anesthésie (voir plus loin), et un risque chronique de compression médullaire où les signes cliniques progressent lentement pendant des mois ou des années.
- Un examen neurologique complet orienté sur ces signes est donc recommandé, annuel chez les enfants PT21 et tous les 5 ans chez les adultes : s'il est perturbé une exploration radiologique complémentaire est nécessaire.
- L'interrogatoire de l'entourage ou des PPT21 elles-mêmes à la recherche de symptômes évocateurs de compression médullaire (fourmillements membres supérieurs, chutes ou dérobolements des membres inférieurs inexpliqués...) est essentiel.
- Les PPT21 ne doivent pas être exclues de la pratique sportive, mais il est recommandé de réaliser un dépistage radiologique chez les sujets qui souhaitent pratiquer des activités sportives à risque :
  1. En cas de distance atlanto-axiale (ADI) inférieure à 4,5mm, aucune restriction sportive n'est justifiée. Pas d'indication de refaire le bilan radiologique.
  2. En cas d'ADI comprise entre 4,5 et 10mm, un examen neurologique s'impose :
    - a. Si l'examen est normal, il est juste conseillé d'éviter ces sports.
    - b. Si l'examen neurologique est anormal, une IRM dynamique sera demandée :
      - i. Si cet examen ne montre pas de compression de la moelle, il n'y a pas de restriction sportive mais il est conseillé d'éviter les sports à risque. L'examen neurologique est répété d'une façon annuelle. Un nouveau bilan radiologique est demandé en fonction l'état du sujet.
      - ii. Si l'examen montre de signes de compression ou de changement de signal dans la moelle en flexion, cela impose une stabilisation chirurgicale.
  3. Si ADI supérieure à 10 mm, une stabilisation chirurgicale est indiquée.
  4. Toute instabilité symptomatique si l'ADI supérieure à 4,5mm doit être stabilisée.

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

- En cas de d'absence d'instabilité, aucune restriction n'est nécessaire.
- En cas d'hypermobilité supérieure à 2-3 mm avec :
  1. Un examen neurologique normal : les sports à risque sont déconseillés.
  2. Un examen neurologique perturbé, il est recommandé de réaliser une IRM dynamique :
    - a. Si l'IRM est normale, une surveillance simple avec un examen neurologique annuel est instaurée. Un nouveau bilan radiologique est demandé en fonction l'état du sujet.
    - b. Si l'IRM montre des signes de compression de la moelle, une stabilisation chirurgicale est recommandée.

- Une hypermobilité supérieure à 8mm est une indication de stabilisation chirurgicale même chez les sujets asymptomatiques.

### ○ **L'instabilité rotatoire**

Les recommandations de traitement sont identiques à celles de la population générale.

### ○ **Autres pathologies cervicales**

- Malformations vertébrales : elles peuvent exister dans le contexte malformatif de la trisomie 21
- Canal cervical étroit : surveillance et prise en charge chirurgicale identiques à la population générale

### ○ **Le rachis cervical chez la PPT21 et l'anesthésie générale : Il est recommandé :**

- De mettre un collier souple pour toutes les PPT21 qui vont avoir une anesthésie générale afin d'alerter l'équipe soignante du risque de lésion du rachis cervical
- Les manipulations et les positions extrêmes de la tête sous anesthésie générale doivent être évitées
- En cas d'une chirurgie en urgence, le patient doit être considéré comme un traumatisé cervical grave nécessitant de prendre les mêmes précautions
- De réaliser un examen clinique complet et détaillé à la recherche de signes ou de symptômes neurologiques :
  1. Si l'examen neurologique est normal, aucun bilan complémentaire n'est nécessaire
  2. Si l'examen est perturbé, la chirurgie programmée est reportée, et un bilan radiologique est réalisé. Le patient est adressé vers une consultation spécialisée (orthopédie pédiatrique ou neurochirurgie)
- De réaliser un bilan radiologique préalablement si l'intervention nécessite de mobiliser la tête sous anesthésie générale (chirurgie de la sphère ORL par exemple) ou lorsque des difficultés d'intubation sont à prévoir
- Un examen neurologique complet est obligatoire chez tous les patients PT21 après une anesthésie générale.

### ● **Rachis thoraco-lombaire**

- Tous les PPT21 doivent bénéficier d'un dépistage clinique régulier de la scoliose pendant l'enfance. Il peut être proposé une radiographie de la colonne avant 10 ans afin de s'assurer de l'absence de scoliose
- Les recommandations générales du traitement, orthopédique ou chirurgical, sont identiques à celles de la population générale.

### ● **Hanche**

#### ○ **L'instabilité de la hanche**

Il y a une augmentation importante des dysplasies de hanche. Celles-ci surviennent dans l'enfance. La luxation congénitale de hanche paraît avoir la même fréquence que dans la population générale. Parfois ces dysplasies sont remarquées par la famille (gène ou douleur de l'enfant, sensation de ressaut lors du portage). Mais le plus souvent elles risquent de passer inaperçues jusqu'à un stade avancé.

### **Il est recommandé :**

- Une radiographie de la hanche doit être réalisée tous les 2 à 3 ans pour tous les enfants PT21 entre l'âge de 2 et 14 ans
- Le premier épisode d'instabilité sera traité orthopédiquement avec une immobilisation prolongée (2 à 6 mois) suivie par des orthèses d'abduction et de la kinésithérapie
- En cas de luxation habituelle, une ostéotomie fémorale de dérotation-varisation et une capsulorrhaphie seront réalisées. L'ostéotomie pelvienne est indiquée en cas de dysplasie ou de rétroversion acétabulaire. Il est recommandé de garder au moins 20° d'antéversion fémorale après l'ostéotomie de dérotation car ces sujets ont tendance à marcher en rotation externe
- En cas de subluxation permanente, une ostéotomie fémorale de dérotation-varisation, une capsulorrhaphie et une ostéotomie pelvienne seront réalisées
- En cas de luxation irréductible de la hanche associée à des troubles arthrosiques, les patients seront traités par une prothèse totale de la hanche. Il n'y a pas, dans ce cas, de place pour un traitement conservateur.

### ○ **L'ostéochondrite :**

Les recommandations de traitement sont identiques à celles de la population générale.

### ○ **L'épiphysiolyse :**

- La boiterie apyrétique et la douleur de genou sont les signes les plus classiques d'épiphysiolyse.
- Une radiographie de bassin est suffisante et permet le suivi de l'instabilité de hanche et d'épiphysiolyse
- Le bilan thyroïdien doit être contrôlé chez tout patient qui présente une épiphysiolyse.

### ● **Genou**

#### **Il est recommandé :**

- D'examiner le genou tous les deux ans et de réaliser un bilan radiologique en cas d'instabilité patellaire.
- Cette instabilité doit être initialement traitée orthopédiquement (kinésithérapie, orthèse) et chirurgicalement en cas de difficulté à la marche ou dans les stades 4 ou 5 selon la classification de Dugale et Renshaw.

### ● **Pieds**

Les chaussures orthopédiques ne sont pas efficaces dans le traitement des pieds plats. Le traitement orthopédique est le premier recours chez les patients avec des pieds plats. Ce traitement soulage les douleurs mais ne permet pas d'améliorer la déformation du pied. Les coques talonnières, à condition qu'elles ne soient pas trop rigides et ne remontent pas trop sur le coup de pied peuvent avoir une meilleure efficacité que les semelles dans les pieds plats des patients T21. Les semelles orthopédiques à coin supinateur postéro-interne chez les sujets asymptomatiques peuvent avoir un effet positif sur la statique du pied et des articulations sus-jacentes avec un effet direct sur l'augmentation du périmètre de marche.

Il est recommandé de surveiller rigoureusement le développement du pied pendant l'enfance, et 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. La chirurgie est le dernier recours en cas de pied douloureux et invalidant.

L'hallux valgus peut survenir dès l'enfance. Les recommandations du traitement du l'hallux valgus sont identiques à celles de la population générale.

Le syndrome du canal carpien semble assez fréquent. On recommande de rechercher systématiquement et régulièrement un syndrome du canal carpien à partir de 18 ans, cliniquement par l'interrogatoire et les manœuvres de Tinel et Phanel. En cas de suspicion, un électromyogramme doit être réalisé pour une confirmation avant toute décision d'un éventuel geste chirurgical. La PEC est identique à celle de la population générale.

Les soins de pédicurie doivent être réguliers chez les adultes PT21.

### 4.3.14 Dermatologie

25 à 50% des patients PT21 présenteraient des lésions cutanées. Certaines dermatoses sont plus fréquentes et justifient une consultation en dermatologie (annuelle ou à adapter en fonction des besoins).

- **Troubles de la keratinisation**

- **Xérose**

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 et des émoullients en application quotidienne sur l'ensemble du tégument. Ce traitement pourrait être proposé systématiquement pour les PPT21.

- **Kératose pilaire**

Elle correspond à des follicules pileux 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 épaissement de la peau des paumes et des plantes. Source de difficultés à la marche (douleurs, 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.

- **Pelade**

Fréquente chez l'adulte PT21, sa prévalence varie de 6 à 11%. La pelade peut être décalvante ou universelle. Elle peut être associée à d'autres manifestations auto-immunes (vitiligo, thyroïdite).

Son traitement reste difficile quel que soit le terrain sous-jacent.

- **Dermatoses infectieuses**

- **Mycoses**

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

- **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'anéto-dermie (cf. 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**

- **Hidradénite suppurée (ou maladie de Verneuil)**

Elle est présente chez 2% des patients PT21 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, 30 fois plus fréquentes que dans la population générale. Ils peuvent être éruptifs. L'atteinte palpébrale semble quasi spécifique de la trisomie 21. 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 calcium plus élevée dans leurs glandes sudorales. Les lésions guérissent spontanément sans cicatrice.

- **Troubles de la pigmentation**

- Le **vitiligo** est rapporté chez 2 à 3% des PPT21.
- Des **taches café-au-lait** et un **acanthosis nigricans** 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.

- **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.

### 4.3.15 Cancérologie

Moins d'une PPT21 sur 6 ou 8 développera une tumeur solide au cours de son existence. La répartition des tumeurs est particulière, différente de celle de la population générale et nécessite un dépistage spécifique.

Les tumeurs solides de l'adulte sont globalement deux fois moins fréquentes qu'elles ne le sont dans la population générale.

- Lymphomes, sarcomes osseux et tératomes semblent plus fréquents chez les enfants et adolescents PT21
- Les tumeurs testiculaires sont plus fréquentes chez les adolescents et adultes PT21 (de x3 à x50 selon les études)
- Le cancer du sein est particulièrement rare chez les femmes PT21
- Fréquence plus faible du cancer du col utérin.

En cas de cancer familial le risque tumoral semble le même que dans la population générale, et le suivi doit être similaire à celui d'une autre personne dans la famille.

La symptomatologie des cancers peut être nettement différente de celle qui révèle les cancers dans la population générale. Comme pour les autres affections avec déficience intellectuelle les cancers peuvent se révéler dans un nombre important de cas par des symptômes psychiques. Les modifications du comportement doivent faire rechercher aussi une possible pathologie somatique, notamment tumorale.

La prévention et le dépistage sont développés dans le chapitre 5.3. Le dépistage des cancers doit être adapté au profil tumoral particulier des PPT21, il est développé dans les tableaux du chapitre 5.3 pour les parties urologie, gynécologie et gastroentérologie.

### 4.3.16 Hématologie et Immunologie

#### • Hématologie

La plupart des enfants PT21 ont à la naissance une **érythroblastose** avec dysérythropoïèse, une **hyperleucocytose** avec présence de monocytes et de basophiles, et une **thrombopénie**. Plus rarement une thrombocytose ou une anémie.

Il peut arriver qu'un traitement symptomatique soit nécessaire (transfusion plaquettaire, bonne hydratation par perfusion, voire exanguino-transfusion partielle qui reste discutée comme dans la population générale).

Sont progressivement observés ensuite 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**. Chez l'adulte on observe souvent une neutropénie par excès de margination. Il est noté également une 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.

A la naissance ou dans les jours suivants, un pourcentage non négligeable (5-30%) de PPT21 présente des blastes dans le sang, ou **syndrome de myélopoïèse anormale transitoire (TAM)**. Un pourcentage de blastes >20% permet d'affirmer le diagnostic de TAM et pratiquement tous les cas ont une ou des mutations acquises du gène *GATA1*. La recherche de mutation de *GATA1* peut se discuter lorsque le pourcentage de blastes est entre 10 et 20% afin de confirmer le diagnostic. La présentation clinique est variable, depuis des formes quasiment asymptomatiques à des formes tumorales incluant hépatomégalie, splénomégalie, atteinte pulmonaire, pleurale, rash cutané, et sur le 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.

## PNDS « Trisomie 21 »

Les patients ayant une TAM ont un risque de l'ordre de 20% de développer une **LAM** avant l'âge de 5 ans. 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). Dans cette situation, en dessous de 10% de blastes, il n'est pas recommandé de faire la recherche de mutation de *GATA1*. Ces cas présentent un risque beaucoup plus faible de développer une LAM.

La surveillance du TAM repose sur la clinique et sur le contrôle régulier des hémogrammes dont on suivra la normalisation progressive. En cas de survenue de leucémie, une hospitalisation dans un service spécialisé est nécessaire.

Une NFP doit être faite avant J3, ou le 1er mois si la T21 n'avait pas été évoquée les premiers jours. En cas de blastes il est souhaitable de demander un avis spécialisé (impératif si >10%).

La leucémie myéloïde, le plus souvent de type M7 a une incidence 500 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.

Les cellules leucémiques sont plus sensibles à la chimiothérapie que chez le patient sans trisomie 21 et par ailleurs les risques infectieux semblent plus importants chez l'enfant PT21.

### ○ **Prise en charge en service spécialisé**

Un protocole de traitement chimiothérapique Européen est prescrit actuellement pour ces enfants avec une survie à 5 ans d'environ 80%.

Il n'y a pas d'intérêt *a priori* de suivre la mutation de *GATA1* (maladie résiduelle). Elle disparaît avec la disparition de la leucémie.

La leucémie aiguë lymphoblastique, le plus souvent de la lignée B est 10 fois plus fréquente au cours de la trisomie 21 que dans la population générale et représente la principale forme de leucémie aiguë chez ces enfants. 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.

Contrairement aux LAM, les LAL de l'enfant PT21 semblent moins sensibles aux traitements chimiothérapiques. Par ailleurs, différentes études internationales ont toutes montré le risque infectieux particulier des traitements conventionnels si bien que les recommandations sont de traiter les patients avec les protocoles de risque standard.

Les risques de décès par infection semblent aussi importants que les risques de décès par rechute ; la prévention des infections et le traitement agressif de ces dernières est donc impératif.

Certaines chimiothérapies, comme le méthotrexate par exemple, sont toxiques pour les muqueuses et les doses doivent être adaptées chez l'enfant PT21 de même que les doses de 6-mercaptopurine, traitement administré quotidiennement pendant la phase d'entretien.

### ● **Immunologie**

Les PPT21 présentent une **prédisposition aux infections récidivantes**, plus particulièrement aux germes encapsulés, qui peuvent traduire une hypogammaglobulinémie ou un défaut de production d'anticorps spécifiques (ex. : pneumocoque, tétanos, diphtérie, etc.). Les infections les plus courantes sont les otites moyennes aiguës et les infections pulmonaires, qui sont souvent plus sévères.

Il existe souvent une lymphopénie globale, qui tend à s'améliorer avec le temps. Il est important de réaliser un immunophénotypage lymphocytaire chez les enfants lymphopéniques et chez ceux avec une hypogammaglobulinémie. Un déficit en zinc peut altérer les défenses immunitaires.

**Des manifestations auto-immunes peuvent être présentes :** hypothyroïdie (thyroïdite d'Hashimoto), maladie de Basedow, diabète de type I, maladie coéliqua, arthrite juvénile idiopathique, lupus, vitiligo, hépatite, glomérulonéphrite...

Concernant la thyroïdite d'Hashimoto et la maladie de Basedow, la prédominance féminine habituelle et l'expression clinique de la maladie est moins importante que chez les sujets sans 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 maladie coéliqua est fréquente (cf chapitre 4.3.5).

Le dépistage des atteintes immunopathologiques n'est pas systématique (sauf pour l'hypothyroïdie, dans le cadre de la surveillance régulière), et se fait en fonction des manifestations cliniques. Ce dépistage peut comprendre un bilan immunitaire simple, le dosage pondéral des immunoglobulines (classes et sous-classes : il y a souvent un déficit en IgG2 et IgG4), l'immunophénotypage lymphocytaire avec sous-population des lymphocytes T naïfs et mémoires. En cas d'auto-immunité, il faut rechercher des auto-anticorps (anticorps anti-nucléaires, anti-DNA, anti-TPO, anti-Tg, anti-GAD, etc.).

### 4.3.17 Urologie /néphrologie

La malformation rénale la plus classique est celle du rein en fer à cheval mais toutes sont possibles : pyélectasie, dysplasie multikystique, hypoplasie voire agénésie rénale.

Les anomalies de l'arbre urinaire ne sont pas spécifiques et peuvent inclure le méga-uretère, des valves de l'urètre postérieur, un urétérocèle.

L'ensemble de ces malformations peut prédisposer aux infections urinaires, qui sont parfois le mode de découverte de ces anomalies.

Une échographie abdomino-rénale de dépistage à la naissance n'est pas systématique si l'échographie anténatale est de bonne qualité.

L'acquisition de la propreté est retardée (en moyenne vers 4 ans ½).

La cryptorchidie congénitale ou acquise est plus fréquente chez les PPT21 que dans la population générale. Les recommandations de l'Association Européenne d'Urologie doivent s'appliquer :

- surveillance de la position des testicules jusqu'à l'âge de 6 mois
- proposition d'un geste chirurgical d'abaissement testiculaire à partir de 12 mois (18 mois au maximum).

La prévalence des microlithisases testiculaires est augmentée.

Le risque de cancer du testicule est accru à l'âge adulte.

L'existence d'une infection urinaire fébrile doit systématiquement faire rechercher une anomalie d'écoulement des urines ou un reflux vésico-urétéral par le biais d'une échographie de l'appareil urinaire et d'une éventuelle cystographie.

Dans l'enfance et à l'âge adulte peut se développer une distension vésicale par vessie neurogène non neurologique (mais qui doit faire éliminer une atteinte médullaire). Une infection urinaire basse ou une polyurie doivent faire rechercher un résidu post-mictionnel.

Le traitement de ces anomalies ne diffère pas de celui de la population générale.

### 4.3.18 Activités physiques et sportives

- **La pratique d'activités physiques et sportives (APS) doit-elle s'accompagner de précautions 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. Le dépistage de ces pathologies doit être réalisé lors du bilan annuel (intolérance à l'effort, origine cardio-circulatoire ou ostéo-articulaire).

L'évaluation des capacités cardio-circulatoires à l'effort en laboratoire avant la mise en place d'APS :

- Ne doit pas être systématique, mais les indications sont larges notamment chez l'adulte qui va réaliser des efforts intenses, novice ou qui reprend une activité sportive.
- Elle est nécessaire en cas de symptômes à l'effort quel que soit l'âge, de risques cardiovasculaires élevés et/ou de suspicion de séquelles de cardiopathies congénitales.

Il s'agit de tests d'effort maximal qui doivent être réalisés sur un plateau technique médicalisé disposant d'ergomètres (bicyclette ou tapis roulant), d'un électrocardiogramme d'effort et, idéalement, d'une chaîne de mesure des échanges gazeux. Ces tests permettent de vérifier la bonne adaptation cardio-circulatoire, respiratoire et musculaire à l'effort et de vérifier la présence éventuelle d'une intolérance à l'effort (fréquente chez les PPT21).

Cependant, dans le but d'adapter au mieux les APS chez les PPT21, une évaluation de la condition physique « sur le terrain » (force musculaire, capacités fonctionnelles) et du niveau d'activité physique (NAP) paraît justifiée à tous les âges et est particulièrement recommandée chez l'adulte vieillissant.

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. Nous recommandons 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 compte tenu de la fréquence d'une possible incompétence chronotrope d'effort chez les personnes PT21.

La recherche systématique d'une **instabilité C1-C2** est également soumise à discussion (cf. chapitre 4.3.13). Elle devra être néanmoins 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, ...) ou si elle est recommandée par le règlement des commissions médicales des fédérations sportives concernées.

### • **Peut-on recommander des modalités particulières d'activités physiques et sportives chez la personne PT21 ?**

Les recommandations générales de l'OMS sont également applicables aux PPT21. Cependant, pour atteindre cet objectif, il faudrait rendre plus lisible et accessible cette offre pour les PPT21.

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 médicosociaux (foyer, ESAT)) sera d'autant plus nécessaire que la personne sera déconditionnée, en surpoids ou obèse et aura une DI 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 programmes d'APS qui visent à améliorer le niveau de condition physique et la fonction locomotrice semblent efficaces (niveau de preuve modéré) pour les PPT21. Par contre, le niveau de preuve est insuffisant pour les bénéfices sur la qualité de vie, les fonctions cognitives ou la diminution des troubles comportementaux.

#### 4.3.19 Anesthésie, traitements, vaccination et dépistage

- **Anesthésie**

- **Bilan préopératoire :**

- Il est recommandé d'effectuer un bilan cardiologique, notamment en cas de chirurgie à haut risque de complications cardiovasculaires postopératoires ou à risque hémorragique élevé.
- Le calcul de l'Indice de Masse Corporelle, la recherche d'un SAOS et de sa gravité et la recherche de facteurs de ventilation et d'intubation difficile (macroglossie relative, rétrécissement de l'hypopharynx, sténose trachéale et subglottique, hypotonie des voies aériennes supérieures) sont indiqués.
- Un examen clinique neurologique devra être effectué en préopératoire (cf. chapitre 4.3.13 pour l'instabilité C1/C2). Pour mémoire, l'anesthésie générale avec intubation oro-trachéale et les manœuvres d'hyperextension nécessaires à l'intubation sont un risque d'atteinte neurologique chez un PT21 souffrant d'instabilité du rachis cervical supérieur non diagnostiquée. Ainsi un examen neurologique postopératoire est également nécessaire. En cas de signes cliniques en préopératoire, un avis spécialisé doit être demandé et l'acte chirurgical repoussé si non vital.

- **Déroulement de l'anesthésie :**

- Il est recommandé de considérer la PPT21 comme un patient difficile à ventiler et à intuber.
- La préoxygénation est recommandée.
- Il faut privilégier l'utilisation d'un masque laryngé ou des petites tailles de sonde d'intubation à ballonnet afin de ne pas majorer une sténose sous-glottique préexistante ou d'en favoriser l'apparition.
- Du fait du risque d'instabilité cervicale et de luxation atlanto-axoïdienne, il est recommandé de limiter les forces de tractions lors de la laryngoscopie voire d'utiliser un vidéolaryngoscope. L'immobilisation du rachis par collier cervical est possible (cf chapitre 4.3.13). La réalisation systématique de radiographies cervicales ne paraît pas adéquate puisque cela ne met pas à l'abri d'une instabilité.
- Lors de l'anesthésie, il est recommandé d'appliquer une ventilation protectrice, et de choisir des stratégies prévenant les volo- et les baro-traumatismes.
- Lors de l'induction d'une anesthésie par voie inhalée, le sévoflurane doit être titré afin de limiter le risque d'apparition d'une bradycardie.
- En cas d'utilisation de midazolam ou de diazépam, il faudra diminuer les doses de 2/3.
- Si une anesthésie régionale doit être réalisée dans le cadre d'une analgésie multimodale chez les patients de moins de 12 mois, le praticien doit être particulièrement vigilant à la numération plaquettaire (thrombopénie fréquente).

- **Douleur :**

- L'évaluation de la douleur en péri-opératoire peut se faire grâce à des échelles d'auto ou d'hétéro-évaluation adaptées au niveau intellectuel du patient. Une autoévaluation en utilisant l'échelle des visages paraît mieux adaptée que l'échelle numérique. Dans les autres cas, les recommandations formalisées d'experts concernant la douleur postopératoire préconisent d'utiliser une échelle d'hétéro-évaluation FLACC modifiée-handicap. Cette échelle 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.

- Quoiqu'il en soit il faut considérer par défaut que la PPT21 exprime très peu et très mal la douleur (défaut de conscience de soi, difficulté de compréhension, de localisation et d'expression). L'expression de la douleur peut être sur un mode d'agitation, d'agressivité ou de repli. Ainsi même en l'absence d'expression patente de la douleur, tout acte ou toute situation jugée potentiellement douloureuse implique une couverture par antalgiques adaptés.

### • **Traitements médicamenteux**

Il existe peu d'études concernant les aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments chez les patients PT21.

#### ○ **Déclin cognitif / troubles cognitifs de type Alzheimer**

- Les traitements classiques ne sont pas recommandés chez les personnes PT21 mais il faut toujours évaluer la balance bénéfique / risque.

#### ○ **Epilepsie**

- L'apport d'acide folique serait indiqué en cas de traitement par acide valproïque.
- Les anticonvulsivants comme la carbamazépine et la phénytoïne peuvent aggraver certaines comorbidités et avoir des effets néfastes, notamment sur le plan cognitif. L'introduction d'un traitement devrait faire l'objet d'une surveillance rapprochée. En cas d'hypothyroïdie, la carbamazépine peut réduire les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes, et donc nécessiter l'augmentation des doses de L-thyroxine.

#### ○ **Oncohématologie**

- Les chimiothérapies employées chez les personnes PT21 voient leur efficacité augmentée, mais entraînent aussi plus d'effets secondaires.

#### ○ **Médicaments anticholinergiques**

- L'emploi de médicaments à effets anticholinergiques devra se faire avec prudence du fait d'une plus grande sensibilité des personnes PT21 à leurs effets secondaires.

#### ○ **Hypothyroïdie**

- Il est recommandé de réévaluer régulièrement le traitement par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie.

#### ○ **Antibioprophylaxie :**

- Une antibioprophylaxie en cas de soins bucco-dentaires est recommandée en cas de cardiopathie cyanogène non opérée.

#### ○ **Comorbidités :**

- Les pathologies associées à la trisomie 21 comme la maladie de Hirschsprung, les sténoses digestives ou la maladie cœliaque peuvent modifier l'absorption et l'efficacité de certains médicaments.

### • **Vaccins**

La vaccination est recommandée au même titre que dans la population générale.

Depuis le 1er janvier 2018, huit vaccinations, auparavant recommandées sont devenues obligatoires : il s'agit des vaccinations contre la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, les infections à pneumocoque, les infections invasives à méningocoque de séro groupe C, la rougeole, les oreillons et la rubéole ; **soit un total de 11 vaccinations obligatoires.**

Ces 11 vaccinations sont pratiquées, sauf contre-indication médicale reconnue (cf. chapitre 5.3), dans les 18 premiers mois de l'enfant selon le présent calendrier et sont exigibles, pour l'entrée ou le maintien en collectivité pour tout enfant né à partir du 1er janvier 2018.

### Autres vaccins :

- La vaccination saisonnière anti-grippale est recommandée pour l'entourage quand la PPT21 est âgée de moins de 6 mois, puis chez la PPT21 à partir de l'âge de 6 mois.
- La vaccination contre l'Hépatite A est recommandée chez l'enfant vivant en collectivité.
- La vaccination par le BCG (Tuberculose) est très fortement recommandée.
- La vaccination contre la varicelle peut être discutée (après vérification de l'absence d'Ac).
- Enfin la vaccination contre le papillomavirus peut être discutée en fonction du contexte (le plus souvent elle ne sera pas indiquée : les cancers du col sont très rares chez les femmes PT21 et il est actuellement rare que leur activité sexuelle soit régulière).
- La vaccination par Pneumovax® (ex Pneumo23®) est recommandée en cas de pathologie cardiaque et/ou respiratoire.

Les vaccins vivants atténués peuvent être pratiqués en cas de déficit immunitaire modéré mais nécessitent l'avis d'un spécialiste.

Chez un nourrisson PT21 ayant une cardiopathie, une vaccination par SYNAGIS est recommandée (injection en milieu hospitalier).

La réponse vaccinale peut être diminuée, mais on manque de données pour recommander une surveillance des Ac vaccinaux.

Pour plus d'information, consulter le site <https://vaccination-info-service.fr/>.

### 4.3.20 Vieillesse

Pour mémoire, épilepsie, 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.

#### • Epilepsie

Il faut reconnaître une épilepsie myoclonique à 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. La normalité de l'EEG ne permet pas d'exclure des crises myocloniques si elles ne surviennent pas lors de l'enregistrement. Un traitement d'épreuve peut se discuter du fait de la fréquente pharmacosensibilité de cette épilepsie.

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.

#### • Dysthyroïdie

Le taux élevé d'anomalies de la fonction thyroïdienne doit faire pratiquer des dosages hormonaux systématiques et réguliers (tous les ans ou 2 ans).

#### • Déficits neurosensoriels

Ces déficits sont responsables de sur-handicaps. Un suivi spécialisé ophtalmologique et ORL est nécessaire, dans l'idéal annuel, au moins tous les 2 ans. 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.

#### • Troubles neurocognitifs de type Alzheimer

Ils se caractérisent 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), soit de type non productif (ralentissement, apathie, perte d'intérêt) et sont fréquemment associées à une atteinte des fonctions exécutives.

Le diagnostic de troubles neurocognitifs majeurs chez un patient ayant une DI est délicat, car le patient présente déjà une altération cognitive dont le niveau est très variable d'un individu à l'autre. 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 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2788.2000.00264.x/epdf>).

Malgré une grande variété d'outils d'évaluation cognitive pour le diagnostic de démence de type Alzheimer chez les PPT21, il n'existe actuellement pas de consensus dans ce domaine. Une évaluation neuropsychologique combinant questionnaires à destination des aidants et tests de performance à destination des patients semble la plus adaptée.

Le diagnostic comprend :

Un examen médical, en particulier neurologique

1. Une imagerie cérébrale (IRM morphologique) ou au minimum un scanner cérébral
2. Une évaluation neuropsychologique avec plusieurs tests à adapter selon le niveau cognitif de la personne. On citera principalement :
  - Test de mémoire indicé (comme le Cued Recall Test)
  - Le subtest d'apprentissage des paires (PAL) de la CANTAB
  - Un test de fluence verbale (citer le plus de noms de fleurs ou d'aliments en 1 minute, puis d'animaux)
  - Un test de compréhension verbale comme l'EVIP ou le subtest de la NEEL mais ce test demande des capacités d'attention importantes.
  - Test d'attention : test de barrage et variante simplifiée du Stroop : Soleil/lune
  - Un test simple de praxies comme le Brief Praxies Test (BPT)
3. Une batterie comme la CAMDEX-DS. Plusieurs hétéroquestionnaires 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). 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 DI. Il a une spécificité et une sensibilité chez les PPT21 respectivement de 97% et de 92%.
  - Le MMSE (Mini Mental State Examination), très utilisé pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer dans la population générale, n'est pas adapté.

En cas de doute, une ponction lombaire avec dosage des protéines Tau et du peptide A $\beta$ 1-42 peut aider au diagnostic (valeur diagnostic similaire à la population générale. Il semble que le dosage plasmatique de NfL (neurofilament light) ait une bonne valeur prédictive (à condition que son dosage soit fait par une technique de type SIMOA (Single MOlecule Array)). Ce dosage n'est pas encore pratiqué dans le cadre du soin courant.

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 rééducation orthophonique, soutien approprié pour les aidants familiaux et professionnels). L'utilisation des médicaments symptomatiques tels que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase doit être prudente avec une évaluation au cas par cas de la balance bénéfices-risques.

- **Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)**

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, privilégier des temps de récupération nécessitant parfois d'adapter le temps de travail).

- **Canal cervical étroit/myélopathie cervicarthrosique et arthrose**

La dégénérescence arthrosique est plus précoce. Il ne faut pas hésiter à prescrire une I.R.M. médullaire si il existe des plaintes ou des signes neurologiques pouvant faire soupçonner une compression médullaire ou radiculaire (avec EMG ou potentiels évoqués somesthésiques et moteurs).

- **Canal carpien**

La recherche d'un syndrome canalaire (EMG) doit être systématique au moindre doute après interrogatoire et tests de Phanel et Tinel. L'absence de traitement peut nuire à l'activité professionnelle des PPT21.

- **Hallux valgus**

On constate de nombreuses récurrences après traitement chirurgical. Mieux vaut privilégier l'utilisation de chaussures adaptées et sur-mesure.

- **Ostéoporose**

Elle est plus précoce : les données de densitométrie osseuse (surfacique en g/cm<sup>2</sup>) sont similaires à celles de personnes de la population générale avec 20 ans de plus. Le risque est encore augmenté en cas de ménopause précoce. Mais on manque de données sur le risque fracturaire et si on tient compte des plus petits volumes osseux chez la PPT21, la densité minérale volumique (g/cm<sup>3</sup>) est similaire à celle de la population générale.

Il paraît licite, en l'absence de données scientifiques complémentaires, de rechercher une ostéoporose à partir de 45 ans et de la traiter le cas échéant, surtout pour les PPT21 avec une autonomie réduite vivant en établissement, considérant qu'elles ont des facteurs de risque (faible activité physique, moindre exposition solaire, moins apports en vitamine D ...).

- **Messages généraux concernant le vieillissement de la PT21**

Comme dans la population générale, un vieillissement en bonne santé chez la PPT21 sera favorisé par les facteurs de protection que sont notamment les mesures hygiéno-diététiques, une vie sociale riche, un entourage présent, etc. La prévention du surpoids et la pratique d'une activité physique régulière même modeste sont des éléments indispensables au bien vieillir. Les PPT21 doivent bénéficier des mêmes dépistages que dans la population générale.

### 4.3.21 Kinésithérapie

Jusqu'à tout récemment, aucune revue ou méta-analyse n'existaient dans la littérature pour la prise en charge kinésithérapeutique des patients PT21.

La kinésithérapie doit débuter précocement (le plus souvent vers 3 mois, parfois plus tôt, selon la clinique) sans séparer cette rééducation motrice des aspects sensoriels et psychiques du développement de ces enfants.

## PNDS « Trisomie 21 »

Un début précoce de la kinésithérapie et l'élaboration d'un programme de développement des acquisitions basiques, comme le ramper, le quatre-pattes, la marche, le saut et l'équilibre peut éviter certaines complications ultérieures. Le travail en kinésithérapie (surtout sur le tapis roulant) améliore et accélère le début de la marche, donne une meilleure démarche (surtout la longueur des pas et le contrôle de la rotation du pied) et le développement des cinématiques articulaires chez ces patients un an après le début de l'âge de marche.

La prise en charge montre un effet positif sur les membres supérieurs et inférieurs.

Elle doit également être poursuivie à l'âge adulte pour maintenir la force musculaire, sauf bonne activité physique. Mais elle peut être utile pour aider à la reprise d'une activité physique et éviter les traumatismes.

La kinésithérapie améliore le temps de réponse à une stimulation. Elle améliore les capacités motrices intellectuelles, la dextérité et la mémoire (cf chapitre 4.3.18).

La prise en charge améliore l'équilibre, diminue l'oscillation médio-latérale sans effet sur l'oscillation antéro-postérieure. La prise en charge par vibration améliore l'équilibre et la force musculaire.

Il a été montré que la musculation améliore la force musculaire chez les PPT21.

La kinésithérapie améliore la densité osseuse chez ces enfants et chez les adultes. 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. La kinésithérapie diminue le nombre des fractures chez les PPT21 âgées en diminuant le nombre des chutes en améliorant l'équilibre.

L'utilisation des nouvelles technologies peut être utile dans la prise en charge kinésithérapique chez ces enfants (jeux vidéo type Wii par exemple) et on peut y penser à tout âge.

La rééducation améliore l'état inflammatoire chez les adultes PPT21 sédentaires. Elle diminue les lésions dues à l'activité inflammatoire oxydative chez les adolescents et augmente l'activité des anti-oxydases.

### 4.3.22 Orthophonie

L'intervention orthophonique fait partie des **piliers** de l'accompagnement médical dans le cadre de la trisomie 21. Elle concerne la prise en charge des atteintes du langage, de la communication, des troubles des fonctions oro-faciales et de la voix.

Cette intervention peut être proposée **tout au long de la vie**. Elle doit être discutée (quand cela est possible) avec le patient (démarche d'autodétermination) et être accompagnée par les parents et les autres professionnels.

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 sont impactés.

Ainsi, 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.

L'intervention orthophonique a comme préalable la réalisation du **bilan orthophonique** (outil de diagnostic, de coordination et d'élaboration du plan de soins). Ce bilan s'appuie sur une méthodologie exploratoire (à partir d'outils cf. chapitre 4.3.3 et de démarches validées) et sur des observations cliniques. En fonction de ce bilan une prise en soins sera proposée.

A un stade précoce, l'intervention orthophonique est basée sur 3 axes :

- **L'éducation gnosopraxique orale** des organes de l'oralité
- **Une éducation polysensorielle** avec notamment un travail de la perception auditive
- **La coordination oculo-manuelle** (en lien avec la régulation du tonus et la motricité globale).

## PNDS « Trisomie 21 »

- **Concernant l'oralité alimentaire et les fonctions oro-faciales :**

<b>Posture :</b>	Globale / des éléments oro faciaux / tonus global et local
<b>Ventilation :</b>	Naso nasale
<b>Geste lingual, déglutition contexte alimentaire :</b>	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 et enfin le développement langagier et cognitif global (mémoire, fonctions exécutives...).

Dans cette dynamique, sont développés quelques axes fondamentaux :

<b>L'installation d'une relation réciproque :</b>	Contact / rythme/ stimulation langagière au quotidien et accompagnement familial
<b>La communication non verbale et l'imitation gestuelle :</b>	Repérage des tentatives de communication /ajustement du rythme moteur et des temps de latence
<b>Le babillage :</b>	Renforcement et enrichissement des productions vocales et de la boucle audiophonatoire
<b>Le traitement de l'environnement :</b>	Contact oculaire et corporel / attention conjointe / renforcement des référents langagiers

**La mise en place du langage expressif** est difficile à acquérir chez les enfants PT21. Le décalage entre le niveau d'expression et celui de la compréhension est significatif. **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 multi-modalité, sur la multicanalité de la communication et sur le renfort des repères spatio-temporels).

- **En somme :**

<b>De 0 à 1 an :</b>	Education très précoce (suivi du développement de l'oralité et des éléments sensori moteurs associés)
<b>De 1 à 3 ans :</b>	Education précoce (éducation gnosopraxique et développement de l'oralité verbale) – début du langage oral
<b>De 3 à 6 ans (et après...) :</b>	Développement langagier (formel : longueur de production verbale, vocabulaire et fonctionnel : pragmatique) et cognitif. Rôle important de la « lecture précoce » comme moyen augmentatif global.

#### 4.3.23 Psychomotricité

Le psychomotricien a comme objectifs de trouver un équilibre psychique (affectif, émotionnel) et corporel (motricité globale et motricité fine) afin de favoriser une plus grande autonomie et une meilleure adaptation au quotidien de la personne.

Un suivi régulier peut débuter vers 4 ou 5 mois. Cependant avant cet âge des rencontres sont intéressantes afin d'accompagner les différentes installations du bébé au quotidien (dans les bras, au sol, etc.). En effet, ces installations et les évolutions posturales qui en découlent sont essentielles dans l'appréhension des sollicitations extérieures par le bébé et donc dans son développement sensori-moteur.

La fréquence des séances doit être adaptée au projet de soin. Une **fréquence hebdomadaire** est intéressante pour permettre une inscription suffisante des expériences mais cela peut évoluer selon l'âge et les besoins spécifiques du patient. L'évaluation doit être régulière, et peut-être intégrée à l'accompagnement, afin d'orienter les modalités et le contenu du suivi. Elle doit s'appuyer sur des outils d'évaluation cliniques adaptés qui prennent en compte les aspects quantitatifs mais aussi qualitatifs afin de ne pas mettre en évidence uniquement l'écart progressif avec le développement psychomoteur typique.

L'accompagnement (ou la surveillance régulière) doit être envisagé au long cours (même à l'âge adulte), dans un esprit non seulement de **traitement** mais également de **prévention des troubles psychomoteurs**.

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 quantitatives et qualitatives de ce que montre l'enfant.** Elle fera donc appel non seulement à des tests standardisés (Echelle de Charlop-Atwell, M-ABC, BHK, figure de Rey, etc.) mais également à des outils d'évaluation cliniques, comme les éléments du bilan sensori-moteur d'André Bullinger.

**Le contenu de l'accompagnement doit être adapté au plus près des besoins de la personne. Le but principal doit être de tendre vers un développement le plus harmonieux possible plutôt que de réduire l'écart à la norme** (cf. annexe 5 - détails du suivi – chapitre 20).

#### 4.3.24 Ergothérapie

L'ergothérapeute est un professionnel qui peut être sollicité pour soutenir le développement et le fonctionnement des personnes PT21. Par le biais d'activités significatives, l'ergothérapeute cherche à développer les capacités de la personne ou à compenser les activités afin de lui permettre d'acquérir une plus grande autonomie et/ou indépendance.

L'ergothérapeute prend en considération les trois dimensions suivantes :

- 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.

Objectifs du suivi	Caractéristiques qui influencent le suivi
<p><b>Objectifs généraux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluer une situation et élaborer un diagnostic ergothérapeutique</li> <li>- De prévenir ou d'améliorer les retards de développement</li> <li>- Maximiser le potentiel de l'enfant</li> <li>- Aider l'entourage (domicile, école travail) dans la reprise des objectifs ou la mise en place des adaptations spécifiques.</li> </ul> <p><b>Suivi et objectifs spécifiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour évaluer les situations de handicap et le contexte environnemental</li> <li>- Pour développer l'autonomie quotidienne (déplacement, toilette, habillage, alimentation, mais aussi écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur, etc.)</li> <li>- Pour évaluer et améliorer le contrôle postural et le tonus musculaire</li> <li>- Améliorer la dextérité</li> <li>- Améliorer les préhensions fines et les praxies gestuelles</li> <li>- Accéder à des connaissances et des jeux de constructions</li> <li>- Pour permettre une participation dans les activités d'habillage /déshabillage</li> <li>- Etablir la latéralité</li> <li>- Accéder aux habiletés préscolaires (coloriage, dessin, découpage)</li> <li>- Favoriser l'intégration des réflexes primitifs</li> <li>- Améliorer sa perception du mouvement afin de favoriser une meilleure coordination</li> <li>- Favoriser une meilleure intégration sensorielle</li> <li>- D'améliorer l'acquisition des habiletés perceptivo-cognitives, de favoriser une plus grande autonomie au plan psychosocial</li> <li>- Pour le choix et la mise en place des aides techniques et/ ou d'adaptation (utilisation d'un téléphone, etc.)</li> <li>- Le jeu et les connaissances de base (ex. Formes, couleurs, chiffres, etc.)</li> <li>- Les habiletés de gestion de l'attention.</li> <li>- Avoir accès au transport, services et activités de loisir</li> <li>- Les déplacements et la participation dans les activités</li> <li>- Adapter le poste de travail Recherche internet.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution du tonus musculaire qui affecte la tête et le cou, le tronc, les bras et les jambes</li> <li>- Force musculaire diminuée</li> <li>- Laxité des articulations</li> <li>- Dislocation atlanto axiale (présent chez 12 à 20 % des enfants trisomiques). Si c'est le cas, certains mouvements ou manipulations seront à proscrire.</li> <li>- L'enfant a une petite taille</li> <li>- Retard dans les différentes sphères de son développement</li> <li>- Problème au niveau de la succion et du contrôle oral</li> <li>- Problème de vision.</li> </ul>

L'évaluation est le point de départ d'un suivi en ergothérapie. Les tests spécifiques et non spécifiques permettent une vision des capacités de la personne. Cependant, les activités seront évaluées dans son environnement (école, domicile, travail) (cf. annexe 5 - détails du suivi - chapitre 21).

### 4.3.25 PEC sociale

Au niveau social, plusieurs points sont importants à noter :

- La T21 est une pathologie en lien avec une ALD 30. Il faut compléter le protocole de soin dès le diagnostic confirmé puis l'adapter en fonction des comorbidités éventuelles (protocole à faire compléter par le médecin traitant ou le pédiatre/génédiste référent).
- Possibilité d'AJPP (Allocation Journalière de Présence Parentale) pour l'un des parents demandés auprès de la CAF.
- Démarche auprès de la MDPH (carte d'invalidité, AEEH/ AAH, carte de mobilité). Concernant l'AEEH, son niveau est variable (compléments) selon le degré le handicap et les besoins de la personne (par exemple pour compenser les frais de séances de psychomotricité en libéral).
- Généralement la carte d'invalidité n'est pas accordée aux PPT21. Si celle-ci est accordée, la carte de stationnement est fréquemment refusée.
- A l'âge adulte se pose la question de la tutelle ou curatelle ou de l'habilitation parentale.

Une assistante sociale est d'une aide importante pour ces démarches.

## 4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique concerne les parents mais aussi dès que possible la personne.

L'explication du syndrome, d'abord sous ses aspects génétiques mais aussi de ses complications, participe à la bonne santé de la PPT21 par la prise de conscience qu'une surveillance un peu systématique doit être mise en place.

Ne pas sous-estimer les compétences des personnes, les accompagner dans la communication, verbaliser quand elles ne le font pas, leur donner des outils d'expression, les solliciter pour ce qui concerne leur santé, les amener à agir sur leur santé et les impliquer dans leur propre surveillance doit amener les PPT21 à développer leur pouvoir d'agir sur leur propre santé.

Selon les problèmes de santé présentés (apnées du sommeil, hypothyroïdie, etc.) les personnes pourront bénéficier d'un accompagnement (infirmier, SSAD, etc.) qui leur permettra de continuer à vivre chez elles.

## 4.5 Recours aux associations de patients

Un contact avec les associations doit être systématiquement proposé à la famille. La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient. Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent (accompagner la famille dans l'acceptation du diagnostic, dans l'organisation des soins, etc.).

Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles, elles peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne.

Associations spécifiques de la Trisomie 21, on citera notamment :

- Association Trisomie 21 France (<http://www.trisomie21-france.org/>).
- Association Française pour la recherche sur la trisomie 21 (<https://www.afrt.fr/>)

Des informations généralistes autour des maladies rares et de leurs associations peuvent être délivrées par :

- Orphanet : [www.orpha.net/](http://www.orpha.net/)
- Maladies Rares Info Services : <https://www.maladiesraresinfo.org/>
- Site Filière AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>
- Site Filière DéfiScience : <https://www.defiscience.fr/filiere/>.

Les associations et des experts ont participé à la rédaction de l'expertise de l'INSERM sur la déficience intellectuelle :

- <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/6815/>
- <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/deficiences-intellectuelles>.

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

- Coordonner le suivi multidisciplinaire et l'accompagnement non médical
- Surveiller l'apparition de complications
- Inciter à la prévention et la prise en charge des comorbidités
- Informer les patients sur l'évolution des connaissances
- Informer le médecin traitant
- Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte : à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi

### 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

L'accompagnement global du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins des centres de référence ou de compétence.

Il concerne également de nombreux professionnels, en ville et à l'hôpital, qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre : liste (cf. chapitre 3.2 et 4.2).

L'implication de la famille dans le suivi et le projet de vie de leur enfant est également essentielle. Plus tard, les frères et sœurs ou d'autres aidants peuvent être impliqués.

### 5.3 Rythme et contenu des consultations

	0-12 mois	1-5 ans	5-10 ans	Adolescence	Adulte
<b>Cardiologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recherche de signes de complication cardiaque à chaque examen clinique</li> <li>Echographie en cas de cardiopathie connue ou au moindre doute</li> <li>Refaire une échographie du cœur en néonatale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recherche de signes de complication cardiaque à chaque examen clinique</li> <li>Dépistage de l'HTAP (échographie) non systématique</li> <li>Suivi post-opératoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Echographie cardiaque systématique entre 6 et 13 ans</li> <li>Dépistage de l'HTAP</li> <li>Recherche de signes de complication cardiaque à chaque examen clinique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recherche de signes de complication cardiaque à chaque examen clinique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recherche de signes de complication cardiaque à chaque examen clinique</li> <li>Echographie à 20 ans pour vérifier les valves puis à 40 ans et tous les 5 ans</li> </ul>
<b>Neurologie et comportement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen clinique tous les 2 mois (pédiatre)</li> <li>Recherche de symptomatologie épileptique (information des parents avant l'âge de 3 mois orientée vers le syndrome de West)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen clinique 2/an</li> <li>Radiographie de la charnière cervico-occipitale si sport à risque. Si examen neurologique ou interrogatoire anormal : IRM cervicale dynamique</li> <li>Recherche de symptomatologie épileptique</li> <li>Recherche de troubles du comportement (TED, attention, troubles obsessionnels)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen clinique 1/an</li> <li>Recherche de symptomatologie épileptique</li> <li>Recherche de troubles du comportement (TED, attention, troubles obsessionnels)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen clinique 1/an</li> <li>Recherche de symptomatologie épileptique</li> <li>Recherche de symptomatologie psychiatrique</li> <li>Recherche de troubles du comportement (TED, attention, troubles obsessionnels)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen clinique 1/an</li> <li>Recherche de symptomatologie épileptique</li> <li>Recherche de symptomatologie psychiatrique</li> <li>Recherche de troubles du comportement</li> <li>Vieillessement : savoir reconnaître les signes de démence</li> </ul>
<b>Gastro-entérologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluation RGO et fausse-route</li> <li>Traiter la constipation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépistage du RGO</li> <li>Détermination si HLA DQ2/DQ8 et le cas échéant dépistage de la maladie cœliaque vers 4 ans</li> <li>Constipation</li> <li>Attention au diaphragme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépistage du RGO, constipation</li> <li>Dépistage maladie cœliaque si DQ2 et/ou DQ8 par Ac/3 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépistage du RGO, constipation</li> <li>Dépistage maladie cœliaque si DQ2 et/ou DQ8 par Ac/3 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépistage du RGO</li> <li>A partir de 50 ans jusqu'à 74 ans, dépistage du cancer colique comme dans la population générale</li> <li>Maladie cœliaque si jamais réalisée</li> </ul>

## PNDS « Trisomie 21 »

		<p>duodéнал</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dépistage des troubles de l'oralité (arrêter le mixé)</li> </ul>			
<b>O.R.L.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen complet</li> <li>Audiométrie à 0 et 6-9 mois +/- PEA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen complet 1 fois/an</li> <li>Audiométrie 1 à 2 fois/an et PEA en cas de doute</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen complet</li> <li>Audiométrie 1/an</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Audiométrie 1/an ou /2 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Audiométrie 1/an ou /2 ans</li> </ul>
<b>Bucco-dentaire (dentiste)</b>	Evaluation fonctionnelle	1/an	2/an	2/an	2/an
<b>Ophthalmologie</b>	Examen complet à la naissance et à 9 mois	Examen complet au moins 1/an ou /2 ans	Examen complet au moins 1/an ou /2 ans	Examen complet au moins 1/an ou /2 ans	Examen complet au moins 1/an ou /2 ans
<b>Endocrinologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poids, taille, IMC à chaque examen</li> <li>Naissance / 1 mois : TSHus, T4L</li> <li>6 mois à 1 an : TSHus, T4L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poids, taille, IMC au moins 1/an</li> <li>TSHus, T4L : 1/an</li> <li>Recherche de signes cliniques d'hypothyroïdie, hyperthyroïdie</li> <li>Prévention de l'obésité</li> <li>Surveillance de la croissance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poids, taille, IMC au moins 1/an</li> <li>TSHus, T4L : 1/an</li> <li>Recherche de signes cliniques d'hypothyroïdie, hyperthyroïdie</li> <li>Prévention de l'obésité</li> <li>Surveillance de la croissance</li> <li>Dépistage puberté précoce ou avancée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poids, taille, IMC au moins 1/an</li> <li>TSHus, T4L : 1/an</li> <li>Recherche de signes cliniques d'hypothyroïdie, hyperthyroïdie</li> <li>Prévention de l'obésité</li> <li>Surveillance de la croissance</li> <li>Evaluation pubertaire clinique</li> <li>Contrôle de la glycémie tous les 2 ans si IMC &gt; 25, si associé à au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire</li> <li>Bilan lipidique tous les 2 ans si obésité (IMC &gt; 25)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IMC</li> <li>TSHus, T4L : 1/an</li> <li>Contrôle de la glycémie tous les 2 ans si IMC &gt; 25, si associé à au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire</li> <li>Bilan lipidique en fonction du contexte clinique</li> <li>Recherche des signes de ménopause précoce</li> <li>Evaluation de la densité osseuse selon contexte après 45 ans</li> </ul>
<b>Gynécologie</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi régulier identique à celui de la population générale sauf pour le cancer du</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi régulier identique à celui de la population générale</li> </ul>

## PNDS « Trisomie 21 »

				<ul style="list-style-type: none"> <li>sein ou la surveillance clinique (palpation) peut suffire</li> <li>Contraception</li> <li>Recherche d'aménorrhée primaire ou secondaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contraception</li> <li>Recherche d'aménorrhée primaire ou secondaire</li> <li>A partir de 40 ans, palpation annuelle des seins, échographie et RMN au moindre doute</li> <li>Suivre par frottis comme dans la population générale si relations sexuelles</li> </ul>
<b>Fertilité</b>					Selon demande
<b>Pneumologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépister régulièrement les signes cliniques de SAOS et les facteurs prédisposant</li> <li>Lutter contre les facteurs de risque du SAOS</li> <li>Réévaluer régulièrement l'indication d'un traitement et prévenir ses complications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépister régulièrement les signes cliniques de SAOS et les facteurs prédisposant</li> <li>Lutter contre les facteurs de risque du SAOS</li> <li>Faire une PSG avant 4 ans</li> <li>Réévaluer régulièrement l'indication d'un traitement et prévenir ses complications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépister régulièrement les signes cliniques de SAOS et les facteurs prédisposant</li> <li>Lutter contre les facteurs de risques du SAOS</li> <li>Réévaluer régulièrement l'indication d'un traitement et prévenir ses complications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépister régulièrement les signes cliniques de SAOS et les facteurs prédisposant</li> <li>Lutter contre les facteurs de risque du SAOS</li> <li>Réévaluer régulièrement l'indication d'un traitement et prévenir ses complications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépister régulièrement les signes cliniques de SAOS et les facteurs prédisposant</li> <li>Lutter contre les facteurs de risque du SAOS</li> <li>Réévaluer régulièrement l'indication d'un traitement et prévenir ses complications</li> </ul>
<b>Orthopédie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recherche d'instabilité de hanche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiographie de hanche vers 3 ans puis tous les 2-3 ans environ</li> <li>Examen du genou tous les deux ans à la recherche d'instabilité patellaire</li> <li>Surveillance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépistage régulier de la scoliose</li> <li>Radiographie de hanche tous les 2-3 ans</li> <li>Examen du genou tous les deux ans à la recherche d'instabilité patellaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépistage régulier de la scoliose</li> <li>Radiographie de hanche tous les 2-3 ans jusqu'à 14 ans</li> <li>Dépistage de l'épiphysiolyse de hanche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen du genou tous les deux ans à la recherche d'instabilité patellaire</li> <li>Recherche et traitement de complications orthopédiques liées aux facteurs favorisants</li> </ul>

## PNDS « Trisomie 21 »

		régulière du développement plantaire/séances de rééducation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépistage de l'épiphysiolyse et ostéochondrite de hanche en cas de boiterie. Réaliser une radio en cas de doute</li> <li>• Surveillance régulière du développement plantaire/séances de rééducation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen du genou tous les deux ans à la recherche d'instabilité patellaire</li> <li>• Surveillance régulière du développement plantaire/séances de rééducation</li> </ul>	<p>(surpoids, scoliose, pes planus...)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépistage régulier d'un syndrome du canal carpien à l'examen clinique et l'interrogatoire</li> <li>• Myélopathie cervicale chronique à dépister</li> </ul>
<b>Uro-néphrologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echographie rénale recommandée après la naissance</li> <li>• Prévenir et traiter les infections urinaires/ savoir suspecter une cause malformative</li> <li>• Surveillance de la position des testicules</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéinurie et créatininurie sur échantillon (patients à risque, malformation à l'échographie). Avis chirurgical si ectopie testiculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosage créatinine : 1/an</li> <li>• Protéinurie et créatininurie sur échantillon (patients à risque)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A partir de 15 ans palpation annuelle des testicules et échographie au moindre doute. Risque plus important en cas de testicule ectopique et de micro calcifications</li> <li>• Dosage créatinine, acide urique : 1/an</li> <li>• Adaptation hygiéno-diététique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jusqu'à 45 ans, palpation annuelle des testicules et échographie au moindre doute. Risque plus important en cas de testicule ectopique et de micro calcifications</li> <li>• Dosage urée/créatinine, acide urique : 1/an</li> </ul>
<b>Dermatologie</b>	1/an puis en fonction des besoins	En fonction de l'examen clinique	En fonction de l'examen clinique	En fonction de l'examen clinique	En fonction de l'examen clinique
<b>Hématologie et Immunologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémogramme avant J3 ou avant 1 mois</li> <li>• Surveillance et prise en charge des infections</li> <li>• Hémogramme : 1/an</li> <li>• Dosage Ig et sérologies si infections ORL et/ou pulmonaires</li> <li>• Si lymphopénie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance et prise en charge des infections</li> <li>• Hémogramme 1/an</li> <li>• Surveillance et prise en charge des manifestations auto-immunes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance et prise en charge des infections</li> <li>• Hémogramme : 1/an</li> <li>• Surveillance et prise en charge des manifestations auto-immunes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance et prise en charge des infections</li> <li>• Hémogramme : 1/an</li> <li>• Surveillance et prise en charge des manifestations auto-immunes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance et prise en charge des infections</li> <li>• Hémogramme : 1/an</li> <li>• Surveillance et prise en charge des manifestations auto-immunes</li> </ul>

## PNDS « Trisomie 21 »

	<p>faire un immunophénotypage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance et prise en charge des manifestations auto-immunes</li> </ul>				
<b>Vaccinations</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respecter le calendrier vaccinal sauf contre-indications</li> <li>• Grippe (&lt; 6m : entourage ; &gt;6 m : nourrisson)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respecter le calendrier vaccinal sauf contre-indications</li> <li>• Grippe (non systématique, selon tableau clinique)</li> <li>• Varicelle (à discuter)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respecter le calendrier vaccinal sauf contre-indications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respecter le calendrier vaccinal sauf contre-indications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respecter le calendrier vaccinal sauf contre-indications</li> <li>• Grippe : à discuter chez les plus fragiles (à partir de 40 ans, collectivité, comorbidités)</li> </ul>
<b>Paramédical</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orthophonie systématique / CAA</li> <li>• Kinésithérapie systématique</li> <li>• Psychomotricité systématique</li> <li>• Suivi psychologique global personnel et familial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orthophonie systématique / CAA</li> <li>• Kinésithérapie systématique/ergothérapie selon les besoins</li> <li>• Psychomotricité</li> <li>• Orthoptie (si besoin et sur indication)</li> <li>• Suivi psychologique global personnel et familial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orthophonie systématique / CAA</li> <li>• Kinésithérapie/ergothérapie selon les besoins</li> <li>• Psychomotricité le plus souvent</li> <li>• Orthoptie (si besoin et sur indication)</li> <li>• Suivi psychologique global personnel et familial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orthophonie en séquentiel / CAA</li> <li>• Kinésithérapie/ergothérapie selon les besoins</li> <li>• Orthoptie (si besoin et sur indication)</li> <li>• Suivi psychologique global personnel et familial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orthophonie en séquentiel / CAA</li> <li>• Kinésithérapie/ergothérapie selon les besoins</li> <li>• Suivi psychologique global personnel et familial</li> </ul>

Les détails du suivi sont disponibles en annexe 5.

## 5.4 Examens complémentaires

### • Suivi des examens biologiques

Naissance	1 mois - 12 mois	1 an - 12 ans	Adolescence	Adulte
TSH, T4L	TSHus, T4L : entre 6 mois et 1 an	TSHus, T4L : 1 / an	TSHus, T4L : 1 / an	TSHus, T4L : 1 / an
NFS	NFP < J3 ou 1 mois  Ferritine  Protéinurie/ créatinurie sur échantillon  Si infections dosage pondéral des Ig (GAM) et sérologies post- vaccinales  Si lymphopénie immunophénotypage lymphocytaire	NFP une fois par an  Ferritine  Créatinine : 1 / an Protéinurie/ créatinurie sur échantillon (patients à risque)  Si infections dosage pondéral des Ig (GAM) et sérologies post-vaccinales Si lymphopénie immunophénotypage lymphocytaire	NFP une fois par an  Créatinine, acide urique : 1 / an  Glycémie à jeun : 1 / 2 ans (si facteurs de risque*) Bilan lipidique : 1 / 2 ans (si IMC>25)  Dépistage de la maladie coéliqua**	NFP une fois par an  Urée Créatinine, acide urique : 1 / an  Glycémie à : 1 / 2 ans (si facteurs de risque*) Bilan lipidique : 1 / 2 ans (si IMC>25)  Dépistage de la maladie coéliqua si jamais réalisé (Ac anti transglutaminase+ dosage IgA)

\* Surpoids ou obésité associés à au moins deux autres facteurs de risque (histoire familiale de diabète de type II chez un apparenté du 1er ou 2ème degré, origine familiale extra-européenne, signes cliniques d'acanthosis nigricans, HTA, dyslipidémie, chez la jeune fille avec syndrome des ovaires polykystiques, faible activité physique).

\*\* Détermination HLA DQ2/DQ8 et si DQ2 et/ou DQ8 faire tous les 3 ans recherche Ac antitransglutaminase + dosage pondéral IgA.

## PNDS « Trisomie 21 »

- Suivi des examens d'imagerie

Naissance	1 mois - 12 mois	1 an - 12 ans	Adolescence	Adulte
Echographie cardiaque		Echographie cardiaque tous les 5 ans	Echographie cardiaque tous les 5 ans	Echographie cardiaque à 20 ans pour vérifier les valves puis à 40 ans et tous les 5 ans
Echographie abdominale et des voies urinaires si absence d'échographie anténatale de bonne qualité ou si moindre doute clinique		Radiographie des hanches tous les 2-3 ans à partir de 3 ans	Radiographie des hanches vers 14 ans	Echographie pelvienne pour compléter un examen gynécologique incomplet  Ostéodensitométrie après 45 ans
		Radio dynamiques cervicales si sport de compétition à risque (IRM cervicale si signes cliniques)	Radio dynamiques cervicales si sport de compétition à risque	IRM cérébrale ou scanner cérébral si déclin cognitif ou troubles du comportement

## 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, CRMR 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

## PNDS « Trisomie 21 »

- 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
- 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 TETECOUCO
- Dr MARIN Laetitia, Odontologie, CHU de Rennes, Filière TETECOUCO
- Dr MIRCHER Clotilde, Génétique, Institut Jérôme Lejeune
- Pr ODEMENT 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 Émilie, 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 TETECOUCO
- 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.

## **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 TOURAINÉ  
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

## PNDS « Trisomie 21 »

Service d'Explorations fonctionnelles du système nerveux - Clinique du sommeil  
CHU de Bordeaux - GH Pellegrin  
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

## PNDS « Trisomie 21 »

Téléphone : 04 37 91 51 63

- 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

## PNDS « Trisomie 21 »

69008 LYON

Téléphone : 04 69 16 65 50

### – 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 Déficiences 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

## PNDS « Trisomie 21 »

Service de génétique médicale  
APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades  
Institut IMAGINE  
149 rue de Sèvres  
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](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/>

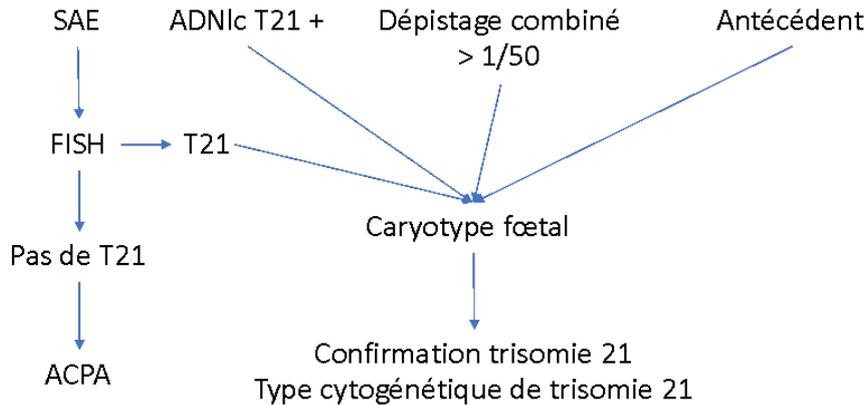
### 4. Association de patients :

- Association Trisomie 21 France (<http://www.trisomie21-france.org/>).

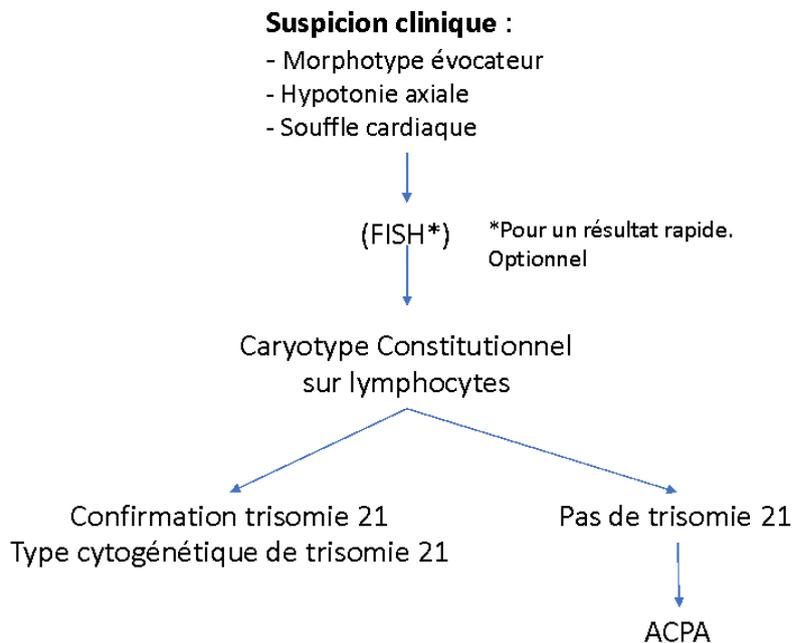
## Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique

Insertion à ce niveau de(s) arbre(s) décisionnel(s) ou du lien internet vers ces arbres.

### En période prénatale



### En période postnatale



**ACPA** : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN

**FISH** : Hybridation *in situ* en Fluorescence

**ADNlc T21** : Tests sur ADN foetal libre circulant (ou DPNI pour dépistage prénatal non invasif)

**SAE** : Signe d'Appel Echographique



## Annexe 5. Carte d'urgence

Carte réalisée et distribuées par les centres de la filière AnDDI-Rares.



# CARTE D'URGENCE

*En raison d'une trisomie 21*

Dans le cadre du plan national maladies rares, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), en partenariat avec les filières de santé maladies rares, a lancé l'édition de « carte d'urgence ».

La **carte d'urgence** a comme objectif l'amélioration de la coordination des services de santé et l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de maladies rares en cas d'urgence. Personnelle et soumise au secret médical, elle contient des informations sur le patient destinées aux professionnels de santé.

**La carte renseigne :**

- les coordonnées des personnes de l'entourage à prévenir en cas d'urgence,
- les coordonnées du/des médecin(s),
- les coordonnées du centre qui suit le patient,
- les principales recommandations de prise en charge en situation d'urgence,
- les sites et liens d'information utiles.

La **carte d'urgence** a été élaborée par un groupe de travail composé de professionnels de centres de référence et de représentants d'associations de patients.

**Le patient doit garder la carte sur lui**, ce qui permettra aux personnes le recevant en cas d'accident d'avoir un minimum d'informations pour le prendre en charge dans les meilleures conditions.

En cas de modifications majeures des informations renseignées, pensez à demander une nouvelle carte auprès de votre centre et/ou de l'association correspondante ou à la filière AnDDI-Rares.

**La carte d'urgence doit être remplie avec le médecin qui assure la prise en charge et le suivi du patient.**

<p><b>Personnes à prévenir en priorité</b></p> <p>Mme/M. : ..... Tél. : .....</p> <p>Mme/M. : ..... Tél. : .....</p> <p>Médecin traitant : ..... Tél. : .....</p> <p>Centre de suivi : ..... Tél. : .....</p> <p>Spécialiste référent : ..... Tél. : .....</p>	  <p><b>CARTE D'URGENCE</b> <b>EMERGENCY CARD</b></p> <p><i>En raison d'une trisomie 21</i></p> <p>Nom : ..... Date de naissance : .....</p> <p>Prénom : ..... / / .....</p> <p><b>Informations d'urgence :</b> Je suis une personne atteinte de trisomie 21 mais je comprends beaucoup de choses. Merci de vous adresser directement à moi si possible, de me donner mon avis et de prendre un peu plus de temps. Je parle plus facilement l'anglais ou anglais avec mes collègues en France. Je parle de mes troubles de comportement si/le cas de le vouloir/important.</p>
--	---

**Veillez suivre les instructions au verso pour détacher et plastifier votre carte.**

**MODE D'EMPLOI POUR PLASTIFIER ET DÉTACHER VOTRE CARTE**



Positionnez votre photo et remplissez la carte avec le médecin qui assure le suivi et la prise en charge du patient.



Découlez le papier protecteur du film adhésif transparent.



Rabattez le film adhésif transparent, votre carte est définitivement protégée. Enfin, détachez votre carte selon la pré-découpe.

<p><b>INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT</b></p> <p>Instabilité C1/C2 : ..... <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Hypothyroïdie : ..... <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Epilepsie : ..... <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Constipation : ..... <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Intolérance au gluten : ..... <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Diabète sucré : ..... <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>SAOS : ..... <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Trouble cardiaque : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> HTAP <input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque</p> <p>Trouble du comportement : <input type="checkbox"/> OUI ..... <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Traitements médicamenteux : .....</p> <p><input type="checkbox"/> Cardiaque <input type="checkbox"/> Thyroïde <input type="checkbox"/> Epileptique <input type="checkbox"/> Psychotrope</p> <p>Antécédents chirurgicaux : .....</p>		<p><b>MOYEN DE COMMUNICATION</b></p> <p>Compréhension : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Moyenne <input type="checkbox"/> Faible</p> <p>Expression verbale : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Moyenne <input type="checkbox"/> Faible <input type="checkbox"/> Absente</p> <p>Utilisée : <input type="checkbox"/> Français <input type="checkbox"/> Français signé <input type="checkbox"/> Pictos</p> <p><input type="checkbox"/> Autre : .....</p> <p>Trouble sensoriel : <input type="checkbox"/> Surdité appareillée <input type="checkbox"/> Alt��rance(s) visuelle(s) : .....</p>	
<p><b>INFORMATIONS DIVERSES</b></p> <p>Allergie : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui / Lasquettes : .....</p> <p><b>Attention : Hypersensibilité à l'abrotine et aux benzodiazépines</b></p> <p><input type="checkbox"/> Autre : .....</p>		<p>Pour en savoir plus : Numéro Orpha 870 Mise à jour le ..... / ..... / .....</p>	

## Annexe 6. Détails du suivi

### 1. Cardiologie

- **Surveillance**

La surveillance post-opératoire et au long terme des patients ayant présenté une cardiopathie congénitale (CC) 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, hépatosplénomégalie, difficulté d'alimentation, mauvaise prise de poids, etc.) et faire évoquer une défaillance cardiaque avec nécessité d'un avis cardiopédiatrique rapide.

- **Évolution à l'âge adulte**

A l'âge adulte, s'il est décrit que les PPT21 sont protégées contre l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde et l'HTA, elles sont, par contre, plus précocement et plus souvent exposées à l'hypothyroïdie avec un risque augmenté de valvulopathie dégénérative, d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme et d'arrêt cardiaque.

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

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

Les PPT21 sont également prédisposées aux AVC hémorragiques 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.

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

### 2. Neuro-développement

- **Développement psychomoteur**

Une prise en charge orthophonique séquentielle tout au long de la vie est recommandée.

Le recours à la kinésithérapie et à la psychomotricité se fera en fonction des besoins de la personne PT21.

La première évaluation développementale est réalisée dans **les trois premiers mois de vie** du jeune enfant par le pédiatre.

Les évaluations cognitives et comportementales **doivent être répétées** car elles permettent de déterminer les forces et les faiblesses de l'enfant / adulte PT21 ainsi que ses besoins. La présence de troubles psychiques associés est **difficilement observable / quantifiable avant l'âge de trois ans**. Ceci doit être fait par le médecin qui suit la personne et coordonne les soins.

Un suivi de la scolarité/des activités de jour, un contact régulier entre les différentes équipes qui assurent l'accompagnement, les apprentissages scolaires et la famille doit être organisé.

- **Scolarité**

## PNDS « Trisomie 21 »

Prise en charge adaptée selon le niveau de l'enfant PT21 avec réévaluation régulière de ses compétences. L'inclusion en milieu ordinaire est recommandée aussi longtemps que possible. L'inclusion en milieu ordinaire est inscrite dans la loi du 11 février 2005. De plus les enfants PT21 augmentent ainsi leur sociabilité et leur apprentissage par mimétisme. Enfin cette intégration sensibilise les autres enfants et leurs parents au handicap.

- **Travail**

Un suivi du travail/des activités de jour, un contact régulier entre les différentes équipes qui assurent l'accompagnement, les apprentissages professionnels et la famille doit être organisé.

- **Comorbidités psychiatriques et neurologiques**

Savoir dépister à tout moment une symptomatologie psychiatrique et être particulièrement attentif aux symptômes évoquant un trouble du spectre autistique, un déficit de l'attention/hyperactivité, une régression, une démence d'apparition précoce, afin de débiter une prise en charge précoce.

Savoir dépister et traiter une épilepsie et plus particulièrement un syndrome de West.

Savoir dépister et traiter les facteurs favorisant les troubles neuro-psychiatriques (SAOS, hypothyroïdie, déficit sensoriel, dépression, etc.) : bilan thyroïdien 1/an, selon les facteurs de risque glycémie et bilan lipidique, bilan visuel et auditif tous les 1 à 2 ans, et en fonction du contexte clinique dosage de B12 et acide folique, ionogramme, bilan rénal, bilan hépatique.

Bilans comparatifs réguliers/annuel à partir de 35 ans pour suivre l'évolution du profil cognitif (dépistage de syndrome démentiel).

- **Point particulier sur les troubles du comportement (enfant et adulte)**

- Point important de l'accompagnement des troubles du comportement.

- **Réévaluation à chaque consultation**, au minimum de manière **annuelle (bi-annuelle si problèmes)**

- **Prescription** : Les traitements médicamenteux prescrits pour des troubles du comportement ou des maladies psychiatriques doivent être associés à une évaluation précise si possible par un pédopsychiatre ou un psychiatre travaillant si possible dans un centre de référence. **Les PPT21 sont toujours sensibles aux effets secondaires qu'il faut dépister et prévenir**. La surveillance de la tolérance et de l'efficacité du traitement doit être régulière.

### 3. Gastro-entérologie

- **Dépistage de la maladie cœliaque**

Le dépistage de la maladie cœliaque est recommandé chez la personne PT21 du fait de sa prévalence augmentée. Le praticien doit savoir reconnaître les signes cliniques (mais ils peuvent être minimes) et évaluer l'indication d'un régime d'exclusion (sans gluten). Selon les recommandations de la HAS (2008), le dépistage comprend un dosage des anticorps anti-transglutaminase de type IgA. S'il est positif, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée. S'il est négatif, un dosage des anticorps IgA anti-endomysium est possible. Il faudra aussi exclure la présence d'un déficit en IgA. En cas de déficit en IgA, un dosage des anticorps de type IgG anti-transglutaminase et anti-endomysium est indiqué. S'il est positif, une biopsie de l'intestin grêle est alors indiquée. Dans cette population à risque on peut recommander de déterminer si la PPT21 n'est pas ni HLA DQ2 ni DQ8 afin de pouvoir écarter ce risque et donc ne pas faire de surveillance systématique.

### 4. ORL

- **Otitis moyennes aiguës** : examen complet avec otoscopie ; Antibiothérapie pour les enfants et les adultes.

- **Otitis séro muqueuses (OSM)** : discuter la pose d'aérateurs trans tympanique.

## PNDS « Trisomie 21 »

- **Perforation tympaniques** : traitement chirurgical chez l'enfant selon les recommandations de la Société Française d'ORL (SFORL).
- **Surdité** : dépistage néonatal de la surdité et en cas de doute audiométrie (+/- PEA si nécessaire) puis évaluation régulière en fonction du contexte clinique.
- **Retard de langage** : orthophonie à débiter avant 6 mois de vie jusqu'à l'âge adulte inclus.
- **Sinusites, Cholestéatome** : traitement conventionnel classique.
- **Obstruction des voies aériennes supérieures** : traitement classique (Adénoïdectomie et Amygdalectomie. Pas d'intérêt d'une pharyngoplastie additionnelle).
- **Laryngomalacie, Sténose Trachéale, Trachéomalacie** : traitement par aryepiglottoplastie, trachéolaryngoplasties classiques.
- **Pour toute chirurgie** : une attention particulière doit être réalisée au niveau de la charnière cervicale. Pas d'hyperextension cervicale et évaluation radiologique avant anesthésie.

### 5. Santé orale et bucco-dentaire

Nécessité d'une stimulation de la motricité orale par un orthophoniste et/ou un kinésithérapeute, avec ou sans port de plaque palatine, dès l'âge de 3-4 mois

Apprendre le brossage des dents dès l'apparition des premières dents.

Consultation avec un dentiste vers 1 an comme pour tout enfant, pour suivre l'éruption dentaire et le recul du réflexe nauséux puis adapter le suivi en fonction des problèmes dentaire.

Avant 12 ans, superviser systématiquement le brossage quotidien. Après 12 ans, apprentissage de l'autodétermination et de l'autonomie du brossage bucco-dentaire. Faire des détartrages si nécessaire à chaque visite chez le dentiste.

### 6. Ophtalmologie

- Examen vers 9-12 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.
- 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.

### 7. Endocrinologie

#### ● Nouveau-né :

- Bilan biologique standard TSHuS T4 libre en plus des dépistages néonataux
- Si hypothyroïdie vraie : traitement à mettre en place jusqu'à deux-trois ans et réévaluer alors la pertinence.

#### ● De 1 mois à 1 an

- Poids et taille, IMC, utilisation des courbes habituelles ou utilisation à discuter de courbes spécifiques récentes
- Contrôle semestriel du taux de TSHuS et de T4 libre
- Si hypothyroïdie vraie : traitement.

#### ● De 1 an à 5 ans

- Poids et taille, IMC de façon au moins annuelle, utilisation des courbes habituelles ou utilisation à discuter de courbes spécifiques récentes
- Si ralentissement de la croissance : évaluation endocrinienne à discuter et évaluation métabolique générale
- Si obésité : évaluation endocrinienne et respiratoire (SAOS)
- Contrôle du taux de TSHuS et de T4 libre : le rythme annuel est à discuter. Si TSHuS et T4 libre à un an strictement normal et adapté, un contrôle peut éventuellement être programmé à 5 ans.

## PNDS « Trisomie 21 »

- Si signes d'hypothyroïdie infra-clinique compléter le bilan et surveillance annuelle.
- Si hypothyroïdie vraie : traitement
- Supplémentation en vitamine D durant la période hivernale
  
- **De 5 ans à 12 ans (fille) 13 ans (garçon)**
  - Poids et taille, IMC de façon annuelle, utilisation des courbes habituelles ou utilisation à discuter de courbes spécifiques récentes
  - Recherche des signes cliniques ou biologiques d'orientation vers l'hypothyroïdie
  - Si ralentissement de la croissance : évaluation endocrinienne et évaluation métabolique générale
  - Prévention de l'obésité : évaluation des activités physiques, conseil diététique
  - Si obésité : évaluation endocrinienne et respiratoire (SAOS)
  - Contrôle du taux de TSHuS et de T4 libre : le rythme annuel est à discuter. Si TSHuS et T4 libre à un an strictement normal et adapté, un contrôle peut éventuellement être programmé tous les 5 ans.
  
- **De 12 ans (fille) 13 ans (garçon) au jeune âge adulte**
  - Poids et taille, IMC de façon annuelle, utilisation des courbes habituelles ou utilisation à discuter de courbes spécifiques récentes
  - Evaluation pubertaire clinique avec explications, informations concernant les modifications corporelles et psychologiques, discussion concernant la vaccination contre le papillomavirus
  - Recherche des signes cliniques ou biologiques d'hypothyroïdie
  - Si ralentissement de la croissance : évaluation endocrinienne et évaluation métabolique générale
  - Prévention de l'obésité : évaluation des activités physiques, conseil diététique.
  - Si obésité : évaluation endocrinienne et respiratoire (SAOS)
  - Contrôle du taux de TSHuS et de T4 libre : le rythme annuel est à discuter. Si TSHuS et T4 libre à un an strictement normal et adapté, 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 d'obésité associée à au moins deux autres facteurs de risque (histoire familiale de diabète de type II chez un apparenté du 1er ou 2ème degré, origine familiale extra-européenne, signes cliniques d'acanthosis nigricans, HTA, dyslipidémie ou de syndrome des ovaires polykystiques)
  - Evaluation diététique des apports en Calcium alimentaire
  - Supplémentation en vitamine D pendant la période pubertaire jusqu'au jeune âge adulte
  - A partir de 15 ans, surveillance annuelle des testicules par palpation et échographie au moindre doute.
  
- **A l'âge adulte**
  - Contrôle de la fonction thyroïdienne tous les 5 ans
  - Traitement à discuter en cas d'hypothyroïdie latente (TSHus entre 7 et 10)
  - En cas de TSHuS augmentée avec T4 libre normale : recherche des Ac anti TPO. Si Ac positif, contrôle tous les ans.
  - Contrôle de la glycémie si IMC > 25, associée 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, dyslipidémie ou chez la femme de PCOS.
  - Recherche des signes de ménopause précoce
  - Evaluation de la densité osseuse :
    - Adultes de plus de 45 ans en institution ou à domicile : ostéodensitométrie
    - Si normale, à renouveler en fonction des facteurs de risque, tous les 3 ou 5 ans (pas de niveau de preuve suffisant)
  - Adulte de tous les âges : fracture pathologique, prise de médicament augmentant le risque d'ostéoporose, maigre
  - Evolution de l'IMC.

## 8. Gynécologie

Un suivi gynécologique est indiqué comme dans la population générale. La vaccination contre l'HPV peut être proposée chez les adolescentes selon le schéma vaccinal recommandé par la HAS, mais les cancers du col sont très rares chez les femmes PT21. Lors de l'utilisation d'une contraception oestroprogestative, le bilan initial et le suivi seront ceux recommandés par l'HAS.

Le dépistage par frottis doit être proposé régulièrement à toutes les femmes à partir de 25 ans si elles sont actives sexuellement.

A partir de 40 ans palpation annuelle des seins et échographie IRM au moindre doute jusqu'à 74 ans. Pour les femmes PT21 avec prédisposition familiale au cancer du sein, faire le même type de surveillance que pour les autres femmes dans la famille.

- **Contraception**

Tableau résumant les recommandations de l'ACOG 2016 (The American College of Obstetricians and Gynecologists) concernant les jeunes femmes avec déficience intellectuelle. L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux.

Traitement	Bénéfices	Problématiques	Recommandations ACOG 2016
<b>AINS</b>	Diminution du flux des règles et de la dysménorrhée	Troubles gastro-intestinaux possibles	Protection gastro-intestinale
<b>Contraception estroprogestative combinée en utilisation prolongée ou continue</b>	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
<b>Patch contraceptif</b>	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
<b>Anneau vaginal</b>	Utilisation prolongée continue possible  Change 1 fois / mois	Si immobilité, majoration du risque thromboembolique veineux	Si immobilité, majoration du risque thromboembolique veineux

## PNDS « Trisomie 21 »

		<p>Problème d'intimité et mise en place et retrait par tierce personne</p> <p>Interfère avec certains anticonvulsivants, inducteurs enzymatiques</p>	<p>Problème d'intimité et mise en place et retrait par tierce personne</p> <p>Interfère avec certains inducteurs enzymatiques</p>
<b>Contraception orale progestative seule</b>	Diminution du flux des règles	<p>Saignements intermenstruels intempestifs</p> <p>Nécessité d'une prise journalière (oubli)</p> <p>Interfère avec certains anticonvulsivants, inducteurs enzymatiques</p>	<p>Saignements intermenstruels intempestifs</p> <p>Nécessité d'une prise journalière (oubli)</p> <p>Interfère avec certains anticonvulsivants, inducteurs enzymatiques</p>
<b>Implant progestatif (Seul disponible Nexplanon en France)</b>	Une pose sous-cutanée tous les 3 ans	Saignements intermenstruels intempestifs	<p>Son insertion peut être difficile chez ces jeunes femmes</p> <p>Saignements intermenstruels intempestifs</p>
<b>DIU-LNG Dispositif intra-utérin hormonal</b>	De 3 à 5 ans	<p>Son insertion peut nécessiter une anesthésie</p> <p>Saignements intermenstruels intempestifs les premiers temps</p>	<p>Insertion difficile pouvant nécessiter une anesthésie</p> <p>Saignements intermenstruels intempestifs les premiers temps</p>
<b>Méthode chirurgicale : ablation de l'endomètre</b>		<p>Taux d'aménorrhée variable</p> <p>Pas de données sur cette technique chez les jeunes femmes</p> <p>Implications juridiques et éthiques</p>	Non recommandée
<b>Méthode chirurgicale : Hystérectomie</b>	Aménorrhée complète	<p>Chirurgie majeure</p> <p>Implications juridiques et éthiques</p>	<p>Chirurgie majeure</p> <p>Implications juridiques et éthiques</p>

- AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
- TEV : thromboembolique veineux

## PNDS « Trisomie 21 »

- 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

### ● **Extrait de loi**

Extrait de la 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).

Article 27

Après l'article L. 2123-1 du même code, il est inséré un article L. 2123-2 ainsi rédigé :

- « Art. L. 2123-2. - La ligature des trompes ou des canaux déférents à visée contraceptive ne peut être pratiquée sur une personne mineure. Elle ne peut 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 que lorsqu'il existe une contre-indication médicale absolue aux méthodes de contraception ou une impossibilité avérée de les mettre en œuvre efficacement.
- « L'intervention est subordonnée à une décision du juge des tutelles saisi par la personne concernée, les père et mère ou le représentant légal de la personne concernée.
- « Le juge se prononce après avoir entendu la personne concernée. Si elle est apte à exprimer sa volonté, son consentement doit être systématiquement recherché et pris en compte après que lui a été donnée une information adaptée à son degré de compréhension. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.
- « Le juge entend les père et mère de la personne concernée ou son représentant légal ainsi que toute personne dont l'audition lui paraît utile.
- « Il recueille l'avis d'un comité d'experts composé de personnes qualifiées sur le plan médical et de représentants d'associations de personnes handicapées. Ce comité apprécie la justification médicale de l'intervention, ses risques ainsi que ses conséquences normalement prévisibles sur les plans physique et psychologique.
- « Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'application du présent article. »

## 9. Fertilité

### ● **Fertilité masculine**

Peu de choses sont connues sur la fertilité masculine dans la T21. Infertilité pour certains, fertilité pour d'autres, mais à quel niveau et quelle fréquence ? En cas de projet de paternité, il peut être utile de réaliser un spermogramme et de déterminer le pourcentage de spermatozoïdes normaux et disomiques pour le PPT21. Ceci afin de préciser le conseil génétique.

### ● **Fertilité féminine**

Plutôt normale en dehors ménopause précoce plus fréquente.

### ● **Assistance médicale à la procréation**

Chez les PPT21, l'accès à la PMA peut se discuter selon le projet, l'accompagnement et la situation médicale.

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

## 10. Pneumologie / sommeil

Les enfants PT21 sont plus sujets aux infections ORL et respiratoires.

Le SAOS est très fréquent chez les PPT21 : dépister régulièrement les signes cliniques de SAOS et les facteurs prédisposant.

## PNDS « Trisomie 21 »

La qualité du suivi ventilatoire conditionne le niveau d'adhésion au traitement. L'éducation thérapeutique, le suivi à domicile et la fréquence des consultations par une équipe spécialisée garantissent une meilleure observance.

Lutter contre les facteurs de risques du SAOS : rééducation bucco-faciale, prise en charge du surpoids et de l'obésité, traitement de l'hypothyroïdie.

Réévaluer régulièrement l'indication d'un traitement et prévenir ses complications.

### 11. Orthopédie

- **Croissance et malformation du rachis, hypermobilité et instabilité atlanto-axiale, activité sportive**
- Il est recommandé de réaliser un examen neurologique complet annuel chez les enfants PT21 et tous les 5 ans chez les adultes.
- En cas d'examen neurologique perturbé, une exploration radiologique (radio et/ou IRM) complémentaire doit être effectuée.
- Dépistage radiologique chez les PPT21 souhaitant pratiquer des activités sportives à risque.
  - a.  $4,5 < \text{ADI} < 10 \text{ mm}$ , un examen neurologique s'impose :
    - i. Si l'examen est normal, il est juste conseillé d'éviter ces sports.
    - ii. Si l'examen neurologique est anormal, une IRM dynamique sera demandée :
      1. Pas de compression de la moelle : pas de restriction sportive mais il est conseillé d'éviter les sports à risque. L'examen neurologique est répété d'une façon annuelle. Un nouveau bilan radiologique est demandé en fonction l'état du sujet.
      2. Signes de compression ou de changement de signal dans la moelle en flexion, cela impose une stabilisation chirurgicale.
  - b.  $\text{ADI} > 10 \text{ mm}$ , une stabilisation chirurgicale est indiquée.
- Il est recommandé de stabiliser toute instabilité symptomatique si l'ADI  $> 4.5 \text{ mm}$ .
  
- **L'hypermobilité et l'instabilité atlanto-occipitale**
- Une hypermobilité  $> 2-3 \text{ mm}$  avec :
  - a. Un examen neurologique normal, il est conseillé d'éviter les sports à risque.
  - b. Un examen neurologique perturbé, il est recommandé de réaliser une IRM dynamique :
    - i. Si l'IRM montre des signes de compression de la moelle, une stabilisation chirurgicale est recommandée.
- Une hypermobilité supérieure à  $8 \text{ mm}$  est une indication de stabilisation chirurgicale même chez les sujets asymptomatiques.
  
- **L'instabilité rotatoire**
- Les recommandations de traitement sont identiques à celles de la population générale.
  
- **La scoliose**
- Il est recommandé que tous les PPT21 bénéficient d'un dépistage clinique régulier de la scoliose pendant l'enfance. Une radiographie de l'ensemble du rachis peut être discutée, surtout en cas de surpoids, en fonction les éléments cliniques
- Le traitement, orthopédique ou chirurgical, est identique à celui la population générale et doit être discuté pour les scolioses supérieurs à  $20^\circ$ . Le traitement chirurgical doit rester exceptionnel. Le traitement orthopédique est utile et efficace dans les cas de scolioses modérées, c'est-à-dire supérieures à  $20^\circ$ . Toutefois son observance reste très aléatoire du fait des troubles du comportement.

## PNDS « Trisomie 21 »

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.

- **L'instabilité de la hanche**

- Il faut réaliser une radiographie de la hanche tous les 2 à 3 ans est recommandée pour tous les enfants PT21 entre l'âge de 3 et 14 ans
- Traiter le premier épisode d'instabilité orthopédiquement avec une immobilisation prolongée (2 à 6 mois) suivi par des orthèses d'abduction et de la kinésithérapie
- En cas de luxation habituelle, une ostéotomie fémorale de dérotation-varisation et une capsulorrhaphie seront réalisées. L'ostéotomie pelvienne ou la rétroversion acétabulaire sont indiquées en cas de la dysplasie. Il est recommandé de garder au moins 20° d'antéversion fémorale après l'ostéotomie de dérotation car ces sujets ont tendance à marcher en rotation externe.
- En cas de subluxation permanente, une ostéotomie fémorale de dérotation-varisation, une capsulorrhaphie et une ostéotomie pelvienne seront réalisées
- En cas de luxation irréductible de la hanche associée à des troubles arthrosiques, une prothèse totale de la hanche est indiquée, il n'y a pas dans ce cas, de place pour un traitement conservateur
- Un scanner doit être réalisé avant la planification d'un geste chirurgical.

- **L'ostéochondrite de hanche**

Les recommandations de traitement sont identiques à celles de la population générale.

- **L'épiphysiolyse :**

- Réaliser une radiographie de la hanche tous les 2 à 3 ans pour tous les enfants PT21 entre l'âge de 8 et 14 ans.
- Réaliser un bilan thyroïdien chez tout patient qui présente une épiphysiolyse.

- **Les anomalies du genou**

- Examiner le genou tous les deux ans
- Réaliser un bilan radiologique en cas d'instabilité patellaire à l'examen clinique
- Traiter cette instabilité au départ orthopédiquement (kinésithérapie, orthèse)
- Traiter l'instabilité patellaire chirurgicalement en cas de difficulté à la marche ou dans les stades 4 ou 5 selon la classification de Dugale et Renshaw.

- **Les anomalies du pied**

Les chaussures orthopédiques ne sont pas efficaces dans le traitement des pieds plats. Le traitement orthopédique est le premier recours chez les patients avec des pieds plats. Il soulage les douleurs mais ne permet pas d'améliorer la déformation du pied.

Les coques talonnières, à condition qu'elles ne soient pas trop rigides et ne remontent pas trop sur le coup de pied peuvent avoir une meilleure efficacité que les semelles dans les pieds plats des patients T21.

Les semelles orthopédiques à coin supinateur postero-interne chez les sujets asymptomatiques peuvent avoir un effet positif sur la statique du pied et des articulations sus-jacentes avec un effet direct sur l'augmentation du périmètre de marche.

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. La chirurgie est le dernier recours en cas de pied douloureux et invalidant.

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

## 12. Dermatologie

La recherche de lésions cutanées doit faire partie de l'examen systématique. En cas de lésions : avis d'un dermatologue. Le suivi est identique à celui de la population générale, selon les recommandations de la pathologie développée.

## 13. Cancer et dépistage

### • Tumeurs solides

#### **Facteurs de risque, prévention et dépistage :**

- La prévention des cancers est identique à celle pour les autres personnes déficientes intellectuelles, et proche de celle dans la population générale
- Cependant le dépistage doit être adapté, premièrement à la rareté des cancers du sein et du col utérin, deuxièmement à la fréquence mal connue des cancers du côlon
- 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.

#### **Il y a donc un large consensus en faveur :**

- D'une surveillance clinique annuelle des testicules (plus attentive en cas de microcalcifications et d'antécédent de testicule ectopique) et pour pratiquer une orchidopexie aux patients dont les testicules sont ectopiques
- Pratiquer un dépistage par frottis uniquement aux femmes qui ont une activité sexuelle ou discuter 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.
- La prévention du cancer du col utérin par vaccination reste à discuter et à évaluer, compte tenu de sa rareté chez les femmes PT21
- Une surveillance mammaire est souhaitable, par exemple par palpation annuelle suivie d'une mammographie ou d'une échographique ou par IRM au moindre doute
- Comme pour les autres personnes en situation de DI, 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
- En cas de prédisposition familiale à un cancer (du sein, du côlon), la surveillance doit être identique, autant que faire se peut, à celle des autres membres de la famille.

Comme dans la population générale, la consommation de tabac et d'alcool favorise les cancers, notamment du poumon, des voies aéro-digestives supérieures et de la vessie. Il est important de réduire cette consommation. L'obésité, qui touche de 37 à 57% des personnes adultes PT21, est un facteur de risque pour de nombreux cancers, notamment du sein, du côlon, du pancréas. Un régime alimentaire sain, et la pratique régulière d'un exercice physique sont recommandés.

### • Leucémies / complications hématologiques

#### ○ **Le syndrome de myélopoïèse anormale transitoire (TAM) : comment diagnostiquer un TAM ?**

##### **Recommandations :**

La surveillance du TAM repose sur la clinique et sur le contrôle régulier des hémogrammes dont on suivra la normalisation progressive. En cas de survenue de leucémie, hospitalisation dans un service spécialisé.

#### ○ **La leucémie myéloïde, le plus souvent de type M7 a une incidence 500 fois plus élevée que dans la population générale.**

**Recommandations thérapeutiques :**

Les cellules leucémiques sont plus sensibles à la chimiothérapie que chez le patient non trisomique et par ailleurs les risques infectieux semblent plus importants chez l'enfant PT21

Prise en charge en service spécialisé.

Un protocole de traitement chimiothérapeutique Européen est prescrit actuellement pour ces enfants avec une survie à 5 ans d'environ 80%.

- **La leucémie aiguë lymphoblastique, le plus souvent de la lignée B est 10 fois plus fréquente au cours de la trisomie 21 que dans la population générale et représente la principale forme de leucémie aiguë chez ces enfants.**

**Recommandations :**

Contrairement aux LAM, les LAL de l'enfant PT21 semblent moins sensibles aux traitements chimiothérapeutiques. Par ailleurs, différentes études internationales ont toutes montré le risque infectieux particulier des traitements conventionnels si bien que les recommandations sont de traiter les patients avec les protocoles de risque standard.

Les risques de décès par infection semblent aussi importants que les risques de décès par rechute ; la prévention des infections et le traitement agressif de ces dernières est donc impératif.

Certaines chimiothérapies, comme le méthotrexate par exemple, sont toxiques pour les muqueuses et les doses doivent être adaptées chez l'enfant PT21 de même que les doses de 6- mercaptopurine, traitement administré quotidiennement pendant la phase d'entretien.

Des traitements ciblés sur les anomalies moléculaires pourraient permettre de réduire la toxicité des chimiothérapies.

- **Autres anomalies hématologiques :**

**Recommandations**

Prise en charge symptomatique

#### 14. Immunologie

- **Immunologie**

- **Nourrisson/enfant/adolescent :**

- Surveillance et prise en charge des infections. Savoir suspecter un déficit immunologique en cas d'infections récidivantes, notamment à germes encapsulés
- Hémogramme une fois par an pour dépistage et surveillance de la lymphopénie
- Dosage annuel de la TSHus ou dès qu'une hypothyroïdie est suspectée
- Surveillance et prise en charge des manifestations auto-immunes.

- **Adulte :**

- Hémogramme une fois par an
- Dosage annuel de la TSHus ou dès qu'une hypothyroïdie est suspectée
- Surveillance et prise en charge des manifestations auto-immunes.

#### 15. Urologie / néphrologie

- **Appareil uro-génital**

Suivi en fonction des complications : uropédiatre, urologue, chirurgien spécialisé.

Devant le risque augmenté de cancer du testicule, une surveillance clinique annuelle est recommandée à partir de l'adolescence. Une échographie annuelle est proposée en cas de facteurs de risques associés (testicules non descendus, atrophie testiculaire).

- **Néphrologie**

## PNDS « Trisomie 21 »

- Naissance : chez le nouveau-né, il est recommandé de réaliser une échographie abdominale afin de détecter les anomalies de l'appareil urinaire.
- Nourrisson/enfant/adulte : prévenir et traiter les infections urinaires et savoir suspecter une cause malformative.

### 16. Traitements et vaccination

Il est nécessaire de régulièrement évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements.

La surveillance doit parfois être rapprochée, notamment en cas de traitement anticonvulsivant ou anticholinergique, afin de détecter et prévenir les effets indésirables.

Le calendrier vaccinal doit être respecté au même titre que dans la population générale.

### 17. Vieillesse

Les professionnels doivent être formés à repérer des signes de vieillissement pathologique, à détecter les cas d'abus ou de négligence et à l'accompagnement de la fin de vie.

Bilan annuel complet et dépistage selon l'âge et les comorbidités développées :

- **Epilepsie** : bilan et suivi du traitement
- **Dysthyroïdie** : dosage hormonaux systématiques
- **Déficits neurosensoriels** : bilan ORL et ophtalmologique
- **Arthrose**
- Ostéoporose
- **Goutte** (hyperuricémie physiologique, dont le dosage doit être surveillé)
- **La démence de type maladie d'Alzheimer** : dépistage des signes et, consultation spécialisée en cas de suspicion
- **Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)** : dépistage des signes et, consultation spécialisée en cas de suspicion
- **Vie sociale** : les PPT21 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).

Dépistage similaire à celui proposé dans la population générale (mais ces pathologies sont relativement moins fréquentes) :

- **Hypertension artérielle** (la pression artérielle est plus basse que dans la population générale)
- **Maladie coronarienne**
- **Maladie cérébro-vasculaire** (on note peu d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques malgré une angiopathie amyloïde)

### 18. Kinésithérapie

#### ● Recommandations

- La kinésithérapie doit être débutée avant 3 mois
- Elaboration d'un programme d'acquisition pour la marche, le saut l'équilibre
- Doit être poursuivie pendant l'enfance et l'adolescence pour améliorer l'oscillation, l'équilibre, la dextérité et la mémoire
- Poursuivre à l'âge adulte pour améliorer la densité osseuse et la masse musculaire (pas de preuves sur l'amélioration de la capacité cardio pulmonaire)
- Doit inclure un traitement par vibration
- Peut utiliser les nouvelles technologies (Wii,...)

### 19. Orthophonie

L'action de l'orthophoniste doit être à la fois formelle et fonctionnelle dans une perspective environnementale et psychosociale, de la prise en charge des atteintes du langage, de la communication,

## PNDS « Trisomie 21 »

des troubles des fonctions oro-faciales 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 constitue la colonne vertébrale des actions d'éducation avec, la PPT21 comme partie prenante (démarche d'autodétermination).

L'intervention orthophonique a comme préalable la réalisation du bilan orthophonique (outil de diagnostic, de coordination et d'élaboration du plan de soins) (cf. chapitre 4.3.22).

- **De l'éducation précoce et de l'éducation "continue" à tous les âges de la vie**

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 et enfin le développement langagier et cognitif global. Dans cette dynamique, sont développés 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).

**En somme :**

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 sensori moteurs associés)	Education précoce (éducation gnosopraxique et développement de l'oralité verbale) – début	Développement langagier et cognitif.

- **Approches faisant consensus permettant de favoriser le développement et la réhabilitation du langage, de la communication et des fonctions cognitives dans le champ de la trisomie 21**

- **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 oropraxique), des **troubles de la parole** (caractérisés par des difficultés de réalisation des groupes consonantiques et des 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 (> 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.

Peut être proposée 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 à la DI. 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 (dès 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.

### 20. Psychomotricité

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 PT21.

**Le maintien de l'accompagnement à l'âge adulte peut être bénéfique. Il doit rester en lien avec la demande et les besoins de la personne (maintien des acquis et prévention contre le vieillissement précoce).**

Un accompagnement peut également être proposé aux environnements (personnels de crèche, de l'Education Nationale, etc.) afin d'informer et d'accompagner l'adaptation du milieu.

#### Modalité de l'accompagnement

##### Individuel :

- Proposé le plus fréquemment.
- Permet une adaptation au plus près des besoins de la personne.
- La participation des parents aux séances des jeunes enfants est intéressante afin de transmettre et de partager des observations et des informations sur le développement de l'enfant dans son quotidien.

##### En groupe :

- Intéressant sur certaines problématiques où à certains âges-clés où le groupe joue un rôle prépondérant dans le développement de la personne : petite enfance et premières expériences de socialisation, adolescence, âge adulte.

#### Quel accompagnement ? (En lien avec les troubles le plus souvent retrouvés, les objectifs principaux)

##### Enfants :

- Encourager et favoriser au maximum l'exploration comme base des acquisitions
- **Améliorer :**
  - L'équilibre et les coordinations
  - La motricité manuelle
  - Le traitement et l'intégration des informations sensorielles
  - La régulation du tonus (pour une motricité harmonieuse, une expression émotionnelle et une interaction les plus ajustées possible)
- **Proposer des appuis et des mises en forme du corps** pour :
  - Mobiliser les capacités d'attention, d'orientation et d'exploration
  - Encourager une action organisée sur le milieu
  - Faire varier progressivement les contraintes sur le plan spatial, temporel et affectif afin de favoriser une intégration réelle et une généralisation plus souple des acquisitions.

##### Adultes/adolescents :

- **L'accompagnement** peut être bénéfique à poursuivre en lien avec la demande et les besoins de la personne :
  - Sur des points précis cités plus haut
  - Pour un travail psycho-corporel autour de l'expression de soi et des interactions sociales
- **Prévention du vieillissement précoce**, travailler autour de :
  - L'orientation temporo-spatiale
  - L'intégration sensorielle
  - Traiter des signes comme l'agitation ou l'inhibition psychomotrice

## 21. Ergothérapie

Evaluations spécifiques et adaptées aux personnes PT21	Evaluations non spécifiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficits cognitifs (LOTCA)</li> <li>- Fonctions motrices : tests sur les réactions posturales réactives</li> <li>- Fonctions de la motricité globale (EMFG)</li> <li>- Processus comportementaux adaptatifs (ABS-S:2)</li> <li>- Troubles de l'équilibre chez les enfants (P-CTSIB)</li> <li>- Fonctions vestibulaires (SCPNT)</li> <li>- Habiletés motrices (BOTMP)</li> <li>- Performance perceptivo-motrice et sensori-motrice (SCSIT)</li> <li>- Praxies et intégration sensorielle (SIPT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proprioception : stéréognosies (Objets usuels /Formes géométriques), gnosies digitales (NEPSY)</li> <li>- Programmation / Exécution motrice : opposition du pouce aux autres doigts (la NEPSY), échelle C.Exner, PurduePegboard, coloriage du Talbot, cycloïde</li> <li>- Composante visuo spatiale : DTPV2, RTD De lacert</li> <li>- Composant exécutif : NEPSY</li> </ul>

## Références 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(F1000 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 strength of children with or without Down's Syndrome. *Physical Therapy* 2001;81:18-26
  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., Pośluszny, 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., Giancesini 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, Cieuta-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, Connors 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.0000000000000142.
  18. Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, Hollway JA, McCracken J, McDougale 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, Mueller 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

- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, Montevicchi 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. *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, McAlister 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, Avalle 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, Dorransoro 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, Grandó 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 mongolism. *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, Høvdning 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.
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 vasculature in Down's syndrome. *Am J Optom Physiol Opt*. 1979 Aug;56(8):509-11.
35. Dutton GN. Congenital disorders of the optic nerve: excavations and hypoplasia. *Eye Lond Engl*. 2004 Nov;18(11):1038-48.
36. <http://www.aaapos.org/termes/conditions/45>.

## Endocrinologie

- 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.)
- 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.
- 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.
- 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.)
- 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, Vulsma 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 Down's 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. Ioimo 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/pubertyandsexualitypack.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](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/2013-09/13e_version_contraception_cardiop1-220713.pdf) [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/10e version contraception cardiop2-2207.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.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)00123-7/pdf](http://www.jogc.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<sup>ème</sup> 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](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](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\\_maj\\_contraception\\_prescription-conseil-femmes-060215.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_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;59:13S-7S.
  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. Grinson RP, Bedecarrás P, Ballerini MG, Iñiguez G, Rocha A, Mantovani Rodrigues Resende EA, Brito VN, 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. Kaditis 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;ped.s.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):132-9.
  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, Guilleminault 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-Egüia 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 adenotonsilectomy.

- 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, Aydinov 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, Meinen-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.

## Orthopédie

### 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? Pueschel 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](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 Kerslake. *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 Gamen-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 Pośluszny, 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/00%20General%20Rules%20-%20Current%20Version%20%20\(Clean%20Read%20Only\)%202006-12-12.doc](http://www.specialolympics.org/uploadedFiles/LandingPage/WhoWeAre/00%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](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 subluxation 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. I 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 Rebouc,as Moreira, Marco Kawamura Demange , Riccardo Gomes Gobbi, Zan Mustacchi, José Ricardo Pécora, Luis Eduardo Passarelli Tírico, Gilberto Luis 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.pub 2.
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.pub 2.

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. PLoSONE11(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 Posture2013; 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

1. 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.
2. 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.
3. Sureshbabu 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.
4. 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

5. Du Vivier A, Munro DD. Alopecia areata, autoimmunity, and Down's syndrome. *Br Med J*. 1975 Jan 25;1(5951):191-2.
6. WUNDERLICH C, BRAUN-FALCO O. [MONGOLISM AND ALOPECIA AREATA]. *Med Welt*. 1965 Mar 6;10:477-81. German.
7. BUTTERWORTH T, STREAN LP, BEERMAN H, WOOD MG. SYRINGOMA AND MONGOLISM. *Arch Dermatol*. 1964 Nov;90:482-7.
8. Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Ragusa RM, Massi G, Fabrizi G. Palpebral syringomas and Down's syndrome. *Dermatology*. 1994;189(3):248-50.
9. 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.
10. Togawa Y, Nohira G, Shinkai H, Utani A. Collagenoma in Down syndrome. *Br J Dermatol*. 2003 Mar;148(3):596-7.
11. 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. Daneshpazhooch 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, Cnattingius 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.* Dassidy 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 FGAJ, 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, Chompert 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, Stoebner-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, Houghton 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, Sleigh A, McAllister CJ, et al. Defective mitochondrial function in vivo in skeletal muscle in adults with Down's syndrome: a <sup>31</sup>P-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, Grosgrin 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.

## Vieillessement

1. Hijii T, Fukushige 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, Miezieski 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.0000000000000218. 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.0000000000000224. 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, Holzappel 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, 0/4ans*. 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<sup>ème</sup> 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, Veyrone 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<sup>ème</sup> 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 thérapie 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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.
48. Américan Association on Mental Retardation (AAMR,1992). *Mental Retardation : definition, classification and systems of supports*. 9<sup>ème</sup> 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*

#### Classifications

- Feeding difficulties*” (2009).( Down Syndrom 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](http://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](http://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](http://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 del'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. CICCETTI 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 CICCETTI 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>
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 Luzza, 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 Brogгинi, 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.