

Faculté de médecine et médecine dentaire

MÉMOIRE DE RECHERCHE CLINIQUE

**ÉTUDE DE LA PRÉVALENCE DES PATHOLOGIES ACQUISES CHEZ LES ENFANTS
PORTEURS DE TRISOMIE 21 ET DESCRIPTION DE LEUR PRISE EN CHARGE DANS LE CADRE
DES CONSULTATIONS MULTIDISCIPLINAIRES**

DE CARO FEDERICA

Promoteur : Pr. T. Sluysmans

Co-promoteur : Dr. G. Dembour

Année académique 2020-2021

Remerciements

Je souhaite remercier le Pr. T. Sluysmans pour sa confiance, le Dr. Dembour pour sa patience et son enthousiasme dans le partage de ses connaissances, le Dr. F. Zech pour son aide dans la réalisation des statistiques.

Table des matières

REMERCIEMENTS 2

ABRÉVIATIONS 5

I. PARTIE THÉORIQUE 6

Résumé 6

Abstract 7

Introduction 8

Revue de la littérature 9

Génétique 9

Diagnostic 10

Conditions sociales et scolarisation 10

Pathologies congénitales 11

Pathologies cardiaques congénitales 11

Pathologies gastro-intestinales congénitales 11

Cataracte congénitale 11

Hypothyroïdie congénitale 11

Myélodysplasie et myélopoïèse anormale transitoire 12

Pathologies acquises 12

Croissance et nutrition 12

Pathologies ophtalmologiques 14

Pathologies oto-rhino-laryngologiques 14

Pathologies endocriniennes et auto-immunes 17

Pathologies digestives 19

Pathologies pulmonaires 20

Hospitalisations et pathologies infectieuses 20

Pathologies orthopédiques 21

Pathologies hématologiques 22

Pathologies neurologiques 23

Pathologies neuro-psychiatriques 24

Et à l'âge adulte ? 27

II. PARTIE EMPIRIQUE 28

Objectifs de recherche 28

Matériel et méthode 28

Patients et consultation des dossiers 28

Méthodes statistiques 30

Résultats 31

Description de la population 31

Données démographiques 31

Données néonatales 31

Pathologies congénitales 33

Pathologies acquises 34

Pathologies ophtalmologiques 34

Pathologies ORL 35

Pathologies endocriniennes 37

Maladies infectieuses et déficits immunitaires 38

Pathologies digestives 39

Pathologies orthopédiques 39

Pathologies hématologiques 41

Pathologies neurologiques et psychiatriques 41

Croissance et nutrition 42

Discussion 45

Description de la population 45

Données démographiques, néonatales et diagnostiques 45

Pathologies congénitales 46

Pathologies acquises 47

Pathologies ophtalmologiques 47

Pathologies ORL 47

Pathologies endocriniennes 48

Pathologies infectieuses et déficits immunitaires 49

Pathologies digestives 50

Pathologies orthopédiques 50

Pathologies hématologiques 51

Pathologies neurologiques et neuropsychiatrique 52

Croissance et nutrition 53

Limites de notre étude et possibilités d'approfondissement 55

CONCLUSION 55

BIBLIOGRAPHIE 56

Abréviations

AAP : American Academy of Pediatrics

ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule

CAV : canal atrio-ventriculaire

CDC : Centers for Diseases Control and Prevention

CIA : communication interauriculaire

CIV : communication interventriculaire

DSM : Diagnostic and Statistical Manual

EEG : Electroencéphalogramme

IMC : indice de masse corporelle

IMG : interruption médicale de grossesse

LLA : leucémie lymphoblastique aigue

LMA : leucémie myéloïde aigue

NIPT : non invasive prenatal testing

SAOS : syndrome des apnées obstructives du sommeil

SCQ : Social Communication Questionnaire

TAM : transient abnormal myelopoiesis

TG : thyroglobuline

TPO: thyroperoxydase

TSH: thyroid stimulating hormone

RR: risque relatif

I. PARTIE THÉORIQUE

Résumé

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez les nouveaux nés et la première cause génétique de déficience intellectuelle. Différentes pathologies congénitales et acquises y sont associées avec une prévalence accrue par rapport à la population générale. Nous avons étudié la prévalence de ces pathologies sur une cohorte de 106 patients trisomiques 21 suivis aux Cliniques Universitaires Saint-Luc dans le cadre des consultations multidisciplinaires au sein du service de pédiatrie.

50% de notre cohorte présente au moins une pathologie congénitale cardiaque, digestive, oculaire ou neurologique. Les pathologies cardiaques sont les plus fréquentes, avec une prévalence de 45,3%, et concernent plus souvent les filles qui présentent un risque relatif de 2,35.

Concernant les pathologies acquises, 89,6% des enfants présentent des anomalies ophtalmologiques de la réfraction. Un syndrome des apnées du sommeil est diagnostiqué chez 7,5% des enfants. Les adénoïdectomies et adénotonsillectomies sont des opérations réalisées fréquemment. La pose de drains transtympaniques est également très fréquente. 11,3% présentent une hypothyroïdie, avec un risque relatif de 5,00 pour les filles par rapport aux garçons. 4,7% présentent une hyperthyroïdie auto-immune. 6,6% présentent une maladie cœliaque. Les hospitalisations pédiatriques pour pathologies infectieuses sont fréquentes et concernent 37,7% des enfants. 63,2% présentent au moins une pathologie orthopédique : nous retrouvons des pathologies très fréquentes mais souvent peu sévères telles que des anomalies de l'anatomie du pied, et des anomalies moins fréquentes mais pouvant être sévères telles que l'instabilité des vertèbres cervicales. 5,7% ont présenté une leucémie myéloïde aigue. L'épilepsie est présente chez 1,9% des enfants, dont un syndrome de West. Des troubles du spectre autistique sont diagnostiqués chez 2,8% et des troubles de l'attention chez 7,5%. 6,6% présentent des troubles du comportement de type agressif. Les carences en micronutriments, en particulier de vitamine D, fer, et zinc concernent jusqu'à 78,3%. Une surcharge pondérale est présente chez le 2,3-25,8% des garçons et chez le 10,7-75,2% des filles en fonction de la tranche d'âge, avec un risque accru chez les filles.

Les patients trisomiques 21 nécessitent donc une prise en charge qui se veut multidisciplinaire.

Abstract

Trisomy 21 is the most common congenital chromosomal anomaly and the most common genetic cause of intellectual disability. It is associated with an increased risk of congenital and acquired pathologies. We studied these pathologies on a cohort of 106 patients with trisomy 21 who consulted at the Cliniques Universitaires Saint Luc at the pediatric department.

50% presented at least one congenital pathology. The most frequent pathologies were the cardiac anomalies, with 2,35 relative risk girls/boys. Subsequently, we observed the rate of acquired pathologies. 89,6% presented with refraction anomalies. 7,5% present sleep apnea syndrome, and many underwent adenoidectomy, tonsillectomy, myringotomy, and tympanic drainage. Hypothyroidism concerns 11,3%, especially girls, who present a relative risk (RR) of 5,00. 4,7% present auto-immune hyperthyroidism. Celiac disease concerns 6,6% of patients. Hospitalizations for infectious diseases are frequent, 37,7% had at least one, especially due to respiratory infections. 63,2% have at least one orthopedic issue, from frequent and often banal anomalies such as foot anomalies, to rarer but often serious anomalies such as atlanto-axial instability. Acute myeloid leukemia affected 5,7%. 1,9% presented epilepsy. Behaviour disorders are frequent: 2,8% present autistic spectrum disorder and 7,5% present with attention deficit disorder. Moreover, 6,6% present with aggressive behavior. Vitamins, iron, and zinc deficits are also frequent. An excessive body mass index is very common and concerns 2,3 to 25,8% of boys and 10,7 to 75,2% of girls, depending on their age, with 3,83 odds ratio girls/boys.

In conclusion, patients with trisomy 21 require a multidisciplinary follow-up.

Introduction

On estime que 80 enfants porteurs de trisomie 21 naissent chaque année en Belgique.

L'espérance de vie des patients trisomiques 21 est passée de 25 ans en 1983 à 60 ans en 2013 et est à présent en amélioration (1).

La trisomie 21 est associée à des anomalies congénitales amplement décrites dans la littérature. L'amélioration de la prise en charge médicale et chirurgicale de ces anomalies a permis d'améliorer l'espérance de vie. Les enfants et les jeunes adultes trisomiques 21 présentent également plusieurs pathologies acquises touchant les différents systèmes avec une prévalence accrue par rapport à la population générale, ce qui rend nécessaire un suivi médical régulier.

En conséquence de l'évolution de l'espérance de vie, la prise en charge des patients trisomiques 21 n'est plus à présent exclusivement pédiatrique : des pathologies typiques du grand enfant et de l'adulte sont de plus en plus souvent rencontrées et nécessitent d'être approfondies.

La consultation régulière de nombreux spécialistes peut s'avérer difficile pour le patient et pour sa famille, c'est pourquoi aux Cliniques Saint-Luc des consultations multidisciplinaires sont organisées depuis 2001 et permettent de regrouper plusieurs consultations médicales sur une seule journée afin d'assurer un suivi régulier, globalisé et simplifié.

Lors de la rédaction de la partie théorique de ce travail, nous avons effectué une recherche documentaire afin d'approfondir les caractéristiques des pathologies congénitales et acquises présentant une fréquence accrue chez les enfants trisomiques 21 par rapport à la population générale. Ensuite nous nous sommes renseignés quant à la prévalence dans notre population d'intérêt de ces pathologies. In fine, nous avons recherché les guidelines les plus récentes et fiables concernant le diagnostic, le suivi et le traitement de ces affections.

Revue de la littérature

La présence d'un chromosome 21 supplémentaire donne lieu à des phénotypes variables, dont les caractéristiques les plus fréquentes et reconnaissables sont une hypotonie néonatale, une brachycéphalie, une déficience intellectuelle, un épicanthus, des fentes palpébrales nettement obliques en dehors et en haut, une ensellure nasale peu marquée, une macroglossie, un pli palmaire unique, un épaississement cutané au niveau de la nuque et un cinquième doigt court avec clinodactylie. La déficience intellectuelle peut être légère (QI 50-70), modérée (QI 35-50) ou, plus rarement, sévère (QI 20-35) (2).

La prévalence naturelle des naissances d'enfants porteurs d'une trisomie 21 est approximativement de 1/800 dans la population. La prévalence réelle est actuellement inférieure à la prévalence naturelle, à cause de l'accessibilité des techniques de screening anténatal et des interruptions médicales de grossesse. La prévalence dépend de la distribution de l'âge des femmes lors de la grossesse, puisque le risque de trisomie 21 augmente avec l'âge de la mère. L'âge maternel est le seul facteur de risque reconnu, et ceci indépendamment de l'ethnie, de la localisation géographique et des facteurs socioéconomiques. Le risque d'avortement spontané ou de mort in utero est plus élevé en cas de trisomie 21 (3).

Génétique

Aujourd'hui, à 60 ans de la mise en évidence de l'association entre le syndrome de Down et la présence d'un troisième chromosome 21, les facteurs moléculaires qui déterminent les différentes composantes du phénotype restent mal expliquées.

Dans 95% des cas, le chromosome supplémentaire provient d'une non-disjonction méiotique qui a lieu, pour la plupart des cas, lors de l'ovogenèse maternelle, principalement lors de la méiose I. Cette forme est dite sporadique et le caryotype de l'enfant présente dans ce cas 47 chromosomes, le chromosome supplémentaire étant appelé « libre » (4).

Pour environ 3% à 4% des patients, le matériel extra chromosomal est le résultat d'une translocation non balancée entre le chromosome 21 et un autre chromosome acrocentrique, généralement le chromosome 14. Il est important de rechercher une éventuelle translocation car, si celle-ci est présente chez l'enfant, un caryotype des parents est nécessaire pour en exclure une translocation balancée chez ceux-ci et donc un risque de récurrence lors des grossesses successives.

Chez 1-2% des patients, un mosaïcisme est présent : on retrouve deux lignées cellulaires différentes, une lignée présentant la trisomie et une lignée n'en présentant pas. Le mosaïcisme est parfois associé à un phénotype moins marqué, mais sans que cela soit toujours le cas (2).

Diagnostic

En Belgique, le remboursement du NIPT (test prénatal non invasif) pour toute grossesse a été introduit en 2017. Ceci a changé radicalement l'approche clinique au diagnostic prénatal de trisomie 21 et a relancé le débat éthique sur la question.

Le NIPT permet d'isoler l'ADN fœtal libre circulant à partir du sang maternel et de détecter une aneuploïdie. Le NIPT actuel n'ayant pas encore atteint l'exactitude diagnostique du test invasif, il est toujours nécessaire d'avoir recours à une amniocentèse ou une biopsie de villosités choriales pour poser un diagnostic d'aneuploïdie. Ces dernières techniques sont invasives et présentent un risque d'entraîner des fausses couches (jusqu'à 1%) (5).

L'utilisation du NIPT pour le screening de la trisomie 21 a été amplement débattu. Aujourd'hui, en Belgique, le Comité consultatif de bioéthique encourage les professionnels de la santé à informer toute femme enceinte quant à la possibilité d'opter pour le NIPT, avec une information complète sur les examens disponibles et sur leur impact (Avis n° 66 - diagnostic prénatal non-invasif (NIPT) [Internet]. SPF Santé Publique. 2016 [cité 04/2019]. Disponible sur : <https://www.health.belgium.be/fr/avis-ndeg-66-diagnostic-prenatal-non-invasif-nipt.>)

Conditions sociales et scolarisation

Les politiques d'inclusion et les conditions sociales des enfants T21 varient fortement selon les pays (6). En Belgique en 2012, dans la Région Flamande, l'éducation des enfants porteurs d'une T21 est le plus souvent assurée au sein de la famille et le parcours scolaire à partir du niveau primaire se fait dans l'enseignement ordinaire pour environ 2% des enfants, et dans l'enseignement spécialisé pour la grande majorité de ces enfants. A l'âge adulte, les structures d'accueil sont difficiles à trouver en dehors de la famille et leur financement dépend en grande partie des communautés, des régions et du secteur privé et/ou caritatif (7).

L'objectif d'une politique d'inclusion est de renforcer la participation active de tous et de permettre à chaque individu de développer un sens d'appartenance. Si on suit cette définition,

une inclusion idéale correspondrait à l'inclusion dans des classes de l'enseignement ordinaire. Ceci reste aujourd'hui très compliqué dans la plupart des pays et des familles (8).

Pathologies congénitales

Pathologies cardiaques congénitales

On retrouve des anomalies cardiaques congénitales chez 40-60% des enfants trisomiques 21. Parmi ces anomalies, la plus commune est le canal atrioventriculaire (CAV) (54%) et la communication interventriculaire (CIV) (33%). On retrouve également une incidence augmentée de communication interauriculaire, de canal artériel persistant, et de tétralogie de Fallot. En considérant le risque d'hypertension pulmonaire fixée précoce (parfois dès l'âge de 6 mois), tout enfant porteur de T21 présentant un CAVC ou une CIV large devrait être opéré avant l'âge de 6 mois. Une échocardiographie doit être réalisée chez tout nouveau-né T21 qui devrait donc être adressé à un cardiologue pédiatrique avant l'âge de trois mois (9).

Pathologies gastro-intestinales congénitales

6-10% des nouveaux nés T21 présentent des malformations gastro-intestinales telles que l'occlusion duodénale (sur atrésie ou sténose), le pancréas annulaire, l'atrésie anale, des malformations anorectales, la maladie de Hirschsprung, l'atrésie œsophagienne, la fistule gastro-œsophagienne et la sténose du pylore. Il faut être attentifs à d'éventuels signes de dysfonction ou d'obstruction gastro-intestinale chez les nouveaux nés (9).

Cataracte congénitale

Entre 1,4 et 13% des enfants T21 présentent une cataracte congénitale. Lors de l'examen clinique de routine, le 50% des cataractes congénitales passent inaperçues. Les enfants doivent donc être référés à un ophtalmologue systématiquement (9).

Hypothyroïdie congénitale

Le risque de présenter une hypothyroïdie congénitale est 28 fois plus important chez les enfants T21 que dans la population générale. Le plus souvent l'hypothyroïdie est subclinique, mais il est nécessaire de rester attentif quant à l'apparition de symptômes et à l'évolution de la fonction thyroïdienne (9).

Myélodysplasie et myélopoïèse anormale transitoire

Chez les nouveau-nés on retrouve fréquemment une thrombocytopénie (66% des nouveaux nés), une polyglobulie (33%), une neutrophilie (80%). Ces anomalies se normalisent en quelques semaines de vie. 10% des nouveau-nés présentent une myélopoïèse anormale transitoire dont nous allons discuter par la suite (9).

Pathologies acquises

Croissance et nutrition

Les enfants T21 doivent être suivis attentivement en ce qui concerne leur croissance et les pathologies qui peuvent affecter celle-ci, telle que l'hypothyroïdie, la maladie cœliaque et la surcharge pondérale.

Surcharge pondérale et obésité

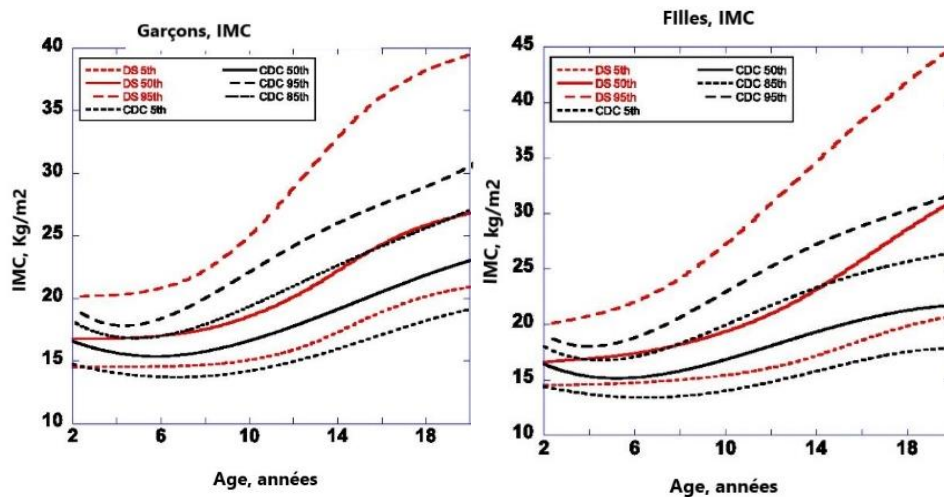
Des courbes de croissance spécifiques pour les enfants T21 ont été publiées aux Etats-Unis en 2015 (10). Ces courbes sont optimales pour le suivi du poids, taille et périmètre crânien. En ce qui concerne les indices de masse corporelle (IMC), une étude rétrospective incluant 121 patients âgés de 10 à 20 ans a montré que les courbes publiées par le *Centers for disease control and prevention* (CDC) (11) non spécifiques pour les enfants T21, sont plus sensibles pour la détection d'un excès d'adiposité lorsque le percentile 85 est utilisé comme cut-off par rapport aux courbes spécifiques pour les enfants T21 (12).

Les enfants T21 présentent un risque accru d'être en surpoids ou obèses. La prévalence combinée de surpoids et d'obésité varie entre 23% et 70%, selon les études. Un taux plus important d'obésité est retrouvé chez les enfants T21 par rapport à la population générale à partir de l'âge de 2 ans. Des tranches d'âges critiques pour le développement d'une surcharge pondérale n'ont pas été identifiées. L'identification des âges particulièrement à risque permettrait de mettre en place des mesures préventives et éducatives plus ciblées (13).

La figure n°3 est adaptée à partir de l'étude de Hatch-Stein et al., et permet de visualiser l'écart entre les courbes de IMC spécifiques pour les enfants âgés de 2 et 20 ans avec une trisomie 21 publiées aux États-Unis, et les courbes d'IMC pédiatriques du CDC (12). Les IMC ont donc une

tendance à être plus importants chez les garçons et les filles trisomiques 21 par rapport à la population générale.

Figure 1. Courbes IMC pour filles et garçons CDC comparées aux courbes spécifiques pour les enfants trisomiques 21. Figure adaptée de Hatch-Stein et al. Référence numéro 10.



La littérature suggère une influence du sexe sur la prévalence de la surcharge pondérale avec un risque accru chez les filles. Néanmoins, à présent les preuves sont faibles pour affirmer que le sexe féminin est un facteur de risque prouvé pour la surcharge pondérale chez les enfants T21 (13).

Des taux importants de leptine, un métabolisme basal plus faible, des comorbidités, un régime inadapté et une activité physique insuffisante sont les principaux facteurs à l'origine de ce risque accru. Par association à ce qui a été largement démontré dans la population générale, l'obésité est associée à une dyslipidémie, à un hyperinsulinisme, à un syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil, et à des troubles gastro-intestinaux. Il est donc essentiel d'intervenir avec des mesures de prévention basées sur l'adaptation du régime, l'exercice physique et la thérapie comportementale (13).

Micronutriments

En ce qui concerne les micronutriments, un risque accru de carence en fer, zinc, cuivre, calcium, vitamine A, vitamine D, vitamine B2 et B6 a été démontré. La densité osseuse chez les adultes T21 étant plus faible par rapport à la population générale, une attention particulière doit être portée sur les apports en calcium et vitamine D (14). Peu d'études sont disponibles concernant la carence en vitamine D chez les trisomiques 21. En Italie, une prévalence accrue

d'hypovitaminose D a été mise en évidence, plus fréquemment chez les enfants obèses ou présentant des maladies auto-immunitaires (15).

Pathologies ophtalmologiques

Plus de 90% des enfants et des adolescents T21 présentent des pathologies ophtalmologiques : l'hypermétropie est l'anomalie la plus fréquente chez les enfants de moins de 5 ans, tandis que les prévalences de la myopie et de l'astigmatisme augmentent avec l'âge. Boschi et al., décrit dans une étude rétrospective incluant 63 enfants de moins de 16 ans, une prévalence de 42% pour l'hypermétropie, 27% pour la myopie, 68% pour l'astigmatisme, et 11% pour le nystagmus (16).

D'autres anomalies au niveau ophtalmologique sont observées : strabisme (26-39%), anomalies de l'iris (52%) et de la rétine (6-28%), amblyopie (26%) - principalement entre 3 et 5 ans-, obstruction du conduit lacrymal (22-30%) et cataracte (11-13%) (17) . Une acuité visuelle diminuée est souvent retrouvée même en l'absence de troubles de l'accommodation ou de la réfraction (9).

L'American Academy of Pediatrics (AAP) recommande un contrôle ophtalmologique à la naissance, à l'âge de 6 mois, une fois par an entre 1 et 6 ans et ensuite tous les 5 ans. En effet, il est très important de détecter des éventuels problèmes de vue et de les traiter le plus tôt possible pour éviter des répercussions négatives sur le développement et l'apprentissage (2).

Pathologies oto-rhino-laryngologiques

Généralités

Parmi les anomalies ORL nous observons des conduits auditifs externes plus fins, un risque important d'otite moyenne chronique, de syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS), et une prévalence accrue de surdité de transmission, neurosensorielle ou mixte. Peu de données sont disponibles concernant la laryngomalacie, la sténose sous-glottique et la paralysie des cordes vocales, qui semblent être rencontrées plus fréquemment chez les enfants T21 (18).

Par ailleurs, les anomalies anatomiques des voies aériennes supérieures et le retard du développement résultent en un risque accru d'aspiration, en particulier chez les jeunes enfants qui présentent une hypotonie marquée. Il faut donc y être attentifs en cas de prise alimentaire difficile, de pneumonies à répétition ou de symptômes respiratoires persistants (14)(19).

Pathologies otologiques

La surdité de transmission est le type de surdité le plus fréquent et est lié principalement à des otites moyennes chroniques. Selon 5 études réalisées entre 1972 et 1986, une perte auditive est observée chez 38%-78% des enfants T21 (Bess et al., Brooks et al., Balkany et al., Keiser et al., Dahle et al.,). Ces études ont en commun leur caractère transversal et descriptif. Les résultats sont différents dans le cas d'une démarche prospective, lorsque cette prévalence est évaluée à la suite d'un suivi ORL rapproché et d'une attitude interventionnelle. C'est dans ce contexte que Shott et al., retrouve des taux de surdité de transmission de 2%, une valeur largement inférieure par rapport aux résultats des études précédentes (20). Nous pouvons parler pour cette dernière étude de surdité de transmission réfractaire à une prise en charge maximale. En effet, dans cette étude prospective, des enfants de moins de 4 ans ont été évalués par audiométrie à la suite de la mise en place d'un suivi régulier et rapproché chez le pédiatre et le traitement précoce et maximal des otites moyennes chroniques (médicamenteux et/ou chirurgical). Les enfants faisant partie de la cohorte de cette étude ont été réévalués 15 ans plus tard par audiométrie et otoémissions acoustiques, ce qui a permis de mettre en évidence une augmentation des troubles de l'audition avec l'âge. Néanmoins, cette perte d'audition reste faible : entre 14 et 18 ans, 83% des jeunes présentent une audition normale ou une surdité faible avec un seuil d'audition égal ou inférieur à 30 dB (21).

La pose de drains transtympaniques (DTT) est retrouvée chez 29 à 89% des enfants T21 en fonction des études (21) (22). Dans l'étude de Shott et al., mentionnée ci-dessus, dans le cadre de laquelle une prise en charge maximale avait été adoptée en cas d'otite moyenne chronique, 89% des enfants ont été opérés avec des DTT, et seulement le 16,67% n'ont pas dû répéter l'intervention. 70% des interventions ont été effectuées avant l'âge de 6 ans. Cet âge correspond typiquement en pédiatrie à la résolution des otites moyennes chroniques, grâce à la maturation de la trompe d'Eustache. Néanmoins 30% des enfants présentent une indication de DTT lorsqu'ils sont âgés de plus de 6 ans (20). La pose de DTT permet l'amélioration de l'audition chez 93,7% des enfants qui s'y soumettent. L'administration de fluticasone par voie nasale permet parfois de retarder l'implantation de DTT chez les enfants non porteurs de T21, mais les mêmes résultats n'ont pas été reproduits chez les enfants trisomiques 21 (21).

L'incidence élevée d'otite moyenne chronique associée à la dysfonction de la trompe d'Eustache chez les enfants T21 prédispose au développement de cholestéatome. La prise en charge est généralement chirurgicale (23).

Environ 4% des enfants T21 présentent une perte d'audition neurosensorielle, causée par l'agénésie du nerf cochléaire, des causes génétiques, une exposition excessive au bruit ou à une étiologie inconnue (24).

En conclusion, l'AAP encourage la réalisation de tests d'audiométrie et tympanométrie tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 4 ans ou jusqu'à l'observation d'une audition satisfaisante bilatéralement, et ensuite annuellement. Des otoémissions acoustiques sont réalisées systématiquement en période néonatale et en cas d'audiométrie anormale, éventuellement complétés par la réalisation de potentiels évoqués auditifs (2).

Les auteurs des différentes études recommandent de référer au médecin ORL les enfants présentant un conduit auditif externe trop étroit pour être examiné aisément par le pédiatre.

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Les caractéristiques crâniofaciales des enfants T21 telle que l'hypoplasie maxillaire, la macroglossie relative, l'obésité, l'hypotonie orale et oropharyngée influencent le développement des troubles respiratoires du sommeil. La prévalence des apnées obstructives du sommeil chez les enfants T21 varie entre 57 et 73% dans la littérature, et augmente avec l'âge (25). Le SAOS peut favoriser l'apparition d'une fatigabilité diurne importante et d'une hypertension pulmonaire et pourrait également affecter négativement la mémoire et le langage (26).

Wojciechowski et al., a montré une prévalence de 66% dans une cohorte de 122 enfants présentant des symptômes typiques tels que des ronflements ou des apnées rapportées par les parents (26). Il est important de noter qu'inversement, 50% des enfants T21 dont les parents ne signalent aucun symptôme relatif au sommeil présentent une polysomnographie anormale selon deux études (27) (28).

L'adénotonsillectomie reste le traitement de choix. Dans la population pédiatrique générale, une adénotonsillectomie permet la résolution du SAOS pour 80% des enfants. Chez les enfants T21 les résultats semblent moins intéressants : 50-75% présentent un SAOS réfractaire au traitement chirurgical. Néanmoins, lorsque la guérison n'est pas atteinte, l'adénotonsillectomie permet une réduction de 50% de l'index d'apnée-hypopnée, ce qui est représentatif de la diminution de la sévérité de la pathologie. Pour les cas réfractaires à l'adénotonsillectomie, une CPAP (ventilation à pression positive continue) peut être proposée, mais souvent mal tolérée. Des traitements supplémentaires peuvent inclure des stéroïdes nasaux et des anti-leucotriènes (25).

L'AAP recommande la réalisation d'une polysomnographie de façon systématique chez les enfants T21 de moins de 4 ans (2). Des études en cours investiguent des modèles de screening sur base de l'anamnèse, de l'examen clinique et de clichés radiologiques (25).

Pathologies endocriniennes et auto-immunes

Dysthyroïdies

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est la pathologie endocrinienne la plus fréquente chez les enfants et adultes T21. Nous distinguons l'hypothyroïdie congénitale, l'élévation isolée de TSH et l'hypothyroïdie acquise auto-immune.

Élévation isolée de TSH

L'élévation modérée de TSH (thyroid stimulating hormone) et un taux normal de T4 et T3, en absence de symptômes, a une prévalence qui varie entre 25,3% et 60% dans la littérature. Souvent dans la littérature on se réfère à cette élévation isolée TSH en tant qu'hypothyroïdie subclinique, appellation qui manque de précision. La prévalence de cette anomalie varie logiquement en fonction du taux de TSH considéré comme anormalement élevé. Dans la population générale, une TSH > 4,5 mU/L est considérée comme anormalement élevée. Mais, chez les enfants trisomiques 21, le taux de TSH est souvent élevé sans implication clinique, probablement lié à une réponse excessive à l'interféron.

La question de l'initiation du traitement à la suite de la mise en évidence d'une TSH élevée reste une question ouverte. Plusieurs arguments ont été formulés en faveur de l'initiation d'un traitement par L-thyroxine chez tout enfant T21 présentant une telle anomalie biologique. Cette approche pourrait avoir un effet bénéfique sur la croissance et sur le développement moteur. En revanche, plusieurs études ont montré que l'élévation de TSH est le plus souvent transitoire et n'est pas significativement prédictive d'une évolution vers une hypothyroïdie clinique. Malgré l'absence de guidelines nationales concernant la prise en charge de l'hypothyroïdie subclinique chez les patients T21, l'indication la plus souvent adoptée et motivée par la revue de la littérature reste l'initiation du traitement par L-thyroxine lorsque le taux de TSH est supérieur à 10 mU/L (29).

Hypothyroïdie auto-immune

Une prévalence accrue d'hypothyroïdie auto-immune est observée chez les enfants et les adultes T21. Elle se définit par une élévation de la TSH et une diminution des hormones

thyroïdiennes en présence d'anticorps spécifiques. Les anticorps anti-TPO et anti-TG sont recherchés systématiquement en cas d'hypothyroïdie, les anticorps anti-TPO étant les plus fréquemment retrouvés et les mieux corrélés à une hypothyroïdie significative. La prévalence des patients T21 chez qui des anticorps anti-TPO sont détectés varie entre 7,5-31% lorsque ces anticorps sont recherchés indépendamment de la présence de symptômes et des taux de TSH. Cette prévalence augmente avec l'âge. Il n'y a pas d'évidence concernant l'utilité clinique d'un tel dosage en absence d'une hypothyroïdie (29).

Par rapport à la population générale, l'hypothyroïdie auto-immune chez les enfants T21 se présente plus tôt, elle concerne proportionnellement plus les garçons, est moins souvent associée à une histoire familiale de dysthyroïdie, est plus souvent associée à d'autres pathologies auto-immunitaires, et présente un risque accru d'évoluer vers une maladie de Graves (30).

Hyperthyroïdie

La prévalence de l'hyperthyroïdie chez les enfants T21 est de 0,65-3% (29). Goday-Arno et al., reporte un âge moyen de 16,8 ans lors du diagnostic. La même étude montre que l'étiologie est toujours auto-immune (on parle donc de maladie de Graves) et met en évidence une absence de prépondérance féminine (31).

Monitoring de la fonction thyroïdienne

La clinique d'une hypothyroïdie pouvant être masquée par le phénotype de la trisomie 21, l'AAP recommande la réalisation d'un dosage de TSH et T4 à la naissance, à l'âge de 6 mois, à l'âge de 1 an et une fois tous les 12 mois par la suite (jusqu'à 18 ans, il n'y a pas de guidelines concernant les adultes). Aucune indication n'est formulée concernant le dosage d'anticorps anti-TPO et anti-TG (2). En cas de présence d'une hypothyroïdie subclinique, il est recommandé d'effectuer des dosages avec une fréquence accrue (29).

Diabète de type I

Dans une étude réalisée sur une large cohorte d'enfants et d'adultes T21 âgés de moins de 30 ans, la prévalence du diabète de type I est de 2,8% (32). Aucune recommandation n'a été émise concernant une prise en charge spécifique, différente de celle adoptée pour la population générale.

Pathologies auto-immunes

Les enfants T21 présentent un risque accru de pathologie auto-immune : on observe souvent la maladie cœliaque, l'alopecia areata et le vitiligo. La maladie cœliaque sera discutée dans le paragraphe relatif aux pathologies digestives.

L'expression anormale du gène AIRE (région 21q22.3) semble expliquer l'incidence accrue de troubles auto-immunitaires dans le syndrome de Down : AIRE intervient en effet dans la régulation des cellules T et dans l'identification des auto-antigènes (33).

Pathologies digestives

Les pathologies gastro-intestinales présentées par les enfants T21 peuvent être liées à des anomalies congénitales, à l'hypotonie, aux troubles auto-immunitaires et aux caractéristiques oro-faciales.

La constipation est très fréquente, à cause de l'hypotonie des muscles abdominaux, et nécessite une prise en charge hygiéno-diététique ainsi que l'exclusion d'autres diagnostics différentiels tels que la maladie cœliaque ou une hypothyroïdie (9).

Le reflux gastro-œsophagien est souvent retrouvé chez les enfants présentant un SAOS ou des infections respiratoires récurrentes (34). Une étude a montré une prévalence de 7,2% diagnostics de reflux gastro-œsophagien dans une population de 1207 enfants et adultes T21, mais les critères diagnostiques ne sont pas spécifiés (35).

La prévalence de la maladie cœliaque en Europe chez les enfants T21 varie dans la littérature entre 2,5 et 18,6% et est estimée à 6,6% par une méta-analyse (34). Les auteurs hypothétisent que la pathologie est sous-diagnostiquée. L'âge moyen lors du diagnostic est de 7 ans dans une étude suédoise (36). Environ 20% des patients atteints ne présenteront pas de symptômes gastro-intestinaux. Lorsque la maladie est symptomatique on observe les plus souvent un décrochage de la courbe de croissance, de la diarrhée intermittente, des vomissements, de la constipation, un ballonnement abdominal et de la fatigue. Ces symptômes peuvent être présents chez les enfants T21 en absence de maladie cœliaque, ce qui peut retarder le diagnostic. Parmi les complications en cas de diagnostic tardif, on retrouve l'anémie, un retard de croissance, et l'ostéoporose (37).

Les auteurs se montrent en désaccord sur les guidelines concernant le screening de la maladie cœliaque. Selon l'AAP, un screening systématique ne serait pas justifié, tandis que la Société

européenne de gastroentérologie pédiatrique recommande depuis 2012 un screening à partir de l'âge de 2 ans, basé sur la recherche de HLA-DQ2 et HLA-DQ8. Si un profil HLA prédisposant n'est pas retrouvé, aucun dosage IgA n'est effectué par la suite. Au contraire si un de ces profils est retrouvé, un dosage des IgA totaux et des IgA anti-transglutaminase devrait être effectué tous les 2-3 ans. Malgré le coût relatif au typage HLA, cette approche peut permettre d'épargner la recherche d'IgA anti-transglutaminase chez un nombre considérable de patients (37).

Pathologies pulmonaires

Les infections du tractus respiratoire seront traitées lors de la discussion des pathologies infectieuses. L'incidence de l'asthme n'est pas augmentée et serait même diminuée chez les patients T21 (38).

Hospitalisations et pathologies infectieuses

Hospitalisations

Les pathologies infectieuses, en particulier les infections respiratoires, sont rencontrées avec une fréquence accrue chez les enfants et les adultes T21. Le risque de complications et de prolongement de la pathologie est également accru.

Ram et al., lors d'une étude rétrospective sur une cohorte de 121 enfants, montre que parmi toutes les hospitalisations pédiatriques des enfants T21, 54% ont eu lieu à cause d'infections respiratoires, 18% pour pneumonie, 7% pour bronchiolite. La pneumonie est également le diagnostic prédominant lors de l'admission aux soins intensifs. Le 45% des hospitalisations concernent des enfants de 1-5 ans, le 27% des enfants de 0-1 an. Dans cette même étude, la présence d'une pathologie cardiaque congénitale a été identifiée comme un facteur de risque pour une hospitalisation plus longue. En revanche, le risque d'hospitalisation n'est pas plus important chez les enfants présentant de telles pathologies congénitales : ceci est probablement dû à l'âge des enfants inclus, qui varie de 0 à 18 ans, tandis que le risque lié à une pathologie cardiaque congénitale concerne surtout le très jeune enfant (39).

D'autres études ont montré que la trisomie 21 est un facteur de risque indépendant d'hospitalisation et de mauvaise évolution des bronchiolites (40).

Une fragilité du système immunitaire ne semble pas être le principal facteur déterminant la sensibilité accrue aux infections chez les enfants T21. Des nombreux autres facteurs sont impliqués, tels que les anomalies de voies aériennes et le reflux gastro-œsophagien (39).

Système immunitaire

Les anomalies du système immunitaire associées à la trisomie 21 comprennent une lymphopénie T et B légère à modérée, un fonctionnement lymphocytaire anormal, une production diminuée d'anticorps spécifiques post-immunisation et un défaut de chimiotactisme.

Une carence en IgG (en particulier IgG2) est retrouvée chez une minorité des enfants et ne semble pas influencer le risque d'hospitalisation pour pathologie infectieuse. Les pathologies parodontales chez les patients T21 sont favorisées par des taux très faibles d'IgA salivaire.

L'hypothèse d'une immunodéficience secondaire à des facteurs métaboliques et nutritionnels, en particulier une carence en zinc, a été postulée mais pas confirmée. Les études réalisées ne montrent pas de corrélation statistiquement significative (39).

Pathologies orthopédiques

Les pathologies touchant le système musculosquelettique plus fréquemment observées sont la déformation de la plante des pieds, la scoliose, l'instabilité des jonctions cervicales, la dysplasie de la hanche et l'instabilité fémoro-patellaire.

Une scoliose est présente chez 8,7% des enfants T21, dans 50% des cas à la suite d'une thoracotomie dans le cadre d'une chirurgie cardiaque. Milbrant et al., a montré une faible efficacité du traitement conservateur et un taux de complications élevé à la suite d'une prise en charge chirurgicale (41).

L'instabilité des jonctions cervicales atlanto-axiale est la pathologie la plus redoutée, à cause du risque d'engendrer des lésions irréversibles de la moelle épinière. Le diagnostic est posé par radiographie standard de la colonne cervicale. Les enfants présentant une telle instabilité doivent bénéficier d'un suivi rapproché comprenant une recherche de symptômes neurologiques. Dans tous les cas, les enfants trisomiques 21 ne doivent pas être écartés des activités sportives scolaires, mais un screening devient pertinent en cas de participation à des sports spécifiques tels que la gymnastique, qui seront alors à proscrire en cas de présence de l'anomalie (42). Le

traitement sera chirurgical lorsque des symptômes neurologiques sont présents. Les complications post-chirurgicales sont malheureusement plus fréquentes chez les patients T21 (43).

L'AAP ne recommande pas la réalisation d'une radiographie de screening chez les patients asymptomatiques. Néanmoins, une radiographie doit être réalisée en cas de symptômes de myélopathie, de douleur radiculaire ou de douleur cervicale (2).

Une dysplasie acquise ou subluxation de la hanche concerne 1,25-7% des patients T21, selon des anciennes études étudiant des cohortes de patients institutionnalisés (Diamond et al., Aprin et al., Shaw et al.,). Le diagnostic est généralement posé entre 2 et 10 ans. Cette subluxation peut être associée à une dysplasie congénitale acétabulaire, mais est le plus souvent due à une laxité ligamentaire et à l'hypotonie musculaire. Les symptômes les plus fréquemment observés sont la boiterie et la douleur de l'articulation fémoro-iliaque. Un contrôle orthopédique est donc nécessaire avant l'âge de 10 ans et en présence de symptômes. En cas de suspicion clinique, une radiographie est réalisée (43).

Pathologies hématologiques

Plusieurs anomalies hématologiques peuvent se présenter à différents moments de la vie d'un enfant T21. Concernant les pathologies acquises, on distingue deux entités principales : la leucémie myéloïde aiguë et la leucémie lymphoblastique aiguë.

Un syndrome myéloprolifératif transitoire (transient abnormal myelopoiesis, TAM en anglais) est observé chez le 10% des nouveaux nés. Ce syndrome se caractérise par une leucocytose et une quantité accrue de blastes circulants. La présentation clinique peut varier d'asymptomatique jusqu'à des infiltrations des tissus résultants en une hépatosplénomégalie massive, une coagulopathie et une défaillance d'organes. L'agent causal se révèle être la mutation acquise du gène GATA1, venant s'ajouter à une hématopoïèse perturbée dès la période fœtale par la trisomie 21. Dans 80-90% des cas, l'évolution se fait vers une rémission complète et permanente. Un traitement par chimiothérapie est exceptionnellement nécessaire en cas de symptômes engageant le pronostic vital. Dans 10-20% des cas, un événement génétique ou épigénétique additionnel mène à une expansion clonale qui résulte en une leucémie myéloïde aigüe de type M7 chez le jeune enfant (44).

Le syndrome myéloprolifératif transitoire est donc un syndrome pré-leucémique. Par rapport à la population pédiatrique générale, le risque de présenter une leucémie myéloïde aigüe (LMA)

pour un enfant T21 est 150 fois supérieur, et 500 fois supérieur lorsque on considère uniquement la leucémie myéloïde M7, de loin la plus fréquente dans notre population. La leucémie myéloïde de l'enfant T21 présente des caractéristiques cliniques et biologiques uniques : elle apparaît avant l'âge de 5 ans, est associée à une leucocytose moins importante, présente des mutations génétiques somatiques spécifiques et débute souvent par une thrombopénie et une leucopénie avec un taux faible de blastes circulants. Par ailleurs, on remarque un bon pronostic au traitement par chimiothérapie adaptée aux enfants T21 (45).

L'incidence des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA) est également augmentée (X10-20 par rapport aux enfants non T21). Les caractéristiques cliniques et biologiques sont comparables à celles retrouvées dans la population générale, mais on retrouve chez les enfants T21 atteint d'une LLA un taux de leucocytes généralement plus faible, l'envahissement méningé reste exceptionnel et les différenciations T sont plus rares (45).

L'AAP recommande la réalisation d'un hémogramme complet lors de chaque visite, afin de dépister une pathologie maligne avant l'âge de 5 ans. Ensuite, il est important de continuer à vérifier le taux d'hémoglobine et de réaliser un bilan martial (2).

Par ailleurs, les tumeurs solides se révèlent être moins fréquentes chez les enfants et adultes trisomiques 21, à l'exception du rétinoblastome et des germinomes (46).

Pathologies neurologiques

Nous avons déjà eu l'occasion de parler de déficit intellectuel, hypotonie, et instabilité atlanto-occipitale. Nous allons maintenant passer en revue l'épilepsie et les pathologies cérébrovasculaires.

Santoro et al., dans une ample revue systématique, reporte une prévalence d'épilepsie de 13% chez les patients trisomiques 21 de tout âge, avec une instauration de la maladie généralement avant l'âge de 1 an ou après l'âge de 30 ans. On distingue l'épilepsie focale (47%), les spasmes infantiles (32%) et les crises généralisées tonico-cloniques (21%). L'épilepsie focale et les crises tonico-cloniques concernent surtout les patients adultes (47).

Les spasmes infantiles constituent, avec la régression sur le plan psychomoteur, l'élément clinique essentiel au diagnostic du syndrome de West, confirmé à l'EEG par la mise en évidence d'une hypsarythmie. Les spasmes se présentent typiquement comme une flexion/extension en

salves des quatre membres et du cou. 2-5% des enfants trisomiques 21 sont susceptibles de développer ce syndrome, dont la précocité du diagnostic influence le pronostic (48). Chez les enfants trisomiques 21, les spasmes se présentent généralement entre 6 et 7 mois (47).

Le syndrome de Lennox-Gastaut, une encéphalopathie épileptique caractérisée par des crises récurrentes affectant le développement cognitif et comportemental, se présente avec une prévalence entre le 0,4 et 7,7% chez les enfants trisomiques 21 (47).

Concernant les pathologies cérébrovasculaires, le syndrome de Moyamoya est considéré plus fréquent dans la population T21 et concernerait 3,8% des patients. Ce syndrome est associé à une sténose progressive des vaisseaux artériels tels que la carotide interne, résultant en un risque accru d'accident vasculaire cérébral ischémique, risque qui augmente avec l'âge mais qui pourrait concerner la population pédiatrique (47).

L'angiopathie cérébrale amyloïde et la maladie d'Alzheimer ne seront pas détaillés, puisqu'elles concernent la population adulte et dépassent donc les objectifs de ce travail (47).

Pathologies neuro-psychiatriques

Généralités et phénomènes de *overshadowing*

L'idée de la coexistence d'une pathologie psychiatrique chez une personne présentant un déficit intellectuel est relativement récente. Auparavant, toute anomalie du comportement était considérée comme une conséquence du déficit cognitif et n'était pas investiguée. On parle de « syndrome overshadowing », signifiant littéralement syndrome occultant, puisque les caractéristiques de la trisomie 21 peuvent rendre plus difficile l'identification d'une psychopathologie coexistante. Dans les dernières années, il a été observé que la prévalence de psychopathologies dans cette population est très élevée. Ce phénomène pourrait s'expliquer par les faibles capacités de coping, d'adaptation et de communication des personnes présentant un déficit intellectuel (49).

Troubles du comportement et de l'attention

Les enfants T21 ont une tendance accrue à présenter des troubles du comportement et de l'attention, des difficultés de concentration et de l'impulsivité (50).

Myers et al., en 1991 étudie la prévalence de troubles psychiatriques sur une cohorte de 164 enfants et jeunes adultes de moins de 20 ans avec une trisomie 21. Les diagnostics sont posés à la

suite d'évaluations psychiatriques et psychologiques, en accord avec le DSM-III (diagnostical and statistical manual, troisième édition). La prévalence de comportements agressifs est également évaluée (diagnostic non décrit dans le DSM-III). Dans cette cohorte, les prévalences suivantes sont observées : 6,1% des enfants présentent des troubles de l'attention, 5,4% un comportement opposant, 6,5% un comportement agressif, 1,5% des phobies, 2,7% des comportements stéréotypés et 1,1% des troubles du spectre autistique (51).

Le diagnostic de troubles de l'attention est fortement dépendant des critères adoptés. Oxelgren et al., observe une prévalence de 34% dans une cohorte de 40 enfants. Dans cette étude, des outils de screening spécifiques sont utilisés (Strengths and Difficulties Questionnaires ; Swanson, Nolan, and Pelham–IV Rating Scale) et le diagnostic est posé à la suite d'une évaluation neuropédiatrique en accord avec les critères du DSM-IV. Les auteurs suggèrent une possible surestimation de la prévalence liée au caractère volontaire de la participation à cette étude, et donc d'un possible biais lié à la motivation parentale (52).

Classiquement, le traitement de premier choix pour les troubles de l'attention est le méthylphénidate (Rilatine étant le nom commercial) : il faut rester particulièrement prudent au niveau thérapeutique chez les enfants T21, puisque le méthylphénidate peut exacerber le caractère anxieux de certains patients (48).

Tous les auteurs recommandent la recherche d'une pathologie non diagnostiquée, d'un foyer douloureux, d'un déséquilibre hormonal ou d'un déficit sensoriel lors de l'évaluation d'un enfant présentant un changement de comportement.

Troubles du spectre autistique

La prévalence des troubles relevant du spectre autistique est comprise entre 16% et 19% dans trois études utilisant le questionnaire SCQ (Social Communication Questionnaire) comme outil diagnostique (53). Oxelgren et al., observe une prévalence de 41% lorsque le diagnostic est posé à la suite d'une évaluation multidisciplinaire tenant compte du ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule), ADI (Autism Diagnostic Interview–Revised), et des critères du DSM IV et V (52). Richards et al., dans une large méta-analyse publiée en 2015, reporte une prévalence de 16% (54). Ce diagnostic est posé à un âge moyen de 14,4 ans selon Rasmussen et al., ce qui correspond à environ 10 ans de retard par rapport à la population générale (55).

Episodes psychotiques aigus et schizophrénie

Myers et al., en 1991, observe qu'une histoire d'épisodes psychotiques aigus est retrouvée chez 0,6% de 164 patients de plus de 20 ans et chez aucun patient pédiatrique. Dans cette même étude, aucun patient, ni adulte ni pédiatrique, n'est diagnostiqué avec une schizophrénie (51).

Dépression

Les troubles dépressifs concernent surtout la population adulte. Il est tout de même intéressant de noter que la prévalence est élevée, entre 5,2-11,1%, puisque ce diagnostic pourrait être retenu chez un patient pédiatrique (47).

Et à l'âge adulte ?

Nous avons passé en revue les données de la littérature traitant des pathologies qui concernent la population pédiatrique. Certaines de ces pathologies peuvent apparaître et/ou persister à l'âge adulte. Les spécificités de ces affections chez les patients T21 sont étudiées depuis peu, puisque l'amélioration de l'espérance de vie est un phénomène récent.

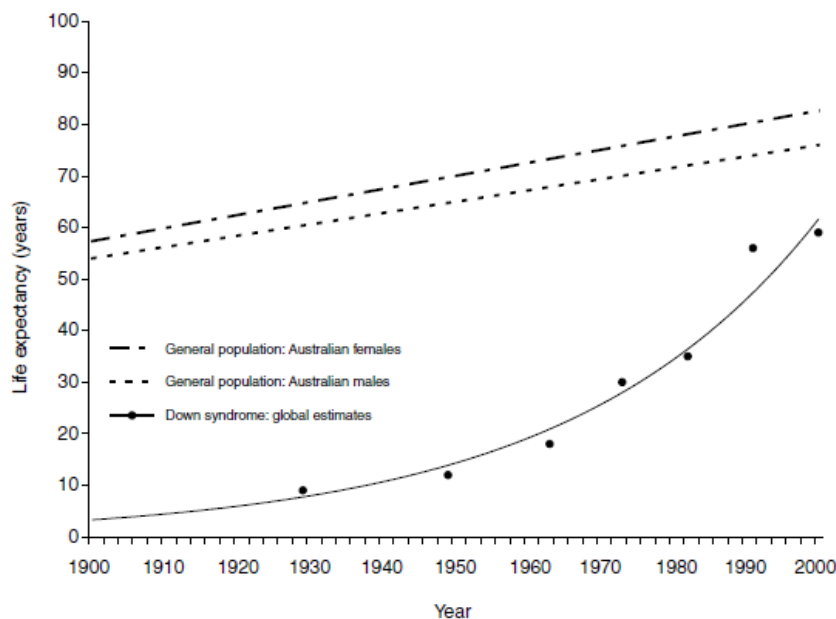


Figure 2. Global trends in life expectancy estimates for people with Down syndrome compared with those for the general Australian population, 1900–2000 (56).

Cette modification de l'espérance de vie, illustrée par la figure 1, a des répercussions sur la prise en charge des enfants T21 : il est nécessaire de se focaliser sur la prévention et le traitement des pathologies qui peuvent affecter la qualité de vie à long terme dès l'enfance, et de poursuivre cette prise en charge à l'âge adulte (56).

II. Partie empirique

Objectifs de recherche

Les données disponibles dans la littérature concernant les pathologies acquises chez les enfants trisomiques 21 sont limitées. L'objectif principal de ce mémoire est l'évaluation de leur prévalence dans notre cohorte d'enfants suivi aux Cliniques universitaires Saint-Luc, dans le cadre des consultations multidisciplinaires pour les enfants porteurs d'une trisomie 21. Ensuite, nous allons comparer nos résultats avec les données présentes dans la littérature et nous interroger concernant des éventuelles discordances.

Nous allons ensuite rechercher des corrélations avec nos différentes variables, afin de repérer des éléments qui pourraient guider la pratique clinique et qui nécessitent un approfondissement.

Ce mémoire veut également décrire les principales recommandations concernant la prise en charge des enfants porteurs d'une trisomie 21 et identifier les pathologies pour lesquelles les guidelines sont pauvres ou discordantes.

Matériel et méthode

Ce travail est une étude descriptive, longitudinale et rétrospective.

Patients et consultation des dossiers

Nous avons parcouru les dossiers des patients suivis dans le cadre des consultations multidisciplinaires des enfants trisomiques 21 aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Ces consultations sont organisées depuis l'année 2001.

Au total, 106 patients ont été inclus. Sont inclus dans l'étude les enfants d'un âge supérieur à 9 ans au moment de la consultation des dossiers, qui a eu lieu du 1/10/2019 au 31/02/2020.

Afin d'avoir à notre disposition des dossiers suffisamment complets, uniquement les enfants âgés de 12 ans ou moins lors de la première consultation à Saint-Luc et pour lesquels au moins deux consultations multidisciplinaires ont été réalisées ont été inclus. Cela nous a permis d'exclure les enfants dont le suivi était irrégulier ou débuté à un âge tardif.

Pour les patients déjà adultes lors de la collecte des données, toutes les informations issues des consultations jusqu'à l'âge de 18 ans ont été collectées. Les dates de naissance des patients inclus dans l'étude se situent entre le 20/05/1992 et le 15/12/2010. Tous les patients étaient vivants à notre connaissance lors de la collecte des données. Toute information intéressante pour notre travail est issue de l'anamnèse, de l'examen clinique ou des examens complémentaires. La table 1 reprend l'ensemble des informations que nous avons collecté.

Les enfants présentant une trisomie en mosaïque ont été inclus.

Table 1. Données recueillies	
Généralités	Date de naissance
	Sexe
	Diagnostic postnatal/anténatal
	Poids de naissance
	Semaine de gestation lors de la naissance
	Trisomie mosaïque ou homogène
	Trisomie libre ou présence d'une translocation
Pathologies congénitales	Cardiaques
	Respiratoires
	Digestives
	Ophtalmologiques
Pathologies acquises : Présence, typologie et autres données pertinentes	Hématologiques
	Oto-rhino-laryngologique
	Gastroentérologiques
	Endocrinologiques
	Auto-immunitaires
	Ophtalmologiques
	Carences vitaminiques et micronutriments
	Hospitalisations dues à une pathologie infectieuse avant l'âge de 10 ans
	Neurologiques
	Psychiatriques
	Taille et poids (IMC calculé)
	Orthopédiques

Table 1. Données recueillies

Méthodes statistiques

La prévalence de chaque pathologie a été calculée avec un intervalle de confiance à 95%. Cela nous a permis de confronter nos résultats avec les données présentes dans la littérature. Les intervalles de confiance pour les fréquences empiriques observées ont été calculés en utilisant la distribution de beta.

Nous avons recherché des corrélations entre des variables explicatives et des variables d'intérêt ou expliquées. Pour réaliser ces tests de corrélations, nous avons adopté les méthodes suivantes :

- Afin de comparer les variables explicatives catégorielles (par exemple la fréquence d'anomalies cardiaques congénitales) avec nos variables d'intérêt catégorielles binaires (par exemple le sexe), le test du khi-carré a été utilisé.
- Afin de comparer les variables explicatives catégorielles avec nos variables catégorielles non binaires (par exemple degré de prématurité), le test du khi-carré a été utilisé en intégrant la correction de Cook.
- Afin de comparer les variables explicatives ordonnées (par exemple nombre d'hospitalisations), avec les variables d'intérêt catégorielles, le test de rang de Kolmogorov-Smirnov (test exact) a été adopté. Ce test a l'avantage de ne pas se baser sur l'hypothèse paramétrique d'une distribution normale de la population.
- Afin de comparer les variables explicatives catégorielles avec les variables d'intérêt ordonnées (date de naissance, poids à la naissance), ces variables ont été inversées afin d'utiliser le test de rang de Kolmogorov-Smirnov.

Pour ces corrélations, comme d'ordinaire, nous considérons une p-valeur comme significative si inférieure à 0,05. Une correction des p-valeurs n'a pas été réalisée.

Un changement d'approche a été choisi dans la partie évaluant les IMC et le risque de surcharge pondérale. Une régression linéaire, pour l'IMC, et une régression logistique, pour la probabilité d'être en surcharge pondérale, ont été appliquées sur un modèle mixte comprenant l'âge, le sexe et l'identité du patient. En effet, ce modèle corrige le biais lié aux différents nombres de mesures par enfant.

Résultats

Description de la population

Données démographiques

Notre cohorte se compose de **106 patients**, dont la date de naissance se situe entre le 20/05/1992 et le 15/12/2010, âgés de 9 à 27 ans lors de la collecte des données. La moyenne d'âge est de 16 ans, et la médiane est de 15 ans. L'histogramme de la figure n°2 nous montre la distribution des âges des enfants lors de la collecte des données.

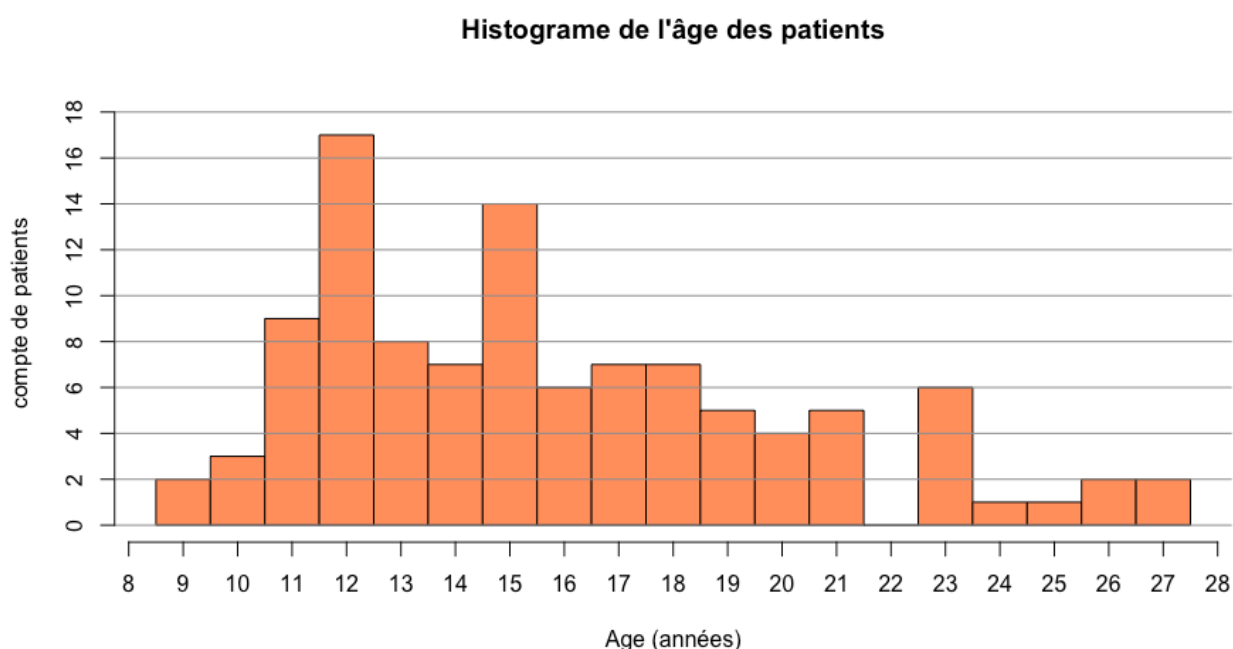


Figure 3. Âge des patients

Dans notre cohorte nous retrouvons **53 filles et 53 garçons (50%)**. Il n'y a pas de distribution différente en fonction de la date de naissance ($p=0,87$).

Données néonatales

Ces données sont issues des dossiers de nos patients, les dossiers maternels n'ayant pas été consultés. La naissance a eu lieu à terme pour la majorité des enfants, comme illustré dans la table 2. Nous n'observons pas de corrélation entre la prématurité et le sexe ($p=0,88$), la date de naissance ($p=0,073$), et le type de trisomie ($p=0,67$).

	Nombre enfants ; (Pourcentage %)	Nombre filles ; (Pourcentage %)	Nombre garçons ; (Pourcentage %)
À terme	70 (74,4%)	37 (75,5%)	33 (73,3%)
32 à 36 semaines (Petite prématurité)	19 (20,2%)	9 (18,3%)	10 (22,2%)
28-32 semaines (Grande prématurité)	5 (5,4%)	3 (6,2%)	2 (4,5%)
Pas de données	12	4	8

Table 2. Age gestationnelle à la naissance

Concernant le **poids à la naissance**, la moyenne est de 2844 ± 577 g et la médiane 2815 g. Pour les enfants nés à terme le poids moyen étant de 2985 ± 492 ; et la médiane 2985 g. Pour les enfants nés prématurés la moyenne est de 2204 ± 618 ; et la médiane 2225g. Nous n'avons pas mis en évidence une distribution différente du poids selon le sexe ($p=0,35$) ni selon la date de naissance ($p=0,67$).

Pour la majorité des enfants de notre échantillon le **diagnostic** a été posé en **postnatal**. Le **type de trisomie** le plus fréquent est **homogène** et le **caryotype** est le plus souvent **libre**, comme illustré par la table n°3.

Des anomalies fortuites ont été retrouvées chez deux enfants porteurs d'une trisomie 21 homogène et libre. Chez un enfant, nous retrouvons une translocation équilibrée des chromosomes 4 et 5, et une inversion péricentrique du chromosome 9. Chez un deuxième enfant, nous retrouvons une inversion du chromosome 4.

Table 3. Diagnostic de trisomie 21

	Nombre d'enfants	Pourcentage %
Diagnostic		
Anténatal	7	8,5%
Postnatal	75	91,5%
Pas de données	24	
Type de trisomie		
Homogène	103	97,2%
Mosaïcisme	3	2,8%
Caryotype		
Libre	104	98,1%
Translocation déséquilibrée	2	1,9%

Nous n'avons pas relevé une corrélation significative entre l'âge du diagnostic et le sexe ($p=0,75$), la date de naissance ($p=0,59$) ; ni entre le caryotype et le sexe ($p=0,38$) ou la date de naissance ($p=0,38$).

Pathologies congénitales

Une ou plusieurs **pathologies congénitales** cardiaques, digestives, oculaires, neurologiques ou respiratoires ont été retrouvées chez 50% des enfants. Ces résultats sont illustrés par la table n°4. **La prévalence des pathologies congénitales est plus importante chez les filles** (corrélation avec le sexe féminin significative $p=0,00005$), avec un **risque relatif pour celles-ci de 2,31** (IC 1,52% à 3,68%). Nous n'avons pas identifié des corrélations significatives avec les autres variables (poids à la naissance $p=0,45$, prématurité $p=0,83$, âge du diagnostic $p=0,99$, date de naissance $p=0,25$).

Table 4. Pathologies congénitales

Prévalence des pathologies congénitales	% patients	Intervalle de confiance
Filles	69,8%	55,7-81,7%
Garçons	30,2%	18,3-44,3%
Total	50%	40,1-59,9%

Les pathologies **congénitales cardiaques** sont les plus fréquentes et concernent 45,3% de notre échantillon. La prévalence pour les filles est de 66,0% (IC 51,7-78,5%) et pour les garçons de 24,5% (IC 13,8-38,3). Le **risque relatif pour les filles est de 2,35** (IC 1,57 à 3,64) et la corrélation avec le sexe féminin est significative ($p=0,000020$) (table 5). Nous observons également les pathologies suivantes : une fistule artérielle coronaro-pulmonaire, une sténose valvulaire pulmonaire, une bicuspidie aortique et une coarctation de l'aorte.

Table 5. Pathologies cardiaques congénitales

	Pourcentage % des enfants	Intervalle de confiance
Malformation cardiaque	45,3 %	35,6-55,2%
CAV	17,9%	11,2-26,6%
CIA	17,0%	10,4-25,5%
CIV	13,2%	7,4-21,2%
Canal artériel persistant	7,5%	3,3-14,3%
Autres	3,8%	1,0-9,4%
Pas de malformation	54,7%	44,8-64,4%

Nous ne retrouvons pas de corrélation significative avec le poids à la naissance ($p=0,49$), avec la prématurité ($p=0,45$), avec le type de trisomie ($p=0,35$), ni de distribution différente selon la date de naissance ($p=0,25$).

Les **autres pathologies congénitales** ont une prévalence moins importante. Nous retrouvons **3,8%** (IC 1,0-9,4%) d'enfants avec une pathologie congénitale **digestive** (3 atrésies duodénales et 1 hernie de Morgagni). Pour les pathologies congénitales des **voies aériennes**, nous retrouvons 2

laryngomalacies, avec une prévalence de **1,9%** (IC 0,3 à 6,6%). In fine, un enfant présente une malformation de Dandy Walker.

Pathologies acquises

Pathologies ophtalmologiques

Les problèmes ophtalmologiques sont très fréquents dans notre cohorte. Nous distinguons les pathologies de la réfraction, corrigibles par le port des lunettes, d'autres pathologies ophtalmologiques : cataracte, nystagmus et strabisme. Les prévalences de ces pathologies sont illustrées dans les tables n°6 et n°7.

Au total, les **pathologies de la réfraction concernent 89,6% des enfants**. La prévalence des troubles **autres que les troubles de la réfraction est de 30,2%**. Il n'y a pas de corrélation entre les pathologies oculaires et la prématurité ($p=0,50$), le poids à la naissance ($p=0,57$), la date de naissance ($p=0,31$).

Table 6. Troubles de la réfraction

Troubles de la réfraction	Pourcentage %	Intervalle de confiance	Corrélations
Myopie			
Filles	26,4%	15,3-40,3%	Pas de différence significative selon le sexe ($p=0,090$) ni selon la date de naissance ($p=0,29$)
Garçons	13,2%	5,5-25,3%	
Total	19,8%	12,7-28,7%	
Hypermétropie			
Filles	52,8%	38,6-66,7%	Pas de corrélation selon le sexe ($p=0,24$) ni selon la date de naissance ($p=0,095$)
Garçons	64,2%	49,8-76,9%	
Total	58,5%	48,5-68,0%	
Astigmatisme			
Filles	64,2%	49,8-76,9%	Pas de différence significative selon le sexe ($p=0,41$) ni selon la date de naissance ($p=0,60$)
Garçons	71,7%	57,7-83,2%	
Total	67,9%	58,2-76,7%	

Table 7. Autres pathologies ophtalmologiques

Autres pathologies ophtalmologiques	Pourcentage %	Intervalle de confiance	Corrélations
Amblyopie			Corrélation significative selon le sexe (p=0,043)
Filles	7,5%	2,1-18,2%	
Garçons	0,0%	0,0-6,7%	
Total	3,8%	1,0-9,4%	
Cataracte acquise			Pas de différence significative selon le sexe (p=0,082) ni selon la date de naissance (p=0,99)
Filles	5,7%	1,2-15,7%	
Garçons	0,0%	0,0-6,7%	
Total	2,8%	0,6-8,0%	
Nystagmus			Pas de différence significative selon le sexe (p=0,19) ni selon la date de naissance (p=0,73)
Filles	13,2%	5,5-25,3%	
Garçons	5,7%	1,2-15,7%	
Total	9,4%	4,6-16,7%	
Strabisme			Corrélation significative avec la date de naissance (p=0,024) : les patients atteints sont en moyenne 3,1 ans plus âgés.
Filles	17,0%	8,1-29,8%	
Garçons	9,4%	3,1-12,7%	
Total	13,2%	7,4-21,2%	
Cataracte congénitale			Pas de différence significative selon le sexe (p=0,57).
Filles	3,8%	0,5% 13,0%	
Garçons	1,9%	0,0% 10,1%	
Total	2,8%	0,6% 8,0%	

Pathologies ORL

Le **syndrome des apnées obstructives du sommeil** concerne **7,5%** (IC 3,3-14,3%) de notre cohorte. La prévalence chez les garçons est de 9,4% (IC 3,1-20,7%) et chez les filles de 5,7% (IC 1,2-15,7%), sans différence significative selon le sexe (p=0,47). Le diagnostic est posé à la suite de la réalisation d'une polysomnographie. 17 enfants de notre cohorte, et donc **16%, ont réalisé une polysomnographie**, à un **âge moyen de 8,41 ans**, et médiane de 7 ans. Parmi les enfants diagnostiqués avec un SAOS, 2 enfants ont réalisé par la suite une adénoïdectomie et 1 enfant a réalisé une adénotonsillectomie. Ces 3 enfants ont évolué vers une amélioration ou résolution des symptômes. 1 enfant a utilisé un appareil CPAP au domicile pendant quelques mois (une adénotonsillectomie avait été réalisée précédemment au diagnostic), et à la vue de l'amélioration des symptômes et d'une compliance difficile, le traitement a été arrêté par les parents. 3 enfants n'ont pas réalisé d'intervention, et les symptômes ont persisté chez 2 de ces enfants. In fine, chez un enfant une deuxième polysomnographie a été réalisée et s'est révélée rassurante.

L'adénoïdectomie et l'adénotonsillectomie sont des opérations réalisées fréquemment. Une **adénoïdectomie a été réalisée chez 59,4%** (IC 49,5-68,9%) des enfants, 58,5% des filles et 60,4%

des garçons, sans corrélation significative avec le sexe ($p=0,58$), la prématurité ($p=0,44$) ni la date de naissance ($p=0,15$). **L'opération a été répétée chez 10,4%** des enfants (9,5% des filles et 11,3% des garçons). Nous avons remarqué un écart de 2,49 ans en moyenne entre la première et la deuxième adénoïdectomie. **Ce sont surtout les adénoïdectomies réalisées en plus jeune âge qui doivent être répétées.** Ces données sont illustrées à la table n°8.

Table 8. Végétations adénoïdiennes

	Pourcentage % n=106	Moyenne d'âge lors de la première intervention (ans)	Médiane (ans)	P-valeur relative à la différence d'âge
Une seule adénoïdectomie	49%	5,02 ± 2,92	4,58	Les enfants ayant dû répéter l'opération étaient plus jeunes lors de la 1ère intervention : P=0,00056
Répétition du geste	10,4%	2,28 ± 0,95	3	

Une **amygdalectomie** ou une **adénotonsillectomie** a été réalisée chez **41,5%** des enfants.

Parmi les autres pathologies ORL, 3 garçons ont **présenté un cholestéatome unilatéral** et donc **2,8%** (IC 0,6-8,0%), sans différence significative entre les sexes ($p=0,82$). 2 filles ont présenté **une sténose du canal lacrymal** et donc **1,9%** (IC 0,2-6,6%) sans différence significative entre les sexes ($p=0,16$).

La pose de **drains trans-tympanique** est également une opération fréquemment réalisée et concerne **57,5%** (IC 47,6-67,1%) des enfants de notre cohorte, sans différence significative avec le sexe ($p=0,84$) ni la prématurité ($p=0,40$), la date de naissance ($p=0,44$) ou le type de trisomie ($p=0,089$). **L'âge moyen** lors de la réalisation de cette intervention est de **4,46 ans**, l'âge médian est de 4 ans. Le 96,7% des interventions ont nécessité une répétition du geste par la suite, à cause d'une récurrence des otites moyennes ou à cause du déplacement précoce du drain. La pose d'un deuxième DTT est souvent rapprochée de la première (50,8% des DTT répétés ont lieu dans la même année). **La pose de DTT et l'adénoïdectomie sont souvent liées**, comme illustré dans la table 9.

Table 9. DTT et adénoïdectomie

	Pourcentage %	Intervalle de confiance
Adénoïdectomie seule	11,3%	6,0-18,9%
DTT seuls	9,5%	4,6-16,7%
Les deux	48,1%	38,3-58,0%
Ni l'un ni l'autre	31,1%	22,5-40,9%

Une surdité de transmission réfractaire à la prise en charge (traitement médicamenteux et pose des drains) a été diagnostiquée chez 7 enfants, **6,6%** (IC 2,7-13,1), 1,9% des filles et 11,3% des garçons). L'atteinte est unilatérale pour 4 enfants et bilatérale pour 3. Nous n'avons pas retrouvé une différence de prévalence significative selon le sexe ($p=0,53$).

Nous avons retrouvé un seul cas de surdité neurologique chez un garçon qui présente un nerf vestibulo-cochléaire commun.

Pathologies endocriniennes

Dysthyroïdie

L'hypothyroïdie est plus fréquente que l'hyperthyroïdie. Nous distinguons l'hypothyroïdie « vraie » caractérisée par un taux diminué d'hormones thyroïdiennes, de l'élévation de TSH >10 mU/L isolée et asymptomatique.

Dans notre cohorte, **11,3% des enfants sont atteint d'une hypothyroïdie vraie**. L'âge moyen lors du diagnostic est de **6,86 ans**, et la médiane est de 7 ans. **Le risque d'hypothyroïdie est plus important pour les filles** ($p=0,015$), qui présentent un **risque relatif de 5,00** (IC 1,31 à 19,75) par rapport aux garçons. Il n'y a pas de corrélation significative avec la prématurité ($p=0,46$), le poids de naissance ($p=0,20$), le type de trisomie ($p=0,22$), la date de naissance ($p=0,87$). En cas d'hypothyroïdie, la recherche d'anticorps est systématiquement réalisée. La prévalence de la présence d'anticorps anti-TPO est de 10,4% (IC 5,3-17,8%), et de 5,7% pour les anticorps anti-thyroglobuline (IC 2,1-11,9%).

Une **TSH > 10 mU/L isolée et subclinique** est présente chez **6,6%** des enfants de notre cohorte, sans corrélation significative avec le sexe ($p=0,25$) ni avec la date de naissance ($p=0,42$).

La table 10 illustre ces prévalences pour les filles et les garçons.

Table 10. Hypothyroïdie

	Pourcentage %	Intervalle de confiance
Hypothyroïdie vraie		
Filles	18,9%	9,4-32%
Garçons	3,8%	0,5-13,0%
Total	11,3%	6,0-18,9%
TSH > 10 isolé		
Filles	3,8%	0,5-13,0%
Garçons	9,4%	3,1-20,7%
Total	6,6%	2,7-13,1%

L'hyperthyroïdie s'avère être moins fréquente. 2 filles et 3 garçons de notre cohorte présentent une hyperthyroïdie, la prévalence est donc **4,71%** (IC 2,1-10,7%). Tous ont des anticorps anti-TSH à la biologie sanguine. L'âge au **diagnostic** est de **12,2 ans en moyenne** et la médiane de 15 ans, un enfant a eu un diagnostic très tôt, à l'âge de 6 ans. Il n'y a pas de corrélation avec le sexe ($p=0,57$) ni avec la date de naissance ($p=0,75$).

Diabète

4,7% des enfants ont un diabète de type I. La prévalence est légèrement supérieure chez les garçons 5,7% que chez les filles 3,8%, mais cette différence n'est pas significative ($p=0,66$). Au moment du diagnostic, **l'âge moyen** était de **8,66 ans**, avec une médiane de 10 ans. Un garçon a été diagnostiqué à l'âge de 1 an. Par ailleurs, absence de corrélation statistiquement significative avec la date de naissance ($p=0,63$).

Maladies infectieuses et déficits immunitaires

Les hospitalisations pour pathologies infectieuses sont fréquentes et concernent **37,7%** (IC 28,5-47,7%) des enfants de notre cohorte **avant l'âge de 10 ans**, et pour ces enfants la moyenne des **hospitalisations par enfant** est de **2,03**. 15,1% du total (IC 8,9-23,4%) ont vécu plus d'une hospitalisation. Nous n'avons pas retrouvé une corrélation avec le sexe ($p=0,41$), le poids à la naissance ($p=0,53$), la prématurité ($p=0,61$), les malformations cardiaques congénitales ($p=0,61$), la date de naissance ($p=0,20$), les carences en immunoglobulines ($p=0,74$), la carence en vitamine D ($p=0,63$), en fer ($p=0,56$), en zinc ($p=0,71$).

Les pathologies infectieuses ayant motivé ces hospitalisations sont principalement des pneumonies et des bronchiolites, mais nous retrouvons également 4 cas de cellulite, 3 cas de gastro-entérite et 2 sepsis urinaires. Nous remarquons aussi un cas de gingivostomatite herpétique et un cas d'adénopathie abcédée. La prévalence de ces pathologies est illustrée par la table n°11.

Des déficits en immunoglobulines sont présents chez 3 enfants de notre population. Chez un de ces enfants, cela concerne uniquement les IgA. Pour les 2 restants, le déficit est global et concerne les IgA, IgG et IgM.

Table 11. Pathologies infectieuses et hospitalisations

	Pourcentage %	Intervalle de confiance	Corrélations
Infections respiratoires profondes (pneumonie et bronchiolite)			Pas de différence significative entre les sexes ($p=0,14$), pas de corrélation avec cardiopathie congénitales ($p=0,21$)
Filles	35,8%	23,1-50,2%	
Garçons	22,6%	12,3-36,2%	
Total	29,2%	20,8-38,9%	
Pneumonie			Pas de différence significative entre les sexes ($p=1$)
Filles	22,6%	12,3-36,2%	
Garçons	22,6%	12,3-36,2%	
Total	22,6%	15,1-31,8%	
Bronchiolite			Différence significative entre les sexes ($p=0,0083$) : diagnostic plus souvent retenu chez les filles
Filles	17,0%	8,1-29,8%	
Garçons	1,9%	0,0-10,1%	
Total	9,4%	4,6-16,7%	
Cellulites			Différence significative entre les sexes ($p=0,043$) : diagnostic plus souvent retenu chez les garçons
Filles	0,0%	0,0-6,7%	
Garçons	7,5%	2,1-18,2%	
Total	3,8%	1,0-9,4%	

Pathologies digestives

Une notion de **constipation rebelle au traitement hygiéno-diététique** concerne 6,6% des enfants (IC 2,7-13,1%), 7,5% des filles et 5,7% des garçons, sans différence significative entre les sexes ($p=0,70$).

Un **reflux gastro-œsophagien persistant** au-delà de l'âge de 3 ans et nécessitant un traitement chronique est observé pour 12 enfants et donc 11,3% (IC 6,0-18,9%) de la cohorte, le 9,4% des filles et 13,2% des garçons. Il n'y a pas de différence significative entre les sexes ($p=0,55$), entre le type de trisomie ($p=0,073$), de la prématurité ($p=0,59$), ni du poids de naissance ($p=0,57$).

La maladie cœliaque est un diagnostic qui concerne 7 enfants, **6,6%** (IC 2,7-13,1%), dont 4 garçons (7,5%) et 3 filles (5,7%). Il n'y a pas de différence significative entre les sexes ($p=0,70$), entre le type de trisomie ($p=0,37$), de la prématurité ($p=0,59$), ni du poids de naissance ($p=0,44$). **L'âge moyen lors du diagnostic est de 6,5 ans** avec une valeur médiane de 5 ans. Une fille a été diagnostiquée à l'âge de 2 ans et 6 mois.

Pathologies orthopédiques

Dans l'ensemble, **63,2%** (IC 53,3-72,4%) des enfants présentent au moins **un problème concernant le système locomoteur**.

La fréquence de ces pathologies est de 73,6% pour les garçons et 52,8% pour les filles. **La différence selon le sexe est significative** ($p=0,028$). Il n'y a pas de corrélation significative avec la prématurité ($p=0,90$), le poids à la naissance ($p=0,28$) ni la date de naissance ($p=0,13$).

Les prévalences des différentes pathologies orthopédiques sont illustrées dans la table 12.

Table 12. Pathologies orthopédiques

	Pourcentage %	Intervalle de confiance	Corrélations
Pathologies au niveau du pied			Pas de différence significative entre sexes ($p=0,70$)
Filles	39,6%	26,5-54,0%	
Garçons	43,4%	29,8-57,7%	
Total	41,5%	32,0-52,5%	
Pied plat valgus			Pas de différence significative entre sexes ($p=0,85$)
Filles	37,7%	24,8-52,1%	
Garçons	39,6%	26,5-54,0%	
Total	38,7%	29,4-48,6%	
Pied creux et équinisme			Pas de différence significative entre sexes ($p=1,00$)
Filles	1,9%	0,0-10,1%	
Garçons	1,9%	0,0-10,1%	
Total	1,9%	0,2-6,6%	
Pathologie du rachis			Pas de différence significative entre sexes ($p=0,36$)
Filles	18,6%	9,4-32,0%	
Garçons	26,4%	15,3-40,3%	
Total	22,6%	15,1-31,8%	
Scoliose			Pas de différence significative entre les sexes ($p=0,66$)
Filles	3,8%	0,5-13,8%	
Garçons	5,7%	1,2-15,7%	
Total	4,7%	1,5-10,7%	
Hyperlordose			Pas de différence significative entre les sexes ($p=0,63$)
Filles	17,0%	8,1-29,8%	
Garçons	20,8%	10,8-34,1%	
Total	18,9%	11,9-27,6%	
Genu valgum			Pas de différence significative entre sexes ($p=0,13$)
Filles	32,1%	19,9-46,3%	
Garçons	18,9%	9,4-32,0%	
Total	25,5%	17,5-34,9%	
Inégalité des membres inférieurs			Pas de différence significative entre sexes ($p=0,082$)
Filles	0,0%	0,0-6,7%	
Garçons	7,4%	3,1-18,1	
Total	3,7%	1,6-9,4%	
Dysplasie acquise de la hanche			Pas de différence significative entre les sexes ($p=0,64$)
Filles	0,0%	0,0-6,7%	
Garçons	5,7%	2-15,6%	
Total	2,8%	2,1-8,0%	
Instabilité C1-C2			Pas de différence significative entre sexes ($p=0,071$)
Filles	3,7%	1,2-13,1%	
Garçons	0,0%	0,0-6,7%	
Total	1,9%	0,5-6,6%	

Pathologies hématologiques

6 enfants 5,7% (IC 2,1 à 11,9%) dont 3 garçons et 3 filles, ont présenté une **leucémie myéloïde aiguë**. L'âge au moment du diagnostic est compris entre 9 mois et 5 ans, avec une **moyenne de 2,2 ans** et une médiane de 1,5 ans. Il n'y a donc pas de différence entre les sexes ($p=1,00$). Un seul de ces enfants avait présenté un syndrome myéloprolifératif documenté dans la petite enfance. Un autre enfant a présenté une leucémie lymphoïde aigue à l'âge de 11 ans, 9 ans et 7 mois après le diagnostic de leucémie myéloïde aigue.

Pathologies neurologiques et psychiatriques

Dans notre cohorte, deux garçons ont présenté de **l'épilepsie**, la prévalence est donc **1,9%** (IC 0,2-6,6%). Un enfant a présenté des crises de type absence et par la suite des crises de type tonico-cloniques, de bonne évolution à la suite du traitement par Keppra. Le deuxième garçon a présenté un syndrome de West à partir de l'âge de 5 mois et a été traité par Dépakine et Sabril jusqu'au à l'âge de 5 ans, lorsque le sevrage médicamenteux a pu être réalisé avec une bonne évolution. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative avec le sexe ($p=0,16$).

3 garçons de notre cohorte présentent des **troubles du spectre autistique (2,8%)**, sans corrélation significative avec le sexe ($p=0,082$). Le diagnostic a été posé à un âge moyen de 10 ans.

Des **troubles de l'attention** nécessitant un traitement médicamenteux ont été observés chez 8 enfants et donc **7,5%**, 7 garçons et 1 fille. Le traitement choisi en première intention est la Rilatine. Ce traitement est instauré à **l'âge moyen de 8,51 ans**, avec une médiane de 9 ans. Chez deux enfants le traitement a été arrêté spontanément par les parents qui n'observaient pas d'amélioration des troubles. Chez un enfant, l'arrêt du traitement a été motivé par l'apparition de nausées, vertiges et somnolence. Chez les 5 enfants restants, une amélioration des troubles et l'absence d'effets secondaires a été constaté, et le traitement a donc été poursuivi. **Les garçons sont significativement plus atteints par les troubles de l'attention** (corrélation avec le sexe masculin $p=0,029$). On observe également une corrélation significative avec la date de naissance de ($p=0,00019$) : les garçons atteints sont nés en moyenne 5,95 ans plus tôt par rapport aux garçons non atteints.

7 enfants, **6,6%** ont **présenté des troubles du comportement de type agressif** motivant l'instauration d'un traitement médicamenteux. L'âge moyen lors de l'instauration du traitement est de 8,71 ans avec une valeur médiane de 10 ans. La Risperidone (Risperdal étant le nom commercial) est utilisée en première intention. Une corrélation significative avec le sexe ($p=0,29$) ou la date de naissance ($p=0,16$) n'a pas été observée. Ces données sont illustrées dans la table n°13.

Table 13. Pathologies neuropsychiatriques

	Pourcentage %	Intervalle de confiance	Corrélations
Troubles du spectre autistique			Pas de différence significative entre les sexes ($p=0,16$), pas de corrélation avec la date de naissance ($p=0,20$)
Filles	0,0%	0,0-6,7%	
Garçons	5,7%	1,2-15,7%	
Total	2,8%	0,6-8,0%	
Troubles de l'attention			Différence significative entre les sexes ($p=0,029$) : diagnostic plus souvent retenu chez les garçons. Corrélation significative avec la date de naissance pour les garçons ($p=0,00019$) : garçons atteints nés en moyenne 5,95 ans plus tôt.
Filles	1,9%	0,0-10,1%	
Garçons	13,2%	5,5-25,3%	
Total	7,5%	3,3-14,3%	
Comportement agressif			Pas de différence significative entre les sexes ($p=0,053$), pas de corrélation avec la date de naissance ($p=0,16$)
Filles	1,9%	0,0-10,1%	
Garçons	11,3%	4,3-23,0%	
Total	6,6%	2,7-13,1%	

Croissance et nutrition

Carence en micronutriments

Nous avons récolté les informations concernant les taux de vitamine D, zinc, et d'éventuelles carences martiales. Voici ces éléments illustrés, par ordre décroissant de fréquence, à la table n°14.

Table 14. Carences en micronutriments

	Pourcentage %	Intervalle de confiance	Corrélations
Carence en vitamine D			Pas de différence significative entre les sexes ($p=0,49$)
Filles	75,5%	61,7-86,2%	
Garçons	81,1%	68,0-90,6%	
Total	78,3%	69,2-85,7%	
Carence en Zinc			Pas de différence significative entre les sexes ($p=0,38$)
Filles	18,9%	9,4-32,0%	
Garçons	15,1%	4,3-23,0%	
Total	17%	8,9-23,4%	
Carence martiale			Pas de différence significative entre les sexes ($p=0,29$)
Filles	9,4%	3,1-20,7%	
Garçons	15,1%	6,7-27,6%	
Total	12,3%	6,7-20,1%	

Surcharge pondérale et obésité

Afin d'étudier les données concernant le profil métabolique de notre cohorte, nous avons en premier lieu calculé l'indice de masse corporelle (IMC) en utilisant la formule suivante : (poids exprimé en kg) / (taille en mètres)². Ensuite, la courbe IMC du CDC (annexe 1 et 2) a été utilisée comme référence pour l'évaluation de la présence d'une surcharge pondérale, définie par un index supérieur au percentile 85. Nous avons justifié notre choix sur base de notre recherche documentaire (12). La corrélation de l'IMC avec le type de trisomie et le sexe a été calculé par le test de Kolmogorov-Smirnov. Ces données sont illustrées par la table 15.

Table 15. Index de masse corporelle

	IMC moyen Garçons	± Déviation standard (DS)	IMC moyen Filles	± Déviation standard (DS)
3-4 ans	16,10	0,32	16,65	0,39
5-6 ans	16,50	0,27	17,54	0,41
7-8 ans	17,29	0,35	18,93	0,41
9-10 ans	18,37	0,48	20,24	0,45
11-12 ans	19,33	0,52	22,08	0,73
13-14 ans	21,05	0,58	24,80	0,91
15-17 ans	22,90	0,63	27,29	0,98

La différence selon le sexe est significative, l'IMC étant plus important chez les filles, avec une $p=0,0052$. **Le rapport filles/garçons augmente avec l'âge** ($p=0,038$). Pas de corrélation avec le poids de naissance $p=0,93$, avec le type de trisomie $p=0,59$, ni avec la date de naissance $p=0,32$.

La distribution ayant été considérée normale (distribution de Poisson), la déviation standard peut ici être facilement traduite en intervalle de confiance (la valeur d'IMC moyenne $\pm 2DS$).

La prévalence de la **surcharge pondérale** est illustrée à la table n°16. Cette table reprend également les déviations standard positives et négatives. Ces déviations standards nous permettent d'estimer la fluctuation des valeurs de la population autour des valeurs de notre cohorte.

Table 16. Surcharge pondérale

	Garçons	DS négative	DS positive	Filles	DS négative	DS positive
3-4 ans	2,3%	1,3%	3,1%	10,7%	4,5%	7,1%
5-6 ans	7,2%	3,0%	5,0%	20,4%	6,8%	9,1%
7-8 ans	19,9%	4,8%	5,9%	42,5%	7,2%	7,5%
9-10 ans	17,5%	4,9%	6,3%	41,5%	6,8%	7,2%
11-12 ans	19,2%	3,5%	5,4%	33,9%	6,8%	7,6%
13-14 ans	23,5%	7,0%	8,8%	48,8%	10,2%	10,3%
15-17 ans	25,8%	8,1%	10,3%	75,2%	11,2%	8,6%

Les filles ont montré une tendance plus importante à la surcharge pondérale. La différence entre les sexes s'est révélée statistiquement significative avec **une p-value = 0,0011**.

La moyenne pondérée de l'odds ratio du risque de surcharge pour les filles par rapport aux garçons est de 3,83 sans différence significative de ces valeurs d'odds ratio selon la tranche d'âge ($p=0,77$). Il n'y a pas de corrélation entre le risque de surcharge pondérale avec le poids de naissance ($p=0,96$) ni avec le type de trisomie ($p=0,60$).

Discussion

Nous allons comparer les résultats obtenus de notre cohorte avec les données de la littérature. Est-ce que notre cohorte est comparable aux cohortes d'enfants avec une trisomie 21 étudiées dans la littérature ? Pourrions-nous en déduire que notre cohorte est représentative de l'ensemble de cette population ? Est-ce que les guidelines décrites lors de la revue de la littérature sont appliquées lors de la prise en charge multidisciplinaire ? Ces questions seront les fils rouges de notre discussion.

Description de la population

Données démographiques, néonatales et diagnostiques

Notre cohorte se compose de 53 garçons et 53 filles, nous avons donc un **sex ratio de 1**. Une distribution égale entre les sexes semble logique, puisque la non-disjonction méiotique à l'origine de la trisomie n'est pas liée aux chromosomes sexuels. Cependant, nous retrouvons dans la littérature une ample étude montrant une prévalence plus importante chez les garçons avec un sex ratio garçons/filles de 1,24 pour les trisomies homogènes et de 0,88 pour les trisomies mosaïques (57). Des résultats semblables sont présents dans d'autres études, dont uniquement une minorité suffisamment large pour en conclure à des résultats significatifs. Il n'existe pas d'explication consensuellement acceptée pour cette possible inégalité de distribution.

74,4% des enfants de notre cohorte est né à terme. Dans la population générale en région Bruxelloise entre 1998 et 2004, les naissances ≥ 37 semaines d'âge gestationnelle constituent le 92,9% des naissances totales (58). La différence avec la population générale résulte surprenante. **Le poids moyen de 2844 ± 577 g** que nous retrouvons s'écarte également de la moyenne en région Bruxelloise entre 1998 et 2004, qui est de $3\,275 \pm 601$ g (58). Cette différence est très probablement influencée par la prévalence d'enfants nés < 37 semaines.

Le diagnostic est posé en **postnatal pour 91,5% des enfants**. Deux facteurs peuvent influencer cette donnée : le NIPT est proposé systématiquement et est remboursé depuis l'année 2017, et le diagnostic anténatal peut mener à une interruption médicale de grossesse (IMG).

Il serait intéressant d'étudier cette même proportion de façon prospective, en récoltant les informations concernant les NIPT et les IMG.

Un mosaïcisme est retrouvé chez 2,8% de nos patients et une translocation déséquilibrée est présente chez 1,89%, ce qui s'approche des valeurs reportées par la littérature (2).

Pathologies congénitales

Les pathologies cardiaques sont très fréquentes, avec **une prévalence de 45,3%** comparable aux données reportées dans la revue de la littérature. Les anomalies les plus fréquentes se confirment être les CAV, CIA et CIV (9). **La prévalence de toute pathologie congénitale** dans notre cohorte **est plus importante chez les filles**, en particulier en ce qui concerne les **pathologies cardiaques** pour lesquelles nous retrouvons un risque relatif (RR filles/garçons) pour celles-ci de 2,35. Le RR garçons/filles est donc de 0,42. **Dans la littérature**, nous retrouvons une étude qui observe un RR garçons/filles de 0,258 (IC 0,35-0,95) et donc un **RR filles/garçons de 1,247**. Cette différence en défaveur du sexe féminin est présente aussi dans la population pédiatrique générale, mais de façon moins marquée (59). Ceci suggère que le sexe interfère avec l'association entre la trisomie 21 et la genèse des malformations cardiaques congénital, dont il serait intéressant d'investiguer l'étiologie.

Concernant les **pathologies congénitales digestives**, nous avons retrouvé une prévalence de 3,8% (IC 1,0 à 9,4%), ce qui correspond aux données reprises dans la littérature comprises entre 6 et 10% (9). **L'atrésie duodénale** se confirme être l'anomalie la **plus fréquente**. Nous n'avons pas retrouvé d'atrésie anale, ni d'atrésie tracheo-oesophagienne, dont la prévalence est pourtant élevée dans la littérature (deuxième et troisième anomalie en fréquence, à la suite des atrésies duodénales) (60), probablement à cause du nombre restreint de patients faisant partie de notre cohorte.

Une **cataracte congénitale** est présente chez 3 enfants, **2,8%** (IC 0,6 à 8,0%), semblablement à ce qui est décrit dans la littérature (prévalences comprises entre 1,4% et 13%) (9). Nous avons parlé lors de la revue de la littérature du **risque de sous-diagnostic de la cataracte congénitale**. Un suivi ophtalmologique précoce est donc indiqué dès la naissance.

Nous reportons également le cas d'un enfant présentant une malformation de **Dandy Walker**. L'association avec la trisomie 21 est décrite dans la littérature (4 cases reports sur le sujet

du 1989 au 2014). Le pronostique dépend des critères de sévérité et de l'atteinte neurologique des deux pathologies (61).

Pathologies acquises

Pathologies ophtalmologiques

Nous retrouvons une prévalence des **pathologies de la réfraction de 89,6%**, ce qui est tout à fait proche du 90% repris de la littérature (9). Nous n'avons pas à notre disposition les données concernant l'âge lors du diagnostic, ce qui nous a empêché de vérifier l'évolution des prévalences avec l'âge (typiquement, les prévalences de la myopie et de l'astigmatisme augmentent avec l'âge dans la population générale, et inversement l'hypermétropie diminue). Tout âge confondu, **l'astigmatisme est le trouble de la réfraction le plus fréquent (67,9%)**, suivi de **l'hypermétropie (58,5%)** et de la **myopie (19,8%)**. Nous retrouvons aussi les diagnostics suivants : **strabisme (13,2%)**, **amblyopie (3,8%)**, **nystagmus (9,4%)**. L'ordre de fréquence est le même que celui retrouvé par Boschi et al. (16), avec des variations dans ces valeurs attribuables à des âges différentes des enfants de notre cohorte. **L'amblyopie résulte être plus fréquent chez les filles** dans notre cohorte.

Concernant les pathologies ophtalmologiques, nous sommes limités en ce qui concerne la fiabilité des diagnostics reportés : les enfants bénéficient parfois d'un suivi ophtalmologique indépendant des consultations multidisciplinaires, la responsabilité de reporter fidèlement les antécédents ophtalmologiques repose donc sur les parents.

Un suivi ophtalmologique est recommandé avec une fréquence annuelle lors des consultations multidisciplinaires.

Pathologies ORL

Pathologies otologiques, adénoïdectomie et adénotonsillectomie

La prévalence de **surdité de transmission réfractaire** est de **6,6%** dans notre cohorte et est comparable aux données très variables retrouvées dans la littérature (entre 2% et 78%) (20). Lors des consultations multidisciplinaires, une audiométrie est réalisée avec une fréquence annuelle dans la petite enfance.

Pour la **pose de drains trans-tympanique** nous retrouvons une prévalence **de 57,5%** (IC 47,6-67,1%) s'écarter du 89% retrouvé dans une étude pour laquelle une surveillance rapprochée et une prise en charge maximale ont été adoptées (21).

Par ailleurs, nous observons une prévalence **de cholestéatome unilatéral de 2,8%** (IC 0,6-8,0%) et une prévalence **de sténose du canal lacrymal de 1,9%** (IC 0,2-6,6%), données pour lesquelles nous n'avons pas retrouvé de comparatif dans la littérature.

Il existe un **lien entre indication de DTT et adénoïdectomie**. Cela est intuitif, puisque cette dernière intervention peut être indiquée en cas de SAOS mais également en cas d'hypertrophie des végétations liées à des infections ORL récidivantes, telles que des otites moyennes chroniques. **48,1% des enfants ont été soumis aux deux interventions**. Les adénoïdectomies sont répétées chez 10,4%, lorsque l'hypertrophie récidive et les indications ne sont pas résolues à la suite de l'intervention. Nous remarquons que ce sont **surtout les adénoïdectomies réalisées en plus jeune âge qui doivent être répétées** ($p=0,00056$).

Syndrome des apnées obstructives du sommeil

Dans la littérature, nous retrouvons une **prévalence de 57-73%** de SAOS en fonction des critères adoptés pour la réalisation d'une polysomnographie et des critères diagnostiques (25). Pour nos patients, une polysomnographie est réalisée dans le cas d'une suspicion clinique et lorsque l'enfant peut y être compliant. Ceci peut expliquer **une prévalence observée de 7,5%**, en tenant également en compte que dans la littérature une population mixte adulte et pédiatrique est étudiée, et que la prévalence de la pathologie augmente avec l'âge. La littérature suggère également que malgré l'absence de symptômes évocateurs, le 50% des enfants présentent une polysomnographie anormale (27, 28). Nous pouvons donc supposer que le SAOS est sous-diagnostiqué. **La question de la pertinence d'une polysomnographie réalisée à tout enfant avant 4 ans, comme proposé par l'APP, se pose** (2).

Pathologies endocriniennes

Dysthyroïdies

Nous avons observé une prévalence d'élévation isolée de **TSH > 10 mU/L de 6,6%** (IC 2,7-13,1%). Nous avons choisi ce seuil pour ses implications thérapeutiques. Nous ne pouvons pas établir un comparatif fiable avec la littérature puisque généralement le seuil choisi dans les études cliniques est TSH > 4,5 mU/L.

Au sein des consultations multidisciplinaires, un contrôle de la fonction thyroïdienne est réalisé en période néonatale, à l'âge de 6 mois, 1 an et ensuite tous les ans jusqu'à l'âge de 10 ans, puis tous les deux ans. Nous rappelons que des guidelines claires n'ont pas été émises à ce sujet.

L'hypothyroïdie auto-immune concerne **11,3%** des enfants (IC 6,0-18,9%), ce qui est comparable à la prévalence de **8,4%** retrouvée **dans la littérature** (30), et est **plus fréquente chez les filles** dont le 18,9% est concerné, avec un **risque relatif filles/garçons de 5**. Cette tendance **correspond à ce qu'on retrouve dans la population pédiatrique générale**, tandis que dans les études concernant l'hypothyroïdie chez les enfants trisomiques 21 nous retrouvons soit une égalité dans les sexes (62), soit une prépondérance de garçons atteints (30). Il serait donc intéressant, en vue de ces **contradictions**, de **répéter l'expérience à plus grande échelle**. L'âge du diagnostic est en moyenne de $6,86 \pm 3,82$ ans, ce qui correspond aux résultats repris par la littérature (6,5 ans en moyenne), et qui confirme une atteinte précoce par rapport à la population générale, pour laquelle l'âge moyen est de 11 ans (30).

Nos résultats concernant **l'hyperthyroïdie auto-immune** sont comparables, en tenant compte de notre intervalle de confiance, aux résultats cités lors de l'introduction, avec une prévalence de **4,71%** (IC 2,1-10,7%) dans notre cohorte et **de 0,65-3% dans la littérature** (littérature qui met en évidence une augmentation avec l'âge) (28). **L'âge moyen est de 12,2 ans lors du diagnostic : l'atteinte est plus précoce que dans la population générale** (30), et le diagnostic peut être posé à un âge très jeune (un enfant a présenté une hyperthyroïdie à l'âge de 6 ans dans notre cohorte).

Nous retrouvons une prévalence de **diabète de type I de 4,71%** (IC 2,1-10,7%), ce qui est comparable au 2,8% reporté dans les études. L'âge moyen est 8,66 ans, **l'atteinte est légèrement plus précoce** par rapport à la population générale (33).

Pathologies infectieuses et déficits immunitaires

Les **hospitalisations pour pathologie infectieuse avant l'âge de 10 ans** se confirment, comme attendu à la suite de la revue de la littérature, être fréquentes, et concernent **le 37,7% des enfants** de notre cohorte. Les causes principales sont la **pneumonie et la bronchiolite**. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation avec les pathologies cardiaques congénitales, en accord avec l'étude citée lors de l'introduction (39). Curieusement, **la bronchiolite et la cellulite sont plus souvent retrouvées chez les filles**. Dans la population pédiatrique générale, le sexe masculin

constitue un facteur de risque pour la sévérité des bronchiolites (63). Nous n'avons pas retrouvé d'étude à ce sujet concernant la population T21. Il serait donc intéressant de répéter à plus ample échelle cette investigation, afin de **confirmer cette inversion de tendance dans notre population et en investiguer la cause**. Une carence en immunoglobuline reste peu fréquente (2,8%) et non corrélée au risque de développer des infections sévères.

Pathologies digestives

La prévalence de **RGO est de 11,3%** (IC 6,0-18,9%) dans notre cohorte, et donc comparable à la prévalence de 7,2% retrouvée dans la littérature (35).

Concernant la **maladie coeliaque**, nous avons parlé d'une **prévalence de 2,5-18,6% dans la littérature**. Notre prévalence est de **6,6%** (IC 2,2-18,6%). Nous avons cité une large méta-analyse dans laquelle les auteurs suggèrent un sous-diagnostic actuel de la pathologie (34). Dans le cadre des consultations multidisciplinaires, un dosage d'IgA anti-transglutaminases est réalisé de façon annuelle à partir de l'âge de deux ans, afin d'éviter un sous-diagnostic. Nous rappelons que des guidelines contrastantes ont été émises à ce sujet. Cette observation nous ouvre les portes à une **réflexion concernant la pertinence d'un screening systématique**, basé sur la recherche de HLA-DQ2 et HLA-DQ8 et ensuite un suivi des IgA anti-transglutaminases dans le cas d'une constatation d'une prédisposition liée au profil HLA. **L'âge moyen lors du diagnostic est de 6,5 ans**, ce qui **correspond aux données reprises de la littérature** et est **comparable à la population pédiatrique générale** (36). Une différence entre les sexes n'a pas été mise en évidence.

Pathologies orthopédiques

Les problèmes orthopédiques sont très fréquents et **concernent 63,2%** (IC 53,3-72,4%) des enfants de notre cohorte. Cette prévalence est considérablement supérieure au 20% que nous avons retrouvé dans une étude de *Gocke et al.* (43), probablement dû au fait que nous avons considéré toute anomalie comme une pathologie orthopédique indépendamment de sa sévérité. Par ailleurs, **une consultation orthopédique est réalisée systématiquement** dans le cadre des consultations multidisciplinaires, en **évitant donc le sous-diagnostic**. Nous remarquons une **prévalence globalement plus importante chez les garçons** (73,6%) que chez les filles (52,8%), ($p=0,028$). Ce résultat est original, car une telle corrélation n'a pas été étudiée dans la littérature.

Les anomalies les plus fréquentes sont les déformations du pied (41,5%), les pathologies du rachis telles que la scoliose (4,7%) et l'hyperlordose (18,9%) et le genou valgum (25,5%). Sont moins fréquentes l'inégalité des membres inférieurs (3,7%), la dysplasie acquise de la hanche (2,8%) et l'**instabilité C1-C2 (1,9%)**.

Dans la littérature, la prévalence d'une instabilité de la colonne cervicale haute varie entre 2% et 27%. Cette variabilité dépend des critères adoptés pour définir une telle instabilité. Comme mentionné dans l'introduction, **la pertinence de la réalisation d'une radiographie de la colonne cervicale systématique est controversée.** En effet, la valeur prédictive d'une telle image pour le développement d'une subluxation ou dislocation vertébrale reste faible. Nakamura et al., propose d'utiliser l'angle d'inclinaison de C1 et le rapport entre les diamètres antéro-postérieur du canal cervical au niveau de C1 et de C4 comme **critères radiologiques pour diagnostiquer une instabilité atlanto-axiale**, sur des clichés réalisés en position neutre, afin de limiter la variabilité intra et inter- observateur (64).

En accord avec *Foley et al.*, nous concluons que les problèmes orthopédiques sont facilement **sous-diagnostiqués en absence d'une surveillance systématique** chez les enfants trisomiques 21. Nous nous interrogeons également quant à l'absence d'enfants diagnostiqués avec une arthrite inflammatoire dans notre cohorte, puisque la prévalence d'une telle atteinte pourrait être aussi élevée que 7% (42).

Pathologies hématologiques

Pour un seul enfant de notre cohorte nous avons retrouvé un diagnostic de **myélopoïèse anormale transitoire**, ce qui est étonnant étant donné qu'une prévalence de 10% est décrite dans la littérature (44). Cette différence est attribuable aux oublis concernant les antécédents de la petite enfance reportés par les parents, lorsque les enfants ont commencé à être suivis à Saint-Luc à un plus grand âge.

6 enfants, 3 garçons et 3 filles (**5,7% IC 2,1-11,9%**) ont présenté une **leucémie myéloïde aiguë**. L'âge au moment du diagnostic est compris entre 9 mois et 5 ans. Parmi ces enfants, un garçon a par la suite présenté une **leucémie lymphoïde aiguë** à l'âge de 11 ans.

Des observations analogues ont porté à l'étude du rôle du chromosome 21 dans l'hématopoïèse et afin de comprendre comment une anomalie de ce chromosome, qui ne représente que le 1-1,5% du génome humain, puisse interférer avec la prolifération des cellules

sanguines (45). Ceci est un exemple de comment **l'étude des pathologies acquises chez les enfants trisomiques 21 nous permet aussi de mieux comprendre certaines pathologies** et générer des connaissances qui intéressent l'ensemble de la population pédiatrique.

Pathologies neurologiques et neuropsychiatrique

Dans notre cohorte, la prévalence de l'épilepsie est de **1,9%** (IC 0,2-6,6%). Comme précédemment cité, Santoro observe une prévalence de 13% (47). Cette différence est en partie attribuable à l'étude d'une cohorte mixte pédiatrique et adulte par Santoro et al.

La prévalence des **troubles du spectre autistique est de 2,8%** (IC 0,6-8,0%) avec un diagnostic posé à un **âge moyen de 10 ans**. Cette prévalence n'est pas facilement comparable aux prévalences reportées lors de la revue de la littérature, comprises entre 16% et 41% (52, 53), à cause de la variabilité des critères diagnostiques adoptés et à la présence fréquente de biais dans les différentes études (nous avons parlé du biais lié à la motivation parentale dans l'étude de Oxelgren et al., (52)). Tous les patients concernés sont des garçons, mais la prévalence est trop faible pour pouvoir conclure à une corrélation significative. Il est intéressant de relever que **dans la littérature nous retrouvons un sex ratio garçons/filles de 2, ce qui est inférieur au ratio de 4 retrouvé dans la population générale** (65). Par ailleurs, Rasmussens et al., constate un âge moyen lors du diagnostic de 14,4 ans et un décalage d'une décennie par rapport à la population générale. Il serait intéressant d'investiguer les causes de ce décalage, afin de comprendre si cela correspond à une manifestation tardive des symptômes ou à une tendance à un diagnostic tardif (55).

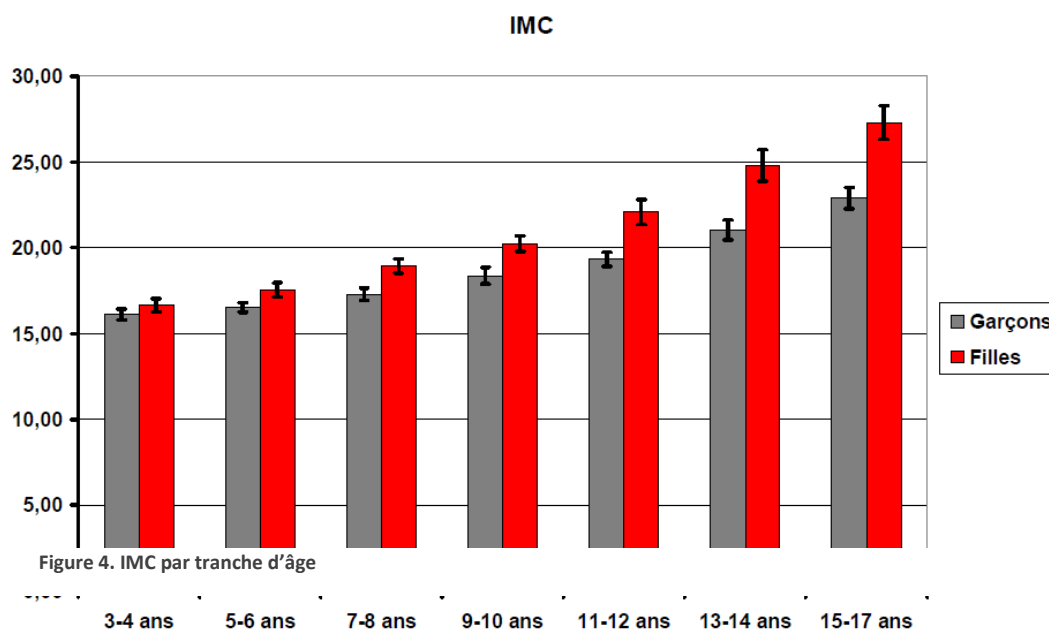
Des **troubles de l'attention** ayant nécessité un traitement médicamenteux par Rilatine concernent 7 garçons et 1 fille, et donc **7,5%** (IC 3,3-14,3%) des enfants, ce qui est comparable avec la prévalence de 6,5% de l'étude de Myers et al., (51). Il y a une **corrélation statistiquement significative des troubles de l'attention avec le sexe masculin**, $p=0,029$. Dans la population générale il existe également cette prévalence accrue chez les garçons, mais le même phénomène n'est pas décrit dans la littérature concernant les patients T21 (65). Les garçons atteints sont en moyenne 5,95 ans plus âgés par rapport à ceux ne présentant pas ces troubles. Ceci pourrait être attribué à la présence d'enfants de différents âges, dont les plus jeunes vont peut-être présenter des troubles de l'attention dans les années à venir. En effet, l'âge médian lors de l'instauration du traitement est de 9 ans.

Des troubles du comportement de type agressif ont été observés chez **6,6%** (IC 2,7-13,1), comparable à ce qui est retrouvé lors de la revue de la littérature (4,5% pour Myers et al.,(51)). La distribution est semblable en fonction de l'âge et du sexe.

Croissance et nutrition

Nous avons retrouvé des carences fréquentes en vitamine D (78,3%), zinc (17%) et fer (12,3%). Des carences en cuivre, calcium, vitamine B12 et B6 sont moins fréquentes mais une surveillance reste nécessaire.

Dans notre cohorte, un **IMC plus important chez les filles** a été mis en évidence (p-value= 0,0052), mais les courbes et les valeurs qui correspondent à une surcharge pondérale étant différentes en fonction du sexe, l'intérêt clinique de ce résultat est moindre par rapport aux observations concernant la surcharge pondérale. La figure n° 4 illustre les IMC des filles et des garçons par tranche d'âge.



Les données concernant la **surcharge pondérale** sont illustrées dans la figure n°5. Les déviations standard sont également reprises dans cette figure, cependant les remplacer par un intervalle de confiance aurait eu un plus grand intérêt clinique.

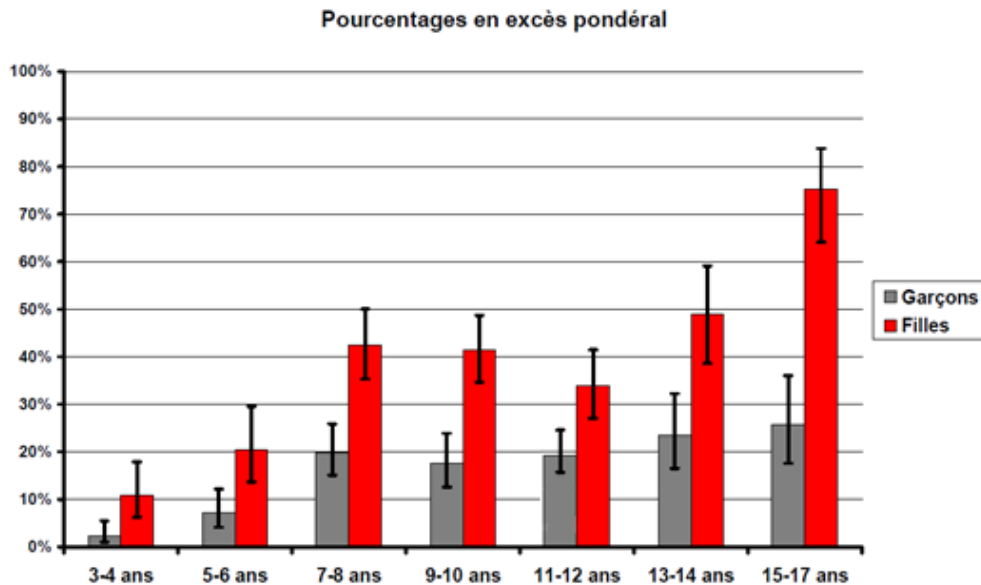


Figure 5. Pourcentage en surcharge pondérale

Les filles ont montré une tendance plus importante à présenter une surcharge pondérale (P-value= 0,001), avec une moyenne pondérée de **l'odds ratio de 3,83**. La littérature se partage entre une absence de différence significative entre les sexes (12) et une prévalence accrue chez les filles, telle que nous l'avons mise en évidence et que nous retrouvons dans l'étude menée par González-Aguero et al. (66).

La prévalence de surcharge pondérale varie donc en fonction de l'âge, et est comprise entre 2,3% et 25,8% pour les garçons, et 10,70% et 75,20% pour les filles. La tranche d'âge entre 15 et 17 ans reste la plus concernée par cette surcharge, et ceci pour les deux sexes.

Des études prospectives menées à plus ample échelle et incluant également des jeunes adultes pourraient permettre de mettre en évidence des facteurs de risque de développement d'une surcharge pondérale spécifique à notre population, et à évaluer l'efficacité des différentes mesures hygiéno-diététiques.

Limites de notre étude et possibilités d'approfondissement

Notre étude descriptive et rétrospective est par définition limitée par son caractère non prospectif, et donc par le risque de travailler avec des données incomplètes ou imprécises collectées dans le passé. Par ailleurs, nous avons parlé du risque de prendre en compte des éléments erronés ou incomplets reportés par les parents de nos patients et qui ne sont pas toujours vérifiables par le clinicien.

Du point de vue statistique, nous pourrions proposer à posteriori de la réalisation de notre travail des approches différentes. Il aurait été intéressant de réaliser des comparaisons systématiques de chacune de nos variables, et d'appliquer une correction (telle que la correction de Bonferroni) à nos p-valeurs.

Conclusion

La trisomie 21 est une anomalie chromosomique qui donne lieu à un tableau complexe et qui prédispose à des multiples pathologies congénitales et acquises dès la naissance et jusqu'à l'âge adulte. La prise en charge nécessite l'intervention de plusieurs spécialistes. Depuis l'instauration des consultations multidisciplinaires au sein des Cliniques Universitaires Saint Luc, les patients peuvent bénéficier de l'intervention de plusieurs spécialistes dans le décours de la même journée. Ceci permet une prise en charge plus attentive, une diminution du risque de sous diagnostic, et est une aide organisationnelle pour les parents de nos jeunes patients. En vue de l'amélioration de l'espérance de vie de nos jeunes patients, nous considérons qu'il est nécessaire de poursuivre une prise en charge multidisciplinaire à l'âge adulte.

Notre étude a montré que notre cohorte est globalement comparable aux cohortes d'enfants avec une trisomie 21 étudiées dans la littérature. Nous pourrions donc prolonger ce mémoire par un travail prospectif visant à étudier les pathologies se manifestant à l'âge adulte, moins décrites dans la littérature. Des analyses similaires à celles que nous avons réalisées, sur une base donnée plus large incluant des patients suivis dans d'autres cliniques, nous permettraient de mieux définir certains points critiques. Par exemple, il serait intéressant d'étudier le risque de surcharge pondérale au niveau régional, et d'en rechercher les facteurs favorisant et protecteurs, afin de soutenir la prise en charge de cette problématique dans la pratique clinique.

Bibliographie

1. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Anneren G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(4):642-9.
2. Bull MJ, Committee on G. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011;128(2):393-406.
3. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet*. 1983;64(1):24-7.
4. Ghosh S, Feingold E, Dey SK. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(7):1415-20.
5. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(2):164-8.
6. Zhu JL, Obel C, Hasle H, Rasmussen SA, Li J, Olsen J. Social conditions for people with Down syndrome: a register-based cohort study in Denmark. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(1):36-41.
7. Lebeer J. Schooling of children with Down syndrome: a difficult struggle towards inclusive education *Journal du Pédiatre belge*. 2012;14 5.
8. Graaf Gd. Students with Down syndrome in primary education in the Netherlands: regular or special?: effects of school placement on the development and the social network of children with Down syndrome and conditions for inclusive education. 2014. 8-10 p.
9. M. Wojciechowski CF, M. Kluiver, T.Boiy, B. Callewaert, B. Delle Chiaie, G. Dembour, M. De Rademaeker, A. Jansen, S. Kenis, L. Sevenants, G. Van Bugghenhout. Health problems in children with Down syndrome. *Journal du Pédiatre belge*. 2012;14.
10. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, et al. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1204-11.
11. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000(314):1-27.
12. Hatch-Stein JA, Zemel BS, Prasad D, Kalkwarf HJ, Pipan M, Magge SN, et al. Body Composition and BMI Growth Charts in Children With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(4).
13. 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.
14. Sepulveda D, Allison DB, Gomez JE, Kreibich K, Brown RA, Pierson RN, Jr., et al. Low spinal and pelvic bone mineral density among individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard*. 1995;100(2):109-14.
15. Stagi S, Lapi E, Romano S, Bargiacchi S, Brambilla A, Giglio S, et al. Determinants of vitamin d levels in children and adolescents with down syndrome. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:896758.
16. Boschi AFAD, G. . Refraction and oculomotor anomalies in Down syndrome: retrospective study. . Brussels: Université Catholique de Louvain 2005.
17. Roizen NJ, Mets MB, Blondis TA. Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(7):594-600.
18. Chin CJ, Khami MM, Husein M. A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(6):899-904.
19. Bassett EC, Musso MF. Otolaryngologic management of Down syndrome patients: what is new? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(6):493-7.
20. Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;61(3):199-205.
21. Manickam V, Shott GS, Heithaus D, Shott SR. Hearing loss in Down Syndrome revisited - 15 years later. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;88:203-7.
22. Bernardi GF, Pires CTF, Oliveira NP, Nisihara R. Prevalence of pressure equalization tube placement and hearing loss in children with down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;98:48-52.

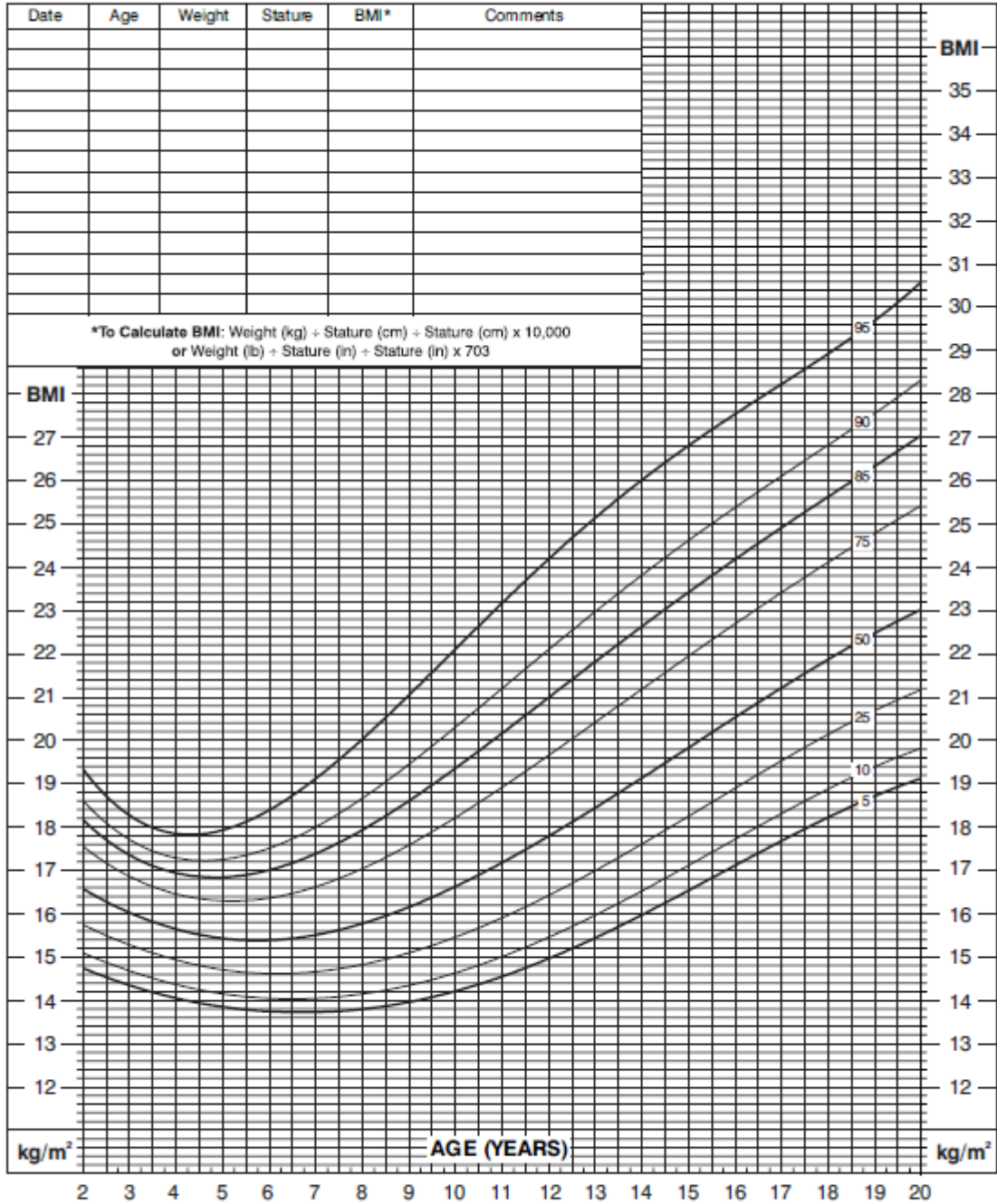
23. Ghadersohi S, Bhushan B, Billings KR. Challenges and outcomes of cholesteatoma management in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;106:80-4.
24. De Schrijver L, Topsakal V, Wojciechowski M, Van de Heyning P, Boudewyns A. Prevalence and etiology of sensorineural hearing loss in children with down syndrome: A cross-sectional study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;116:168-72.
25. Simpson R, Oyekan AA, Ehsan Z, Ingram DG. Obstructive sleep apnea in patients with Down syndrome: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:287-93.
26. Maris M, Verhulst S, Wojciechowski M, Van de Heyning P, Boudewyns A. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome. *Sleep*. 2016;39(3):699-704.
27. Friedman NR, Ruiz AG, Gao D, Ingram DG. Accuracy of Parental Perception of Nighttime Breathing in Children with Down Syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(2):364-7.
28. Nehme J, LaBerge R, Pothos M, Barrowman N, Hoey L, Monsour A, et al. Predicting the presence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome. *Sleep Med*. 2017;36:104-8.
29. King K, O'Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci*. 2014;183(1):1-6.
30. Aversa T, Salerno M, Radetti G, Faienza MF, Iughetti L, Corrias A, et al. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome. *Hormones (Athens)*. 2015;14(3):410-6.
31. Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillaron-Jordan JJ, Corretger JM, Cano-Perez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(1):110-4.
32. 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.
33. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(1):61-6.
34. Ravel A, Mircher C, Rebillat AS, Cieuta-Walti C, Megarbane A. Feeding problems and gastrointestinal diseases in Down syndrome. *Arch Pediatr*. 2020;27(1):53-60.
35. Bermudez B, de Oliveira CM, de Lima Cat MN, Magdalena NIR, Celli A. Gastrointestinal disorders in Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019;179(8):1426-31.
36. Marild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Soderman G, Ludvigsson JF. Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide case-control study. *J Pediatr*. 2013;163(1):237-42.
37. Pavlovic M, Berenji K, Bukurov M. Screening of celiac disease in Down syndrome - Old and new dilemmas. *World J Clin Cases*. 2017;5(7):264-9.
38. Georges M. Complications respiratoires de la trisomie 21. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2016;8.
39. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):9-16.
40. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120(4):e1076-81.
41. Milbrandt TA, Johnston CE, 2nd. Down syndrome and scoliosis: a review of a 50-year experience at one institution. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(18):2051-5.
42. Foley C, Killeen OG. Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study. *Arch Dis Child*. 2019;104(5):482-7.
43. Mik G, Gholve PA, Scher DM, Widmann RF, Green DW. Down syndrome: orthopedic issues. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(1):30-6.
44. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, Vyas P, Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(5):333-41.
45. Bruwier A, Chantraine CF. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2012;171(9):1301-7.
46. Brichard B, Vermylen C, De Potter P, Casteels I. Down syndrome: possible predisposition to retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(1):73-4.

47. Santoro JD, Pagarkar D, Chu DT, Rosso M, Paulsen KC, Levitt P, et al. Neurologic complications of Down syndrome: a systematic review. *J Neurol*. 2020.
48. Vaessens S, Daron A, Dubru J, Ebetiuc I, Leroy P, Misson J. Aspects neurologiques associés au Syndrome de Down. *Journal du Pédiatre belge*. 2012;14-Nr2.
49. Ekstein S, Glick B, Weill M, Kay B, Berger I. Down syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Neurol*. 2011;26(10):1290-5.
50. Dykens EM. Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13(3):272-8.
51. Myers BA, Pueschel SM. Psychiatric disorders in persons with Down syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179(10):609-13.
52. Oxelgren UW, Myrelid A, Anneren G, Ekstam B, Goransson C, Holmbom A, et al. Prevalence of autism and attention-deficit-hyperactivity disorder in Down syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(3):276-83.
53. Warner G, Moss J, Smith P, Howlin P. Autism characteristics and behavioural disturbances in ~ 500 children with Down's syndrome in England and Wales. *Autism Res*. 2014;7(4):433-41.
54. Richards C, Jones C, Groves L, Moss J, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(10):909-16.
55. Rasmussen P, Borjesson O, Wentz E, Gillberg C. Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(11):750-4.
56. 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.
57. Kovaleva NV, Butomo IV, Korblein A. [Sex ratio in Down syndrome. Studies in patients with confirmed trisomy 21]. *Tsitol Genet*. 2001;35(6):43-9.
58. HAELTERMAN E, DSM, MASUY-STROOBANT G. Les indicateurs de santé périnatale en Région de Bruxelles-Capitale 1998-2004 Bruxelles 2006 [Available from: <https://www.ccc-ggc.brussels/sites/default/files/documents/graphics/dossiers/dossier-2008-indicateurs-de-sante-perinatale-1998-2004.pdf>].
59. Santoro M, Coi A, Spadoni I, Bianchi F, Pierini A. Sex differences for major congenital heart defects in Down Syndrome: A population based study. *Eur J Med Genet*. 2018;61(9):546-50.
60. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet*. 2015;58(12):674-80.
61. Nigri F, Cabral IF, da Silva RT, Pereira HV, Ribeiro CR. Dandy-walker malformation and down syndrome association: good developmental outcome and successful endoscopic treatment of hydrocephalus. *Case Rep Neurol*. 2014;6(2):156-60.
62. Amr NH. Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update. *Acta Biomed*. 2018;89(1):132-9.
63. Fauroux B, Hascoet JM, Jarreau PH, Magny JF, Roze JC, Saliba E, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization in infants: A French nationwide retrospective cohort study over four consecutive seasons (2009-2013). *PLoS One*. 2020;15(3):e0229766.
64. Nakamura N, Inaba Y, Aota Y, Oba M, Machida J, Aida N, et al. New radiological parameters for the assessment of atlantoaxial instability in children with Down syndrome: the normal values and the risk of spinal cord injury. *Bone Joint J*. 2016;98-B(12):1704-10.
65. Naerland T, Bakke KA, Storvik S, Warner G, Howlin P. Age and gender-related differences in emotional and behavioural problems and autistic features in children and adolescents with Down syndrome: a survey-based study of 674 individuals. *J Intellect Disabil Res*. 2017;61(6):594-603.
66. Gonzalez-Aguero A, Ara I, Moreno LA, Vicente-Rodriguez G, Casajus JA. Fat and lean masses in youths with Down syndrome: gender differences. *Res Dev Disabil*. 2011;32(5):1685-93.
67. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002(246):1-190.

2 to 20 years: Boys
Body mass index-for-age percentiles

NAME _____

RECORD # _____



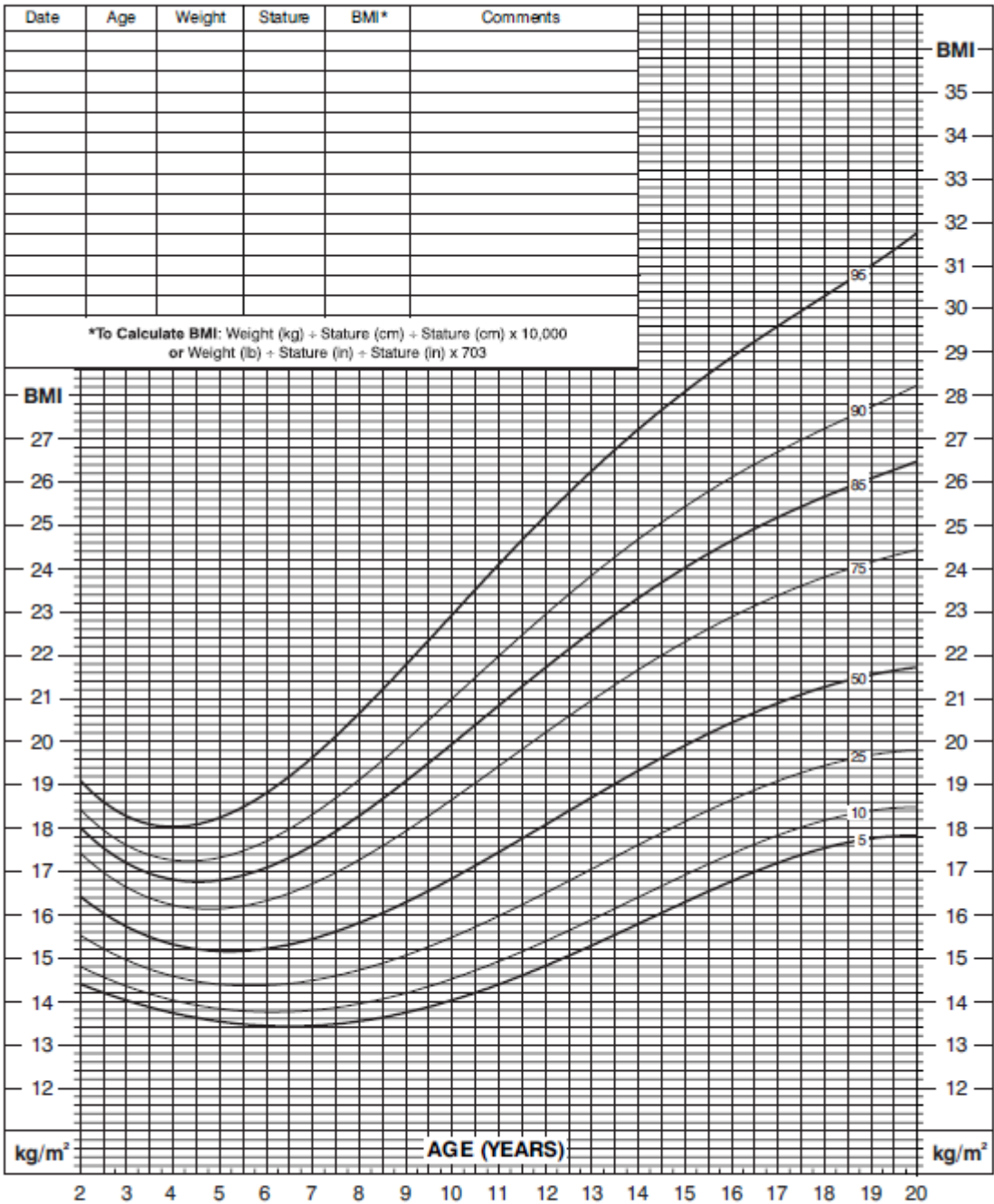
Published May 30, 2000 (modified 10/16/00).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with
the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



2 to 20 years: Girls
Body mass index-for-age percentiles

NAME _____

RECORD # _____



Published May 30, 2000 (modified 10/16/00).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with
the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



