

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

I.- EPIDEMIOLOGIE

I.1.- FREQUENCE

La fréquence de la trisomie 21 est estimée à 1 pour 700 naissances dans la population générale, quel que soit le groupe ethnique [14].

I.2. FACTEURS DE RISQUE

Un certain nombre de facteurs favorisants ont été mis en évidence :

a) L'âge maternel

L'âge maternel est de loin le principal facteur favorisant démontré. Le risque augmente de façon exponentielle avec l'âge : SHUTTELWORTH en 1909 a analysé l'association entre l'âge maternel avancé et l'incidence de la trisomie 21. A 20 ans, l'incidence est de 1/2000, 1/100 à 40 ans et 1/50 à 45 ans [10, 14, 34].

b) L'existence d'un premier enfant atteint de trisomie 21

Elle augmente le risque de récurrence de 0,3 à 0,4%, en cas de trisomie libre et homogène, pour les futures grossesses du couple [14].

c) Anomalie chromosomique chez l'un des 2 parents

Il s'agit surtout d'anomalies de structure telles que : translocation équilibrée, inversion péricentrique d'un chromosome.

d) Les autres facteurs

D'autres facteurs favorisants ont été évoqués sans qu'aucune corrélation n'ait pu être démontrée :

- Utilisation de contraceptifs ou inducteurs de l'ovulation
- Exposition à des radiations, toxiques ou virus [14].

II. SYNDROME DYSMORPHIQUE

Il est assez constant d'un enfant à un autre mais varie en fonction de l'âge.

II.1. CHEZ LE TOUT PETIT ET LE JEUNE ENFANT

Anomalies crânio-faciales (figure 1)

L'aspect de la tête et du visage est très évocateur et permet de faire le diagnostic dans la plupart des cas. Le crâne paraît rond avec un occiput aplati (brachycéphalie) se continuant par une nuque large et plate avec un excès de peau. Les fontanelles sont anormalement larges avec absence totale de soudure des sutures crâniennes. Le faciès est large, arrondi avec un profil aplati.

Les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors avec un épicanthus et un aspect d'écartement exagéré des yeux (hypertélorisme). Les iris sont le siège de points blancs jaunâtres situés à la périphérie de la pupille : ce sont les taches de Brushfield (reliquat de la membrane pupillaire) ; ces taches persistent toute la vie quand les iris sont clairs, mais sont masquées dès que le pigment est foncé. Les blépharites, le strabisme existent aussi ; les cils sont rares et courts.

L'ensellure nasale est large et aplatie en raison d'un retard d'apparition des os propres du nez. Ce dernier est court, peu saillant avec des narines antéversées.

La bouche, souvent entrouverte aux coins tombants, laisse paraître une langue épaisse, extériorisée, animée souvent de petits mouvements de trombone ; la lèvre inférieure est épaisse et fendillée ; la voûte palatine est ogivale.

La première dentition est tardive, et les dents apparaissent dans un ordre irrégulier : les prémolaires sortent les premiers.

Les oreilles sont petites et rondes, mal ourlées, souvent bas implantées.

Cou – Thorax – Abdomen – Rachis – Bassin

Le cou est court et large, présente une peau lâche à ses parties postérieures et latérales.

Le thorax présente un évasement en entonnoir qui se continue par un abdomen distendu et hypotonique avec souvent un diastasis des grands droits et une hernie ombilicale de taille variable.

Une hyper-lordose est observée à la position assise, le rachis devient anormalement rectiligne à la position debout sans aucune courbure.

Le bassin est plutôt petit et les angles acétabulaires et iliaques sont diminués sur les clichés radiologiques.

Les organes génitaux

Ils sont, le plus souvent, normaux. Chez les filles, une hypertrophie des petites lèvres est souvent observée ; chez les garçons, les micro pénis, les ectopies testiculaires et les cryptorchidies sont relativement fréquentes.

Les membres

Les mains sont caractéristiques : elles sont courtes, épaisses et larges (en battoirs). Les doigts présentent les mêmes caractères mais ils divergent et paraissent sensiblement égaux (équidactylie) sauf pour les extrêmes qui sont hypotrophiques. Le pouce s'implante haut ; l'auriculaire est petit en même temps qu'incurvé en parenthèse vers l'annulaire (clinodactylie). La phalange moyenne est anormalement petite faisant penser qu'il n'existe que 2 phalanges (brachymésophalangie). Ce doigt ne présentant souvent qu'un seul pli de flexion.

Les pieds sont courts et plats. Les orteils petits et mal séparés à l'exception du premier qui diverge en dedans, espacé du second par un intervalle large et profond se continuant sur la face plantaire en une incisure bien caractéristique.

Les dermatoglyphes

Les dermatoglyphes sont très particuliers, Dans un grand nombre de cas, les deux plis de la paume se confondent en un pli unique. La ligne de Crookshank ou ligne palmaire transverse.

Peau et phanères

La peau est mate, carminée, flasque et lâche en particulier au niveau de l'abdomen, sèche, rugueuse avec livido cyanique aux extrémités.

Les cheveux sont fins et secs, s'implantant bas sur le front. Les ongles sont minces et friables.

II.2 - CHEZ LE GRAND ENFANT ET L'ADOLESCENT

Certains signes ont tendance à s'estomper : l'épicanthus devient peu net, la béance de la bouche s'atténue également, l'aplatissement de l'ensellure nasale disparaît. L'hyper-laxité ligamentaire et l'hypotonie diminuent mais restent cependant nettement supérieures à la normale.

La rudesse de la peau, la raucité de la voix, la fissuration de la langue ne font que s'accentuer. De nombreuses rides apparaissent autour des yeux et de la bouche donnant un aspect de vieux.

Le développement pubertaire est normal dans les deux sexes. Chez les filles, il existe d'assez nombreux cas de règles précoces (avant 10 ans) et les garçons peuvent développer la barbe avant 14 ans [10].

La croissance staturale est retardée ; la taille moyenne se situe à – 2 écarts types par rapport à la moyenne de la population générale. Au contraire, le poids est normal voire excessif.

III. - LES MALFORMATIONS ASSOCIEES

III.1.- LES MALFORMATIONS CARDIAQUES

L'incidence des cardiopathies congénitales est actuellement bien établie dans la trisomie 21. Parmi ces malformations, on note :

III.1.1 - Le canal atrio- ventriculaire

C'est l'anomalie cardiaque la plus fréquente et la plus caractéristique chez l'enfant trisomique 21. Elle représente 54% avec 45% de forme complètes.

Anatomie pathologie

Il existe 3 formes : .la forme partielle

- .la forme intermédiaire
- .la forme complète

- ◆ La forme partielle associe une communication inter-auriculaire type ostium primum et une fente de la grande valve mitrale.
- ◆ La forme intermédiaire associe une CIA type ostium primum, une fente mitrale et une fente de la valve septale tricuspidée.
- ◆ La forme complète est la forme la plus fréquemment rencontrée dans la trisomie 21. Il existe une fente continue mitro-tricuspidienne avec hémivalves mitro-tricuspidiennes supérieure et inférieure d'où la communication inter-ventriculaire en continuité avec la communication inter-auriculaire.

Signes

a) Clinique

Une cyanose est observée dans les formes complètes. Un souffle systolique intense, frémissant, apexien, irradiant vers l'aisselle est noté s'il existe une insuffisance mitrale. Un dédoublement du deuxième bruit au foyer pulmonaire, un bruit de galop proto diastolique apexien sont parfois observés dans ce cas.

b) Para clinique

- Radiographie : cardiomégalie avec hyper-vascularité pulmonaire
- E C G : - Axe QRS profond
 - Surcharge auriculaire droite et bi-ventriculaire
 - Bloc de branche incomplet sur les précordiales droites.
- Echographie en bidimensionnelle, la coupe 4 cavités permet l'analyse des lésions.

III.1.2. Les communications inter ventriculaires

Leur incidence est moindre dans la trisomie 21. Leur fréquence est estimée à 23% des anomalies cardiaques chez les enfants porteurs de trisomie 21.

Anatomie pathologie

La déhiscence du septum ventriculaire siège le plus souvent dans le septum membraneux. Le siège est donc en règle juxta orifical soit antérieur, moyen ou postérieur masqué par la valve septale de la tricuspidé.

Signes

a) Clinique

Il n'y a pas de symptomatologie fonctionnelle. A l'examen, il existe un souffle systolique frémissant, méso-cardiaque, irradiant en rayon de roue avec un B2 pulmonaire accentué.

b) Paraclinique

- Radiographie : Cardiomégalie

Hypervascularité pulmonaire avec artères dilatées et expansives

- E C G : Hypertrophie bi-ventriculaire, parfois une hypertrophie auriculaire gauche
- Echographie en bidimensionnelle, la communication inter ventriculaire est visualisée et quantifiée par l'écho Doppler

III.1.3. Les communications inter-auriculaires

Elles représentent 10% des malformations cardiaques chez l'enfant trisomique 21.

Anatomie pathologie

Le siège du défaut septal est soit :

- Au milieu de la cloison (ostium secundum)
- A la partie basse de la cloison (ostium primum)
- En haut, près de la veine cave supérieure (sinus venosus)
- En bas, près de la veine cave inférieure et de la valvule d'Eustachi.

Signes

a) Clinique

En règle, il n'y a aucune symptomatologie fonctionnelle ; l'attention est attirée par la découverte d'un souffle. Il s'agit d'un souffle systolique modéré, siégeant au bord gauche du sternum, irradiant dans le dos et s'accompagnant d'un dédoublement fixe du deuxième bruit au foyer pulmonaire.

b) Paraclinique

- Radio : l'arc moyen gauche est convexe du fait de la dilatation de l'artère pulmonaire
- E C G : axe droit
 - bloc de branche droit incomplet
 - hypertrophie ventriculaire droite diastolique
- Echo : au temps mouvement : signes indirects de surcharge du ventricule droit

III.1.4. La tétralogie de Fallot

La fréquence est de 9% des anomalies cardiaques en cas de trisomie 21.

Anatomie pathologie

C'est une cardiopathie cyanogène. Cette malformation comporte :

- Un rétrécissement de la voie artérielle pulmonaire
- Une communication inter-ventriculaire haute
- Une dextroposition aortique
- une hypertrophie ventriculaire droite.

Signes

a) Clinique

La cyanose apparaît plus ou moins tôt selon l'importance de la sténose pulmonaire. Il s'ajoute une dyspnée plus ou moins intense (squatting) et un hippocrate digital. A l'auscultation, il existe un souffle systolique 3- 4/6 au bord gauche et un deuxième bruit diminué le plus souvent.

b) Paraclinique

- Radio : typiquement, cœur en sabot avec arc moyen creux et pointe soulevée.
vascularisation pulmonaire diminuée
- ECG : hypertrophie ventriculaire droite
- Echo : aorte à cheval sur le septum inter-ventriculaire
sténose pulmonaire.

III.1.5 - Les autres anomalies cardiaques

Aux lésions principales précitées, se greffent souvent d'autres malformations cardiovasculaires moins fréquentes :

- La persistance du canal artériel
- La coarctation de l'aorte
- Malformation artérielle (arc aortique droit)
- Malformation veineuse (veine cave supérieure gauche)

III.1.6 - Retentissement des cardiopathies congénitales

■Retentissement pulmonaire

Les shunts gauche – droite sont une cause majeure de maladie vasculaire obstructive pulmonaire. Celle ci est d'autant plus précoce et plus rapidement

évolutive que ce shunt intra cardiaque se fait à l'étage ventriculaire ou artériel et est responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire.

Une aggravation de la maladie vasculaire pulmonaire est observée lorsqu'un canal artériel perméable s'ajoute au shunt intra cardiaque dominant (CIV, CAV complet).

L'hypertension pulmonaire prolongée modifie considérablement l'histologie des artéioles pulmonaires. Ce bouleversement architectural de la paroi artériolaire introduit pour la première fois en 1958 par HEATH and EDWARDS a été abondamment illustré par les travaux de WAGENVOORT. Une étude faite en 1975 [71] a montré que cette résistance vasculaire pulmonaire est statistiquement plus important dans la population trisomique 21 que dans la population normale. Les hypothèses expliquant le développement plus précoce des maladies vasculaires obstructives pulmonaires en cas de trisomie 21 sont de 2 ordres et probablement complémentaires :

- L'hypoxie chronique
- Les modifications histologiques spécifiques du lit vasculaire pulmonaire

○ **L'hypoxie chronique**

En 1973, WAGENVOORT décrit les répercussions histo pathologiques de l'hypoxie chronique rencontrée en haute altitude sur la structure des artéioles pulmonaires. Les modifications observées sont le développement de cellules musculaires lisses disposées longitudinalement dans l'intima des artéioles musculaires pulmonaires. Cette adaptation de la musculature lisse artériolaire permet aux vaisseaux de maintenir un tonus musculaire accru face à un facteur hypertenseur pulmonaire chroniquement présent (hypoxie alvéolaire ou shunt gauche droite), retardant ainsi l'apparition des lésions intimes irréversibles. En

raison de son morphotype obstructif haut, la trisomie 21 constitue un syndrome fortement hypoxémiant, de ce fait comparable au syndrome d'altitude.

○ **Les modifications histologiques spécifiques**

YAMAKI [77] a montré, par une méthode quantitative, que la média artériolaire moins fournie en fibres musculaires lisses dans le syndrome de Down protégeait beaucoup moins efficacement les artéries pulmonaires contre la prolifération intime irréversible. Ce stade actif et réversible de compensation musculaire de la paroi artériolaire étant déficient, l'enfant trisomique 21 a tendance à fixer précocement sa résistance vasculaire pulmonaire à des valeurs pathologiques.

■ **Autres retentissements**

Le retard de croissance staturo-pondéral est souvent noté dans les cardiopathies congénitales. Les infections broncho-pulmonaires, l'endocardite d'Osler, l'abcès du cerveau, les troubles du rythme et le risque de défaillance cardiaque ont été rapportés.

III.2 - LES AUTRES MALFORMATIONS VISCERALES

III.2.1 - Les malformations digestives

Découvertes en anténatal, elles constituent un signe d'appel de la trisomie 21 et commandent la pratique d'un caryotype.

Les malformations digestives dans le syndrome de Down sont dominées par l'atrézie duodénale [14, 70] ; d'autres anomalies digestives sont recensées dans la littérature telles que les fistules trachéo-œsophagiennes, les atrésies œsophagiennes, une sténose du pylore, un pancréas annulaire, les méga

dolichocôlons ainsi que les imperforations anales. Ces anomalies doivent être corrigées rapidement pour permettre une bonne absorption des nutriments.

III.2.2.- Les malformations oculaires

Certaines malformations oculaires sont considérées comme des signes pathognomoniques de la trisomie 21, c'est le cas des taches de Bruschfield. D'autres anomalies oculaires peuvent aggraver leur handicap. Le listing est le suivant :

- Troubles de la réfraction
- Strabisme
- Nystagmus congénital
- Opacités cornéennes
- Cataracte congénitale
- Anomalies de la rétine

III.2.3 -.Les malformations ostéo-articulaires

En plus des anomalies du bassin, des doigts et des orteils précités, on peut noter la fréquence :

- des syndactylies
- des pieds bots
- des mal implantations de certains orteils

Les malformations atloïdo-axoidiennes sont estimées à 30% chez les trisomiques 21 [70]. On doit les rechercher systématiquement (par une radiographie des vertèbres cervicales), en raison des complications neurologiques qu'elles peuvent entraîner, et qui sont justifiables d'une intervention chirurgicale.

III.2.4 - Les malformations urologiques

Elles sont rares et peu parlantes. Parmi ces anomalies urologiques, la dilatation des cavités pyélocalicielles est la plus fréquente.

IV.- ETUDE NEUROPSYCHIQUE

IV.1.- LE DEVELOPPEMENT PSYCHO MOTEUR

▪Les premières années

A la naissance, le trisomique 21 est inerte, hypotonique. Il paraît presque sans vie. Même s'il n'est pas prématuré, il se présente comme tel. Dans les premières semaines qui suivent, l'inertie persiste, à cela, s'ajoute une indifférence à son entourage avec somnolence, donnant l'impression d'un nourrisson tranquille et trop sage. Au cours des 2 ou 3 premières années, un tel état d'apathie total persistera rendant encore plus apparent son retard psychomoteur. Il se tient assis entre 10 et 20 mois, se met debout entre 2 et 3 ans. Il marchera entre 3 et 4 ans et même s'il en est capable, il renonce souvent à le faire par crainte ou manque d'assurance.

▪L'enfance

Vers 3 ou 4 ans : Ce fond d'apathie et d'indifférence qui se retrouve encore dans l'inexpressivité du visage et la pauvreté mimique fait progressivement place à une certaine activité physique spontanée. Mais de plus en plus fréquemment, un rire explosif, un cri ou un recul craintif modifient brusquement et sans raison son attitude.

Vers 6 ou 7 ans : l'instabilité devient de plus en plus fréquente ; le trisomique est gai, espiègle et turbulent. Malgré sa turbulence, lorsqu'on le fixe à une tâche, il

est toujours lent, maladroit et fatigable. Il persévère souvent dans le même acte moteur stéréotypée avec des changements brusques d'attitude par exemple, il peut fuire les étrangers et devenir tendre et gentil quand on gagne sa confiance.

Vers 9 – 10 ans : l'instabilité est encore fréquente mais l'entêtement domine dans son attitude habituelle. Il adopte une attitude d'opposition dès qu'on le fixe à une tache. A cet âge, il parvient à s'habiller, se déshabiller et manger presque seul. Il parle mal, mais peut mener une petite activité scolaire : dessin, lecture syllabique écriture de quelques lettres. Cependant, les occupations manuelles (modelage, tissage.) sont plus à sa portée en raison de la nécessité d'une activité motrice où il s'agit surtout d'imiter. C'est à cet âge, aussi, que se manifeste, le plus souvent, l'intérêt pour la musique.

▪ **Le devenir de l'enfant trisomique 21**

A la puberté, la fertilité des garçons est pratiquement nulle alors que celle des filles est conservée. Le risque de trisomie 21 dans leur descendance est alors de 50%.

Le comportement de l'enfant n'est, le plus souvent, que le reflet de l'éducation qu'il a reçue au cours des 5 années qui précédent. S'il a été entouré de soins attentifs, il est docile, gentil et son entêtement permet de vaincre en grande partie son instabilité. Si, au contraire, il a été livré à lui-même, l'association entêtement – instabilité va évoluer vers l'impulsivité, état parfois déjà irrémédiable.

A l'âge adulte, il y a une stabilisation au niveau des résultats obtenus jusqu'à cet âge dans l'utilisation de toutes ses acquisitions quelles soient bonnes ou mauvaises. Délaissé ou rebuté, le trisomique 21 vit constamment apathique et indifférent, dans un état végétatif, ne répondant que par grognements. Patiemment éduqué, il devient docile, très serviable et attentif, heureux de bien faire.

Malheureusement, après 35 – 45 ans, il se transforme souvent en un vieillard indifférent.

IV.2. LE QUOTIENT INTELLECTUEL

Le retard mental est pratiquement constant et à tendance à s'aggraver avec l'âge. Il existe cependant de grandes variations individuelles. Dans la trisomie 21, le QI est difficile à évaluer avant l'âge de 5 ans. Le QI moyen est de 50 entre 2 et 3 ans, 58 entre 3 et 4 ans, puis, décroît pour atteindre 50 à l'âge de 5 ans, 38 à 15 ans.

V – ETUDE GENETIQUE

V.1 - CYTOGENETIQUE

L'analyse cytogénétique permet de confirmer le diagnostic même si la clinique est parlante. L'étude du caryotype permet, à la fois, de poser le diagnostic et de préciser l'anomalie chromosomique. Elle constitue la base du conseil génétique et du diagnostic prénatal. Le caryotype révèle, dans 95 % des cas, une trisomie libre, une trisomie 21 par translocation dans 3 – 5 % et une trisomie 21 en mosaïque dans environ 2% des cas.

TRISOMIE 21 LIBRE ET HOMOGENE (FIGURE 2)

C'est la forme la plus fréquente. Il existe 47 chromosomes dont 3 chromosomes 21 indépendants dans toutes les cellules. Cette anomalie résulte d'un accident de non-disjonction lors de la 1^{ère} ou 2^{ème} division méiotique ; les défauts de ségrégation peuvent se produire au cours de l'ovogenèse (non-disjonction maternelle) ou de la spermatogenèse (non-disjonction paternelle). Un des gamètes garde les 2 chromosomes 21 et après fécondation, avec le gamète de sexe opposé, réalise une cellule trisomique. La formule chromosomique est la suivante :

47, xy, +21 chez le garçon

47, xx, +21 chez la fille

De nombreuses recherches ont montré que la plupart des erreurs se produisent durant la 1ère méiose et que l'origine maternelle de la non-disjonction est 3 fois plus fréquente que celle paternelle.

TRISOMIE 21 PAR TRANSLOCATION

Il existe 46 chromosomes. Le chromosome 21 supplémentaire est transloquée sur un autre autosome acrocentrique. Il se produit une fusion des centromères des chromosomes avec disparition des bras courts : c'est la translocation robertsonienne. La formule chromosomique s'écrit : 46, xy, t (14q ; 21q) chez le garçon et 46,xx, t (14q ; 21q) chez la fille lorsqu'il s'agit du chromosome 14.

Cette anomalie justifie la recherche de translocation équilibrée chez l'un des 2 parents, car il existerait alors un risque de récurrence lors des grossesses ultérieures. Cette anomalie peut être acquise de novo : 55% des cas de translocation 13, 14 ou 15 et 95% des cas de translocation 21 ou 22. [14]

TRISOMIE 21 EN MOSAÏQUE

L'accident de non-disjonction survient après la fécondation au cours des 1^{ères} divisions du zygote. Cet incident aboutit à un individu mosaïque porteur de 2 ou plusieurs lignées cellulaires génétiques différentes, toutes dérivées d'un zygote unique : c'est une mixoploidie. Chez le garçon, le caryotype s'écrit 46, xy, +21 / 46, xy et chez la fille il s'écrit 46, xx, + 21 / 46, xx.

LES ASSOCIATIONS

L'association trisomie 21 au syndrome de Klinefelter (47, xxy) n'est pas exceptionnelle. Elle réalise alors le caryotype suivant : 48, xxy, +21 c'est à dire une double trisomie. Dans ce tableau, seuls se verront les signes cliniques de la

trisomie 21. C'est seulement l'étude du caryotype qui fera la preuve des 2 aberrations chromosomiques. L'association avec un autre déséquilibre autosomique, sans être exceptionnelle, est beaucoup plus rare.

V.2 - GENETIQUE MOLECULAIRE

L'analyse moléculaire pratiquée sur l'ADN des patients porteurs d'une trisomie 21 partielle a permis d'identifier une région du bras long du chromosome 21. celle-ci s'étend sur 3 mégabases dénommées Down syndrome Chromosomal Region (D C R). Cette région du chromosome 21, définie par D21S55 située autour de l'interface 21q22,2 : 21q22,3 et d'une taille comprise entre 400 Kb, et 3000 Kb contient un ou des gènes dont le surdosage joue un rôle crucial dans la pathogénie de cette maladie[13]. L'étude phénotypique et l'analyse moléculaire ont permis d'établir une « carte phénotypique » sur le chromosome 21. Cette carte comporte 7 régions [62]

(figure 3).

V.3 - CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC ANTENATAL

Le conseil génétique est, surtout, indiqué chez les femmes âgées de plus de 38 ans, chez les parents jeunes portant une anomalie chromosomique, devant l'existence de formes familiales ou après la naissance d'un enfant trisomique 21.

Le diagnostic prénatal réalisé, après accord des parents, se fera selon trois stratégies de dépistage :

- le caryotype foetal
- l'échographie du 1^{er} trimestre de la grossesse
- les marqueurs sériques maternels.

Le caryotype fœtal

Le diagnostic chromosomique repose sur la culture de cellules trophoblastiques, de cellules amniotiques ou de sang fœtal obtenues lors d'un examen invasif, prélèvement de villosités choriales, amniocentèse ou prélèvement de sang fœtal. Cependant, cette stratégie de dépistage est peu performante car ne permettant de dépister que le 1/3 des enfants porteurs de trisomie 21.

L'échographie du 1^{er} trimestre de la grossesse

Elle repose sur la mesure de la clarté nucale qui est définie par l'espace normal sous cutané entre la peau et les tissus mous recouvrant la nuque du fœtus. La mesure de la clarté nucale permet à elle seule de détecter 60 % des fœtus atteints et, associée à l'âge maternel, elle diagnostique 70 à 75 % des trisomiques 21 [34]. De plus, la pratique d'une échographie en fin de 1^{er} trimestre (12 SA) a l'avantage de diagnostiquer de nombreuses malformations fœtales volontiers associées aux anomalies du caryotype. Parmi ces malformations, on peut citer :

- 0 *Le profil anormal*
- 0 *La protusion de la langue*
- 0 *Le liquide amniotique abondant ou l'oligo amnios.*
- 0 *Les malformations cardiaques*
- 0 *La malposition du pied*

Les marqueurs sériques maternels

* *L'alpha foeto protéine (AFP)*

L'AFP est une protéine oncofoetale. Sa concentration augmente normalement dans le sérum maternel jusqu'à la 30^e semaine d'aménorrhée. En 1984, Merkatz et coll [39] démontrent que les concentrations d'AFP mesurées dans le sérum maternel sont, statistiquement, plus basses chez les femmes porteuses d'enfants

trisomiques 21 que chez les autres. Vingt cinq pour cent (25%) des fœtus trisomiques sont repérés par un taux d'AFP égal à 0,5 MoM.

***La gonadotrophine chorionique hormone (hCG)**

La valeur moyenne du taux d'hCG chez les femmes porteuses d'un enfant trisomique 21 est environ le double de la médiane de la population générale. En 1990, Macri [7] démontre que le dosage de la β hCG libre permet un taux de détection bien supérieur à celui obtenu avec le dosage de l'hCG totale (β hCG et fraction libre).

***L'oestriol non conjugué**

En 1988, Canick [7] propose un 3^e marqueur de risque : l'oestriol libre (E3) dont les concentrations sont plus basses en cas de trisomie 21 que dans la population témoin. Différentes associations entre l'âge maternel et un ou plusieurs marqueurs ont été proposés pour améliorer leur valeur prédictive dans le cadre d'un dépistage réalisée entre 14 et 18 semaines d'aménorrhée. La plus fiable est : HCG+ AFP +E3 + âge maternel.

***.Les nouveaux marqueurs**

- β core
- L'inhibine dimérique A

VI.- EVOLUTION: Morbidité et Mortalité

VI.1 - MORBIDITE

La surveillance régulière des trisomiques 21 permet de détecter précocement les complications qui peuvent marquer cette évolution.

VI.1.1. *Les infections*

Elles sont dominées dans la petite enfance par les infections ORL et bronchopulmonaires. Il s'agit le plus souvent de rhinopharyngites, d'otites moyennes aigues qui évoluent vers les otites séreuses responsables de troubles de l'audition, de laryngites.

Les vaccinations sont particulièrement importantes à réaliser chez les plus fragiles.

D'autres infections dues aux cardiopathies ont été décrites, il s'agit de la maladie d'Osler et plus rarement de l'abcès du cerveau.

VI.1.2 - *Les leucoses*

Le risque de leucémie aiguë myéloblastique, de mauvais pronostic, est multiplié par 15 par rapport à la population générale [30]. En revanche, les leucoblastoses observées en période néonatale sont souvent transitoires et d'évolution spontanément favorable.

VI.1.3 - *Les complications orthopédiques*

Elles sont favorisées par l'hypotonie musculaire et l'hyperlaxité ligamentaire : genu valgum, luxation de la rotule, scoliose, instabilité altoïdo-axoïdienne exposant à un risque de compression médullaire.

VI.1.4 - *Le dysfonctionnement thyroïdien*

Les dysfonctionnements thyroïdiens dans les deux sens sont relativement fréquents. Une hypothyroïdie acquise auto immune peut survenir à tout âge. Une surveillance clinique et biologique (T3, T4, TSH) attentive permet un diagnostic et un traitement précoce.

VI.1.5 - Le diabète juvénile

L'apparition du diabète juvénile se fait plus précocement chez le trisomique 21 que chez l'enfant normal : 8 ans au lieu de 14 ans, en moyenne, selon Burch et Milunsky [10].

VI.1.6 - La maladie d'ALZHEIMER

Le vieillissement prématué est caractéristique de la trisomie 21. Des lésions cérébrales comparables à celles rencontrées dans la maladie d'Alzheimer apparaissent précocement vers l'âge de 20 ans et sont constantes à partir de 40 ans. Malamud [66], en 1964, a noté que 100% des autopsies pratiquées sur des personnes portant le syndrome de Down de plus de 40 ans objectivent la maladie d'Alzheimer.

Burger et Vogel [66], en 1973, ont noté un développement accentué de la morphologie de la maladie d'Alzheimer dans le syndrome de Down. Ils ont trouvé des changements neurofibrillaires, des dégénérescences granulo vacuolaires ainsi que des plaques séniles dans la région hippocampale de ces malades.

Des études génétiques ont établi que les gènes qui codent la protéine bêta amyloïde, dont la présence sous forme de dépôts anormalement abondants dans les plaques dégénératives cérébrales est caractéristique de la maladie, se situent sur les chromosomes 19 et 21 [23]. Le résultat de cette étude permet de mieux comprendre l'association trisomie 21 et maladie d'Alzheimer.

VI.2. MORTALITE

La mortalité précoce dans la 1ère année de vie (10 à 20 %) est directement liée aux malformations associées, cardiaques en particulier. Cependant, l'amélioration de la prise en charge médicale augmente considérablement l'espérance de vie. Actuellement, 70% des patients dépassent l'âge de 30 ans et 25 % celui de 50 ans dans les pays développés.

VII.- PROBLEMES THERAPEUTIQUES

Les cardiopathies congénitales, autrefois responsables d'un accroissement de la mortalité des trisomiques 21, bénéficient aujourd'hui d'un traitement chirurgical précoce. Leur prise en charge peut parfois être difficile, en présence des malformations associées. La plupart des malformations viscérales bénéficient d'un traitement chirurgical. Ce qui améliore considérablement la qualité de vie des enfants porteurs du syndrome de Down. Cependant, la fragilité particulière de ces enfants à l'égard des infections doit renforcer leur prévention par la vaccination et une antibiothérapie appropriée.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement pouvant guérir la trisomie 21. En revanche, les patients bénéficient d'une prise en charge pluridisciplinaire précoce de leurs troubles et disposent de structures spécialisées notamment éducatives qui leur permettent d'acquérir une autonomie satisfaisante et une intégration dans la société. Cette prise en charge concerne en plus du pédiatre généticien et du cardio pédiatre, des spécialistes en psychomotricité, kinésithérapie, orthophonie entre autres.

La prise en charge éducative est capitale chez ces malades car il a été démontré que lorsqu'ils sont placés dans un environnement favorable et stimulant, ces patients développaient des capacités d'apprentissage satisfaisantes. Certains parviennent même à s'intégrer, dans une certaine mesure, dans le monde du travail. Toutefois, ils ont toujours besoin d'un environnement protecteur. Des conseils nutritionnels appropriés sont utiles pour lutter contre l'obésité.

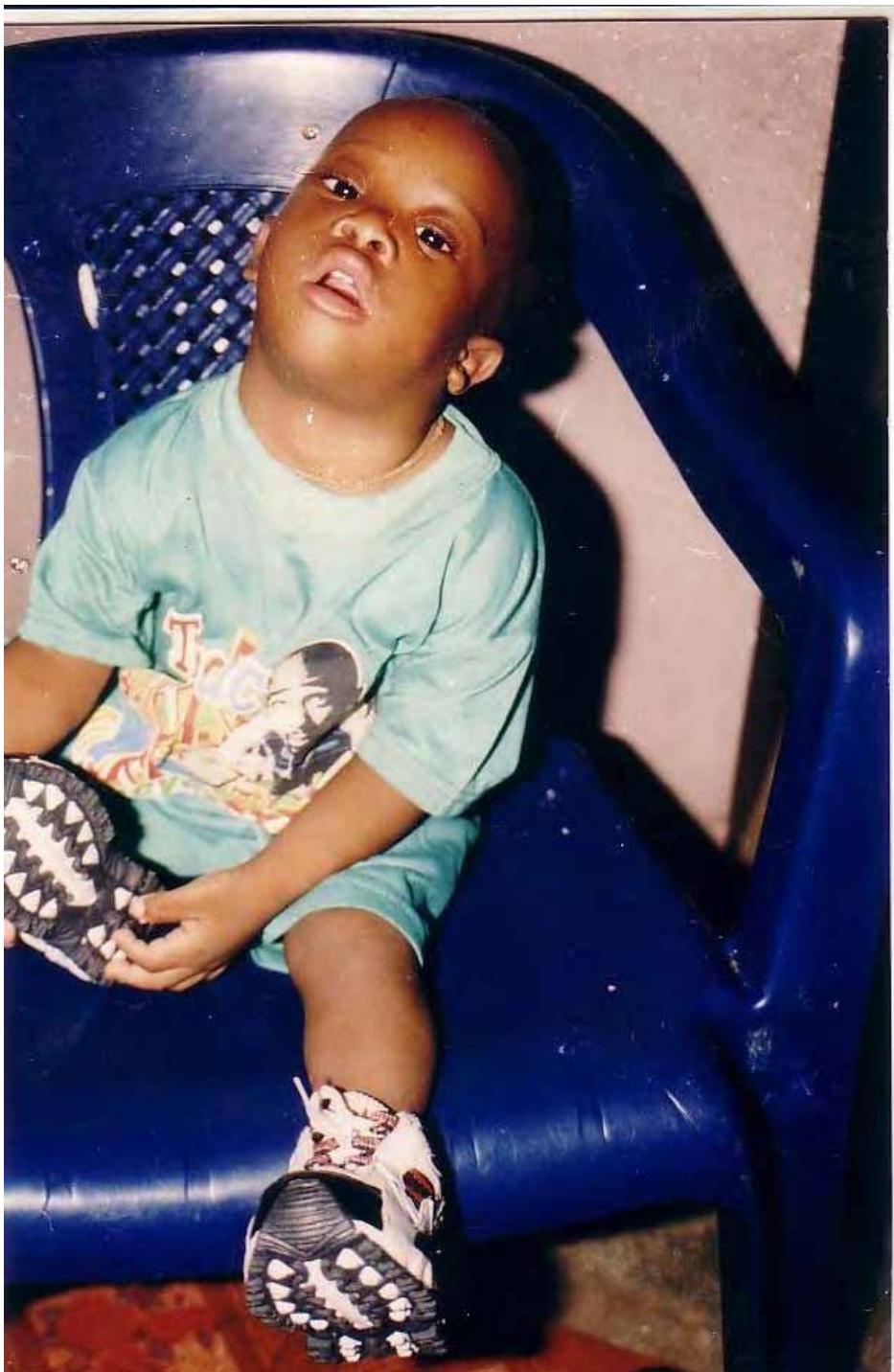


Figure 1

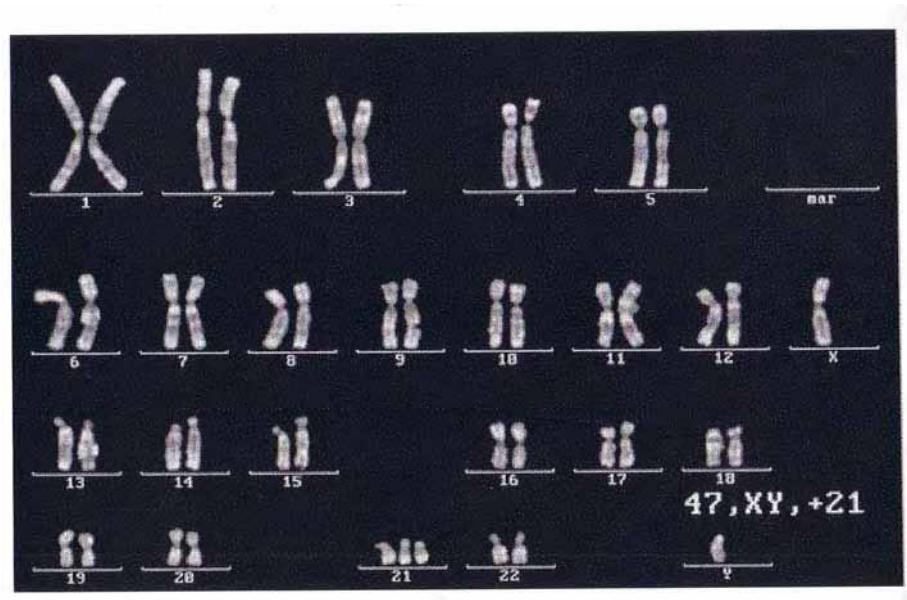
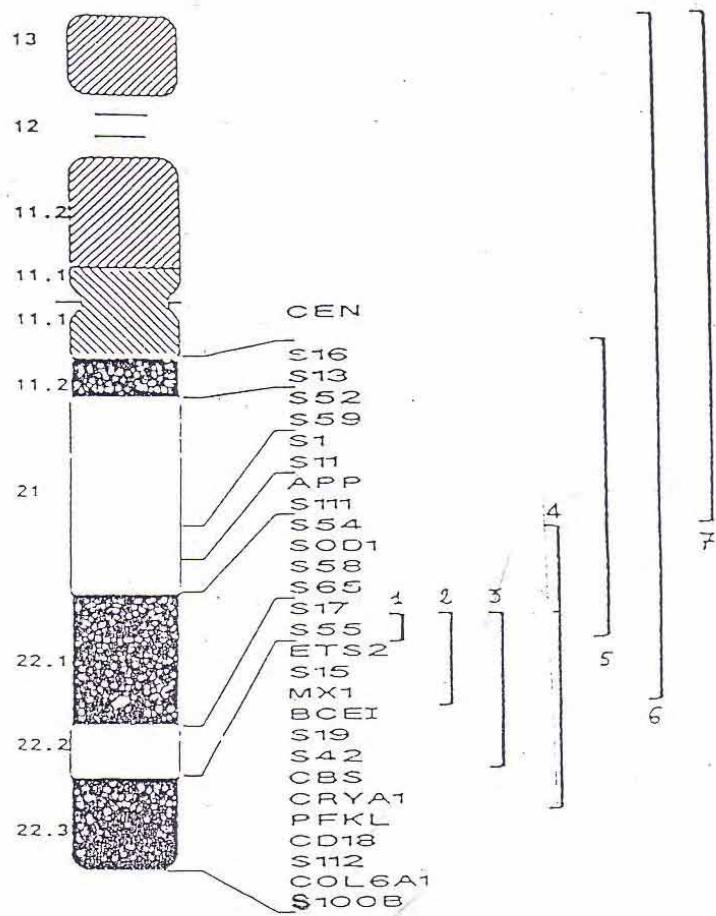


Figure 2



Carte phénotypique

Figure 3

***DEUXIEME PARTIE :
TRAVAIL PERSONNEL***

I. PATIENTS ET METHODES

1.- CADRE DE L'ETUDE

Ce présent travail a pour cadre le Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer situé dans l'enceinte du CHU de Fann. Il a une gestion et un fonctionnement autonome depuis la dernière réforme hospitalière. Il constitue un des deux services de pédiatrie du CHU de Dakar.

Sa capacité est de 120 lits avec un nombre d'hospitalisation de 2672 pour l'année 2002.

Le plateau technique du CHNEAR comprend :

- Un pavillon de consultation,
- Une unité d'hospitalisation de 4 pavillons, dont une salle d'urgence,
- Un laboratoire de biologie, biochimie, parasitologie et bactériologie,
- Une unité de radiologie standard et d'échographie.

Le personnel soignant comporte :

- 14 pédiatres permanents,
- des médecins en cours de spécialisation en pédiatrie au nombre de 10, en moyenne,
- 2 chirurgiens dentistes,
- 1 ophtalmologue,
- 12 infirmières et sage-femmes d'état,
- 31 aides infirmiers et agents sanitaires,
- 4 assistants sociaux.

Le personnel de l'unité de radiologie est composé de 3 techniciens permanents supervisés par un Professeur de radiologie et deux de ses assistants qui y effectuent des vacations.

Le personnel du laboratoire comprend un Professeur de bactério- virologie, un médecin biologiste spécialisé en biochimie, un médecin parasitologue, deux pharmaciens biologistes, deux internes et huit techniciens.

La consultation externe comprend une consultation générale journalière, un service de garde et des consultations spécialisées (pneumologie, cardiologie, génétique, endocrinologie, consultation des drépanocytaires).

La consultation de génétique a été initiée en 1992. Elle est effectuée par un Professeur de pédiatrie spécialisé en génétique. Cette consultation a lieu une fois par semaine ; les enfants sont revus systématiquement tous les 6 mois en moyenne et en urgence en cas de besoin.

2 - PATIENTS

Cette étude incluse tous les enfants porteurs de trisomie 21 suivis à la consultation de génétique du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2002.

3 - METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur divers paramètres :

Données générales

- Nom :
- Prénom :
- Age à la première consultation (mois)

- Sexe :
- Rang dans la fratrie :
- Age maternel :
- Gestité
- Parité :
- Poids de naissance :

Critères diagnostiques de la trisomie 21

- Phénotype
- Caryotype

Malformations cardiaques associées

Signes d'appel

- # dyspnée
- # cyanose
- # souffle
- # décompensation cardiaque

Bilan para-clinique effectué :

- # Radiographie du thorax
- # Electrocardiogramme
- # Echocardiographie couplée au doppler pulsé
- # Classification selon les données échographiques

Mesures anthropométriques

Nous avons apprécié :

- o Indice poids/âge
- o Indice taille/âge

Le développement psychomoteur

L'âge moyen des différentes acquisitions psychomotrices.

La morbidité

- # Les éléments morbides
- # Le nombre d'épisodes infectieux broncho-pulmonaire et ORL par an
- # Le nombre d'hospitalisations par an

La létalité

L'âge moyen au décès.

Suivi médical

- Les perdus de vue concernent tous ceux qui n'ont pas été revus depuis plus d'un an
- Les patients suivis
- Traitement médical
- Traitement chirurgical

Suivi psycho-social

Analyse statistique

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel et traitées par Epi Info 6.

Le test Chi- Square a été utilisé pour apprécier la différence dans les deux groupes.

II - RESULTATS

1 - POPULATION

Durant la période d'étude, 257 dossiers d'enfants porteurs de trisomie 21 ont été colligés.

2 - DONNEES GENERALES

2.1 - Age moyen à la première consultation

Dans notre étude, l'âge moyen à la première consultation est de 16,85 mois \pm 13,41 DS avec des extrêmes à 0 et 174 mois (figure 1).

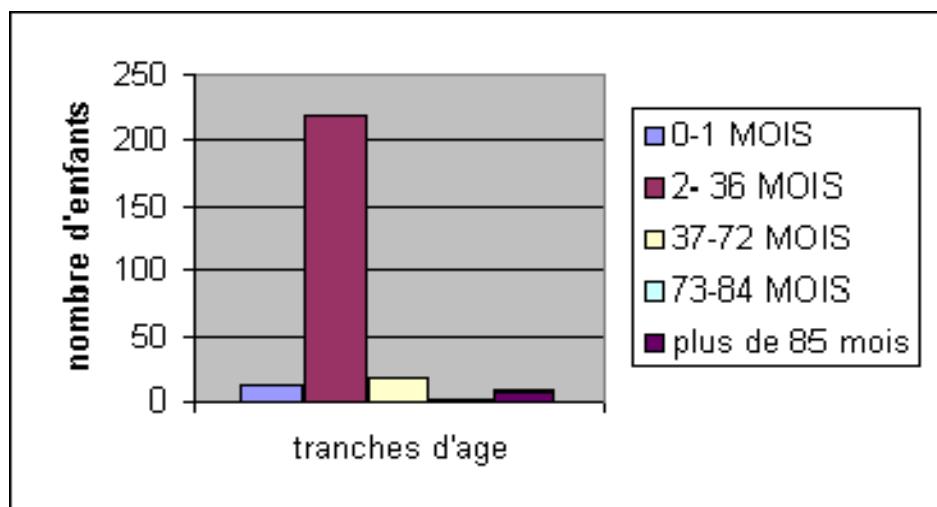


Figure 1

2.2. Sexe

Nous avons trouvé 153 garçons et 104 filles, soit un sex. ratio de 1,47 (figure 2).

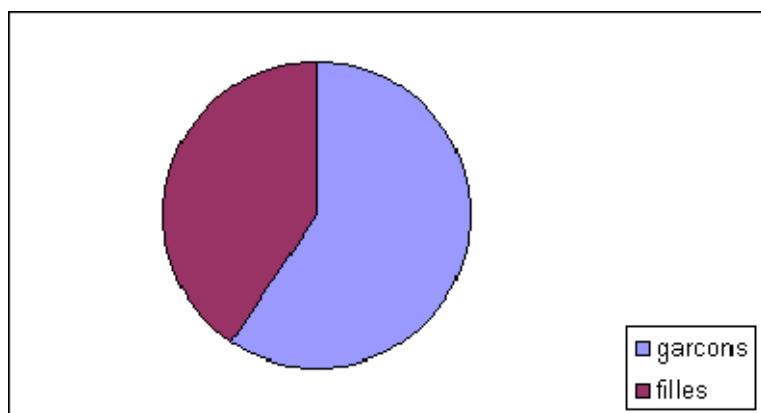


Figure 2

2.3 - Rang dans la fratrie

Le rang moyen dans la fratrie de l'enfant atteint de trisomie 21 est de 5,52 avec une médiane à 7 (figure 3).

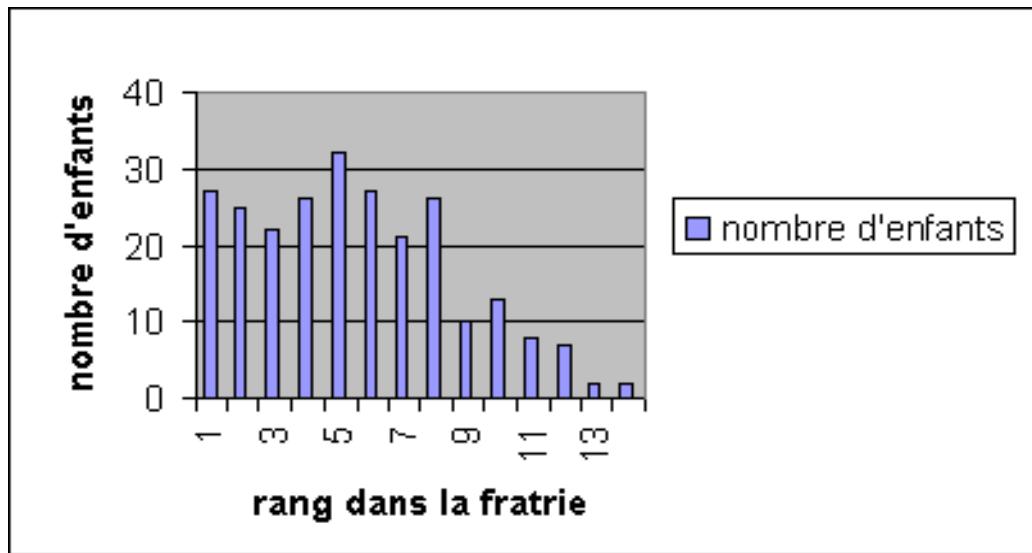


Figure 3

2.4 - Age maternel moyen

L'âge maternel varie entre 18 et 55 ans avec une moyenne de 35,53 ans.

2.5 - Gestité

Le nombre moyen de grossesses est de 5,10 dans notre série avec une médiane égale à 7,5 et des extrêmes à 1 et 15.

2.6 - Parité

La parité moyenne est de 5,62 dans notre étude avec une médiane à 7 et des extrêmes à 1 et 14.

2.7 - Poids moyen à la naissance

Le poids moyen à la naissance est de 2922,61 grammes \pm 487,13 DS avec des extrêmes à 3990 grammes et à 1600 grammes.

3.- CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA TRISOMIE 21

Le diagnostic repose sur des éléments cliniques chez tous les enfants. Il n'a pu être confirmé par un caryotype que chez 7enfants sur 257 soit une fréquence de 2,7%.

4.- MALFORMATIONS CARDIAQUES ASSOCIEES

Une malformation cardiaque est notée chez 104 enfants soit 40,5% des cas (Tableau I).

Tableau I : Pourcentage des malformations cardiaques selon le type

Type	Nombre de cas	Pourcentage %
T 21 avec cardiopathie	104	40,5
T 21 sans cardiopathie	153	59,5
Total	257	100

Signe d'appel

Un signe d'appel clinique d'anomalie cardiaque était retrouvé dans 40,5 % des cas ; un souffle a été retrouvé plus fréquemment et concernait 90,5% des enfants (Tableau II).

Tableau II : Signes d'appel de la cardiopathie

Anomalies	Nombre de cas	Pourcentage%
Dyspnée	41	39,6%
Souffle	94	90,5%
Cyanose	12	11,4%
Décompensation Cardiaque	10	9,4%

Bilan

Une radiographie du thorax, un électrocardiogramme et une échocardiographie couplée au doppler ont été réalisés chez certains patients.

1. Radiographie

146 patients sur 257, soit 56,8%, ont pu bénéficier d'une radiographie du thorax. Celle-ci a révélé chez 62 d'entre eux, soit 42,5%, l'existence d'une cardiomégalie avec un $ICT > 0,55$.

2. Electrocardiogramme

Un ECG a été réalisé pour 89 patients soit 34,6% de l'ensemble des enfants de l'échantillon (Tableau III).

Tableau III : Les données de l'électrocardiogramme

Tracé ECG	Nombre de cas	Pourcentage %
Normal	44	49,44
Hypertrophie auriculaire droite	02	2,2
Hypertrophie ventriculaire droite	41	46,06
Hypertrophie ventriculaire gauche	3	3,4

51,66 % des tracés électrocardiographiques étaient anormaux ; on retrouvait des hypertrophies ventriculaires isolées ou en association.

3. Echocardiographie

L'échocardiographie n'a pas été systématique et a concerné 72 enfants, soit une fréquence de 28,01%. Elle a mis en évidence une malformation cardiaque chez 60% d'entre eux.

Les malformations cardiaques que nous avons retrouvées sont listées au Tableau IV

Tableau IV : Classification des malformations cardiaques selon le type

Type d'anomalie cardiaque	Nombre de cas	Pourcentage %
Cavc	30	45,5
Civ	15	22,7
Cia	7	10,6
Tétralogie de Fallot	5	7,6
Pca	7	10,6
Coarctation de l'aorte	1	1,5
Sténose pulmonaire serrée	1	1,5
Total	66	100

L'anomalie la plus fréquemment retrouvée est le canal atrio-ventriculaire complet (45,5% des cas).

Pour les paramètres (mesure anthropométrique, développement psychomoteur, morbidité et létalité) nous avons effectué une étude comparative.

Mesures anthropométriques

Indice P/A

La différence de l'indice P/A à l'inclusion dans les deux groupes est nettement significative (Tableau V).

Tableau V : Indice P/A

Patients	Moyenne	Déviation standard	P
Cardiaques	-2,6638	0,8826	0,002
Non cardiaques	-1,4382	1,4451	

Indice T/A

La différence de l'indice T/A à l'inclusion dans les deux groupes n'est pas significative (Tableau VI).

Tableau VI : Indice T/A

Patients	Moyenne	Déviation standard	P
Cardiaques	-0,7771	3,0920	0,205
Non cardiaques	-1,4307	2,7697	

Le développement psychomoteur

On note un retard pour l'ensemble des acquisitions psychomotrices dans les deux populations sans différence significative (Tableau VII).

Tableau VII : Age moyen des différentes acquisitions psychomotrices

Acquisitions psychomotrices	Trisomie 21 avec cardiopathie		Trisomie 21 sans cardiopathie		P
	Age moyen (mois)	DS	Age moyen (mois)	DS	
Tenue de la tête	7,57	3,09	7,71	3,33	0,85
Station assise	15,59	8,25	13,29	6,28	0,16
Station debout	23,89	10,21	21,16	7,48	0,31
Marche	28,77	13,57	29,27	11,88	0,90
Vocalise	16,07	9,22	20,07	17,76	0,25
Appelle les proches	34,86	16,70	35,54	23,19	0,92
Comprend les ordres simples	46,16	34,15	35,96	17,63	0,20
Fait des phrases de 2 à 3 mots	81,44	43,85	78,00	39,34	0,92
Propreté diurne	89,00	48,68	47,80	18,01	0,11

Morbidité

Tableau VIII : Les éléments morbides

Type	Nombre de cas	Pourcentage%
Infection broncho-pulmonaire	120	27,84
Rhinite	85	19,72
Obstruction nasale	62	14,39
Conjonctivite	39	9,05
Pharyngite	26	6,03
Gastro-entérite	26	6,03
Glossite	23	5,34
Constipation	16	3,71
Chéilite	11	2,55
Larmoiement	9	2,09
Infections cutanées	7	1,62
Caries dentaires	5	1,16
Otite	3	0,70
Rougeole	1	0,23
Leucémie	1	0,23
Total	431	100

La morbidité est dominée par des infections broncho-pulmonaires et ORL

Les infections broncho-pulmonaires et ORL

Tableau IX : Répartition des infections broncho-pulmonaires

Type	Effectif	Nombre d'infection broncho pulmonaire	Pourcentage%
Cardiaques	104	49	47,12
Non cardiaques	153	71	46,41

On ne note pas de différence significative entre le deux groupes

Concernant les infections ORL, le nombre moyen d'épisode par an est de 1,25 pour les cardiaques, 1,20 pour les autres. La différence n'est pas significative.

Le nombre moyen d'hospitalisation est de 0,35 chez les trisomiques 21 avec malformation cardiaque associée contre 0,15 pour les trisomiques 21 seuls. La différence est nettement significative ($p > 0,01$).

La létalité

Dans notre étude, 61 patients ont pu être suivis régulièrement. Parmi eux, 18 cas de décès ont été notés, soit une létalité de 29,51% L'âge moyen au décès est de 19,20 mois chez les trisomiques 21 avec malformation cardiaque associée contre 56 mois chez les autres. La différence n'est pas cependant pas significative ($p > 0,321$) (Tableau X).

Tableau X : Létalité

Type	Effectif	Nombre de décès	Létalité
T 21 avec cardiopathie	24	13	54,17%
T 21 sans cardiopathie	37	5	13,51%
Total	61	18	

Suivi médical

Les perdus de vue

Ils sont au nombre de 196, soit une fréquence de 76,26 % de l'ensemble des effectifs.

On ne constate pas de différence significative entre les deux groupes (Tableau XI) :

Tableau XI : Pourcentage des perdus de vue selon le type

Type	Effectif	Nombre de perdus de vue	Pourcentage %
Cardiaques	104	80	76,92
Non cardiaques	153	116	75,82

La durée du suivi des enfants perdus de vue est de 11,42 mois en moyenne chez les cardiopathes avec des valeurs extrêmes à 1 mois et 81 mois ; elle est de 8,78 mois chez les autres avec des extrêmes à 1 mois et 74 mois.

Les patients suivis

Ils ont tous été vus au moins tous les 6 mois. Les enfants porteurs de cardiopathie ont tous bénéficié d'un traitement à base de digitalique et parmi eux, 10 sont sous digitalo-diurétique. 36 patients ont bénéficié d'une antibiothérapie.

Un seul patient porteur d'une persistance de canal artériel a bénéficié d'une intervention, au service de chirurgie cardio-vasculaire du CHU de Dakar.

Suivi psycho social

Parmi les patients suivis, 34 sont en âge scolaire et seuls 18 d'entre eux sont scolarisés soit une fréquence de 52,94% (Tableau XII).

Tableau XII : Pourcentage de la scolarité selon le type

Type	Nombre	Pourcentage %
Préscolaire	13	72,2
Institut spécialisé	3	16,7
Ecole arabe	2	11,1
Total	18	100

COMMENTAIRES

I. DONNEES GENERALES

Seuls 257 dossiers ont été colligés sur 10 ans, nombre faible par rapport à la population générale, car très peu d'enfants ont accès à une prise en charge spécialisée, même médicale.

Par ailleurs, les enfants viennent consulter à un âge très tard qui se situe autour de 17 mois dans notre série.

Seul 1 enfant a été vu dans ce service à la naissance, diagnostiqué par la sage-femme qui a procédé à l'accouchement, alertée par le phénotype de trisomie 21.

Par rapport aux données mondiales, européennes en particulier, pratiquement tous les enfants porteurs d'une trisomie 21, sont diagnostiqués avant l'âge d'un an dont une grande partie en anténatal. La différence peut être due aux difficultés diagnostiques qui se posent au niveau périphérique et également à l'accessibilité à une consultation spécialisée.

Nous notons un sex ratio de 1,47 en faveur des garçons, résultat qui conforte les études antérieures et les données de la littérature (10).

Dans notre étude, le rang moyen dans la fratrie est de 5,52. Ceci est en rapport avec l'effet maternel. En effet, nous avons retrouvé un âge maternel moyen de 35,53 ans. Ce chiffre se rapproche de ceux de CHBANI et de QUIMPER (10) qui trouvent respectivement des âges moyens de 35,3 ans et 34 ans.

Il faut noter par ailleurs que des études relativement récentes (7) font état d'une augmentation de l'âge moyen des mères d'enfants porteurs de trisomie 21, de 35 ans en 1970 à 37 ans en 2000. Ceci semble être en relation avec une

augmentation des grossesses tardives dans la population générale. Cette augmentation de la population à risque est à l'origine d'une politique de dépistage basée sur des méthodes de moins en moins invasives.

Dans notre travail, le nombre moyen de grossesses est de 5,10 avec des valeurs extrêmes à 1 et 15 enfants ; ces résultats se rapprochent de ceux de la parité moyenne qui est de 5,62 avec des extrêmes à 1 et 14.

L'effet de la multigesté et de la tachyparité augmentent l'incidence de la trisomie 21 surtout chez les mères plus jeunes (14).

Le poids moyen à la naissance est de 2922,61 g dans notre série, comparable à celui de la population générale qui est de 3000 g contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature où le poids moyen de naissance est plus bas dans la trisomie 21 (22).

II. LES CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le syndrome dysmorphique constitue la base du diagnostic dans tous les cas et seuls 2,7% des patients ont pu bénéficier d'une confirmation cytogénétique.

L'analyse cytogénétique aurait du être systématique devant toute aberration chromosomique ; en effet, en plus de la confirmation de l'anomalie cytogénétique, le caryotype a l'avantage de préciser le type et de prévoir le risque de récurrence donc de faire un conseil génétique.

Malheureusement, cet examen n'est pas disponible dans nos hôpitaux ni laboratoires de la Faculté. Il n'est pratiqué que par certaines structures privées ce qui limite considérablement son indication dans notre pratique pour des raisons économiques. Nous le demandons généralement pour les enfants nés de mères jeunes ou appartenant à des catégories sociales favorisées.

Nous n'avons retrouvé qu'un seul aspect cytogénétique à savoir la trisomie 21 libre et homogène. Ceci s'explique aussi bien par la petite taille de notre échantillon que par la représentativité des autres formules cytogénétiques qui ne représentent que 5%.

III. MALFORMATIONS CARDIAQUES ASSOCIEES

Les mêmes problèmes d'ordre diagnostique notés dans le domaine génétique se retrouvent pour les malformations cardiaques. En effet, aussi bien l'échographie que certains examens plus simples tels que l'électrocardiogramme et la radiographie n'ont pas pu être réalisés pour l'ensemble des malades pour des raisons essentiellement économiques.

Nous avons retrouvé 40,5% d'enfants porteurs d'anomalies cardiaques dont 36,54% sont confirmées à la clinique et 63,46% à l'échocardiographie.

Le canal atrio-ventriculaire est l'anomalie cardiaque la plus fréquemment retrouvée chez les trisomiques 21, 45,5% en sont atteints. Dans notre série, l'échocardiographie réalisée chez 66 patients nous a permis de mettre en évidence

la prépondérance du CAV à l'instar de ce qui est rapporté dans la littérature (10,52). Cette forte association entre la Trisomie 21 et le CAV a été également retrouvée dans notre service par FALL (20) dont l'étude a trouvé chez 46,4 % de ces patients atteints de CAV une Trisomie 21.

Cette malformation qui ne représente que 3% des lésions cardiaques congénitales de l'enfant au caryotype normal, est donc très spécifique du syndrome de Down (71) et en constitue un des signes d'appel les plus fréquents surtout en période anténatal devant même l'atrésie duodénale.

Les autres shunts gauche – droite, CIV, CIA, PCA sont moins fréquents et moins spécifiques. Cependant, ils peuvent être responsables d'une hypertension artérielle pulmonaire irréversible et compromettre le pronostic chirurgical, d'où l'importance d'une surveillance cardiolégique régulière pour diagnostiquer et traiter précocement ces cardiopathies.

Une tétralogie de Fallot est notée dans 7,6% ; ce chiffre se rapproche des données de la littérature (44) qui est de 9% des anomalies cardiaques retrouvées pour une trisomie 21.

Deux autres malformations cardiovasculaires sont retrouvées dans notre série ; il s'agit d'une coarctation de l'aorte et d'une sténose pulmonaire serrée. Nous présentons dans le tableau ci-dessous l'incidence relative des différentes malformations cardiaques retrouvées par différents auteurs de la littérature (75).

Type de malformations	Normand	Greenwood	Roussey	Backgoard
CAVc	40	45	} 50	19
CAVi	3	12		—
CIV	33	27	19	49
CIA II	8	1	4	4
CA isolé	3	7	4	6
T4F	12	8	19	8
Autres	1 (vu)	-	4 (TGV)	14

VU : ventricule unique

TGV : transposition des gros vaisseaux

CIAII : CIA type secundum

IV. EVOLUTION

On note un indice P/A à l'inclusion c'est à dire à distance de la naissance plus faible chez les patients porteurs de cardiopathie que chez les autres. Ceci s'explique probablement par le retentissement de la cardiopathie qui est prise en charge relativement tard. En effet, on sait que les anomalies cardiaques non traitées, entraînent un retard marqué de la croissance de ces enfants comme le décrit PHILLIPE (54).

Par contre, l'indice T/A qui exprime un retard de croissance plus prolongé ne montre pas de différence significative entre les deux groupes. Un suivi plus long nous aurait permis de démontrer l'impact de la cardiopathie sur la taille.

Les acquisitions psychomotrices sont toutes retardées même si nous notons de grandes variations individuelles, ceci se retrouve dans la littérature (9). On n'a pas noté de différence significative entre les deux groupes donc, l'impact additionnel de la cardiopathie sur la trisomie 21 semble être minime.

Le retard psychomoteur est quasi constant et associé au syndrome dysmorphique et à la débilité mentale posent le diagnostic de la trisomie 21. Des études faites par LEJEUNE et Coll (32) révèlent que la débilité mentale du trisomique 21 serait en rapport avec un trouble du métabolisme des mono carbone.

Il existe une corrélation entre les acquisitions psychomotrices et la prise en charge médico-psychologique de l'enfant. En effet, selon DE PARSCAU (16), une stimulation précoce et entretenu permet de faire des progrès réguliers dans les différentes acquisitions psychomotrices.

Les infections ORL et broncho-pulmonaires dominent la morbidité dans les deux groupes d'enfants ; par contre, les infections broncho-pulmonaires sont plus fréquentes chez les patients non cardiopathes dans notre série pourtant, on s'attendait à avoir une différence significative étant donné que le plus souvent, un retentissement pulmonaire est noté chez la plupart des cardiopathes.

Ces infections sont favorisées par les facteurs locaux : étroitesse des voies aériennes, hypersécrétion, déficit immunitaire complexe.

Les otites moyennes sont plus souvent rencontrées chez ces malades que chez les enfants normaux ; elles sont à rechercher systématiquement à chaque consultation car elles peuvent générer des complications sensorielles et majorer ainsi le retard psychomoteur.

Les autres infections sont également fréquentes dans les deux groupes d'enfants. Il s'agit des infections oculaires à type de conjonctivite ou de limbo-conjonctivite endémique des tropiques qui constituent très souvent un motif de consultation ; des glossites et chéilités ont été notées, de même que des infections cutanées à type de pyodermité du cuir chevelu et d'eczéma.

Cette susceptibilité aux infections, certains auteurs la rapportent à une déficience immunologique qui porte électivement sur les lymphocytes T et les lymphocytes B.

Nous avons retrouvé des infections plus sévères telles que : une méningite purulente à hib et un cas de rougeole chez des patients porteurs d'une anomalie cardiaque.

On a noté un cas de leucémie chez un cardiopathe. Cette complication hématologique est souvent rapportée par la littérature (51) ; il s'agit le plus souvent d'une leucémie aiguë myéloblastique de très mauvais pronostic. Le risque de survenue selon certains auteurs est multiplié par 15 par rapport à la population générale (75).

Le nombre d'hospitalisation est plus important chez les cardiopathes que chez les autres du fait du risque fréquent de décompensation cardiaque d'une part et des infections broncho-pulmonaires d'autre part.

Nous avons retrouvé une létalité de 29,5 %. Nous pensons que cette fréquence est sous estimée compte tenu du grand nombre de perdus de vue.

On note une létalité de 54,17% chez les enfants porteurs de cardiopathie nettement supérieure à celle observée dans l'autre groupe (13,51%). Ceci n'est pas surprenant, la cardiopathie compromettant considérablement le pronostic vital en l'absence de traitement et de suivi régulier.

Les complications cardiaques constituent les causes de décès les plus fréquemment rencontrées selon BELL (6), suivies des complications infectieuses et de la leucémie aiguë.

Dans notre étude, les infections respiratoires sont également fréquemment retrouvées parmi les causes de décès mais un seul cas de leucémie aiguë a été notée.

L'âge de décès est plus précoce chez les cardiopathes et est de 19,20 mois en moyenne ; alors qu'il est chez les autres, de 56 mois. Notre étude nous montre que la cardiopathie tue plus précocement et plus fréquemment chez les enfants porteurs de trisomie 21.

Un nombre très important de patients est perdu de vue au bout d'une année soit une fréquence de 76,26% sans différence significative entre les deux groupes. Il ne nous a pas été possible de retrouver ces perdus de vue pour des raisons liées aussi bien à un déficit d'organisation sociale au niveau de notre structure hospitalière qu'à une mobilité des patients dont les adresses changent constamment dans certain cas.

Dans notre série, 76,92% des enfants qui portent une anomalie cardiaque sont perdus de vue. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la disparition de ces enfants : les complications à type d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance respiratoire ayant peut être entraînée la mort ; des problèmes financiers du fait des multiples dépenses occasionnées chez ces patients. On peut également évoquer une résignation des parents devant une pathologie pour laquelle il n'existe pas de traitement de fond, ou un manque de disponibilité des parents compte tenu de leurs activités professionnelles.

Seuls 18 enfants sont scolarisés parmi les patients suivis et en âge scolaire soit une fréquence égale à 52,94 %. La grande majorité (72,2%) est scolarisée dans des écoles préscolaires normales et seuls 16,7% sont dans les institutions spécialisées telles que le Centre Verbo-Tonal, le Centre Keur Xaleyi de la clinique psychiatrique de Fann et l'Institut Sainte Jeanne d'Arc.

Nous savons que la scolarité est un bon stimulant pour le développement psychomoteur même chez les enfants porteurs de trisomie 21. Malheureusement, dans notre contexte, cette fréquentation est limitée par les conditions socio-économiques de la grande majorité des parents.

Nous avons remarqué que parmi les 18 enfants scolarisés, 12 ont un parent ayant un niveau d'instruction satisfaisant. Cependant, il faut noter que l'absence de structures spécialisées dans la prise en charge de ce syndrome limite très rapidement le développement intellectuel de ces enfants.

CONCLUSIONS GENERALES

La trisomie 21 ou syndrome de Down est une des aberrations chromosomiques les plus fréquentes ayant déjà fait l'objet de nombreuses études dans les pays développés.

Il s'agit d'une aberration chromosomique qui associe un syndrome dysmorphique, un retard mental et plus ou moins constamment des malformations viscérales. Parmi celles-ci, les malformations cardiaques sont les plus fréquentes et déterminent pour une bonne part, le pronostic vital de ces enfants.

Au Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer, une consultation spécialisée de génétique médicale est organisée depuis une dizaine d'années.

Les enfants porteurs de trisomie 21 suivis dans cette consultation ont déjà fait l'objet d'études antérieures portant sur les aspects épidémiologiques, morphologiques et psychosociaux.

L'objectif de ce travail est de contribuer à une meilleure connaissance de cette population d'enfants plus particulièrement à étudier les cardiopathies congénitales associées à cette pathologie afin :

- D'évaluer la fréquence des malformations cardiaques
- D'en préciser le type
- D'apprécier l'impact de la cardiopathie sur la croissance, la morbidité et le développement psychomoteur de ces enfants
- D'apprécier leur devenir.

Au terme de notre étude, nous avons abouti aux résultats suivants :

Nous notons une fréquence de 40,5% de cardiopathies congénitales dans notre série dont 63,46% ont eu une confirmation échocardiographique.

Le canal atrio-ventriculaire avec une fréquence de 45,4% des anomalies cardiaques est la plus fréquemment retrouvée chez les trisomiques 21. Cette fréquence

conforte les résultats observés dans les autres séries de la littérature qu'elles soient africaine, européenne ou Nord américaine.

D'autres malformations cardiaques sont retrouvées mais à un pourcentage moindre : il s'agit de shunts gauche-droit à type de communication inter-ventriculaire, communication inter-auriculaire et persistance du canal artériel. Une tétralogie de Fallot, une coarctation de l'aorte et une sténose pulmonaire serrée sont également notées chez 10,6 % des patients.

Sur le plan évolutif, un retentissement de la cardiopathie sur la croissance apprécié par l'indice P/A est noté chez 92 enfants.

Concernant les acquisitions psychomotrices, nous notons un retard très important chez tous les enfants. L'impact additionnel de la cardiopathie sur ces acquisitions n'est pas visible.

La morbidité est dominée par les infections broncho-pulmonaires et ORL mais aucune différence significative n'est notée entre les cardiopathies et les autres.

La létalité est de 54,17% chez les enfants porteurs d'anomalies cardiaques cependant, ce chiffre est important et semble même être en deçà de la réalité compte tenu du nombre élevé des perdus de vue (76,26%). Cette létalité dans notre contexte est en grande partie liée à la faiblesse du suivi des enfants porteurs de trisomie 21 qui posent de nombreux problèmes dont les plus importants sont :

- L'accessibilité à des services spécialisés ; en effet il n'existe qu'un seul service de consultation génétique au Sénégal qui se trouve au Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer.
- Le retard apporté au diagnostic de la trisomie 21 et de la cardiopathie congénitale ; retard dû à l'absence de dépistage anténatal et prénatal dans nos régions.
- Les problèmes économiques des parents qui limitent très souvent l'observance du traitement médical.

- L'absence de prise charge chirurgicale des enfants porteurs de trisomie 21 . Seul un patient porteur d'une persistance de canal artériel a bénéficié d'un traitement chirurgical dans notre série. Non seulement il existe une faiblesse du plateau technique disponible au niveau national mais, la plupart des services de chirurgie cardio vasculaire offert dans le cadre de la collaboration internationale exclue malheureusement ces enfants ce qui pose un certain nombre de problèmes d'ordre éthique.

Ainsi, nous formulons les recommandations suivantes :

- Renforcer la capacité des structures de santé pour une meilleure prise en charge de ces enfants porteurs de trisomie 21,
- Favoriser un dépistage le plus précoce possible par une formation des accoucheurs à la reconnaissance des signes du syndrome dysmorphique,
- Mettre en place un système social performant permettant de prendre en charge les nombreux aspects psychosociaux inhérents à ce type de pathologie,
- Réduire les phénomènes d'exclusion imposés à ces malades alors que leurs besoins de santé sont plus importants.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 – Ait G.,** - Cartographie physique et transcriptionnelle de la région critique pour la trisomie 21 (entre D21S55-ETS2). Thèse Méd. Paris, 2000.
- 2 – Alfi O. S., Cheng R., Azen S. P.** - Evidence for genetic control of non-disjunction in man. Am. J. Human Genet., 1980, 32 : 477.
- 3 – Aubert F., Guillard P.** - L'essentiel Médical de Poche. Ellipses-Aupelf, 1990 : 1000-1005.
- 4 – Aujard Y., Bourillon A., Ganelus J.** – Pédiatrie. Ellipses, aupelf/uref, 1997 :135.
- 5 – Batisse A.** – Cardiologie pédiatrique pratique. Dion Editeurs, Paris, 1993.
- 6 – Bell A. J., Pearn H. J., Firman D.** - Childhood deaths in Down's Syndrom : Survival curves and causes of death from a total population study in Queenshend (1976-1985). Am. J. of Med. Genet., 1989, 26 : 764-768.
- 7 – Bernard M. et Coll.** – Dépistage du risque de trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels : expérience d'un cercle d'utilisateurs. Ann de biolo. clin., 2002. 60 : 476-480.

8 – Bricarelli F. D., Pierlnigi M., Gresso M., Strigini P., Perroni L. -
Origine of Extrachromosome 21 in 343 families (cytogenetics and molecular approaches), 1990, 7 : 29-132.

9 – Chaabouni M. Smaoui N., Naazoul F., Benjama L., Mrad R. –
Etude épidémiologique et génétique de la trisomie 21 en tunisie.
Tunisie Médical, 1999, 77 : 407-414.

10 – Chbani A . - Contribution à l'étude de la trisomie 21 au CHU de Dakar :
A propos de 101 cas. Thèse Méd. DAKAR, 1994, n°19

11 – Chenge A., Fillon E. N., Lambert D., Nicolas J. P., Romain D. -
Sources d'information sur internet : exemple de recherche sur le syndrome de down (Trisomie 21). Ann. Biolo. Clin., 2000, 58 : 512-515.

12 - Cohen A., Abergel E., Bruere D., Cariot P., Schenble C. -
Echographie transoesophagienne en cardiologie et en anesthésie. Arnette,
1992 : 128-130.

13 – Dahmane N., Sinet P. M. - Clonage et cartographie de la région du chromosome 21 impliquée dans la pathologie de la trisomie 21 (Down Syndrom chromosome région) et recherche de gènes, 1994, 8 : 44-45.

14 – De Parscau L. - Trisomie 21 : Epidémiologie, diagnostic, évolution. Revue du pratic., 2001, 51 : 545-549.

- 15 – De Spirlet M. et Coll.** – Dilatations pyéliques isolées : diagnostic anténatal, suivi post natal et prise en charge des reflux vésicaux urétéraux. J. de gynécol. Obstét. et biol. De la reproduct., Paris, 2002.
- 16 - Diack A.M.-** Cardiopathies congénitales dans le service de pédiatrie du CHU de Dakar. Thèse Méd. , Dakar, 1986, n° 74.
- 17 - Diallo N. F.-** Aspects socio- culturels des maladies génétiques au Sénégal : exemples de la drépanocytose et de la trisomie 21. Thèse Méd. 2001, no 42.
- 18 – Encyclopedie de l'univers :** L'homme. Edition française, 1989 : 135.
- 19 – Eyquem A. -** Pathologie du développement embryonnaire. Eurobiologiste, 1996, 30 : 5-9.
- 20 - Fall A. M. –** Le canal atrio ventriculaire : Aspects épidémiologiques, anatomo- cliniques et évolutifs a propos de 28 cas au CHU de Dakar. Thèse Méd., 2000, no 88.
- 21 – Feinberg A. P., Vogelstein B. –** A technique for radiolabeling DNA restriction endonuclease fragments to high specific activity. Anal Biochem., 1983, 132 : 6-13.
- 22 – Fredouille C.-** Cœur normal à l'échographie foetal. J. de radiol. Paris, 2000, 81 : 1721-1725.
- 23 – Gardeur D. et Coll. –** Pathologies neurologiques line III. Collection Imagerie Médicale, 1984 : 85-86.

24 – Grenier B. – Pédiatrie de roche. Dion éditeurs Paris, 1985 : 294.

25 – Hussein T. – Prise en charge des enfants trisomiques : Expérience de l’association droit de vivre à Gaza en Palestine. Thèse Méd., 2001, n°51.

26 – Ian W. B., Edward R. W. – Pédiatrie. Atlas de roche. Medsi, 1984 : 13-15.

27 – Illing W. R. S. - Common symptoms of disease in children. Third Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1971 : 163-164.

28 – Juberg R. C., Mowrey P. N. – Origin of nondisjunction in trisomy 21 syndrome : all studies compiled, parental age analysis and international comparisons. Am J. Med. Genet., 1983, 16 : 111-116.

29 – Laplane R. - Pédiatrie. Masson, Paris, 1986, 96-99.

30 – Lebeaux B. - Pneumologie. Ellipses - Aupelf, 1998 : 189-233.

31 – Lejeune J. et Coll. – Métabolisme des monocarbones et trisomie 21 (sensibilité au méthotrexate). Séminaire hop. Paris, 1986 (11 septembre), 62 : 2369-2372.

32 – Lejeune J. et Coll. - Analyse moléculaire de l’origine parentale de la trisomie 21 dans 2 fratries comportant 2 enfants atteints de trisomie 21 libre. Ann. de Genet., 1988, 31 : 151-154.

33 – Lejeune J. et Coll. - Acides amines et trisomie 21. Ann. de Genet., 1992, 35 : 8-13.

34 – Leporin B., Vial Y., De Grand P., Hohlfeld P. – Dépistage de la trisomie 21. Médecine et Hygiène, 2002, 60 : 1552-1554.

35 – Lopes C. - Cartographie physique et transcriptionnelle et analyse fonctionnelle de gènes d'une région critique pour la trisomie 21. Thèse, Méd., Paris 2000.

36 – Lima G. M. S. – Infections et drépanocytose en pédiatrie : Aspects épidémiologiques, séroprévalence du VIH et de l'antigène HBs. Thèse Méd., 1998, n°24.

37 – Mariott J. L. - Practical electrocardiography. Seventh edition, 1983 : 32-41

38 – Mattei J.F. – Etude génétique des parents d'enfants trisomiques 21.

39 – Merkatz T. R. et Coll. – An association between low maternal serum alpha foeto protein and fetal chromosomal abnormalities. Am. J. of obstét. and Gynecol., 1984, 148 : 886 – 894

40 – Merviel P., Aractingi S., Uzen S. – Le dépistage à partir des cellules fœtales du sang maternel : mythe ou réalité. Gynécol. Obstéti. et Fertil., 2000, 29 : 371-376

41 - Mikkelsen M. – The effect of maternal age on the incidence of down's syndrome. Hum. Genet., 1992, 16 : 141 – 146

42 – Milinsky A. – Genetic disorders end the foetus diagnosis, prevention and treatment. Plenum Press New York and London, 1979.

43 – Morine Y., Gillot C. et . Al. - Larousse Médical, 1995.

44 – Ngom M. - Cardiopathies congénitales dans le service de cardiologie du CHU de DAKAR "A propos de 43 cas". Considérations anatomo-cliniques, pronostiques et thérapeutiques. Thèse Méd. DAKAR, 1991, n°33.

45 – Niebuhr E. – Down Syndrome : the possibility of a pathogenetic segment on chromosom 21. Hum. Genet., 1974, 21 :99-101.

46 – Nielsen K. G., Poulsen H., Mikkelsen M., Stenber E. – Multiple recurrence of trisomy 21 Down Syndrome. Hum. Genet., 1988, 78 : 103-105.

47 – Owen J. R., Harais T., Walkers W. L. – The incidence of Down Syndrome over a 19 years period with spend reference to maternel age. Am. J. Med. Genet., 1983, 20 : 90-93.

48 – Peeters M., Poon A., Zipursky A., Olive D. – Mongolisme et leucémie, toxicité accrue au méthotrexate. Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine, Bordeaux, 1985 : 17.

49 – Peeters M., Lejeune J. – Beneficial effect of 6 merceptopurine on the mitotic index of trisomy 21 lymphocysts : implication for future research. Ann. Genet., 1989, 32 : 21-25.

- 50 – Perelman R., Amiel tison C. P., Desbois J. C.** - Trisomie 21 ou mongolisme : Pédiatrie pratique : périnatalogie, Maloine.
- 51 – Perlman. R.** – Pédiatrie pratique 1982, 275 – 279.
- 52 – Philippe F.** - Cardiologie. Ellipses- Aupelf -Uref, 1990 : 407-428.
- 53 – Pierre E. F.** – Précis de pédiatrie. Dion éditions, Paris, 1984 : 33-37.
- 54 – Peurose L. S.** – The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. J. Genet., 1933, 23 : 219-224.
- 55 - Pozzan G. B. ET Coll.** – Thyroïd function in patients with Down's Syndrome : preliminary result from non-institutionalized patients in the veneto region. Am. J. of Medical Genet. Suppl., 1980, 7 : 57-58.
- 56 – Prescio G. Ditesheim P. J., Away C., Nguyen These H., Schmid D., Brioschi P. A.** - Le dépistage précoce des anaploïdies (test c. beta p/us).: A propos de 600 observations. Rev. Med. Suisse, romande, 2000, 120 : 435-441.
- 57 – Prieur M.** – Etude statistique du quotient intellectuel de 475 enfants atteints de trisomie 21. Thèse Méd. Paris, 1968.
- 58 – Pueschel S. M., Scola F. H.** - Atlantoaxial instability in individuals with Down's Syndrom : epidemiologic, radiographic and clincal studies. Pédiatrie, 1987, 80 : 555 – 560

- 59– Rehmeni Z. ET Coll.** – Downs Syndrome critical region around D21 S55 on proximal 21q22.3. Am. J. of Med. Genet. Suppl., 1990, 7 : 98 -103.
- 60– Roussey M. ET Coll.** – Cardiopathies congénitales des trisomies 21. Pédiatrie, 1978, 33 : 437 – 449.
- 61 - Saraux H.** - Possibilités thérapeutiques dans les manifestations oculaires des aberrations chromosomiques. Ann. Genet., Paris, 1979, 22 : 99-102.
- 62 – Satge D., et Coll.** – Les cancers Mammaires des femmes trisomiques 21. Bulletin de l'Ac. Nat. de Méd., 2001, 185 : 1239-1254.
- 63 – Scharrer et Coll.** - Reproduction in a female patient with Down's Syndrom; case report of a 46, xy child showing slight phenotypical anomalies, born to a 47, xy, + 21 mother. Hum. Genet., 1975, 26 : 207-214.
- 64 – Senat M. V., Rozenberg P., Bernard J. P., Ville Y.** – Dépistage de la trisomie 21 : valeur de l'échographie et des marqueurs sériques, approche combinée. J. de Gynécol. obstét. et biol. de reproduct., 2001, 30 : 11-27.
- 65 – Skeller E., Oster B.** - Eye symptoms in mongolism .Acta. Ophtalmol. (Copenh.), 1951, 29 : 149.
- 66 – Siegfried M. P.** - Clinical Aspect of Down Syndrom from Infancy to Adulthood. Am. J. of Med. Genet. Suppl., 1990, 7 : 52-56.
- 67 – Simon B. B.** – Les marqueurs de la trisomie 21. Contracept. Fertil. Sexuel., 1999, 27 : 589 – 591

- 68 – Sinet P. M. et Coll.** - Augmentation de l'activité superoxyde dismutase érythrocytaire dans la trisomie 21. C. R. Acad., sci. (Paris), 1974, 278 d : 3267-3270.
- 69 – Sinet P. M.** - Vers l'identification des gènes responsables de la trisomie 21- 10^{ème} séminaire de diagnostic anténatal des malformations, 1991 : 107-109.
- 70 – Smith D., Wilson A. A.** - L'enfant trisomique 21 : le mongolisme. Le Centurion, 1976 : 24-28.
- 71 – Soudon P. et Coll.** - Precocity of pulmonary vascular obstruction in down's syndrom- pediatr. Clin. N. Am., 1984, 31 : 1331-43.
- 72 – Spicer R. L.** – Cardiovascular disease in Down's Syndrome. Pediat. Clin. n. Am., 1984, 31 : 1331-43.
- 73 – Thieren M. et Coll.** - Cardiopathies congénitales et maladie vasculaire obstructive pulmonaire dans le syndrome de down : A propos de 142 enfants atteints de trisomie 21. Arch. Mal. Cœur, 1988, 5 : 655-661.
- 74 - Uchida I. A., Freemen V. C. P.** - Trisomy 21 down syndrome: parental mosaïsm. Hum. genet., 1985, 70 : 246-248.
- 75 – Wald N. J., Kennard A., Hackshaw A. K.** – First trimester serum screening for Down's Syndrom : prenatal diagnosis, 1995, 15 : 1227-40.

76 – Whitlow B. J., Chatzipapes I. K., Economides D. L. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. Br. J. Obstét' (. Gynecol., 1998, 105 : 872-6.

77 – Yamoki S., Wagenvoot C. A. – Plexogenic pulmonary arteriopathy significance of media thickners with respect to advenced pulmonary vascular lesions-am. j. pathol., 1981, 105 : 70-5.