

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N°: 11

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

VALTON, Alexandre, 05/07/1994 à Cholet (49)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 Mars 2021

Trisomie 21 : Etat des lieux et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge.

JURY

Président : Mme Denevault-Sabourin Caroline, MCF-HDR, Faculté de Tours

Membres : Mme Benz-de Bretagne Isabelle, Praticien hospitalier, CHRU de Tours

Mr Puente Lucien, Pharmacien Titulaire, Gué du Loir

Mme Pourrez Lucie, Pharmacien Adjoint, Vendôme

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

LANOUE
MARC
MARCHAIS
MAVEL
MUNNIER
OMBETTA-GOKA
OUDIN
PASQUALIN
PRIE
SOUCE
TAUBER
VELGE-ROUSSEL
VERCOILLIE
VERGOTE
VIERRON
ZHANG

Arnaud
Jillian
Hervé
Sylvie
Emilie
Jean-Edouard
Audrey
Côme
Gildas
Martin
Clovis
Florence
Johnny
Jackie
Emilie
Bei-Li

BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
PHARMACIE GALENIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
PHARMACIE GALENIQUE
CHIMIE ORGANIQUE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PHARMACOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT
FOUCAULT-FRUCHARD
RESPAUD

Nicolas
Laura
Renaud

BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
PHARMACIE CLINIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER

Antoine

BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC
MOIRE

Marie-Noëlle
Nathalie

INRAE
INRAE

1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX

VINCENT

Filière Pharmacie

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT
MARLET

Amélie
Julien

HEMATOLOGIE
MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HEREDIA-MARQUEZ

Arturo Vladimir

BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 25/03/2021

L'étudiant

M_ Valton Alexandre

Le Doyen de la Faculté

Mme Véronique Maupoil

Remerciements :

A Mme **Denevault-Sabourin Caroline** et Mme **Benz-de Bretagne Isabelle**, pour avoir accepté de m'accompagner dans l'écriture de cette thèse comme co-directrices. Le démarrage a été long et laborieux ; le chemin pas toujours évident et semé d'embûches. Néanmoins, une fois lancé, vous avez su m'épauler et m'apporter vos expertises ainsi que vos commentaires judicieux pour la rédaction. Pour tout cela, je tiens à vous remercier et j'espère que mon travail vous satisfera.

A Mr **Puente Lucien**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. On se connaît depuis maintenant bien longtemps, et vous m'avez suivi durant toutes mes études à travers mes différents stages mais également mes périodes de travail chez vous. Je vous remercie, vous, ainsi que toute l'équipe, pour tout ce que vous m'avez appris sur le métier à travers ces années.

A Mme **Pourrez Lucie**, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également ma Lulu pour ton travail de relecture que tu as réalisé au tout début de la rédaction de cette thèse. J'ai adoré travailler avec toi, même si ça a été assez court, c'était une super expérience et tu es une super collègue de boulot.

A tous les **répondants à mon questionnaire**, merci pour toutes vos réponses qui m'ont aidées dans la rédaction de cette thèse.

A toute l'équipe de **la pharmacie des Rottes**, merci pour cette année à travailler à vos côtés. Merci pour la bonne humeur et les fous rires, les bons goûters et votre soutien. Merci à **Estelle, Sharon, Lucie, Marine, Aubin, Catherine** et surtout ma petite **Susu** qui m'a fait venir ici. Merci à Mr **Oubouaziz Mustapha** de m'avoir accueilli dans la pharmacie et fait confiance.

A ma « team » de Vendôme, **Mathou, Margaux, Béné, Léa, Laura**, merci les copines d'être toujours là après tant d'années passées ensemble et j'espère encore beaucoup d'autres à vivre avec vous. Petite pensée principalement pour ma **Manue**, tu es là depuis plus de 15 ans maintenant, on en a vécu des moments ensemble, des bons comme des moins bons mais toujours là l'un pour l'autre.

A tous les **copains de la fac de Tours et de la fal** pour m'avoir permis de passer 6 superbes années. Particulièrement **Nini, Manon, Margot, Maithé, Kaline, Toto**, merci pour toutes ces années avec vous. A nos soirées dans la colloc et en dehors, nos séances de révisions jusqu'à pas d'heure à deux semaines des partiels et tous ces bons fous rires qu'on aura eu tous ensemble.

Merci aussi à **Elise, Cléo et Eloise**, mon petit bureau des plaintes qui nous permet de bien se défouler quand on en a marre.

Aux **copains de toute la France**, je ne pourrais pas tous vous citer mais que de belles rencontres, improbables la plupart du temps et surtout alcoolisées mais toujours dans la bonne ambiance. Petite pensée à la « team » Voyage, **Marjo, Mailys et Laura**, déjà deux super semaines passées avec vous j'espère bien qu'on s'en fera encore plein d'autres.

A **toute ma famille : Maman, Arnaud, Sabrina, Arthur et ma petite Faustine**. Merci pour tout votre soutien depuis toujours, je ne suis pas toujours simple à vivre et on n'est pas tout le temps d'accord tous ensemble mais je sais qu'on peut compter les uns sur les autres. Ça aura été long pour la passer cette thèse, je compte plus le nombre de fois où vous m'avez demandé si j'avais une date mais voilà c'est enfin réalisé.

Voilà pour moi cette thèse est l'aboutissement de ma scolarité, elle n'aura pas été simple à rédiger, j'ai même cru à certains moments que je n'y arriverai pas mais je suis content du résultat, même si je sais que ce n'est pas parfait, je suis fier de mon travail. Je tiens à dédier ce manuscrit à deux personnes : tout d'abord mon petit frère, **Arthur**, atteint de Trisomie 21 et pour qui j'avais envie de réaliser ce sujet, et également mon **Papa**, qui malheureusement n'est plus là pour voir ce que je suis devenu mais j'espère qu'il est fier de moi ainsi que de mon parcours personnel comme professionnel.

Table des matières

Remerciements :	5
Lexique :	9
Introduction :	11
I) Manifestations psychiques et physiques des patients porteurs de T21 au cours de leur vie et futures pistes de traitement :	16
A) Généralités :	16
B) Manifestations psychiques :	16
B.1) Déficience intellectuelle :	16
B.2) Maladie d'Alzheimer :	17
B.3) Autres manifestations de la sphère neurologique.....	19
B.3.a) Epilepsie	19
B.3.b) Troubles du comportement et TDAH (Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité) :	19
C) Manifestations physiques :	21
C.1) Les troubles orthopédiques :	21
C.1.a) Les pieds :	21
C.1.b) Les genoux :	22
C.1.c) L'instabilité atlanto-axoïdienne :	23
C.1.d) La hanche :	24
C.2) Les troubles cardiaques :	25
C.3) Les troubles endocriniens :	26
C.3.a) Le diabète :	26
C.3.b) La thyroïde :	27
C.3.c) Croissance et fertilité :	28
D) Futures pistes de traitements :	29
D.1) Gène cystathionine bêta-synthase (CBS) :	29
D.1.b) Sulfure d'hydrogène :	29
D.1.c) Implication chez le patient trisomique :	30
D.2) La réponse intégrée au stress et la protéostase :	31
D.3) Gène <i>DYRK1A</i> et gallate d'épigallocatechine (EGCG) :	33
D.3.a) Gène <i>DYRK1A</i> :	33
D.3.b) EGCG et Etude TesDAD :	34
D.3.d) Etude PERSEUS :	35
D.4) Autres pistes de recherches :	35
D.4.a) L'œstrogène :	35

D.4.b) Le lithium :	35
D.4.c) Etude ACTHYF :	36
II) Travail personnel : Enquête officinale sur la Trisomie 21:	38
A) <i>Introduction</i>	38
B) <i>Enquête officinale :</i>	38
B.1) Matériel et méthode :	38
B.2) Résultats de l'enquête :	39
B.2.a) Démographie des personnes ayant répondu au sondage :	39
B.2.b) Niveau de connaissance des répondants :	42
B.2.c) Rôle du pharmacien d'officine :	48
C) <i>Discussion : place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteint de T21 :</i>	54
C.1) Analyse des résultats de l'enquête :	54
C.2) Discussion sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge :	56
Conclusion.....	60
ANNEXE 1 : Questionnaire adressé aux équipes officinales et étudiants :	61
ANNEXE 2: Fiche informative des manifestations:	63
ANNEXE 3: Fiche informative femme enceinte:	65
.....	66
ANNEXE 4: Guide pour le pharmacien et l'équipe officinale.....	67
Bibliographie :	78

Lexique :

ADN : Acide désoxyribonucléique

α FP : Alpha-fœtoprotéine

Anti-TPO : Anti-thyroperoxydase

APP : Protéine précurseur de l'amyloïde

β hCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine bêta

CBS : Cystathionine bêta-synthase

CIV : Communication intra-ventriculaire

CN : Carté nucale

DPNI : Dépistage prénatal non invasif

DT2 : Diabète de type 2

DYRK1A : *Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A*

EGCG : Gallate d'épigallocatechine

FISH : Hybridation fluorescente *in situ*

FP : Faux positif

H₂S : Sulfure d'hydrogène

HAS : Haute autorité de santé

hCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine

LOMEDS : *Late onset myoclonic epilepsy in Down syndrome*

MTHFR : Méthylène tétrahydrofolate réductase

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique

O₂ : Dioxygène

PAPP-A : Pregnancy-associated plasma protein A

PKR : Protéine kinase R

QF-PCR : PCR quantitative fluorescente

QI : Quotient intellectuel

RIS : Réponse intégrée au stress

SA : Semaine d'aménorrhée

SD : Syndrome de Down

SESSAD : Service d'éducation spéciale et de soins à domicile

T21 : Trisomie 21

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TSH : Thyroïdostimuline

VO2 : Volume d'oxygène

Introduction :

En 1959, fût mis en évidence, par l'équipe du Professeur Lejeune, la première pathologie chromosomique au monde, la trisomie 21 (1) (T21) ou Syndrome de Down (SD). La T21, comme son nom l'indique, résulte d'une anomalie chromosomique au niveau du chromosome 21.

Un chromosome correspond à une structure constituée d'ADN et de protéine se trouvant dans le noyau de toutes nos cellules. Il représente le support physique des gènes et de l'information génétique d'un être humain. Une cellule humaine contient 23 paires de chromosomes, parmi ces 23 paires on retrouve 22 paires qui sont communes aux deux sexes, ce sont les paires d'autosomes, et la 23^{ème} paire qui correspond aux chromosomes sexuels, XX pour les femmes et XY pour les hommes (2).

La T21 correspond à une aneuploïdie, ce qui correspond à un nombre anormal de chromosomes, sur la paire 21. Un patient porteur de la T21 possède trois chromosomes au lieu des deux retrouvés normalement sur cette paire. Le chromosome 21 est le plus petit des chromosomes chez l'être humain et, est composé d'environ 225 gènes (3). Cependant la présence d'un troisième chromosome suffit pour déséquilibrer le fonctionnement de tout le génome et, par conséquent, celui de l'organisme.

Aujourd'hui, l'âge maternel est le seul facteur de risque majeur en lien avec la T21. Pour une femme jusqu'à 25 ans on estime qu'environ 2 % des grossesses sont trisomiques ; à l'inverse, pour une femme de 40 ans, le risque de porter un enfant trisomique augmente à 35 % (4). En terme de naissance, le risque de donner naissance à un enfant trisomique 21 de 1/1400 pour femme de 24 ans alors qu'il est de 1/100 pour une femme âgée de 40 (5).

D'autres facteurs pourraient être en lien avec un risque plus élevé de T21 :

- La présence d'une mutation chez la femme enceinte sur le gène Méthylène tétrahydrofolate réductase (*MTHFR*) impliqué dans le métabolisme des folates (6).
- Le tabagisme maternel combiné à l'utilisation antérieure d'une contraception orale (7).
- Divers facteurs tels que le diabète maternel, l'irradiation d'un des parents ainsi que des facteurs environnementaux qui ne sont pas retenus actuellement.

Cependant, à l'heure actuelle, seul l'âge maternel reste le facteur de risque ayant un lien véritable avec le risque de T21 pour la femme enceinte.

La T21 représente, aujourd'hui, la pathologie chromosomique la plus portée dans le monde. Actuellement, on estime la population de personnes trisomiques à environ 50 000 personnes en France, 400 000 en Europe et 8 millions dans le monde (1). On estime la fréquence générale de la T21 entre 1/800 et 1/1000 naissances dans le monde en moyenne. En France, le nombre de naissances de bébés trisomiques se situe entre 1 pour 1500 à 1 pour 2000 naissances, ce qui représente 1 à 2 bébés porteurs naissant chaque jour dans notre pays (8,9).

Le risque de T21 reste le même quel que soit le type de population. Cependant on remarque de fortes variations de l'incidence, notamment, dans les régions du monde où l'accès au dépistage prénatal est compliqué ou selon les inégalités sociales (10). En France, il existe un suivi rigoureux de la grossesse avec différents dépistages prénataux (mesure de la CN, échographie, prise de sang...) pour la femme enceinte. Ceci a permis de dépister un grand nombre de cas de T21 en début de grossesse, aboutissant souvent à une interruption volontaire de grossesse et diminuant ainsi les nouveaux cas de trisomie dans la population.

Aujourd'hui, le dépistage prénatal est proposé à toute femme enceinte dans le but d'identifier celles ayant un risque majoré de donner naissance à un enfant porteur de T21. Ce dépistage de la T21 va reposer sur trois éléments : l'âge de la femme (dont nous avons parlé précédemment), des critères échographiques et le dosage des marqueurs sériques maternels *via* une prise de sang.

L'échographie ne présente aucun risque pour le fœtus ; elle va permettre de mesurer la clarté nucale (CN), dont l'augmentation peut être liée à une T21 mais est non spécifique (11). La CN correspond à une accumulation liquidienne, habituellement très fine, située chez les fœtus juste sous la peau de la nuque. Cette CN est à comparer avec la longueur crano-caudale (LCC) qui correspond à la distance entre le sommet du crâne et les fesses du fœtus. Ces mesures échographiques sont réalisées entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée (SA) + 6 jours ; la réalisation de 3 mesures est indispensable et seule la plus grande est conservée (11). Une étude menée par le Dr Herman A. en 2002 (12) a permis d'établir les valeurs usuelles de chez l'embryon sain en fonction de la LCC et d'estimer le risque qu'un fœtus soit porteur de T21 par rapport à un embryon sain.



Figure 1 : Différence de clarté nucale entre un fœtus non atteint et un atteint de T21

Les marqueurs sériques maternels correspondent à des hormones dosées dans le sang de la femme enceinte dont les taux varient selon le moment de la grossesse. Le dépistage de la T21, *via* le dosage de ces marqueurs sériques, repose sur un prélèvement pouvant être effectué à des périodes différentes de la grossesse (*Tableau 1*) :

- Au premier trimestre de la grossesse (entre 11 SA et 13 SA + 6 jours) avec le dosage de 2 hormones que sont la sous-unité bêta libre de l'Hormone Chorionique Gonadotrope humaine (β -hCG) et la Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A). C'est le dépistage le plus courant, combiné, associant les critères échographiques et l'âge maternel au calcul du risque.
- Au deuxième trimestre, entre 14 SA et 17 SA + 6 jours, avec le dosage de l'Hormone Chorionique Gonadotrope humaine (hCG), de l'Alpha-FœtoProtéine (α FP) associé ou non à celui de l'estriol. Ce dépistage plus tardif ne prend pas en compte les critères échographiques dans le calcul du risque.

<i>Marqueurs sériques</i>	β-hCG	PAPP-A	αFP	hCG	Estriol non conjugué
<i>Origine physiologique</i>	Syncytio-trophoblaste	Syncytio-trophoblaste	Foie et intestin du fœtus	Tissu endocrine placentaire	Fœtus/placenta
<i>Variation du taux dans le cas d'une grossesse d'enfant T21</i>	Supérieur à la normale (16)	Inférieur à la normale (17)	Inférieur à la normale (13)	Supérieur à la normale (14)	Inférieur à la normale (15)
<i>Période d'utilisation au cours de la grossesse</i>	Premier Trimestre	Premier trimestre	Deuxième trimestre	Deuxième trimestre	Deuxième trimestre

Tableau 1 : Les différentes hormones dosées dans le sang maternel pour le dépistage prénatal de la T21.

En fonction du risque calculé par le dépistage sérique (risque supérieur à 1/1000), il sera proposé à la femme enceinte un dépistage prénatal non invasif (DPNI), nouvelle technique reposant directement sur l'étude de l'ADN fœtal, d'origine placentaire, circulant dans le sang maternel (18).

Ce DPNI repose sur le séquençage très haut débit des fragments d'ADN fœtal libres ; l'objectif sera de mettre en évidence une sur-représentation ou non du nombre de copies du chromosome 21 (19). Le temps estimé avant un résultat se situe entre 5 jours et 2 semaines selon le laboratoire et la méthode de dépistage utilisée.

Différentes études ont démontré l'efficacité du DPNI dans le dépistage prénatal de la T21. Ce test a démontré une sensibilité et une spécificité supérieures à 99 % pour un taux de faux positifs (FP) d'environ 1 % (20,21). A titre de comparaison le dépistage combiné du premier trimestre offre un taux de détection de la T21 d'environ 90 % pour un taux de FP entre 3 et 5 % (22).

Le DPNI a plusieurs avantages ; c'est un geste non invasif, donc sans risque de fausse couche, qui est utilisable dans les cas de grossesses gémellaires, contrairement au dépistage combiné, et avec un taux de détection bien supérieur à ce dernier.

Cependant, en plus de son coût bien supérieur à celui du dépistage sérique, il n'est pas un test de diagnostic et donc, si le résultat est positif, il nécessitera la réalisation d'un caryotype fœtal pour réellement poser le diagnostic, caryotype réalisé sur de l'ADN fœtal issu d'une amniocentèse. De plus, il y a un risque de taux d'échec du test de l'ordre de 1 à 2 % (22) et celui-ci nécessite une quantité d'ADN fœtal suffisante nécessitant d'attendre la 11^{ème} SA.

Le dépistage de la T21 par échographie et dosage des marqueurs sériques permet d'estimer le risque potentiel de T21. Aujourd'hui, l'Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la réalisation d'emblée d'un caryotype fœtal si le risque calculé de T21 est supérieur ou égal à 1/50 (18).

La réalisation d'un caryotype fœtal à partir d'un prélèvement invasif est la seule méthode utilisée et s'est amélioré depuis quelques années par l'utilisation de deux nouvelles techniques beaucoup plus rapides : la FISH et la QF-PCR.

Le prélèvement invasif de matériel fœtal peut se faire soit par :

- Amniocentèse : procédure consistant à retirer un peu de liquide amniotique (environ 20 mL) dans la cavité où se trouve le fœtus.
- Choriocentèse : prélèvement des villosités du placenta.

- Cordocentèse : prélèvement du sang du fœtus dans le cordon ombilical.

Toutes ces techniques présentent un risque de fausse couche, pour l'amniocentèse on estime à environ 1% ce risque lors de la pratique de cette intervention (23).

Aujourd'hui, avec les améliorations du dépistage prénatal permettant de diminuer le nombre de naissances de patients atteints de T21 et les progrès médicaux pour la prise en charge de ces patients dès le plus jeune âge, on assiste à un allongement considérable de leur durée de vie. Cela fait apparaître de nouvelles comorbidités non visibles auparavant, mais également des problèmes d'ordre sociologique et des difficultés dans l'insertion professionnelle ; ces nouveaux facteurs entraînent intrinsèquement une modification de leur prise en charge. C'est ce que nous aimerions développer dans ce manuscrit.

Dans une première partie, nous allons détailler plus précisément les troubles psychiques et physiques des patients porteurs de T21, de leur petite enfance jusqu'à l'âge adulte, ainsi que des futures pistes de traitement.

Dans un second temps, nous aborderons un travail plus personnel à travers un sondage réalisé auprès de pharmaciens d'officine et de leurs équipes sur leur rapport et leur conseil avec les personnes atteintes de T21

Enfin, nous finirons par une discussion ouverte dans cette prise en charge globale du patient et de ces aidants en analysant les différents points de vue récoltés dans la partie 2.

I) Manifestations psychiques et physiques des patients porteurs de T21 au cours de leur vie et futures pistes de traitement :

A) Généralités :

Les avancées médicales depuis quelques décennies, que ce soit au niveau chirurgical ou pharmacologique, ont permis d'améliorer considérablement la qualité de vie et l'espérance de vie des personnes atteintes de T21. En effet, autrefois, les patients T21 décédaient prématurément de pathologies cardiovasculaires ou d'infections, notamment. Aujourd'hui, les patients trisomiques vivent deux fois plus longtemps que dans les années 70, avec un âge médian d'environ 50 ans (24). Cependant, cet allongement de la durée de vie ouvre la voie vers d'autres pathologies plus complexes et non rencontrées auparavant chez ce type de patients.

B) Manifestations psychiques :

B.1) Déficience intellectuelle :

La trisomie 21 se caractérise par un déficit cognitif et langagier malgré des capacités d'adaptation sociales préservées. La déficience intellectuelle des patients est variable d'un individu à l'autre, celle-ci peut aller d'une déficience modérée à sévère (25).

Le quotient intellectuel (QI) moyen est fixé par convention à 100. On considère une déficience intellectuelle pour un QI inférieur à 70. A partir de cela, il existe différentes catégories de retard mental (25):

- Retard mental léger : QI entre 50/55-70
- Retard mental moyen : QI entre 35/40-50/55
- Retard mental grave : QI entre 20/25-35/40
- Retard mental profond : QI inférieur à 20/25.

Le niveau intellectuel des sujets T21 correspond à un QI entre 30/35 et 65/70. Des études psychométriques montrent que le QI de personnes trisomiques peut varier de 50 à 60 points ; on peut passer d'une déficience profonde à une intelligence proche de la normale (26). Il est cependant intéressant de noter que le niveau intellectuel de la personne trisomique est dépendant de son entourage familial et enseignant qui le stimulera ou non (27).

Les différentes anomalies du système nerveux central (28) des personnes T21, telles que

l'état immature des lobes temporal et frontal ou un cervelet moins actif, sont responsables de nombreuses anomalies pathologiques ainsi que de la déficience intellectuelle chez ces patients.

L'évolution de l'âge mental en fonction de l'âge réel des sujets T21 évolue en deux phases(27) (Figure 2) :

- Une évolution rapide dans les quinze premières années de vie, qui reste cependant plus lente que chez les autres enfants.
- Puis, une faible progression jusqu'à 30 ans avec par la suite une phase plateau.

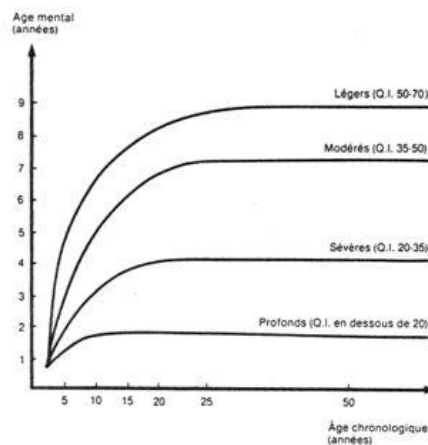


Figure 2 : Evolution de l'âge mental en fonction de l'âge réel

Le retard mental des personnes trisomiques n'est pas homogène que ce soit selon les différents secteurs du développement ou en ce qui concerne la mémoire (25). Ces personnes n'auront que peu de retard pour tout ce qui concerne la mémoire implicite, qui fait intervenir l'inconscient, qui concerne tous les apprentissages que l'on ne peut pas mettre en parole (ex. conditionnement classique, mémoire procédurale, imitation). *A contrario*, ces mêmes personnes auront beaucoup plus de difficultés avec tout ce qui concerne la mémoire explicite qui est responsable de la mémorisation et qui permet de faire émerger des informations par les langages.

B.2) Maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer (MA) découle d'une dégénérescence progressive des neurones. Elle se caractérise principalement par une perte de la mémoire récente puis par une perte presque totale. Dans la population générale, c'est une maladie rare avant 65 ans (seulement 2 % des cas). Cependant, plus on avance en âge et plus les cas sont fréquents, avec un pic à 80 ans où l'on retrouve près de 15 % des cas d'Alzheimer (29).

La maladie d'Alzheimer est une pathologie très fréquente chez les sujets atteints de T21. Elle touche 1 individu sur 10 après 40 ans et plus de la moitié des personnes après 60 ans (30) ; une fréquence bien supérieure à celle de la population générale. L'une des raisons principales de cette forte fréquence est le vieillissement accéléré des patients atteints de T21. Cependant, il existe d'autres causes.

Deux types de lésions au niveau du cerveau sont responsables de la MA : les dépôts amyloïdes et la dégénérescence des neurofibrilles (*Figure 3*). La protéine β -amyloïde va s'accumuler progressivement au niveau du cerveau et former des « plaques séniles » (= dépôts amyloïdes). L'accumulation de cette protéine va également induire en parallèle l'augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau qui va être responsable de la dégénérescence neurofibrillaire (29).

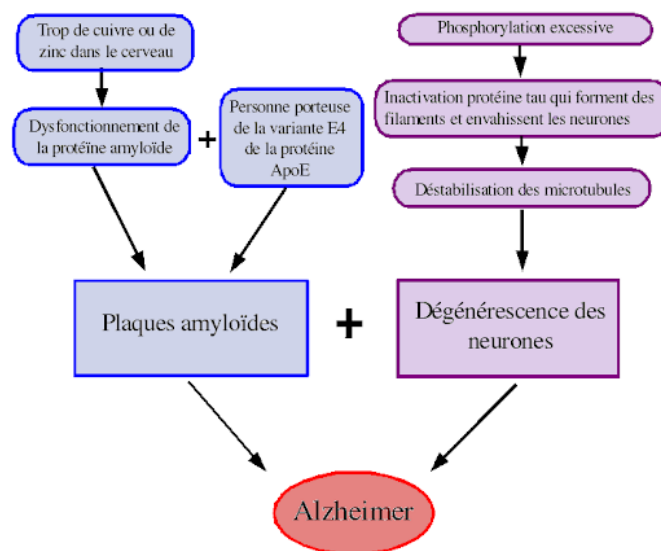


Figure 3 : Dysfonctionnement induisant la maladie d'Alzheimer (31)

Sur le chromosome 21, se situe le gène *APP*, responsable de la production de la protéine β -amyloïde qui va s'accumuler dans le cerveau des personnes atteintes d'Alzheimer (32). Du fait de la présence d'un chromosome supplémentaire, les personnes atteintes de T21 vont produire plus de copies du gène *APP*. *In fine*, on aura donc une production accrue de protéine β -amyloïde qui s'accumulera plus rapidement pour former des « plaques séniles ».

Cependant, toutes les personnes atteintes de T21 ne sont pas concernées par ce risque augmenté de maladie d'Alzheimer. En effet, toutes les trisomies 21 ne sont pas complètes (33), c'est-à-dire avec un chromosome entier supplémentaire. Parfois, la T21 est partielle, c'est-à-dire que seule une partie du chromosome 21 est en excédent. Dans ce type de cas, il se peut que la partie en excédent ne soit pas celle portant le gène *APP* et il n'y aura donc pas de

surproduction de la protéine β -amyloïde (34).

Un autre gène impliqué dans la maladie d'Alzheimer est retrouvé sur le chromosome 21, le gène *DYRK1A* (Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A). Il a été démontré que la surexpression de ce gène était impliquée dans plusieurs processus neurodégénératifs dont Alzheimer *via* l'hyperphosphorylation de la protéine Tau (35).

B.3) Autres manifestations de la sphère neurologique

B.3.a) Epilepsie

Les manifestations épileptiques ne font pas partie des symptômes caractéristiques des sujets atteints de T21. Cependant, la prévalence de cette pathologie chez les patients trisomiques a été évaluée par différentes études et serait estimée à 10 fois celles de la population générale (36). Si l'on se penche davantage sur la prévalence selon les différentes tranches d'âge de patients atteints de T21, nous remarquons que les sujets âgés (50/60 ans) auraient une prévalence de 24 % contre 8 % chez les sujets jeunes (14/16 ans) (37).

La survenue accrue d'épisodes épileptiques chez les patients trisomiques est imputable principalement à la réduction du volume cérébral, en particulier, de l'hippocampe et du cervelet. Cette réduction va conduire à une diminution de la densité neuronale provoquant ainsi une hyperexcitabilité corticale et par conséquent un risque accru de crises épileptiques (38).

Il existe un syndrome épileptique propre au patient trisomique, le « *Late Onset Myoclonic Epilepsy in Down Syndrome* » (LOMEDS). Ce syndrome apparaît principalement après 40 ans chez ces sujets. De plus, il présente une prévalence de 46 % chez les personnes de plus de 50 ans (39). Le LOMEDS, en plus d'être caractérisé par des crises épileptiques, se manifeste souvent par des secousses myocloniques, de rares crises tonico-cloniques ainsi que par une démence progressive (40). Il est intéressant de noter que ce syndrome pourrait être associé à la maladie d'Alzheimer chez les personnes trisomiques (41).

B.3.b) Troubles du comportement et TDAH (Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité) :

Le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité est un trouble neurologique dans lequel les sujets présentent des difficultés à contrôler leur comportement et/ou à maintenir leur

concentration. Dans la population générale 3 à 5 % des enfants sont concernés avec une prédominance masculine (3 pour 1) et ce trouble peut perdurer jusqu'à l'âge adulte (42).

Les personnes atteintes du SD présentent une prévalence de TDAH supérieure à 40 %. Il n'y a pas vraiment de corrélation entre les symptômes de TDAH et le retard mental de ces sujets. Cependant il a été mis en évidence une corrélation avec des problèmes ophtalmiques (43).

Un des troubles du comportement fréquemment retrouvé chez les sujets T21 est l'autisme. La prévalence de cette pathologie se situe entre 5 à 10 % de ces sujets (44,45). Les troubles du spectre autistique sont également présents avec une prévalence d'environ 20 à 38 % (44,46).

Les patients trisomiques avec des signes autistiques présentent des problèmes de comportement avec une certaine agressivité ainsi que des schémas d'activités répétitives et stéréotypés plus restreints comparativement aux patients atteints du SD seul (46,47).

B.3.c) Troubles visuels et auditifs :

Les patients T21 souffrent fréquemment de troubles de la réfraction, troubles de la vision dus à un fonctionnement défectueux du système optique. Ces troubles sont liés à un défaut du processus d'emmétropisation, c'est-à-dire le processus permettant une harmonie entre la longueur oculaire, le rayon de courbure et la puissance du cristallin. Ce processus est déficient chez ces patients. De plus, leur axe oculaire est également plus petit (48).

Parmi les différents troubles oculaires, on retrouve principalement (49) :

- L'hypermétropie, occasionnant une vision trouble des objets de près, chez environ 80 % des patients atteint du SD.
- L'astigmatisme, la cornée prend la forme d'un ballon de rugby provoquant une vision floue, qui touche environ 70 % des sujets.
- Le strabisme, qui correspond à un défaut d'alignement des deux yeux, présent chez un peu moins de 50 % des sujets.

Une autre pathologie oculaire touchant les personnes trisomiques est le kératocône. Cette maladie, qui commence le plus souvent à l'adolescence, rend la cornée de plus en plus fine et la déforme petit à petit en lui donnant la forme d'un cône. La progression de la maladie est variable selon les sujets. Cependant, dans les formes sévères et sans prise en charge, elle

peut aboutir à un handicap visuel presque complet.

Dans la population générale cette pathologie touche 2 à 3 personnes pour 1000 alors que, dans la population trisomique, 5 à 15 % des sujets sont concernés (49).

Par ailleurs, entre 50 et 75 % des sujets trisomiques présentent un déficit de l'audition. Généralement la perte auditive résulte de pathologies de l'oreille moyenne ; le plus souvent, des otites à répétition, dues à un développement incomplet du nasopharynx et de la trompe d'Eustache (50,51).

D'autres caractéristiques physiques des personnes T21 ont des conséquences sur leur audition (52) comme :

- Des oreilles plus petites et plus basses que celle de la population générale.
- Un pavillon de l'oreille mal formé.
- Un conduit auditif plus court et étroit conduisant à une accumulation de cérumen plus importante que la moyenne.

Un défaut de perception des sons conduira à un retard majeur de langage ou de communication chez les jeunes enfants ce qui se répercutera sur leur développement et leur vie adulte. Il est donc important de bien surveiller cette audition dans le développement de l'enfant.

Après avoir évoqué les différentes manifestations psychiques que l'on peut retrouver chez le patient âgé atteint de T21, nous allons maintenant nous pencher sur les manifestations physiques qui peuvent se manifester durant leur vie.

C) Manifestations physiques :

C.1) Les troubles orthopédiques :

C.1.a) Les pieds :

L'une des anomalies les plus courantes chez les personnes trisomiques au niveau plantaire reste le pied plat (*Figure 4*). Celui-ci se caractérise par un affaissement de la voûte plantaire qui entraîne un défaut de propulsion lors de la marche. Cette déformation est principalement due à l'hypotonie musculaire, caractéristique des patients atteints du SD, ainsi qu'à une laxité ligamentaire (53).



Figure 4 : Exemple de pied plat chez la personne trisomique

Le pied plat, s'il n'est pas pris en charge précocement, peut conduire à un défaut d'équilibre et de posture, principalement lors de la marche chez le sujet adulte (53,54). De plus, l'obésité, qui est fréquente dans cette population, peut aggraver les déformations préexistantes en influant sur la pression de contact pied-sol (55).

C.1.b) Les genoux :

Le valgus du genou (*Figure 5*) est retrouvé chez près de 22 % des personnes trisomiques (56). Le valgus du genou représente une déviation vers l'intérieur des genoux, on appelle également ce phénomène « jambes en X ». Cette pathologie est normale et sans incidence. Cependant, si elle est trop marquée elle peut gêner la marche. De plus c'est souvent un facteur de gonarthrose.



Figure 5 : Exemple de valgus de genou chez un adulte

L'instabilité fémoro-patellaire est une pathologie également fréquente dans cette population. Encore une fois due à l'hypotonie musculaire caractéristique. Cette instabilité peut entraîner une dysplasie de la trochlée (57) donnant lieu à des luxations à répétition, des douleurs

rotuliennes et prédisposant à de l'arthrose du genou.

C.1.c) L'instabilité atlanto-axoïdienne :

Comme nous l'avons vu précédemment, la personne atteinte de T21 souffre d'hypotonie et d'une hyperlaxité ligamentaire. Du fait de cette hyperlaxité, les ligaments sont très relâchés et retiennent difficilement les os.

Au niveau de la nuque se situe le joint altoïdo-axial qui permet de réunir les vertèbres C1 et C2. L'instabilité atlanto-axoïdienne correspond à une dislocation de ce joint, elle est présente chez 10 à 20 % des sujets T21 et, est diagnostiquée par radiographie (58,59).

Cette pathologie est le plus souvent asymptomatique. Les instabilités atlanto-axoïdienne symptomatiques touchent 1 à 2 % des personnes atteintes du SD(59).

Lorsque cette pathologie est symptomatique cela se manifeste par une compression de la moelle épinière. Cette compression de la moelle peut provoquer différents dommages. Ceux-ci peuvent survenir subitement (après un accident par exemple) ou à la suite d'une compression progressive et chronique.

Les différentes manifestations retrouvées sont un mal au niveau du cou, une détérioration anormale de la marche, un problème soudain d'incontinence et dans les cas les plus graves une paralysie voire la mort (59).

Les patients les plus symptomatiques peuvent subir une opération (*Figure 6*) visant à fusionner les vertèbres C1 et C2 donnant de bons résultats chez les patients ne présentant pas de fortes lésions neuronales (60). Les patients asymptomatiques nécessiteront un suivi régulier et devront éviter toute blessure au niveau de la nuque.

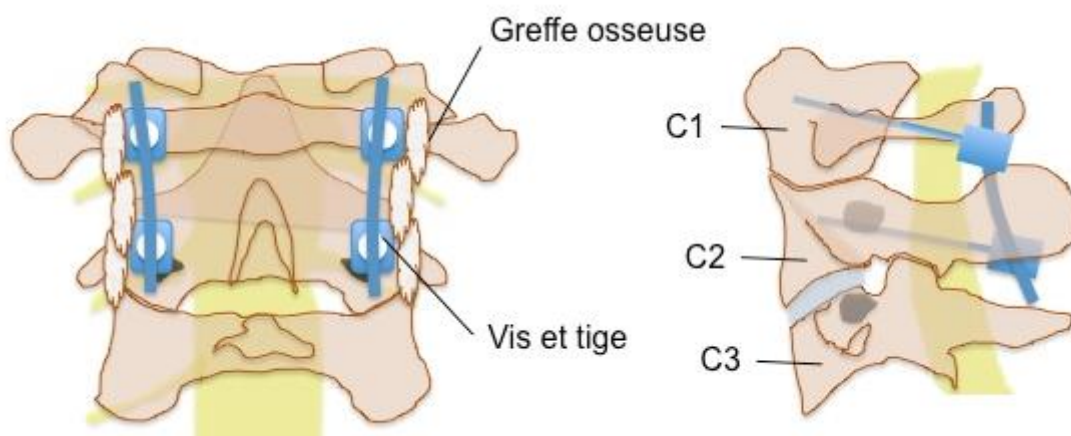


Figure 6 : Schématisation d'une arthrodèse C1-C2

C.1.d) La hanche :

Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie des personnes porteuses de trisomie 21, les problèmes liés à la hanche se sont également développés avec le temps.

Des anomalies de la hanche sont retrouvées chez environ 7 à 8 % des patients T21 (61). Le plus souvent le développement de ces anomalies survient tôt dans l'enfance. Cependant, le diagnostic sera plus tardif, du fait de l'hypotonie et de l'hyperlaxité des sujets ; il faudra attendre l'acquisition de la marche pour mettre en évidence ces problèmes.

Les pathologies au niveau de la hanche sont diverses :

- Dysplasie : déformation de l'articulation de la hanche (*Figure 7*).
- Luxation : sortie de la tête fémorale hors de l'articulation de la hanche (*Figure 8*).
- Epiphysiolyse : glissement de la tête du fémur.
- Ostéochondrite : nécrose ischémique de la tête fémorale.



Figure 7 : Luxation de la hanche

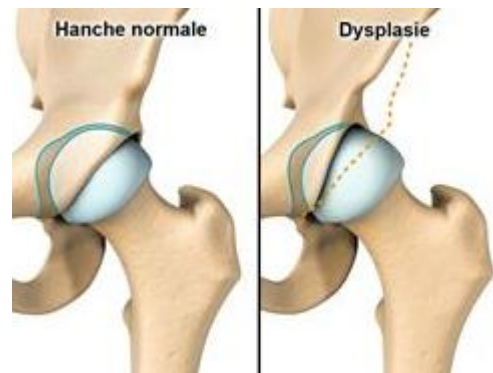


Figure 8 : Dysplasie de la hanche

La dysplasie et la luxation sont les principales anomalies retrouvées. Une étude publiée en 1992 (61) a démontré une augmentation de la rotation externe de la hanche, un acétabulum (cavité articulaire de l'os iliaque) plus profond que la normale avec une augmentation de l'antéversion comme pour le fémur proximal chez les porteurs du SD.

Du fait de l'instabilité persistante, le traitement orthopédique est difficile. La réintégration de la hanche est préconisée dans un premier temps. Cependant, la rechute est fréquente. La chirurgie donne de bons résultats lorsque les patients sont pris en charge rapidement. Elle repose sur une ostéotomie pelvienne ou fémorale associée à une plicature capsulaire (62,63).

Il est important de prendre en charge précocement les problèmes de hanches chez les jeunes patients T21. En effet, en cas de non prise en charge, cela va conduire à un défaut progressif de la marche une fois adulte.

C.2) Les troubles cardiaques :

Les troubles cardiaques sont fréquents chez les personnes trisomiques 21, en effet près de 50 % sont atteints d'une malformation cardiaque congénitale (64,65). Les malformations les plus fréquemment retrouvées sont le canal atrio-ventriculaire et la communication inter-ventriculaire (CIV).

La communication inter-ventriculaire (*Figure 9*) correspond à un défaut de fermeture du septum (cloison) entre les deux ventricules provoquant un shunt (fuite de sang) entre ces deux ventricules.

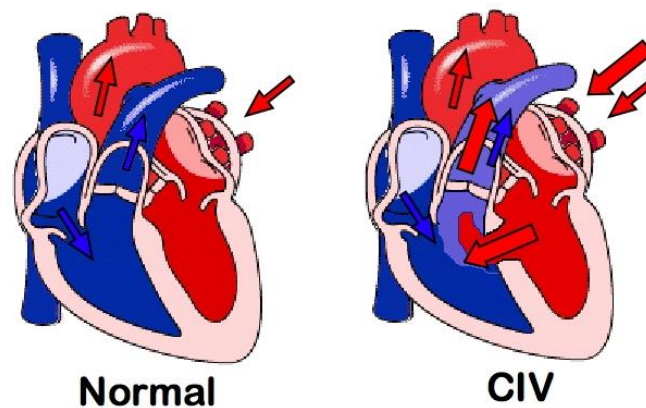


Figure 9 : Différence entre cœur normal et cœur atteint de CIV

Le canal atrio-ventriculaire est une malformation cardiaque complexe, fréquemment associée à la trisomie 21, entraînant une altération de l'irrigation sanguine au niveau du cœur.

Au repos, les caractéristiques cardiovasculaires des patients T21 sont similaires à la population générale (66). La différence s'observe lors d'un exercice, la réponse cardiaque des patients T21 se retrouve diminuée, par rapport à la normale, avec une fréquence cardiaque diminuée ainsi qu'une diminution de la VO₂ max (67) (volume maximum d'oxygène qu'un organisme peut consommer par unité de temps).

Diverses complications peuvent découler de ces malformations comme des infections respiratoires ou une hypertension pulmonaire (68).

Certaines cardiopathies congénitales peuvent se corriger spontanément avec la croissance. La communication inter-ventriculaire, par exemple, peut se réduire voire se fermer complètement jusque dans l'adolescence. Cependant, une opération sera nécessaire lorsque la malformation est mal tolérée avec des complications cardiaques ou pulmonaires, par exemple.

Une opération peut donc être nécessaire pour permettre à long terme une amélioration de la qualité et de l'espérance de vie des patients trisomiques. Les risques associés à ce type d'opération sont voisins de ceux observés chez des sujets non trisomiques (69). Quoiqu'il en soit, un suivi cardiologique rigoureux est nécessaire dans tous les cas. De plus, il arrive fréquemment que certains patients atteints du SD doivent être réopérés à l'âge adulte (68).

C.3) Les troubles endocriniens :

C.3.a) Le diabète :

On estime qu'environ 1 à 2 % des personnes porteuses de T21 souffrent d'une forme de diabète, contre 1 cas pour 3000 dans la population générale (70).

Le risque accru de diabète de type 1, diabète insulino-dépendant, chez les enfants atteints du SD est très documenté (71–73). Cela s'explique notamment car ces sujets présentent un taux d'auto-anticorps anti-îlots de Langerhans persistant et une forte prévalence de génotype HLA DR4-DQ8/DR3-DQ2, associé généralement au risque de diabète.

Concernant le diabète de type 2 (DT2), non insulino-dépendant, peu d'études ont démontré un lien direct entre les deux pathologies. Le grand nombre de personnes porteuses des deux maladies peut s'expliquer par le vieillissement prématuré des sujets T21 ainsi que l'augmentation de leur espérance de vie qui favorise l'apparition du DT2. De plus, les principaux facteurs du DT2 sont l'obésité, associée à la sédentarité et au manque d'activité physique, tout en sachant que l'obésité est plus fortement développée chez les patients T21. Cependant, cela ne suffit pas à expliquer un lien direct.

Une étude récente publiée en 2016 (74) a permis la mise en évidence d'un gène responsable de l'apparition du DT2, le gène *RCAN1*. La surexpression de ce gène, situé sur le chromosome 21, causerait un dysfonctionnement mitochondrial au niveau des cellules β de

Langerhans et réduirait la sécrétion d'insuline. Du fait de la présence d'un chromosome 21 surnuméraire, les personnes porteuses du SD serait donc plus à risque de développer un DT2 du fait de la surexpression du gène *RCAN1*.

C.3.b) La thyroïde :

La prévalence du dysfonctionnement thyroïdien (*Figure 10*) est très fréquente chez les personnes porteuses de trisomie 21. Différentes études ont mis depuis longtemps ce lien en évidence. Selon certaines études, jusqu'à 40 % des personnes T21 auraient ainsi une fonction thyroïdienne anormale (une hypothyroïdie, dans la majorité des cas) (75).

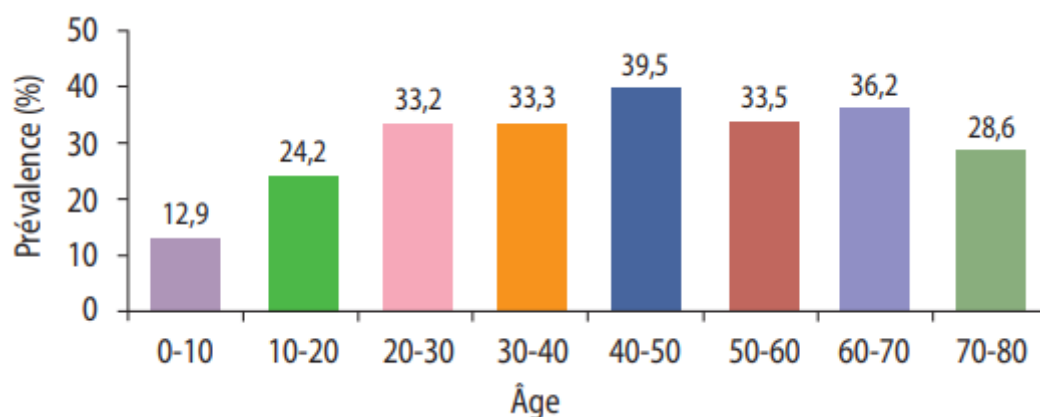


Figure 10 : Prévalence de l'hypothyroïdie en fonction de l'âge chez les patients porteurs d'une trisomie 21(76)

Plusieurs études (77,78) ont démontré que l'hypothyroïdie associée à la trisomie 21 est majoritairement d'origine auto-immune, caractérisée par la présence d'auto-anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) circulants. Des anticorps anti-TPO ont été détectés chez des enfants trisomiques avant l'âge de 1 an. L'hypothyroïdie auto-immune est fréquente après 8 ans, et son incidence augmente avec l'âge (77). Or la surexpression de gènes portés par le bras long du chromosome 21 activerait l'auto-immunité chez ces jeunes enfants.

Cependant, ce dysfonctionnement thyroïdien ne peut être expliqué seulement par l'auto-immunité de cette population (79). Le développement retardé de la glande thyroïde entraînant, par conséquent, une taille inférieure à la normale pourrait également être impliqué dans ce dysfonctionnement (80,81).

Jusqu'au milieu du 19^{ème} siècle, l'hypothyroïdie était fréquemment confondue avec ce qu'on appelait à l'époque le « mongolisme ». En effet, les symptômes de l'hypothyroïdie

comme la faiblesse musculaire, la prise de poids, l'asthénie ou le ralentissement physique et psychique peuvent être difficile à différencier de la trisomie 21. Il est donc important de doser les hormones thyroïdiennes, notamment la TSH et la thyroxine libre, pour déceler une potentielle présence de dysfonctionnement thyroïdien.

Il est ainsi recommandé d'évaluer la fonction thyroïdienne des sujets trisomiques 21 par le dosage de la TSH et de la thyroxine libre à la naissance, à 6 mois, à 1 an, puis, tous les ans jusqu'à l'âge adulte et au moins 1 fois tous les 3 ans tout au long de la vie (82).

Cependant, dans de nombreux cas, chez les personnes T21, les hypothyroïdies sont infra-cliniques, c'est-à-dire avec une thyroïdostimuline (TSH) élevée et une thyroxine libre normale. Dans ce type de cas, la HAS recommande une abstention thérapeutique. Tout se fera donc au cas par cas selon les symptômes généraux.

C.3.c) Croissance et fertilité :

La croissance des personnes porteuses de trisomie 21 est inférieure à celle de la population générale, notamment à cause d'un déficit partiel en hormone de croissance. La taille moyenne des garçons se situe entre 154 cm et 163 cm et celle des filles entre 142 et 151 cm. De plus, le risque d'obésité est plus élevé dans cette population.

Du fait d'une croissance différente de celle de la population générale, des courbes de croissances spécifiques ont été établies pour permettre un meilleur suivi de ces patients(83).

Concernant la fertilité, différents changements sont également visibles. Le plus souvent les hommes porteurs de trisomie 21 sont subfertiles voire infertiles. Il n'y a pas de raison précise établie puisque peu d'études ont traité ce sujet. Cependant, parmi les raisons possibles, on peut évoquer un hypogonadisme avec une fonction testiculaire moins bonne souvent retrouvée chez ces patients ou également une production de spermatozoïdes anormaux du fait du chromosome supplémentaire (84).

Les femmes, malgré un taux de fécondité inférieur à la population générale, peuvent enfanter. En 2006, on dénombrait 26 cas de femmes porteuses de trisomie 21 ayant eu un enfant.

Cependant, même si une grossesse peut être possible, pour les hommes comme pour les femmes, le risque que l'enfant à naître soit porteur du syndrome de Down est d'environ 50 % (84).

Avec l'augmentation de l'espérance de vie des personnes atteintes de T21 de nouvelles

pathologies associées apparaissent qu'il faut maintenant inclure dans la prise en charge de ces patients. Aujourd'hui il n'existe pas de prise en charge médicamenteuse cependant différentes pistes de traitement sont à l'études.

D) Futures pistes de traitements :

Environ 270 gènes sont présents sur le chromosome 21. Du fait de la triploïdie présente dans le syndrome de Down, ces gènes devraient être surexprimés. Or, seul une trentaine le sont réellement ; les gènes restants sont régulés et fonctionnent normalement (85).

D.1) Gène cystathionine bêta-synthase (CBS) :

D.1.a) Généralités :

Parmi cette trentaine de gènes surexprimés, on retrouve le gène codant la cystathionine bêta-synthase (CBS). L'enzyme CBS va permettre de réguler des réactions biochimiques importantes pour l'équilibre des cellules, principalement au niveau du système nerveux. Cette enzyme va induire la liaison entre deux molécules, l'homocystéine et la sérine, conduisant ainsi à la formation de cystathionine, puis *in fine* à la formation de sulfure d'hydrogène (H₂S).

Chez un patient trisomique, le taux d'enzyme CBS est trois fois plus élevé que chez un patient non atteint de T21 (86). Ce taux accru d'enzyme CBS induit donc une augmentation du taux d'H₂S intracellulaire qui pourrait être en partie responsable de la déficience intellectuelle chez le patient trisomique 21.

D.1.b) Sulfure d'hydrogène :

Auparavant considéré seulement comme une substance toxique pour l'Homme, il a été mis en évidence en 1989 (87) qu'il existait également une production endogène d'H₂S, principalement au niveau du cerveau.

L'H₂S peut être produit par trois voies de biosynthèses chez l'Homme dans différents tissus, le foie ou le cerveau par exemple, en impliquant différentes enzymes dont l'enzyme CBS (*Figure 11*).

Au niveau du cerveau, la production d'H₂S est presque exclusivement effectuée par l'enzyme CBS à partir de cystéine.

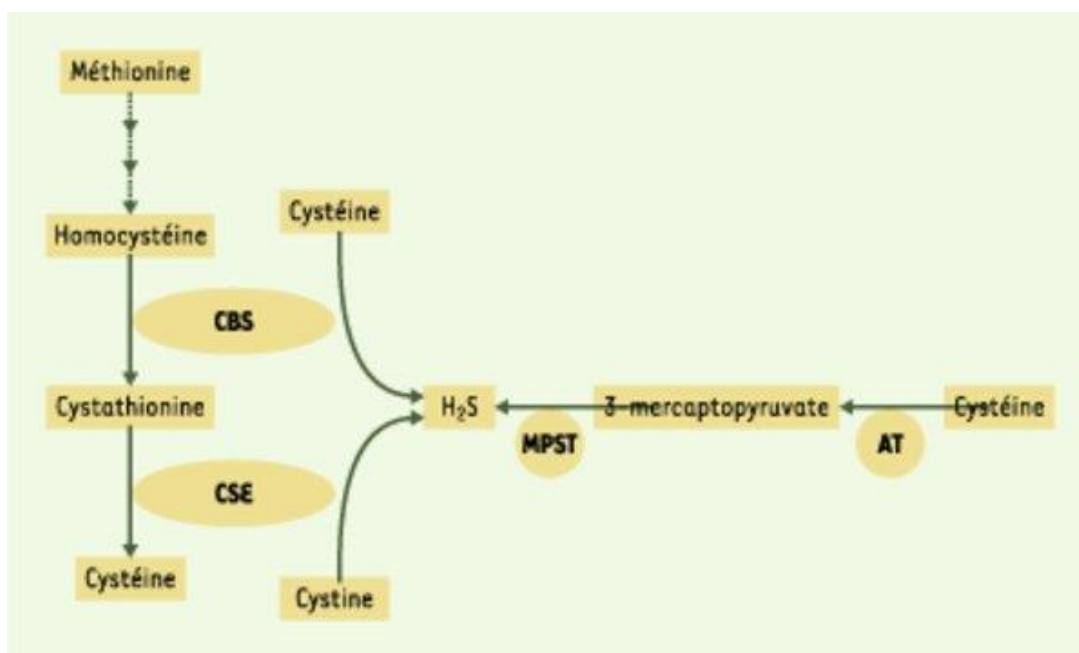


Figure 11 : Voies de biosynthèse d'H₂S(88)

Depuis quelques années le mode d'action de l'H₂S a été mis en évidence. Celui-ci joue le rôle de neuromessager atypique (89). Ce gaz va augmenter les réponses au niveau de récepteurs NMDA (impliqués dans la mémoire et la plasticité synaptique) et permettre une potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe.

Le sulfure d'hydrogène, en forte concentration, va également jouer un rôle au niveau du métabolisme mitochondrial en agissant comme un inhibiteur réversible du complexe IV mitochondrial (90).

D.1.c) Implication chez le patient trisomique :

La surexpression du gène CBS chez le sujet T21 induit une production accrue d'H₂S et de polysulfure par leurs cellules. Ces cellules vont également présenter un dysfonctionnement mitochondrial qui se traduit par des anomalies dans le transport d'électrons, la consommation d'O₂ ainsi que la génération d'ATP, associées à des taux plus lents de prolifération de ces cellules.

Une étude publiée en septembre 2019, menée par le Professeur Csaba Sjabo, a permis de confirmer l'hypothèse selon laquelle le gaz H₂S produit en excès par la surexpression du gène CBS est responsable de ce dysfonctionnement mitochondrial (91). En effet, l'inhibition

de la CBS par de l'aminooxyacétate, dans les cellules de patients T21, a permis de restaurer une activité mitochondriale normale, de normaliser les taux d'H₂S et de rétablir la prolifération cellulaire.

Chez la souris, la surexpression du gène CBS a entraîné des déficits cognitifs proches de ceux retrouvés dans le syndrome de Down (92). Ces déficits peuvent notamment s'expliquer par la dépendance des neurones à l'ATP dont la production est diminuée par la surproduction d'H₂S et ses conséquences sur le dysfonctionnement mitochondrial.

Il reste maintenant à déterminer si, *in vivo*, l'inhibition de la CBS permettrait d'améliorer certaines fonctions cognitives sachant que l'inhibition induite par l'H₂S est un processus biochimique réversible. Pour étudier cela, plusieurs inhibiteurs de la CBS pourront être mis à profit comme l'aminooxyacétate, l'apigénine ou le bensérazide, médicament utilisé dans la maladie de Parkinson.

D.2) La réponse intégrée au stress et la protéostase :

Une étude publiée en novembre 2019 (93) s'est intéressée à la protéostase, mécanisme de fabrication et de contrôle de la qualité des protéines. Ils ont pris comme sujet d'étude la souris Ts65Dn, souris possédant la plupart des anomalies cognitives retrouvés dans la T21, pour examiner les différents lieux de fabrication de protéines dans la cellule.

Grâce à cette étude, ils ont découvert que, dans l'hippocampe de ces souris, la production de protéines est de 39 % inférieure à la production retrouvée chez des souris normales. Certaines déficiences liées à la T21 trouvent leur origine dans l'hippocampe qui est la partie du cerveau impliquée dans l'apprentissage et la mémoire à long terme. De plus, ils ont mis en évidence que ces cellules d'hippocampe étaient soumises à la réponse intégrée au stress (RIS).

La RIS est un circuit biologique qui va alerter la cellule lorsqu'un mécanisme dysfonctionne afin de déclencher une réaction protectrice qui va aboutir à la réduction de la production de protéine. La synthèse protéique est nécessaire pour les fonctions cognitives supérieures, la réduction de la production protéique va donc entraîner une pathologie de la formation de la mémoire.

En analysant des tissus cérébraux *post-mortem* de personnes souffrant du SD, ces mêmes chercheurs ont trouvé que la RIS était active et pourrait donc être la cause de certains symptômes de la trisomie 21.

La RIS peut être activée par quatre enzymes différentes (*Figure 12*). Cependant, une seule est impliquée dans l'activation de la RIS dans les cellules de l'hippocampe : l'enzyme *PKR*.

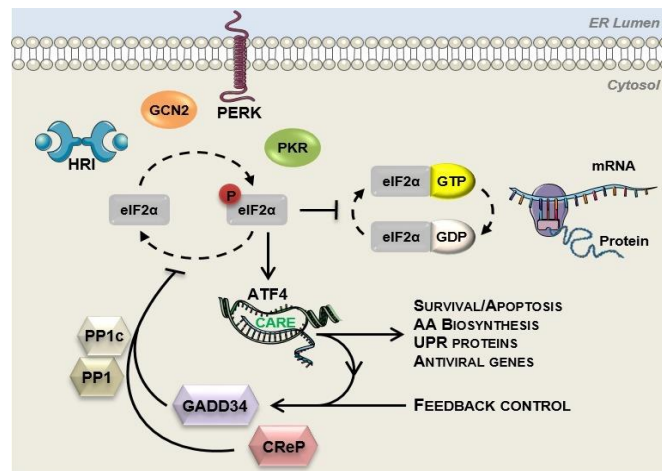


Figure 12 : Schéma de la réponse intégrée au stress

Les différents effets de cette enzyme sur la transcription, la traduction, ainsi que l'apoptose vont avoir un impact sur la croissance cellulaire. Cette enzyme aurait également un rôle dans certains cancers (94) ainsi que dans la maladie d'Alzheimer.

L'équipe qui a mené cette étude a ensuite cherché à réduire la RIS par trois moyens différents :

- en supprimant le gène *PKR*.
- en administrant un médicament inhibant le fonctionnement de l'enzyme *PKR*.
- en utilisant l'ISRIB, molécule utilisée chez les rongeurs, puissant inhibiteur de la RIS qui a permis d'améliorer la mémoire à long terme (95).

Dans ces trois différents cas, cela a abouti à une amélioration de la cognition chez les souris avec un meilleur fonctionnement des synapses et une augmentation de la production de protéines.

Ces résultats préliminaires représentent une découverte majeure pour les patients T21. Auparavant les chercheurs se concentraient sur la génétique, du fait du chromosome surnuméraire. Cependant, cette nouvelle voie permet d'envisager de nouvelles pistes de traitements pour améliorer la qualité de vie et la santé globale de cette population.

D.3) Gène *DYRK1A* et gallate d'épigallocatechine (EGCG) :

D.3.a) Gène *DYRK1A* :

Le gène *DYRK1A*, situé sur le chromosome 21, code une enzyme du même nom impliquée dans le contrôle du fonctionnement des cellules neuronales et du développement cérébral.

La présence d'un chromosome surnuméraire, dans la trisomie 21, entraîne une surexpression de ce gène. Cette surexpression est directement en lien avec la déficience intellectuelle, la microcéphalie et le retard mental retrouvé dans cette pathologie (96).

Parmi les différentes cibles du gène *DYRK1A* (*Figure 13*), impliquées dans les anomalies cognitives, on peut citer :

- La protéine p53 qui régule d'autres protéines dont certaines sont impliquées dans la prolifération des cellules neuroprogénitrices.
- La cycline D1 qui est une protéine du cycle cellulaire nécessaire à la prolifération cellulaire, le gène *DYRK1A* va entraîner sa dégradation nucléaire.
- La protéine Tau qui est phosphorylée par *DYRK1A* et dont nous avons parlé précédemment en lien avec la maladie d'Alzheimer.
- Le facteur de transcription NFATc dont la phosphorylation par *DYRK1a* va réduire son activité et induire une inhibition de la prolifération des cellules neuroprogénitrices.

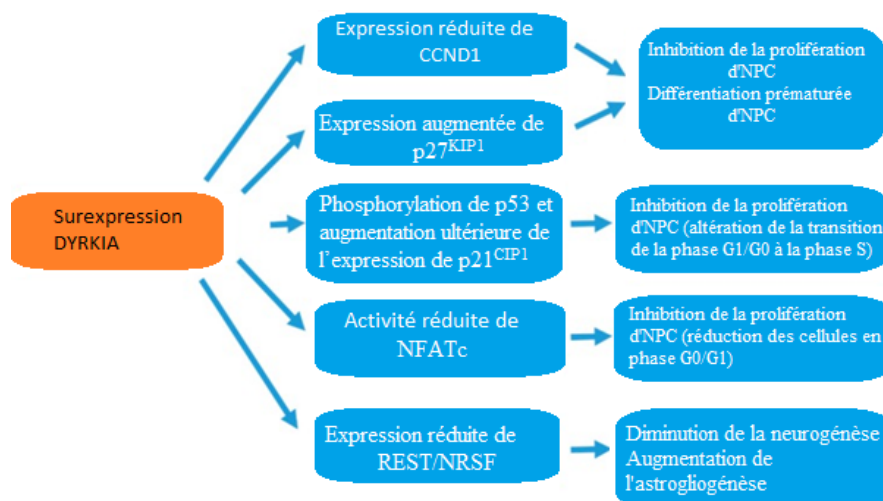


Figure 13 : Les cibles de *DYRK1A* et leurs effets dans le syndrome de Down (96)

Il est donc maintenant bien acquis que ce gène est directement impliqué dans les anomalies cognitives du sujet T21 d'où l'intérêt d'évaluer les effets de son inhibition

D.3.b) EGCG et Etude TesDAD :

L'EGCG ou gallate d'épigallocatechine est le flavonol le plus abondamment retrouvé dans le thé vert. Il possède un fort pouvoir anti-oxydant. C'est également un inhibiteur naturel de *DYRK1A*.

Une étude réalisée sur des souris Ts65dn, décrite précédemment, ainsi que sur des souris surexprimant le gène *DYRK1A* a permis de montrer que l'EGCG inhibait efficacement *DYRK1A* (97). De plus, ce flavonol permet de renverser les déficits cognitifs dans ces modèles murins.

L'étude TesDAD, dont les résultats ont été publiés en juillet 2016 (98), a évalué l'amélioration des performances cognitives des patients traités par EGCG. L'hypothèse émise par les chercheurs était que l'EGCG améliorerait la réadaptation cognitive non pharmacologique qui est aujourd'hui la seule approche thérapeutique pour améliorer les déficits intellectuels chez les sujets T21. Cette étude a été réalisée sur 84 patients porteurs de trisomie 21, âgés de 16 à 34 ans, qui ont été randomisés en 2 groupes. Les deux groupes ont suivi un entraînement cognitif similaire. Cependant, l'un prenait un placebo alors que l'autre groupe prenait une supplémentation de 9 mg/kg/jour d'EGCG.

Les paramètres analysés durant l'entraînement cognitif ont été :

- Le contrôle inhibiteur, qui est une fonction entraînant la suppression de pensées ou d'actions automatiques inappropriées, la régulation des réactions émotionnelles ou permettant ne pas se laisser distraire par des informations non pertinentes.
- La mémoire de reconnaissance visuelle correspondant à la capacité de retenir une quantité d'informations visuelles durant un temps donné.
- Le comportement adaptatif, qui permet d'évaluer à quel degré une personne est pénalisée dans son fonctionnement quotidien (autonomie, soins personnels...) et dans sa participation à une vie sociale (interaction avec l'environnement, habileté au travail...).

Les résultats obtenus ont montré que l'entraînement cognitif était significativement plus efficace (valeur du p de 0.039) avec l'absorption d'EGCG qu'avec le placebo sur les 12 mois de prise du traitement. De plus, aucune différence n'a été notée dans les effets indésirables entre les deux groupes, signe d'une bonne tolérance du produit.

D.3.d) Etude PERSEUS :

Cette étude correspond à la continuité de l'étude TesDAD sur l'efficacité de l'EGCG dans le syndrome de Down. Elle vise à évaluer l'innocuité et la tolérance d'un complément alimentaire à base d'EGCG chez des enfants de 6 à 12 ans et à analyser s'il y a une amélioration du développement cognitif et adaptatif chez ces enfants après 6 mois de traitement.

L'intérêt d'une administration plus précoce de cette molécule s'explique par la plus grande plasticité cérébrale des enfants ainsi que par le fait qu'ils soient en période d'apprentissage. L'effet biologique de l'EGCG devrait ainsi être majoré. Cet essai est actuellement en cours de réalisation.

D.4) Autres pistes de recherches :

D.4.a) L'œstrogène :

L'une des premières molécules ayant démontré une amélioration de la mémoire et de l'apprentissage chez la souris Ts65Dn est l'œstrogène. Le choix de cette molécule se base sur l'observation de la ménopause prématurée ainsi que le déclin cognitif précoce chez les femmes porteuses de T21.

Une étude a donc été menée sur des souris Ts65Dn femelles âgées de 11 à 15 mois qui ont reçu des doses d'œstrogènes durant 2 mois (99). Les résultats obtenus ont été plutôt positifs et ont montré un rôle protecteur de cette molécule sur la neurodégénérescence ainsi que le déclin cognitif.

Cependant d'autres études chez des souris mâles n'ont pas montré le même effet, signe d'une différence de réponse œstrogénique selon le sexe.

D.4.b) Le lithium :

Le lithium est un traitement médicamenteux couramment utilisé dans les troubles de l'humeur depuis les années 1970. Bien que les mécanismes d'action de cette molécule ne soient pas très bien connus, on sait que le lithium possède des propriétés neuroprotectrices et que ce traitement augmente la neurogenèse chez la souris (100).

Une étude portant sur des souris Ts65Dn âgées de 12 mois et traitées par lithium a ainsi montré une augmentation de la neurogenèse à un niveau équivalent à celui des souris témoins (101). Une autre étude, utilisant cette fois des souris mâles plus jeunes, a démontré une récupération complète de la neurogenèse au niveau du gyrus denté (102) (structure entourant

l'hippocampe et servant à éviter les confusions entre des informations semblables).

D.4.c) Etude ACTHYF :

Cette étude est la continuité de l'étude ENTRAIN (103) portant sur l'administration d'acide folinique chez le jeune enfant trisomique 21. Sur le chromosome 21, sont retrouvés 7 gènes impliqués dans le métabolisme des folates (ou vitamine B9). De plus, des études ont montré qu'une carence en folate peut contribuer au retard mental retrouvé dans cette pathologie.

A travers l'étude ENTRAIN, de jeunes enfants porteurs du SD ont donc été supplémentés en acide folinique (ayant une meilleure biodisponibilité que l'acide folique), durant 12 mois. Les résultats ont montré que l'acide folinique améliore le développement psychomoteur des enfants traités surtout si ceux-ci sont également traités par de la thyroxine.

L'âge de développement des enfants T21 était significativement plus élevée sous traitement par acide folinique que sous placebo (53,1% contre 44,4%, $p = 0,031$). Les patients T21 recevant un traitement d'acide folinique et de thyroxine avaient un âge de développement de 59,7%, tandis que ceux recevant de la thyroxine avaient seulement un âge de développement de 40,3% ($p = 0,041$).

L'étude ACTHYF avait donc pour but de confirmer les bons résultats obtenus précédemment ainsi que l'éventuelle synergie entre l'acide folinique et la thyroxine sur le développement psychomoteur de jeunes enfants trisomiques 21 (6 à 18 mois). Les patients inclus dans l'étude ont été randomisés, selon l'âge et le sexe, en 4 groupes différents (voir Figure 14).

		L-Thyroxine (hormone thyroïdienne)	
		-	+
Acide folinique	-	placebo d'acide folinique + placebo de L- thyroxine	placebo d'acide folinique + L- thyroxine
	+	acide folinique + placebo de L- thyroxine	acide folinique + L- thyroxine

Figure 14 : Différent groupe de patients dans l'étude ACTHYF(104)

Les patients ont pris leur traitement durant un an et l'analyse du développement psychomoteur a été évalué grâce au test Griffith, qui permet d'évaluer les forces et faiblesses d'un enfant dans différents domaines de développement (locomoteur, audition, langage...).

Cependant, malgré les bons résultats obtenus précédemment, cette étude n'a pas réussi

à confirmer que la thyroxine et/ou l'acide folinique amélioreraient le développement cérébral des jeunes enfants porteurs de T21 (105). Le critère d'évaluation principal était le changement ajusté par rapport à la valeur de base du quotient de développement global après 12 mois. La variation moyenne ajustée du quotient de développement global a montré des diminutions similaires dans tous les groupes sans différence significative pour aucun groupe de traitement actif par rapport au placebo.

Après avoir fait un état des lieux des différents troubles physiques et psychiques développer par les personnes atteintes de T21 durant leur vie, nous avons décidé de nous intéresser à l'implication du pharmacien et de son équipe vis-à-vis de ces patients et de leur pathologie dans leur exercice à travers une enquête officinale.

II) Travail personnel : Enquête officinale sur la Trisomie 21:

A) Introduction

L'un des objectifs à travers cette thèse, est d'établir le rôle que peut jouer le pharmacien d'officine et son équipe dans la prise en charge et l'accompagnement du patient atteint de T21 ainsi que ces aidants.

Pour atteindre cet objectif, une enquête a été réalisée auprès du personnel officinal (pharmaciens d'officine, préparateurs et étudiants) dans l'idée d'analyser l'état des connaissances de ces professionnels de santé sur la T21 et leur vision quant à leur rôle dans la prise en charge de ces patients particuliers.

B) Enquête officinale :

B.1) Matériel et méthode :

Cette enquête a été élaborée dans le but d'évaluer l'état des connaissances du personnel officinal sur la trisomie 21. En objectif secondaire, l'idée était d'identifier la place du pharmacien dans la prise en charge du patient trisomique, ou, du moins, l'éventuelle prise en charge et ce qu'il pourrait apporter en tant que professionnel de santé central dans le parcours de soin.

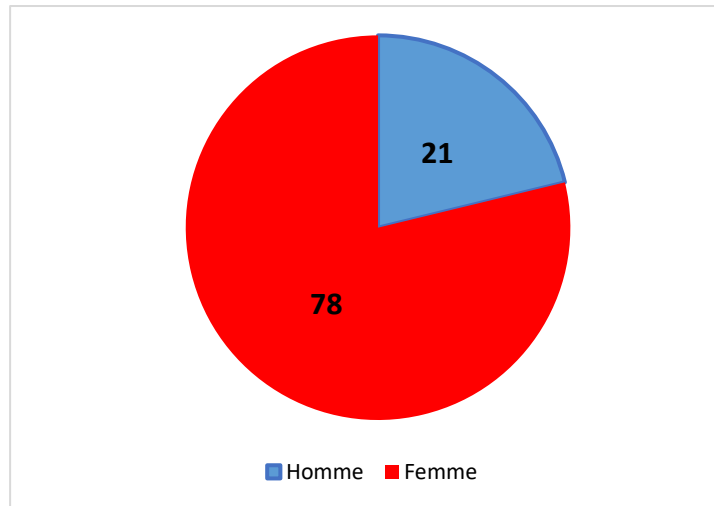
Cette enquête a principalement été conçue avec des questions à choix simples et fermées pour permettre une analyse plus simple des réponses. Le panel cible de cette enquête a été le personnel officinal (pharmaciens et préparateurs) ainsi que les étudiants de 5^{ème} et 6^{ème} année de pharmacie de la filière officine qui sont, dans leurs stages, potentiellement en contact avec des sujets trisomiques 21. L'enquête figure en ANNEXE 1.

Une fois le questionnaire validé et finalisé, celui-ci a été mis en ligne à travers un groupe *Facebook* regroupant des pharmaciens (adjoint, titulaire ou remplaçant), des étudiants en pharmacie ainsi que des préparateurs.

L'enquête a été diffusée durant 3 semaines avant clôture. Après correction et élimination de certaines réponses non adaptées (2 réponses ont été invalidées), un total de 99 réponses au questionnaire a été obtenu.

B.2) Résultats de l'enquête :

B.2.a) Démographie des personnes ayant répondu au sondage :



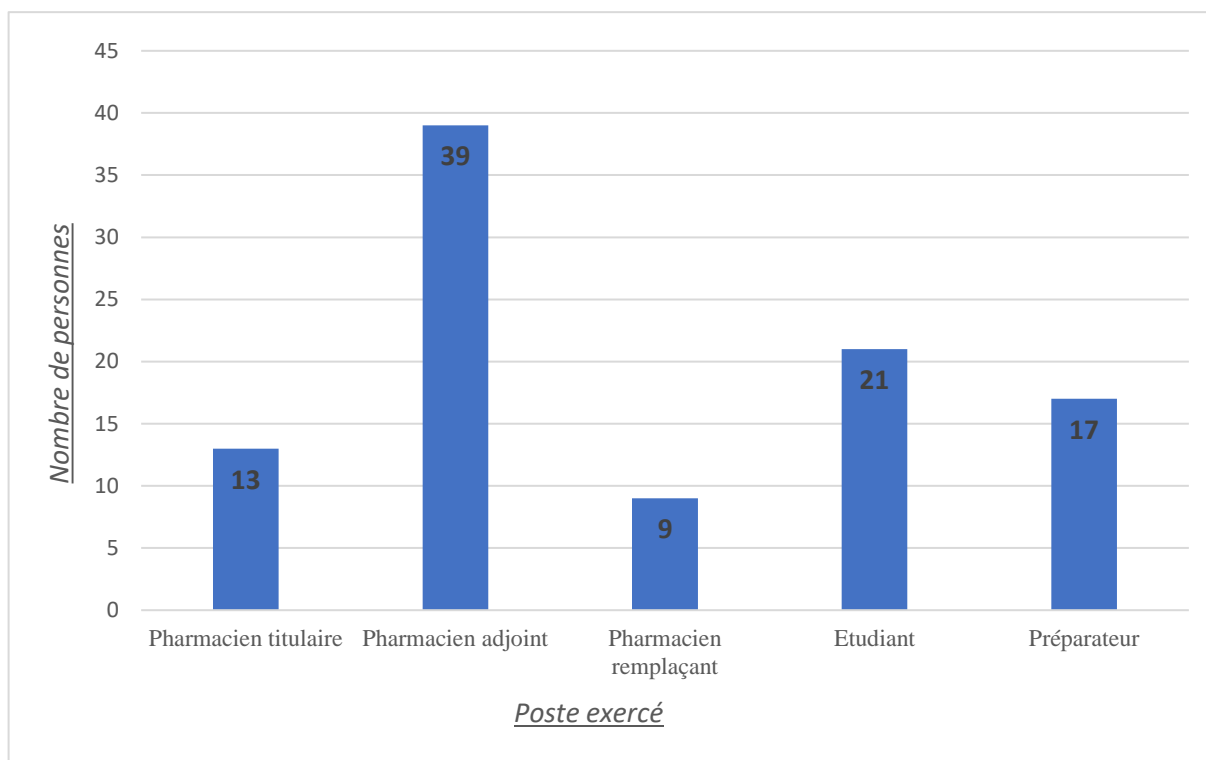
Graphique 1 : Répartition hommes/femmes des répondants

Parmi les répondants, 78 personnes sont des femmes, soit 78,7 % et 21 sont des hommes, soit 21,3 % (*Graphique 1*).

Si l'on regarde plus précisément, concernant les hommes qui ont répondu au questionnaire : 9 sont pharmaciens, 10 sont étudiants et 2 sont préparateurs. Concernant les femmes ayant participé à l'enquête : 52 sont pharmaciens, 11 sont étudiantes et 15 sont préparatrices.

En examinant un peu dans le détail les postes exercés en pharmacie par les personnes ayant répondu au sondage, on retrouve (*Graphique 2*) :

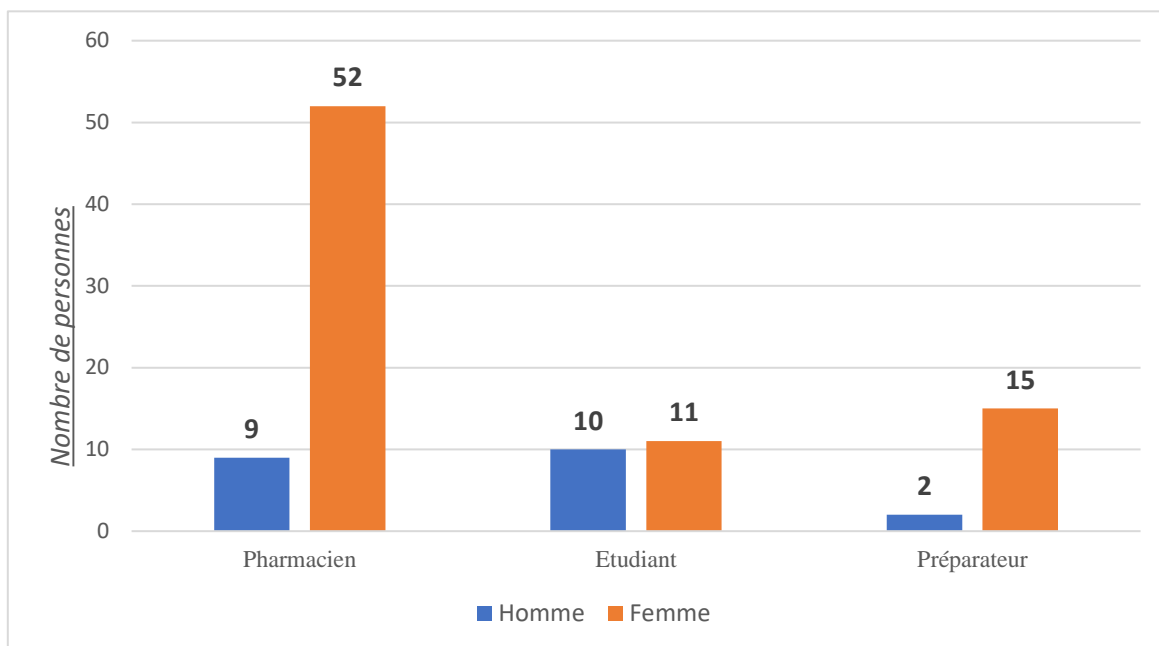
- 13 pharmaciens titulaires soit 13,1 % des répondants.
- 39 pharmaciens adjoints soit 39,4 % des répondants.
- 9 pharmaciens remplaçants soit 9,1 % des répondants.
- 21 étudiants soit 21,2 % des répondants.
- 17 préparateurs soit 17,2 % des répondants.



Graphique 2 : Répartition des répondants selon leur poste.

Si l'on revient un peu sur la proportion homme/femme selon les postes (*Graphique 3*) et que l'on compare ces résultats à la répartition nationale on retrouve :

- Concernant les pharmaciens, pour les personnes ayant répondu au questionnaire on a 85,3 % de femmes et 14,7 % d'hommes. Comparativement, la répartition globale des pharmaciens au niveau national est de 67 % de femmes pour 33 % d'hommes (106).
- Concernant les préparateurs en pharmacie, on retrouve 88,2 % de femmes pour 11,8 % d'hommes ayant répondu au sondage. Si l'on regarde un peu la démographie, au niveau national, elle est de 90,4 % de femmes pour 9,6 % d'hommes (107).
- Au niveau des étudiants ayant répondu au questionnaire, il y a eu 47,6 % de réponses venant d'hommes et 52,4 % de réponses féminines. A titre de comparaison, au niveau national, les étudiantes sont plus nombreuses, 66 %, que les hommes, 34 % (108).

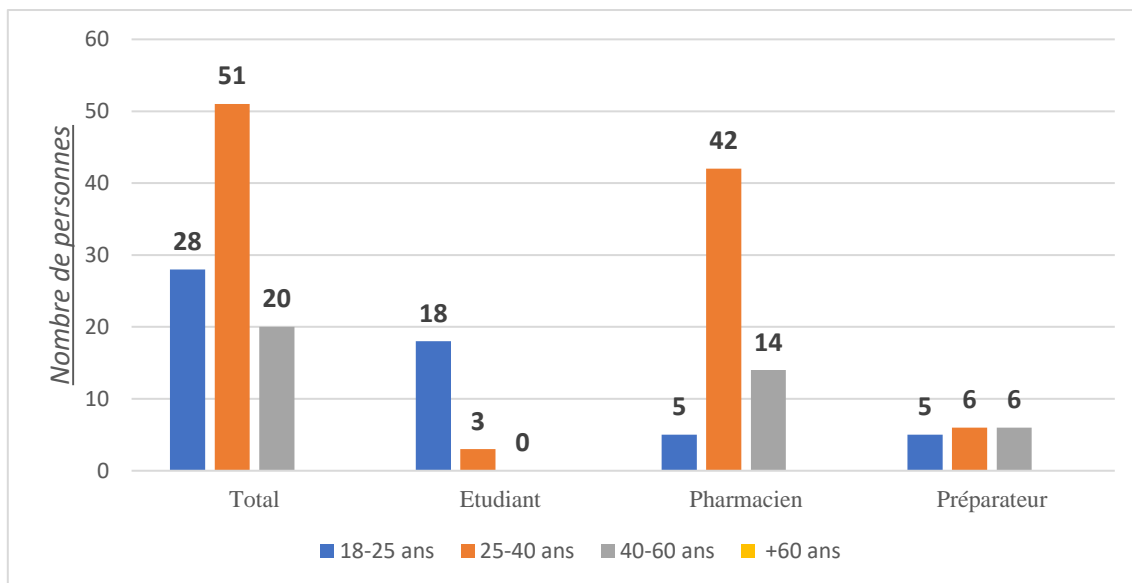


Graphique 3 : Proportion homme/femmes des répondants selon leur poste

Pour finir cette partie concernant les personnes ayant répondu au sondage, nous allons nous pencher sur les différentes tranches d'âge des sondés (*Graphique 4*).

Au vu des réponses, on remarque que la population ayant répondu est plutôt jeune ; plus des $\frac{3}{4}$ des réponses venaient de personnes ayant moins de 40 ans (79,8 %) avec une majorité nette ayant entre 25 et 40 ans (50,5 %). Le reste des contributeurs au sondage avaient entre 40 et 60 ans (20,2 %) et aucun répondant n'avait plus de 60 ans.

Ce qui pourrait expliquer cette population plutôt jeune, c'est notamment le moyen de diffusion principal de ce questionnaire qui est l'utilisation des réseaux sociaux. En effet, cela est un moyen de d'information généralement utilisé par une population jeune.



Graphique 4 : Répartition des répondants selon leur poste et leur tranche d'âge.

Si l'on regarde un peu plus en détail la répartition selon l'âge et selon le poste (*Graphique 4*), on observe que :

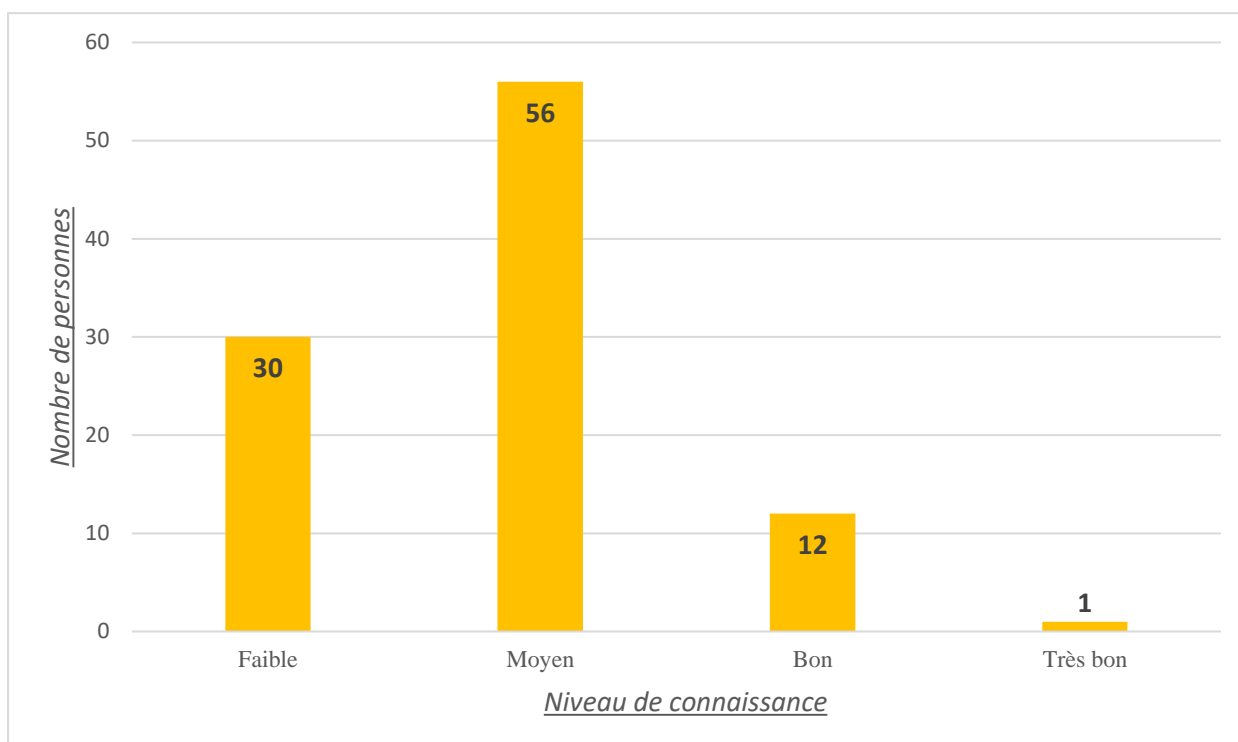
- Concernant les étudiants, la majorité se trouve dans la tranche d'âge 18-25 ans (85,7 %) et 3 (14,3 %) sont retrouvés dans la tranche des 25-40 ans ce qui suit plutôt la normale.
- Pour les pharmaciens, on retrouve majoritairement des répondants entre 25 et 40 ans (68,9 %), quelques pharmaciens plus âgés (22,9 %) et une minorité sortant juste des études (8,2 %).
- Enfin, au sujet des préparateurs on retrouve un ensemble homogène sur les différentes tranches d'âge : 29,4 % pour les 18-25 ans et 35,3 % pour les deux autres tranches d'âge.

B.2.b) Niveau de connaissance des répondants :

Dans un premier temps, nous allons analyser l'état des connaissances du personnel officinal concernant la trisomie 21 et ses différentes manifestations physiques ou physiologiques, ainsi que sur le niveau de formation durant les études.

Les sondés ont dû évaluer leur niveau de connaissances (*Graphique 5*) selon qu'il soit : faible (peu ou pas de connaissance), moyen (notions globales), bon (bon niveau de compréhension) ou très bon (très bonnes connaissances sur le sujet) :

- 30,3 % des sondés estiment avoir un niveau faible sur la trisomie 21.
- Plus de la majorité, soit 56,6 % des personnes estiment avoir un niveau de connaissance moyen sur cette pathologie.
- 12,1 % des personnes interrogées se considèrent comme ayant un bon niveau et de bonnes connaissances dans ce domaine.
- Enfin, seulement une personne estime très bien connaître cette pathologie.

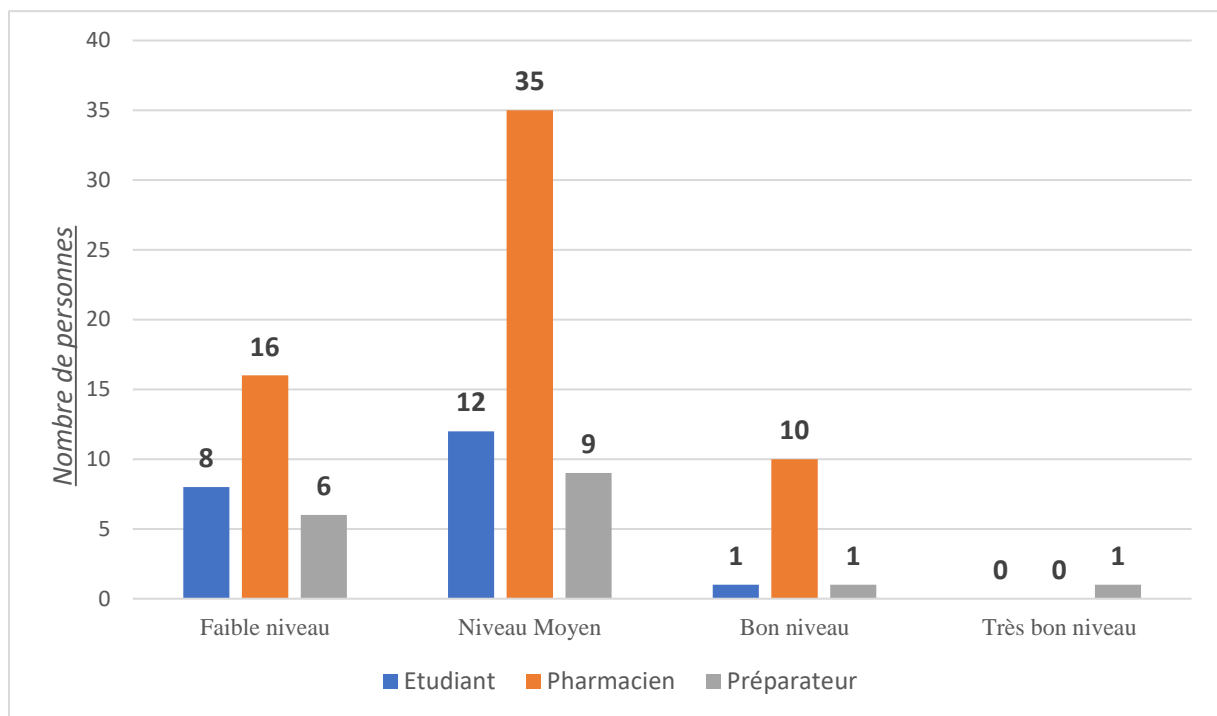


Graphique 5 : Niveau de connaissances des différents sondés

En analysant plus en détail ces différentes données selon les différents postes (*Graphique 6*) :

- Pour les étudiants, on retrouve un profil similaire à la moyenne, malgré quelques écarts, avec 57,1 % d'étudiants avec un niveau de connaissance moyen, 38,1 % avec un niveau plutôt faible et seulement 4,8 % estimant avoir un bon niveau.

- Pour les préparateurs en pharmacie, on se trouve dans un cas similaire aux étudiants avec un niveau de connaissance moyen de 52,9 % ; environ 30 % estiment avoir un niveau plutôt faible sur ce sujet et seulement 5,9 % jugent avoir un bon niveau. Il faut noter que la seule personne estimant très bien maîtriser cette question appartient à cette catégorie.
- Enfin, les pharmaciens sont ceux qui semblent maîtriser le mieux la trisomie 21 avec, respectivement, 57,4 % et 16,4 % ayant un niveau moyen et bon dans ce domaine. Par ailleurs, c'est la catégorie ayant le moins de personnes (en termes de pourcentage) estimant avoir un faible niveau de connaissance avec juste 26,2 % des pharmaciens dans ce cas.

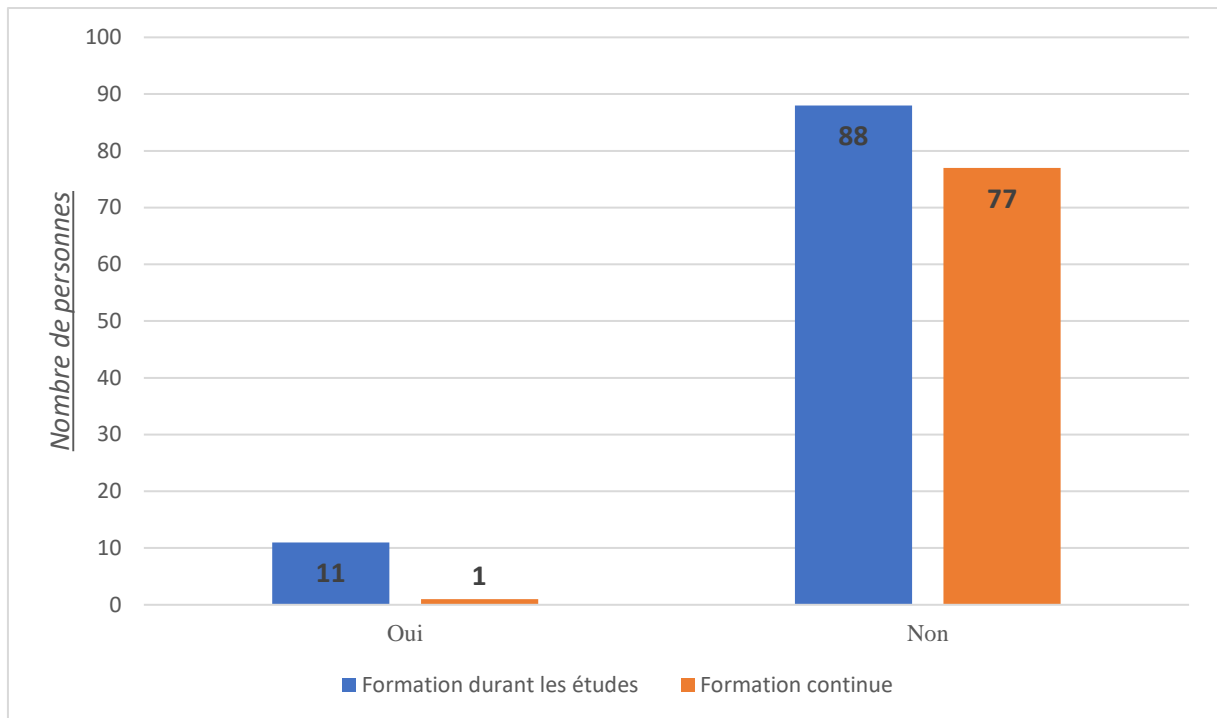


Graphique 6 : Niveau de connaissance sur la T21 selon les postes

Ensuite, nous nous sommes intéressés à la formation, dispensée sur cette pathologie, et, plus particulièrement, au point de vue des sondés sur les connaissances acquises sur cette pathologie, que ce soit au cours de leurs études (de préparateurs ou de pharmacie) ou lors de la formation continue du personnel officinal au cours de leur carrière professionnelle.

En fonction des différentes fonctions, que ce soit au niveau de la formation obligatoire ou continue, on observe que :

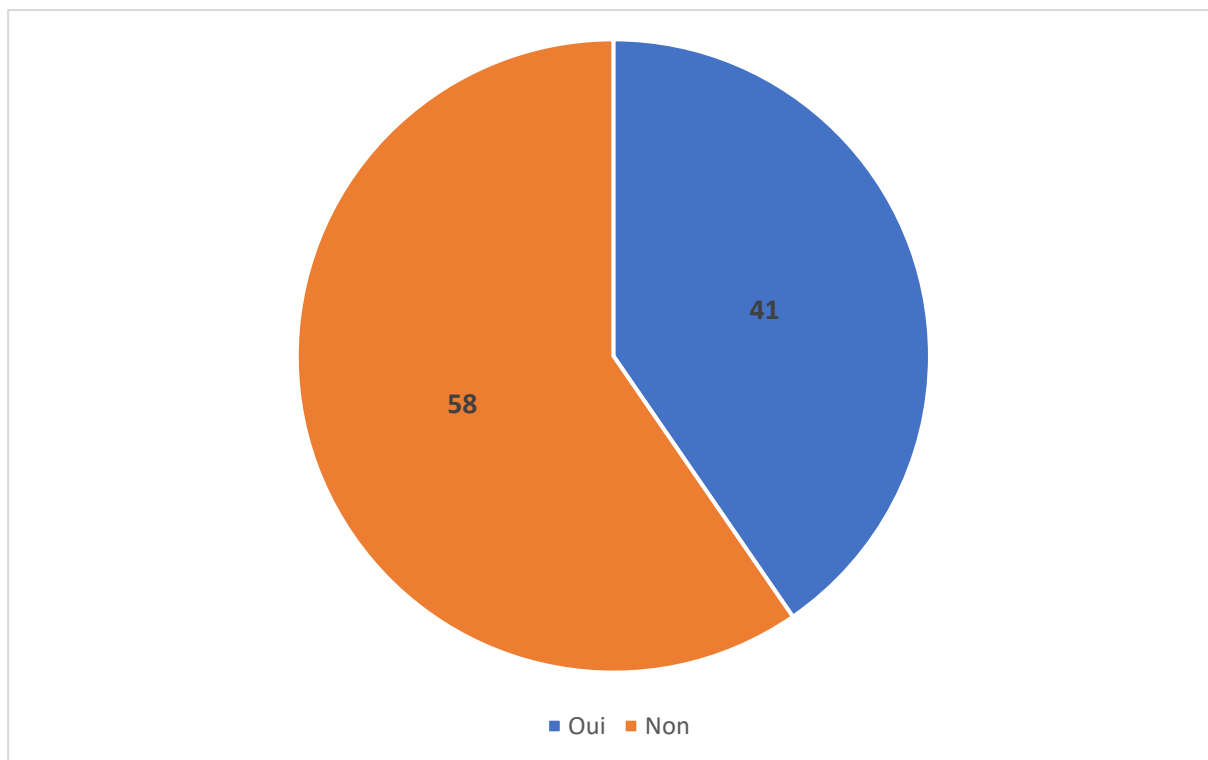
- Les préparateurs estiment à l'unanimité ne pas avoir assez de formation sur cette question, que ce soit durant leur cursus obligatoire ou durant leur carrière professionnelle.
- Le constat est quasi similaire chez les étudiants. Seulement 3 étudiants estiment avoir eu une assez bonne formation durant leur cursus universitaire soit 14,3 % de cette catégorie. Du fait de leur absence actuelle de formation continue ils ne rentrent pas dans les données correspondantes.
- Concernant les pharmaciens diplômés, on retrouve un pourcentage similaire aux étudiants concernant la formation durant leur cursus, avec 13,1 % d'avis positifs. Cependant, au niveau de la formation continue, le verdict est sans appel avec une quasi-unanimité puisque seul un pharmacien considère avoir été assez formé par la suite.
- Finalement, si l'on regarde ces chiffres dans leur globalité, seulement 11,1 % des sondés considèrent acquérir suffisamment de connaissances sur la trisomie 21 durant leurs études. En ce qui concerne la formation dite continue, au cours de leurs carrières professionnelles, seuls 1,3 % des sondés (étudiants exclus comme vu précédemment) pensent être assez formés à ce niveau-là (*Graphique 7*).



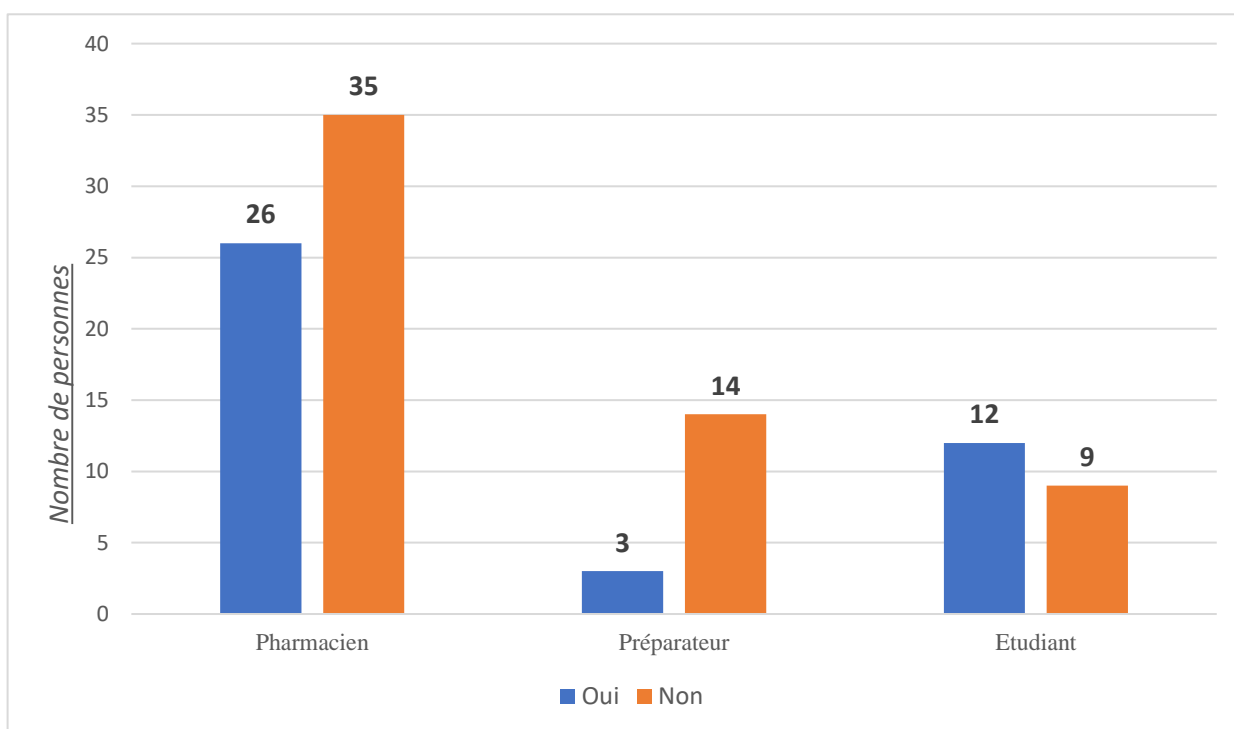
Graphique 7 : Sentiment d'un niveau de formation suffisante sur cette pathologie

Enfin, nous nous sommes interrogés sur leur savoir relatif aux différentes manifestations physiques ou psychiques de ce syndrome génétique :

- En globalité, 41,4 % des sondés sont capables de citer un certain nombre de manifestations de la trisomie 21, qu'elles soient physiques ou psychiques, *versus* 58,6 % qui n'en sont pas capables (*Graphique 8*).
- Les préparateurs sont ceux possédant le plus de lacunes à ce niveau, puisque seulement 17,7 % d'entre eux sont capables de citer différentes manifestations de cette pathologie (*Graphique 9*).
- Concernant les pharmaciens, le constat est un peu meilleur. Cependant, plus de la moitié des personnes ayant répondu au sondage, 57,4 %, ne sont pas en capacité d'énoncer quelques manifestations de la trisomie 21 (*Graphique 9*).
- Du côté des étudiants, les résultats sont encourageants. En effet, 57,1 % de ces derniers peuvent citer différentes manifestations physiques ou psychiques de ce syndrome génétique (*Graphique 9*).



Graphique 8: Etat des connaissances sur les manifestations de la T21



Graphique 9 : Etat des connaissances sur les manifestations de la T21 selon les postes

Pour les personnes ayant répondu positivement, sur leurs connaissances des différentes manifestations de la trisomie 21, il leur a ensuite été demandé de les décrire brièvement. Si l'on analyse les différentes réponses obtenues on observe les résultats suivants :

- Concernant les manifestations physiques observées chez les sujets trisomiques :
 - Présence de malformations physiques (75,6 % de réponses) : petite taille, profil plat, retard de croissance, yeux bridés, langue difficile à contrôler ...
 - Problème ou malformations cardiaques (24,4 % de réponses)
 - Surpoids (14,6 % de réponses)
 - Hypotonie et hyperlaxité (9,8 % de réponses)
 - Problème de vue (7,3 % de réponses)
- Concernant les manifestations psychiques observées chez les sujets trisomiques :
 - Retard mental variable et difficultés d'apprentissage (61 % de réponses)
 - Trouble du langage (12,2 % de réponses)
 - Anxiété (7,3 % de réponses)
 - Alzheimer

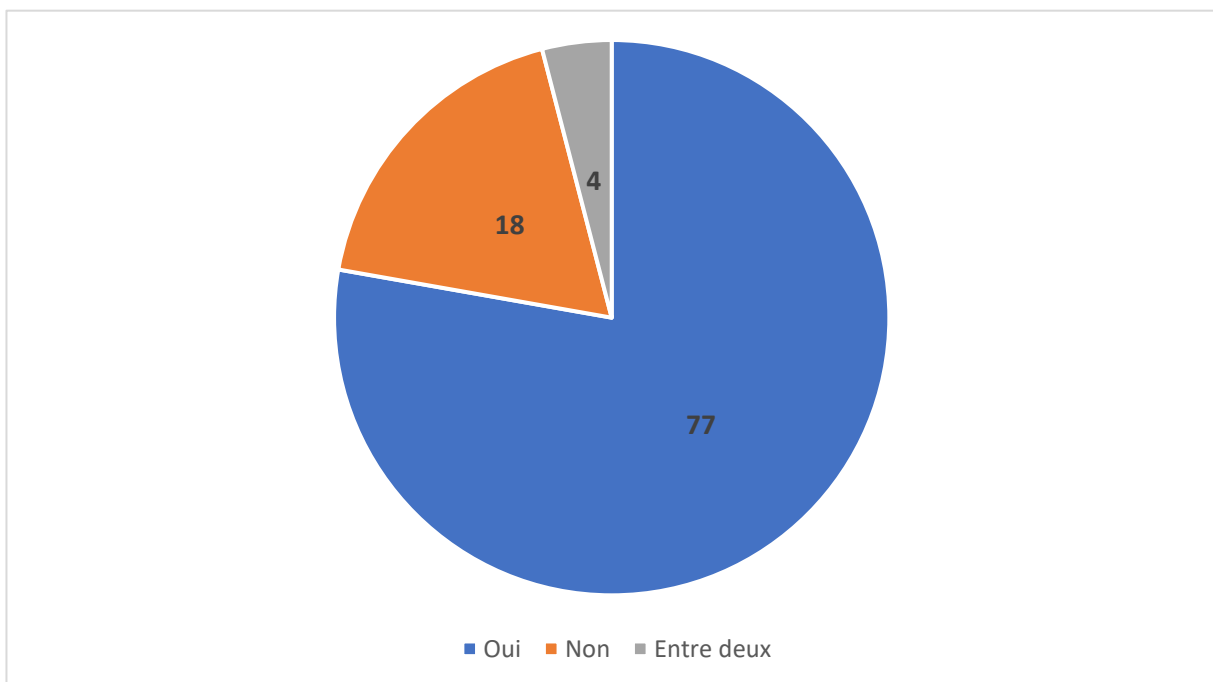
B.2.c) Rôle du pharmacien d'officine :

Dans cette dernière partie, nous nous sommes interrogés sur le possible rôle porté par le pharmacien officinal (et son équipe en globalité) dans la prise en charge du patient trisomique et de ses aidants.

Le pharmacien est un des maillons centraux du système de santé français, celui par lequel tout patient passe à un moment ou à un autre. A l'heure actuelle, aucun traitement n'est disponible pour traiter la trisomie 21. Cependant, c'est une pathologie qui nécessite un certain suivi et accompagnement du patient comme nous avons pu le démontrer dans la première partie de cette thèse. De plus, ce rôle d'information peut également s'adresser à la femme enceinte pour permettre de répondre à ses différentes interrogations.

Dans un 1^{er} temps, les sondés ont donc été interrogés pour savoir si, selon eux, le pharmacien d'officine avait un rôle à jouer dans le suivi et l'accompagnement des patients trisomiques (*Graphique 10*) :

- Une grande majorité, 77,8 % des personnes interrogées, ont répondu positivement à cette question.
- 18,2 % des sondés ont, quant à eux, un avis inverse. En effet, pour eux, le pharmacien n'a aucun rôle dans le suivi et l'accompagnement de ce type de patient.
- Enfin, quelques personnes, 4 % des répondants au questionnaire, se positionnent entre les deux.



Graphique 10 : Avis sur le rôle ou non du pharmacien d'officine dans le suivi et l'accompagnement des patients trisomiques

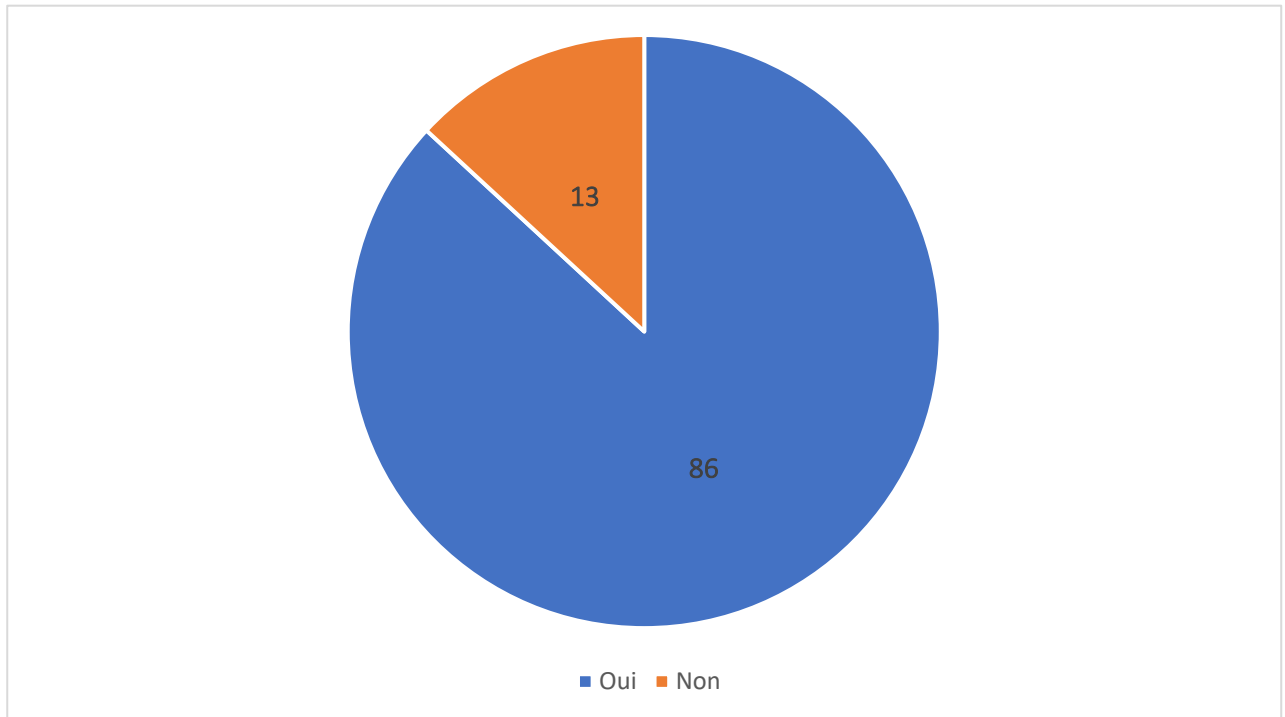
Parmi les différentes réponses reçues à ce questionnaire, certaines réponses ont été étayées par quelques précisions sur le possible rôle, ou non, du pharmacien dans cette prise en charge :

- 9 personnes estiment que le pharmacien aura, plus particulièrement, un rôle à jouer vis-à-vis de l'entourage du patient.
- 4 répondants estiment que le pharmacien a un rôle à jouer dans la prise en charge des pathologies associées ainsi que dans l'éducation thérapeutique du patient.
- Pour certains d'entre eux (4 personnes), le patient trisomique est déjà assez encadré par les différents spécialistes et donc le pharmacien n'a pas spécialement sa place dans la prise en charge.
- 3 personnes axent plutôt le rôle du pharmacien dans une démarche de sensibilisation du public, d'information auprès de la femme enceinte et d'orientation vers des associations de patients.
- Enfin, 3 répondants sont plutôt favorables à un rôle du pharmacien mais estiment qu'il faut plus de formation sur la trisomie 21.

Pour continuer dans cette partie concernant le possible rôle du pharmacien d'officine, les sondés ont été interrogés sur l'importance ou non du rôle d'orientation et d'information du pharmacien à l'égard de la femme enceinte d'un bébé porteur de trisomie 21 (*Graphique 11*) :

- En majorité, les répondants du questionnaire ont répondu que c'était important que le pharmacien puisse conseiller ce type de patiente (86,9 % des sondés).

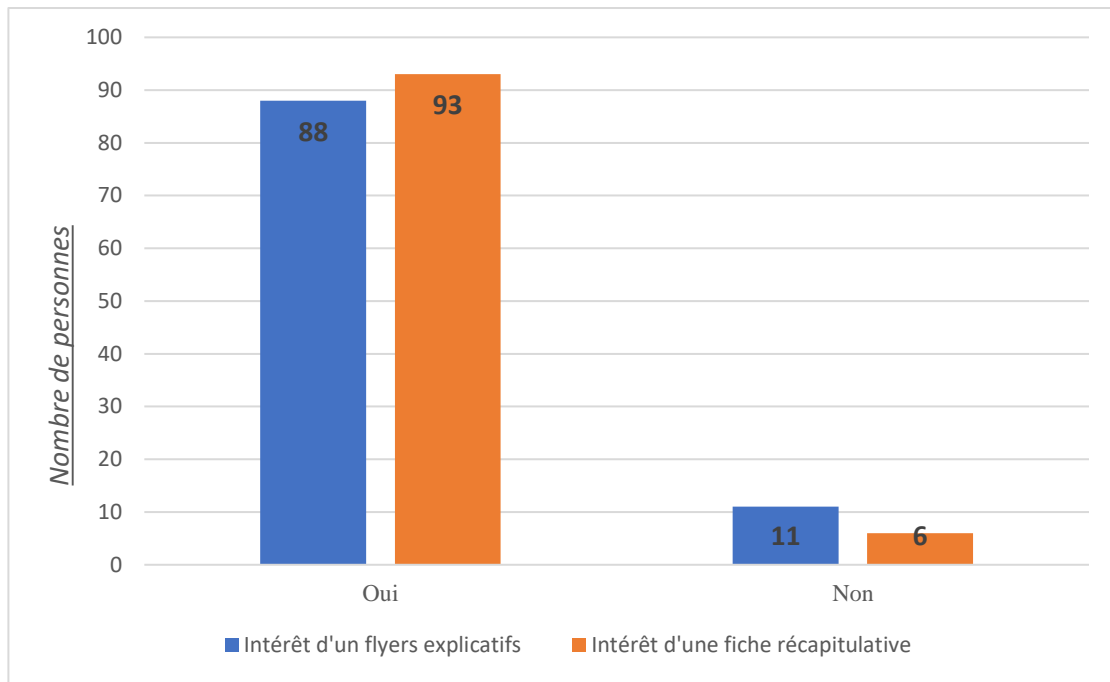
- Concernant les étudiants et les préparateurs, on observe que 90,5 % et 94,1 % d'entre eux, respectivement, considèrent qu'il est important que le pharmacien puisse répondre à cette demande, contre seulement 83,6 % des pharmaciens.



Graphique 11 : Intérêt de l'orientation et de l'information de la femme enceinte par le pharmacien d'officine

Enfin, nous nous sommes intéressés aux possibles aides à apporter à l'équipe officinale dans la prise en charge et l'accompagnement du patient trisomique et de ses aidants. Les sondés ont donc été questionnés sur l'intérêt d'un *flyer* explicatif de la pathologie à destination de la femme enceinte d'un bébé trisomique, dont le personnel officinal pourrait disposer et d'une fiche récapitulative sur la pathologie à destination de l'équipe officinale :

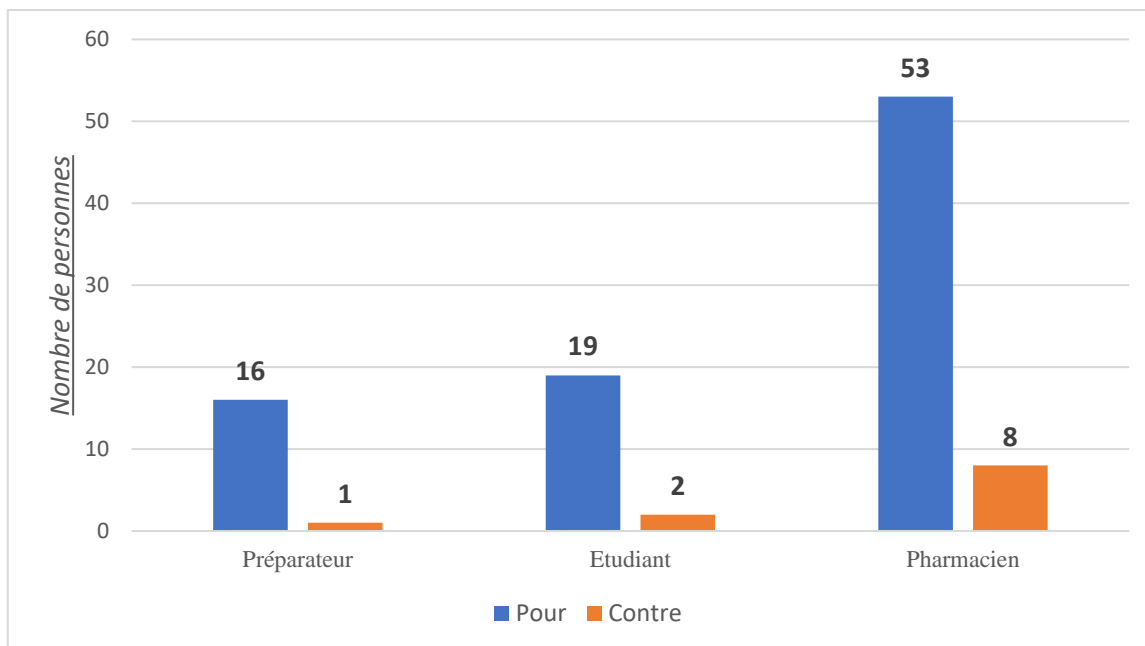
- Concernant la réalisation d'un *flyer* à destination des femmes enceintes, la majorité des personnes interrogées ont trouvé cette idée intéressante, 88,9 %, contre 11,1 % des sondés qui se sont montrés défavorables à cette idée (*Graphique 12*).
- Pour l'idée d'une fiche récapitulative de la trisomie 21 à destination de l'équipe officinale, 93,9 % des répondants ont trouvé cette idée intéressante (*Graphique 12*).



Graphique 12: Intérêt d'un flyer et d'une fiche récapitulative concernant la T21

Si l'on s'intéresse aux réponses, en fonction de la fonction occupée (*Graphique 13*), concernant le *flyer* pour la femme enceinte, on observe que :

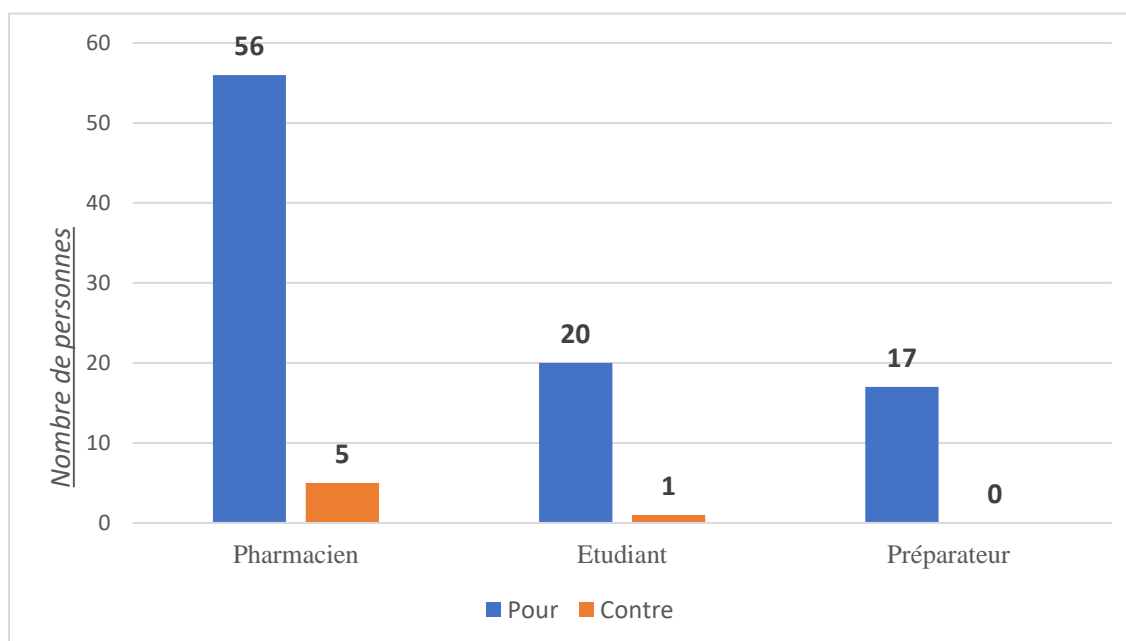
- Pour les préparateurs ainsi que les étudiants, la réponse est évidente avec 94,1 % et 90,5 %, respectivement, des répondants de ces catégories ayant trouvé cette idée intéressante.
- Les pharmaciens sont les plus « réfractaires » à cette proposition, avec 13,1 % des répondants de cette catégorie ne trouvant pas l'idée intéressante.



Graphique 13 : Intérêt, selon les postes, d'un flyer explicatif

Enfin si l'on effectue la même comparaison, concernant la fiche récapitulative à destination de l'équipe officinale (*Graphique 14*) :

- Les pharmaciens, les étudiants et les préparateurs trouvent majoritairement intéressante l'idée d'une fiche récapitulative (91,8 %, 95,2 % et 100 %, respectivement, des répondants de ces catégories).



Graphique 14 : Intérêt, selon les postes, d'une fiche récapitulative

C) Discussion : place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteint de T21 :

Le pharmacien est, de nos jours, un acteur majeur de notre système de santé avec de multiples missions qui lui sont confiées et un rôle central dans la prise en charge des patients. Les patients atteints de T21, du fait de l'augmentation de leur espérance de vie et des différentes pathologies associées qu'ils pourront développer, seront donc amenés à être pris en charge à l'officine.

C'est dans cette optique que nous avons voulu réaliser une enquête à destination des équipes officinales pour permettre de mieux évaluer l'état des connaissances sur cette pathologie mais également explorer le rôle possible du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces patients ainsi que de leur entourage.

C.1) Analyse des résultats de l'enquête :

Nous avons reçu 99 réponses exploitables pour cette enquête. Parmi celles-ci, 61 émanaient de pharmaciens, 21 d'étudiants en pharmacie et 17 de préparateurs en pharmacie.

Concernant le niveau de connaissances sur cette maladie, 86 personnes estiment avoir un niveau moyen voire faible, c'est-à-dire avec seulement quelques notions globales voire moins, et seulement 13 sondés estiment avoir un bon, voire très bon, niveau vis-à-vis de cette pathologie.

Parmi ces différentes réponses, ce sont surtout les pharmaciens qui se démarquent puisqu'ils représentent 76,9 % des bons à très bons niveau de connaissances même si c'est à relativiser puisque que cela ne représente que 10 pharmaciens sur les 61 qui ont répondu à l'enquête.

Au niveau de la formation durant les études, le constat est flagrant puisque seulement 11,1 % des répondants, soit 11 personnes, estiment avoir une formation suffisante sur la T21 et, parmi eux, 8 pharmaciens et 3 étudiants en pharmacie. On ne retrouve aucun préparateur parmi ces réponses. Cela peut s'expliquer notamment par le nombre d'années d'études, 6 années pour les pharmaciens contre 2 pour les préparateurs.

Cependant, même pour les pharmaciens et les étudiants en pharmacie, le niveau de formation est plutôt faible malgré le niveau d'études supérieurs. Si l'on prend l'exemple de la Faculté de Pharmacie de Tours, l'apprentissage concernant la T21 se résume seulement à une heure de cours qui est plutôt axée sur le dépistage de la T21 chez la femme enceinte et pas sur la pathologie en elle-même.

Cela peut s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitements spécifiques de la T21. Par ailleurs, la T21 est moins représentée dans la population générale, contrairement au diabète ou à l'hypertension artérielle, par exemple, ce qui explique qu'elle soit moins prioritaire au niveau de la formation.

Au niveau de la formation continue, on remarque qu'à la quasi-unanimité personne n'a reçu de formation sur la T21 durant les années de travail.

Pour la plupart des personnes interrogées, les connaissances acquises sur le SD sont fréquemment le fruit de connaissances générales. Cela se retrouve notamment parmi les réponses citées par les 41,4 % des sondés capables d'énoncer des manifestations physiques ou psychiques du SD. En effet, les deux grandes manifestations évoquées sont les malformations physiques (ex. petite taille, profil plat, retard de croissance) ainsi qu'un retard mental associé à des difficultés d'apprentissage qui sont les caractéristiques les plus communes des personnes porteuses de T21.

Néanmoins, une partie des personnes interrogées a pu citer des manifestations plus précises comme Alzheimer, les malformations cardiaques, les problèmes de vue ou le surpoids de ces patients.

Malgré quelques connaissances sur le SD, la majorité des personnels officinaux n'est pas assez formée sur cette atteinte chromosomique et toutes les pathologies associées pouvant en découler surtout avec l'augmentation de l'espérance de vie de ces personnes.

La dernière partie de l'enquête reposait sur le rôle du pharmacien et de l'équipe officinale dans la prise en charge du patient ainsi que de ses aidants.

Pour la grande majorité des personnes interrogées (77,8 %), le pharmacien et, par extension, son équipe, forment un maillon important dans cette prise en charge. Cependant, le rôle à jouer est différent selon les répondants :

- Certains estiment que le pharmacien aura un rôle plus prépondérant vis-à-vis de l'entourage.

- D'autres pensent qu'il y a plus un intérêt sur l'éducation thérapeutique du patient et la prise en charge des pathologies associées.
- Enfin, certains axent plus leur propos sur la sensibilisation du public, l'information auprès de la femme enceinte ou l'orientation vers des associations de patients.

A travers cette enquête, il ressort que toute l'équipe officinale peut jouer un rôle auprès des patients atteints de T21 et de leurs aidants.

Cependant, on constate qu'il existe beaucoup de lacunes sur la connaissance de cette atteinte chromosomique et tout ce qui en découle. Il est donc important de pouvoir aider toute l'équipe officinale en fournissant les outils afin de mieux maîtriser cette pathologie et ainsi donner aux patients et à leurs entourages les informations adéquates.

C.2) Discussion sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge :

Aujourd'hui, il est légitime de se demander quel rôle pourrait avoir le pharmacien ainsi que son équipe dans la prise en charge et l'accompagnement des patients atteints de T21 ainsi que leurs aidants.

En effet, c'est une anomalie chromosomique sans thérapeutique médicamenteuse pour l'instant, dont la prise en charge est exclusivement médicale ; l'intervention du pharmacien est donc rare. De plus, on peut considérer que la personne T21 est déjà très bien prise en charge par beaucoup d'autres professionnels de santé (ex. kinésithérapeute, orthophoniste, pédiatre). Enfin, comme nous l'avons vu à travers notre enquête, le niveau de connaissance des équipes officinales sur cette pathologie est très faible ce qui amoindrit leur rôle dans une possible prise en charge.

A l'heure actuelle, le jeune enfant trisomique est très tôt pris en charge médicalement en l'absence de prise en charge médicamenteuse. Celui-ci est orienté vers les différents professionnels de santé selon ses besoins médicaux :

- Vers le kinésithérapeute en ce qui concerne les troubles orthopédiques.
- Vers l'orthophoniste pour aider à l'apprentissage du langage.

- Vers le psychomotricien, notamment pour la stimulation de la motricité durant la petite enfance.

Tout est fait pour permettre le meilleur développement physique et psychique possible malgré l'absence de réelles possibilités curatives de l'anomalie chromosomique. Cependant, cette prise en charge se fait principalement chez le jeune enfant et l'adolescent puis s'estompe avec l'âge. Or, du fait de l'allongement de l'espérance de vie des personnes trisomiques, de nouvelles pathologies associées apparaissent (ex. Alzheimer, différents troubles orthopédiques, épilepsie). C'est ici que le rôle du pharmacien peut prendre toute son importance dans le suivi et l'accompagnement de ces patients.

Les équipes officinales sont l'une des premières portes d'entrées dans le système de santé et leur rôle est de pouvoir guider les patients selon leurs besoins. Bien qu'aujourd'hui il n'existe pas de prise en charge médicamenteuse de la T21, il en existe cependant pour les différentes pathologies associées. C'est donc sur ce type de maladies que le pharmacien et son équipe peuvent se distinguer en permettant un meilleur accompagnement de ces patients et de leurs aidants, de par leurs connaissances pluridisciplinaires et leur position de 1^{er} contact du système de santé.

C'est dans cette optique qu'un *flyer* à destination, principalement, des jeunes parents d'enfants trisomiques a été réalisé (*Annexe 2*). Il contient des informations concernant les principales manifestations retrouvées chez l'enfant et l'adulte ainsi que sur le suivi médical possible de la personne atteinte du syndrome de Down. Le but étant d'informer ces familles mais également de créer plus facilement un dialogue avec leur pharmacien sur le sujet puisqu'ils pourront sentir que ce dernier est informé sur la Trisomie 21 et qu'il peut potentiellement répondre à certaines de leurs interrogations comme d'autres professionnels de santé qu'ils ont l'habitude de côtoyer.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le patient atteint de T21 est très bien pris en charge actuellement sur sa pathologie. Que ce soit du point de vue médical pour tout ce qui concerne ses pathologies associées (ex. kinésithérapie, orthophonie, pédiatrie) mais également au niveau de la prise en charge socio-éducative.

Sur ce dernier point, les patients et leurs aidants peuvent compter sur les différentes associations de patients (Trisomie 21 France par exemple) mais également sur les Services d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD) qui vont leur permettre une meilleure

intégration dans la société. L'équipe officinale doit donc connaître ces différents acteurs pour pouvoir orienter correctement les patients lorsque cela est nécessaire.

Le pharmacien et ses équipes peuvent ainsi intervenir en informant et en accompagnant les familles sur cette anomalie chromosomique mais également auprès de la population générale, qui souvent connaît très mal la trisomie 21. Notamment, il pourra jouer un rôle d'information auprès des femmes enceintes et, notamment, celles porteuses d'un futur bébé trisomique. A cette fin, nous avons décidé de réaliser un flyer (*Annexe 3*), à destination de la femme enceinte, regroupant quelques informations sur la T21 (risques, modalités de prise en charge en cas de T21 avérée).

Au vu des résultats de notre enquête, détaillés précédemment, nous constatons bien que le niveau de connaissance des équipes officinales concernant la T21 est faible. Plus de 86 % des sondés estiment n'avoir que quelques notions globales concernant le syndrome de Down, avec souvent des notions connues du grand public (ex. déficience intellectuelle, faciès particulier). Ce qui ressort également de cette enquête officinale, c'est le manque de formation que ce soit durant les études mais également le peu de formation continue qui peut être proposé aux équipes officinales par la suite. En ce qui concerne les préparateurs, le manque de formation initiale s'explique principalement par la durée d'études plus réduites qui ne leur permet pas de pouvoir aborder toutes les pathologies existantes. Cependant, pour les pharmaciens, la durée des études pourrait leur permettre d'acquérir plus de notions concernant la T21. Néanmoins, le fait qu'il n'existe à l'heure actuelle de thérapeutique médicamenteuse spécifique pour cette pathologie, peut expliquer que le sujet ne soit que très peu abordé durant les études.

Pour essayer de pallier ces lacunes, nous avons proposé l'idée d'une fiche récapitulative sur la T21 à destination des équipes officinales, qui a été très bien reçue, avec plus de 93 % d'avis positifs. Nous avons donc décidé de rédiger un petit guide d'une dizaine de pages (*Annexe 4*), résumant le mieux possible la T21 et qui pourrait permettre aux équipes officinales le désirant de mieux appréhender cette pathologie pour qu'elles puissent ensuite mieux accompagner le patient ainsi que ses aidants.

Aujourd'hui, le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la T21 est minime voire inexistant. Cela peut s'expliquer principalement par le manque de connaissance sur ce sujet mais également par une prise en charge pluridisciplinaire déjà très efficiente de ces patients dont la pathologie ne dispose pas encore de prise en charge médicamenteuse.

Néanmoins, les équipes officinales représentent souvent les 1^{ers} professionnels de santé vers qui se tourne la population générale, notamment dans les déserts médicaux, et leurs compétences dépassent le simple champ pharmacologique.

Avec une meilleure formation sur le syndrome de Down et les outils adaptés à leurs dispositions, ces équipes pourraient avoir un rôle plus prépondérant vis-à-vis de cette anomalie chromosomique. Ce rôle pourrait notamment passer par l'information auprès du grand public et de la femme enceinte mais également par la surveillance des patients trisomiques plus âgés, moins suivis médicalement, concernant les pathologies associées qu'ils pourraient développer.

Enfin, comme nous l'avons évoqué précédemment, diverses études cliniques sont menées sur la T21. Il faut donc espérer que d'ici quelques années de futurs médicaments auront vu le jour et lorsque cela arrivera les pharmaciens et leurs équipes devront être prêts pour prendre en charge ces patients.

Conclusion

Aujourd'hui, grâce à une meilleure prise en charge et aux progrès de la médecine, l'espérance de vie des personnes trisomiques en France a fortement augmenté et cela semble s'accroître dans le temps.

Cependant, avec cette augmentation, des pathologies plus spécifiques de la personne âgée trisomique (ex. Alzheimer, troubles orthopédiques, épilepsie) sont apparues. Ce sont donc de nouveaux défis qui vont accompagner la prise en charge de ces patients.

Actuellement, la prise en charge des patients atteints du SD est pluridisciplinaire (ex. orthophoniste, kinésithérapeute, psychomotricien, ergothérapeute), axée sur le patient jeune pour permettre son bon développement vis-à-vis de sa pathologie ainsi que pour faciliter son intégration sociale et professionnelle.

En l'absence de prise en charge pharmacologique de la T21, malgré le développement d'essais cliniques pour l'instant peu avancés, le pharmacien n'a que peu d'impact auprès de ces patients et, de surcroît, ses connaissances, ainsi que celles de son équipe, sont le plus souvent limitées sur ce syndrome.

Néanmoins, le rôle du pharmacien, en tant qu'acteur central du système de santé, est primordial. En effet, il est là pour informer et orienter les patients et leurs aidants, pour surveiller et prévenir la survenue de pathologies potentielles.

C'est dans cette optique, pour accentuer et mettre en valeur ce rôle central du pharmacien, que nous avons décidé de réaliser un guide à destination des équipes officinales pour leur permettre de mieux appréhender cette atteinte chromosomique ainsi que des *flyers* à distribuer à la population générale, et plus particulièrement aux familles concernées, pour essayer de mieux les informer.

Aujourd'hui, le regard de la population sur les personnes trisomiques change petit à petit et leur intégration sociale ainsi que professionnelle s'améliore. Cependant, le chemin est encore long pour qu'ils soient considérés à leur juste valeur et puissent vivre normalement. En ce sens, chacun peut aider et, le pharmacien, par sa position, a réellement un rôle à jouer.

ANNEXE 1 : Questionnaire adressé aux équipes officinales et étudiants :

- 1) Vous êtes ?
 - Homme
 - Femme
- 2) Votre tranche d'âge ?
 - 18-25 ans
 - 25-40 ans
 - 40-60 ans
 - Plus de 60 ans
- 3) Quel poste occupez-vous actuellement ?
 - Pharmacien titulaire
 - Pharmacien adjoint
 - Pharmacien remplaçant
 - Etudiant
 - Préparateur
- 4) Comment situeriez-vous votre niveau de connaissance sur la trisomie 21 ?
 - Faible
 - Moyen
 - Bon
 - Très bon
- 5) Pensez-vous être assez formé durant vos études ou par la suite ?
 - Oui
 - Non
- 6) Connaissez-vous les différentes manifestations physiques ou psychiques retrouvées chez l'adulte trisomique ?
 - Oui, décrivez en quelques mots
 - Non
- 7) Pour vous, le pharmacien d'officine a-t-il un rôle à jouer dans le suivi et l'accompagnement du patient trisomique ?
 - Oui, pourquoi ?
 - Non, pourquoi ?

- 8) Est-il important, selon vous, que le pharmacien puisse orienter et informer la femme enceinte d'un bébé trisomique ?
- Oui
 - Non
- 9) Trouveriez-vous intéressant de disposer de *flyers* explicatifs à distribuer aux aidants sur cette pathologie ?
- Oui
 - Non
- 10) Seriez-vous intéressé par une fiche récapitulative sur la trisomie 21 pour le pharmacien ?
- Oui
 - Non

ANNEXE 2: Fiche informative des manifestations:

Trisomie 21 :

Manifestations de l'enfant et de l'adulte

Généralités sur la Trisomie 21

- La trisomie 21, aussi appelée **syndrome de Down**, est une anomalie chromosomique congénitale provoquée par la présence d'un chromosome supplémentaire sur la **21^{ème} paire** de chromosomes.
- Population de personnes trisomiques : environ 8 millions de personnes dans le monde et **50 000 personnes** en France.
- Nombre de naissances de bébés trisomiques en France : environ **1/1500 à 1/2000 naissances**.
- Aujourd'hui, les porteurs de Trisomie 21 vivent **deux fois plus longtemps** que dans les années 70 avec une espérance de vie moyenne de **50-60 ans**.

Manifestations retrouvées durant l'enfance

- Déficiência intellectuelle : celle-ci est variable selon les individus ; leur niveau de QI oscille entre **30 et 70**.
- Manifestations physiques : **petite taille, yeux bridés, visage rond, oreilles basses, nez court et aplati à la base, langue souvent sortie**.
- Malformations cardiaques : près de **50 %** des nouveau-nés trisomiques sont atteints d'une malformation cardiaque.
- Troubles de la vue et de l'audition :
 - **Hypermétropie** pour 80 %, **astigmatisme** pour 70 %, **strabisme** pour 50 %.
 - Les troubles de l'audition sont dus aux caractéristiques physiques des personnes trisomiques : **pavillon plus court, oreille plus petite et basse**.
- Troubles du comportement :
 - **Autisme** pour 5 à 10 %.
 - **TDAH** (Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité).
- Diabète : **1 à 2 %** des personnes porteuses de Trisomie 21 souffrent d'une forme de diabète.

Pathologies du patient trisomique âgé

- Alzheimer :
 - Maladie rare dans la population générale avant 65 ans (**2 % des cas**).
 - Elle touche **10 % des sujets trisomiques après 40 ans** et **plus de 50 % après 60 ans**.
- Troubles orthopédiques :
 - **Pied plat.**
 - **Valgus du genou.**
 - **Anomalie de la hanche.**
- Epilepsie :
 - **10 fois plus de cas** que dans la population générale
 - 8% de prévalence chez le sujet jeune et **24% chez le sujet âgé trisomique**.
- Troubles thyroïdiens :
 - **40%** des sujets trisomiques auraient une fonction thyroïdienne anormale.
 - Le risque d'hypothyroïdie **augmente** fortement avec l'âge.

Suivi médical réalisable (Edité par Trisomie 21 France)

TRISOMIE 21 / SUIVI MÉDICAL					
	1 - 12 mois	1 - 3 ans	3 - 10 ans	Adolescence	Adulte
Examen clinique et neurologique	tous les 2 mois	2/an	1/an	1/an	1/an
Poids/taille/ Diététique	tous les 2 mois	2/an	2/an	2/an	surveillance poids
Écho cardiaque	si non fait à la naissance	*	*	*	écho+ECG* ou 1/5ans
ORL- Audition	à 6 m et 1 an	1/an	1/an	* ou 1/3ans	* ou 1/3ans
Apnées du sommeil	*	*	*	*	*
Ophthalmologie	naiss et 9 m	1/an	1/an	1/an	1/an
Thyroïde	à 6 m et 1 an	1/an	1/an	1/an	* ou 1/3ans
Diabète	*	*	*	1/2ans	* ou 1/2ans
Hygiène dentaire et soins (dentiste)		1/an	2/an	3/an	3/an
Développement orofacial (dentiste et/ou orthodontiste)	entre 6 m 1 an #	1/an §	vers 4 ans puis selon avis §	vers 12 ans puis selon avis §	
Maladie coeliaque	à 6 mois	*	*	*	* ou 1/3ans
Orthopédie	*	*	*	*	* ou 1/5ans
RX atlas-axis			à 6 ans	à 12/13 ans	*
Gynécologie				1/2ans	* ou 1/2ans
Prise en charge paramédicale	oui vers 3 mois	oui	oui	oui	oui par périodes

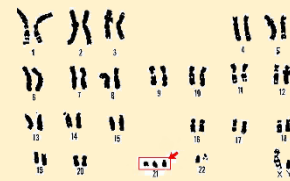
* : Selon la symptomatologie ou devant baisse état général ou perte des acquis
 AO : calcul de l'âge osseux
 # : Consultation d'information
 § : En l'absence de besoins particuliers déjà identifiés

ANNEXE 3: Fiche informative femme enceinte:

La Trisomie 21 :

Informations pour la femme enceinte

- La Trisomie 21 ou **syndrome de Down** est une anomalie chromosomique congénitale due à la présence d'un chromosome supplémentaire dans le patrimoine génétique de la personne atteinte.
- Normalement, chaque cellule chez l'Homme contient 23 paires de chromosomes. Dans ce cas particulier la personne possède un chromosome de plus sur **la paire 21**.
- Aujourd'hui, en France, on compte près de **50 000 personnes** atteintes de Trisomie 21.



Conséquences de la Trisomie 21

- Malformations physiques : petite taille, aspect caractéristique du visage, diminution du tonus musculaire...
-
- Déficiência intellectuelle variable : certains enfants pourront avoir une autonomie presque normale, d'autres non (tout dépend de l'accompagnement et de l'éducation).
 - Divers autres troubles : malformations cardiaques, digestives, troubles orthopédiques, problème de thyroïde ou de diabète...

Détermination du risque d'avoir un enfant trisomique

- Au 1^{er} trimestre de grossesse :
 - **Age maternel** : plus il est élevé plus le risque est grand.
 - **Mesure de la clarté nucale du fœtus** : plus elle est épaisse, plus le risque est grand.
 - **Prise de sang** : pour doser des protéines du sang qui sont des marqueurs de la trisomie.
- Au 2^{ème} trimestre de grossesse (avant la 18^{ème} semaine d'aménorrhée) :
 - Les éléments étudiés sont les mêmes.
 - Au niveau de la prise de sang, les marqueurs dosés *via* la prise de sang sont différents du 1^{er} trimestre.

Que faire après le calcul du risque ?

- A la suite des mesures durant le 1^{er} ou le 2^{ème} trimestre, si cela n'a pas été fait avant, un risque est estimé par le gynécologue :
 - Si le risque est **au-dessus d'1/250** (par exemple 1/100 c'est-à-dire que le fœtus a 1 risque sur 100 d'être atteint de Trisomie 21) = le risque est **élevé**.
 - Si le risque est **en dessous d'1/250** (par exemple 1/1500) = le risque est **faible**.
- Si le risque calculé est faible, la grossesse peut se poursuivre normalement.
- Si le risque est élevé (**> 1/50**), **un caryotype du fœtus** (pour compter les chromosomes) peut être réalisé.
 - Le caryotype est réalisé grâce à une ponction de cellules provenant du placenta ou du liquide amniotique (= **amniocentèse**).
 - Cependant, la réalisation d'une ponction est risquée avec environ 1 % de risque de fausse couche ou d'accouchement prématuré.
- Depuis peu, une alternative à la ponction peut être réalisée chez la femme enceinte, le **DPNI** (Dépistage prénatal non invasif) :
 - Il peut être réalisé à partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée et si risque > 1/1000.
 - Il est **indolore** par prise de sang maternel.
 - Il est **sans danger pour le fœtus**.
 - Un résultat négatif n'empêche pas un suivi échographique et un résultat positif ne peut, seul, être considéré comme un diagnostic définitif.

Que faire en cas de Trisomie 21 avérée ?

- En cas de Trisomie 21 avérée pour le fœtus, trois choix s'offrent à la femme enceinte :
 - Poursuivre la grossesse et garder l'enfant.
 - Poursuivre la grossesse et confier l'enfant à l'Aide sociale à l'enfance.
 - Demander une interruption médicale de grossesse (IMG).
- Pour aider la femme enceinte ainsi que son conjoint à prendre cette décision, les professionnels de santé (médecin, gynécologue, pédiatre, pharmacien...) ainsi que les associations de patients pour la Trisomie 21 (Trisomie 21 France par exemple) peuvent être consultés.

ANNEXE 4: Guide pour le pharmacien et l'équipe officinale.

Trisomie 21 :

Guide pour le pharmacien et l'équipe officinale

I) La pathologie :

A) Description génétique :

Parmi les différents types d'anomalies chromosomiques possibles, la Trisomie 21 est une **aneuploïdie** qui correspond à un nombre anormal de chromosomes sur la paire 21. Le chromosome 21 se trouve être le plus petit des chromosomes chez l'être humain ; on y retrouve environ 255 gènes. Cependant, la présence d'un troisième chromosome suffit pour déséquilibrer le fonctionnement de tout le génome et, par conséquent, celui de l'organisme. La Trisomie 21 est l'une des seules trisomies viables dans l'espèce humaine (avec la Trisomie 13 et la Trisomie 18).

Selon la cause de l'anomalie chromosomique, on peut distinguer différents types de trisomie 21 :

- Celle que l'on retrouve le plus fréquemment correspond à la **Trisomie 21 dite « libre, complète et homogène »**. Elle résulte de la fécondation d'un gamète possédant un chromosome 21 par un autre gamète possédant lui deux chromosomes 21 ce qui entraîne la formation d'un embryon possédant trois chromosomes 21. Ce type de trisomie 21 est dite « libre, complète et homogène » puisque chaque chromosome est bien détaché des autres (= libre), le chromosome 21 est entier (= complète) et toutes les cellules du corps sont concernées (= homogène).
- La **Trisomie 21 par translocation**. L'ensemble ou une partie d'un chromosome (souvent le chromosome 14) se transloque à une partie ou à la totalité du chromosome 21. Souvent, cette translocation est héritée de l'un des parents.
- La **Trisomie 21 partielle**. Dans ce cas, seule une partie de chromosome 21 est retrouvée en excès et pas le chromosome entier. Ainsi, on ne retrouvera chez le porteur que certains signes de la trisomie selon la partie du chromosome qui aura été dupliquée.
- La **Trisomie 21 en mosaïque**. Certaines cellules du porteur posséderont 46 chromosomes alors que d'autres cellules en auront 47. L'erreur de distribution des chromosomes 21 survient lors de la deuxième, voire la troisième division cellulaire.

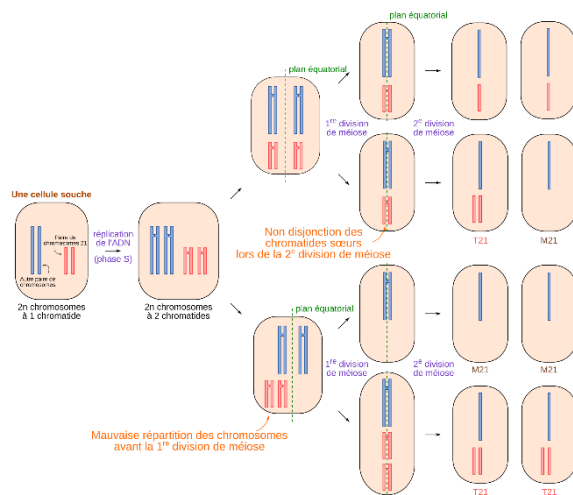


Image 1 : Cas d'une trisomie 21 libre

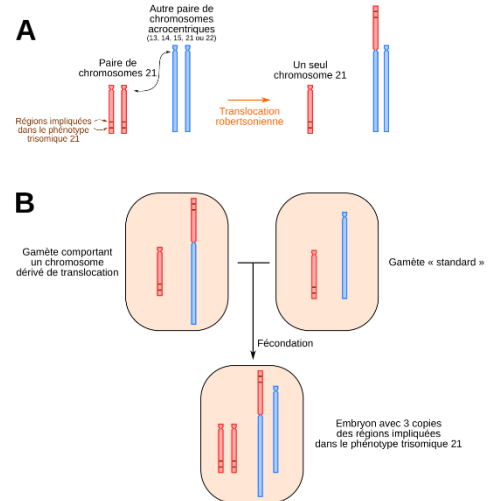


Image 2 : Cas d'une trisomie par translocation

Répartition selon les grandes origines de la trisomie 21

Trisomie 21 libres et homogènes (trois chromosomes 21 dans toutes les cellules de l'organisme)	92,5 %
Trisomie 21 mosaïque (seules certaines cellules présentent trois chromosomes 21, les autres cellules en ont deux)	2,5 %
Translocations (présence de trois bras longs ou fragments de bras longs du chromosome 21)	4 %
Autres cas	1 %

B) Fréquence :

La Trisomie 21 représente, aujourd'hui, la pathologie chromosomique la plus portée dans le monde. On estime la fréquence générale de la Trisomie 21 entre 1/800 et 1/1000 naissances dans le monde en moyenne.

En France, le nombre de naissances d'enfants trisomiques se situe **entre 1 pour 1500 à 1 pour 2000 naissances**.

Aujourd'hui, on estime la population de personnes trisomiques à environ **50 000 personnes en France**, 400 000 en Europe et 8 millions dans le monde.

C) Facteurs de risques :

Aujourd'hui, **l'âge maternel** reste le seul facteur de risque en lien avec la trisomie 21. Pour une femme, de moins de 25 ans le risque de grossesse pathologique est de 2% tandis que celui de donner naissance à un enfant trisomique 21 de 1/1400 ; pour une femme de plus de 40 ans, le risque de porter un enfant trisomique augmente à 35 % et celui d'accoucher d'un enfant

trisomique est de 1/100.

Plus une femme avance en âge, plus le pool d'ovocytes matures diminue parallèlement à une augmentation des erreurs de la méiose favorisant ainsi la prédisposition au développement d'une trisomie 21.

D'autres facteurs de risque pourraient être impliqués dans les erreurs de non-disjonction observés lors des 1^{ères} ou 2^{èmes} divisions méiotiques :

- Une **mutation du gène MTHFR**, chez la femme, impliqué dans le métabolisme du folate induirait une méthylation aberrante de l'ADN en l'absence de quantité suffisante d'acide folique pour réguler le processus. Une supplémentation précoce de la femme enceinte, et même de la femme en période pré-conceptionnelle en acide folique permet de prévenir ce phénomène.
- Le **tabagisme maternel** augmenterait le risque de Trisomie 21 et encore plus si la femme utilise une contraception orale. Cependant, l'usage seul de la contraception n'induit pas de risque significatif.

II) Dépistage et diagnostic de la Trisomie 21 :

Le dépistage prénatal représente l'ensemble des techniques proposées aux femmes enceintes dans le but d'identifier celles ayant un risque majoré de donner naissance à un enfant porteur de la T21.

Au premier trimestre de grossesse, ce dépistage de la T21 va reposer sur **3 éléments : l'âge maternel, le dosage des marqueurs sériques maternels** *via* une prise de sang ainsi que les **paramètres échographiques**. Au second trimestre, seuls **l'âge de la femme** et les valeurs des **paramètres biologiques** seront utilisés.

La prise en compte de ces éléments va permettre de calculer un risque de Trisomie 21 dont découlera 3 possibilités :

- Si le risque calculé est **inférieur à 1/1000 naissances** : risque faible sans prise en charge ; la grossesse continue normalement.
- Si le risque est **compris entre 1/1000 et 1/51 naissances** : risque élevé et proposition d'un DPNI (Dépistage Prénatal Non Invasif) à la femme enceinte.

Enfin si le risque est **supérieur ou égal à 1/50 naissances** : risque très élevé et proposition d'une amniocentèse pour réalisation d'un caryotype fœtal.

Au final, **seul le caryotype fœtal permet réellement de poser le diagnostic de T21.**

A) Paramètres échographiques :

La **clarté nucale (CN)** correspond à une accumulation liquidienne, habituellement très fine, située juste sous la peau de la nuque. Elle est toujours présente chez les fœtus, elle augmente progressivement entre 10 et 14 semaines d'aménorrhées (SA), en même temps que la longueur cranio-caudale (LCC), puis elle disparaît spontanément vers la 16ème SA.



Clarté nucale courante et clarté nucale épaissie

Une CN épaissie n'est pas forcément spécifique de la T21, en effet elle peut être retrouvée dans d'autres aneuploïdies, comme la T16 ou la T18, ainsi que lors d'anomalies cardiaques.

La mesure de la CN s'effectue, par échographie, **entre la 11ème et 13ème SA + 6**. Elle doit être réalisée sur une coupe sagittale stricte, permettant la mesure de la LCC, avec un fœtus bien au repos pour éviter une trop grande variation de mesures. La réalisation de ces mesures à 3 reprises est indispensable, seule la plus grande est conservée, ainsi que la mesure de la LCC. On estime que pour une **CN épaissie de 3mm le risque de T21 est supérieur à 1%**, c'est aujourd'hui le seuil communément utilisé en France.

Cependant, même si le seuil de 3mm est dépassé, la seule mesure de la CN n'est pas forcément représentative et il est nécessaire de la comparer à la LCC pour un résultat plus significatif.

B) Dosage des marqueurs sériques maternels :

Les marqueurs sériques maternels correspondent à des molécules biologiques synthétisées par l'organisme de la femme enceinte au cours de la grossesse dont **les taux varient selon le stade de la grossesse**. Le dépistage de la T21, *via* le dosage de ces marqueurs sériques, repose sur **un prélèvement** pouvant être réalisé au premier ou au 2nd trimestre de la grossesse. En fonction du trimestre, ce ne seront pas les mêmes marqueurs qui seront analysés :

- au premier trimestre (**entre 11 SA et 13 SA + 6 jours**) : dosage de la **β hCG** et de la **PAPP-A**.
- au deuxième trimestre (**entre 14 SA et 17 SA + 6 jours**) : dosage de l'**hCG totale**, l' **α FP** +/- l'**œstriol**.

Le tableau ci-dessous décrit plus précisément ces paramètres biologiques.

Marqueurs sériques	β hCG	PAPP-A	α FP	hCG	Oestriol non conjugué
Origine physiologique	Syncytio-trophoblaste	Syncytio-trophoblaste	Foie et intestin du fœtus	Tissu endocrine placentaire	Fœtus/placenta
Variation du taux dans le cas d'une grossesse d'enfants T21	Supérieur à la normale	Inférieur à la normale	Inférieur à la normale	Supérieur à la normale	Inférieur à la normale

<i>Période d'utilisation au cours de la grossesse</i>	Premier Trimestre	Premier trimestre	Deuxième trimestre	Deuxième trimestre	Deuxième trimestre
---	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Voici également une petite description des rôles de chacun de ces différents marqueurs :

- **La β hCG** est une hormone issue du syncytiotrophoblaste, correspondant à la sous unité β de l'hCG (hormone chorionique gonadotrope humaine), qui permet le maintien du corps jaune lors de la grossesse et la nidation de l'œuf à la paroi utérine
- **La PAPP-A** (Pregnancy-associated plasma protein A) est une glycoprotéine, produite par le syncytiotrophoblaste, qui joue un rôle protecteur vis-à-vis du système immunitaire maternel durant la grossesse.
- L'hormone choriogonadotrope est sécrétée par le tissu endocrine placentaire. **L'hCG** totale n'est dosée qu'au deuxième trimestre, contrairement à sa sous unité β , étant un mauvais marqueur de la T21 au premier trimestre.
- **L' α FP** (alpha foetoprotéine) est une glycoprotéine synthétisée par le foie et l'intestin du fœtus. Cette protéine est notamment analysée pour dépister les possibles troubles du développement chez le fœtus (comme le risque de *spina bifida* par exemple)
- **L'œstriol non conjugué** est une hormone stéroïde synthétisée par l'unité fœto-placentaire, elle est strictement d'origine fœtale. Le taux d'œstriol représente un bon reflet de l'activité des surrénales fœtales

C) Dépistage prénatal non invasif :

Le DPNI est **un test de dépistage et non de diagnostic**. Il va permettre de diminuer le recours une amniocentèse, cependant s'il s'avère positif et que le risque de T21 pour le fœtus est supérieur à 1/50 une amniocentèse sera d'emblée proposée.

Le DPNI repose sur **une simple prise de sang chez la femme enceinte** pour ensuite étudier l'ADN fœtal libre retrouver dans le sang maternel. L'une des méthodes utilisées pour réaliser l'analyse d'un DPNI est le **séquençage à haut débit (NGS)**.

Tout l'ADN libre va être séquencé puis l'objectif sera de mettre en évidence une sur-représentation ou non du nombre de copie de chromosomes 21. Après le séquençage, on va comparer la proportion de chromosomes 21 retrouvés dans l'échantillon prélevé par rapport aux valeurs de référence d'un groupe témoin.

Par la suite, un **Z-Score** pourra être établi, il va permettre de mesurer la sur-représentation de chromosome 21 par rapport au groupe témoin. Si ce **Z-Score est supérieur à 3**, c'est-à-dire que la valeur mesurée est distante de 3 écarts-types par rapport à la valeur moyenne du groupe témoin, alors on pourra estimer qu'on est dans le cas d'une trisomie 21.

A la suite de la réalisation du test et de l'analyse des résultats, trois possibilités interviennent :

- Soit le résultat est positif : le test n'est pas fiable à 100%, il peut exister des faux positifs, donc il y a nécessité de réalisation d'un caryotype fœtal pour confirmer le diagnostic. Le caryotype fœtal permettra également de déterminer le type de trisomie 21.
- Soit le résultat est négatif : la patiente voit son risque de porter un bébé

trisomique 21 diminué. Cependant un suivi reste nécessaire et elle peut réaliser si elle le souhaite un caryotype fœtal.

- Soit le résultat est interprétable : dans ce cas-là il est préconisé de réaliser à nouveau le test ou de proposer la réalisation d'un caryotype fœtal suivant le contexte.

Avantages	Inconvénients
Simple prise de sang, pas de geste invasif et donc de risque de fausse couche	Nécessité d'une quantité d'ADN fœtale circulante suffisante
Taux de détection d'environ 99% supérieur au dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	Risque de taux d'échec (1 à 2%)
Utilisable dans les cas de grossesses gémellaires contrairement au dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	Problème d'éthique avec l'augmentation d'IMG dû à l'augmentation de détection des cas de T21.
Utilisable également pour le dépistage de la Trisomie 13 et la Trisomie 18	

D) Diagnostic de la Trisomie 21 :

Jusqu'à quelques années, la réalisation d'un **caryotype fœtal** (méthode longue et manuelle) à partir d'un prélèvement invasif était la principale méthode de diagnostic utilisé. Depuis quelques années, deux nouvelles techniques beaucoup plus rapides se sont développées : **la FISH** (Hybridation fluorescente *in situ*) et la **QF-PCR** (PCR quantitative fluorescente).

Toutes ces méthodes de diagnostic nécessitent un **prélèvement invasif de matériel fœtal** qui peut se faire soit par :

- **Amniocentèse** : procédure consistant à retirer un peu de liquide amniotique (environ 20 mL) dans la cavité où se trouve le fœtus.
- **Choriocentèse** : prélèvement des villosités du futur placenta.
- **Cordocentèse** : prélèvement du sang du fœtus dans le cordon ombilical.

Ces prélèvements présentent un **risque de fausse couche ou d'accouchement prématuré**, pour l'amniocentèse on estime à environ **1%** ce risque lors de la pratique de cette intervention.

III) Manifestation physiques et psychiques durant l'enfance :

A) Manifestations physiques :

À la naissance, la plupart des nouveaux nés trisomiques ne présentent aucun caractère physique inhabituel évident au premier œil. Cependant certains signes sont révélateurs de la maladie, même s'ils ne sont pas forcément tous présents :

- **Apathie**
- **Hypotonie musculaire**
- Peu de pleurs
- Microcéphalie
- Peau exubérante au niveau de l'arrière du cou
- Des taches blanches ou grises à la périphérie de l'iris = Taches de Brushfield
- **Bouche ouverte avec la langue pendante**
- **Oreilles petites et arrondies**
- Mains courtes et larges avec des doigts courts dont le 5ème présente souvent 2 phalanges

Cependant d'autres manifestations physiques moins visibles sont présentes chez le jeune bébé trisomique :

- **Malformation cardiaque** chez près de 50 % d'entre eux.
- **Malformation digestive** chez près de 10% des cas.
- Risque accru de **diabète de type I**

Lors de la croissance, les manifestations physiques chez les malades s'accroîtront, typiquement le patient trisomique sera de **petite taille** (en moyenne 1m60 pour un homme et 1m45 pour une femme), avec un **cou épais**, des yeux présentant des plis épicanthaux, une calvitie frontale et souvent une **légère obésité**.

Les patients T21 souffrent fréquemment de troubles de vision, on retrouve principalement :

- L'**hypermétropie**, occasionnant une vision trouble des objets de près, chez environ 80 % des patients atteints de Trisomie 21.
- L'**astigmatisme**, la cornée prend la forme d'un ballon de rugby provoquant une vision floue, qui touche environ 70 % des sujets.
- Le **strabisme**, qui correspond à un défaut d'alignement des deux yeux, présent chez un peu moins de 50 % des sujets.

Une autre pathologie oculaire touchant les personnes trisomiques est le **kératocône**. Cette maladie, qui commence le plus souvent à l'adolescence, rend la cornée de plus en plus fine et la déforme petit à petit en lui donnant la forme d'un cône. La progression de la maladie est variable selon les sujets. Cependant, dans les formes sévères et sans prise en charge, elle peut aboutir à un handicap visuel presque complet.

Dans la population générale cette pathologie touche 2 à 3 personnes pour 1000 alors que, dans la population trisomique, **5 à 15 %** des sujets sont concernés.

Par ailleurs, entre **50 et 75 %** des sujets trisomiques présentent un déficit de l'audition. Généralement la perte auditive résulte de pathologies de l'oreille moyenne ; le plus souvent, des otites à répétition, dues à un développement incomplet du nasopharynx et de la trompe d'Eustache.

D'autres caractéristiques physiques des personnes T21 ont des conséquences sur leur audition comme :

- Des **oreilles plus petites et plus basses** que celle de la population générale.
- Un **pavillon de l'oreille mal formé**.
- Un **conduit auditif plus court et étroit** conduisant à une accumulation de cérumen plus importante que la moyenne.

Un défaut de perception des sons conduira à un retard majeur de langage ou de communication chez les jeunes enfants ce qui se répercutera sur leur développement et leur vie adulte. Il est donc important de bien surveiller cette audition dans le développement de l'enfant.

B) Manifestations psychiques :

La plus importante manifestation psychique chez la personne atteinte de Trisomie 21 c'est la **déficience intellectuelle** qui se caractérise par un déficit cognitif et langagier malgré des capacités d'adaptation sociales préservées. La déficience intellectuelle de ces patients est variable d'un individu à l'autre, celle-ci peut aller d'une **déficience modérée à sévère**.

Le niveau intellectuel des sujets T21 correspond à un **QI entre 30/35 et 65/70** selon les individus on peut donc passer d' une déficience profonde à une intelligence presque normale.

Le **trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)** est un trouble neurologique dans lequel les sujets présentent des difficultés à contrôler leur comportement et/ou à maintenir leur concentration. Dans la population générale 3 à 5 % des enfants sont concernés avec une prédominance masculine (3 pour 1) et ce trouble peut perdurer jusqu'à l'âge adulte.

Les personnes atteintes du SD présentent une prévalence de TDAH **supérieure à 40 %**.

Un des troubles du comportement fréquemment retrouvé chez les sujets T21 est **l'autisme**. La prévalence de cette pathologie se situe entre **5 à 10 %** de ces sujets. Les troubles du spectre autistique sont également présents avec une prévalence **d'environ 20 à 38 %**.

Les patients trisomiques avec des signes autistiques présentent des problèmes de comportement avec une certaine agressivité ainsi que des schémas d'activités répétitives et stéréotypés plus restreints comparativement aux patients atteints du syndrome de Down seul.

IV) Pathologies chez le patient âgé :

A) Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer est une pathologie très fréquente chez les sujets atteints de T21. Elle touche **1 individu sur 10 après 40 ans et plus de la moitié des personnes après 60 ans**, une fréquence bien supérieure à celle de la population générale. L'une des raisons principales de cette forte fréquence est le **vieillissement accéléré** des patients atteints de T21. Cependant,

il existe d'autres causes :

- Sur le chromosome 21, se situe le **gène APP**. Celui-ci est responsable de la production de la protéine β -amyloïde qui va s'accumuler dans le cerveau des personnes atteintes d'Alzheimer. Du fait de la présence d'un chromosome supplémentaire, les personnes atteintes de T21 vont produire plus de copies du gène APP. *In fine*, on aura donc une **production accrue de protéine β -amyloïde** qui s'accumulera plus rapidement pour former des « plaques séniles ».
- Un autre gène impliqué dans la maladie d'Alzheimer est retrouvé sur le chromosome 21, le **gène DYRK1A**. Il a été démontré que la surexpression de ce gène était impliquée dans plusieurs processus neurodégénératifs dont Alzheimer *via* l'hyperphosphorylation de la **protéine Tau**.

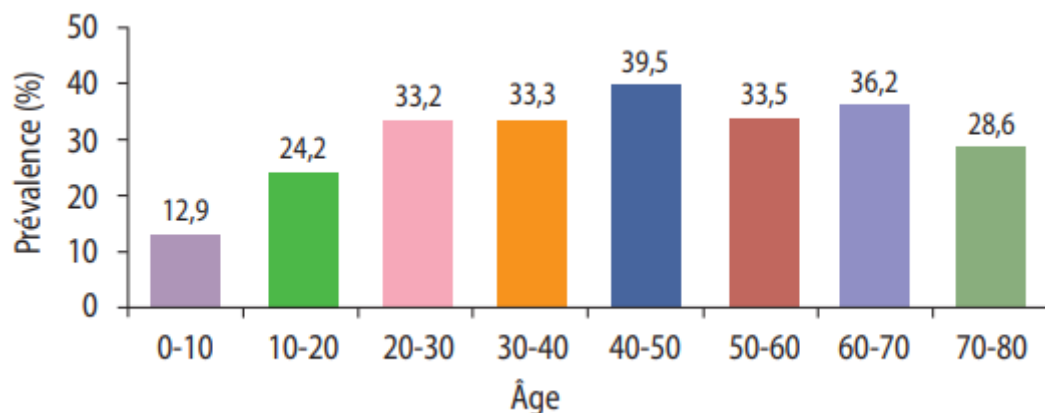
B) Epilepsie :

Les manifestations épileptiques ne font pas partie des symptômes caractéristiques des sujets atteints de T21. Cependant, la prévalence de cette pathologie chez les patients trisomiques a été évaluée par différentes études et serait estimée à **10 fois celles de la population générale**. Si l'on se penche un peu plus sur la prévalence selon les différentes tranches d'âge de patients atteints de T21, les sujets âgés (50/60 ans) auraient une prévalence de 24 % contre 8 % chez les sujets jeunes (14/16 ans).

Il existe un syndrome épileptique propre au patient trisomique, le « **Late Onset Myoclonic Epilepsy in Down Syndrome** » (LOMEDS). Ce syndrome apparaît principalement après 40 ans chez ces sujets. De plus, il présente une prévalence de 46 % chez les personnes de plus de 50 ans. Le LOMEDS, en plus d'être caractérisé par des crises épileptiques, se manifeste souvent par des secousses myocloniques, de rares crises tonico-cloniques ainsi que par une démence progressive.

C) Troubles thyroïdiens :

La prévalence du dysfonctionnement thyroïdien est très fréquente chez les personnes porteuses de trisomie 21. Différentes études ont mis depuis longtemps ce lien en évidence. Selon certaines études, **jusqu'à 40 % des personnes T21** auraient ainsi une fonction thyroïdienne anormale (une hypothyroïdie, dans la majorité des cas).



Prévalence de l'hypothyroïdie en fonction de l'âge chez les patients porteurs d'une trisomie 21

Plusieurs études ont démontré que l'hypothyroïdie associée à la trisomie 21 est majoritairement **d'origine auto-immune**, caractérisée par la présence d'anticorps anti-

thyroperoxydase (anti-TPO) circulants. Des anticorps anti-TPO ont été détectés chez des enfants trisomiques avant l'âge de 1 an. L'hypothyroïdie auto-immune est fréquente après 8 ans et son **incidence augmente avec l'âge**. La surexpression de gènes portés par le bras long du chromosome 21 activerait l'auto-immunité chez ces jeunes enfants.

Cependant, ce dysfonctionnement thyroïdien ne peut être expliqué seulement par l'auto-immunité de cette population. Le développement retardé de la glande thyroïde entraînant, par conséquent, une taille inférieure à la normale pourrait également être impliqué dans ce dysfonctionnement.

D) Troubles orthopédiques :

De par leur **hypotonie musculaire ainsi que leur hyperlaxité**, les sujets trisomiques souffrent fréquemment de troubles orthopédiques, qui apparaissent le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence et qui, s'ils ne sont pas pris en charge, s'accroissent à l'âge adulte :

- **Problème de hanche** : luxation, dysplasie, ostéochondrite.
- **Instabilité atlanto-axoïdienne.**
- **Problème du genou** : valgus, instabilité fémoro-patellaire.
- **Pied plat.**

E) Suivi médical possible :

Un suivi médical est recommandé pour les patients trisomiques pour pouvoir prendre en charge le plus rapidement possible les différentes pathologies qui pourraient se manifester. **L'association Trisomie 21 France** a édité un tableau type pouvant être distribué aux familles, permettant ainsi une meilleure prise en charge.

TRISOMIE 21 / SUIVI MÉDICAL

	1 - 12 mois	1 - 3 ans	3 - 10 ans	Adolescence	Adulte
Examen clinique et neurologique	tous les 2 mois	2/an	1/an	1/an	1/an
Poids/taille/Diététique	tous les 2 mois	2/an	2/an	2/an	surveillance poids
Écho cardiaque	si non fait à la naissance	*	*	*	écho+ECG* ou 1/5ans
ORL- Audition	à 6 m et 1 an	1/an	1/an	* ou 1/3ans	* ou 1/3ans
Apnées du sommeil	*	*	*	*	*
Ophtalmologie	naiss et 9 m	1/an	1/an	1/an	1/an
Thyroïde	à 6 m et 1 an	1/an	1/an	1/an	* ou 1/3ans
Diabète	*	*	*	1/2ans	* ou 1/2ans
Hygiène dentaire et soins (dentiste)		1/an	2/an	3/an	3/an
Développement orofacial (dentiste et/ou orthodontiste)	entre 6 m 1 an #	1/an §	vers 4 ans puis selon avis §	vers 12 ans puis selon avis §	
Maladie cœliaque	à 6 mois	*	*	*	* ou 1/3ans
Orthopédie	*	*	*	*	* ou 1/5ans
RX atlas-axis			à 6 ans	à 12/13 ans	*
Gynécologie				1/2ans	* ou 1/2ans
Prise en charge paramédicale	oui vers 3 mois	oui	oui	oui	oui par périodes

* : Selon la symptomatologie ou devant baisse état général ou perte des acquis

AO : calcul de l'âge osseux

: Consultation d'information

§ : En l'absence de besoins particuliers déjà identifiés

Bibliographie :

1. Planet-Vie [En ligne]. La trisomie 21 : origines et quelques chiffres [cité le 9 décembre 2019]. Disponible: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/pathologies/la-trisomie-21-origines-et-quelques-chiffres>
2. [En ligne]. Le récit de la découverte de la trisomie 21 [cité le 9 décembre 2019]. Disponible: <https://www.fondationlejeune.org/commemoration-des-20-ans-il-etait-une-fois-une-trisomie-21-le-recit-de-la-decouverte/>
3. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park H-S, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*. 2000;405(6784):311-9. DOI: 10.1038/35012518
4. Vekemans M. Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2003;61(4):497-9.
5. Netgen. *Revue Médicale Suisse* [En ligne]. Dépistage anténatal de la trisomie 21 : quelques notions d'épidémiologie [cité le 9 décembre 2019]. Disponible: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-176/Depistage-antenatal-de-la-trisomie-21-quelques-notions-d-epidemiologie>
6. James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(4):495-501. DOI: 10.1093/ajcn/70.4.495
7. [En ligne]. Risk factors for trisomy 21: maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a population-based case-control study. - PubMed - NCBI [cité le 9 décembre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11336457>
8. [En ligne]. World Down Syndrome Day, 21 March [cité le 9 décembre 2019]. Disponible: <https://www.un.org/en/events/downsyndromeday/background.shtml>
9. Rousseau T, Amar E, Ferdynus C, Thauvin-Robinet C, Gouyon J-B, Sagot P. Variations de prévalence de la trisomie 21 en population française entre 1978 et 2005. */data/revues/03682315/v39i4/S0368231510000876/* [En ligne]. 2010 [cité le 9 décembre 2019]; Disponible: <https://www.em-consulte.com/en/article/252574>
10. Gilgenkrantz S. À propos des inégalités sociales dans le dépistage prénatal et la naissance d'enfants trisomiques 21. *médecine/sciences. EDK*; 2007;23(8-9):765-7. DOI: 10.1051/medsci/20072389765
11. Broussin B, Sarramon MF. La clarté nucale : technique de mesure et signification. *Datarevues0221036300832-C21891* [En ligne]. 2008 [cité le 10 décembre 2019]; Disponible: <https://www.em-consulte.com/en/article/121240#bib21>
12. [En ligne]. Bedside estimation of Down syndrome risk during first-trimester ultrasound screening. - PubMed - NCBI [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423484>
13. Ashwood ER, Cheng E, Luthy DA. Maternal serum alpha-fetoprotein and fetal trisomy-21 in women 35 years and older: implications for alpha-fetoprotein screening programs. *Am J Med Genet*. 1987;26(3):531-9. DOI: 10.1002/ajmg.1320260304
14. Bogart MH, Golbus MS, Sorg ND, Jones OW. Human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with aneuploid fetuses. *Prenat Diagn*. 1989;9(6):379-84. DOI: 10.1002/pd.1970090602
15. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(4):330-3. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06601.x
16. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, et al. Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic

- gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(4 Pt 1):1248-53. DOI: 10.1016/0002-9378(90)90700-h
17. Macintosh MC, Chard T. Pregnancy associated plasma protein A in Down's syndrome. *BMJ.* 1992;305(6850):425.
 18. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Dépistage de la trisomie 21 : la HAS propose une fiche d'information aux femmes enceintes [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2899363/en/depistage-de-la-trisomie-21-la-has-propose-une-fiche-d-information-aux-femmes-enceintes
 19. CHU Grenoble Alpes [En ligne]. 7 décembre 2016. Dépistage prénatal non-invasif (DPNI) de la trisomie 21 [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://www.chu-grenoble.fr/content/depistage-prenatal-non-invasif-dpni-de-la-trisomie-21>
 20. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):322.e1-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.01.029
 21. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):530-8. DOI: 10.1002/uog.14792
 22. [En ligne]. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. - PubMed - NCBI [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28702698>
 23. [En ligne]. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. - PubMed - NCBI [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2423826>
 24. [En ligne]. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. - PubMed - NCBI [cité le 10 décembre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937181>
 25. ETUDE-LONGITUDINALE-DU-DEVELOPPEMENT-COGNITIF-CHEZ-DES-ENFANTS-AVEC-TRISOMIE-21.pdf. [En ligne]. [cité le 12 décembre 2019].
 26. [En ligne]. Le développement cognitif chez les jeunes enfants atteints de trisomie 21 : forces et faiblesses [cité le 12 décembre 2019]. Disponible: <https://www.dsrf.org/information/other-languages/le-d%C3%A9veloppement-cognitif-chez-les-jeunes-enfants-atteints-de-trisomie-21---forces-et-faiblesses>
 27. [En ligne]. Déficience intellectuelle - ART 21 - Association Romande Trisomie 21 [cité le 12 décembre 2019]. Disponible: <https://www.t21.ch/conseils-et-ressources/prise-en-charge-medicale/deficience-intellectuelle/>
 28. [En ligne]. Trisomy and early brain development [cité le 12 décembre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3273608/>
 29. Inserm - La science pour la santé [En ligne]. Alzheimer (maladie d') [cité le 12 décembre 2019]. Disponible: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>
 30. Netgen. *Revue Médicale Suisse* [En ligne]. Maladie d'Alzheimer et trisomie 21 [cité le 12 décembre 2019]. Disponible: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-325/Maladie-d-Alzheimer-et-trisomie-21>
 31. [En ligne]. d) Bilan :: Alzheimer [cité le 24 septembre 2020]. Disponible: <https://tpe-alzheimer-ism.webnode.fr/iii-laction-dalzheimer-sur-le-cerveau-/d-bilan/>
 32. MS_1991_3_294.pdf. [En ligne]. [cité le 12 décembre 2019].
 33. La trisomie 21. [En ligne]. Institut Lejeune [cité le 12 décembre 2019].
 34. Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer : existe-t-il un lien ? [En ligne]. Fondation Vaincre Alzheimer 2017 [cité le 12 décembre 2019].
 35. García-Cerro S, Rueda N, Vidal V, Lantigua S, Martínez-Cué C. Normalizing the gene dosage of Dyrk1A in a mouse model of Down syndrome rescues several Alzheimer's disease phenotypes. *Neurobiol Dis.* 2017;106:76-88. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.06.010

36. Vaessen S, Daron A, Dubru J, Ebetiuc I, Leroy P, Misson J. Aspects neurologiques associés au Syndrome de Down. :4.
37. Johannsen P, Christensen JE, Goldstein H, Nielsen VK, Mai J. Epilepsy in Down syndrome--prevalence in three age groups. *Seizure*. 1996;5(2):121-5.
38. Guidi S, Bonasoni P, Ceccarelli C, Santini D, Gualtieri F, Ciani E, et al. Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2008;18(2):180-97. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2007.00113.x
39. [En ligne]. Prevalence and Associated Features of Epilepsy in Adults with Down's Syndrome | The British Journal of Psychiatry | Cambridge Core [cité le 12 décembre 2019]. Disponible: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/prevalence-and-associated-features-of-epilepsy-in-adults-with-downs-syndrome/B0F40DA23675E8DF694CD758DB978EE7#>
40. Sharma CM, Pandey RK, Kumawat BL, Khandelwal D. Late-onset myoclonic epilepsy in Down syndrome (LOMEDS): A spectrum of progressive myoclonic epilepsy — Case report. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19(2):267-8. DOI: 10.4103/0972-2327.173411
41. Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol*. 1989;46(8):849-53. DOI: 10.1001/archneur.1989.00520440031017
42. Gétin C. HyperSupers - TDAH France [En ligne]. Définition du TDAH [cité le 12 décembre 2019]. Disponible: <https://www.tdah-france.fr/Definition-du-TDAH.html>
43. 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. DOI: 10.1177/0883073811405201
44. Moss J, Richards C, Nelson L, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. *Autism Int J Res Pract*. 2013;17(4):390-404. DOI: 10.1177/1362361312442790
45. Kent L, Evans J, Paul M, Sharp M. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(3):153-8. DOI: 10.1017/s001216229900033x
46. 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 Off J Int Soc Autism Res*. 2014;7(4):433-41. DOI: 10.1002/aur.1371
47. Ghosh M, Shah AH, Dhir K, Merchant KF. Behavior in children with Down syndrome. *Indian J Pediatr*. 2008;75(7):685-9. DOI: 10.1007/s12098-008-0129-z
48. Al-Bagdady M, Murphy P, Woodhouse J. Development and distribution of refractive error in children with Down's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2010;95:1091-7. DOI: 10.1136/bjo.2010.185827
49. Tabibian D, Hafezi F. Maladies de l'oeil et trisomie 21: une mise à jour. *Rev Suisse Pédagogie Spéc*. 2014;1:34.
50. Park AH, Wilson MA, Stevens PT, Harward R, Hohler N. Identification of hearing loss in pediatric patients with Down syndrome. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2012;146(1):135-40. DOI: 10.1177/0194599811425156
51. Nightengale E, Yoon P, Wolter-Warmerdam K, Daniels D, Hickey F. Understanding Hearing and Hearing Loss in Children With Down Syndrome. *Am J Audiol*. 2017;26(3):301-8. DOI: 10.1044/2017_AJA-17-0010
52. studylibfr.com [En ligne]. La trisomie 21 et les troubles de l'audition [cité le 12 décembre 2019]. Disponible: <https://studylibfr.com/doc/4540660/la-trisomie-21-et-les-troubles-de-l-audition>
53. Pau M, Galli M, Crivellini M, Albertini G. Foot-ground interaction during upright standing in children with Down syndrome. *Res Dev Disabil*. 2012;33(6):1881-7. DOI: 10.1016/j.ridd.2012.05.018
54. Galli M, Cimolin V, Pau M, Costici P, Albertini G. Relationship between flat foot condition and gait pattern alterations in children with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR*. 2014;58(3):269-76. DOI: 10.1111/jir.12007

55. Pau M, Galli M, Crivellini M, Albertini G. Relationship between obesity and plantar pressure distribution in youths with Down syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92(10):889-97. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3182922ff1
56. Concolino D, Pasquzzi A, Capalbo G, Sinopoli S, Strisciuglio P. Early detection of podiatric anomalies in children with Down syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2006;95(1):17-20. DOI: 10.1080/08035250500325108
57. Rebouças Moreira TA, Demange MK, Gobbi RG, Mustacchi Z, Pécora JR, Passarelli Tírico LE, et al. Trochlear dysplasia and patellar instability in patients with Down syndrome. *Rev Bras Ortop*. 2015;50(2):159-63. DOI: 10.1016/j.rboe.2015.03.005
58. El-Khoury M, Mourão MA, Tobo A, Battistella LR, Herrero CFP, Riberto M. Prevalence of atlanto-occipital and atlantoaxial instability in adults with Down syndrome. *World Neurosurg*. 2014;82(1-2):215-8. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.02.006
59. Ali FE, Al-Bustan MA, Al-Busairi WA, Al-Mulla FA, Esbaita EY. Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome. *Int Orthop*. 2006;30(4):284-9. DOI: 10.1007/s00264-005-0070-y
60. Pueschel SM, Herndon JH, Gelch MM, Senft KE, Scola FH, Goldberg MJ. Symptomatic atlantoaxial subluxation in persons with Down syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1984;4(6):682-8. DOI: 10.1097/01241398-198411000-00005
61. Shaw ED, Beals RK. The hip joint in Down's syndrome. A study of its structure and associated disease. *Clin Orthop*. 1992;(278):101-7.
62. Peterlein C-D, Schiel M, Timmesfeld N, Schofer MD, Eberhardt O, Wirth T, et al. [Characteristics in treatment of the hip in patients with Down syndrome]. *Z Orthopadie Unfallchirurgie*. 2013;151(6):585-95. DOI: 10.1055/s-0033-1350894
63. Aprin H, Zink WP, Hall JE. Management of dislocation of the hip in Down syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1985;5(4):428-31. DOI: 10.1097/01241398-198507000-00007
64. Bermudez B, Medeiros S, Bagatin Bermudez M, Novadzki I, Magdalena N. Down syndrome: Prevalence and distribution of congenital heart disease in Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2015;133. DOI: 10.1590/1516-3180.2015.00710108
65. de Rubens Figueroa J, del Pozzo Magaña B, Pablos Hach JL, Calderón Jiménez C, Castrejón Urbina R. [Heart malformations in children with Down syndrome]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(9):894-9. DOI: 10.1016/s0300-8932(03)76978-4
66. Pitetti KH, Climstein M, Campbell KD, Barrett PJ, Jackson JA. The cardiovascular capacities of adults with Down syndrome: a comparative study. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24(1):13-9.
67. Vis JC, De Bruin-Bon H a. CM, Bouma BJ, Huisman SA, Imschoot L, van den Brink K, et al. Adults with Down syndrome have reduced cardiac response after light exercise testing. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found*. 2012;20(6):264-9. DOI: 10.1007/s12471-012-0254-1
68. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Medina-Gil JM, Ágredo-Muñoz J, Nieto-Lago V. Evolución clínica en pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita. *Cir Cir*. 2010;78(3):245-50.
69. Stos B, Dembour G, Ovaert C, Barrea C, Arape A, Stijns M, et al. Avantages et risques de la chirurgie cardiaque dans la trisomie 21. *Arch Pédiatrie*. 2004;11(10):1197-201. DOI: 10.1016/j.arcped.2004.05.016
70. Amani MEA, Miraoui S, Derradji M, Medjadi N. Trisomie 21 et diabète sucré type 1 : difficultés de prise en charge. *Ann Endocrinol*. 2014;75(5):377. DOI: 10.1016/j.ando.2014.07.357
71. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: A nationwide population-based study. *Diabetologia*. 2006;49(6):1179-82. DOI: 10.1007/s00125-006-0231-6
72. Gillespie KM, Dix RJ, Williams AJK, Newton R, Robinson ZF, Bingley PJ, et al. Islet autoimmunity in children with Down's syndrome. *Diabetes*. 2006;55(11):3185-8. DOI: 10.2337/db06-0856

73. Anwar AJ, Walker JD, Frier BM. Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1998;15(2):160-3. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199802)15:2<160::AID-DIA537>3.0.CO;2-J
74. [En ligne]. A Syntenic Cross Species Aneuploidy Genetic Screen Links RCAN1 Expression to β -Cell Mitochondrial Dysfunction in Type 2 Diabetes [cité le 12 décembre 2019]. Disponible: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1006033>
75. Kennedy RL, Jones TH, Cuckle HS. Down's syndrome and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(6):471-6. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb01475.x
76. MHDN 7(XVIII) septembre 2014.indd. *Corresp En Métabolismes Horm Diabètes Nutr.* 2014;4.
77. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Annerén G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 1998;79(3):242-5. DOI: 10.1136/ad.79.3.242
78. Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, Forslund M, Vegfors P, Annerén G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1997;86(10):1065-7. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb14808.x
79. Zori RT, Schatz DA, Ostrer H, Williams CA, Spillar R, Riley WJ. Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adults with Down syndrome. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:238-41. DOI: 10.1002/ajmg.1320370748
80. Murdoch JC, Ratcliffe WA, McLarty DG, Rodger JC, Ratcliffe JG. Thyroid function in adults with Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;44(3):453-8. DOI: 10.1210/jcem-44-3-453
81. Cebeci AN, Güven A, Yıldız M. Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(2):116-20. DOI: 10.4274/Jcrpe.884
82. 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. DOI: 10.1007/s11845-013-0994-y
83. [En ligne]. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States | American Academy of Pediatrics [cité le 12 décembre 2019]. Disponible: <https://pediatrics.aappublications.org/content/136/5/e1204>
84. [En ligne]. Fertility in men with Down syndrome: a case report - Fertility and Sterility [cité le 12 décembre 2019]. Disponible: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(06\)03067-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(06)03067-6/fulltext)
85. Aït Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, Golfier G, et al. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: impact on disease phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):475-91. DOI: 10.1086/520000
86. Ichinohe A, Kanaumi T, Takashima S, Enokido Y, Nagai Y, Kimura H. Cystathionine beta-synthase is enriched in the brains of Down's patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338(3):1547-50. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.10.118
87. Goodwin LR, Francom D, Dieken FP, Taylor JD, Warenycia MW, Reiffenstein RJ, et al. Determination of sulfide in brain tissue by gas dialysis/ion chromatography: postmortem studies and two case reports. *J Anal Toxicol.* 1989;13(2):105-9. DOI: 10.1093/jat/13.2.105
88. Kamoun P. H₂S, un nouveau neuromodulateur. *MS Médecine Sci. SRMS: Société de la revue médecine/sciences;* 2004;20(6-7):697-700.
89. Barañano DE, Ferris CD, Snyder SH. Atypical neural messengers. *Trends Neurosci.* 2001;24(2):99-106. DOI: 10.1016/s0166-2236(00)01716-1
90. Nicholls P, Marshall DC, Cooper CE, Wilson MT. Sulfide inhibition of and metabolism by cytochrome c oxidase. *Biochem Soc Trans.* 2013;41(5):1312-6. DOI: 10.1042/BST20130070
91. Panagaki T, Randi EB, Augsburger F, Szabo C. Overproduction of H₂S, generated by CBS, inhibits mitochondrial Complex IV and suppresses oxidative phosphorylation in Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* 2019;116(38):18769-71. DOI: 10.1073/pnas.1911895116
92. Marechal D, Brault V, Leon A, Martin D, Lopes Pereira P, Loaëc N, et al. Cbs overdosage is necessary and sufficient to induce cognitive phenotypes in mouse models of Down syndrome and interacts genetically with Dyrk1a. *Hum Mol Genet.* 2019;28(9):1561-77. DOI: 10.1093/hmg/ddy447

93. Zhu PJ, Khatiwada S, Cui Y, Reineke LC, Dooling SW, Kim JJ, et al. Activation of the ISR mediates the behavioral and neurophysiological abnormalities in Down syndrome. *Science*. 2019;366(6467):843-9. DOI: 10.1126/science.aaw5185
94. García MA, Gil J, Ventoso I, Guerra S, Domingo E, Rivas C, et al. Impact of Protein Kinase PKR in Cell Biology: from Antiviral to Antiproliferative Action. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2006;70(4):1032-60. DOI: 10.1128/MMBR.00027-06
95. Sidrauski C, McGeachy AM, Ingolia NT, Walter P. The small molecule ISRIB reverses the effects of eIF2 α phosphorylation on translation and stress granule assembly. *eLife*. 4. DOI: 10.7554/eLife.05033
96. [En ligne]. DYRK1A Protein, A Promising Therapeutic Target to Improve Cognitive Deficits in Down Syndrome [cité le 13 décembre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6210095/>
97. De la Torre R, De Sola S, Pons M, Duchon A, de Lagran MM, Farré M, et al. Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(2):278-88. DOI: 10.1002/mnfr.201300325
98. de la Torre R, de Sola S, Hernandez G, Farré M, Pujol J, Rodriguez J, et al. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):801-10. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30034-5
99. [En ligne]. Estrogen restores cognition and cholinergic phenotype in an animal model of Down syndrome. - PubMed - NCBI [cité le 13 décembre 2019]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419414>
100. Wada A. Lithium and neuropsychiatric therapeutics: neuroplasticity via glycogen synthase kinase-3 β , beta-catenin, and neurotrophin cascades. *J Pharmacol Sci*. 2009;110(1):14-28. DOI: 10.1254/jphs.09r02cr
101. Bianchi P, Ciani E, Contestabile A, Guidi S, Bartesaghi R. Lithium restores neurogenesis in the subventricular zone of the Ts65Dn mouse, a model for Down syndrome. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2010;20(1):106-18. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2008.00246.x
102. Contestabile A, Greco B, Ghezzi D, Tucci V, Benfenati F, Gasparini L. Lithium rescues synaptic plasticity and memory in Down syndrome mice. *J Clin Invest*. 2013;123(1):348-61. DOI: 10.1172/JCI64650
103. Blehaut H, Mircher C, Ravel A, Conte M, de Portzamparc V, Poret G, et al. Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status. *PloS One*. 2010;5(1):e8394. DOI: 10.1371/journal.pone.0008394
104. [En ligne]. ACTHYF - Institut Lejeune [cité le 29 septembre 2020]. Disponible: <https://www.institutlejeune.org/chercher/les-programmes-de-recherche-en-cours/acthyf.html>
105. Mircher C, Sacco S, Bouis C, Gallard J, Pichot A, Le Galloudec E, et al. Thyroid hormone and folinic acid in young children with Down syndrome: the phase 3 ACTHYF trial. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2019; DOI: 10.1038/s41436-019-0597-8
106. [En ligne]. La démographie des pharmaciens - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [cité le 20 juillet 2020]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2>
107. [saso-tb-metier-preparateurs-en-pharmacie.pdf](#). [En ligne]. [cité le 20 juillet 2020].
108. [Le-Grand-Entretien-ANEPF.pdf](#). [En ligne]. [cité le 20 juillet 2020].

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Valton Alexandre,

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21203054

N° Thèse : 11

Nom et Prénom : VALTON Alexandre

Sujet : Trisomie 21 : Etat des lieux et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge

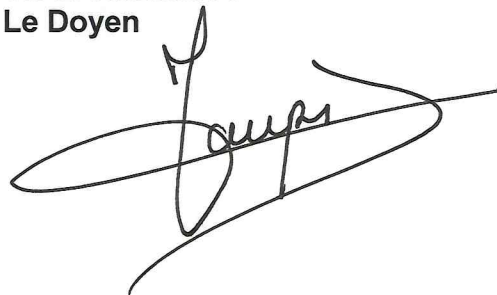
Tours, le : 25/03/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

I. BENT DE BRETAGNE

C. Derouin

Vu et Transmis :
Le Doyen



Valton Alexandre

N° 11

TITRE DE LA THÈSE

Trisomie 21 : Etat des lieux et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Aujourd'hui, la Trisomie 21 (ou Syndrome de Down) est la pathologie chromosomique la plus répandue dans le monde, avec environ 8 millions de personnes atteintes. Du fait des progrès médicaux et sociaux, l'espérance de vie de ces patients atteints de Trisomie 21 a fortement augmenté, ce qui a mis en exergue l'apparition de nouvelles comorbidités. En effet, durant leur vie, ces patients pourront être atteints de différents troubles psychiques (déficience intellectuelle, maladie d'Alzheimer, épilepsie, troubles du comportement avec ou sans hyperactivité...) mais également de troubles physiques (troubles orthopédiques, diabète, troubles cardiaques, déficiences visuelles...). Il n'existe pas de prise en charge médicamenteuse disponible actuellement pour cette pathologie mais seulement une prise en charge pluridisciplinaire des comorbidités (kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité...). Cependant, différentes études cliniques sont en cours et donnent l'espoir pour de futurs traitements. A l'heure actuelle, le pharmacien d'officine et son équipe n'ont qu'un rôle mineur dans la prise en charge et l'accompagnement des patients atteints de Trisomie 21. Cela s'explique principalement par leur niveau de connaissance assez faible sur cette pathologie, la prise en charge déjà pluridisciplinaire de ces patients ainsi que l'absence de prise en charge médicamenteuse. Néanmoins, en tant que l'un des premiers professionnels de santé au contact de la population, bénéficiant de compétences pluridisciplinaires, le pharmacien pourrait avoir un rôle plus important vis-à-vis de la prise en charge de cette anomalie chromosomique. Ce rôle pourrait être amélioré grâce à une meilleure formation concernant cette pathologie et à des outils adaptés à disposition.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Trisomie 21, Connaissance, état des lieux, prise en charge officinal

JURY

PRÉSIDENT : Denevault-Sabourin Caroline, MCF-HDR, Faculté de Tours

MEMBRES :

Benz-de Bretagne Isabelle, Praticien hospitalier, CHRU de Tours

Puente Lucien, Pharmacien Titulaire, Gué du Loir

Pourrez Lucie, Pharmacien Adjoint, Vendôme

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie de Tours, Salle des Actes le Jeudi 25 Mars 2021 à 15H00.