

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 78

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention DES de Médecine interne

PAR

DIEUDONNE Yannick

né le 07/04/1989 à STRASBOURG

**Dysimmunité chez les patients atteints de trisomie 21 à l'âge adulte : analyse
de 108 patients issus de deux cohortes monocentriques aux Hôpitaux
Universitaires de Strasbourg**

Président de thèse : Professeur Thierry MARTIN

Directeur de thèse : Aurélien GUFFROY



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésio- logie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obsté- trique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01	Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MASSARD Gilbert P0100	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03	Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie -virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03	Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02	Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02	Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03	Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02	Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02	Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02	Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03	Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	-------	------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FA C : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	21
1. La trisomie 21	21
1.1. Définition et historique	21
1.2. Epidémiologie	22
1.3. Diagnostic génétique	23
1.4. Complications précoces et espérance de vie	25
2. T21 et immunité chez l'enfant	26
2.1. Susceptibilité aux infections	26
2.2. Auto-immunité	30
2.3. Complications prolifératives.....	31
3. Physiopathologie des désordres immunologiques chez l'enfant.....	32
3.1. Défaut de l'immunité inné.....	32
3.2. Lymphocytes T et immunité cellulaire	34
3.3. Lymphocytes B et immunité humorale	38
3.4. Hypothèses à l'origine des désordres immunologiques dans la T21	40
3.5. Implications cliniques	43
4. La T21 à l'âge adulte.....	45
4.1. Complications spécifiques	45
4.2. Causes de mortalité et infections.....	47
5. Problématique.....	49
II. ETUDE D'UNE COHORTE AMBULATOIRE	50
1. Matériel et méthodes.....	50
1.1. Type d'étude.....	50
1.2. Objectifs.....	50
1.3. Patients	50
1.4. Recueil de données cliniques	51
1.5. Examens réalisés.....	52
1.6. Définitions et seuils	53
1.7. Statistiques	53
1.8. Ethique.....	54
2. Résultats	55
2.1. Patients.....	55
2.2. Comorbidités	55
2.3. Evènements infectieux	57

2.4. Auto-immunité	58
2.5. Phénotypage lymphocytaire.....	59
2.6. immunoglobulines et sérologies vaccinales	64
3. Discussion	66
3.1. Points forts	69
3.2. Limites	70
4. Conclusion intermédiaire	70
III. ETUDE D'UNE COHORTE DE PATIENTS HOSPITALISES	72
1. Méthodes	72
1.1. Type d'étude.....	72
1.2. Objectifs.....	72
1.3. Patients.....	72
1.4. Recueil de données.....	73
1.5. Définitions et seuils	74
1.6. Statistiques	74
1.7. Ethique.....	74
2. Résultats	76
2.1. Patients.....	76
2.2. Comorbidités	76
2.3. Motifs d'hospitalisation.....	78
2.4. Mortalité.....	80
2.5. Facteurs pronostiques des évènements infectieux.....	80
3. Discussion.....	84
3.1. Limites	86
3.2. Apports et hypothèses	87
IV. CONCLUSION.....	89
V. BIBLIOGRAPHIE	91
VI. ANNEXES.....	101
Annexe I : Cahier d'observation du PHRC (versant immunologique).....	101
Annexe II : Tables supplémentaires.	106
Annexe III : Accord du Comité d'Ethique portant la cohorte de patients hospitalisés	113
Annexe IV : Manuscrit de l'article publié dans la revue <i>Orphanet, Journal of rare diseases</i>	114

ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIRE : *Autoimmune regulator*

ANA : Anticorps anti-nucléaire

ANCA : Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

APECED : Poly-endocrinopathie auto-immune-candidose-dystrophie ectodermique

APP1 : *Amyloide precursor protein 1*

ARN : Acide ribonucléique

BAFF : *B-cell activating factor*

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

cTEC : cellule épithéliale corticale thymique

DICV : Déficit immunitaire commun variable

DIP : Déficit immunitaire primitif

DSCAM : *Down syndrome cell adhesion molecule*

ELFA : *Enzyme-linked fluorescent assay*

ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay*

ESAT : Etablissement et Services d'Aide par le Travail

FISH : *Fluorescence in situ hybridization*

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IFN : Interféron

IG : Immunoglobuline

LAM : Leucémie aigue myéloblastique

LAL : Leucémie aigue lymphoblastique

LFA1 : *Lymphocyte function-associated antigen-1*

LOCID : *Late onset combined immunodeficiency*

MBL : *Mannose binding lectin*

mTEC : cellule épithéliale médullaire thymique

NK : *Natural killer*

PD-1 : *Programme cell death protein 1*

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PNN : Polynucléaire neutrophile

RCAN1 : *Regulator of calcineurin 1*

RGO : Reflux gastro-oesopagien

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu

T21 : Trisomie 21

TCR : *T cell receptor* / récepteur T

TNF : *Tumor necrosis factor*

TPO : Thyropéroxidase

TRA : *Tissue restricted antigen* / Antigène tissu spécifique

TREC : *T cell receptor excision circle*

Trég : Lymphocyte T régulateur

VRS : Virus respiratoire syncytial

VZV : *Varicella-zoster virus*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Trisomie 21 et cytogénétique.....	24
Figure 2 : Facteurs prédisposants aux infections respiratoires et ORL dans la T21.....	30
Figure 3 : Histologie du thymus dans la T21.....	37
Figure 4 : Principales anomalies du système immunitaire dans la T21.....	43
Figure 5 : Prévalence des troubles cognitifs à type de démence dans une cohorte de 353 patients atteints de T21.....	46
Figure 6 : Stratégie d'identification des populations lymphocytaires T, B et NK.....	60
Figure 7 : Répartition des sous populations lymphocytaires B chez les patients T21 adultes.....	62
Figure 8 : Evolution des populations lymphocytaires en fonction de l'âge chez les patients T21 adultes.....	63
Figure 9 : Evolution de la fréquence des infections respiratoires en fonction de l'âge chez les patients T21 adultes.....	82
Figure 10 : Délai jusqu'à la deuxième infection respiratoire basse dans la cohorte de patients T21 adultes hospitalisés.....	83

LISTE DES TABLES

Table 1 : Caractéristiques générales des patients ambulatoires inclus.....	56
Table 2 : Caractéristiques des évènements infectieux.....	57
Table 3 : Manifestations auto-immunes et auto-anticorps des patients.....	58
Table 4 : Leucocytes et populations lymphocytaires.....	61
Table 5 : Réponse immunitaire humorale : immunoglobulines et réponses vaccinales.....	64
Table 6 : Caractéristiques des patients T21 adultes pris en charge en hospitalisation.....	77
Table 7 : Evènements infectieux à l'origine des hospitalisations.....	79
Table 8 : Facteurs associés à la survenue d'infections respiratoires basses.....	81

I. INTRODUCTION

1. La trisomie 21

1.1. Définition et historique

La trisomie 21 (T21, ou syndrome de Down) est la plus fréquente des anomalies chromosomiques viables. Elle est définie par la présence, en totalité ou en partie, d'un troisième exemplaire du chromosome 21. Le phénotype associe, en période néonatale, des anomalies morphologiques caractéristiques associant une hypotonie musculaire, une hyperlaxité ligamentaire et des malformations diverses (cardiaques, digestives, urinaires et/ou oculaires) (1). L'évolution est marquée par une déficience intellectuelle avec retard psychomoteur de sévérité variable, un retard de croissance puis un vieillissement prématuré et des complications spécifiques d'organe.

La T21 semble prendre place depuis plusieurs siècles dans l'art et la littérature. Des représentations sculptées de sujets atteints de la maladie datant de l'antiquité en Grèce (site de Thessalonique) et du VIIe siècle au Cambodge (terrasse des Eléphants, site d'Angkor Thom) en témoignent (2).

C'est au XIXe siècle qu'on trouve les premières publications sur la T21, notamment dans les ouvrages de Jean-Etienne Esquirol et Edouard Seguin (3). Le médecin britannique John Langdon-Down, qui donnera son nom au syndrome éponyme, publie en 1866 une description clinique minutieuse de sujets dont il compare le morphotype à celui des peuples mongols et qu'il qualifie d' « idiots mongoloïdes » (4). Grâce au développement de la génétique médicale

et l'étude du caryotype en microscopie, l'origine chromosomique de la maladie est établie à l'hôpital Trousseau en 1959. Ainsi, Jérôme Lejeune, Marthe Gauthier et Raymond Turpin mettent en évidence l'existence d'un chromosome 21 surnuméraire dans les fibroblastes de 9 enfants atteints de T21 (5). Le terme de « mongolien » est abandonné par la communauté scientifique et la dénomination de trisomie 21 ou syndrome de Down est adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1965 (6). Cette découverte bouleversera les approches diagnostiques de la maladie en ouvrant notamment le champ du diagnostic néonatal et prénatal.

1.2. Epidémiologie

La prévalence mondiale de la T21 à la naissance est actuellement estimée à 1/1000 à 1/2000 naissances vivantes (7). L'évolution de cette prévalence est variable selon les régions du monde et dépend de deux facteurs principaux. D'une part, le développement du diagnostic prénatal a permis de diminuer l'incidence de la T21 dans de nombreux pays. A l'opposé, le recul de l'âge maternel (qui constitue le facteur de risque principal de la maladie) semble être responsable d'une stagnation voire d'une augmentation de la prévalence à la naissance dans les pays occidentaux (8,9). A titre d'exemples, cette prévalence est passée de 9 à 11,8 pour 10 000 naissances vivantes aux Etats-Unis entre 1979 et 2003, alors qu'elle est restée stable autour de 13,5 pour 10 000 naissances vivantes aux Pays-Bas entre 2000 et 2013 (8,10). La prévalence globale de la T21 augmente avec l'accroissement majeur de l'espérance de vie ces dernières décennies. De récentes études l'estiment à 8,1 pour 10 000 habitants aux Etats-Unis et à 6,6 au Royaume-Uni (11,12). En France, la prévalence à la naissance de la T21 était estimée à environ 0,7/1000 naissances vivantes sur les données de registre entre 2011 et 2015 (13).

1.3. Diagnostic génétique

Le diagnostic de la T21 est réalisé en cytogénétique par caryotype conventionnel ou par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH pour *fluorescence in situ hybridization*), en période prénatale ou néonatale. En France, le dépistage de la T21 repose sur l'évaluation systématique du risque de T21 pendant la grossesse (calcul d'un risque combiné intégrant l'âge maternel, la clarté nucale évaluée à l'échographie du 1^{er} trimestre et les marqueurs sériques au 1^{er} ou 2^e trimestre). Depuis 2009, il est proposé la réalisation d'un caryotype fœtal sur liquide amniotique ou biopsie trophoblastique en cas de niveau de risque élevé (seuil 1/250). Récemment, la Haute Autorité de Santé a actualisé ses recommandations et préconise de réaliser un test ADN (acide désoxyribonucléique) libre circulant dans le sang maternel de la T21 fœtale (tests ADNlcT21) pour les femmes enceintes dont le niveau de risque est compris entre 1/1 000 et 1/51 (14). Le caryotype est alors seulement réalisé en cas de positivité du test ou d'emblée en cas de risque $\geq 1/50$, réduisant ainsi les indications et le risque de complications obstétricales (15).

La T21 peut résulter de différentes anomalies chromosomiques (16). La T21 libre homogène est la plus fréquente (95%) et caractérisée par un caryotype 47 XX,+21 ou 47 XY,+21. Elle résulte d'une non disjonction des chromosomes le plus souvent lors de la première méiose maternelle (**Figure 1**). Dans la T21 par translocation, le chromosome surnuméraire est transloqué sur un chromosome acrocentrique. La T21 libre en mosaïque (caryotype 46, XY / 47, XY,+21 ou 46, XX / 47, XX,+21) est due à un accident mitotique lors des divisions du zygote. Enfin, la T21 partielle est exceptionnelle et caractérisée par la duplication d'un segment du chromosome 21. Les approches par FISH puis par séquençage ont identifié une zone

« critique » sur le bras long du chromosome 21 (21q13-22.2) (16–18). La corrélation génotype-phénotype reste toutefois difficile à appréhender et hypothétique dans la T21.

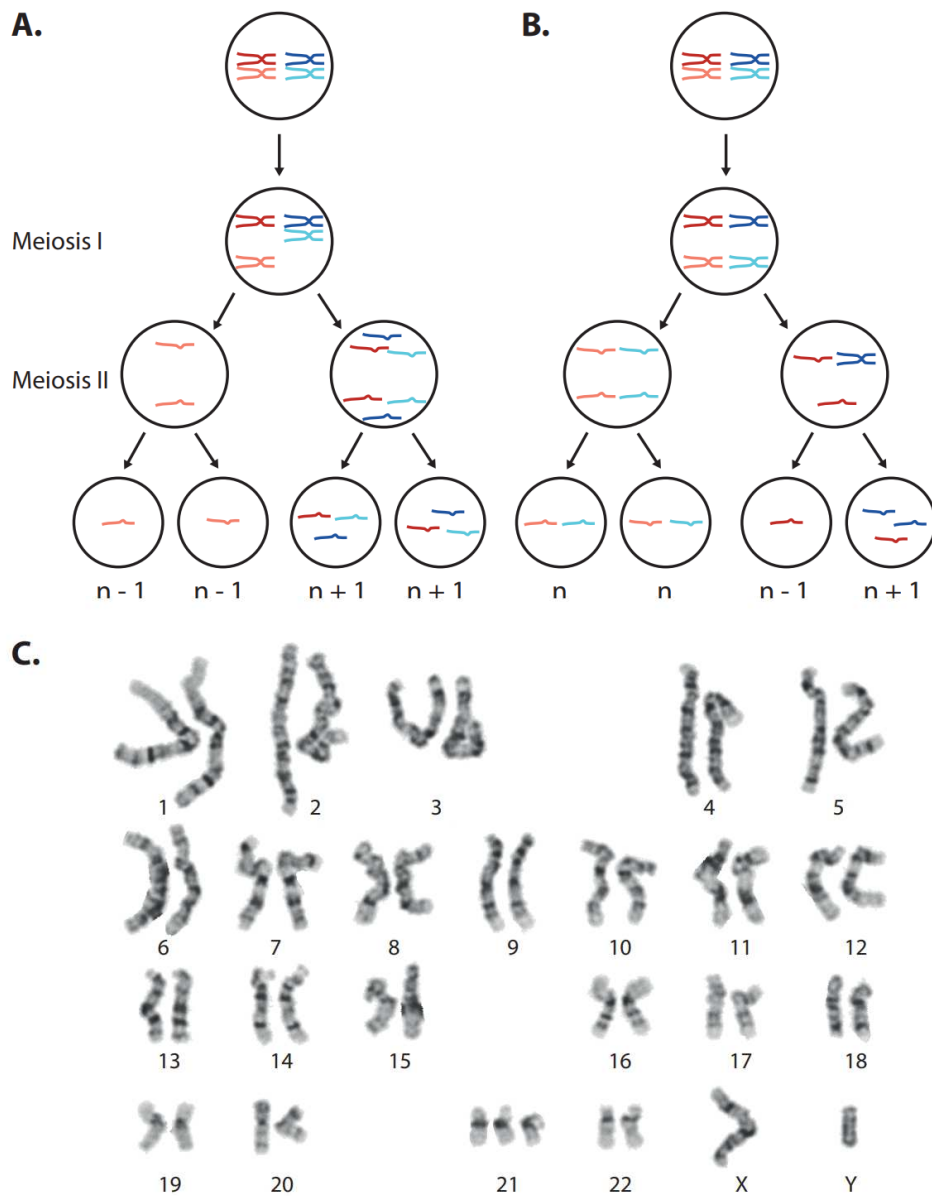


Figure 1 : Trisomie 21 et cytogénétique. La T21 libre homogène résulte d'une non disjonction chromosomique lors de la 1^{ère} (A.) ou la 2^e (B.) division méiotique, le plus souvent maternelle. C. Caryotype d'un sujet atteint de trisomie 21. D'après Verstegen et al. (19).

1.4. Complications précoces et espérance de vie

Outre le syndrome dysmorphique (qui associe de façon non exhaustive microcéphalie, face « lunaire », nuque plate et courte, obliquité des fentes palpébrales, épicanthus, macroglossie), l'hypotonie musculaire et l'hyperlaxité ligamentaire, les enfants porteurs de T21 présentent diverses malformations à la naissance. Les malformations cardiaques sont retrouvées dans 25 à 40% des cas, à type de canal atrioventriculaire (le plus fréquent), de communication inter-atriale ou inter-ventriculaire, de persistance du canal artériel, de tétralogie de Fallot (20,21). Les malformations digestives classiques (environ 5% des cas) sont représentées au premier plan par l'atrésie duodénale mais aussi par l'imperforation anale, la maladie de Hirschprung, l'atrésie œsophagienne et le pancréas annulaire (22,23). Les malformations des voies aériennes sont retrouvées dans près de 25% des cas (hypertrophie amygdalienne, sténose glottique, trachéomalacie) et expliquent en partie la fréquence élevée d'apnée du sommeil, encore facilitée par la macroglossie et l'hypoplasie mandibulaire (24). Les complications pulmonaires vasculaires (hypertension pulmonaire, hémorragie intra-alvéolaire) ou parenchymateuses (kystes, pneumopathie interstitielle) sont respectivement liées à une fragilité vasculaire et une hypoplasie pulmonaire inhérentes à la T21, mais peuvent aussi être secondaires à la cardiopathie congénitale ou aux infections (25). L'hydronéphrose et le méga-uretère sont les malformations urinaires les plus fréquentes. Une cataracte congénitale est retrouvée dans 1 à 2 % des cas (26). Enfin, les malformations ostéoarticulaires sont fréquentes, comme la syndactylie, le pied bot ou encore l'instabilité atlas-axis (20,27).

Durant l'enfance, les patients souffrent d'un retard psychomoteur de sévérité variable, lié à une déficience intellectuelle, d'un retard de croissance, de complications orthopédiques (scoliose, luxations articulaires...). Les atteintes ORL (otites répétées, troubles de l'audition) et

ophtalmologiques (cataracte, myopie) viennent aggraver le retard d'acquisitions (28,29). L'évolution à l'adolescence est marquée par une infertilité chez les garçons (30), puis par un vieillissement précoce. D'autres complications spécifiques sont constatées, comme une prévalence accrue d'épilepsie, des manifestations auto-immunes, une susceptibilité aux infections, ou une augmentation du risque d'hémopathie maligne (27,31).

Dans les années 1960, la médiane de survie des patients atteints de T21 n'excédait pas 10 ans, avec une mortalité péri natale importante principalement liée aux malformations cardiaques (32,33). L'amélioration des techniques de chirurgie cardiaque et plus globalement de la prise en charge des complications précoces au cours des dernières décennies ont permis d'améliorer considérablement l'espérance de vie dans la T21, avec une médiane de survie dépassant aujourd'hui les 60 ans (31,34). Le spectre des complications s'est de fait nettement modifié. Dans ce contexte, les désordres immunologiques et la susceptibilité aux infections connus dans la T21 prennent une place importante dans les causes de morbi-mortalité de la maladie.

2. T21 et immunité chez l'enfant

2.1. Susceptibilité aux infections

2.1.1. Infections respiratoires basses

La T21 est caractérisée par une susceptibilité aux infections principalement respiratoires. Ces infections sont à l'origine d'un excès de mortalité démontré avec un surrisque variant de 1,3

à 12 selon les études (35,36), et représentent la première cause de mortalité chez les enfants (32).

Cette susceptibilité concerne particulièrement les infections des voies aériennes inférieures, dont la fréquence, la durée d'évolution et la gravité sont majorées chez les enfants T21 (25,37). Dans les années 1990, Hilton *et al.* ont mené une étude rétrospective incluant 232 enfants T21 hospitalisés sur une période de 6,5 ans (38). Ils étaient majoritairement âgés de 1 à 5 ans (45%). Dans 40% des cas, le motif d'admission était lié à une infection respiratoire basse, principalement une pneumonie (18%) une bronchite (7%), une toux (6%), contrairement à un groupe contrôle dont les motifs d'admission principaux étaient une crise d'asthme, une fracture, l'administration d'une chimiothérapie. L'existence d'une malformation cardiaque congénitale n'influait pas le taux d'hospitalisation. Vingt-trois patients étaient admis en Unité de Soins Intensifs, majoritairement pour une pneumonie (43%). Enfin, chez les enfants T21 atteints d'infection respiratoire, la durée d'hospitalisation était 2 à 3 fois plus longue que chez les sujets contrôles. Ces résultats ont été confirmés par des études plus récentes (39,40). Il est important de noter que les infections respiratoires basses sont souvent plus sévères chez les patients atteints de T21, avec une évolution plus fréquente vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (32). Dans les travaux de Bruijn *et al.*, 46% des enfants T21 hospitalisés en Unité de Soins Intensifs répondaient aux critères de SDRA, avec un âge médian de 15 mois, contre 7% chez les sujets contrôles (41). Ces données sont conséquentes puisque l'existence d'un SDRA, la nécessité d'une ventilation mécanique et l'existence d'une hypertension pulmonaire sous jacente sont des facteurs pronostics de mortalité indépendants dans la T21 (42). Les infections respiratoires impliquent souvent des cures répétées d'antibiotiques, et ont un impact important sur la qualité de vie et le développement psychomoteur des enfants (37).

Sur le plan microbiologique, les infections respiratoires sont le plus souvent d'origine virale. Il a été démontré que la T21 constitue un facteur de risque indépendant d'infection au virus respiratoire syncytial (VRS), au même titre que la prématurité, l'existence d'une cardiopathie congénitale ou d'une maladie pulmonaire chronique (43). Le VRS est responsable de près de 10% des causes d'hospitalisation chez les enfants T21, avec un âge plus élevé, une évolution plus sévère et une durée moyenne d'hospitalisation prolongée par rapport aux enfants non T21 (39,44,45). L'immunoprophylaxie par anticorps monoclonal spécifique (palivizumab) semble efficace pour réduire le risque d'hospitalisation (46). Parmi les autres virus responsables d'infections respiratoires, *influenzae* et *parainfluenzae* peuvent être cités par ordre de fréquence. Il existe peu de données sur les bactéries à l'origine d'infections respiratoires répétées, mais le pneumocoque semble le pathogène le plus souvent incriminé (36,47).

2.1.2. Autres infections

Les infections ORL sont fréquentes, surtout à type d'otites moyennes aiguës ou d'otites chroniques (48). Les pathogènes retrouvés sont ceux classiquement incriminés dans la population générale. Les otites aiguës répétées, les otites séro-muqueuses chroniques ou les cholestéatomes peuvent être à l'origine de troubles auditifs parfois définitifs (24). La rhinite chronique et les sinusites répétées ne sont pas rares. Par ailleurs, les patients T21 souffrent spécifiquement d'affections peri-odontales dont l'évolution peut être particulièrement sévère (49).

La fragilité vis à vis des infections urinaires ou digestives semble être principalement conditionnée par la présence de malformation sur les appareils digestifs ou urinaires. En

dehors de cas cliniques isolés (50,51), il n'existe pas d'argument dans la littérature pour une fragilité des patients T21 vis-à-vis de pathogènes « opportunistes », qu'il s'agisse de bactéries intracellulaires, de virus (VZV, HSV, CMV...) (52). Plusieurs séries ont montré une prévalence augmentée de l'antigène Hbs chez les patients atteints de T21 qui peut témoigner d'un défaut d'immunisation vis-à-vis du virus de l'hépatite B (53). Enfin, la prévalence des infections fongiques ne semble pas être particulièrement élevée dans la T21, si on excepte une fréquente mise en évidence de colonies de *Candida albicans* dans la salive des patients, probablement en rapport avec des facteurs locaux ou des cures d'antibiothérapies répétées (54).

2.1.3. Facteurs favorisants

La fragilité des enfants atteints de T21 vis-à-vis des infections respiratoires est probablement d'origine multifactorielle (**Figure 2**). Le fait que les comorbidités cardio-vasculaires jouent un rôle favorisant reste débattu. La présence d'une cardiopathie congénitale n'influe pas sur le taux d'hospitalisation dans l'étude de Hilton *et al.* (38) mais elle pourrait entraîner des épisodes plus sévères et des hospitalisations prolongées (45). Les infections sont probablement favorisées par des facteurs anatomiques locaux principalement liés au syndrome malformatif et à l'hypotonie musculaire (24,25,47). La macroglossie et l'hyposalivorrhée pourraient altérer la barrière muqueuse antibactérienne. L'obstruction chronique des voies aériennes concerne près de 15% des enfants T21 (55). Elle peut être causée par une macroglossie, une hypertrophie amygdalienne, une trachéomalacie et/ou une sténose laryngée ou trachéale, et à l'origine d'un mauvais drainage des sécrétions bronchiques. Les troubles de la déglutition et le reflux gastro œsophagien, favorisés par l'hypotonie pharyngée et l'achalasie, constituent des facteurs de risque d'inhalation. Enfin, la sténose du conduit

auditif externe et l'hypoplasie de la trompe d'Eustache contribuent à la répétition des infections ORL (56). Ces facteurs favorisants locaux ne suffisent probablement pas à expliquer à eux seuls le surrisque infectieux qui implique possiblement des anomalies de l'immunité innée et adaptative sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

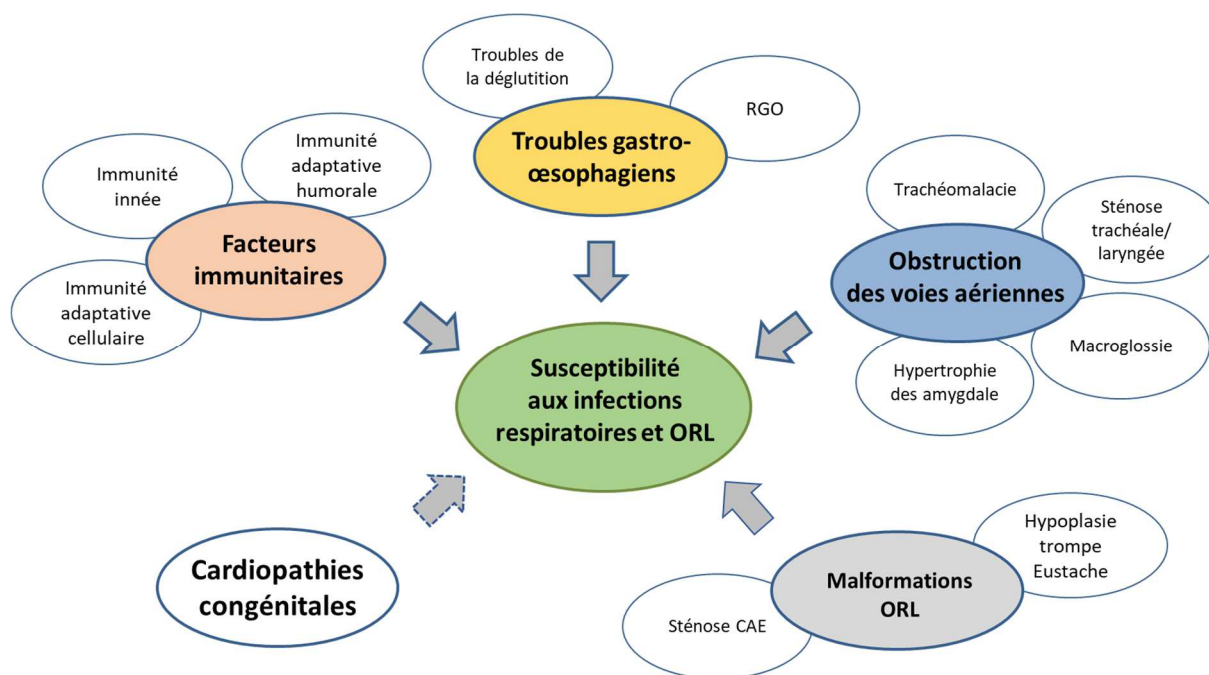


Figure 2 : Facteurs prédisposants aux infections respiratoires et ORL dans la T21. CAE : conduite auditif externe ; RGO : reflux gastro-œsophagien. Adapté de Ram *et al.*(47).

2.2. Auto-immunité

Une dérégulation immunitaire est aussi suggérée par une prévalence plus forte des manifestations auto-immunes que dans la population générale, indépendamment du sexe et des comorbidités. La dysthyroïdie est l'atteinte la plus fréquente et touche près de 25% des enfants avec un âge médian au diagnostic de 4 ans (57). Il s'agit principalement d'hypothyroïdie infraclinique (plus de la moitié des cas). Des auto-anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) sont retrouvés dans 40% des cas et chez la quasi-totalité des patients

en cas de TSH > 10mU/l (57). L'hypothyroïdie survient plus précocement que dans la population générale, avec une prédominance féminine moins nette, et évolue plus fréquemment vers une maladie de Basedow qui représente la principale cause d'hyperthyroïdie dans la T21 (58). La T21 est également associée à un risque accru de diabète de type 1, avec une prévalence de 1,4 à 10,6% (59), dont le mécanisme est sujet à débat. Des auto-anticorps sont retrouvés dans une proportion variable de cas - de 15 à 75% (60,61). Le risque de maladie cœliaque est près de six fois plus élevé que dans la population générale en cas de T21 - prévalence de 3 à 16% (62,63). Les entéropathies inflammatoires sont beaucoup plus rares (64). Les autres manifestations auto-immunes classiques sont dermatologiques à type de pelade ou de vitiligo (65). Des auto-anticorps sont régulièrement retrouvés sans répercussion clinique (66). La présence de facteur rhumatoïde concerne 25 à 30% des patients, celle d'anticorps antinucléaires (ACAN) ou d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) moins de 1% des patients.

2.3. Complications prolifératives

La T21 s'accompagne d'un risque de leucémie 10 à 20 fois plus élevé que dans la population générale, qu'il s'agisse de leucémie aigue myéloblastique (LAM) ou lymphoblastique (LAL) (67). Le risque prédomine chez les enfants, particulièrement avant 5 ans où 5 à 10% d'entre eux développe une leucémie transitoire (aussi dénommée myélopoïèse anormale transitoire) à risque d'évolution vers une authentique LAM (68). Les anomalies cytogénétiques et moléculaires retrouvées dans les leucémies associées à la T21 sont spécifiques et font considérer ces hémopathies comme des entités distinctes (69). Les anomalies cytogénétiques classiques (trisomie double 4 et 10, BCR-ABL dans la LAL par exemple...) sont moins fréquentes

(70). Les mécanismes de la leucémogénèse sont imparfaitement connus. L'hyperexpression d'*HMGN1*, situé sur le chromosome 21 et impliqué dans le remodelage des nucléosomes, serait un facteur prédisposant à la LAL et la survenue de mutations somatiques (*RAS*, *JAK-2*...) en précipiterait alors la progression (71). La leucémie transitoire et la LAM seraient aussi la conséquence de mutations somatiques dans *GATA-1* additionnées à la triplication de gènes (*RUNX1*, *ERG*) (72). L'évolution des leucémies est singulière dans la T21. Les LAM semblent particulièrement chimio-sensibles avec un pronostic favorable, sans qu'un recours à l'allogreffe soit nécessaire dans la plupart des cas (68). Les LAL sont en revanche caractérisées par un haut risque de rechute (73). Il n'existe pas d'argument pour une prévalence particulièrement élevée de lymphomes (74,75). Le risque de cancer solide est quant à lui diminué par rapport à la population générale, en particulier pour le cancer du poumon. La susceptibilité accrue des cellules à l'apoptose dans la T21 est une des hypothèses avancées (75).

3. Physiopathologie des désordres immunologiques chez l'enfant

La fragilité vis-à-vis des infections constatée chez les enfants atteints de T21 fait discuter sa classification en tant que déficit immunitaire primitif (DIP) par certains auteurs (76). Cette susceptibilité a longtemps été imputée aux anomalies de l'immunité innée et adaptative constatées chez les sujets T21.

3.1. Défaut de l'immunité innée

Le syndrome malformatif est à l'origine d'une altération des barrières mécaniques et chimiques (défaut de drainage bronchique, défaut d'alvéolisation, hypo-sialorrhée) qui constituent les premières lignes de défense de l'immunité innée. Les premières études explorant ses acteurs cellulaires dans la T21 ont souligné le défaut de chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des monocytes (77,78). Les fonctions de stress oxydatif (*burst*) des PNN et des cellules mononuclées seraient préservées (79). Cependant, les processus d'opsonisation et de phagocytose pourraient être impactés par une diminution du taux de *mannose-binding-lectin* (MBL), une lectine de type C qui se lie aux motifs sucrés des pathogènes et responsable de l'activation de la voies des lectines du complément (80). Le nombre absolu de polynucléaires, de monocytes, de cellules dendritiques (plasmacytoïdes et myéloïdes) est globalement diminué, avec une augmentation des monocytes CD14^{high}CD16⁺ au fort potentiel de présentation antigénique et considérés comme pro-inflammatoires (81).

L'étude de Cossariza *et al.*, menée dans les années 1990, a suggéré un nombre absolu anormalement élevé de lymphocytes *natural killer* (NK) chez les enfants T21, dans des proportions proches de celles retrouvées chez les sujets sains adultes (82). Pourtant, une étude récente utilisant des marqueurs cytométriques plus complets et actualisés montre que le taux de lymphocytes NK est globalement diminué chez les enfants atteints de T21 (82) avec une activité cytotoxique moindre (83). Les lymphocytes NKT invariants (iNKT), cellules au récepteur T invariant particulièrement impliquées dans les défenses antibactériennes, sont spécifiquement concernés (81).

3.2. Lymphocytes T et immunité cellulaire

3.2.1. Thymus

Le thymus, théâtre du processus de maturation et de tolérance centrale des lymphocytes T, est le siège de nombreuses anomalies dans la T21. Les atypies histologiques ont été décrites pour la première fois par Levin *et al.* en 1979 (84). Une hypoplasie voire une atrophie thymique est retrouvée chez la majorité des patients (47). L'architecture thymique est modifiée avec une corticale amincie déletée en thymocytes, une dédifférenciation cortico-médullaire, une hypertrophie des corpuscules de Hassal, une fibrose septale et une involution kystique de la médullaire (84,85) (**Figure 3**). Ces anomalies morphologiques s'accroissent avec l'âge mais sont présentes dès la première année. Les travaux de Murphy *et al.* rapportent une diminution de lymphocytes T porteurs d'un TCR (*T-cell receptor* ou récepteur T)- $\alpha\beta$ et suggèrent un défaut de maturation des lymphocytes T dans le thymus (86). Cette hypothèse est soutenue par un faible taux de TRECs (*T cell receptor excision circle*), ADN circulaire produit lors des réarrangements VDJ des chaînes du TCR et qui reflète la production de nouveaux lymphocytes T dans le thymus (87). Murphy *et al.* avancent comme hypothèse un excès de cytokines pro-inflammatoires (*interferon* (IFN)- γ et *tumor necrosis factor* (TNF)- α) dans le thymus et un défaut d'interaction entre les thymocytes et les cellules stromales thymiques pour l'expliquer (86,88).

AIRE (*Autoimmune Regulator*) est un facteur de transcription exprimé dans le thymus qui joue un rôle fondamental dans le processus de tolérance lymphocytaire T. Il régule l'expression ectopique des gènes d'antigènes de tissus périphériques (TRA pour *tissue restricted antigens*).

Ces antigènes sont endogènes mais présentés aux thymocytes via le complexe majeur d'histocompatibilité de type II (MHC-II) par les cellules épithéliales thymiques médullaires et les lymphocytes B thymiques lors de la sélection négative. La polyendocrinopathie auto-immune de type 1, ou syndrome APECED (*Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*), dont une partie des manifestations auto-immunes est retrouvée dans la T21, résulte de mutations inactivatrices dans AIRE (89). De façon intéressante, bien que le gène AIRE soit localisé sur le chromosome 21, son niveau de transcription est diminué dans le thymus des enfants T21 (90). Il en résulte une baisse d'expression des TRA dans le thymus des patients. AIRE est également impliqué dans la migration des thymocytes vers la médulla, dans la maturation des cellules épithéliales thymiques et leur organisation en corpuscule de Hassal (91-92). Il est ainsi possible d'envisager que le défaut d'expression de AIRE puisse favoriser les anomalies morphologiques du thymus dans la T21.

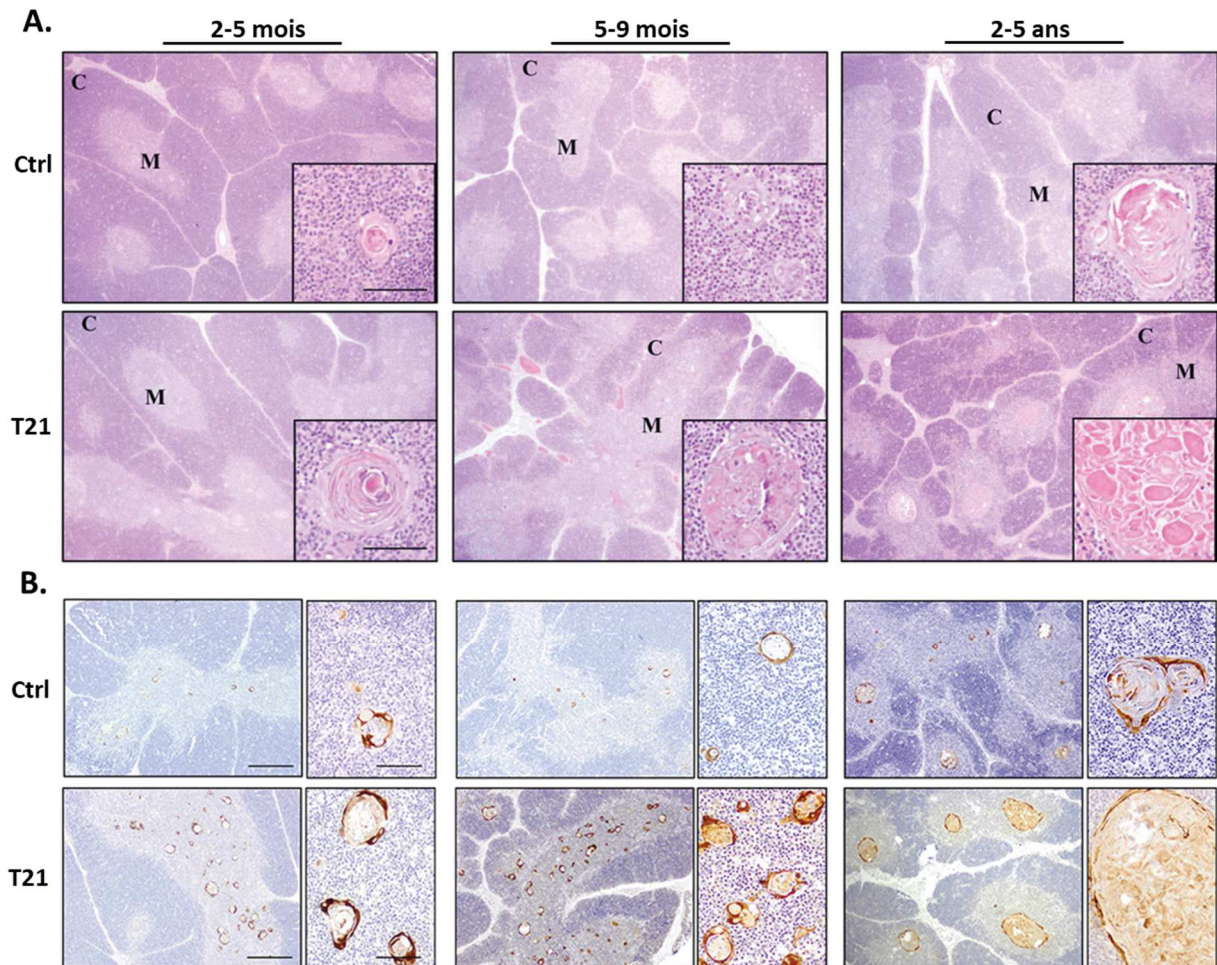


Figure 3 : Histologie du thymus dans la trisomie 21. **(A.)** Corticale (C) amincie avec élargissement des aires médullaire (M) après coloration à l'hématoxyline-éosine. La progression de l'aire médullaire constatée avec l'âge chez les sujets sains n'est pas retrouvée. **(B.)** Involution kystique de la médullaire identifiée par un marquage à l'involucrine en immunohistochimie (échelle : 500 μ m, zoom 100 μ m à droite). Ctrl : contrôle. D'après Marcovecchio *et al.*(93).

3.2.2. Lymphocytes T

Quatre-vingt-dix pourcent des enfants atteints de T21 ont un nombre absolu de lymphocytes T inférieur au dixième percentile, 60% inférieur au cinquième percentile (82). L'expansion des lymphocytes T habituellement retrouvée durant l'enfance est absente (47). La diminution prédomine sur les lymphocytes T *helper* CD4⁺ (94) et la population T CD4⁺ naïve (CD4⁺CD45RA⁺) est particulièrement concernée. Dans les travaux de de Kusters *et al.* menés

sur une cohorte de 95 patients T21, le nombre de lymphocytes T CD4⁺ naïfs était en moyenne deux fois moindre par rapport aux sujets contrôles (95). A l'inverse, le pourcentage de cellules T mémoires centrales (CD45RA⁻CCR7⁻) et T de différenciation terminale (CD45RA⁺CCR7⁻) est plus élevé que dans la population générale (96). Le ratio CD4⁺ Th1/Th2 et la proportion de T CD4⁺ producteurs d'IFN γ sont augmentés, sans corrélation évidente avec un phénotype clinique (97). Une expansion de lymphocytes T CD8⁺CD57⁺, habituellement constatée chez les sujets âgés ou en cas de situations pathologiques comme une infection virale chronique ou des cytopénies auto-immunes, est aussi retrouvée chez les patients T21 (98). Enfin, la proportion de lymphocytes T en apoptose est augmentée en périphérie (99).

La fonctionnalité des lymphocytes T est altérée chez la plupart des patients (94,100,101). A l'état basal, ils ont un phénotype anergique avec une expression forte des protéines de surface co-inhibitrices *programme cell-death protein 1* (PD-1) et *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4). La production d'interleukine-2 (IL-2) par les lymphocytes T est diminuée *in vitro* après stimulation antigénique. La prolifération des lymphocytes T est réduite en présence d'agents mitogènes comme par la phytohémmagglutinine. Schoch *et al.* ont pourtant montré que la réponse T effectrice spécifique antivirale (VZV et CMV) était conservée (94). Les lymphocytes Trég, qui par ailleurs sont augmentés en nombre par rapport à des sujets contrôles, ont des capacités antiprolifératives vis-à-vis des T effecteurs réduites *in vitro* (93,102).

Prise ensemble, ces données suggèrent un défaut quantitatif mais aussi fonctionnel du compartiment lymphocytaire T chez les enfants T21. Il pourrait résulter d'un déficit intrinsèque aux lymphocytes T, d'un défaut leur maturation thymique, d'un excès d'apoptose ou de la conjonction de ces trois options (95).

3.3. Lymphocytes B et immunité humorale

3.3.1. Lymphocytes B

Le nombre de lymphocytes B est lui aussi diminué chez les enfants T21 avec défaut d'expansion dans les premières années de vie (82,103). Le nombre absolu est inférieur au cinquième percentile chez plus de la moitié des patients. L'analyse des sous-populations B menée par Verstegen *et al.* a révélé une nette diminution des cellules B matures naïves (phénotype CD19⁺CD27⁻IgM⁺CD24⁺CD38⁺) et un nombre normal de cellules B transitionnelles (104). La surexpression du récepteur Fas (CD95) par les cellules B naïves suggère un excès d'apoptose malgré des taux sériques de *B-cell activating factor* (BAFF) élevés. Les autres anomalies de répartition sont une baisse des cellules B mémoires, et en particulier des mémoires « switchées » (ayant effectué leur commutation de classe, CD19⁺CD27⁺IgD⁻), des cellules mémoires IgM *only* (CD19⁺CD27⁺IgD⁻IgM⁺) et une augmentation du nombre de plasmablastes (CD19⁺CD27⁺CD38⁺). Les auteurs rapprochent ces anomalies des sous populations B de celles retrouvées chez les patients atteints de déficit immunitaire commun variable (DICV). Il est important de noter qu'il existe également, chez la plupart des patients, une expansion importante de lymphocytes B au phénotype CD21^{low}CD38^{low}. Cette sous population lymphocytaire B est retrouvée en proportion augmentée dans un sous groupe particulier de DICV (EUROClass smB-21low) mais aussi dans certaines maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique et polyarthrite rhumatoïde) ou en cas de réplication virale chronique (virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou hépatite C) (105).

L'ensemble des anomalies de répartition des cellules B peut être lié à un défaut lymphocytaire B intrinsèque ou à un défaut de régulation ou d'activation par les lymphocytes T *helpers*. Différents éléments soutiennent la première hypothèse. La différenciation plasmocytaire, processus T dépendant, semble conservée comme en atteste les niveaux normaux d'hypermutations somatiques et la conservation de l'architecture des organes lymphoïdes secondaires (organisation folliculaire conservée et centre germinatifs normaux). De plus, un faible niveau d'hypermutations somatiques est retrouvé dans les lymphocytes B de la zone marginale (ou effecteurs naturels, CD19⁺CD27⁺IgD⁺) acteurs de l'immunité T indépendante. Enfin, l'induction de la protéine AID (« activation-induced cytidine deaminase») est diminuée après une stimulation T-indépendante des lymphocytes B naïfs *in vitro* au cours de la T21 (104).

3.3.2 Anticorps et réponse vaccinale

Au regard de la lymphopénie et du défaut de cellules B « switchées », il est étonnant de constater que les taux d'immunoglobulines (Ig) sont normaux chez la plupart des enfants atteints de T21 (106). Une hypergammaglobulinémie est même constatée chez certains patients, surtout après l'âge de 5 ans. Les taux d'IgM sont parfois augmentés et ceux d'IgA souvent normaux. Il existe en revanche une diminution fréquente d'IgA dans les muqueuses. Le défaut d'IgA salivaire est notamment imputé pour expliquer les infections dentaires et péri-odontales fréquentes (107). Concernant les sous classes d'IgG, une élévation des IgG1 et des IgG3 est constatée dans 10 à 25% des cas et une diminution des IgG2 et des IgG4 dans les mêmes proportions (108).

L'immunogénicité des vaccins est globalement réduite chez les patients T21. Cette baisse de réponse vaccinale est constatée pour les vaccins sollicitant une réponse T-dépendante (polio, tétanos, antioqueluche acellulaire, *influenzae A*) mais aussi T-indépendante (pneumocoque) (109–112). Bien que la prévalence de l'hépatite B soit plus élevée que chez les patients sains du même âge, la réponse au vaccin de l'hépatite B est conservée, comme celle de l'hépatite A. De façon générale, les différentes études suggèrent un défaut d'immunisation seulement partiel et la vaccination reste largement recommandée dans cette population surtout vis-à-vis du pneumocoque (113).

3.4. Hypothèses à l'origine des désordres immunologiques dans la T21

Pendant plusieurs années, l'hypothèse d'un vieillissement prématuré du système immunitaire a été admise pour expliquer les anomalies immunologiques constatées dans la T21. Cette « immunosénescence » peut-être mise en parallèle avec les complications neurologiques à type de démence qui apparaissent prématurément dans la T21. Les auteurs à l'origine de cette hypothèse s'appuient sur différents arguments (86,98,103,114). Premièrement, les anomalies morphologiques constatées dans le thymus dès la naissance et le défaut des fonctions thymiques représenté par la baisse des TRECs sont retrouvées avec l'involution thymique à l'âge adulte chez les sujets sains. C'est également le cas des anomalies de répartition des lymphocytes T (réduction des T naïfs ; augmentation des T mémoires et effecteurs centraux), du défaut de cytotoxicité NK et de l'augmentation de la population CD8⁺CD57⁺. Finalement, la prévalence de maladies auto-immunes et particulièrement de dysthyroïdies est aussi âge dépendante en l'absence d'anomalie chromosomique. Une dérégulation ou une sensibilité

accrue à l'apoptose est un des mécanismes évoqué pour expliquer ce vieillissement immunitaire accéléré (47).

Kusters *et al.* ont cherché à réfuter cette théorie d'une immunosénescence dans leurs travaux (95). L'absence d'expansion des lymphocytes dans les premiers mois de vie, suggérant une réponse inadaptée aux stimulations antigéniques, et la tendance à la normalisation des populations lymphocytaires à l'adolescence soutiennent plutôt l'idée d'un déficit immunitaire intrinsèque. Le spectre des infections, l'auto-immunité, la baisse des lymphocytes B mémoires switchés et l'élévation des cellules B CD21^{low} rappellent les caractéristiques des DICV. L'absence d'hypogammaglobulinémie dans la plupart des cas et la conservation d'une réponse vaccinale modérée sont toutefois atypiques. Bien qu'il existe une lymphopénie T, son caractère modéré et l'absence d'infection opportuniste infirment l'hypothèse d'un déficit combiné.

Le défaut d'expression thymique de AIRE, dont l'origine reste à déterminer, est une hypothèse intéressante pour expliquer les anomalies morphologiques du thymus, de l'ontogenèse lymphocytaire T mais aussi le défaut de tolérance. Une présentation antigénique diminuée ou inadaptée pourrait ainsi favoriser la survie de lymphocytes T auto-réactifs, mais aussi altérer le développement des lymphocytes T régulateurs (Trég, CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) naturels dont la genèse dépend intimement de la présentation d'auto-antigènes dans le thymus (91).

Une carence en zinc, retrouvée chez certains enfants atteints de T21, pourrait causer un défaut de chimiotactisme et de prolifération des cellules immunitaires. Plusieurs équipes ont cherché à corréliser cette carence au phénotype des patients et à évaluer les effets d'une supplémentation systémique, sans que les résultats soient pertinents sur le plan clinique (47).

Les mécanismes génétiques qui sous-tendent les désordres immunologiques dans la T21 sont mal connus. L'hypothèse de surexpression de gènes situés sur le chromosome 21 et codant une protéine impliquée dans la régulation immunitaire est la plus ancienne. C'est le cas de deux gènes codant deux molécules d'adhésion – *lymphocyte function-associated antigen-1* (LFA1) et *Down syndrome cell adhesion molecule* (DSCAM). (115–117). Une expression accrue de ces molécules et un excès d'adhésion sont effectivement retrouvés sur des lignées de cellules B immortalisées issus de patients T21 et pourrait être à l'origine d'un défaut de développement et de maturation lymphocytaire. Le gène *ITGβ2* (ou *LFA1*) est 1,5 à 2 fois plus exprimé que chez les sujets sains. Néanmoins, ces caractéristiques ne sont pas retrouvées sur des cellules non transformées (79). Parmi les autres gènes évoqués, citons *SOD1* codant une superoxyde dismutase et *RCAN1* (*regulator of calcineurin 1*) qui code une protéine inhibitrice du signal d'activation du lymphocyte T, et dont l'hyperpression dans des modèles murins transgéniques reproduit des anomalies thymiques proches de celles retrouvées dans la T21 (118). Un signal interféron exacerbé a été suggéré puisque les gènes des récepteurs à l'interféron et de certains gènes de réponse à l'interféron (*Mx1*) sont localisés sur le chromosome 21 (116). Ces hypothèses restent débattues et les études génomiques et transcriptomiques plus récentes n'ont pas permis de les confirmer.

L'ensemble de ces éléments montre que la T21 doit être considérée comme une entité singulière sur le plan immunologique même si les mécanismes sous-jacents restent à déterminer. Les principales anomalies constatées sont résumées dans la **Figure 4**.

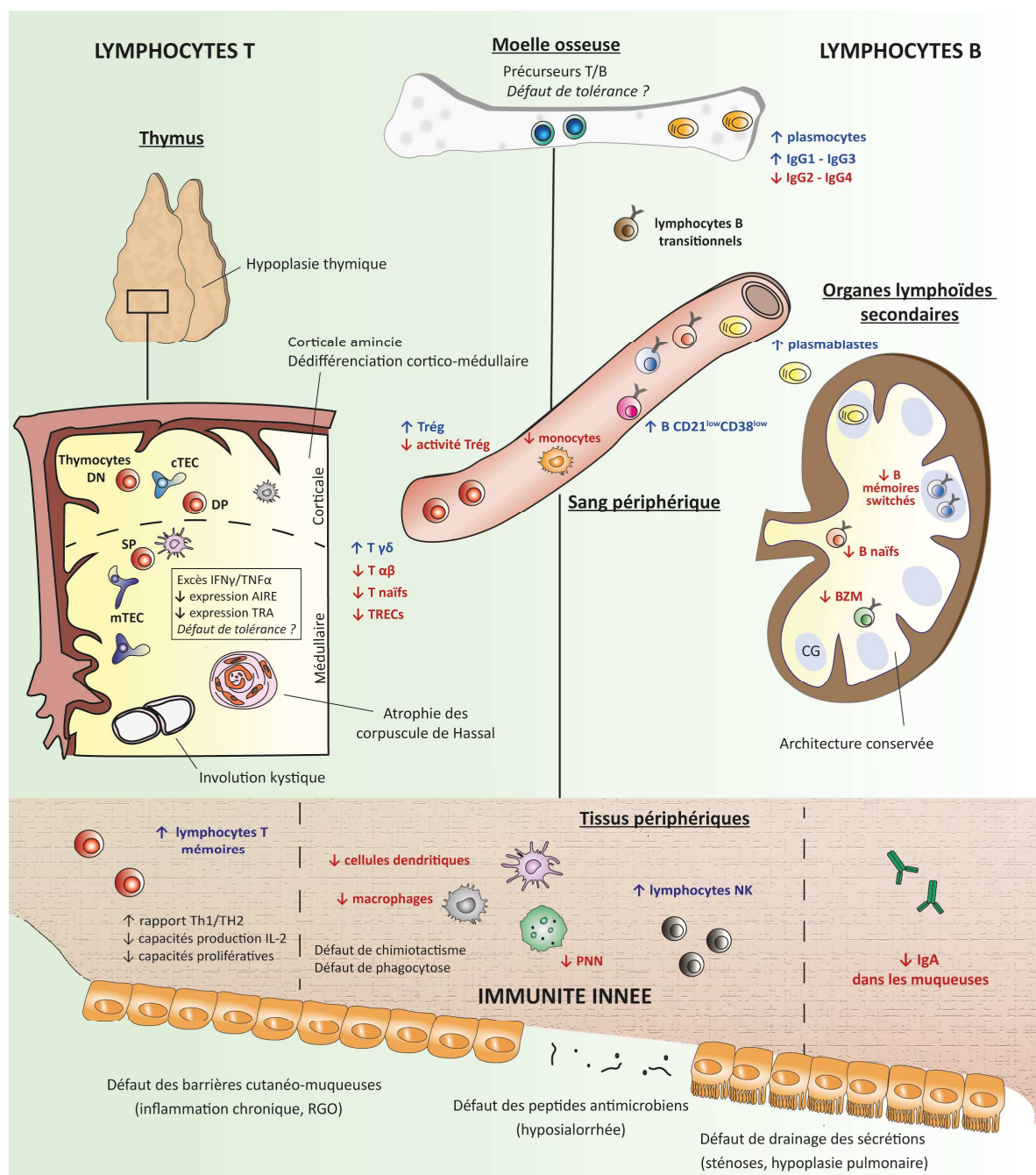


Figure 4 : Principales anomalies du système immunitaire dans la T21.

AIRE : *Autoimmune regulator* ; BZM : lymphocyte B de la zone marginale ; CG : centre germinatif ; cTEC : cellule épithéliale corticale thymique ; DN : thymocyte double négatif ; DP : thymocyte double positif ; Ig : immunoglobuline ; IL-2 : interleukine-2 ; IFN : interféron ; mTEC : cellule épithéliale médullaire thymique ; NK : *natural killer* ; PNN : polynucléaire neutrophile ; RGO : reflux gastro-oesophagien ; SP : thymocyte simple positif ; TNF : *tumour necrosis factor* ; TRA : *tissu restricted antigen* ; TREC : *T receptor excision circle* ; Trég : lymphocyte T régulateur.

3.5. Implications cliniques

La relation entre les anomalies immunologiques et la susceptibilité aux infections reste à déterminer. Les études n'ont pas retrouvé de corrélation entre la répétition des épisodes infectieux et la lymphopénie T, le déficit humoral ou les anomalies de répartition lymphocytaire B (47,104). On peut supposer que la conjonction de défauts intrinsèques de l'immunité innée et acquise, de mécanismes vraisemblablement variés, et de modifications anatomiques liées au syndrome malformatif sont à l'origine de la fragilité sur le plan infectieux (voir **Figure 2**).

Les manifestations auto-immunes peuvent être consécutives au défaut de tolérance centrale et/ou périphérique des lymphocytes T. Le défaut d'expression de AIRE semble corrélé à la survenue d'hypothyroïdies auto-immunes (119). Toutefois, cela n'explique pas le caractère parfois transitoire des manifestations cliniques alors que l'expression de AIRE diminue drastiquement avec l'âge chez les patients T21 (90). En périphérie, le défaut d'activité inhibitrice des lymphocytes Trég pourraient favoriser la survie des cellules T auto-réactives (102). L'élévation des taux sériques d'IFN γ et du rapport Th1/Th2 est corrélée avec la présence d'anticorps anti-transglutaminase (97). Par ailleurs, l'augmentation en nombre des lymphocyte B CD21^{low} est connue pour être associée aux cytopénies auto-immunes (120).

D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les implications cliniques des anomalies immunitaires constatées dans la T21, qu'il s'agisse du risque infectieux ou des complications auto-immunes, et améliorer la prise en charge des patients.

4. La T21 à l'âge adulte

4.1. Complications spécifiques

De façon générale, les données de la littérature traitant de la T21 à l'âge adulte sont moins exhaustives que chez l'enfant. L'allongement de l'espérance de vie a toutefois modifié les problématiques et plusieurs travaux récents se sont intéressés aux causes de morbi-mortalité dans cette population.

Plusieurs conditions physiologiques liées à l'âge apparaissent précocement chez les patients T21, si bien que la maladie est qualifiée de syndrome progéroïde par plusieurs auteurs. (32,121–124). Les mécanismes de réparations de l'ADN s'altèrent et son niveau de méthylation augmente de façon prématurée. La longueur des télomères est plus courte que chez des sujets contrôles de même âge (125). L'augmentation de la masse grasse, de la pression différentielle systolo-diastolique, l'abaissement du débit de filtration glomérulaire ou encore un excès de stress oxydatif sont d'autres arguments en faveur d'un vieillissement prématuré. Ce dernier est à l'origine de comorbidités souvent cumulées par les patients parmi lesquelles une baisse d'acuité visuelle, des troubles de l'audition, une ostéoporose, une dysthyroïdie (126,127). L'élément le plus marquant est le déclin cognitif accéléré. Une évaluation morphologique cérébrale par imagerie par résonance magnétique menée chez 30 patients T21 adultes asymptomatiques a montré de façon précoce une atrophie cortico-sous corticale et des lésions de la substance blanche et des noyaux gris centraux (121). A 50 ans, environ 25 % des patients souffrent de troubles cognitifs majeurs s'intégrant dans une démence de type Alzheimer (128). La prévalence atteint même 50% dans la tranche d'âge 50-59 ans dans la cohorte de 353 patients de Bayen *et al.* (**Figure 5**) (126). Des dépôts cérébraux

de plaques amyloïdes β et de neurofibrilles (Tau phosphorylé) sont retrouvés chez presque 100% des patients sur les séries autopsiques (126). La triplication du gène *APP1* (*amyloïde precursor protéine 1*) en serait à l'origine. Les facteurs de risque de démence reconnus dans la population générale, tels que l'allèle APOE $\epsilon 4$, aggravent encore ce risque (129). Les adultes souffrant de T21 ont aussi un risque accru d'épilepsie et ce d'autant plus qu'il existe une démence associée (130).

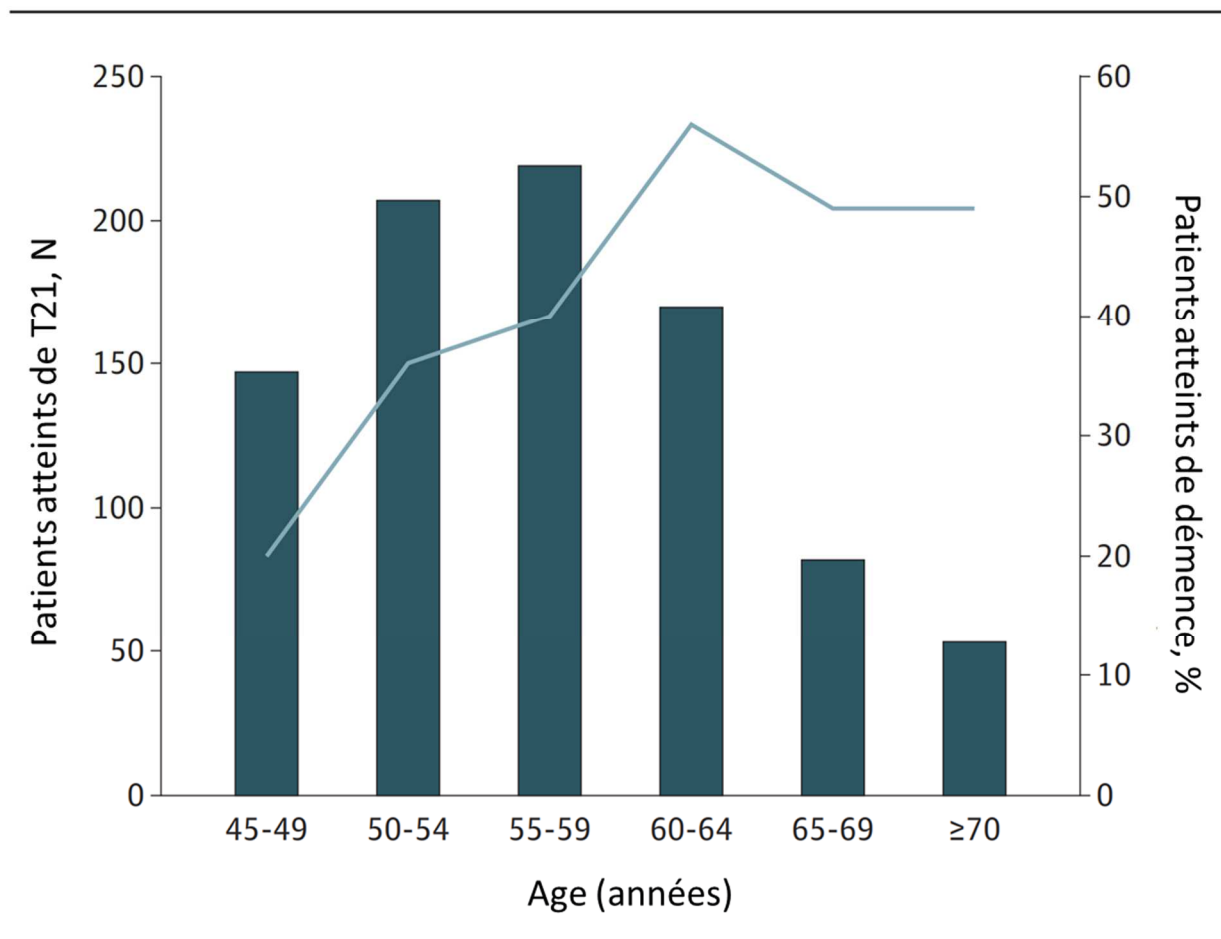


Figure 5 : Prévalence des troubles cognitifs à type de démence dans une cohorte de 353 patients atteints de trisomie 21. (126)

4.2. Causes de mortalité et infections

Dans les pays développés, les patients T21 ont une espérance de vie dépassant souvent 50 ans (32). L'âge médian de décès approche les 60 ans. Avant 40 ans, les principales causes de mortalité sont les infections respiratoires (près de 25% des décès), une défaillance rénale ou cardio-respiratoire (10%), les cancers et les accidents cérébraux vasculaires (représentant chacun environ 5% des cas). Après 60 ans, les infections respiratoires restent largement la première cause de mortalité (60%), devant les maladies coronaires (10%), une défaillance rénale ou cardiorespiratoire (10%) (32,131). Englund *et al.* ont analysé les causes de mortalité en Suède chez les patients atteints de T21 sur des données de registre entre 1969 et 2003. Les principales causes de décès rapportées étaient les infections respiratoires (57% des décès dont 49% de pneumonies), les maladies vasculaires (33%), les complications d'une démence (23%) ou d'une épilepsie (15%), les malformations cardiaques (11%), avec un âge médian de décès de 48 ans (passant de 3,6 en 1969 à 58 ans en 2003). Le risque de décès liés à des complications cardiovasculaires ou à un cancer solide était plus faible que dans la population générale, celui lié aux hémopathies malignes modérément augmenté (ratio de mortalité 1,6). Les infections respiratoires, dont le risque de décès atteint près de cinq fois celui de la population générale, représentent également le motif d'hospitalisation le plus fréquent (132). Les autres infections ne représentent que 5% des causes de décès (31).

La persistance des désordres immunologiques constatés chez les enfants T21 pourrait expliquer la prévalence élevée et la gravité des événements infectieux à l'âge adulte. Il existe cependant peu d'étude traitant du sujet. Celles menées sur des cohortes comprenant des enfants et des adultes montrent une tendance à la régression partielle des anomalies de répartition lymphocytaire (106) mais l'exacerbation de certaines autres comme le défaut de

cytotoxicité NK, de réponse aux mitogènes des lymphocytes T ou le défaut salivaire en IgA (103,133).

5. Problématique

Les infections respiratoires restent une problématique majeure chez les patients T21 adultes puisqu'elles représentent la principale cause de mortalité et d'hospitalisation. A ce jour, peu d'études ont évalué la persistance des anomalies immunologiques à l'âge adulte et leur rôle potentiel dans la survenue de ces infections.

Mon travail de thèse s'appuie sur l'analyse de deux cohortes monocentriques avec un double objectif :

1°) déterminer si les anomalies du système immunitaire constatées chez les enfants (auto-immunité, anomalies des populations lymphocytaires, défaut de réponse humorale) persistent à l'âge adulte dans la T21,

2°) mais aussi de mettre en relation ces anomalies avec la prévalence, le spectre et la sévérité des infections auxquelles sont sujets les patients T21 adultes.

Cette analyse pourrait permettre de mieux caractériser les aspects immunologiques de la T21 à l'âge adulte et de préciser s'ils peuvent permettre de rattacher la T21 à un DIP syndromique.

Il n'est pas rare que les DIPs, dont les DICV, se compliquent d'auto-immunité ou de lymphoprolifération (134). Partant de ce constat, des liens physiopathologiques pourraient être extrapolés et des mesures prophylactiques déjà mises en place dans les DIPs pourraient s'appliquer à la T21 afin d'en améliorer la prise en charge globale.

II. ETUDE D'UNE COHORTE AMBULATOIRE

1. Matériel et méthodes

1.1. Type d'étude

Notre étude entre dans le cadre du PHRC 2012-A00466–37, intitulé « la trisomie 21 chez l'adulte, un état des lieux médical et social en Alsace » (investigateur principal : Dr Yves Alembik), dont l'objectif était une évaluation pluri-disciplinaire (sociale, locomotrice, ORL, ophtalmologique, cardiologique, bucco-dentaire endocrinienne, alimentaire et immunologique) de l'état de santé actuel des adultes atteints de T21 en Alsace. Il s'agit d'une étude prospective monocentrique menée sur 4 ans (entre novembre 2014 à mai 2018) aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS).

1.2. Objectifs

Les objectifs étaient d'évaluer la prévalence et les caractéristiques des complications dysimmunitaires dans une cohorte de patients adultes porteurs de T21 en termes de manifestations cliniques (événements infectieux et auto-immunité) et de paramètres biologiques et immunophénotypiques.

1.3. Patients

Les patients étaient recrutés par le service de Génétique Médicale des HUS et le Centre de Référence Anomalies du Développement de Strasbourg, les MDPH de la région Alsace, les

Institutions spécialisées et Associations des Familles (ADAPEI) et les ESAT de la région et les médecins traitants.

Les patients inclus étaient des patients âgés de 18 ans ou plus avec un diagnostic certain de T21 (cytogénétique, clinique ou les deux), affiliés à un régime de sécurité sociale et dont le domicile ou le lieu de vie était situé en Alsace. Les critères d'exclusions étaient un âge inférieur à 18 ans, une grossesse évolutive, une pathologie sévère (état grabataire, sujet alité non déplaçable), une maladie intercurrente n'autorisant pas la pratique des examens prévus dans le protocole, ou l'impossibilité de donner au sujet des informations éclairées.

1.4. Recueil de données cliniques

Les patients étaient évalués lors de consultations dédiées au service de Génétique Médicale des HUS par un des médecins habilités du PHRC (Dr Y Alembik, Dr E. Schaefer). Dans ce cadre, les données suivantes étaient recueillies par analyse systématique du carnet de santé et remise d'un questionnaire standardisé préétabli au patient et/ou à son représentant légal (**Annexe I**) :

- antécédents durant l'enfance : malformations congénitales et comorbidités, fréquence et caractéristiques des épisodes infectieux, vaccinations (type et date) ;
- à l'âge adulte : traitements en cours, comorbidités, antécédent de cancer ou d'hémopathie, fréquence et caractéristiques des épisodes infectieux, complications et séquelles des épisodes infectieux, prises d'antibiothérapie, manifestation auto-immunes, vaccination (type et date du dernier rappel).

Un examen clinique était réalisé pour chaque patient évaluant notamment l'existence de signes en faveur d'un syndrome infectieux, d'une manifestation auto-immune ou d'un syndrome tumoral.

1.5. Examens réalisés

Une analyse cytogénétique par caryotype conventionnelle était effectuée de façon facultative après accord du patient ou de son représentant légal.

Un bilan biologique était réalisé pour chaque patient et comprenait une numération formule sanguine (NFS), une TSH, une électrophorèse des protéines sériques, un dosage pondéral des immunoglobulines.

La recherche d'anticorps anti-nucléaires (ACAN) sur le sérum des patients était effectuée par immunofluorescence sur cellules HEp-2 (Zeus Scientific, Raritan, NJ 08869, Etats-Unis) au laboratoire d'Immunologie des HUS, avec, avec titration en cas de positivité (seuil >1/160). La recherche d'anticorps anti-TPO était réalisée par méthode immuno-enzymatique ELFA (*enzyme-linked fluorescent immunoassay*, ThermoScientific Inc, Uppsala, Suède). Les sérologies vaccinales ont été réalisées par ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) à l'aide des kits suivants : VaccZyme® PCP IgG kit pour *Streptococcus pneumoniae*, VaccZyme® *Haemophilus influenzae* type b IgG kit pour *Haemophilus influenzae*, VaccZyme® tétanos toxoid IgG kit pour le tétanos (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, Royaume-Uni) et poliovirus IgG ELISA test (IBL international, Hambourg, Allemagne) pour le poliovirus.

Un immunophénotypage lymphocytaire des populations B, T et NK et des sous-populations B et T a été réalisé en cytométrie en flux en utilisant une combinaison d'anticorps validée en

routine sur un cytomètre Navios® (Beckman-Coulter Inc, Californie, Etats-Unis). Les sous-populations lymphocytaires ont été comparées à celles de 25 sujets contrôles appariés sur l'âge.

1.6. Définitions et seuils

La récurrence des infections était définie par la survenue d'au moins 2 épisodes infectieux nécessitant une antibiothérapie par an.

Pour les populations et les sous populations lymphocytaires, les valeurs considérées comme normales correspondaient à celles du laboratoire d'Immunologie des HUS. Les seuils de significativité des titres d'anticorps anti-ADN natifs et anti-TPO étaient définis selon les normes du laboratoire d'Immunologie des HUS. Une hypergammaglobulinémie était définie par un taux de gammaglobulines supérieur à 15g/l. Concernant les sérologies vaccinales, le caractère protecteur du titre était défini selon les valeurs fournies par le fabricant.

1.7. Statistiques

Les variables quantitatives sont représentées en médiane (et valeurs extrêmes), ou moyenne (et 25^e-75^e percentiles) pour les pourcentages. Leur comparaison a été effectuée à l'aide du test non paramétrique *U* de Mann-Whitney. Les variables qualitatives sont représentées en fréquences (pourcentages). Elles ont été comparées à l'aide du test du χ^2 de Pearson. Lorsque l'effectif théorique était inférieur à 5, le test exact de Fisher a été employé. Une valeur de *p* inférieure à 0,05 était considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels Graphpad PRISM V.5 et JMP V7.0.

1.8. Ethique

La recherche a été menée en conformité avec les principes de la Déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques Cliniques. Le PHRC dans lequel s'intègre ce travail a obtenu l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP-Est IV N°12/47), conformément à la réglementation en vigueur.

Tous les patients ont bénéficié d'une notice d'information et les renseignements relatifs au protocole ont été détaillés au patient et à son représentant légal (en cas de protection juridique) au cours d'un entretien avec l'un des investigateurs du projet réalisé le jour de l'inclusion. Un consentement éclairé de participation à cette étude a été signé par le patient après cet entretien. Les patients sous tutelle ou curatelle ont bénéficié d'une procédure adaptée avec recueil du consentement du patient et de son tuteur ou curateur.

2. Résultats

2.1. Patients

Quarante-quatre patients, dont 22 femmes et 22 hommes, ont été évalués en consultation et inclus dans l'analyse. Le diagnostic de T21 a été confirmé par analyse cytogénétique chez 43 patients. Quand le résultat était disponible, une T21 libre et homogène était systématiquement mise en évidence.

Les données démographiques et cliniques des patients sont détaillées dans la **Table 1**. L'âge médian à l'inclusion était de 31 ans (18-52). Le lieu de vie était situé dans le Bas-Rhin pour 26 patients, dans le Haut-Rhin pour 17, le département des Vosges pour un patient. Quatorze patients vivaient en institution au moment de l'inclusion.

2.2. Comorbidités

Treize patients (30%) étaient atteints de malformations cardiaques congénitales à type de canal atrio-ventriculaire (n = 6), de communication inter-ventriculaire (n = 5), de persistance du canal artériel (n = 3) ou de valvulopathie (n = 1) (voir **Table 1**). Sept patients ont nécessité une prise en charge chirurgicale de la malformation, avec une bonne évolution puisqu'aucun d'entre eux ne présentait de cardiopathie à l'âge adulte. Un patient présentait une tétralogie de Falot. Deux patients étaient atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Une malformation digestive était retrouvée chez deux patients et consistait en une sténose pylorique chez l'un et une atrésie duodénale chez l'autre. Concernant les voies aériennes, une

macroglossie était constatée chez 11 patients, un syndrome d'apnée du sommeil chez 11 patients, et une agénésie du poumon gauche chez un patient.

Une épilepsie était notée chez deux patients. Aucun patient n'était atteint ou n'avait d'antécédent de cancer ou d'hémopathie, alors que l'incidence cumulée des hémopathies à 30 ans est de 2 à 5% dans la littérature (67,75).

Table 1. Caractéristiques générales des patients ambulatoires inclus.

	Patients (n = 44)
Age à l'inclusion (années)	31 (18-52)
Sex ratio (F/H)	1 (22/22)
Vie en institution/foyer (n, %)	14 (32%)
Malformations congénitales (n, %)	15 (34%)
Cardiaques (n, %)	13 (30%)
CAV (n, %)	6 (14%)
CIV (n, %)	5 (11%)
Digestives (n, %)	2 (5%)
Urinaires (n, %)	0
Macroglossie (n, %)	11 (25%)
Syndrome d'apnée obstructif du sommeil (n, %)	11 (25%)
Epilepsie (n, %)	2 (5%)
Démence (n, %)	2 (5%)
Cancer solide (n,%)	0
Hémopathie (n,%)	0

CAV : communication atrio-ventriculaire; CIV : communication inter-ventriculaire; F: femme; H: homme

2.3. Évènements infectieux

Parmi les 44 patients, 23 (52%) souffraient d'épisodes infectieux récurrents durant l'enfance, majoritairement respiratoires (45%) (**Table 2**). Chez neuf patients, les infections respiratoires répétées correspondaient à des pneumopathies. Elles étaient rarement documentées. Une pneumopathie à mycoplasme était identifiée dans deux cas. Les infections ORL récurrentes, identifiées chez sept patients (16%), correspondaient à des otites (n = 5) et des angines (n = 4) dont une scarlatine et des sinusites (n = 3). Un patient avait une varicelle extensive avec atteinte des voies aériennes supérieures avant l'âge de cinq ans. De façon intéressante, seul un patient souffrait toujours d'infections récurrentes à l'âge adulte. Il s'agissait dans ce cas de bronchites récurrentes nécessitant des lignes d'antibiothérapie répétées.

Table 2. Caractéristiques des évènements infectieux.

	Patients (n=44)
Infections récurrentes durant l'enfance (n,%)	23 (52%)
Avant l'âge de 5 ans	21 (48%)
De 6 à 18 ans	18 (41%)
Infections respiratoires basses	20 (45%)
Infections ORL	7 (16%)
Sinusites	3 (7%)
Otites	5 (11%)
Infections urinaires hautes	2 (5%)
Infections de l'appareil digestif	0
Sepsis	0
Méningite	0
Varicelle (<i>varicella zoster virus</i>)	1 (2%)
Infections respiratoires récurrentes à l'âge adulte (n,%)	1 (2%)

2.4. Auto-immunité

Vingt-trois patients (52%) étaient atteints d'hypothyroïdie, sans que le caractère auto-immun soit avéré puisque des anticorps anti-TPO étaient retrouvés chez seulement 4 patients (**Table 3**). Deux patients présentaient une maladie cœliaque, alors qu'aucun n'était atteint de diabète ou d'atteinte dermatologique auto-immune. Des anticorps anti-nucléaires étaient retrouvés à titre significatif chez sept patients (16%), sans spécificité. Aucun des patients n'avait d'anticorps anti-ADN natifs. Dix-neuf patients (43%) avaient une hypergammaglobulinémie polyclonale.

Table 3: Manifestations auto-immunes et auto-anticorps des patients.

		Patients (n = 44)
Hypothyroïdie (n,%)		23 (52%)
Maladie cœliaque (n,%)		2 (5%)
Diabète de type 1 (n,%)		0
Vitiligo/pelade (n,%)		0
	<i>Valeurs normales</i>	
ACAN (n, %)	≤1/160	7 (16%)
Anticorps anti-ADN natifs (n, %)	< 50U/ml	2 (5%)
Anticorps anti-TPO (n,%)	< 34kU/l	4 (9%)
Anticorps anti-transglutaminases (IgA ; n, %)		2 (5%)
Hypergammaglobulinémie (IgG>15g/l ; n, %)		19 (43%)

ACAN : anticorps anti-nucléaires; TPO : thyroperoxydase.

2.5. Phénotypage lymphocytaire

Les populations et sous-populations lymphocytaires étaient définies d'après la stratégie d'identification (*gating*) représentée dans la **Figure 6** (voir aussi **Table S1** en **Annexe II**). Les patients présentaient une lymphopénie globale, avec un nombre de lymphocytes significativement diminué par rapport à la cohorte contrôle (1477 vs 2170/mm³, $p = 0,004$, **Table 4**). Le nombre de lymphocytes T était dans la norme basse, avec un déséquilibre impliquant une baisse de la fraction des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ naïfs (CD45RA⁺CCR7⁺), et une augmentation des cellules mémoires effectrices (CD45RA⁻CCR7⁻). Les nombres de lymphocytes NK et Trég étaient globalement normaux chez les patients T21. Il existait en revanche une lymphopénie B significative. Par rapport aux sujets contrôles on constatait une nette diminution des populations B naïve, transitionnelle et mémoire switchée, alors que les populations plasmablastiques et CD21^{low}CD38^{low} étaient superposables (voir **Table 4** et **Figure 7**). Le nombre de lymphocytes T et B diminuait progressivement avec l'âge alors que le nombre de lymphocytes NK était globalement stable (**Figure 8**).

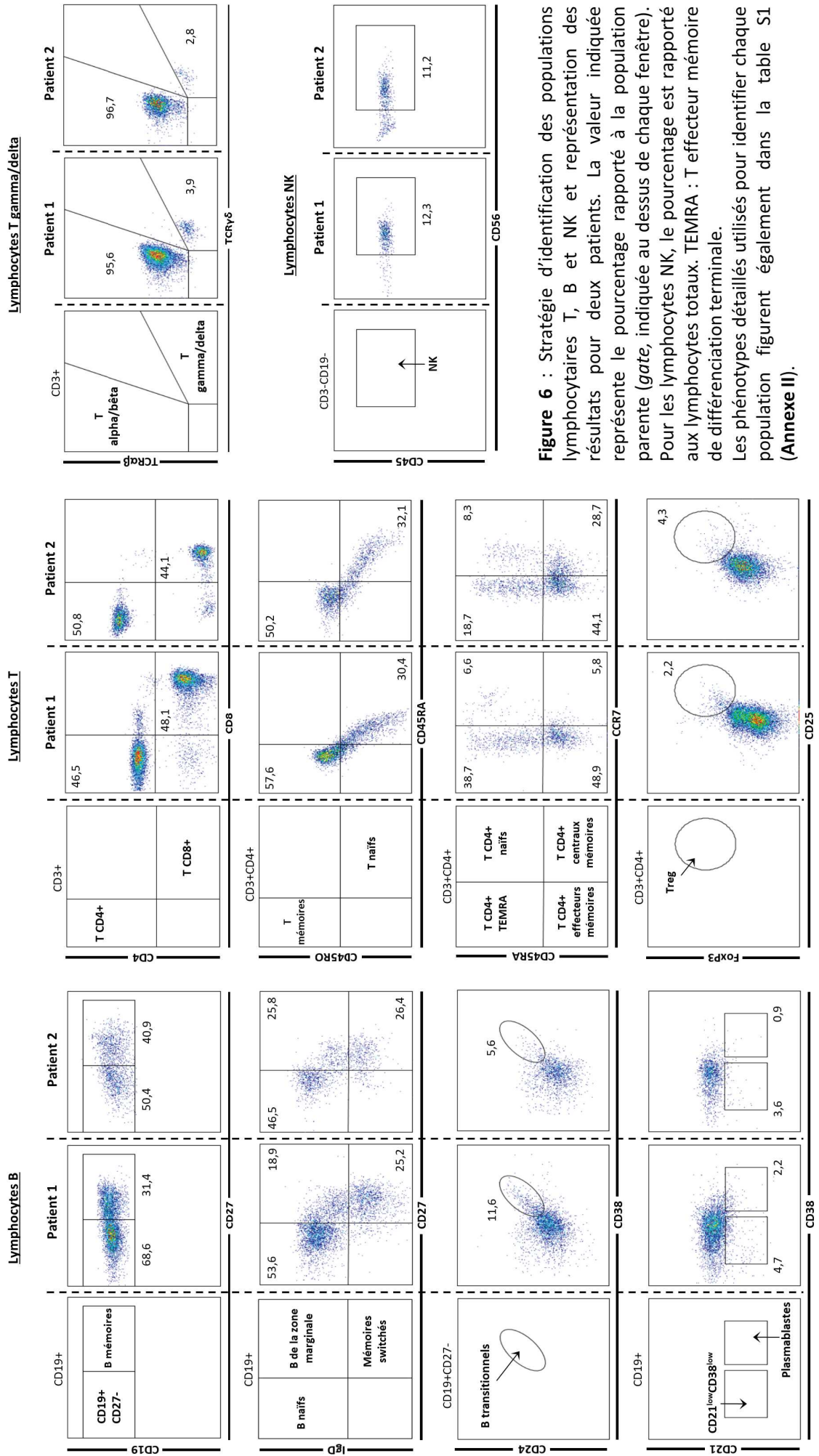


Figure 6 : Stratégie d'identification des populations lymphocytaires T, B et NK et représentation des résultats pour deux patients. La valeur indiquée représente le pourcentage rapporté à la population parente (gate, indiquée au dessus de chaque fenêtre). Pour les lymphocytes NK, le pourcentage est rapporté aux lymphocytes totaux. TEMRA : T effecteur mémoire de différenciation terminale. Les phénotypes détaillés utilisés pour identifier chaque population figurent également dans la table S1 (Annexe II).

Table 4 : Leucocytes et populations lymphocytaires.

	Valeurs Normales	Patients (n = 44)
Polynucléaires neutrophiles (/mm³)	1800-7900	2400 (1110-5120)
Lymphocytes (/mm³)	1943-2709	1477 (800-3132)
Lymphocytes T CD3 ⁺	700-1900	1167 (515-2516)
T CD4 ⁺	400-1300	586 (273-1307)
T CD8 ⁺	200-700	449 (102-1365)
T naïfs CD45RA ⁻ (% des CD3 ⁺)	34-60%	34% (9-65%)
T mémoires CD45RO ⁺ (% des CD3 ⁺)	33-65%	60% (32-86%)
T CD4 ⁺ naïfs (% des CD4 ⁺)	26-54%	25% (13-35%)
T CD4 ⁺ centraux mémoires (% des CD4 ⁺)	28-51%	36% (26-42%)
T CD4 ⁺ effecteurs mémoires (% des CD4 ⁺)	8-23%	30% (19-39%)
T CD4 ⁺ TEMRA (% des CD4 ⁺)	1-3%	3% (2-4%)
T CD8 ⁺ naïfs (% des CD8 ⁺)	24-53%	14% (4-21%)
T CD8 ⁺ centraux mémoires (% des CD8 ⁺)	5-19%	5% (1-7%)
T CD8 ⁺ effecteurs mémoires (% des CD8 ⁺)	16-33%	44% (24-51%)
T CD8 ⁺ TEMRA (% des CD8 ⁺)	5-37%	33% (19-50%)
Trég (% des CD4 ⁺)	2,7-5%	2,6% (1,4-4,3%)
T gamma-delta (% des T CD3 ⁺)	2-6%	8% (1-12%)
Lymphocytes NK	100-400	223 (54-633)
Lymphocytes B CD19 ⁺	169-271	72 (37-263)
B naïfs	112-169	49 (4-247)
B transitionnels	2-6	2 (1-8)
B mémoires switchés ⁻	18-40	9 (2-22)
B de la zone marginale	22-54	2 (1-16)
Plasmablastes	1-3	3 (0-13)
B CD21 ^{low} CD38 ^{low}	4-11	2 (1-11)

Les nombres absolus sont représentés par leur médiane (valeurs extrêmes) et les pourcentages par leur moyenne (25^e-75^e percentile). TEMRA : T effecteur mémoire de différenciation terminale ; Trég : lymphocyte T régulateur.

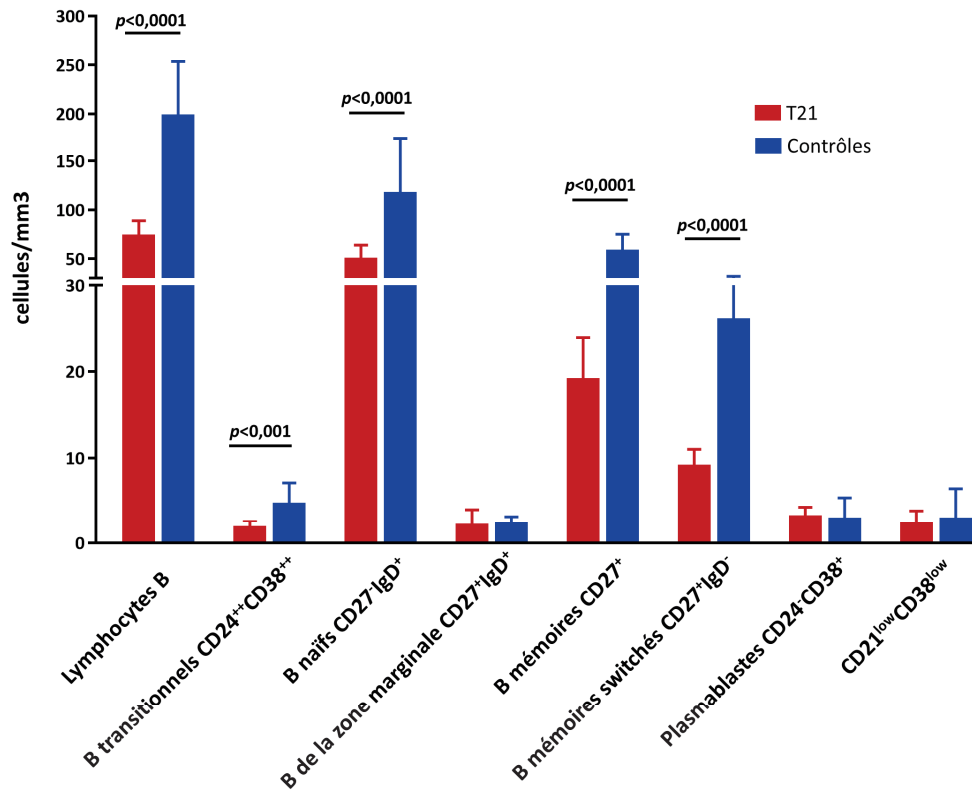


Figure 7 : Répartitions des sous populations lymphocytaires B chez les patients T21 adultes.

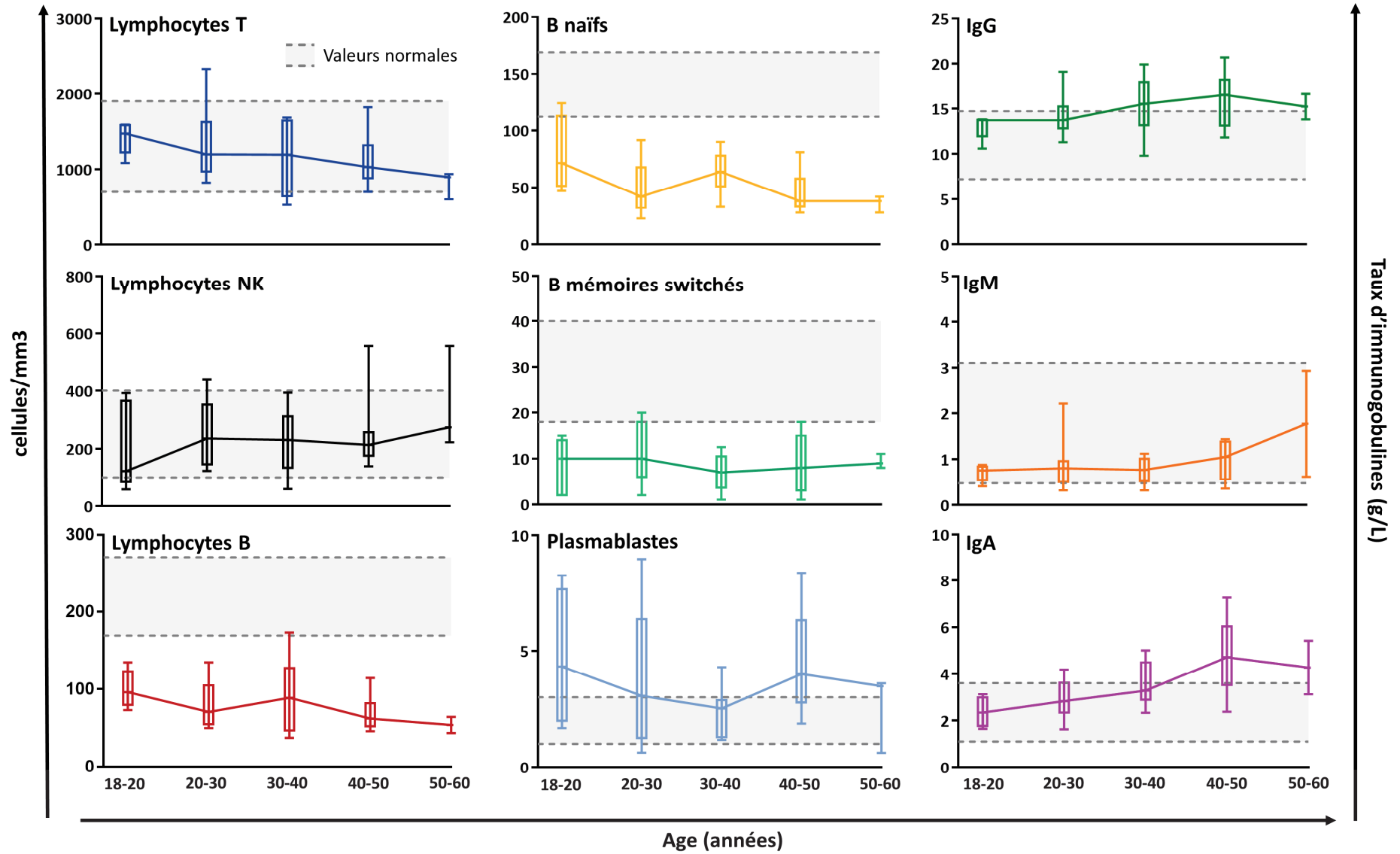


Figure 8 : Evolution des populations lymphocytaires en fonction de l'âge chez les patients T21.

2.6. immunoglobulines et sérologies vaccinales

Les taux d'immunoglobulines G, A et M étaient globalement dans les normes au sein de la cohorte, avec une répartition normale des sous classes d'IgG (**Table 5**). Les taux étaient stables avec l'avancée en âge (**Figure 8**). L'hypergammaglobulinémie concernait les IgG pour les 19 patients, avec une élévation des IgG1 et des IgG3, mais sans corrélation avec l'existence de manifestation auto-immune ou d'auto-anticorps. Aucun patient ne présentait de diminution des IgG ou des IgA, trois étaient atteints d'une hypolIgM isolée et modérée. Le taux d'IgG2 était systématiquement normal, celui d'IgG4 diminué de façon isolée chez 2 patients. Le taux d'immunoglobuline G, A ou M augmentait progressivement avec l'avancée en âge (**Figure 8**).

Table 5 : Réponse immunitaire humorale : immunoglobulines et réponses vaccinales.

	Valeurs normales	Patients
Taux d'immunoglobulines (patients évalués)		n=44
IgG (g/L)	7,2-14,7	14,3 (10,5-21,2)
IgG1 (g/L)	3,4-10,3	9,7 (5,3-14)
IgG2 (g/L)	2,1-6,6	3,6 (1,4-6,3)
IgG3 (g/L)	0,2-1,5	1,5 (0,4-3,8)
IgG4 (g/L)	0,01-1,03	0,14 (0,02-0,76)
IgA (g/L)	1,1-3,6	3,1 (1,6-7,3)
IgM (g/L)	0,48-3,10	0,77 (0,32-2,9)
Sérologies vaccinales (patients évalués)		n = 37
Taux protecteurs (n, %)*		
Tétanos		36 (97%)
Poliomyélite		33 (89%)
Diphtérie		19 (51%)
<i>Haemophilus b</i>		30 (81%)
Pneumocoque		34 (92%)

*Le caractère protecteur du titre était défini selon les valeurs fournies par le fabricant.

Les réponses vaccinales vis-à-vis de vaccins T dépendants (tétanos, diphtérie, poliomyélite) et T indépendants (*haemophilus b* et pneumocoques) étaient évaluées chez 37 patients. Des taux considérés comme protecteurs étaient retrouvés chez la plupart d'entre eux (voire **Table 5**). Les détails des vaccinations et les résultats des sérologies vaccinales sont précisés en **Table S2 (Annexe II)**.

3. Discussion

Notre travail avait pour but d'évaluer de façon globale l'immunité des patients T21 à l'âge adulte et de confronter ces résultats avec leur histoire clinique pour mettre en évidence un éventuel surrisque infectieux. De façon inattendue, il ressort de notre analyse qu'il n'existe pas de susceptibilité particulière aux infections dans cette population malgré la persistance de désordres immunologiques.

Représentativité de la cohorte. Notre cohorte est relativement représentative de la population T21 dans l'enfance. La fréquence et le type des comorbidités et des malformations congénitales, qu'elles soient cardiaques, ORL ou digestives, sont concordantes avec les données de la littérature (20,22,24,26). L'analyse des événements infectieux recensés durant l'enfance confirme une fréquence élevée d'infections respiratoires touchant principalement les voies aériennes inférieures. Toutefois, le caractère non exhaustif des informations recensées dans le carnet de santé ne permet pas de tirer de conclusions quant aux germes incriminés, à la gravité des infections et quant à leur évolution.

Les dysfonctions du système immunitaire dans la T21 persistent à l'âge adulte. La T21 ne figure pas, en tant que déficit syndromique, dans la classification internationale des déficits immunitaires de l'*International Union of Immunological Societies* (IUIS) ni dans le registre de l'*European Society for Immunodeficiencies* (ESID) (135,136). Cependant, considérer la T21 comme un déficit immunitaire primitif pourrait se justifier sur la base de plusieurs observations faites chez les enfants parmi lesquelles : 1°) La susceptibilité aux infections et la gravité de leur évolution, 2°) des anomalies phénotypiques singulières, 3°) l'existence d'un défaut de réponses vaccinales et 4°) l'association à des manifestations auto-immunes (44,47,104,106). Ces caractéristiques sont classiques dans les DIPs syndromiques (syndrome

de DiGeorges, syndrome de Wiskott-Aldrich, ...) (137,138). Les données immunobiologiques issues de notre cohorte de patients adultes vont à première vue dans ce sens. Ainsi, Les anomalies phénotypiques B sont proches de celles retrouvées par Verstegen *et al.*(104) dont une baisse notable des lymphocytes B naïfs et mémoires switchés également retrouvée dans les DICV. Le nombre préservé de plasmablastes peut témoigner d'un dysfonctionnement sélectif des centres germinatifs, avec défaut de différenciation d'un contingent mémoire mais genèse préservée des plasmablastes après rencontre avec l'antigène (139). Il n'existe pas de lymphopénie T chez nos patients et la population mémoire est préservée. Néanmoins, la diminution des lymphocytes T CD4⁺ naïfs peut refléter les anomalies de sélection thymique et se rapproche du phénotype des déficits combinés de révélation tardives (LOCID pour *late onset combined immunodeficiency*) affectant à la fois l'immunité humorale et l'immunité cellulaire (140,141). Si le nombre de lymphocytes Trég semble peu modifié, la fréquence élevée des endocrinopathies, des anticorps anti-nucléaires et d'une hypergammaglobulinémie polyclonale témoigne d'un défaut de tolérance. Plusieurs mécanismes sont possibles pour imputer l'ensemble de ces anomalies à la présence d'un chromosome 21 supplémentaire. Outre l'expression augmentée de gènes tripliqués sur le chromosome 21 (*LFA-1, RCA1, Mx1...*) et impliqués dans les l'homéostasie lymphocytaire (116–118), d'autres gènes de l'immunité ou de l'inflammation situés sur d'autres chromosomes pourraient voir leur transcription dérégulée. Les niveaux de transcrits de gènes prépondérants dans l'ontogenèse (*Pax5*) et l'activation lymphocytaires B (*BLNK, CD22*) sont diminués chez les patients T21 (117). Cette dérégulation pourrait être d'ordre épigénétique et liée par exemple à une répression transcriptionnelle par des microARNs. Les microARNs 125 et 155, impliqués dans la différenciation lymphocytaire et la formation des centres germinatifs, sont codés sur le chromosome 21 et surexprimés chez les patients (142,143). Un

niveau normalement élevé de méthylation de l'ADN, retrouvés en particulier dans les lymphocytes T CD4⁺ des patients, pourraient aussi jouer un rôle prépondérant (144). De façon intéressante, l'expression intra-thymique de AIRE est fortement dépendante du niveau de méthylation de son promoteur (145).

Les anomalies biologiques ne franchissent pas le stade du retentissement clinique. Plusieurs arguments doivent nuancer l'hypothèse d'un DIP au vu de nos résultats chez l'adulte. En premier lieu, il n'existe pas de traduction clinique à l'âge adulte des anomalies biologiques persistantes puisqu'on ne retrouve pas de susceptibilité aux infections chez la quasi-totalité des patients. Aucun d'entre eux n'est atteint de complications lymphoprolifératives (hyperplasie lymphoïde, hémopathie lymphoïde), inflammatoires (granulomatose) ou auto-immunes (cytopénies auto-immunes) fréquemment retrouvées dans les DIPs (146,147). De plus, les taux normaux d'immunoglobulines et les réponses vaccinales adaptées (qu'elles soient antigènes T dépendantes ou T indépendantes) témoignent de l'absence de déficit humoral. Concernant les anomalies cellulaires, sur le plan quantitatif, les anomalies phénotypiques constatées restent modérées et ne concernent pas tous les patients. Sur le plan fonctionnel, le seul patient atteint de varicelle extensive qui aurait pu suggérer un déficit de l'immunité cellulaire, présentait un épisode isolé sans récurrence à VZV dans l'enfance ou à l'âge adulte.

Apport de ce travail sur les connaissances sur les retentissements immunologiques de la

T21. La très faible prévalence des évènements infectieux à l'âge adulte interroge sur la part du déficit immunitaire durant l'enfance. Le fait que cette susceptibilité disparaisse alors que les anomalies immunobiologiques et les autres facteurs potentiellement favorisants (malformation des voies aériennes, macroglossie etc...) persistent pourrait suggérer une

certaine « maturation » du système immunitaire. Cette évolution est à opposer à la théorie d'une immunosénescence dans la T21, également mise à mal par la variation des populations lymphocytaires et des immunoglobulines avec l'âge (baisse progressive des lymphocytes B et T, stabilité voire augmentation des NK, augmentation des taux d'immunoglobulines) qui suit celle de la population générale (148). L'absence de susceptibilité aux infections dans notre cohorte est surprenante lorsqu'elle est mise à la lumière de la littérature récente qui désigne les infections respiratoires comme la principale cause d'hospitalisation, et comme responsables de 10 à 40% des décès (31,132). Ceci peut être expliqué par la faible proportion de patient vivant en institution et par le jeune âge de nos patients, alors que les infections semblent particulièrement concerner les patients âgés de plus de 40 ans (32).

3.1. Points forts

Notre étude est la première, à notre connaissance, à évaluer les paramètres immunologiques clinico-biologiques de patients atteints de T21 adultes. Elle comporte plusieurs atouts. D'une part, la méthodologie est robuste avec un diagnostic qui a pu être vérifié par analyse cytogénétique chez la plupart des patients. Les patients ont pu être évalués de façon prospective par les mêmes opérateurs, et les analyses biologiques ont été standardisées et centralisées. Le recueil de données a été rigoureux avec très peu de données manquantes. De plus, notre cohorte est homogène avec des caractéristiques démographiques et de comorbidités comparables aux données de la littérature, et relativement représentative de la population T21 en France. Enfin, les données recueillies ont été exhaustives et notre travail s'intègre dans une évaluation pluridisciplinaire qui a permis de mettre en relation nos résultats

avec des paramètres plus globaux (environnement social, malformations congénitales et autres-comorbidités).

3.2. Limites

La principale limite de notre étude est liée au caractère déclaratif des antécédents, que ce soit durant l'enfance ou à l'âge adulte, à l'origine d'un probable biais de recueil. L'évaluation de la fréquence et du type des infections recensées a pu être imprécise et nos résultats doivent en tenir compte. On peut également supposer que certains épisodes infectieux non graves n'ont pas été recensés. Les patients n'ont pu bénéficier d'un suivi longitudinal qui aurait permis d'évaluer l'incidence des infections et des manifestations auto-immunes au cours du temps. Néanmoins, l'analyse systématique du carnet de santé et le fait que le questionnaire ait été rempli en présence d'un parent ou d'un représentant légal permet de limiter ce biais. De plus, les patients qui se sont présentés dans le PHRC étaient des adultes ambulatoires et capables de se déplacer à la consultation. Cela pouvait constituer un biais de recrutement et limiter les résultats à une population de patients. Le caractère monocentrique de l'étude limite également la représentativité des résultats. Enfin, malgré le fait que la T21 soit une maladie rare, notre effectif reste relativement limité, avec d'importantes variations sur les population lymphocytaires notamment.

4. Conclusion intermédiaire

Notre analyse d'une cohorte de patients ambulatoires montre que malgré la persistance d'anomalies immunobiologiques, les patients adultes atteints de T21 sont peu sujets aux

infections. Ces résultats représentent un paradoxe avec les données épidémiologiques et contrastent avec la littérature qui désigne les infections respiratoires comme la première cause d'hospitalisation. Au vu de ces résultats en apparence contradictoires, nous avons dans un deuxième temps évalué une cohorte de patients T21 adultes hospitalisés aux HUS afin de déterminer quels étaient les principaux motifs d'hospitalisation, si les infections respiratoires constituaient effectivement une cause importante de morbi-mortalité dans cette population et quels facteurs étaient susceptibles de favoriser la survenue d'infections respiratoires dans la T21 à l'âge adulte.

III. ETUDE D'UNE COHORTE DE PATIENTS HOSPITALISES

1. Méthodes

1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique sur une période de 11 ans (janvier 2005 à décembre 2016).

1.2. Objectifs

L'objectif principal de l'étude était d'identifier les principales causes d'hospitalisation et de mortalité des patients atteints de T21 à l'âge adulte. Les objectifs secondaires étaient de préciser les données démographiques de ces patients, leurs comorbidités, la documentation des événements infectieux le cas échéant, et d'identifier des facteurs pronostiques de mortalité et de survenue des événements infectieux.

1.3. Patients

Les patients inclus étaient des patients atteints de T21, âgés de plus de 18 ans, hospitalisés aux HUS entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2016, dans les services hospitaliers susceptibles de prendre en charge ces patients pour des raisons médicales : Immunologie Clinique et Médecine Interne, Gériatrie, Réanimation Médicale, Médecine Interne (site du Nouvel Hôpital Civil, Médicale B et Hautepierre), Maladies Infectieuses et Tropicales, Neurologie, Pneumologie, Urgences. Les critères d'exclusions étaient l'absence de données

suffisantes pour définir le motif d'hospitalisation ou l'évolution, une opposition exprimée par le patient ou son représentant légal. Les patients pris en charge dans le cadre d'hospitalisations programmées ou d'hospitalisations de jour ont également été exclus.

1.4. Recueil de données

Les patients ont été identifiés en interrogeant le registre du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Au préalable, tous les chefs de services des services interrogés ont donné leur avis favorable à cette requête. La recherche a comporté les codes suivants de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) en diagnostic principal ou associé :

Q90.0 Trisomie 21, non-disjonction méiotique

Q90.1 Trisomie 21, mosaïque chromosomique (non-disjonction mitotique)

Q90.2 Trisomie 21, translocation

Q90.9 Syndrome de Down, sans précision

A l'issue de cette recherche, tous les dossiers médicaux des patients ont été consultés par le biais du logiciel d'aide à la prescription des HUS (*Dx care*). Le diagnostic de T21 a systématiquement été vérifié. Les données suivantes ont ensuite été recueillies : âge, sexe, caractéristiques d'anamnèse avec précision des antécédents et des symptômes, lieu de vie, motif d'hospitalisation, caractéristiques cliniques à l'admission, caractéristiques biologiques (numération formule sanguine, CRP, prélèvements infectieux, électrophorèse des protéines sériques, dosage pondéral des immunoglobulines, recherche d'autoanticorps, phénotypage lymphocytaire si réalisé), traitement suivi lors de l'hospitalisation, évolution, date et cause de décès éventuel.

1.5. Définitions et seuils

L'existence d'un trouble neurologique était définie par : 1) l'existence d'un antécédent d'épilepsie ou 2) de troubles cognitifs dans le cadre d'une démence confirmée par un neurologue. Les infections étaient considérées comme sévères si elles étaient responsables d'un sepsis sévère, d'une détresse respiratoire aiguë ou d'une admission en soins intensifs ou en réanimation.

Les valeurs normales concernant la numération formule sanguine, l'immunophénotypage lymphocytaire et le dosage pondéral des immunoglobulines retenues étaient celles définies par les laboratoires d'hématologie et d'immunologie des HUS.

1.6. Statistiques

Les variables quantitatives sont représentées en médiane et valeurs extrêmes. Leur comparaison a été effectuée à l'aide du test non paramétrique *U* de Mann-Whitney. Les variables qualitatives sont représentées en fréquences (pourcentages). Elles ont été comparées à l'aide du test du χ^2 de Pearson. Lorsque l'effectif théorique était inférieur à 5, le test exact de Fisher a été employé. Une valeur de *p* inférieure à 0,05 était considérée comme significative. Les analyses multivariées ont été réalisées en utilisant un modèle de régression logistique multiple. Un test du Logrank a été utilisé pour l'analyse de survie. Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide des logiciels Graphpad PRISM V.5 et JMP V7.0.

1.7. Ethique

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité d'Ethique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (N° 6817 – FC/dossier 2018-8, **Annexe III**) conformément à la réglementation

française en vigueur (Loi Jardé modifiant le Titre II du code de santé publique concernant la recherche impliquant la personne humaine, entrée en vigueur le 18 novembre 2016). La recherche de la non-opposition a été effectuée auprès des patients et notifiée dans le dossier médical.

2. Résultats

2.1. Patients

Sur un total de 190 740 séjours dans les services et sur la période concernée, la recherche par le biais du PMSI a permis d'identifier 151 séjours dont le diagnostic principal ou associé correspondait aux critères d'inclusions. Parmi ces dossiers, un a été exclu pour un autre diagnostic (erreur de codage) et 12 n'ont pas été retenus pour une prise en charge en ambulatoire ou en hospitalisation de jour programmée. Au final, 64 patients ont été inclus dans l'analyse, 23 femmes et 41 hommes, pour un total de 138 séjours hospitaliers, avec une durée moyenne de séjour de 9,7 jours. Le premier service prenant en charge le patient était le service d'accueil des urgences dans 52% des cas, suivi de la médecine interne (22%), la neurologie (11%), la pneumologie (6%), la réanimation médicale (6%) et la gériatrie (3%). L'âge médian des patients au moment de l'hospitalisation était de 47 ans (18-73, **Table 6**). 37 d'entre eux vivaient en institution ou en foyer (57%).

2.2. Comorbidités

Parmi les principaux antécédents des patients, on notait principalement des troubles neurologiques chez 31 d'entre eux (23 atteints d'épilepsie et 16 de démence, voir **Table 6**). L'âge médian de diagnostic de la comorbidité était de 41 ans. Les troubles cognitifs, diagnostiqués à un âge médian de 48 ans, correspondaient dans la majorité des cas à une démence de type Maladie d'Alzheimer (n = 15). Chez un patient, le diagnostic de démence à corps de Lewy avait été porté.

Une malformation congénitale concernait 14 patients, qu'elle soit cardiaque (n = 10) ou gastro-intestinale (n = 4). Un antécédent d'hypothyroïdie était retrouvé chez 27 patients, une maladie cœliaque chez un patient. Seul un patient avait un antécédent d'hémopathie maligne, à type de LAM considérée comme en rémission au moment de l'hospitalisation.

Table 6. Caractéristiques des patients T21 adultes pris en charge en hospitalisation.

	Patients (n = 64)
Age lors de l'hospitalisation (années)	47 (18-73)
Sex ratio (F/M)	0,56 (23/41)
Vie en foyer/institution (n, %)	37 (58%)
Malformation cardiaque congénitale (n, %)	10 (16%)
Trouble neurologique (n, %)	31 (48%)
Epilepsie (n, %)	23 (36%)
Démence (n, %)	16 (25%)
Malformation urinaire (n, %)	4 (6%)
Malformation digestive (n, %)	4 (6%)
Hypothyroïdie (n, %)	27 (42%)
Diabète de type 1 (n, %)	2 (3%)
Maladie cœliaque (n, %)	1 (2%)
Hémopathie maligne (n, %)	1 (2%)
Lymphocytes (/mm ³)	1527 (558-3710)
IgG (g/L)	13,2 (7-23)
Mortalité (n, %)	12 (19%)
Age médian de décès (années)	54 (12-74)

2.3. Motifs d'hospitalisation

Le motif d'hospitalisation largement majoritaire était la survenue d'un épisode infectieux, à l'origine de 106 séjours (77%) pour 31 patients (**Table 7**). Il s'agissait principalement d'infections respiratoires basses à type de pneumonies (96/106, 91%), supposées d'inhalation dans 51% des cas. Les autres infections étaient urinaires (n = 6), digestives (n = 2).

Les infections respiratoires étaient fréquemment sévères puisqu'elles conduisaient à une prise en charge en soins intensifs ou réanimations dans 11 cas (10%) et à un choc septique avec nécessité d'utilisation d'amines vasopressives dans 7 cas (7%). Une documentation microbiologique était obtenue dans 19 cas (29%, voir **Table 7**). Dans la cohorte, 26 patients présentaient des infections respiratoires récurrentes. L'âge médian du premier épisode infectieux respiratoire était de 51 ans.

Les autres motifs d'hospitalisation comprenaient une crise comitiale (n = 8, une insuffisance cardiaque (n = 5), un évènement cardiovasculaire artériel (n = 5) un syndrome occlusif (n = 5), une insuffisance rénale aiguë (n = 2), une pancréatite, une thrombose veineuse profonde ou une dénutrition sévère (n = 1). Aucun patient n'a été admis en soins intensif ou réanimation pour un autre motif qu'une infection respiratoire.

Table 7. Evènements infectieux à l'origine des hospitalisations.

	Séjours hospitaliers (n=138)
Evènements infectieux (n,%)	106 (77%)
Infections sévères* (n, % des évènements infectieux)	13 (12%)
Admission en réanimation/soins intensifs	11 (10%)
Sepsis	11 (10%)
Recours à des amines vasopressives	7 (7%)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	3 (3%)
Type d'infection (n, % des évènements infectieux)	
Respiratoire basse	96 (91%)
Urinaire	6 (6%)
Sinusite	1 (1%)
Infection digestive	2 (2%)
Méningite	0
Pathogènes infectieux (si identifié)*	
Bactéries	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1
<i>Legionella pneumophila</i>	1
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0
Infections fongiques	
Candida albicans	2
Candida kefyr	1
Virus	
Influenzae	1
Réactivation EBV / VZV / CMV	0
Pathogènes urinaires (si identifiés)	
<i>Escherichia coli</i>	2

* Les infections étaient considérées comme sévères si elles étaient responsables d'un sepsis sévère, d'une détresse respiratoire aiguë ou d'une admission en soins intensifs ou en réanimations. **Les pathogènes étaient identifiés par lavage broncho-alvéolaire ou aspiration trachéale.

2.4. Mortalité

Tous séjours confondus, la mortalité atteignait 19% dans la cohorte, avec 12 patients décédés lors de l'hospitalisation et un âge médian de décès de 54 ans (25-74, voire **Table 6**). Cette mortalité était significativement plus élevée chez les patients hospitalisés pour des infections pulmonaires (32% vs 6%, OR 7,4, $p = 0,01$), qui étaient responsables de 10 décès. Les autres causes de mortalité étaient un sepsis non documenté dans un cas, inconnue dans un autre.

2.5. Facteurs pronostiques des évènements infectieux

Au sein de la cohorte, le fait d'être hospitalisé pour un évènement infectieux respiratoire était associé de façon significative à l'âge plus élevé, $p = 0,01$) et à l'existence de troubles neurologiques ($p = 0,001$), mais pas à celle de malformations cardiaques congénitales, d'une lymphopénie ou à une diminution des immunoglobulines (**Table 8**). Le taux annuel d'infection respiratoire augmentait avec l'âge, avec une incidence près de cinq fois plus importante après 50 ans (**Figure 9**). Toutefois, seuls les troubles neurologiques étaient associés à la survenue d'évènements infectieux respiratoires récurrents en analyse multivariée et notamment de façon indépendante de l'âge (voir **Table 8**).

Les patients atteints de troubles neurologiques avaient également un risque accru d'infections récurrentes, puisque le délai médian jusqu'à un deuxième épisode infectieux respiratoire était significativement réduit par rapport aux patients sans trouble neurologique (6,9 mois contre 105 mois, $p = 0,002$, **Figure 10**).

Table 8. Facteurs associés à la survenue d'infections respiratoires basses.

	Infections (n=31) n, %	Pas d'infections (n=33) n, %	OR	p* Univarié	p** Multivarié
Age (années)	51 (19-73)	45 (18-65)	/	0,01	0,12
Sex ratio (F/H)	0,35 (8/23)	0,8 (15/18)	0,4 (0,1-1,2)	0,12	0,16
Vie en institution/foyer	21 (68%)	16 (48%)	2,2 (,8-6,1)	0,12	0,89
Hypothyroïdie	14 (45%)	13 (40%)	1.2 (0,5-3,4)	0,8	/
Malformation cardiaque	5 (16%)	5 (15%)	1.1 (0,3-4,1)	1	0,06
Malformation digestive	2 (6%)	2 (6%)	1,1 (0,1-8,0)	1	/
Troubles neurologiques	22 (71%)	9 (27%)	6,5 (2,2-29)	0,001	0,0006
<i>Epilepsie</i>	16 (52%)	7 (21%)	3,9 (1,3-12)	0,02	/
<i>Démence</i>	13 (42%)	3 (9%)	7,2 (1,8-29)	0,0003	/
Lymphocytes (/mm³)	1340 (650-2580)	1575 (558-3710)	/	0,09	0,13
Lymphocytes <1000/mm³	9 (29%)	5 (15%)	2,3 (0,7-7,8)	0,23	/
Taux d'IgG (g/l)	12 (7-23)	16 (9-18)	/	0,22	/
Mortalité	10 (32%)	2 (6%)	7,4 (1,4-37)	0,01	/

* La comparaison des variables quantitatives a été effectuée à l'aide du test non paramétrique *U* de Mann-Whitney, celle des variables qualitatives à l'aide du test du χ^2 de Pearson. Lorsque l'effectif théorique était inférieur à 5, le test exact de Fisher a été employé. **Test de régression logistique multiple. F: femme; H : homme; OR : odd ratio.

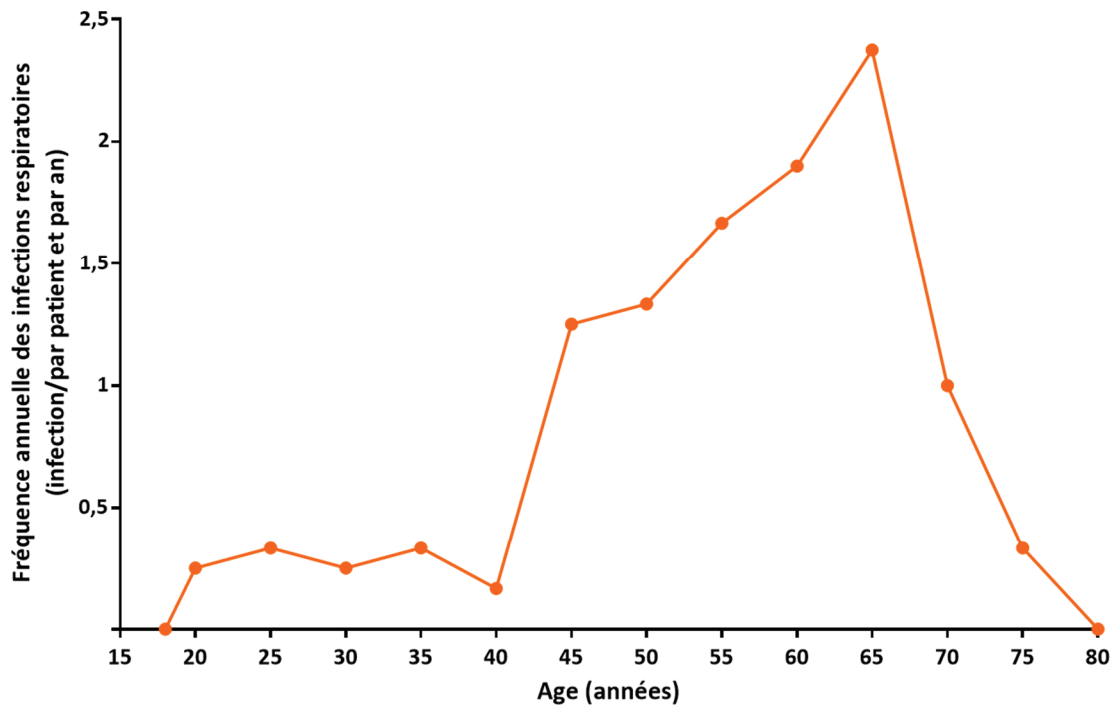
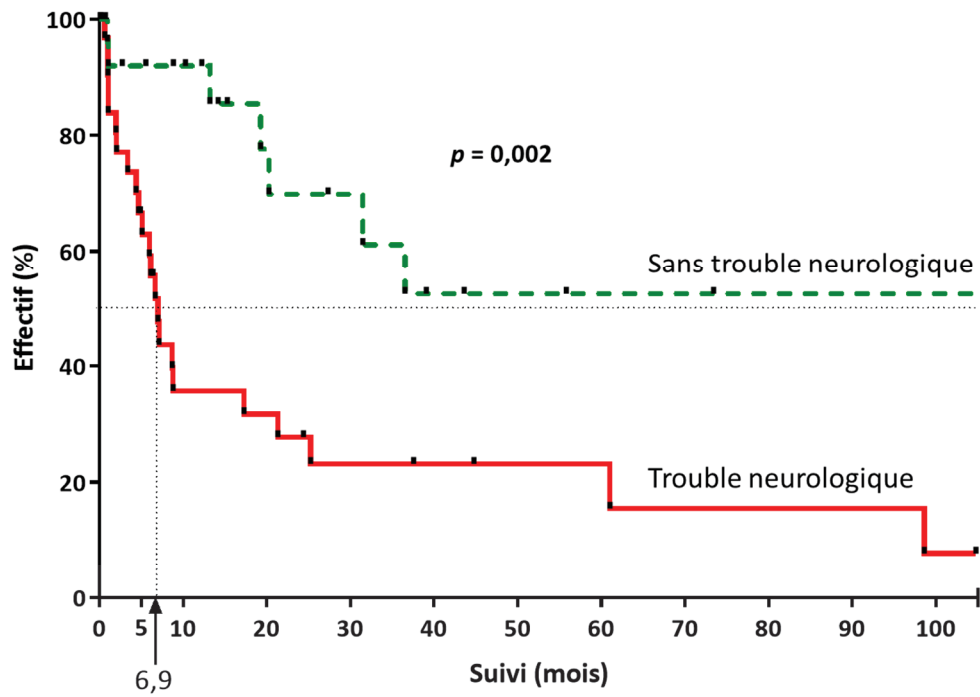


Figure 9 : Evolution de la fréquence des infections respiratoires en fonction de l'âge chez les patients T21 adultes.



Patients suivis													
Trouble neurologique	31	18	10	9	6	5	4	4	4	4	3	2	0
Sans trouble neurologique	33	18	16	11	9	6	5	5	4	3	3	2	1

Figure 10 : Délai jusqu'à la deuxième infection respiratoire basse dans la cohorte de patients T21 adultes hospitalisés.

3. Discussion

A travers l'étude d'une cohorte de patients adultes T21 hospitalisés, la deuxième partie de notre travail confirme que les infections respiratoires basses, principalement à type de pneumonie, constituent la principale cause d'hospitalisation et sont grevées d'une importante mortalité qui touche plus de 10% des patients. Il identifie également la présence de troubles neurologiques comme la démence ou l'épilepsie comme un facteur pronostique prépondérant dans la survenue de telles infections.

La plupart des patients hospitalisés ont un âge supérieur à 40 ans. L'âge médian au moment de l'hospitalisation est proche de celui retrouvé dans les séries traitant du sujet (149,150). Dans ces études, le pourcentage d'hospitalisation pour des pneumonies est proche de 30% et plus faible que dans notre cohorte (près de 70%). Ceci peut s'expliquer par une sous-estimation des hospitalisations pour cause chirurgicale dans notre série, la recherche ayant porté sur des services de médecine. La présentation des infections respiratoires de nos patients est fréquemment sévère avec plus de 10% d'admission en soins intensifs ou réanimation. Même si les infections ne sont que peu documentées, il ne semble pas exister pas de susceptibilité à un germe particulier, avec un spectre polymorphe d'infections bactériennes. La fragilité vis-à-vis du VRS caractéristique des enfants T21 n'est plus retrouvée. Les colonisations de l'arbre respiratoire à *Candida* retrouvées chez deux patients surviennent dans un contexte d'hospitalisations répétées. Dans plus de la moitié des cas de pneumopathies, un mécanisme d'inhalation probable est évoqué dans les compte rendus.

Il est intéressant de noter que plusieurs patients (n = 12) ont une évolution assez stéréotypée. Alors qu'il n'existe pas d'antécédent infectieux particulier, un premier épisode infectieux respiratoire va survenir après 40 ans et justifier une hospitalisation. Les mois suivants sont

alors marqués par la répétition d'épisodes infectieux respiratoires rapprochés, le plus souvent des pneumopathies d'inhalation, avec l'évolution vers un décès chez 5 de ces patients. Soulignons que ces 12 patients souffrant d'infections récurrentes ont déclaré un trouble neurologique dans les mois ou années précédant le premier épisode infectieux.

Sur l'ensemble de la cohorte et contrairement aux malformations cardiaques, à la lymphopénie ou à une hypogammaglobulinémie, l'existence de troubles neurologiques est indépendamment associée à une hospitalisation pour une infection respiratoire basse. Ces troubles semblent précipiter non seulement la survenue des infections mais aussi leur répétition rapprochée. Le court délai de 6,9 mois jusqu'à la survenue d'une deuxième infection chez ces patients atteints en atteste. L'âge médian de survenue des troubles neurologiques dans notre cohorte (48 ans) précède de trois ans celui du premier épisode infectieux et concorde avec les données de la littérature (130,151). Hittersay et *al.* ont ainsi montré que la survenue d'une démence ou d'une épilepsie à l'âge adulte était associée à une mortalité accrue (151). Dans une autre étude récente, les patients atteints de démence, souvent associée à une épilepsie tardive, présentaient davantage de comorbidités que les patients T21 du même âge sans démence, à type d'anémie, d'insuffisance rénale chronique, de dénutrition mais aussi d'hypothyroïdie (126). Nos résultats complètent ces observations et tendent à montrer que la présence de troubles neurologiques chez les patients T21 adultes pourrait favoriser différentes conditions pathologiques dont les infections respiratoires, en particulier par inhalation, à l'origine d'une mortalité augmentée. Cette multimorbidité pourrait être la conséquence de facteurs de risque partagés ou l'expression d'un vieillissement globalement accéléré. Elle peut aussi refléter un retard de prise en charge ou un défaut de suivi des patients T21 atteints de troubles neurologiques, souvent isolés, en institution, voire parfois victimes de négligence (152).

Dans tous les cas, ces résultats suggèrent la nécessité d'un diagnostic précoce des troubles neurologiques des patients T21 adultes. Même en l'absence de traitement spécifique dans ce type de démence, un suivi pluridisciplinaire doit permettre de prévenir les comorbidités et retarder l'apparition des évènements infectieux, idéalement dans le cadre de programmes d'éducation thérapeutique (ETP) dédiés. Une prise en charge associant kinésithérapie (pour le maintien de l'autonomie et de la motricité), orthophonie (prévention des troubles de la déglutition), suivi diététique (adaptation des modalités d'alimentation et prévention de la dénutrition), a fait la preuve de son efficacité chez les patients atteints de troubles cognitifs en gériatrie (153).

3.1. Limites

Différents points doivent nuancer les résultats de notre travail, dont son caractère rétrospectif qui a limité l'exhaustivité et la précision des données recueillies. Il a été difficile de caractériser en détails la nature des épisodes infectieux dont sont atteints les patients. Cette analyse est directement dépendante de l'exhaustivité des comptes rendus médicaux. La plupart des infections respiratoires n'a pas été documentée, ce qui n'autorise pas d'analyse détaillée sur la microbiologie. Concernant les atteintes neurologiques, la nature exacte de la démence n'était pas toujours renseignée. Enfin, si la répétition des hospitalisations a permis de « suivre » les patients par le biais de leur dossier médical, l'évolution à la sortie d'une hospitalisation ou suite à un transfert dans un autre service n'a pas toujours été disponible.

Le caractère monocentrique de l'étude limite la généralisation de nos conclusions. Par ailleurs, l'inclusion d'un groupe contrôle aurait permis de comparer les motifs d'hospitalisation,

d'évaluer un surrisque d'hospitalisation pour infection respiratoire et de mieux appréhender la gravité de leur évolution chez nos patients.

Enfin, sur le plan immunologique, plusieurs des analyses immunobiologiques (nombre de lymphocytes, taux d'immunoglobulines) ont été réalisés durant l'épisode septique aigu avec les variations qui peuvent en résulter.

3.2. Apports et hypothèses

Malgré ces différentes limites, la deuxième partie de notre étude permet d'avancer dans la problématique du statut immunitaire chez les patients T21 adultes. En effet, la comparaison de nos deux cohortes apporte des réponses sur l'évolution du risque infectieux (voir **Table S3** en **Annexe II**). S'il n'existait pas de différence significative concernant les malformations congénitales, l'existence d'une lymphopénie ou le taux d'immunoglobulines, les patients évalués de façon prospective étaient plus jeunes que les patients de la cohorte hospitalisés (27 contre 47 ans). De plus, seuls deux patients étaient atteints de trouble neurologique persistant à l'âge adulte. Enfin, les patients hospitalisés étaient plus fréquemment pris en charge en institution, alors que ceux de la cohorte ambulatoire vivaient plus fréquemment avec leur famille avec un moindre degré d'isolement. Ces résultats laissent suggérer que la susceptibilité aux infections est liée à l'avancée en âge et la forte incidence des troubles neurologiques qui s'y associe. A l'opposé, les désordres immunologiques constatés n'ont pas de réelle conséquence clinique à l'âge adulte jeune.

Notre travail apporte également des messages cliniques simples. La découverte d'une lymphopénie modérée, d'une anomalie de répartition lymphocytaire ou d'un déficit isolé en

immunoglobulines sans retentissement clinique ne doit pas conduire à une prévention systématique des infections chez les patients T21. Les patients gardent une réponse vaccinale adaptée et l'application du calendrier vaccinal doit être encouragée. L'intérêt d'une vaccination systématique contre les principaux pathogènes respiratoires bactériens (pneumocoque, *haemophilus*) mériterait d'être évaluée. Enfin, le dépistage de troubles neurologiques semble primordial après l'âge de 40 ans. Le surrisque infectieux qui en résulte doit être connu et justifier d'un suivi régulier, en particulier après un premier épisode infectieux, et une prise en charge pluridisciplinaire adaptée.

Au total, notre travail éclaire sur l'évolution de la morbi-mortalité au cours de la vie des patients atteints de T21 et soutient l'idée des « quatre âges » développée par *Bittles et al.* (32) :

1. La période prénatale s'accompagne d'une fréquence élevée de pertes fœtales en particulier lors du premier trimestre (154).
2. La période post natale et l'enfance sont marquées par les conséquences des malformations congénitales et par une susceptibilité aux infections respiratoires de cause multifactorielle.
3. Cette susceptibilité tend à disparaître à l'âge adulte jeune malgré la persistance d'anomalies immunobiologiques proches de celles des enfants.
4. Enfin, la période adulte tardive voit la recrudescence d'infections respiratoires basses de pronostic péjoratif probablement lié au vieillissement neurologique prématuré.

IV. CONCLUSION

Le dépistage néonatal et la meilleure prise en charge des complications cardiaques chez les enfants atteints de trisomie 21 (syndrome de Down, T21) a permis d'améliorer considérablement leur espérance de vie au cours de ces dernières décennies. Les anomalies immunologiques et hématologiques sont à présent bien caractérisées chez ces enfants avec des manifestations auto-immunes (diabète, thyroïdite) et une susceptibilité aux infections et aux hémopathies malignes. Il existe peu de données chez les patients adultes concernant l'impact de ces anomalies en termes de morbi-mortalité.

Nous avons tiré avantage de la possibilité d'étudier 2 cohortes indépendantes de patients adultes aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) atteints de T21 (une cohorte rétrospective sur 11 ans de patients hospitalisés et une seconde cohorte prospective de patients ambulatoires issus d'un PHRC (Dr Y. Alembik) pour analyser en détails les complications dysimmunitaires en terme de manifestations cliniques et de paramètres biologiques et immunophénotypiques.

Notre étude montre que les patients adultes atteints de T21 sont peu sujets aux manifestations auto-immunes en dépit d'une fréquence élevée de stigmates biologiques d'auto-immunité. Ces patients présentent des altérations phénotypiques lymphocytaires B superposables à celles des enfants T21 et proches de celles retrouvées dans certains déficits immunitaires. Ces anomalies ne semblent toutefois pas être responsables d'un réel déficit humoral puisque les patients conservent des taux d'immunoglobulines et des réponses vaccinales adaptés. Elles n'entraînent pas de susceptibilité particulière aux infections à l'âge adulte jeune et avant l'apparition des complications neurologiques inhérentes à la T21. La

présence de troubles neurologiques à type de démence ou d'épilepsie est en effet associée à la survenue d'épisodes infectieux répétés, qui surviennent le plus souvent après 40 ans. Les infections respiratoires, et notamment les pneumopathies d'inhalation, constituent alors la principale cause d'hospitalisation et de mortalité.

Ces résultats sont rassurants quant aux conséquences des anomalies immunologiques constatées dans la T21 et doivent nuancer sa qualification en tant que déficit immunitaire. Néanmoins, il existe une hétérogénéité d'expression phénotypique connue de la T21 et nos résultats devront être corroborés par ceux d'autres cohortes et éventuellement par un suivi prospectif à long terme des patients. En particulier, nos résultats désignent les complications neurologiques comme des éléments pronostiques importants à l'âge adulte et soulignent l'importance de leur dépistage et de leur prise en charge précoce.

VU

Strasbourg, le 26.04.19

Le président du Jury de Thèse

Professeur

Professeur Thierry MARTIN

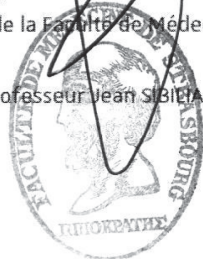
Centre National de Référence Maladies Auto-Immunes
et Systémiques Rares/Immunologie-Clinique et
Médecine Interne
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Nouvel Hôpital Civil
Tél. : 03 69 55 05 21 - Fax : 03 69 55 18 35
N° RPPS : 10002425816

VU et approuvé

Strasbourg, le 24 MAI 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILLA



V. BIBLIOGRAPHIE

1. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births. *Ann Genet.* 1998;41(1):44-51.
2. Diamandopoulos AA, Rakatsanis KG, Diamantopoulos N. A neolithic case of Down syndrome. *J Hist Neurosci.* 1997;6(1):86-9.
3. Esquirol E. Des Maladies Mentales: Considérées sous les Rapports Medical, Hygiénique, et Médico-Légal. *Medico-Chir Rev.* 1839;30(59):37-48.
4. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard.* 1995;33(1):54-6.
5. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *Comptes Rendus Hebd Seances Acad Sci.* 1959;248(11):1721-2.
6. Rodríguez-Hernández ML, Montoya E. Fifty years of evolution of the term Down's syndrome. *The Lancet.* 2011;378(9789):402.
7. Jensen KM, Bulova PD. Managing the care of adults with Down's syndrome. *BMJ.* 2014;349:g5596.
8. Mooren MD de G der, Tamminga S, Oepkes D, Weijerman ME, Cornel MC. Older mothers and increased impact of prenatal screening: stable livebirth prevalence of trisomy 21 in the Netherlands for the period 2000–2013. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(2):157.
9. Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J, Wren C. Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2008;16(11):1336-40.
10. Shin M, Besser LM, Kucik JE, Lu C, Siffel C, Correa A, et al. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics.* 2009;124(6):1565-71.
11. Presson AP, Partyka G, Jensen KM, Devine OJ, Rasmussen SA, McCabe LL, et al. Current estimate of Down Syndrome population prevalence in the United States. *J Pediatr.* 2013;163(4):1163-8.
12. Wu J, Morris JK. The population prevalence of Down's syndrome in England and Wales in 2011. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(9):1016-9.
13. Agence de santé publique France. Disponible sur :<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees/Donnees-des-registres/Anomalies-chromosomiques>. Consulté le 24 juillet 2019.
14. Haute Autorité de santé. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2768510/fr/place-des-tests-adn-libre-circulant-dans-le-sang-maternel-dans-le-depistage-de-la-trisomie-21-foetale. Consulté le 24 juillet 2019.
15. Malan V, Bussièrès L, Winer N, Jais J-P, Baptiste A, Lorc'h ML, et al. Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(6):557-65.
16. Patterson D. Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum Genet.* 2009;126(1):195-214.

17. Rahmani Z, Blouin JL, Créau-Goldberg N, Watkins PC, Mattei JF, Poissonnier M, et al. Down syndrome critical region around D21S55 on proximal 21q22.3. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:98-103.
18. Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, Chettouh Z, Blouin JL, Prieur M, et al. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *Eur J Hum Genet EJHG.* 1993;1(2):114-24.
19. Verstegen R. *Humoral Immunity in Children with Down Syndrome.* Rotterdam, 2014, 200p.
20. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M-P. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet.* 2015;58(12):674-80.
21. Källén B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;65(2):160-6.
22. Torfs CP, Christianson RE. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. *Am J Med Genet.* 1998;77(5):431-8.
23. Bermudez BEBV, Oliveira CM, Lima Cat MN, Magdalena NIR, Celli A. Gastrointestinal disorders in Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019:612-58.
24. Swibel Rosenthal LH, Caballero N, Drake AF. Otolaryngologic manifestations of craniofacial syndromes. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012;45(3):557-77.
25. McDowell KM, Craven DI. Pulmonary Complications of Down Syndrome during Childhood. *J Pediatr.* 2011;158(2):319-25.
26. Källén B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;65(2):160-6.
27. Rowe RD, Uchida IA. Cardiac malformation in mongolism: A prospective study of 184 mongoloid children. *Am J Med.* 1961;31(5):726-35.
28. Tedeschi AS, Roizen NJ, Taylor HG, Murray G, Curtis CA, Parikh AS. The prevalence of congenital hearing loss in neonates with Down syndrome. *J Pediatr.* 2015;166(1):168-71.
29. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(3):131-40.
30. Hsiang YH, Berkovitz GD, Bland GL, Migeon CJ, Warren AC. Gonadal function in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1987;27(2):449-58.
31. Ng N, Flygare Wallén E, Ahlström G. Mortality patterns and risk among older men and women with intellectual disability: a Swedish national retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):269.
32. Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health.* 1;17(2):221-5.
33. Versacci P, Di Carlo D, Digilio MC, Marino B. Cardiovascular disease in Down syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(5):616-22.
34. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Annerén G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(4):642-9.

35. Hill DA, Gridley G, Cnattingius S, Mellekjaer L, Linet M, Adami H-O, et al. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med*. 2003;163(6):705-11.
36. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with down syndrome and sepsis. *J Pediatr*. 2005;147(6):748-52.
37. Verstegen RHJ, Gameraen-Oosterom HBM, Fekkes M, Dusseldorp E, Vries E, Wouwe JP. Significant impact of recurrent respiratory tract infections in children with Down syndrome: Impact of respiratory tract infections in DS. *Child Care Health Dev*. 2013;39(6):801-9
38. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J Paediatr Child Health*. 1999;35(4):383-6.
39. Bloemers BLP, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RBJ, Broers CJM, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120(4):e1076-1081.
40. Tenenbaum A, Hanna RN, Averbuch D, Wexler ID, Chavkin M, Merrick J. Hospitalization of Children with Down Syndrome. *Front Public Health*. 2014;20;2:22.
41. Bruijn M, van der Aa LB, van Rijn RR, Bos AP, van Woensel JBM. High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome. *Intensive Care Med*. 2007;33(12):2179-82.
42. Joffre C, Lesage F, Bustarret O, Hubert P, Oualha M. Children with Down syndrome: Clinical course and mortality-associated factors in a French medical paediatric intensive care unit: Critically ill Down syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(6):595-9.
43. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003;162(4):230-6.
44. Bloemers BLP, Broers CJM, Bont L, Weijerman ME, Gemke RBJ, van Furth AM. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect Inst Pasteur*. 2010;12(11):799-808.
45. Megged O, Schlesinger Y. Down syndrome and respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(7):672-3.
46. Mitra S, El Azrak M, McCord H, Paes BA. Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus in Children with Down Syndrome Less than 2 Years of Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2018;203:92-100.e3.
47. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):9-16.
48. Chin CJ, Khami MM, Husein M. A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(6):899-904.
49. Morgan J. Why is periodontal disease more prevalent and more severe in people with Down syndrome? *Spec Care Dentist*. 2007;27(5):196-201.
50. Sridhar A, Bhandari JK, Lewis G, Ganesan S, Parepalli S, Abulhoul L. Tuberculous radiculomyelitis presenting as urinary retention in a child with Down's syndrome. *Case Rep*. 2012;(2):bcr1020115005.

51. Valentini D, Bianchi S, Di Camillo C, Vittucci AC, Gonfiantini MV, De Vito R, et al. Fatal varicella pneumonia in an unvaccinated child with Down Syndrome: a case report. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):99.
52. Schoch J, Rohrer TR, Kaestner M, Abdul-Khaliq H, Gortner L, Sester U, et al. Quantitative, Phenotypical, and Functional Characterization of Cellular Immunity in Children and Adolescents With Down Syndrome. *J Infect Dis.* 2017;215(10):1619-28.
53. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: A review. *Am J Med Genet.* 2005;37(S7):204-12.
54. Mohiddin G, Narayanaswamy AB, Masthan KMK, Nagarajan A, Panda A, Behura SS. Oral Candidal and Streptococcal carriage in Down syndrome patients. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(2):300-5.
55. Jacobs IN, Gray RF, Todd NW. Upper airway obstruction in children with Down syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122(9):945-50.
56. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(3):131-40.
57. Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child.* 2005;90(6):574-8.
58. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(1):61-6.
59. 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.
60. Aitken RJ, Mehers KL, Williams AJ, Brown J, Bingley PJ, Holl RW, et al. Early-Onset, Coexisting Autoimmunity and Decreased HLA-Mediated Susceptibility Are the Characteristics of Diabetes in Down Syndrome. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1181-5.
61. 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.
62. Sharr C, Lavigne J, Elsharkawi IMA, Ozonoff A, Baumer N, Brasington C, et al. Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016;170(12):3098-105.
63. Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Söderman G, Ludvigsson JF. Down Syndrome Is Associated with Elevated Risk of Celiac Disease: A Nationwide Case-Control Study. *J Pediatr.* 2013;163(1):237-42.
64. Depince-Berger A, Cremilieux C, Rinaudo-Gaujous M, Genin C, de Freminville B, Lambert C, et al. A Difficult and Rare Diagnosis of Autoimmune Enteropathy in a Patient Affected by Down Syndrome. *J Clin Immunol.* 2016;36(5):423-8.
65. Madan V, Williams J, Lear JT. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(5):623-9.
66. da Rosa Utiyama SR, Nisihara RM, Nass FR, Oliveira NP, Fiedler PT, de Messias-Reason IT. Autoantibodies in patients with Down syndrome: early senescence of the immune system or precocious markers for immunological diseases? *J Paediatr Child Health.* 2008;44(4):182-6.

67. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet Lond Engl.* 2000;355(9199):165-9.
68. Creutzig U, Heuvel-Eibrink MM van den, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, Bont E de, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2012;120(16):3187-205.
69. Forestier E, Izraeli S, Beverloo B, Haas O, Pession A, Michalová K, et al. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. *Blood.* 2008;111(3):1575-83.
70. Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ, Devidas M, Borowitz MJ, Martin PL, et al. Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2010;116(7):1045-50.
71. The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. 2016;30(9):1816-23
72. Antonarakis SE. Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nat Rev Genet.* 2017;18(3):147-63.
73. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood.* 2014;123(1):70-7.
74. Geerlinks A, Keis J, Ngan B, Shammas A, Vali R, Hitzler J. Unusual lymphoid malignancy and treatment response in two children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;e27822.
75. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol.* 2001;2(7):429-36.
76. Cuadrado E, Barrena MJ. Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system? *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;78(3):209-14.
77. Khan AJ, Evans HE, Glass L, Skin YH, Almonte D. Defective neutrophil chemotaxis in patients with Down syndrome. *J Pediatr.* 1975;87(1):87-9.
78. Barroeta O, Nungaray L, López-Osuna M, Armendares S, Salamanca F, Kretschmer RR. Defective monocyte chemotaxis in children with Down's syndrome. *Pediatr Res.* 1983;17(4):292-5.
79. Novo E, García MI, Lavergne J. Nonspecific immunity in Down syndrome: a study of chemotaxis, phagocytosis, oxidative metabolism, and cell surface marker expression of polymorphonuclear cells. *Am J Med Genet.* 1993;46(4):384-91.
80. Nishihara RM, Utiyama SRR, Oliveira NP, Messias-Reason IJ. Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome. *Hum Immunol.* 2010;71(1):63-6.
81. Bloemers BLP, van Bleek GM, Kimpen JLL, Bont L. Distinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2010;156(5):804-9.

82. Hingh YCM de, Vossen PW van der, Gemen EFA, Mulder AB, Hop WCJ, Brus F, et al. Intrinsic Abnormalities of Lymphocyte Counts in Children with Down Syndrome. *J Pediatr*. 2005;147(6):744-7.
83. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: a review. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:204-12.
84. Levin S, Schlesinger M, Handzel Z, Hahn T, Altman Y, Czernobilsky B, et al. Thymic deficiency in Down's syndrome. *Pediatrics*. 1979;63(1):80-7.
85. Larocca LM, Lauriola L, Ranelletti FO, Piantelli M, Maggiano N, Ricci R, et al. Morphological and immunohistochemical study of Down syndrome thymus. *Am J Med Genet*. 2005;37(S7):225-30.
86. Murphy M, Epstein LB. Down syndrome (trisomy 21) thymuses have a decreased proportion of cells expressing high levels of TCR alpha, beta and CD3. A possible mechanism for diminished T cell function in Down syndrome. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;55(3):453-67.
87. Prada N, Nasi M, Troiano L, Roat E, Pinti M, Nemes E, et al. Direct analysis of thymic function in children with Down's syndrome. *Immun Ageing A*. 2005;2:4.
88. Murphy M, Insoft RM, Pike-Nobile L, Epstein LB. A hypothesis to explain the immune defects in Down syndrome. *Prog Clin Biol Res*. 1995;393:147-67.
89. Mathis D, Benoist C. Aire. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:287-312.
90. Giménez-Barcons M, Casteràs A, Armengol M del P, Porta E, Correa PA, Marín A, et al. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2014;193(8):3872-9.
91. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). *Nat Rev Immunol*. 2014;14(6):377-91.
92. Gillard GO, Dooley J, Erickson M, Peltonen L, Farr AG. Aire-dependent alterations in medullary thymic epithelium indicate a role for Aire in thymic epithelial differentiation. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2007;178(5):3007-15.
93. Marcovecchio GE, Bortolomai I, Ferrua F, Fontana E, Imberti L, Conforti E, et al. Thymic Epithelium Abnormalities in DiGeorge and Down Syndrome Patients Contribute to Dysregulation in T Cell Development. *Front Immunol*. 2019;10:447.
94. Schoch J, Rohrer TR, Kaestner M, Abdul-Khaliq H, Gortner L, Sester U, et al. Quantitative, Phenotypical, and Functional Characterization of Cellular Immunity in Children and Adolescents With Down Syndrome. *J Infect Dis*. 2017;215(10):1619-28.
95. Kusters MAA, Gemen EFA, Verstegen RHJ, Wever PC, DE Vries E. Both normal memory counts and decreased naive cells favor intrinsic defect over early senescence of Down syndrome T lymphocytes. *Pediatr Res*. 2010;67(5):557-62.
96. Guazzarotti L, Trabattoni D, Castelletti E, Boldrighini B, Piacentini L, Duca P, et al. T Lymphocyte Maturation Is Impaired in Healthy Young Individuals Carrying Trisomy 21 (Down Syndrome). *Am J Intellect Dev Disabil*. 2009;114(2):100-9.

97. Franciotta D, Verri A, Zardini E, Andreoni L, De Amici M, Moratti R, et al. Interferon-gamma- and interleukin-4-producing T cells in Down's syndrome. *Neurosci Lett*. 2006;395(1):67-70.
98. Cossarizza A, Monti D, Montagnani G, Ortolani C, Masi M, Zannotti M, et al. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:213-8.
99. Gemen EFA, Verstegen RHJ, Leuvenink J, de Vries E. Increased circulating apoptotic lymphocytes in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1310-2.
100. Rigas DA, Elsasser P, Hecht F. Impaired in vitro response of circulating lymphocytes to phytohemagglutinin in Down's syndrome: dose- and time-response curves and relation to cellular immunity. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1970;39(5-6):587-608.
101. Junge S, Kloeckener-Gruissem B, Zufferey R, Keisker A, Salgo B, Fauchere J-C, et al. Correlation between recent thymic emigrants and CD31+ (PECAM-1) CD4+ T cells in normal individuals during aging and in lymphopenic children. *Eur J Immunol*. 2007;37(11):3270-80.
102. Pellegrini FP, Marinoni M, Frangione V, Tedeschi A, Gandini V, Ciglia F, et al. Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells. *Clin Exp Immunol*. 2012;169(3):238-43.
103. Cossarizza A, Ortolani C, Forti E, Montagnani G, Paganelli R, Zannotti M, et al. Age-related expansion of functionally inefficient cells with markers of natural killer activity in Down's syndrome. *Blood*. 1991;77(6):1263-70.
104. Verstegen RHJ, Driessen GJ, Bartol SJW, van Noesel CJM, Boon L, van der Burg M, et al. Defective B-cell memory in patients with Down syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1346-1353.
105. Unger S, Seidl M, van Schouwenburg P, Rakhmanov M, Bulashevskaya A, Frede N, et al. The TH1 phenotype of follicular helper T cells indicates an IFN- γ -associated immune dysregulation in patients with CD21^{low} common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):730-40.
106. Kusters M a. A, Verstegen RHJ, Gemen EFA, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol*. 2009;156(2):189-93.
107. Chaushu S, Chaushu G, Zigmond M, Yefenof E, Stabholz A, Shapira J, et al. Age-dependent deficiency in saliva and salivary antibodies secretion in Down's syndrome. *Arch Oral Biol*. 2007;52(11):1088-96.
108. Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG, Maccario R. Immunological features of Down's syndrome: a review. *J Intellect Disabil Res*. 2008;37(6):543-51.
109. McKay E, Hems G, Massie A, Moffat MA, Phillips KM. Serum antibody to poliovirus in patients in a mental deficiency hospital, with particular reference to Down's syndrome. *J Hyg (Lond)*. 1978;81(1):25-30.
110. Li Volti S, Mattina T, Mauro L, Bianca S, Anfuso S, Ursino A, et al. Safety and effectiveness of an acellular pertussis vaccine in subjects with Down's syndrome. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 1996;12(2):100-2.
111. Epstein LB, Philip R. Abnormalities of the immune response to influenza antigen in Down syndrome (trisomy 21). *Prog Clin Biol Res*. 1987;246:163-82.

112. Costa-Carvalho BT, Martinez RMA, Dias ATN, Kubo CA, Barros-Nunes P, Leiva L, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* 2006;39(12):1587-92.
113. Kusters M a. A, Manders NCC, de Jong B a. W, van Hout RWNM, Rijkers GT, de Vries E. Functionality of the pneumococcal antibody response in Down syndrome subjects. *Vaccine.* 2013;31(52):6261-5.
114. Cuadrado E, Barrena MJ. Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system? *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;78(3):209-14.
115. Taylor GM, Haigh H, Williams A, D'Souza SW, Harris R. Down's syndrome lymphoid cell lines exhibit increased adhesion due to the over-expression of lymphocyte function-associated antigen (LFA-1). *Immunology.* 1988;64(3):451-6.
116. Sustrová M, Saríková V. [Down's syndrome--effect of increased gene expression in chromosome 21 on the function of the immune and nervous system]. *Bratisl Lek Listy.* 1997;98(4):221-8.
117. Li C, Jin L, Bai Y, Chen Q, Fu L, Yang M, et al. Genome-wide expression analysis in Down syndrome: insight into immunodeficiency. *PloS One.* 2012;7(11):e49130.
118. Martin KR, Layton D, Seach N, Corlett A, Barallobre MJ, Arbonés ML, et al. Upregulation of RCAN1 causes Down syndrome-like immune dysfunction. *J Med Genet.* 2013;50(7):444-54.
119. Lima FA, Moreira-Filho CA, Ramos PL, Brentani H, Lima L de A, Arrais M, et al. Decreased AIRE expression and global thymic hypofunction in Down syndrome. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2011;187(6):3422-30.
120. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+IgM-IgD-) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood.* 2002;99(5):1544-51.
121. Roth GM, Sun B, Greensite FS, Lott IT, Dietrich RB. Premature aging in persons with Down syndrome: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(7):1283-9.
122. Raji NS, Rao KS. Trisomy 21 and accelerated aging: DNA-repair parameters in peripheral lymphocytes of Down's syndrome patients. *Mech Ageing Dev.* 1998;100(1):85-101.
123. Nakamura E, Tanaka S. Biological ages of adult men and women with Down's syndrome and its changes with aging. *Mech Ageing Dev.* 1998;105(1-2):89-103.
124. Franceschi C, Garagnani P, Gensous N, Bacalini MG, Conte M, Salvioli S. Accelerated bio-cognitive aging in Down syndrome: State of the art and possible deceleration strategies. *Aging Cell.* 2019;18(3):e12903.
125. Jenkins EC, Ye L, Gu H, Ni SA, Velinov M, Pang D, et al. Shorter telomeres may indicate dementia status in older individuals with Down syndrome. *Neurobiol Aging.* 2010;31(5):765-71.
126. Bayen E, Possin KL, Chen Y, Cleret de Langavant L, Yaffe K. Prevalence of Aging, Dementia, and Multimorbidity in Older Adults With Down Syndrome. *JAMA Neurol.* 2018;75(11):1399-406.

127. Kinnear D, Morrison J, Allan L, Henderson A, Smiley E, Cooper S-A. Prevalence of physical conditions and multimorbidity in a cohort of adults with intellectual disabilities with and without Down syndrome: cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(2):e018292.
128. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Dunne P, Carroll R, Mulryan N. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome: 20-year longitudinal follow-up of dementia. *J Intellect Disabil Res*. 2017;61(9):843-52.
129. Lai F, Kammann E, Rebeck GW, Anderson A, Chen Y, Nixon RA. APOE genotype and gender effects on Alzheimer disease in 100 adults with Down syndrome. *Neurology*. 22 1999;53(2):331-6.
130. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):623-33.
131. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet*. 2002 ;62(5):390-3.
132. Tenebaum. Morbidity and hospitalizations of adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil*. 2012;33(2):435-41
133. Licastro F, Melotti C, Parente R, Davis LJ, Chiricolo M, Zannotti M, et al. Derangement of non-specific immunity in Down syndrome subjects: low leukocyte chemiluminescence activity after phagocytic activation. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:242-6.
134. Fischer A, Provot J, Jais J-P, Alcais A, Mahlaoui N, members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1388-1393.e8.
135. ESID - European Society for Immunodeficiencies [Internet]. <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>
136. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-43.
137. Castiello MC, Bosticardo M, Pala F, Catucci M, Chamberlain N, van Zelm MC, et al. Wiskott–Aldrich Syndrome protein deficiency perturbs the homeostasis of B-cell compartment in humans. *J Autoimmun*. 2014;50(100):42-50.
138. Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(9):2366-72.
139. Carsetti R, Valentini D, Marcellini V, Scarsella M, Marasco E, Giustini F, et al. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. *Eur J Immunol*. 2015;45(3):903-14.
140. Bertinchamp R, Gérard L, Boutboul D, Malphettes M, Fieschi C, Oksenhendler E, et al. Exclusion of Patients with a Severe T-Cell Defect Improves the Definition of Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1147-57.
141. Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, et al. Late-Onset Combined Immune Deficiency: A Subset of Common Variable Immunodeficiency with Severe T Cell Defect. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1329-38.

142. Gururajan M, Haga CL, Das S, Leu C-M, Hodson D, Josson S, et al. MicroRNA 125b inhibition of B cell differentiation in germinal centers. *Int Immunol*. 2010;22(7):583-92.
143. Xu Y, Li W, Liu X, Chen H, Tan K, Chen Y, et al. Identification of dysregulated microRNAs in lymphocytes from children with Down syndrome. *Gene*. 2013;530(2):278-86.
144. Horvath S, Garagnani P, Bacalini MG, Pirazzini C, Salvioli S, Gentilini D, et al. Accelerated epigenetic aging in Down syndrome. *Aging Cell*. 2015;14(3):491-5.
145. Kont V, Murumägi A, Tykocinski L-O, Kinkel SA, Webster KE, Kisand K, et al. DNA methylation signatures of the AIRE promoter in thymic epithelial cells, thymomas and normal tissues. *Mol Immunol*. 2011;49(3):518-26.
146. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun*. 2011;36(1):25-32.
147. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112(2):277-86.
148. Blanco E, Pérez-Andrés M, Arriba-Méndez S, Contreras-Sanfeliciano T, Criado I, Pelak O, et al. Age-associated distribution of normal B-cell and plasma cell subsets in peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2208-2219.e16.
149. Chenbhanich J, Wu A, Phupitakphol T, Atsawarungrangkit A, Treadwell T. Hospitalisation of adults with Down syndrome: lesson from a 10-year experience from a community hospital: Hospitalisation of adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2019;63(3):266-76.
150. Mendiratta P, Wei JY, Dayama N, Li X. Outcomes for Hospitalized Older Adults with Down Syndrome in the United States. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;66(1):377-86.
151. Hithersay R, Startin CM, Hamburg S, Mok KY, Hardy J, Fisher EMC, et al. Association of Dementia With Mortality Among Adults With Down Syndrome Older Than 35 Years. *JAMA Neurol*. 2019;76(2):152-160.
152. Ali A, Hassiotis A. Illness in people with intellectual disabilities. *BMJ*. 2008;336(7644):570-1.
153. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10113):2673-734.
154. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*. 1999;19(2):142-5.

VI. ANNEXES

Annexe I : Cahier d'observation du PHRC intitulé « La trisomie 21 chez l'adolescent et l'adulte : état des lieux médical et social en Alsace » (versant immunologique).



CAHIER D'OBSERVATION

« La trisomie 21 chez l'adolescent et l'adulte.

Etat des lieux médical et social en Alsace »

PHRC I 2012 – HUS N° 5249

N° ID-RCB : 2012-A00466-37

<p><u>PROMOTEUR :</u> Hôpitaux Universitaires de Strasbourg 1, Place de l'Hôpital 67091 STRASBOURG Cedex</p> <p><u>Chef de projet :</u> ☎ : 03.88.11.54.86 Fax : 03.88.11.52.40 Email : Helene.Kuissu@chru-strasbourg.fr</p> <p><u>Attachée de Recherche Clinique :</u> ☎ : 03 88 11 51 47 Fax : 03 88 11 54 91 Email : Okyagisèle.seri@chru-strasbourg.fr</p>	<p><u>INVESTIGATEUR PRINCIPAL :</u> Docteur Yves ALEMBIK Service de Génétique Médicale Hôpital de Hautepierre 1, Avenue Molière 67098 STRASBOURG Cedex</p> <p>☎ : 03 88 12 81 57 Fax : 03 88 12 81 25 Email : Yves.alembik@chru-strasbourg.fr</p> <p><u>Technicienne d'Etude Clinique :</u> ☎ : 03 88 12 82 58 Fax : 03 88 12 81 25 Email : Nathalie.goetz@chru-strasbourg.fr</p>
--	---

SUJET

NUMERO DU PATIENT	_ _ _ _
PREMIERE LETTRE DU NOM	_
PREMIERE LETTRE DU PRENOM	_
DATE DE NAISSANCE	_ _ - _ _ - _ _ _ _
SEXE :	FEMININ <input type="checkbox"/>
	MASCULIN <input type="checkbox"/>

IMMUNOLOGIE : RECUEIL DES DONNEES

« Déficit immunitaire et trisomie 21 »

Arbre généalogique :

	Sexe (M-F)	Nom	Nom de JF	Prénom	Né(e) le	Anomalie génétique connue ou déficit immunitaire
Cas Index						
Père						
Mère						
Fratrie						
Enfants						

Renseignements cliniques :

- Origine ethnique
 - CAUCASIENNE
 - AFRICAINE
 - HISPANIQUE
 - ASIATIQUE
 - INCONNUE
 - AUTRE, PRECISEZ : _____

- Consanguinité OUI NON
- Prises médicamenteuses OUI NON
 Si oui, préciser :
 - o Corticoïdes OUI NON
 Dose : _____ Durée : _____
 - o Autre(s) traitement(s) immunosuppresseur(s) OUI NON
 Si oui, préciser le(s)quel(s) :

- Antécédent(s) de chirurgie thoracique OUI NON
 - o Thymectomie OUI NON
 - o Autre OUI NON
 Si oui, préciser la(les)quelle(s) :

- Antécédents infectieux OUI NON
 Si oui, préciser les germe(s) identifié(s) et date :
 - o Pneumonie OUI NON
 - o Bronchites récidivantes OUI NON
 - o Sinusites OUI NON
 - o Méningite OUI NON
 - o Infections digestives OUI NON
 - o Diarrhées chroniques OUI NON
 - o Arthrite OUI NON
 - o Infections inhabituelles OUI NON

Si oui, préciser la(les)quelle(s) :

- Zona OUI NON
- BCGite OUI NON
- Candidose buccale OUI NON
- Varicelle sévère OUI NON
- Verrues extensives OUI NON
- Tuberculose OUI NON

○ Infection(s) opportuniste(s) OUI NON

○ Infection(s) sévères(s) ayant conduit à une hospitalisation OUI NON

Si oui, préciser la(les)quelle(s) : Date :

- Prise d'antibiotique(s) dans les 12 derniers mois OUI NON

Si oui, préciser lequel(s) : Durée :

- Antécédent(s) de maladie(s) auto-immune(s) OUI NON

Si oui, préciser la(es)quelle(s):

○ PR OUI NON

○ Sjögren OUI NON

○ LES (lupus) OUI NON

○ Thyroïdite OUI NON

○ Maladie coeliaque OUI NON

○ Diabète de type 1 OUI NON

○ Biermer OUI NON

○ Vitiligo OUI NON

○ Alopécie OUI NON

○ Autre OUI NON

○ Cytopénie auto-immune OUI NON

Si oui, préciser :

▪ AHAI OUI NON

▪ PTI OUI NON

▪ Neutropénie OUI NON

▪ Erythroblastopénie OUI NON

○ Allergie(s) : OUI NON

▪ Eczéma OUI NON

▪ Rhinite allergique OUI NON

▪ Asthme OUI NON

▪ Allergie alimentaire OUI NON

- Antécédent(s) de cancer(s)/hémopathie(s) OUI NON

Si oui, préciser lequel(s) :

○ Thymome OUI NON

○ Lymphome OUI NON

○ Leucémie OUI NON

○ Autres cancers OUI NON

- Clinique :

○ Splénomégalie OUI NON

○ Hépatomégalie OUI NON

○ Adénopathies superficielles OUI NON

Carnet des vaccinations disponible OUI NON

Vaccinations DT polio à jour OUI NON

Vaccinations pneumocoque PREVENAR 7 ou 13 valences et/ou PNEUMO 23 à jour

OUI NON

Recueil des données déficit immunitaire et trisomie 21**Examens biologiques :**

EPP : cotation B55

Dosage des IgG, A et M : B66

Dosage des sous-classes d'IgG : B190

ANA + ENA : B40 + B70 = B 110

Complément total + C3+C4 : B30 + 2B25= B80

Sérologies Vaccinales

Il faut prélever **2 tubes secs** à bouchon rouge en verre pour ces examens (1 pour EPP, Ig et sous-classes, ANA et ENA, un 2ème pour l'exploration du complément) à adresser au **Dr J.Goetz** au **laboratoire d'Immunologie NHC**.

Dosage des anticorps anti-pneumocoque : BHN100

Dosage des anticorps anti-polio : BHN150

Dosage des anticorps anti-diphtérie : B70

Phénotypage B + T mémoire/naif et DICV avec CD24: BHN 300

Phénotypage TBNK : B400

Prélèvement : **1 tube EDTA (violet) de 5mL** adresser au laboratoire d'Immunologie :

Annexe II : Tables supplémentaires.

Table S1 : Phénotype détaillé des populations lymphocytaires identifiées dans la cohorte de patients ambulatoires.

Table S2 : Vaccinations et statuts sérologiques des 37 patients T21 testés dans la cohorte ambulatoire.

Table S3. Comparaison entre les patients de la cohorte ambulatoire et les patients hospitalisés.

Table S1 : Phénotype détaillé des populations lymphocytaires identifiées dans la cohorte de patients ambulatoires.

	Phénotype
Lymphocytes T	CD3 ⁺
Lymphocytes T CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺
Lymphocytes T CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺
Lymphocytes T naïfs	CD3 ⁺ CD45RA ⁺
Lymphocytes T mémoires	CD3 ⁺ CD45RO ⁺
CD4 ⁺ naïfs	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁺
CD4 ⁺ centraux mémoires	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁻ CCR7 ⁺
CD4 ⁺ effecteurs mémoires	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁻ CCR7 ⁻
CD4 ⁺ effecteur mémoire de différenciation terminale (TEMRA)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁻
CD8 ⁺ naïfs	CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁺
CD8 ⁺ centraux mémoires	CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁻ CCR7 ⁺
CD8 ⁺ effecteurs mémoires	CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁻ CCR7 ⁻
CD8 ⁺ effecteur mémoire de différenciation terminale (TEMRA)	CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁻
Lymphocytes Trég	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺
Lymphocytes T gamma-delta	CD3 ⁺ TCR $\gamma\delta$ ⁺
Lymphocytes NK	CD3 ⁻ CD19 ⁻ CD56 ⁺
Lymphocytes B	CD19 ⁺
Lymphocytes B naïfs	CD19 ⁺ CD27 ⁻ IgD ⁺
Lymphocytes B transitionnels	CD19 ⁺ CD24 ⁺⁺ CD38 ⁺⁺
Lymphocytes B mémoires switchés	CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁻
Lymphocytes B de la zone marginale	CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺
Plasmablastes	CD19 ⁺ CD21 ⁻ CD38 ⁺
Lymphocytes B CD21 ^{low} CD38 ^{low}	CD19 ⁺ CD21 ^{low} CD38 ^{low}

Table S2 : Vaccinations et statuts sérologiques des 37 patients T21 testés dans la cohorte ambulatoire.

N°	Date de naissance	Infections récurrentes	Type d'infection dans l'enfance	BCG	Date de vaccination	Diphterie -tétanos -polio	Date de vaccination	Délai vaccination -sérologie (années)	Titre Diphterie*	Titre tétanos*	Titre Polio*	<i>Bordetella pertussis</i>	Date de vaccination
1	27/5/1980	-		+	9/8/1993	+	2/4/2007	7.6	0.01	0.368	19.2	-	/
2	7/10/1973	-		+	3/10/1974	+	1/9/1998	16.5	0.14	0.370	16.8	+	1/9/1998
3	26/6/1970	-		+	16/11/1971	+	11/5/1992	22.8	0.10	0.347	50.2	-	/
4	23/5/1982	-		NR	NR	+	17/6/2009	5.7	0.11	0.468	101.9	+	28/11/1988
5	2/5/1974	-		+	4/7/1974	+	12/5/1993	21.8	0.52	0.764	15.1	+	17/6/1986
6	1/6/1973	-		+	17/7/1973	+	8/7/1996	18.7	0.09	0.198	8.1	+	5/4/1976
7	1/10/1967	-		+	25/9/1970	+	23/5/2006	9.0	0.03	0.105	24.1	-	/
8	18/6/1963	+	Bronchites	NR	NR	+	NR	/	0.11	0.313	29.3	NR	NR
9	4/12/1990	-	Otites	+	2/8/1991	+	1/10/2007	7.7	0.08	0.350	49.7	+	26/11/2002
10	15/11/1967	+	Bronchites	+	9/6/1970	+	9/7/2011	3.9	0.26	0.711	7.5	+	9/7/2011
11	10/10/1994	+	Sinusites	+	5/3/1996	+	1/12/2011	3.5	0.25	0.884	70.3	+	12/7/1996
12	9/9/1984	+	Bronchites récurrentes	+	23/10/1992	+	11/5/2012	3.1	0.23	1.736	14.2	+	12/2/2002
13	12/3/1993	+	Pneumonies (dont <i>M. pneumoniae</i>)	+	5/5/1993	+	27/5/2009	6.1	0.44	1.154	12.9	+	7/9/1995
14	4/7/1995	+	Bronchites/otites	+	4/8/1995	+	27/10/2011	3.7	0.64	1.434	65.9	+	25/8/2006
15	6/4/1990	+	Sinusites/bronchites jusqu'à 12 ans	+	28/9/1993	+	7/12/2007	8.1	0.75	0.576	76.9	+	15/1/1992
16	16/6/1993	-		+	9/9/1993	+	29/9/2010	5.3	0.26	0.785	38.8	+	9/6/2004
17	30/7/1996	+	Pneumonies	+	16/7/1997	+	30/5/2012	3.6	NR	1.953	22.5	+	2/11/2007
18	26/7/1996	-		+	27/3/1997	+	14/3/2012	3.9	0.45	0.662	37.0	+	4/12/1997
19	25/4/1988	+	Otites	+	1/12/1989	+	4/12/2014	1.9	0.09	0.617	90.9	+	18/6/2004
20	22/8/1970	-		+	23/10/1970	+	4/4/2008	7.9	0.21	0.357	74.4	+	23/6/1972
21	20/1/1989	+	Bronchites/pneumonies	+	25/5/1989	+	7/8/2012	3.7	0.15	0.249	6.7	+	11/4/2007
22	12/12/1988	+	Bronchites/pneumonies	+	11/4/1989	+	29/8/2013	2.6	0.13	0.571	76.1	0	/
23	7/3/1990	-		+	11/3/1991	+	2/4/2009	7.0	0.08	0.158	15.1	+	28/4/2003
24	12/11/1983	-		+	17/1/1984	+	10/12/2010	5.4	0.08	0.379	5.9	0	/

25	4/3/1989	+	Bronchites jusqu'à 8 ans	+	20/4/1989	+	22/9/2010	5.7	0.27	0.647	29.8	+	5/7/2000
26	17/6/1995	-		+	5/10/1995	+	30/8/2011	4.7	0.14	0.327	53.1	+	NR
27	21/6/1990	-		+	NR	+	NR	/	0.41	0.993	38.5	NR	NR
28	29/1/1992	+	Angines	+	8/2/1994	+	31/12/2009	6.5	0.26	0.399	20.8	+	14/9/1993
29	1/6/1977	+	Bronchites jusqu'à 7 ans/otites	+	29/1/1992	+	2/1/2011	5.8	0.13	0.883	19.8	+	18/9/1984
30	25/12/1972	+	Bronchites/otites	+	NR	+	19/3/2007	9.6	0.72	1.211	13.4	NR	/
31	5/10/1987	+	Pneumonies	+	3/10/1990	+	18/11/2006	9.9	0.09	0.394	21.3	-	/
32	4/6/1998	+	Bronchites jusqu'à 8 ans	+	6/10/1998	+	31/8/2012	4.2	0.36	0.526	22.0	+	25/4/2000
33	31/10/1980	+	Bronchites/pneumonies	+	NR	+	7/2/2010	6.8	0.09	0.692	18.5	+	7/2/2010
34	5/6/1992	+	Bronchites jusqu'à 8 ans	+	3/7/1992	+	7/3/2009	7.7	0.04	0.233	41.8	+	24/2/1999
35	4/9/1990	+	Pneumonies (dont <i>M. pneumoniae</i>)	+	1/3/1991	+	26/9/2012	4.3	0.81	0.757	65.2	+	19/6/1992
36	30/1/1991	-	0	+	30/3/1993	+	20/6/2008	8.8	0.53	2.352	1685.0	+	15/7/2002
37	11/11/1986	+	Bronchites/pneumonies jusqu'à 15 ans	+	22/8/1994	+	15/9/2005	11.6	1.28	1.006	52.4	-	/
Total		21 (57 %)	/	35 (95%)		37 (100%)	/	7.6	0.01	0.368	19.2	27 (73%)	/

*Les titres protecteurs sont marqués en gras. BCG : Calmette Guérin bacillus. NR : non renseigné.

Table S2 : Vaccinations et statuts sérologiques des 37 patients T21 testés dans la cohorte ambulatoire (suite).

N°	Date de naissance	<i>Haemophilus influenzae</i>	Date de vaccination	Délai vaccination-sérologie (années)	Titre*	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Date de vaccination	Délai vaccination-sérologie (années)	Titre*	ROR	Date de vaccination	Hépatite B	Date de vaccination
1	27/5/1980	-	/	/	0,11	-	/	/	42,62	+	11/8/1997	+	17/6/1995
2	7/10/1973	-	/	/	0,07	-	/	/	29,57	+	2/5/1977	+	8/1/1998
3	26/6/1970	-	/	/	3,31	-	/	/	39,74	-	/	-	/
4	23/5/1982	-	/	/	2,58	-	/	/	157,04	+	14/6/1983	+	13/3/1996
5	2/5/1974	-	/	/	0,43	-	/	/	50,00	+	16/6/1996	+	31/10/1995
6	1/6/1973	-	/	/	3,05	-	/	/	27,63	+	17/5/1993	+	1/7/1995
7	1/10/1967	-	/	/	0,81	-	/	/	13,24	-	/	-	/
8	18/6/1963	NR	NR	/	0,48	NR	/	/	32,27	NR	NR	NR	NR
9	4/12/1990	-	/	/	0,11	-	/	/	129,98	+	10/5/1992	-	/
10	15/11/1967	-	/	/	0,28	-	/	/	34,56	-	/	-	/
11	10/10/1994	+	12/7/1996	18,9	1,09	-	/	/	77,60	+	22/1/1996	+	20/6/2001
12	9/9/1984	+	8/11/1996	18,6	12,86	-	/	/	20,64	+	16/1/2002	-	/
13	12/3/1993	-	/	/	1,15	-	/	/	45,64	+	20/4/1994	+	18/10/1995
14	4/7/1995	+	8/11/1996	18,7	2,64	-	/	/	49,55	+	5/10/1999	+	18/6/1997
15	6/4/1990	-	/	/	11,20	-	/	/	42,71	+	10/7/1991	+	28/10/1992
16	16/6/1993	-	/	/	0,24	-	/	/	31,66	+	NR	+	22/12/1993
17	30/7/1996	+	18/10/2002	13,2	0,84	-	/	/	3,88	+	28/10/1997	+	1/10/1996
18	26/7/1996	+	4/12/1997	18,2	0,04	-	/	/	49,17	+	22/9/1997	+	14/11/1996
19	25/4/1988	-	/	/	0,47	-	/	/	55,60	+	31/5/1989	+	10/5/1995
20	22/8/1970	-	/	/	0,04	-	/	/	44,16	-	/	-	/
21	20/1/1989	-	/	/	0,30	-	/	/	20,22		19/4/1990	-	/
22	12/12/1988	-	/	/	0,11	-	/	/	65,18	+	7/6/1990	+	28/5/1996
23	7/3/1990	-	/	/	0,70	-	/	/	19,02	+	12/9/1991	+	9/4/1993
24	12/11/1983	-	/	/	0,22	-	/	/	28,57	+	8/11/1985	+	10/5/1995

25	4/3/1989	-	/	/	0,03	+	02/08/1995	20,8	32,56	+	16/10/1990	-	/
26	17/6/1995	+	12/11/1995	20,6	1,99	-	/	/	40,63	+	29/8/1996	-	/
27	21/6/1990	NR	NR	/	4,44	NR	/	/	94,38	NR	NR	NR	NR
28	29/1/1992	-	/	/	0,87	-	/	/	58,56	+	29/9/92	+	3/3/2013
29	1/6/1977	-	/	/	0,19	-	/	/	16,07	-	/	+	2/6/1998
30	25/12/1972	-	/		2,28	/	/	/	53,57	+	9/7/2007	-	/
31	5/10/1987	-	/	/	0,83	-	/	/	31,01	+	16/11/1989	+	5/12/1992
32	4/6/1998	+	25/4/2000	16,5	1,91	-	/	/	35,59	+	6/7/2005	+	25/4/2000
33	31/10/1980	-	/	/	47,74	+	11/5/2011	5,0	53,64	+	21/8/2010	+	22/9/2010
34	5/6/1992	+	14/2/1994	22,8	0,32	-	08/02/1995	20,8	76,94	+	31/3/2004	+	7/1/1994
35	4/9/1990	-	/	/	23,94	-	/	/	39,39	+	23/10/1991	+	18/10/2000
36	30/1/1991	-	/	/	0,21	-	/	/	111,64	+	13/2/1992	+	24/11/1997
37	11/11/1986	-	/	/	0,68	-	/	/	45,57	+	9/7/2001	-	/
Total		8 (22%)	/	/	/	2 (5%)	/	/	/	29 (78%)	/	24 (65%)	/

*Les titres protecteurs sont marqués en gras. NR : Non renseigné. ROR : Rougeole, oreillons, rubéole.

Table S3. Comparaison entre les patients de la cohorte ambulatoire et les patients hospitalisés.

	Cohorte ambulatoire (n = 44)	Cohorte hospitalisée (n = 64)	<i>p</i>
Age (années)	31 (18-52)	47 (18-73)	<0,0001
Sex ratio (F/H)	1 (22/22)	0,56 (23/41)	0,16
Vie en institution/foyer (n, %)	14 (32%)	37 (58%)	0,01
Hypothyroïdie (n, %)	23 (52%)	27 (42%)	0,9
Malformation cardiaque (n, %)	13 (30%)	10 (16%)	0,4
Troubles neurologiques (n, %)	4 (9%)	31 (48%)	<0,0001
<i>Epilepsie (n, %)</i>	2 (5%)	23 (36%)	<0,0001
<i>Démence (n, %)</i>	2 (5%)	16 (25%)	0,007
Infections répétées à l'âge adulte (n, %)	1 (2%)	26 (41%)	<0,0001

* La comparaison des variables quantitative a été effectuée à l'aide du test non paramétrique *U* de Mann-Whitney, celle des variables qualitatives à l'aide du test du χ^2 de Pearson. Lorsque l'effectif théorique était inférieur à 5, le test exact de Fisher a été employé. **Test de régression logistique multiple. F: femme; H : homme.

Annexe III : Accord du Comité d’Ethique portant la cohorte de patients hospitalisés.

COMITE D'ETHIQUE

des Facultés de Médecine, d'Odontologie,
de Pharmacie, des Ecoles d'Infirmières, de
Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux

Strasbourg, le 29 janvier 2018

Nos réf : FC/dossier 2018-8

Pr Korganow et Dr Guffroy

Jean SIBILIA
Doyen

Chers collègues

Affaire suivie par
Anne-Marie KASPROWICZ
NHC
Tél. : (33) 03 69 55 08 79
Anne-marie.medina@chru-
strasbourg.fr

Nous vous remercions d'avoir soumis au Comité d'Ethique votre étude intitulée «Trisomie 21 à l'âge adulte : Risque infectieux et dysimmunité».

Après en avoir largement débattu, le comité d'éthique donne un avis favorable à votre projet.

En vous remerciant et en restant à votre disposition, bien cordialement.

Horaires d'ouverture :
- du lundi au vendredi
de 08h00 à 12h00
de 13h00 à 16h00

Pr François Clauss

Faculté de médecine
Secrétariat Général
4, rue Kirschleger
F-67085 Strasbourg Cedex
Tél : (33) 03 68 85 34 98
Fax : (33) 03 68 85 34 24
www-unistra.fr
medecine@adm-ulp.u-strasbg.fr

Annexe IV : Manuscrit de l'article publié dans la revue *Orphanet, Journal of rare diseases* le 11 janvier 2019.

Guffroy et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:15
<https://doi.org/10.1186/s13023-018-0989-x>


Orphanet Journal of
Rare Diseases

LETTER TO THE EDITOR

Open Access

Infection risk among adults with down syndrome: a two group series of 101 patients in a tertiary center



Aurélien Guffroy^{1*} , Yannick Dieudonné¹, Beatrice Uring-Lambert², Joelle Goetz², Yves Alembik³ and Anne-Sophie Korganow¹

ABSTRACT:**Background:**

Down syndrome (DS) is the most common form of viable chromosomal abnormality. DS is associated with recurrent infections, auto-immunity and malignancies in children. Little is known about immunity and infections in DS at adulthood.

Methods:

We studied two separate group of adults (> 18 years old) with DS in a single referral tertiary center (Strasbourg University Hospital). The first group included 37 ambulatory DS patients between November 2014 and May 2017. We analyzed exhaustive serological and immunobiological parameters, at one point, together with the prevalence of infections, autoimmune manifestations and malignancies. The second group included 64 hospitalized patients (138 stays) in the same center, between January 2005 and December 2016.

Results:

One hundred and one adult patients with DS were included. Unlike children and despite a global lymphopenia, adults with DS underwent few infections in our ambulatory group. They did not experience any malignancy and, apart from hypothyroidism, they presented only occasional autoimmune manifestations. Hospitalized DS patients were older than ambulatory ones (median age 47 years (18-73) vs. 27 (18-52), $p < 0.0001$) and admitted mostly for infections (76.8%). Infections were associated with epilepsy and dementia (OR 6.5 (2.2-19), $p = 0.001$; $p = 0.0006$ in multivariate analysis) and higher mortality (OR 7.4 (1.4-37), $p = 0.01$).

Conclusion:

Despite persistent immunobiological abnormalities at adulthood, young ambulatory adults with DS remain healthy with a low rate of infections. Infections are associated with

neurological degeneration and increase the mortality arguing for a dedicated support of older DS patients.

TRIAL REGISTRATION

ClinicalTrials.gov: NCT01663675 (August 13, 2012)

Hospital Clinical Research Program (PHRC): number 2012-A00466-37 (Dr Y. Alembik)

KEY WORDS:

Down syndrome, immunodeficiency, infectious risk, neurological impairment, adult

MAIN TEXT

Introduction

Down syndrome (DS) caused by trisomy 21 is the most common form of viable chromosome abnormality in children and the prevalence of DS continues to increase with life expectancy[1]. Survival of patients with DS improved drastically in the past few decades, with the detection and the early surgical care of congenital heart malformations (atrioventricular septal, ventricular septal, and atrial septal defects or persistent patent ductus arteriosus)[2]. The median age at death is now mid-50's compared to 10 years of age in the 1970's[3,4]. Children with DS have a high incidence of infections of the respiratory tracts[5]. Over the last 3 decades, these infections have been linked to both innate and adaptive immunological abnormalities. Studies describing the immune system of infants with DS report the reduction and an altered distribution of T and B cell populations[6,7] coupled to a poor response to vaccines[8–11]. Thus, it has been suggested that children with DS share similarities with patients affected with primary immunodeficiency (PID) and some PIDs classifications include DS[12,13]. In contrast with pediatric literature, there is a lack of information about infections and immune parameters in adults with DS. Herein we report the features of 101 adults with DS.

Methods

Following approval of our Institutional Boards, we studied two separate groups of adults (> 18 years old) with DS in Strasbourg University Hospital (Figure 1). The first group included ambulatory DS patients (Department of Medical Genetic) between 2014 and 2017. We analyzed at one point serological and immunobiological parameters, together with the retrospective prevalence of infections, autoimmune manifestations and malignancies. The second group included hospitalized patients between 2005 and 2016 with associated DS ICD codes or key words "Down syndrome" or "Trisomy 21" in medical letters with the mean of

systematic research by the medical information department of the hospital. We excluded patients hospitalized for scheduled exams.

We used Fisher's exact test to compare qualitative variables and Student test for quantitative variables in univariate analysis. Mann-Whitney test was used to compare non-normally distributed variables. Multivariate analyzes were done for a p-value <0.10 in univariate analysis using ridge logistic regression. Statistical significance was defined by $p < 0.05$ in 2-tailed tests.

Results

Thirty-seven patients came to the medical genetic consultation for DS (Table 1). Median age was 27 years (18-52). None was in institutional care. Frequent infections were reported during childhood for 20 DS patients (54%), the leading manifestations involving respiratory tract (49%) and ENT (16%). Only one patient was identified with recurrent infectious events after the age of 18. Total lymphocyte counts of DS patients were low when compared to standards (1,480 cells/ μ L vs. 2,170 cells/ μ L, $p=0.004$) concerning especially naïve and memory B cell subsets as described in DS children. 15 patients presented with hypergammaglobulinemia (IgG > 15 g/L) and increased IgG1 and IgG3 levels. Serological status following vaccination for DPT (Diphtheria, Polio and Tetanus), *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* showed protective titers in most cases.

During an 11 year period (2005-2016), 64 DS patients were hospitalized at Strasbourg University Hospital, mainly in Internal Medicine, Infectious diseases, Pneumology and Intensive Care Units corresponding to 138 stays (a total of 190,740 stays were recorded in the same departments during this period), (Table 2). Median age was 47 years (18-73), older than ambulatory ones ($p < 0.0001$). Thirty-seven patients (58%) were in institutional care. The outstanding causes for hospitalization among DS patients were infections ($n=106/138$), mostly

aspiration pneumonia (n=91/138). When available, lymphocyte counts and Ig levels were comparable to those of the ambulatory patients. Infections were associated with epilepsy and dementia (OR 6.5 (2.2-19), $p=0.001$; $p=0.0006$ in multivariate analysis) and higher mortality (OR 7.4 (1.4-37), $p=0.01$). We found a median of second infectious event at 6.9 months in the group with neurological diseases vs. more than 120 months in the group without neurological diseases ($p=0.002$, Figure 2). Furthermore, the annual rate of infection dramatically increased with age in hospitalized group with a 5 fold increase of incidental infections after 50 years (Figure S1).

Discussion

In DS children, epidemiological[1,14–18] and pathophysiological[6,19–22] evidences argue for a higher risk of infectious events, hematological malignancies and autoimmunity. Our work correlates for the first time detailed immunological findings and infectious events in adult patients with DS. Despite persistent T and B cell alterations, young ambulatory adults with DS have a low risk of infections, suggesting offsetting mechanisms in adulthood. However, infections, mostly bacterial aspiration pneumonia, remain the first cause of hospitalization. The major factor associated with infectious complications and premature death is the occurrence of neurological diseases such as seizures and dementia[23]. Seizures are frequent in adults with Down's syndrome with about 10 times increased incidence as compared to general population. Seizures are associated with aging and cognitive impairment in DS[24]. Development of dementia in DS syndrome dramatically increases after age of 40 and is one of the main cause of institutionalization and hospitalization[4,24]. Considering pediatric studies and our work, infections in DS occur early in life up and in the second adulthood period -after 50 years-old- especially when neurological comorbidities are associated. Indeed, neurological

impairment marks a turning point in the infectious complications of adults patients with DS and this should be kept in mind by physicians.

ABBREVIATIONS:

DS: Down Syndrome

DPT: Diphtheria, Polio and Tetanus

ENT: Ear, Nose and Throat

ICD-10: International Classification of Diseases (version 10)

mAb: monoclonal Antibody

PID: Primary Immune Deficiency

DECLARATIONS**Ethics approval and consents to participate:**

Ambulatory patients involved in PHRC T21 “Trisomy 21 in Adulthood”: (Dr Alembik Yves): All subjects were recruited under a protocol approved by ethical board CPP-Est IV N°12/47 (research ethical board of Strasbourg University Hospital) including a written informed consent.

Retrospective hospitalized patients: An approval statement from the local ethical committee has been obtained (ethical committee of the Faculties of Medicine and Dentistry of Strasbourg N°2018-8).

ACKNOWLEDGMENTS & DISCLOSURES

Additional contributions:

PHRC T21 study group: Emmanuel Andres, MD, PhD, Xavier Argemi, MD, PhD, , Frédéric Blanc, MD, PhD, Isabelle Brun, MD, Salima El Chehadeh, MD, Jean-Luc Davideau, MD, Jean-Louis Dietemann, MD, PhD, Hélène Dollfus, MD, PhD, Elise Gazzano, MD, Bernard Goichot, MD, PhD, Julie Helms, MD, Jean-Michel Hiebel, MD, Georges Kaltenbach, MD, PhD, Anne Koenig, MD, PhD, Marie-Cécile Manière, PhD, Yaumara Perdomo, MD, Hélène Petit-Eisenmann, MD, PhD, Alain Pradignac, MD, PhD, Anne-Elisabeth Quoix, MD, PhD, Philippe Sauder MD PhD, Elise Schaefer, MD, Francis Schneider, MD, PhD, Dana Timbolschi, MD, Jean-Christophe Weber, MD (Strasbourg University Hospital) **contributed clinical and administrative collaborative efforts.**

Laurent Arnaud MD, PhD (Strasbourg University Hospital) and Hans Hartmut Peter MD, PhD (Universitätsklinikum *Freiburg*) **provided insightful comments on the manuscript.** No compensation was received.

We thank the patients, families and staff for their time and dedication.

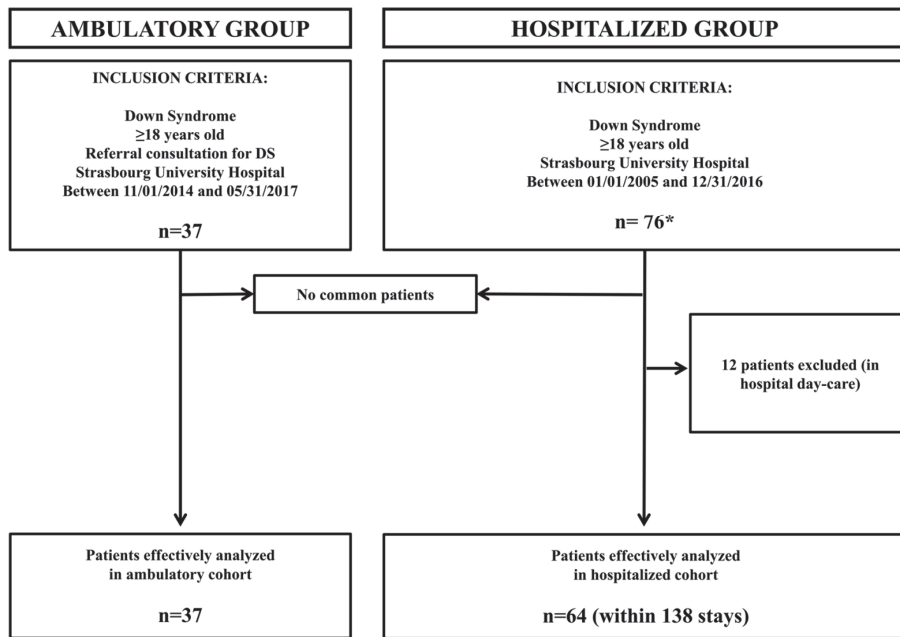
REFERENCES

1. Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J, Wren C. Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:1336–40.
2. Jensen KM, Bulova PD. Managing the care of adults with Down's syndrome. *BMJ.* 2014;349.
3. Who [Internet]. Available from:
www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/print.html
4. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Annerén G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am J Med Genet A.* 2013;161:642–9.
5. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome: Immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:9–16.
6. Verstegen RHJ, Driessen GJ, Bartol SJW, van Noesel CJM, Boon L, van der Burg M, et al. Defective B-cell memory in patients with Down syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1346–1353.e9.
7. Schoch J, Rohrer TR, Kaestner M, Abdul-Khaliq H, Gortner L, Sester U, et al. Quantitative, Phenotypical, and Functional Characterization of Cellular Immunity in Children and Adolescents With Down Syndrome. *J Infect Dis.* 2017;215:1619–28.
8. Kusters M a. A, Manders NCC, de Jong B a. W, van Hout RWNM, Rijkers GT, de Vries E. Functionality of the pneumococcal antibody response in Down syndrome subjects. *Vaccine.* 2013;31:6261–5.
9. Kusters MA, Bok VLA, Bolz WEA, Huijskens EGW, Peeters MF, de Vries E. Influenza A/H1N1 vaccination response is inadequate in down syndrome children when the latest cut-off values are used. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:1284–5.
10. Kusters MA, Jol-Van Der Zijde ECM, Gijsbers RHJM, de Vries E. Decreased response after conjugated meningococcal serogroup C vaccination in children with Down syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:818–9.
11. Kusters MA, Jol-van der Zijde CM, van Tol MJ, Bolz WE, Bok LA, Visser M, et al. Impaired avidity maturation after tetanus toxoid booster in children with Down syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:357–9.
12. Ming JE, Stiehm ER, Graham JM. Syndromic immunodeficiencies: genetic syndromes associated with immune abnormalities. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40:587–642.

13. Cuadrado E, Barrena MJ. Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system? *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;78:209–214.
14. Bloemers BLP, Broers CJM, Bont L, Weijerman ME, Gemke RBB, van Furth AM. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect Inst Pasteur.* 2010;12:799–808.
15. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet Lond Engl.* 2000;355:165–9.
16. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *The Lancet.* 2003;361:1281–9.
17. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet Lond Engl.* 2002;359:1019–25.
18. Linabery AM, Li W, Roesler MA, Spector LG, Gamis AS, Olshan AF, et al. Immune-related conditions and acute leukemia in children with Down syndrome: a Children's Oncology Group report. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2015;24:454–8.
19. Bloemers BLP, van Bleek GM, Kimpen JLL, Bont L. Distinct Abnormalities in the Innate Immune System of Children with Down Syndrome. *J Pediatr.* 2010;156:804–809.e5.
20. Bloemers BLP, Bont L, de Weger RA, Otto SA, Borghans JA, Tesselaar K. Decreased Thymic Output Accounts for Decreased Naive T Cell Numbers in Children with Down Syndrome. *J Immunol.* 2011;186:4500–7.
21. Carsetti R, Valentini D, Marcellini V, Scarsella M, Marasco E, Giustini F, et al. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome: Clinical immunology. *Eur J Immunol.* 2015;45:903–14.
22. Verstegen RHJ, Kusters MAA, Gemen EFA, DE Vries E. Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help. *Pediatr Res.* 2010;67:563–9.
23. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 2010;9:623–33.
24. Menéndez M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev.* 2005;27:246–52.

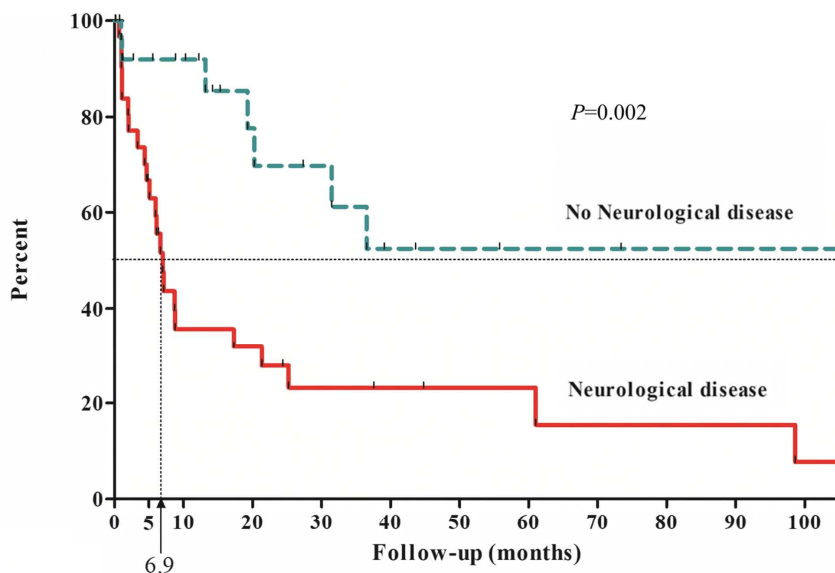
FIGURES :

Figure 1: Flow diagram of patients.



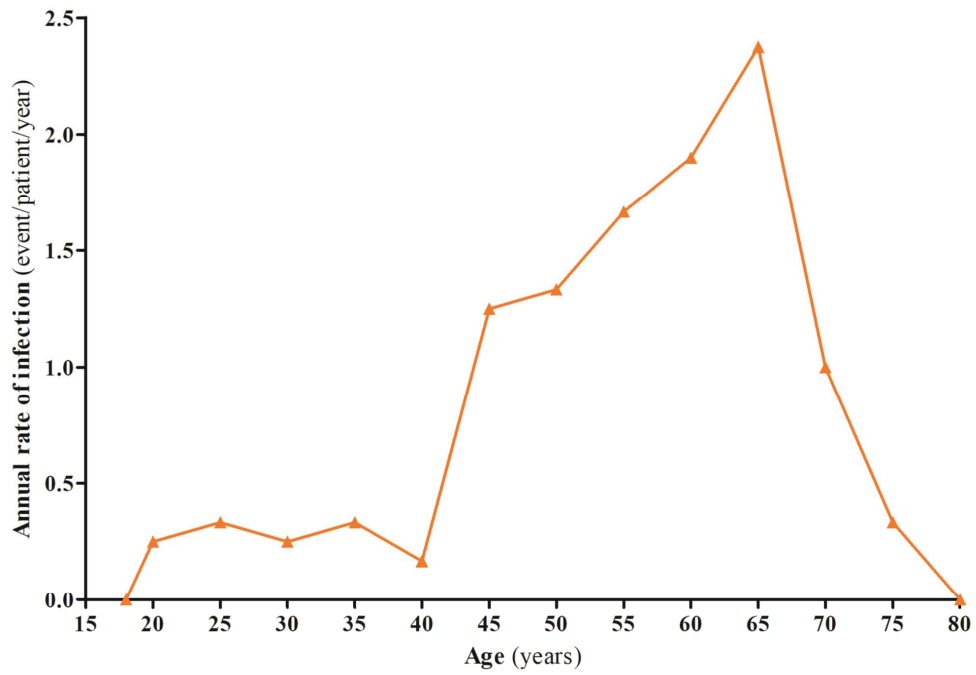
*Within 190,740 stays - **Patients were excluded for insufficient data when the cause of hospitalization was not mentioned, or when clinical and biological data were unavailable.

Figure 2: Time to second infectious event within the DS hospitalised group.



N° at risk													
Neurological disease	31	18	10	9	6	5	4	4	4	4	3	2	0
No neurological disease	33	18	16	11	9	6	5	5	4	3	3	2	1

The median duration of second infectious event-free survival was 6.9 months within the group with neurological disease, as compared with a median over the last follow up (105 months) in the group with no neurological disease. Hazard ratio 0.05 (p=0.002).

SUPPLEMENTARY DATA**Figure S1:** Annual rate of infection by 5-years range within the hospitalized DS patients.

Age (years)	18-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80
Number at risk	4	6	8	6	6	8	18	15	10	8	4	3	1

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DIEUDONNÉ

Prénom : YANNICK

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance
des suites disciplinaires ou pénales que j'encours
en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A STRASBOURG, le 23/08/2013

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.