

Research Article

Aspects Épidémiologiques, Cliniques et Cytogénétiques du Syndrome de Down au Service de Pédiatrie et Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, Bénin : À Propos de 20 Cas

M. J. Alao,^{1,2} G. G. Sagbo,¹ A. Laleye,³ et B. Ayivi¹

¹Service de Pédiatrie et Génétique Médicale, Centre National Hospitalier Universitaire, Cotonou, Bénin

²Service de Pédiatrie, l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune, Cotonou, Bénin

³Laboratoire de Cytogénétique, Faculté des Sciences de la Santé, Cotonou, Bénin

Address correspondence to M. J. Alao, amomj@yahoo.fr

Received 1 January 2010 ; Accepted 25 March 2010

Résumé Le syndrome de Down qui est le plus fréquent et le plus connu des syndromes malformatifs de l'espèce humaine existe au Bénin. Dans le but d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques du syndrome, une étude prospective a été réalisée sur les enfants reçus en consultation de Génétique Médicale dans le service de Pédiatrie du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou pour trisomie 21 de janvier 2007 à décembre 2008. Ainsi, le diagnostic de syndrome de Down est posé chez l'enfant à l'âge moyen de 12 mois ; l'âge maternel moyen est de 36 ans au moment de l'accouchement. Les principales particularités physiques crano-faciales, des extrémités et des organes génitaux externes retrouvées sont : le nez épaté (100%), les fentes obliques en haut et dehors (100%), les oreilles dysplasiques (100%), la bouche ouverte en permanence (100%), le cou court et large (95%), la brachydactylie (95%), la langue protruse (85%) et le pli palmaire transverse unique (85%). Le bilan malformatif cardiaque et rénal a permis d'identifier cinq cas de communication inter ventriculaire, un cas de canal atrioventriculaire et un cas de tétralogie de Fallot chez les 20 enfants dont le dossier médical était à jour. La forme cytogénétique était représentée par la trisomie 21 libre avec la formule 47, XX, +21 ou 47, XY, +21 (90%) et la trisomie 21 par isochromosome 21 (46, XX, (21;21)(q10;q10), +21). Tous les enfants atteints ont été enrôlés dans un programme de suivi à long terme. Le taux de létalité était de 5%. Le philtrum long et/ou profond et/ou large constituait une particularité des enfants de notre série. Le suivi d'une plus large série permettra d'élucider cette liaison non classique.

Mots Clés syndrome de Down ; trisomie 21 ; retard mental ; cardiopathie congénitale

1 Introduction

Le syndrome de Down est le plus fréquent et le plus connu des syndromes malformatifs de l'espèce humaine.

D'abord décrit en 1866 par Langdon Down, il a fallu attendre 1959 pour que Jérôme Lejeune le rattache à une trisomie 21 [12]. Il est cliniquement caractérisé par quatre groupes de symptômes : une hypotonie, une dysmorphie faciale, un retard mental et des malformations viscérales de façon moins constante. La dysmorphie faciale souvent très caractéristique est faite d'un visage plat, des fentes palpébrales courtes classiquement orientées en haut et en dehors, des iris avec des tâches de Brushfield, d'un petit nez avec des narines antéversées, de petites oreilles bien ourlées avec le lobule peu marqué, d'une bouche à coins tombants avec une langue plus ou moins épaisse sèche, rôtie comme la langue du perroquet. Le cou est court avec la région occipitale large et plate. Cette dysmorphie faciale peut se compléter par d'autres anomalies physiques à type d'hypotonie abdominale avec diastasis des grands droits aboutissant à des hernies, un micropénis, une brachydactylie, un pli palmaire transverse unique, une clinodactylie du 5^{ème} doigt, une brachydactylie des orteils et un excès d'écartement entre le 1^{er} et le 2^{ème} orteils [20].

Son incidence varie de 1/650 à 1/1000 naissances vivantes. Mais elle augmente avec l'âge maternel après l'âge de 35 ans atteignant des chiffres tels que 1/100 entre 40 et 44 ans et 1/50 après 45 ans [15]. La prévalence varie d'un pays à un autre. Dans certains pays, des études spécifiques à cet effet ont été conduites. Ainsi, en Hollande, la prévalence a été estimée en 2008 à 16/10 000 naissances [28]. C'est la première cause de retard mental en dehors des anoxies périnatales dans les pays en voie de développement. L'espérance de vie a changé de façon générale passant de 12 ans à 60 ans à nos jours [6]. Ceci s'est fait au prix d'une meilleure connaissance de la maladie et surtout d'une bonne prise en charge à travers un suivi bien organisé et bien systématisé [2,5,9].

Dans le but d'améliorer la prise en charge des enfants porteurs du Syndrome de Down, une consultation spécialisée a été instaurée en 2007 dans le service de

Pédiatrie et Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. Nous faisons ici le point de ce suivi après deux ans à travers les aspects épidémiologiques, cliniques, cytogénétiques et évolutifs en vue d'en tirer les forces et les points à améliorer.

2 Patients et methode

Cette étude a eu pour cadre le service de Pédiatrie et Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. Elle a porté sur tous les enfants reçus en consultation de Génétique Médicale pour trisomie 21 de janvier 2007 à décembre 2008. Seuls ceux qui avaient un diagnostic cytogénétique définitif ont été pris en compte. En tout, 20 dossiers étaient exploitables sur la cinquantaine d'enfants vus une fois en consultation. Les données recueillies étaient l'âge, le sexe, l'âge de la mère, les caractéristiques craniofaciales, les anomalies des extrémités, les anomalies des organes génitaux externes chez le garçon sur la base de liste proposée par Gorlin et al. [12], la formule chromosomique, les résultats des échographies cardiaque et rénale, la régularité des rendez-vous de suivi mensuel et le développement psychomoteur. Les consultations étaient assurées par un pédiatre généticien aidé par une infirmière et une aide soignante sous la supervision d'un professeur titulaire de Pédiatrie. Les enfants reçus étaient pesés et mesurés avant d'être introduits chez le pédiatre. La première consultation permettait de porter le diagnostic clinique de la maladie et de demander une confirmation caryotypique. Le caryotype est réalisé sur du sang total prélevé sur héparine après une mise en culture de 72 h, une lyse cellulaire et établissement de la garniture chromosomique à l'aide d'un analyseur d'images type Cytovision (Applied Imaging). Une fois le diagnostic confirmé, le bilan des complications était demandé (échocardiographie, échographie rénale) avec l'instauration d'un suivi à long terme avec des rendez vous mensuels pendant la première année de vie et bimestriels après.

3 Resultats

Les résultats globaux sont consignés dans le Tableau 1.

Aspects épidémiologiques

L'âge moyen au diagnostic était de 12 mois avec des extrêmes d'une semaine de vie à 48 mois. La sex-ratio était de 1. Sur 20 enfants présentés, 14 avaient des mères avec un âge en dessous de 40 ans. 75% des mères avaient au moment de la naissance un âge e'' 35 ans et 40% d'entre elles avaient un âge e'' 38 ans.

Aspects cliniques

Les principales particularités physiques craniofaciales (Figures 1, 1 and 3), des extrémités et des organes génitaux externes qui déterminent le syndrome de Down ont été retrouvées chez tous nos enfants. Les plus fréquemment

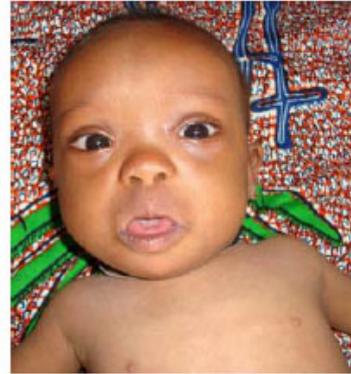


FIGURE 1: Fentes palpébrales oblique en haut et en dehors, hypertélorisme, racine du nez aplatie, narines antéversées, philtrum long et bouche ouverte.



FIGURE 2: Fentes palpébrales oblique en haut et en dehors, épicanthus, hypertélorisme, racine du nez aplatie, narines antéversées, philtrum long, bouche ouverte et pectus excavatum.



FIGURE 3: Fentes palpébrales oblique en haut et en dehors, hypertélorisme, racine du nez aplatie, narines antéversées, philtrum long, lèvres fendillées et bouche ouverte.

Signes	Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Nbre	%	
Age (mois)		2	36	5	48	7	6	4	7	25	22	0,5	11	15	5	11	17	8	10	0,25	1			
Sexe		F	M	F	M	F	M	F	F	M	M	M	F	F	F	F	M	M	F	M	M			
Age mère		37	33	43	22	41	40	41	28	26	44	36	39	37	26	36	37	38	40	39	34			
Cranioface	Nez épaté	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	20	100	
	Occiput plat	+	+								+				+					+		5	25	
Yeux	Fentes oblique	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	20	100	
	Replis épicanthique	+	+	+		+	+		+	+												7	35	
	Strabisme	+	+				+		+	+				+	+						+	8	40	
	Nystagmus				+																	1	5	
Oreilles	Dysplasiques	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	18	90	
	Lobule absent																					0	00	
Bouche	Bouche ouverte	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	20	100	
	Langue protuse	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	17	85	
	Macroglossie								+												+	2	10	
	Palais étroit	+	+	+	+	+			+	+	+	+					+				+	13	65	
	Alignement dentaire irrégulier		+		+						+		+		+	+	+					7	35	
Cou	Large et court	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	19	95	
Thorax	Pectus excavatum					+	+															2	10	
	Pectus carinatum		+																			1	5	
Abdomen	Diastasis recti			+	+				+	+	+			+		+				+	+	9	45	
	Hernie ombilicale					+	+															2	10	
OGE	Micropénis		+		+					+	+	+				+	+	+		+	+	10	50	
	Cryptorchidie		+																		+	+	3	15
	Scrotum petit		+		+						+	+				+	+	+		+		8	40	
Mains	Larges et courtes		+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	18	90	
	Brachydactyle	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	19	95	
	Pli palmaire unique	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	17	85	
	Brachydactyle du 5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	18	90	
Pieds	Gap I-II	+	+	+	+	+	+		+				+				+	+				10	50	
Articulations	Hyper-extensible		+		+											+						3	13	
Caryotype	L/Iso	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	Iso	Iso	L	L	L	L	L	L	L	18/2	90/10	
Particularité	Philtrum long/large	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					+		+	+		+	15	75	
Echocoeur		?	?	N	N	N	?	N	CIV	CAV	CIV	?	CIV	T4	N	CIV	?	?	CIV	?	?			
Echorénales					N	?	N	N	N	N	?	?	N	N	N	?	?	?	?	?	?			
RDV		0	0	3	10	3	0	3	5	3	1	0	1	4	9	5	1	0	1	0	0			
DPM et survie		?	R	M	Scol	R	R	R	DC	R	R	?	M	R	M	M	M	R	R	?	?			

F : féminin ; M : masculin ; Age mère : âge de la mère au moment de la naissance en années ; Nbre : fréquence ; % : pourcentage ; OGE : organes génitaux externes ; RDV : rendez-vous ; L : trisomie 21 libre ; Iso : trisomie 21 par isochromosome 21 ; N : normale ; CIV : communication interventriculaire ; CAV : canal atrioventriculaire ; T4 : tétralogie de Fallot ; ? : indisponible ; DPM : développement psychomoteur ; DC : décédé ; R : retardé ; M : moyen ; Scol : scolarisation.

Tableau 1: Présentations cliniques et suivi des enfants porteurs du syndrome de Down.

rencontrées étaient le nez épaté (100%), les fentes obliques en haut et dehors (100%), les oreilles dysplasiques (100%), la bouche ouverte en permanence (100%), le cou court et large (95%), la brachydactylie (95%), la langue protruse (85%) et le pli palmaire transverse unique (85%). Le bilan malformatif réalisé a permis de retrouver des anomalies cardiaques chez 7 enfants sur 12 qui ont honoré la demande d'échographie cardiaque. La prévalence des malformations cardiaques était donc de 58,3% avec cinq cas de communications interventriculaires (CIV), un cas de canal atrioventriculaire (CAV) et un cas de tétralogie de

Fallot. Les échographies rénales étaient normales chez les huit qui ont pu honorer cet examen.

Aspects cytogénétiques

Tous les 20 enfants porteurs d'un syndrome de Down avaient une anomalie chromosomique confirmant leur diagnostic clinique. 90% étaient porteurs d'une trisomie 21 libre avec la formule 47, XX, +21 ou 47, XY, +21 (Figure 4) et 10% avaient une trisomie 21 par isochromosome 21 (46, XX, der(21;21)(q10;q10), +21) (Figure 5).



FIGURE 4: Trisomie 21 libre chez un garçon.

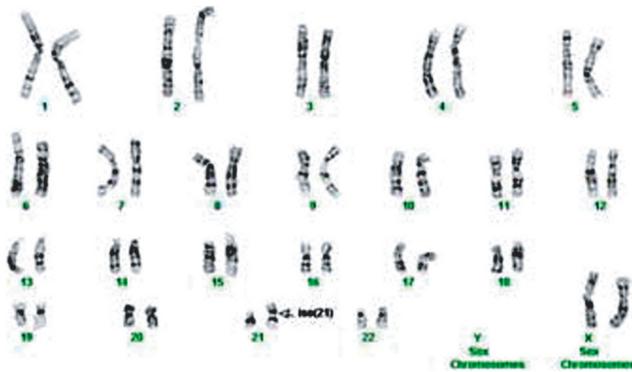


FIGURE 5: Trisomie 21 avec isochromosome 21 chez une fille.

Aspects évolutifs

Le bilan de suivi institué a permis de revoir 13 soit 65% enfants en contrôle. Le développement psychomoteur était acceptable dans 35% des cas (avec une expérience de scolarisation en milieu "normal") et retardé dans 45% des cas. Un décès a été enregistré soit un taux de survie théorique sur 2 ans de 95%. Quatre enfants soit 20% de la série ont été perdus de vue.

4 Discussion

Le syndrome de Down devrait exister dans toutes les populations aussi bien blanches que noires au regard de sa pathogénie. Il est bien connu et abondamment étudié et rapporté aux Etats-Unis et en Europe. Il est cependant rarement rapporté dans les pays en voie de développement [4,16,17,21,23]. Cette rareté est probablement en rapport avec la disponibilité de connaissances et ou de compétences dans la génétique clinique et chromosomique. Le syndrome de Down connaît une certaine stabilité en terme de prévalence dans les pays développés vus les moyens de dépistage et de diagnostic avec les possibilités d'arrêt

médical des grossesses [8,11]. Devant l'absence de mesures similaires dans les pays en voie de développement, sa prévalence mais surtout son incidence seront élevées.

Dans la présente étude qui découle de l'organisation d'un suivi en consultation spécialisée, seulement 50 enfants ont été vus avec 20 dossiers exploités. C'est sûrement la partie visible de l'iceberg. Car d'une part ne viennent à cette consultation que le peu d'enfants vus par des pédiatres qui sont pour leur grande majorité dans la partie méridionale du pays. Et d'autre part, prenant en compte le risque d'incidence dans la population générale qui est autour de 1/700 naissances et le taux brut de natalité qui est de 42‰ pour une population de 8 000 000 d'habitants, le nombre attendu d'enfants porteurs de syndrome de Down devrait avoisiner 500 [14].

L'âge moyen de nos enfants au moment du diagnostic était de 12 mois. Cet âge est inférieur à celui retrouvé en Inde où il était de 19 mois mais plus proche de celui retrouvé en Malaisie où il était de 11 mois [4,16]. Dans une étude menée en Hollande, cet âge peut varier de 2 jours à 10 mois selon que les enfants sont nés dans un centre hospitalier ou non [28]. L'âge au diagnostic peut être raccourci à 24 à 48 h si tous les enfants bénéficient d'un examen systématique approprié puisque ces enfants présentent une dizaine de signes néonataux caractéristiques que sont l'hypotonie, le réflexe de Moro faible, l'hyperlaxité des articulations, l'excès de peau sur le dos du cou, le visage plat, les fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, les anomalies auriculaires, la dysplasie de la hanche, la brachymesophalangie du 5^{ème} doigt et le pli palmaire transverse unique [12].

L'âge maternel moyen à la naissance de l'enfant était de 36 ans contre 27 ans en Inde, 33 ans en Malaisie [4,16]. Les mères qui avaient plus de 35 ans comptaient pour 75% contre 42% dans une étude en Afrique du Sud [17].

Le diagnostic du syndrome est essentiellement clinique sur la base des particularités morphologiques de ces enfants. Certains sont venus en consultation avec une suspicion diagnostique surtout lorsqu'ils associaient à leur dysmorphie un retard psychomoteur. Les anomalies mineures les plus retrouvées étaient le nez épaté avec des narines antéversées, les fentes obliques en haut et en dehors, les oreilles dysplasiques, la bouche ouverte en permanence, le cou court et large, la brachydactylie, la langue protruse et le pli palmaire transverse unique. Ces données ne sont pas différentes de celles décrites dans la littérature [4,12,15,16]. Presque tous nos enfants avaient un philtrum long et ou profond et ou large. Cette particularité n'est pas rapportée dans la littérature. Est-ce une particularité ethnico-géographique? Nous ne saurions l'affirmer mais une étude observationnelle avec plus d'enfants trisomiques 21 comparés à la population pédiatrique générale permettra d'élucider cette curiosité morphologique. Près de la moitié

de nos enfants présentaient un retard psychomoteur. Ce retard portait plus sur le tonus et sur la sphère mentale. Ceux qui avaient un développement psychomoteur acceptable sont aussi sujets à un certain degré de déficience mentale qui est caractéristique dans ce syndrome. Cette déficience provient aussi bien des malformations neurologiques telles que la réduction du volume cérébral et du nombre des noyaux gris, des anomalies de l'organisation du cortex, la pauvreté neuronale corticale et des anomalies synaptiques que du surdosage génique mettant en jeu les gènes *DYRK1A* et *DSCR1* [22]. A côté de la dysmorphie, de l'hypotonie et du retard mental, le syndrome de Down est surtout un syndrome malformatif avec des malformations récurrentes. Elles atteignent des organes nobles tels que le cœur dans près de 50%, le tube digestif dans 20% et dans une moindre mesure le rein. Aussi avons nous instauré un dépistage systématique par échographie cardiaque et rénale. Sept enfants de notre série avaient une malformation cardiaque congénitale avec cinq communications interventriculaires, un canal atrioventriculaire et une tétralogie de Fallot. Toutes ces malformations sont connues dans le syndrome de Down [4,16,25]. Le type le plus classiquement décrit qu'est le canal atrioventriculaire apparaît rare dans notre série, mais cette rareté doit être relativisée vu non seulement l'effectif réduit mais aussi le petit nombre ($n = 12$) de ceux qui avaient eu l'examen d'échographie cardiaque. Nous n'avons pas eu de malformation rénale mais à l'opposé d'autres auteurs, nous n'avons pas eu de malformations digestives devant l'absence de signes d'appel. Quelques rares cas de constipations ont été médicalement jugulés mais nous devons rester vigilants pour ne pas méconnaître de véritables malformations digestives notamment une maladie de Hirschsprung [5].

Quoique l'espérance de vie ait été améliorée en occident, la mortalité reste élevée chez des personnes porteuses de syndrome de Down. Cette mortalité est due aux infections respiratoires et aux malformations cardiaques congénitales avec une certaine variabilité à travers les âges [6]. Le seul décès que nous avons connu a lieu dans un contexte de communication interventriculaire avec insuffisance cardiaque. Le nourrisson était candidat à une chirurgie réparatrice mais le circuit de prise en charge des cardiopathies congénitales avec l'aide de certaines organisations non gouvernementales exclut les enfants porteurs d'anomalies chromosomiques. Cet état de chose n'est ni humainement ni techniquement justifié [24,27].

Les deux formes cytogénétiques retrouvées sont bien connues et la prépondérance de trisomie 21 libre était attendue. Nous n'avons pas eu de formes avec mosaïcisme ni avec translocation même si les isochromosomes peuvent être considérés comme des équivalents de translocations robertsoniennes (46, XX, der(21;21)(q10;q10), +21) [26]. La connaissance de la forme cytogénétique est indispensable

pour le conseil génétique. Lorsque la trisomie 21 est libre, le risque de récurrence est de 1% jusqu'à 40 ans et après en fonction de l'âge maternel pour une nouvelle grossesse alors qu'il peut devenir plus important en cas de translocation [20]. Le conseil génétique pourrait conduire en attendant l'adoption d'une politique nationale de dépistage des aneuploïdies, à un diagnostic anténatal sur la base des arguments échographiques, sériques, cytogénétiques voire moléculaires avec la perspective d'une interruption médicale de grossesse [1,3,7,13,18,19].

Certains enfants ont été perdus de vue dans ce suivi. Il est donc souhaitable que la communication soit renforcée à l'endroit des parents pour qu'ils comprennent et adhèrent à ce suivi. Bien que des perspectives de thérapie existent [22], la réduction de la mortalité et surtout de la morbidité liées à ce syndrome passe par ce suivi avec la participation des psychologues, des psychomotriciens, des kinésithérapeutes, des orthophonistes et des éducateurs [9].

5 Conclusion

L'épidémiologie du syndrome de Down au Bénin au travers de cette étude pilote n'est pas différente de ce qui communément admis mais l'âge moyen des mères au moment de la naissance des enfants était élevée de même que la proportion de celles qui étaient manifestement à risque. Les anomalies mineures caractéristiques étaient classiques mais ces enfants avaient presque tous un philtrum long et ou profond et ou large. Cette particularité devra être recherchée au sein de la population pédiatrique générale. Des malformations cardiaques à type de CIV, CAV et de tétralogie de Fallot ont été retrouvées. Les formes cytogénétiques étaient dominées par la trisomie 21 libre qui expose à un moindre risque de récurrence. Le développement psychomoteur des enfants n'était pas très loin de ce qui était attendu pour leur âge. Il pourrait connaître un gain avec le suivi médical régulier et la mise en place précoce de la kinésithérapie, de l'orthophonie et de la psychomotricité. Le bilan ophtalmologique, auditif et thyroïdien sera offert aux enfants à mesure que ces investigations seront disponibles pour rapprocher le suivi aux standards internationaux [10].

Bibliographie

- [1] F. Alvarez-Nava, M. Soto, A. Morales-Machin, A. Rojas, K. Urdaneta, and J. Canizalez, *Prospective prenatal serum screening for Down syndrome in Venezuela*, *Int J Gynecol Obstet.*, 103 (2008), 241–245.
- [2] American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics, *Health supervision for children with Down syndrome*, *Pediatrics*, 107 (2001), 442–449.
- [3] N. D. Avent, Z. E. Plummer, T. E. Madgett, D. G. Maddocks, and P. W. Soothill, *Post-genomics studies and their application to non-invasive prenatal diagnosis*, *Semin Fetal Neonatal Med*, 13 (2008), 91–98.

- [4] B. Z. Azman, R. Ankathil, I. Siti Mariam, M. A. Suhaida, M. Norhashimah, A. B. Tarmizi, et al., *Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia*, Singapore Med J, 48 (2007), 550–554.
- [5] R. A. Baum, P. L. Nash, J. E. A. Foster, M. Spader, K. Ratliff-Schaub, and D. L. Coury, *Primary care of children and adolescents with Down syndrome: An update*, Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 38 (2008), 241–261.
- [6] A. H. Bittles, C. Bower, R. Hussain, and E. J. Glasson, *Four ages of Down syndrome*, Eur J Public Health, 17 (2006), 221–225.
- [7] P. Bouizegarène, N. Ameziane, M. Bogard, J.-C. Deybach, and J. Lamoril, *Détection de la trisomie 21 par l'étude de l'ADN*, Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 23 (2008), 1–10.
- [8] V. R. Collins, E. E. Muggli, M. Riley, S. Palma, and J. L. Halliday, *Is Down syndrome a disappearing birth defect?*, J Pediatr, 152 (2008), 20–24.
- [9] B. de Freminville, J. Bessuges, B. Céleste, M. Hennequin, N. Noack, J. Pennaneach, et al., *L'accompagnement des enfants porteurs de trisomie 21*, M/Pédiatrie, 10 (2007), 272–280.
- [10] B. de Fréminville, A. Nivelon, and R. Touraine, *Suivi Médical de la Personne Porteuse de Trisomie 21*, Trisomie 21 France, Saint Etienne, France, 2^{ème} ed., 2007.
- [11] J. F. X. Egan, P. A. Benn, C. M. Zelop, A. Bolnick, E. Gianferrari, and A. F. Borgida, *Down syndrome births in the United States from 1989 to 2001*, Am J Obstet Gynecol, 191 (2004), 1044–1048.
- [12] R. J. Gorlin, M. M. Cohen, and R. C. M. Hennekam, *Syndromes of the Head and Neck*, vol. 42 of Oxford Monographs on Medical Genetics, Oxford University Press, Oxford, 4th ed., 2001.
- [13] S. Hahn, X. Y. Zhong, and W. Holzgreve, *Recent progress in non-invasive prenatal diagnosis*, Semin Fetal Neonatal Med, 13 (2008), 57–62.
- [14] Institut National de la Statistique et de l'Analyse Economique (INSAE) [Bénin] et Macro International Inc., *Enquête démographique et de Santé (EDSB-III) – Bénin 2006*, report, Institut National de la Statistique et de l'Analyse Economique et Macro International Inc., Calverton, MD, 2007.
- [15] K. L. Jones, *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, WB Saunders, Philadelphia, Pa, 5th ed., 1997.
- [16] M. P. Kava, M. S. Tullu, M. N. Muranjan, and K. M. Girisha, *Down syndrome: Clinical profile from India*, Arch Med Res, 35 (2004), 31–35.
- [17] J. C. Lampret and A. Christianson, *Reproductive choices made by South African mothers who have a child with Down syndrome*, S Afr Med J, 97 (2007), 515–516.
- [18] F. D. Malone, J. A. Canick, R. H. Ball, D. A. Nyberg, C. H. Comstock, R. Bukowski, et al., *First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome*, N Engl J Med, 353 (2005), 2001–2011.
- [19] F. Muller, *Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques*, EMC, Gynécologie/Obstétrique, 5-031-A-20 (2005).
- [20] A. Nivelon-Chevalier, *Trisomie 21*, in *Prise en Charge des Maladies Génétiques en Pédiatrie*, D. Lacombe, S. Lyonnet, and M. L. Briard, eds., Doin Editions, Paris, 2006, 225–235.
- [21] F. A. Oredugba, *Oral health condition and treatment needs of a group of Nigerian individuals with Down syndrome*, Downs Syndr Res Pract, 12 (2007), 72–77.
- [22] M. Rachidi and C. Lopes, *Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: A consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways*, Eur J Paediatr Neurol, 12 (2008), 168–182.
- [23] N. J. Ramirez, H. M. Belalcazar, J. J. Yunis, L. N. Quintero, G. H. Arboleda, and H. Arboleda, *Parental origin, nondisjunction, and recombination of the extra chromosome 21 in Down syndrome: a study in a sample of the Colombian population*, Biomedica, 27 (2007), 141–148.
- [24] M. A. Roussot, J. B. Lawrenson, J. Hewitson, R. Smart, and H. P. de Decker, *Is cardiac surgery warranted in children with Down syndrome?*, S Afr Med J, 96 (2006), 924–930.
- [25] A. Seale and E. A. Shinebourne, *Cardiac problems in Down syndrome*, Current Paediatrics, 14 (2004), 33–38.
- [26] F. Sheth, S. Rao, M. Desai, J. Vin, and J. Sheth, *Cytogenetic analysis of Down syndrome in Gujarat*, Indian Pediatr, 44 (2007), 774–777.
- [27] B. Stos, G. Dembour, C. Ovaert, C. Barrea, A. Arape, M. Stijns, et al., *Avantages et risques de la chirurgie cardiaque dans la trisomie 21*, Arch Pediatr, 11 (2004), 1197–1201.
- [28] M. E. Weijerman, A. M. van Furth, A. Vonk Noordegraaf, J. P. van Wouwe, C. J. Broers, and R. J. Gemke, *Prevalence, neonatal characteristics and first-year mortality of Down syndrome: a national study*, J Pediatr, 152 (2007), 15–19.