



**HAL**  
open science

## Identification des facteurs prédictifs d'apnées du sommeil dans la trisomie 21

Léa Dumortier

► **To cite this version:**

Léa Dumortier. Identification des facteurs prédictifs d'apnées du sommeil dans la trisomie 21. Génétique humaine. Université Grenoble Alpes, 2019. Français. NNT : 2019GREAS039 . tel-02894011v2

**HAL Id: tel-02894011**

**<https://theses.hal.science/tel-02894011v2>**

Submitted on 9 Jul 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR DE LA COMMUNAUTÉ UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES**

Spécialité : **Mouvement et comportement pour l'autonomie**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

**Léa DUMORTIER**

Thèse dirigée par **Véronique-Aurélié BRICOUT, MCF, HDR**  
**Université Grenoble Alpes**

préparée au sein du **Laboratoire Hypoxie-Physiopathologie  
(HP2)**

à l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé la Cognition et  
l'Environnement**

## **Identification des facteurs prédictifs d'apnées du sommeil dans la trisomie 21**

Thèse soutenue publiquement le **20 décembre 2019**,  
devant le jury composé de :

**Pr Pascale DUCHÉ**

Professeur des universités, HDR, Université de Toulon (Présidente,  
Membre du jury)

**Pr Nathalie KOULMANN**

Professeuse agrégée du Val de Grâce, Paris (Rapporteur, Membre du jury)

**Pr Irène MARGARITIS**

Professeur des universités, HDR, ANSES Paris (Rapporteur, Membre du  
jury)

**Dr Mounir CHENNAOUI**

Ingénieur de recherche, HDR, Brétigny (Rapporteur, Membre du jury)

**Dr Véronique-Aurélié BRICOUT**

Maître de conférences, HDR, Université Grenoble Alpes (Directrice de  
thèse)





EDISCE

UFRAPS de Grenoble



Hôpital Sud

Unité Médicale Sports et Pathologies

UF Recherche Exercice Santé

Grenoble



INSERM U1042

Hypoxie Physiopathologie

Grenoble

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes ayant permis à ce travail d'aboutir.

---

Au Dr Véronique Bricout, *merci de m'avoir offert l'opportunité de découvrir la recherche, et d'approfondir mon parcours dans ce travail de longue haleine qui est la thèse. Merci pour vos conseils et votre encadrement, pour lesquels je vous suis reconnaissante.*

Aux Professeurs Nathalie Koulmann et Irène Margaritis, *merci d'avoir accepté de juger mon manuscrit de thèse.*

Au Professeur Pascale Duché et au Dr Mounir Chennaoui, *merci d'avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse.*

Au Pr Jean-Louis Pépin, *merci pour votre accueil dans le laboratoire HP2.*

Au Dr Anne Favre-Juvin, puis au Dr Stéphane Doutreleau, *pour votre accueil chaleureux au sein de l'UM Sports et Pathologies.*

Aux Dr Michel Guinot, Bernard Wuyam, Sabine Ruffio-Thery, Bruno Lepaulle, Bruno Tollenaere, Nadège Calvelli, Sébastien Baillieul, Samuel Vergès, Julien Brugniaux, et Monique Mendelson, *avec qui j'ai pu échanger et passer de beaux moments durant mes années de master et de thèse.*

Au Dr Patrice Flore, *pour tes intrusions dans notre bureau, et ta bonne humeur communicative.*

Aux secrétaires Monique, Nathalie, Emilie et Audrey, *pour votre aide précieuse qui a permis le bon déroulement des inclusions.*

Aux infirmières et technicien du service Sports et Pathologies : Amina, Caroline, Cécile, Maud et Julien, *vous avez grandement contribué à ce travail, par votre aide, votre disponibilité et votre patience les jours de manip'.*

Aux infirmiers, techniciens et cadres de santé du laboratoire du sommeil, *merci d'avoir accueilli nos participants, pour qui une nuit de polysomnographie n'a pas dû être une partie de plaisir ! Merci particulièrement à Corinne Loiodice d'avoir facilité les échanges entre le CHU Nord et le CHU Sud.*

À Sahal, Michka, et Lara, *pour votre aide dans mon travail lors de cette dernière année très chargée. Vous avez grandement contribué à la qualité de ce travail !*

Aux participants et leurs parents, *pour leur implication dans le projet, et leur grande aide pour le recrutement !*



*À l'Association de Recherche et d'Insertion Sociale des Trisomiques (ARIST), pour son aide dans la communication et la diffusion de ce projet de recherche, et qui a ainsi facilité le recrutement des participants.*

*Enfin, de grands remerciements à l'Association Française de Recherche sur la Trisomie 21 (AFRT), qui a permis à ce travail de thèse de voir le jour grâce à sa généreuse donation. Elle est donc grandement associée à ce travail, qui a pu et pourra encore donner lieu à des publications dans des revues à comité de lecture, ou à des communications lors de congrès. Encore merci à vous pour votre soutien.*

## CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES

Les travaux de cette thèse ont donné lieu aux articles et communications suivants:

Dumortier L, Bricout V-A, *OSAS in adult with Down syndrome: causes and consequences: Is it a "chicken and egg" question?* Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2020 ; 108 : 124-138

Amblard F, Devillard F, Dumortier L, Bricout V-A. *Une consultation spécialisée pour l'enfant et le jeune adulte atteints de trisomie 21.* Soins pédiatrie-puériculture, 2018; 302, 36-39

Dumortier L, Léti T, Guinot M, Bricout V-A. *Hormonal and autonomic responses are altered in young men with Down syndrome.* Cardiovascular Disorders and Medicine, 2018; 3: DOI: 10.15761/CDM.1000171

Dumortier L, Guinot M, Doutreleau S, Baillieul S, Bricout V-A, *Evaluations de l'activité physique et du sommeil par actimétrie et polysomnographie dans la trisomie 21 ; Association des chercheurs en activités physiques et sportives (ACAPS) 30 Octobre 2019, Paris*

Bricout V-A, Dumortier L, Baillieul S, Guinot M, Doutreleau S. *Sleep apnea and trisomy 21: Predictive factors and health status.* 14<sup>ème</sup> Journée mondiale de la trisomie 21 Mars 2019, Angers

Dumortier L, Léti T, Bricout V-A. *Intérêts de l'activité physique dans la prise en charge des troubles du sommeil chez le jeune adulte avec trisomie 21 ; Journée mondiale de la trisomie 21* Mars 2017, Grenoble

Dumortier L, Léti T, Bricout V-A. *Evaluations de la fonction autonome chez le sujet avec trisomie 21 ; Journée mondiale de la trisomie 21* Mars 2017, Grenoble

## AUTRES PUBLICATIONS

Bricout V-A, Pace M, Dumortier L, Miganeh S, Mahistre Y, Guinot M. *Motor Capacities in Boys with High Functioning Autism: Which Evaluations to Choose?* Journal of Clinical Medicine, 2019. 8(10). pii: E1521. doi: 10.3390/jcm8101521

Bricout V-A, Pace M, Dumortier L, Baillieul F, Favre-Juvin A, Guinot M. *Reduced cardiorespiratory capacity in children with autism spectrum disorders.* Journal of Clinical Medicine, 2018; 7(10): 361 doi: 10.3390/jcm7100361

Bricout V-A, Pace M, Dumortier L, Favre-Juvin A, Guinot M. *Autonomic responses to orthostatic test in autism spectrum disorders children.* Journal of Abnormal Child Psychology, 2018; 46(5):1121-1128

Pace M, Dumortier L, Guinot M, Favre-Juvin A, Bricout V-A. *Évaluation des capacités motrices d'enfants autistes sur le M-ABC.* Science & Sports 2016; 31(6) 336-341

Pace M, Dumortier L, Favre-Juvin A, Guinot M, Bricout V-A. *Heart rate variability during sleep in children with autism spectrum disorders.* Physiology and Behavior, 2016; (167) 309–312

Dumortier L, Pace M, Trouilloud D, Bricout V-A. *Etude des relations entre niveau d'activité physique et perceptions parentales vis-à-vis de l'activité physique chez des enfants avec des troubles du spectre autistique ;* Association des chercheurs en activités physiques et sportives (ACAPS), Octobre 2017, Dijon

Pace M, Dumortier L, Aiguebonne R, Guinot M, Bricout V-A. *Evaluation de la condition physique d'enfants autistes : caractéristiques cardiorespiratoires et motrices ;* Association francophone en Activités Physiques Adaptées (AFAPA) Mai 2016, Amiens

Pace M, Dumortier L, Baillieul F, Favre-Juvin A, Guinot M, Bricout V-A. *Evaluation des capacités motrices d'enfants autistes et contrôles à l'aide des tests EUROFIT et M-ABC.* Congrès de la Société Française de Médecine du Sport. Septembre 2015, Orléans

## RÉSUMÉ

La trisomie 21 (T21) est une anomalie chromosomique congénitale à l'origine de nombreux désordres cliniques associés. Parmi eux, le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est observé dans environ 80% de la population contre 7 à 13% de la population générale. Cependant aujourd'hui le SAS reste peu diagnostiqué dans un parcours de soin classique, alors même qu'il majore les troubles cardiovasculaires, cognitifs et autonomiques. Dans la T21, le SAS est associé à de nombreuses anomalies génétiques, anatomiques, endocriniennes et métaboliques. Ces troubles se majorent avec le vieillissement plus rapide dans cette population. Or chez les adultes T21, les prises en charge et le suivi des troubles associés à leur syndrome sont moins systématiques.

Afin de diagnostiquer plus efficacement et rapidement le SAS chez les adultes T21, il serait donc intéressant d'identifier quels facteurs seraient les plus déterminants dans le développement de ce trouble du sommeil.

Les objectifs de ce travail de thèse sont de mettre en évidence les caractéristiques de l'état de santé d'une population adulte T21, afin d'identifier quelles sont celles qui pourraient être les plus prédictives du SAS.

Quarante adultes T21 ( $30 \pm 7$  ans) ont participé à cette étude, dont 24 sont des hommes et 16 sont des femmes. Un bilan biologique a été réalisé à l'inclusion, complété par une évaluation cardiorespiratoire à l'effort, une exploration du système nerveux autonome, du sommeil (polysomnographie), et des évaluations du niveau d'activité physique. L'ensemble de ces examens a permis de mettre en évidence les caractéristiques de l'état de santé de ces sujets, et d'explorer des différences en fonction du genre ou du diagnostic de SAS. Le recueil de ces données a ensuite permis de réaliser des modèles explicatifs et prédictifs, en fonction d'une variable d'intérêt : l'index d'apnées-hypopnées, caractérisant la sévérité du SAS.

Nos résultats rapportent 72% de diagnostic de SAS et confirment la nécessité d'un suivi médical systématique. En effet, 20 nouveaux diagnostics de SAS ont été rapportés dans ce travail permettant ainsi de mettre en place des prises en charge de cette pathologie, afin d'en limiter les conséquences délétères sur la santé et sur leur qualité de vie.

Plusieurs facteurs impliqués dans l'apparition du SAS ont été mis en évidence par des modèles explicatifs et prédictifs. Le facteur le plus déterminant est anatomique, avec l'ouverture de l'angle goniale. Des marqueurs prédictifs biologiques tels que la ferritine, les basophiles et les éosinophiles ont été retrouvés comme variables explicatives du SAS. Ils sont associés à des altérations cardiorespiratoires et autonomiques.

Dans le cadre d'un suivi régulier de sujets T21, il est pertinent de mettre en place de manière systématique un examen radiologique et d'organiser un suivi biologique régulier en vue de repérer rapidement les premiers signes traduisant les prodromes du SAS.

## ABSTRACT

Down syndrome (DS) is a congenital anomaly which is associated with many clinical affections. Among them sleep apnea syndrome is observed in 80% of the Down syndrome population compared to 7-13% in the general population.

While sleep apnea syndrome induces an exacerbation of cardiovascular, cognitive and endocrine disorders, it remains poorly diagnosed in classical care programs.

In the population with DS, SAS is associated with many clinical characteristics like genetic, morphologic, endocrine and metabolic disorders. These disorders are exacerbated with age, however when DS patients become adults, they don't have a rigorous health care program and their disorders are less watched.

In order to have a faster and more efficient diagnosis of SAS in adults with DS, it would be interesting to determine which risk factors are the most involved in the development of this sleep disorder.

The objectives of this doctoral work are to highlight the health characteristics of a population of adults with DS, and then to determine the most predictive factors of sleep apnea syndrome.

Forty adults with DS volunteered for our research ( $30 \pm 7$  years old), with 24 men and 16 women. They were assessed on physical fitness, biology, biometry, sleep and autonomic nervous system tests. These assessments allowed to review health characteristics of this population, and to identify differences between genders and diagnosis of SAS. The data acquisition allowed to determine which factors were the most predictive of a SAS regarding the interest variable: the apnea-hypopnea index, which characterizes the SAS severity.

In our study, more than 72% of the participants present a SAS. Our participants presented anomalies of biologic and autonomic profile, and an altered physical fitness. These first results show that people with DS need systematic screening for biologic profile (TSH), but also a more rigorous SAS diagnosis in order to limit deleterious outcomes on health quality of life.

The second analyses allowed to highlight numerous risks factors of SAS in our population. The main determining factor is morphologic, with the value of gonion angle. Biologic markers such as ferritin and basophils are other determining factors of SAS, as well as maximal O<sub>2</sub> consumption and autonomic profile.

Thus, as part of a classical health care program, it would be interesting to explore these biological variables and, when they are abnormal, to associate them with a possible sleep apnea syndrome. As the gonion angle is a strong determining factor, a radiography should be prescribed when the morphologic characteristics of Down syndrome are strongly marked.

## Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES.....	5
RÉSUMÉ.....	7
ABSTRACT.....	8
ABRÉVIATIONS.....	13
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>	<b>14</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE Revue de la littérature.....</b>	<b>17</b>
<b>CHAPITRE I – LA TRISOMIE 21.....</b>	<b>18</b>
I.1. Historique.....	18
I.2. Epidémiologie.....	20
I.3. Caractéristiques physiques de la trisomie 21.....	23
I.4. Signes cliniques associés à la trisomie 21.....	25
a) Sédentarité et troubles métaboliques.....	25
b) Les désordres endocriniens.....	28
c) Les troubles du système nerveux autonome.....	29
d) Les troubles du sommeil.....	30
e) Les maladies digestives.....	30
<b>CHAPITRE II – LE SOMMEIL ET LE SYNDROME D’APNÉES DU SOMMEIL.....</b>	<b>31</b>
II.1. Le sommeil physiologique.....	31
a) Les fonctions du sommeil et son organisation.....	31
b) Evaluations du sommeil.....	34
c) Les troubles du sommeil.....	36
II.2. Le syndrome d’apnées du sommeil.....	37
II.3. Sommeil et système nerveux autonome.....	39
a) Généralités.....	39
b) Sommeil et système nerveux autonome.....	41
<b>CHAPITRE III – FACTEURS DE RISQUE DU SYNDROME D’APNÉES DU SOMMEIL DANS LA TRISOMIE 21.....</b>	<b>44</b>
III.1. Facteurs anatomiques et physiologiques influençant l’obstruction des voies respiratoires.....	47
a) Facteurs génétiques.....	47
b) Caractéristiques cranio-faciales.....	48
c) Indice de masse corporelle et obésité.....	49
d) Facteurs endocriniens.....	51
e) Hypotonie, tonus musculaire et habitudes de sommeil.....	57
f) Hypertrophie et inflammation des amygdales et végétations.....	59
g) Comorbidités.....	60

III. 2. Facteurs démographiques .....	61
a) Age.....	61
b) Genre.....	62
c) Utilisation plus fréquente de médicaments, prise de tabac ou d'alcool .....	63
<b>Chapitre IV. CONSÉQUENCES DU SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL DANS LA TRISOMIE 21</b> .....	<b>65</b>
IV. 1. Conséquences cardio-vasculaires et respiratoires .....	68
a) Conséquences cardio-vasculaires .....	68
b) Hypertension artérielle.....	69
c) Ronflements .....	70
d) Interruptions du sommeil .....	70
IV.2. Système nerveux autonome.....	71
IV.3. Dysfonctions endocriniennes et marqueurs biologiques du SAS .....	73
a) Conséquences hormonales du SAS.....	74
b) Marqueurs biologiques du SAS.....	76
IV. 4. Conséquences neurocognitives du SAS .....	79
IV.5. Conséquences additionnelles.....	79
<b>CHAPITRE V. PRISES EN CHARGE DU SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL DANS LA TRISOMIE 21</b> .....	<b>82</b>
V.1. Approches chirurgicales .....	85
V.2. Modifications du mode de vie .....	86
a) Activité physique et régime hypocalorique.....	86
b) Modification de la position de sommeil.....	88
c) Traitements pharmacologiques.....	89
V.3. Equipements spécifiques .....	90
a) Pression positive continue.....	90
b) Prothèses d'avancement mandibulaire ou de rétention de la langue.....	90
c) Electrostimulation des voies aériennes supérieures .....	91
<b>CE QU'IL FAUT RETENIR</b> .....	<b>92</b>
<b>DEUXIÈME PARTIE Contribution personnelle</b> .....	<b>109</b>
<b>OBJECTIFS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>110</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES COMMUNES AUX DEUX ANALYSES</b> .....	<b>111</b>
1. Participants .....	111
a) Caractéristiques des participants .....	111
b) Mode de recrutement .....	111
c) Critères d'inclusion .....	112
d) Critères de non-inclusion .....	112
2. Protocole.....	112

a)	Conception générale du protocole .....	112
b)	Visite d'inclusion V1 .....	113
c)	Visite V2 .....	114
d)	Visite d'enregistrement nocturne V3.....	114
3.	Méthodes utilisées et variables mesurées lors du protocole .....	114
a)	Caractéristiques biométriques .....	114
b)	Profil biologique.....	115
c)	Fonction cardiorespiratoire .....	117
d)	Système nerveux autonome.....	120
e)	Niveau d'activité physique et capacités motrices .....	125
f)	Sommeil.....	129
g)	Morpho-anatomie crânienne.....	131
	Traitement des données.....	132
	<b>ÉTUDE 1. CARACTÉRISTIQUES DE SANTÉ D'ADULTES T21.....</b>	<b>133</b>
1.	Analyses statistiques descriptives .....	133
2.	Résultats et discussions .....	134
a)	Caractéristiques démographiques .....	134
b)	Sommeil .....	158
c)	Système nerveux autonome.....	170
d)	Activité physique.....	182
	Conclusion de l'étude 1 .....	194
	<b>ÉTUDE 2. FACTEURS EXPLICATIFS DU SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL DANS LA T21.....</b>	<b>195</b>
1.	Analyses prédictives et explicatives.....	195
a)	Les données .....	195
b)	Modélisation statistique .....	197
c)	Modélisation prédictive .....	201
d)	Classification de l'échantillon T21 en <i>clusters</i> .....	202
2.	Résultats et discussion.....	206
a)	Angle goniale.....	206
b)	Concentration en ferritine .....	206
c)	Concentrations en basophiles et éosinophiles .....	207
d)	Condition cardiorespiratoire.....	208
e)	Système nerveux autonome.....	208
f)	Regroupements par <i>clusters</i> .....	209
	Conclusion de l'étude 2 .....	211
	<b>SYNTHÈSE GÉNÉRALE.....</b>	<b>212</b>
	Quelles limites retenir de cette étude ? .....	216



Perspectives.....	216
CONCLUSION.....	218
BIBLIOGRAPHIE.....	219
ANNEXES.....	242

## ABRÉVIATIONS

**ACP** : Analyse en composante principale  
**ANOVA** : Analyse de variance  
**AP** : Activité physique  
**BPM** : Battement par minute  
**CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine  
**Chr** : Chromosome  
**CRP** : Protéine C-réactive  
**DS** : Déviation standard  
**ECG** : Electrocardiogramme  
**EVA** : Echelle visuelle analogique  
**ESS** : Echelle de somnolence d'Epworth  
**FC** : Fréquence cardiaque  
**FMT** : Fréquence cardiaque maximale théorique  
**FR** : Fréquence respiratoire  
**GPAQ** : *Global physical activity questionnaire* : questionnaire d'activité physique globale  
**HbA1C** : Hémoglobine glyquée  
**HDL** : Lipoprotéine à haute densité  
**HF** : Hautes fréquences de Var RR  
**HTAP** : Hypertension artérielle pulmonaire  
**IAH** : Index d'apnées - hypopnées  
**IDR** : Indice de distribution des globules rouges  
**IL** : Interleukine  
**IMC** : Indice de masse corporelle  
**LDL** : Lipoprotéine à basse densité  
**LF** : Hautes fréquences de Var RR  
**LF<sub>VTA</sub>** : Hautes fréquences de tension artérielle

**MABC** : *Movement assessment battery for children* : batterie de tests moteurs pour enfants  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**ORL** : Oto-rhino-laryngologique  
**PAD** : Pression artérielle diastolique  
**PAS** : Pression artérielle systolique  
**pNN50** : Part des intervalles RR supérieurs aux précédents de plus de 50 ms  
**PPC** : Pression positive continue  
**PSQ** : *Pittsburgh Sleep Quality*  
**PSG** : Polysomnographie  
**QR** : Quotient respiratoire  
**RMSSD** : Moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque  
**SaO<sub>2</sub>** : Saturation en dioxygène  
**SAS** : Syndrome d'apnées du sommeil  
**SNA** : Système nerveux autonome  
**SNP** : Système nerveux parasympathique  
**SNS** : Système nerveux sympathique  
**T21** : Trisomie 21  
**TNF** : *Tumor necrosis factor*  
**TSH** : *Thyroid-stimulating hormon* : thyroïdostimuline  
**Var RR** : Variabilité RR  
**VAS** : Voies aériennes supérieures  
**VE** : Débit ventilatoire  
**VMC** : Volume moyen corpusculaire  
**VMP** : Volume moyen plasmatique  
**VLF** : *Very low frequencies* : très basses fréquences  
**VO<sub>2</sub>** : Consommation d'O<sub>2</sub>  
**VTA** : Variabilité de la pression artérielle

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

La trisomie 21 (**T21**) ou syndrome de Down est une anomalie chromosomique congénitale induite par la présence d'un chromosome (**Chr**) surnuméraire sur la 21<sup>ème</sup> paire. Elle est la première cause génétique de retard mental, et est associée à de nombreuses expressions cliniques caractéristiques. Parmi elles, les plus fréquentes concernent un déficit du développement cognitif, des dérèglements du système nerveux autonome, des dysfonctions cardio-vasculaires, et des anomalies ostéo-articulaires. L'ensemble de ces caractéristiques cliniques peut être à l'origine d'une sédentarité et d'un surpoids, fréquemment rapportés dans la population avec trisomie et directement responsables de l'apparition d'une fatigue précoce et d'une intolérance à l'effort.

De nombreuses comorbidités sont par ailleurs rapportées, nécessitant une prise en charge médicale précoce. On y décrit en particulier une forte prévalence du syndrome d'apnées du sommeil (**SAS**), caractérisé par des arrêts ventilatoires fréquents lors du sommeil, induisant une désaturation en oxygène et des micro-éveils. L'hypoxémie résultant de ces apnées augmenterait ainsi les risques cardio-vasculaires et l'hypertension chez les patients présentant un SAS. De plus, la fragmentation du sommeil induite par les apnées dégraderait la qualité globale du sommeil et majorerait la fatigabilité diurne, altérant ainsi les capacités cognitives et les apprentissages <sup>[79]</sup>.

Si le SAS concerne 7 à 13% de la population générale <sup>[294]</sup>, ce syndrome est rapporté dans plus de 80% de la population avec trisomie <sup>[377]</sup>. Cette plus grande prévalence pourrait être expliquée par les multiples comorbidités et signes cliniques associés à la trisomie 21 ; mais à ce jour, il existe dans la littérature de nombreuses divergences quant aux facteurs majoritairement impliqués dans ce trouble du sommeil.

Dans la population générale, le surpoids serait le facteur le plus déterminant dans la survenue d'événements apnéiques malgré l'existence de plusieurs phénotypes.

A ce jour, les principaux facteurs de risque pouvant expliquer la plus large prévalence d'apnées du sommeil chez les personnes T21<sup>1</sup> restent discutés. L'interaction de multiples facteurs de risques induits par les spécificités mêmes de la T21 pourrait être soupçonnée. Il est possible qu'une première explication réside dans le fait que l'on diagnostique mieux et plus précocement le SAS, mais également que les personnes T21 vivent plus longtemps. De fait, davantage d'enfants et d'adultes T21 semblent concernés par un SAS.

L'espérance de vie des personnes T21 a largement évolué au cours des dernières décennies, passant de 9 ans en 1929, à 55 ans pour plus de la moitié de la population à ce jour. Cette amélioration est en lien avec de meilleurs soins et diagnostics, et des prises en charge multidisciplinaires (comprenant par exemple l'activité physique (**AP**)), permettant la stimulation physique et psychologique des jeunes enfants et adolescents T21 aussi bien dans les structures d'accueil que dans les institutions professionnelles. Néanmoins avec l'avancée en âge, la surveillance médicale devient moins systématique alors même que certaines complications se majorent dès la puberté. Aujourd'hui les apnées du sommeil sont ainsi encore sous-diagnostiquées dans la population T21 alors que celles-ci ont d'importantes conséquences sur la santé cardio-vasculaire, la qualité de vie globale et la fatigue. De plus, la fatigue induite par les apnées diminuerait le niveau d'activité physique et la tolérance à l'effort, et renforcerait les comportements sédentaires. Elles pourraient être à l'origine d'altérations cognitives importantes dans les apprentissages, mais aussi être impliquées dans les processus de vieillissement précoce pathologique (de type Alzheimer).

---

<sup>1</sup> Pour plus de simplicité et de fluidité de lecture, l'expression « personnes avec trisomie 21 » est abrégée en « personnes T21 » ou « patients T21 » dans la totalité du manuscrit.

L'enjeu est donc de proposer un dépistage du SAS plus précoce par le biais d'une identification systématique de facteurs de risques qui lui sont associés dans cette population. Ainsi, l'objectif de notre travail est d'explorer de manière exhaustive les facteurs pouvant prédire la survenue d'apnées du sommeil dans la population T21.

---

PREMIÈRE PARTIE  
Revue de la littérature

---

# CHAPITRE I – LA TRISOMIE 21

## I.1. Historique

L'histoire du Chr 21 est liée au développement des sciences génétiques et cytogénétiques. En effet, la T21 a été la première aberration chromosomique décrite chez l'Homme et reste encore aujourd'hui la plus fréquente.

**Depuis l'époque Gallo-romaine**, on trouve dans les écrits historiques des traces évoquant la présence de personnes T21, qui à cette époque semblaient bien intégrées à la société. Au moyen âge, dans un mémorandum, le grand abbé de l'ordre monastique de Cluny fait état de la présence de frères aux « yeux bridés », ayant des talents de sculpteur mais incapables de lire ou de dire la messe.

**C'est à partir du 19<sup>ème</sup> siècle**, quand les sociétés évoluent, que les premières difficultés apparaissent pour les enfants T21. Le médecin français J-E. Esquirol fut le premier en 1838 à proposer une description précise des signes cliniques observés chez les individus avec trisomie 21 dans un ouvrage intitulé « *Des maladies mentales considérées sous le rapport médical, hygiénique et médico-légal* »<sup>[123]</sup>. Ce médecin avait alors qualifié les enfants T21 « d'idiots incurables ». En 1846, un second médecin français, E. Séguin, expose lui aussi une description clinique de la trisomie 21 sous le terme « d'idiotie furfuracée » dans « *Traitement moral, hygiène et éducation des idiots* » en s'inspirant en partie des écrits de J-E. Esquirol<sup>[336]</sup>. La même année, E. Séguin crée à Paris le premier établissement éducatif pouvant accueillir ces enfants. **Quelques années après, en 1864**, J.L. Down décrit alors la T21 comme « l'idiotie mongolienne ». J. L. Down publie l'article « *Observations on an ethnic classification of idiots* » dans le London Hospital Reports<sup>[112]</sup>. D'après lui, il est possible de classer les gens ayant un handicap cognitif, autrefois appelés « les idiots », selon leurs ressemblances en fonction des caractéristiques ethniques : type éthiopien, type malais, type mongolien, type américain... Le

type mongolien décrit finalement les personnes avec le syndrome de Down. Il observe que ce handicap apparaît toujours de façon congénitale, et jamais après la naissance. J.L. Down décrit les personnes avec ce syndrome comme ayant de grandes facultés d'imitation et d'humour. Il note qu'elles ont des difficultés à l'articulation précise des mots, mais que cela peut se compenser et s'améliorer avec de l'entraînement (grâce à de la gymnastique faciale ou gymnastique de la langue). Il remarque également des difficultés de coordination. Cependant, bien que sa description soit plus juste et plus détaillée que les précédentes, les conclusions médicales qu'il en tire sont erronées. Il considère effectivement ce syndrome comme étant « le résultat d'une dégénérescence ». Le terme socialement marqué d'idiotie mongolienne pour ses implications raciales géographiques va peu à peu être remplacé par celui de syndrome de Down, pour être encore mieux précisé aujourd'hui par celui de trisomie 21.

**Le début du 20<sup>ème</sup> siècle** est cependant marqué de considérations difficiles. En 1908, le docteur français A. Bloch écrit sur le « *mongolisme infantile dans la race blanche et sur d'autres anomalies qui sont des caractères anormaux dans diverses races* » <sup>[46]</sup>. Il y compare les personnes européennes ayant le syndrome de Down avec les personnes d'origine asiatique, alors appelées les mongoliens et les individus de race jaune. Il se base pour cela sur leurs ressemblances anatomiques. Il considère que le syndrome de Down est la conséquence d'une maladie ayant atteint le parent de l'individu, et étant responsable d'un développement anormal du fœtus. Il compte parmi ces maladies la tuberculose, le nervosisme, l'alcoolisme ou encore la syphilis.

**En 1909**, l'Académie Nationale de Médecine évoque les sujets T21 comme des « êtres frustrés à l'évolution lente ». Dans les années d'après première guerre mondiale, une théorie avance le fait que la naissance d'un enfant « mongolien » est révélatrice d'un grand-père qui a fauté. Cette théorie fait des ravages, les familles exclues de la société doivent alors se protéger et le grand



enfermement devient de mise. Il faudra attendre plus de 50 ans pour que ces sombres années s'effacent peu à peu.

Avec la découverte de la structure de l'ADN en 1953 puis la publication de l'équipe de Turpin, Lejeune et Gautier en 1959 <sup>[221]</sup>, la cause exacte du syndrome de Down est démontrée, grâce à l'identification du chromosome 21 surnuméraire. Ils y présentent les cas de trois enfants avec le syndrome de Down et J. Lejeune renomme donc le syndrome de Down par le terme de « trisomie 21 » : tri- le préfixe indiquant le chiffre 3, et -somie signifiant le lien avec les chromosomes. Il s'agit du premier syndrome pour lequel un lien est établi entre génotype et phénotype.

Les enfants T21 deviennent donc des personnes à part : celles qui possèdent un caryotype à 47 chromosomes, une anomalie génétique qui ne peut plus être confondue avec toute autre ambiguïté de définition.

**Depuis 2012**, le 21 mars est devenu la Journée mondiale de la trisomie 21, en anglais la date s'écrivant 03/21, elle fait référence au troisième chromosome de la 21<sup>ème</sup> paire.

## I.2. Epidémiologie

Dans le monde, la trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente, avec environ une naissance sur 700 concernée par ce syndrome <sup>[171]</sup>. En France, cette prévalence est différente et actuellement estimée à une naissance sur 2000, grâce à des dépistages et diagnostics anténataux de très bonne qualité, faisant diminuer le nombre de naissances de nouveaux-nés porteurs de T21. Ainsi, on décompte sur notre territoire une population d'environ 60 000 personnes avec une T21. Cependant, sans ce diagnostic anténatal, la fréquence actuelle serait également aux alentours d'une naissance sur 700 du fait de l'âge plus tardif des grossesses. Le risque de mettre au monde un enfant T21 augmente en effet avec l'âge de la mère. A 20 ans, le risque de développer une grossesse avec trisomie est de 1/2000, alors que ce ratio est de 1/20 à 45 ans. L'origine majeure de ce risque croissant est liée au vieillissement des ovocytes de la

mère [74, 170, 218] mais d'autres facteurs peuvent exister. En effet, des accidents chromosomiques lors de la méiose sont possibles à n'importe quel âge, et provenir autant du père que de la mère [74, 218].

En pratique, en France il naît 1 enfant T21 par jour sans que ce chiffre ne varie trop, même si c'est dans notre pays que le dépistage prénatal semble être le mieux organisé au sein de l'Europe. Ce dépistage comprend un interrogatoire identifiant les antécédents familiaux, médicaux et obstétricaux, puis une échographie et des examens biologiques, et enfin un dépistage avec des marqueurs sériques spécifiques. A partir de ces éléments, un calcul de risque est réalisé. Par ce dépistage, 85% des fœtus T21 sont détectés, et un caryotype fœtal peut être proposé pour établir le type de T21.

En effet, la T21 est un syndrome existant sous trois types, qui vont induire des expressions et des caractéristiques cliniques différentes. Ces trois formes de T21 sont portées par le Chr 21, qui contient 1,5% du génome humain et s'étend sur 47 millions de nucléotides incluant entre 300 à 400 gènes codant pour différentes protéines. Ces caractéristiques géniques expliquent en partie pourquoi ce gain de matériel génétique occasionne un déséquilibre biochimique aux conséquences multiples.

Les différentes formes de trisomie sont les suivantes :

- 1- La **trisomie libre et homogène** par non disjonction est la plus courante des T21 (Figure 1). Elle se retrouve dans 95% des cas et est caractérisée par un Chr 21 surnuméraire dans le caryotype. Ce 47<sup>ème</sup> Chr s'explique par une anomalie dans la répartition des Chr, lors de la première métaphase de la méiose d'un des deux parents. Après fécondation, la cellule embryonnaire comporte 47 Chr, et donne autant de Chr à ses cellules filles en se divisant.

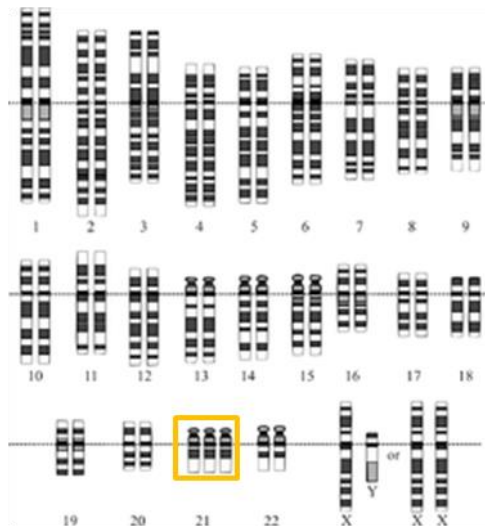


Figure 1. Caryotype d'une personne avec trisomie libre et homogène.

- 2- **La trisomie par translocation** représente 3% des cas de T21 (Figure 2). Le fragment ou la totalité d'un Chr se raccroche à un autre Chr, la forme la plus fréquente étant la translocation du Chr 21 sur le Chr 14. Le Chr 14 porte ainsi un segment anormal de Chr 21 malgré un caryotype normal de 46 Chr.

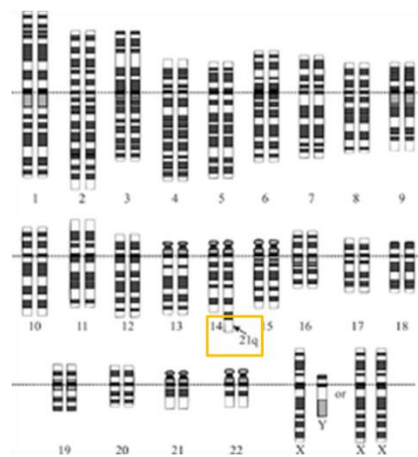


Figure 2. Caryotype d'une personne avec trisomie par translocation, où un fragment de Chr21 s'est transloqué sur le Chr 14.

- 3- **La trisomie en mosaïque** est la dernière forme de T21 et concerne 2% des cas. La personne T21 possède deux types de cellules, certaines exprimant 46 Chr, les autres présentant 47 Chr, dont trois Chr 21.

Ces deux dernières formes sont souvent moins sévères dans leur expression clinique. La trisomie 21 peut s'accompagner de troubles du spectre autistique, en particulier lorsque les signes cliniques de T21 sont sévères. On parle alors d'autisme syndromique, cependant l'origine génétique de ces troubles autistiques reste actuellement discutée. Dans ce manuscrit, les signes autistiques ne seront volontairement pas abordés.

### **I.3. Caractéristiques physiques de la trisomie 21**

Les sujets T21 présentent des signes cliniques s'étendant sur la totalité des cellules et systèmes de l'organisme. L'expression de ces symptômes et leur sévérité varient en fonction de la forme de T21, mais aussi en fonction de facteurs environnementaux tels que les prises en charges proposées, les diagnostics précoces, la stimulation par l'activité physique, les activités culturelles *etc.*

Les personnes T21 ont un phénotype physique très caractéristique, qui avait été initialement décrit par J.L. Down, puis complété au fil des études. On y retrouve :

- une forme de visage très ronde et plate, sans proéminence, le crâne est petit et l'occiput est plat ;
- les yeux sont placés obliquement et très espacés, avec une absence de pli de la paupière ;
- les oreilles sont petites et rondes ;
- le nez est petit et sa racine est aplatie ;
- les lèvres sont épaisses et une macroglossie est fréquente avec une langue longue, épaisse, et rugueuse qui présente de nombreux plis ;
- la bouche est petite et mal formée avec d'importants problèmes dentaires. Un prognathisme est souvent rapporté ;

- il peut exister une instabilité cervicale de C1 et C2, une absence de douzième côte. La colonne vertébrale présente des particularités anatomiques, avec une prévalence d'un canal lombaire étroit qui induit des douleurs importantes lors de la marche ou de la pratique d'activités physiques ;
- le bassin est petit et étroit;
- les mains sont caractéristiques : courtes, trapues, un petit auriculaire, un pli palmaire très marqué. Cette petite main peut être responsable d'une faible force de serrage ;
- les pieds sont aussi caractéristiques : petits, larges et plats, la voûte plantaire est effondrée, avec un espacement anormal des orteils qui peut altérer l'équilibre ;
- la nuque est plate et épaisse, avec un excès de peau, et constitue un des premiers critères de diagnostic anténatal.

L'enfant puis l'adulte sont généralement de petite taille avec un fréquent surpoids. Une hyperlaxité articulaire est également rapportée ainsi qu'une hypotonie, provoquant des troubles de l'équilibre. La peau est peu élastique et souvent sèche, sensible aux irritations, et présente des caractéristiques dermatologiques spécifiques. La maladie de Verneuil, pathologie cutanée inflammatoire chronique, est très fréquente dans cette population. Elle se manifeste par la présence de nodules cutanés douloureux au niveau des aisselles, de l'aîne et/ou des fesses.

Liés à ces caractéristiques, d'importants troubles sensoriels sont décrits (déficits de l'acuité visuelle, auditive, hyper- ou hypo sensibilité au froid ou au chaud, douleurs).

Une des particularités visibles de la T21 est également comportementale : les personnes T21 sont très affectueuses et sociables, en comparaison à des personnes présentant d'autres pathologies ou troubles associés à une déficience intellectuelle (troubles du spectre autistique par exemple).

## I.4. Signes cliniques associés à la trisomie 21

En plus des caractéristiques physiques spécifiques à la trisomie 21, les personnes T21 présentent des signes cliniques affectant différents systèmes. Dans cette partie, les troubles endocriniens, métaboliques, autonomiques, les troubles du sommeil et les maladies digestives seront abordés.

### a) Sédentarité et troubles métaboliques

La sédentarité est un problème majeur dans la T21, mais elle touche plus globalement l'ensemble de la population avec déficience intellectuelle. Cette sédentarité serait induite par différents facteurs contributifs, de nature anatomiques, environnementaux, métaboliques, cognitifs et psychologiques.

- Facteurs morphologiques : des facteurs musculo-squelettiques pourraient être une des causes majeures de cette inactivité. En effet, l'hypotonie généralisée associée à une hyperlaxité, fréquemment décrites dans la T21, entraînent une altération du contrôle musculaire volontaire ainsi qu'une instabilité articulaire. De nombreuses études, chez des sujets T21 peu actifs voire sédentaires, montrent une faible capacité aérobie en comparaison à des témoins, et une hypotonie pouvant altérer la tolérance à l'effort [36,

131, 133, 260]

Ces altérations pourraient provoquer des difficultés motrices et des blessures récurrentes. Cela augmenterait également la pénibilité des activités de la vie quotidienne, en raison des efforts énergétiques demandés pour corriger les troubles musculo-squelettiques. Par conséquent, les sujets T21 feraient spontanément moins d'activités physiques, entretenant une boucle de déconditionnement – surpoids – sédentarité – difficultés pour la vie quotidienne. Plusieurs travaux confirment ce cercle vicieux du déconditionnement, et l'associent à une faible tolérance à l'effort en comparaison à des sujets témoins [36, 255].

La composition corporelle des personnes T21 est aussi un acteur de cette boucle pernicieuse. En effet, une masse musculaire plus faible et une masse grasse majorée, souvent associées à une force musculaire moindre, conduisent les sujets T21 à moins se dépenser physiquement <sup>[317]</sup>.

Par ailleurs, les particularités anatomiques de la T21 modifient la capacité à réaliser certains types d'effort. De nombreuses malformations respiratoires, telles qu'une macroglossie, une glossoptose ou des voies aériennes supérieures (VAS) étroites, limitent les échanges ventilatoires lors d'une activité physique <sup>[91]</sup>. Ces malformations, associées à des sécrétions excessives au niveau des muqueuses buccales, induisent des échanges ventilatoires de moins bonne qualité.

- Facteurs métaboliques : chez les personnes T21, le style de vie sédentaire peut être à l'origine d'un syndrome métabolique, fréquemment rapporté et associant obésité, inflammation de bas grade et diabète.
- Facteurs environnementaux : la pratique d'une activité physique peut aussi être freinée par des problèmes d'institutionnalisation des personnes T21, ainsi que par des prises en charge médicamenteuses lourdes, qui provoquent d'importantes somnolences.
- Facteurs cognitifs et psychologiques : ils contribuent à majorer les barrières à l'activité physique. Plusieurs auteurs évoquent ainsi de faibles niveaux de motivation pour toute activité (d'autant plus si elle est associée à une dépense énergétique élevée) et un style de vie sédentaire conduisant *in fine* au développement d'une obésité <sup>[118, 128, 134, 300, 338]</sup>. Ce manque de motivation peut avoir de multiples origines: une perception négative des capacités physiques, le manque de moyens de transport, de matériel et de programmes adaptés, mais aussi des environnements de pratique inadaptés aux personnes T21 <sup>[30, 344]</sup>. D'autre part, les sujets avec une déficience intellectuelle peuvent présenter des difficultés dans la compréhension de consignes lors d'activités physiques encadrées ou ayant des règles complexes, pouvant constituer un obstacle à la pratique.

Néanmoins, il existerait des éléments facilitateurs sur lesquels s'appuyer pour favoriser la pratique de l'AP chez les jeunes. Menear <sup>[261]</sup> mentionne le contact social comme première motivation chez le jeune T21: un sujet seul se complaira dans une activité sédentaire alors que les activités de groupe favoriseront naturellement la socialisation et la communication entre les pratiquants. Barr et coll. <sup>[30]</sup> confirment ce postulat, mais ajoutent aussi le rôle de la famille et des programmes et structures adaptés au handicap disponibles, comme facilitateurs d'activité physique. Love et coll. <sup>[234]</sup> rapportent une perception de l'activité physique comme un moment de plaisir, d'amusement chez les adultes T21. Ce plaisir peut être décomposé en trois éléments : l'interaction avec les pairs, le plaisir d'accomplissement et le processus d'activité en lui-même. Afin de faciliter la motivation de pratique physique des sujets T21, il faudra travailler sur ces trois éléments : le contact social, le plaisir de gagner une récompense, et le plaisir à pratiquer une activité particulière.

A ce jour, il existe des travaux évaluant les effets de programmes de réentraînement sur la condition physique des sujets T21<sup>2</sup>. Les améliorations de la capacité aérobie <sup>[284]</sup>, la fonction cardio-vasculaire <sup>[257, 316]</sup>, la force musculaire, l'équilibre et les fonctions motrices ont été évalués dans ces études <sup>[48, 79, 182, 191, 227]</sup>.

Plusieurs études ont rapporté une amélioration de la motricité fine et de la dextérité manuelle suite à des programmes d'entraînement sur ergomètre vélo <sup>[32, 78, 349, 377]</sup> : Chen et coll. <sup>[78]</sup> suggèrent que l'amélioration des fonctions motrices fines serait due à une meilleure stimulation des afférences sensorielles au niveau du cortex moteur et des neurotransmetteurs. Holzapfel et coll. <sup>[182]</sup> associent quant à eux l'amélioration de la dextérité manuelle à l'augmentation de la planification cognitive.

---

<sup>2</sup> Ces troubles seront abordés dans le chapitre V.



D'autres études ont évalué les effets d'un entraînement aérobie sur vélo sur la condition cardiorespiratoire et rapportent une augmentation de la  $VO_{2max}$  et de la force musculaire, associée à une plus haute cadence de pédalage, et une diminution de la masse grasse et de la masse corporelle [48, 79, 182, 191, 227].

Enfin, Li et coll. [227], dans leur travail de revue traitant des effets d'entraînements sur la condition physique dans la T21, rapportent une amélioration des capacités d'équilibre et de la force musculaire. Jankovicz et coll. [191] rapportent cette même amélioration des capacités de proprioception après un programme d'entraînement sensorimoteur de 3 mois.

#### b) Les désordres endocriniens

Les troubles endocriniens les plus connus dans la trisomie 21 sont les **dysfonctions thyroïdiennes** [270, 381]. On retrouve généralement des hypothyroïdies, mais des hyperthyroïdies sont aussi décrites.

L'hypothyroïdie est définie comme un déficit de sécrétion d'hormones thyroïdiennes en réponse à une hypersécrétion de la thyroïdostimuline (**TSH**). Elle se traduit par une grande fatigabilité, des difficultés de concentration et une fréquence cardiaque (**FC**) basse. L'impact de l'hypothyroïdie est majeur sur le métabolisme basal, et favoriserait ainsi un gain de poids.

L'hyperthyroïdie résulte d'une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes associée à un effondrement de la concentration en TSH. Elle se caractérise par des palpitations, une fréquence cardiaque élevée et des troubles du sommeil.

Ces troubles thyroïdiens sont pris en charge par un traitement adapté à l'anomalie et la sévérité de celle-ci selon les recommandations de *l'American Thyroid Association* [208]. Ces dysfonctions, et notamment l'hypothyroïdie, ont des conséquences sur le développement cognitif, la fatigabilité, la dépense énergétique, le développement et la croissance, et plus globalement sur le bon fonctionnement du système nerveux central.

Des dysrégulations de sécrétions **catécholaminergiques** sont également observées dans la T21, avec une concentration plus faible d'adrénaline <sup>[223]</sup> influençant ainsi les réponses cardiovasculaires lors d'un stress ou d'un effort. En effet, un tonus parasympathique élevé et une activation sympathique insuffisante induiraient des réponses cardiaques inadaptées lors d'un effort ou d'un stress <sup>[224]</sup>. A l'heure actuelle, la relation entre ces dysfonctions et les dysautonomies observées dans la T21 semble être à double sens : les dysautonomies observées pourraient être expliquées par ces dysfonctions neuro-hormonales, ou en être l'origine <sup>[115, 223]</sup>.

Par ailleurs, chez les sujets T21 de sexe masculin, on observe une **hypotestostéronémie** fréquente, traduite par un hypogonadisme (crypto-orchidisme, petits testicules et micro-pénis) qui conduit très fréquemment à une stérilité masculine. Cette faible concentration de testostérone peut aussi avoir un impact sur la composition corporelle, en faveur d'un gain de masse grasse alors que la masse musculaire est plus faiblement développée <sup>[357]</sup>. L'hypotestostéronémie peut être prise en charge par un traitement substitutif en hormones de synthèse, mais les effets secondaires de ces traitements sont souvent lourds, et en limitent la bonne observance thérapeutique par les patients T21, d'autant plus que ces traitements supposent d'être injectés par voie intramusculaire pour être efficaces.

Chez les femmes T21, il n'existe pas d'anomalies majeures de l'axe gonadotrope: elles ont un développement normal des caractères sexuels primaires et secondaires, et sont fertiles.

### c) Les troubles du système nerveux autonome

Il est aujourd'hui admis que les sujets T21 présentent des altérations de la fonction autonome, avec notamment une tension artérielle et une fréquence cardiaque plus faibles que dans la population générale <sup>[3, 132, 174]</sup>. Ces observations ont été rapportées au repos, à l'effort

et durant des tests de stimulation du système nerveux autonome (SNA) et toutes confirment l'existence d'une dysautonomie dans la T21 <sup>[130, 142, 161, 174]</sup> <sup>3</sup>.

#### d) Les troubles du sommeil

Les enfants comme les adultes T21 seraient particulièrement concernés par les troubles du sommeil, parmi lesquels peuvent être cités des hypersomnies, du bruxisme, ou un syndrome d'apnées du sommeil. Ce syndrome aurait des conséquences multiples sur les risques cardiovasculaires, et sur la fatigabilité diurne des patients <sup>4</sup>.

#### e) Les maladies digestives

Dans notre étude, ce point n'étant pas évalué, nous en limitons volontairement le développement. Toutefois, des affections digestives sont rapportées dans la T21, avec en particulier un reflux gastro-œsophagien plus fréquent <sup>[266]</sup>. Ces affections peuvent être mises en lien avec l'existence d'une inflammation de bas grade, et des concentrations de marqueurs inflammatoires élevées <sup>[147]</sup>, ou une dysautonomie, qui par une altération du tonus vagal favorise le reflux gastro-œsophagien.

La T21 est caractérisée par de nombreux signes cliniques associés, pouvant expliquer d'autres comorbidités telles que des dysfonctions endocriniennes, une dysautonomie, un syndrome d'apnée du sommeil, ou des complications cardiaques.

---

<sup>3</sup> Ces troubles seront abordés dans le chapitre IV.

<sup>4</sup> Les troubles du sommeil seront abordés dans les chapitres III, IV et V.

## CHAPITRE II – LE SOMMEIL ET LE SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL

Le sommeil fait l'objet de nombreuses études depuis deux siècles, soulevant de multiples questions concernant ses fonctions et ses mécanismes. Les troubles du sommeil ont une répercussion sur la vie quotidienne, les relations sociales et professionnelles, les apprentissages, la performance cognitive et sportive. L'étude de ces fonctions et des troubles du sommeil prend donc tout son sens, afin d'améliorer la qualité de vie des patients concernés.

### II.1. Le sommeil physiologique

#### a) Les fonctions du sommeil et son organisation

Aujourd'hui, les fonctions du sommeil sont encore controversées, plusieurs hypothèses se confrontent. Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, on imaginait que le sommeil avait pour rôle de prévenir l'intoxication de l'organisme par les déchets du métabolisme <sup>[86]</sup>. D'autres hypothèses suggéraient que le sommeil survenait à la suite de la fatigue induite par le cycle circadien <sup>[149]</sup>. Certains auteurs pensent encore que le sommeil permettrait une récupération globale du corps, avec notamment une production d'hormone de croissance et une synthèse protéique durant le sommeil <sup>[149]</sup>. Enfin, plus récemment, plusieurs études montrent que le sommeil ne semble avoir qu'une fonction récupératrice pour le système nerveux. En effet, lors de privations de sommeil, des difficultés de concentration, une diminution des performances cognitives et un besoin de s'isoler des stimulations sensorielles sont observés <sup>[183]</sup>. Le contrôle de la dépense énergétique étant effectué par le système nerveux, lorsqu'il existe une privation de sommeil, la régulation n'est plus aussi efficace. La fonction principale du sommeil serait donc de maintenir le cerveau en capacité de réguler la dépense énergétique <sup>[149]</sup>, associée à des fonctions immunitaires, homéostatiques et lymphatiques.

Le nyctémère s'organise autour de deux états somatiques: la veille et le sommeil. L'état de veille est composé de la phase d'éveil et du stade 1, qui correspond à une phase de somnolence.

L'état de sommeil est composé quant à lui de deux phases : le sommeil paradoxal et le sommeil lent (*i.e.* sommeil orthodoxe). Ce dernier est constitué de 3 stades (stades 2, 3 et 4 ; Figure 3).

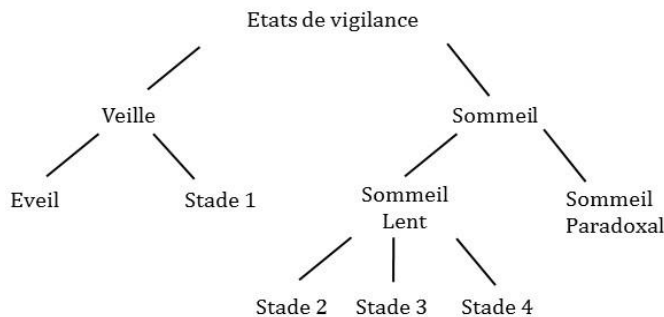


Figure 3. Stades de sommeil en fonction de la vigilance (Gaillard 1998)

Ces différents stades se distinguent par les activités cérébrale, musculaire et oculaire de l'organisme. En état d'**éveil**, les trois activités sont intenses afin de permettre un état de vigilance optimale. Lors du **stade 1**, l'activité électrique cérébrale diminue, les mouvements oculaires sont lents, mais le tonus musculaire est encore présent. Pendant **le sommeil lent**, il n'y a pas de mouvement oculaire, le tonus musculaire reste présent et l'activité électrique cérébrale est caractérisée par des ondes lentes de l'électroencéphalogramme. **Le sommeil paradoxal** se caractérise par une activité cérébrale semblable à l'endormissement, une activité oculaire importante mais un tonus musculaire très faible.

Une nuit de sommeil est organisée en plusieurs cycles, chacun comprenant la succession des stades de sommeil précédemment décrits. Il existerait chez l'adulte 4 à 5 cycles de sommeil par nuit, pour une durée moyenne de sommeil de 8h25 ( $\pm$  26 minutes) <sup>[149]</sup>, cependant cette durée moyenne tend à diminuer. Les durées des stades seraient différentes selon la partie de la nuit, avec des stades de sommeil lent plus longs en début de nuit et des durées de sommeil paradoxal s'allongeant au cours de la nuit <sup>[149]</sup>. Un hypnogramme permet d'avoir une vue globale de la répartition des cycles de sommeil en fonction de l'avancée de la nuit (Figure 4).

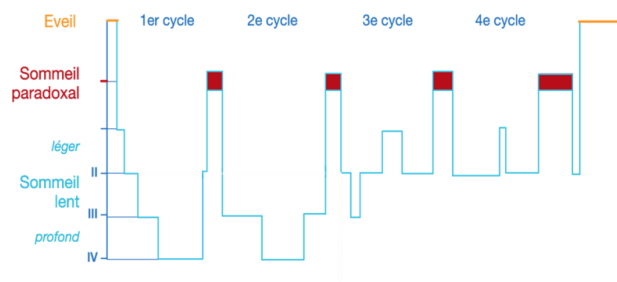


Figure 4. Hypnogramme d'un sujet sans trouble du sommeil

Chaque stade de sommeil a un rôle propre dans le maintien de l'homéostasie. Le sommeil lent (*via* une diminution de l'activité électrique par l'hypothalamus et les réseaux neuronaux responsables de la thermorégulation) serait à l'origine d'une diminution de la température corporelle durant la nuit. Cette réduction de la température permet ainsi une diminution du métabolisme cérébral, de la dépense énergétique et une amélioration des régulations du système immunitaire [251]. Le sommeil lent a aussi pour fonction de maintenir un milieu pro-inflammatoire [42, 269]. Lors de cette phase, les concentrations en hormone de croissance et prolactine sont élevées, alors que les sécrétions de cortisol, hormone de stress, diminuent [235]. Ce milieu hormonal particulier permet ainsi le développement d'une réponse adaptative immunitaire dans les nœuds lymphatiques, et la consolidation de cette mémorisation immunitaire. Ainsi, nous pouvons observer un pic de concentration en lymphocytes T et B lors du sommeil lent [42].

Le sommeil lent intervient aussi dans le maintien et le développement des fonctions cognitives [11, 64, 136]. Les informations acquises au cours de la journée sont traitées lors du sommeil lent, en procédant à un tri des informations jugées non utiles, qui seront supprimées lors de ce stade. Le stade paradoxal permet quant à lui la rétention des informations « utiles » [8].

La « mémoire de travail » dépend elle aussi du sommeil lent, puisqu'une période de sommeil lent suffisante permettrait de maintenir des capacités cognitives satisfaisantes. La mémoire de travail correspond aux capacités et comportements cognitifs permettant une utilisation et un

maintien des informations affluentes, menant à une prise de décision rapide. Les travaux de Ferrarelli et coll. <sup>[136]</sup> ont permis de montrer l'effet d'un entraînement de la mémoire de travail, *via* des tâches cognitives, sur l'activité des ondes lentes lors du sommeil profond. Les sujets s'étant améliorés dans les tâches cognitives ont ainsi présenté des activités en ondes lentes significativement plus élevées en comparaison à des sujets ne présentant pas de progrès de la mémoire de travail.

Enfin, le sommeil lent jouerait un rôle déterminant dans le maintien de la balance émotionnelle <sup>[64]</sup>. En effet, lors du sommeil lent, il existe une régulation des informations émotionnelles accumulées durant la journée. De plus, une privation chronique du sommeil de stade 4 aurait un effet dépressif et hypocondriaque chez les sujets. Des sujets dépressifs auraient des durées de sommeil lent significativement plus courtes en comparaison à des sujets témoins. Le sommeil paradoxal aurait, au contraire, des effets inverses sur la régulation de l'équilibre et la mémorisation émotionnelle. Les fonctions des stades de sommeil sont ainsi bien distinctes, mais complémentaires.

#### b) Evaluations du sommeil

Les explorations du sommeil permettant de diagnostiquer la présence d'un trouble du sommeil sont multiples. Ces méthodes de mesure sont utilisées dans le cadre d'un examen clinique du sommeil en milieu hospitalier, ou peuvent avoir lieu en ambulatoire avec un dispositif portable. Elles ont été classées depuis 1994 par l'Association Américaine des Troubles du Sommeil en 4 types :

- 1) la polysomnographie (**PSG**) en laboratoire,
  - 2) la PSG en ambulatoire,
  - 3) la polygraphie ventilatoire,
  - 4) l'oxymétrie associée à un paramètre supplémentaire selon le trouble suspecté.
- La polysomnographie est la méthode de référence pour la mesure du sommeil <sup>[121]</sup>. L'examen est effectué lors d'une hospitalisation, sous surveillance, et permet d'obtenir un enregistrement de nombreuses variables physiologiques durant le sommeil. Les variables enregistrées

dépendent du trouble suspecté et sont présentées dans le Tableau 1, selon le rapport de la Haute Autorité de Santé<sup>5</sup> encadrant l'utilisation de la polysomnographie.

Tableau 1. Variables enregistrées lors d'un enregistrement de polysomnographie

<b>Outils de mesure</b>	<b>Variables mesurées</b>	<b>Objectifs</b>
Electro-encéphalogramme	Activité électrique du cerveau	Classification des stades de sommeil
Electro-oculogramme	Mouvements des globes oculaires	Classification des stades de sommeil
Electromyogramme	Activité musculaire	Classification des stades de sommeil
Electrocardiogramme (ECG)	Activité cardiaque	Vérification de perturbations du rythme cardiaque associées à des troubles respiratoires
Pléthysmographie respiratoire par inductance	Effort respiratoire	Détermination de la présence et du type d'apnées du sommeil
Pneumatogramme ou canule nasale	Débit respiratoire	Détermination de la présence d'apnées ou d'hypopnées du sommeil
Electrodes transcutanées	Pression partielle en CO <sub>2</sub> et/ou en O <sub>2</sub>	Evaluation des conséquences gazométriques des apnées
Oxymétrie transcutanée	Saturation oxyhémoglobine	Evaluation des conséquences gazométriques des apnées
Microphone	Bruits respiratoires	Identification des anomalies respiratoires au cours du sommeil
Enregistrement vidéographique	Comportements anormaux pendant le sommeil Position de sommeil	Mise en relation d'une manifestation clinique à un aspect EEG concomitant
Observation directe	Présence ou absence de lumière	Mesure de la latence d'endormissement

Il existe également des évaluations subjectives du sommeil, souvent utilisées lors d'une première consultation pour troubles du sommeil. Elles se basent sur les perceptions de la personne interrogée, soit par un questionnaire validé, soit au cours d'un interrogatoire libre. La consultation clinique permet d'obtenir des renseignements sur les habitudes de sommeil (heures

<sup>5</sup> <https://www.has-sante.fr/> : Rapport d'évaluation technologique de la HAS : Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil



de lever, de coucher), les événements se produisant dans la nuit (éveils, difficultés à s’endormir, ronflements), et les répercussions sur la vie quotidienne (fatigabilité, irritabilité). Les questionnaires se présentent généralement sous forme de questions fermées, et peuvent être spécialisés dans un type de troubles du sommeil. L’échelle d’Epworth <sup>[195]</sup> permet par exemple de mesurer la somnolence diurne d’un individu, dans plusieurs situations de la vie quotidienne. Le Pittsburgh Sleep Questionnaire <sup>[63]</sup> (**PSQ**) est un questionnaire plus général renseignant sur 7 composantes de la qualité du sommeil : qualité subjective du sommeil, latence d’endormissement, durée de sommeil, efficacité habituelle du sommeil, troubles, utilisation de médicaments pour le sommeil, fatigabilité diurne <sup>6</sup>.

### c) Les troubles du sommeil

Classés en plusieurs catégories selon le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux <sup>[10]</sup>, il existerait 10 types de troubles primaires du sommeil (Figure 5). Ces troubles du sommeil sont responsables d'une altération du fonctionnement quotidien social ou professionnel.

Troubles primaires du sommeil		Troubles du sommeil en rapport avec un autre trouble mental	Troubles du sommeil dus à une affection médicale générale	Troubles du sommeil induits par une substance
Dyssomnies	Parasomnies			
Insomnie primaire	Cauchemars			
Hypersomnie primaire	Terreurs nocturnes			
Narcolepsie	Somnambulisme			
TDS respiratoire	Parasomnie non spécifiée			
TDS du rythme circadien				
Dyssomnie non spécifiée				

TDS : troubles du sommeil

Figure 5. Classification des troubles du sommeil selon le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (2013)

Les troubles primaires du sommeil se caractérisent par un dysfonctionnement du mécanisme du sommeil d’origine physiologique. Ils peuvent être pris en charge médicalement afin de diminuer leur impact sur la fatigabilité diurne et les possibles risques cardio-vasculaires induits par les

<sup>6</sup> Ces deux questionnaires seront utilisés dans ce travail de thèse.

éveils nocturnes et les apnées. Ils se répartissent en dyssomnies et parasomnies. Les dyssomnies concernent les troubles d'initiation ou de maintien du sommeil, perturbant la qualité et la quantité du sommeil, et sont composées de 6 sous-catégories. Les parasomnies sont des troubles caractérisés par des phénomènes physiologiques ou des comportements anormaux survenant lors du sommeil, et sont organisées en 4 sous-catégories (Figure 5). Le syndrome d'apnées du sommeil appartient à la catégorie des dyssomnies.

## II.2. Le syndrome d'apnées du sommeil

Le syndrome d'apnées du sommeil est un trouble du sommeil caractérisé par une série d'arrêts ou de diminutions du flux respiratoire pendant le sommeil (Figure 6).

Historiquement, les caractéristiques du SAS ont été décrites par Dickens en 1836 dans le récit « *Pickwick Papers* »<sup>[108]</sup>, puis scientifiquement précisées par Burwell en 1956 sous le nom de « Syndrome de Pickwick »<sup>[59]</sup>. Le véritable terme de syndrome d'apnées du sommeil est présenté par C. Guilleminault en 1976<sup>[163]</sup>. Ce trouble du sommeil est un facteur favorisant les risques cardio-vasculaires et l'hypertension<sup>[85, 214, 394, 400]</sup> et altérant la fatigabilité diurne et les fonctions cognitives<sup>[377]</sup>.

Il existe trois types d'apnées :

1) Les apnées obstructives, durant lesquelles il existe un collapsus des voies respiratoires bloquant le flux respiratoire pendant au moins 10 secondes, associé à des efforts inspiratoires persistants (Figure 6).

2) Les apnées centrales, durant lesquelles les mouvements thoraciques sont interrompus alors que les voies respiratoires sont dégagées. On considère alors l'apnée comme étant

centrale lorsqu'il y a un arrêt du débit ventilatoire pendant au moins 10 secondes, associé à une absence d'efforts respiratoires.

3) Les apnées mixtes : l'événement débute par une apnée centrale et se termine par une apnée obstructive. Ce phénomène doit durer au moins 10 secondes afin d'être comptabilisé dans le calcul de l'index d'apnées - hypopnées (**IAH**).

- Enfin, les **hypopnées** correspondent à une diminution du débit ventilatoire d'au moins 50% par rapport au débit de base, ou à une diminution inférieure à 50% du débit de base associée à une désaturation en oxygène d'au moins 3% ou un micro-éveil.

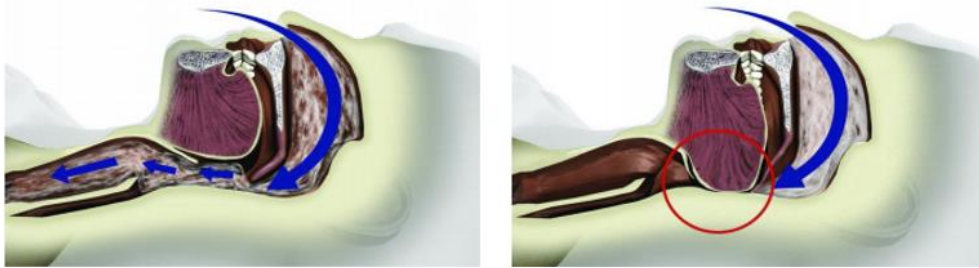


Figure 6. Schéma d'obstruction des voies aériennes supérieures : à gauche, des voies respiratoires dégagées et à droite une obstruction des voies aériennes supérieures

Du fait de leurs répercussions sur la santé cardio-vasculaire, les apnées du sommeil nécessitent d'être diagnostiquées de façon précoce afin de prévenir rapidement des conséquences délétères sur l'organisme. La polysomnographie est la méthode de choix permettant de diagnostiquer le SAS, par la mesure de l'IAH. Cet index renseigne sur le type et la quantité d'événements respiratoires ayant lieu en une heure de sommeil.

Selon *l'American Academy of Sleep Medicine* <sup>[121]</sup>, un SAS est diagnostiqué lorsqu'il y a présence des critères A ou B, **et** du critère C :

A – somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs,

B – au moins 2 des critères suivants : ronflements sévères quotidiens, sensations d'étouffement ou de suffocation durant le sommeil, sommeil non réparateur, fatigue diurne, difficultés de concentration, nycturie,

**Et** C – Critère polysomnographique : IAH supérieur à 5.

La sévérité du syndrome est définie par l'indice d'apnées-hypopnées : le SAS est léger si l'IAH se situe entre 5 et 15 événements par heure, il est considéré comme modéré si l'IAH est entre 15 et 30, et sévère s'il compte plus de 30 événements par heure.

Le sommeil est majoritairement contrôlé par le système nerveux autonome. Toute altération du sommeil peut entraîner une altération du SNA, et inversement. Un des objectifs de ce travail de thèse est par ailleurs d'observer les modulations autonomiques durant le sommeil, en fonction du diagnostic de SAS.

### **II.3. Sommeil et système nerveux autonome**

Des troubles autonomiques sont couramment décrits dans la littérature concernant les sujets T21, mais aussi chez des personnes SAS <sup>[131, 223]</sup>. Ce chapitre présente les caractéristiques essentielles du système nerveux autonome, les fluctuations du SNA durant le sommeil, et les dysfonctions autonomiques observées lors d'apnées du sommeil.

#### **a) Généralités**

Le système nerveux autonome, ou système nerveux végétatif, permet le maintien de l'homéostasie en modulant et régulant les activités des différents systèmes en réponse à l'environnement. Il permet donc à l'organisme de s'adapter de manière appropriée aux changements de l'environnement, au stress, ou au sommeil. Il est composé de 3 branches : le

système nerveux sympathique (**SNS**), le système nerveux parasympathique (**SNP**) et le système entérique. Le SNA agit essentiellement sur les systèmes cardio-vasculaire, digestif, urinaire et hormonal.

**Le système sympathique** joue un rôle majeur dans les situations de stress ou d'alarme, car il permet au corps de réagir et de s'adapter à un éventuel danger. Dans de telles situations, le SNS est prédominant par rapport au système nerveux parasympathique, et permet aux différentes fonctions d'accélérer leurs activités (fréquences cardiaque ou respiratoire, pression artérielle). Les actions du SNS sur les différents systèmes sont médiées par des neuro-hormones, l'adrénaline et la noradrénaline ; celles-ci sont secrétées par le système nerveux sympathique majoritairement, et par les glandes médullo-surrénales. Elles ont des actions étendues dans tout l'organisme, lui permettant des réponses globales et rapides en cas d'alarme ou de stress.

**Le système parasympathique**, dit vagal, permet quant à lui de maintenir les fonctions de l'organisme en conditions homéostatiques. En condition de repos, ce système prédomine par rapport au SNS et offre à l'organisme des conditions favorables à la récupération. L'activité du SNP est médiée par l'acétylcholine, libérée essentiellement par les terminaisons du nerf vague. Ce neurotransmetteur a principalement une fonction freinatrice de la fréquence cardiaque, permettant ainsi une bradycardie, essentielle au repos.

Les systèmes nerveux sympathique et parasympathique agissent par effets antagonistes sur différentes fonctions. Lorsque les deux systèmes ont une action équivalente, il est question d'équilibre sympatho-vagal. Cependant, cet équilibre est parfois perturbé par une domination de l'un des deux systèmes, permettant ainsi une prédominance sympathique ou parasympathique. Ces deux systèmes sont actifs en permanence et permettent ainsi un maintien équilibré de l'homéostasie en toute situation. Ils permettent notamment de réguler la fréquence cardiaque et la pression artérielle, mais il existe un troisième mode de régulation de ces fonctions, appelé système baroréflexe. Ce système a pour fonction de moduler la pression artérielle à court terme. Il agit avec des barorécepteurs artériels situés au niveau du sinus

carotidien et de la crosse aortique. Ces mécanorécepteurs captent des variations de pression au niveau de la paroi artérielle et permettent au SNA d'ajuster ses activités modulatrices du système cardio-vasculaire. Le SNA répond de façon inverse aux stimuli reçus : une diminution de la pression sur la paroi artérielle, *via* une baisse de la stimulation des mécanorecepteurs, induit une diminution de l'activité parasympathique et une augmentation de l'activité sympathique. Cela permet une augmentation de la fréquence cardiaque, dans le but de maintenir le débit initial de circulation sanguine.

#### b) Sommeil et système nerveux autonome

Chez une personne sans trouble du sommeil, la fréquence cardiaque diminue au cours du sommeil et plus particulièrement lors du sommeil lent profond. Cette bradycardie est associée à une diminution du débit sanguin cérébral. La pression artérielle est aussi diminuée, avec des valeurs fluctuant en fonction des stades de sommeil. La pression artérielle pulmonaire reste quant à elle relativement stable tout au long de la nuit <sup>[319]</sup>. On observe parallèlement une majoration de l'activité parasympathique, expliquant les faibles valeurs de FC durant le sommeil. Une forte variabilité de fréquence cardiaque<sup>7</sup>, surtout lors du sommeil paradoxal, est également observée.

Lorsqu'il existe un syndrome d'apnées du sommeil, les paramètres cardio-vasculaires et autonomiques sont modifiés. Guilleminault a décrit des fluctuations cycliques de la FC, correspondant à des événements respiratoires : pendant une apnée, une bradycardie est observée, suivie par une tachycardie lors de la reprise de la respiration <sup>[163]</sup>. Ce mécanisme repose sur l'importante stimulation vagale, favorisée par l'hypoxémie induite lors de l'apnée, et par les efforts ventilatoires contre la résistance des VAS. L'augmentation de la FC en fin d'apnée peut quant à elle trouver son origine dans une décharge catécholaminergique et donc une stimulation sympathique suivant un événement respiratoire.

---

<sup>7</sup> Le principe de variabilité de fréquence cardiaque est développé dans le chapitre « Matériels et méthodes ».

Les apnées du sommeil augmenteraient la pression artérielle, activeraient régulièrement le tonus sympathique durant la nuit, et augmenteraient la pression artérielle pulmonaire de manière proportionnelle à la sévérité de désaturation [319]. Les vasoconstrictions répétées influenceraient par ailleurs les modulations baroréflexes. Ces anomalies vasomotrices pourraient être à l'origine de dysautonomies et de complications diurnes, telles qu'une hypertension artérielle pulmonaire et systémique.

L'hypoxémie et la déstructuration du sommeil ont donc des conséquences **chroniques** sur le système nerveux, puisqu'il a été démontré que les patients SAS présentaient une activité sympathique majorée durant la journée [75, 353]. Ainsi, une FC de repos anormalement élevée a été observée chez des patients apnéiques en comparaison à des témoins [75, 84]. Par ailleurs, l'hypoxémie chronique induite par les apnées est le principal facteur d'une hypertension artérielle diurne. Dès lors qu'il n'existe pas de désaturation lors des apnées, le profil tensionnel diurne n'est pas impacté, et l'hypertension est seulement nocturne.

Les altérations autonomiques diurnes induites par les apnées affectent aussi la performance à l'effort, avec une FC de récupération plus faible chez des patients SAS, une incompétence chronotrope évidente ainsi qu'une sensibilité baroréflexe plus faible comparativement à des témoins [196, 239, 273]. Une relation inverse entre sévérité des apnées et fréquence cardiaque de récupération a été démontrée dans plusieurs travaux [239, 273], ces travaux suggérant d'ailleurs que l'hypoxémie induite par les apnées serait à l'origine d'une majoration de la sensibilité baroréflexe [75].

Par conséquent, du fait d'une hyper-activation sympathique et d'une altération baroréflexe, le SAS semblerait limiter la tolérance à l'effort. Cela a été démontré dans plusieurs études avec une consommation maximale d'oxygène plus faible chez des patients SAS en comparaison à des témoins [75, 168, 196, 254, 273, 307].

Le lien entre activation sympathique et apnées du sommeil a par ailleurs été confirmé dans la littérature, montrant qu'un traitement du SAS permettait de diminuer les troubles autonomiques

[243, 307, 374] avec notamment un tonus sympathique diminué. Additionnellement, le traitement par pression positive continue (**PPC**) augmenterait la tolérance à l'effort et la capacité cardiorespiratoire [84, 307, 374, 396].

Le syndrome d'apnées du sommeil majore donc les facteurs de risque cardio-vasculaires, la dysautonomie et l'hypertension artérielle. Plus largement, les apnées du sommeil peuvent être des facteurs de risque d'insuffisance coronaire, de mortalité cardio-vasculaire et d'accident vasculaire-cérébral. Dans ce cas, la prise en charge par un régime hypo-calorique et un programme d'activité physique permettrait aussi d'améliorer la tolérance à l'effort et le profil autonome.



## CHAPITRE III – FACTEURS DE RISQUE DU SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL DANS LA TRISOMIE 21

Il existe de nombreux facteurs de risque du SAS, constituant de multiples phénotypes de ce syndrome. Dans la T21, le syndrome d'apnées du sommeil concerne selon les études entre 40% et 88% de la population adulte <sup>[377]</sup> et jusqu'à 97% chez les enfants <sup>[24]</sup>, contre 7 à 13% dans la population sans trisomie <sup>[294]</sup>. Les apnées du sommeil sont encore aujourd'hui sous-diagnostiquées dans la population avec trisomie alors qu'elles sont à l'origine d'importants risques cardio-vasculaires et d'une diminution de l'espérance de vie. La plus grande prévalence de SAS retrouvée dans cette population pourrait être expliquée par les multiples comorbidités et signes cliniques associés à la trisomie 21 mais à ce jour, il existe dans la littérature de nombreuses divergences quant aux facteurs de risque les plus impliqués dans ce trouble du sommeil. Ce chapitre passe en revue les différents facteurs de risques du SAS, classés ici par catégories, mais pouvant exercer des interactions entre eux.

Les facteurs de risques du SAS seront abordés dans ce chapitre en suivant le plan des facteurs de risques présentés dans le tableau ci-après (Tableau 2).

Note bene : cette revue de littérature a été construite au regard de la publication réalisée dans le cadre de cette thèse et acceptée dans « Neuroscience and Biobehavioral Reviews ». Un exemplaire de cet article est joint à la suite du Chapitre V.

Tableau 2. Facteurs de risques du syndrome d'apnées du sommeil dans la trisomie 21

FACTEURS DE RISQUES ASSOCIÉS AU SYNDROME D'APNEES DU SOMMEIL		
DECRIPTS CLASSIQUÉMENT	DECRIPTS DANS LA TRISOMIE 21	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
<b>Facteurs anatomiques et physiologiques influençant l'obstruction des voies respiratoires</b>		
<b>Facteurs génétiques</b>	Déficience intellectuelle aggravant les troubles du sommeil	<i>Marcus et coll. 1991</i> <i>Ferri et coll. 1997</i> <i>Ferri et coll. 1998a</i> <i>Lindblom et coll. 2001</i> <i>Lal et coll. 2012</i> <i>Loot et coll. 2012</i>
<b>Caractéristiques cranio-faciales et anthropométriques</b>	Anomalies cranio-faciales Hypoplasie faciale Petite taille mandibulaire Macroglossie	<i>Uong et coll. 2001</i> <i>Roizen et coll. 2003</i> <i>De Miguel Diez et coll. 2003</i> <i>Ferrario et coll. 2004 a-b</i> <i>Shott et coll. 2004</i> <i>Guimaraes et coll. 2008</i> <i>Kent et coll. 2010</i> <i>Maas et coll. 2012</i> <i>Malt et coll. 2013</i> <i>Goffinski et coll. 2014</i> <i>Lal et coll. 2015</i> <i>Hill et coll. 2016b</i> <i>Arumugam et coll. 2016</i> <i>Hamilton et coll. 2016</i>
<b>Obésité (IMC et circonférence du cou)</b>	Petite taille et masse grasse en excès Mode de vie sédentaire Déséquilibres de l'homéostasie énergétique	<i>Prasher 1995</i> <i>Dyken et coll. 2003</i> <i>Dahlqvist et coll. 2003</i> <i>Donnelly et coll 2004</i> <i>Flore et coll. 2008</i> <i>Miano et coll. 2008</i> <i>Trois et coll. 2009</i> <i>Esbensen et coll. 2010</i> <i>Kent et coll. 2010</i> <i>Bull et coll. 2011</i> <i>Chen et coll. 2013</i> <i>Austeng et coll. 2014</i> <i>Ono et coll. 2015</i> <i>Shires et coll. 2015</i> <i>Basil et coll. 2016</i> <i>Hill et coll. 2016</i> <i>Fan et coll. 2017</i> <i>Skotko et coll. 2017</i> <i>Capone et coll. 2018</i> <i>Chen et coll. 2018</i> <i>Gimenez et coll. 2018</i> <i>Seo et coll. 2018</i> <i>Cornacchia et coll. 2019</i>
<b>Facteurs endocriniens</b>	Toutes les pathologies endocriniennes (hypothyroïdie, diabète, dysfonctions gonadiques)	<i>Rubalcaba et coll. 1965</i> <i>Hsiang et coll. 1987</i> <i>Hulterantz et coll. 1991</i> <i>De Han et coll. 1996</i> <i>Prasher et coll. 1999</i> <i>Tuyuz et coll. 2001</i> <i>Pastore et coll. 2003</i> <i>Magni et coll. 2004</i> <i>Gillespie et coll. 2006</i> <i>Virgi Babul et coll. 2007</i> <i>Magge et coll. 2008</i> <i>Trois et coll. 2009</i> <i>Esbensen et coll. 2010</i> <i>Tenenbaum et coll. 2011</i> <i>Prasher 2011</i> <i>Bull et coll. 2011</i> <i>Yahia et coll. 2012</i> <i>Lott et coll. 2012</i> <i>Aitken et coll. 2013</i> <i>Malt et coll. 2013</i> <i>Gimenez-Barcon et coll. 2014</i> <i>Lal et coll. 2015</i> <i>Villani et coll. 2016</i> <i>Artioli et coll. 2017</i> <i>Fructuoso et coll. 2017</i> <i>Butler et coll. 2017</i> <i>Tenneti et coll. 2017</i> <i>Bush et coll. 2018</i>

Facteurs anatomiques et physiologiques (suite)				
<b>Inflammation et hypertrophie des amygdales et végétations</b> <b>Habitudes de sommeil</b>	Troubles immunitaires et inflammation Position dorsale Positions anormales plus fréquentes	<i>Dahlqvist et coll. 2003</i> <i>Bosch et coll. 2003</i> <i>De Miguel Diez et coll. 2003</i> <i>Donnelly et coll. 2004</i> <i>Miano et coll. 2008</i>	<i>Tenenbaum et coll. 2011</i> <i>Rosen 2011</i> <i>Senthilvel et coll. 2011</i> <i>Gimenez-Barcons et coll. 2014</i>	<i>Nisbet et coll. 2014</i> <i>Ramia et coll. 2014</i> <i>Ono et coll. 2015</i> <i>Shires et coll. 2015</i>
<b>Hypotonie et tonus musculaire</b>	Hypotonie et tonus musculaire Faiblesse musculaire	<i>Esbensen et coll. 2010</i> <i>Lott et coll. 2012</i>	<i>Malt et coll. 2013</i> <i>Hill et coll. 2016 a</i>	<i>Pinheiro et coll. 2018</i> <i>Giannasi et coll. 2019</i>
<b>Comorbidités</b>	Cardiopathie congénitale Reflux gastro-œsophagien Infections des voies respiratoires	<i>Paladini et coll. 2000</i> <i>Mitchell et coll. 2003 a-b</i> <i>Day et coll. 2005</i>	<i>Vis et coll. 2010</i> <i>Charlot et coll. 2011</i> <i>Sawatari et coll. 2015</i>	<i>Bush et coll. 2018</i> <i>Bermudes et coll. 2019</i>
Facteurs démographiques				
<b>Vieillessement</b>	Vieillessement prématuré	<i>Godgaber et coll. 1987</i> <i>Millman et coll. 1995</i> <i>Smith et coll. 2001</i> <i>Yang et coll. 2002</i> <i>Bittles et coll. 2006</i> <i>Trois et coll. 2009</i>	<i>Esbensen et coll. 2010</i> <i>Charlot et coll. 2011</i> <i>Lott et coll. 2012</i> <i>Malt et coll. 2013</i> <i>Fernandez et coll. 2013</i> <i>Breslin et coll. 2014</i>	<i>Coverstone et coll. 2014</i> <i>Wiseman et coll. 2015</i> <i>Wilcock et coll. 2016</i> <i>Fan et coll. 2017</i> <i>Gimenez et coll. 2018</i> <i>Aktar et coll. 2018</i>
<b>Genre masculin</b>	Hypotestostéronémie	<i>Hsiang et coll. 2987</i> <i>Larsson et coll. 2003</i>	<i>Maas et coll. 2012</i> <i>Hill et coll. 2016 a</i>	<i>Fan et coll. 2017</i> <i>Capone et coll. 2018</i>
<b>Utilisation d'alcool ou de médicaments</b>	Utilisation plus fréquente de médicaments : sérotonine, antipsychotiques, anticonvulsants, anxiolytiques	<i>Kerins et coll. 2007</i> <i>Trois et coll. 2009</i> <i>Maas et coll. 2012</i>	<i>Capone et coll. 2013</i> <i>Hill et coll. 2016a</i> <i>Hefti et coll. 2017</i>	<i>Gimenez et coll. 2018</i> <i>Capone et coll. 2018</i>

### III.1. Facteurs anatomiques et physiologiques influençant l'obstruction des voies respiratoires

#### a) Facteurs génétiques

Les troubles du sommeil sont communs chez les enfants et les adultes porteurs d'anomalies chromosomiques associées à des déficiences intellectuelles. De nombreuses études neurophysiologiques ont ainsi été réalisées afin d'identifier des phénotypes polysomnographiques spécifiques. Cependant, cette association reste discutée. Les deux syndromes génétiques avec retard mental les plus fréquemment étudiés et dans lesquels il existe des troubles du sommeil sont la T21 et le syndrome de l'X fragile [228]. Ils représentent les causes chromosomiques les plus fréquentes de retard mental [323].

Dans la population T21, des études polysomnographiques rapportent une forte prévalence de SAS, avec un lien entre le niveau de retard mental et la quantité de sommeil paradoxal, suspectée d'avoir un rôle dans le déficit cognitif de la T21 [139, 245]. La fragmentation du sommeil induite par les épisodes d'apnée-hypopnée provoquerait des dysfonctions neurocognitives, une altération de la qualité de vie, et une augmentation du risque d'accidents professionnels et occupationnels.

De fait, il apparaît un lien entre les facteurs génétiques et le développement du déclin cognitif associé à un SAS. L'isoforme  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine  $\epsilon$  (Apo $\epsilon 4$ ) retrouvé comme étant un marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer [403] se trouve surexprimé chez les sujets T21, confirmant le risque de développer cette maladie. Par conséquent, les troubles cognitifs associés au SAS, et au développement d'une maladie d'Alzheimer seraient étroitement liés [210].

Enfin, les facteurs génétiques peuvent aussi influencer la morphologie cranio-faciale et l'obésité [291, 334], et peuvent ainsi augmenter le risque d'apnées du sommeil [311, 312].

## b) Caractéristiques cranio-faciales

Les caractéristiques cranio-anatomiques des personnes SAS peuvent avoir un impact majeur sur le risque de développer un syndrome d'apnées du sommeil. En effet, des spécificités structurelles sont retrouvées chez les sujets présentant un SAS, avec des zones fréquentes d'occlusion au niveau de l'oropharynx, du nasopharynx ou ses narines <sup>[187]</sup>. Des anomalies de structure (y compris des anomalies induites par des dépôts de masse grasse) au niveau de ces zones pourraient rétrécir le diamètre des VAS et augmenter le risque d'obstruction <sup>[184]</sup>. Ce résultat est retrouvé par Ryan et coll. <sup>[326]</sup> qui observent, chez des personnes présentant un SAS, une diminution du diamètre des voies supérieures.

Dans la T21, des caractéristiques anatomiques du crâne et du faciès (hypoplasie faciale et mandibulaire) et des caractéristiques physiques (hypotonie des VAS, glossoptose, collapsus hypopharyngé, anomalies des VAS, volume des amygdales et végétations) <sup>[20, 323]</sup> sont aussi impliquées dans la physiopathologie du SAS. De nombreuses études ont montré l'existence d'une corrélation entre le SAS et les spécificités cranio-faciales chez les personnes T21 <sup>[137, 138]</sup>, parmi lesquelles on retrouve une hypoplasie faciale et des petites tailles mandibulaires <sup>[137]</sup>. Les quelques études de morphologie des tissus mous indiquent une plus petite face <sup>[138]</sup> avec des surfaces nasale et labiale inférieure réduites, et une lèvre supérieure plus volumineuse <sup>[137]</sup>.

Par ailleurs, les sujets T21 présenteraient des VAS plus étroites que celles des témoins, indépendamment du volume des amygdales ou des végétations <sup>[383]</sup>. Ainsi, Hamilton et coll. <sup>[166]</sup> observent que 14% des enfants T21 présentent un trouble des voies aériennes, avec en majorité des sténoses subglottiques et une trachéo-broncho-malacie, à l'origine d'un rétrécissement des voies respiratoires supérieures.

De plus, de nombreuses études rapportent, chez les personnes T21, une macroglossie qui peut augmenter le risque d'obstruction des VAS <sup>[104, 139, 156, 165, 383]</sup>. Cependant, les auteurs ne s'accordent pas sur la nature de cette macroglossie : elle pourrait être relative à la taille du crâne

ou relative au volume lingual du sujet. En effet, certaines études ont observé une structure crânienne plus étroite chez les personnes T21, avec un volume lingual équivalent à celui retrouvé dans la population générale. On parle donc ici de macroglossie relative, due à une mandibule plus étroite <sup>[165, 383]</sup>. Pour d'autres auteurs, le volume lingual est plus important chez les sujets T21 en comparaison à des témoins, quand la structure crânienne est équivalente dans les deux groupes <sup>[97, 104]</sup>.

Ces caractéristiques morpho-anatomiques de la face chez les personnes T21 peuvent donc avoir un impact majeur sur le développement du SAS car elles augmentent le risque d'obstruction des VAS.

### c) Indice de masse corporelle et obésité

L'obésité est établie comme étant un facteur de risque majeur de développer un syndrome d'apnées du sommeil <sup>[5, 53, 410]</sup>. La sévérité des apnées est corrélée à l'indice de masse corporelle: plus l'indice de masse corporelle (**IMC**) est élevé et plus l'IAH serait élevé <sup>[53]</sup>. Ainsi, les apnées du sommeil seraient plus fréquentes chez des sujets ayant un syndrome métabolique <sup>[243]</sup>, décrit par l'association de plusieurs anomalies telles qu'une insulino-résistance, un diabète de type II, une obésité, une hypertension ou une élévation des marqueurs inflammatoires <sup>[274]</sup>. Maki-Nunes et coll. <sup>[243]</sup> ont observé ce lien chez des patients suivant un programme de perte de poids et présentant un SAS et un syndrome métabolique. A l'issue de ce programme, la gravité de leur syndrome métabolique mais également la sévérité de leurs apnées étaient significativement diminuées, confirmant bien ici le lien entre obésité et apnées du sommeil.

L'élévation des marqueurs inflammatoires chez les patients apnéiques réduirait la sensibilité à l'insuline et donc l'absorption du glucose par les tissus périphériques et les muscles <sup>[371]</sup>. En conséquence, il existerait une hyperglycémie qui majorerait les risques d'apparition de diabète et de syndrome inflammatoire <sup>[371]</sup>. Ainsi, un profil inflammatoire altéré pourrait être un marqueur indirect d'apnées du sommeil, en lien avec un syndrome métabolique établi.

Dans la population T21, le surpoids est très fréquent et se développe dès l'enfance. Il est reconnu comme facteur de risque du SAS, tout comme sa relation avec la sévérité des apnées [32, 79]. Basil et coll. [32] montrent que 85 % des enfants T21 obèses sont diagnostiqués avec un SAS contre 64% des enfants T21 non obèses. De plus, lorsque ce surpoids ou cette obésité sont constatés dans l'enfance ils persistent à l'âge adulte.

La relation entre obésité, dépôt de masse grasse et sévérité des apnées a été bien établie dans la population T21 [32, 78, 349, 377]. Selon la littérature, le SAS chez les adultes T21 pourrait être dû à l'obésité, d'autant que l'avancée en âge, le mode de vie sédentaire et le développement de l'obésité sont très fréquemment rapportés dans cette population [349, 377]. Comme dans la population générale, chez les personnes T21 et de différents âges, un IMC élevé augmente le risque de développer un SAS [24, 37, 97, 345, 377]. Ces résultats sont confirmés par Trois et coll. [377] dans une étude avec 16 adultes T21 ayant un IMC moyen de 31kg/m<sup>2</sup>. Ces auteurs ont rapporté que 88% de cette population présentaient un diagnostic positif de SAS, et ont montré une corrélation positive entre IAH et IMC. Une étude récente de Cornacchia et coll. en 2019 [93] confirme ces résultats : les sujets ayant un IMC élevé ont montré un IAH majoré, avec un SAS plus sévère.

L'obésité est une pathologie plus fréquente chez les personnes T21, qui présentent des prédispositions génétiques à son développement [340]. Seo et coll. [340] ont montré que la région DSCR 1-4, zone chromosomique proposée initialement comme étant la région critique du Chr 21, était impliquée dans l'homéostasie énergétique. Dans leur étude, chez des souris dont le gène DSCR 1-4 a été modifié, l'homéostasie du glucose hépatique est altérée, et ses concentrations sont alors significativement plus élevées en comparaison à des souris témoins, après une période de jeûne de 24h. Ainsi, la région chromosomique DSCR 1-4 serait impliquée dans la régulation de la glycémie *via* le tissu hépatique. Il est possible que la surexpression de

DSCR 1-4 chez les sujets T21 induit une intolérance au pyruvate, associée à une insulino-résistance et conduisant finalement à une dysrégulation glycémique <sup>[145]</sup>. Ces altérations métaboliques peuvent expliquer une prévalence majorée d'obésité et de syndrome métabolique dans la population T21.

L'obésité peut affecter la structure et la fonction des voies respiratoires en modifiant la raideur des VAS et en favorisant les dépôts de masse grasse dans des zones susceptibles d'être obstruées <sup>[410]</sup>. La circonférence du cou, qui est un indicateur d'obésité centrale <sup>[5]</sup>, est aussi associée à la sévérité des apnées. Kaleth et coll. <sup>[196]</sup> montrent un SAS plus sévère chez les sujets avec un surpoids et une circonférence de cou supérieure à 48cm (valeur seuil de normalité pour les hommes) par rapport à des personnes sans apnée du sommeil. Hargens et coll. <sup>[169]</sup> confirment ce lien en rapportant une corrélation positive entre l'IAH et l'IMC, la circonférence du cou et la masse grasse.

#### d) Facteurs endocriniens

Certaines dysrégulations endocriniennes sont rapportées dans la littérature comme étant susceptibles d'influencer la prévalence d'apnées du sommeil. En effet, de nombreux dérèglements hormonaux sont à l'origine de diverses pathologies dont le rôle dans le développement d'un SAS n'est plus à démontrer. Ainsi, les dysrégulations endocrines qui favorisent une prise de poids sont les plus souvent rapportées dans la littérature, et de façon encore plus significative dans la T21.

#### *Leptine*

La leptine, connue comme l'hormone de satiété, est majoritairement sécrétée par les cellules du tissu adipeux. Son rôle primaire est de réguler et maintenir la masse corporelle par sa fonction « adipostatique », mais elle est aussi impliquée dans le système immunitaire, l'inflammation et le métabolisme <sup>[144]</sup>. Dans la population générale, la leptinémie est significativement corrélée à l'IMC et au degré d'adiposité.



La leptine (tout comme l'insuline) agit sur le cerveau neuro-endocrine par l'intermédiaire de ses récepteurs localisés au niveau de l'hypothalamus. Les mécanismes de contrôle du métabolisme basal et de la thermorégulation par la leptine et l'insuline sont alors enclenchés *via* une activation sympathique. L'augmentation temporaire de la leptinémie provoque un effet de satiété et la diminution de la masse grasse de l'organisme.

Néanmoins, une élévation chronique de la leptinémie induit une désensibilisation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques (phénomène de *down-régulation*) [144]. Cette désensibilisation a pour conséquence une hyperphagie et une diminution de la thermogenèse et de l'activité lipolytique basale qui favorisent le stockage de masse grasse chez les patients [335].

L'hypoxie intermittente ou les apnées du sommeil majorent le stress oxydatif cellulaire, augmentent les concentrations périphériques de leptine et induisent une résistance à la leptine [299].

L'hyper-leptinémie peut aussi être associée à de multiples désordres cliniques tels qu'une hypertension, une inflammation systémique de bas grade, et une dysfonction métabolique. Ces dysrégulations hormonales contribuent à la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire et métabolique associée aux apnées [299].

Par ailleurs, la leptine est un messenger important qui active le système nerveux sympathique, et toute majoration du tonus sympathique contribue à l'élévation de la pression artérielle [292].

La cascade de conséquences métaboliques : obésité  $\rightarrow$  hyper-leptinémie  $\rightarrow$  activation sympathique est corrélée à la sévérité des apnées [286].

Par conséquent, comme l'obésité et l'hyper-activation sympathique sont des facteurs de risque cardio-vasculaire reconnus, il est aussi possible que les hyper-leptinémies majorent ces facteurs de risques cardio-vasculaires, et d'autant plus chez les patients SAS puisque les épisodes hypoxiques favorisent la libération de leptine [286].

Une étude sur un modèle de souris T21 (Ts65Dn) <sup>[147]</sup> a montré que l'accumulation de masse grasse viscérale serait à l'origine d'un état pro-inflammatoire, mis en évidence par une corrélation entre obésité et augmentation des concentrations plasmatiques de biomarqueurs inflammatoires. Dans ce modèle Ts65Dn, les souris consommaient plus de calories, suggérant que l'effet de satiété de la leptine était inefficace.

Chez les enfants et adolescents T21, des concentrations de leptine élevées peuvent être associées à l'adiposité <sup>[241, 406]</sup>. Plusieurs études ont observé des hyper-leptinémies dans la trisomie 21 <sup>[240, 241, 406]</sup>. Ces auteurs expliquent ces résultats par une production majorée de leptine par unité de tissu adipeux. Cependant, même chez des personnes T21 non obèses, Tenneti et coll. <sup>[369]</sup> retrouvent cette hyper-leptinémie. Dès lors, si l'hyper-leptinémie ne concerne pas seulement les personnes obèses T21, cela pourrait suggérer un rôle délétère du chromosome 21 surnuméraire sur ce mécanisme d'hyperproduction <sup>[369]</sup>.

#### *Insuline et métabolisme glycolytique*

Lors d'un diagnostic de syndrome d'apnées du sommeil, une **hyper-insulinémie**, une insulino-résistance et un développement de diabète de type II ont été mis en évidence <sup>[331, 365]</sup>.

L'insulino-résistance majore les risques de diabète et de surpoids, facteurs contributifs d'un SAS. La relation entre l'insulinémie et le SAS est cependant à double sens.

Chez les personnes T21, la présence fréquente d'une inflammation de bas grade diminue la sensibilité à l'insuline et l'absorption du glucose par les muscles périphériques <sup>[368, 371]</sup>. Par conséquent, la glycémie augmente <sup>[368]</sup>, induisant un potentiel syndrome métabolique. Plusieurs études ont rapporté que le métabolisme basal serait réduit chez les personnes T21, contribuant également au développement d'un syndrome métabolique <sup>[368]</sup>. Ce métabolisme basal plus faible pourrait être expliqué par des dysfonctions thyroïdiennes, fréquemment observées dans la population T21 <sup>[303]</sup>.

Le développement d'une insulino-résistance et d'une dysfonction des cellules  $\beta$ -pancréatiques a été associé à l'hypoxie intermittente chronique retrouvée dans le SAS. Ces dysfonctions pourraient aussi expliquer le risque majoré de diabète retrouvé dans la population T21. Néanmoins, les mécanismes d'apparition du diabète dans la T21 restent obscurs. Butler et coll. [62] n'ont trouvé aucune différence histologique des cellules  $\beta$ -pancréatiques des sujets T21 en comparaison à des témoins. Cependant des études récentes ont rapporté des concentrations d'anticorps anti-îlots de Langerhans, anti-GAD et anti-IA2 positifs chez des personnes T21 en comparaison à des personnes témoins, sans trouver d'augmentation des leucocytes antigènes associés à ce diabète [4, 153]. Une expression anormale d'un gène situé sur le Chr 21 (région 21q22.3) a récemment été identifiée comme la cause possible de ces altérations immunitaires chez les personnes T21 [154]. Toutefois, plus de recherches sont nécessaires sur ce point, afin de proposer des solutions thérapeutiques efficaces aux patients T21 diabétiques.

Par ailleurs dans la population T21, le profil inflammatoire est particulier. Certaines variables sont anormalement élevées (CRP, IL6, TNF- $\alpha$ ) [147]. L'hypothèse retenue pour expliquer cette observation repose sur une hyperactivité enzymatique anti-oxydante, et plus précisément une augmentation de la Cu-Zn super-oxyde dismutase, enzyme codée par le chromosome 21 [102, 290]. Ce stress oxydant majore l'insulino-résistance et contribue au développement d'un syndrome métabolique dans la T21, élevant le risque de développer un SAS [19, 282, 365].

L'association SAS et stress oxydant peut induire des effets délétères sur le système cardio-vasculaire, avec des risques plus élevés d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus, et d'insuffisance cardiaque. Cette association peut aussi être à l'origine de dysfonctions endothéliales plus subtiles et d'un remodelage cardio-vasculaire [73, 225]. Lévy et coll. [225] ont rapporté une augmentation de cas d'athérosclérose, qui se traduit par une raideur de l'intima media au niveau carotidien.

### *Fonction thyroïdienne*

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle central dans la croissance, le développement des tissus, la différenciation cellulaire, le métabolisme cellulaire, et plus spécialement dans le maintien de l'homéostasie énergétique et la thermogénèse. Elles jouent un rôle particulièrement important sur la maturation cérébrale (différenciation neuronale, développement cognitif, activation du système nerveux sympathique<sup>[40]</sup>). Les hypothyroïdies doivent être recherchées dans le cadre d'un diagnostic de SAS, car l'insuffisance thyroïdienne entraîne une augmentation du poids corporel et une infiltration des tissus mous oro-pharyngés. Elle peut amener à une hypoventilation alvéolaire avec hypercapnie, ce qui prédispose au développement du SAS.

Dans la T21, les dysrégulations thyroïdiennes peuvent majorer les troubles neurocognitifs déjà évoqués. Des dysfonctions thyroïdiennes ont largement été rapportées chez les personnes T21, quel que soit l'âge, et ont été mises en lien avec des dysfonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire. De Oliveira et coll.<sup>[105]</sup> ont montré que l'axe hypothalamo-hypophysaire thyroïdien était en grande partie sous le contrôle du système nerveux sympathique. La résistance aux hormones thyroïdiennes entraînerait un rétrocontrôle négatif du tonus sympathique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, d'où une hypersécrétion de thyrostimuline et une *down-regulation* des récepteurs à la TSH. Le sommeil étant régulé en partie par le système nerveux autonome, s'il existe une dysfonction thyroïdienne, celle-ci peut donc entraîner des troubles autonomiques et induire une moindre qualité de sommeil.

Par ailleurs, de nombreux auteurs ont rapporté la présence d'un SAS chez les patients souffrant d'une déficience thyroïdienne<sup>[285, 348, 407]</sup>. Takeuchi et coll.<sup>[364]</sup> montrent une corrélation positive entre les concentrations en TSH et la durée des apnées du sommeil. Ces auteurs expliquent que l'hypothyroïdie pourrait majorer le risque de développer un SAS par le biais de plusieurs mécanismes :

- un développement de l'obésité due à une diminution du métabolisme basal,

- un rétrécissement du pharynx causé par un myxoœdème,
- une dysrégulation des muscles dilatateurs pharyngés [217, 364].

L'hypothyroïdisme pourrait également diminuer la chémosensibilité respiratoire au CO<sub>2</sub> et affaiblir le tonus musculaire du diaphragme, altérant ainsi la ventilation [217].

Trois et coll. [377] rapportent une hypothyroïdie chez la majorité des patients T21 et SAS, mais ces auteurs n'établissent pas clairement une relation avec la sévérité des apnées. Cependant, une hypothyroïdie peut augmenter le risque d'obstruction des VAS *via* une augmentation du volume des tissus mous du pharynx, du cou et de la langue, d'autant plus que la macroglossie est fréquente dans la population T21 [90]. S'il existe un goitre en relation avec une pathologie de la thyroïde, il peut provoquer une compression des structures locales, induire un rétrécissement des VAS et une obstruction. Des goitres de gros volume peuvent induire de nombreuses obstructions en lien avec des compressions extrinsèques, et altérer *in fine* la mécanique ventilatoire durant le sommeil [325].

#### *Fonction gonadique*

Les dysrégulations gonadiques ont été étudiées dans le cadre du SAS, car il existe une différence entre les femmes et les hommes dans le diagnostic avec un sex-ratio de 1/2 avant 60 ans, puis cette prédominance masculine s'atténue avec l'âge, confirmant un rôle déterminant des facteurs hormonaux dans l'apparition du SAS chez les femmes, comme chez les hommes.

**Chez les femmes**, il existe une prévalence moindre de SAS avant la ménopause [410]. Cela s'explique par des facteurs hormonaux avec en particulier une production de progestérone protectrice jusqu'à la ménopause, puisque la progestérone mobilise les graisses vers d'autres régions anatomiques que celles oro-pharyngées, et augmente par ailleurs le tonus musculaire. Dans la T21, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette relation avec le SAS [53].

**Chez l'homme**, l'hypotestostéronémie est associée à la sévérité de l'IAH et à de plus longues périodes d'exposition à l'hypoxie <sup>[31]</sup>. L'instauration d'un traitement substitutif en testostérone permet une amélioration de l'indice de sévérité des apnées, confirmant le rôle de ce facteur hormonal sur le SAS chez l'homme sans T21 <sup>[185]</sup>. Cependant les effets secondaires de tels traitements sont importants et nécessitent un suivi strict de ces patients.

Le rôle de la testostérone dans le développement de la masse maigre, mais aussi dans le développement de la masse grasse pourrait expliquer l'implication de l'hypogonadisme dans le développement d'un SAS <sup>[357]</sup>. Dans le cas d'une hypotestostéronémie, l'action lipolytique de la testostérone serait significativement diminuée <sup>[357]</sup>. En effet, si la testostérone est un acteur essentiel de la myogenèse, elle est aussi très impliquée dans la lipolyse.

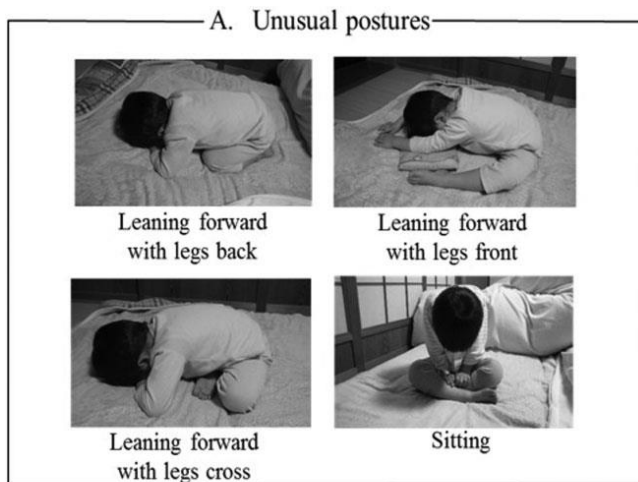
Chez les adultes T21, l'hypogonadisme est caractérisé par une hypotestostéronémie et pourrait expliquer une masse grasse plus importante <sup>[55]</sup> et une masse maigre moins développée. Un excès de masse grasse au niveau des VAS peut se constituer et être à l'origine d'obstructions. De plus, une moindre masse musculaire associée à une masse grasse importante pourrait conduire à un comportement plus sédentaire, où moins d'AP et moins de stimulations seraient à l'origine d'un cercle vicieux de déconditionnement musculaire. Cette stimulation physique moins importante, associée à une masse maigre moindre, et donc une force musculaire altérée, sont contributives de l'hypotonie globale observée dans la T21 et pourrait augmenter la sévérité des apnées du sommeil.

#### e) Hypotonie, tonus musculaire et habitudes de sommeil

L'hypotonie généralisée est un signe clinique classiquement décrit dans la T21 qui augmenterait le risque d'obstruction des voies respiratoires <sup>[360]</sup>. Il a été montré que la raideur pharyngée est négativement corrélée à l'IAH : plus les parois pharyngées sont raides, moins l'index d'apnées-hypopnées serait élevé <sup>[346], [360]</sup>. Un tonus musculaire plus faible durant le sommeil pourrait être dû à un excès de tissu adipeux « central » : l'excès de masse grasse favorise la production

d'adipokines, altérant le contrôle neuromusculaire <sup>[334]</sup>. Ce contrôle neuromusculaire affecté favorise ainsi le risque de collapsus pharyngé. De plus, il a été montré que l'élasticité des voies respiratoires supérieures était très variable d'un sujet T21 à un autre <sup>[361]</sup> : les réponses des parois pharyngées à des pressions positives croissantes seraient non linéaires chez les personnes T21, révélant des élasticités des VAS variables selon les patients. De plus cette élasticité serait hétérogène dans la T21 et selon les zones observées pour un même individu, ce qui augmenterait le nombre potentiel de zones d'obstructions, et donc de collapsus <sup>[346]</sup>.

L'hypotonie retrouvée dans la population T21 pourrait aussi permettre des positions anormales de sommeil. Les personnes T21 adoptent fréquemment des postures de sommeil inhabituelles telles que assis les jambes croisées, en se penchant en avant (Figure 7) <sup>[283]</sup>. La raison de cette posture reste ambiguë, mais elle pourrait correspondre à une manœuvre permettant au sujet de garder ses VAS dégagées et éviter les obstructions <sup>[339]</sup>. En effet, la position de sommeil peut affecter la taille et la perméabilité des VAS avec une réduction du diamètre de celles-ci, particulièrement dans la dimension latérale, en position couchée sur le dos <sup>[295]</sup>. L'IAH semble 40 à 50% plus faible quand les patients SAS dorment en position latérale, en comparaison à une position dorsale <sup>[281]</sup> qui augmenterait la propension à faire des apnées en comparaison aux autres positions. La position ventrale semble être retrouvée plus fréquemment chez les personnes ne faisant pas d'apnées, et est considérée comme une position habituelle de sommeil <sup>[339]</sup>.



Positions de sommeil inhabituelles :

*Leaning forward with legs back* : penché en avant avec les jambes en arrière

*Leaning forward with legs front* : penché en avant avec les jambes en avant

*Leaning forward with legs cross* : penché en avant avec les jambes croisées

*Sitting* : assis

Figure 7. Exemple de positions de sommeil inhabituelles selon l'étude d'Ono et coll. [283]

#### f) Hypertrophie et inflammation des amygdales et végétations

Si le SAS présente une étiologie multifactorielle, il est fréquemment associé à une hypertrophie des amygdales et des végétations (plus spécifiquement chez les enfants, mais pas exclusivement) qui peut induire une altération de la fonction respiratoire.

Chez l'enfant, une hyperplasie des amygdales et/ou des végétations est un des critères majeurs du diagnostic de SAS, avec l'obstruction nasale [22]. Plusieurs études ont d'ailleurs observé une diminution de l'IAH après ablation des amygdales et végétations [95,265], confirmant le lien entre ce facteur morphologique et inflammatoire, et la sévérité des apnées.

Chez les enfants T21, une hyperplasie des amygdales associée à un faible volume mandibulaire constitue aussi un risque de SAS [97, 104, 111]. Dans leur étude, De Miguel-Diez et coll. [104] ont observé une hyperplasie des amygdales chez 90% des enfants T21, et un excès de tissu adénoïde pour 63% des patients de cette cohorte. En opposition, Uong et coll. [383] ont remarqué un volume plus faible des végétations et amygdales, associé à un volume mandibulaire plus faible. Enfin Shires et coll. [345] ont observé une relation positive entre la taille des amygdales et l'IAH.



Toutefois Thottam et coll. [373] ont trouvé une diminution de l'IAH après ablation des amygdales et végétations, confirmant la relation entre ces deux paramètres.

Selon Mitchell et coll. [266], tous les enfants T21 et SAS participant à leur étude ont une pathologie ORL associée (trachéo- ou laryngomalacie, ou des otites récurrentes). L'occlusion nasale lors de rhinites pourrait aussi augmenter le risque d'apnées du sommeil : les efforts inspiratoires contre la cloison nasale pourraient en effet entraîner une pression négative des voies respiratoires ou des ronflements, et expliquer en partie l'augmentation du nombre de SAS au sein de la population pédiatrique T21 [72, 253].

#### g) Comorbidités

Les personnes T21 présentent de nombreuses autres comorbidités pouvant majorer le risque de développer un SAS [243], telles qu'une maladie cardiaque congénitale ou un reflux gastro-œsophagien [61].

**Les cardiopathies congénitales**, telles qu'une communication inter-ventriculaire ou un canal atrio-ventriculaire, sont des comorbidités reconnues et fréquentes dans la T21 [391]. Leur lien avec le développement d'apnées du sommeil a été étudié, mais la présence d'une cardiopathie congénitale ne serait pas déterminante dans le risque de développer un SAS [56, 104]. Cependant, Sawatari et coll. [330] ont étudié la relation entre SAS et cardiopathie congénitale chez des personnes T21, et ont conclu que l'aggravation d'une insuffisance cardiaque pourrait prédisposer à des apnées centrales ou à rétrécir le tronc respiratoire par le biais d'œdèmes créant des sites d'obstruction.

Dans l'étude de Mitchell et coll., 83% des enfants T21 présentant un SAS ont aussi **un reflux gastro-œsophagien**, qui peut plus ou moins majorer le SAS même si cette relation entre comorbidité digestive et apnées du sommeil reste contestée [266]. L'importante pression négative intrapleurale durant les apnées pourraient en effet faciliter le reflux gastro-œsophagien [39].

Enfin, il a été rapporté que **l'altitude** augmenterait le risque d'apnées du sommeil chez les sujets T21 en comparaison à des témoins, et donnerait lieu à des hospitalisations plus longues et plus nombreuses <sup>[193]</sup>.

### III. 2. Facteurs démographiques

#### a) Age

L'espérance de vie des personnes T21 a augmenté lors de ces trois dernières décennies, avec 14% de la population T21 pouvant atteindre 70 ans <sup>[45, 408]</sup>. Or, l'augmentation de l'âge est considérée comme un facteur majeur du développement du SAS <sup>[155, 313]</sup>. Il a été observé que des sujets T21 âgés avaient un IAH plus élevé que leurs pairs de même âge sans T21 <sup>[52]</sup>. Comme dans la population générale, les sujets T21 ont plus de risques de présenter un SAS en vieillissant, mais aussi en raison des caractéristiques de la trisomie. Parmi ces facteurs de risques, les troubles hormonaux, l'obésité, l'inactivité, le vieillissement prématuré et la maladie d'Alzheimer sont les plus fréquemment retrouvés <sup>[76, 232]</sup>.

Par ailleurs, ces patients âgés présentent fréquemment une obstruction des voies aériennes supérieures, d'où une capacité ventilatoire réduite en comparaison à des personnes plus jeunes <sup>[126]</sup>. Il est possible que le nombre de sites d'obstruction et de collapsus augmente avec l'âge, du fait de modifications anatomiques pharyngées, de la redistribution de la masse grasse et/ou de l'augmentation de l'élasticité des muscles pharyngés. Une investigation minutieuse de ces facteurs dans une population T21 plus âgée devrait donc être effectuée plus systématiquement afin de proposer des traitements appropriés <sup>[352]</sup>.

Le SAS pourrait en particulier accélérer les symptômes d'Alzheimer chez des sujets T21 âgés, qui sont déjà très concernés par les démences induites par le vieillissement plus précoce dans cette population <sup>[263, 403]</sup>. Les altérations du sommeil provoquées par un SAS peuvent être révélées par la présence de biomarqueurs spécifiques, tels que des dépôts de protéines  $\beta$ -amyloïdes et la formation de plaques amyloïdes dans les tissus cérébraux. Ces signes sont les

révélateurs principaux du processus neuropathologique d'Alzheimer <sup>[263]</sup>. Dans la T21, le risque élevé d'Alzheimer corrobore ces observations, d'autant que le gène codant pour le précurseur des protéines  $\beta$ -amyloïdes est porté par le chromosome 21. Par conséquent chez les patients T21, la présence des 3 chromosomes entraîne un surdosage génique et une surexpression de la protéine  $\beta$ -amyloïde, responsable de l'augmentation de démence <sup>[263]</sup>. Ainsi, il est possible qu'en plus de l'impact des aspects génétiques de la T21, le vieillissement et les signes cliniques d'Alzheimer contribuent à majorer le risque de SAS dans la T21 <sup>[157, 377]</sup>.

#### b) Genre

Le genre serait un déterminant du risque de développer un SAS <sup>[205, 333]</sup>. Dans la population générale, des différences entre les hommes et les femmes ont été rapportées notamment concernant les statuts hormonaux et l'indice de masse corporelle, qui sont des éléments essentiels du diagnostic et des caractéristiques cliniques du SAS <sup>[213]</sup>.

Chez les hommes, la masse grasse se répartit dans la partie supérieure du corps, et les dépôts adipeux sont surtout de nature viscérale <sup>[263]</sup>. Cette répartition tend à augmenter le risque de dépôt de masse grasse au niveau des voies respiratoires en comparaison aux femmes qui ont une répartition de masse grasse davantage localisée sur les parties inférieures sous cutanées du corps. De plus, les tissus mous entourant les voies aériennes supérieures seraient plus larges chez les hommes, augmentant ainsi le risque d'obstruction. Une dernière explication serait le rôle protecteur des hormones féminines, les femmes pré-ménopausées ayant moins d'apnées du sommeil que les femmes ménopausées <sup>[333, 410]</sup>.

Dans la population adulte T21, l'effet de genre sur le diagnostic de SAS n'a pas été spécifiquement démontré. Toutefois, de nombreuses études n'ont rapporté aucune différence entre les enfants filles et garçons T21 alors que chez les adultes les résultats sont plus concordants avec ce qui a été démontré dans la population générale, où il existe une prévalence masculine de SAS <sup>[349]</sup>. Des anomalies de développement des caractères sexuels primaires

(crypto-orchidisme, micro-pénis, petits testicules) peuvent expliquer la différence de genre dans le développement d'un SAS. Ces anomalies, connues pour être fréquentes chez les hommes T21, sont particulièrement associées à des dysfonctions hormonales <sup>[346]</sup> qui favorisent le développement de la masse grasse et augmentent l'IMC des sujets T21 masculins.

### c) Utilisation plus fréquente de médicaments, prise de tabac ou d'alcool

De nombreuses études ont suggéré une association entre SAS et consommation de tabac, d'alcool, de café et de médicaments dans la population générale, mais aucune preuve scientifique n'a clairement démontré ces relations <sup>[28]</sup>. Linselle et coll. <sup>[229]</sup> ont tout de même rapporté que de nombreux types de drogues peuvent aggraver ou développer un tel syndrome, tels que des psychotropes (benzodiazépines, antipsychotiques) ou des opioïdes <sup>[5, 229, 318]</sup>. La prise de ces substances avant le coucher entraînerait une augmentation du nombre et de la durée des évènements respiratoires <sup>[322]</sup> du fait du relâchement des muscles dilatateurs des voies respiratoires devenant alors moins toniques <sup>[268]</sup>.

Dans la population T21, les études vérifiant cette association sont rares et aucune revue traitant le sujet n'a été trouvée. Cependant les quelques publications <sup>[175]</sup> dans cette population montrent que différents traitements à base de stimulants (pseudo-éphédrine et théophylline) ou des traitements sédatifs-hypnotiques (benzodiazépines, antihistaminiques, tranquillisants) ont été associés à des troubles du sommeil <sup>[304]</sup>.

Pourtant, les fréquentes prescriptions dans la trisomie pour prendre en charge les diverses comorbidités <sup>[202]</sup> pourraient avoir une influence sur le développement du SAS <sup>[69]</sup>. En ce sens Charlot et coll. <sup>[76]</sup> ont montré que les personnes présentant une déficience intellectuelle ont été diagnostiquées comme présentant de nombreux effets secondaires à de tels traitements. La majorité des patients T21 ont fréquemment des prescriptions pouvant cumuler jusqu'à trois molécules psycho-actives par personne, mais aucune étude n'a jusqu'à maintenant vérifié les effets de tels traitements sur le développement du SAS dans la T21.

Par ailleurs, la prise de tabac aurait aussi une influence sur le risque d'apnées du sommeil : les fumeurs auraient en effet 2,5 à 3 fois plus de risques de développer un SAS qu'un non-fumeur [199, 399]. La privation en nicotine durant la nuit, associée à une inflammation chronique des VAS pourraient induire une instabilité du sommeil. Le lien tabac-SAS dans la trisomie n'a pas été étudié à ce jour.

Le syndrome d'apnées du sommeil a de multiples origines, qui peuvent être génétiques, anatomiques, hormonales ou démographiques, toutes augmentant le risque d'obstruction des voies aériennes supérieures. D'autre part, la relation entre SAS et facteurs de risques peut être à double sens, puisque les fragmentations du sommeil et l'hypoxémie induites par ces apnées peuvent induire des dérèglements hormonaux ou métaboliques ainsi que des pathologies cardiovasculaires et inversement.

## **CHAPITRE IV. CONSÉQUENCES DU SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL DANS LA TRISOMIE 21**

Les conséquences du SAS sont multiples, et majorées dans la population T21 d'autant plus que des comorbidités sont fréquemment retrouvées dans cette population. Le SAS est associé à une mortalité et une morbidité cardio-vasculaire, et les séquelles rencontrées sont potentiellement importantes, avec en particulier des effets neurocognitifs et cardio-vasculaires majeurs. Les conséquences du SAS sont présentées en suivant le plan du Tableau 3.

Tableau 3. Conséquences du SAS dans la population T21

CONSEQUENCES DU SYNDROME D'APNEES DU SOMMEIL				
DECRIRES CLASSIQUEMENT	DECRIRES DANS LA TRISOMIE 21	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		
<b>Conséquences cardiovasculaires et respiratoires</b>				
<b>Conséquences cardiovasculaires</b>	Plus fréquentes car facteurs congénitaux	<i>Marcus et coll. 1991</i> <i>Hawkins et coll. 2001</i> <i>Roizen et coll. 2003</i> <i>Barnhart et coll. 2007</i> <i>Duffels et coll. 2009</i> <i>Majdalany et coll. 2010</i>	<i>Martinez Quintana et coll. 2010</i> <i>Kent et coll. 2010</i> <i>Hawkins et coll. 2011</i> <i>Sobey et coll. 2015</i>	<i>Wilcock et coll. 2016</i> <i>Esbensen et coll. 2016</i> <i>Arumugam et coll. 2016</i> <i>Hayes et coll. 2017</i> <i>Capone et coll. 2018</i>
<b>Hypertension</b>	Non observée dans la T21	<i>Trois et coll. 2009</i>	<i>O'Driscoll et coll. 2012</i>	
<b>Ronflements</b>	Plus fréquents car caractéristiques anatomiques	<i>Maas et coll. 2012</i>	<i>Lal et coll. 2015</i>	<i>Esbensen et coll. 2016</i>
<b>Interruptions du sommeil</b>	Sommeil fragmenté Anxiété du sommeil Eveils nocturnes Parasomnies	<i>Andreou et coll. 2002</i> <i>Urv et coll. 2010</i>	<i>Chen et coll. 2013</i> <i>Breslin et coll. 2014</i>	<i>Nixon et coll. 2016</i>
<b>Dysautonomie</b>	Plus fréquemment retrouvée dans la population T21	<i>Sei et coll. 1995</i> <i>Ferri et coll. 1997</i> <i>Ferri et coll. 1998b</i> <i>Fernhall et coll. 2003</i> <i>Fernhall et coll. 2005</i>	<i>Figuerola et coll. 2005</i> <i>Heffernan et coll. 2005</i> <i>Iellamo et coll. 2005</i> <i>Bricout et coll. 2008</i> <i>O'Driscoll et coll. 2010</i>	<i>O'Driscoll et coll. 2012</i> <i>Fernhall et coll. 2013</i> <i>Bunsawat et coll. 2014</i> <i>Léti et coll. 2015</i> <i>Dumortier et coll. 2018</i>

<b>Dysfonctions endocriniennes</b>	Risques élevés de développer une inflammation chronique, un syndrome métabolique, une obésité, un diabète	<i>Puukka et coll. 1986</i> <i>Bernal et coll. 1995</i> <i>Anwar et coll. 1998</i> <i>Dyken et coll. 2003</i> <i>Magni et coll. 2004</i> <i>Bricout et coll. 2008</i> <i>Flore et coll. 2008</i> <i>Magge et coll. 2008</i> <i>Trois et coll. 2009</i>	<i>Mendonca et coll. 2010</i> <i>Capos et coll. 2011</i> <i>Pagano et coll. 2012</i> <i>Schmidt et coll. 2012</i> <i>Yahia et coll. 2012</i> <i>Chen et coll. 2013</i> <i>Garlett et coll. 2013</i> <i>Malt et coll. 2013</i> <i>Kashima et coll. 2013</i>	<i>De Carvalho et coll. 2015</i> <i>Léti et coll. 2015</i> <i>Hill et coll. 2016</i> <i>Skotko et coll. 2017</i> <i>Tenneti et coll. 2017</i> <i>Kubota et coll. 2019</i> <i>Lavrentaki et coll. 2019</i>
<b>Anomalies biologiques</b>	Biomarqueurs inflammatoires Stress oxydant Vitamine D Hyper-uricémie	<i>Fuller et coll. 1962</i> <i>Puukka et coll. 1986</i> <i>Griffin et coll. 1989</i> <i>Mitchell et coll. 2003a</i> <i>Mitchell et coll. 2003b</i> <i>Pallaro et coll. 2006</i> <i>Smigielska et coll. 2010</i>	<i>Rosen et coll. 2011</i> <i>Lockrow et coll. 2011</i> <i>Xue et coll. 2011</i> <i>Garlet et coll. 2013</i> <i>Ramia et coll. 2014</i> <i>Kashima et coll. 2014</i>	<i>Phillips et coll. 2016</i> <i>Wilcock et coll. 2016</i> <i>Zubillaga et coll. 2016</i> <i>Sullivan et coll. 2017</i> <i>Vacca et coll. 2019</i> <i>Giannasi et coll. 2019</i>
<b>Conséquences neurocognitives</b>				
<b>Troubles développementaux et comportementaux</b>	Troubles aggravés par les déficits cognitifs (altération du quotient intellectuel)	<i>Andreou et coll. 2002</i> <i>Bosch et coll. 2003</i> <i>Kent et coll. 2010</i>	<i>Fernandez et coll. 2013</i> <i>Breslin et coll. 2014</i>	<i>Lal et coll. 2015</i> <i>Esebensen et coll. 2016</i>
<b>Conséquences additionnelles</b>				
<b>Qualité de vie</b>	Augmentation de la fatigabilité Condition physique altérée	<i>Eberhard et coll. 1989</i> <i>Fernhall et coll. 1993</i> <i>Fernhall et coll. 1996</i> <i>Ferri et coll. 1998a</i> <i>Andreou et coll. 2002</i> <i>Baynard et coll. 2003</i> <i>Baynard et coll. 2004</i>	<i>Bittles et coll. 2004</i> <i>Bricout et coll. 2008</i> <i>Flore et coll. 2008</i> <i>Miano et coll. 2008</i> <i>Fernhall et coll. 2009</i> <i>Léti et coll. 2012</i> <i>O'Driscoll et coll. 2012</i>	<i>Chen et coll. 2013</i> <i>Breselin et coll. 2014</i> <i>Léti et coll. 2015</i> <i>Lal et coll. 2015</i> <i>Roche et coll. 2015</i> <i>Esbensen et coll. 2016</i> <i>Chen et coll. 2018</i>



## IV. 1. Conséquences cardio-vasculaires et respiratoires

### a) Conséquences cardio-vasculaires

Les enfants nés avec une T21 présentent fréquemment une cardiopathie congénitale (troubles atriaux ou septo-ventriculaires) <sup>[288]</sup>. Malgré des chirurgies précoces durant l'enfance, beaucoup d'adultes T21 présentent des lésions anatomiques progressives et/ou des arythmies <sup>[172]</sup>. Ces cardiopathies peuvent être aggravées par le SAS, néanmoins il est difficile d'identifier les mécanismes de cause à effet entre ces deux comorbidités.

Seules quelques études ont examiné l'impact d'une cardiopathie congénitale dans le développement du SAS chez des patients T21 <sup>[248]</sup> même si une forte prévalence de SAS chez ces patients a été observée en comparaison à la population générale <sup>[69]</sup>.

Chez les personnes T21, Hayes et coll. <sup>[172]</sup> ont décrit la possible existence d'une hypertension artérielle pulmonaire (**HTAP**) non associée (ou toutes proportions gardées) à une cardiopathie congénitale <sup>[172]</sup>. Des controverses existent concernant l'étiologie de cette association. L'HTAP se développerait à cause de l'hypoxie alvéolaire associée au SAS, ou de la présence d'une dysfonction diastolique ventriculaire gauche <sup>[172]</sup>. D'autres mécanismes incluent la morphologie capillaire et l'hypoplasie pulmonaire. L'HTAP est réversible, au moins en partie, en corrigeant l'obstruction des VAS. Dans ce sens, un traitement des VAS reposant sur la stimulation électrique pourrait montrer des effets bénéfiques sur l'HTAP <sup>[319]</sup>.

De fait, il serait intéressant de déterminer si le SAS et l'HTAP, dont les incidences augmentent avec le vieillissement, sont expliqués par les caractéristiques de la T21, ou plutôt associés à une cardiopathie congénitale non corrigée <sup>[114, 242]</sup>. En pratique clinique, le suivi régulier d'une cardiopathie est maintenant bien organisé dans la trisomie et permet aujourd'hui l'amélioration de la qualité de vie des patients T21 <sup>[355]</sup> en limitant les complications cardio-vasculaires telles que le syndrome d'Eisenmenger.

Le SAS est enfin associé à un risque accru de mortalité cardio-vasculaire, parce qu'il exacerbe le risque cardio-métabolique lui-même associé à l'obésité et au syndrome métabolique.

#### b) Hypertension artérielle

Dans la population adulte générale, le SAS est associé à des maladies cardio-vasculaires incluant entre autre une hypertension artérielle systémique. L'augmentation temporaire de l'activité cardio-vasculaire est une « réponse appropriée » à l'hypoxie, l'hypercapnie et les efforts ventilatoires survenant durant les apnées. Chez les patients SAS, une tachycardie peut aussi contribuer au développement d'une hypertension artérielle.

De manière surprenante chez les patients T21, l'augmentation de la fréquence cardiaque après un événement apnéique reste modérée, et ces patients T21 présentent très rarement une hypertension même lorsqu'ils font des apnées. Au contraire, une basse pression artérielle systolique (**PAS**) a été décrite dans la population T21, en association avec un tonus parasympathique majoré [321, 377]. Il est possible que cette caractéristique tensionnelle associée à une hyperactivité parasympathique ait un effet protecteur sur les parois artérielles [279]. Draheim et coll. [113] confirment cette hypothèse chez des personnes T21 en comparaison à des témoins, en observant une moindre raideur des parois vasculaires, associée à des pressions artérielles systolique et diastolique (**PAD**) plus faibles.

Chez les témoins, un lien a été observé entre la raideur des parois artérielles et le risque cardio-vasculaire [113]. Ce lien n'est pas retrouvé chez les sujets T21, qui présentent pourtant des risques cardio-vasculaires plus importants du fait de leurs caractéristiques cliniques : prévalence des cardiopathies congénitales, inflammation de bas grade, obésité, dysfonctions endocriniennes... Il semblerait donc que d'autres facteurs, d'ordre génétique, préservent les adultes T21 des risques cardio-vasculaires grâce à cette hypotension caractéristique et à une plus faible raideur des parois vasculaires [279].

### c) Ronflements

Le ronflement est un trouble du sommeil prévalent dans la T21 <sup>[237]</sup>. Très souvent rapporté par les parents ou un proche, il est considéré comme pouvant être un signe de SAS si le patient, en plus du ronflement, présente une respiration difficile ou interrompue durant le sommeil. En 2016, Esbensen et coll. <sup>[122]</sup> ont rapporté une relation entre le SAS et l'existence de problèmes respiratoires. Ces auteurs ont montré que chez les personnes T21 cette relation est observée proportionnellement avec la sévérité de la déficience intellectuelle <sup>[122]</sup>. L'hypoventilation observée dans le SAS chez des personnes T21 peut résulter d'une obstruction partielle des VAS, étant donné que les périodes d'hypoventilation sont associées au ronflement <sup>[237]</sup>. De plus, dès lors que le SAS est associé à des anomalies cranio-faciales chez les personnes T21, il n'est pas surprenant d'observer que le ronflement soit un trouble du sommeil prévalent dans cette population <sup>[211]</sup>.

### d) Interruptions du sommeil

Des études ont rapporté l'importante prévalence de l'interruption du sommeil chez les personnes T21 <sup>[52, 79, 377]</sup>. En effet, ces sujets présentent un sommeil fragmenté, une anxiété vis à vis du sommeil, des éveils nocturnes fréquents associés ou non à des parasomnies, et une somnolence diurne significativement élevée <sup>[79]</sup>. Les conséquences de ces anomalies sont particulièrement sévères, et il est essentiel d'examiner l'impact d'interruptions du sommeil induites par le SAS, de l'enfance à l'âge adulte. Les conséquences d'une faible qualité de sommeil chez les personnes T21 se manifestent dans leurs capacités cognitives, d'apprentissage, mais aussi par une fatigue plus rapide et un comportement parfois inapproprié <sup>[52, 79, 377]</sup>. De nombreuses études ont rapporté des spécificités des troubles du sommeil chez les enfants T21, mais chez les adultes ces études sont beaucoup plus rares. Pourtant, l'impact fonctionnel de ces altérations peut être un facteur important quel que soit l'âge, incluant la relation entre faible qualité de sommeil et cognition <sup>[12, 52, 278]</sup>, ou faible qualité de sommeil et signes précoces d'Alzheimer chez les adultes <sup>[384]</sup>. Il est aussi possible que pour certains sujets

T21, les troubles développementaux et comportementaux sous-jacents soient exacerbés pas l'hypoxémie et les interruptions du sommeil accompagnant le SAS.

## IV.2. Système nerveux autonome

Les anomalies de fonctionnement du système nerveux autonome ont fait l'objet de nombreuses études dans la population T21, qui présente fréquemment des dysautonomies au repos, durant leur sommeil ou lors d'exercices physiques. Ces dysautonomies peuvent être explorées lors de tests de provocation du SNA, durant lesquels les sujets T21 semblent avoir des réponses autonomiques émoussées, avec un frein vagal important [2, 190].

Ainsi, plusieurs études ont rapporté une réponse de FC inadaptée lors d'un stress orthostatique [2, 3, 58, 115, 130]. En effet, en comparaison à des témoins, les personnes T21, sous l'effet d'un redressement orthostatique, ont une augmentation de fréquence cardiaque de moindre amplitude (environ 10 à 15 battements de moins que ce qui est attendu) [2, 58]. Cette inadaptation de FC peut être expliquée par une stimulation sympathique insuffisante associée à l'absence de levée du frein vagal, et une sensibilité baroréflexe altérée [58, 190].

D'autres travaux ont rapporté des résultats similaires au cours d'un test de contraction isométrique et d'un test « *cold pressor* ». Les altérations observées lors de ces provocations du SNA montrent une réponse tensionnelle atténuée chez les sujets T21 [57, 132, 142] expliquée par une sensibilité baroréflexe plus faible [115].

Ces anomalies du système nerveux autonome se retrouvent aussi durant l'effort, avec un tonus parasympathique élevé [35, 100] et une récupération de FC post-effort plus longue. Lors d'un effort maximal, il peut être observé une incompétence chronotrope [55, 223, 255], définie par l'incapacité du cœur à augmenter suffisamment son rythme de contraction (d'au moins 85% de la FC maximale théorique) en réponse à une demande cardio-métabolique plus élevée [215, 216].

Chez des patients présentant des maladies cardio-vasculaires, l'incompétence chronotrope est

fréquente et elle induit une intolérance à l'effort. Elle est le marqueur d'un mauvais pronostic cardiaque.

Baynard et coll. <sup>[35]</sup> suggèrent que dans la population T21, cette incompetence chronotrope pourrait être due à une concentration ou à une sensibilité aux catécholamines plus faibles <sup>[55]</sup>. Des altérations catécholaminergiques ont ainsi été mises en évidence dans plusieurs études <sup>[115, 118, 223]</sup>, à l'effort et lors de tests de stimulation du SNA. Eberhard et coll. <sup>[118]</sup> puis Léti et coll. <sup>[223]</sup> retrouvent une FC en fin d'épreuve d'effort plus basse, associée à des concentrations en catécholamines plus faibles chez des jeunes adultes T21 en comparaison à des témoins appariés en âge et en genre. Ces résultats sont encore plus marqués pour des sujets T21 présentant une incompetence chronotrope en comparaison aux sujets n'en présentant pas. Fernhall et coll. <sup>[129]</sup> rapportent aussi des concentrations d'adrénaline et de noradrénaline variant peu chez les adultes T21 en comparaison à des témoins, qui présentent une concentration en catécholamines significativement plus élevée après effort. Lake et coll. <sup>[209]</sup> ont mis en évidence, chez les personnes T21, de faibles concentrations de dopamine  $\beta$ -hydroxylase, enzyme de conversion de la dopamine en adrénaline, ce qui pourrait expliquer cette moindre élévation adrénergique au cours de l'effort ayant pour autre conséquence une moindre élévation de la FC maximale.

Dysautonomie, incompetence chronotrope et altération des neurosecrétions pourraient induire une diminution de la tolérance à l'effort et être à l'origine d'une fatigabilité plus marquée, d'où une altération de la qualité de vie <sup>[55, 223, 255]</sup>.

Une des propositions de prise en charge de ces altérations repose sur l'entraînement. Celui-ci pourrait améliorer les dysautonomies décrites dans la T21, mais le nombre de travaux disponibles dans ce domaine reste encore insuffisant pour en démontrer l'intérêt thérapeutique. Cependant, un entraînement en endurance de 6 mois a permis de montrer une amélioration de la balance sympatho-vagale chez les adultes T21 <sup>[152]</sup> ainsi que de la FC de récupération <sup>[259]</sup>.

Ces améliorations autonomiques induites par l'exercice régulier pourraient avoir des effets bénéfiques sur la qualité du sommeil et donc plus globalement sur la qualité de vie <sup>[80]</sup>.

Il existe peu d'études s'intéressant au système nerveux autonome durant le sommeil chez les personnes T21, les quelques études publiées à ce jour présentant des résultats divergents. Sei et coll. <sup>[337]</sup> décrivent une composante sympathique moins importante durant le sommeil paradoxal chez les sujets T21 par rapport à des témoins, alors que Ferri et coll. <sup>[140]</sup> observent « un déséquilibre sympatho-vagal » avec une dominante sympathique durant le sommeil. Les fluctuations du SNA ont également été étudiées lors d'apnées du sommeil. Il a ainsi été rapporté que les patients T21 présentant un SAS ont une fréquence cardiaque moins élevée lors de micro-éveils en comparaison à des patients SAS sans T21 <sup>[280]</sup>. O'Driscoll et coll. ont par ailleurs rapporté une fréquence cardiaque post-apnée significativement plus basse chez les personnes T21 <sup>[279]</sup>. Cette étude a montré que les concentrations urinaires de catécholamines chez les personnes T21 sont diminuées par rapport aux témoins. Les sujets T21 étant dysautonomes, l'activation sympathique serait plus faible, réduisant ainsi la sécrétion de catécholamines, et donc une moindre élimination de ces neuro-hormones, expliquant ainsi ces faibles concentrations urinaires en catécholamines.

Les sujets T21 présentent donc un profil autonome spécifique avec une activité sympathique émoussée associée à de faibles concentrations en catécholamines. Cette altération neuro-endocrine pourrait influencer la qualité du sommeil <sup>[223]</sup>.

### **IV.3. Dysfonctions endocriniennes et marqueurs biologiques du SAS**

Les dysfonctions hormonales et métaboliques induites par le SAS provoquent des modifications de nombreux marqueurs biologiques incluant érythropoïétine, CRP, IL-6, acide urique, vitamine D et hémoglobine glyquée <sup>[179, 217, 244]</sup>.

Dans la T21, il a été rapporté une altération plus fréquente du profil inflammatoire caractérisée par une élévation des interleukines (IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-7), du TNF- $\alpha$ , des cytokines, alors que les immunoglobulines sont abaissées [287]. Par ailleurs, Pagano et Castello [287] rapportent une augmentation significative du stress oxydant et de l'uricémie dans une cohorte de T21 au sein de laquelle ces anomalies biologiques sont majorées par un diagnostic de SAS.

#### a) Conséquences hormonales du SAS

Le rôle du SAS dans le développement des réponses hormonales inadaptées prend son origine dans l'hypoxie et la fragmentation du sommeil. On y observe une résistance à l'insuline et une obésité qui contribuent ainsi à l'apparition d'un diabète [179, 217, 244].

En effet, l'hypoxémie induite par les apnées du sommeil peut avoir diverses conséquences:

- Une inhibition de la sécrétion d'insuline,
- Une diminution de la sensibilité à l'insuline,
- Une hyperactivité sympathique contribuant à une dysrégulation glycémique,
- Une augmentation des sécrétions catécholaminergiques et cortisolémiques,
- Une augmentation de la concentration en cytokines inflammatoires, augmentant l'insulino-résistance.

L'homéostasie du glucose est altérée par l'hypoxie associée au SAS. L'impact du SAS sur la régulation du glucose semble être médiée par les effets du SAS lui-même sur l'insulino-résistance et sur la dysfonction  $\beta$ -cellulaire. L'étude de Louis et coll. [233] montre qu'une exposition de 5 heures à de l'hypoxie intermittente induit une sécrétion émoussée de l'insuline malgré une réduction de la sensibilité à l'insuline. Cette hypo-insulinémie peut mener à une dysfonction  $\beta$ -cellulaire, une inflammation augmentée majorée et à un relargage d'acides gras libres dans le sang induisant un dépôt de gras ectopique dans le foie [327]. Chez les personnes T21, les conséquences du SAS sur l'altération de l'homéostasie du glucose n'ont pas été spécifiquement étudiées. Il existe cependant quelques mentions de l'augmentation de mortalité

due au diabète chez les adultes T21 en comparaison à la population générale [13, 179, 332] mais aucun de ces rapports n'étudie les conséquences du SAS sur cette pathologie endocrinienne. Quoiqu'il en soit, la relation entre SAS et diabète est bi-directionnelle dans la population générale, comme dans la population T21. L'hypoxie intermittente et les micro-éveils induits par le SAS peuvent mener à une diminution de la sensibilité à l'insuline, une excitation sympathique et une inflammation systémique, conduisant au diabète.

Cette boucle pernicieuse peut être aggravée par l'altération des sécrétions de leptine observées chez les patients ayant un SAS [369, 412]. De nombreuses études confirment des élévations significatives de leptine chez des enfants et des adultes T21 [55, 240, 241, 369, 406] et une plus grande résistance à la leptine a été observée dans une étude de cas chez des enfants T21 [369]. L'obésité est un facteur confondant majeur en association avec le SAS et la leptine, protéine sécrétée en harmonie avec le cycle circadien, et dont les concentrations changent en fonction du cycle veille/sommeil [296]. Cependant le SAS, en modifiant le cycle veille/sommeil, modifie la sécrétion de leptine et, par effet rétro-contrôle, c'est tout l'axe surrénalien et la régulation glycémique *via* l'insuline qui se retrouvent altérés.

Chez les adultes comme chez les enfants ou les adolescents T21 présentant un SAS, ces modifications métaboliques sont présentes et contribuent à augmenter le stockage du tissu adipeux et donc l'IMC [79, 116, 349, 377]. Suite à une série d'événements apnéiques, l'hypoxie chronique, l'hypercapnie et l'acidose respiratoire stimulent les chémorécepteurs centraux et périphériques, et majorent un réflexe sympathique cardio-vasculaire et respiratoire. L'hyperactivation sympathique provoque une hyper-insulinémie en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogenèse, et conduit à l'augmentation des acides gras libres circulants *via* une stimulation de la lipolyse, d'où *in fine* une résistance à l'insuline.



Enfin, d'autres anomalies de réponses hormonales peuvent être notées :

- L'hypoxémie est associée à une augmentation des concentrations sériques en érythropoïétine.

Dès lors que cette hormone stimule la production de globules rouges, l'augmentation d'EPO retrouvée chez les sujets SAS peut représenter une réponse à l'hypoxémie.

- Le SAS peut modifier les sécrétions gonadiques et donc les comportements sexuels. La testostérone est sécrétée périodiquement selon les cycles de sommeil. Sa concentration atteint un pic dans le sang lors de la première phase de sommeil paradoxal et est minimale dans l'après-midi. Trois heures de sommeil avec une architecture normale suffisent à restaurer une sécrétion normale de testostérone. Le SAS est associé à un hypogonadisme, induit par une altération de la synthèse et de la sécrétion de gonadotrophines <sup>[212]</sup>. Certains auteurs ont montré que l'obésité chez les hommes était associée à une sécrétion d'androgènes réduite et qu'elle était un facteur majeur de l'insuffisance gonadique dans le SAS <sup>[212]</sup>.

#### b) Marqueurs biologiques du SAS

Le SAS peut induire des altérations du bilan biologique dans la population générale comme dans la population T21 <sup>[67, 145, 150, 198, 206, 306]</sup>.

#### *Marqueurs inflammatoires*

Les cytokines participent à de nombreux processus physiologiques tels que la régulation des réponses immunitaires et inflammatoires. Dans une étude récente, Sullivan et coll. <sup>[362]</sup> ont montré que la trisomie 21 est associée à de nombreuses anomalies immunitaires, telles que celles observées dans des interféronopathies et autres maladies auto-immunes. La production de cytokines dans la T21 est déprimée ou augmentée chez les enfants et adultes T21, pour lesquels il a été montré que la fonction immunitaire était défectueuse. Cette dysrégulation est une caractéristique pathologique de la T21 car le Chr 21 porte un gène pour les récepteurs et

ligands de la famille des interférons. Dans la T21, une surexpression de l'interféron-gamma et du TNF- $\alpha$  <sup>[351]</sup> a été rapportée et suppose une dysrégulation de production des cytokines <sup>[271]</sup>.

Chez des patients SAS, la production du TNF- $\alpha$  est significativement augmentée avec en parallèle des concentrations d'IL-6, IL-7 ou IL-1 $\beta$  très au-dessus des valeurs normales <sup>[103]</sup>.

Très peu d'études ont exploré les conséquences des événements hypoxiques sur ces marqueurs inflammatoires chez des sujets T21 présentant un SAS, car dans cette population il est délicat de faire la distinction entre l'inflammation induite par le SAS de celle retrouvée dans la T21.

Dans ce contexte, Ramia et coll. <sup>[309]</sup> ont montré que les infections respiratoires, fréquentes dans la T21, pouvaient être à l'origine des altérations du sommeil avec une augmentation conséquente des marqueurs inflammatoires. Rosen et coll. <sup>[324]</sup> et Mitchell et coll. <sup>[267]</sup> ont montré que des reflux gastro-œsophagiens non traités pouvaient aussi provoquer une inflammation et un gonflement des tissus mous des VAS avec une réduction du diamètre des VAS, et une élévation de ces mêmes marqueurs.

Il existe donc un réel cercle vicieux entre l'inflammation directement induite par la T21 et celle résultant du SAS. Cette boucle pernicieuse est d'autant plus problématique qu'elle semble être un acteur majeur des altérations neurodégénératives du SAS chez les sujets âgés.

La T21 est associée à une perte neuronale progressive sous l'effet de l'âge, dans le cervelet et le locus cœrelus <sup>[405]</sup>. Ces zones cérébrales sont impliquées dans les fonctions cognitives <sup>[297]</sup>. La perte neuronale semble augmenter l'inflammation neuronale et une perte de mémoire chez des souris Ts65Dn <sup>[230]</sup>. Compte tenu de la prévalence du SAS dans la T21, il est possible qu'associé aux caractéristiques génétiques propres à la T21, le SAS puisse contribuer au développement des signes précoces d'Alzheimer et de démence <sup>[385]</sup> à travers l'inflammation chronique associée à l'hypoxie. Certains résultats <sup>[160]</sup> confirment des réponses pro-inflammatoires cérébrales dans la T21, incluant des augmentations des concentrations en IL-1 $\beta$  et interféron- $\gamma$ . Cet interféron

peut induire une production de plaques  $\beta$ -amyloïdes et une neurodégénération, contribuant à des troubles cognitifs [351, 402].

### *Stress oxydant*

Lors des épisodes d'hypoxie intermittente, le déficit en oxygène provoque un stress oxydant, qui est caractérisé par une biodisponibilité excessive de dérivés réactifs de l'oxygène [110]. L'augmentation du stress oxydant a été mise en lien avec le développement de maladies cardiovasculaires. De nombreuses études ont démontré que le phénotype de T21 est associé à un stress oxydant, majoritairement dû à la surexpression de SOD-1 [289]. En 2008, Flore et coll. [145] ont rapporté un stress oxydant majoré chez des adultes T21, parmi lesquels 30% avaient un IAH supérieur à 30, et 58% avaient des anomalies polysomnographiques. Ces auteurs suggèrent un rôle significatif de la surexpression de SOD-1 chez les sujets T21 [289].

### *Vitamine D*

De nombreux éléments supportent l'hypothèse d'une association entre sévérité du SAS et déficience en vitamine D [14]. Il est rapporté que le SAS et la déficience en vitamine D partagent des co-morbidités communes, telles que les maladies cardiovasculaires ou l'inflammation de bas grade. Chez des personnes T21, la déficience en vitamine D serait due à plusieurs facteurs incluant la malabsorption secondaire aux maladies cœliaques, un apport inadéquat en vitamine D, et/ou une exposition insuffisante au soleil [415]. Le SAS est associé à une diminution de la concentration en vitamine D, et altère le rôle anti-inflammatoire et préventif de cette vitamine, et secondairement peut altérer le métabolisme osseux.

### *Hyperuricémie*

Les syndromes chroniques telles que le SAS [343], et les maladies métaboliques ou génétiques [148] sont des causes majeures d'hyperuricémie, laquelle se retrouve fréquemment dans la trisomie 21. Il semble que l'hyperuricémie dans la T21 apparaisse précocement dans l'enfance

<sup>[148]</sup>. Le facteur responsable de cette anomalie serait une action enzymatique majorée de certaines purines <sup>[306]</sup>. En 2013, Garlet et coll. ont proposé l'hypothèse que l'hyperuricémie serait une réponse compensatoire au déséquilibre d'oxydo-réduction observé dans la T21 <sup>[150]</sup>. D'autres facteurs liés à l'obésité ou au mode de vie tels que les faibles niveaux d'activité physique peuvent aussi expliquer cette hyperuricémie <sup>[198]</sup>.

#### **IV. 4. Conséquences neurocognitives du SAS**

Le SAS est associé à des conséquences délétères, physiques comme comportementales. Chez les enfants T21, l'hypoxémie et les interruptions du sommeil peuvent provoquer des anomalies développementales et comportementales <sup>[12, 49, 211]</sup> ainsi qu'un déficit cognitif. Ces symptômes sont probablement aggravés par des facteurs génétiques propres à la T21 <sup>[49, 201]</sup>. Breslin et coll. <sup>[52]</sup> ont rapporté l'importance d'explorer le SAS chez les jeunes enfants T21 car ils présentent souvent un déclin du quotient intellectuel. Ces auteurs ont montré que la relation entre le SAS et les déficiences intellectuelles serait en lien avec la somnolence diurne, à l'inattention, et aux difficultés générales. Dans cette étude, le sommeil profond est le plus affecté par le SAS et l'impact sur l'apprentissage verbal est très marqué. La consolidation de l'apprentissage cognitif dépend du sommeil et les conséquences du SAS chez les enfants T21 sont importantes, avec un impact durable <sup>[52, 122]</sup>. Avec l'âge, le SAS pourrait potentiellement exacerber les déclins liés à la maladie d'Alzheimer dans cette population, avec des déficits cognitifs, et des modifications structurelles et morphologiques du cerveau <sup>[127]</sup>.

#### **IV.5. Conséquences additionnelles**

Un nombre limité d'études a exploré les relations entre fatigue et SAS dans la T21 car cela semble difficile pour les personnes avec trisomie de verbaliser leurs émotions et sensations. Il existe un risque que l'évaluation de la fatigue soit biaisée, en particulier lorsque l'on utilise des questionnaires de fatigue et de somnolence non adaptés à la déficience intellectuelle et au handicap cognitif. Dans la population T21, les principales manifestations de fatigue associées

au SAS sont un déficit d'attention, de la somnolence diurne et de l'hypersomnolence [12, 52, 79, 107, 122, 211, 279]. Il existe aussi une augmentation de la fatigabilité durant des tâches à forte composante physique induisant une intolérance à l'effort [55, 145, 223, 224].

Chen et coll. [79] suggèrent que chez des personnes T21 présentant un SAS, les difficultés des fonctions exécutives sont exacerbées, et sont associées à la fragmentation du sommeil. De plus, ces auteurs ont rapporté des corrélations entre nombre de pas et IMC, et nombre de pas et sévérité du SAS : plus l'IMC et la sévérité du SAS sont importants, plus le nombre de pas et la vitesse de marche sont faibles. Cela pourrait être en lien avec des problèmes d'équilibre et une fatigue physique apparaissant plus vite à cause de l'obésité et la fragmentation du sommeil.

Cette fatigabilité et cette limitation à l'effort sont accompagnées d'expressions cliniques : au repos, de faibles pressions artérielles et une fréquence cardiaque basse sont observées, et à l'effort une faible capacité aérobie associée à une fréquence cardiaque maximale basse sont retrouvées [34, 55, 128, 134]. De plus, chez les personnes T21, il a été montré que des anomalies de régulation endocrinienne existaient durant l'effort [55, 118]. La glycémie, malgré l'augmentation des catécholamines, du cortisol et de la baisse de l'insuline, n'est pas maintenue de façon satisfaisante, et les hypoglycémies apparaissent précocement. Lorsque l'effort se prolonge, les adultes T21 se caractérisent par une balance insuline/glucagon inappropriée, et une sécrétion catécholaminergique inadéquate. De fait, la mobilisation des substrats énergétiques pour maintenir la glycémie stable est compromise. Cela peut représenter une limite à la poursuite de l'effort.

Les conséquences du SAS (fatigue, limitation fonctionnelle et physique associée à des dysfonctions autonomes et hormonales) sont de puissants contributeurs à une réduction de l'espérance de vie. Cependant, grâce aux progrès actuels et les diagnostics précoces de SAS, beaucoup de personnes T21 vivent maintenant jusqu'à 70 ans [45]. Cependant il est essentiel

d'être attentif aux signes de dépression et de troubles psychiatriques (*i.e.* démence) qui peuvent aussi être des conséquences du SAS chez les personnes plus âgées <sup>[320]</sup>.

## **CHAPITRE V. PRISES EN CHARGE DU SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL DANS LA TRISOMIE 21**

Les personnes T21 ont une réponse modérée aux traitements standards du SAS, mais si le SAS n'est pas pris en charge, des conséquences délétères peuvent apparaître <sup>[23, 120]</sup>. Généralement, le traitement du SAS chez un sujet T21 peut se faire selon les mêmes procédures que pour un patient classique, en utilisant des algorithmes décisionnels classiques qui rendent possibles des approches thérapeutiques conventionnelles ou alternatives, telles que des prises en charge par chirurgie, par modifications du mode de vie, ou des traitements par équipement spécifique (Tableau 4).

Tableau 4. Prises en charge du syndrome d'apnées du sommeil

OPTIONS THERAPEUTIQUES PROPOSEES DANS LE SYNDROME D'APNEES DU SOMMEIL				
DECRIRES CLASSIQUEMENT	DECRIRES DANS LA TRISOMIE 21	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES EN LIEN AVEC LE SAS ET LA T21		
<b>Approches chirurgicales</b>				
<b>Ablation des zones d'obstruction</b>	Chirurgie associée à la macroglossie, aux amygdales et/ou végétations	<i>Strome et coll. 1986</i> <i>Bower et coll. 1995</i> <i>Kanamori et coll. 2000</i> <i>Bosch et coll. 2003</i>	<i>Shott et coll. 2004</i> <i>Donnelly et coll. 2005</i> <i>Guimaraes et coll. 2008</i> <i>Baumer et coll. 2014</i>	<i>Thottam et coll. 2015</i> <i>Yumuskhyulu et coll. 2016</i> <i>Capone et coll. 2018</i>
<b>Modifications du mode de vie</b>				
<b>Régime hypocalorique et activité physique</b>	Interventions ayant pour objectif de diminuer l'IMC et la masse grasse	<i>Sei et coll. 1995</i> <i>Fernhall et coll. 2001</i> <i>Varela et coll. 2001</i> <i>Guerra et coll. 2003</i> <i>Tsimaras et coll. 2003</i> <i>Rimmer et coll. 2004</i> <i>Dodd et coll. 2005</i> <i>Ordonnez et coll. 2006</i> <i>Whitt et coll. 2006</i> <i>Shields et coll. 2008</i>	<i>Bricout et coll. 2008</i> <i>Johnson et coll. 2009</i> <i>Hawli et coll. 2009</i> <i>Bodde et coll. 2009</i> <i>Mendonca et coll. 2009</i> <i>Giagkoudaki et coll. 2010</i> <i>Bartlo et coll. 2011</i> <i>Gonzales Agüero et coll. 2011</i> <i>Shields et coll. 2012</i> <i>Léti et coll. 2012</i>	<i>De Winter et coll. 2012</i> <i>Mendonca et coll. 2013</i> <i>Chen et coll. 2013</i> <i>Fernhall et coll. 2013</i> <i>Li et coll. 2013</i> <i>Pette et coll. 2013</i> <i>Chen et coll. 2014</i> <i>Seron et coll. 2014</i> <i>Chen et coll. 2016</i> <i>Chen et coll. 2018</i>
<b>Changement de position de sommeil</b>	Doit être proposé	<i>Bosch et coll. 2003</i> <i>Dyken et coll. 2003</i>	<i>Senthilvel et coll. 2011</i> <i>Nisbet et coll. 2014</i>	<i>Kuroda et coll. 2017</i>
<b>Traitements pharmacologiques</b>	Corticostéroïdes nasaux, antihistaminiques, IPP, reflux gastro-œsophagien, Traitement substitutif thyroïdien	<i>Hulcrantz et coll. 1991</i> <i>Mitchell et coll. 2003</i> <i>Rosen et coll. 2003</i>	<i>Trois et coll. 2009</i> <i>Baumer et coll. 2014</i>	<i>Lal et coll. 2015</i> <i>Bermudes et coll. 2019</i>



Equipements spécifiques				
<b>Pression positive continue (PPC)</b>	Réponse et adhérence modérées	<i>Trois et coll. 2009</i> <i>Hill et coll. 2016a</i>	<i>Hill et coll. 2016b</i> <i>Dudoignon et coll. 2017</i>	<i>Luijks et coll. 2017</i> <i>Simpson et coll. 2018</i>
<b>Orthèse d'avancement mandibulaire ou de rétention de la langue</b>	Orthèses proposées aux patients ne supportant pas la PPC et présentant des caractéristiques morphologiques	<i>Lefaiivre et coll. 1997</i> <i>De Miguel Diez et coll. 2003</i> <i>Donnelly et coll. 2004</i>	<i>Waldman et coll. 2009</i> <i>Soares et coll. 2010</i> <i>Saliba et coll. 2013</i>	<i>Goffinski et coll. 2014</i> <i>Lal et coll. 2015</i> <i>Jayaratne et coll. 2017</i>
<b>Stimulation des VAS</b>	En cas d'échec pour les autres options thérapeutiques	<i>Dierks et coll. 2016</i>	<i>Li et coll. 2018</i>	<i>Van de Perck et coll. 2018</i>

## V.1. Approches chirurgicales

Chez les enfants, adolescents et adultes T21, une approche chirurgicale est souvent proposée car les VAS présentent une configuration pouvant les prédisposer à une insuffisance vélopharyngée. Les chirurgies proposées peuvent corriger la macroglossie <sup>[165,197]</sup>, ou concerner l'ablation des amygdales et des végétations <sup>[33,49]</sup>. Chez les enfants avec et sans T21, l'ablation des amygdales et des végétations reste le traitement de choix pour les apnées du sommeil. Dans toute la population T21, ces chirurgies sont souvent suivies de complications <sup>[411]</sup>. Certains auteurs ont observé des complications post-opératoires nécessitant une oxygénation prolongée pour la majorité des patients <sup>[50]</sup>. D'autres études ont rapporté un taux de rechutes inflammatoires ORL nécessitant la mise en place de traitements complémentaires <sup>[111,346]</sup>.

Au-delà des complications post-opératoires, l'efficacité-même de la chirurgie est discutée. Merrell et coll. <sup>[262]</sup> observent une diminution substantielle de l'IAH chez seulement un tiers des patients T21 hospitalisés, malgré des opérations supplémentaires de type pharyngoplastie. De nombreuses études confirment ces observations, avec un IAH élevé persistant chez les personnes T21 en comparaison à des témoins, associé à une désaturation plus importante <sup>[249,342,373]</sup>. Cela peut être expliqué par des collapsus hypopharyngés persistants après chirurgie, provenant de différentes zones du pharynx <sup>[346]</sup>. Ainsi, les chirurgies n'ayant pas d'action sur toutes les zones d'obstructions, elles ne peuvent être complètement efficaces. Un traitement complémentaire est d'ailleurs souvent mis en place chez les patients T21 alors qu'il n'est pas nécessaire chez les patients témoins <sup>[88,342]</sup>.

Une uvulopalatopharyngoplastie (ablation des tissus mous de la partie postérieure pharyngée) et une trachéotomie peuvent être pratiquées si les méthodes précédentes n'ont pas eu de succès, cependant elles restent les chirurgies les moins préférées pour une prise en charge chirurgicale du SAS, car elles sont très invasives, et posent de nombreux problèmes post-opératoires <sup>[358]</sup>.

## V.2. Modifications du mode de vie

### a) Activité physique et régime hypocalorique

Lorsque le SAS est modéré et le patient sédentaire, il peut être proposé une prise en charge par l'activité physique et par une perte de poids si besoin <sup>[49, 100]</sup>. Dans la population générale, les bénéfices de l'AP sur la sévérité des apnées ont déjà été démontrés <sup>[79, 243, 275, 380]</sup>. Un programme associant régime hypocalorique et activité physique a permis d'observer une diminution de la sévérité du SAS mais également une amélioration de la régulation autonome avec une diminution de l'activité sympathique <sup>[243]</sup>. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude de Tuomilehto et coll. <sup>[380]</sup> proposant un programme de modification du style de vie sur une année, alliant AP et régime hypocalorique. Ng et coll. <sup>[275]</sup> retrouvent identiquement une diminution de la sévérité des apnées après un programme de perte de poids de 12 mois reposant essentiellement sur un suivi diététique très régulier. Les effets bénéfiques de tels programmes sur la diminution de l'IAH et la somnolence ont été maintenus un an après l'étude. Si ces effets sont bien décrits dans la littérature pour la population générale, ces travaux sont à approfondir pour la population T21. A ce jour, il n'existe que très peu d'études évaluant l'effet de l'activité physique sur les apnées du sommeil dans la trisomie, alors que l'inactivité et les troubles du sommeil sont largement observés dans cette population.

Les travaux investiguant les effets de l'exercice et de l'entraînement dans la T21 <sup>[133, 316]</sup>, même s'ils ne sont pas axés sur le SAS, montrent cependant des bénéfices dans les réponses physiologiques à l'effort. Certaines études ont déjà rapporté des effets positifs d'une activité physique régulière sur la perte de poids, la capacité cardio-vasculaire et la force musculaire <sup>[256, 316, 379]</sup>. Cependant Varela et coll. <sup>[390]</sup> n'ont observé aucun changement au niveau de la capacité cardio-vasculaire après 16 semaines de programme d'entraînement en aérobic. Cette disparité peut s'expliquer par la divergence des modalités d'entraînement utilisées. Certains auteurs <sup>[256, 316, 379]</sup> ont utilisé des séances de course à pied alors que Varela et coll. <sup>[390]</sup> ont utilisé un programme à base de séances de rameur sur ergomètre. Un tel travail n'implique pas les mêmes

réponses physiologiques, puisqu'un exercice en course à pied recrute plus de groupes musculaires, et demande ainsi plus d'effort que lors de séances sur rameur.

Les interventions diminuant l'IMC et la masse grasse ont de réels bénéfices chez les personnes T21 <sup>[79]</sup> cependant, ces interventions peuvent être difficiles à mettre en place <sup>[243]</sup>. Un régime hypocalorique serait encore plus efficace s'il était accompagné d'un entraînement à l'effort <sup>[79, 243]</sup> car la perte de poids *via* l'activité physique régulière, en plus d'améliorer les fonctions physiques, permet aussi d'augmenter la durée et la qualité du sommeil chez les participants obèses <sup>[77]</sup>. De manière intéressante, il a été rapporté que l'obésité était liée à une fonction autonome altérée <sup>[249, 376]</sup>, et la normalisation de la masse grasse par le biais d'un exercice physique régulier pourrait permettre une amélioration de la fonction autonome, et donc *in fine* des troubles du sommeil.

Dans une étude de cas, Léti et coll. <sup>[224]</sup> ont observé les effets bénéfiques d'un traitement de 5 ans par PPC sur la tolérance à l'exercice chez un sujet en comparaison à un pair non traité mais pratiquant le même niveau d'AP. Dans ce travail, le traitement par PPC a permis de montrer une amélioration de la performance à l'effort, associée à une diminution de l'IAH chez le jeune homme traité durant 5 ans. Certaines variables de la condition physique ont été améliorées (capacité aérobie, ventilation) chez le patient traité, alors que celui n'adhérant pas à la PPC présentait une diminution significative de la tolérance à l'exercice. Ces observations sont en accord avec la littérature <sup>[164, 238, 363]</sup> et ont fait l'objet de nombreuses hypothèses. La première suggère que les patients recevant un traitement par PPC ont de meilleures adaptations cardio-vasculaires et respiratoires après un traitement. Cependant, ces adaptations ne sont pas systématiques chez tous les patients. La fonction cardio-vasculaire ne doit donc pas être la seule impliquée dans l'amélioration de la capacité aérobie <sup>[18]</sup> et ne doit pas être le seul paramètre à prendre en compte pour expliquer la meilleure tolérance à l'exercice chez les patients traités par PPC.

La seconde hypothèse concerne les réponses ventilatoires à l'effort. L'hypoxie, l'hypercapnie, les micro-éveils, la fragmentation du sommeil et les efforts inspiratoires induits par les apnées peuvent contribuer à la dégradation des fonctions pulmonaires et cardio-vasculaires. Les patients présentant un SAS montrent ainsi une augmentation du réflexe inspiratoire pendant les périodes d'obstruction des VAS <sup>[71]</sup> et une ventilation augmentée durant l'exercice, provoquant une majoration du tonus sympathique <sup>[71]</sup>. La fragmentation du sommeil chez les patients apnéiques pourrait provoquer des altérations chroniques du métabolisme musculaire, avec une utilisation des substrats énergétiques et de la fonction mitochondriale de moindre qualité. En effet, si le sommeil est nécessaire à la restauration cellulaire, une fragmentation du sommeil pourrait induire une dégradation des fonctions cellulaires et expliquer une activité enzymatique aérobie plus faible chez le sujet présentant des apnées du sommeil <sup>[392]</sup>. Comme la PPC permet de corriger la fragmentation du sommeil, elle pourrait aussi améliorer les fonctions cellulaires. De plus, une diminution de la fatigue et une augmentation des capacités cognitives, pourraient permettre une augmentation de la motivation et des capacités de performance à l'effort <sup>[392]</sup>.

La prise en charge des apnées du sommeil par l'activité physique chez les personnes T21 serait donc une proposition intéressante, puisqu'elle permettrait de lutter contre la sédentarité et d'améliorer le profil cardio-vasculaire en diminuant les facteurs de risques liés au SAS retrouvés dans la T21. Cela permettrait d'améliorer voire de corriger les dysfonctions autonomiques, hormonales et métaboliques induites par les troubles du sommeil et la sédentarité.

#### b) Modification de la position de sommeil

Dans la population T21, des études ont rapporté que l'IAH était plus élevé durant le sommeil dans la position dorsale, en comparaison à d'autres positions <sup>[49, 116, 207]</sup> et plus spécifiquement durant le sommeil profond <sup>[277]</sup>. Selon Nisbet et coll. <sup>[277]</sup> il serait possible que cet effet de position soit majoré par une hypotonie sous-jacente propre à la trisomie. Ainsi, chez des

personnes T21 avec un SAS associé à une position dorsale, une prise en charge basée sur la position de sommeil peut être envisagée <sup>[116]</sup>, et un repositionnement avec des oreillers peut être utile <sup>[49]</sup>. Cependant, Kuroda et coll. <sup>[207]</sup> ont montré qu'une posture inhabituelle pouvait être une stratégie de dégagement des VAS. Les personnes T21, et plus particulièrement celles qui dorment dans des positions inhabituelles, devraient donc être évaluées de façon systématique pour faire un diagnostic éventuel de SAS.

### c) Traitements pharmacologiques

De nombreux traitements pharmacologiques ont été testés chez des personnes T21 présentant un SAS. Dans la recherche de traitements alternatifs, les études se sont concentrées sur une prise en charge par anti-inflammatoires tels que des corticostéroïdes nasaux, des antihistaminiques, et des inhibiteurs de leucotriènes afin de corriger les éventuelles inflammations et/ou allergies respiratoires. Chez des patients SAS, la production de leucotriènes est augmentée en relation avec la sévérité des apnées. Des inhibiteurs de leucotriènes pourraient donc être utilisés chez des jeunes personnes T21 présentant un SAS léger à modéré <sup>[33]</sup>. S'il existe une congestion nasale, des corticostéroïdes intra-nasaux peuvent être proposés <sup>[33]</sup> avec une corrélation significative entre la réduction de congestion nasale et une augmentation de la qualité du sommeil <sup>[25]</sup>.

Un traitement du reflux gastro-œsophagien peut être considéré si nécessaire, car il peut constituer un risque d'apnées du sommeil, lorsque le reflux acide vient altérer la fonction respiratoire. Un traitement par inhibiteur de la pompe à protons sera dans ce cas étudié par le gastro-entérologue et le pneumologue <sup>[39, 267, 324]</sup>.

Les adultes T21 ont plus de risques de présenter une hypothyroïdie, facteur prédisposant au SAS (4-18%) avec un risque augmentant avec l'âge. Ainsi, la fonction thyroïdienne doit être systématiquement et régulièrement vérifiée pour tout patient T21, dès la petite enfance et tout au long de sa vie, et si nécessaire un traitement doit être mis en place <sup>[189, 211, 324, 377]</sup>.

### V.3. Equipements spécifiques

#### a) Pression positive continue

Dans la T21 comme dans la population générale, la pression positive continue est le traitement de choix du SAS. Cet appareil utilise une pression permettant de maintenir les VAS dégagées, et permet ainsi une diminution significative de l'IAH. Cependant, chez les personnes T21, un protocole d'entraînement rigoureux est nécessaire afin d'obtenir une bonne adhérence et une bonne utilisation du traitement [236]. Trois et coll. [377] ont publié des résultats concernant l'efficacité de la PPC chez des adultes T21. Dans cette étude, neuf adultes étaient traités. Parmi eux, cinq ont montré une excellente utilisation, un autre utilisait la PPC seulement 2h par nuit alors que les trois autres n'ont pas adhéré au traitement. Ces résultats ont été retrouvés dans différentes études, avec une adhérence satisfaisante [179, 180, 236]. Cependant, certaines études ne retrouvent pas une efficacité de la PPC aussi satisfaisante que dans la population générale [175]. Chez les personnes T21, la raideur des VAS étant hétérogène, la PPC ne peut pas agir de la même façon sur toute la superficie des VAS, et l'observance thérapeutique par PPC reste globalement faible au sein de cette population [360].

#### b) Prothèses d'avancement mandibulaire ou de rétention de la langue

Des prothèses orales sont de plus en plus proposées pour les personnes qui ne tolèrent pas la PPC. Il existe deux types de matériel : des orthèses retenant la langue, et des orthèses d'avancement mandibulaire, qui semblent être plus efficaces dans le cas des sujets T21 [409].

Les altérations structurelles caractéristiques de la T21 prédisposent les patients au SAS et à l'obstruction des voies respiratoires. Ces altérations spécifiques incluent l'hypoplasie mandibulaire et faciale, la macroglossie, et l'étranglement des VAS [104, 156]. Des orthèses dentaires sont donc efficaces pour traiter des SAS légers à modérés [192, 211, 354]. Compte-tenu de la relation entre altération des structures anatomiques et SAS [220], il semble intéressant d'effectuer une radiographie du crâne afin de mieux corrélérer le degré de ces altérations avec la sévérité

d'obstruction dans cette population <sup>[192, 211, 328, 350, 354]</sup>. Les équipements dentaires peuvent agir en retenant la langue en position arrière. Les patients T21 qui présentent une macroglossie et une petite mandibule <sup>[111]</sup> peuvent mal tolérer cet équipement, mais semblent davantage supporter l'orthèse d'avancement mandibulaire <sup>[395]</sup>.

### c) Electrostimulation des voies aériennes supérieures

Depuis plusieurs années, un des traitements proposés pour traiter le SAS est basé sur l'électrostimulation des VAS. Cette thérapie nécessite l'implantation de trois composants lors d'un acte chirurgical, afin de générer une respiration synchronisée *via* la stimulation du nerf hypoglosse au cours du sommeil. Des résultats publiés par Van de Perck et coll. <sup>[387]</sup> ont montré l'efficacité d'un tel traitement sur une personne T21 présentant un SAS, réfractaire à l'utilisation de la PPC. La même observation a été faite dans deux études sur un adolescent et des adultes T21 <sup>[109, 226]</sup>. Toutes les études ont montré une diminution significative de l'IAH suite à la stimulation du nerf hypoglosse. Il reste donc à confirmer l'usage plus large de cette technique dans une population plus étendue de sujets T21, de l'enfant à l'adulte sénior et pouvant présenter différents niveaux de handicap cognitif.



## CE QU'IL FAUT RETENIR

Le SAS concerne plus de 80% de la population avec trisomie.

Le développement précoce de l'obésité dans la T21, consécutif à de fréquentes dysrégulations endocriniennes, semble être une cause majeure de la forte prévalence d'apnées du sommeil.

Réciproquement, l'hypoxémie et les micro-éveils induits par les apnées favorisent les risques cardio-vasculaires et modifient l'activité autonome en faveur d'une hyper-activation du tonus sympathique lors du sommeil et de la veille.

Ces dysautonomies peuvent induire une intolérance à l'effort, et sont observées chez les personnes T21, à l'effort et lors des tests de provocation du SNA.

Dans la population générale, une prise en charge du SAS par l'activité physique et un régime hypocalorique est déjà proposée. Il existe très peu d'études s'intéressant aux effets de l'activité physique régulière sur la sévérité des apnées dans la population T21, alors même qu'elle se caractérise par une sédentarité et un surpoids, facteurs de risque du SAS.



Contents lists available at ScienceDirect

## Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/neubiorev](http://www.elsevier.com/locate/neubiorev)

## Obstructive sleep apnea syndrome in adults with down syndrome: Causes and consequences. Is it a "chicken and egg" question?

Léa Dumortier<sup>a,b,c</sup>, Véronique-Aurélié Bricout<sup>a,b,c,\*</sup><sup>a</sup> Univ. Grenoble Alpes, Inserm, 38000, Grenoble, France<sup>b</sup> CHU Grenoble Alpes, 38000, Grenoble, France<sup>c</sup> HP2, 38000, Grenoble, France

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Down syndrome

Adults

Sleep apnea syndrome

Risk factors

Consequences

## ABSTRACT

Individuals with Down syndrome present many clinical characteristics, such as metabolic, endocrine, anatomic and neurologic dysfunctions, that contribute to the physiopathology of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). As a result, sleep apnea prevalence is significantly greater in population with Down syndrome, and may have critical consequences on health and quality of life, such as cardiovascular risks and obesity.

This paper compiles a list of specific risk factors of OSAS present in Down syndrome to explain the high prevalence of this sleep disorder. Endocrine, metabolic, and morphologic aspects are discussed, as well as cardiac, autonomic, genetic and lifestyle factors. Thus, the purpose of this review is to present risk factors, consequences and management of OSAS in the population with Down syndrome.

## 1. Introduction

Down syndrome (DS) is a congenital syndrome caused by an extra copy of chromosome 21. With a prevalence of 1 in 700 live births, it is the most frequent chromosomal abnormality and the most common genetic cause of intellectual disability (Hawli et al., 2009). This syndrome is associated with a wide spectrum of cognitive and physiological impairments, which include obesity, short height, hypotonia, macroglossia, and also delays in motor and neurological development. In addition, one of the most typical clinical features of DS is their susceptibility toward sleep disorders, such as obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) which is frequently observed. Furthermore, the association of DS with hormonal dysregulations, dysautonomia or obesity seems to be able to condition, per se, an overexpression of OSAS (Campana et al., 2009; Lavrentaki et al., 2019). OSAS, a chronic sleep disorder characterized by repetitive pharyngeal collapse during sleep; is receiving increased interest because of convincing data showing important neurocognitive and cardiovascular sequelae (Olson et al., 2003) and poor sleep quality. It can also lead to attention disorders, daytime sleepiness, cognitive disorders and learning problems (Chen et al., 2013). Severity of OSAS is diagnosed in view of the apnea-hypopnea index (AHI). An apnea, defined as cessation of airflow for at least 10 s, is classified as obstructive or central on the basis of presence or absence of respiratory effort. Hypopnea is defined as reduction in ventilation of at least 50 % that results in a decrease in arterial saturation of 4 % or more

due to partial airway obstruction (Department of Health US, and Human S, 2010). Obstructions are mainly caused by collapses of the pharyngeal airway, the half occurring at the palatal level and the other half at the hypo pharyngeal level (Douglas and Polo, 1994). OSAS during sleep leads to chronic hypoxemia and sleep fragmentation, enhancing the risk of severe diseases such as hypertension, hypercoagulability, cardiac dysfunction, stroke, or myocardial infarction.

The prevalence of OSAS ranges between 3 and 17 % of the general population (Peppard et al., 2013) but can reach 85–93% in individuals with DS (Coverstone et al., 2014; Dyken et al., 2003; Trois et al., 2009). In adults with DS, OSAS is usually more severe compared to controls because some factors are exacerbated by the clinical characteristics of this syndrome, such as anatomical, mechanical or endocrine factors which contribute to the physiopathology of sleep apnea. Associated with difficult access to healthcare, these characteristics increase the incidence of OSAS in this population. While the American Association of Sleep Medicine of pediatrics recommends screening for OSAS in all children with DS so that treatment can be implemented as early as possible, for adults these recommendations are less clear. Thus, regarding the possible outcomes of OSAS in individuals with DS, it seems necessary to better understand it in order to adequately identify and treat patients with DS.

The aim of this work is to present the risk factors, consequences and management of OSAS in the population with Down syndrome.

In this review, authors decided to select all publications that met the

\* Corresponding author at: Laboratoire HP2, UM Sports Pathologies, Hôpital Sud, Avenue Kimberley, 38434, Echirolles, France.

E-mail address: [vbricout@chu-grenoble.fr](mailto:vbricout@chu-grenoble.fr) (V.-A. Bricout).

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.018>

Received 6 August 2019; Received in revised form 11 October 2019; Accepted 26 October 2019

Available online 07 November 2019

0149-7634/ © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.



Contents lists available at ScienceDirect

## Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/neubiorev](http://www.elsevier.com/locate/neubiorev)

## Obstructive sleep apnea syndrome in adults with down syndrome: Causes and consequences. Is it a "chicken and egg" question?

Léa Dumortier<sup>a,b,c</sup>, Véronique-Aurélié Bricout<sup>a,b,c,\*</sup><sup>a</sup> Univ. Grenoble Alpes, Inserm, 38000, Grenoble, France<sup>b</sup> CHU Grenoble Alpes, 38000, Grenoble, France<sup>c</sup> HP2, 38000, Grenoble, France

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Down syndrome

Adults

Sleep apnea syndrome

Risk factors

Consequences

## ABSTRACT

Individuals with Down syndrome present many clinical characteristics, such as metabolic, endocrine, anatomic and neurologic dysfunctions, that contribute to the physiopathology of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). As a result, sleep apnea prevalence is significantly greater in population with Down syndrome, and may have critical consequences on health and quality of life, such as cardiovascular risks and obesity.

This paper compiles a list of specific risk factors of OSAS present in Down syndrome to explain the high prevalence of this sleep disorder. Endocrine, metabolic, and morphologic aspects are discussed, as well as cardiac, autonomic, genetic and lifestyle factors. Thus, the purpose of this review is to present risk factors, consequences and management of OSAS in the population with Down syndrome.

### 1. Introduction

Down syndrome (DS) is a congenital syndrome caused by an extra copy of chromosome 21. With a prevalence of 1 in 700 live births, it is the most frequent chromosomal abnormality and the most common genetic cause of intellectual disability (Hawli et al., 2009). This syndrome is associated with a wide spectrum of cognitive and physiological impairments, which include obesity, short height, hypotonia, macroglossia, and also delays in motor and neurological development. In addition, one of the most typical clinical features of DS is their susceptibility toward sleep disorders, such as obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) which is frequently observed. Furthermore, the association of DS with hormonal dysregulations, dysautonomia or obesity seems to be able to condition, per se, an overexpression of OSAS (Campana et al., 2009; Lavrentaki et al., 2019). OSAS, a chronic sleep disorder characterized by repetitive pharyngeal collapse during sleep; is receiving increased interest because of convincing data showing important neurocognitive and cardiovascular sequelae (Olson et al., 2003) and poor sleep quality. It can also lead to attention disorders, daytime sleepiness, cognitive disorders and learning problems (Chen et al., 2013). Severity of OSAS is diagnosed in view of the apnea-hypopnea index (AHI). An apnea, defined as cessation of airflow for at least 10 s, is classified as obstructive or central on the basis of presence or absence of respiratory effort. Hypopnea is defined as reduction in ventilation of at least 50 % that results in a decrease in arterial saturation of 4 % or more

due to partial airway obstruction (Department of Health US, and Human S, 2010). Obstructions are mainly caused by collapses of the pharyngeal airway, the half occurring at the palatal level and the other half at the hypo pharyngeal level (Douglas and Polo, 1994). OSAS during sleep leads to chronic hypoxemia and sleep fragmentation, enhancing the risk of severe diseases such as hypertension, hypercoagulability, cardiac dysfunction, stroke, or myocardial infarction.

The prevalence of OSAS ranges between 3 and 17 % of the general population (Peppard et al., 2013) but can reach 85–93% in individuals with DS (Coverstone et al., 2014; Dyken et al., 2003; Trois et al., 2009). In adults with DS, OSAS is usually more severe compared to controls because some factors are exacerbated by the clinical characteristics of this syndrome, such as anatomical, mechanical or endocrine factors which contribute to the physiopathology of sleep apnea. Associated with difficult access to healthcare, these characteristics increase the incidence of OSAS in this population. While the American Association of Sleep Medicine of pediatrics recommends screening for OSAS in all children with DS so that treatment can be implemented as early as possible, for adults these recommendations are less clear. Thus, regarding the possible outcomes of OSAS in individuals with DS, it seems necessary to better understand it in order to adequately identify and treat patients with DS.

The aim of this work is to present the risk factors, consequences and management of OSAS in the population with Down syndrome.

In this review, authors decided to select all publications that met the

\* Corresponding author at: Laboratoire HP2, UM Sports Pathologies, Hôpital Sud, Avenue Kimberley, 38434, Echirolles, France.

E-mail address: [vbricout@chu-grenoble.fr](mailto:vbricout@chu-grenoble.fr) (V.-A. Bricout).

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.018>

Received 6 August 2019; Received in revised form 11 October 2019; Accepted 26 October 2019

Available online 07 November 2019

0149-7634/ © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

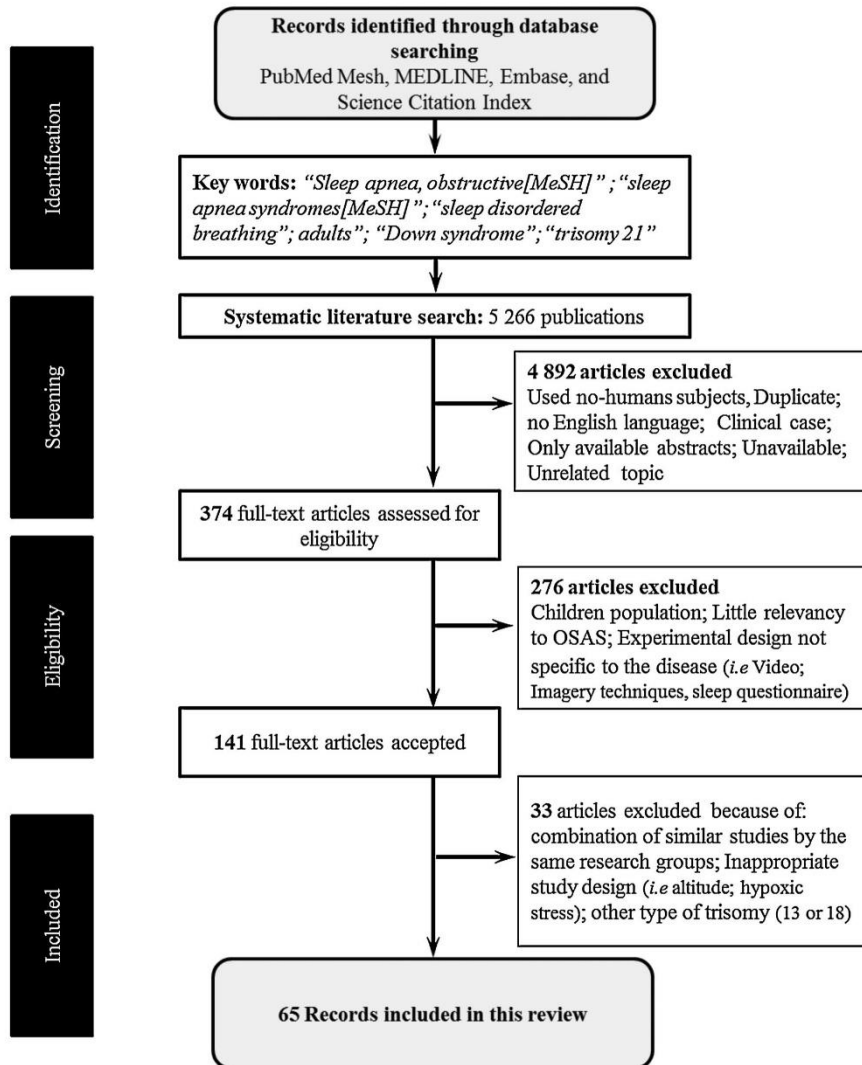


Fig. 1. Flow chart for determination of selected studies.

following criteria: 1) patients with DS; 2) adults participants older than 18 years who underwent a sleep study (*i.e.*, polysomnography or polygraphy) for OSAS diagnosis (Children with DS and OSA were excluded because diagnosis criteria, risk factors and management of OSAS are not the same as the adults); 3) OSA diagnosis was based on apnea-hypopnea index (AHI) in the sleep studies; 4) article was published between 1960 and 2019 in peer-reviewed journals (unpublished works, dissertations, chapters, and abstracts were not included); 5) article was published in English language. The exclusion criteria were based primarily on the absence of one of the inclusion criteria.

Databases searched were PubMed Mesh, MEDLINE, Embase, and Science Citation Index. Search terms were “Sleep apnea, obstructive [MeSH]” ; “sleep apnea syndromes[MeSH]”; “sleep disordered

breathing”; “Down syndrome”; “adults”; “trisomy 21”. More than 5000 reports were first screened for key words and reduced to 755 articles with at least one inclusion criteria. Subsequently, 65 studies met all inclusion criteria (Fig. 1).

The selected literature, organized as a stepwise approach to the diagnosis and management of OSAS, is presented in Tables 1–3. These tables serve as a presentation plan for this review focused specifically on adult with DS in comparison to general population.

## 2. Associated factors with obstructive sleep apnea syndrome

In DS, some sleep macro-architecture alterations exist. Subjects with DS spend more time in bed, have a higher percentage of wakefulness

**Table 1**  
Associated factors with obstructive sleep apnea syndrome.

2. ASSOCIATED FACTORS with OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME		REFERENCES related to DS
<b>2.1 Anatomic and physiologic factors influencing an obstruction of the UA IN DOWN SYNDROME. THESE FACTORS CLASSICALLY DESCRIBED</b>		
<b>ARE INCREASED BECAUSE</b>		
2.1.1 Genetic factors	The genetic of Down syndrome determine a characteristic phenotype of OSA	Marcus et al., 1991; Ferri et al., 1997
2.1.2 Cranio facial anthropometric characteristics	Abnormalities of the craniofacial skeleton Midfacial hypoplasia Small mandibular size Macroglossia	Uong et al., 2001; Roizen and Patterson, 2003; de Miguel-Diez et al., 2003; Ferrario et al., 2004a, 2004b Prasher, 1995; Dyken et al., 2003; Dahlqvist et al., 2003; Donnelly et al., 2004; Flore et al., 2008; Miano et al., 2008; Trois et al., 2009; Esbesen et al., 2010
2.1.3 Obesity (especially neck circumference) and Body Mass Index	Small height and excessive fat mass Sedentary lifestyle; Energy homeostasis dysfunctions	Prasher, 1995; Dyken et al., 2003; Dahlqvist et al., 2003; Donnelly et al., 2004; Flore et al., 2008; Miano et al., 2008; Trois et al., 2009; Esbesen et al., 2010
2.1.4 Endocrine factors	All endocrine disorders (hypothyroidism; diabetes, gonadal dysfunctions)	Ruvalcaba et al., 1969; Hsiang et al., 1987; Hultcrantz and Svanholm, 1991; De Haan et al., 1996; Prasher, 1999; Tuyuz et al., 2001; Pastore et al., 2003; Magni et al., 2004; Gillepsie et al., 2006; Virgi Babul et al., 2007
2.1.5 Hypotonia, muscle tone and consequences on sleep habits	Hypotonia & muscle tone Weakness muscle Supine position More frequent abnormal sleep positions in DS	Miano et al., 2008; Esbesen et al., 2010; Sembhivel et al., 2011; Lott, 2012
2.1.6 Tonsil/adenoid inflammation or hypertrophy	Innate disorders and inflammation	Dahlqvist et al., 2003; Bosch, 2003; de Miguel-Diez et al., 2003
2.1.7 Comorbidities	More frequent congenital heart disease Gastro-esophageal reflux Upper airway infections	Paladmi et al., 2000; Mitchell et al., 2003a, b
<b>2.2 Demographic factors</b>		
2.2.1 Increasing age	Premature ageing	Domnelly et al., 2004; Tenenbaum et al., 2011; Rosen, 2011; Kamia et al., 2014
2.2.2 Male gender	Abnormal testosterone secretion	Day et al., 2005; Vis et al., 2010; Charlot et al., 2011
2.2.3 Prescription of various medications	More frequent use of medications like serotonin or mixed reuptake inhibitors, antipsychotics, anticonvulsant, mood-stabilizer, anxiolytic	Charlot et al., 2011; Lott, 2012; Malt et al., 2013; Fernandez and Edgim, 2013; Breslin et al., 2014; Coverstone et al., 2014 Maas et al., 2012; Hill, 2016a Capone et al., 2013; Hill, 2016; Hefi and Blanco, 2017

**Table 2**  
Consequences of obstructive sleep apnea syndrome.

3 CONSEQUENCES OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME		
<b>3.1 Cardiovascular and respiratory consequences</b>		
<b>CLASSICALLY DESCRIBED</b>		
3.1.1 Cardiovascular consequences	More prevalent because of congenital factors	REFERENCES related to DS Marcus et al., 1991; Hawkins et al., 2001; Roizen and Patterson, 2003; Barnhart and Connolly, 2007; Duffels et al., 2009; Mijalany et al., 2010 Trois et al., 2009 Maas et al., 2012
3.1.2 Hypertension	Not observed in DS	O'Driscoll et al., 2012
3.1.3 Snoring	More prevalent because of anatomical characteristics	Lal et al., 2015
3.1.4 Sleep disruption	Fragmented sleep, sleep anxiety, night waking, parasomnias	Chen et al., 2013; Breslin et al., 2014
<b>3.2 Autonomic nervous system and OSAS</b>		
Dysautonomia	Increased sympathetic nervous activity	Figuerola et al., 2005; Fefferman et al., 2005; Iellamo et al., 2005; O'Driscoll et al., 2005; Bricout et al., 2008
<b>3.3 Endocrine dysfunction and biological markers of OSAS</b>		
3.3.1 Endocrine consequences	Elevated risk of developing some endocrine pathologies such as chronic inflammation, metabolic syndrome, obesity, diabetes	Set et al., 1995; Ferri et al., 1997, 1998b; Fernhall and Otterstetter, 2003; Fernhall et al., 2005 Prukkka et al., 1986; Bernal et al., 1995; Auwar et al., 1998; Dyken et al., 2003; Magni et al., 2004; Bricout et al., 2008; Flore et al., 2008; Migge et al., 2008; Trois et al., 2009
3.3.2 Biological alterations	Inflammatory biomarkers, oxidative stress, vitamin D concentrations and hyperuricemia are altered	Rosen, 2011; Lockrow et al., 2011; Xue and Streit, 2011; Garlet et al., 2013; Ramia et al., 2014; Kashima et al., 2014
3.4 Neurocognitive consequences	Aggravated by cognitive deficiencies (low intellectual quotient)	Fernandez et al., 2013; Breslin et al., 2014
3.5 Additional consequences	Quality of life	Lal et al., 2015; Esbensen et al., 2016
	Increased fatigability Lower physical fitness	Chen et al., 2013; Breslin et al., 2014; et al., 2014; Léti et al., 2015; Lal et al., 2015; Roche et al., 2015; Esbensen et al., 2016
		Bitles and Glasson, 2004; Bricout et al., 2008; Flore et al., 2008; Miano et al., 2008; Fernhall et al., 2009; Léti et al., 2012; O'Driscoll et al., 2012



**Table 3**  
Management of obstructive sleep apnea syndrome.

4 MANAGEMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME			
CLASSICALLY DESCRIBED	IN DOWN SYNDROME	REFERENCES related to DS	
<b>4.1 Surgical approaches</b>			
<b>Surgical approaches</b>	Related to macroglossia or to an enlargement of tonsils and/or adenoids tissues	Strome, 1986; Bower and Richmond, 1995; Kanamori et al., 2000; Bosch, 2003; Shott and Donnelly, 2004, Donnelly et al. 2005	Guimaraes et al., 2008; Baumer and Davidson, 2014; Thottam et al., 2015; Yumusakhuyli et al., 2016; Capone et al., 2018
<b>4.2 Lifestyle modifications</b>			
<b>4.2.1 Diet and physical exercise</b>	Interventions (exercise program) that decrease body weight and adipose mass have multiple positive benefits	Sei et al., 1995; Fernhall and Pitetti, 2001; Varela et al., 2001; Guerra et al., 2003; Tsimaras et al., 2003; Rimmer et al., 2004; Dodd and Shields, 2005, Ordonez et al. 2006, Whitt-Glover et al., 2006; Shields et al., 2008; Bricout et al., 2008; Johnson, 2009; Hawli et al., 2009; Bodde and Seo, 2009; Mendonca and Pereira, 2009	Giagkoudakai et al. 2010, Bartlo and Klein, 2011, Gonzales Agüero et al. 2011, Shields et al., 2012; Léti et al., 2012; De Winter et al., 2012; Mendonca et al., 2013; Chen et al., 2013; Fernhall et al., 2013; Li et al., 2013; Pett et al., 2013, Chen et al. 2014, Seron et al., 2014; Chen and Ringenbach, 2016, 2018
<b>4.2.2 Position change</b>	Positional therapy can be considered	Bosch, 2003; Dyken et al., 2003, Senthivel et al. 2011	Nisbet et al., 2014; Kuroda et al., 2017
<b>4.2.3 Pharmacological treatment</b>	Pharmacological treatments have been tested in patients with OSAS + DS (i.e. nasal corticosteroids, antihistamines gastro-esophageal reflux; thyroid replacement)	Hulcrantz et al. 1991, Mitchell et al., 2003a, 2003b, Rosen 2003, Trois et al., 2009	Baumer and Davidson, 2014; Lal et al., 2015, Bermudes et al. 2019
<b>4.3 Specific equipment</b>			
<b>4.3.1 Continuous positive airway pressure (CPAP)</b>	Moderate response to standard OSAS treatments	Trois et al., 2009; Hill, 2016; Hill et al., 2016b	Dudoignon et al., 2017; Luijckx et al., 2017; Simpson et al., 2018
<b>4.3.2 Mandibular advancement device or tongue-retaining devices</b>	Oral appliances are proposed in subjects with DS who cannot tolerate CPAP	Lefaivre et al., 1997; de Miguel-diez et al., 2003; Donnelly et al., 2004; Waldman et al., 2009	Soares et al., 2010; Saliba et al., 2013, Gofinski et al. 2014, Lal et al., 2015; Jayaratne et al., 2017
<b>4.3.3 Upper airway stimulation (UAS)</b>	Potential value of UAS when patient with DS + OSA is refractory to conventional treatments	Diercks et al., 2016; Li et al., 2018	Van de Perck et al., 2018

after sleep onset, a lower percentage of stage 2 NREM and therefore a lower sleep efficiency (Breslin et al., 2014; Hill, 2016a).

The diagnosis of OSAS begins with a sleep history that is evoked during a health evaluation or when warning signs exist (such as fatigue, daytime sleepiness...). These factors associated with OSAS are listed in two essential groups: firstly 'Anatomic & Physiologic factors' and secondly 'Demographic factors' (Table 1).

## 2.1. Anatomic and physiologic factors influencing an obstruction of the UA

### 2.1.1. Genetic factors

DS is a disorder arising during embryogenesis as a result of an additional chromosome 21 copy in the karyotype. This over-expression of genetic material produces structural and functional disorders and intellectual disabilities (Hill, 2016a), and there are dysmorphic features of DS that affect whole body function and play a significant role in screening and diagnosis.

Sleep disturbances are common in children and adults with intellectual disabilities, and several neurophysiological studies have been performed in the past in order to find specific polysomnographic phenotypes. Thus, it is still debated if sleep disturbances are related to specific genetic profiles. The two most studied syndromes with mental retardation from a sleep point of view are Down syndrome and Fragile-X syndrome (Lindblom et al., 2001). They represent the most common causes of inherited mental retardation (Roizen and Patterson, 2003). In population with DS, polysomnographic studies reported a high prevalence of OSAS. An association has been observed between the level of mental retardation and the amount of REM sleep, which has been suspected to have a role in the cognitive deficit of DS (Ferri and Curzi-Dascalova, 1998a; Marcus et al., 1991). Fragmentation of sleep induced by apnea-hypopnea episodes can lead to reduced neurocognitive function, decreased quality of life, and increased risk of professional and occupational accidents.

Genetic factors influence the development of neurocognitive decline in OSA. The  $\epsilon 4$  isoform of apolipoprotein E (Apo  $\epsilon 4$ ) is strongly

associated with an increased risk of early-onset Alzheimer disease (Wiseman et al., 2015), and persons with DS are at high risk of developing Alzheimer disease. As a consequence, this population may be at high risk for cognitive impairment associated with OSAS in view of their combined risk of severe OSAS and Alzheimer disease (Lal et al., 2012).

### 2.1.2. Cranio-facial anthropometric characteristics

Another factor related to OSAS in the population with DS is the role of the anatomical structure's characteristics. Several factors have been implicated in the pathogenesis of OSAS in DS including facial (midfacial hypoplasia, mandibular hypoplasia) and other physical signs (hypotonia of upper airway, glossoptosis, hypopharyngeal collapse, an abnormally small upper airway, enlarged tonsils and adenoids) (Arumugam et al., 2016; Roizen and Patterson, 2003). Several studies hinted at the existence of a correlation between OSAS and the alteration of craniofacial growth in DS (Ferrario et al., 2004a, b). OSAS affects children and adults with DS, especially those with cranio- or dentofacial disharmonies. Individuals with DS express characteristic facies, mainly due to anomalies of the underlying craniofacial skeleton. Some studies have found midfacial hypoplasia and small mandibular sizes in individuals with DS. The few analyses of soft-tissue morphology indicate that the faces of individuals with DS are smaller overall compared to the general population (Ferrario et al., 2004b), with a reduced nasal and lower lip surface area, and an increased upper lip area (Ferrario et al., 2004a). Moreover Hamilton et al. (2016) observed that 13.8 % of individuals with DS presented airway anomalies with majority of subglottic stenosis and tracheomalacias, leading to narrower upper airways. Elasticity of the tissues surrounding the upper airways in individuals with DS is decreased, and lower stiffness is associated with an increased risk of obstruction (Subramaniam et al., 2016). Heterogeneous elasticity from a pharyngeal zone to another in a same individual can lead to numerous obstruction zones and an increased collapsibility (Shott and Donnelly, 2004).

Many studies report a relative macroglossia in individuals with DS,

described as a small mandible in regards to the volume of the tongue, which increases the risk of airway obstruction (de Miguel-Diez et al., 2003; Ferri and Curzi-Dascalova, 1998a; Goffinski et al., 2014; Guimaraes et al., 2008; Uong et al., 2001). These morpho-anatomical characteristics of the face in individuals with DS may have a major impact on obstructive sleep apnea because they enhance the risk of upper airway obstruction.

### 2.1.3. Obesity and body mass index (BMI)

Many adults with DS are diagnosed to be overweight or obese according to the BMI, and numerous studies in different countries and across different ages have reported a high prevalence of obesity in this population (Bull, 2011). The relation between obesity, fat mass deposition and sleep apnea severity has been well established in DS (Basil et al., 2016; Chen et al., 2013; Skotko et al., 2017; Trois et al., 2009). Obesity and OSAS often co-exist in adults with DS. In this population, an increased sedentary lifestyle and weight gain is associated with ageing (Skotko et al., 2017; Trois et al., 2009). In individuals with DS across different ages, a higher body mass index increases the risk of developing severe obstructive sleep apnea (Austeng et al., 2014; Beebe et al., 2011; Dahlqvist et al., 2003; Shires et al., 2015; Trois et al., 2009). These results are confirmed by Trois et al. (2009) in a study on 16 adults with DS, and a mean BMI value of 31 kg/m<sup>2</sup>. These authors reported that 88 % had clinically diagnosed OSAS, showing a positive correlation between the apnea-hypopnea index and BMI. A recent study by Cornacchia et al. (2019) confirmed the same association between BMI and OSA in adults with DS. Subjects with higher BMI were found to have greater AHI values and trended towards more severe OSA (Prasher, 1995).

Obesity is more frequent in persons with DS, for whom genetic causes are involved in the development of obesity (Seo et al., 2018). Seo et al. (2018) showed that Down syndrome critical region 1–4 (DSCR 1–4), a chromosomal part initially proposed as a “DS critical region”, was involved in energy homeostasis. In their study, in transgenic mice for the DSCR1 gene, the hepatic glucose homeostasis was impaired, shown by higher levels of hepatic glucose compared to wild mice, after a 24h-fasting period. In addition, it has been suggested that DSCR 1–4 was involved in hepatic glucose production, as an increase of hepatic glucose levels in transgenic mice was observed after a pyruvate injection. The overexpression of DSCR 1–4 led to pyruvate intolerance, associated with insulin resistance. Hence in individuals with DS, where DSCR 1–4 is overexpressed, metabolic adjustments are impaired, described by increased neoglucogenesis, pyruvate intolerance and insulin resistance (Flore et al., 2008). These outcomes may explain higher prevalence of obesity and metabolic syndrome in the population with DS.

Obesity predisposes to OSAS because it promotes excessive fat deposition under the mandible, in the neck and the tongue. This contributes to narrow the upper airway diameter during sleep and to increase the risk of obstruction (Donnelly et al., 2004). Kalth et al. (2007) showed greater weight, neck and waist circumferences in individuals with OSAS compared to controls. Similarly Hargens et al. (2008) observed a positive correlation between AHI and body mass index, neck circumference and fat mass in subjects without DS. These authors confirmed that most adults with OSA are overweight, and they have shown that the development or worsening of OSA was linked to increasing weight. Neck circumference seems to have the strongest association with OSA, and waist–hip ratio is a risk factor especially in severe obstructive sleep apnea syndrome Hargens et al. (2008); Kalth et al. (2007). Neck circumference and waist–hip ratio seem to be better indicators of all-cause mortality than BMI.

Thus, obesity is probably an important risk factor for the development of OSA, and in individuals with DS is carried from childhood into adulthood. In fact, it is a further risk for the development of metabolic syndrome and OSAS (Miano et al., 2008; Weiss et al., 2013).

### 2.1.4. Endocrine disorders

Endocrine disorders are reported in individuals with DS and they indirectly influence OSAS prevalence, even more when individuals are obese (Ozturk et al., 2003; Prasher, 1995; Virji-Babul et al., 2007). Indeed, adipose cells secrete adipocytokines, such as leptin, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), IL-6 (interleukin-6) or adiponectin. As a result, excessive adipose tissue is often associated with high levels of leptin and insulin. These two hormones are linked with hypothalamic receptors and a hypersecretion leads to increased sympathetic activity, which stimulates thermogenesis. However in the long term a desensitization of  $\beta$ -adrenergic receptors is associated with thermogenesis reduction and an increase in fat mass storage (Seals and Bell, 2004). Because of dysautonomia and the increase in fat mass, hyperleptinemia is associated with increased risk of sleep apnea.

**2.1.4.1. Leptin.** Leptin, also known as a satiety hormone, is released from the fat cells of adipose tissues. It sends signals to the hypothalamus and acts to suppress food intake and increase metabolic rate. The primary role of leptin is to regulate and maintain body weight, but is also involved in immunity, metabolism and inflammation (Flier, 2012).

A study on a model of trisomic mouse (Ts65Dn) (Fructuoso et al., 2017) showed that visceral fat mass accumulation promotes a pro-inflammatory state, evidenced by a correlation between obesity and increased plasma levels of inflammatory biomarkers. In this Ts65Dn model, mice consumed more calories, suggesting that the satiating effects of leptin were inefficient. In children and adolescents with DS, leptin concentrations could be associated with adiposity (Magni et al., 2004; Yahia et al., 2012) as studies observed higher leptin levels compared to control children (Magge et al., 2008; Magni et al., 2004; Yahia et al., 2012). Authors explain these results with a possible greater leptin production per unit of adipose tissue. However, in individuals with DS who are not even obese, Tenneti et al. (2017) found high leptin concentrations. If this hyperleptinemia is not only associated to obesity, it could be also related to the supernumerary 21<sup>st</sup> chromosome Tenneti et al. (2017). In individuals without DS, plasmatic concentrations of leptin are highly associated with BMI and with the degree of adiposity. Circulating leptin concentrations, generally thought to be the outcome of increased leptin resistance, are also markedly elevated in obese individuals (Flier, 2012). These high concentrations of leptin are associated with various health conditions such as hypertension, low-grade systemic inflammation and metabolic dysfunction. Intermittent hypoxia and/or sleep apnea, major factors of oxidative stress, increase peripheral leptin levels and induce leptin resistance (Phillips et al., 2009). These hormonal dysregulations may be involved in the pathogenesis of sleep apnea-associated cardiovascular and metabolic morbidity and mortality. Thus, leptin is an important chemical messenger that activates the sympathetic nervous system, and its increase contributes to hypertension (Pepin et al., 2014). In populations who present obesity, hyperleptinemia is also positively associated with the severity of sleep apnea (Ozturk et al., 2003). Given that leptin is upregulated by intermittent hypoxia and that its increase leads to cardiovascular complications, it is possible that high leptin concentrations contribute to cardiovascular complications of OSAS such as increased oxidative stress.

In individuals with DS, a high level of oxidative stress has been described as an outcome of an antioxidant enzymatic over activity, and specifically an increase of Cu-Zn superoxide dismutase, an enzyme coded on chromosome 21 (De Haan et al., 1996; Pastore et al., 2003). This oxidative stress exacerbates insulin resistance and metabolic syndrome, and contributes to sleep apnea (Artioli, 2017; Olea et al., 2014). The association of OSAS and oxidative stress causes deleterious effects on the cardiovascular system, with an increased risk for stroke, heart failure and myocardial infarction. This association can also display more subtle endothelial dysfunctions and vascular remodeling. These findings contribute to OSAS in obese persons who do not have DS, and may exist in those with DS.



**2.1.4.2. Insulin and glucose metabolism.** OSAS has been linked with abnormal glucose metabolism (hyperglycaemia, hyperinsulinemia), insulin resistance and development of type 2 diabetes independently of obesity (Tamura et al., 2008). Indeed, hypoxemia induced by OSAS has been shown to induce a number of serious outcomes in general population (Vgontzas et al., 2005):

1) impairs adenosine triphosphate synthesis in hepatic cells and hence inhibits insulin secretion, 2) decreases the insulin receptors sensitivity; 3) promotes the hyperactivity of sympathetic nerves, which can contribute to the blood glucose level increase and to an impaired glucose tolerance, 4) associated with hypercapnia, hypoxemia stimulates chemoreceptors, leading to increased catecholamine and cortisol secretions to antagonize the biological effects of the insulin, 5) associated with oxidative stress, hypoxemia causes the expression and release of inflammatory cytokines, resulting in insulin resistance.

In individuals with DS, the presence of low-grade inflammation reduces insulin sensitivity and glucose absorption by peripheral muscles (Tenenbaum et al., 2011; Thaler and Schwartz, 2010). As a consequence, glycaemic concentration increases (Tenenbaum et al., 2011) leading to a potential metabolic syndrome. Furthermore, some studies have reported that basal metabolism is reduced in individuals with DS, also contributing to the development of metabolic syndrome (Tenenbaum et al., 2011), possibly due to prevalent defects in thyroid gland function in DS (Prasher et al., 2011).

Moreover, the development of insulin resistance and pancreatic beta cell dysfunction has been linked to chronic intermittent hypoxemia observed in OSAS. These impairments would also explain an increased risk of diabetes in individuals with DS that is often diagnosed earlier in this population. Nevertheless, the mechanism of diabetes apparition in DS is not clear. Butler et al. (Butler et al., 2017) found no difference in beta-cells of pancreas of individuals with DS compared to controls. However, recent studies reported increased rates of diabetes-associated auto-antibodies in individuals with DS compared with a control population without the expected increase in diabetes-associated human leukocyte antigen genotypes (Aitken et al., 2013; Gillespie et al., 2006). Abnormal expression of a precise gene located on chromosome 21 (21q22.3 region) has recently been identified as a likely cause for increased autoimmunity in DS (Gimenez-Barcons et al., 2014). Nonetheless, more research is needed on this point.

**2.1.4.3. Thyroid function.** Thyroid hormones play a critical role in growth, development of tissues, cellular differentiation and cellular metabolism, especially the maintenance of energy homeostasis and thermogenesis. They play a particularly crucial role in brain maturation (neuronal differentiation, cognitive development, activation of the sympathetic nervous system ... (Bernal and Nunez, 1995)). In Down syndrome, the association of thyroid hormone deficiency potentially exacerbates the observed neurological disorders.

Dysfunctions of the hypothalamo-pituitary thyroid axis in DS can be linked with primary thyroid diseases or with disorders of TSH secretion dependent on insufficient dopaminergic control of pituitary secretion. These thyroid dysfunctions have been reported with high prevalence in persons with DS at all ages. Both hypo- and hyperthyroidism had been well documented in these patients, but the most frequently observed condition appeared to be hypothyroidism (Prasher, 1999; Trois et al., 2009; Villani et al., 2016) with a prevalence ranging from 25 % to 60 % without gender preponderance (Tuysuz and Beker, 2001).

Diagnosis of a thyroid dysfunction is a part of health care guidelines for all children, adolescents and adults with DS (Virji-Babul et al., 2007), and the regular screening for thyroid dysfunction is annually recommended in this population because the risk of hypothyroidism increases with age (Bull, 2011). The hypothyroidism in DS is heterogeneous, but an auto-immune type thyroiditis is often causative. It is possibly due to defects in thyroid gland function in individuals with DS. Some reports have shown that this hypothyroidism could induce sleep-disordered breathing via several different mechanisms; but it can also

cause some others disorders. Patients with hypothyroidism and OSAS present some common clinical features such as apathy, fatigue, cognitive difficulties and excessive daytime somnolence. Several mechanisms contribute to weight gain in DS, among which hypothyroidism, a decreased basal metabolic rate, a preference for high carbohydrate foods, and an increased prevalence of eating disorders with age. Taken together, these factors contribute to the constant increase of BMI, which is well identified as contributive to OSAS. Some reports have shown that thyroid diseases could have an impact on OSAS but this relation has not been clearly explored. Trois et al. (2009) observed hypothyroidism in most of the individuals with DS and OSAS, but no clear correlation between thyroid hormones and apnea severity has been proved. Thus, hypothyroidism can increase upper airway collapsibility because of soft tissue swelling in pharynx, neck and tongue especially since the prevalence of macroglossia is important in DS (Cohen and Winer, 1965). If there is a goiter in relation to a thyroid disorder, it can provoke symptoms due to the compression of local structures, induce upper airway narrowing and then obstruction. Large goiters may make the upper airway more susceptible to collapse due to extrinsic compression (Ruvalcaba et al., 1969). However De Oliveira et al. (de Oliveira et al., 2009) showed that the hypothalamo-pituitary-thyroid axis was partly under the control of the sympathetic nervous system. Thus, in individuals with DS, thyroid hormone resistance can be caused by decreased sympathetic tone in the hypothalamo-pituitary axis (de Oliveira et al., 2009). Further research needs to be carried out in individuals with DS to investigate the role of thyroid function in the physiopathology of sleep apnea because of the important consequences it would have on the global health of these individuals with DS.

**2.1.4.4. Gonadal dysfunction.** The relationship between gonadal hormones and sleep apnea has been well established since the 1980s (Hsiang et al., 1987). In DS, young adolescents present a high prevalence of anomalies in sexual development. Delayed onset of puberty is reported in both genders, but is more frequent in male patients (Hsiang et al., 1987).

These gonadal dysfunctions may contribute to the physiopathology of OSAS in individuals with DS, but these relations have yet to be explored. In DS, hypogonadism is characterized by cryptorchidism, small testes, and micropenis, associated with low levels of testosterone. Hypotestosteronemia associated with hypogonadism enhances fat mass increase because testosterone is a major actor of muscular anabolism and lipolysis (Steidle et al., 2003). Low concentrations of testosterone in men with DS can explain higher fat mass storage compared to control individuals. Accumulation of adipose tissue in the neck and the tongue can increase upper airway obstruction.

In men without DS, it has been shown that testosterone production is directly dependent on sleep, with a sleep-related increase in the amplitude of the pulses of luteinizing hormone secretion (Wittert, 2014). During daytime, the plasma concentration of testosterone declines proportionally to time spent awake, but the relationship between testosterone and sleep quality appears to be largely mediated by obesity (Barrett-Connor et al., 2008). Recent work has shown that in obese men, sleep apnea is associated with hypotestosteronemia. Moreover, a four-month testosterone treatment results in a decrease of OSAS severity (Hoyos et al., 2012). Finally, the relationship between testosterone and the obstructive sleep apnea syndrome is bidirectional. OSAS seems to cause a decrease in testosterone production while hypotestosteronemia increases the risk of fat mass gain and obesity.

In addition to an accumulation of adipose tissue, hypotestosteronemia may induce a lower muscle mass, and then reduce muscle tone and major hypotonia, which is an additional risk factor of OSAS.

**2.1.5. Hypotonia, muscle tone and consequences on sleep habits**

In the population with DS, low muscle strength associated with hypotonia is common (Esbensen, 2010). They induce an alteration of the voluntary control of muscles, of the development of gross motor

skills, and finally the outcome is a motor clumsiness. In addition, generalized hypotonia increases the risk of airway collapse and is aggravated by other factors (thick neck, obesity, relative macroglossia, adenotonsillar hypertrophy). During sleep, obstruction of the airways (total or partial) can occur due to pharyngeal hypotonia, leading to snoring and to OSA in subjects with DS (Giannasi et al., 2019). In this population, Pinheiro et al. (2018) have reported positive results in the treatment of weakness muscle using neuromuscular electrical stimulation.

Sleep habits, such as sleep position, can also induce reductions of airway size, and patency with a decrease in the area of the upper airway particularly in the lateral dimension, while in the supine position (Pevernagie et al., 1995). In fact, the AHI has been reported to be 40%–50 % lower when adult patients with OSA sleep in the lateral position compared to supine position (Oksenberg et al., 1997), and supine position increases propensity to apnea events compared to off-supine positions. There are several reasons why sleep position may be different on OSA severity in the population with DS (Ono et al., 2015). Persons with DS frequently adopt unusual sleep postures: sitting cross-legged and leaning forward; a posture facilitated by hypotonia. The reason for this is imprecise, but it might be a maneuverer that helps maintain an open airway in the face of collapse during obstructive breathing events (Senthilvel and Krishna, 2011) and an indicator of protecting the airway against OSA.

Positional effects may differ as a function of the etiology of OSA, considering the anatomical and cranio-facial characteristics of DS (relative macroglossia, posterior tongue position, etc.); sleep state effects may also differ as a result of the generalized hypotonia commonly observed in DS and also due to changes in sleep architecture, notably decreased amounts of REM sleep (Miano et al., 2008).

#### 2.1.6. Tonsil inflammation or hypertrophy

If OSAS presents a multifactorial etiology, it is often linked to adenotonsillar hypertrophy (especially in children but not exclusively) which may lead to an alteration of the breathing pattern. In children with DS, frequent adenotonsillar hyperplasia, associated with a small mandibular volume, is a risk factor for sleep apnea (Dahlqvist et al., 2003; de Miguel-Diez et al., 2003; Donnelly et al., 2004; Reckley et al., 2018). Shires et al. (2015) observed a positive relation between tonsillar volume and apnea-hypopnoea index and Thottam et al. (2015) found a decrease in the AHI after adenotonsillectomy, confirming the relation between these parameters. Moreover, regardless of adenotonsillar volume, the airways of individuals with DS are narrower than their counterparts without DS which is a predisposing factor for OSAS.

#### 2.1.7. Comorbidities

- Individuals with DS present many comorbidities that can increase the risk of developing OSAS, like obesity (Maki-Nunes et al., 2015), upper airway infections, ear-nose-throat disorders or congenital heart disease (Bush et al., 2018). They can and should be attended to immediately, starting with early childhood and continuing throughout lifelong. For instance, a study conducted by Mitchell et al. (2003a) showed that children with DS and OSAS also present secondary ear-nose-throat disorders.
- Children born with DS are at an increased risk of congenital heart disease (*i.e.* atrial or ventricular septal defects) (Paladini et al., 2000). Despite cardiac surgery in childhood, many adults with DS present progressive anatomical cardiac lesions and/or arrhythmias (Hayes et al., 2017). Congenital heart disease is also a well-known comorbidity in DS (Vis et al., 2010) and its relation with sleep apnea has been investigated (Sawatari et al., 2015; Vis et al., 2010). Neonatal care and successful early cardiac surgery improve health and life expectancy (Day et al., 2005), nevertheless the high prevalence of OSAS in DS is known to worsen the impact of cardiovascular diseases, lead to poorer prognoses, and decrease the quality

of life (Sawatari et al., 2015). The study of Sawatari et al. (2015) investigated the relationship between sleep-disordered breathing and congenital heart disease in individuals with DS and concluded that the deterioration of heart failure may predispose central sleep apnea or lead to the narrowing of the upper respiratory tract by edema resulting in obstructive sleep apnea. Mitral valve prolapse is also common among adults with DS (46–57 %; (Barnhart and Connolly, 2007; Roizen and Patterson, 2003)). Early signs of mitral valve prolapse are comparable to those observed in the general population and include fatigue, irritability and weight gain (Barnhart and Connolly, 2007).

- In addition, 83 % of patients with DS present gastrointestinal reflux that may negatively impact sleep quality (Mitchell et al., 2003b). There is an increasing mass of evidence for a link between the OSAS and gastroesophageal reflux disease. The large negative intrapleural pressure swings during apnea should facilitate reflux events (Bermudez et al., 2019). Recognition and treatment of gastrointestinal reflux in DS population are important because it can be associated with decreased quality of life (including sleep disruption) and increased risk of serious complications (Bermudez et al., 2019).

## 2.2. Demographic factors

### 2.2.1. Increasing age

Over the last three decades, the life expectancy has increased in patients with DS, with about 14 % who can reach the age of 70 (Bittles and Glasson, 2004; Yang et al., 2002), but increasing age is reported to be an important risk factor of OSAS in DS (Giménez et al., 2018; Resta et al., 2001). It was found that older subjects with DS had higher rates of sleep apnea than peers without DS, which is consistent with previous results (Akhtar and Bokhari, 2019; Breslin et al., 2014). Older adults with DS are at increased risk for OSA as all risk factors observed in general population become more prevalent in DS because of endocrine disorders, obesity, physical inactivity, premature aging, or Alzheimer disease (Charlot et al., 2011; Lott, 2012). OSAS might accelerate Alzheimer-like pathology in older adults with DS, who are high risk for dementia in later life (Millman et al., 1995; Wiseman et al., 2015). It has been suggested that sleep impairment due to OSAS may induce Alzheimer biomarkers changes, such as the depositions of  $\beta$ -amyloid protein and amyloid plaque formation in the brain tissues. These signs were the main causes of neuropathological process of Alzheimer disease (Wiseman et al., 2015). The observations of these signs in DS and the high risk of early onset Alzheimer disease support this hypothesis, given that the gene for amyloid precursor protein is located on chromosome 21 (encoded on Hsa21)(Goldgaber et al., 1987). In patients with DS this chromosome 21 is inherited in triplicate (Wiseman et al., 2015), and trisomy of this protein is likely to be responsible for increased frequency of dementia in people with DS (Wiseman et al., 2015). Thus, it is possible that in addition to the impact of the genetic aspects of DS, advanced in age associated with Alzheimer disease contributes to the high prevalence of OSA in DS (Goldgaber et al., 1987; Trois et al., 2009).

Moreover, older patients tend to exhibit greater upper airway collapsibility as well as reduced ventilatory demand as compared with younger patients (Fan et al., 2017). In these older patients with DS and OSAS, it is possible that the obstruction and collapse events may increase with age due to modifications in pharyngeal anatomy, redistribution of body fat and/or the increased laxity of the pharyngeal muscular structures.

A careful investigation into these factors related to the ageing process should be undertaken with older adults with DS in order to propose the appropriate treatment (Smith, 2001).

### 2.2.2. Male gender

Gender differences have been clearly identified in sleep physiology as well as in the obstructive sleep apnea syndrome (Krishnan and Collop, 2006). In the general population, differences between men and

women have been reported in hormonal status as well as in body mass index, which may contribute to gender differences in diagnosis and clinical characteristics of OSAS. However, it is not likely that these are the only factors responsible for gender differences in OSAS (Larsson et al., 2003). In population with DS, the gender effect had not been specifically addressed in a study with adults and DS. Numerous studies have reported no gender effect on OSAS prevalence in children with DS, but in adults, results are more concordant with those reported in the general population, (i.e. a higher prevalence of OSAS in men with DS) (Skotko et al., 2017). Anomalies in sexual development (cryptorchidism, micropenis, small testes) (Hsiang et al., 1987) are also noted to be significant in boys with DS which have an indirect effect on OSAS. The absence of hormonal secretions (related to these sexual anomalies) promotes the fat mass development, and consequently, male subjects had significantly higher body mass. Thus, the difference of fat distribution by gender exists and obesity can affect respiratory disturbance index through specific mechanisms which include fat deposition (narrowing upper airway) or abdominal obesity. Specifically, fat is not evenly distributed between the men and women (in the upper body in men; in lower body and more subcutaneous fat in women (Millman et al., 1995)).

### 2.2.3. Prescription of various medications

Numerous studies have suggested a positive association between OSA and smoking, drugs, alcohol or caffeine consumption but no evidence was on association between OSA and these uses (Baik et al., 2015). If their potential active role in OSAS is currently unknown, Linselle et al. (2017) have reported that several groups of drugs can aggravate or reveal such a syndrome, and the drugs involved were mainly psychotropics (benzodiazepines, antipsychotics) or opioids Linselle et al. (2017). Nevertheless, only a few rare publications exist on this association. The studies (Capone et al., 2013, 2018; Hefti and Blanco, 2017; Pressman, 2007) in DS have showed that different medications such as stimulant drugs (pseudoephedrine and theophylline (sleeplessness) or sedative-hypnotic drugs (benzodiazepines, anti-histamines, tranquilizers) have been associated with sleep disturbance (Pressman, 2007).

However, it has been previously reported that medications are often used to manage various comorbid health conditions in individuals with DS (Capone et al., 2018). This results in high rates of drug utilization by those with DS (Kerins et al., 2007). Charlot et al. (2011) have shown that individuals with intellectual disabilities (some which are persons with DS) were diagnosed with medication side effects in this study. Many inpatients were treated with multi-drug treatments, averaging close to three psychoactive medications per person. No study has so far focused on the effects of such treatments on OSAS in DS; because ethically, it is difficult to test the cessation of such treatments, and then make the link between their possible effects and the OSAS.

#### WHAT TO WITHHOLD?

Subjects with DS present many clinical characteristics that may be involved in the development of OSAS (Table 1):

- craniofacial morphology (midfacial and mandibular hypoplasia; glossoposis; macroglossia; small upper airway; dentofacial disharmonies);
- obesity (higher body mass index; increased sedentary lifestyle);
- endocrine (hyperleptinemia; insulin resistance; thyroid and gonadal dysfunctions);
- inflammatory disorders (low-grade inflammation; adenotonsillar hypertrophy);
- demographic factors (increasing age; male gender; medications).

## 3. Consequences of sleep apnea syndrome

Individuals with Down syndrome are at high risk of developing OSAS. This is associated with significant cardiovascular morbidity and mortality as a result of untreated OSAS. The sequelae encountered are potentially important and include cardiovascular and neurocognitive effects.

### 3.1. Cardiovascular and respiratory consequences of OSAS in DS

#### 3.1.1. Cardiovascular consequences

Few studies have examined sleep apnea in adult patients with DS and congenital heart disease (Hayes et al., 2017; Martinez-Quintana et al., 2010). A high prevalence of sleep apnea in adult patients with DS and congenital heart disease was observed compared with prevalence of sleep apnea in a healthy sample (Capone et al., 2018). Obesity in DS population is associated with significant adverse clinical effects, and since OSA is more likely in persons with DS who are overweight and obese, the overweight association with OSA may contribute to cardiovascular disorders (Hayes et al., 2017).

Hayes et al. (2017) found a high incidence of obesity-associated comorbidities such as obstructive sleep apnea, but also gastroesophageal reflux disease, thrombosis and pulmonary hypertension. Pulmonary hypertension is the primary predictor of adverse outcome. Many individuals with DS have pulmonary hypertension unassociated with, or out of proportion to, congenital heart disease Hayes et al. (2017). Controversy exists as to the etiology of this association. It develops because of obesity related alveolar hypoxia from obstructive sleep apnea, or the presence of left ventricular diastolic dysfunction Hayes et al. (2017). Other mechanisms include abnormal capillary morphology and pulmonary hypoplasia. The pulmonary hypertension may be reversible, at least in part, by relieving the airway obstruction. Likewise, treatment of upper airway obstruction has been found to induce beneficial effects (Hawkins et al., 2011).

Moreover, it would be interesting to determine whether predominantly sleep apnea is related to DS per se or whether it is an association with congenital heart disease. In adults with DS and uncorrected congenital heart disease, complications may occur such as OSAS or pulmonary hypertension, and the incidence increases with advanced age (Duffels et al., 2009; Majdalany et al., 2010). However, in clinical practice the regular follow-up of repaired congenital heart disease throughout adulthood is well organized, and now it does allow the improvement of quality of life in individuals with DS (Sobey et al., 2015), and the limitations of cardiovascular complications such as Eisenmenger syndrome.

Therefore, OSAS is associated with increased cardiovascular mortality, because it exacerbates the cardio-metabolic risk associated with obesity and the metabolic syndrome (Maki-Nunes et al., 2015; Smith et al., 1999).

#### 3.1.2. Hypertension

OSAS in adults is associated with cardiovascular diseases including systemic hypertension arising from these frequent cardiovascular perturbations (Smith et al., 1999). The temporary augmentation of cardiovascular activity is « an appropriate response » when faced with the challenges of hypoxia, hypercapnia, and increasing ventilatory effort that occur during an obstructive apnea.

In patients with OSAS, tachycardia can also contribute to the development of hypertension. Surprisingly in individuals with DS, the heart rate increase remains moderate after apnea and these patients rarely present hypertension. Low blood pressure has been described in individuals with DS, associated with parasympathetic hyperactivity (Trois et al., 2009). It could be possible that in patients with DS and OSAS the parasympathetic hyperactivity has a protective role on the development of hypertension (O'Driscoll et al., 2012).

#### 3.1.3. Snoring

Snoring is a common sleep disturbance in DS (Maas et al., 2012). Craniofacial anomalies are an important etiology for sleep apnea in DS (Ferrario et al., 2004a, b; Hamilton et al., 2016), and since sleep respiratory breathing disorders are linked with craniofacial anomalies it is not surprising to observe that snoring is a common sleep disturbance in individuals with a genetic syndrome associated with craniofacial anomalies. The report of snoring is obtained from the parents or from a



close person of each individual with DS. This report is considered to be suggestive of OSAS if the patient, in addition to habitual snoring, presents difficult or interrupted breathing during sleep. In 2016, Esbensen *et al.* (Esbensen, 2016) reported in DS an association between sleep apnea and a higher rate of respiratory concerns. This finding was particularly prevalent among adults with DS with mild to moderate intellectual disabilities. The hypoventilation observed in OSAS patients with DS may have resulted from partial airway obstruction, as periods of hypoventilation were associated with snoring (Maas *et al.*, 2012). Moreover, since OSAS is associated with craniofacial anomalies in DS population it is not surprising to find that snoring is a prevalent type of sleep disturbance in individuals with a genetic syndrome presenting abnormal craniofacial features as in Down syndrome (Lal *et al.*, 2015).

### 3.1.4. Sleep disruption

Some studies have reported the importance of sleep disruption in individuals with DS, noting that they displayed fragmented sleep, sleep anxiety, night waking, parasomnias, and daytime sleepiness (Chen *et al.*, 2013). The consequences of these anomalies are particularly serious, and it is essential to examine the impact of OSAS-induced sleep disruptions from infancy to adulthood. Broadly, the consequences of this poor sleep in Down syndrome are visible on cognition, learning, fatigue and behavior (Breslin *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2013; Trois *et al.*, 2009). Numerous studies have reported specificities of sleep disturbance in children with DS, but in adults, studies have been far fewer. However, functional impact of this sleep alteration may be an important factor whatever the age, including the relation between poor sleep and cognition (Andreou *et al.*, 2002; Breslin *et al.*, 2014; Nixon *et al.*, 2016) or poor sleep and Alzheimer disease development in adults (Urv *et al.*, 2010). It is also possible that in some individuals with DS, underlying developmental and behavioral disorders may be exacerbated by the hypoxemia and sleep disruption that accompany OSAS.

### 3.2. Autonomic nervous system and OSAS in DS

Individuals with DS present attenuated heart rate and blood pressure responses at rest but also during autonomic stimulation (orthostatic test (Fernhall *et al.*, 2005) isometric handgrip test (Figueroa *et al.*, 2005)). These inappropriate responses are linked to inadequate sympathetic activation or blunted vagal withdrawal (Bricout *et al.*, 2008; Bunsawat and Baynard, 2014; Dumortier *et al.*, 2018; Fernhall *et al.*, 2005; Léti *et al.*, 2015). These tests have been frequently used to observe the blood pressure adaptation, and in individuals with DS the vascular response was attenuated compared to control individuals, as well as cardiac response (Bunsawat and Baynard, 2014; Fernhall and Otterstetter, 2003; Figueroa *et al.*, 2005). In addition, some studies have found a lower baroreflex sensitivity in subjects with DS which could explain this lower blood pressure response (Bunsawat and Baynard, 2014; Heffernan *et al.*, 2005). All these results suggest that individuals with DS exhibit autonomic dysfunction, which itself contributes to lower the life expectancy and thus is associated with increased mortality and morbidity (Lauer *et al.*, 1996).

During physical tasks, a strong parasympathetic activation and a prolonged heart rate recovery have been observed in subjects with DS (Baynard *et al.*, 2003; de Carvalho *et al.*, 2015). These symptoms evoke a chronotropic incompetence, defined as the inability of the heart to adapt its rate to an increased demand. In patients with cardiovascular disease, chronotropic incompetence is common and leads to exercise intolerance. It impairs quality of life and is an independent predictor of major adverse cardiovascular events and overall mortality (Bricout *et al.*, 2008; Léti *et al.*, 2015; Mendonca and Pereira, 2010).

In addition, in individuals with DS, autonomic disorders are also observed during stress stimulation (Bricout *et al.*, 2008; Cepeda *et al.*, 2015; Dumortier *et al.*, 2018; Iellamo *et al.*, 2005; Léti *et al.*, 2015). In a review published in 2018, the authors reported that there is evidence

for dysautonomia in subjects with DS independently of the presence of congenital heart disease. They also confirmed that during a orthostatic stimulation, subjects with DS presented a significant decrease in heart rate, reduced vagal withdrawal and smaller increase in sympathetic modulation (de Carvalho *et al.*, 2018).

Although sleep apnea may impact the autonomic nervous system, only a few studies have investigated the autonomic profile of individuals with DS during sleep (Ferri and Curzi-Dascalova, 1998a; Ferri *et al.*, 1998b). Individuals with untreated sleep apnea present symptoms of dysautonomia, and conversely some patients with autonomic dysfunctions can present sleep apnea. Sleep fragmentation and chronic exposition to hypoxemia, induced by apnea, stimulate sympathetic nervous activity, resulting in an increased catecholamine secretion (Cepeda *et al.*, 2015; Smith *et al.*, 1999). Hypoxia with hypercapnia in OSAS patients elicits baroreflex dysfunction, altered cardiovascular and respiratory patterns, and a dysfunction in cardiac modulation (Ferri *et al.*, 1998b; Iellamo *et al.*, 2005; Sei *et al.*, 1995). Higher heart rate and an abnormal activation of sympathetic nervous system during daytime have been observed in apneic individuals compared to subjects without DS (Cepeda *et al.*, 2015; Cholidou *et al.*, 2014).

Nevertheless, the available literature in individuals with DS presents conflicting results. On the one hand, Sei *et al.* (1995) have described a lower sympathetic component during rapid-eye-movement sleep in DS compared to control groups. On the other hand, Ferri *et al.* (1998b) have observed an autonomic ambivalence with sympathetic dominance during sleep. These authors have also reported the presence of an abnormal control of the peripheral chemoreceptor reflex on respiration during sleep in DS. They have brought further evidence of a brainstem failure in DS, responsible for the abnormal imbalance between the sympatho-vagal balance, enhanced by the occurrence of apnea (Ferri *et al.*, 1997).

Similarly, autonomic fluctuations during sleep apnea have been compared between individuals with and without DS. A lower heart rate during apnea and arousals have been reported in individuals with DS compared to individuals without DS (O'Driscoll *et al.*, 2010). O'Driscoll *et al.* found that individuals with DS and sleep apnea have a reduced heart rate response and delayed reoxygenation post-event. Furthermore, urinary catecholamines are lower in these individuals, suggesting a lower catecholaminergic stimulation (O'Driscoll *et al.*, 2012). This study showed an autonomic dysfunction in DS, which leads to cardiovascular complications and can worsen the OSAS.

Autonomic and vascular impairments induced by OSAS have an impact on diurnal fatigability, learning and cognitive capacities, or physical fitness, especially when subjects work in occupations where physical strain is high.

### 3.3. Endocrine dysfunction and biological biomarkers of OSAS

In DS as well as in general population, recurrent respiratory events and hypoxia are linked with an increased risk of developing some pathologies such as chronic inflammation, metabolic syndrome, obesity and diabetes (Hill, 2016a; Lavrentaki *et al.*, 2019; Malt *et al.*, 2013). OSAS-induced endocrine and metabolic dysfunction, provoke modifications in multiple markers including erythropoietin, C-reactive protein, interleukin-6, uric acid, vitamin D and glycated hemoglobin (HbA1c) (Hill, 2016a; Lavrentaki *et al.*, 2019; Malt *et al.*, 2013). Patients with DS have increased levels of inflammatory markers (IL-1 $\beta$ , IL-10, and IL-7), tumor necrosis factor, and cytokines, and decreased levels of immunoglobulins (Pagano and Castello, 2012). There is also a significant increase in oxidative DNA damage, and plasma levels of uric (Pagano and Castello, 2012) and these characteristics of DS are therefore enhanced by the OSAS.

#### 3.3.1. Endocrine consequences of OSAS

The role of OSAS in the development of endocrine consequences stems from sleep fragmentation and hypoxia. These endocrine

consequences include insulin resistance, obesity and consequently contribute to diabetes apparition (Hill, 2016a; Lavrentaki et al., 2019; Malt et al., 2013). On the other hand, OSAS can induce some biological alterations in DS population (Campos et al., 2011; Flore et al., 2008; Garlet et al., 2013; Kashima et al., 2014; Kubota, 2019; Puukka et al., 1986).

Glucose homeostasis is impaired by sleep apnea- induced hypoxia. The impact of OSAS on glucose regulation is likely to be mediated by the effects of OSAS itself on insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. Some results showed that 5 h of intermittent hypoxia resulted in blunted insulin secretion despite reductions in insulin sensitivity (Louis and Punjabi, 2009). This reduced insulinemia can lead to  $\beta$ -cell dysfunction, increased inflammation (Ryan, 2017), and increased free fatty acid release inducing ectopic fat deposition in the liver (Ryan, 2017). In DS, the consequences of OSAS on the alteration of glucose homeostasis have not been specifically studied. There are few reports of increased risk of mortality due to diabetes in adults with DS as compared to the general population (Anwar et al., 1998; Hill, 2016a; Schmidt et al., 2012) but none of them are studying the consequences of OSAS. Nevertheless, the relationship between OSAS and diabetes is bidirectional in the general population, and the same observation can be made in the DS population. OSAS-induced intermittent hypoxia and arousals may result in decreased insulin sensitivity, sympathetic excitation, and systemic inflammation that lead to diabetes.

This statement is further aggravated by the alteration of leptin secretions observed in patients with OSAS (Tenneti et al., 2017; Zamarron et al., 2008). Several studies confirm significantly elevated leptin concentrations in children as in adults with DS (Bricout et al., 2008; Magge et al., 2008; Magni et al., 2004; Tenneti et al., 2017; Yahia et al., 2012) and increased leptin resistance was also seen in a 2017 cross-sectional case-control study of children with DS (Tenneti et al., 2017).

Obesity is a major confounding factor in the association between OSAS and leptin. This protein is secreted in harmony with the circadian cycle, and its levels change due to sleep/wake cycle (Phillips et al., 2000), but due to the different sleep cycle in OSA, the leptin concentration increases.

These increases result in alterations of leptin-sensitive hormonal axes such as the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and glucose regulation by insulin. In adults as well as in children or adolescents with DS and OSAS, all these metabolic alterations are presents and contribute to increase the BMI (Chen et al., 2013; Dyken et al., 2003; Skotko et al., 2017; Trois et al., 2009). During apnea events, chronic hypoxia, hypercapnia, and respiratory acidosis stimulate peripheral and central chemoreceptors that promote a cardiovascular and respiratory sympathetic reflex. This raise in sympathetic activity increases hyperinsulinemia by stimulating glycogenolysis and gluconeogenesis, and leads to an increase of circulating free fatty acids *via* a stimulation of lipolysis that induces insulin resistance.

Finally, other endocrine consequences of OSAS can be observed.

- Hypoxemia due to sleep disordered breathing is associated with increased serum erythropoietin (EPO). Since EPO stimulates production of oxygen-carrying red blood cells, the elevation in EPO that is observed in OSAS patients may represent a physiologic response to the hypoxemia caused by OSAS (Barbosa and Romeo, 2014).
- OSAS may possibly alter hormonal concentrations and sexual behavior. Testosterone is periodically secreted, mostly due to sleep patterns. Its concentration peaks in the blood during sleep in the first REM phase and reaches its nadir in the afternoon. Three hours of sleep with normal architecture should be sufficient to maintain testosterone secretion. OSAS is associated with hypogonadism due to altered gonadotropin synthesis and release (Lanfranco et al., 2010). Some authors show that obesity in men is associated with reduced androgen secretion and that obesity is the major contributing factor to the reduced gonadal function in OSAS (Luboshitzky et al., 2002).

### 3.3.2. Biological biomarkers

**3.3.2.1. Inflammatory biomarkers.** Cytokines participate in many physiological processes including the regulation of immune and inflammatory responses. In a recent study published by Sullivan et al. (2017) of the circulating proteome in people with DS, authors have shown that this syndrome causes profound immune dysregulation, such as of those observed in type I interferonopathies and other auto-inflammatory conditions Sullivan et al. (2017). Production of some cytokines in DS is depressed or increased, and in children as in adults with DS the immune function has been shown to be defective. This dysregulation is one characteristic pathological feature of the syndrome because the chromosome 21 carries genes that code for receptors and ligands of the interferon family. In DS an overexpression of interferon- $\gamma$  and of TNF- $\alpha$  (Smigielska-Kuzia et al., 2010) has been shown and suggests a deregulation in cytokine production in DS (Murphy et al., 1992).

In OSAS patients, the TNF $\alpha$  release is significantly disturbed (disappearance of nocturnal physiologic peaks and appearance of additional daytime peak), and it has been found that these patients present increased levels of inflammatory mediators such as IL-6, IL-7 or IL-1 $\beta$  (de la Pena Bravo et al., 2007). In OSAS patients with DS, very few studies have explored the consequences of hypoxic events on inflammation markers, because, in this population, it is very difficult to distinguish chronic inflammation induced by the OSAS from that initially induced by DS.

In this context, Ramia et al. (2014) showed that respiratory infections (very frequent in subjects with DS) caused sleep alteration, with a consequent increase in inflammatory markers. Rosen (2011) and Mitchell et al. (2003b) showed that untreated gastroesophageal reflux disease can cause inflammation and swelling of the soft tissues of the upper airways and a further reduction in the size of the airways, thereby increasing OSAS, with a consequent increase in chronic low-grade inflammation.

Finally, a real vicious circle is created between the inflammation directly induced by DS and that resulting from OSAS. This pernicious loop is even more visible in the consequences of OSAS on neurodegeneration in older subjects with DS.

DS is associated with progressive neuronal loss in the brainstem and in the locus coeruleus (Xue and Streit, 2011). These brain areas are involved in cognitive function (Phillips et al., 2016), but neuronal loss has been shown to increase neuro-inflammation and memory loss in Ts65Dn mice (Lockrow et al., 2011). Given the prevalence of OSAS in DS, it is possible that in addition to the impact of the genetic aspects of the Down syndrome itself, OSAS could contribute to Alzheimer disease as well as dementia (Vacca et al., 2019) through chronic inflammation related to OSAS-hypoxia. Some results (Griffin et al., 1989) confirm increased pro-inflammatory responses in the DS brain including increased IL-1 $\beta$  expression in the DS brain and increased Interferon- $\gamma$ . Interferon- $\gamma$  can induce  $\beta$ -amyloid production and neurodegeneration in DS and contribute for cognitive impairment (Smigielska-Kuzia et al., 2010; Wilcock et al., 2016).

In a recent study published by Giannasi et al. (Giannasi et al., 2019) focused on OSAS in adults with DS, authors reported that pharyngeal hypotonia can provoke a total or partial obstruction of the airways during sleep, leading to snoring and to OSA. The authors assessed the effects of surface neuromuscular electrical stimulation on the functions of masticatory muscles and physiological sleep variables. They used this therapeutic method because it can improve muscle strength, muscular tonus, blood circulation, and decrease edema caused by inflammatory processes.

**3.3.2.2. Oxidative stress.** During chronic intermittent hypoxia, deficiency of oxygen causes oxidative stress, which is characterized by excessive bioavailability of reactive oxygen species (Dobutovic et al., 2014), and this increase of oxidative stress has been associated with development of cardiovascular diseases. Many studies have

demonstrated that the DS phenotype is associated with oxidative stress, mainly due to the overexpression of SOD-1 (Pallardo et al., 2006). In 2008, Flore et al. (Flore et al., 2008) have reported greater oxidative stress in adults with DS, among them 30 % had an AHI > 30 events/h, and 58 % had polysomnogram anomalies. These authors suggest that the greater oxidative stress in the DS is linked to the previously described overexpression in SOD1 (Pallardo et al., 2006).

**3.3.2.3. Vitamin D.** A large body of evidence supports the association between OSAS severity and vitamin D (Archontogeorgis et al., 2018). The deficiency is correlated with the severity of the OSAS. In population with DS, vitamin D deficiency is due to several factors like malabsorption secondary to celiac disease, inadequate intake of vitamin D, or among other factors (exposure to sunlight; anticonvulsant therapy) (Zubillaga et al., 2006). OSAS by decreasing vitamin D, besides an adverse effect on bone structure, impairs its desirable anti-inflammatory and neoplasm preventing role (Archontogeorgis et al., 2018; Zubillaga et al., 2006).

**3.3.2.4. Hyperuricemia.** The major causes of hyperuricemia are chronic conditions, including sleep apnea (Shi et al., 2019), Down syndrome, metabolic or genetic disease (Fuller et al., 1962). Some studies report that hyperuricemia in Down syndrome appears in early infancy (Kashima et al., 2014; Puukka et al., 1986). The underlying cause of this association in DS is proposed to be increased levels of purine metabolizing enzymes (Puukka et al., 1986) and lifestyle related factors such as obesity or low physical activity (Kashima et al., 2014). In 2013, Garlet et al. (2013) proposed the hypothesis that the hyperuricemia is a compensatory response to the redox imbalance observed in Down syndrome Garlet et al. (2013).

#### 3.4. Neurocognitive consequences of OSAS

Obstructive sleep apnea syndrome is associated with negative outcomes, both physical and behavioral. In children with Down syndrome, hypoxemia and sleep disruption that accompany OSAS can provoke developmental and behavioral abnormalities (Bosch, 2003). In Down syndrome, OSAS may be present throughout the life and it potentially affects critical periods of cognitive development.

Breslin et al. (Breslin et al., 2014) have reported the importance to investigate the impact of OSAS in toddlers with DS, as they often show a decline in intellectual quotient. They have shown that the relation between OSAS and the cognitive deficiencies is secondary to daytime sleepiness, poor attention during the testing session, or generalized difficulty. In this study, slow-wave sleep was most affected by the presence of OSAS, and its simultaneous impact on verbal learning is particularly outstanding. The consolidation of cognitive learning is dependent on sleep, and consequences of OSAS in children with DS are important with a lasting impact throughout the ageing process (Breslin et al., 2014; Esbensen, 2016). This observation is further aggravated by the fact that OSAS could potentially exacerbate Alzheimer disease-related decline in this group with DS, with cognitive deficit, brain functional and morphological changes (Fernandez and Edgin, 2013).

Finally, poor cognitive observed among individuals with DS and OSAS are probably related to hypoxemia deficits and sleep disruption (Andreou et al., 2002; Lal et al., 2015) and exacerbated by the genetic factors specific to DS itself (Kent et al., 2010).

#### 3.5. Additional consequences of OSAS

A limited number of studies have investigated the relationships among fatigue and OSA in DS because it may be difficult for persons with DS to verbalize their feelings, and the risk exists that they may be incorrectly diagnosed, particularly if the use of fatigue or sleepiness questionnaires is not adapted to their cognitive disability. In the population with DS, the main manifestations of fatigue associated with

OSAS are objective with an attentional deficit, excessive daytime sleepiness and hypersomnolence (Andreou et al., 2002; Breslin et al., 2014; Chen et al., 2013; Devita et al., 2017; Esbensen, 2016; Lal et al., 2015; O'Driscoll et al., 2012). There is also an increased fatigability during tasks with a major physical component, inducing decreased exercise tolerance (Bricout et al., 2008; Flore et al., 2008; Léti et al., 2015, 2012). This fatigability and exercise limitation is accompanied by physiological characteristics. These last ones include low blood pressure and reduced heart rate at rest. During exercise, low levels of aerobic fitness accompanied by low maximal heart rate are also observed (Baynard et al., 2004; Bricout et al., 2008; Fernhall, 1993; Fernhall et al., 1996).

It has been proposed that this cardiac dysautonomia may partially explain the blunted HR response in this population (Fernhall, 1993; Fernhall et al., 1996), and may be the results of a poor sleep quality (Chen and Ringenbach, 2018; Ferri et al., 1998b; Miano et al., 2008). Guerra et al. (2003) described these signs as chronotropic incompetence characteristic in persons with DS. Baynard et al. (2003) suggest that this chronotropic incompetence is due to low catecholamine concentration or sensitivity (Bricout et al., 2008). Catecholaminergic impairments in individuals with DS have been observed in many studies, during exercise and stimulation tests. Léti et al. (2015) found a lower heart rate after exercise associated with lower catecholamine concentration in subjects with DS compared to control individuals. Moreover, these results were emphasized for individuals with DS who present chronotropic incompetence Léti et al. (2015). Fernhall et al. (2009) have reported that during exercise, epinephrine and norepinephrine concentrations did not increase in individuals with DS as much as in control individuals. Furthermore, low concentrations of beta-hydroxylase dopamine, which is a converting enzyme of dopamine to epinephrine, have been observed in individuals with DS (Lake et al., 1977). It is possible that poor enzymatic activity in individuals with DS can explain their low catecholamine concentrations. Moreover in individuals with DS, it has been shown that there is poor hormonal regulation during physical exercise (Bricout et al., 2008; Eberhard et al., 1989). No increase of glycaemia with exercise appeared despite the epinephrine and norepinephrine increase. Subjects with DS did not present the same increase of insulinemia compared to healthy participants, especially when physical exercise is prolonged. In this study, adults with DS have shown a moderate increase of catecholamines which appears to be involved in a less efficient gluco-regulation during intense exercise. This may represent a limit in effort prolongation. Consequently, functional ability, in part determined by physical fitness, may limit long-term employment and independence in this population, resulting in a decreased quality of life. Therefore, these consequences of OSAS (fatigue, functional and physical limitation associated with endocrine and autonomic dysfunctions) are powerful contributors to a reduced life expectancy. Nevertheless, advances in the diagnosis and management of OSAS allowing individuals with DS to live into their sixties (Bittles and Glasson, 2004). However, it is still essential to be very attentive to the signs of depression and psychiatric disorders (*i.e.* dementia) which may also be a consequence of OSAS in the aging subjects (Roche et al., 2015).

#### WHAT TO WITHHOLD?

In population with DS, OSAS induces many deleterious consequences (Table 2):

- cardiovascular and respiratory consequences (hypertension, snoring, sleep disruption);
- dysautonomia (increased diurnal fatigability, physical exercise limitation);
- Endocrine disorders (insulin resistance, obesity and diabetes);
- Biological anomalies (increased inflammatory biomarkers and oxidative stress, Vitamin D deficiency, hyperuricemia);
- Neurocognitive consequences (decreased cognitive capacities; developmental and behavioral anomalies).



#### 4. Management of OSAS

Individuals with DS have a moderate response to standard OSAS treatments, but if OSAS remains untreated, various comorbidities and deleterious consequences may arise. The use of clinical decision-making algorithms makes it possible to propose either conventional or alternative therapeutic approaches (Aurora et al., 2010; Epstein et al., 2009). Basically, treatment of any sleep apnea syndrome in an individual with DS can proceed along the same lines as for other patient with surgery, lifestyle modifications, or treatment by specific equipment.

##### 4.1. Surgical approaches

In children, adolescents or adults with DS, surgical approach is often proposed because their upper airway configuration may predispose them to velopharyngeal insufficiency. Surgical indications may be those related to macroglossia (Guimaraes et al., 2008; Kanamori et al., 2000) or to an enlargement of tonsils and/or adenoids tissues (Baumer and Davidson, 2014; Bosch, 2003). In children with or without DS, adenotonsillectomy is the gold standard first-line treatment for OSAS. However, in population with DS, when surgical interventions are possible, they are often associated with complications (Capone et al., 2018; Yumusakhuylu et al., 2016). Bower and Richmond (Bower and Richmond, 1995) observed oxygenation needs for 2/3 of individuals with DS, with AHI remaining elevated high after surgery. Inflammatory relapses of adenotonsillar tissue can occur after surgery and explain a persistence of OSAS in individuals with DS (Donnelly et al., 2004). Finally, hospitalization time is longer in individuals with DS compared to control patients, with frequent need of additional treatment (Thottam et al., 2015). In cases in which tonsillectomy and adenoidectomy have not been successful or are not possible, CPAP has been an option. When required, uvulopalatopharyngoplasty (removal of tissue from the posterior pharyngeal region) and tracheostomy have been used as the least preferred options (Strome, 1986).

##### 4.2. Lifestyle modifications

###### 4.2.1. Diet and physical exercise

Weight reduction might play a part in adults with DS who are often overweight and with a metabolic syndrome (Bosch, 2003; Maki-Nunes et al., 2015). Interventions that decrease body weight and adipose mass have multiple positive benefits (Chen et al., 2013). Nevertheless, interventions aimed at controlling obesity in DS can be complicated to set up (Maki-Nunes et al., 2015). A decrease in BMI with a hypocaloric diet is an independent determinant in the reduction of the AHI and of the frequency of apnea and hypopnea events per hour. This weight loss will be all the more effective if it is associated with exercise training (Chen et al., 2013; Maki-Nunes et al., 2015), because weight loss *via* exercise not only improves physical function but also sleep duration and sleep quality in obese participants (Chen and Ringenbach, 2018).

The benefits of exercise training in a population with DS have been shown to improve quality of life and to have many positive effects on their health (Chen and Ringenbach, 2016, 2018; Chen et al., 2014; Dodd and Shields, 2005; Li et al., 2013; Ordonez et al., 2006; Rimmer et al., 2004; Shields et al., 2008) even if various barriers exist. Several authors reported the difficulties for people with DS to overcome environmental and social barriers and engage in physical activity (Bartlo and Klein, 2011; Bodde and Seo, 2009; Johnson, 2009; Pett et al., 2013; Shields et al., 2012; Whitt-Glover et al., 2006). Individuals with DS have low levels of work capacity and peak oxygen consumption ( $VO_{2max}$ ) (Bricout et al., 2008; Fernhall and Pitetti, 2001; Guerra et al., 2003). As a result the ability of the participant with DS to exercise aerobically is diminished (Fernhall and Pitetti, 2001). Low levels of physical activity in DS are also associated with hypotonia (which provokes of decreased bone mass accrual and predisposition to fractures

(Hawli et al., 2009)), with a higher BMI and lower levels of lean mass (Gonzalez-Aguero et al., 2011). The consequences of this reduced physical activity on sleep quality and some of these relationships are beginning to be explored in youth and adults with DS but their potential interactions require a better understanding (de Winter et al., 2012).

Chen and Ringenbach (Chen and Ringenbach, 2016; Chen et al., 2014) have reported that the severity of OSAS may be related to physical inactivity and motor dysfunction in the population with DS. In 2018, these authors concluded that adults with DS are characterized by lower performance (slower walk speed) related to the obesity and physical fatigue that result from sleep fragmentation.

Exercise programs have been shown to improve physiological responses in individuals with DS (Mendonca and Pereira, 2009; Rimmer et al., 2004; Seron et al., 2014; Tsimaras et al., 2003). Some studies have reported effects of regular physical activity on weight loss, cardiovascular fitness and muscular strength (Rimmer et al., 2004; Tsimaras et al., 2003) however Varela et al. (2001) demonstrated no change following a 16-week training program. This disparity could be explained by the exercise modality used. Varela et al. (2001) used rowing on ergometer to investigate physical activity effects whereas others (Mendonca and Pereira, 2009; Rimmer et al., 2004; Tsimaras et al., 2003) used jogging, walking and stepping. Physiological responses to these forms of exercise are clearly different, explaining the different results between studies. Other authors (Seron et al., 2014) observed a decrease of BMI and waist circumference in adolescents with DS who attended a 12-week aerobic program, while control subjects increased their fat-mass percentage. Mendonca et al. (2013) observed also improvements in heart rate recovery, oxygen consumption and muscular mass in adults with DS, after a 12-week program of combined aerobic and resistance training.

Interestingly it has been reported that obesity has been related to an altered autonomic function (Matsumoto et al., 1999; Tracey, 2007). Therefore correcting obesity could improve autonomic dysfunctions and sleep apnea, as shown in the study of Mendonca et al. (2013). Moreover it has been suggested that exercise training would have better results on cardiorespiratory fitness in subjects with greater levels of dysautonomia (Fernhall et al., 2013).

A 6-months exercise training program showed an improvement in sympathovagal balance (Giagkoudaki et al., 2010) and in heart rate recovery (Mendonca et al., 2013) in these individuals. However, the autonomic impairments induced by sleep apnea can impact exercise tolerance. For instance, lower heart rate recovery, chronotropic incompetence and lower baroreflex sensitivity have been reported in individuals with OSAS when compared with controls (Kaleth et al., 2007; Maeder et al., 2008; Nanas et al., 2010). In addition, an inverse relation between sleep apnea severity and heart rate recovery has been demonstrated in several studies (Maeder et al., 2009, 2008; Nanas et al., 2010). CPAP treatment can decrease dysautonomia by lowering sympathetic activation (Maki-Nunes et al., 2015; Quadri et al., 2017; Toyama et al., 2009) and it has been shown to increase exercise tolerance and cardiopulmonary capacity (Quadri et al., 2017; Sei et al., 1995; Toyama et al., 2009; Wang et al., 2013). In a clinical case study, Léti et al. (2012) observed a better exercise tolerance in an individual with DS treated with CPAP compared to a non-treated individual. In this work, the AHI and the cardiorespiratory capacities during exercise were only improved in the treated individual. In the absence of treatment the other patient's exercise tolerance decreased over time Léti et al. (2012).

Therefore, in individuals with DS, physical activity could enhance exercise tolerance and sleep-induced dysautonomia.

###### 4.2.2. Position change

In the population with DS, some studies reported that the AHI was higher during sleep in the supine position than in the nonsupine position (Bosch, 2003; Dyken et al., 2003; Kuroda et al., 2017; Nisbet et al., 2014; Senthilvel and Krishna, 2011) and specifically during the non-

rapid eye movement sleep period (Nisbet et al., 2014). According to Nisbet et al. (2014) it would be possible that this positional effect would be compounded by underlying hypotonia inherent to DS. As well, in subjects with DS and with positionally related OSA (supine position), positional therapy can be considered (Dyken et al., 2003) and positioning with pillows may also be helpful (Bosch, 2003). However, Kuroda et al. (2017) have shown that an unusual sleep posture might be a self-defending behavior to fight against upper airway obstruction in the population with DS.

Persons with DS, especially those with unusual sleep postures, should be intensively monitored for the presence of OSAS.

#### 4.2.3. Pharmacological treatment

Several types of pharmacological treatment have been tested in SAS in patients with DS.

In the search for alternatives treatment, research has focused on medical management with anti-inflammatory medications such as nasal corticosteroids, antihistamines, and leukotriene inhibitors. In patients with OSAS, the production of leukotrienes is increased in relation to OSAS severity and thus leukotriene inhibitors can be used in young people with DS and with a mild OSAS (Baumer and Davidson, 2014). If it exist a nasal congestion, intranasal corticosteroids can also be proposed (Baumer and Davidson, 2014) with a significant correlation between a reduction in and improvement in sleep quality (Awad and Kacker, 2018).

Treatment of gastro-esophageal reflux should be considered if necessary because it is a very frequent gastrointestinal disorder in the population with DS (Bermudez et al., 2019), considered moreover within this population as a comorbidity (Bermudez et al., 2019; Mitchell et al., 2003b; Rosen, 2011).

Adults with DS have more predisposing factors for OSAS associated with hypothyroidism (4–18 %), with risk increasing with age. Thus, normal thyroid function and/or appropriate thyroid management (Thyroid replacement therapy with levothyroxine) should be checked regularly (once a year minimum) in patients with DS and OSAS (Hultcrantz and Svanholm, 1991; Lal et al., 2015; Rosen, 2011; Trois et al., 2009).

### 4.3. Specific equipment

#### 4.3.1. Continuous positive airway pressure

The CPAP device is still the standard criterion for the treatment of OSA. It uses pressure to provide a pneumatic splint to maintain airway patency. In DS, patients need a rigorous training protocol to obtain good compliance to CPAP treatment (Luijks et al., 2017). Trois et al. (2009) have published some results of the OSAS treatment efficiency by CPAP in adults with DS. In this study, 9 adults with DS were treated. Of these 9 patients, 5 had excellent use (6–8 h/night), one used CPAP for 2 h/night, and the other three did not receive this treatment. In this study, a significant proportion of subjects were able to tolerate CPAP, with a subjective improvement in daytime function and alertness (Hill, 2016a) but it seems necessary to associate it with a cognitive behavioral therapy to improve CPAP compliance. Luijks et al. (2017) obtained the same results in a cohort of adults with intellectual disabilities with and without DS as well as Hill et al. (2016) in a group of 28 adults with DS. In 2017, A follow-up study on 11 individuals with DS (age 0.2–24.7 years old) showed that 81 % of patients had CPAP usage > 4 h per night 1–3 years after starting treatment (Dudoignon et al., 2017).

CPAP represent a very effective therapeutic option in case of persistent OSAS. The major problem of this option treatment is compliance but good results may be achieved by an experienced behavioral supervision (Simpson et al., 2018).

#### 4.3.2. Mandibular advancement device or tongue-retaining devices

Oral appliances are proposed increasingly in the treatment of OSAS or in subjects who cannot tolerate CPAP. They can be of two types:

tongue-retaining devices and mandibular advancement devices. The most effective for patients with DS are mandibular advancement devices (similar to an athletic mouthguard) (Yoshida et al., 1999).

Structural alterations that are characteristic of the DS phenotype (skeletal and soft-tissue structural alterations) predispose to sleep disordered breathing and airway obstruction. In DS these specific alterations include midfacial and mandibular hypoplasia, macroglossia, choanal atresia, and small upper airways (de Miguel-Diez et al., 2003; Goffinski et al., 2014). Dental appliances are useful in treating mild to moderate OSAS in DS (Jayaratne et al., 2017; Lal et al., 2015; Soares et al., 2010). Given the relationship of these structural alterations and OSAS (Lefavre et al., 1997), it seems interesting to carry out a radiological examination of the face to better correlate the presence, absence, or degree of any of these structural alterations with the upper airway obstruction in this population (Jayaratne et al., 2017; Lal et al., 2015; Saliba et al., 2013; Slaats et al., 2015; Soares et al., 2010). Dental equipment can be tongue-retaining devices, which retain the tongue in a forward position. Patients with DS can present both macroglossia and mandibular hypoplasia (micrognathia) (Donnelly et al., 2004) which can be an obstacle to tolerating such appliances; but mandibular advancing devices may be a viable treatment option for mild to moderate OSAS in patients with DS (Waldman et al., 2009). Nevertheless, the various causes of the upper airway obstruction in adults with DS can explain why mandibular advancement device may be less efficacious in this population (Lal et al., 2015).

Recently, Slaats et al. (2015) proposed a study to show that upper airway imaging has an extra value in treatment selection of children with DS and OSAS. This imaging interpretation allows to evaluate how much the tongue encroaches upon and intermittently obstructs the retroglossal airway or displaces the soft palate posteriorly and obstructs the posterior nasopharynx.

#### 4.3.3. Upper airway stimulation

For some years now, one of the treatment proposals for the population with DS has been based on upper airway stimulation (Diercks et al., 2016; Li et al., 2018; Van de Perck et al., 2018). This therapy requires an implantation of three components during a surgical procedure, in order to generate a respiration synchronized stimulation of the hypoglossal nerve while sleeping. Results published by Van de Perck et al. (Van de Perck et al., 2018) on an adult with OSAS + DS clearly illustrate the potential value of upper airway stimulation therapy when patient with OSA is refractory to conventional treatments such as CPAP. The same observation had been brought in a preliminary study by Diercks et al. (2016) on an adolescent with DS and a severe OSAS. Li et al. (2018) confirmed as well this positive effect in three adults with severe OSA and DS. They showed that upper airway stimulation by hypoglossal nerve stimulation resulted in significant reductions in the AHI and improved quality of sleep.

#### What to withhold?

Therapeutic approaches are multiple in DS population (Table 3):

- Surgical approaches (glossectomy, adenotonsillectomy, uvulopalatopharyngoplasty);
- Lifestyle modifications (diet and physical exercise, position change, and pharmacological treatment);
- Specific equipment (CPAP, mandibular advancement or tongue-retaining devices, upper airways stimulation).

### 5. Conclusion

Individuals with DS present specific characteristics and comorbidities that increase the risk of developing sleep apnea. Genetic, morphologic, metabolic and endocrine factors may influence each other, and explain OSAS development, but can also be exacerbated by OSAS itself. These complex interactions then ask the chicken and egg question in the population with DS.



Given the health care of patients with DS, numerous studies have shown that follow-up is still inadequate. This is in part due to lack of awareness of caregivers regarding medical needs of these patients, as well as lack of knowledge of the parents and health professionals regarding the specific needs in DS. The lack of awareness of caregivers towards needs of patients with DS, the limited knowledge health professionals and or parents may explain this finding. In view of this scientific review, providing early OSAS screening should give answers concerning diagnostic accuracy and potential benefits of different therapeutic options (lifestyle modifications, surgical approaches, pharmacological treatment; or specific devices). While the health impact of OSAS has been widely assessed in the general population, it is also very important to study it in this population with DS who is unfortunately, very concerned by this problem.

#### **Authors' contributions**

Léa Dumortier and Véronique-Aurélié Bricout carried on the bibliographic researches, wrote and revised the manuscript.

#### **Funding**

This research did not receive any specific grant from funding

agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### **Declaration of Competing Interest**

The authors declare no financial support, no off-label or investigational use.

All authors have seen and approved the manuscript.

The manuscript does not report on a clinical trial.

The authors have no conflicts of interest, direct or indirect, or other situations that might raise the question of bias in the work reported or the conclusions, implications, or opinions stated-including pertinent commercial or other sources of funding for the individual author(s) or for the associated department(s) or organization(s), personal relationships, or direct academic competition.

#### **Acknowledgement**

The authors express their sincere appreciation to Dr Monique Mendelson for the English revision of the paper; and to Dr Sébastien Baillieux for his assistance.

---

# DEUXIÈME PARTIE

## Contribution personnelle

---

SYNdrome d'APnées du SOMmeil et Trisomie 21 (SYNAPSO T21)

## **OBJECTIFS SCIENTIFIQUES**

Les objectifs de cette étude sont de spécifier à un instant t les caractéristiques de santé d'une population d'adultes T21, afin de pouvoir par la suite identifier parmi les caractéristiques cliniques et les marqueurs biologiques de ce bilan quelles seraient celles qui peuvent prédire le syndrome d'apnées du sommeil.

**L'objectif étant double, les contributions personnelles seront exposées en deux parties :**

- **Etude 1 : Les caractéristiques de santé des adultes T21**
- **Etude 2 : Les facteurs prédictifs du SAS chez des adultes T21**

Le protocole et les méthodes de mesure sont communs aux deux parties, à l'exception des traitements de données et analyses statistiques, qui seront donc présentés indépendamment dans chaque partie.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES COMMUNES AUX DEUX ANALYSES**

Cette recherche a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée de Nice, sous le numéro d'enregistrement 2017-AOI914-49, et conduite selon les principes de la déclaration d'Helsinki. L'étude a été réalisée au CHU Grenoble-Alpes dans l'unité « Sports et Pathologies » de l'hôpital Sud et celle « d'explorations fonctionnelles du sommeil » de l'hôpital Nord. Tous les participants ont reçu des informations orales et écrites, et ont signé un formulaire de consentement. Le protocole est enregistré sur le site ClinicalTrials sous le numéro NCT03445962.

### **1. Participants**

#### **a) Caractéristiques des participants**

Quarante participants se sont portés volontaires pour cette étude, dont 16 femmes et 24 hommes. Les participants étaient âgés de 18 à 46 ans (moyenne :  $30 \pm 7$  ans) et tous sont porteurs d'une trisomie 21, dont le diagnostic génétique a été préalablement confirmé. Les inclusions ont eu lieu entre le 21 novembre 2017 et le 11 juillet 2019, selon les critères cités ci-après.

#### **b) Mode de recrutement**

Les participants ont été recrutés par le biais d'associations telles que l'Association de recherche et d'insertion sociale des trisomiques ainsi que dans des foyers, des associations de sport adapté et des établissements et services d'aides par le travail. La communication entre les familles des participants a également permis d'enrichir le recrutement. Celui-ci a principalement eu lieu sur le bassin grenoblois, cependant des personnes provenant d'autres villes de la région Rhône-Alpes ont été incluses.

### c) Critères d'inclusion

Les sujets pouvaient participer au protocole s'ils étaient majeurs, porteurs d'une trisomie 21, et aptes à la pratique de l'activité physique.

### d) Critères de non-inclusion

Toutes les conditions médicales susceptibles de modifier la réponse à l'exercice sont retenues comme critères de non-inclusion, telles que :

- Une contre-indication à la pratique d'activité physique,
- La présence d'une affection respiratoire ou cardiaque grave,
- La prise de médicaments affectant le système nerveux agissant sur les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques (collyres, traitements  $\beta$ -bloqueurs) et/ou muscariniques (médicaments anticholinergiques),
- La présence d'une instabilité ostéo-articulaire (en particulier atloïdo-axoïdienne).

Trois conditions supplémentaires et spécifiques ont été retenues comme critères de non-inclusion, conformément à la réglementation en vigueur :

- Femme enceinte, parturiente ou mère qui allaite,
- Personne protégée selon l'article L1121-5 à L1121-8 du code de la santé publique,
- Sujet en période d'exclusion d'une autre étude thérapeutique.

## 2. Protocole

### a) Conception générale du protocole

Le protocole de recherche a été organisé selon deux modalités, en fonction du nombre de visites dans l'unité.

- La première modalité comprenait 3 visites (Figure 8) : une visite d'inclusion, une visite de mesures et une nuit d'enregistrement du sommeil.
- La deuxième modalité a été ajoutée à la demande des familles éloignées géographiquement, afin de limiter les déplacements : les visites V1, V2 et V3 étaient organisées sur la même

journée, avec une fusion de V1 et V2 sur une même matinée, et la visite V3 le soir-même (ou sur une autre soirée de la semaine d'examen).

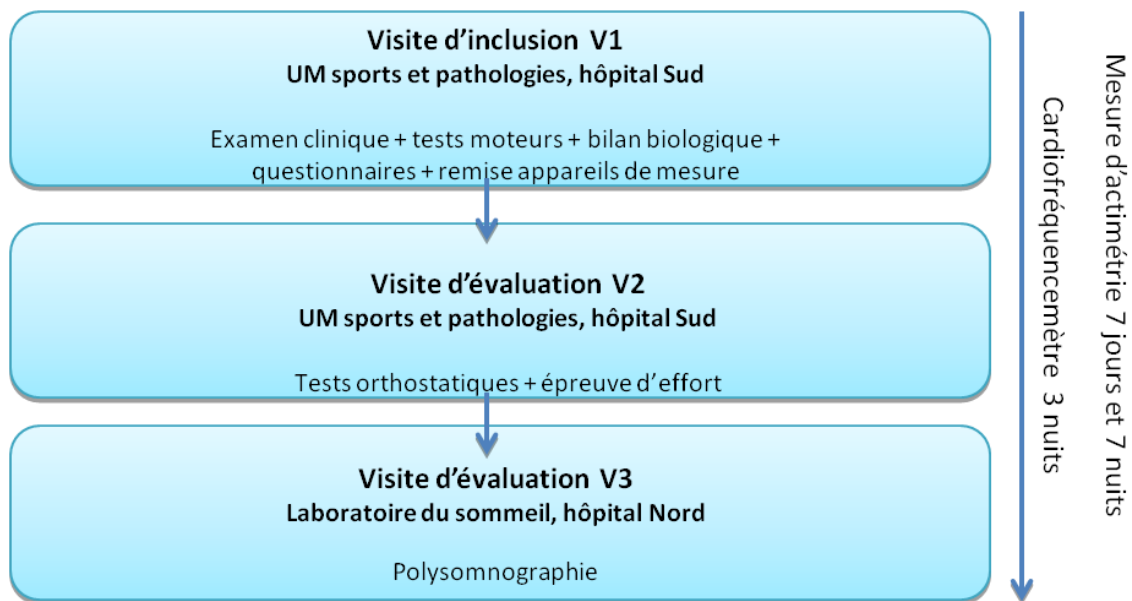


Figure 8. Déroulement du protocole SYNAPSO

#### b) Visite d'inclusion V1

**La visite d'inclusion V1** s'est déroulée sur une matinée dans l'UM Sports et Pathologies de l'hôpital Sud de Grenoble. Une consultation médicale par un médecin investigateur de l'étude, a permis de vérifier l'absence de critères de non-inclusion. Les consentements de participation ont été signés à l'issue de cette visite médicale. Si besoin, une ordonnance pour une radiographie du crâne de profil était délivrée si cet examen n'avait pas été effectué au préalable.

Un prélèvement sanguin à jeun a été réalisé pour établir un bilan biologique de repos et vérifier l'absence de pathologie (hormonale, métabolique, immunitaire ou hématologique).

Des mesures biométriques (poids, taille, IMC, circonférences de cou, taille et hanche) ont été réalisées. Quatre questionnaires, remplis par l'examineur, ont été soumis aux participants accompagnés d'un de leur parent. Enfin, six tests moteurs ont été passés par chaque sujet.

A la fin de cette matinée, le participant s'est vu remettre un actimètre et un cardiofréquence-mètre pour des mesures à domicile <sup>8</sup>.

#### c) Visite V2

Cette visite s'est déroulée sur une matinée dans l'UM Sports et Pathologies de l'hôpital Sud, durant laquelle le participant a effectué des tests orthostatiques et une épreuve d'effort maximal. Deux tests orthostatiques ont été réalisés, un avant et un après l'épreuve d'effort.

#### d) Visite d'enregistrement nocturne V3

Cette visite est organisée au laboratoire du sommeil de l'hôpital Nord de Grenoble sur une nuit, durant laquelle une polysomnographie complète a été réalisée. Elle est éventuellement suivie d'une consultation médicale le lendemain matin en cas de diagnostic d'un syndrome d'apnées du sommeil.

### 3. Méthodes utilisées et variables mesurées lors du protocole

#### a) Caractéristiques biométriques

Une biométrie complète de chaque participant est faite pour caractériser avec soin notre population d'adultes T21. Les variables suivantes ont été retenues:

- Une mesure de la taille à l'aide d'une toise (centimètres),
- Une mesure de la masse corporelle (kilogrammes, au centième près) par balance électronique (Tanita® SC-240 MA),
- Un calcul de l'indice de masse corporelle par l'indice de Quetelet ( $m^2$  par kg ; calcul réalisé par la balance Tanita ®),
- Une mesure de la masse grasse en pourcentage, par balance impédancemétrique (Tanita ®)<sup>9</sup>,
- Des mesures des circonférences du cou, de la taille et des hanches (centimètres).

---

<sup>8</sup> La description de ces appareils est détaillée dans le paragraphe « Niveau d'activité physique et capacités motrices »

<sup>9</sup> Du fait des spécificités morphologiques de certains sujets T21, notamment chez les femmes, le calcul de la masse grasse doit être considéré avec prudence : en effet, les capteurs de la balance n'étaient pas adaptés pour des pieds de petite taille. Certaines femmes ne parvenaient pas à couvrir l'ensemble des capteurs, compromettant ainsi une mesure fiable de la masse grasse.

## b) Profil biologique

Un prélèvement sanguin a été réalisé au pli du coude, le patient étant à jeun et en position semi-assise. Dix tubes ont été prélevés, permettant l'évaluation des variables biologiques.

### 1) Hématologie cellulaire

- Prélèvement sur Tube 5mL EDTA K2
- Analyse sur Automate XE-Sysmex
- Cytométrie de flux et fluorescence, impédancemétrie, photométrie
- Variables mesurées : Erythrocytes ; Hémoglobine, Hématocrite ; Thrombocytes ; Volume moyen corpusculaire (**VMC**) ; Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (**CCMH**) ; Indice de distribution des globules rouges (**IDR**) ; Volume moyen plasmatique (**VMP**)

### 2) Formule leucocytaire

- Prélèvement sur Tube 5mL EDTA K2
- Analyse sur Automate XE-Sysmex
- Cytométrie de flux et fluorescence, impédancemétrie, contrôles microscopiques des frottis sanguins
- Variables mesurées : Leucocytes ; Neutrophiles ; Basophiles ; Eosinophiles ; Lymphocytes ; Monocytes

### 3) Hémoglobine glyquée

- Prélèvement sur Tube 5mL EDTA K2
- Analyse sur Automate XE-Sysmex
- HPLC BioRad Variant II Dual
- Variable mesurée : Hémoglobine glyquée (**HbA1C**)

### 4) Ionogramme plasmatique

- Prélèvement sur tube 5mL avec gel séparateur de plasma : héparinate de lithium
- Analyse sur Vista Siemens
- Potentiométrie indirecte, colorimétrie, spectrophotométrie technique enzymatique
- Variables mesurées : Sodium ; Potassium ; Chlorures ; Bicarbonates ; Protéines ; Trou anionique ; Acide urique ; Urée ; Glycémie ; Créatinémie



### 5) Marqueur inflammatoire

- Prélèvement sur tube 5mL avec gel séparateur de plasma : héparinate de lithium
- Analyse sur Vista Siemens
- Immunoturbidité
- Variable mesurée : Protéine C-réactive

### 6) Biochimie hormonale et nutritionnelle

#### Ferritine

- Prélèvement sur tube 7mL avec gel séparateur de sérum : silice
- Analyse sur Vista Siemens
- Immunodosage par chumiluminescence

#### Vitamine D

- Prélèvement sur tube 5mL : héparinate de lithium
- Analyse sur Centaur XP Siemens
- RIA

#### Cortisol

- Prélèvement sur tube 5mL avec gel séparateur de sérum : silice
- Analyse si Vista Siemens
- Immunochimiluminescence ; Stimulation au synacthène T0>120nmol/L, T60>480nmol/l

#### Thyréostimuline

- Prélèvement sur tube 5mL avec séparateur de plasma : héparinate de lithium
- Analyse sur Vista Siemens
- Immunochimiluminescence sensibilité à <0,007 mUI/L

#### Bilan lipidique

- Prélèvement sur tube 5mL avec séparateur de plasma : héparinate de lithium
- Analyse sur Vista Siemens
- Spectrophotométrie, Friedwald
- Cholestérol ; Triglycérides ; Lipoprotéines à basse densité (**LDL**) ; Lipoprotéines à haute densité (**HDL**)

Quatre tubes supplémentaires ont été prélevés et conservés afin de réaliser des analyses différées, concernant des marqueurs inflammatoires et des dosages d'insuline et de leptine.

### c) Fonction cardiorespiratoire

Un ECG de repos (**ECG** Cardiofax, Nihon Kohden, Shanghai, China) a été réalisé lors de la visite d'inclusion afin de vérifier l'absence de trouble cardiaque (*i.e.* troubles du rythme) mais aussi d'évaluer l'existence d'éventuelles séquelles de cardiopathies, fréquentes dans la T21. Il a permis par ailleurs de confirmer la non contre-indication à la pratique d'activité physique, et d'obtenir une fréquence cardiaque de repos de référence.

Lors de la deuxième visite, une épreuve d'effort sur tapis roulant a été effectuée dans le but d'évaluer les capacités cardiorespiratoires lors d'un effort maximal. Eventuellement pour les patients anxieux nous proposons une séance de familiarisation avec le matériel lors de la V1. Une mesure en continu des échanges gazeux a permis de déterminer les indicateurs de la capacité fonctionnelle à l'effort. Cette épreuve a été réalisée sur tapis roulant (Gymrol Super 2500, Andrézieux, Bouthéon, France), selon un protocole incrémental (Tableau 5). Ce protocole débute par une minute d'habituation sur le tapis à 4km/h et 0% de pente. Un incrément alternatif de déroulement du tapis de 1km/h ou de pente de 2% à chaque minute a été retenu. La vitesse maximale de déroulement du tapis est fixée à 6km/h afin de conserver un mouvement de marche efficace, limitant les éventuels troubles moteurs présents chez les participants T21. Au-delà des 6km/h atteints, seule la pente est incrémentée, avec une valeur maximale de 24%.

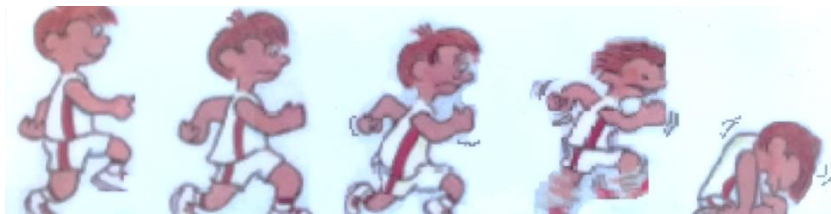
Tableau 5. Protocole d'incrément de l'épreuve d'effort

Palier	Hbt°	1 0-1min	2 1-2min	3 2-3min	4 3-4min	5 4-5min	6 5-6min	7 6-7min
Vitesse (km/h)	4	4	4	5	5	6	6	6
Pente (%)	0	2	4	4	6	6	8	10

Hbt° : Habituation

Lors de cette épreuve d'effort, les échanges gazeux ont été mesurés à l'aide d'un métabographe (Medisoft® Ergocard, CPX pro ; Figure 10), les cinétiques de fréquence cardiaque ont été surveillées par un électrocardiogramme (ECG GE Healthcare, USA), et la lactatémie avant et après effort a été dosée à l'aide d'un prélèvement capillaire à la pulpe du doigt (Stat Strip Xpress, Nova Biomedical, Waltham, USA). Afin de s'assurer de la maximalité de l'effort, une échelle visuelle analogique (**EVA**) est utilisée pour vérifier le niveau de fatigue du sujet. Celle-ci est adaptée à la capacité cognitive des sujets T21 et utilise essentiellement un dessin de pénibilité d'un enfant se fatiguant à l'effort (Figure 9).

Figure 9. Echelle visuelle analogique utilisée pour l'épreuve d'effort



Les critères de maximalité de l'épreuve d'effort ont été jugés atteints si :

- le quotient respiratoire (**QR**) > 1,1,
- la  $FC_{max} > 80\%$  de la FC max théorique (**FMT**),
- le score d'EVA atteint 3 sur 4.



Figure 10. Participante équipée pour l'épreuve d'effort sur tapis de marche

Les variables retenues pour l'évaluation de la capacité cardiorespiratoire et métabolique, au repos et à l'effort maximal, sont les suivantes :

- Consommation de dioxygène (**VO<sub>2</sub>**) absolue (en L/minute) et relative au poids (en mL/min/kg),
- Quotient respiratoire, calculé par la formule  $VCO_2/VO_2$ ,
- Fréquence respiratoire (**FR** ; en cycles/minute),
- Débit ventilatoire (**VE** ; en L/minute),
- Fréquence cardiaque (en battements par minute, **BPM**),
- Fréquence cardiaque maximale théorique ( $220-\text{âge}$  ; <sup>[21]</sup>),
- Pouls d'O<sub>2</sub> (calculé par la formule  $VO_2/FC$ ),
- Lactatémie (en mmol/L),
- Durée de l'effort (minutes).

Une évaluation de l'incompétence chronotrope est effectuée en prenant en compte 2 critères :

- Un indice chronotrope inférieur à 85%, calculé selon la formule :

$$\left( \frac{FC_{pic}}{FMT} \right) \times 100$$

- Un pourcentage de réserve chronotrope inférieur à 80% <sup>[89]</sup> selon la formule :

$$\frac{FC_{pic} - FC_{repos}}{FMT - FC_{repos}} \times 100$$

Cette évaluation de l'incompétence chronotrope a permis de vérifier les limitations à l'effort et d'explorer la présence éventuelle de dysfonctions autonomiques.

#### d) Système nerveux autonome

Les activités du système nerveux autonome peuvent se mesurer dans différentes situations : au repos, durant le sommeil, après effort ou pendant des tests de provocation.

Les tests de provocation du système nerveux autonome initialement décrits par Ewing <sup>[125]</sup> ont pour objectif d'évaluer les modulations de la balance sympatho-vagale, objectivées par des fluctuations cardiovasculaires. Lors de ces tests, des mesures en continu de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sont effectuées et permettent d'évaluer la variabilité de la fréquence cardiaque <sup>10</sup> (**VFC** ou **Var RR**) et de la tension artérielle (**VTA**). Il existe trois principaux tests de provocation décrits et utilisés dans la littérature : le test de contraction isométrique (test du *handgrip*), le test de *cold pressor* et le test orthostatique. Ce dernier test est celui que nous avons retenu car il est reconnu comme test de référence pour l'évaluation du SNA <sup>[125]</sup>, et lors d'une de nos études précédentes nous avons montré son intérêt par rapport aux deux autres <sup>[115, 223]</sup>.

Le test orthostatique consiste à mesurer les fluctuations de fréquence cardiaque et de pression artérielle afin d'évaluer les voies sympathique et parasympathique impliquées dans le contrôle baroréflexe de la pression artérielle, lors d'un passage d'une position allongée à une position

---

<sup>10</sup> Selon la littérature, il est plus correct de parler de variabilité RR que de VFC, car la VFC est l'étude des modifications de la cinétique de FC au cours du temps (exemple : passer de 50 à 65 battements par minute après redressement) alors que la Var RR représente l'évolution des influences sympathique et parasympathique au cours du temps. Nous emploierons donc le terme de Var RR dans ce manuscrit pour tout ce qui est relatif aux influences autonomiques exercées sur la fonction cardiaque.

debout. Ce changement de position peut être passif (par le biais d'une table motorisée) ou actif, la méthode passive étant préférée car elle évite de mettre en jeu les réponses vasculaires des muscles sollicités lors du redressement. Les réponses attendues lors du passage en position debout sont une augmentation de la fréquence cardiaque d'environ 20 battements/minute accompagnée d'une légère chute de la pression artérielle systolique et une augmentation de la pression artérielle diastolique. Ces réponses attestent d'une chute de l'activité parasympathique (levée du frein vagal) et d'une augmentation de l'activité sympathique. Ce test permet de révéler des dysautonomies ou de suivre les périodes de surentraînement et de récupération dans le cas du sportif de haut niveau.

Ce test a été réalisé dans une situation de repos puis en post-effort. Le redressement se caractérise par un passage rapide de la position couchée à la position redressée à 70°, à l'aide d'une table basculante motorisée (Ferrox, Canaletto Pro, Codogné, Italie, Figure 11). Les mesures ont été réalisées dans des conditions stationnaires, dans un environnement standardisé de température, d'éclairage et de bruit. Le sujet est maintenu sanglé par 4 ceintures sur la table basculante pour des raisons de sécurité en cas de malaise vagal.

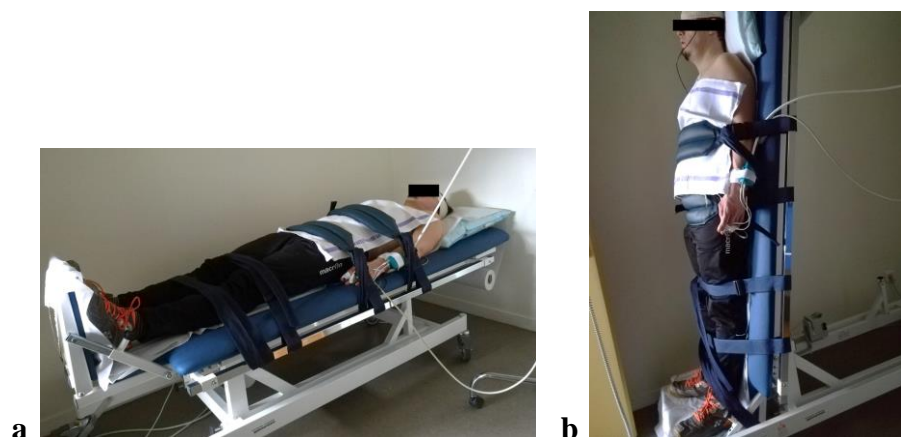


Figure 11. Test orthostatique en position couchée (a) et debout (b)

Lors de ce test, des mesures en continu de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ont été réalisées (Nexfin Monitor, Bmeye, Amsterdam, Netherlands), pour permettre une analyse

des Var RR et des VTA. La Var RR permet de quantifier l'activité autonome en caractérisant la fluctuation du rythme cardiaque battement par battement. Le rythme cardiaque est en effet modifié entre chaque battement (intervalle RR) par les modulations du système nerveux autonome. L'analyse de cette fluctuation permet donc de rendre compte des modulations sympathiques et parasympathiques dans différents contextes (sommeil, tests de provocation du SNA).

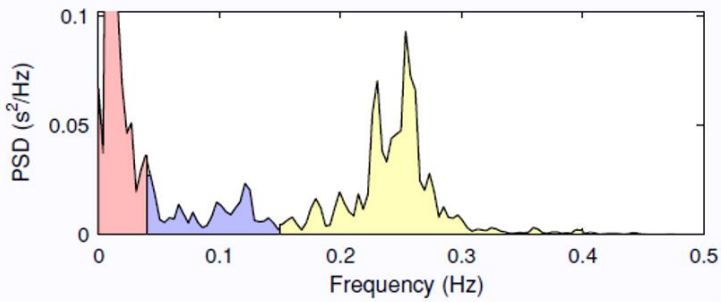
La variabilité de pression artérielle peut également être analysée, de la même manière que la Var RR. La variabilité de tension artérielle permet de vérifier les adaptations vasculaires dans différentes situations, et d'évaluer le système baroréflexe.

Il existe deux types d'analyse, temporelle et spectrale, permettant d'obtenir des indices de quantification de l'activité sympathique et parasympathique. L'analyse temporelle est une méthode de mesure quantitative de la Var RR. Elle permet d'avoir un aperçu global de la variabilité cardiaque. L'analyse spectrale est une analyse qualitative qui peut être utilisée pour la Var RR et la VTA <sup>[66]</sup>. Elle permet d'isoler la part d'activité de chaque composante (sympathique et parasympathique). C'est une méthode mathématique qui décompose le signal RR en signal spectral, à l'aide d'une transformée de Fourier. Cela permet ainsi d'observer les puissances spectrales (Figure 12) :

- de basses fréquences (**LF** : *low frequencies* ; 0,04-0,15 Hz pour la Var RR et 0,07-0,15 pour la VTA) correspondant à un amalgame d'activités sympathique et parasympathique ;
- de hautes fréquences (**HF** : *high frequencies* ; 0,15-0,4Hz) rendant compte de l'activité sympathique.

## Frequency-Domain Results

FFT spectrum (Welch's periodogram: 256 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0–0.04 Hz)	0.0078	3702	43.5	
LF (0.04–0.15 Hz)	0.0430	1144	13.4	23.7
HF (0.15–0.4 Hz)	0.2539	3671	43.1	76.2
Total		8519		
LF/HF		0.312		

Figure 12. Tracé des puissances spectrales VLF, LF et HF

Le logiciel Kubios® est utilisé pour réaliser ces analyses. Il permet de retenir les indices suivants pour l'évaluation de la variabilité RR et de la VTA:

- RMSSD (moyenne quadratique des différences successives de RR (ms<sup>2</sup>). C'est un indicateur des modulations à court terme, d'influence vagale),
- pNN50 (part des différences supérieures à 50ms entre les intervalles RR successifs (%). C'est un indicateur de risque de mortalité cardiovasculaire),
- LF en valeur absolue (ms<sup>2</sup>) et en unité normalisée (u.n) par rapport la puissance totale (TP) du spectre (amalgame d'activités sympathiques et parasympathiques),
- HF en valeur absolue (ms<sup>2</sup>) et en unité normalisée (u.n) par rapport la puissance totale du spectre (reflet du système parasympathique),
- LF/HF (ratio permettant d'évaluer la balance sympatho-vagale),
- LF/HF<sub>VTA</sub>,
- LF<sub>VTA</sub> en valeur absolue (ms<sup>2</sup>) et en unité normalisée (u.n),
- Un indice baroréflexe ( $\alpha_{LF}$ ) est calculé selon la formule suivante <sup>[29]</sup> :

$$\alpha_{LF} = \sqrt{\frac{LF_{RR}}{LF_{VTA}}}$$

Cette analyse se complète des calculs des très basses fréquences (VLF) et de la puissance totale.

Les VLF sont le reflet des systèmes rénine/angiotensine qui assurent le maintien de



l'homéostasie hydro-sodée et la régulation de la pression artérielle sur des modulations dites à long terme (24h). La TP est la puissance totale du spectre, comprenant les VLF, LF et HF.

Dans ce travail, nos enregistrements étant de courte durée, les VLF ne sont donc pas des variables d'intérêt.

Par ailleurs, une analyse du système nerveux autonome par **cardiofréquencemètre** (Polar RS 800®, fréquence d'échantillonnage de 1000Hz) a été réalisée durant 2 nuits au domicile du participant. Le cardiofréquencemètre, associé à une ceinture thoracique, posé sur la poitrine avec un capteur situé au niveau du mamelon gauche permet d'enregistrer les intervalles RR durant le sommeil.

Le logiciel Polar Pro Trainer 5.10.120 a permis d'extraire les intervalles RR durant le sommeil et d'effectuer une analyse de la variabilité RR afin de déterminer les influences autonomiques sur l'organisation du sommeil et ses éventuelles anomalies. Les trente minutes les plus stables de chaque enregistrement ont été retenues pour l'analyse, puis traitées avec le logiciel Kubios® (Figure 13). Les variables retenues pour cette analyse sont les moyennes de la FC nocturne, du RMSSD, du pNN50, des fréquences LF et HF et du ratio LF/HF.

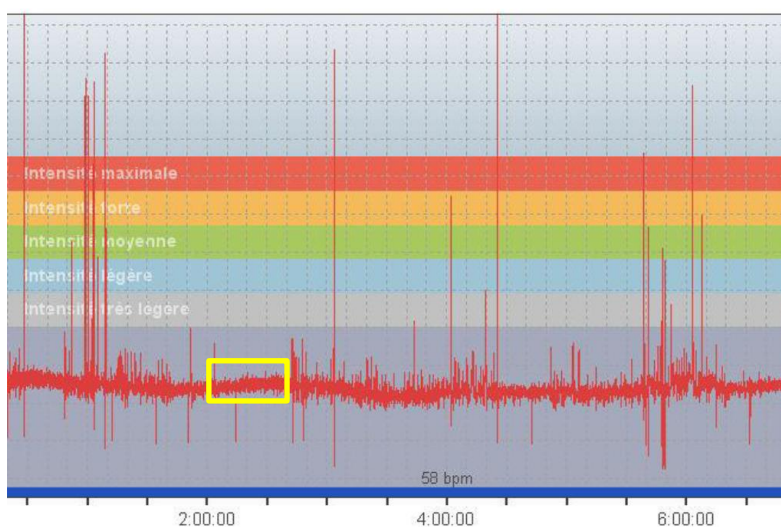


Figure 13 Tracé de fréquence cardiaque recueilli au cours d'un enregistrement nocturne sur Polar RS800®, avec une sélection type de 30 minutes « stables » de signal.

#### e) Niveau d'activité physique et capacités motrices

Le niveau d'activité physique a été évalué de manière subjective à l'aide de deux questionnaires, et de façon objective grâce à des mesures d'actimétrie.

**L'enregistrement par actimétrie** a été effectué sur une période de 7 jours. L'actimètre utilisé (Actigraph GT9X®, Actigraphcorp, TSP diffusion) est un accéléromètre porté à la hanche et qui rend compte du niveau d'activité du participant. Les données ont été enregistrées à une fréquence d'échantillonnage de 50Hz, et traitées sur le logiciel Actilife 6 ®. L'analyse du niveau d'activité physique et sédentaire a été réalisée avec l'algorithme de Freedson <sup>[146]</sup>, adapté pour le calcul des durées d'activité physique des adultes.

Les variables retenues pour cette étude sont exprimées en moyenne par jour et sont les suivantes :

- Durée de comportement sédentaire (heures),
- Durée d'activité légère (minutes),
- Durée d'activité modérée (minutes),
- Durée d'activité vigoureuse (minutes),
- Durée d'activité très vigoureuse (minutes),
- Durée totale d'AP (somme des activités modérées à très vigoureuses ; minutes),
- Nombre de pas.

**Deux questionnaires** ont été remplis par les participants et leurs parents. Ils ont permis de vérifier le niveau perçu d'activité physique :

1) Le **Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ** <sup>[16]</sup>) est un outil développé par l'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS**) qui permet de recueillir des informations sur le niveau d'activité physique dans trois situations : au travail, lors de déplacements, et pendant les loisirs.

Ce questionnaire comprend 16 questions, interrogeant sur le temps passé dans des activités intenses ou modérées dans chacune des 3 situations d'AP proposées. Le score est calculé en Met-minutes par semaine, en fonction de l'intensité et de la durée de l'activité selon la formule :

$$\text{Activité physique hebdomadaire} = (\text{Nombre de minutes passées en AP modérée} \times 4\text{Mets}) + (\text{Nombre de minutes passées en AP intense} \times 8\text{Mets})$$

Ce score peut être calculé pour les 3 situations d'activités, et additionné pour avoir un score total d'activités physiques hebdomadaires.

2) Le questionnaire de perceptions parentales de l'AP est inspiré de différents outils standardisés. Il comporte 23 propositions à coter de 1 à 7 sur une échelle numérique, correspondant à sept domaines principaux de perceptions parentales concernant l'activité physique:

- Importance d'une pratique d'AP par l'enfant <sup>[247]</sup>,
- Niveau de compétence en AP de l'enfant <sup>[247]</sup>,
- Comportements des parents vis-à-vis de l'AP <sup>[378]</sup>,
- Soutien parental vis-à-vis de l'AP <sup>[378]</sup>,
- Barrières émotionnelles perçues par les parents à la pratique d'AP <sup>[389]</sup>,
- Barrières temporelles perçues par les parents à la pratique d'AP <sup>[389]</sup>,
- Barrières économiques perçues par les parents à la pratique d'AP <sup>[389]</sup>.

Les **capacités motrices** des participants ont été évaluées à l'aide de tests standardisés. Ces tests proviennent de la batterie de tests EUROFIT <sup>[124]</sup>, classiquement utilisée pour les évaluations des enfants en milieu scolaire, et de la batterie de tests Movement Assessment Battery for Children (MAB-C ; <sup>[176]</sup>) utilisée davantage en milieu clinique dans le cadre de diagnostic des déficits moteurs de l'enfant.

Les tests choisis issus de la **batterie de tests EUROFIT** permettent d'évaluer 4 composantes de la condition physique :

**La souplesse.** Evaluée à l'aide du test « sit and reach » (Figure 14), le sujet est assis au sol jambes tendues, et tend les mains vers ses orteils le plus loin possible. On mesure la distance (en cm) entre l'extrémité des doigts et les talons. Une valeur positive et élevée représente une excellente souplesse, et une faible valeur, qui peut aussi être négative, représente une souplesse de faible amplitude.

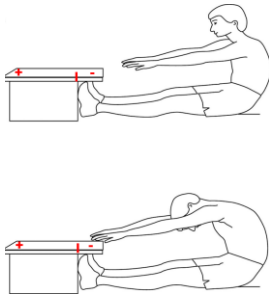


Figure 14. Test « sit and reach » [EUROFIT]

**La force explosive.** Elle est mesurée à l'aide du test de détente horizontale (Figure 15) : le sujet effectue un saut vers l'avant, sans élan. La distance parcourue entre la ligne de départ et la marque des talons après le saut est mesurée (en cm).

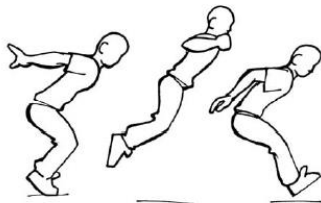


Figure 15. Test de détente horizontale [EUROFIT]

**La force isométrique.** Elle est mesurée à l'aide d'un handgrip (Capteur de force SMFD500TR 1300N, Sensel Measurements, Vincennes France) qui enregistre la force maximale volontaire de serrage de la main (en Newton). Les deux mains sont évaluées, la meilleure des deux mesures est retenue (Figure 16).



Figure 16. Test de force maximale [EUROFIT]

**L'équilibre statique.** Il est évalué par le test « Flamingo » issu de la batterie EUROFIT (Figure 17). Le sujet doit tenir en équilibre sur une jambe durant 30 secondes. Les deux jambes ont été testées, le temps retenu correspond à la durée sans chute sur la « meilleure jambe ».



Figure 17. Test « Flamingo » [EUROFIT]

**La batterie de tests MAB-C** permet d'explorer des troubles moteurs chez l'enfant jusqu'à 17 ans. Dans ce travail, deux tests provenant de cette batterie ont été utilisés pour vérifier les capacités d'équilibre.

**L'équilibre statique** a été évalué en chronométrant le temps tenu en équilibre, les deux pieds alignés sur une poutre de 5 centimètres de large, 30 centimètres de long et 2 centimètres de haut (Figure 18). Le temps correspond à un score entre 0 et 4. Plus le score des tests est élevé, plus les difficultés motrices sont considérées comme importantes.



Figure 18. Test d'équilibre statique [MAB-C]

L'équilibre dynamique a été évalué en comptant le nombre de pas effectués à reculons sur une ligne tracée au sol (Figure 19). Le nombre de pas effectués sans déséquilibre détermine un score entre 0 et 4. Plus le score est élevé plus les difficultés d'équilibre sont importantes.



Figure 19. Test d'équilibre dynamique [MAB-C]

#### f) Sommeil

Le sommeil a été évalué par questionnaires et par mesures objectives de polysomnographie et d'actimétrie.

Lors de la visite 3, les participants ont bénéficié d'un enregistrement polysomnographique. Cet examen de référence explore les éventuels troubles respiratoires du sommeil. Il consiste en des enregistrements en continu de la fonction respiratoire, des mouvements oculaires, thoraciques et musculaires, de la saturation en oxygène, de la fréquence cardiaque et des ronflements<sup>11</sup>. Les variables retenues pour ce travail de thèse sont les suivantes :

- Durée totale de sommeil (en minutes),
- Latence d'endormissement (en minutes),
- Index d'efficacité de sommeil (durée totale de sommeil/durée de la nuit, en %),

---

<sup>11</sup> Les critères du diagnostic d'apnées du sommeil sont décrits dans le CHAPITRE II – LE SOMMEIL ET LE SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL.

- Nombre total de micro-éveils,
- Durée totale des éveils intra-sommeil (en minutes),
- Index d'apnées obstructives, centrales, mixtes et hypopnées (nombre/heure),
- Index d'Apnées Hypopnées (nombre/heure),
- Saturation minimale de sommeil d'O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub> en %),
- Index de désaturations supérieures à 3% et 4% (nombre/heure).

Le diagnostic de SAS est établi lorsque l'IAH est supérieur à 15, conformément aux recommandations de l'*American Academy of Sleep Medicine* <sup>[121]</sup>. Les sujets présentant un IAH entre 5 et 15, ont un SAS considéré comme léger : ils présentent peu d'apnées, pour lesquelles un traitement n'est systématiquement pas requis.

Par ailleurs, pendant la semaine d'enregistrement par **actimétrie**, en ambulatoire au domicile du participant, une évaluation des caractéristiques du sommeil en milieu « écologique » a été permise. Le traitement des données actimétriques de sommeil a été réalisé manuellement sur le logiciel Actilife 6®, à l'aide d'agendas de sommeil que les participants devaient remplir. La consigne leur était donnée de renseigner très précisément les heures de lever et de coucher durant une semaine, afin de vérifier les durées de sommeil et de latence d'endormissement.

L'accéléromètre permet de mesurer certains paramètres semblables à l'examen de polysomnographie :

- Durée totale de sommeil (en minutes),
- Durée totale et moyenne des éveils nocturnes (en minutes),
- Nombre d'éveils nocturnes,
- Durée de latence d'endormissement (en minutes),
- Qualité du sommeil (durée totale de sommeil/durée du coucher au réveil, en %).

Enfin, **deux questionnaires** ont été remplis avec les participants.

1) L'échelle de somnolence d'Epworth (ESS <sup>[195]</sup>) comprend 8 items à coter de 0 à 3, qui mesurent la tendance de l'individu à somnoler dans des situations de la vie quotidienne. Un individu ayant obtenu un score inférieur à 8 n'est pas considéré comme somnolent ; un score compris entre 10 et 16 représente une somnolence modérée ; et supérieur à 16 une somnolence sévère.

2) L'échelle de qualité du sommeil de Pittsburgh <sup>[63]</sup> comprend 19 items, organisés selon 7 sous-échelles : 1) qualité du sommeil 2) latence d'endormissement, 3) durée de sommeil, 4) efficacité habituelle de sommeil 5) troubles du sommeil 6) utilisation de médicaments 7) dysfonction diurne. Les scores obtenus à chaque sous-catégorie sont compris entre 0 et 3. Un score total élevé indique une mauvaise qualité de sommeil.

Le sujet pouvait répondre au questionnaire seul, ou aidé de ses parents. L'examineur remplissait lui-même le questionnaire et menait l'interrogatoire.

#### g) Morpho-anatomie crânienne

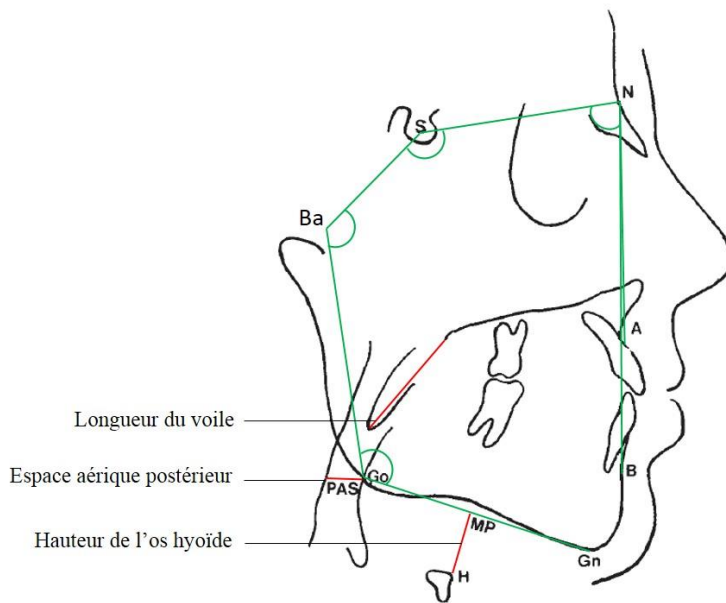
Une **radiographie du crâne** été prescrite à chaque participant. Pour réaliser le cliché, le participant devait être de profil, les dents jointes et les lèvres relâchées. Selon les recommandations de Riley et coll. <sup>[315]</sup>, sept mesures sont retenues pour l'analyse céphalométrique, comprenant des mesures de longueurs des parties molles et des mesures d'angles des structures osseuses. Certains points de repères sont nécessaires à la mesure céphalométrique (Figure 20). Trois longueurs des parties molles ont été identifiées (en rouge sur la Figure 20) :

- 1) La longueur du voile du palais, correspondant au prolongement du palais dur, et portant la luette,
- 2) l'espace aérique postérieur, correspondant à l'espace de la trachée au niveau du gonion,
- 3) la hauteur de l'os hyoïde (**H-PM**), correspondant au segment joignant perpendiculairement le point H au plateau mandibulaire.



Quatre angles des structures osseuses ont été retenues (en vert sur la Figure 20) : deux mesures pour l'étage inférieur (angle goniale et angle S-N-B), et deux pour l'étage supérieur (angle basal N-S-Ba et angle S-N-A)

Les identifications des points et les différentes mesures en été réalisées en double vérification.



S: milieu de la selle turcique ; N: nasion : point le plus antérieur de la suture nasale ; A: point subspinal ; partie la plus postérieure du palais dur ; B: point supra-mental : point le plus profond entre le menton et les incisives centrales ; Ba : basion ; Gn : gnathion : point le plus inférieur du contour du menton ; H : os hyoïde (partie la plus antéro-supérieure de l'os) ; Go : gonion : point le plus inférieur/postérieur de la convexité de la mâchoire ; MP: plateau mandibulaire entre les points Go et Gn.

Figure 20. Mesures des angles et des parties molles du crâne selon Riley et coll. 1997

### Traitement des données

Les résultats des différentes évaluations ont été rassemblés dans un tableau. Une identification des données aberrantes a été réalisée à l'aide du test de Grubbs et la présence de valeurs manquantes a été vérifiée. Les données manquantes ont été remplacées par une imputation à la moyenne, et les valeurs aberrantes ont été vérifiées, et corrigées si besoin. Enfin, certaines variables ont été moyennées car elles étaient « redondantes » (nuits d'enregistrement du SNA, jours d'enregistrement d'activité physique, items de questionnaires).

Ces variables ainsi traitées ont pu être utilisées pour les deux types d'analyses présentées dans ce travail.

# **ÉTUDE 1.**

## **CARACTÉRISTIQUES DE SANTÉ D'ADULTES T21**

Les objectifs de cette première étude sont de spécifier les caractéristiques de santé d'une population d'adultes T21 à un instant t.

Pour répondre à ce premier objectif, nous proposons une série d'analyses descriptives de nos variables. Dans cette partie, nous détaillons les tests statistiques utilisés, puis nous présentons et discutons les résultats de ces analyses.

### **1. Analyses statistiques descriptives**

Les analyses descriptives ont été réalisées sur le logiciel Statistica (Statistica 10.0). Après vérification de la normalité des variables par un test de Shapiro-Wilk et de l'homogénéité des variances par un test de Levene, une caractérisation de la population (n=40) a été réalisée, permettant d'observer les moyennes, écart-types, et valeurs minimales et maximales de chaque variable.

Dans un deuxième temps, des comparaisons de groupes ont été effectuées en fonction de deux variables qualitatives : le genre et la présence ou non d'un SAS. Si l'IAH est supérieur à 15 et que le sujet est pris en charge pour un SAS, le sujet est inclus dans le groupe SAS+, et si l'IAH est inférieur à 15, le sujet est inclus dans le groupe SAS-. Cette classification est en accord avec l'AASM, indiquant qu'un diagnostic est positif dès lors que l'IAH du patient est supérieur à 15<sup>[121]</sup>. Si les variables analysées ne respectaient pas une loi normale ni une homogénéité de variance, des tests non-paramétriques de Mann-Whitney ont été appliqués. Dans le cas contraire, des analyses de variance (ANOVA) ont permis de comparer les groupes. Enfin, des modèles linéaires et des corrélations de Pearson ont permis de mettre en lien certaines observations. Le seuil de significativité a été fixé à  $p < 0,05$ .

## 2. Résultats et discussions

Le principal résultat rapporté dans cette étude confirme une prévalence majeure de SAS associé à des caractéristiques cliniques spécifiques de la T21 (morphologiques, biologiques, autonomiques ou cardiorespiratoires à l'effort).

Afin de présenter nos résultats permettant de caractériser les spécificités cliniques de notre échantillon, nous proposons, pour chaque partie, une analyse de notre population en fonction :

- du genre (hommes ; femmes)
- du diagnostic de SAS (groupe SAS+ défini par un IAH>15; et SAS- par un IAH <15).

Les résultats de chaque section sont discutés au fur et à mesure du manuscrit, et une synthèse est présentée en fin de ce chapitre.

### a) Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques biométriques de nos sujets sont présentées dans le Tableau 6. Les principaux résultats céphalométriques sont présentés dans les Figure 21 et Figure 22, et le bilan biologique est présenté dans les tableaux 8, 9 et 10.

#### *Biométrie*

L'âge moyen des participants est de 29,7 ans, avec une étendue allant de 18 à 46 ans. La taille moyenne est de 155 cm et le poids moyen est de 59,9kg, tous genres confondus. L'IMC est de fait plutôt élevé, avec une moyenne égale à 24,8, et est donc à la limite des valeurs normales, puisqu'un IMC dépassant 25 est défini comme surpoids selon l'OMS <sup>[393]</sup>.

Les participants étaient majoritairement d'origine caucasienne, sauf une participante présentant des origines ethniques africaines.

Vingt-neuf participants présentaient un trouble sensoriel (26 avaient une déficience visuelle, 2 une déficience auditive).

Des pathologies dermatologiques ont été observées chez 19 sujets : 18 présentent des sècheresses cutanées, 4 présentent une acné et 2 ont une maladie de Verneuil.

Pour 10 sujets, il a été relevé une cardiopathie congénitale. Ces pathologies avaient été prises en charge durant la petite enfance et ne constituaient pas un critère d'exclusion à l'étude. Parmi les 40 participants, 29 ont un diagnostic de syndrome d'apnées du sommeil (Tableau 11).

Tableau 6. Caractéristiques des participants

	Groupe (n=40)		Hommes (n=24)		Femmes (n=16)	
	Moy ± ET	Min-max	Moy ± ET	Min-max	Moy ± ET	Min-max
<b>Age (années)</b>	29,7 ± 7,5	18-46	30,29 ± 6,2	18-40	28,8 ± 9,2	18-46
<b>Taille (cm)</b>	155 ± 8	140-171	161 ± 5***	153-171	146 ± 5	140-156
<b>Poids (kg)</b>	59,9 ± 10,4	38-92,6	63,98 ± 9,1**	51,4-92,6	53,9 ± 9,6	38-72,8
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,8 ± 3,9	18,6-38,1	24,7 ± 3,58	21,2-38,1	25,1 ± 4,43	18,6-35,6
<b>Masse grasse (%)</b>	19,1 ± 6,1	15-38,7	16,02 ± 5,36**	10,1-35	23,8 ± 7,33	15-38,7
<b>Circ. de cou (cm)</b>	38,7 ± 3,5	32-46	40,7 ± 2,9***	36-46	35,7 ± 2,1	32-41
<b>Circ. de taille (cm)</b>	87,0 ± 9,9	68,0-111,0	88,2 ± 8,2	72,0-100,5	85,3 ± 12,1	68,0-111,0
<b>Circ. de hanche (cm)</b>	95,5 ± 9,9	81,0-126,0	94,2 ± 10,0	81,0-126,0	97,3 ± 9,8	85,0-119,5

Les données sont présentées en moyennes ± écart-type et minimum-maximum ; IMC : indice de masse corporelle (poids/taille<sup>2</sup>) ; Circ. : circonférence ; différence significative à \*\*p<0,01 ; \*\*\*p<0,001

Il existe des différences biométriques entre les hommes et les femmes (Tableau 6):

- Les femmes sont significativement plus petites que les hommes (respectivement p<0,001).
- Les femmes sont significativement plus légères que les hommes (p<0,01).
- Les femmes ont une masse grasse plus importante que les hommes (p<0,01).
- Les femmes ont une circonférence de cou plus faible que les hommes (p<0,001).

Il n'existe aucune différence significative entre les sujets SAS+ et SAS- concernant les variables biométriques.

Les adultes qui ont participé à ce protocole de recherche présentent des caractéristiques statur pondérales communes à celles décrites dans la littérature concernant la trisomie 21. En effet, leur petite taille associée à un poids relatif élevé a été largement décrit depuis de nombreuses années [161, 290, 302]. La petite taille est un trait caractéristique connu dans la T21. Elle est associée à des membres courts ; et si dès la naissance, elle est déjà inférieure aux

normes, cet écart ne fait que s'accroître durant la croissance. Ainsi à l'âge adulte les courbes de croissance montrent des écarts de 2 déviations standard (**DS**) par rapport à la taille moyenne. Au final, chez l'homme T21 elle atteint en moyenne une valeur de 160 cm (-3 DS) contre 178 cm pour la population masculine générale <sup>[92]</sup>. Chez les femmes T21, la taille adulte approche les 145 cm (-3 DS <sup>[413]</sup>).

Le poids corporel des adultes T21 est toujours rapporté dans la littérature comme étant élevé. Observé en valeur brute, il semble être dans les normes de poids adulte, mais dans la T21, il est indispensable de le rapporter à la taille et donc de retenir surtout l'IMC comme étant une variable d'intérêt. Ainsi, dans notre échantillon, l'IMC calculé pour les femmes dépasse le seuil de la normalité ( $IMC > 25$ ), avec 8 femmes au-dessus du 90<sup>ème</sup> percentile d'IMC. Chez les hommes l'IMC moyen est juste au-dessous de ce seuil, mais 11 sont au-dessus du 90<sup>ème</sup> percentile d'IMC. Cette observation a été confirmée par plusieurs auteurs qui ont aussi rapporté un IMC et un pourcentage de masse grasse plus élevés chez des personnes T21 en comparaison à des témoins. Dans notre groupe les pourcentages de masse grasse (mesurée par impédancemétrie) sont satisfaisants pour les femmes (norme à 23% maximum), mais légèrement élevés pour les hommes (normes maximales à 13%).

Dans le cadre de ce travail, focalisé sur le dépistage précoce du SAS, ce résultat est une information d'autant plus importante à considérer que l'IMC est reconnu comme un facteur de risque majeur de développer un SAS, avec une relation positive entre sévérité du SAS et augmentation de l'IMC <sup>[24, 37, 99, 347]</sup>. Ce résultat est par ailleurs confirmé par Trois et coll. <sup>[377]</sup> qui rapportent que 88% des adultes T21 présentent un SAS sévère avec un IMC de 31kg/m<sup>2</sup>. Cornacchia et coll. <sup>[93]</sup> ont aussi confirmé cette corrélation positive entre SAS et IMC dans la T21.

L'obésité est donc un acteur dans le développement de SAS, car elle s'accompagne d'un dépôt de masse grasse en excès. Ces dépôts adipeux sont distribués sur des zones bien spécifiques (cou, ventre...) en fonction du genre.

Dans notre travail, nous observons ainsi une circonférence de cou significativement plus importante chez les hommes ( $p < 0,01$ ) en comparaison aux femmes.

Cette caractéristique est retrouvée dans la population classique, avec une relation entre circonférence du cou et sévérité des apnées du sommeil <sup>[169, 196]</sup>. Par ailleurs, nous retrouvons une différence en fonction du genre et l'existence d'un SAS : les hommes SAS+ ont une circonférence de cou plus importante que les femmes SAS+. En effet, chez les hommes la masse grasse se distribue dans le tronc principalement, mais aussi sur le visage, augmentant ainsi la circonférence du cou. Ce dépôt de masse grasse au niveau du cou et du tronc provoque une pression sur les voies respiratoires, et favorise ainsi le risque d'obstruction <sup>[169, 196, 410]</sup>.

Enfin, les problèmes de surpoids et d'obésité dans la T21 doivent toujours être explorés au regard des éventuelles dysrégulations hormonales très fréquentes. Le SAS impacte les régulations hormonales puisque l'hypoxie induit des modifications du métabolisme glucidique, la fragmentation du sommeil affecte l'axe surrénalien, et élève différents marqueurs tels que l'IL-6, le TNF- $\alpha$  et/ou l'adiponectine. Ces altérations constituent un environnement favorable au stockage du tissu adipeux <sup>[179, 217, 244]</sup>. Par ailleurs, des hypothyroïdies très fréquentes dans la trisomie sont aussi un élément contributif du surpoids ou de l'obésité par l'action des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme basal.

Enfin, une des particularités de cette population tient aussi du fait que les troubles du comportement alimentaire sont très fréquents chez les personnes T21 et doivent être systématiquement considérés dans toute prise en charge de surpoids chez un patient T21 présentant un SAS, de l'enfance à l'âge adulte.

Toutefois, nos résultats modèrent les observations précédentes. Certes l'IMC de notre population est à une valeur limite, le poids corporel et les pourcentages de masse grasse sont élevés, mais toutes ces variables montrent cependant des valeurs très « correctes » au regard de celles publiées par d'autres équipes dans la trisomie 21: Trois et coll. retrouvent par exemple un IMC de 31kg/m<sup>2</sup> chez leurs sujets [377], et Capone et coll. [68] rapportent un IMC entre 27 et 32kg/m<sup>2</sup> dans leur étude. Une revue de Bertapelli et coll. [41], réalisée chez les adolescents, montre aussi un IMC plus élevé chez les personnes T21 en comparaison à des témoins [1, 158, 398], ainsi que l'ensemble des études publiées par l'équipe de Fernhall et coll. [128-135].

La majorité des adultes inclus dans notre étude pratiquent un AP régulière. Certains sont très sportifs, quelques-uns sont même classés sportifs de haut niveau, et de par cet engagement dans des structures sportives, ces participants sont sensibilisés à la gestion du poids corporel et y sont vigilants. En effet, le bassin grenoblois est doté d'une multitude de structures adaptées pour l'activité physique, et des prises en charge sont mises en place pour les personnes T21.

Par ailleurs, plusieurs patients sont accueillis dans des foyers spécialisés, où des activités physiques régulières sont pratiquées et où l'équilibre nutritionnel des repas est surveillé. Cependant, en zones rurales, on peut estimer que les personnes T21, ayant moins accès à ces prises en charges, sont plus susceptibles d'être en surpoids.

Néanmoins notre population d'adultes reste très hétérogène, et certains participants présentent des niveaux d'AP en dehors des recommandations publiées par l'organisation mondiale de la santé. Cette hétérogénéité se constate dans les valeurs minimales et maximales de biométrie, où nous pouvons observer des hommes pesant de 51 à 93kg.

Nos participants présentent de plus une circonférence de taille élevée. Celle-ci est considérée comme prédicteur de syndrome métabolique, et est étroitement lié à la masse grasse viscérale. Une mesure de la circonférence de hanche permet également de vérifier ce risque métabolique

liée à l'obésité. En effet, le calcul du ratio circonférence de taille/circonférence de hanche permettrait de situer le sujet par rapport aux normes de référence : un ratio supérieur à 0,85 pour les femmes et 1 pour les hommes <sup>[404]</sup> est considéré comme un marqueur de risque métabolique. Cependant, aujourd'hui il est admis que la mesure de la circonférence de taille seule soit suffisante, voire plus prédictive d'un risque métabolique <sup>[404]</sup>.

Selon Shen et coll. <sup>[341]</sup>, l'obésité centrale, notamment la masse grasse viscérale, est considérée comme un marqueur des dysfonctions physiologiques accompagnant le surpoids, plus que le tissu adipeux total. Le tissu adipeux sous-cutané serait d'ailleurs considéré dans plusieurs études comme peu contributif de risques de santé <sup>[70, 159]</sup>. Selon Shen et coll. <sup>[341]</sup>, la circonférence de taille semble ainsi être un meilleur prédicteur des risques métaboliques accompagnant l'obésité, que la masse grasse. Ces résultats sont aussi retrouvés chez Katzmarzyk et coll. <sup>[200]</sup>, qui observent des risques métaboliques majorés chez des adultes ayant une circonférence de taille supérieure à 94cm.

Selon un consensus de l'International Diabetes Federation <sup>[6]</sup>, il existe un risque métabolique significatif lorsque la circonférence de taille est supérieure à 94cm chez l'homme, et à 80cm chez la femme, d'origine Européenne ou Nord-Américaine. Chez nos sujets, 5 hommes et 8 femmes dépassent ce seuil, représentant respectivement 20 et 50% des groupes. Il existe donc dans notre population un réel risque métabolique, pouvant avoir une incidence sur la santé cardiovasculaire, les dysfonctions métaboliques ou la tolérance à l'effort. De plus, il existe une association entre syndrome métabolique et SAS, le SAS pouvant constituer une complication du syndrome métabolique.

### *Céphalométrie*

A partir du cliché téléradiographique du crâne, 7 mesures céphalométriques ont été obtenues. Les mesures réalisées sur notre échantillon, ainsi que les références issues de plusieurs études, sont rapportées dans le Tableau 7.



Tableau 7. Mesures céphalométriques

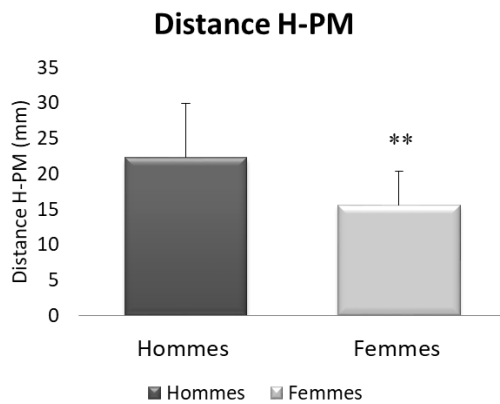
	Groupe (n=40)		Références
	Moy ± ET	Min-max	
<b>Longueur du voile (mm)</b>	31,2 ± 6,4	20-47	34-42 <sup>[315]</sup>
<b>Espace aérique postérieur (mm)</b>	10,3 ± 4,7	4-22	10-14 <sup>[315]</sup>
<b>Longueur H-PM (mm)</b>	19,6 ± 7,4	5-37	8-21 <sup>[315]</sup>
<b>Angle basal (°)</b>	142,6 ± 10,3	122-163	117-141 <sup>[359]</sup>
<b>Angle SNA (°)</b>	82,1 ± 4,6	68,3-90	80-83 <sup>[315]</sup>
<b>Angle SNB (°)</b>	81,7 ± 7,3	56-93	78-81 <sup>[315]</sup>
<b>Angle goniale (°)</b>	125,2 ± 8,4	107-144	127,6 ± 6,2 <sup>[310]</sup>

Les données sont présentées en moyennes ± écart-type et minimum-maximum ; H-PM : distance entre la pointe ; S: milieu de la selle turcique ; N: nasion ; A: point subspinal ; B: point supra-mental;

Seuls les angles basal et SNB dépassent le seuil référence établi par Riley et coll. en 1983.

Les Figure 21, Figure 22, Figure 23 et Figure 24 montrent des effets en fonction du genre, du diagnostic de SAS, et des interactions entre ces effets:

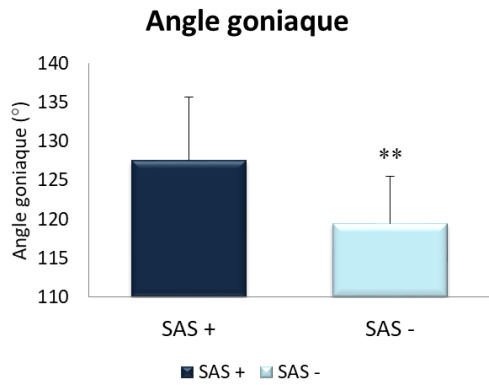
- La distance entre pointe de l'os hyoïde et plateau mandibulaire (H-PM) est plus faible chez les femmes que chez les hommes ( $p < 0,01$  ; Figure 21).



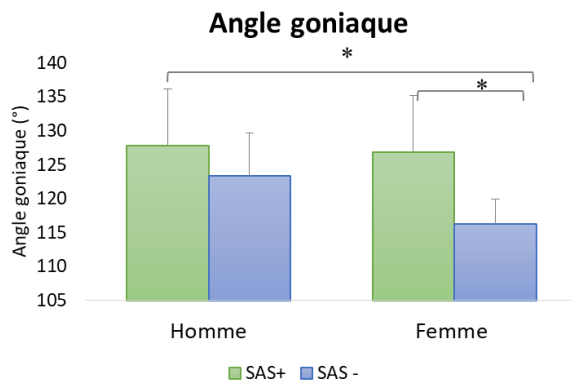
différence significative à \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$

Figure 21. Distance H-PM en fonction du genre

- L'angle goniale est plus ouvert chez les patients présentant un SAS ( $p < 0,01$  ; Figure 22).

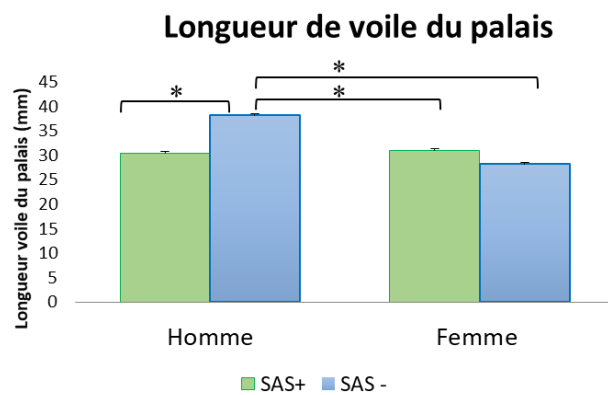


SAS + : groupe avec diagnostic de SAS ; SAS- : groupe sans SAS ; différence significative à  $**p<0,01$   
 Figure 22. Angle gonique en fonction du diagnostic de SAS



SAS + : groupe avec diagnostic de SAS ; SAS- : groupe sans SAS ; différence significative à  $*p<0,05$   
 Figure 23. Effets croisés du genre et du diagnostic de SAS sur l'angle gonique

- Il existe une interaction entre le genre et le SAS : le voile du palais est plus court chez les femmes ne présentant pas de SAS ( $p<0,05$  ; Figure 24).



différence significative à  $*p<0,05$   
 Figure 24. Effets croisés du genre et du diagnostic de SAS sur la longueur du voile du palais

La céphalométrie est un ensemble de mesures de distances et d'angles entre les points anthropométriques relevés sur une radiographie du crâne de profil. Cette méthode de mesure peut s'avérer utile afin de déterminer l'implication du tissu osseux et des tissus mous dans le développement d'un SAS [65]. En effet, les structures osseuses (notamment la mandibule et l'os hyoïde) sont impliquées dans le maintien des tissus mous et des muscles des voies respiratoires, en leur fournissant des points d'attaches, et permettent l'ouverture des voies respiratoires [26]. Ces mesures de céphalométrie permettent ainsi d'établir un profil cranio-facial, considéré comme ayant une véritable valeur diagnostique dans le SAS [167].

De nombreuses études céphalométriques ont retrouvé des anomalies typiques chez les sujets présentant un SAS (Figure 25):

- Un rétrognathisme [47, 65, 167, 293, 310, 315, 366] ;
- Une superficie oro- et hypopharyngée réduite [167];
- La langue, la luvette et le voile du palais plus longs [65, 167, 293];
- Un os hyoïde abaissé par rapport aux cervicales (normalement au niveau C2-C3) [167, 293].

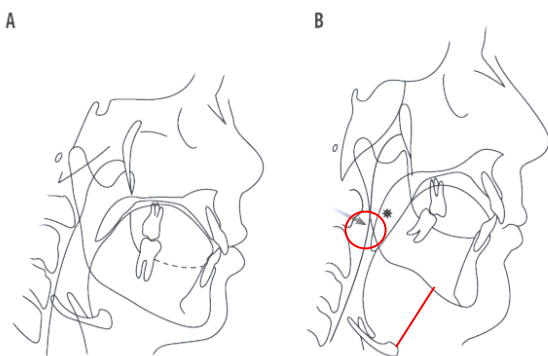


Figure 25. Anomalies cranio-faciales pouvant être retrouvées chez le patient SAS (B) en comparaison à un sujet témoin (A) selon Pépin et coll. (2008).

Ces caractéristiques se retrouvent dans la population SAS non obèse, et font l'objet de recommandations pour le dépistage du SAS [47].

En parallèle, les personnes T21 présentent aussi des caractéristiques cranio-faciales particulières :

- une brachycéphalie et un occiput plat <sup>[27, 177]</sup> ;
- une faible longueur faciale <sup>[27, 359]</sup> ;
- un sous-développement de l'étage moyen de la face, avec un prognathisme mandibulaire en comparaison à une endognathie maxillaire <sup>[27, 177]</sup> ;
- une langue volumineuse.

La plupart de ces caractéristiques se retrouvent chez nos participants, avec un angle basal (N-S-Ba) obtus par rapport à la norme (142° chez nos sujets contre 130° en moyenne) <sup>[359]</sup>, sans distinction entre les femmes et les hommes. Cet angle basal plus ouvert participerait à la morphologie « plate » du crâne des personnes T21. Cette spécificité a été retrouvée dans plusieurs études et a été suggérée comme signe radiologique confirmatoire du diagnostic de trisomie <sup>[60]</sup>. L'angle S-N-A et l'angle basal ne sont pas différents entre nos groupes SAS+ et SAS-. Ces angles permettent d'évaluer la position de la structure maxillaire, mais l'implication de celle-ci dans le développement du SAS semble contestée dans la littérature. Selon la revue de Raskin et coll. <sup>[310]</sup>, la structure maxillaire est parfois décrite comme rétro-positionnée par rapport à la base du crâne chez les personnes SAS+, ou sous dimensionnée. Certaines études rapportent qu'un angle basal fermé serait un indicateur de SAS <sup>[47, 366]</sup>: la base du crâne antérieur est souvent réduite chez le patient SAS, engendrant une réduction de la dimension maxillaire et du pharynx osseux. Ainsi, un angle basal fermé traduirait un risque important de SAS <sup>[310]</sup>. Cependant chez nos sujets, il n'existe pas de différence entre le groupe SAS+ et SAS-, tous deux sont caractérisés par des angles basaux plus ouverts en comparaison à des sujets sans T21, confirmant dès lors que cette caractéristique craniofaciale est bien liée à l'anomalie chromosomique de la T21.

Par ailleurs, l'étude de Subbahiah et coll. <sup>[359]</sup> indique une norme de 82° pour l'angle S-N-A, qui correspond aux résultats de mesures de nos participants. L'angle S-N-A est un indicateur de la position maxillaire, un angle fermé décrivant un maxillaire en rétroposition par rapport à

la base du crâne <sup>[310]</sup>. Chez nos participants, il ne semble donc pas y avoir de rétro-maxillie, comme décrit par certains auteurs <sup>[27, 177]</sup>. Cependant, ces auteurs parlent de sous-développement maxillaire au regard de la taille mandibulaire, qui est plus importante que dans la population classique. De plus, nos résultats confirment ceux de l'étude de Subbaiah <sup>[359]</sup>, qui observent aussi un angle S-N-A semblable entre les personnes T21 et les témoins.

En accord avec les différentes descriptions de la littérature, nous observons un prognathisme mandibulaire chez la majorité de nos participants, objectivé par un angle S-N-B important. Cet angle S-N-B correspond à l'angle entre le point le plus antérieur du gnathion, le nasion et le selle turcique. Plus cet angle est ouvert, plus le gnathion est avancé par rapport au nasion. Cette observation est par ailleurs associée à une instabilité articulaire qui est elle-même majorée par l'hypotonie caractéristique de la T21. En conséquence, un bruxisme est souvent observé. Ce trouble des muscles masticateurs serait une stratégie de maintien de la mandibule.

Par ailleurs, l'hypotonie généralisée a des conséquences connexes sur la posture et des répercussions sur la fonction mandibulaire du sujet T21. Par exemple, une lordose lombaire exacerbée par un manque de tonus des muscles abdominaux et carré des lombes, induit une subluxation cervicale ainsi qu'une réclinaison de la tête. Cette modification posturale augmente l'ouverture buccale, favorise la procidence linguale mais permet finalement une meilleure ouverture des voies respiratoires <sup>[177]</sup>.

Dans de nombreuses études concernant la population T21 et SAS+, des anomalies de positionnement de la mandibule sont retrouvées <sup>[47, 65, 192, 293, 310, 366]</sup>. Nous retrouvons cette observation dans notre travail avec un angle goniale significativement plus ouvert dans le groupe SAS+. Il existerait aussi une interaction avec le genre, puisque l'angle goniale est plus important chez les hommes SAS (Figure 22).

Toutes les études s'accordent sur le rôle de la position mandibulaire dans le SAS <sup>[310]</sup> : le génioglosse, muscle principal de la langue, s'insère sur les apophyses mandibulaires. Ainsi, s'il existe une rétromandibulie, la langue part en arrière et peut diminuer l'espace pharyngé, et majorer le risque d'obstructions <sup>[65, 310]</sup>. Cependant, la mandibule ne serait pas déplacée vers l'arrière, mais effectuerait une rotation postérieure, due à l'ouverture de l'angle goniale. Cette rétromandibulie peut être ainsi évaluée par l'angle goniale et l'angle S-N-B : un angle goniale ouvert et un faible angle SNB indiquent une forte rétromandibulie.

Dans notre population, l'angle goniale et le S-N-B sont tous deux ouverts, indiquant un prognathisme et non une rétrognathie. Cependant, ce prognathisme est dû à une instabilité mandibulaire, qui elle-même est responsable d'un risque de SAS majoré.

Les mesures des tissus mous dans notre groupe montrent des caractéristiques semblables à la population générale. Ainsi, la longueur du voile du palais et l'espace aérien postérieur correspondent à ce qui est rapporté dans les études de Riley et coll. <sup>[315]</sup>. Néanmoins, les caractéristiques des tissus mous décrites dans le syndrome d'apnées du sommeil ne sont pas observées dans notre population. L'espace aérien correspond aux valeurs de références rapportées pour des personnes sans SAS (Tableau 7).

- Dans la population SAS+, la région pharyngée la plus réduite se trouve effectivement sur la partie postérieure du palais mou, mais cette diminution est surtout le résultat d'une augmentation de la largeur des parois pharyngées latérales, et non pas le résultat d'une augmentation du volume de la langue ou du palais mou <sup>[26]</sup>. Ainsi, même si la plupart de nos participants présentent une macroglossie, cela ne semble pas impacter l'espace aérien postérieur. De plus, les radiologies ont été effectuées en situation d'éveil et en position debout. Or lors du sommeil, il existe une baisse de la résistance des VAS, et les os et le tissu adipeux, par force de gravité, peuvent exercer des pressions autour des VAS pouvant réduire l'espace pharyngé. Ces effets ne peuvent pas être observés lors

des examens réalisés en situation d'éveil, durant lequel le tonus musculaire est plus élevé <sup>[26]</sup>.

- Enfin, nous trouvons dans notre analyse, une différence de longueur du voile du palais entre les groupes SAS- et SAS+ et les hommes et les femmes. Cette longueur serait plus importante chez les hommes SAS+ que chez les femmes SAS-. La distribution de tissu adipeux, différente entre les hommes et les femmes, peut expliquer cette différence. Cette observation a déjà été rapportée dans le travail de Cambron et coll. <sup>[65]</sup> qui précisent que la luette et le voile du palais sont des sites favorables aux dépôts de tissu adipeux <sup>[65, 310]</sup>. Ces tissus mous, en position allongée (et particulièrement sur le dos) s'allongent et se déplacent de manière postérieure, réduisent la zone oropharyngée et induisent un risque d'obstruction des VAS <sup>[26, 310]</sup>.
- Dans notre étude, la distance séparant l'os hyoïde du plateau mandibulaire est plus élevée par rapport aux valeurs de référence sans toutefois dépasser le seuil maximal. Ce résultat peut être expliqué par les attitudes posturales spécifiques de la T21 décrites précédemment (subluxation cervicale et réclinaison de la tête) <sup>[177]</sup>. En effet, cette adaptation posturale par réclinaison de la tête augmente la distance entre l'os hyoïde et le plateau mandibulaire. Capone et coll. <sup>[69]</sup> associent par ailleurs l'hypotonie généralisée à une hyperlaxité ligamentaire, pouvant expliquer l'instabilité atloïdo-axoïdienne (C1-C2) fréquemment observée dans la population T21 <sup>[69, 244]</sup>. De fait, un espace C1-C2 anormal peut être à l'origine d'une instabilité atloïdo-axoïdienne, qui facilite l'hyperlordose cervicale, et finalement augmente la distance H-PM.
- De plus, nous observons une différence significative de cette mesure entre les hommes et les femmes. Les hommes ont une distance H-PM supérieure à celle des femmes. Cette observation est probablement la conséquence d'une circonférence de cou significativement plus élevée avec une masse grasse distribuée spécifiquement sur cette partie du corps pour les sujets masculins.

Selon la littérature, la distance H-PM serait un indicateur utile lors des diagnostics de SAS <sup>[65, 310, 366]</sup>. En effet, l'os hyoïde est impliqué dans l'insertion des muscles tenseurs sur le gnathion et dans le mouvement des muscles du cou, en relevant ou abaissant le larynx au cours de la respiration, de la déglutition et de la mastication. L'os hyoïde est aussi un des points fixes de la langue, et il permet le maintien de l'ouverture oro-pharyngée pour la ventilation <sup>[43]</sup>. Hans et coll. <sup>[167]</sup> observent chez des sujets SAS une angulation C2-S-N spécifique. Lorsque l'angle C2-S-N est plus ouvert, l'os hyoïde s'abaisse et permet ainsi une meilleure ventilation. Un os hyoïde abaissé serait donc la conséquence du SAS, une des fonctions de l'os hyoïde étant de maintenir les VAS en position antéro-postérieure <sup>[188]</sup>.

En conclusion, notre population T21/SAS+ présente une caractéristique cranio-faciale, celle d'un angle goniale ouvert, qui existe lorsqu'un diagnostic de SAS est positif. En fonction du sexe, la distance os hyoïde-plateau mandibulaire, et la longueur du voile du palais sont aussi des caractéristiques mises en évidence pour le groupe des hommes SAS+.

### *Biologie*

Les résultats de bilan sanguin sont présentés dans les tableaux 8, 9 et 10.

Sur les 40 patients inclus dans ce travail, tous ont présenté au moins une anomalie du bilan biologique, avec en moyenne 7 anomalies en dehors des normes de référence. Huit participants, en amont de l'étude, présentaient déjà une hypothyroïdie pour laquelle tous avaient un traitement équilibré. Cinq nouveaux diagnostics d'anomalies de la fonction thyroïdienne ont été faits : une hyperthyroïdie et quatre hypothyroïdies. Tous ont bénéficié d'une prise en charge par le service d'endocrinologie du CHU. Nos résultats montrent des différences en fonction du genre pour la biologie hormonale, nutritionnelle et inflammatoire (Tableau 8):



- La concentration de ferritine est plus élevée chez les hommes en comparaison à celle des femmes ( $p < 0,001$ ).

Tableau 8. Biologie hormonale et inflammatoire des participants en fonction du genre

	Hommes (n=24)		Femmes (n=16)		Références
	Moy ± ET	Min-Max	Moy ± ET	Min-Max	Min-Max
<b>Vitamine D (nmol/L)</b>	65 ± 17	38-105	59 ± 18	32-99	78-125
<b>Cortisol (nmol/L)</b>	396 ± 89	191-579	348 ± 162	181-730	145-619
<b>TSH (mUI/L)</b>	3,55 ± 2,43	1,19-11,30	2,36 ± 1,13	0,005-3,94	0,55-4,78
<b>CRP (mg/L)</b>	10,5 ± 31,0	0,4-155,0	5,6 ± 3,5	2,8-11,7	<10
<b>Ferritine (µg/L)</b>	298 ± 173***	45-699	128 ± 103	27-355	22-322

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type, et valeurs minimales et maximales ; TSH : thyroïdostimuline ; CRP : protéine C-réactive ; HDL : lipoprotéine à haute densité ; LDL : lipoprotéine à basse densité ; différence significative à \*\*\* $p < 0,001$

Par ailleurs, les hommes se caractérisent par des valeurs supérieures à celles des femmes pour les variables suivantes (Tableau 9):

- érythrocytes ( $p < 0,001$ ),
- hématocrite ( $p < 0,001$ ),
- hémoglobine ( $p < 0,001$ ).

Tableau 9. Numération sanguine des participants en fonction du genre

	Hommes (n=24)		Femmes (n=16)		Références
	Moy ± ET	Min-Max	Moy ± ET	Min-Max	Min-Max
<b>Leucocytes (G/L)</b>	5,73 ± 1,90	3,10-9,10	5,22 ± 1,40	2,30-8,50	4,1-11
<b>Erythrocytes (T/L)</b>	5,04 ± 0,34***	4,36-5,74	4,52 ± 0,29	4,16-5,20	4,38-5,65
<b>Hémoglobine (g/L)</b>	161 ± 9***	148-184	144 ± 8	130-154	134-167
<b>Hématocrite (%)</b>	0,47 ± 0,03***	0,42-0,54	0,42 ± 0,02	0,38-0,46	0,39-0,49
<b>VMC (fl)</b>	92,5 ± 2,9	87,5-100	94 ± 4,9	81-100,7	79,6-94
<b>CCMH (g/L)</b>	345 ± 8	325-357	328 ± 50	147-365	324-363
<b>IDR (%)</b>	14 ± 1	12,5-15	13,9 ± 1,6	12,4-18,4	11-14,2
<b>Thrombocytes (G/L)</b>	239 ± 58	121-375	250 ± 72	150-373	172-398
<b>VMP (fl)</b>	10,1 ± 0,8	9,3-11,9	10,1 ± 1,1	8,1-11,9	8-13
<b>Neutrophiles (G/L)</b>	3,24 ± 1,64	1,00-7,10	3,14 ± 1,27	1,14-6,80	1,8-6,9
<b>Eosinophiles (G/L)</b>	0,1 ± 0,1	0,0-0,4	0,1 ± 0,08	0,0-0,3	0,005-0,6
<b>Basophiles (G/L)</b>	0,08 ± 0,05	0,0-0,2	0,06 ± 0,06	0,0-0,2	0,0-0,1
<b>Lymphocytes (G/L)</b>	1,78 ± 0,61	0,80-3,50	1,49 ± 0,49	0,80-2,40	1,3-3,9
<b>Monocytes (G/L)</b>	0,5 ± 0,2	0,3-1,1	0,4 ± 0,1	0,2-0,6	0,2-0,8
<b>Hb. glyquée</b>	33 ± 2	30-37	34 ± 8	26-58	20-42

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type, et valeurs minimales et maximales ; VMC : volume moyen corpusculaire ; CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; IDR : indice de distribution des globules rouges ; VMP : volume moyen plasmatique ; Hb : hémoglobine différence significative à \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$  ; \*\*\* $p < 0,001$

Les résultats du ionogramme ont montré des concentrations significativement plus faibles chez les femmes en comparaison aux hommes pour les variables suivantes (Tableau 10) :

- bicarbonates ( $p < 0,01$ ),
- créatine ( $p < 0,01$ ),
- urée ( $p < 0,05$ ),
- acide urique ( $p < 0,001$ ),
- glucose ( $p < 0,05$ ).

Tableau 10. Ionogramme des participants en fonction du genre

	Hommes n=24		Femmes n=16		Références
	Moy ± ET	Min-Max	Moy ± ET	Min-Max	Min-Max
<b>Sodium (mmol/L)</b>	140 ± 2	137-144	139 ± 3	134-144	136-145
<b>Potassium (mmol/L)</b>	4,1 ± 0,5	3,6-5,4	4,2 ± 0,4	3,5-5,2	3,4-5,1
<b>Chlorures (mmol/L)</b>	105 ± 2	101-107	106 ± 2	103-111	98-107
<b>Bicarbonates (mmol/L)</b>	28 ± 2**	25-32	26 ± 2	22-29	20-31
<b>Protéines (g/L)</b>	77 ± 5	67-88	78 ± 5	72-87	57-82
<b>Trou anionique</b>	11 ± 3	5-20	11 ± 2	7-14	7-17
<b>Glucose (g/L)</b>	0,84 ± 0,08*	0,70-0,96	0,76 ± 0,12	0,54-0,99	0,63-1,1
<b>Créatinine (µmol/L)</b>	91 ± 13**	65-117	76 ± 13	56-98	53-97
<b>Urée (mmol/L)</b>	6,1 ± 1,4*	4,0- 9,3	5,16 ± 1,1	3,4-6,9	3,2-8,2
<b>Acide urique (µmol/L)</b>	375 ± 55***	280-488	310 ± 49	239-402	220-547

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type, et valeurs minimales et maximales ; Différence significative à \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$  ; \*\*\* $p < 0,001$

Lorsque l'on compare les variables de biologie entre les groupes SAS+ et SAS-, nous n'observons qu'une différence significative, celle de la concentration en ferritine, plus élevée dans le groupe SAS+ (148 vs 261 µg/L ;  $p < 0,05$ ).

De nombreuses anomalies biologiques ont été constatées chez nos participants, certaines étant plus fréquentes en fonction du genre ou du SAS. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont discutées ci-après. Le choix des différents marqueurs biologiques dosés s'est appuyé sur les recommandations de prise en charge et de suivi des personnes T21, disponibles dans la littérature [69, 194, 244, 352]. En effet il est prescrit de réaliser régulièrement un suivi hormonal (TSH), une numération sanguine, un bilan lipidique, un ionogramme, un dosage en vitamine D et en ferritine, au regard des anomalies fréquemment retrouvées dans cette population.

## Déficience en vitamine D

La vitamine D, considérée comme une véritable hormone, est essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme. Récemment d'autres rôles lui ont été associés en particulier dans la neuroprotection, l'immunité, la différenciation et prolifération cellulaire, qui sont aussi par ailleurs des fonctions souvent déficitaires dans la T21.

Nous retrouvons un déficit en vitamine D chez 32 de nos participants (80%), et pour tous une prescription a été réalisée afin de corriger l'anomalie. Cette observation est classique dans la T21, et selon de nombreux auteurs, elle serait un des acteurs essentiels des nombreux problèmes dermatologiques fréquemment rapportés dans cette population <sup>[96]</sup>. Elle pourrait aussi être impliquée dans l'expression de pathologies très fréquentes de la population T21 : neurodégénérescence type Alzheimer, déficits immunitaires... Ces expressions pathologiques résultent principalement du défaut d'exposition solaire, ou de carences d'apport alimentaire en vitamine D. La vitamine D recouvre en réalité deux composés. L'ergocalciférol (VitD<sub>2</sub>) est apportée par la nutrition (céréales principalement) et le cholécalciférol (VitD<sub>3</sub>) produit par la peau sous l'action des rayons UV, ou apporté par les aliments d'origine animale exclusivement. Une fois synthétisée, la vitamine D diffuse dans l'organisme et agit sur ses organes cibles (os, intestin, reins et glandes parathyroïdes). Elle agit aussi sur l'épiderme sur lequel elle assure le maintien de son intégrité, et au niveau du système nerveux central au sein duquel elle favorise la synthèse de facteurs neurotrophiques. Toutefois, une malabsorption intestinale du cholécalciférol pourrait exister, et ainsi expliquer un déficit en vitamine D. Cela peut être le cas chez les personnes T21 qui présentent un reflux gastro-œsophagien fréquent <sup>[415]</sup>, modifiant l'absorption du cholécalciférol. Enfin, ces insuffisances peuvent être induites par des anomalies géniques qui modifient l'expression du récepteur de la vitamine ou d'une de ces enzymes de conversion.

Il est à noter que ce déficit est aussi très fréquemment observé dans la population générale, en particulier lors des saisons d'hiver, lorsqu'il existe un manque d'exposition au soleil. Cependant, nos participants n'ont pas tous pris part à l'étude lors de périodes pauvres en ensoleillement, et ce facteur environnemental ne peut donc pas expliquer ces déficits trouvés dans notre échantillon. Le déficit constaté dans notre travail suppose donc de possibles carences d'apport ou sans que nous ne puissions à l'heure actuelle en avoir de certitude, un possible rôle du chromosome 21 surnuméraire dans les régulations géniques dans lesquelles la vitamine D serait impliquée.

La mise en évidence récente des différents rôles de la vitamine D en fait aujourd'hui une hormone centrale dans les mécanismes associés aux processus pathologiques prolifératifs (cancers) ou dans les maladies auto-immunes (diabète de type 1) qui sont par ailleurs plus fréquentes dans la T21.

Le déficit en vitamine D peut aussi avoir des conséquences délétères sur la masse osseuse, s'exprimant dans un processus de déminéralisation. L'ostéoporose, se développant avec le vieillissement et aggravée par un déficit en vitamine D, est fréquemment observée dans la population T21 et de manière plus précoce que dans la population générale. Elle semblerait toucher autant les hommes que les femmes et elle est à l'origine d'une perte importante de masse osseuse <sup>[171, 250]</sup>.

Selon certains auteurs, il existerait un lien entre déficit de vitamine D et SAS <sup>[14]</sup>. Une déficience en vitamine D pourrait induire une myopathie proximale, et impacter la force musculaire des muscles dilatateurs pharyngés et ainsi augmenter le risque d'obstructions. De plus ces déficiences vitaminiques seraient en lien avec des dérèglements immunitaires et une haute incidence d'infections des VAS pouvant induire une hypertrophie des amygdales et des rhinites chroniques, toutes deux facteurs de risque du SAS <sup>[14]</sup>. Cependant, chez nos sujets nous

n'observons pas de différence significative de concentration en vitamine D entre les personnes SAS + et SAS -.

### Profil inflammatoire

Nous pouvons noter un profil inflammatoire particulier chez nos participants : pour 15 participants sur 40 (37,5%) nous observons des valeurs de CRP supérieures aux valeurs de référence. Ce résultat a fréquemment été décrit dans la littérature, et mis en lien avec une inflammation de bas grade pouvant être associée à un syndrome métabolique, à des infections récurrentes, mais aussi à l'hypoxémie induite par les apnées du sommeil [82, 147, 401]. La CRP est un biomarqueur de l'inflammation impliqué dans la prédiction de risques cardiovasculaires. Sa concentration est plus élevée chez les sujets présentant un SAS [82, 401]. Cette inflammation s'accompagne par ailleurs de réponses adaptatives du système nerveux autonome. Elle stimulerait le « réflexe inflammatoire », mécanisme dans lequel la stimulation du nerf vague modulerait la concentration de cytokines, *via* la voie cholinergique anti-inflammatoire [375]. Ainsi, l'inflammation de bas grade serait à l'origine de dysautonomies qui peuvent altérer la qualité de vie des patients, en limitant par exemple leur capacité d'exercice. Dans l'étude de Chien et coll. [82], qui observent une relation négative entre CRP et fréquence cardiaque de récupération. Ces auteurs montrent qu'après un effort maximal, la fréquence de récupération est plus longue chez les personnes ayant une concentration de CRP plus élevée, traduisant un frein vagal émoussé [82].

Par ailleurs, la CRP est un acteur de la régulation immunitaire, puisqu'elle est impliquée dans la migration des monocytes, lymphocytes et basophiles sur les sites d'inflammation [106]. Cela est d'ailleurs retrouvé dans notre étude, avec des valeurs de monocytes et de basophiles élevées chez plusieurs sujets quand la CRP est élevée.

## Système immunitaire

Dans ce travail, une exploration de la fonction immunitaire nous a permis de compléter le bilan biologique de nos sujets. Les résultats rapportent uniquement une anomalie lymphocytaire pour 5 sujets (en dessous du seuil).

Cette observation a déjà été rapportée dans la littérature, comme étant un trait caractéristique de la T21 [69, 87, 94, 232, 308, 352, 382]. En effet, la trisomie 21 serait le syndrome génétique le plus fréquemment associé à des troubles immunitaires [308], qui se caractérisent par des maladies auto-immunes, observées plus souvent dans l'enfance [232]. Ces troubles peuvent par ailleurs aggraver le risque de maladies auto-immunes thyroïdiennes [276], d'autant plus s'ils sont associés à des carences en vitamine D.

Ces anomalies se traduisent par des infections très fréquentes (surtout au niveau respiratoire et ORL, présentant une anatomie particulièrement propice aux infections) et plus longues en comparaison à la population générale [308]. Dans leur revue, Malt et coll. [244] retrouvent cette prévalence de maladies infectieuses dans la T21 dans 100% des articles étudiés.

## Dysfonctions thyroïdiennes

Les anomalies de la fonction thyroïdienne sont sans doute celles qui sont les mieux connues et décrites dans la trisomie. Dans notre travail, nous rapportons onze diagnostics d'hypothyroïdie, représentant 27% de notre groupe, et un cas d'hyperthyroïdie. Parmi tous ces diagnostics, sept existaient avant l'inclusion des patients dans notre protocole.

Dans la trisomie lors d'une consultation médicale classique, la dysfonction thyroïdienne est l'une des affections qui doit être systématiquement recherchée [69, 194, 244, 352]. Les dysrégulations thyroïdiennes peuvent survenir à n'importe quel âge [69, 276] mais sont rapportées comme plus fréquentes chez l'enfant [323]. Ces dysfonctions semblent être aujourd'hui bien diagnostiquées,

puisqu'elles font partie des affections systématiquement évaluées lors de contrôles médicaux, en particulier lorsqu'il existe un surpoids <sup>[194]</sup>.

Une hypothyroïdie serait attribuée à une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. Elle induit une modification des activités métaboliques, des troubles du sommeil, une grande fatigabilité, et une intolérance à l'effort. Elle peut ainsi entraîner une prise de poids, et être en lien avec le développement d'apnées du sommeil <sup>[122, 377]</sup>.

Nos résultats confirment la forte prévalence de dysfonctions thyroïdiennes dans la T21 et sont en accord avec ceux rapportés par Capone <sup>[69]</sup> qui trouvent exactement les mêmes pourcentages de cas positifs que dans notre étude : 27% d'hypothyroïdie et 3% d'hyperthyroïdie. Par contre, nous ne retrouvons pas dans notre travail de lien entre SAS et dysfonctions thyroïdiennes : 3 sujets sur 11 présentent une dysfonction de la thyroïde dans le groupe SAS- (27,2%), contre 9/29 (31%) dans le groupe SAS+, sans que cela ne soit significativement différent. Cependant, cette observation doit être nuancée dans notre étude. Les sujets diagnostiqués pour un trouble thyroïdien avant leur inclusion étaient sous traitement, et il n'était pas possible de cesser le traitement pour l'étude. Il se pourrait donc que ces prises en charge pharmacologiques aient des effets bénéfiques sur de nombreux paramètres, notamment la masse grasse ou les troubles du sommeil et finalement fausser certaines observations. Cependant, le lien entre SAS et dysfonctions thyroïdiennes n'a pas été formellement établi, et reste encore discuté dans la littérature <sup>[122, 377]</sup>.

## Hématologie

Le seul élément remarquable du bilan hématologique est la concentration élevée de leucocytes. Les leucocytes sont les marqueurs d'une infection, ou de diverses petites inflammations telles que celles observées chez nos patients ou d'infections ORL aussi constatées lors des explorations dans le service (« nez qui coule », « panaris »...).

Nous avons observé des différences significatives du bilan hématologique en fonction du genre. Il semblerait que les femmes aient des valeurs hématologiques plus faibles pour de nombreuses variables, sans pour autant être pathologiques par rapport aux valeurs de référence. Ces concentrations plus faibles d'érythrocytes, d'hémoglobine et de ferritine et un plus faible hémocrite sont retrouvés dans la population féminine sans trisomie et euménorrhéique, et peuvent trouver leur origine dans des menstruations abondantes <sup>[388]</sup>.

### Ferritine

Les sujets SAS+ ont une concentration en ferritine significativement plus élevée que les personnes sans SAS. Ce résultat a été rapporté par Le Tallec et coll. <sup>[219]</sup> qui montrent des relations entre la concentration en ferritine et le syndrome d'apnées du sommeil. En effet une concentration élevée en ferritine peut être le reflet d'un syndrome inflammatoire <sup>[203]</sup> : lors d'un épisode inflammatoire, les cytokines, particulièrement l'IL-6, augmentent la synthèse de ferritine et d'hepcidine <sup>[143]</sup>. Une augmentation de la concentration sanguine en hepcidine peut induire un stockage du fer dans les entérocytes et les macrophages, et ainsi augmenter la synthèse de ferritine <sup>[231]</sup>. Une hyper-ferritinémie peut aussi être due à une érythropoïèse excessive : les hypoxies répétées provoquées par le SAS peuvent induire une réponse hématologique, avec une augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine, induisant une augmentation de la concentration en hémoglobine. Or l'hémoglobine est composée de molécules de fer. Ainsi, si la concentration en hémoglobine est plus élevée, celle de la ferritine augmente également.

Néanmoins, d'autres auteurs <sup>[17, 372]</sup> ne retrouvent pas cette ferritinémie plus élevée dans la population SAS+ en comparaison SAS-. Par contre, ils observent une ferritinémie plus élevée chez les hommes SAS en comparaison aux femmes <sup>[17, 372]</sup>, comme c'est également le cas dans notre population.



## Acide urique

De nombreuses études rapportent une concentration élevée d'acide urique chez les sujets T21 [148, 198, 246, 272, 414]. L'acide urique est un métabolite des purines qui augmente avec l'apport en acides nucléiques. Il peut être associé à l'obésité et/ou au syndrome métabolique par son rôle d'anti-oxydant lipidique. De nombreux auteurs [51, 272, 305, 329] retrouvent un profil lipidique normal dans la population T21, malgré des recommandations nutritionnelles non respectées et des dyslipidémies fréquentes. Ainsi, ce profil lipidique normal pourrait être mis en lien avec des concentrations d'acide urique plus importantes dans cette population, permettant une résistance d'oxydation des LDL et ainsi le maintien de concentrations normales de ces valeurs [272]. Il existe des différences de concentrations d'acide urique entre les hommes et les femmes dans notre population, avec des concentrations significativement plus élevées chez les hommes. Plusieurs auteurs [246, 272] retrouvent une résistance à l'oxydation lipidique également plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Zitnanova et coll. [414] ont observé que des concentrations élevées d'acide urique étaient associées à des concentrations plus faibles de xanthine et d'hypoxanthine, ces deux protéines se convertissant en acide urique après oxydation. L'acide urique se transforme, *via* une oxydation non dépendante de radicaux libres, en allantoiné. Or il a été observé dans cette étude que la concentration d'allantoiné était plus élevée chez les sujets T21. Il y aurait donc une réaction plus importante transformant les protéines de xanthine et d'hypoxanthine en acide urique. Cependant, une augmentation de la concentration en acide urique a des conséquences délétères sur l'organisme : une hyper-uricémie exacerberait notamment les rhumatismes inflammatoires tels que la goutte (dans notre cohorte, un sujet est concerné).

## Créatinémie

La créatinémie a été retrouvée plus élevée chez les hommes en comparaison aux femmes, avec des valeurs dépassant parfois les valeurs de référence sans qu'il n'existe de différence de

créatinémie entre les groupes SAS+ et SAS-. Une étude publiée par Elsharkawi et coll. <sup>[119]</sup> vérifiant l'effet du SAS sur les biomarqueurs urinaires n'a trouvé aucune différence de créatinémie urinaire, entre les personnes SAS+ et SAS-.

La créatininémie en tant que telle est un marqueur de l'insuffisance rénale. Devant une élévation de la créatininémie, la première étape consiste à préciser le caractère aigu ou chronique de l'insuffisance rénale mais ce marqueur est imparfait, car il varie considérablement en fonction de l'hydratation et du régime alimentaire de chaque sujet. Cette variable doit donc être interprétée avec prudence dans notre travail.

### Glycémie

La glycémie a été observée comme plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Cela pourrait être dû à des sécrétions d'insuline différentes entre les hommes et les femmes de notre groupe. La glycémie plus élevée dans le groupe des hommes peut être la conséquence d'une résistance à l'insuline, induisant une altération du stockage de glucose, ou d'un déficit de sécrétion de l'insuline. Ces particularités, bien que non pathologiques dans ce groupe, peuvent engendrer des différences d'utilisation de substrats à l'effort par exemple.

Les participants de notre étude présentent des caractéristiques bien décrites dans la littérature comme étant associées à la trisomie 21. L'ensemble des examens présentés dans cette première partie ont permis :

- De mettre en évidence un syndrome métabolique chez plusieurs patients,
- De dépister de nombreuses anomalies du bilan biologique et endocrinien puis d'en permettre une prise en charge adéquate,
- De prendre en compte des anomalies cranio-faciales pour traiter certains patients SAS +.

## b) Sommeil

Le sommeil a été évalué par le biais de trois méthodes : une polysomnographie, une actimétrie et deux questionnaires de sommeil. Les résultats de polysomnographie sont présentés dans le Tableau 11 et la Figure 26. Les résultats d'actimétrie (Tableau 13) sont discutés dans la partie « Evaluation du sommeil par actimétrie ». Les résultats de questionnaires sont rapportés sur la Figure 28.

### Polysomnographie

Les résultats de polysomnographie pour les groupes SAS+ et SAS- sont présentés dans le Tableau 11.

- Tous les index d'apnées, et l'IAH sont plus élevés dans le groupe SAS+ en comparaison au groupe SAS- ( $p < 0,001$ ).
- Les index de désaturation sont plus faibles dans le groupe SAS+ en comparaison au groupe SAS- ( $p < 0,001$ ).
- Les durées de sommeil, le nombre d'éveils nocturnes et l'efficacité de sommeil ne sont pas significativement différents entre les groupes SAS + et SAS - .

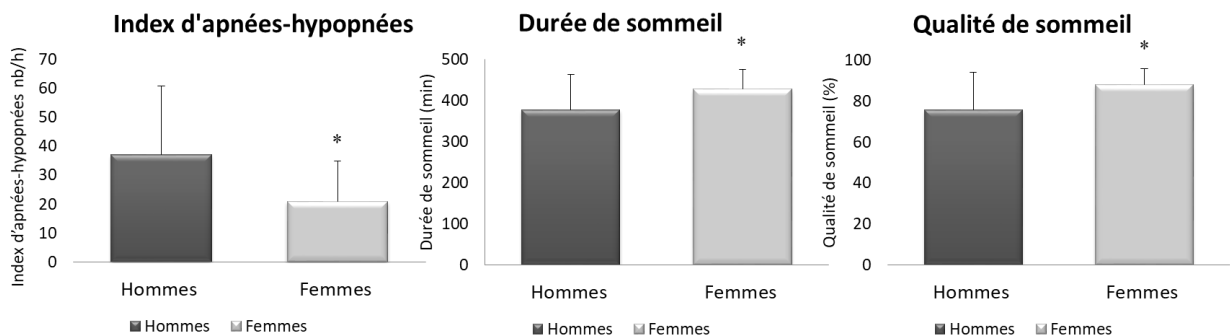
Tableau 11. Caractéristiques du sommeil mesurées par polysomnographie en fonction du diagnostic de SAS

	SAS- (n=11)		SAS + (n=29)	
	Moy ± ET	Min-Max	Moy ± ET	Min-Max
<b>Durée de sommeil total (min)</b>	474 ± 41	392- 533	474 ± 41	352- 551
<b>Durée de sommeil sans éveils (min)</b>	402 ± 69	275- 492	395 ± 80	108-503
<b>Durée de veille intrasommeil (min)</b>	68 ± 53	18-196	69 ± 54	10- 235
<b>Latence d'endormissement (min)</b>	12 ± 9	0- 28	11 ± 9	0-34
<b>Nombre d'éveils</b>	34,2 ± 15,2	15- 63	34,5 ± 14,5	11-69
<b>Qualité de sommeil (%)</b>	83 ± 12	55-96	80 ± 18	21-97
<b>Index d'apnée obstructive (nb/h)</b>	0,6 ± 0,7***	0,0- 2,1	9,5 ± 11,06	0- 38,7
<b>Index d'apnée centrale (nb/h)</b>	0,8 ± 0,8***	0,0- 2,01	4,2 ± 4,6	0,5- 21,2
<b>Index d'apnée mixte (nb/h)</b>	0,01 ± 0,04**	0,0- 0,1	1,01 ± 2,05	0,0- 8,2
<b>Index d'hypopnée obstructive (nb/h)</b>	4,8 ± 3,7***	0,5- 12,3	20,7 ± 10,5	1,9- 48,3
<b>Index d'hypopnée centrale (nb/h)</b>	2,5 ± 1,8	0,7- 6,5	4,04 ± 3,5	0,6- 13,1
<b>Index d'apnées-hypopnées (nb/h)</b>	8,8 ± 4,3***	2,7- 14,6	39,5 ± 19,7	18,0-100
<b>Saturation en O<sub>2</sub> moyenne (%)</b>	96 ± 2	90-98	95,04 ± 1,5	92-98
<b>Saturation minimum en O<sub>2</sub> (%)</b>	88 ± 4	79-92	86,2 ± 5,5	76-98
<b>Index de désaturations &lt;3% (nb/h)</b>	7,1 ± 5,7***	1,8-18,9	29,6 ± 21,2	2-94
<b>Index de désaturations &lt;4% (nb/h)</b>	3,7 ± 4,3***	0,6-12,5	19,7 ± 25,6	1-78

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type, et valeurs minimales et maximales ; Différence significative à \*\* $p < 0,01$  ; \*\*\* $p < 0,001$

Les examens polysomnographiques montrent des différences significatives en fonction du genre:

- les hommes ont un IAH significativement plus élevé par rapport aux femmes ( $p < 0,05$  ; Figure 26),
- les hommes ont une durée de sommeil total et une efficacité de sommeil moins élevées que les femmes ( $p < 0,05$  ; Figure 26).



H : hommes ; F : femmes ; Efficacité de sommeil calculée selon la formule « temps de sommeil total / temps passé au lit » ; différence significative à  $*p < 0,05$

Figure 26. Index d'apnées-hypopnées, durée de sommeil et qualité de sommeil en fonction du genre

Les tracés polysomnographiques de tous les participants ont pu être exploités, malgré un sujet ayant mal toléré l'examen, mais pour lequel un tracé a tout de même pu être analysé. Le reste des participants a pu réaliser l'examen sans difficulté significative. Ces polysomnographies ont permis de diagnostiquer un syndrome d'apnées du sommeil chez 29 participants, soit pour 72,5% de notre population. Ce pourcentage correspond à ce qui est décrit dans la littérature pour la population T21 adulte, dans laquelle jusqu'à 94% des sujets peuvent présenter un SAS [313, 377].

Pour 30 de nos participants, aucune polysomnographie n'avait été effectuée auparavant, alors même que les recommandations pour cette population sont claires et démontrent la nécessité de programmer un 1<sup>er</sup> examen PSG dès l'âge de 3 ans ; et de le renouveler si nécessaire de façon régulière [56, 349]. L'observation d'une absence de PSG pour les sujets de notre étude, parfois

même pour certains à plus de 30 ans (et pour une femme une 1<sup>ère</sup> PSG à 46 ans) confirme les difficultés d'accès aux soins dans la population T21, et plus particulièrement à un examen aussi spécifique que celui de la polysomnographie. Ce retard de diagnostic est pour certains un problème majeur, car il peut être à l'origine d'une aggravation de pathologies associées, ou majorer des états de fatigue, et altérer des apprentissages divers [12, 49, 211].

Parmi les 29 diagnostics de SAS, 20 sont des cas de « néo-diagnostic » (70%) :

- Quatorze sujets néo-diagnostiqués se sont vus proposer une prise en charge par pression positive continue, mais 2 d'entre eux n'ont pas supporté le traitement, restant non traités à ce jour.
- Un traitement par orthèse d'avancement mandibulaire a été proposé pour 2 autres patients, mais l'un des deux a refusé d'essayer l'orthèse, et s'est tourné vers la PPC.
- Il a été conseillé à un patient de modifier ses habitudes de vie, avec une alimentation équilibrée et un exercice physique régulier.
- Trois participants, ayant un IAH modéré et pour qui le SAS n'a pas d'effet indésirable sur la vie quotidienne (fatigue, somnolence diurne, manque d'attention), ne sont pas pris en charge immédiatement, mais restent surveillés.

Dans notre groupe SAS+, la majorité des participants présente un SAS sévère, avec un index d'apnées-hypopnées de 39,5 : 20 patients présentent un SAS sévère (IAH supérieur à 30), et seuls 9 participants ont un IAH compris entre 15 et 30. Nous pouvons noter, parmi les patients avec SAS sévère, une valeur maximale de l'IAH totale atteignant les 100 événements/heure. Pour le patient chez qui cette valeur a été enregistrée, le SAS a des conséquences majeures sur la qualité de vie. Fatigue et troubles de l'attention sont très importants, et lors du protocole, c'est le seul patient dont l'épreuve d'effort a été interrompue brusquement à la suite d'une chute sur le tapis, témoignant de la fatigabilité extrême de ce jeune homme, fatigabilité très probablement en lien avec son SAS très sévère.

De plus, les index de désaturation sont significativement plus élevés dans le groupe SAS+. Ces observations ont été retrouvées dans la littérature <sup>[313,377]</sup>, avec 70% d'événements respiratoires accompagnés de désaturations pour l'étude de Resta et coll. <sup>[313]</sup>. Ces périodes d'hypoxie sont délétères pour l'organisme en général. Elles provoquent des éveils nocturnes, fractionnent le sommeil, induisent de la fatigue diurne et ont des effets directs au niveau central et sur la fonction cardiovasculaire <sup>[377]</sup>. Ces micro-éveils peuvent diminuer la durée et la qualité du sommeil.

Une faible qualité de sommeil est observée dans nos deux groupes indépendamment du diagnostic de SAS. Selon l'OMS, une qualité de sommeil inférieure à 85% est considérée comme insuffisante. Cette observation a été retrouvée dans la littérature et a été attribuée au milieu anxigène de l'hôpital et aux gênes occasionnées par les appareils de mesure <sup>[141, 155, 277, 377]</sup>. Plusieurs études <sup>[155,377]</sup> rapportent une qualité de sommeil inférieure à 85% pour la majorité des sujets, qui n'ont pour autant pas rapporté de difficultés majeures avec le matériel de mesure. Une étude a tenté de corriger l'effet d'anxiété en proposant des expérimentations sur 2 nuits, réalisant les mesures polysomnographiques après une nuit d'habituation en hôpital. Cela n'a pas eu d'effet significatif puisque la qualité de sommeil reste insuffisante (82% <sup>[141]</sup>). Gimenez et coll. <sup>[155]</sup> ont aussi réalisé 2 polysomnographies consécutives dans leur étude, et retrouvent des difficultés de maintien du sommeil lors des 2 nuits, avec parfois même des latences d'endormissement plus importantes sur la seconde nuit.

Dans notre population, il existerait une prédominance d'événements respiratoires obstructifs par rapport aux événements centraux. Resta et coll. <sup>[313]</sup> ces événements respiratoires obstructifs avec les caractéristiques morpho-anatomiques de la trisomie 21, telles que des anomalies des voies respiratoires, mais aussi avec les nombreuses infections des VAS, augmentant le risque d'obstructions. Néanmoins, lorsque les risques d'obstruction sont contrôlés, il existerait une prévalence élevée d'apnées centrales. Ferri et coll. <sup>[141]</sup> ont observé un index d'apnées d'origine

centrale de 10 par heure, contre 1 apnée obstructive par heure, chez des patients ne présentant pas de risques d'obstruction des VAS, telles que des anomalies ou des infections ORL. Ces auteurs suggèrent que les apnées centrales seraient induites par un contrôle immature des chémorécepteurs réflexes périphériques dans la T21 <sup>[141]</sup>.

Dans notre échantillon, la fréquence très élevée d'apnées obstructives pourrait masquer ces événements centraux. Un de nos sujets a réalisé une polysomnographie avec par PPC: le résultat de son examen montre que le traitement par PPC corrige très bien les apnées obstructives mais par contre majore les apnées centrales (Tableau 12).

Ce participant a été réévalué par la suite sans PPC, et le résultat de l'examen montre alors une prédominance d'apnées obstructives. Au final, même si la PPC induit des apnées centrales elle contribue cependant à améliorer significativement l'IAH total.

Tableau 12. Evénements respiratoires nocturnes d'un patient avec et sans pression positive continue

	Polysomnographie sans PPC	Polysomnographie avec PPC
Apnées centrales (nb)	3	<b>8</b>
Apnées obstructives (nb)	26	0
Hypopnées centrales (nb)	3	<b>24</b>
Hypopnées obstructives (nb)	151	3
Temps de sommeil total (h)	5,35	7,4
Nombre total d'événements (nb)	183	35
IAH (nb/h)	<b>34,21</b>	<b>4,73</b>

IAH : index d'apnées-hypopnées

Par ailleurs, nous observons des différences en fonction du genre concernant les paramètres polysomnographiques : les hommes ont un IAH plus élevé que les femmes, et 19 hommes sur 24 (79%) ont un SAS contre 10 sur 16 (62%) chez les femmes. Ce résultat a déjà été décrit par plusieurs auteurs qui retrouvent un effet en fonction du genre dans le développement du SAS <sup>[205, 333]</sup>. Cette différence entre hommes et femmes est retrouvée dès l'enfance, avec un SAS plus fréquent chez les garçons <sup>[104]</sup>. Ces observations peuvent être mises en lien avec les différences de genre précédemment retrouvées dans notre travail. Les différences morpho-

anatomiques observées entre les hommes et les femmes peuvent induire une différence de sévérité des apnées, comme par exemple l'ouverture de l'angle goniale, plus importante chez les hommes, variable par ailleurs rapportée dans la littérature comme étant un facteur de risque du SAS [65, 310].

D'autre part, la différence de distribution de la masse grasse entre les hommes et les femmes peut aussi expliquer cette différence d'IAH : une circonférence du cou [263] significativement plus importante chez les hommes dans notre étude, est corrélée à la sévérité des apnées [313]. Le pourcentage de masse grasse est équivalent dans nos deux groupes, néanmoins la circonférence de cou plus importante chez les hommes montre bien qu'il existe une différence de distribution de masse grasse variable en fonction du genre [263].

Par ailleurs, l'effet protecteur de la progestérone sur la sévérité des apnées chez les femmes peut aussi être un facteur explicatif de ces différences, tout comme les sécrétions de testostérone chez l'homme [72, 185, 333, 410]. Dans un travail précédent de notre équipe, il a été rapporté des hypotestostéronémies plus fréquentes chez les hommes T21 en comparaison à des témoins [55]. Ces hypotestostéronémies favorisent le stockage de masse grasse, et donc majorent le risque de SAS [185, 186]. Néanmoins le dosage de ces hormones gonadiques n'a pas été effectué dans ce travail.

Par ailleurs, certaines différences entre les hommes et les femmes retrouvées dans notre étude sur les variables hématologiques peuvent expliquer la différence de sévérité du SAS entre les deux groupes. Des concentrations plus élevées d'hémoglobine, d'érythrocytes, de ferritine et un hémocrite plus élevé constituent des signes décrits lors d'une exposition à l'hypoxie. Or dans notre groupe d'hommes, où l'IAH est plus sévère, les périodes d'exposition à l'hypoxie sont probablement plus fréquentes que chez les femmes. L'index de désaturations supérieures à 4% est d'ailleurs plus important chez les hommes que chez les femmes, malgré un résultat non significatif ( $p < 0,059$ ). Ces expositions à l'hypoxie se traduisent par des modifications



hématologiques, en réponse à une diminution de la disponibilité en O<sub>2</sub>. L'hypoxie probablement plus fréquente chez les hommes semble aussi avoir un impact sur la qualité du sommeil, plus faible dans ce groupe.

Hoffstein et coll. <sup>[181]</sup> ont rapporté que les sujets passant le plus de temps à une saturation inférieure à 85% étaient aussi ceux présentant un hémocrite le plus élevé. Cependant ces auteurs estiment que les épisodes d'hypoxie intermittente n'induisent pas une réelle polycythémie, définie comme une augmentation d'hémoglobine au-dessus des valeurs normales, ainsi qu'une augmentation de l'hématocrite et de la masse des globules rouges. Ainsi, l'hématocrite, même s'il augmente sensiblement, ne semble pas être un marqueur déterminant du stress hypoxique <sup>[181]</sup>. Choi et coll. <sup>[83]</sup> confirment cette observation en rapportant des valeurs d'hématocrite effectivement plus élevées chez des sujets présentant un SAS sévère. Néanmoins ces valeurs restaient dans les valeurs normales et ne traduisaient pas une polycythémie clinique.

L'IAH semble affecter la durée et la qualité du sommeil, qui sont de fait significativement plus faibles chez les hommes en comparaison aux femmes. L'efficacité de sommeil moyenne des hommes est de 75%. Elle est donc considérée comme insuffisante selon les recommandations qui préconisent une efficacité supérieure à 85% <sup>[63]</sup>. Une durée de sommeil trop courte, ou des interruptions de sommeil peuvent avoir des effets délétères, puisque les fonctions principales du sommeil sont de restaurer l'homéostasie générale, permettre la récupération du système nerveux, de réguler les stocks énergétiques, et de permettre un bon fonctionnement du système immunitaire <sup>[163]</sup>. Ainsi, une durée de sommeil trop courte ou des interruptions du sommeil, peuvent modifier l'architecture du sommeil et dégrader ses fonctions. Cela peut se traduire par une prise de poids, une inflammation, ou de l'irritabilité diurne, des troubles du comportement et des difficultés d'apprentissage.

## Evaluation du sommeil par actimétrie

Durant l'étude une actimétrie a été effectuée sur 7 nuits successives lors d'une semaine habituelle (hors vacances). Cette évaluation a permis d'obtenir des mesures concernant (Tableau 13):

- les durées de sommeil et de veille intra sommeil,
- les latences d'endormissement,
- le nombre d'éveils nocturnes,
- la qualité du sommeil des participants.

Tableau 13. Caractéristiques du sommeil mesurées par actimétrie en fonction du diagnostic de SAS

	SAS - (n=11)		SAS + (n=29)	
	Moy ± ET	Min-Max	Moy ± ET	Min-Max
<b>Durée de sommeil total (min)</b>	546 ± 61	444–628	520 ± 80	332–629
<b>Durée de veille intrasommeil (min)</b>	50 ± 79	11–286	36 ± 39	37–154
<b>Latence d'endormissement (min)</b>	4 ± 3	0–8	5 ± 4	0–16
<b>Nombre d'éveils (min)</b>	12 ± 13	4–50	10 ± 10	2–42
<b>Qualité de sommeil (%)</b>	91 ± 10	62–98	92 ± 8	69–99

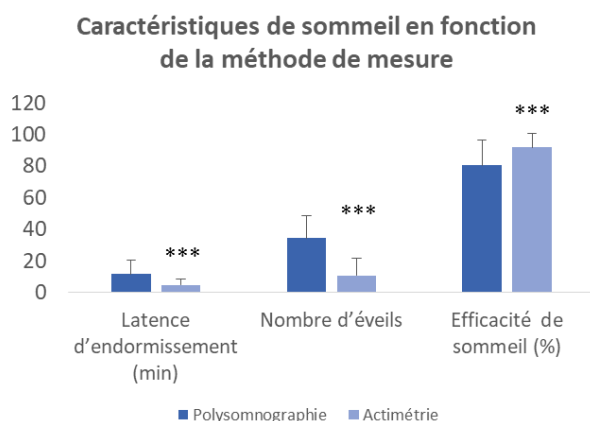
Valeurs exprimées en moyennes ± écart-type et valeurs minimales-maximales

Les évaluations du sommeil par actimétrie n'ont montré aucune différence significative entre les groupes SAS+ et SAS-, ni entre les hommes et les femmes (Tableau 13).

Malgré un SAS sévère qui pourrait influencer la qualité et la durée de sommeil, il ne semble pas que le sommeil des sujets SAS+ soit affecté par leurs troubles respiratoires. Cela correspond à ce qui a été montré lors de la polysomnographie, avec des qualités et des durées de sommeil qui ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes. Nous pouvons cependant remarquer que la durée et la qualité de sommeil sont en moyenne plus élevées lors d'une semaine d'enregistrement par actimétrie que lors d'une nuit avec polysomnographie. Cette observation a déjà été rapportée dans la littérature <sup>[155]</sup> et peut être expliquée par plusieurs facteurs. L'examen polysomnographique suscite une anxiété, même chez des personnes sans déficience intellectuelle. Donc pour des sujets avec un déficit cognitif, l'appréhension d'un

examen polysomnographique au cours d'une nuit d'hospitalisation peut être encore plus anxiogène [155, 377]. Il s'agit en effet de dormir avec une multitude de capteurs sur le crâne, le visage et le corps. Ces capteurs peuvent représenter une gêne sensitive et fonctionnelle, et ainsi affecter la qualité et la durée du sommeil. Cela a d'ailleurs été rapporté dans certaines études, avec des sujets ayant des difficultés à initier et maintenir le sommeil [155]. Gimenez et coll. [155] ont montré que la durée de sommeil et la qualité de sommeil étaient plus élevées lorsque le sommeil était mesuré par actimétrie en milieu écologique stable en comparaison à la polysomnographie, et que les éveils nocturnes et la latence d'endormissement étaient plus faibles.

L'actimétrie enregistre un profil de sommeil qui probablement reflèterait davantage le sommeil réel, avec un enregistrement sur une semaine qui permet une habitude à l'appareil et un recueil de mesures en milieu écologique, en comparaison à la polysomnographie (Figure 27). Cependant si l'actimètre est un outil de mesure fiable et pertinent pour évaluer l'architecture classique du sommeil, il ne permet pas de diagnostiquer des anomalies du sommeil telles que des parasomnies et des événements respiratoires [155].



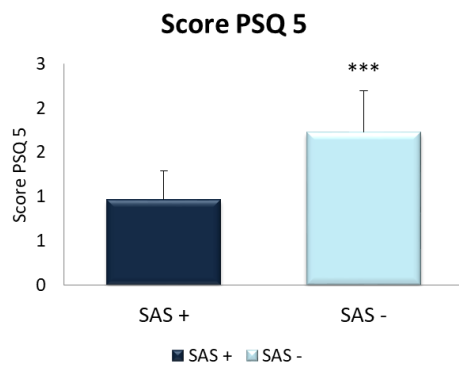
\*\*\* différence significative entre les mesures d'actimétrie et de polysomnographie à  $p < 0,001$

Figure 27. Caractéristiques du sommeil mesurées par actimétrie et polysomnographie

## Questionnaires

L'analyse des deux questionnaires de sommeil remplis par les sujets et leurs parents rapporte :

- Aucune différence significative sur les scores aux questionnaires PSQ et ESS en fonction du genre.
- Un score significativement plus élevé à l'item5 (troubles du sommeil) du questionnaire PSQ dans le groupe SAS+ ( $p < 0,001$  ; Figure 28).
- Aucune différence entre les groupes SAS+ et SAS- sur le questionnaire de somnolence d'Epworth.



SAS +: groupe avec diagnostic de SAS; SAS- : groupe sans SAS ; différence significative à \*\*\* $p < 0,001$

Figure 28. Scores moyens de l'item PSQ5 en fonction du diagnostic de SAS

Le PSQ<sup>[63]</sup> est un questionnaire auto-rapporté, évaluant la qualité et les troubles du sommeil sur une période d'un mois, à travers différentes composantes. Dans notre étude, seul l'item 5 correspondant à la composante « troubles du sommeil » est différente entre les groupes SAS+ et SAS-. Les questions constituant cette composante sont très variées, puisqu'elles passent en revue les parasomnies, les insomnies, les troubles respiratoires, les terreurs nocturnes... Cette composante n'est donc pas spécifique aux apnées du sommeil.

De plus, le score total ne semble pas discriminer les deux groupes, et reste assez faible pour écarter un possible trouble du sommeil. Il semble que les sujets et les familles sous-estiment, voire ne soient pas capables d'évaluer la capacité de sommeil et la présence de troubles du

sommeil de manière pertinente. Chervin et coll. <sup>[81]</sup> ont déjà évoqué ces difficultés, montrant que l'échelle d'Epworth ne semble pas être un bon outil de prédiction des apnées du sommeil, en comparaison à des outils de mesure objective, alors même que l'usage des questionnaires reste très fréquent.

Les personnes T21 peuvent être caractérisées par leur difficulté à verbaliser des émotions ou des ressentis <sup>[7, 98, 386]</sup>. L'échelle d'Epworth repose sur le ressenti de somnolence du sujet lors d'une journée classique. Les questions posées nécessitent au sujet interrogé de se rappeler de certaines situations, dans lesquelles il pourrait somnoler. Cette tâche cognitive peut sembler difficile pour des sujets ayant une déficience intellectuelle, d'ailleurs certains auteurs déplorent le manque de questionnaires adaptés à la population T21, malgré des essais d'adaptation de questionnaires par pictogramme <sup>[178]</sup>.

L'échelle d'Epworth n'a pas été validée pour évaluer de manière pertinente la somnolence de la population T21. Dans l'étude de Trois et coll. <sup>[377]</sup>, les scores obtenus à l'échelle d'Epworth ne semblent pas refléter la somnolence des sujets T21. Cette observation est d'autant plus vraie lorsque les participants vivent en foyers ou dans des établissements spécialisés, car ils sont pris en charge par de nombreux éducateurs <sup>[377]</sup>. Les parents ou les éducateurs sont en difficultés pour apprécier de manière pertinente la somnolence du participant ou ses durées de sommeil. Gimenez et coll. <sup>[155]</sup> confirment ce résultat. Ces auteurs ont évalué le sommeil de participants T21 par questionnaires, actimétrie et polysomnographie. Ils retrouvent des scores au PSQ et à l'échelle d'Epworth ne correspondant pas aux troubles du sommeil de leurs participants. Seulement 9 de leurs participants présentent des scores dépassant le seuil indiquant un trouble du sommeil, alors que la polysomnographie a diagnostiqué un SAS chez 34 patients.

Le même constat est fait dans notre travail pour l'échelle d'Epworth, pour laquelle seulement 4 sujets dépassent le score seuil.

Andreou et coll. <sup>[12]</sup> rapportent les mêmes résultats, avec des scores à l'échelle d'Epworth normaux pour tous leurs participants, alors que tous présentent un SAS. Selon Gimenez et coll. <sup>[155]</sup>, les personnes T21 ont des troubles sévères non rapportés par des mesures subjectives. Les scores des questionnaires auto-rapportés ne correspondent pas aux troubles mesurés objectivement, car ils reflètent plus les perceptions des parents/éducateurs et non celles des patients. Les auteurs de cette étude émettent l'hypothèse que les parents ne reconnaissent pas la somnolence, mais qu'ils l'attribuent à un état de quiétude ou à une apathie caractéristique aux personnes avec déficience intellectuelle <sup>[155]</sup>.

Ainsi, les questionnaires d'Epworth et de Pittsburgh, qui semblaient adaptés à toutes populations, s'avèrent peu utilisables pour dépister des troubles du sommeil, et encore moins dans une population présentant une déficience intellectuelle.

Les évaluations du sommeil ont mis en évidence une prévalence importante du syndrome d'apnées du sommeil, de nature majoritairement obstructives chez nos participants. Ce SAS est sévère, avec 39,5 apnées par heure en moyenne dans le groupe SAS+. Les hommes et les femmes auraient des profils de sommeil différents, avec une sévérité de SAS plus importante chez les hommes.

Les différentes méthodes d'évaluation du sommeil nous donnent des informations divergentes quant au diagnostic du SAS : les questionnaires se sont avérés difficiles d'utilisation et peu fiables pour une population avec déficience intellectuelle. L'actimétrie permet d'évaluer un sommeil se rapprochant plus du sommeil habituel que la polysomnographie, mais ne permet pas de déceler un SAS. Ainsi, la polysomnographie reste le seul outil pertinent pour diagnostiquer un syndrome d'apnées du sommeil.

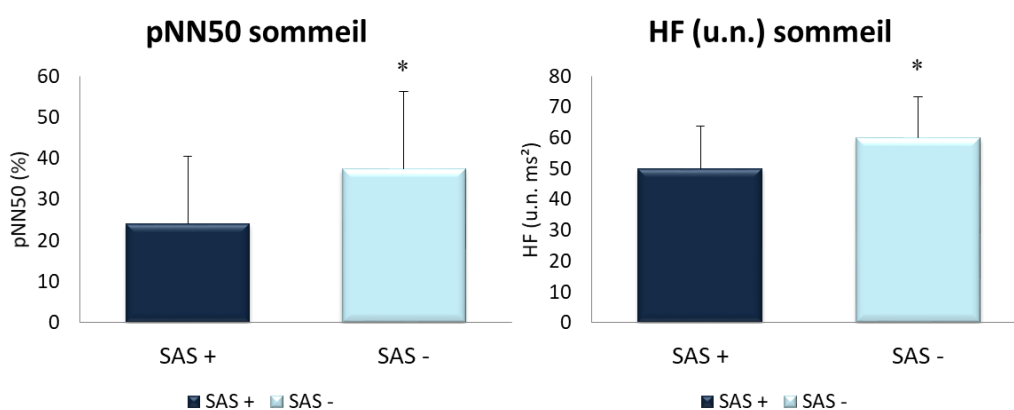
### c) Système nerveux autonome

Le système nerveux autonome a été évalué dans trois situations : lors du sommeil (au domicile du sujet), lors d'un test orthostatique en conditions standardisées (au CHU), et lors d'un test orthostatique après un effort. Les indicateurs de variabilité RR présentés sont retrouvés dans les trois situations d'enregistrement. Les indices de variabilité de tension artérielle ne sont obtenus qu'au cours des enregistrements réalisés au CHU.

#### *Caractéristiques du système nerveux autonome pendant le sommeil*

Les résultats de variabilité RR lors du sommeil sont présentés sur la Figure 29 :

- le pNN50 (indice de variabilité cardiaque) est significativement plus faible dans le groupe SAS+ en comparaison au groupe SAS- ( $p < 0,05$ ) ;
- les hautes fréquences (u.n. ; reflet du tonus parasympathique) sont significativement plus faibles dans le groupe SAS+ en comparaison au groupe SAS- ( $p < 0,05$ ) ;
- il n'existe pas de différence en fonction du genre pour les variables de SNA mesurées par cardiofréquencemètre durant la nuit.



SAS + : groupe avec diagnostic de SAS ; SAS- : groupe sans SAS ; différence significative à  $*p < 0,05$

Figure 29. pNN50 et hautes fréquences de Var RR mesurés durant le sommeil en fonction du diagnostic de SAS

Chez le sujet sain, le sommeil se caractérise par une prédominance du système parasympathique permettant une mise au repos des différentes fonctions de l'organisme [337]. Pour que le système parasympathique puisse exercer ses fonctions récupératrices, le tonus sympathique diminue, et le tonus vagal augmente. Cela se traduit par une diminution de la fréquence cardiaque, une augmentation des bandes spectrales HF, reflet du tonus parasympathique, et une diminution du ratio LF/HF, indicateur de la balance sympatho-vagale [140].

Les différences de variabilité RR retrouvées lors du sommeil dans le groupe SAS+ correspondent à ce qui est classiquement observé dans la population générale présentant un SAS [140, 280] : un tonus parasympathique plus faible que dans la population sans SAS, observable par des valeurs de hautes fréquences (HF u.n.) basses, un pNN50 diminué et une augmentation du ratio LF/HF. Lors d'apnées, le schéma classique de respiration est perturbé, et ces altérations respiratoires engendrent des modifications du rythme cardiaque, ce qui se traduit par une altération du spectre des hautes fréquences [337].

Chez les sujets présentant un SAS, les nombreuses phases d'hypoxie sont associées à une activation sympathique : cette activation permet de déclencher un micro-éveil, et de relancer la mécanique ventilatoire après une apnée [140, 279, 280, 298]. La littérature rapporte une hyper activation sympathique, avec une FC durant le sommeil plus élevée chez des personnes SAS en comparaison à des témoins [141]. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans notre groupe SAS+, présentant une activation sympathique semblable à celle des sujets SAS -. Ce résultat avait déjà été rapporté dans la littérature chez des enfants T21, présentant des réponses cardiaques aux apnées plus faibles que dans la population sans trisomie [279, 280, 337]. Ces réponses réduites se traduisent par une moindre augmentation de FC après une apnée [279, 280], un spectre LF moins puissant [337] et des concentrations urinaires en catécholamines plus faibles le matin en comparaison à des sujets SAS sans T21.



Chez les personnes T21, des dysautonomies ont souvent été rapportées, et caractérisées par une incapacité à activer suffisamment le système nerveux sympathique. O’driscoll et coll <sup>[280]</sup> suggèrent que les faibles réponses cardiaques retrouvées durant les apnées peuvent être mises en lien avec l’incapacité chronotrope retrouvée chez les personnes T21. Nous retrouvons une incapacité chronotrope chez la majorité de nos sujets (25 sur 40), traduisant une incapacité à augmenter suffisamment la fréquence cardiaque en réponse à une demande métabolique majorée.

L’activation sympathique chronique récurrente, l’inflammation et le stress oxydatif induits par les apnées peuvent entraîner des dysfonctions endothéliales, elles-mêmes responsables d’une vasoconstriction et d’une raideur artérielle, induisant ainsi de l’hypertension artérielle <sup>[298]</sup>. Il a été montré qu’il existait une relation linéaire entre l’IAH et la pression artérielle, qui elle-même est corrélée aux risques d’infarctus <sup>[298]</sup>. Or, chez nos participants présentant un SAS, il existe une réponse sympathique émoussée lors des apnées. Cette adaptation spécifique des sujets T21 pourrait les protéger du risque d’hypertension artérielle. Cela est d’autant plus vrai que les valeurs de pression artérielle entre nos sujets SAS+ et SAS- ne sont pas significativement différentes, et que dans la littérature il est bien démontré que la trisomie 21 se caractérise par des valeurs de pression artérielle qui restent toujours exceptionnellement basses <sup>[279]</sup>.

Cependant, même si nous n’observons pas de différence du tonus sympathique durant le sommeil entre les groupes SAS+ et SAS-, nous retrouvons tout de même un pNN50 plus faible chez les sujets apnéiques. Le pNN50 est un indicateur de bonne santé cardiovasculaire <sup>[66]</sup>, qui renseigne sur la capacité de modulation de la fréquence cardiaque : plus les intervalles entre chaque battement sont différents, plus la fréquence cardiaque est modulable. Ces modulations sont sous l’influence majeure du système nerveux parasympathique. Or, chez nos sujets T21, le pNN50 est plus faible que dans le groupe SAS-, le tonus parasympathique serait donc moins

élevé dans le groupe SAS+. Cette diminution du tonus parasympathique lors d'apnées a d'ailleurs déjà été évoquée par d'autres auteurs [140, 280].

#### *Test orthostatique en conditions standardisées (au repos)*

#### **Variabilité RR et tension artérielle en fonction du genre**

Chez les hommes comme chez les femmes, il existe des adaptations cardiaques significatives provoquées par le redressement (Tableau 14) :

- la fréquence cardiaque augmente lors du passage de la position couchée à debout ( $p < 0,001$ ),
- le RMSSD (reflet du tonus parasympathique) diminue ( $p < 0,001$  chez les hommes,  $p < 0,05$  chez les femmes),
- le pNN50 (indice de variabilité cardiaque) diminue ( $p < 0,001$  chez les hommes,  $p < 0,05$  chez les femmes),
- les LF ( $\text{ms}^2$  ; caractéristiques de l'activation sympathique) diminuent ( $p < 0,01$  chez les hommes et  $p < 0,05$  chez les femmes),
- les HF ( $\text{ms}^2$  ; reflet du parasympathique) diminuent ( $p < 0,05$ ).

Des adaptations vasculaires significatives sont aussi observées après redressement, chez les hommes et les femmes :

- la PAD est plus élevée ( $p < 0,001$  chez les hommes,  $p < 0,05$  chez les femmes),
- la sensibilité baroréflexe est plus faible ( $p < 0,05$ ).

Il existe des adaptations significatives retrouvées seulement chez les hommes :

- les valeurs normalisées de LF (u.n) augmentent avec le redressement ( $p < 0,01$ ),
- le rapport LF/HF est plus élevé ( $p < 0,001$ ),
- les valeurs normalisées de HF (u.n.) diminuent ( $p < 0,001$ ).

Lors du test orthostatique standardisé, les femmes présentent un RMSSD en position debout significativement plus élevé que les hommes ( $p < 0,05$ ; Tableau 14).

Tableau 14. Variabilité RR et VTA lors du test orthostatique standardisé, en fonction du genre

	Hommes		Femmes	
	Couchée	Debout	Couchée	Debout
<b>FC (bpm)</b>	65 ± 10 <sup>aaa</sup>	86 ± 14	63 ± 9 <sup>aaa</sup>	80 ± 14
<b>RMSSD (ms)</b>	51 ± 26 <sup>aaa</sup>	24 ± 21 <sup>b</sup>	47 ± 32 <sup>a</sup>	29 ± 11
<b>pNN50 (%)</b>	25 ± 18 <sup>aaa</sup>	5 ± 8	23 ± 21 <sup>a</sup>	8 ± 8
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	1711 ± 2967 <sup>aa</sup>	804 ± 1034	1233 ± 1197 <sup>a</sup>	522 ± 438
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	1144 ± 1279 <sup>a</sup>	309 ± 706	879 ± 987 <sup>a</sup>	263 ± 239
<b>LF (u.n.)</b>	56 ± 18 <sup>aa</sup>	74 ± 11	59 ± 20	66 ± 19
<b>HF (u.n.)</b>	44 ± 18 <sup>aaa</sup>	25 ± 11	41 ± 20	33 ± 16
<b>LF/HF</b>	1,8 ± 1,24 <sup>aaa</sup>	3,9 ± 2,62	2,0 ± 1,48	3,0 ± 2,59
<b>PAS (mmHg)</b>	112 ± 14	112 ± 15	108 ± 18	103 ± 14
<b>PAD (mmHg)</b>	65 ± 10 <sup>aaa</sup>	73 ± 12	61 ± 9 <sup>a</sup>	67 ± 10
<b>PAM (mmHg)</b>	83 ± 11	87 ± 12	79 ± 11	81 ± 11
<b>LF<sub>VTA</sub> (u.n.)</b>	6 ± 5	9 ± 9	5 ± 6	6 ± 5
<b>LF/HF<sub>VTA</sub></b>	0,38 ± 0,25	3,44 ± 14,0	0,62 ± 0,82	0,41 ± 0,44
<b>αLF<sub>VTA</sub></b>	15,41 ± 7,55 <sup>a</sup>	11,64 ± 13,98	21,40 ± 17,0 <sup>a</sup>	12,58 ± 6,49

Données exprimées en moyennes ± écart-type ; FC : fréquence cardiaque ; RMSSD : moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque; pNN50 : part des intervalles RR supérieurs aux précédents de plus de 50 ms ; LF : hautes fréquences (unité normalisée) ; HF : basses fréquences (unité normalisée) ; LF/HF : ratio basses fréquences- hautes fréquences ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAM pression artérielle moyenne ; LF<sub>VTA</sub> : basses fréquences des variabilité de tension artérielle ; LF/HF<sub>VTA</sub> : ratio basses fréquences- hautes fréquences des variabilité de tension artérielle ; αLF<sub>VTA</sub> : sensibilité baroréflexe ;

a : différence significative entre les mesures en position couchée et debout ; b : différence significative entre les hommes et les femmes

### Variabilité RR et tension artérielle en fonction du diagnostic de SAS

On observe des réponses significatives similaires dans les groupes SAS+ et SAS- après le redressement (Tableau 15):

- la FC augmente lors du redressement (p<0,001 pour les SAS+ et p<0,01 pour les SAS-),
- le RMSSD diminue (p<0,001 pour les SAS+ et p<0,01 pour les SAS-),
- le pNN50 diminue (p<0,001 pour les SAS+ et p<0,05 pour les SAS-),
- les valeurs de HF (ms<sup>2</sup>) diminuent (p<0,001 pour les SAS+ et p<0,01 pour les SAS-).

On retrouve des différences significatives sous l'effet du stress orthostatique, spécifiques au groupe SAS+ (Tableau 15):

- les valeurs de LF (ms<sup>2</sup>) diminuent (p<0,001),
- les valeurs normalisées de LF (u.n.) augmentent (p<0,01),

- les valeurs normalisées de HF (u.n.) diminuent ( $p < 0,001$ ),
- le ratio LF/HF augmente ( $p < 0,01$ ),
- la PAD augmente ( $p < 0,001$ ),
- la PAM augmente ( $p < 0,01$ ),
- la sensibilité baroréflexe ( $\alpha LF_{VTA}$ ) diminue ( $p < 0,01$ ).

Il n'existe aucune différence significative de Var RR ou de VTA entre les groupes SAS + et SAS -.

Tableau 15. Variabilité RR et VTA lors du test orthostatique standardisé, en fonction du diagnostic de SAS

	SAS +		SAS -	
	Couchée	Debout	Couchée	Debout
<b>FC (bpm)</b>	63 ± 9 <sup>aaa</sup>	83 ± 13	67 ± 11 <sup>aa</sup>	86 ± 16
<b>RMSSD (ms)</b>	49 ± 32 <sup>aaa</sup>	26 ± 20	49 ± 22 <sup>aa</sup>	28 ± 10
<b>pNN50 (%)</b>	24 ± 21 <sup>aaa</sup>	6 ± 8	23 ± 14 <sup>a</sup>	7 ± 8
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	1644 ± 2743 <sup>aaa</sup>	716 ± 957	1192 ± 1178	624 ± 1618
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	1128 ± 1259 <sup>aaa</sup>	301 ± 644	802 ± 702 <sup>aa</sup>	262 ± 264
<b>LF (u.n.)</b>	57 ± 19 <sup>aa</sup>	71 ± 15	58 ± 17	70 ± 17
<b>HF (u.n.)</b>	43 ± 20 <sup>aaa</sup>	28 ± 12	42 ± 17	30 ± 17
<b>LF/HF</b>	1,9 ± 1,4 <sup>aa</sup>	3,6 ± 2,7	1,8 ± 1,12	3,4 ± 2,4
<b>PAS (mmHg)</b>	110 ± 14	110 ± 15	111 ± 20	105 ± 15
<b>PAD (mmHg)</b>	63 ± 9 <sup>aaa</sup>	72 ± 11	65 ± 12	67 ± 12
<b>PAM (mmHg)</b>	81 ± 11 <sup>aa</sup>	86 ± 12	83 ± 12	82 ± 13
<b>LF<sub>VTA</sub> (u.n.)</b>	5 ± 4	7 ± 7	7 ± 7	11 ± 10
<b>LF/HF<sub>VTA</sub></b>	0,39 ± 0,26	2,8 ± 12,6	0,73 ± 0,99	0,55 ± 0,50
<b><math>\alpha LF_{VTA}</math></b>	18,6 ± 13,5 <sup>aa</sup>	10,8 ± 5,8	15,4 ± 8,2	15,5 ± 20,8

Données exprimées en moyennes ± écart-type ; FC : fréquence cardiaque ; RMSSD : moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque ; pNN50 : part des intervalles RR supérieurs aux précédents de plus de 50 ms ; LF : hautes fréquences (unité normalisée) ; HF : basses fréquences (unité normalisée) ; LF/HF : ratio basses fréquences- hautes fréquences ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAM pression artérielle moyenne ; LF<sub>VTA</sub> : basses fréquences des variabilité de tension artérielle ; LF/HF<sub>VTA</sub> : ratio basses fréquences- hautes fréquences des variabilité de tension artérielle ;  $\alpha LF_{VTA}$  : sensibilité baroréflexe ;

a : différence significative entre les mesures en position couchée et debout

Pendant le redressement orthostatique, il existe un stress physiologique de l'organisme : le retour veineux diminue du fait de la redistribution sanguine vers les membres inférieurs, et le diamètre ventriculaire gauche diminue. En réponse à ces modifications, une stimulation des barorécepteurs du sinus carotidien a lieu, et induit une sécrétion catécholaminergique majorée.

Cette augmentation de sécrétion des catécholamines entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction du myocarde <sup>[38]</sup>, permettant ainsi une réponse rapide à la diminution de pression artérielle observée pendant le redressement <sup>[314]</sup>. Ces modulations, sous le contrôle du système nerveux autonome, sont observables avec des mesures de variabilité de la fréquence cardiaque et de VTA. Les réponses attendues sont une diminution du RMSSD et des bandes spectrales HF, tous deux reflétant de l'activité parasympathique. Par effet miroir, on peut aussi observer une augmentation rapide de la fréquence cardiaque, de l'ordre de 15 à 20 bpm supplémentaires.

Dans notre étude, les réponses cardiaques lors du test orthostatique correspondent à celles attendues, avec une augmentation de la FC d'environ 20 bpm lors du redressement. Ces résultats ont été rapportés dans de précédents travaux <sup>[101, 115, 223]</sup> avec des réponses de FC semblables à celles retrouvées dans la population témoin.

Cette élévation de FC est permise grâce à l'ajustement de la balance sympatho-vagale, avec une levée du frein vagal et une activation sympathique. Nous retrouvons ce même ajustement chez les sujets de notre étude, comme en témoigne la diminution de la puissance des hautes fréquences HF ( $ms^2$ ), témoin d'une diminution du tonus parasympathique <sup>[66]</sup>.

De manière surprenante, les basses fréquences (LF;  $ms^2$ ) ont une évolution particulière avec le redressement : les valeurs spectrales diminuent significativement alors qu'elles devraient augmenter, puisque les basses fréquences de Var RR sont un amalgame des activités sympathique et parasympathique <sup>[140]</sup>. Ainsi, si l'activité sympathique augmente et l'activité parasympathique diminue avec le redressement, la valeur de LF devrait diminuer. L'évolution des activités autonomiques mesurées par les analyses spectrales montrent donc une altération de la réponse autonome dans la T21, comme observé par ailleurs <sup>[101, 115, 130, 190]</sup>. Celle-ci se traduit par un tonus sympathique émoussé et une levée insuffisante du frein vagal.

Toutefois, lors de nos précédents travaux, nous avons montré que ces adaptations cardiaques étaient cependant associées à une élévation des concentrations en noradrénaline, montrant une libération appropriée des neuromédiateurs catécholaminergiques, permettant l'ajustement des réponses cardiovasculaires lors du stress orthostatique.

Les évolutions de pNN50 sont également conformes à ce qui est attendu dans la population générale, avec une diminution significative de ses valeurs, quels que soient les groupes. Le pNN50 est un indicateur de variabilité RR globale, qui, lorsqu'il est élevé, indique une bonne santé cardiovasculaire. Les valeurs de pNN50 s'effondrent après une période d'exercice intense, ou de grande fatigue. Après redressement, une diminution du pNN50 est attendue car les intervalles RR diminuent, il est alors moins probable d'observer des écarts temporels élevés entre chaque battement. Cela est bien le cas dans notre population, avec une fréquence cardiaque plus élevée en position debout et donc des intervalles RR plus courts.

Concernant les adaptations tensionnelles, nous pouvons observer que la PAD augmente avec le redressement : c'est une réponse classiquement retrouvée dans la littérature, bien que chez les sujets T21 cette réponse tensionnelle est souvent décrite comme émoussée.

L'indice de sensibilité baroréflexe suit aussi une évolution normale, puisqu'il diminue légèrement avec le redressement. Cependant chez les sujets SAS+, cette diminution est beaucoup plus marquée, et pourrait être le reflet d'une sensibilité baroréflexe altérée. O'Driscoll et coll. ont retrouvé ces observations dans leur étude <sup>[279]</sup> : les hyper-activations sympathiques induites par les apnées pourraient être impliquées dans l'altération du contrôle baroréflexe retrouvé chez les patients SAS. Dès lors, si l'hypoxie intermittente augmente la fonction chémoréflexe, il est aussi possible qu'elle altère la fonction baroréflexe et la diminue <sup>[298]</sup>.

### Test orthostatique post-effort

L'objectif de ce deuxième test orthostatique était de vérifier si l'effort permettait de corriger les problèmes dysautonomiques que l'on peut observer dans la T21, ou au contraire les aggraver. On peut observer les mêmes adaptations que lors du premier test orthostatique après redressement, dans tous les groupes. Les tableaux de variabilité RR et de VTA lors du test orthostatique post-effort, en fonction du genre et du diagnostic de SAS sont présentés en Annexe I. Seuls les deltas couchée-debout, comparés en fonction du genre, du SAS et du test (pré- et post) sont présentés dans cette partie, dans les Tableau 16 et Tableau 17.

### Effet de l'exercice sur les adaptations cardiovasculaires en fonction du genre : comparaisons des tests pré- et post-effort

L'effet de l'exercice sur les adaptations cardiovasculaires est rapporté dans les Tableau 16 et Tableau 17, par la comparaison entre les deltas couchée-debout du test pré- et les deltas du test post-effort.

Il existe des différences significatives entre les deux tests orthostatiques, dans le groupe des hommes (Tableau 16).

- les deltas couchée-debout de RMSSD sont plus hauts lors des tests pré-effort ( $p < 0,05$ ),
- les deltas couchée-debout de LF (u.n.) sont plus hauts lors des tests pré-effort ( $p < 0,05$ ),
- les deltas couchée-debout de LF/HF sont plus hauts lors des tests pré-effort ( $p < 0,05$ ).

Tableau 16. Deltas entre les positions couchée et debout de Var RR et de VTA en fonction du genre et du test

	Hommes		Femmes	
	Pré	Post	Pré	Post
<b>Delta FC (bpm)</b>	21 ± 11	20 ± 9	17 ± 10	15 ± 10
<b>Delta RMSSD (ms<sup>2</sup>)</b>	-27 ± 27 <sup>a</sup>	-11 ± 29	-18 ± 26	-17 ± 24
<b>Delta LF (u.n.)</b>	18 ± 18 <sup>ab</sup>	8 ± 23	5 ± 29	10 ± 23
<b>Delta LF/HF</b>	2,1 ± 2,6 <sup>a</sup>	1,2 ± 4,1	0,5 ± 2,6	0,7 ± 2,1
<b>Delta LF/HF<sub>VTA</sub></b>	-0,01 ± 12,8	-8,5 ± 16,29	-5,4 ± 12,97	2,4 ± 27,8

Données exprimées moyennes de deltas ± écart-type ; FC : fréquence cardiaque ; RMSSD : moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque ; LF : hautes fréquences (unité normalisée) ; LF/HF : ratio basses fréquences- hautes fréquences ; LF<sub>VTA</sub> : basses fréquences des variabilité de tension artérielle ; LF/HF<sub>VTA</sub> : ratio basses fréquences- hautes fréquences des variabilités de tension artérielle

a : différence significative entre les valeurs pré- et post-effort

b : différence significative entre les hommes et les femmes

**Effet de l'exercice sur les adaptations cardiovasculaires en fonction du diagnostic de SAS:  
comparaisons des tests pré- et post-effort**

Seul le delta couchée-debout de RMSSD est significativement différent entre les deux tests orthostatiques dans le groupe SAS+ ( $p < 0,05$  ; Tableau 17).

Tableau 17. Deltas entre les positions couchée et debout de Var RR et de VTA en fonction du diagnostic de SAS et du test

	SAS+		SAS-	
	Pré	Post	Pré	Post
<b>Delta FC (bpm)</b>	19 ± 11	20 ± 10	19 ± 11	16 ± 8
<b>Delta RMSSD (ms<sup>2</sup>)</b>	-25 ± 30 <sup>a</sup>	-13 ± 28	-21 ± 17	-16 ± 25
<b>Delta LF (u.n.)</b>	14 ± 24	11 ± 25	11 ± 24	4 ± 18
<b>Delta LF/HF</b>	1,4 ± 2,7	1,3 ± 3,4	1,6 ± 2,7	0,3 ± 4,7
<b>Delta LF/HF<sub>VTA</sub></b>	-2,6 ± 12,7	-4,1 ± 16,4	-1,1 ± 13,6	-3,5 ± 32,2

Données exprimées moyennes de deltas ± écart-type ; FC : fréquence cardiaque ; RMSSD : moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque ; LF : hautes fréquences (unité normalisée) ; LF/HF : ratio basses fréquences- hautes fréquences ; LF<sub>VTA</sub> : basses fréquences des variabilités de tension artérielle ; LF/HF<sub>VTA</sub> : ratio basses fréquences- hautes fréquences de variabilité de tension artérielle ; a : différence significative entre les valeurs pré- et post-effort

Lors de ce test post-effort, nous retrouvons des réponses classiques comparables à celles observées lors d'un test orthostatique standardisé, avec des FC augmentant et des valeurs de pNN50 et de RMSSD diminuant lors du redressement. On retrouve également une diminution significative des valeurs de LF (ms<sup>2</sup>) et de HF (ms<sup>2</sup>) dans les groupes SAS+ et SAS-, et dans le groupe des hommes.

Les réponses vasculaires sont toujours satisfaisantes après effort, avec une PAD augmentant sensiblement lors du redressement, dans tous les groupes. Cependant, l'indicateur de sensibilité baroréflexe n'évolue pas significativement entre les positions couchée et debout, dans aucun des groupes. Il serait donc possible que l'effort corrige la chute de sensibilité baroréflexe observée dans le groupe SAS+ au repos.



Nous pouvons constater néanmoins que même si les réponses observées sont semblables dans des conditions standardisées comme après l'effort, les valeurs de nos variables ne sont pas identiques avant et après effort. La FC est ainsi plus élevée après effort, que ce soit en position couchée ou en position debout, et le pNN50 est aussi plus faible après effort.

Cette observation s'explique par le fait que l'exercice physique induit une activation sympathique importante, qui n'est pas encore revenue au niveau basal lorsque le second test orthostatique est démarré. Les modulations sympathiques sont en effet régulées de façon à ce que l'organisme ait achevé totalement sa récupération tant au niveau cardiovasculaire, que respiratoire et métabolique, ce qui demande plus que les seules 10 minutes qui séparaient la fin de l'épreuve d'effort du deuxième test orthostatique.

Les travaux d'Armstrong <sup>[15]</sup> ont évalué les évolutions de variabilité RR durant 24h avant et après une épreuve d'effort maximal. Ces auteurs rapportent une prédominance du tonus sympathique persistant après l'effort, durant toute la journée. Les indicateurs de variabilité RR semblent se restaurer progressivement, jusqu'à atteindre leurs valeurs basales en fin d'après-midi.

Cette évolution de la variabilité RR a aussi été observée dans plusieurs travaux <sup>[54, 117, 222, 397]</sup> évaluant le SNA après un effort intense, tel qu'un entraînement ou une compétition. Les auteurs retrouvent un tonus sympathique majoré, et un tonus vagal plus faible. La FC, les bandes spectrales LF et le ratio LF/HF sont plus élevés après un effort, en comparaison à des mesures avant effort. Les bandes spectrales HF sont plus faibles, caractérisant bien la diminution du tonus vagal immédiatement après l'effort <sup>[222]</sup>. Terziotti et coll. <sup>[370]</sup> suggèrent que cette diminution vagale dépend de l'intensité de l'exercice : plus l'effort est intense, plus l'activité vagale est émoussée. Nous retrouvons d'ailleurs, dans le groupe SAS+, une variation de RMSSD plus faible lors du test orthostatique post-effort, suggérant une réponse vagale émoussée, avec des valeurs de RMSSD effondrées.

Après un stress dû à l'exercice, il existe un mécanisme de retour à l'homéostasie impliquant une stimulation de la néoglucogénèse. Cette stimulation est permise par une augmentation du tonus sympathique <sup>[151, 204]</sup>.

De plus, des exercices intenses peuvent provoquer des dommages musculaires, induisant une libération de cytokines <sup>[44]</sup>, stimulant aussi l'activité sympathique.

L'effort semble donc altérer les variables du SNA en augmentant le tonus sympathique, cependant ces modifications du SNA ne semblent pas affecter les adaptations cardiovasculaires lors du redressement, puisque nous retrouvons des réponses normales lors du test orthostatique.

Les évaluations du système nerveux autonome ont montré une fonction autonome s'ajustant de manière satisfaisante chez nos sujets T21 lors d'un test orthostatique. Les réponses cardiovasculaires sont semblables à celles retrouvées dans la population générale. Les personnes présentant un SAS semblent tout de même avoir des signes évoquant une dysautonomie en comparaison au groupe SAS-, avec une sensibilité baroréflexe s'effondrant lors du redressement, durant le test orthostatique standardisé. Cependant, cette chute de sensibilité baroréflexe est corrigée après l'effort. Les sujets du groupe SAS+ présentent des caractéristiques autonomiques particulières lors du sommeil avec des indices de l'activité parasympathique (HF et pNN50) qui sont significativement plus faibles. Or durant le sommeil, une forte activité parasympathique permet des conditions optimales de récupération. Dans le groupe SAS+, le manque d'activation parasympathique durant le sommeil ne permet pas aux sujets de récupérer efficacement, et expliquerait la fatigabilité diurne, les troubles cognitifs et du comportement, et une intolérance à l'effort.

#### d) Activité physique

La condition physique de nos participants a été évaluée à l'aide de différentes méthodes : les capacités cardiorespiratoires à l'effort permettent de vérifier la condition aérobie et sont présentées dans le Tableau 18. Les capacités motrices ont été évaluées à l'aide de tests moteurs dont les résultats sont présentés dans les Figure 30 et Figure 31. Le niveau d'activité physique quotidienne, évalué par actimétrie, présenté dans le Tableau 20. Les scores aux questionnaires d'activité physique sont présentés dans les tableaux 21 et 22.

#### *Epreuve d'effort*

Il existe des différences significatives de capacité cardiorespiratoire à l'effort en fonction du genre (Tableau 18) :

- les  $VO_{2pic}$  absolues ( $p < 0,001$ ) et relatives au poids ( $p < 0,05$ ) sont plus faibles chez les femmes que chez les hommes,
- la ventilation pic est significativement plus élevée chez les hommes ( $p < 0,001$ ),
- la fréquence respiratoire pic est significativement plus élevée chez les femmes ( $p < 0,05$ ),
- la lactatémie de repos est plus élevée chez les femmes que chez les hommes ( $p < 0,01$ ).

Tableau 18. Variables cardiorespiratoires au repos et à l'effort maximal sur tapis

	Hommes n=24		Femmes n=16	
	Moy ± ET	Min-Max	Moy ± ET	Min-Max
<b>VO<sub>2</sub>repos (L/min)</b>	0,36 ± 0,17	0,11-0,81	0,32 ± 0,12	0,12-0,55
<b>VO<sub>2</sub>repos (mL/min)</b>	5,7 ± 2,9	2,0-15,0	6,8 ± 3,9	2,0-15,6
<b>QR<sub>repos</sub></b>	0,84 ± 0,06	0,74-1,02	0,83 ± 0,08	0,67-0,97
<b>Lactate<sub>repos</sub> (mmol/L)</b>	1,2 ± 0,4**	0,4-1,9	1,7 ± 0,4	1, 0-2,5
<b>VE<sub>repos</sub> (L/min)</b>	11,6 ± 4,1	4,3-20,7	10,7 ± 4,2	4,4-20,2
<b>FR<sub>repos</sub> (nb/min)</b>	19 ± 6	7-30	20 ± 4	8-24
<b>FC<sub>repos</sub> (bpm)</b>	78 ± 17	56-119	79 ± 19	53-117
<b>Durée effort (min)</b>	8 ± 2	4-12	7 ± 1	5-11
<b>VO<sub>2</sub>pic (L/min)</b>	2,27 ± 0,45***	1,65-3,25	1,52 ± 0,38	1,08-2,34
<b>VO<sub>2</sub>pic (mL/kg/min)</b>	36,1 ± 7,7*	20,1-51,6	29,5 ± 7,9	18,2-41,5
<b>QR<sub>pic</sub></b>	1,11 ± 0,12	0,87-1,33	1,06 ± 0,08	0,90-1,25
<b>Lactate<sub>pic</sub> (mmol/L)</b>	5,7 ± 2,2	2,1-11,4	5,1 ± 1,3	3,0-7,4
<b>VE<sub>pic</sub> (L/min)</b>	73,5 ± 7,5***	42,6-112,0	53,6 ± 13,2	34,1-81,5
<b>FR<sub>pic</sub> (nb/min)</b>	42 ± 8 *	30-54	49 ± 9	30-63
<b>FC<sub>pic</sub> (bpm)</b>	159 ± 19	119-181	154 ± 14	125-179
<b>FMT (bpm)</b>	190 ± 6	180-202	191 ± 9	173-202
<b>%FC réserve</b>	76 ± 14	46-97	72 ± 12	48-92
<b>FC<sub>pic</sub>/FMT</b>	83 ± 9	62-98	81 ± 8	65-95

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type, et valeurs minimales et maximales ; VO<sub>2</sub> consommation de dioxygène ; QR : quotient respiratoire ; VE : ventilation ; FR : fréquence respiratoire ; FC : fréquence cardiaque ; FMT : FC maximale théorique ; différence significative à \*p<0,05 ; \*\*p<0,01 ; \*\*\*p<0,001

Il n'existe aucune différence significative induite par la présence du SAS pour les variables cardiorespiratoires d'effort.

Des différences fonction du genre sont observées lors des épreuves d'effort. Ces différences, qu'elles portent sur les variables cardiorespiratoires, ou métaboliques sont connues depuis très longtemps dans la population générale comme dans la population avec trisomie. L'intérêt d'avoir évalué cette capacité cardiorespiratoire dans cette étude était double.

Premièrement, il s'agissait de vérifier l'existence d'éventuelles altérations de la condition physique dans notre échantillon et deuxièmement, de chercher si un lien entre ces éventuelles altérations et la présence d'un SAS pouvait être mis en évidence.

Nos participants présentent un profil cardiorespiratoire particulier avec une VO<sub>2</sub> pic plus faible que celle observée dans la population témoin.

La littérature sur le sujet est très homogène <sup>[36, 131, 260]</sup>, toutes les études rapportant une  $VO_2$  pic plus faible chez des sujets T21, associée à une  $FC_{pic}$  plus faible. De nombreuses hypothèses quant à cette  $VO_2$  altérée ont été émises.

L'obésité a été proposée comme facteur déterminant d'une faible capacité d'exercice. Or, la  $VO_2$  pic est toujours plus faible chez des sujets T21 normo-pondérés, voire très sportifs, en comparaison à des pairs non T21 <sup>[135]</sup>. Dans la trisomie, l'obésité semble avoir moins d'influence sur la capacité d'effort que chez des sujets obèses sans trisomie. Il existerait donc d'autres facteurs limitant la capacité d'exercice chez les sujets T21.

L'incompétence chronotrope semble être l'hypothèse la plus probable pour expliquer l'intolérance à l'effort des sujets T21 <sup>[131]</sup>. Elle est en effet très répandue <sup>[35, 36, 131, 161, 224, 257]</sup>, avec une  $FC_{pic}$  rapportée comme étant 25 à 30 battements en dessous de la fréquence cardiaque maximale théorique <sup>[131]</sup>. Cette incompétence chronotrope a été identifiée chez 25 de nos participants lorsque le pourcentage de FC réserve était inférieur à 80%. <sup>[215, 216]</sup>.

Cette fréquence cardiaque plus faible, alors même que le volume d'éjection systolique reste normal, a pour conséquence un débit sanguin insuffisant au regard des physiologiques de l'organisme à l'effort <sup>[301]</sup>.

Selon Fernhall et coll., l'incompétence chronotrope serait un contributeur majeur de l'intolérance à l'effort. Selon ces mêmes auteurs, plusieurs facteurs seraient impliqués dans son mécanisme <sup>[131]</sup>. D'une part, la fréquence cardiaque intrinsèque des personnes T21 serait plus faible de 15 bpm par rapport à la population générale <sup>[264]</sup>. Ainsi, même sans modulation autonome, la fréquence cardiaque des personnes T21 reste toujours plus faible que celle des personnes témoins.

D'autre part, la dysautonomie largement rapportée dans la population T21, avec un frein vagal trop important, un faible tonus sympathique et une sensibilité baroréflexe altérée, pourrait

expliquer l'incompétence chronotrope de ces sujets. Une réponse catécholaminergique à l'exercice plus faible est aussi un argument en faveur de l'incompétence chronotrope. Elle a été rapportée dans plusieurs études [118, 131, 224] et pourrait expliquer une activation sympathique insuffisante, associée à une augmentation de FC et une  $VO_2$  pic plus faibles chez les sujets T21. Une levée de frein vagal insuffisante peut aussi être mise en cause dans l'incompétence chronotrope : ainsi, les sujets T21 qui montrent une levée de frein vagal importante entre le repos et l'effort, sont ceux qui ont une meilleure capacité à l'effort [258].

Il existerait des facteurs « biomécaniques », pouvant aussi contribuer à cette faible capacité d'exercice. Un retard du développement psychomoteur est bien décrit dans la littérature, il débute dès l'enfance et s'accroît au fil des années. Il peut induire des altérations de la capacité d'équilibre, augmenter le coût énergétique de la marche, et de fait entraîner une survenue prématurée de la fatigue, participant ainsi à la réduction de la capacité d'effort [131]. Ces déficits moteurs seront discutés à la suite de l'exposé, mais ils semblent aussi être contributifs d'altérations.

Enfin, selon Fernhall et coll. [131] le manque de motivation et de compréhension des consignes n'est pas un facteur limitant de la performance à l'épreuve d'effort. L'épreuve d'effort maximale sur tapis se révèle pertinente dans la population T21, lorsque les phases d'habituation et de familiarisation avec le matériel sont respectées.

Une dernière hypothèse pourrait être envisagée, impliquant les conséquences délétères d'un SAS sur la fonction cardiorespiratoire. De nombreux auteurs ont établi un lien entre SAS et intolérance à l'effort [75, 168, 196, 254, 273, 307], cependant dans notre étude il n'existe pas de différence significative des variables cardiorespiratoires entre les groupes SAS+ et SAS-. Ces résultats sont différents de ceux rapportés par ailleurs [75, 168, 196, 254, 273, 307], qui retrouvent toujours une capacité cardiorespiratoire diminuée chez des patients SAS.

Dans notre étude, les sujets SAS+ ne montrent pas tous une altération de leur capacité cardiorespiratoire. Le fait que plusieurs sujets T21 et SAS+ sont sportifs de haut niveau, et ont donc des capacités cardiorespiratoires dépassant les valeurs moyennes du groupe, modifie la moyenne du groupe <sup>12</sup>, et donc il est important de considérer ici individuellement ce lien. Il se pourrait ainsi que la pratique régulière d'une activité physique permette d'atténuer l'apparition d'un SAS, néanmoins ces sujets ont tout de même un diagnostic de SAS. Il existerait ainsi d'autres facteurs, plus déterminants dans le développement d'un SAS dans la population T21, que le niveau d'activité physique, facteurs qui sont sans aucun doute directement en lien avec les caractéristiques spécifiques de la trisomie.

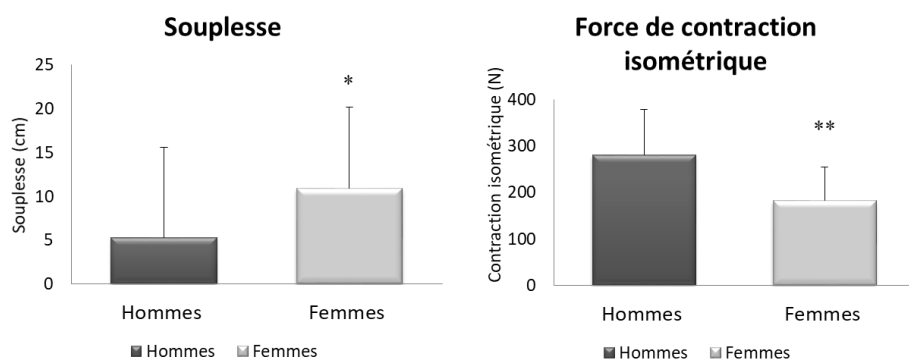
#### *Tests moteurs*

Nous avons proposé dans notre travail une évaluation complémentaire de capacités motrices. En effet, selon l'*American College of Sports Medicine* <sup>[9]</sup>, la condition physique est déterminée par un ensemble de capacités. Pour l'évaluer correctement, il est recommandé de mesurer les capacités aérobie, d'équilibre, de force, et de souplesse. Parmi les six tests moteurs proposés, trois ont mis en évidence des particularités de notre population en fonction du genre ou du diagnostic de SAS.

Les femmes présentent une souplesse significativement meilleure que les hommes ( $p < 0,05$  ; Figure 30). La force isométrique est significativement plus importante chez les hommes que chez les femmes ( $p < 0,01$  ; Figure 30).

---

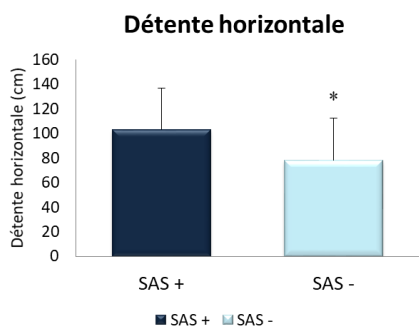
<sup>12</sup> La moyenne de  $VO_{2pic}$  du groupe SAS+ avec ces sujets est de 34,6 et de 32,8 sans ces sujets.



H : hommes ; F : femmes ; différence significative à \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$

Figure 30. Souplesse des ischio-jambiers par test de *sit and reach* et force isométrique par test de *handgrip* en fonction du genre

Dans le groupe SAS+, la distance de saut lors du test de détente horizontale est significativement plus importante que dans le groupe SAS - ( $p < 0,05$  ; Figure 31).



SAS+ : groupe avec diagnostic de SAS; SAS- : groupe sans SAS ; différence significative à \* $p < 0,05$

Figure 31. Distance parcourue au test de détente horizontale en fonction du diagnostic de SAS

Il n'existe pas de différence significative des capacités d'équilibre en fonction du genre (Tableau 19) ni en fonction du diagnostic de SAS.



Tableau 19. Capacités d'équilibre mesurées par M-ABC et Eurofit en fonction du genre

	Hommes (n=24)		Femmes (n=16)		Valeurs référence
	Moy ± ET	Min-Max	Moy ± ET	Min-Max	
<b>Eq. statique</b> (M-ABC ; s)	5 ± 4	0 – 12	6 ± 3	2 – 13	5-20
<b>Eq. dynamique</b> (M-ABC ; nb de pas)	10 ± 6	0 – 15	11 ± 5	1 – 15	10-15
<b>Eq. statique</b> (Eurofit ; s)	19 ± 12	2 – 30	21 ± 7	6 – 30	30

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type, et valeurs minimales et maximales ;

Les participants de notre étude présentent les caractéristiques motrices typiques de la trisomie 21, avec une force musculaire faible, des difficultés majeures d'équilibre, et une souplesse plus importante que dans la population générale [316].

Lott et coll. [232] suggèrent que l'hypotonie généralisée, retrouvée dans la population T21 dès la naissance, induise une hyperlaxité ligamentaire ainsi qu'un retard du développement moteur. Il existerait de plus des difficultés du contrôle postural et des troubles de l'équilibre, observables aussi à l'âge adulte.

Ces déficits moteurs ont pour conséquence d'augmenter le coût énergétique des mouvements, ce qui s'observe lors de la marche. Ainsi, avec une extension de la hanche diminuée et une augmentation de l'abduction de la hanche lors de la phase oscillante [232], le mouvement est moins efficace. Cette observation est retrouvée dans notre travail, durant lequel nous avons relevé des réelles difficultés motrices particulièrement marquées sur les tests d'équilibre (statique comme dynamique). Ces troubles pourraient augmenter le coût énergétique de la marche, et ainsi augmenter la pénibilité d'effort lors du test d'effort maximal et expliquer ainsi certains arrêts prématurés du test d'effort [131]. Cela confirme l'observation faite précédemment pour expliquer la  $VO_{2\text{ pic}}$  plus faible chez nos participants.

Les tests moteurs ont permis d'observer des différences en fonction du genre et de la présence ou de l'absence de SAS. Les femmes semblent plus souples que les hommes, avec un score de souplesse plus élevé. Les hommes ont une force isométrique plus importante mesurée par handgrip, suggérant une force musculaire plus importante.

La souplesse est conditionnée par la masse et la raideur musculaire : plus la masse musculaire est importante, plus la raideur est susceptible d'être élevée, et sans assouplissement régulier, la souplesse peut être diminuée. Ainsi, chez les hommes T21, ayant plus de masse musculaire, il est logique de retrouver une force musculaire plus importante, et une souplesse plus faible.

En accord avec la littérature, une hypotonie majorée pourrait induire des apnées sévères. Les tests moteurs réalisés dans ce travail ne semblent pas être adaptés pour évaluer cette hypotonie, malgré des mesures de force, d'équilibre et de souplesse. Afin d'évaluer l'hypotonie générale des sujets, une mesure par mobilisation passive des membres, ou par stimulation couplée à un EMG, serait en effet plus adéquate, et est à mettre en perspectives pour de futurs travaux.

En conclusion, avoir réalisé ces tests moteurs a permis de disposer d'un argument supplémentaire pour expliquer les difficultés motrices des sujets sur le tapis lors de l'épreuve d'effort : troubles de l'équilibre et force moindre sont des déterminants de la condition physique. Grâce à ces observations, des propositions individualisées peuvent être faites auprès des sujets afin qu'ils corrigent ces déficits moteurs dont l'impact peut aussi s'étendre à des domaines de la vie quotidienne. En effet, de nombreux adultes occupent des fonctions professionnelles dans des établissements au sein desquels la composante physique est importante : espace verts, cuisine, manutention... Corriger des troubles de l'équilibre durant ces diverses tâches demandent un contrôle moteur coûteux, avoir moins de force limite la capacité de travail et au final accélère l'apparition de la fatigue ; cette fatigue pouvant par ailleurs être d'autant majorée chez les patients SAS+.

## Actimétrie

Les évaluations par actimétrie (Tableau 20) et par questionnaire GPAQ n'ont montré aucune différence significative de score en fonction du genre ou du diagnostic de SAS.

Tableau 20. Niveau d'activité quotidienne des sujets en fonction du diagnostic de SAS

	SAS- (n=11)		SAS+ (n=29)	
	Moy ± ET	Min-Max	Moy ± ET	Min-Max
<b>Durée d'AP (min)</b>	27 ± 17	5 – 63	26 ± 20	3 – 113
<b>Durée de sédentarité (h)</b>	7,8 ± 1,3	5,1 – 10,3	7,9 ± 1,5	3,5 – 11,1
<b>Période sédentarité (min)</b>	34 ± 32	17 – 126	22 ± 7	15 – 53
<b>Nombre de pas par jour</b>	6302 ± 2070	4014 – 9847	6140 ± 1640	2912 – 10038

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type, et valeurs minimales et maximales ; AP : activité physique ;

Les mesures d'actimétrie montrent un niveau d'AP quotidien faible, puisque ce niveau n'atteint pas les recommandations de l'OMS. Plus précisément, l'actimétrie a montré que 27 sujets ont une durée quotidienne d'AP modérée inférieure à 30 minutes et 38 font moins de 10000 pas/jour. En moyenne, une activité sédentaire dure 25 minutes, et la durée totale d'activité sédentaire est élevée et correspond à ce qui est rapporté dans la littérature <sup>[162]</sup>.

Il n'existe pas de différence du niveau d'AP entre les différents groupes SAS. Cela semble surprenant, puisque comme évoqué précédemment, plusieurs sportifs de haut niveau composent notre échantillon. Le niveau d'AP devrait donc être plus important dans ce groupe. Cependant, les sportifs de haut niveau dans ce groupe pratiquent principalement de la natation, et n'ont donc pas porté le matériel durant leurs séances. Cela peut donc expliquer ce niveau d'AP semblable entre les groupes.

Le manque de pratique régulière d'activités physiques a des conséquences délétères, puisqu'il peut induire des comportements non adaptés, une obésité, des maladies cardiovasculaires, des troubles du sommeil <sup>[80]</sup>. Les recommandations en termes de prise en charge multidisciplinaire de la trisomie comprennent d'ailleurs une pratique régulière d'AP <sup>[7, 56]</sup>.

## Questionnaires

Le questionnaire de perceptions parentales vis-à-vis de l'AP a montré des différences significatives de scores dans les différentes composantes.

Le score moyen des items « barrière temporelle à l'AP » est significativement plus faible chez les hommes que chez les femmes ( $p < 0,05$ ). Le score moyen de barrière émotionnelle semble aussi plus faible chez les hommes que chez les femmes malgré des différences non significatives (Tableau 21). Cependant, lorsque les différents items composant cette catégorie sont analysés séparément, une différence significative est retrouvée pour les items 2 et 5 avec des scores moyens significativement plus faibles chez les hommes que chez les femmes ( $p < 0,05$  et  $p < 0,01$  respectivement). L'item 2 correspond à la difficulté perçue par les parents de trouver un club adapté au handicap de leur enfant.

L'item 5 correspond à la difficulté perçue de placer leur enfant en milieu ordinaire, lorsque les parents refusent un club adapté.

Tableau 21. Scores moyens du questionnaire de perceptions parentales vis-à-vis de l'AP, en fonction du genre

Perceptions parentales	Hommes (n=24)		Femmes (n=15)	
	Moy $\pm$ ET	Min-Max	Moy $\pm$ ET	Min-Max
Importance de l'AP	5,6 $\pm$ 0,7	3,8-6,6	5,4 $\pm$ 0,9	3,6-6,4
Niveau de performance	5,0 $\pm$ 1,0	2,7-7,0	4,5 $\pm$ 0,9	3,0-6,7
Soutien parental à l'AP	1,3 $\pm$ 0,7	0,0-3,0	1,9 $\pm$ 1,2	0,2-4,2
AP parentale	2,6 $\pm$ 2,0	0,0-7,0	1,9 $\pm$ 1,4	0,0-5,0
Barrière économique	1,2 $\pm$ 1,3	1,0-7,0	2,2 $\pm$ 1,5	1,0-6,0
Barrière temporelle	1,8 $\pm$ 1,0*	1,0-5,0	2,6 $\pm$ 1,3	1,0-5,0
Barrière émotionnelle	1,5 $\pm$ 0,5	1,0-2,6	2,2 $\pm$ 1,3	1,2-6,0

Valeurs présentées en moyenne  $\pm$  écart-type, et valeurs minimales et maximales ; Différence significative à \* $p < 0,05$  ; Une participante n'ayant pas répondu au questionnaire, l'effectif des femmes pour ces résultats est de 15 et non de 16.

Les scores de soutien parental à l'AP sont significativement plus importants chez les sujets SAS-, ainsi que le score de pratique d'AP des parents (Tableau 22.  $p < 0,05$ ).

Tableau 22. Scores moyens du questionnaire de perceptions parentales vis-à-vis de l'AP, en fonction du diagnostic de SAS

Perceptions parentales	SAS+ n=28		SAS-n=11	
	Moy ± ET	Min-Max	Moy ± ET	Min-Max
<b>Importance de l'AP</b>	5,5 ± 0,8	3,6-6,6	5,7 ± 0,8	3,8-6,6
<b>Niveau de performance</b>	4,8 ± 1,1	2,7-7,0	4,7 ± 0,8	3,3-6,0
<b>Soutien parental à l'AP</b>	1,3 ± 0,7*	0,0-3,2	2,1 ± 1,1	0,8-4,2
<b>AP parentale</b>	1,9 ± 1,6*	0,0-7,0	3,3 ± 1,9	0,0-6,0
<b>Barrière économique</b>	1,8 ± 1,4	1,0-7,0	1,9 ± 1,6	1,0-6,0
<b>Barrière temporelle</b>	2,0 ± 1,0	1,0-5,0	2,5 ± 1,5	1,0-5,0
<b>Barrière émotionnelle</b>	1,6 ± 0,6	1,0-3,7	2,1 ± 1,5	1,0-6,0

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type, et valeurs minimales et maximales ; Différence significative à \*p<0,05 ; Une participante n'ayant pas répondu au questionnaire, l'effectif des SAS+ pour ces résultats est de 28 et non de 29.

Le questionnaire de perceptions parentales vis-à-vis de l'AP permet de recueillir des informations pertinentes concernant le soutien des parents vis-à-vis de la pratique d'AP de leur enfant, mais aussi les barrières qu'ils perçoivent par rapport à la pratique d'une activité. Les perceptions parentales peuvent en effet influencer la pratique physique de leurs enfants [378]. Malgré le fait que ce questionnaire soit à destination d'enfants, il est pertinent dans notre étude car les personnes T21 vivent très fréquemment chez leurs parents ou en foyer, et sont encore très influencés par l'encadrement de leurs parents ou tuteurs.

Il est rapporté dans la littérature qu'une perception majorée de barrières à l'AP par les parents peut influencer négativement le niveau de pratique physique des enfants [252]. Or ici, malgré une plus grande perception de barrières à l'AP chez les femmes par rapport aux hommes, il n'y a pas de différence de niveau d'AP mesurée par actimétrie. Il se pourrait que chez les hommes, d'autres facteurs que les barrières perçues à l'AP expliquent leur faible pratique d'AP, tels que des facteurs physiques ou cognitifs.

Des différences de perceptions s'observent aussi en fonction du SAS, avec des perceptions parentales de soutien et de pratique d'AP plus importantes dans le groupe SAS+. Cela peut être expliqué par le grand nombre de sportifs de haut niveau dans le groupe SAS+. Le soutien

parental et l'importance perçue de l'AP par les parents se reflète également dans leurs propres comportements : les parents du groupe SAS+ sont plus actifs que les parents du groupe SAS-, montrant bien une interaction entre ces facteurs. Ainsi les parents, se basant sur leurs perceptions, peuvent influencer la pratique de leurs enfants en attendant d'eux certains comportements, établissant ou supprimant des barrières à la pratique, et en fournissant des ressources pour favoriser le comportement de l'enfant <sup>[378]</sup>.

Cependant, même si les parents du groupe SAS+ pensent faire plus d'activité physique, leurs enfants ne semblent pas faire plus d'AP que les personnes du groupe SAS-. Le niveau d'AP mesuré par actimétrie est en effet identique dans les deux groupes.

Les évaluations de la condition physique ont mis en évidence une condition cardiorespiratoire altérée associée à une incompetence chronotrope chez nos participants. Les troubles moteurs observés peuvent dégrader la qualité de la marche, induire une fatigue plus précoce, et contribuer à une intolérance à l'effort. Les mesures d'actimétrie ont permis d'observer un niveau d'activité physique en dessous des recommandations de l'OMS, mais n'ont pas permis de discriminer les groupes SAS+ et SAS-. Le niveau d'activité physique ne serait donc pas un déterminant majeur du SAS.

## Conclusion de l'étude 1

Cette première étude a permis d'identifier les caractéristiques de santé de nos participants, pour qui le suivi médical n'est pas toujours assuré efficacement. En effet, de nombreuses anomalies biologiques ont été diagnostiquées, ainsi que des syndromes d'apnées du sommeil, non accompagnés de signes permettant de soupçonner ces troubles. La polysomnographie reste une méthode de choix pour diagnostiquer le SAS, les questionnaires et l'actimétrie ne permettant pas d'identifier précisément les événements respiratoires.

Même si la première étude de ce travail permet d'avoir une « vue globale » de notre échantillon, elle ne nous permet pas de savoir quelles variables sont les plus déterminantes dans le diagnostic d'un SAS dans notre population.

## **ÉTUDE 2.**

# **FACTEURS EXPLICATIFS DU SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL DANS LA T21**

Le second objectif de ce travail de thèse était de produire un modèle statistique permettant de sélectionner, parmi la totalité des variables mesurées lors du bilan médical, celles qui présentent un intérêt clinique dans le diagnostic du SAS, en particulier par leur caractère prédictif de ce syndrome.

### **1. Analyses prédictives et explicatives**

Les analyses prédictives et explicatives ont été conduites sur le logiciel R studio <sup>[367]</sup>.

#### **a) Les données**

Les données sont issues des résultats recueillis lors des différents tests et épreuves au cours des différentes visites du protocole (V1, V2, V3). Une base de données a été constituée, composée de 280 variables pour lesquelles il a été nécessaire de faire un premier tri. En effet, certaines variables pouvaient être « redondantes » entre elles et il a donc été nécessaire de réaliser une étape de tri préalable où par exemple :

- certaines variables pouvaient être exprimées en différentes unités : en unités normalisées, en % ou en ms<sup>2</sup>. Dans ce cas, une seule variable était retenue, celle qui était différente entre les groupes SAS+ et SAS-.
- une réponse à un test pouvait être mesurée par plusieurs variables, par exemple lors du test orthostatique, la réponse autonome est exprimée par les réponses du RMSSD, du pNN50, mais aussi des bandes spectrales HF (elles-mêmes exprimées dans différentes unités), et du rapport LF/HF. Dans ce cas, certaines variables reflètent toutes les adaptations du système



parasympathique. Il est dès lors possible de ne retenir que celles qui montraient des différences significatives entre SAS+ et SAS-.

- certains enregistrements de données ont été réalisés sur 7 jours consécutifs (*i.e.* actimétrie) et dans ce cas, une moyenne sur 7 jours a été faite.

Au final de cette première étape, 46 descripteurs (les variables mesurées) et 40 observations (les 40 patients) constituent la base d'analyse qui servira au modèle prédictif (Figure 32), selon la variable d'intérêt « IAH ».

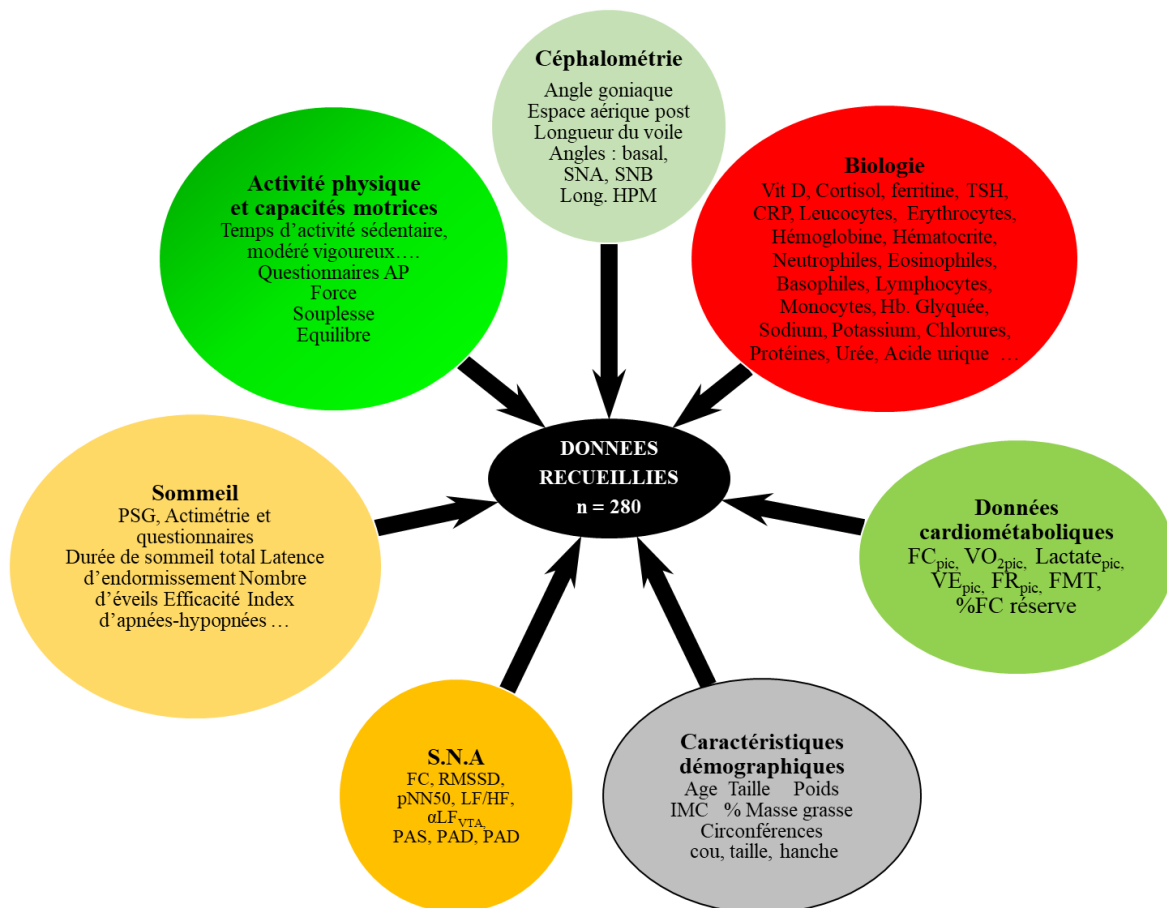
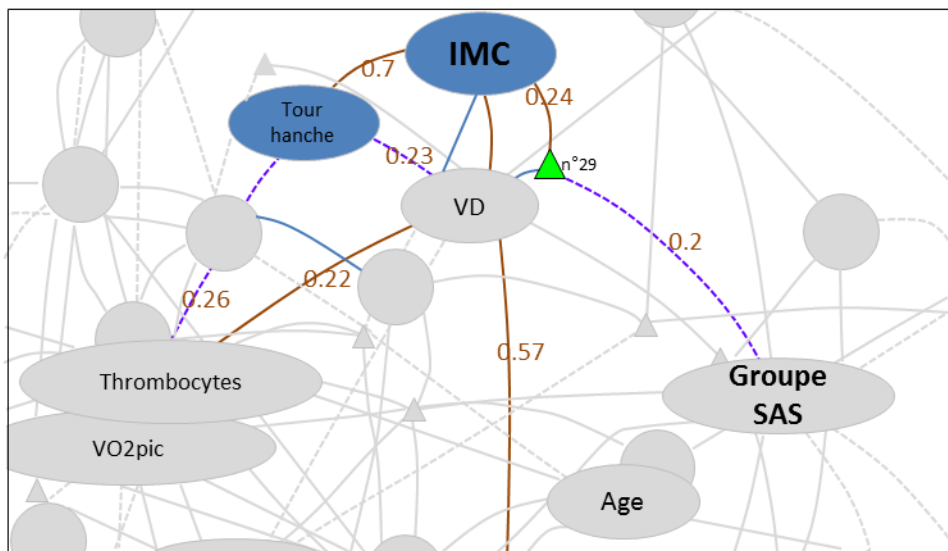


Figure 32. Variables utilisées dans les modèles explicatif et prédictif

De plus un tableau de contingence a été créé pour le croisement des variables qualitatives. Le test du V de Cramer et le coefficient  $\phi$  (Pearson) ont permis de calculer de l'intensité du lien entre les variables testées.

L'iconographie des corrélations (méthode *Corico*) qui est une autre approche de visualisation des matrices de corrélations est ensuite proposée. Son principe est le suivant : un lien de corrélation est tracé entre deux variables A et B (le lien est dit remarquable) si et seulement si la corrélation subsiste quand n'importe quelle autre variable disponible est constante. Autrement dit il faut que la corrélation entre A et B soit supérieure à un seuil (0,3) et que les corrélations partielles entre A et B par rapport à n'importe quelle autre variable mesurée soient aussi supérieures au seuil. Ainsi les traits pleins correspondent à une corrélation positive remarquable, et les traits pointillés à une corrélation négative remarquable (Figure 33).



IMC : indice de masse corporelle ; VD : vitamine D

Figure 33. Exemple d'iconographie des corrélations (méthode Corico) sur la variable IMC

### b) Modélisation statistique

Dans cette partie, différents algorithmes de prédiction et de sélection de variables de *Machine Learning* sont utilisés.

Nous sommes dans le cadre d'un échantillon de données de grande dimension, où le nombre de variables est supérieur au nombre d'observations ( $p \ll n$ ). Ainsi l'utilisation d'analyses

traditionnelles n'est pas suffisamment performante car la dimensionnalité et la multicollinéarité sont des problèmes récurrents dans le modèle de classification.

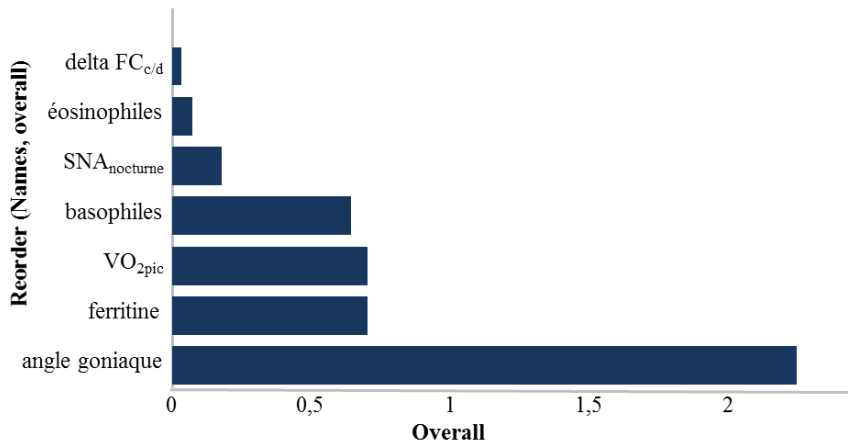
### *Analyse explicative*

L'analyse explicative consiste à construire un modèle parcimonieux, autrement dit un modèle interprétable en utilisant des algorithmes de sélection de variables. Nous avons utilisé le modèle Elasticnet (*Metric Maximise Accuracy*). Le but est de trouver les variables les plus pertinentes expliquant le syndrome d'apnées du sommeil chez les sujets T21, tout en respectant la règle essentielle pour toute analyse de régression/classification : **1 variable ne peut être expliquée que si et seulement si elle est observée chez au moins 5 sujets.**

Dans notre cas, comme nous avons un échantillon de  $n=40$ , nous ne pouvions donc réaliser notre régression/classification que si et seulement si nous avons une sélection de  $n=8$  variables au maximum. Avant toute construction de modèle, qu'il soit explicatif ou prédictif, il est indispensable de normaliser les données de façon à ce que tous nos prédicteurs soient de la même échelle. Pour cela, la normalisation dite *Feature scaling* a été appliquée. Elle consiste à faire une différence entre le prédicteur et son minimal, divisé par une différence du maximum du prédicteur et son minimum pour ramener l'échelle de nos prédicteurs entre [0 et 1]. Voici la formule pour illustrer cette normalisation :

$$\frac{X - \min(X)}{\max(X) - \min(X)}$$

Ainsi en appliquant l'algorithme sur toutes nos données, celui-ci sélectionne 7 variables (Figure 34).



- 1- Angle goniaque                      2- Ferritine                      3- Basophile  
 4- Eosinophiles                      5- LF/HF<sub>nocturne</sub>                      6- VO<sub>2</sub> (ml/min/kg)  
 7- Delta de FC (couchée debout)

Figure 34. Normalisation par Feature scaling des variables, conduisant à la sélection de 7 variables

A l'issue de cette sélection, une Analyse en Composante Principale (ACP) sur ces 7 variables sélectionnées ainsi que sur notre variable d'intérêt (IAH) est réalisée. La contribution des variables, par rapport à l'axe où se retrouve notre variable d'intérêt, est observée à l'issue de cette ACP. Les variables pour lesquelles la contribution est supérieure à 0,05 ont été retenues pour construire le modèle logistique (Figure 35). La variable delta de FC<sub>(couchée debout)</sub> observée durant le test orthostatique ne rentre pas dans ce cadre, et est donc exclue.

	Dim 1	Dim 2	Dim 3	Dim 4	Dim 5
delta FC <sub>c/d</sub>	0,04				
éosinophiles	0,09	<b>0,77</b>			
SNA <sub>nocturne</sub>	0,13		0,07		0,07
basophiles	0,13	<b>0,42</b>	0,43		
VO <sub>2pic</sub>	0,09	<b>0,38</b>		0,14	0,37
ferritine	0,16	0,3	0,15	0,07	0,11
angle goniaque	<b>0,27</b>	0,17			0,04
<b>SAS (IAH)</b>	<b>0,95</b>				

Figure 35. Distribution de la contribution des variables par rapport à l'IAH

### Construction du modèle de régression logistique

La régression logistique a pour objectif d'expliquer et de prédire les valeurs de la variable binaire Y, à partir des variables explicatives. Si on note les modalités de Y telles que : 0= SAS- et 1= SAS+, le modèle logistique s'écrit:

$$\log\left(\frac{p(x)}{1-p(x)}\right) \cong \beta_0 + \beta_{1x_1} + \dots + \beta_{px_p}$$

Il existe plusieurs façons de procéder à la construction du modèle. Soit on part de toutes les variables disponibles et on enlève au fur et à mesure les variables non significatives (*Backward*), soit on fait la procédure inverse, en ajoutant au fur et à mesure les variables significatives (*Forward*), soit on procède dans les deux directions simultanément (*Both*). Dans notre étude, nous avons mis en œuvre la troisième procédure (*Both*) pour construire le modèle prédictif avec une évaluation de celui-ci par une mesure de qualité de modèle statistique *Akaike Information Criterion*.

Enfin une analyse de résidus et de la colinéarité des variables a été réalisée pour vérifier la pertinence du modèle et sa robustesse.

### Analyse des résidus

L'analyse des résidus est une étape essentielle pour diagnostiquer la qualité de la régression. Il est nécessaire de savoir qu'en régression logistique, on s'intéresse la plupart du temps aux résidus de déviance (Figure 36). Ils prennent généralement les valeurs qui oscillent entre -2 et 2. La figure ci-dessous montre que les résidus ressortant de nos données sont minimes, avec 2 outliers sur 3 explicables après vérification des dossiers médicaux.

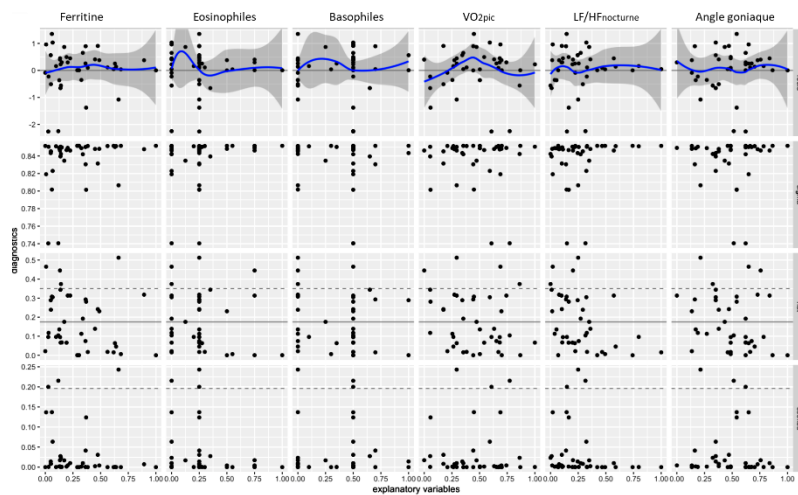


Figure 36. Analyse des résidus

Une dernière étape consiste à détecter la colinéarité des variables explicatives. La fonction *Vif* du package *car* de R permet cette vérification, et a permis de confirmer que nos variables explicatives ne présentent pas de colinéarité entre-elles (Figure 36). Cela veut dire que chaque variable explique indépendamment la variable d'intérêt, permettant de construire un modèle prédictif à partir de ces 6 variables.

### c) Modélisation prédictive

Dans un deuxième temps, un modèle prédictif a été construit par validation croisée imbriquée (*leave one out* suivie d'un *K-fold*) en comparant des algorithmes de *Machine Learning* (*Random forest* (algorithme non linéaire) et *SVMs linéaire*). Ils permettent de confirmer que les 6 facteurs retenus par le modèle de régression logistique sont ceux qui dans notre échantillon de sujets T21 expliquent le mieux le risque de développer un SAS.

**A la suite de cette analyse prédictive**, nous avons voulu savoir si, en fonction de ces signes cliniques retenus comme prédictifs du SAS, il était possible de discerner des profils de sujets particuliers. En pratique cela permettrait, dans le cadre d'une consultation, d'identifier un patient T21 à risque de SAS, en fonction de l'interaction de ses caractéristiques (par exemple : concentrations de ferritine, de basophiles, et angle goniale élevés). Pour répondre à cette question une classification en *clusters* peut être proposée.

#### d) Classification de l'échantillon T21 en *clusters*

Une classification des individus a été réalisée, en fonction des variables prédictives retenues dans l'analyse prédictive précédente. Pour cela, nous utilisons le package *ClustOfVar* de R. Cette partition des individus est faite par classification ascendante hiérarchique. Un graphique d'inertie inter classe nous permet de déterminer le nombre de classes à constituer. Ainsi, trois groupes peuvent se distinguer, et sont représentés sur la Figure 37 sur laquelle on distingue les répartitions (fonction des trois couleurs). C'est l'inflexion en coude qui permet de repérer la distinction entre les deux dernières partitions.

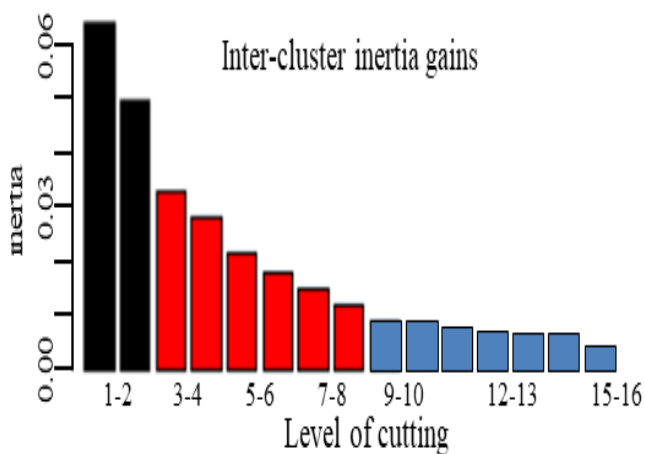


Figure 37. Graphique d'inertie inter-classes

Cette classification en trois groupes nous est confirmée par la représentation en dendrogramme.

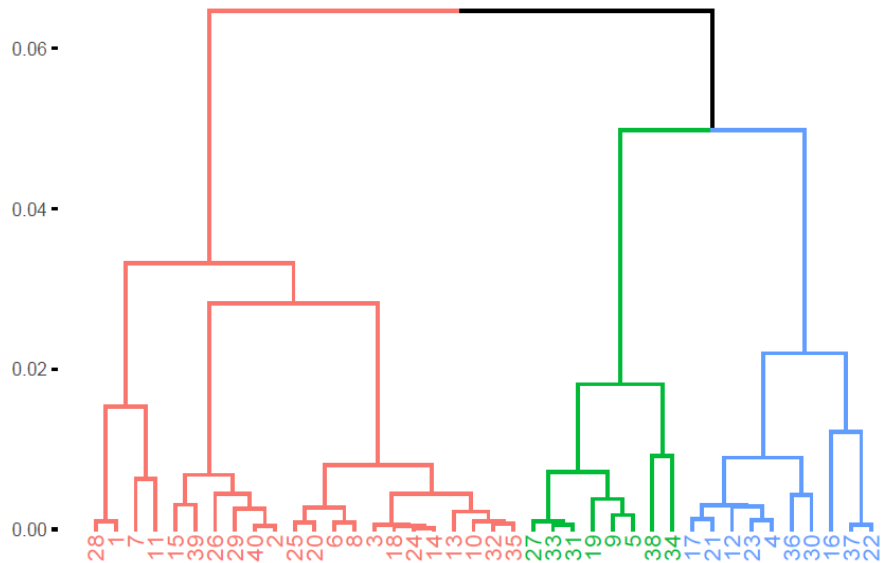


Figure 38. Représentation en dendrogramme des participants en fonction des variables explicatives du SAS

Trois regroupements sont mis en évidence dans les Figure 38 et Figure 39, avec un premier *cluster* (rouge) de 22 personnes, un second *cluster* (vert) de 8 personnes, et enfin un 3<sup>ème</sup> *cluster* (bleu) avec 10 personnes.

Il s'agit maintenant d'identifier au regard des 6 variables prédictives, comment chaque personne se comporte au sein de chaque *cluster*. La représentation en *Factor Map* ci-dessous apporte la même information que le dendrogramme mais permet en plus de situer spécifiquement la position du sujet au sein de son propre *cluster* et du *cluster* voisin. Ainsi le sujet 26 est dans le *cluster* 1, mais il se rapproche par certaines de ces caractéristiques du *cluster* 2. Le sujet 19 appartient au *cluster* 2, mais présente aussi une (ou plusieurs) caractéristiques du *cluster* 3.



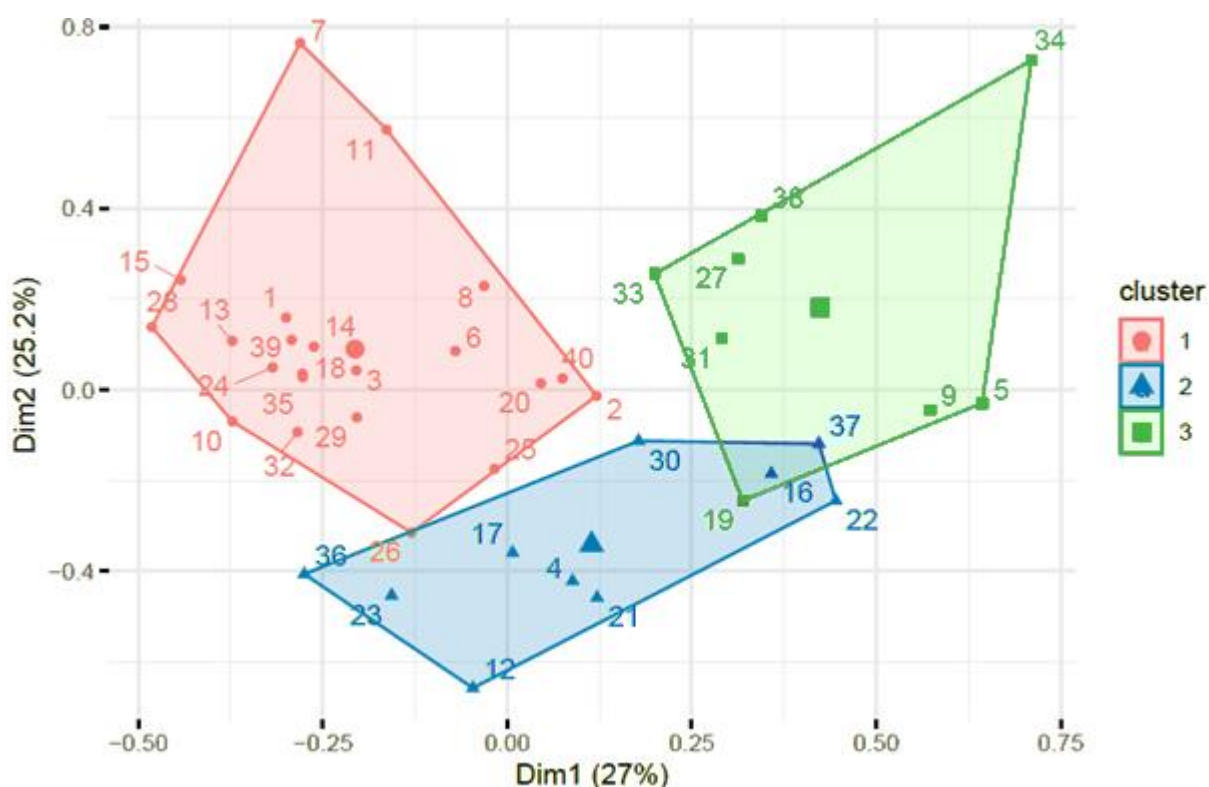


Figure 39. Représentation en Factor Map des participants en fonction des variables explicatives du SAS

A partir du *factor map*, un travail de classement des *clusters* en fonction de scores attribués (Tableau 23) a permis de caractériser les *clusters* en fonction des variables explicatives, et est présenté dans la partie « Regroupements par *clusters* ».

Enfin, les analyses en composantes principales que nous avons utilisées dans ce travail nous permettent aussi de repérer sur un graphique *Biplot* la contribution de chacune des 6 variables prédictives pour chaque individu, dans le risque de présenter un SAS (Figure 40). Sur ce *biplot*, nous pouvons distinguer les groupes SAS+ (jaune) et SAS- (bleu), le positionnement de chaque sujet dans son groupe, et surtout quels signes cliniques présentent le plus de contribution dans ce syndrome. Globalement, un *biplot* peut être interprété comme suit:

- Un individu qui se trouve du même côté d’une variable donnée a une valeur élevée pour cette variable (pour la ferritine, le sujet 27 est à 486 nmol/L);

- Un individu qui se trouve sur le côté opposé d'une variable donnée, présente une faible valeur pour cette variable (exemple pour la ferritine, le sujet 10 est à 32nmol/L).

Ces observations sont repérables sur la figure *biplot*, sur laquelle les points bleus qui sont les sujets du groupe SAS- sont à l'opposé des flèches de contribution de ces 6 variables prédictives. Les points jaunes qui sont les sujets SAS+, se trouvent davantage groupés du côté des facteurs contributifs. Pour certains d'entre-eux les concentrations élevées en basophiles sont les plus contributives, alors que pour d'autres il s'agit davantage de la ferritinémie.

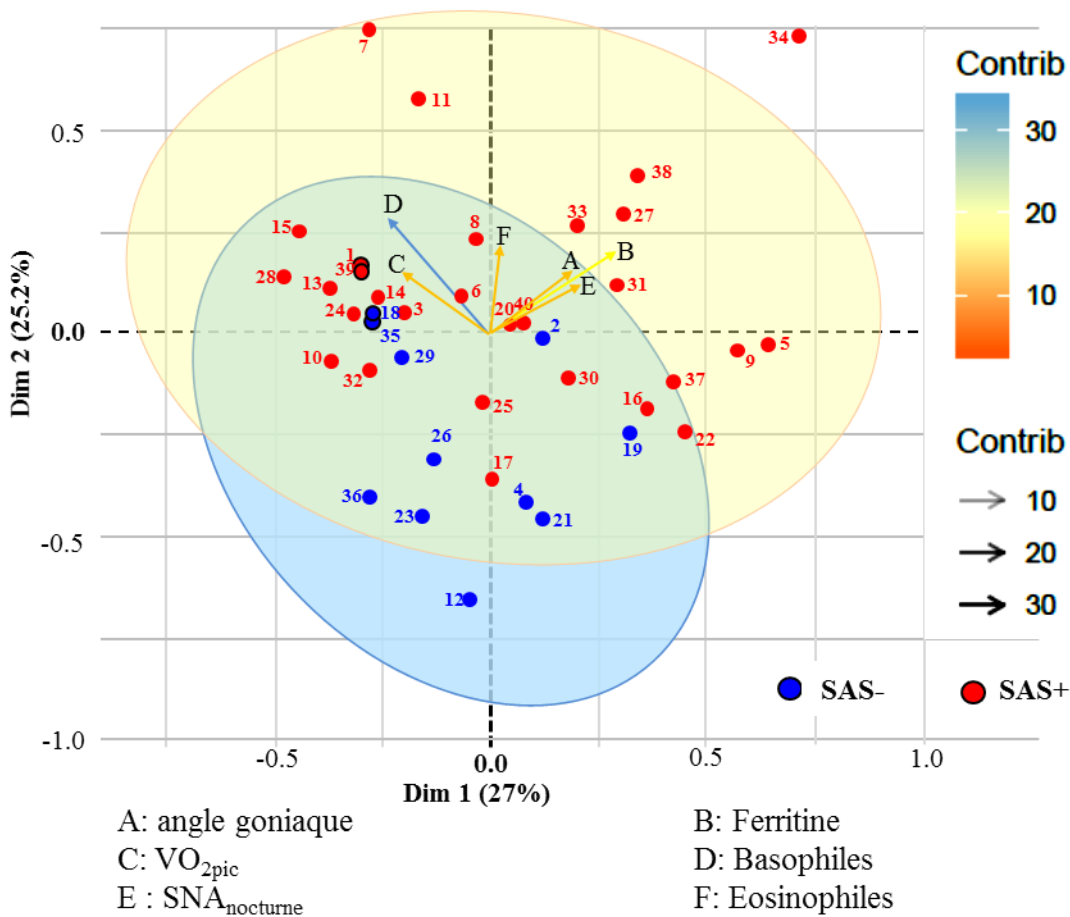


Figure 40. Représentation en biplot

## 2. Résultats et discussion

Dans ce travail, l'originalité du modèle prédictif réside dans la prise en compte de facteurs multiples, qu'ils soient morphologiques, biologiques, relatifs à la condition physique ou au système nerveux autonome.

Les variables prédictives qui ont ainsi été identifiées par ces méthodes statistiques sont l'angle goniale, la concentration en ferritine, la capacité aérobie, la concentration en basophiles et éosinophiles, et le rapport LF/HF enregistré durant le sommeil.

Ces signes cliniques sont souvent retrouvés dans la littérature avec un premier facteur de risque morphologique, <sup>[137, 138]</sup>. Dans notre sélection de variables, deux autres variables apparaissent sur la 1<sup>ère</sup> dimension (ferritine et angle goniale), les 4 autres variables étant sur la dimension 2.

### a) Angle goniale

L'angle goniale est très souvent décrit comme étant un facteur anatomique important à considérer dans le SAS, car il détermine l'avancée de la mâchoire. Or plus l'angle goniale est obtus, plus le prognathisme est prononcé, favorisant ainsi le risque d'obstructions <sup>[65, 310]</sup>.

De nombreuses études ont utilisé des modèles prédictifs sur des variables céphalométriques, afin de vérifier quelles structures osseuses sont les plus déterminantes du SAS <sup>[310]</sup>. Les facteurs fréquemment retrouvés sont ainsi une distance os hyoïde-plateau mandibulaire élevée, un angle basal fermé, et un angle goniale ouvert, ce dernier facteur représentant l'anomalie la plus fréquente. Comme dans la trisomie 21, le faciès est particulièrement marqué et s'accompagne de malformations bien décrites, il n'est donc pas surprenant de trouver ce facteur comme étant prédictif du SAS.

### b) Concentration en ferritine

La concentration en ferritine est le second facteur explicatif du SAS qui apparaît dans la dimension 1. L'importance de ce marqueur dans le SAS a déjà été démontrée dans la littérature, avec une corrélation établie entre l'hyper-ferritinémie et l'IAH <sup>[219]</sup>. En effet une concentration

élevée en ferritine peut être le reflet d'un syndrome inflammatoire : les épisodes hypoxiques induits par les apnées sont à l'origine d'une inflammation systémique, et par conséquent peuvent expliquer la concentration de ferritine plus élevée chez les personnes ayant un SAS sévère.

Une hyper-ferritinémie peut aussi être due à une érythropoïèse excessive : les hypoxies répétées provoquées par le SAS peuvent induire une réponse hématologique, avec une augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine, induisant une augmentation de la concentration en hémoglobine. Or l'hémoglobine est composée de molécules de fer. Ainsi, si la concentration en hémoglobine est plus élevée, celle de la ferritine augmente également.

### c) Concentrations en basophiles et éosinophiles

Par ailleurs, nous retrouvons sur la dimension 2, les signes cliniques concernant deux résultats biologiques : la concentration en basophiles et éosinophiles. Ces polynucléaires sont les marqueurs d'états allergiques ou inflammatoires dont ils sont des régulateurs majeurs (dermatoses, réactions d'hypersensibilité immédiate) ; avec une spécificité pour les éosinophiles qui sont particulièrement impliqués dans la défense anti-parasitaire. L'augmentation des éosinophiles et des basophiles est aussi signalée en cas d'hypothyroïdie. Dans la trisomie 21, hypothyroïdie, états inflammatoires (dermatoses, infections ORL) mais aussi inflammation de bas grade sont particulièrement fréquents et peuvent effectivement expliquer les anomalies de cette lignée leucocytaire <sup>[106]</sup>. De plus, le syndrome d'apnée du sommeil s'accompagne d'une inflammation systémique et locale au niveau des voies aériennes supérieures et bronchique. Cette inflammation participe à la sévérité de la somnolence, et du SAS.

Toutefois, en dehors du contexte de diagnostic du SAS, la présence d'une basophilie et d'une éosinophilie médullaire doit retenir l'attention. Bien que décrite dans de rares cas de syndromes myélodysplasiques, une augmentation des lignées éosinophiles et basophiles est préférentiellement observée dans les syndromes myéloprolifératifs. La prévalence majorée de leucémie dans la T21

doit donc appeler à une grande prudence d'interprétation face à des résultats biologiques anormaux de cette lignée leucocytaire.

#### d) Condition cardiorespiratoire

La condition cardiorespiratoire à l'effort a été rapportée comme étant déterminante dans l'explication du SAS. Cette information est à considérer avec précautions, car certains sujets T21 sont sportifs de haut niveau et ont donc une  $VO_{2pic}$  plus élevée, alors qu'ils présentent un SAS. On peut donc supposer que si nous n'avions recruté que des sujets sédentaires dans notre protocole cette variable apparaîtrait encore davantage comme un facteur de risque majeur de développer un SAS.

#### e) Système nerveux autonome

Enfin des caractéristiques autonomiques peuvent contribuer à l'identification d'un SAS dans notre population : le ratio LF/HF durant la nuit, reflet de la balance sympatho-vagale, est modifié chez les personnes présentant un IAH plus élevé. Cela avait été constaté avec les analyses descriptives, montrant un rapport LF/HF plus important chez les personnes SAS+ en comparaison aux personnes SAS-. Cette observation a déjà été rapportée dans la littérature, et est expliquée par une hyper-activation sympathique durant le sommeil <sup>[353]</sup>, associée à un tonus parasympathique plus faible <sup>[140, 279, 280, 337]</sup>.

Les apnées du sommeil auraient une répercussion sur le SNA diurne, <sup>[85, 214, 394, 400]</sup> certains auteurs rapportant une modulation baroréflexe altérée chez des sujets SAS à la suite d'un effort ou d'un test de provocation du SNA. Ces dysautonomies seraient corrigées par une prise en charge du SAS adaptée <sup>[173, 356]</sup>, montrant bien ici la relation causale du SAS sur le SNA. La PPC permet en effet de supprimer les événements respiratoires, et par conséquent de supprimer les salves sympathiques associées à la fin des apnées. De plus, Hedner et coll. <sup>[173]</sup> ont montré une diminution des concentrations urinaires en catécholamines à la suite d'un traitement par PPC, au réveil et durant la journée, confirmant l'impact du SAS sur le SNA. Cette hyper-

activation sympathique est d'autant plus identifiable chez des sujets T21, puisque ceux-ci sont caractérisés par le fort tonus vagal, et leur bradycardie sinusale.

f) Regroupements par *clusters*

La représentation en *clusters* permet d'affiner notre analyse, et d'identifier 3 types de profils en fonction des variables explicatives trouvées, pour lesquelles on attribue un score à chaque cluster en fonction du classement de leur valeur (Tableau 23 et Annexe II). Si par exemple le *cluster* Bleu a le plus petit IAH, un score de 1 lui sera attribué pour cette variable, alors que le vert, présentant l'IAH le plus élevé, a un score de 3. Cette classification permet de vérifier si un des *clusters* se différencie par des valeurs toujours supérieures ou inférieures par rapport aux autres *clusters*. Au final, on obtient donc un « score de risque » comme présenté dans le (Tableau 23).

Tableau 23. Caractérisation des *clusters* en fonction des variables explicatives

	Bleu n=10		Rouge n=22		Vert n=8	
	Valeur	Score	Valeur	Score	Valeur	Score
<b>IAH</b>	23	1	30	2	42	3
<b>Angle gonique (°)</b>	125	2	123	1	129,7	3
<b>Ferritine (nmol/L)</b>	129	1	176	2	504	3
<b>Eosinophile (g/L)</b>	0,08	1	0,10	2	0,11	3
<b>Basophile (G/L)</b>	0,11	1	0,002	3	0,05	2
<b>VO<sub>2</sub> pic (mL/kg/min)</b>	30,4	2	36	1	29,9	3
<b>LF/HF nocturne</b>	0,92	1	0,94	2	1,8	3
<b>Total Score</b>		9		13		20

- Le *cluster* bleu est composé de 10 personnes, 8 femmes et 2 hommes, pour qui toutes les variables présentent des valeurs normales. L'IAH moyen est de 23, avec 5 personnes présentant un IAH inférieur à 5, et 5 autres avec un IAH inférieur à 15. Parmi les 5 sujets

présentant un IAH inférieur à 5, 4 sont des femmes. Ces sujets ne présentent aucune anomalie des variables explicatives.

- Le *cluster* rouge est composé de 22 personnes, 14 hommes et 8 femmes. L'IAH moyen est de 30, dont 22 ont un IAH supérieur à 15, avec un sujet présentant un IAH de 100. Toutes les variables ont des valeurs dans les normes, mais tendent à sortir des références avec la sévérité du SAS. Ce *cluster* rassemble les sujets sportifs de haut niveau et les sujets ayant un IAH modéré à sévère, pour qui le SAS n'aurait pas de conséquences graves pour le moment. Cependant, nous pouvons supposer que ce SAS pourrait s'aggraver à l'arrêt du sport, ou avec le vieillissement.
- Le *cluster* vert est composé de 8 personnes dont l'IAH est de 43, et sont tous des hommes. Ce *cluster* se différencie des autres groupes par un angle goniale plus ouvert et une concentration en ferritine plus élevée, voire pathologique, avec une concentration de 504 contre 322 nmol/L pour la norme seuil. Les concentrations en éosinophiles et basophiles sont normales, mais parmi les plus hautes en comparaison aux autres *clusters*. Dans ce groupe, la  $VO_{2pic}$  est la plus basse, et il existe une hyper-activation sympathique durant le sommeil, avec un ratio LF/HF nocturne plus élevé que dans les deux autres groupes. Les sujets composant ce groupe ont des conséquences plus marquées du SAS, et un facteur de risque morphologique commun. Ainsi les personnes ayant un SAS sévère, représentées dans ce *cluster*, auraient trois caractéristiques en commun : une ferritinémie élevée, un angle goniale très obtus et une hyper-activation sympathique durant la nuit.

## Conclusion de l'étude 2

Cette seconde étude, utilisant des analyses de modèles prédictif et explicatif en fonction de l'IAH permet d'affiner nos recherches concernant les facteurs explicatifs du SAS.

Le facteur le plus déterminant du SAS dans notre population est l'angle goniale. Cette variable anatomique montre bien l'importance des spécificités cranio-faciales de la T21 dans le développement d'un SAS. Ainsi, un prognathisme très marqué chez les personnes T21 peut être un facteur de risque du SAS, en particulier lorsqu'il est associé à une macroglossie.

Le SAS est à l'origine de nombreux dysfonctionnements, qui se traduisent dans le SAS par une dysautonomie et un profil inflammatoire caractéristique.

L'inflammation induite par les apnées fréquentes et les hypoxémies se traduit dans notre population par des concentrations élevées en ferritine, éosinophiles et basophiles.

Les variables explicatives mises en évidence par les modèles prédictifs et explicatifs semblent ne pas avoir le même lien de cause à effet sur le développement du SAS. L'angle goniale serait un facteur de risque du SAS, alors que les réponses immunitaires et les modifications autonomiques seraient plutôt une conséquence du SAS. Une analyse céphalométrique pourrait donc permettre de prévenir un SAS et le prendre en charge de manière adaptée, alors que les autres variables retrouvées dans cette analyse explicative permettraient de confirmer la possibilité d'une présence de SAS chez nos participants.



## SYNTHÈSE GÉNÉRALE

Ce travail avait pour objectif de spécifier à un instant t, les caractéristiques de santé d'une population adulte T21, afin d'en faire ensuite émerger celles qui ont un intérêt majeur dans le diagnostic du SAS.

Le résultat principal obtenu confirme la prévalence importante d'un syndrome d'apnées du sommeil dans une population adulte avec trisomie 21. L'originalité de cette étude provient de l'analyse des facteurs explicatifs et prédictifs de ce trouble du sommeil, par l'utilisation de méthodes statistiques originales qui permettent d'identifier les éléments clés qui peuvent être retenus dans la surveillance médicale de cette population. De plus, ce modèle a été construit à partir de données recueillies au cours d'une étude expérimentale, et non dans le cadre d'une étude rétrospective ayant pour méthode principale la consultation de dossiers médicaux. Notre étude a donc permis de recueillir des données mesurées de manière contrôlée et homogène.

Au final, les caractéristiques identifiées comme les plus importantes à retenir dans un diagnostic de SAS chez les personnes T21 sont celles du bilan biologique, celles de l'imagerie crânienne, celles de la capacité physique et de l'équilibre sympatho-vagal.

**Le diagnostic d'un SAS dans la population T21** reste une étape difficile à franchir pour les personnes T21 et pour leur famille. En effet, l'accès à cet examen contraignant, difficile d'accès, coûteux et par ailleurs nécessitant une hospitalisation peut en partie expliquer certains retards de diagnostic. Toutefois, le constat que nous avons fait auprès des 40 adultes suivis dans ce travail révèle un retard de diagnostic préoccupant avec un résultat positif pour 72% des sujets, qui confirme l'importance de ce syndrome encore trop souvent sous-estimé. Cette sous-estimation est sans aucun doute à mettre en lien avec des signes avant-coureurs très discrets ou qui sont parfois mal interprétés par l'entourage des patients. En effet, la personne T21 se plaint

peu, et les parents ou tuteurs ont des difficultés à identifier la somnolence, et à l'attribuer à un trouble du sommeil plutôt qu'à un état de quiétude associé à la trisomie elle-même.

Proposer des évaluations alternatives en direction des familles et des professionnels qui prennent en charge les personnes avec T21 pour dépister les troubles du sommeil, s'avère donc être un enjeu. Cela est d'autant plus nécessaire que dans notre travail, la faible pertinence des questionnaires de sommeil a montré d'importantes limites. En effet, lorsqu'ils sont utilisés dans une population avec déficience intellectuelle, ces questionnaires ne reflètent pas la réalité des troubles du sommeil présents dans la trisomie. De même, l'actimétrie, méthode non invasive, présente certes l'avantage d'évaluer le sommeil dans des conditions écologiques, mais ne permet pas d'identifier un SAS de façon concluante. La polysomnographie reste donc la méthode de choix pour diagnostiquer le SAS, dans l'attente d'un développement de dispositifs de mesure fiable en ambulatoire.

Par ailleurs, ce travail nous a permis d'apporter un éclairage supplémentaire, quant au suivi clinique des personnes avec T21. En effet, si des signes caractéristiques de la T21, (*i.e.* l'anatomie crânienne) peuvent être à l'origine du SAS, d'autres signes sont l'expression des conséquences délétères de ce même SAS. Par exemple, établir un constat d'anomalies du bilan biologique à l'occasion d'un tel protocole de recherche pose bien le problème du suivi médical de cette population. Ces anomalies sont souvent constatées tardivement tout comme le SAS peut l'être (la patiente la plus âgée de notre étude est une femme de 46 ans, qui n'avait jamais eu de PSG, et qui a pu, lors de cette étude, recevoir un diagnostic de SAS+). Pour les familles, souvent le suivi est très bien assuré durant toute l'enfance et l'adolescence. Puis à l'âge adulte, les familles poursuivent leur engagement auprès de leur enfant en lui permettant de prendre son autonomie dans sa vie future. La conséquence est un relâchement tout à fait compréhensible de la vigilance parentale, parents qui par ailleurs peuvent aussi se retrouver épuisés dans cet accompagnement d'aidant. Ce constat nous a très souvent été exprimé par les parents lorsque nous avons fait des retours de bilan avec anomalie, lesquels sont douloureux pour tout le

monde : il faut encore endosser pour les parents un nouveau problème, alors qu'eux-mêmes en tant que parents vieillissants, s'interrogent considérablement sur le futur de leur enfant.

Cette réflexion interpelle de nouveau sur la nécessité absolue de dépister au plus tôt ce trouble du sommeil afin d'en limiter au plus possible ses conséquences délétères.

Nous pouvons donc proposer un bilan synthétique sous forme de recommandations qui s'adresserait aux personnes T21 elles-mêmes, aux parents, et aux professionnels impliqués.

- Pour tout enfant avec T21, il pourrait être proposé de réaliser une **radiographie crânienne** permettant de connaître l'anatomie de la mâchoire et des VAS. En effet l'angle goniale, évaluant le prognathisme, semble être le facteur principal de développement d'un SAS dans notre population. Plus précisément, un prognathisme, un angle goniale obtus, une circonférence de cou importante (associés par ailleurs à une petite taille et un surpoids modéré à sévère) sont à noter.

- Le SAS est à l'origine de nombreux dysfonctionnements : dysautonomie et profil inflammatoire caractéristiques. Une hyper-activation sympathique est retrouvée durant le sommeil chez les sujets avec un IAH sévère, et des modifications autonomiques sont à noter durant la journée, avec une altération de la sensibilité baroréflexe lors d'un redressement orthostatique. L'inflammation induite par les apnées fréquentes et les hypoxémies se traduit par une hyper-ferritinémie et des concentrations élevées en basophiles et éosinophiles. Par conséquent un **bilan biologique** avec un dosage systématique de ces variables pourrait être retenu dans le suivi des sujets avec T21.

- La condition physique de nos participants semble légèrement altérée, et est associée à des troubles moteurs. Cette faible capacité aérobie est aussi associée à une incompétence chronotrope, induisant une faible tolérance à l'effort et une fatigue majorée lorsque l'effort se prolonge. Travailler sur ces capacités physiques devrait être systématiquement proposé.

Au final, de nombreux facteurs de risque du SAS se retrouvent dans la population T21.

Cependant il n'est pas envisageable de proposer à chaque jeune avec une T21 de réaliser toute

la batterie de tests que nous avons réalisée. Pour cette raison, nous avons appliqué sur notre jeu de données, des analyses de modèles prédictifs et explicatifs du SAS en fonction de l'index d'apnées-hypopnées permettant d'affiner nos observations. Le recueil de 6 variables explicatives identifiées est finalement facilement accessible, par le biais d'examen simples et courants. Leurs résultats sont faciles à suivre dans le cadre d'une consultation classique, et permettraient de faciliter et accélérer le processus de diagnostic d'un SAS, sans attendre les signes évocateurs d'un SAS explorés classiquement (somnolence diurne, ronflements).

Les modèles de prédiction nous montrent que contrairement à ce qui est décrit dans la population générale, le surpoids, mesuré par l'IMC et la masse grasse, ne discrimine pas nos groupes SAS+ et SAS-. Il existerait d'autres facteurs contribuant au développement d'un SAS dans cette population, qui sont de nature anatomique et peut être même directement liés aux dérèglements induits par le chromosome 21 surnuméraire, sans que nous ne puissions ici en vérifier l'impact.

**Ainsi, dans le cadre d'une consultation classique, la présence de ces signes doit faire l'objet d'une exploration attentive chez des sujets T21, car ils pourraient être évocateurs d'un SAS :**

- **Un angle goniale plus ouvert que la norme**
- **Une concentration élevée de ferritine**
- **Des concentrations élevées de basophiles et d'éosinophiles**
- **Une hyper-activation sympathique lors du sommeil, pouvant se traduire par une dysautonomie diurne**

Ces signes sont à considérer avec d'autant plus d'attention lorsque le sujet, ou ses parents, se plaignent des signes classiques du SAS : ronflements, somnolence diurne, asthénie.

## Quelles limites retenir de cette étude ?

Au regard de tous ces résultats, notre travail expérimental montre cependant quelques limites.

- Les personnes T21 qui ont été recrutées pour cette étude sont globalement en bonne santé : le bassin grenoblois propose des prises en charge multidisciplinaires pour les personnes avec déficience intellectuelle, avec des structures et des encadrements adaptés. Ainsi, notre population T21 pourrait ne pas refléter une population d'adultes T21 ne bénéficiant pas des mêmes prises en charge.
- Il aurait été intéressant de vérifier de manière plus rigoureuse l'effet des dysfonctions thyroïdiennes sur la survenue d'un SAS. En effet, certains sujets étaient déjà porteurs d'une hypothyroïdie avant leur inclusion, et bénéficiaient d'un traitement efficace permettant de corriger les conséquences d'une hypothyroïdie. Pour des raisons éthiques et médicales il était impossible d'arrêter le traitement durant la durée du protocole, mais envisager une exploration sans traitement puis avec traitement, permettrait de faire le lien entre SAS et fonction thyroïdienne.
- Le bilan biologique aurait pu être plus approfondi, notamment concernant les marqueurs inflammatoires afin de vérifier avec plus de précision la nature de l'inflammation induite par les apnées.
- Les analyses de variabilité RR lors du sommeil pourraient faire l'objet d'un approfondissement par stade de sommeil : il serait possible de récupérer les intervalles RR mesurés lors de la polysomnographie, et analyser ainsi spécifiquement la variabilité RR pour chaque stade de sommeil, et à l'issue d'un événement respiratoire.

## Perspectives

Au regard des résultats obtenus dans cette étude et des limites exposées, des pistes de recherches ultérieures nous permettraient de compléter ce travail :

- Les mesures par polysomnographie engendrent une anxiété importante chez nos participants, altérant la qualité du sommeil. Ainsi, le profil de sommeil enregistré lors d'une nuit en laboratoire ne serait pas tout à fait représentatif du sommeil en milieu écologique, chez des sujets présentant une déficience intellectuelle. Il serait intéressant de comparer des profils de sommeil d'une polysomnographie réalisée en laboratoire, à une autre réalisée dans des conditions habituelles, avec une polysomnographie en ambulatoire. Si un tel examen s'avère pertinent chez les sujets T21, il permettrait de faciliter l'accès à un tel diagnostic.
- Les bilans biologiques réalisés dans notre travail ont apporté des informations intéressantes mais celles-ci ont été incomplètes. Des échantillons plasmatiques ont été conservés. Il est donc envisagé de réaliser des dosages de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 pour mieux identifier le profil inflammatoire. De la même manière, des dosages de leptine et d'insuline devraient être programmés car le rôle de ces hormones dans les risques métaboliques liés au SAS dans la trisomie sont encore mal connus. De même, disposer de dosages des hormones gonadiques permettrait aussi de vérifier si le lien bien établi entre testostérone et SAS se retrouve chez les hommes T21, chose qui n'a pas encore été vérifiée.
- Un suivi d'une cohorte pédiatrique sur plusieurs années serait particulièrement intéressant car il permettrait de mieux distinguer les facteurs de risque précoces de ceux plus tardifs (et qui sont déjà l'expression de conséquences délétères du SAS) et donc d'améliorer au quotidien les prises en charge.
- Enfin, au vu du profil sédentaire des personnes T21 et du fréquent surpoids, il aurait été intéressant de caractériser les habitudes nutritionnelles de nos participants, afin de formuler de possibles recommandations en termes de nutrition et/ou d'activité physique.

## CONCLUSION

L'espérance de vie des personnes T21 a considérablement augmenté ces dernières décennies. Cet allongement de la durée de vie se caractérise par un vieillissement de la population T21, mais s'accompagne aussi de l'apparition de pathologies pour lesquelles une prise en charge adaptée est nécessaire. Cette prise en charge n'était jusqu'à récemment ni systématique, ni même parfois connue des familles, des professionnels et des praticiens. Elle tend actuellement à s'améliorer avec un réel bénéfice pour les personnes avec T21.

Cependant, le syndrome d'apnées du sommeil, largement répandu dans la population T21, reste sous-diagnostiqué malgré des effets délétères considérables sur la santé. Ce diagnostic peu fréquent, ou très tardif, repose sur une méconnaissance des facteurs de risque du SAS dans la population T21, ou sur une sensibilisation au SAS encore peu fréquente.

Ce travail s'inscrit donc dans la volonté de diffuser des informations simples auprès des personnes avec T21, de leurs familles et des professionnels, pour que les facteurs de risque identifiés puissent être des signaux d'alerte d'un SAS probable.

## BIBLIOGRAPHIE

1. **AbdAllah AM, Raffa S, Alaidaroos T, Obaid R, and Abuznada J.** Nutritional status of some children and adolescents with Down syndrome in Jeddah. *Life Science Journal* 10: 1310-1318, 2013.
2. **Agiovlasitis S, Baynard T, Pitetti KH, and Fernhall B.** Heart rate complexity in response to upright tilt in persons with Down syndrome. *Research in developmental disabilities* 32: 2102-2107, 2011.
3. **Agiovlasitis S, Collier SR, Baynard T, Echols GH, Gouloupoulou S, Figueroa A, Beets MW, Pitetti KH, and Fernhall B.** Autonomic response to upright tilt in people with and without Down syndrome. *Research in developmental disabilities* 31: 857-863, 2010.
4. **Aitken RJ, Mehers KL, Williams AJ, Brown J, Bingley PJ, Holl RW, Rohrer TR, Schober E, Abdul-Rasoul MM, and Shield JPH.** Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome. *Diabetes care* 36: 1181-1185, 2013.
5. **Al Lawati NM, Patel SR, and Ayas NT.** Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Progress in cardiovascular diseases* 51: 285-293, 2009.
6. **Alberti KGMM, Zimmet P, and Shaw J.** Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine* 23: 469-480, 2006.
7. **Amblard F, Devillard F, Dumortier L, and Bricout V-A.** Une consultation spécialisée pour l'enfant et le jeune adulte atteints de trisomie 21. *Soins pédiatrie - puériculture* 302: 36-39, 2018.
8. **Ambrosini MV, Sadile AG, Carnevale UAG, Mattiaccio M, and Giuditta A.** The sequential hypothesis on sleep function. I. Evidence that the structure of sleep depends on the nature of the previous waking experience. *Physiology & behavior* 43: 325-337, 1988.
9. **American College of Sports Medicine.** *ACSM's health-related physical fitness assessment manual*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
10. **American Psychiatric Association.** *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. American Psychiatric Association Publishing, 2013.
11. **Anderson C, and Horne JA.** Prefrontal cortex: links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. *Psychophysiology* 40: 349-357, 2003.
12. **Andreou G, Galanopoulou C, Gourgoulialis K, Karapetsas A, and Molyvdas P.** Cognitive status in Down syndrome individuals with sleep disordered breathing deficits. *Brain and cognition* 50: 145-149, 2002.
13. **Anwar AJ, Walker JD, and Frier BM.** Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabetic medicine* 15: 160-163, 1998.
14. **Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, and Steiropoulos P.** The role of vitamin D in obstructive sleep apnoea syndrome. *Breathe* 14: 206-215, 2018.
15. **Armstrong RG, Kenny GP, Green G, and Seely AJE.** Diurnal variation in heart rate variability before and after maximal exercise testing. *Chronobiology International* 28: 344-351, 2011.
16. **Armstrong T, and Bull F.** Development of the world health organization global physical activity questionnaire (GPAQ). *Journal of Public Health* 14: 66-70, 2006.
17. **Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, and Pack AI.** Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 32: 447-470, 2009.



18. **Aron A, Zedalis D, Gregg JM, Gwazdauskas FC, and Herbert WG.** Potential clinical use of cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *International journal of cardiology* 132: 176-186, 2009.
19. **Artioli T.** Understanding obesity in Down syndrome children. *Journal of Obesity* 1: 1-3, 2017.
20. **Arumugam A, Raja K, Venugopalan M, Chandrasekaran B, Kovanur Sampath K, Muthusamy H, and Shanmugam N.** Down syndrome: A narrative review with a focus on anatomical features. *Clinical Anatomy* 29: 568-577, 2016.
21. **Astrand PO, and Ryhming I.** A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. *Journal of Applied Physiology* 7: 218-221, 1954.
22. **Aubertin G, Schroder C, Sevin F, Clouteau F, Lamblin MD, and Vecchierini MF.** Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children: Clinical diagnosis. *Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie* 24: 7-15, 2017.
23. **Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, and AASM.** Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep and Breathing* 33: 1408-1413, 2010.
24. **Austeng ME, Overland B, Kvaerner KJ, Andersson E-M, Axelsson S, Abdelnoor M, and Akre H.** Obstructive sleep apnea in younger school children with Down syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 78: 1026-1029, 2014.
25. **Awad MI, and Kacker A.** Nasal Obstruction Considerations in Sleep Apnea. *Otolaryngologic Clinics of North America* 51: 1003-1009, 2018.
26. **Ayappa I, and Rapoport DM.** The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep medicine reviews* 7: 9-33, 2003.
27. **Bagic I, and Verzak Z.** Craniofacial anthropometric analysis in Down's syndrome patients. *Collegium antropologicum* 27: 23-30, 2003.
28. **Baik I, Seo HS, Yoon D, Kim SH, and Shin C.** Associations of sleep apnea, NRG1 polymorphisms, alcohol consumption, and cerebral white matter hyperintensities: analysis with genome-wide association data. *Sleep* 38: 1137-1143, 2015.
29. **Barbieri R, Parati G, and Saul JP.** Closed- versus open-loop assessment of heart rate baroreflex. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 20: 33-42, 2001.
30. **Barr M, and Shields N.** Identifying the barriers and facilitators to participation in physical activity for children with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 55: 1020-1033, 2011.
31. **Barrett-Connor E, Dam T-T, Stone K, Harrison SL, Redline S, and Orwoll E.** The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93: 2602-2609, 2008.
32. **Basil JS, Santoro SL, Martin LJ, Healy KW, Chini BA, and Saal HM.** Retrospective study of obesity in children with Down syndrome. *The Journal of pediatrics* 173: 143-148, 2016.
33. **Baumer N, and Davidson EJ.** Supporting a happy, healthy adolescence for young people with Down syndrome and other intellectual disabilities: recommendations for clinicians. *Current opinion in pediatrics* 26: 428-434, 2014.
34. **Baynard T, Miller WC, and Fernhall B.** Effects of exercise on vasodilatory capacity in endurance- and resistance-trained men. *European Journal of Applied Physiology* 89: 69-73, 2003.
35. **Baynard T, Pitetti KH, Guerra M, and Fernhall B.** Heart rate variability at rest and during exercise in persons with Down syndrome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 85: 1285-1290, 2004.

36. **Baynard T, Pitetti KH, Guerra M, Unnithan VB, and Fernhall B.** Age-related changes in aerobic capacity in individuals with mental retardation: a 20-yr review. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 40: 1984-1989, 2008.
37. **Beebe DW, Miller N, Kirk S, Daniels SR, and Amin R.** The association between obstructive sleep apnea and dietary choices among obese individuals during middle to late childhood. *Sleep medicine* 12: 797-799, 2011.
38. **Benditt DG, Ferguson, DW, Grubb, BP, Kapoor,WN, Kugler, J, Lerman, BB.** Tilt table testing for assessing syncope. *Journal of the American College of Cardiology* 28: 263-275, 1996.
39. **Bermudez BEBV, de Oliveira CM, de Lima Cat MN, Magdalena NIR, and Celli A.** Gastrointestinal disorders in Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 179: 1426-1431, 2019.
40. **Bernal J, and Nunez J.** Thyroid hormones and brain development. *European journal of endocrinology* 133: 390-398, 1995.
41. **Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasitis S, and Guerra-Junior G.** Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome- prevalence, determinants, consequences, and interventions: a literature review. *Research in developmental disabilities* 57: 181-192, 2016.
42. **Besedovsky L, Lange T, and Born J.** Sleep and immune function. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology* 463: 121-137, 2012.
43. **Bettega G, Pépin J, Orliaguet O, Lévy P, and Raphaël B.** Chirurgie et syndrome d'apnées obstructives du sommeil : indications et précautions. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillofaciale* 103: 181-187, 2002.
44. **Bigard AX.** Lésions musculaires induites par l'exercice et surentraînement. *Science & Sports* 16: 204-215, 2001.
45. **Bittles AH, and Glasson EJ.** Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Developmental medicine and child neurology* 46: 282-286, 2004.
46. **Bloch A.** Sur le Mongolisme infantile dans la Race blanche et sur d'autres anomalies qui sont des caractères anormaux dans diverses Races. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris* 9: 561-570, 1908.
47. **Boehm-Hurez C.** How to recognize skeletal craniofacial and dental types: warning signs in child snorers and risk factors for OSAS. *Journal of Dentofacial Anomalies and Orthodontics* 18: 307, 2015.
48. **Boer PH, and Moss SJ.** Effect of continuous aerobic vs. interval training on selected anthropometrical, physiological and functional parameters of adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 60: 322-334, 2016.
49. **Bosch JJ.** Health maintenance throughout the life span for individuals with Down syndrome. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 15: 5-17, 2003.
50. **Bower CM, and Richmond D.** Tonsillectomy and adenoidectomy in patients with Down syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 33: 141-148, 1995.
51. **Braunschweig CL, Gomez S, Sheean P, Tomey KM, Rimmer J, and Heller T.** Nutritional status and risk factors for chronic disease in urban-dwelling adults with Down syndrome. *American journal on mental retardation* 109: 186-193, 2004.
52. **Breslin J, Spano G, Bootzin R, Anand P, Nadel L, and Edgin J.** Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 56: 657-664, 2014.
53. **Bresnitz EA, Goldberg R, and Kosinski RM.** Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Epidemiologic reviews* 16: 210-227, 1994.
54. **Bricout V-A, DeChenaud S, and Favre-Juvin A.** Analyses of heart rate variability in young soccer players: the effects of sport activity. *Autonomic Neuroscience* 154: 112-116, 2010.

55. **Bricout VA, Guinot M, Faure P, Flore P, Eberhard Y, Garnier P, and Favre-Juvin A.** Are hormonal responses to exercise in young men with Down's syndrome related to reduced endurance performance? *Journal of Neuroendocrinology* 20: 558-565, 2008.
56. **Bull MJ & The Committee of Genetics.** Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 128: 393-406, 2011.
57. **Bunsawat K, and Baynard T.** Cardiac autonomic modulation and blood pressure responses to isometric handgrip and submaximal cycling exercise in individuals with Down syndrome. *Clinical Autonomic Research* 26: 253-260, 2014.
58. **Bunsawat K, Gouloupoulou S, Collier SR, Figueroa A, Pitetti KH, and Baynard T.** Normal Heart Rate with Tilt, Yet Autonomic Dysfunction in Persons with Down Syndrome. *Medicine & Science in sports & exercise* 47: 250-256, 2015.
59. **Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, and Bickelmann AG.** Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *The American journal of medicine* 21: 811-818, 1956.
60. **Burwood RJ, Gordon IRS, and Taft RD.** The skull in mongolism. *Clinical radiology* 24: 475-480, 1973.
61. **Bush D, Galambos C, Ivy DD, Abman SH, Wolter-Warmerdam K, and Hickey F.** Clinical Characteristics and Risk Factors for Developing Pulmonary Hypertension in Children with Down Syndrome. *The Journal of pediatrics* 202: 212-219, 2018.
62. **Butler AE, Sacks W, Rizza RA, and Butler PC.** Down Syndrome-Associated Diabetes Is Not Due To a Congenital Deficiency in beta cells. *Journal of the Endocrine Society* 1: 39-45, 2017.
63. **Busse DJ, Reynolds Iii CF, Monk TH, Berman SR, and Kupfer DJ.** The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research* 28: 193-213, 1989.
64. **Cai ZJ.** An integrative analysis to sleep functions. *Behavioural brain research* 69: 187-194, 1995.
65. **Cambron L, Roelants F, Deflandre E, Raskin S, and Poirrier R.** Le syndrome des apnées et hypopnées obstructives du sommeil. *Revue médicale de Liège* 59: 19-28, 2004.
66. **Camm A, Malik M, Bigger J, Breithardt Gn, Cerutti S, Cohen R, Coumel P, Fallen E, Kennedy H, and Kleiger RE.** Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93: 1043-1065, 1996.
67. **Campos C, Guzman R, Lopez-Fernandez E, and Casado A.** Evaluation of urinary biomarkers of oxidative/nitrosative stress in children with Down syndrome. *Life sciences* 89: 655-661, 2011.
68. **Capone GT, Aidikoff JM, Taylor K, and Rykiel N.** Adolescents and young adults with down syndrome presenting to a medical clinic with depression: Co-morbid obstructive sleep apnea. *American Journal of Medical Genetics Part A* 161: 2188-2196, 2013.
69. **Capone GT, Chicoine B, Bulova P, Stephens M, Hart S, Crissman B, Videlefsky A, Myers K, Roizen N, and Esbensen A.** Co-occurring medical conditions in adults with Down syndrome: A systematic review toward the development of health care guidelines. *American Journal of Medical Genetics Part A* 176: 116-133, 2018.
70. **Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, and Chisholm DJ.** Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 45: 633-638, 1996.
71. **Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, and Wallin BG.** Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 103: 1763-1768, 1993.

72. **Carskadon MA, Bearpark HM, Sharkey KM, Millman RP, Rosenberg C, Cavallo A, Carlisle C, and Acebo C.** Effects of menopause and nasal occlusion on breathing during sleep. *American journal of respiratory and critical care medicine* 155: 205-210, 1997.
73. **Castro-Grattoni AL, Alvarez-Buvé R, Torres M, Farré R, Montserrat JM, Dalmases M, Almendros I, Barbé F, and Sanchez-de-la-Torre M.** Intermittent hypoxia-induced cardiovascular remodeling is reversed by normoxia in a mouse model of sleep apnea. *Chest* 149: 1400-1408, 2016.
74. **Céleste B, and Lauras B.** *Le jeune enfant porteur de trisomie 21*. Chez Nathan, 1997.
75. **Cepeda FX, Toschi-Dias E, Maki-Nunes C, Rondon MUPB, Alves MJNN, Braga AMFW, Martinez DG, Drager LF, Lorenzi-Filho G, and Negrao CE.** Obstructive sleep apnea impairs postexercise sympathovagal balance in patients with metabolic syndrome. *Sleep* 38: 1059-1066, 2015.
76. **Charlot L, Abend S, Ravin P, Mastis K, Hunt A, and Deutsch C.** Non-psychiatric health problems among psychiatric inpatients with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research* 55: 199-209, 2011.
77. **Chen CC, and Ringenbach SDR.** Walking performance in adolescents and young adults with Down syndrome: the role of obesity and sleep problems. *Journal of Intellectual Disability Research* 62: 339-348, 2018.
78. **Chen CC, Ringenbach SDR, and Albert AR.** Assisted cycling exercise improves fine manual dexterity in persons with Down's syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* 27: 264-272, 2014.
79. **Chen CC, Spano G, and Edgin JO.** The impact of sleep disruption on executive function in Down syndrome. *Research in developmental disabilities* 34: 2033-2039, 2013.
80. **Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F, and Leger D.** Sleep and exercise: a reciprocal issue? *Sleep medicine reviews* 20: 59-72, 2015.
81. **Chervin RD, and Aldrich MS.** The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology* 52: 125-125, 1999.
82. **Chien M-Y, Lee P, Tsai Y-F, Yang P-C, and Wu Y-T.** C-reactive protein and heart rate recovery in middle-aged men with severe obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 16: 629-637, 2011.
83. **Choi JB, Loredó JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG, and Dimsdale JE.** Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep and Breathing* 10: 155-160, 2006.
84. **Cholidou KG, Manali ED, Kapsimalis F, Kostakis ID, Vougas K, Simoes D, Markozannes E, Vogiatzis I, Bakakos P, and Koulouris N.** Heart rate recovery post 6-minute walking test in obstructive sleep apnea. *Clinical Research in Cardiology* 103: 805-815, 2014.
85. **Chouri-Pontarollo N, Tamisier R, Lévy P, and Pépin JL.** Syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *La Presse Médicale* 34: 1533-1540, 2005.
86. **Claparède E.** *Esquisse d'une théorie biologique du sommeil*. Archives de Psychologie, 4:114, 1905.
87. **Cocchi G, Mastrocola M, Capelli M, Bastelli A, Vitali F, and Corvaglia L.** Immunological patterns in young children with Down syndrome: is there a temporal trend? *Acta Paediatrica* 96: 1479-1482, 2007.
88. **Cockerill CC, Frisch CD, Rein SE, and Orvidas LJ.** Supraglottoplasty outcomes in children with Down syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 87: 87-90, 2016.
89. **Cohen-Solal A, and Carré F.** *Guide pratique des Epreuves d'effort cardiorespiratoires*. (DEPRECIATED), 2009.
90. **Cohen MM, and Winer RA.** Dental and facial characteristics in Down's syndrome (mongolism). *Journal of Dental Research* 44: 197-208, 1965.

91. **Cohen WI, Nadel N, and Madnick ME.** Down syndrome: visions for the 21<sup>st</sup> century. *Human Genetics*. 113. 363-363, 2003.
92. **Collaboration NCD Risk Factor.** A century of trends in adult human height. In: *Elife* 2016, p. e13410.
93. **Cornacchia M, Sethness J, Alapat P, Lin Y-H, and Peacock C.** The Prevalence of OSA Among an Adult Population With Down Syndrome Referred to a Medical Clinic. *American journal on intellectual and developmental disabilities* 124: 4-10, 2019.
94. **Cossarizza A, Monti D, Montagnani G, Ortolani C, Masi M, Zannotti M, and Franceschi C.** Precocious aging of the immune system in Down syndrome: Alteration of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. *American journal of medical genetics* 37: 213-218, 1990.
95. **Crisalli JA, McConnell K, VanDyke RD, Fenchel MC, Somers VK, Shamszumann A, Chini B, Daniels SR, and Amin RS.** Baroreflex sensitivity after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea during wakefulness and sleep. *Sleep* 35: 1335-1343, 2012.
96. **CRMR, and CCMR.** Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes rares. Région Sud-Est: 2019.
97. **Dahlqvist A, Rask E, Rosenqvist C-J, Sahlin C, and Franklin KA.** Sleep apnea and Down's syndrome. *Acta oto-laryngologica* 123: 1094-1097, 2003.
98. **Davies RB.** Pain in children with Down syndrome: Assessment and intervention by parents. *Pain Management Nursing* 11: 259-267, 2010.
99. **Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, and Reynolds RJ.** Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Developmental medicine and child neurology* 47: 171-176, 2005.
100. **De Carvalho TD, De Abreu LC, Mustacchi Z, Vanderlei LCM, Godoy MF, Raimundo RD, Ferreira Filho C, da Silva TD, Guilhoto L, and Perico V.** Cardiac autonomic modulation of children with Down syndrome. *Pediatric cardiology* 36: 344-349, 2015.
101. **De Carvalho TD, Massetti T, Da Silva TD, Crocetta TB, Guarnieri R, Vanderlei LCM, De Mello Monteiro CB, Garner DM, and Ferreira C.** Heart rate variability in individuals with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autonomic Neuroscience* 213: 23-33, 2018.
102. **De Haan JB, Wolvetang EJ, Cristiano F, Iannello R, Bladier C, Kelner MJ, and Kola I.** Reactive oxygen species and their contribution to pathology in Down syndrome. In: *Advances in Pharmacology*, 1996, p. 379-402.
103. **De la Pena Bravo M, Serpero LD, Barcelo A, Barbe F, Agosto A, and Gozal D.** Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. *Sleep and Breathing* 11: 177-185, 2007.
104. **De Miguel-Diez J, Villa-Asensi JR, and Alvarez-Sala JL.** Prevalence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: polygraphic findings in 108 children. *Sleep* 26: 1006-1009, 2003.
105. **De Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LFT, Goncalves SC, Do Carmo Lenz M, Fuchs SC, Gus M, De Abreu-Silva EO, Moreira LB, and Fuchs FD.** Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 135: 330-336, 2009.
106. **Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, and Sawaya BE.** Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of interferon & cytokine research* 29: 313-326, 2009.
107. **Devita M, Montemurro S, Zangrossi A, Ramponi S, Marvisi M, Villani D, Raimondi MC, Merlo P, Rusconi ML, and Mondini S.** Cognitive and motor reaction times in obstructive sleep apnea syndrome: A study based on computerized measures. *Brain and cognition* 117: 26-32, 2017.
108. **Dickens C.** *The pickwick papers*. Oxford Paperbacks, 2008.

109. **Diercks GR, Keamy D, Kinane TB, Skotko B, Schwartz A, Grealish E, Dobrowski J, Soose R, and Hartnick CJ.** Hypoglossal nerve stimulator implantation in an adolescent with Down syndrome and sleep apnea. *Pediatrics* 137: e20153663, 2016.
110. **Dobutovic B, Sudar E, Tepavcevic S, Djordjevic J, Djordjevic A, Radojicic M, and Isenovic ER.** Effects of ghrelin on protein expression of antioxidative enzymes and iNOS in the rat liver. *Archives of medical science* 10: 806-816, 2014.
111. **Donnelly LF, Shott SR, LaRose CR, Chini BA, and Amin RS.** Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with Down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. *American Journal of Roentgenology* 183: 175-181, 2004.
112. **Down JLH.** Observations on an ethnic classification of idiots. *Mental retardation* 33: 54-56, 1995.
113. **Draheim CC, McCubbin JA, and Williams DP.** Differences in cardiovascular disease risk between nondiabetic adults with mental retardation with and without Down syndrome. *American Journal of Mental Retardation* 107: 201-211, 2002.
114. **Duffels MGJ, Vis JC, van Loon RLE, Berger RMF, Hoendermis ES, van Dijk APJ, Bouma BJ, and Mulder BJM.** Down patients with Eisenmenger syndrome: is bosentan treatment an option? *International journal of cardiology* 134: 378-383, 2009.
115. **Dumortier L, Léti T, Favre-juvin A, Guinot M, and Bricout V-A.** Hormonal and autonomic responses to autonomic stimulation are altered in young men with Down syndrome. *Cardiovascular Disorders Medicine* 3: 1-7, 2018.
116. **Dyken ME, Lin-Dyken DC, Poulton S, Zimmerman MB, and Sedars E.** Prospective polysomnographic analysis of obstructive sleep apnea in Down syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 157: 655-660, 2003.
117. **Earnest CP, Jurca R, Church T, Chicharro JL, Hoyos J, and Lucia A.** Relation between physical exertion and heart rate variability characteristics in professional cyclists during the Tour of Spain. *British Journal of Sports Medicine* 38: 568-575, 2004.
118. **Eberhard Y, Eterradossi J, and Therminarias A.** Biochemical changes and catecholamine responses in Down's syndrome adolescents in relation to incremental maximal exercise. *Journal of Mental Deficiency Research* 35 ( Pt 2): 140-146, 1991.
119. **Elsharkawi I, Gozal D, Macklin EA, Voelz L, Weintraub G, and Skotko BG.** Urinary biomarkers and obstructive sleep apnea in patients with Down syndrome. *Sleep medicine* 34: 84-89, 2017.
120. **Epstein CJ, Korenberg JR, Anneren G, Antonarakis SE, Ayme S, Courchesne E, Epstein LB, Fowler A, Groner Y, and Huret JL.** Protocols to establish genotype-phenotype correlations in Down syndrome. *American journal of human genetics* 49: 207, 1991.
121. **Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, and Weaver EM.** Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine* 5: 263-276, 2009.
122. **Esbensen AJ.** Sleep problems and associated comorbidities among adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 60: 68-79, 2016.
123. **Esquirol E.** *Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal.* chez JB Baillière, 1838.
124. **Europe Council.** EUROFIT european test of physical fitness. Rome: Central direction for sport's technical activitiesdocumentation and information division: 1988.
125. **Ewing DJ, Campbell IW, and Clarke BF.** Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Annals of Internal Medicine* 92: 308-311, 1980.
126. **Fan Z, Ahn M, Roth H, Li L, and Vaughn B.** Sleep apnea and hypoventilation in patients with Down syndrome: Analysis of 144 polysomnogram studies. *Children* 4: 55, 2017.

127. **Fernandez F, and Edgin JO.** Poor sleep as a precursor to cognitive decline in Down syndrome: a hypothesis. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism* 3: 124, 2013.
128. **Fernhall B.** Physical fitness and exercise training of individuals with mental retardation. *Medicine & Science in Sports Exercise* 25: 442-450, 1993.
129. **Fernhall B, Baynard T, Collier SR, Figueroa A, Goulopoulou S, Kamimori GH, and Pitetti KH.** Catecholamine response to maximal exercise in persons with Down syndrome. *American journal of Cardiology* 103: 724-726, 2009.
130. **Fernhall B, Figueroa A, Collier S, Baynard T, Giannopoulou I, and Goulopoulou S.** Blunted heart rate response to upright tilt in people with Down syndrome. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 86: 813-818, 2005.
131. **Fernhall B, Mendonca GV, and Baynard T.** Reduced Work Capacity in Individuals with Down Syndrome: A Consequence of Autonomic Dysfunction? *Exercise & Sport Sciences Reviews* 41: 138-147, 2013.
132. **Fernhall B, and Otterstetter M.** Attenuated responses to sympathoexcitation in individuals with Down syndrome. *Journal of Applied Physiology* 94: 2158-2165, 2003.
133. **Fernhall B, and Pitetti K.** Limitations to physical work capacity in individuals with mental retardation. *Journal of Clinical Exercise Physiology* 3: 176-185, 2001.
134. **Fernhall B, Pitetti KH, Rimmer JH, McCubbin JA, Rintala P, Millar AL, Kittredge J, and Burkett LN.** Cardiorespiratory capacity of individuals with mental retardation including Down syndrome. *Medicine & Science in Sports and Exercise* 28: 366-371, 1996.
135. **Fernhall B, McCubbin JA, Pitetti KH, Rintala P, Rimmer JH, Millar AL, and De Silva A.** Prediction of maximal heart rate in individuals with mental retardation. *Medicine and science in sports and exercise* 33: 1655-1660, 2001.
136. **Ferrarelli F, Kaskie R, Laxminarayan S, Ramakrishnan S, Reifman J, and Germain A.** An increase in sleep slow waves predicts better working memory performance in healthy individuals. *NeuroImage* 191: 1-9, 2019.
137. **Ferrario VF, Dellavia C, Colombo A, and Sforza C.** Three-dimensional assessment of nose and lip morphology in subjects with down syndrome. *Annals of plastic surgery* 53: 577-583, 2004a.
138. **Ferrario VF, Dellavia C, Zanotti G, and Sforza C.** Soft tissue facial anthropometry in Down syndrome subjects. *Journal of Craniofacial Surgery* 15: 528-532, 2004b.
139. **Ferri R, and Curzi-Dascalova L.** Sleep Neurophysiopathology in Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice* 5: 105-110., 1998a
140. **Ferri R, Curzi-Dascalova L, Del Gracco S, Elia M, Musumeci S, and Pettinato S.** Heart rate variability and apnea during sleep in Down's syndrome. *Journal of sleep research* 7: 282-287, 1998b.
141. **Ferri R, Curzi-Dascalova L, Del Gracco S, Elia M, Musumeci S, and Stefanini M.** Respiratory patterns during sleep in Down's syndrome: importance of central apnoeas. *Journal of sleep research* 6: 134-141, 2003.
142. **Figueroa A, Collier SR, Baynard T, Giannopoulou I, Goulopoulou S, and Fernhall B.** Impaired vagal modulation of heart rate in individuals with Down syndrome. *Clinical Autonomic Research* 15: 45-50, 2005.
143. **Fleming RE, and Ponka P.** Iron overload in human disease. *New England Journal of Medicine* 366: 348-359, 2012.
144. **Flier JS.** Hormone resistance in diabetes and obesity: insulin, leptin, and FGF21. *The Yale journal of biology and medicine* 85: 405-414, 2012.
145. **Flore P, Bricout V-A, Van Biesen D, Guinot M, Laporte F, Pépin JL, Eberhard Y, Favre-Juvin A, Wuyam B, Van de Vliet P, and Faure P.** Oxidative stress and metabolism at rest and during exercise in persons with Down syndrome. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 15: 35-42, 2008.

146. **Freedson P, Melanson E, and Sirard J.** Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. Accelerometer. *Medicine & Science in Sports Exercise* 30: 777-781, 1997.
147. **Fructuoso M, Rachdi L, Philippe E, Denis RG, Magnan C, Le Stunff H, Janel N, and Dierssen M.** Increased levels of inflammatory plasma markers and obesity risk in a mouse model of Down syndrome. *Free Radical Biology and Medicine* 122-130, 2017.
148. **Fuller RW, Luce MW, and Mertz ET.** Serum uric acid in mongolism. *Science* 137: 868-869, 1962.
149. **Gaillard J-M.** *Le sommeil: ses mécanismes et ses troubles.* Doin; Ed. Payot, 1990.
150. **Garlet TR, Parisotto EB, de Medeiros GdS, Pereira LCR, Dalmarco EM, Dalmarco JB, and Wilhelm Filho D.** Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. *Life sciences* 93: 558-563, 2013.
151. **Gerich JE.** Control of glycaemia. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism* 7: 551-586, 1993.
152. **Giagkoudaki F, Dimitros E, Kouidi E, and Deligiannis A.** Effects of exercise training on heart-rate-variability indices in individuals with Down syndrome. *Journal of sport rehabilitation* 19: 173-183, 2010.
153. **Gillespie KM, Dix RJ, Williams AJK, Newton R, Robinson ZF, Bingley PJ, Gale EAM, and Shield JPH.** Islet autoimmunity in children with Down syndrome. *Diabetes* 55: 3185-3188, 2006.
154. **Gimenez-Barcons M, Casteras A, del Pilar Armengol M, Porta E, Correa PA, Marin A, Pujol-Borrell R, and Colobran R.** Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. *The Journal of Immunology* 193: 3872-3879, 2014.
155. **Giménez S, Videla L, Romero S, Benejam B, Clos S, Fernández S, Martínez M, Carmona-Iragui M, Antonijoan RM, Mayos M, Fortuna A, Peñacoba P, Plaza V, Osorio RS, Sharma RA, Bardés I, Rebillat AS, Lleó A, Blesa R, Videla S, and Fortea J.** Prevalence of Sleep Disorders in Adults With Down Syndrome: A Comparative Study of Self-Reported, Actigraphic, and Polysomnographic Findings. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 14: 1725-1733, 2018.
156. **Goffinski A, Stanley MA, Shepherd N, Duvall N, Jenkinson SB, Davis C, Bull MJ, and Roper RJ.** Obstructive sleep apnea in young infants with Down syndrome evaluated in a Down syndrome specialty clinic. *American Journal of Medical Genetics Part A* 167: 324-330, 2014.
157. **Goldgaber D, Lerman MI, McBride WO, Saffiotti U, and Gajdusek DC.** Isolation, characterization, and chromosomal localization of human brain cDNA clones coding for the precursor of the amyloid of brain in Alzheimer's disease, Down's syndrome and aging. *Journal of neural transmission Supplementum* 24: 23-28, 1987.
158. **Gonzalez-Aguero A, Ara I, Moreno LA, Vicente-Rodriguez G, and Casajus JA.** Fat and lean masses in youths with Down syndrome: gender differences. *Research in developmental disabilities* 32: 1685-1693, 2011.
159. **Goodpaster BH, Thaete FL, and Kelley DE.** Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition* 71: 885-892, 2000.
160. **Griffin WS, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White CL, and Araoz C.** Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86: 7611-7615, 1989.
161. **Guerra M, Llorens N, and Fernhall B.** Chronotropic incompetence in persons with Down syndrome. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 84: 1604-1608, 2003.
162. **Guerra M, Roman B, Geronimo C, Violan M, Cuadrado E, and Femhall B.** Physical fitness levels of sedentary and active individuals with Down syndrome. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 31: 1999.



163. **Guilleminault C, Tilkian A, and Dement WC.** The sleep apnea syndromes. *Annual review of medicine* 27: 465-484, 1976.
164. **Guillermo LQ, Gal TJ, and Mair EA.** Does obstructive sleep apnea affect aerobic fitness? *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 115: 715-720, 2006.
165. **Guimaraes CVA, Donnelly LF, Shott SR, Amin RS, and Kalra M.** Relative rather than absolute macroglossia in patients with Down syndrome: implications for treatment of obstructive sleep apnea. *Pediatric Radiology* 38: 1062-1067, 2008.
166. **Hamilton J, Yaneza MMC, Clement WA, and Kubba H.** The prevalence of airway problems in children with Down's syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 81: 1-4, 2016.
167. **Hans MG, Prachartam N, Nelson S, Baek S-J, Strohl KP, and Redline S.** Le rôle de l'orthodontiste dans l'apnée obstructive du sommeil. *Revue d'Orthopédie Dento-Faciale* 28: 455-471, 1994.
168. **Hargens TA, Guill SG, Aron A, Zedalis D, Gregg JM, Nickols-Richardson SM, and Herbert WG.** Altered ventilatory responses to exercise testing in young adult men with obstructive sleep apnea. *Respiratory medicine* 103: 1063-1069, 2009.
169. **Hargens TA, Guill SG, Zedalis D, Gregg JM, Nickols-Richardson SM, and Herbert WG.** Attenuated heart rate recovery following exercise testing in overweight young men with untreated obstructive sleep apnea. *Sleep* 31: 104-110, 2008.
170. **Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, Toyoda A, Ishii K, Totoki Y, and Choi DK.** The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 405: 311, 2000.
171. **Hawli Y, Nasrallah M, and Fuleihan GE-H.** Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nature Reviews Endocrinology* 5: 327-334, 2009.
172. **Hayes SA, Kutty S, Thomas J, Johnson JT, and Yetman AT.** Cardiovascular and general health status of adults with Trisomy 21. *International journal of cardiology* 241: 173-176, 2017.
173. **Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, and Caidahl K.** Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *European Respiratory Journal* 8: 222-229, 1995.
174. **Heffernan KS, Baynard T, Gouloupoulou S, Giannopoulou I, Collier SR, Figueroa A, and Fernhall B.** Baroreflex sensitivity during static exercise in individuals with Down Syndrome. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 37: 2026-2031, 2005.
175. **Hefti E, & Blanco, J. G.** Pharmacotherapeutic considerations for individuals with Down syndrome. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 37: 214-220, 2017.
176. **Henderson SE, and Sugden DA.** Movement Assessment Battery for Children. *Movement Assessment Battery for Children Manual* The Psychological Corporation Ltd: 1992.
177. **Hennequin M, Faulks D, Veyrone J-L, and Faye M.** Le syndrome bucco-facial affectant les personnes porteuses d'une trisomie 21. *Information dentaire* 1951-1966, 2000.
178. **Hill EA, Fairley D, McConnell E, Morrison I, Celmina M, Kotoulas S-C, and Riha RL.** Utility of the pictorial Epworth sleepiness scale in the adult Down syndrome population. *Sleep medicine* 2019.
179. **Hill EA.** Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults with Down syndrome. *Breathe* 12: 91-96, 2016 a.
180. **Hill EA, Fairley DM, Williams LJ, Cooper S-A, and Riha RL.** A prospective, randomised, controlled trial of CPAP in adults with Down syndrome. European Respiratory Society, 2016 b.
181. **Hoffstein V, Herridge M, Mateika S, Redline S, and Strohl KP.** Hematocrit levels in sleep apnea. *Chest* 106: 787-791, 1994.

182. **Holzappel SD, Ringenbach SDR, Mulvey GM, Sandoval-Menendez AM, Cook MR, Ganger RO, and Bennett K.** Improvements in manual dexterity relate to improvements in cognitive planning after assisted cycling therapy (ACT) in adolescents with down syndrome. *Research in developmental disabilities* 45: 261-270, 2015.
183. **Horne JA.** Sleep loss and divergent thinking ability. *Sleep* 11: 528-536, 1988.
184. **Horner RL, Shea SA, McIvor J, and Guz A.** Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *QJM: An International Journal of Medicine* 72: 719-735, 1989.
185. **Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, Machan EA, Grunstein RR, and Liu PY.** Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *European journal of endocrinology* 167: 531-541, 2012.
186. **Hsiang YHH, Berkovitz GD, Bland GL, Migeon CJ, Warren AC, Opitz JM, and Reynolds JF.** Gonadal function in patients with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 27: 449-458, 1987.
187. **Hudgel DW.** Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *Journal of Applied Physiology* 61: 1403-1409, 1986.
188. **Huet AP, and Paulus C.** Orthodontic treatment in children suffering from obstructive sleep apnea. *Revue de stomatologie, de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale* 116: 221-228, 2015.
189. **Hultcrantz E, and Svanholm H.** Down syndrome and sleep apnea- a therapeutic challenge. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 21: 263-268, 1991.
190. **Iellamo F, Galante A, Legramante JM, Lippi ME, Condoluci C, Albertini G, and Volterrani M.** Altered autonomic cardiac regulation in individuals with Down syndrome. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 289: H2387-2391, 2005.
191. **Jankowicz-Szymanska A, Mikolajczyk E, and Wojtanowski Wa.** The effect of physical training on static balance in young people with intellectual disability. *Research in developmental disabilities* 33: 675-681, 2012.
192. **Jayaratne YSN, Elsharkawi I, Macklin EA, Voelz L, Weintraub G, Rosen D, and Skotko BG.** The facial morphology in Down syndrome: A 3D comparison of patients with and without obstructive sleep apnea. *American Journal of Medical Genetics Part A* 173: 3013-3021, 2017.
193. **Jensen KM, Sevick CJ, Seewald LAS, Halbower AC, Davis MM, McCabe ERB, Kempe A, and Abman SH.** Greater risk of hospitalization in children with Down syndrome and OSA at higher elevation. *Chest* 147: 1344-1351, 2015.
194. **Jensen KM, Taylor LC, and Davis MM.** Primary care for adults with Down syndrome: adherence to preventive healthcare recommendations. *Journal of Intellectual Disability Research* 57: 409-421, 2012.
195. **Johns MW.** A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14: 540-545, 1991.
196. **Kaleth AS, Chittenden TW, Hawkins BJ, Hargens TA, Guill SG, Zedalis D, Gregg JM, and Herbert WG.** Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea. *Sleep medicine* 8: 160-168, 2007.
197. **Kanamori G, Witter M, Brown J, and Williams-Smith L.** Otolaryngologic manifestations of Down syndrome. *Otolaryngologic Clinics of North America* 33: 1285-1292, 2000.
198. **Kashima A, Higashiyama Y, Kubota M, Kawaguchi C, Takahashi Y, and Nishikubo T.** Children with Down's syndrome display high rates of hyperuricaemia. *Acta Paediatrica* 103: 359-364, 2014.
199. **Kashyap R, Hock LM, and Bowman TJ.** Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 5: 167-172, 2001.

200. **Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, and Blair SN.** The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes care* 29: 404-409, 2006.
201. **Kent BD, Ryan S, and McNicholas WT.** The genetics of obstructive sleep apnoea. *Current opinion in pulmonary medicine* 16: 536-542, 2010.
202. **Kerins G, Petrovic K, Bruder M, and Gruman C.** Medical conditions and medication use in adults with Down syndrome: a descriptive analysis. *Down Syndrome Research and Practice* 12: 141-147, 2007.
203. **Kernan KF, and Carcillo JA.** Hyperferritinemia and inflammation. *International immunology* 29: 401-409, 2017.
204. **Kimura K, Ieda M, and Fukuda K.** Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves. *Circulation research* 110: 325-336, 2012.
205. **Krishnan V, and Collop NA.** Gender differences in sleep disorders. *Current opinion in pulmonary medicine* 12: 383-389, 2006.
206. **Kubota M.** Hyperuricemia in Children and Adolescents: Present Knowledge and Future Directions. *Journal of nutrition and metabolism* 2019.
207. **Kuroda H, Sawatari H, Ando S, Ohkusa T, Rahmawati A, Ono J, Nishizaka M, Hashiguchi N, Matsuoka F, and Chishaki A.** A nationwide, cross-sectional survey on unusual sleep postures and sleep-disordered breathing-related symptoms in people with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 61: 656-667, 2017.
208. **Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, and Daniels GH.** American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Archives of internal medicine* 160: 1573-1575, 2000.
209. **Lake CR, Ziegler MG, and Murphy DL.** Increased norepinephrine levels and decreased dopamine-beta-hydroxylase activity in primary autism. *Archives of General Psychiatry* 34: 553-556, 1977.
210. **Lal C, Strange C, and Bachman D.** Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest* 141: 1601-1610, 2012.
211. **Lal C, White DR, Joseph JE, van Bakergem K, and LaRosa A.** Sleep-disordered breathing in Down syndrome. *Chest* 147: 570-579, 2015.
212. **Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, Baldi M, Balbo M, Ghigo E, Arvat E, and Maccario M.** Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome. *International journal of endocrinology* 2010.
213. **Larsson L-G, Lindberg A, Franklin KA, and Lundba B.** Gender differences in symptoms related to sleep apnea in a general population and in relation to referral to sleep clinic. *Chest* 124: 204-211, 2003.
214. **Lattimore JD, Celermajer DS, and Wilcox I.** Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Journal of American College of Cardiology* 41: 1429-1437, 2003.
215. **Lauer MS.** Chronotropic incompetence: ready for prime time. *J Am Coll Cardiol* 44: 431-432, 2004.
216. **Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, and Levy D.** Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 93: 1520-1526, 1996.
217. **Lavrentaki A, Ali A, Cooper B, and Tahrani A.** Mechanisms of disease: the endocrinology of obstructive sleep apnoea. *European journal of endocrinology* 1: 91-125, 2019.
218. **Le Marec B.** Les aberrations chromosomiques. Institut Mère-Enfant, annexe pédiatrique, Hôpital sud de Rennes, 2000
219. **Le Tallec N, Loréal O, Rousseau C, Desrues B, and Thibault R.** L'hyperferritinémie est indépendamment associée à la sévérité du syndrome d'apnées obstructives du sommeil chez le sujet obèse. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 32: 303, 2018.

220. **Lefaiivre JF, Cohen SR, and Burstein FD.** Down syndrome: identification and surgical management of obstructive sleep apnea. *Plastic Reconstructive Surgery* 99: 629-637, 1997.
221. **Lejeune J, Turpin R, and Gautier M.** Le mongolisme, premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Annales de Génétique* 1: 1-49, 1959.
222. **Léti T.** Intérêts de la variabilité de la fréquence cardiaque dans les dysautonomies. Grenoble: Université Joseph Fourier, 2012.
223. **Léti T, Guinot M, Favre-Juvin A, and Bricout V-A.** Difference of catecholamine responses to exercise in men with trisomy 21, with or without chronotropic incompetence. *Physiology & behavior* 142: 97-103, 2015.
224. **Léti T, Guinot M, Favre-Juvin A, Pépin J, Lévy P, and Bricout V-A.** Obstructive sleep apnea syndrome in subject with Down syndrome: continuous positive airway pressure contribution on exercise tolerance: about two cases. *Neurosciences and Medicine* 3: 187-191, 2012.
225. **Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, Baguet JP, Dematteis M, and Mach F.** Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Progress in cardiovascular diseases* 51: 400-410, 2009.
226. **Li C, Boon M, Ishman SL, and Suurna MV.** Hypoglossal nerve stimulation in three adults with Down syndrome and severe obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope* 402-406, 2018.
227. **Li C, Chen S, How YM, and Zhang AL.** Benefits of physical exercise intervention on fitness of individuals with Down syndrome: a systematic review of randomized-controlled trials. *International Journal of Rehabilitation Research* 36: 187-195, 2013.
228. **Lindblom N, Heiskala H, Kaski M, Leinonen L, Nevanlinna A, Iivanainen M, and Laakso ML.** Neurological impairments and sleep-wake behaviour among the mentally retarded. *Journal of sleep research* 10: 309-318, 2001.
229. **Linselle M, Sommet A, Bondon Guitton E, Moulis F, Durrieu G, Benevent J, Rousseau V, Chebane L, Bagheri H, and Montastruc F.** Can drugs induce or aggravate sleep apneas? A case-noncase study in VigiBase®, the WHO pharmacovigilance database. *Fundamental & clinical pharmacology* 31: 359-366, 2017.
230. **Lockrow J, Boger H, Bimonte-Nelson H, and Granholm A-C.** Effects of long-term memantine on memory and neuropathology in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behavioural brain research* 221: 610-622, 2011.
231. **Lorcerie B, Audia S, Samson M, Millière A, Falvo N, Leguy-Seguin V, Berthier S, and Bonnotte B.** Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. *La Revue de médecine interne* 36: 522-529, 2015.
232. **Lott IT.** Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. In: *Progress in brain research* edited by Elsevier 2012, p. 101-121.
233. **Louis M, and Punjabi NM.** Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *Journal of Applied Physiology* 106: 1538-1544, 2009.
234. **Love A, and Agiovlasis S.** How Do Adults With Down Syndrome Perceive Physical Activity? *Adapted Physical Activity Quarterly* 33: 253-270, 2016.
235. **Luboshitzky R.** Endocrine activity during sleep. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 13: 13-20, 2000.
236. **Luijckx K, Vandebussche N, Pevernagie D, Overeem S, and Pillen S.** Adherence to continuous positive airway pressure in adults with an intellectual disability. *Sleep medicine* 34: 234-239, 2017.
237. **Maas APHM, Didden R, Korzilius H, and Curfs LMG.** Exploration of differences in types of sleep disturbance and severity of sleep problems between individuals with Cri du Chat syndrome, Down's syndrome, and Jacobsen syndrome: A case control study. *Research in developmental disabilities* 33: 1773-1779, 2012.

238. **Maeder MT, Ammann P, Munzer T, Schoch OD, Korte W, Hurny C, Myers J, and Rickli H.** Continuous positive airway pressure improves exercise capacity and heart rate recovery in obstructive sleep apnea. *International journal of cardiology* 132: 75-83, 2009.
239. **Maeder MT, Munzer T, Rickli H, Schoch OD, Korte W, Hurny C, and Ammann P.** Association between heart rate recovery and severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine* 9: 753-761, 2008.
240. **Magge SN, O'Neill KL, Shults J, Stallings VA, and Stettler N.** Leptin levels among prepubertal children with Down syndrome compared with their siblings. *The Journal of pediatrics* 152: 321-326, 2008.
241. **Magni P, Ruscica M, Dozio E, Roti E, Licastro F, Motta M, and Corsi MM.** Free and bound leptin in prepubertal children with Down's syndrome and different degrees of adiposity. *European journal of clinical nutrition* 58: 1547-1549, 2004.
242. **Majdalany DS, Burkhart HM, Connolly HM, Abel MD, Dearani JA, Warnes CA, and Schaff HV.** Adults with Down Syndrome: Safety and long-term outcome of cardiac operation. *Congenital heart disease* 5: 38-43, 2010.
243. **Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Cepeda FX, Rondon MUPB, Alves M-JNN, Fraga RF, Braga AMFW, Aguilar AM, Amaro AC, and Drager LF.** Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity* 23: 1582-1590, 2015.
244. **Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, Cardenas YE, Skold RO, Thorsen AT, and Davidsen EM.** Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* 133: 290-294, 2013.
245. **Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, and Ward SL.** Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* 88: 132-139, 1991.
246. **Marín AS, and Graupera JMX.** Nutritional status of intellectual disabled persons with Down syndrome. *Nutricion hospitalaria* 26: 1059-1066, 2011.
247. **Martinent G, Nicolas M, Gaudreau P, and Campo M.** A cluster analysis of affective states before and during competition. *Journal of Sport and Exercise Psychology* 35: 600-611, 2013.
248. **Martinez-Quintana E, Rodriguez-Gonzalez F, Medina-Gil JM, Agredo-Munoz J, and Nieto-Lago V.** Clinical outcome in Down syndrome patients with congenital heart disease. *Cirugia y cirujanos* 78: 245-250, 2010.
249. **Matsumoto T, Miyawaki T, Ue H, Kanda T, Zenji C, and Moritani T.** Autonomic responsiveness to acute cold exposure in obese and non-obese young women. *International journal of obesity* 23: 793-800, 1999.
250. **Matute-Llorente A, Gonzalez-Aguero A, Gomez-Cabello A, Vicente-Rodríguez G, and Casajus JA.** Physical activity and cardiorespiratory fitness in adolescents with Down syndrome. *Nutricion hospitalaria* 28: 1151-1155, 2013.
251. **McGinty D, and Szymusiak R.** Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. *Trends in neurosciences* 13: 480-487, 1990.
252. **McLeroy KR, Norton BL, Kegler MC, Burdine JN, and Sumaya CV.** Community-based interventions. American Public Health Association, 2003.
253. **McNicholas WT.** The nose and OSA: variable nasal obstruction may be more important in pathophysiology than fixed obstruction. European Respiratory Society, 2008.
254. **Mendelson M, Marillier M, Bailly S, Flore P, Borel JC, Vivodtzev I, Doutreleau S, Tamisier R, Pépin JL, and Vergès S.** Maximal exercise capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 51: 2018.
255. **Mendonca GV, and Pereira FD.** Heart rate recovery after exercise in adults with the Down syndrome. *American Journal of Cardiology* 105: 1470-1473, 2010.

256. **Mendonca GV, and Pereira FD.** Influence of long-term exercise training on submaximal and peak aerobic capacity and locomotor economy in adult males with Down's syndrome. *Medical Science Monitor* 15: CR33-39, 2009.
257. **Mendonca GV, Pereira FD, and Fernhall B.** Effects of combined aerobic and resistance exercise training in adults with and without Down syndrome. *Archives of Physical Medicine Rehabilitation* 92: 37-45, 2011.
258. **Mendonca GV, Pereira FD, and Fernhall B.** Fractal scaling properties of heart rate dynamics in persons with Down syndrome. *Autonomic Neuroscience* 161: 110-115, 2011.
259. **Mendonca GV, Pereira FD, and Fernhall B.** Heart rate recovery and variability following combined aerobic and resistance exercise training in adults with and without Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities* 34: 353-361, 2013.
260. **Mendonca GV, Pereira FD, and Fernhall B.** Reduced exercise capacity in persons with Down syndrome: cause, effect, and management. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 6: 601-610, 2010.
261. **Menear K.** Parents perceptions of health and physical activity needs of children with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice* 12: 60-68, 2007.
262. **Merrell JA, and Shott SR.** OSAS in Down syndrome: T&A versus T&A plus lateral pharyngoplasty. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 71: 1197-1203, 2007.
263. **Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, and Levinson PD.** Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 107: 362-366, 1995.
264. **Mir GH, and Cumming GR.** Response to atropine in Down's syndrome. *Archives of disease in childhood* 46: 61-65, 1971.
265. **Mitchell RB.** Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography *The Laryngoscope* 117: 1844-1854, 2007.
266. **Mitchell RB, Call E, and Kelly J.** Diagnosis and therapy for airway obstruction in children with Down syndrome. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 129: 642-645, 2003a.
267. **Mitchell RB, Call E, and Kelly J.** Ear, nose and throat disorders in children with Down syndrome. *Laryngoscope* 113: 259-263, 2003b.
268. **Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, Sobers M, and Bloom FE.** Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 12: 801-805, 1988.
269. **Moldofsky H.** Central nervous system and peripheral immune functions and the sleep-wake system. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 19: 368, 1994.
270. **Murdoch JC, Ratcliffe WA, McLarty DG, Rodger JC, and Ratcliffe JG.** Thyroid function in adults with Down's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 44: 453-458, 1977.
271. **Murphy M, Friend DS, Pike-Nobile L, and Epstein LB.** Tumor necrosis factor-alpha and IFN-gamma expression in human thymus. Localization and overexpression in Down syndrome (trisomy 21). *The Journal of Immunology* 149: 2506-2512, 1992.
272. **Nagyova A, Sustrova M, and Raslova K.** Serum lipid resistance to oxidation and uric acid levels in subjects with Down's syndrome. *Physiological research* 49: 227-232, 2000.
273. **Nanas S, Sakellariou D, Kapsimalakou S, Dimopoulos S, Tassiou A, Tasoulis A, Anastasiou-Nana M, Vagiakis E, and Roussos C.** Heart rate recovery and oxygen kinetics after exercise in obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical cardiology* 33: 46-51, 2010.
274. **National Institutes of Health National Heart LBI, and National Cholesterol Education P.** *Third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel III)*. NIH, 2001.

275. **Ng SSS, Chan RSM, Woo J, Chan T-O, Cheung BHK, Sea MMM, To K-W, Chan KKP, Ngai J, and Yip W-H.** A randomized controlled study to examine the effect of a lifestyle modification program in OSA. *Chest* 148: 1193-1203, 2015.
276. **Niegawa T, Takitani K, Takaya R, Ishiro M, Kuroyanagi Y, Okasora K, Minami Y, Matsuda T, and Tamai H.** Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* 17-55, 2017.
277. **Nisbet LC, Phillips NN, Hoban TF, and O'Brien LM.** Effect of body position and sleep state on obstructive sleep apnea severity in children with Down syndrome. *Journal of clinical sleep medicine* 10: 81-88, 2014.
278. **Nixon GM, Biggs SN, Jitpiriyaraj S, and Horne RSC.** The relationship between sleep-disordered breathing severity and daytime adaptive functioning in children with Down syndrome. *CNS neuroscience & therapeutics* 22: 936-937, 2016.
279. **O'Driscoll DM, Horne RSC, Davey MJ, Hope SA, Anderson V, Trinder J, Walker AM, and Nixon GM.** Cardiac and sympathetic activation are reduced in children with Down syndrome and sleep disordered breathing. *Sleep* 35: 1269-1275, 2012.
280. **O'Driscoll DM, Horne RSC, Davey MJ, Hope SA, Walker AM, and Nixon GM.** The heart rate response to spontaneous arousal from sleep is reduced in children with Down syndrome referred for evaluation of sleep-disordered breathing. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 298: 1986-1990, 2010.
281. **Oksenberg A, Arons E, Radwan H, and Silverberg DS.** Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic and multiple sleep latency test data. *Chest* 112: 629-639, 1997.
282. **Olea E, Agapito MT, Gallego-Martin T, Rocher A, Gomez-Nino A, Obeso A, Gonzalez C, and Yubero S.** Intermittent hypoxia and diet-induced obesity: effects on oxidative status, sympathetic tone, plasma glucose and insulin levels, and arterial pressure. *Journal of Applied Physiology* 117: 706-719, 2014.
283. **Ono J, Chishaki A, Ohkusa T, Sawatari H, Nishizaka M, and Ando S-i.** Obstructive sleep apnea-related symptoms in Japanese people with Down syndrome. *Nursing & health sciences* 17: 420-425, 2015.
284. **Ordenez FJ, Rosety M, and Rosety-Rodriguez M.** Influence of 12-week exercise training on fat mass percentage in adolescents with Down syndrome. *Medical science monitor* 12: 416-419, 2006.
285. **Orr WC, Males JL, and Imes NK.** Myxedema and obstructive sleep apnea. *The American journal of medicine* 70: 1061-1066, 1981.
286. **Ozturk L, Unal M, Tamer L, and Celikoglu F.** The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 129: 538-540, 2003.
287. **Pagano G, and Castello G.** Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down syndrome. In: *Neurodegenerative Diseases*, edited by Elsevier, 2012, p. 291-299.
288. **Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, and Martinelli P.** The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 15: 104-108, 2000.
289. **Pallardo FV, Degan P, M d'Ischia M, Kelly FJ, Zatterale A, Calzone R, Castello G, Fernandez-Delgado R, Dunster C, and Lloret A.** Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down Syndrome patients. *Biogerontology* 7: 211-220, 2006.
290. **Pastore A, Tozzi G, Gaeta LM, Giannotti A, Bertini E, Federici G, Digilio MC, and Piemonte F.** Glutathione metabolism and antioxidant enzymes in children with Down syndrome. *The Journal of pediatrics* 142: 583-585, 2003.
291. **Patel SR, Larkin EK, and Redline S.** Shared genetic basis for obstructive sleep apnea and adiposity measures. *International journal of obesity* 32: 795, 2008.

292. **Pépin JL, Borel AL, Tamisier R, Baguet JP, Lévy P, and Dauvilliers Y.** Hypertension and sleep: overview of a tight relationship. *Sleep medicine reviews* 18: 509-519, 2014.
293. **Pépin JL, Lévy P, and Tamisier R.** Syndrome d'apnées obstructives du sommeil: diagnostic et modalités de traitement *Médecine des maladies Métaboliques* 2: 2008.
294. **Peppard P, Young T, Barnet J, Palta M, Hagen E, and Hla K.** Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American Journal of Epidemiology* 177: 1006-1014, 2013.
295. **Pevernagie DA, Stanson AW, Sheedy PF, Daniels BK, and Shepard Jr JW.** Effects of body position on the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 152: 179-185, 1995.
296. **Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, and Somers VK.** Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 279: 234-237, 2000.
297. **Phillips C, Fahimi A, Das D, S Mojabi F, Ponnusamy R, and Salehi A.** Noradrenergic system in down syndrome and Alzheimer's disease a target for therapy. *Current Alzheimer Research* 13: 68-83, 2016.
298. **Phillips CL, and O'Driscoll DM.** Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nature and Science of Sleep* 5: 43, 2013.
299. **Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, Ordovas JM, Cupples LA, Defoort C, Lovegrove JA, Drevon CA, and Blaak EE.** Leptin Receptor Polymorphisms Interact with Polyunsaturated Fatty Acids to Augment Risk of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Adults. *The Journal of nutrition* 140: 238-244, 2009.
300. **Pitetti KH, and Campbell KD.** Mentally retarded individuals--a population at risk? *Medicine & Science in Sports & Exercise* 23: 586-593, 1991.
301. **Pitetti KH, Climstein M, Campbell KD, Barrett PJ, and Jackson JA.** The cardiovascular capacities of adults with Down syndrome: a comparative study. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 24: 13-19, 1992.
302. **Prasher VP.** Comparison of physical and psychiatric status in individuals with translocation and trisomy 21 Down syndrome. . *The Down Syndrome Educational Trust Down Syndrome Research and Practise* 3: 9-13, 1995.
303. **Prasher VP, Ninan S, and Haque S.** Fifteen year follow up of thyroid status in adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 55: 392-396, 2011.
304. **Pressman MR.** Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: clinical and forensic implications. *Sleep medicine reviews* 11: 5-30, 2007.
305. **Pueschel SM, Craig WY, and Haddow JE.** Lipids and lipoproteins in persons with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 36: 365-369, 1992.
306. **Puukka R, Puukka M, Perkkila L, and Kouvalainen K.** Levels of some purine metabolizing enzymes in lymphocytes from patients with Down's syndrome. *Biochemical medicine and metabolic biology* 36: 45-50, 1986.
307. **Quadri F, Boni E, Pini L, Bottone D, Venturoli N, Corda L, and Tantucci C.** Exercise tolerance in obstructive sleep apnea-hypopnea (OSAH), before and after CPAP treatment: Effects of autonomic dysfunction improvement. *Respiratory physiology & neurobiology* 236: 51-56, 2017.
308. **Ram G, and Chinen J.** Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clinical & Experimental Immunology* 164: 9-16, 2011.
309. **Ramia M, Musharrafieh U, Khaddage W, and Sabri A.** Revisiting Down syndrome from the ENT perspective: review of literature and recommendations. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 271: 863-869, 2014.
310. **Raskin S, and Limme M.** La dimension verticale dans le SAHOS de l'adulte: un exemple d'altération fonctionnelle. *L'Orthodontie Française* 74: 411-429, 2003.



311. **Redline S, and Tishler PV.** The genetics of sleep apnea. *Sleep medicine reviews* 4: 583-602, 2000.
312. **Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, and Krejci P.** The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 151: 682-687, 1995.
313. **Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, Minenna A, Giorgino R, and De Pergola G.** Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *International journal of obesity* 25: 669-675, 2001.
314. **Rickards CA, and Newman DG.** A comparative assessment of two techniques for investigating initial cardiovascular reflexes under acute orthostatic stress. *European Journal of Applied Physiology* 90: 449-457, 2003.
315. **Riley R, Guilleminault C, Herran J, and Powell N.** Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 6: 303-311, 1983.
316. **Rimmer JH, Heller T, Wang E, and Valerio I.** Improvements in physical fitness in adults with Down syndrome. *American Journal of Mental Retardation* 109: 165-174, 2004.
317. **Rimmer JH, and Yamaki K.** Obesity and intellectual disability. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 12: 22-27, 2006.
318. **Robinson RW, and Zwillich CW.** The effect of drugs on breathing during sleep. *Clinics in chest medicine* 6: 603-614, 1985.
319. **Roche F.** Modifications des paramètres électrocardiographiques en situation hypoxémique : applications à la physiopathologie et au diagnostic du syndrome d'apnée du sommeil. Saint Etienne: Jean Monnet, 2003.
320. **Roche F, Hoey H, and Murphy J.** Medical Management of Children & Adolescents with Down Syndrome in Ireland. Dublin, Ireland: Trinity College: 2015.
321. **Rodrigues AN, Coelho LC, Goncalves WLS, Gouvea SA, Vasconcellos MJR, Cunha RS, and Abreu GR.** Stiffness of the large arteries in individuals with and without Down syndrome. *Vascular health and risk management* 7: 375-381, 2009.
322. **Roehrs T, and Roth T.** Sleep, sleepiness, sleep disorders and alcohol use and abuse. *Sleep medicine reviews* 5: 287-297, 2001.
323. **Roizen NJ, and Patterson D.** Down's syndrome. *Lancet* 361: 1281-1289, 2003.
324. **Rosen D.** Management of obstructive sleep apnea associated with Down syndrome and other craniofacial dysmorphologies. *Current opinion in pulmonary medicine* 17: 431-436, 2011.
325. **Ruvalcaba RHA, Ferrier PE, and Thuline HC.** Incidence of goiter in patients with Down's syndrome. *American Journal of Diseases of Children* 118: 451-453, 1969.
326. **Ryan CF, Lowe AA, Li D, and Fleetham JA.** Three-dimensional upper airway computed tomography in obstructive sleep apnea. *American Reviews of Respiratory Disease* 144: 428-432, 1991.
327. **Ryan S.** Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction. *The Journal of physiology* 595: 2423-2430, 2017.
328. **Saliba I, Sbeity S, El-Zir E, Yammine FG, Noun CT, and Haddad A.** Down syndrome: an electrophysiological and radiological profile. *The Laryngoscope* 124: 141-147, 2013.
329. **Salo MK, Solakivi-Jaakkola T, Kivimaki T, and Nikkari T.** Plasma lipids and lipoproteins in Down's syndrome. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 39: 485-490, 1979.
330. **Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M, Matsuoka F, Yoshimura C, Kuroda H, Rahmawati A, Hashiguchi N, Miyazono M, and Ono J.** A Nationwide Cross-sectional Study

on Congenital Heart Diseases and Symptoms of Sleep-disordered Breathing among Japanese Down's Syndrome People. *Internal Medicine* 54: 1003-1008, 2015.

331. **Scheen A, and Van Cauter E.** The roles of time of day and sleep quality in modulating glucose regulation: clinical implications. *Hormone Research in Paediatrics* 49: 191-201, 1998.

332. **Schmidt F, Kapellen TM, Wiegand S, Herbst A, Wolf J, Frohlich-Reiterer EE, Rabl W, Rohrer T, Holl RW, and Group DP-WS.** Diabetes mellitus in children and adolescents with genetic syndromes. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* 120: 579-585, 2012.

333. **Schwab RJ.** Sex differences and sleep apnoea. *BMJ Publishing Group Ltd*, 1999.

334. **Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, and Smith PL.** Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proceedings of the American Thoracic Society* 5: 185-192, 2008.

335. **Seals DR, and Bell C.** Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes* 53: 276-284, 2004.

336. **Séguin E.** *Traitement moral, hygiène et éducation des idiots et des autres enfants arriérés ou retardés dans leur développement, etc.* JB Baillière, 1846.

337. **Sei H, Enai T, Chang H-Y, and Morita Y.** Heart rate variability during sleep in Down's syndrome. *Physiology & behavior* 58: 1273-1276, 1995.

338. **Seidl C, Reid G, and Montgomery DL.** A critique of cardiovascular fitness testing with mentally retarded persons. *Adapted Physical Activity Quarterly* 4: 106-116, 1987.

339. **Senthilvel E, and Krishna J.** Body position and obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Journal of clinical sleep medicine* 7: 158-162, 2011.

340. **Seo DS, Chau GC, Baek K-H, and Um SH.** A single extra copy of Down syndrome critical region 1-4 results in impaired hepatic glucose homeostasis. *Molecular Metabolism* 82-89, 2018.

341. **Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, Lewis CE, Grunfeld C, Heshka S, and Heymsfield SB.** Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity* 14: 727-736, 2006.

342. **Shete MM, Stocks RMS, Sebelik ME, and Schoumacher RA.** Effects of adenotonsillectomy on polysomnography patterns in Down syndrome children with obstructive sleep apnea: a comparative study with children without Down syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 74: 241-244, 2010.

343. **Shi T, Min M, Sun C, Cheng C, Zhang Y, Liang M, Rizeq FK, and Sun Y.** A meta-analysis of the association between gout, serum uric acid level, and obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 1-11, 2019.

344. **Shields N, Synnot AJ, and Barr M.** Perceived barriers and facilitators to physical activity for children with disability: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine* 46: 989-997, 2012.

345. **Shires CB, Anold SL, Schoumacher RA, Dehoff GW, Donepudi SK, and Stocks RM.** Body mass index as an indicator of obstructive sleep apnea in pediatric Down syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 74: 768-772, 2015.

346. **Shott SR, and Donnelly LF.** Cine magnetic resonance imaging: evaluation of persistent airway obstruction after tonsil and adenoidectomy in children with Down syndrome. *The Laryngoscope* 114: 1724-1729, 2004.

347. **Simpson R, Oyekan AA, Ehsan Z, and Ingram DG.** Obstructive sleep apnea in patients with Down syndrome: current perspectives. *Nature and Science of Sleep* 10: 287-293, 2018.

348. **Skatrud J, Iber C, Ewart R, Thomas G, Rasmussen H, and Schultze B.** Disordered breathing during sleep in hypothyroidism. *American Review of Respiratory Disease* 124: 325-329, 1981.

349. **Skotko BG, Macklin EA, Muselli M, Voelz L, McDonough ME, Davidson E, Allareddy V, Jayaratne YSN, Bruun R, and Ching N.** A predictive model for obstructive sleep apnea and Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 173: 889-896, 2017.
350. **Slaats MA, Van Hoorenbeeck K, Van Eyck A, Vos WG, De Backer JW, Boudewyns A, De Backer W, and Verhulst SL.** Upper airway imaging in pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine reviews* 21: 59-71, 2015.
351. **Smigielska-Kuzia J, Bockowski L, Sobaniec W, Sendrowski K, Zelazowska-Rutkowska B, and Cholewa M.** Anti-inflammatory plasma cytokines in children and adolescents with Down syndrome. *Folia histochemica et cytobiologica* 48: 667-670, 2010.
352. **Smith D.** Health Care Management of Adults with Down Syndrome *American Family Physician* 64: 2010.
353. **Smith R, Véale D, Pépin JL, and Lévy P.** Systeme nerveux autonome et syndrome d'apnées du sommeil. *Revue des maladies respiratoires* 16: 287-304, 1999.
354. **Soares MRPS, Paula FOD, Chaves MdGAM, Assis NMdSP, and Chaves Filho HDdM.** Patient with Down syndrome and implant therapy: a case report. *Brazilian dental journal* 21: 550-554, 2010.
355. **Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, Phan TG, Drummond GR, and Srikanth VK.** Risk of major cardiovascular events in people with Down syndrome. *PloS one* 10: e0137093, 2015.
356. **Somers VK, Dyken ME, Clary MP, and Abboud FM.** Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Investigation* 96: 1897-1904, 1995.
357. **Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, Sebree T, Smith T, and Bachand R.** AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88: 2673-2681, 2003.
358. **Strome M.** Obstructive sleep apnea in Down syndrome children: a surgical approach. *Laryngoscope* 96: 1340-1342, 1986.
359. **Subbaiah P.** Evaluation of Craniofacial Morphology in Subjects with Down's Syndrome: A Cephalometric Study. *IRA-International Journal of Applied Sciences* 7: 75-94, 2017.
360. **Subramaniam DR, Mylavarapu G, McConnell K, Fleck RJ, Shott SR, Amin RS, and Gutmark EJ.** Compliance measurements of the upper airway in pediatric Down syndrome sleep apnea patients. *Annals of biomedical engineering* 44: 873-885, 2016a.
361. **Subramaniam DR, Mylavarapu G, McConnell K, Fleck RJ, Shott SR, Amin RS, and Gutmark EJ.** Upper airway elasticity estimation in pediatric Down syndrome sleep apnea patients using collapsible tube theory. *Annals of biomedical engineering* 44: 1538-1552, 2016b.
362. **Sullivan KD, Evans D, Pandey A, Hraha TH, Smith KP, Markham N, Rachubinski AL, Wolter-Warmerdam K, Hickey F, and Espinosa JM.** Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Scientific reports* 7: 14818, 2017.
363. **Taguchi O, Hida W, Okabe S, Ebihara S, Ogawa H, Kikuchi Y, and Shirato K.** Improvement of exercise performance with short-term nasal continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 183: 45-53, 1997.
364. **Takeuchi S, Kitamura T, Ohbuchi T, Koizumi H, Takahashi R, Hohchi N, and Suzuki H.** Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep and Breathing* 19: 85-89, 2015.
365. **Tamura A, Kawano Y, Watanabe T, and Kadota J.** Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and impaired glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Respiratory medicine* 102: 1412-1416, 2008.

366. **Tangugsorn V, Skatvedt O, Krogstad O, and Lyberg T.** Obstructive sleep apnoea: a cephalometric study. Part I. Cervico-craniofacial skeletal morphology. *The European Journal of Orthodontics* 17: 45-56, 1995.
367. **Team RC.** R: A Language and Environment for Statistical Computing, Version 2.10.0. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
368. **Tenenbaum A, Malcah Y, Wexler I, Brooks R, Schulman C, and Levy-Khademi F.** Obesity and metabolic syndrome characteristics in children and adolescents with Down syndrome. *Down Syndrome Quarterly* 13: 49-51, 2011.
369. **Tenneti N, Dayal D, Sharda S, Panigrahi I, Didi M, Attri SV, Sachdeva N, and Bhalla AK.** Concentrations of leptin, adiponectin and other metabolic parameters in non-obese children with Down syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 30: 831-837, 2017.
370. **Terziotti P, Schena F, Gulli G, and Cevese A.** Post-exercise recovery of autonomic cardiovascular control: a study by spectrum and cross-spectrum analysis in humans. *European Journal of Applied Physiology* 84: 187-194, 2001.
371. **Thaler JP, and Schwartz MW.** Minireview: Inflammation and obesity pathogenesis: the hypothalamus heats up. *Endocrinology* 151: 4109-4115, 2010.
372. **Thorarinsdottir EH, Arnardottir ES, Benediktsdottir B, Janson C, Olafsson I, Pack AI, Gislason T, and Keenan BT.** Serum ferritin and obstructive sleep apnea-epidemiological study. *Sleep and Breathing* 22: 663-672, 2018.
373. **Thottam PJ, Choi S, Simons JP, and Kitsko DJ.** Effect of adenotonsillectomy on central and obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 153: 644-648, 2015.
374. **Toyama T, Seki R, Kasama S, Isobe N, Sakurai S, Adachi H, Hoshizaki H, Oshima S, and Taniguchi K.** Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation Journal* 73: 299-304, 2009.
375. **Tracey KJ.** The inflammatory reflex. *Nature* 420: 853-859, 2002.
376. **Tracey KJ.** Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of clinical investigation* 117: 289-296, 2007.
377. **Trois MS, Capone GT, Lutz JA, Melendres MC, Schwartz AR, Collop NA, and Marcus CL.** Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 5: 317-323, 2009.
378. **Trost SG, Sallis JF, Pate RR, Freedson PS, Taylor WC, and Dowda M.** Evaluating a model of parental influence on youth physical activity. *American journal of preventive medicine* 25: 277-282, 2003.
379. **Tsimaras V, Giagazoglou P, Fotiadou E, Christoulas K, and Angelopoulou N.** Jog-walk training in cardiorespiratory fitness of adults with Down syndrome. *Perceptual and motor skills* 96: 1239-1251, 2003.
380. **Tuomilehto HPI, Seppa JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JOI, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, and Martikainen T.** Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 179: 320-327, 2009.
381. **Tuysuz B, and Beker DB.** Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatrica* 90: 1389-1393, 2001.
382. **Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, and Burgio R.** Immunology of Down syndrome: A review. *American journal of medical genetics* Genetics Supplement: 204-212., 1990.
383. **Uong EC, McDonough JM, Tayag-Kier CE, Zhao H, Haselgrove J, Mahboubi S, Schwab RJ, Pack AI, and Arens R.** Magnetic resonance imaging of the upper airway in

- children with Down syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 163: 731-736, 2001.
384. **Urv TK, Zigman WB, and Silverman W.** Psychiatric symptoms in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease. *American journal on intellectual and developmental disabilities* 115: 265-276, 2010.
385. **Vacca RA, Bawari S, Valenti D, Tewari D, Nabavi SF, Shirooie S, Sah AN, Volpicella M, Braidy N, and Nabavi SM.** Down syndrome: Neurobiological alterations and therapeutic targets. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 234-255, 2019.
386. **Valkenburg AJ, Tibboel D, and van Dijk M.** Pain sensitivity of children with Down syndrome and their siblings: quantitative sensory testing versus parental reports. *Developmental Medicine & Child Neurology* 57: 1049-1055, 2015.
387. **Van de Perck E, Beyers J, Dieltjens M, de Beeck SO, Verbraecken J, Van de Heyning P, Boudewyns A, and Vanderveken OM.** Successful upper airway stimulation therapy in an adult Down syndrome patient with severe obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 1-5, 2018.
388. **Van den Bosch G, Van den Bossche J, Wagner C, De Schouwer P, Van De Vyvere M, and Neels H.** Determination of iron metabolism-related reference values in a healthy adult population. *Clinical chemistry* 47: 1465-1467, 2001.
389. **Vann JCJ, Finkle J, Ammerman A, Wegner S, Skinner AC, Benjamin JT, and Perrin EM.** Use of a tool to determine perceived barriers to children's healthy eating and physical activity and relationships to health behaviors. *Journal of pediatric nursing* 26: 404-415, 2011.
390. **Varela AM, Sardinha LB, and Pitetti KH.** Effects of an aerobic rowing training regimen in young adults with Down syndrome. *American Journal of Mental Retardation* 106: 135-144, 2001.
391. **Vis JC, de Bruin-Bon RH, Bouma BJ, Huisman SA, Imschoot L, van den Brink K, and Mulder BJ.** Congenital heart defects are under-recognised in adult patients with Down's syndrome. *Heart* 96: 1480-1484, 2010.
392. **Vondra K, Brodan V, Bass A, Kuhn E, Teisinger J, Andel M, and Veselkova A.** Effects of sleep deprivation on the activity of selected metabolic enzymes in skeletal muscle. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 47: 41-46, 1981.
393. **W.H.O. Physical Status.** The use and interpretation of anthropometry. *WHO technical report series* 854: 1-452, 1995.
394. **Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O'Donnell AE, Sodero J, and Potolicchio SJ.** Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* 97: 33-38, 1990.
395. **Waldman HB, Hasan FM, and Perlman S.** Down syndrome and sleep disordered breathing: the dentists role. *Journal of American Dentists Association* 140: 307-312, 2009.
396. **Wang T-Y, Lo Y-L, Lee K-Y, Liu W-T, Lin S-M, Lin T-Y, Ni Y-L, Wang C-Y, Ho S-C, and Kuo H-P.** Nocturnal CPAP improves walking capacity in COPD patients with obstructive sleep apnoea. *Respiratory research* 14: 66, 2013.
397. **Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Wirtz PH, Zimmermann-Viehoff F, Thomas A, Perschel FH, Arck PC, and Deter HC.** Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *European Journal of Applied Physiology* 109: 201-211, 2010.
398. **Wee SO, Pitetti KH, Gouloupoulou S, Collier SR, Guerra M, and Baynard T.** Impact of obesity and Down syndrome on peak heart rate and aerobic capacity in youth and adults. *Research in developmental disabilities* 36C: 198-206, 2014.
399. **Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, and Palta M.** Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Archives of internal medicine* 154: 2219-2224, 1994.

400. **Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, and Vita JA.** The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 42: 1149-1160, 2003.
401. **Wiener RC, Zhang R, and Shankar A.** Elevated serum C-reactive protein and markers of sleep disordered breathing. *International journal of vascular medicine* 2012: 2011.
402. **Wilcock DM, Schmitt FA, and Head E.** Cerebrovascular contributions to aging and Alzheimer's disease in Down syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1862: 909-914, 2016.
403. **Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, Karmiloff-Smith A, Nizetic D, Tybulewicz VLJ, Fisher EMC, and Strydom A.** A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nature Reviews Neuroscience* 16: 564, 2015.
404. **World Health Organization.** *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* World Health Organization, 2000.
405. **Xue Q-S, and Streit WJ.** Microglial pathology in Down syndrome. *Acta neuropathologica* 122: 455, 2011.
406. **Yahia S, El-farahaty RM, El-Hawary AK, El-hussiny MA, Abdel-maseih H, El-Dahtory F, and El-Gilany A-H.** Leptin, insulin and thyroid hormones in a cohort of Egyptian obese Down syndrome children: a comparative study. *BMC endocrine disorders* 12: 22, 2012.
407. **Yamamoto T, Hirose N, and Miyoshi K.** Polygraphic study of periodic breathing and hypersomnolence in a patient with severe hypothyroidism. *European neurology* 15: 188-193, 1977.
408. **Yang Q, Rasmussen SA, and Friedman JM.** Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *The Lancet* 359: 1019-1025, 2002.
409. **Yoshida K, Fukatsu H, Ando Y, Ishigaki T, and Okada T.** Evaluation of sleep apnea syndrome with low-field magnetic resonance fluoroscopy. *European radiology* 9: 1197-1202, 1999.
410. **Young T, Peppard PE, and Gottlieb DJ.** Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine* 165: 1217-1239, 2002.
411. **Yumusakhuylu AC, Binnetoglu A, Demir B, Baglam T, and Sari M.** Is it safe to perform adenotonsillectomy in children with Down syndrome? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 273: 2819-2823, 2016.
412. **Zamarron C, Paz VGa, and Riveiro A.** Obstructive sleep apnea syndrome is a systemic disease. Current evidence. *European Journal of Internal Medicine* 19: 390-398, 2008.
413. **Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, and Thorpe P.** Growth charts for children with Down syndrome in the United States. *Pediatrics* 136: 1204-1211, 2015.
414. **Žitňanová I, Korytár P, Aruoma OI, Šustrová M, Garaiová I, Muchová J, Kalnovičová T, Pueschel S, and Ďuračková Z.** Uric acid and allantoin levels in Down syndrome: antioxidant and oxidative stress mechanisms? *Clinica Chimica Acta* 341: 139-146, 2004.
415. **Zubillaga P, Garrido A, Mugica I, Ansa J, Zabalza R, and Emparanza JI.** Effect of vitamin D and calcium supplementation on bone turnover in institutionalized adults with Down's Syndrome. *European journal of clinical nutrition* 60: 605-609, 2006.

## ANNEXES

Annexe I : Résultats supplémentaires de variabilité RR et VTA post-effort, en fonction du genre et du SAS

Annexe II : Variables explicatives triées selon les regroupements par cluster

## Annexe I : Variabilité RR et tension artérielle post-effort en fonction du genre et du SAS

Tableau 1. Variabilité RR et VTA lors du test orthostatique post-effort, en fonction du genre

	Hommes		Femmes	
	Couchée	Debout	Couchée	Debout
<b>FC (bpm)</b>	76 ± 12 <sup>aaa</sup>	96 ± 14	72 ± 10 <sup>aaa</sup>	89 ± 13
<b>RMSSD (ms<sup>2</sup>)</b>	31 ± 22 <sup>aa</sup>	20 ± 18	38 ± 26 <sup>a</sup>	21 ± 9
<b>pNN50 (%)</b>	11 ± 16 <sup>aa</sup>	2 ± 2	18 ± 19 <sup>a</sup>	3 ± 4
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	746 ± 694 <sup>a</sup>	414 ± 380	867 ± 977	381 ± 232
<b>HF(ms<sup>2</sup>)</b>	485 ± 733 <sup>aa</sup>	123 ± 96	675 ± 744	167 ± 122
<b>LF (u.n.)</b>	64 ± 21	72 ± 16	61 ± 18	71 ± 12
<b>HF (u.n.)</b>	34 ± 17	27 ± 16	39 ± 18	29 ± 12
<b>LF/HF</b>	2,9 ± 2,5	4,3 ± 4,2	2,16 ± 1,53	3,46 ± 3,11
<b>PAS (mmHg)</b>	111 ± 15 <sup>a</sup>	107 ± 15	103 ± 13	103 ± 15
<b>PAD (mmHg)</b>	66 ± 10 <sup>aaa</sup>	71 ± 10	62 ± 8 <sup>a</sup>	68 ± 10
<b>PAM (mmHg)</b>	83 ± 11	84 ± 11	79 ± 9	82 ± 11
<b>LF<sub>VTA</sub> (u.n.)</b>	8 ± 8	8 ± 9	7 ± 6	13 ± 20
<b>LF/HF<sub>VTA</sub></b>	0,49 ± 0,28 <sup>a</sup>	0,32 ± 0,18	0,76 ± 1,05	0,66 ± 0,77
<b>αLF<sub>VTA</sub></b>	11,35 ± 7,78	9,68 ± 9,34	12,49 ± 9,57	10,48 ± 9,14

Tableau 2. Variabilité RR et VTA lors du test orthostatique post-effort, en fonction du diagnostic de SAS

	SAS +		SAS -	
	Couchée	Debout	Couchée	Debout
<b>FC (bpm)</b>	75 ± 11 <sup>aaa</sup>	96 ± 14	74 ± 9 <sup>aa</sup>	94 ± 13
<b>RMSSD (ms<sup>2</sup>)</b>	40 ± 21 <sup>aaab</sup>	20 ± 18	32 ± 32	19 ± 20
<b>pNN50 (%)</b>	17 ± 14 <sup>aaab</sup>	2 ± 2	12 ± 21 <sup>a</sup>	2 ± 8
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	1164 ± 1178 <sup>a</sup>	414 ± 380	655 ± 2743 <sup>a</sup>	633 ± 957
<b>HF(ms<sup>2</sup>)</b>	632 ± 702 <sup>aaab</sup>	123 ± 96	534 ± 1259	114 ± 644
<b>LF (u.n.)</b>	68 ± 17 <sup>a</sup>	72 ± 16	60 ± 19	72 ± 15
<b>HF (u.n.)</b>	31 ± 17 <sup>a</sup>	27 ± 16	38 ± 19	28 ± 12
<b>LF/HF</b>	3,1 ± 1,1 <sup>aa</sup>	4,3 ± 4,2	2,4 ± 1,42	4,2 ± 2,72
<b>PAS (mmHg)</b>	108 ± 20 <sup>a</sup>	107 ± 15	108 ± 14	106 ± 15
<b>PAD (mmHg)</b>	65 ± 12 <sup>aaa</sup>	71 ± 10	64 ± 10	71 ± 11
<b>PAM (mmHg)</b>	82 ± 13	84 ± 11	81 ± 11	84 ± 12
<b>LF<sub>VTA</sub> (u.n.)</b>	7 ± 7	11 ± 10	5 ± 4	7 ± 7
<b>LF/HF<sub>VTA</sub></b>	0,9 ± 1,0	0,32 ± 0,5	0,49 ± 0,26	0,43 ± 12,6
<b>αLF<sub>VTA</sub></b>	15,4 ± 8,17	15,5 ± 20,81	18,6 ± 13,5	10,8 ± 5,8

Données exprimées en moyennes ± écart-type ; FC : fréquence cardiaque ; RMSSD : moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque ; pNN50 : part des intervalles RR supérieurs aux précédents de plus de 50 ms ; LF : hautes fréquences (unité normalisée) ; HF : basses fréquences (unité normalisée) ; LF/HF : ratio basses fréquences- hautes fréquences ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAM pression artérielle moyenne ; LF<sub>VTA</sub> : basses fréquences des variabilité de tension artérielle ; LF/HF<sub>VTA</sub> : ratio basses fréquences- hautes fréquences des variabilité de tension artérielle ; αLF<sub>VTA</sub> : sensibilité baroréflexe ;

a : différence significative entre les mesures en position couchée et debout



## Annexe II : Variables explicatives triées selon les regroupements par cluster

	groupe SAS	IAH	ngle_goniaqu	ferritine	eosinophile	basophile	VO2_pic_mL	Polar LF/HF
sujet 2	0	13,45	127	275	0,1	0,1	20,1	0,82
sujet 18	0	14,55	130	45	0,1	0,1	38,5	0,765
sujet 26	0	8,83	114	47	0	0,1	20	1,3575
sujet 29	0	14,35	120	119	0,14	0,13	20	0,308
sujet 35	0	5,67	126	106	0	0,1	44	1,3185
sujet 1	1	27,96	112	355	0,2	0,1	41,5	0,325
sujet 3	1	34,2	125	156	0,1	0,1	36,3	0,815
sujet 6	1	55,25	121	329	0	0,1	39,3	1,465
sujet 7	1	33,42	130	221	0,3	0,2	41,6	1,67
sujet 8	1	32,47	125	285	0,1	0,1	40,6	1,815
sujet 10	1	40,09	131	32	0	0,1	41,2	0,34
sujet 11	1	21,35	139	232	0,4	0,1	47,2	0,505
sujet 13	1	20,28	130	120	0	0,1	51,6	0,93
sujet 14	1	70,61	130	127	0,1	0,1	41	0,625
sujet 15	1	18,33	120	60	0,1	0,2	29,7	1,085
sujet 20	1	99,91	130	255	0	0,1	30	1,175
sujet 24	1	18,01	125	117	0,1	0,1	41	0,645
sujet 25	1	25,51	123	142	0,05	0,05	34	1,4295
sujet 28	1	30	107	163	0,3	0,1	43	0,603
sujet 32	1	18,22	120	71,6	0	0,1	38	1,345
sujet 39	1	27,74	113	272	0,1	0,14	33	0,738
sujet 40	1	31,8	124,4	346	0,1	0,1	24	0,6125
	moy	30,0909091	123,745455	176,163636	0,10409091	0,11	36,1636364	0,94054545
	max	99,91	139	355	0,4	0,2	51,6	1,815
	min	5,67	107	32	0	0,05	20	0,308
sujet 4	0	6,15	117	246	0,1	0	26,7	0,4
sujet 12	0	3,22	112	27	0	0	25,2	1,015
sujet 21	0	8,18	121	61	0,1	0	24	1,24
sujet 23	0	2,72	113,3	112	0,1	0	35	0,453
sujet 36	0	7,21	119	122	0	0	47	0,2755
sujet 16	1	38,98	135	116	0,3	0	18,2	0,945
sujet 17	1	39,73	127	67	0,1	0	33,2	0,755
sujet 22	1	36,42	138	178	0	0	28	2,165
sujet 30	1	55,14	132	271	0,1	0	40	1,1165
sujet 37	1	33,25	136	92,4	0,08	0,02	27	
	moy	23,1	125,03	129,24	0,088	0,002	30,43	0,92944444
	max	55,14	138	271	0,3	0,02	47	2,165
	min	2,72	112	27	0	0	18,2	0,2755
sujet 19	0	12,27	114,9	472	0,1	0	28	1,1
sujet 5	1	34,14	133	457	0,1	0	27	2,22
sujet 9	1	41,77	134	627	0,1	0	27,3	0,53
sujet 27	1	66,67	125	486	0,22	0,06	35	1,905
sujet 31	1	19,08	131	450	0,11	0,07	28	1,001
sujet 33	1	76,69	131,5	405	0,12	0,1	31	1,366
sujet 34	1	44,77	144	699	0,2	0,1	33	2,726
sujet 38	1	45,35	124	442	0	0,14	30	3,58
	moy	42,5925	129,675	504,75	0,11875	0,05875	29,9125	1,8035
	max	76,69	144	699	0,22	0,14	35	3,58
	min	19,08	124	405	0	0	27	0,53
	<b>moyenne</b>	<b>30,8435</b>	<b>125,2525</b>	<b>230,15</b>	<b>0,103</b>	<b>0,07275</b>	<b>33,48</b>	<b>1,115</b>

