



22 - 23 November, 2025
**6th European
22q11 Conference
in Brussels**

Mot de bienvenue

Paul Havelange président 22q11 Europe

Stéphan Eliez vice-président, psychiatre suisse directeur du [Centre Synapsy de recherche en neurosciences pour la santé mentale](#)

300 PARTICIPANTS

50 patients présents

En 2026, 2 webinars sont prévus

Introduction Maude SCHNEIDER, docteur en psychologie (thèse sur le 22q11), coordinatrice scientifique de 22q11 Europe

Histoire de la conférence européenne

Bruxelles 2015, Dublin 2017, Barcelone 2019, Berlin 2021 (en visio du fait COVID), Dublin 2023, Bruxelles 2025



Généralités

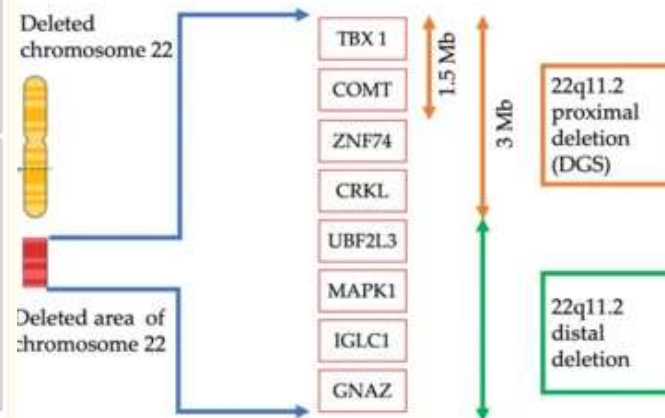
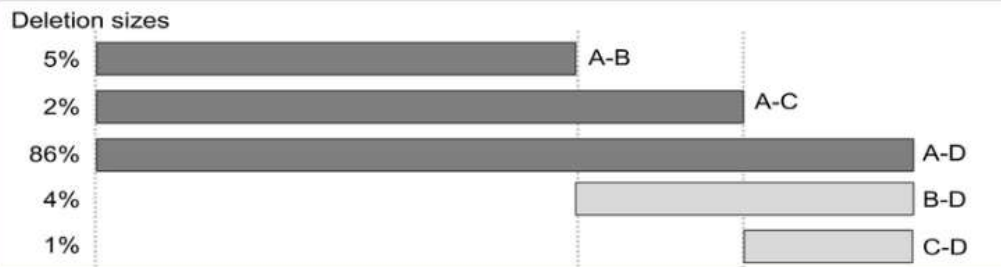
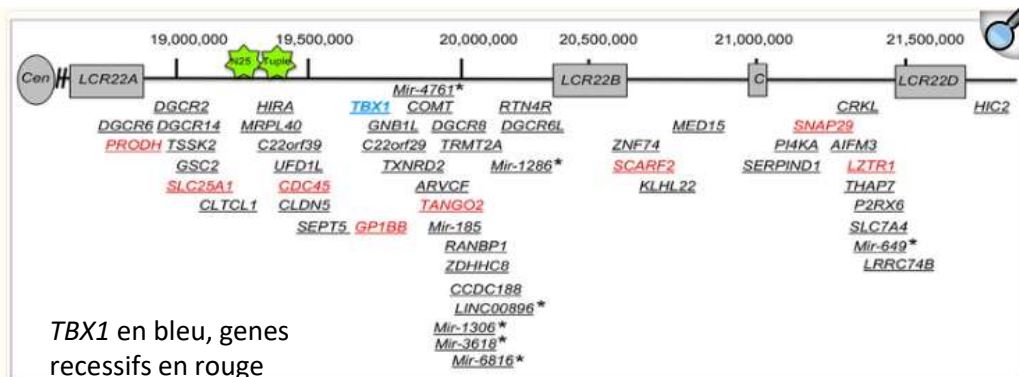
Délétion 22q11.2

Prévalence 1/2148 naissances vivantes
47/100 000

De novo : 90-95%

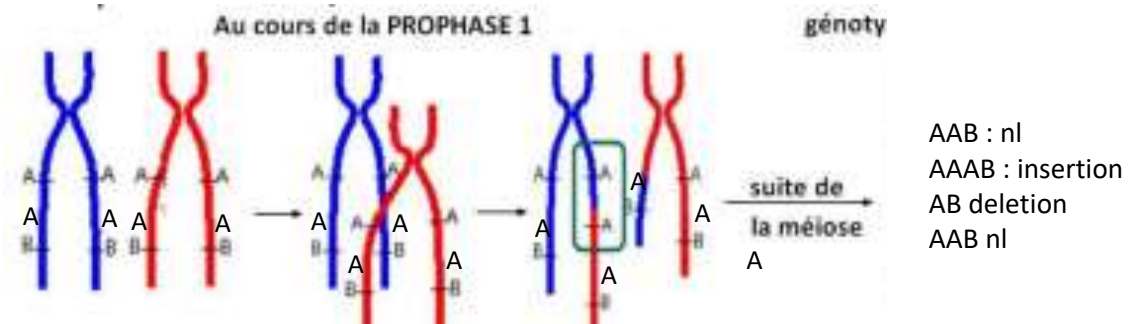
Transmission par un des parents : 10%

Qd un des parents est porteur de la délétion, récurrence : 50%



Mécanisme

Recombinaison homologue non -allélique c(NAHR) entre des LCR (low copy repeats) de la region 22q11.2 = LCR22 au cours de la méiose



Résultats: deletion au sein de la region 22q11.2

90% des cas , del de 3 Mb entre LCR22A-LCR22D emportant 45 genes dont 10 genes non codants et 7 microARN

TBX1 : code pour un facteur de transcription pour de nombreux genes au niveau de <> tissus et organs dont Coeur, thymus, palais , parathyroides par l'intermediaires des cellules de la crete neurale qui migrent depuis les arcs pharyngiens

CRKL: Coeur, parathyroide, thymus, rein

COMT (Catechol-O-methyltransferase): métabolisme de la dopamine

DGCR8: an neuronales

...

Le syndrome 22q11

Dr Solveg OSKADOTTIR, université de Göteborg, Suède

Présentation clinique

Atteintes multiples, variabilité d'expression ++

Clinique évolutive au cours du temps avec une sévérité variable d'un sujet à l'autre

Diagnostic possible à différents moments de la vie

Grossesse: malf cardiaque

Période néonatale: cardiopathie, fente palatine, hypocalcémie, immunodéficience avec hypoplasie du thymus

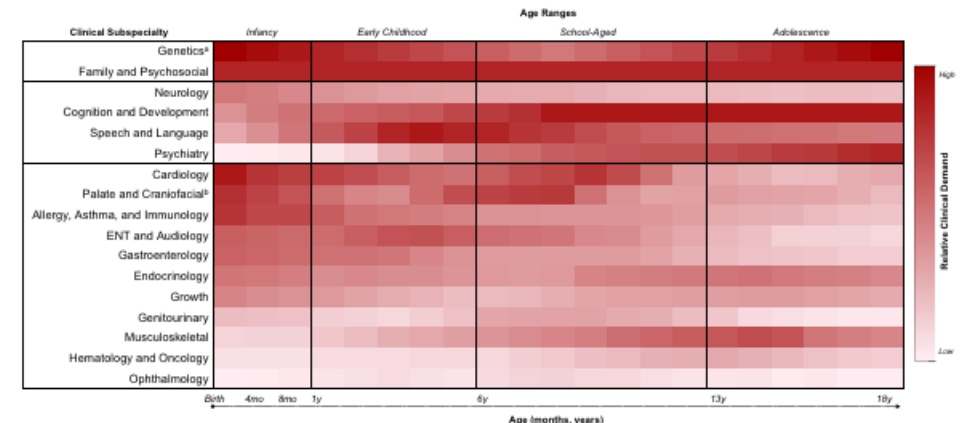
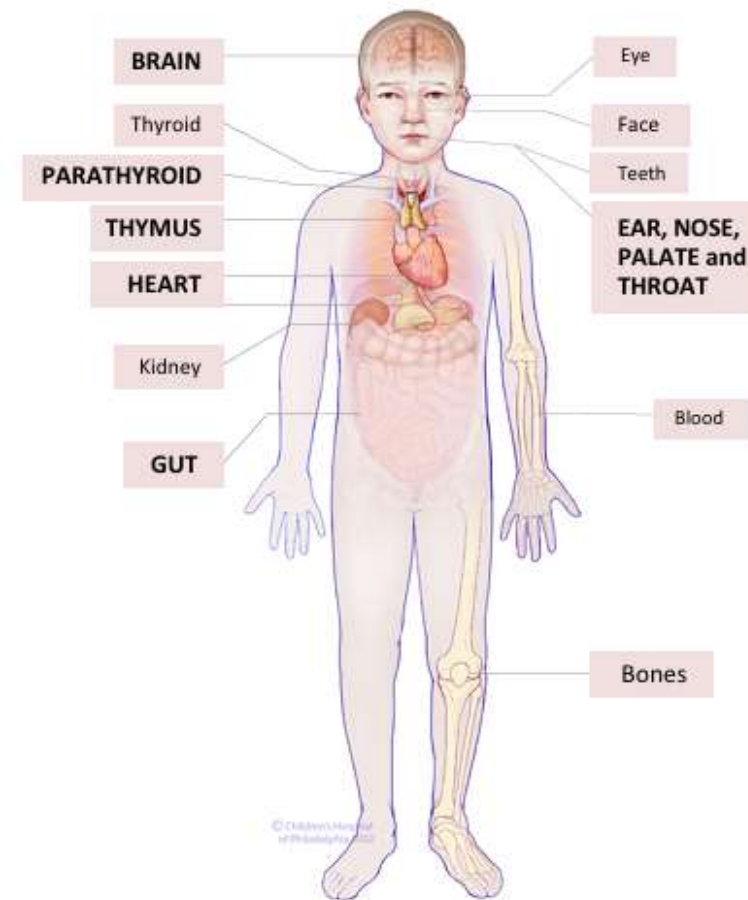
Enfance, adolescence: retard modéré du développement (marche : 18 mois, langage : 3 ans), diff d'apprentissage, infections à répétition (otites moyennes++), scoliose, pbs endocriniens (hypo/hyper thyroïdie, hypocalcémie), troubles du comportement et pbs psychiatriques (ASD, ADHD/ADD, anxiété, troubles psychotiques)

Adulte : troubles psychiatriques, pbs endocriniens...

Suivi multidisciplinaire +++

Suivi clinique détaillé selon l'âge dans <> guidelines

- ex: 22qsociety.org/knowledge/guidelines, www.22q11europe.org
- et plusieurs mook http://www.youtube.com/22q11_europe



22qsociety.org/knowledge/guidelines

http://www.youtube.com/22q11_europe



Table 1 Recommendations for periodic assessments and management of children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome

Assessments and Management	At Diagnosis	Annual/Biennial	0-1 y	1-5 y	6-12 y	13-18 y
Genetic						
Genetic testing (proband: MLPA or microarray; FISH if only available method) (parents: MLPA or FISH) ^a	✓					
Genetic counseling (etiology, natural history, recurrence risk, prenatal/preconception screening/diagnostics)	✓	✓				✓
Remaining allele/exome sequencing (when appropriate) ^b	✓					
General						
Consultation with clinician(s) experienced with 22q11.2DS ^c	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Comprehensive history-taking (including family history)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Physical examination	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Nutritional assessment, feeding, swallowing, GERD, constipation, and growth	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Neurologic and developmental assessment (neurologic exam, milestones, sacral dimple, neuroimaging as needed)	✓		✓	✓	✓	✓
Assessment of history of infections, allergy, asthma, autoimmunity, and malignancy	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Assessment of access to specialized health care and community, developmental, and government resources	✓		✓	✓	✓	✓
Other clinical assessments						
Cardiac evaluation (using echocardiogram and EKG; determine arch sidedness)	✓					
Long term follow-up for all with CHD; transition to GUCH if CHD		✓	✓	✓	✓	✓
Periodic screening for arrhythmias/EKG abnormalities and <u>dilated aortic root</u>				✓	✓	✓
Periodic EKG screening in at-risk patients (antiepileptic/neuropsychiatric treatment, hypocalcemia, thyroid disease)		✓				
Referral to cleft-palate team to assess for overt cleft, SMCP, and VPD (nasendoscopy/videofluoroscopy as needed) ^d	✓		✓	✓	✓	✓
Evaluation of speech and language by speech-language pathologist ^e	✓		✓	✓	✓	✓
Evaluation by otolaryngologist for recurrent otitis media and possible laryngo-tracheo-esophageal anomalies	✓		✓	✓	✓	✓
Evaluation of hearing using audiogram +/- tympanometry	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ophthalmic evaluation/vision (refractive errors, strabismus, exotropia, sclerocornea, coloboma, ptosis)	✓		✓	✓		
Dental evaluation (measure saliva secretion rate from 6 y) ^f				✓	✓	✓
Endocrinological assessment (PTH, calcium, magnesium, creatinine, TSH, and free T4; GH studies as needed)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Consider clinical (multidisciplinary) feeding and/or swallowing evaluation including assessment of airway ^g			✓	✓		
Renal and bladder ultrasound	✓					

Immunologic assessment: T- and B cell phenotyping ^h	✓		✓	✓		✓
Immunologic assessment: IgG, IgA, IgM, IgE levels (not before 6 mo)			✓	✓		✓
Immunologic assessment: vaccine responses ⁱ			✓	✓		
Complete blood count and differential	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Routine scoliosis screening with scoliometer and with x-ray when clinically indicated					✓	✓
Radiography of the cervical spine at age ~4 y to exclude instability ^j				✓		
Sleep evaluation (consider polysomnography pre and post VPD repair), sleep hygiene recommendations ^k				✓	✓	
Cognitive development, academic functioning, and child psychiatry						
Assessment of cognitive/learning capacities including language domains with standardized measures	✓			✓	✓	✓

(continued)

Table 1 Continued

Assessments and Management	At Diagnosis	Annual/Biennial	0-1 y	1-5 y	6-12 y	13-18 y
Assessment of adaptive functioning (eg, daily living skills)	✓			✓	✓	✓
Psychiatric assessment (ASD, ADHD/ADD, anxiety, and psychotic disorders)	✓			✓	✓	✓

Table 1 provides recommendations for periodic assessment and management of children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome at diagnosis, annually/biannually, and by age.

ADD, attention deficit disorder; ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; ASD, autism spectrum disorders; CHD, congenital heart disease; EKG, electrocardiogram; FISH, fluorescence in situ hybridization; GERD, gastroesophageal reflux disease; GH, growth hormone; GUCH, grown-up congenital heart disease; MLPA, multiplex-ligation dependent probe amplification; PTH, parathyroid hormone; SLP, speech language pathologist; SMCP, submucosal cleft palate; TSH, thyroid stimulating hormone; VPD, velopharyngeal dysfunction.

^aProband and parents; strategy depending on test availability.

^bWhen rare recessive condition associated with 22q11.2 region is suspected or atypical phenotypic features observed.

^cHaving seen many pediatric patients with 22q11.2DS both in consultation and in follow-up.

^dApplies to children with and children without known CHD.

^eConsider velopharyngeal port imaging (eg, nasopharyngoscopy or speech videofluoroscopy) with cleft team (SLP and surgeon) when adequate speech output and articulation skills are present to allow for valid diagnostic imaging.

^fShould include assessment of speech (eg, articulation, resonance, voice), receptive and expressive language, and social/pragmatics skills.

^gDental assessment not relevant before age 2 years.

^hConsider videofluoroscopic swallow study or fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing if any signs or symptoms of aspiration.

ⁱT cell phenotyping: CD3, CD4, CD8 cell counts (+ CD4/CD45RA). B cell count (CD19) and switched memory B cells (CD19 or CD20+, CD27+IgM-).

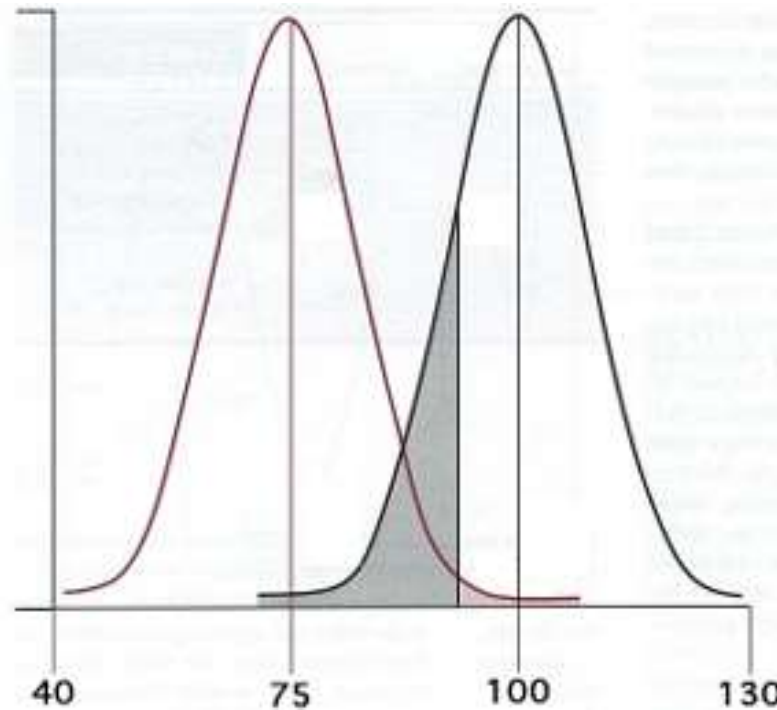
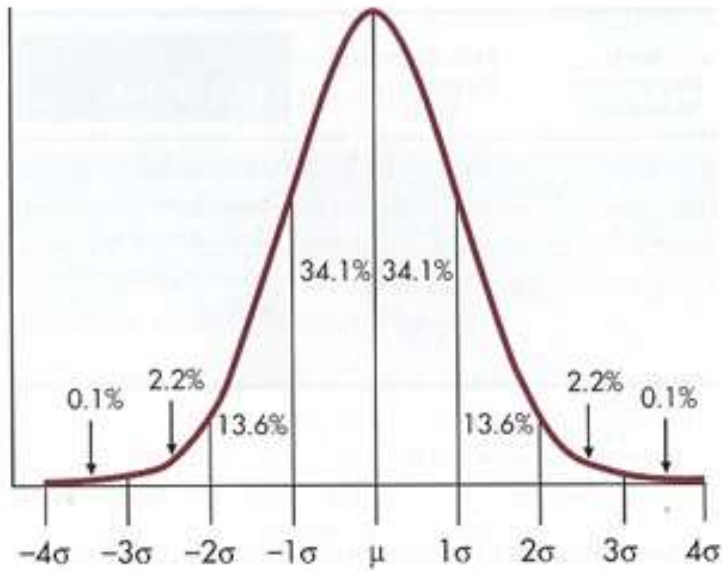
^jInclude antibodies against tetanus, diphtheria, and pneumococci.

^kEspecially important before VPD surgery to exclude instability; can be performed from age 4 years when sufficient bony ossification has occurred.

^lIncreased risk for obstructive sleep apnea after VPD surgery.

Capacités cognitives globales

Stephan Eliez, Genève



QI moyen entre 70 et 80
QI dit verbal et performance proches

Mémoire, attention et vocabulaire WIGNAND Jantine Pays bas

44 enfants avec del 22q11 d'âge préscolaire suivis sur 6 ans : 25 garçons , 19 filles, âge moyen : 4,9 ans, QI moyen 80 (50-103)

Tests: mémoire, attention, langage

Résultats globaux /témoins

- Mémoire à court terme = MCT (permet de retenir une quantité d'information limitée durant une courte durée)
- Mémoire de travail (permet de manipuler et de travailler avec l'information retenue dans la MCT)
- Attention sélective (permet de sélectionner une source de stimulation que l'on estime plus importante qu'une autre)
- Compréhension des mots: très diminuée
- Production des mots: très diminuée

Diminuée

Pas de <> significative

«Je dois constamment répéter les choses à mon enfant»–
«Nous lui avons appris à faire cette chose. Il a appris, il pouvait le faire seul. Mais le jour suivant, il avait tout oublié»

Langage au cours du temps : étude de 2 cohortes longitudinales BOERMA Tessel pays bas

- ◆ 44 enfants avec del 22q11 d'âge préscolaire dont 16 encore suivis après 6 ans
- ◆ 32 adolescents avec del 22q11
- ◆ Compréhension de mots (seuil : nl 120 mots /pb langage : 70)
- ◆ Production de phrases (seuils enfants : nl 12 / Pb Langage 2, adolescent : 120/50)

	4,9 ans	11,1 ans
Del 22q11 <0	113	110
Del 22q1 >0	85	80

	4,9 ans	11,1 ans		16,8 ans
Del 22q11<0	9	10	Del 22q11 <0	90-100
Del 22q11>0	5	4	Del 22q11 >0	55-70

Importance ++ de l'évaluation et de la PEC orthophonique

Rq / Q parent : pas de CI au bilinguisme

Un casse-tête : hiérarchiser la rééducation

- Psychomotricité
- Orthopsie
- Remédiation neurovisuelle
- Rééducation phoniatrice
- Orthophonie
- Rééducation logico-mathématique
- Ergothérapie

❖ Conclusions : Difficultés dans l'acquisition et la compréhension du langage dès le plus jeune âge => difficultés dès l'entrée à l'école => rééducations

Sachant que d'autres problèmes existent...

- troubles visio-spatiaux bien connus :
 - difficultés de suivi oculaire
 - orientation spatiale
 - dyscalculie



Difficultés psychiques dans la del 22q11
Troubles du comportement

Sur le plan comportemental

Retrait social $\Leftrightarrow$ stress

Troubles de la reconnaissance des émotions
=> interactions sociales difficiles

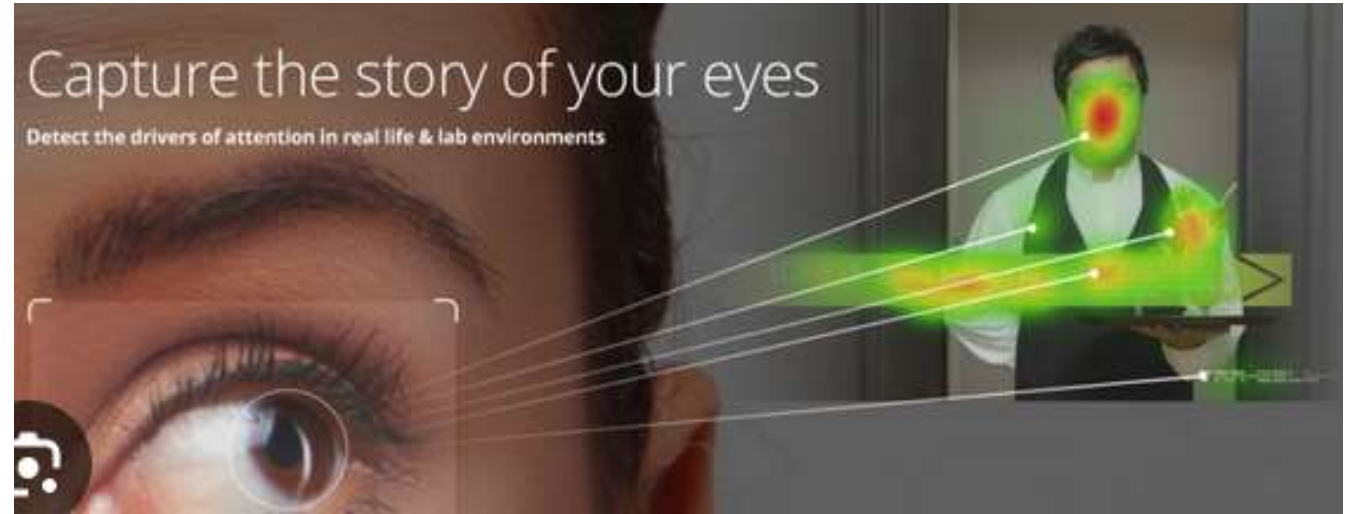
Intérêts restreints/obsessionnels

Troubles de l'attention

Gestion du stress

Impulsivité

Hyperactivité



Chez l'enfant porteur de del 22q11

1/ Troubles de l'attention (TDA/H): 40%

De type inattention sans hyperactivité (rend difficile le diagnostic de déficit d'attention d'autant plus les enfants n'ont pas conscience « ils ont toujours été comme ça » et développent des stratégies pour ne plus avoir un trouble aussi visible).

Cela pourrait expliquer la diminution apparente des taux de diagnostic avec l'âge.

TTM peut être pertinent même si tous les critères diagnostiques de TDA ne sont pas remplis

2/ Anxiété ++ de types variés selon l'âge (50%)

Phobies spécifiques ++ , anxiété de séparation chez l'enfant, attaques de panique chez l'adulte (> chez les femmes)

Vulnérabilité au stress Plusieurs études

1/ Questionnaire des événements de vie stressants

Moins d'événements de vie stressants que la population générale!!! mais...

Lien probable entre le **nbre d'événements** et **façon de gérer le stress sur la santé mentale**

Impact ++ sur la santé mentale de ceux qui ruminent ++

2/ Questionnaire plus complet intégrant pbs de santé et troubles d'apprentissage (>12 ans)

Résultats préliminaires: impact ++ des **événements de la sphère inter relationnelle**

3/ Evaluation écologique momentanée

Application permettant aux jeunes de répondre à des questions concernant leur stress à <> moments de la journée (ex: prise de parole en classe)

Confirmation des résultats précédents

Plus de stress /interactions sociales que les témoins .

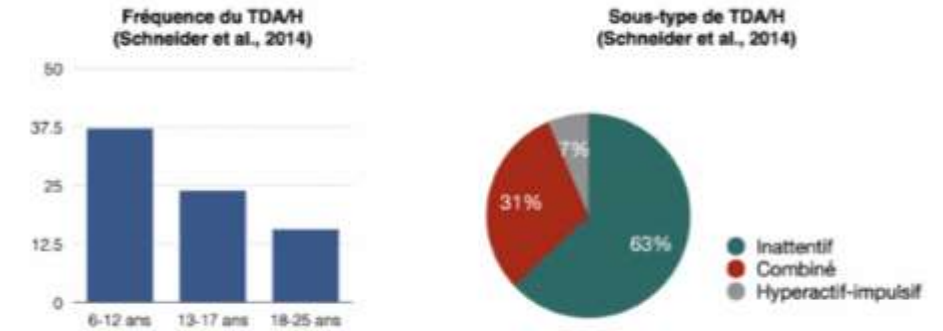
Impact ++ sur la Santé mentale chez ceux qui réagissent le plus au stress

Stratégies utilisées par les patients pour gérer le stress

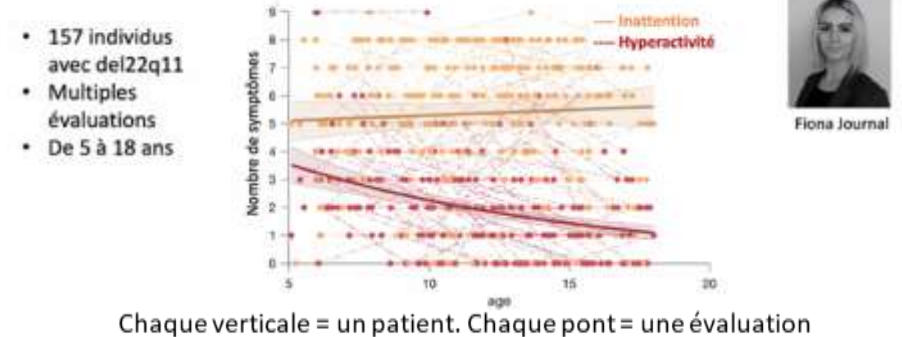
Evitement +++

Risque d'isolement et augmentation du risque de troubles de la santé mentale.

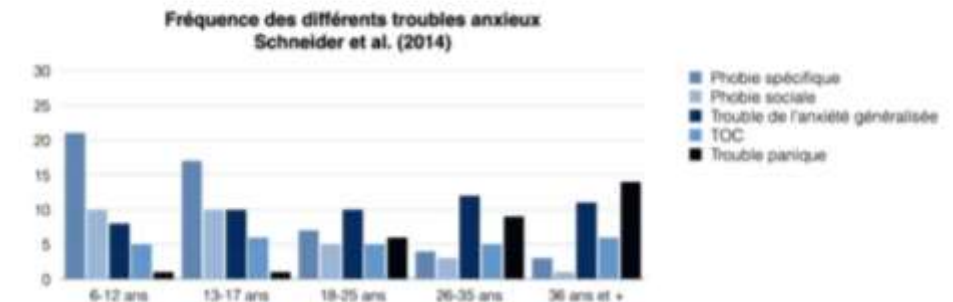
Importance ++++ d'entraîner les jeunes à éviter ces stratégies .



TDA/H et del22q11: évolution des symptômes



Troubles anxieux



Suivi régulier +++

- Exploration systématique des facteurs de stress et approche ACTIVE pour les réduire
- Travail sur les stratégies des gestions du stress
 - +++ Entraîner les jeunes à éviter les stratégies d'évitement, anticiper, apprendre à gérer le temps et l'espace: outils de structuration visuelle (plannings visuels)
 - Rôle ++ de la famille
- Développer les compétences sociales +++
- Vérifier si projet scolaire ou de vie est en adéquation avec les possibilités de l'enfant Mosheva et al, Eur Child &Adomesc.Psychiatry, 2018 (Cohorte de 132 jeunes)

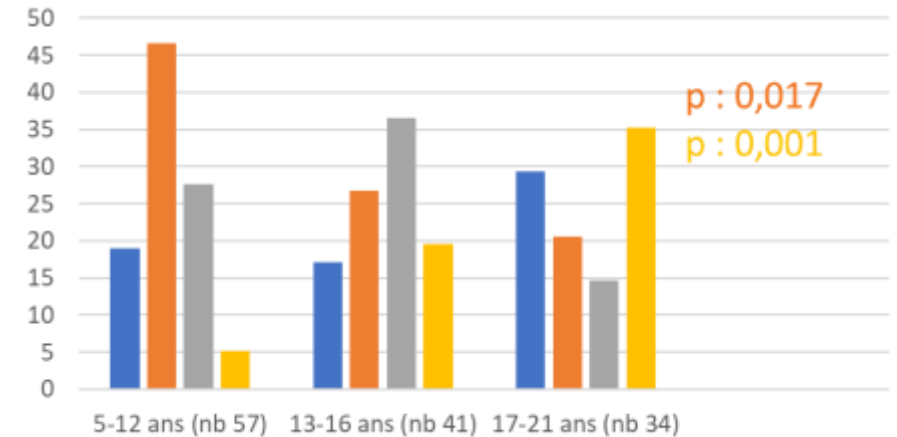
Choix de l'école : cursus ordinaire, cursus ordinaire avec aide, ULIS, IME

Déclin des performances scolaires au fil du temps lié au syndrome lui-même mais probablement aussi à la pression de stress

Choix de l'école

- **Doit être fait en fonction des tests cognitifs, à répéter à chaque changement de cursus**
- **Mieux vaut être dans une classe adaptée à son niveau cognitif que d'emblée dans une classe ordinaire**
- **Intérêt ++ pour la sociabilisation (meilleure avec des enfants du même niveau intellectuel)**
- **Permet de baisser le niveau de stress très élevé si la demande est trop exigeante**

Attention au harcèlement!!!



Chez l'adulte porteur de del 22q11

Pr E Vergaelen, Pays bas

Augmentation des troubles de l'attention et difficultés d'interactions sociales en particulier chez les hommes

- Troubles du spectre autistique (15-45%) : communication et interactions sociales, comportements et intérêts répétitifs
- TDA/H (15-45%) : inattention ++, hyperactivité (rare), impulsivité

Les jeux de rôle ont révélé une plus grande adéquation sociale et une meilleure clarté d'expression, mais des compétences générales en argumentation et en négociation plus faibles
= risque de décisions erronées

Impulsivité, immaturité émotionnelle, absence de jugement critique + besoin de relations amicales
= risque d'exploitation, d'intimidation et de mise en danger (internet)

Troubles anxieux (attaques de panique) 50%, vulnérabilité au stress

Altération de la réponse au stress avec diminution de la réactivité en cas d'activités stressantes

Moindre résilience en particulier quant à l'acceptation de soi-même et de la vie

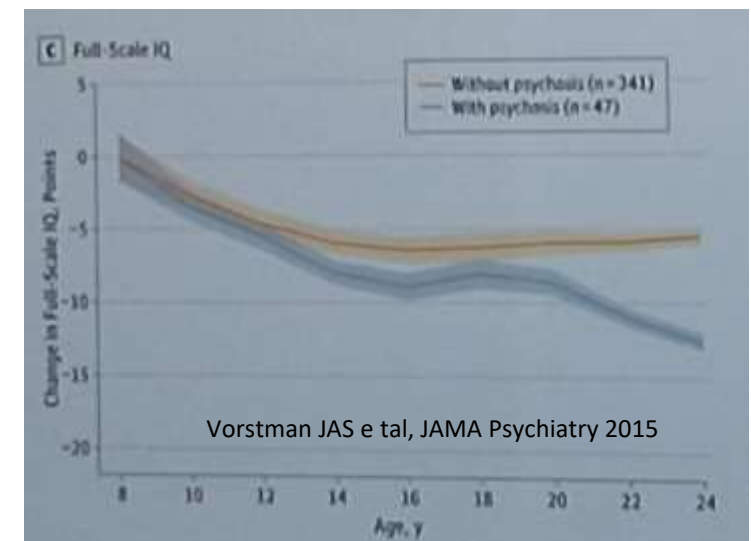
Fatigue chronique, souvent rapportée au stress mais qui peut cacher d'autres pbs: dépression, anxiété chronique, troubles du sommeil, IMC

Capacités cognitives (doivent être prises en compte)

Le plus souvent stables (65%)

Un déclin cognitif est souvent en rapport avec l'existence d'une psychose

Suivi régulier +++



Comportements adaptatifs

Etude hollandaise



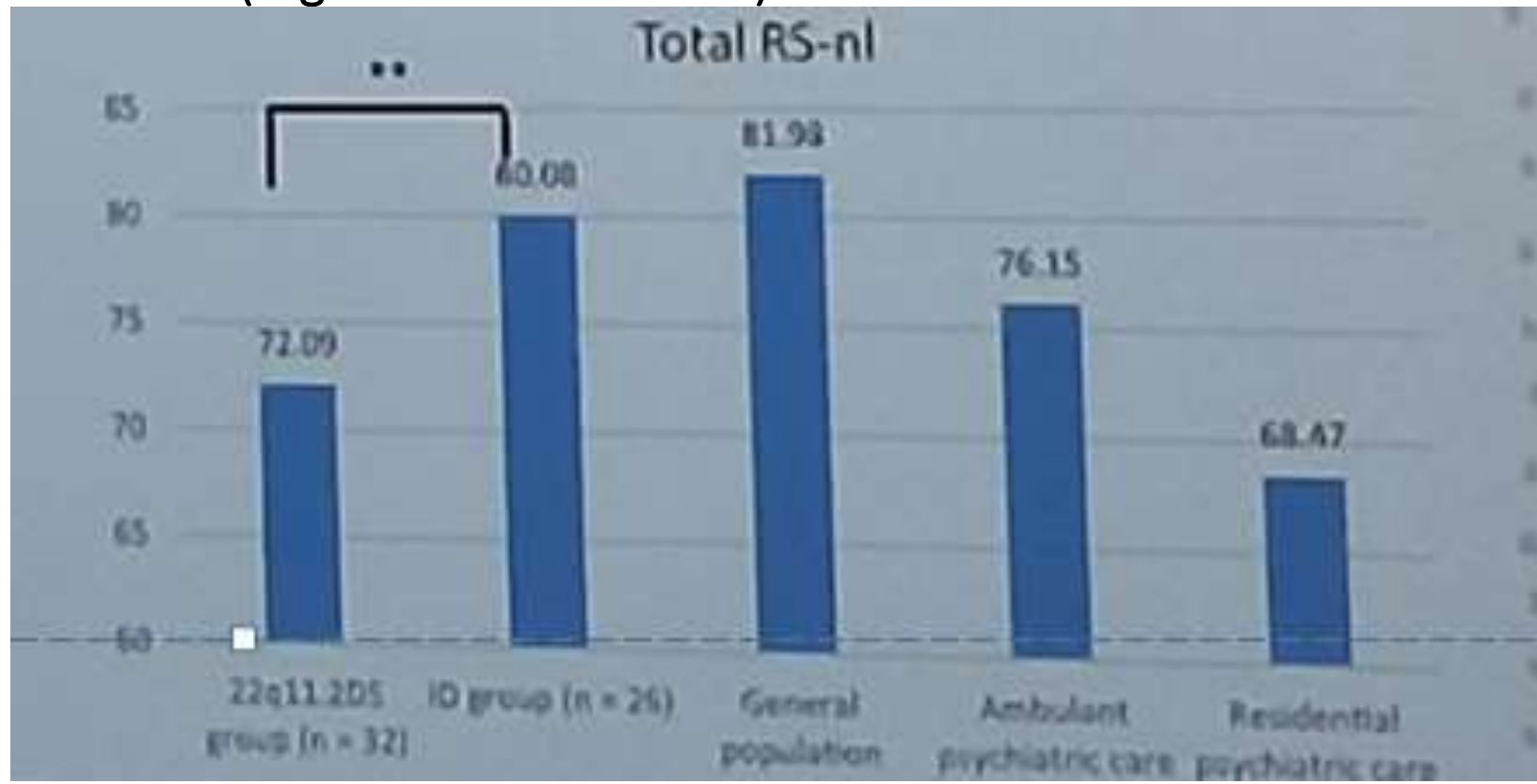
	N	%
High	0	0.0
Moderately high	1	0.6
Adequate	28	17.2
Moderately low	28	17.2
Low	106	65.0

	Standard score	Developmental age
Communication	53	9;2
Daily living	69	11;4*
Socialization	60	9;8
Total	58	

Maastricht



- Les jeunes adultes 22q11 présentent un faible niveau de résilience
- Leur problèmes de comportement seraient associés à ce faible niveau de résilience
- Les problèmes psychologiques seraient associés à un aspect spécifique de la résilience lié à l'acceptation de soi et de la vie.
- **Cet aspect de la résilience se retrouve dans l'évaluation de l'indicateur du FAIBLE QoL (qualité de vie)**
- Importance des antidépresseurs Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de Sérotonine (régulation de l'humeur)



La vie quotidienne ...

Daily life functioning		Daily life functioning	
Marital status	%	Work	%
Single	76	Day center	26
Married	13	Sheltered work	24
Long-term relationship	7	Regular job part-time	16
Divorced	2	Unemployed (no daytime activities)	10
Widowed	2	School	10
		Regular job full-time	8
		Household	3
		Volunteer work	3



Exposition à des trauma

Chez l'enfant (étude israélienne) 45,3% ≥ 5

Drapish et al, in préparation

TTM médical douloureux, harcèlement , guerre, blessure physique ou menaces, agression sexuelle, perte d'un proche

Chez l'adulte (étude néerlandaise de 112 adultes)

stress post traumatique 8%

événements traumatiques 20,5%

PEC post traumatique (EMDR, therapie comportementale)17,9%

Daily life functioning	
Living situation	%
With parents/family members	37
With spouse/ own family	21
Setting	20
Independent (alone)	11
Protected environment (alone)	5
Psychiatric setting	4
With roommates	1
Other	1

Puberté et sexualité



Puberté

- légèrement retardée
- Menstruations : troubles anxieux => guidance psy ou traitements

Sexualité

- 65% des jeunes porteurs de del 22q11 sont sexuellement actifs mais ...
- Début vie sexuelle retardée
- 82 % des actifs s'engagent dans une activité « à haut risque » : relation non protégée, sous influence ou drogues, grossesse non planifiée...
- 45% ne savent pas le risque de transmission du syndrome
- 13% se retrouvent pris dans des histoires sur le net...

Complexité de la transition enfant-adulte



- ✓ Il y a un risque accru de mauvais jugement social et de prise de décision erronée
- ✓ Les interventions en matière de compétences sociales doivent tenir compte des déficits neurocognitifs

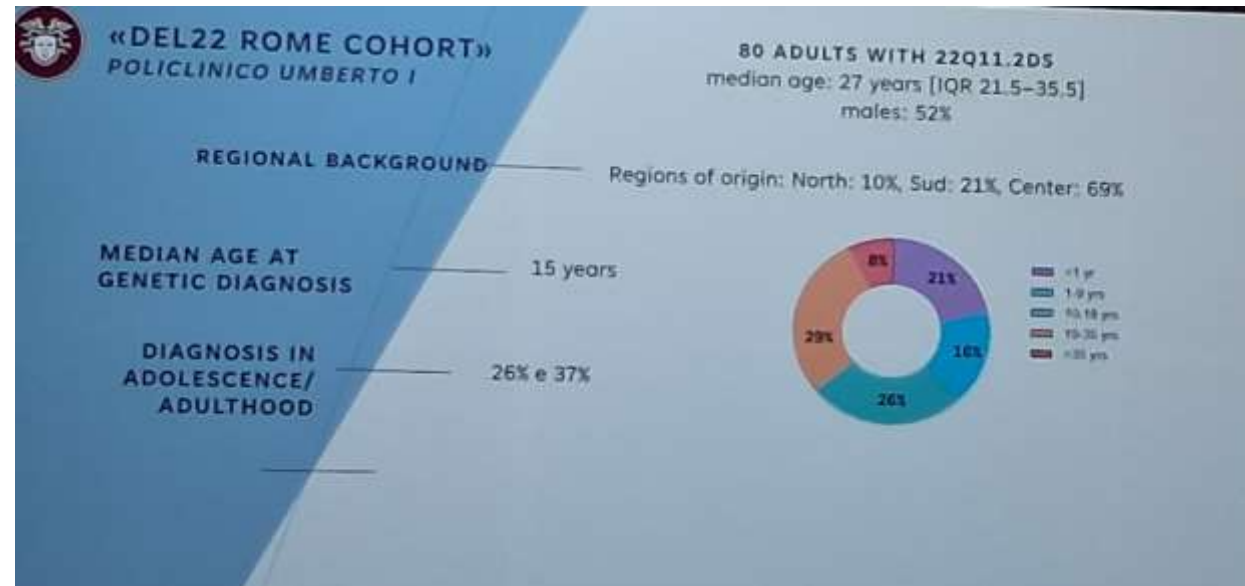
UN PROCESSUS COMPLEXE ! UN CHALLENGE POUR LE JEUNE ET SA FAMILLE

Diagnostic tardif !

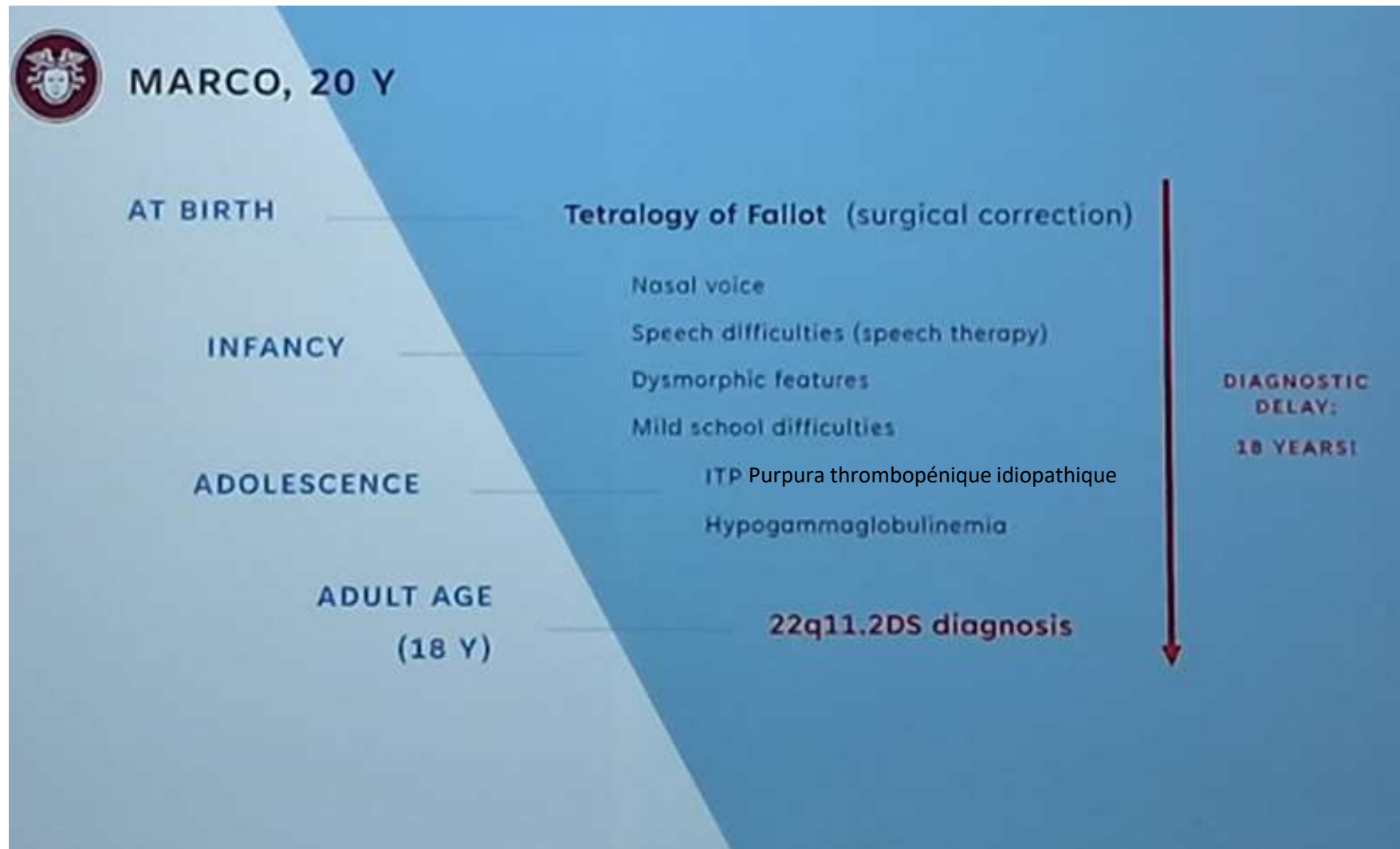
Quelques idées reçues !

1. On a longtemps dit que le fait que beaucoup de 22q11 n'étaient pas diagnostiqués montrait que beaucoup n'avaient pas de problèmes
2. Certains médecins pensaient que c'étaient mieux pour les familles de ne pas savoir... On fermait les yeux sur l'évidence...
3. D'autres se focalisent sur l'organe malformé (cœur, sphère ORL...), sans voir plus loin. On ignore le psychisme

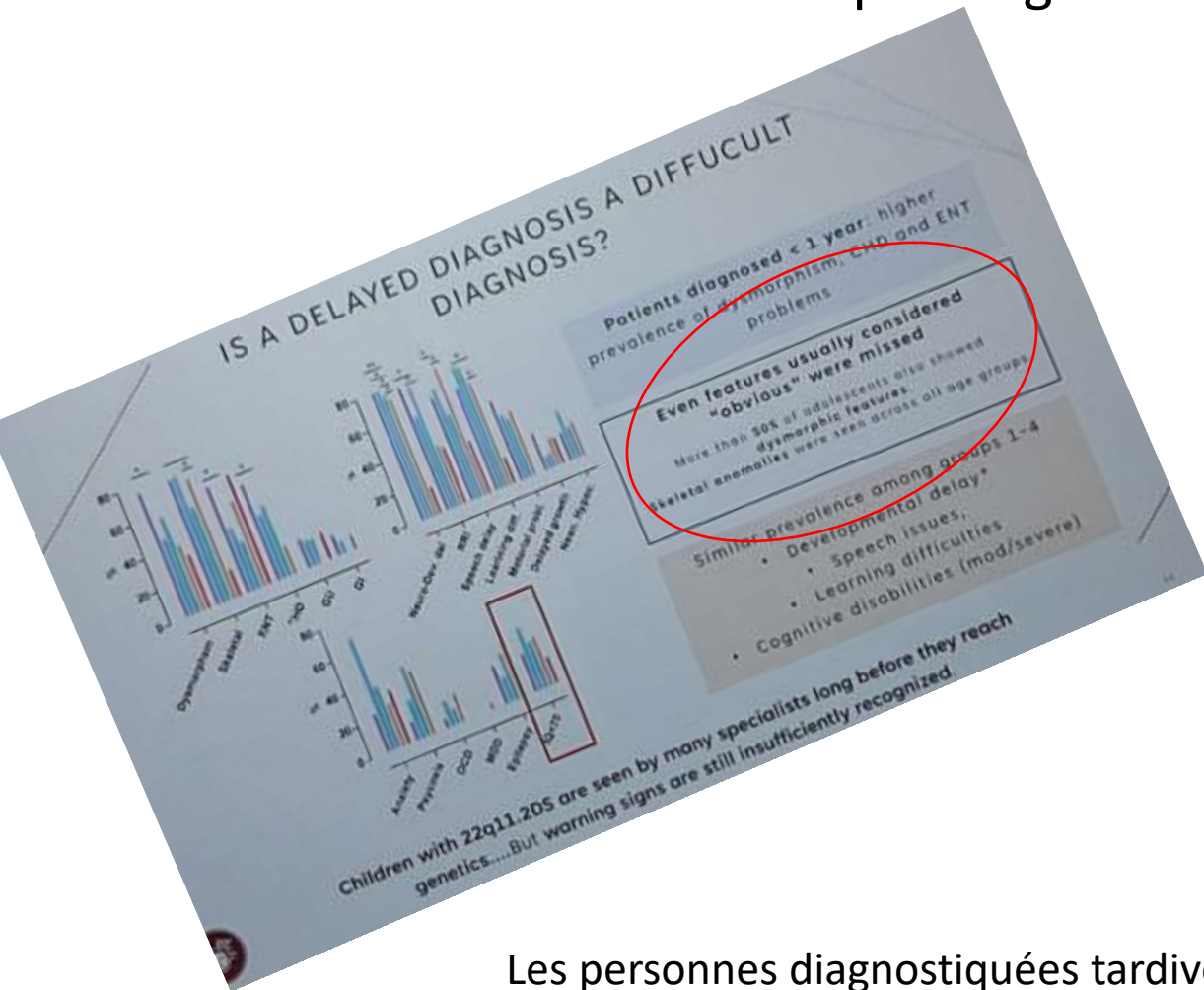
Etude italienne : 37 %
diagnostiqués après
18 ans, 63% après 10
ans !



Exemple :



Est-ce que diagnostic tardif veut dire diagnostic difficile ?



Les personnes diagnostiquées tardivement n'ont pas moins de symptômes.
Elles sont passées « dans les trous de la raquette du dispositif de santé »

BESOIN DE MIEUX FORMER AU REPERAGE DES SIGNES CLINIQUES

Pourquoi est-il si important de réduire le retard de diagnostic ?

Un diagnostic précoce est un accès dans les temps aux soins



Les stratégies préventives peuvent cibler n'importe quel stade de la maladie, visant à améliorer le bien-être, promouvoir la détection précoce des problèmes, et minimiser les conséquences de la maladie et des traitements

- Réduire les niveaux d'incapacité/ rééduquer
- Améliorer l'autonomie et les capacités à long terme/Améliorer la qualité de vie
- Permettre l'accès au conseil génétique préconceptionnel et aux structures de périnatalité

Focus sur quelques problèmes somatiques spécifiques

L'obésité

les pbs orthopédiques

Les troubles du sommeil

les problèmes psychiatriques

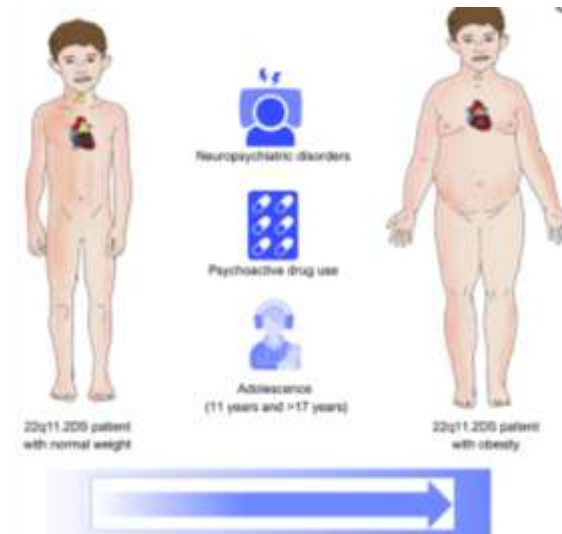
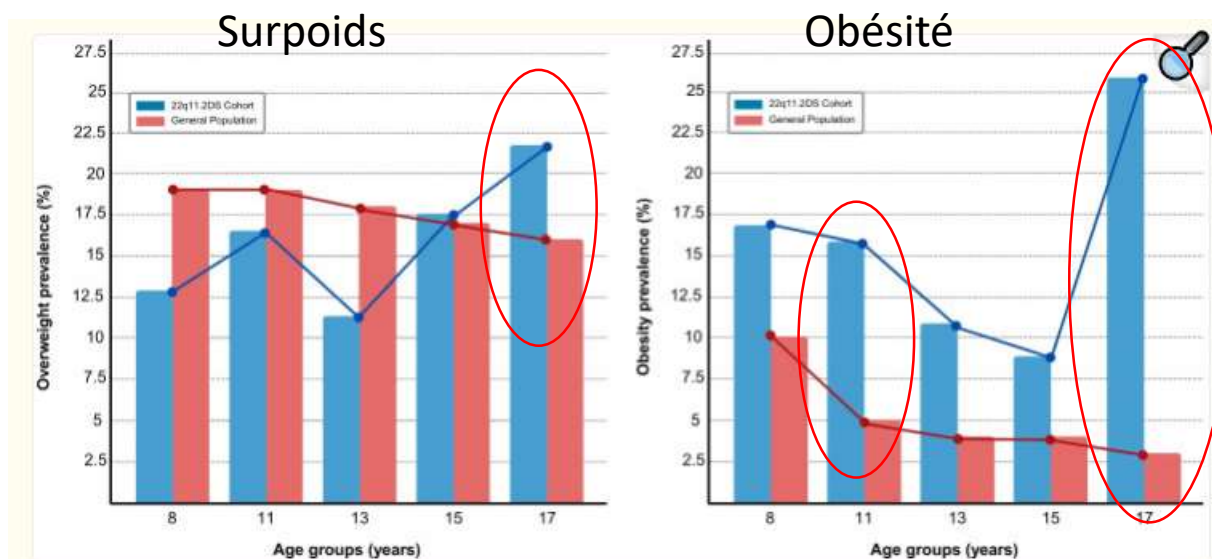
Obésité chez l'enfant avec del 22q11

Walter Maria Sarli

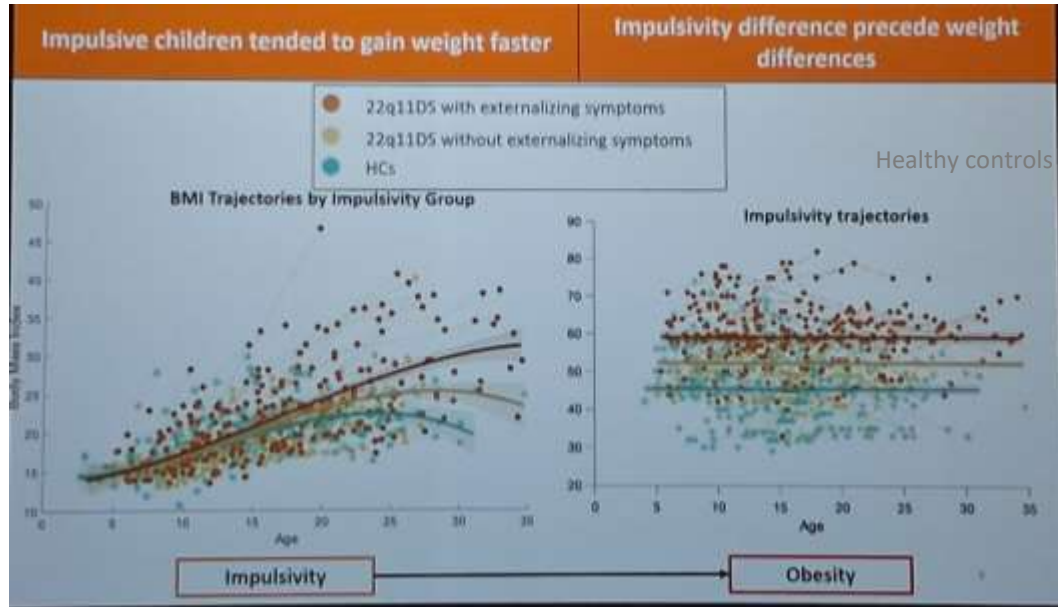
Understanding obesity in children with 22q11.2 deletion syndrome Walter Maria Sarli et al, Front Endocrinol (Lausanne). 2025

Etude retrospective d'une cohorte de 61 enfants suivis jusqu'à l'âge de 18 ans

- pas de difference significative des données globales /population Générale
 - Surpoids 27,87%, obésité 24,59%
- 2 pics : 11 ans et 17 ans = 2 périodes de vulnérabilité
- Pas de diff selon sexe, le bilan thyroïdien, l'existence ou non d'une malformation cardiaque ou d'un petit poids de naissance
- **Mais augmentation de la Q de médicaments à visée psychotrope chez les patients**
- Probable role des anti psychotiques dans un contexte de changements psy et metaboliques à l'adolescence
- Peuvent amplifier l'impact d'autres susceptibilités et facteurs externes
 - **Susceptibilités génétiques: susceptibilité à l'obésité, susceptibilité aux troubles psychiques ou psychotiques**
 - facteurs externes: TTM associés, accès à l'indépendance)

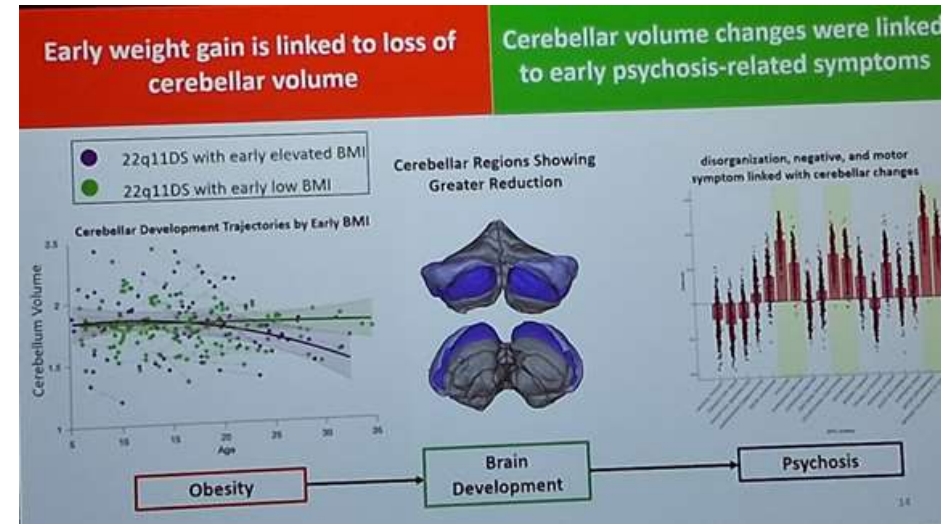


1/ Lien entre impulsivité et obésité

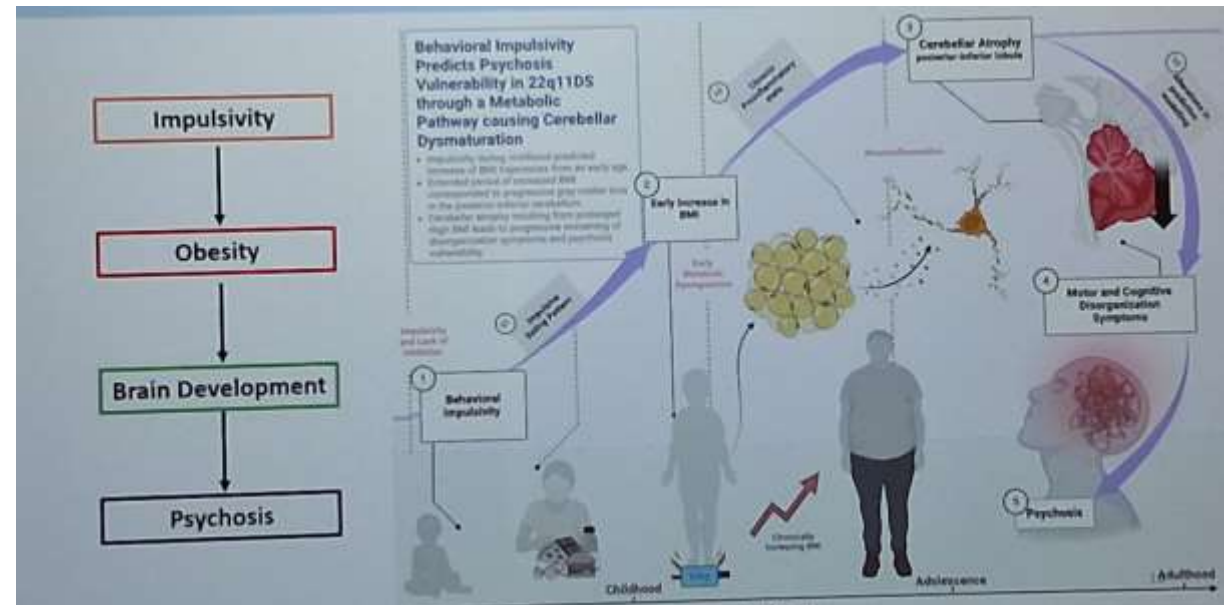
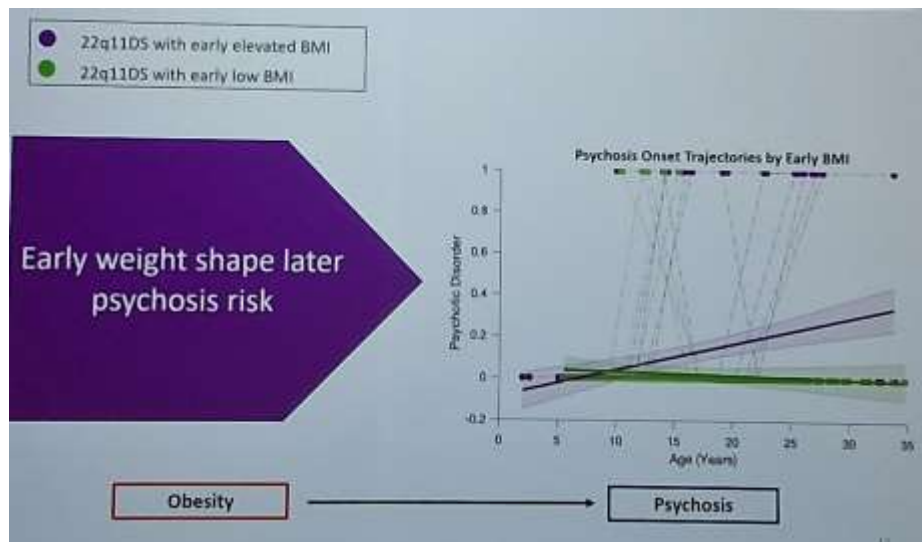


2/ Lien entre obésité précoce et diminution du volume cérébelleux

3/ Lien entre diminution du volume cérébelleux et symptômes psychotiques



4/ Lien entre obésité précoce et risque de psychose

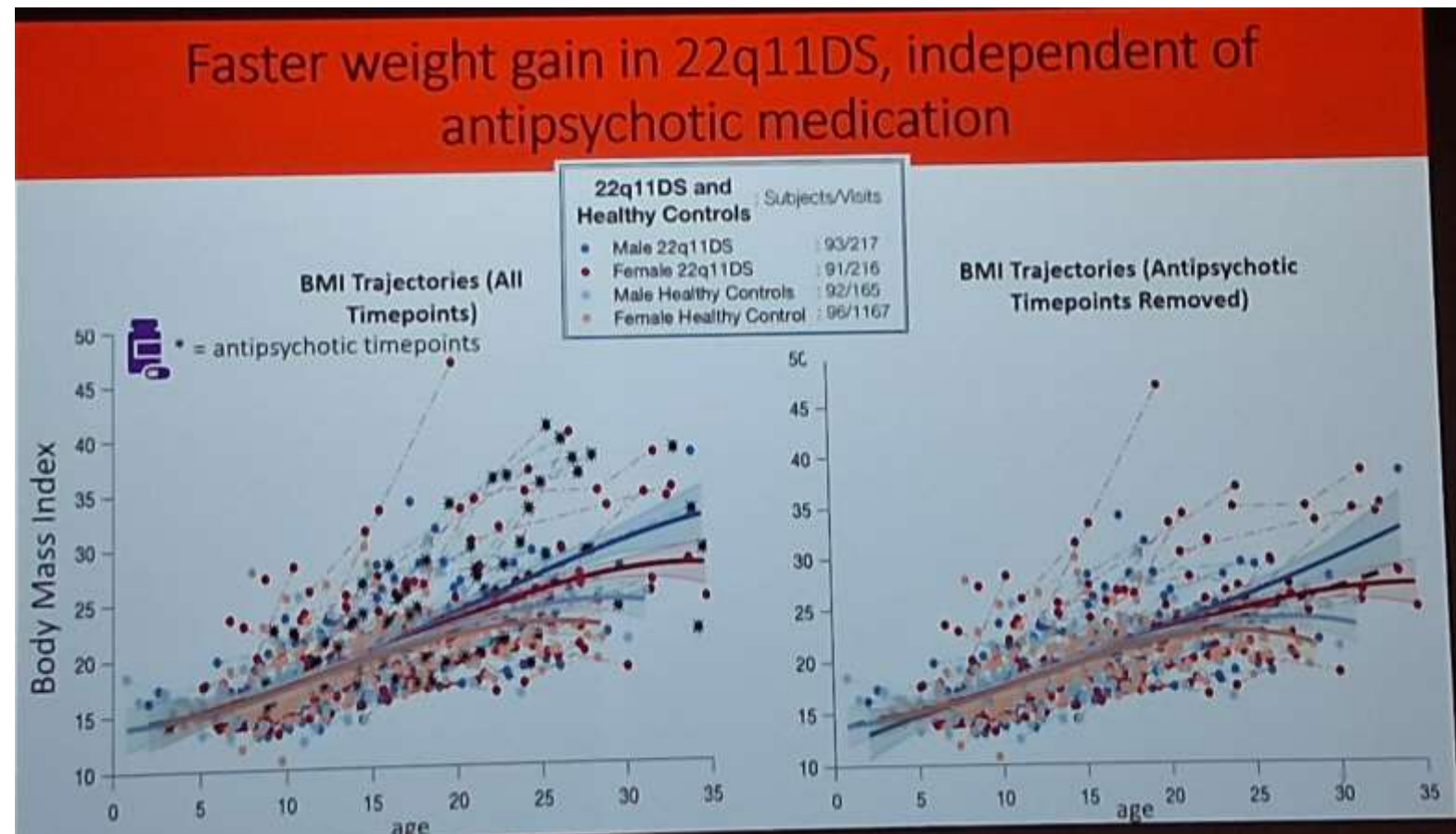


Chez l'adulte

Augmentation significative de l'obésité, du diabète de type 2, de l'hypertriglyceridemia / population générale

Indépendamment des TTM

Mais accentué par les antipsychotiques



Douleurs des membres inférieurs, intolérance à l'exercice et pbs orthopédiques

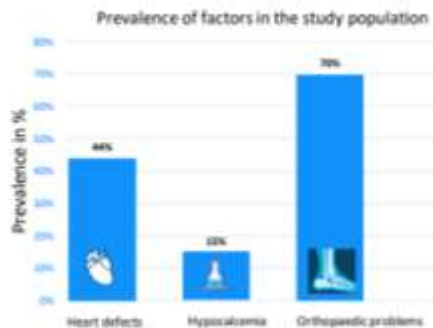
Femke van den Helder, student Master Physician Assistant –Holland University of Applied Sciences

Expérience clinique: fréquence élevée des douleurs des MI (brûlure, douleur en coup de poignard, douleur lancinante, , picotements en dehors de l'effort, douleurs après effort, crampes, douleurs nocturnes, retentissement majeur sur les activités journalières, l'exercice et la qualité de vie

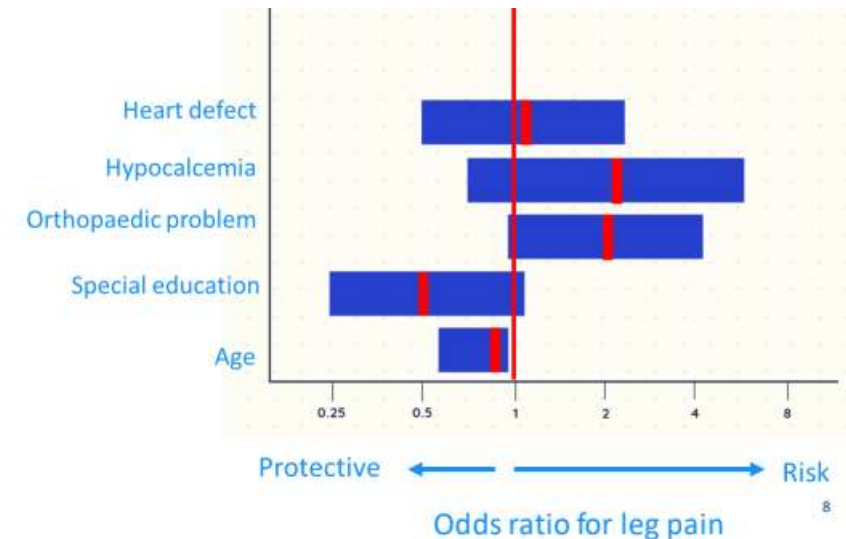
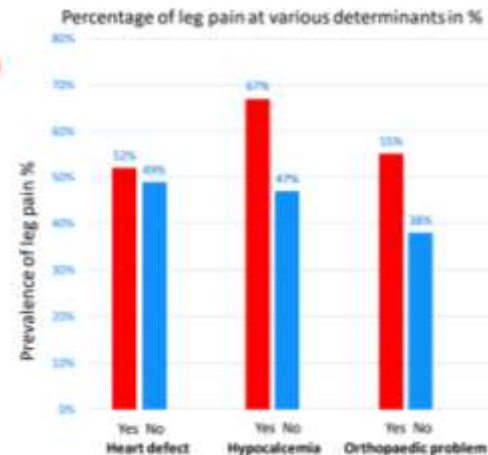
Etude retrospective d'une cohorte de jeunes entre 12 -18 ans

Résultats préliminaires en 2023

124 participants 66 filles 58 garçons



50% leg pain



Pas d'association claire entre douleurs des MI et pb medical associé mais
..Tendance >0 pour l'hypocalcémie et les pbs orthopédiques dans leur ensemble
Tendance protectrice de l'éducation adaptée vs l'éducation standard

Résultats complémentaires en 2025 : focus sur les pbs orthopédiques

91 filles 86 garçons

Confirmation des données précédents: 49% de douleurs des MI

Pas association significative avec les pbs orthopédiques de façon globale, ni avec scoliose, luxation de rotule, pieds bots

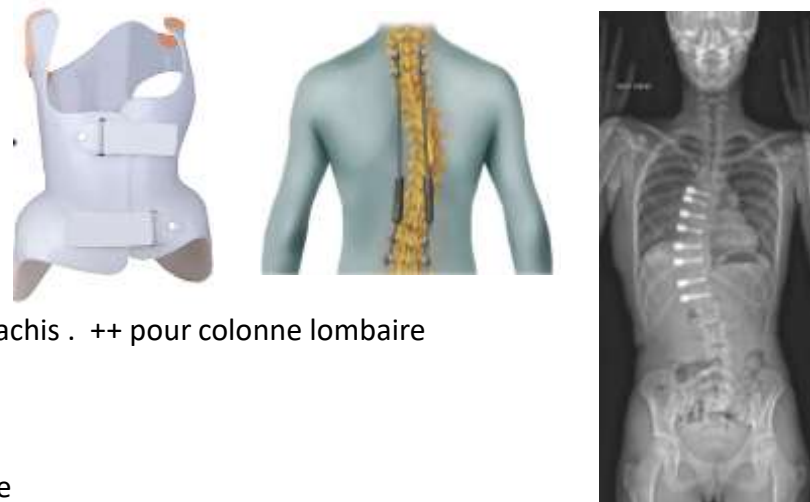
Association significative avec pieds plats

Pbs Orthopédiques de la del 22q11 Pr Ralf STUCKER, orthopédie péd, Hambour, Allemagne

SCOLIOSE

- Prévalence 45% soit X 20/ population Générale (2%)
- scoliose congénitale (rare), syndromique ++
- Progression de la courbure dans 54.2% de cas Tx de progression 2,5°/an
- An cervicales associées: fusion C2/C3 : 34%, instabilité cervicale 56%. An intra rachidienne associée (syringomyélie) : 10.5% : à rechercher avant tout TTM
- PEC entre 5-11 ans
 - Corset si courbure entre 20-50° (18h/J, 90% de résultats +)
 - Tiges de croissance (magnétiques) si >50-60°
- PEC >11 ans
 - Corset si courbure entre 20-50°
 - VBT : Vertebral body tethering (cable souple le long de la colonne).
Chir mini-invasive sous video assistance, préserve la souplesse du rachis . ++ pour colonne lombaire
 - PSF: posterior spinal fusion

Etude rétrospective d'une cohorte de jeune de 0 à 18 ans
26% < 10°, 49% > ou = 10°, 24% ?
Dépistage régulier +++



HANCHE : dysplasie pouvant se compliquer de dislocation, protrusion acétabulaire

GENU VALGUM : commun

DISLOCATION PATELLAIRE 10-20% (3% pop générale): svt associée à un genu valgum. Chir après la 2^{ème} dislocation +/- correction du valgum

PIED BOT : 1,1-13% (0,1% pop générale) TTM Ponsetti

PIED PLAT : fréquent. Svt associé à hypermobilité et hypotonie. Complication : pied valgus. TTM semelles, chir

HALLUX VALGUS, ORTEILS en MARTEAU

ARTHRITE JUVENILE RHUMATOIDE: 10-20%

Evaluation orthopédique 1/an
(+++ Colonne et dislocation patellaire)

Clip dépistage fondation Yves cotrel

www.fondationcotrel.org



Sommeil et del 22q11 C Sandini, université de Genève

Sommeil: essentiel la vie et à la survie. Temps de sommeil estimé: 1/3 de nos vies

La durée du sommeil varie selon l'âge

L'endormissement doit se faire en moins de 30mn

Le sommeil doit être continu pendant au moins 4 h

Dépend de la pression du sommeil, de la qualité des cycles de sommeil, du rythme circadien

Pression de sommeil = Besoin de dormir après une longue période d'éveil :

Si elle $\nearrow$ +++ $\rightarrow$ troubles du comportement : impulsivité, diff attentionnelles, dysrég émotionnelle

Cycles de sommeil : 4 à 6 cycles de sommeil/nuit, en proportions variables de phases de sommeil "lent léger", "lent profond" et "paradoxal".

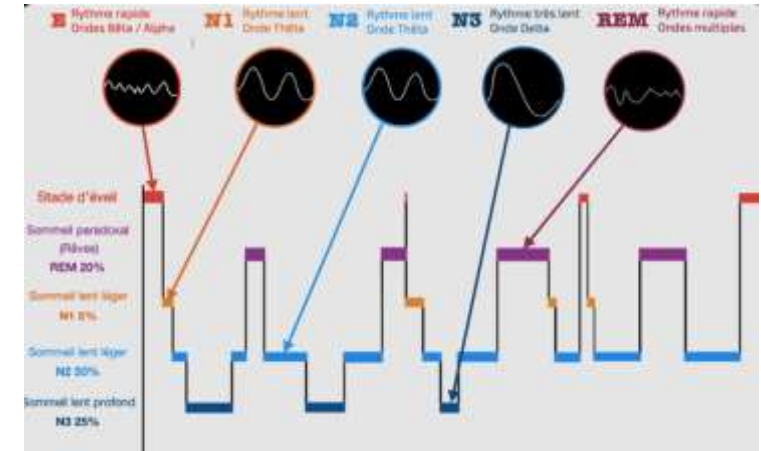
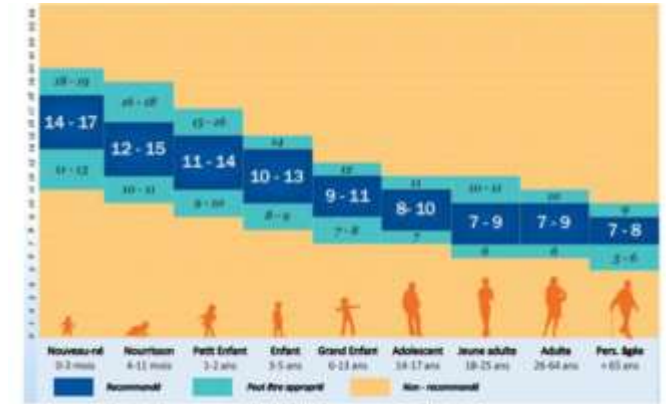
- **Sommeil lent léger** : transition entre la veille et le sommeil plus profond. Durant le sommeil lent léger, l'activité ralentit au niveau du cerveau et les muscles commencent à se relâcher. C'est une étape durant laquelle on peut être facilement réveillé.
- **Sommeil lent profond** (= SWS ou « Slow Wave Sleep ») : phase de récupération physique intense. Ondes cérébrales lentes et amples, respiration et rythme cardiaque au plus bas, muscles détendus
- **Sommeil paradoxal** (= REM ou « Rapid Eye Movement ») : activité cérébrale intense, proche de celle de l'éveil, atonie (paralysie) musculaire temporaire, mouvements oculaires (mouvement des yeux) rapides. Phase privilégiée des rêves.

En journée, renforcement des connections entre les neurones, dans certaines parties du cerveau, y compris celles qui traversent l'hippocampe (région clé pour la mémoire et l'apprentissage). Relaxation des connexions la nuit pendant le sommeil profond avec réorganisation consolidation des réseaux = prépare le cerveau à de nouveaux apprentissages

Sommeil profond +++ pour consolidation de la mémoire à long terme et des capacités de concentration

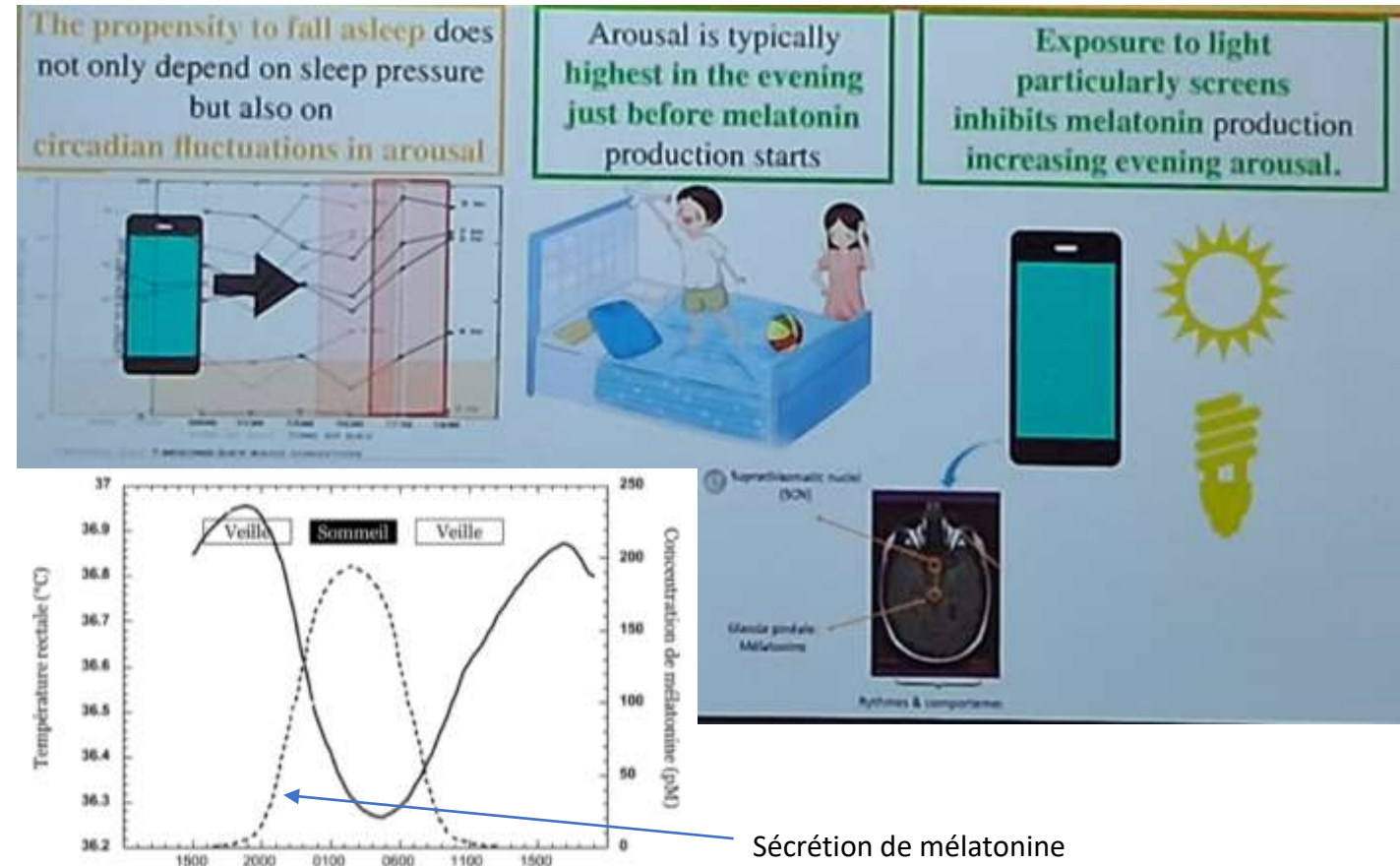
Tous les types de sommeil dont le sommeil lent profond doivent être représentés

Fragmentation du sommeil = manque de sommeil (même si durée du sommeil normale)



Rythme circadien

- Cycle de 24h réglé par une horloge biologique logée dans une petite structure de l'hypothalamus et dont l'activité est contrôlée par l'expression cyclique d'une quinzaine de gènes « horloge ».
- Contrôle par x synchroniseurs qui interagissent entre eux
 - La lumière +++
 - La mélatonine (dont la sécrétion peut être inhibée par lumière même de faible intensité : ex bougie)
 - Activité physique
 - Température
- Eveil (arousal) maxi en soirée juste avant le début de sécrétion de la mélatonine
- Diminution concomitante de la température corporelle

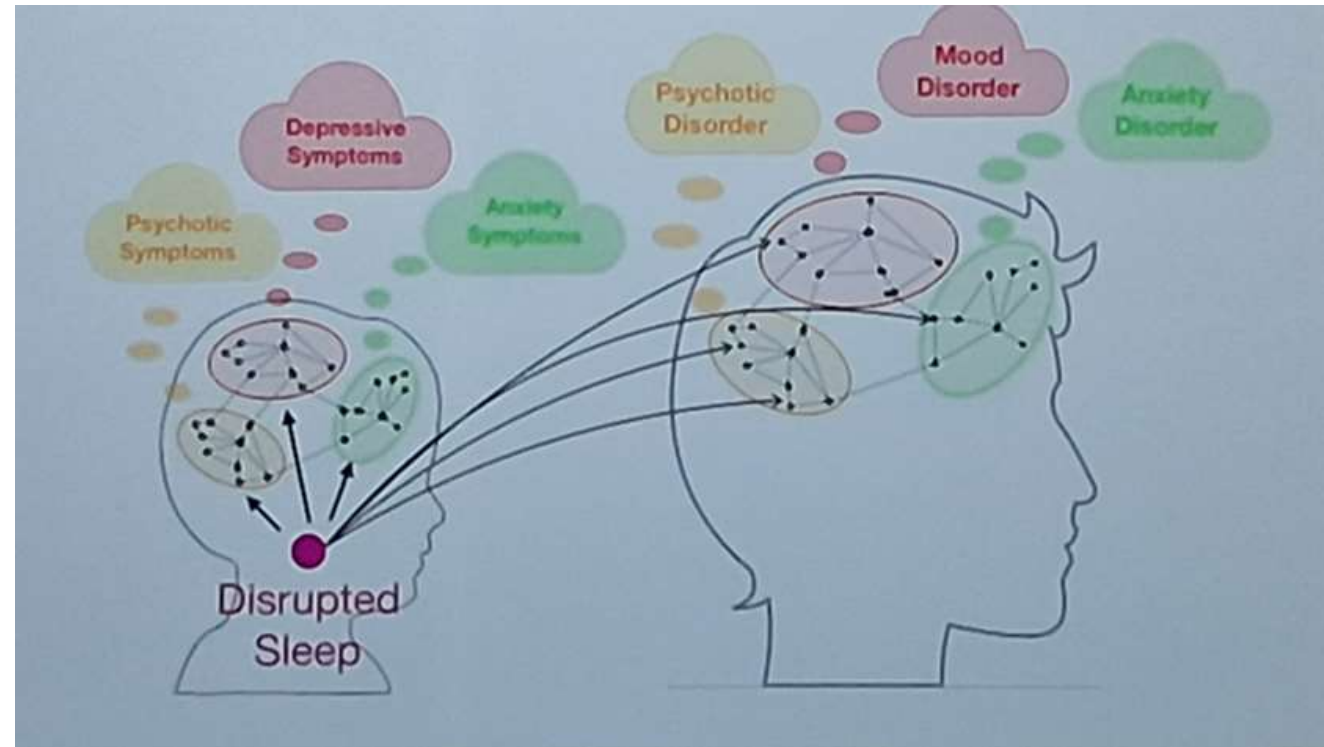


Lack & Wright (2007).

Chez l'enfant porteur d'une del 22q11.2

Troubles du sommeil +++
Apnées du sommeil ++ (30-50%)

Dépistage essentiel car
un sommeil non réparateur peut se compliquer qq
années plus tard (troubles émotionnels, ADHD
troubles psychotiques, symptômes négatifs)



Les symptômes à rechercher

1/ Symptômes d'un manque de sommeil

ADHD

Manque de motivation et d'énergie

Dysrégulation émotionnelle

Troubles du comportement : impulsivité +++

2/ Sommeil non réparateur

Durée de sommeil normale ou augmentée

Somnolence diurne (tome de sommeil)

Augmentation de la durée de sommeil le WE (>2h/autres j)

3/ Apnées du sommeil (50%)

Ronflements, pauses respiratoires, respiration bruyante

Transpiration, Sommeil agité, maux de tête, énurésie nocturne, HTA

Hypertension

Fact de risque: retrognathisme, anomalies velo palatines, hypotonie, obésité

Peuvent apparaitre avec le temps ou apparaitre tout à coup

Rq: ronflements =moins souvent un signe d'appel que dans la pop générale
du fait de l'anatomie ORL dans la del 22q11

4/ Jambes sans repos

Besoin irrépessible de bouger ses jambes +/- sensation désagréable au niveau des jambes

Durée : pendant toute la période d'immobilité

Aggravation le soir ou pendant la nuit, ou seulement le soir ou seulement la nuit



Examens objectifs des troubles du sommeil

Apnées du sommeil

- Chez l'adulte

Polysomnographie en laboratoire du sommeil = examen de référence

Polygraphie respiratoire à domicile si sommeil sans éveil et en l'absence d'autres troubles du sommeil associés.



- Chez l'enfant

Polysomnographie dans un laboratoire du sommeil spécialisé

Polygraphie respiratoire possible si réalisée et interprétée par une équipe spécialisée en pédiatrie

	Enfant (nb/h)	Adulte (nb/h)
AOS pathologiques	>1 et <5	>5 et <15
AOS modérées	>5 et <10	>15 et <30
AOS sévères	>10	>30

Troubles circadiens du sommeil chez l'adulte et l'enfant

Clinique

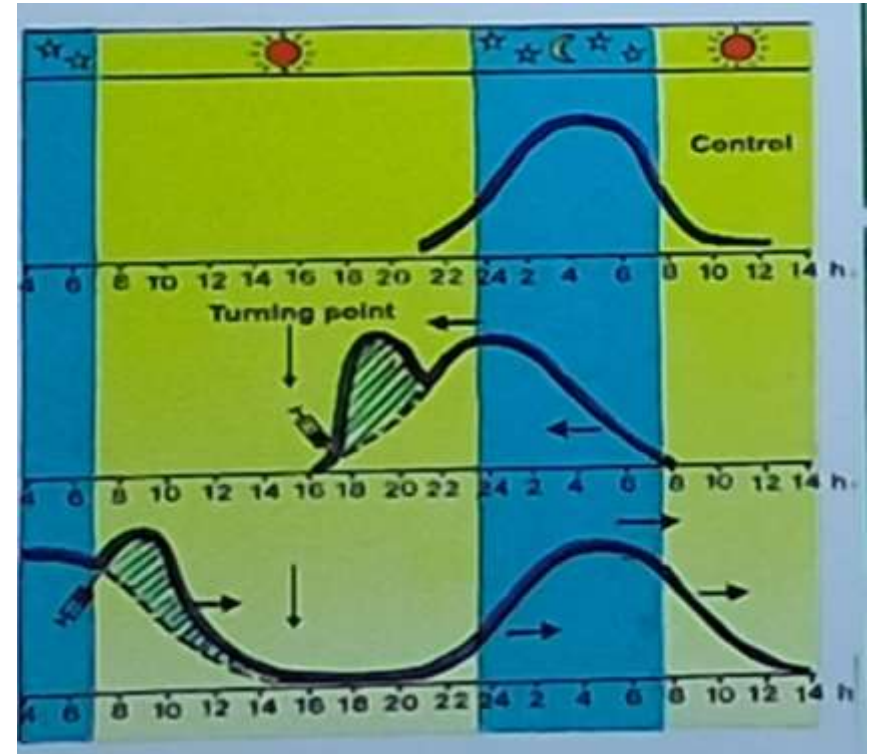
Agenda du sommeil

Actimétrie : analyse des mouvements du corps pendant le sommeil au moyen d'un actimètre porté au poignet

Polysomnographie en seconde intention lorsque les examens de 1^{ère} intention ne permettent pas d'établir le diagnostic

PEC d'une anomalie du Cycle nyctemeral

- Education aux cycles du sommeil et modification des habitudes
- Stratégies interventionnelles
 - Aller au lit plus tôt
 - Bed time fading
 - Dans un premier temps, reculer un peu l'heure du coucher, en couchant l'enfant à l'heure où il est le plus souvent endormi, ce qui favorisera l'endormissement.
 - Attendre que l'enfant s'endorme sans difficulté. Dès que le sommeil est stabilisé, l'heure du coucher est avancée très progressivement de 5 minutes en 5 minutes à une heure de coucher qui correspond plus à son âge et ses besoins de sommeil
- Si échec, possible déficit en mélatonine = TTM par Mélatonine
- Posologie : 2-4mg si mélatonine rapide
10 mg si mélatonine lente
Ne pas redonner pdt la nuit
- Efficacité si TTM donné au bon moment = juste au début de l'ascension du pic physiologique de l'enfant



Q/R : Si échec du TTM par mélatonine, rechercher pb psy associé
ex: dépression

PEC des apnées du sommeil

- Diagnostic
 - polygraphie à domicile
 - polysomnographie
 - Si TTM par antipsychotiques , possible de les arrêter et refaire une polysomnographie
- TTM
 - Prothèse mandibulaire
 - SIPAP
 - +++ Pas d'amygdalectomie

(sauf si ORL bien au fait des 22q11 v respirares)



Screening systématique des AOS est recommandé car la PEC peut améliorer la cognition

Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome J BRESLIN et al, Developmental Medicine & Child Neurology 2014

TTM des jambes sans repos

TTM Variés dont supplémentation en fer

Restless Legs Syndrome in Children and Adolescents

Lourdes M. DelRosso et al, Child Adolesc Psychiatric Clin N Am 30 (2021)

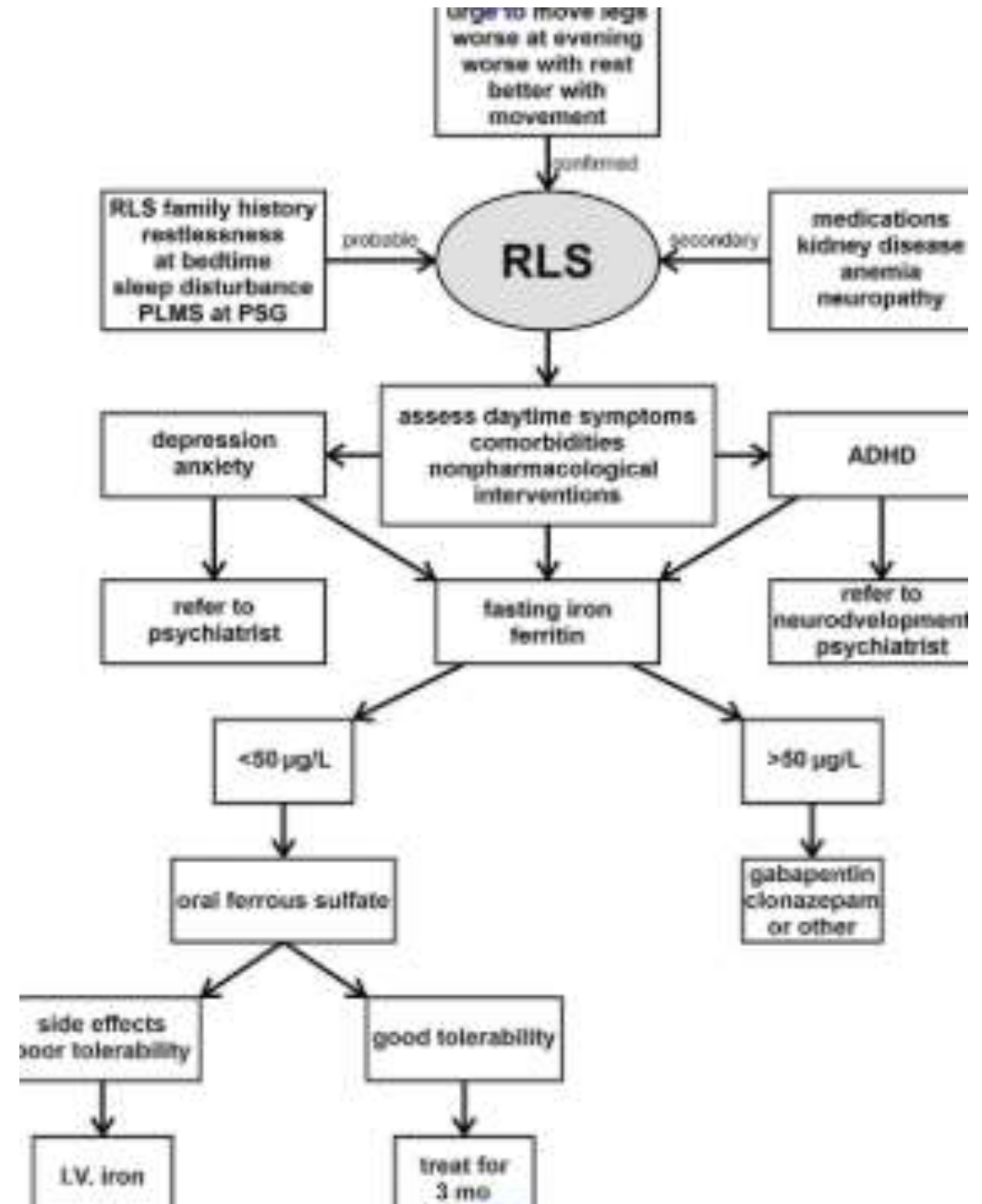


Table ronde /troubles du sommeil C Sandini

TTM des troubles du sommeil: Q/R

- Stratégies comportementales :
 - // des perturbateurs du cycle nycthéméral (lumière bleue des écrans +++): prévoir compensations (TV, manga....)
 - Lunettes rouges : OK
 - + lampes le matin pour synchroniser la sécrétion de mélatonine
 - Pas de sieste après 14h
 - Musique la nuit pour modifier les ondes ?? peu de retour aujourd'hui
- TTM Médicamenteux
 - Mélatonine : 2-4 mg Mélatonine rapide, 10m Mélatonine à effet prolongé
 - Ne pas ajouter de B bloquants au TTM par mélatonine car risque d'hypotension
 - Benzodiazépines: à éviter car sommeil non réparateur
 - A la limite, utiliser de faibles doses de Quetiapine mais rôle antihistaminique
 - Antihistaminique en début de TTM par antipsychotique le temps qu'ils fassent effet mais pas à long terme
- PEC Autres
 - Méthodes naturelles? **cannabis: CI formelle**
 - Supplémentation en tryptophane ou en créatine? peu de connaissances physiopathologiques

Pbs psychiatriques et TTM

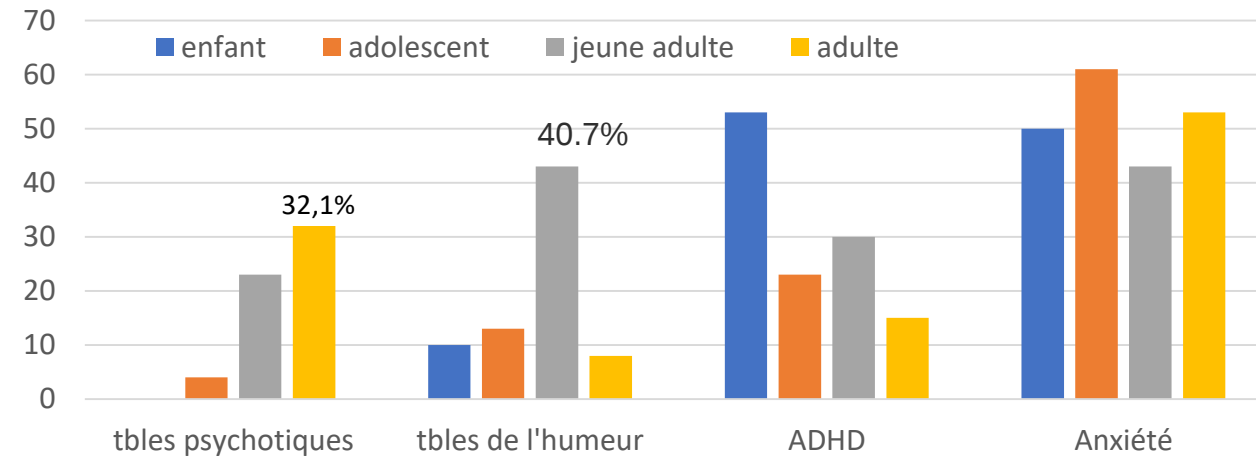
Chez l'enfant

Pr Doron Gothelf, Sheba médical center, Israël

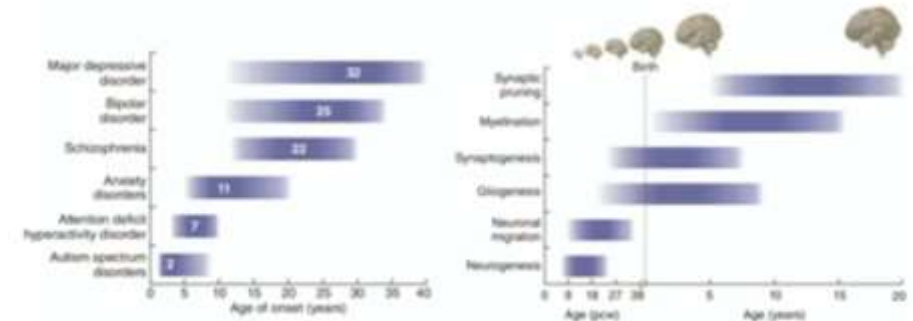


Grande cohorte de patients avec del 22q11 (380) et 7q (160)

- Troubles anxieux +++ chez l'enfant (50%) Pas de différence significative entre les <> groupes
- Troubles psychotiques : quasi abs chez l'enfant; peu fréquents chez l'adolescents mais ↗ chez l'adulte
- Dépression : rare chez l'enfant (<10%). Augmentation transitoire au passage à l'âge adulte (18-24 ans).
- TDA/H: >50% chez l'enfant avec pic vers 6-12 ans au moment où la concentration devient nécessaire. Diminution chez l'adulte car sont le plus souvent engagés dans une voie qui ne demande pas trop de concentration

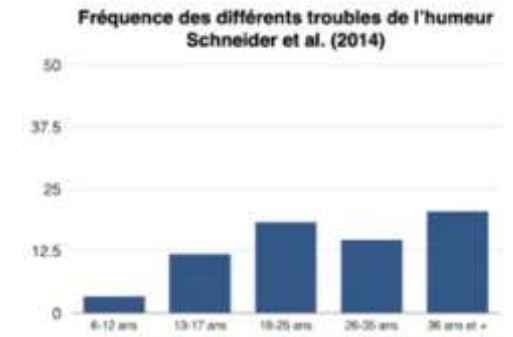


Corrélation entre l'apparition des troubles psychotiques et le neuro développement



Chez l'adulte

- Dépression 12- 43% (augmentation en fin d'adolescence surtout chez les filles)
- Anxiété 24-44%
- Psychose 14-41% . **En fait, grace à la PEC de l'anxiété, ne concerne aujourd'hui que qq patients!!!)**
- Troubles obsessionnels et compulsifs (peu documentés). Augmentés/pop. générale



- Symptômes psychotiques prédictifs (à repérer++ dès 13-14 ans)= Prévention
 - Déclin cognitif
 - Symptômes psychotiques prodromiques (méfiance augmentée, idée de référence (être le centre d'attention), pensées imaginaires, distorsions perceptives auditives ou visuelles (entendre des commentaires, être appelé par une voix, sentiment d'une présence dans la pièce le soir surtout,) idées bizarres autour de thèmes bizarres (cataclysmes), diffusion de la pensée (entendre ses pensées à haute voix), pensée digressive, tangentielle
 - Retrait social, hostilité
 - Anxiété accrue
- Troubles psychotiques = Schizophrénie et trouble schizoaffectif (symptômes psychotiques + difficultés d'humeur)

Peuvent être transitoires mais doivent être traités car risque psychotique +++ donc bloquer ces symptômes ++
= petite dose de risperdal* = disparition des symptômes en qq sem. et arrêt du TTM.

3 types de symptômes psychotiques

- Les symptômes positifs : hallucinations, délires
- les symptômes négatifs : perte de motivation, diminution remarquable ou une absence de pensées, d'émotions et de comportements normaux (langage)
- Les symptômes cognitifs : déclin de la mémoire de travail et des fonctions exécutives



PEC et Traitements

TTM de l'anxiété et de la dépression

Les ISRS bloquent la recapture de la sérotonine ce qui augmente la quantité présente dans la synapse et amplifie ses effets

Globalement : TTM similaires à ceux de la population générale mais ...

Attention particulière aux facteurs environnementaux

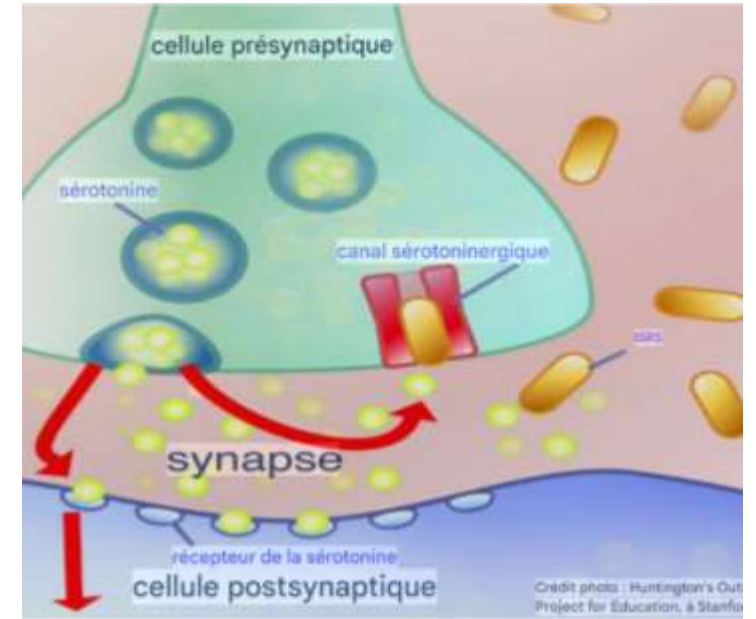
- Style de vie : alimentation, sommeil, activité physique
- Stress vs soutiens possibles
- Rythme de vie

Point sur les SSRI's (ISRS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)

Classe d'antidépresseurs recommandés dans la prise en charge des Episodes Dépressifs d'intensité modérés à sévères et de l'anxiété

Fluoxétine, Sertraline (peu efficace), citalopram (Seropram), escitalopram (cipralex)

- Sans danger pour les adolescents et les adultes avec del 22q11
- Effets indésirables faibles. Les plus gênants = baisse de la libido , parfois troubles gastrointestinaux, maux de tête. Ne dépendent pas du dosage. 10mg/J de Seropram = dosage suffisant pour ado ou pré ado. 20mg/J si >55kg

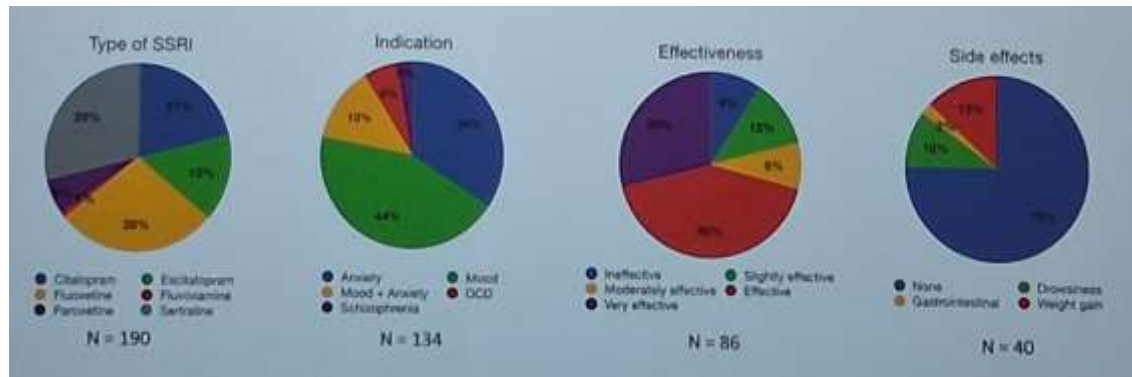


SSRI : efficacité, Effets secondaires, effet neuroprotecteur Caren Latreche Genève

2 études

1/ l'une suisse (50 participants)

2/ l'autre multicentrique: 190 participants, entre 6-56 ans, âge moyen 23,8 ans, sex ratio 101M/89 F



Taux élevé de perception positives/ efficacité

Peu d'effets secondaires

Effet neuroprotecteur ++

Impact sur l'évolution cognitive : stabilisation des performances

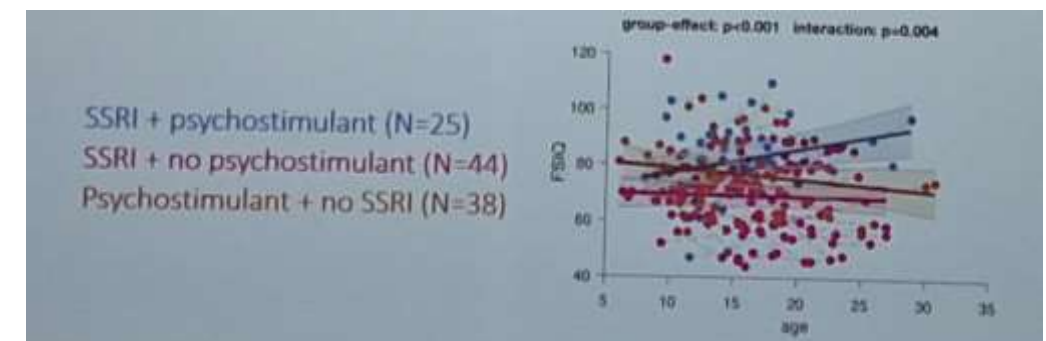
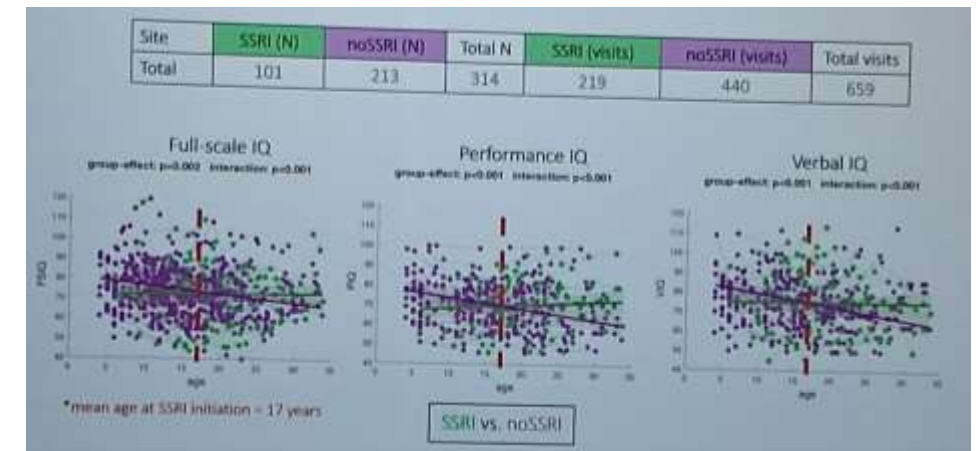
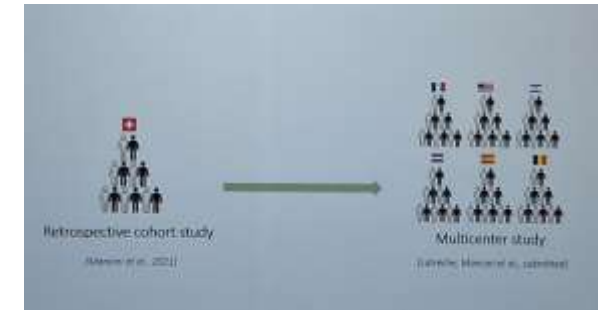
Importance de la durée du traitement: 49 +/-39 mois

Moindre impact du dosage : dosage moyen : 27,90 mg/kg +/-14

Effet majoré par l'+ de psychostimulants du fait ADHD associée

IRSS pris tôt + méthylphénidate en fin d'adolescence = effet particulièrement protecteur!!

Nécessité de conforter ces résultats par des études prospectives cas-témoins



Q : Comment repérer l'anxiété chez des enfants non verbaux —————> R : Enfant évitant, qui a peur de différentes situations, qui change de comportement .
Enfant qui va dans le lit des parents la nuit (s'assurer qu'il n'a pas peur du noir, tableau de la nuit, récompenses... En général amélioration au cours du temps)
Pas d'enjeu en termes d'évolution vers une psychose donc à ne pas traiter systématiquement

Q : Quel TTM —————> R : 1^{ère} ligne: Inhibiteurs de recapture de la serotonine mais sertraline peu efficace, donc plutôt d'autres.
Pas de CI /risque le risque cardiovasculaire chez le 22q11 mais vérifier l'ECG +++ dès qu'on a atteint le plateau thérapeutique. Rq effet plein au bout de 5-6 sem

Q : par quel type de médecins les ISRS peuvent ils être prescrits? —————> R : TTM prescrit par n'importe quel médecin

Q : A quel dosage? —————> R: 10mg de fluoxetine, dosage suffisant.

Q : A quel âge on peut commencer le TT par ISRS ? —————> R : Debut de la puberté et au moins pendant 1,5 an pour observer un effet favorable

Q : TTMs alternatifs? —————> R : Benzodiazepines ? non (efficacité à court terme mais impact cognitif non souhaitable et risque de dépendance).

R : Huile de lavande (publication allemande sur 600 personnes avec troubles anxieux non del22q11)? Possible chez pré ado ou ado mais seulement dans formes légères. 7-12 semaines avant d'avoir une efficacité

Q : Est-ce que on devrait prescrire des ISRS chez ceux qui n'ont pas de troubles afin d'agir sur le neurodéveloppement?

R : Non à ce stade même si l'effet est significatif++. Nécessité de voir si ces données sont reproductibles. Si oui on pourrait l'envisager

TTM de l'ADHD chez l'enfant

Revue des TTM psychiatriques Mosheva & al, European Child et adolescent psychiatry 2021

TTMs stimulants : effet quasi immédiat (1h-1h30), durée 3-12h

- Méthylphénidate le plus souvent formes retard
- ritaline-IR = durée de 3-4h, 0,5mg/kg
- Formes retard: ritaline LA: durée 8h, Concerta ; durée 12h, Medikinet..)
Améliore le fonctionnement cognitif pré-frontal et les symptômes d'ADHD
Nécessite un bilan cardiaque préalable (rythme, TA, QTc) car pouls et TA diastolique

Effets secondaires (au moins un c/o chaque enfant)

Pas d'augmentation du risque de psychose dans la del 22q11!

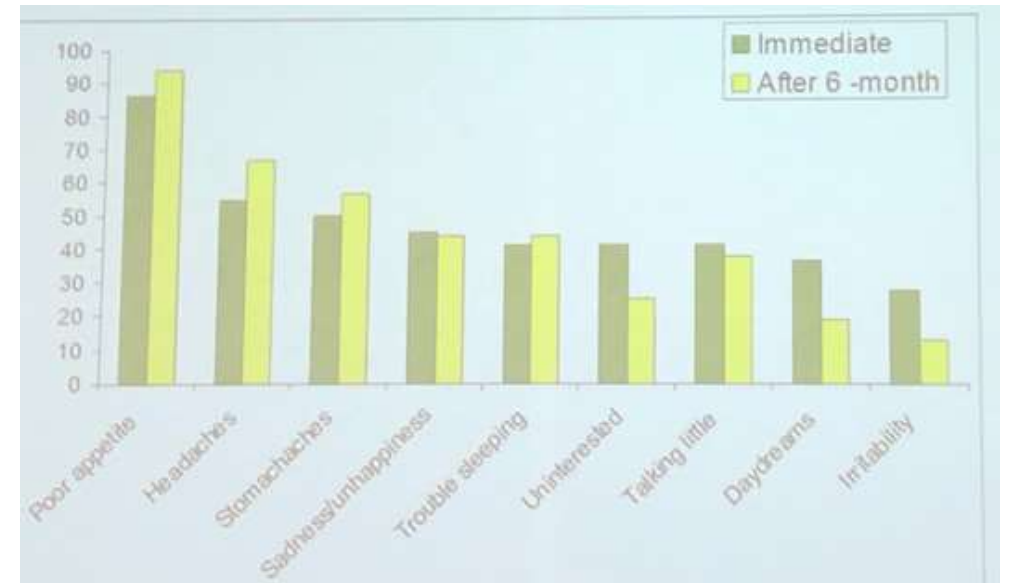
2 groupes d'adultes avec (groupe 1) ou sans psychose (groupe 2)

Groupe 1: 17,6% ont pris de la ritaline / groupe 2: 22,8%

- Amphétamines (adderall/Attent : durée 6h, Elvanse : durée 12h)

TTMs non stimulants (Strattera, Guanfacine)

Effet continu après 3-4 sem. Moins d'effets secondaires mais moins efficaces



Dosage du Methylphenidate (formes retard) S Eliez

Introduction progressive ++ pour bonne expérience du TTM qui risque d'être long. Petit dosage (environ 0,3mg/kg) au départ puis augmentation par palier (les plus petits possibles toutes les 2-4 semaines) jusqu'à un dosage d'environ 1mg/kg (réévaluation du dosage tous les 2-3 ans)

Absorption des f retard variable ++ d'une personne à l'autre
Evaluer le dosage en fonction de la réponse (évaluation cognitive + clinique avant et après l'introduction du TTM) + dosage sanguin qui devrait être vers 6-15 nanog/ml

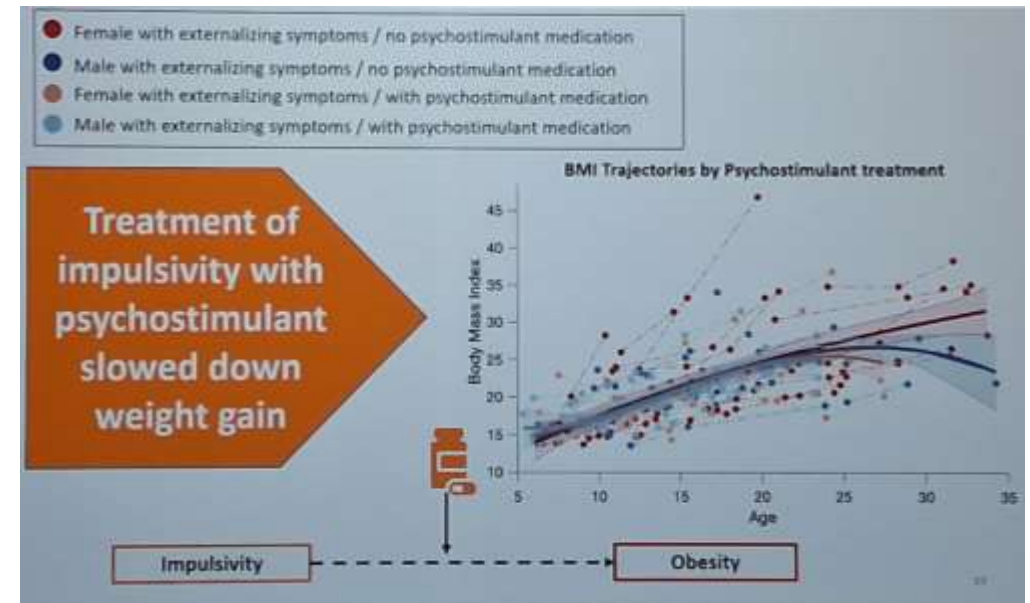
Effet paradoxal des stimulants: peuvent augmenter l'irritabilité
Effet rebond en fin d'efficacité du TTM. Ne dure habituellement pas plus d'une heure. Possibilité d'ajouter une petite dose de stimulant en fin de la période d'efficacité

Impact des psychostimulants sur le poids et sur le risque de psychose

Responsables d'une diminution de l'appétit et d'une diminution de la prise de poids



Pourraient réduire les risques psychiatriques chez l'adulte porteurs de del 22q11



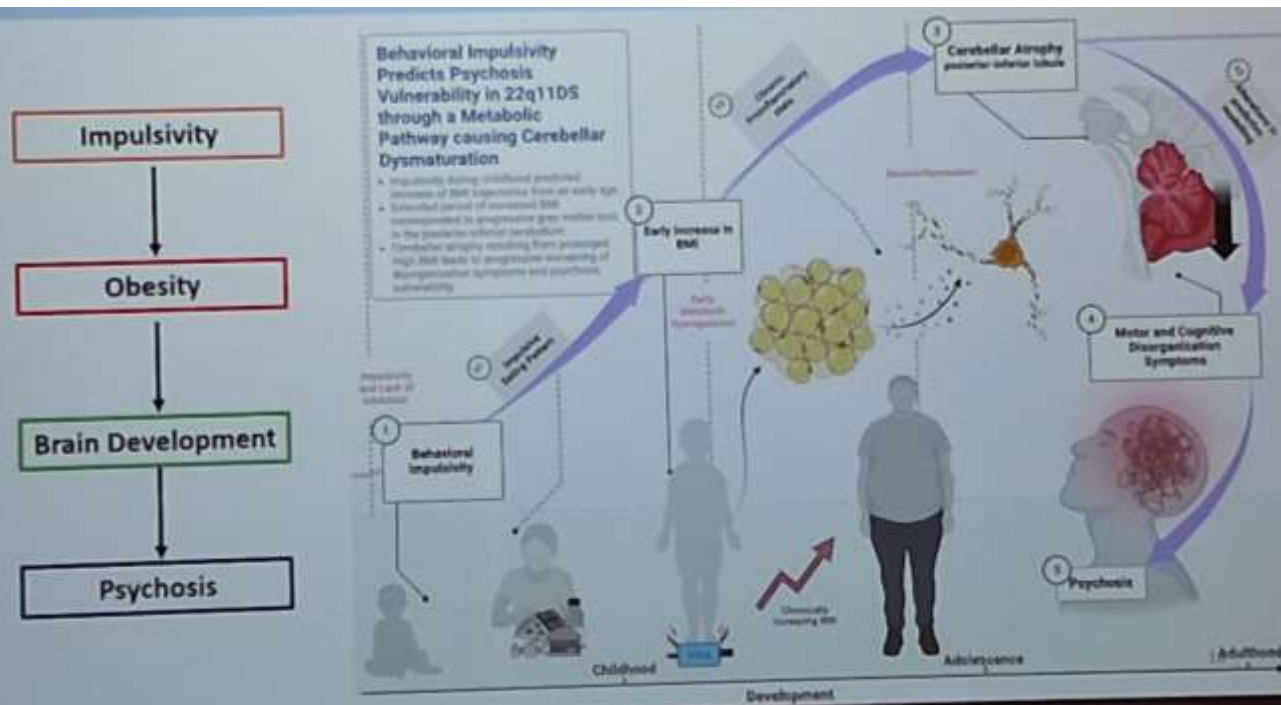
Box 1: impulsivité pdt l'enfance= risque d' obésité

Box 2: Deviations du BMI pdt l'enfance avec aggravation C/ adolescence et adulte . Précède la prescription de antopsychotiques

Box 3: Atrophie de la region postero inf du cervelet

Box 4: = desorganisation mortice et cognitive progressives

Box 5: psychose necessitant un TTM



Session Q/R

- Q : Si avec un psychostimulant l'enfant va mieux, faut-il le poursuivre pendant le WE et les vacances ?
• R : Intérêt de stopper le WE et les vacances: éviter de couper l'appétit et d'avoir des répercussions sur la taille (- 1,5 a 2cm de la taille qd TTM continu)
- Q : les psychostimulants modifient ils les difficultés de raisonnement? R : non
- Q : y a-il des pbs de sevrages?? R : non, effet très rapide mais ne dure pas qd le médicament est arrêté
- Q : Faut-il tt un adulte quand on découvre ses difficultés d'attention? R : Dans un contexte d'apprentissage, les diff d'attention sont gênantes ++. Chez l'adulte cela dépend des effets négatifs sur sa vie professionnelle. On peut en augmenter progressivement les posologies
- Q : pb des effets secondaires de médicament) ou dosage. R : TTM alternative (elvanse par ex, AMM depuis 2025) ou autre classe ↘

TTMs antipsychotiques

Globalement : TTM similaires à ceux de la population générale mais ...

Attention particulière aux pbs associés car les TTM antipsychotiques peuvent:

- avoir des impacts variés sur des pathologies déjà existantes
- avoir des effets secondaires
- modifier l'effet de certains autres TTM ou être impactés par des TTM associés

Possible résistance augmentée au TTM

TTM après le 1^{er} épisode psychotique > une semaine

- Dose faible au départ
- Possibilité de passer rapidement à une forme injectable de longue durée

Point sur la CLOZAPINE

- après 2 essais avec un autre antipsychotique
- +/- Metformine : à discuter
- +/- TTM anticonvulsivant (augmentation du risque d'épilepsie): à discuter
- Bons résultats à faible dose le plus souvent

CI absolue au cannabis : 100% de schizophrénie chez les ados avec del 22q11 qui en prennent

Pbs cardiaques, épilepsie, tbes digestifs, tbes endocriniens ...

↑ appétit, ↑ poids, hypercholestérolémie, diabète type II
Yaël Levy-Shraga, 2021

Mvts anx / Parkinson

Suivi régulier +++

↑ activité physique, contrôler l'alimentation
+/- metformin



Si mvts anx: diminuer le TTM ou switcher vers TTM avec moins d'affinité pour les récepteurs D2
+ imagerie dopaminergique (si possible)

Les nouvelles approches

Gérer le stress pour diminuer le risque psychotique
La démonstration de l'imagerie du SNC

Impulsivité: une clé pour agir

Barrière hémato-méningée et le système glymphatique
Les systèmes de protection contre la psychose

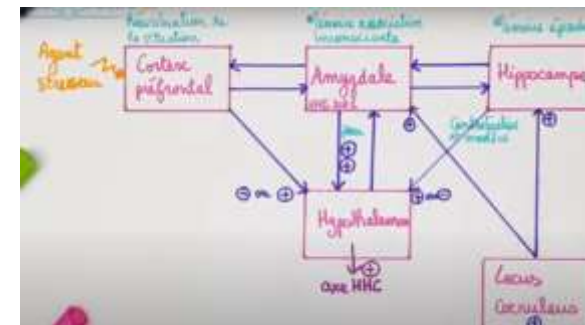
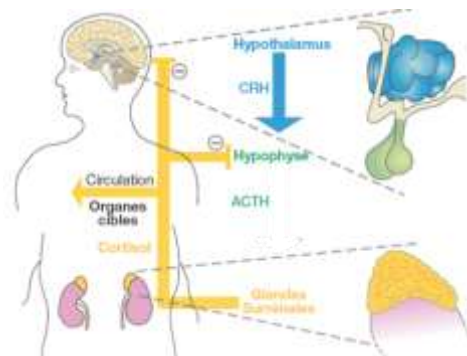
La gestion du stress et ses conséquences sur le SNC C SANDINI, Genève

2 mécanismes neurobiologiques de la gestion du stress

- Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ++

Se développe probablement de façon atypique dans la del 22q11

- Système limbique (cerveau émotionnel et affectif)

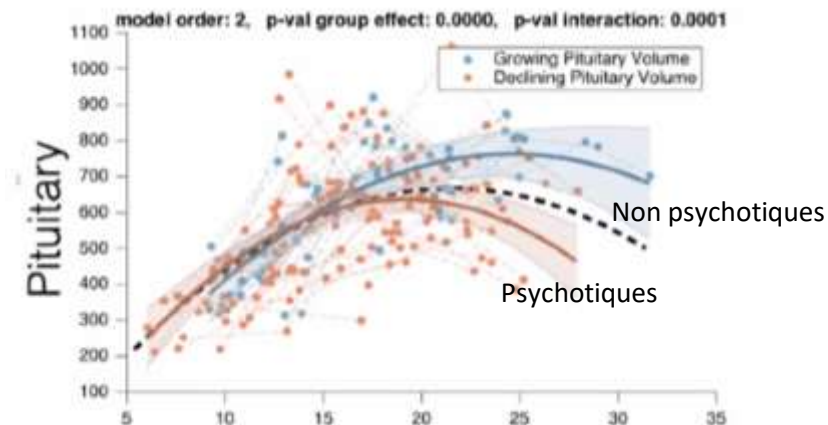


Dans la pop générale,  de la taille de l'hypophyse au moment de la puberté
Augmentation idem mais **diminution marquée et rapide du volume de l'hypophyse** chez les jeunes adultes 22q11 intolérant ++ au stress. Risque +++ de troubles psychotiques

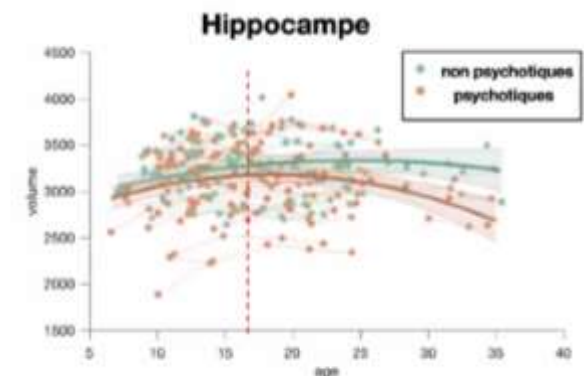
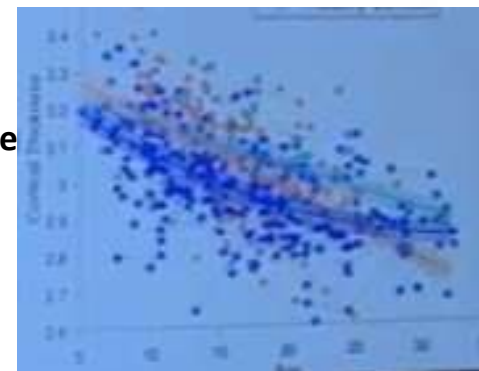
En parallèle

Réduction longitudinale de l'épaisseur corticale

Hyperactivation de l'hippocampe et de l'amygdale en cas d'anxiété du fait de la diminution des freins (capacités de gérer le stress) **avec**  **du volume de l'hippocampe à partir de la fin de l'adolescence** (période critique pour l'apparition d'une psychose) chez les sujets présentant des troubles psychotiques



Épaisseur Corticale



Imagerie cérébrale : outil de prédiction de développement d'une psychose
Gestion du stress : essentielle à la prévention

Impulsivité/obésité et risque de psychose N Reich, Genève

1/ Lien entre obésité précoce et diminution du volume cérébelleux

Chez les adultes obèses ou en surpoids, diminution de l'épaisseur du cortex (régions frontales et temporales), du cervelet et des noyaux gris centraux

= phénomènes inflammatoires avec cytokines et de chimiokines qui traversent la barrière hémato-encéphalique et peuvent stimuler les macrophages spécifiques (microglie) qui libèrent des cytokines inflammatoires qui induisent une inflammation chronique) entraînant la mort des neurones. Rôle additionnel possible d'une microangiopathie associée.

2/ Lien entre obésité précoce et risque de psychose

3/ Lien entre diminution du volume cérébelleux et symptômes psychotiques

4/ Lien entre psychose et anomalies du SNC (diminution de la SB au niveau du cervelet, et des régions frontales gauche et temporales droite)

5/ Lien entre 1er épisode de psychose et obésité: les patients ayant fait un 1er épisode de psychose ont aussi une augmentation de leur IMC

6/ Lien entre impulsivité précoce et obésité

Lien entre del 22q11 et impulsivité

Lien entre del 22q11 et obésité (hors antipsychotiques)

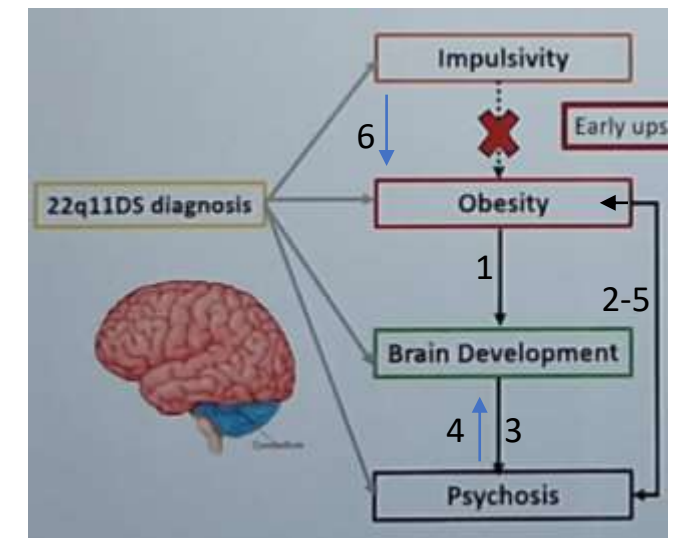
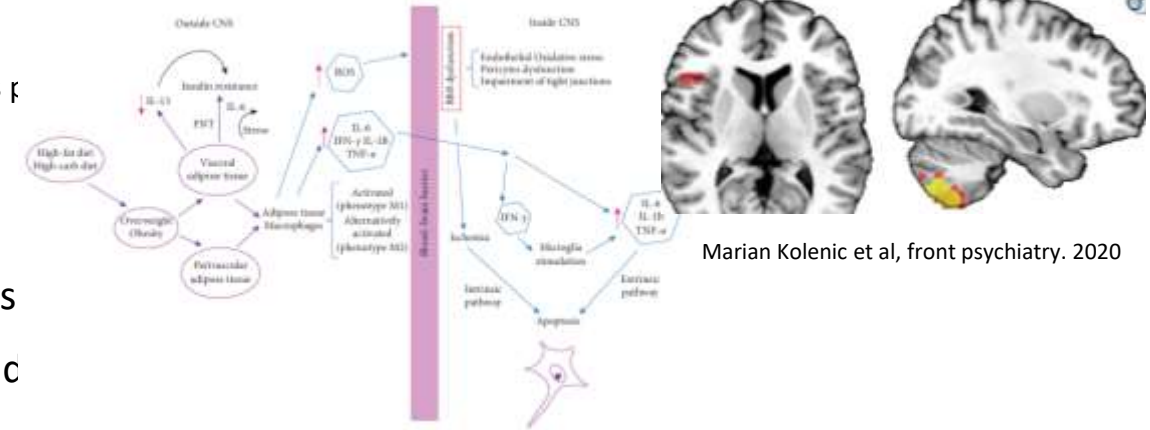
Lien entre del 22q11 et anomalies du SNC

Lien entre del 22q11 et psychose



Agir sur l'impulsivité pour l'obésité et donc le risque de psychose

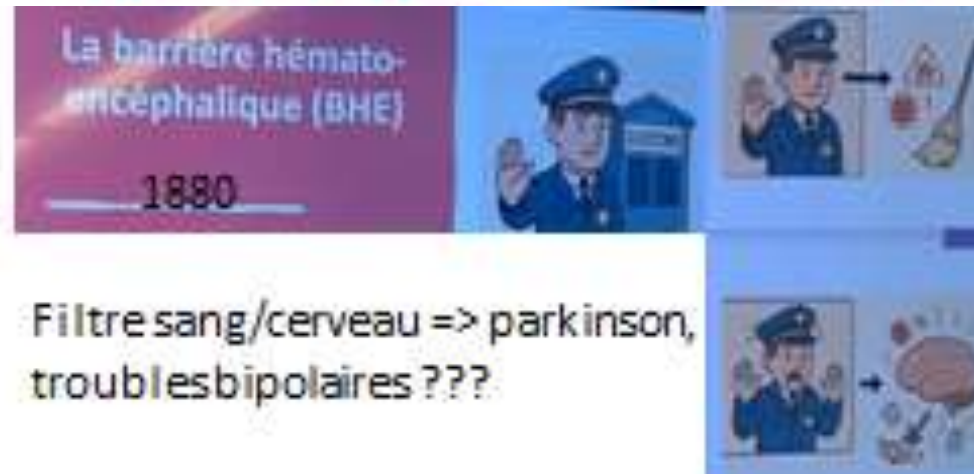
Erick Gomez-Apo et al, J of obesity, 2021



De la délétion 22 q 11 aux conséquences sur le cerveau

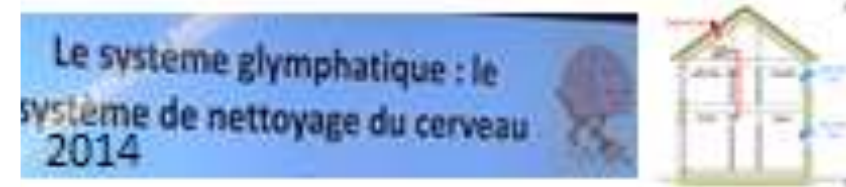
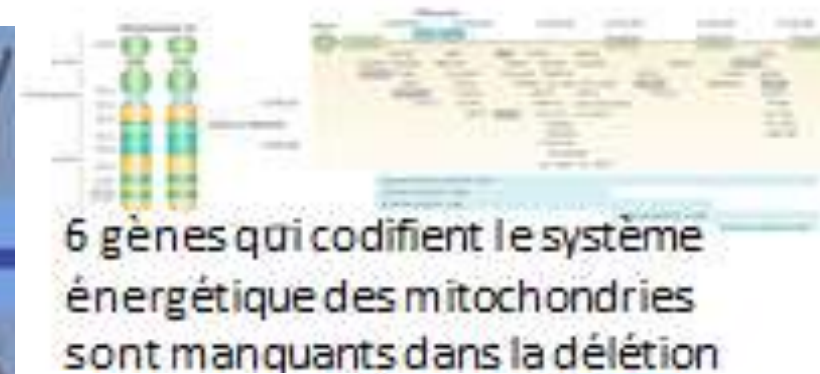
Alessandro Pasucci Unige

Comment, quand et où les facteurs génétiques et environnementaux exercent-ils leurs effets dans le cerveau, en provoquant des symptômes psychiatriques ?



Rôle ++ des cellules endothéliales des Vx, connectées les unes aux autres par <>protéines dont la claudine-5 codée par le gène CLND5 délété dans del22q11.2

Barrière trop fragile chez les 22q11



Rôle +++ des astrocytes riches en mitochondries
Psychose/ symptômes psychotiques = inflammation +++
= suractivité puis épuisement du système Glymphatique

Réparer les barrières

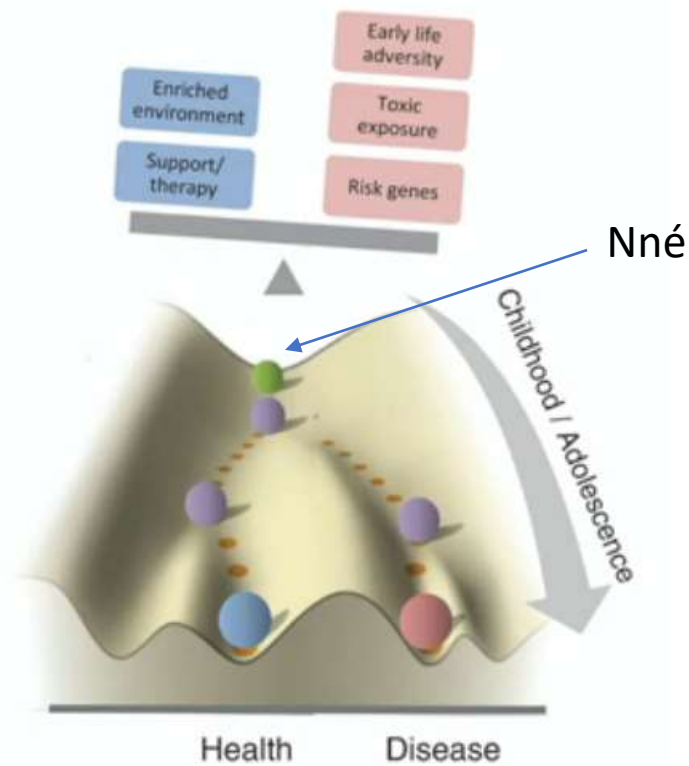
- Action de l'ocytocine Augmente les tx de claudine-5
- Traitement par bezafibrate ??? (activateur des mitochondries*)
- Réduire le stress
- Sommeil et barrière glymphatique...
- Le sommeil peut participer à réparer la barrière glymphatique dans la phase sommeil profond



*Restaure la capacité des mitochondries à transformer en énergie les acides gras

Comment expliquer les différences
psychiatriques dans le syndrome ?

Boris Chaumette
MCU-PH



Rôle de l'épigénétique

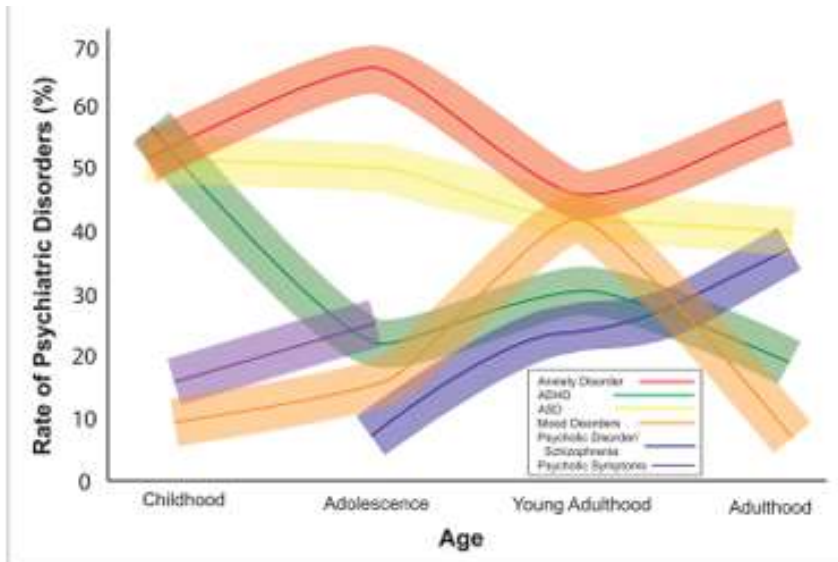
Déf: Etude des changements héréditaires dans la fonction des gènes,
sans altération de la séquence de l'ADN

Un phénotype variable qui évolue dans le temps

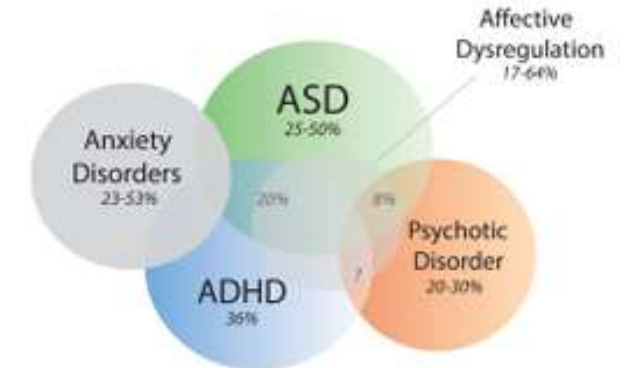
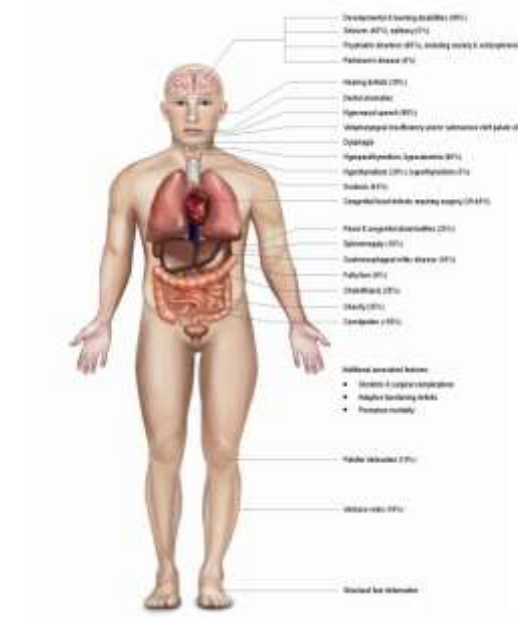
Qiumei du et al Front. Genet., 06 February 2020

ex : atteintes somatiques (dil ao, hypocalcémie,)
Vrai aussi pour les troubles psychiatriques

Jonas RK et al, Biol Psychiatry. 2014 March 1; 75(5): 351–360

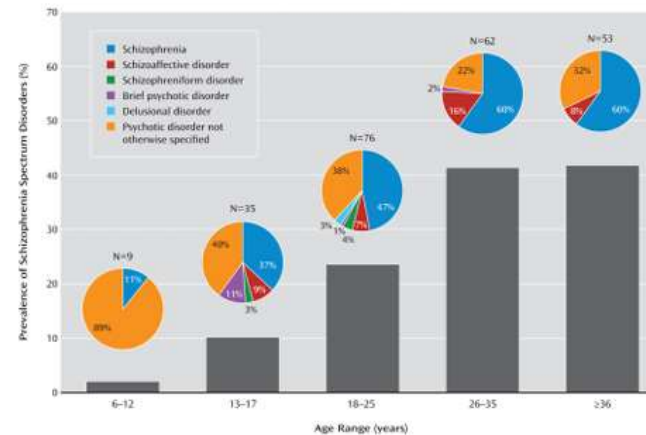


Pénétrance incomplète, expression variée! Un diagnostic n'est pas un pronostic!



Jonas RK et al, Biol Psychiatry. 2014

Schneider M, Am J Psychiatry. 2014 June ; 171(6): 627–639.



Apparition de troubles
psychotiques chez 40% des
patients 22q11 donc 60%
n'en développent pas



Risque de 55% de
schizophrénie chez le
jumeau monozygote
d'un patient porteur de
schizophrenie

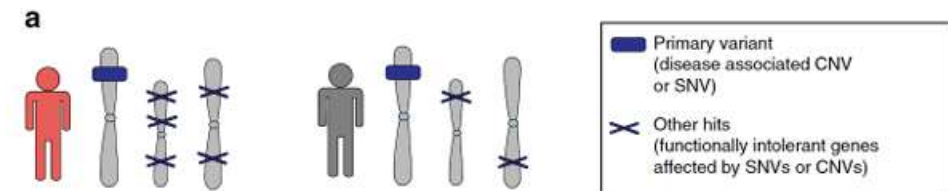
Monozygotic twins with chromosome 22q11 deletion and discordant phenotypes: updates with an epigenetic hypothesis

S M Singh, B Murphy, R O'Reilly

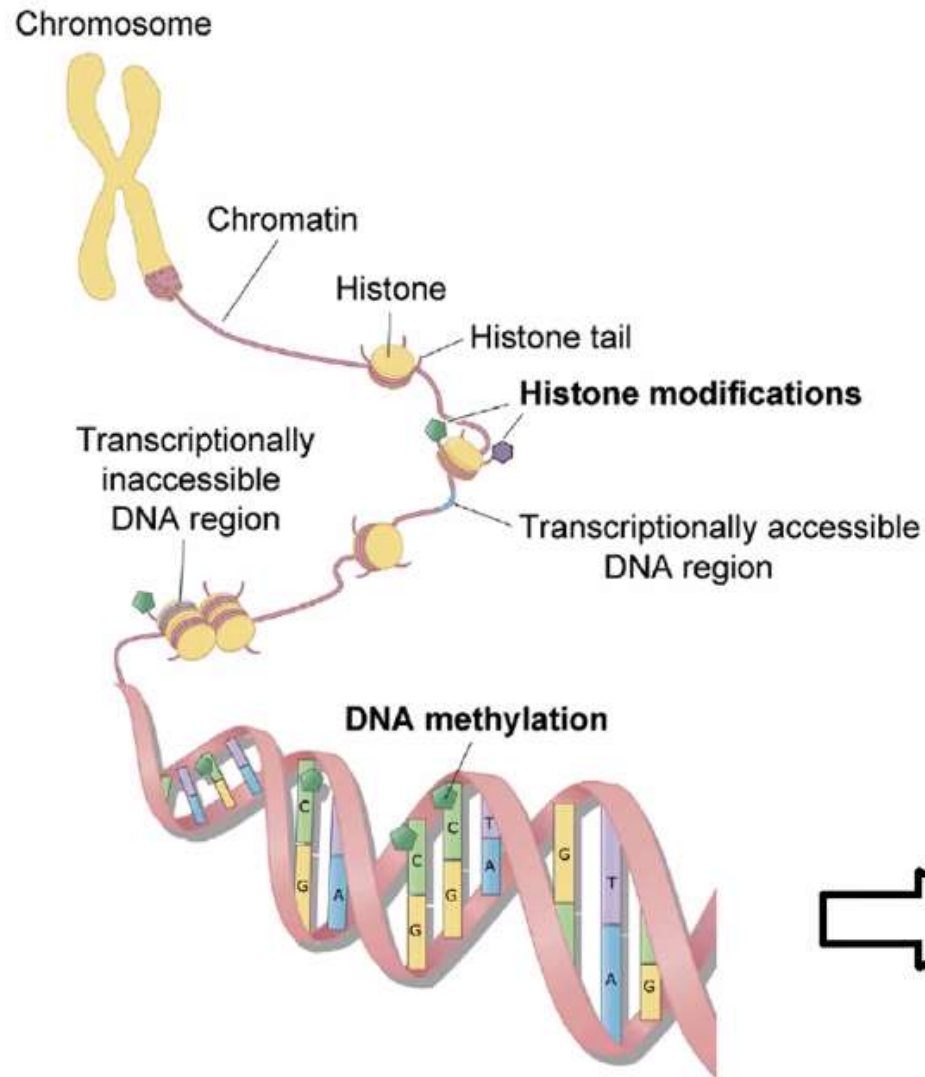
J Med Genet 2002;**39**:e71 (<http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/39/11/e71>)

Facteurs influençant le Phénotype

- Sexe, QI, taille de la délétion, genetic background, epigénétique, environnement (stress psycho social, polluants...)
- QI: + il est faible, + le risque de schizop est élevé
- Taille de la délétion: Impact discuté puisque 90% des sujets ont la del classique de 3Mb. Rôle de la variabilité des LCR22s
- Facteurs génétiques fréquents à effet faible : Polygénie
- Del22q11 + polygénie = score avec risque fort ou faible de schizophrénie
- Variants rares à effet significatif: second hit
- Rôle des variants controlatéraux / del



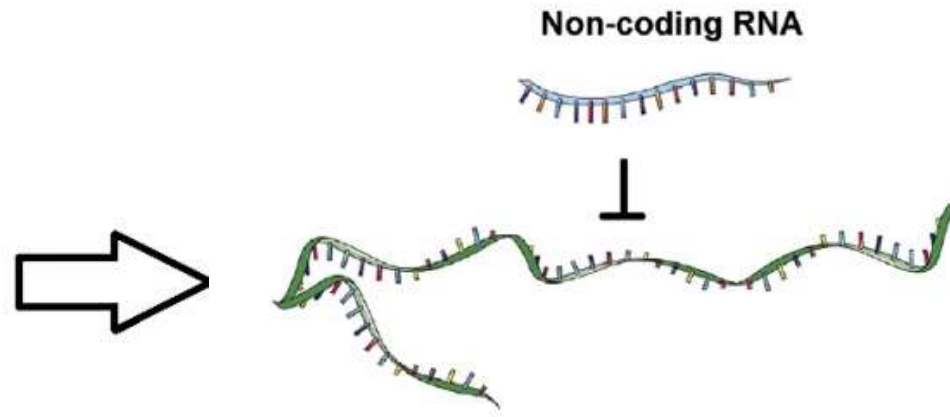
Rôle de l'épigénétique



L'épigénétique contrôle l'expression des gènes

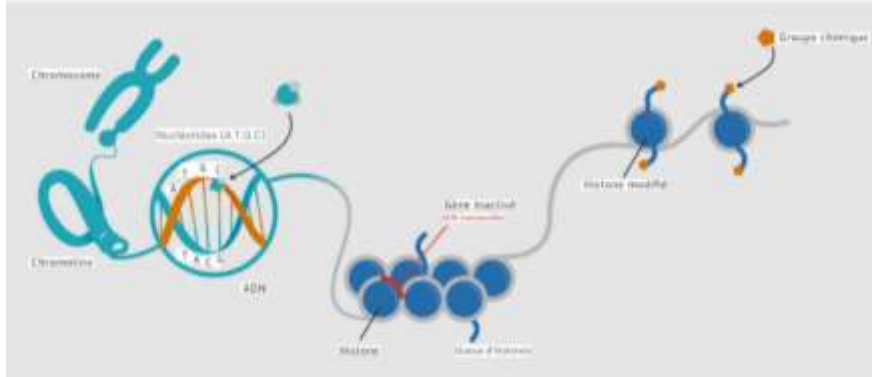
Plusieurs mécanismes

- Les modifications post traductionnelles des histones
- La méthylation de l'ADN sur les sites CpG
- La régulation de la traduction par les micro ARN



Au final, l'ADN ne bouge pas cours de la vie mais il n'exprime pas les mêmes gènes dans tous les organes et pendant toute la vie

Modifications post traductionnelles des histones

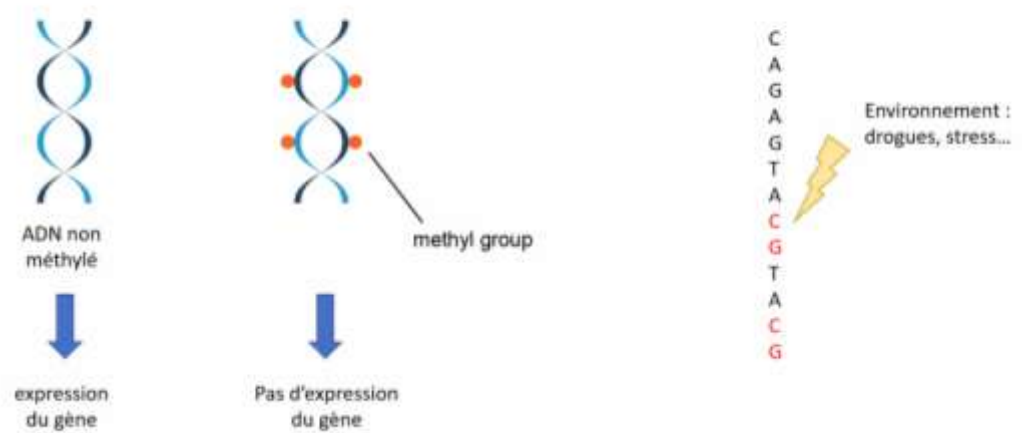


L'ADN est enroulé autour de protéines, les histones, pour former de petites billes. L'ajout de groupes chimiques sur ces histones conditionne la compacité de ces enroulements et peut modifier l'accessibilité de certains gènes, qui sont alors ou non traduits en protéines.

Acétylation des lysines = diminution de la charge (positive) des histones et donc leur interaction avec l'ADN chargé négativement. = ouverture de la chromatine, permettant ainsi la transcription.
modification de la charge des histones (comme dans le cas de l'acétylation),

Méthylation des lysines : répression de la transcription

Méthylation de l'ADN

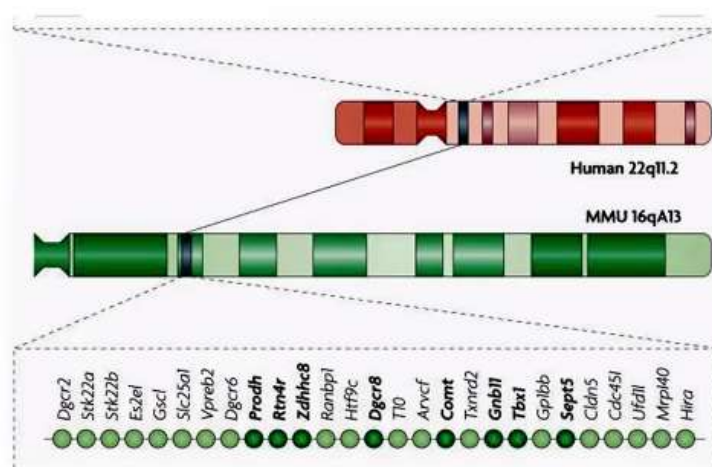


Méthylation de l'ADN : Les sites CpG souvent situés au niveau des promoteurs des gènes. Leur méthylation empêche la transcription du gène

Très liée à l'environnement, à l'usage de drogues et aussi au stress environnemental +++

L'environnement vient modifier la méthylation de l'ADN

Les avancées technologiques permettent aujourd'hui d'étudier X millions de marques de méthylation sur l'ADN



NEWMEDS :

Novel MEthods leading to
NeW MEdications in
Depression and
Schizophrenia



Genotype	Stress -	Stress +
Wild type	5 souris	5 souris
del22q11	5 souris	5 souris



Placement pendant 30 min sur une plateforme instable à 1 m du sol

Etude chez les souris qui ont atteint du ch 16 (équivalent d'une del 22q11) qu'on a stressé (sur une plateforme à 1 m du sol pdt 30 mn) ou non stressées. Les souris stressées sécrètent plus de cortisol que les non stressées

Etude du niveau de méthylation sur > un million de marques CG dans le cortex préfrontal des souris
Altérations de la méthylation de l'ADN dans le cortex préfrontal des souris 22q11 stressées en particulier dans les gènes associés au 22q11.2DS et aux voies Wnt (progression des axones).

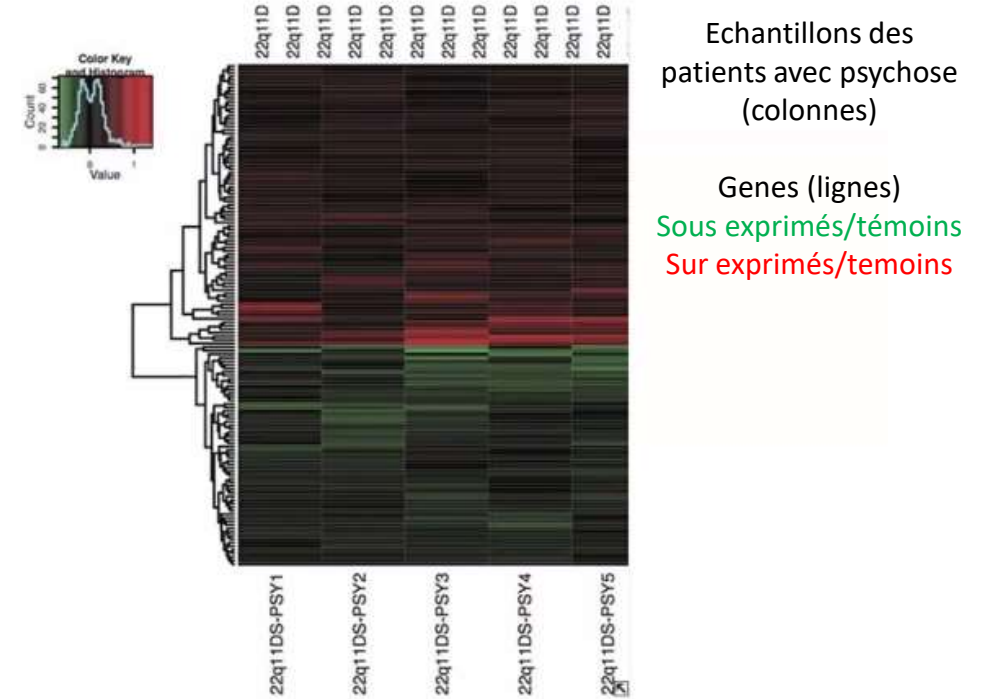
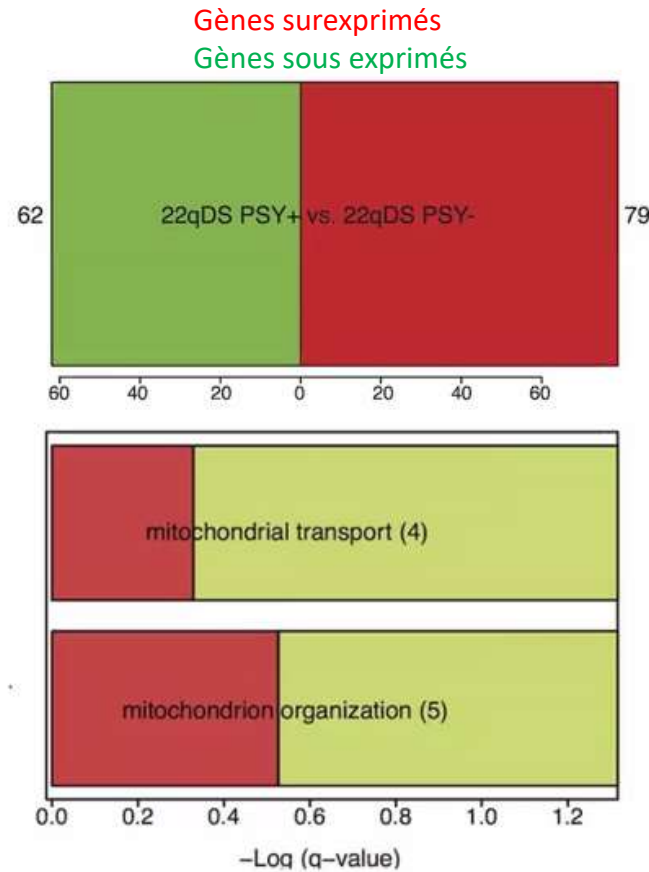
Différences d'expression des gènes chez les patients 22q11 avec psychoses vs 22q11 sans psychoses

140 gènes avec expression différentielle dans 2 groupes:

- 22q11 avec psychose (6 patients)
- 22q11 sans psychose (40 patients)

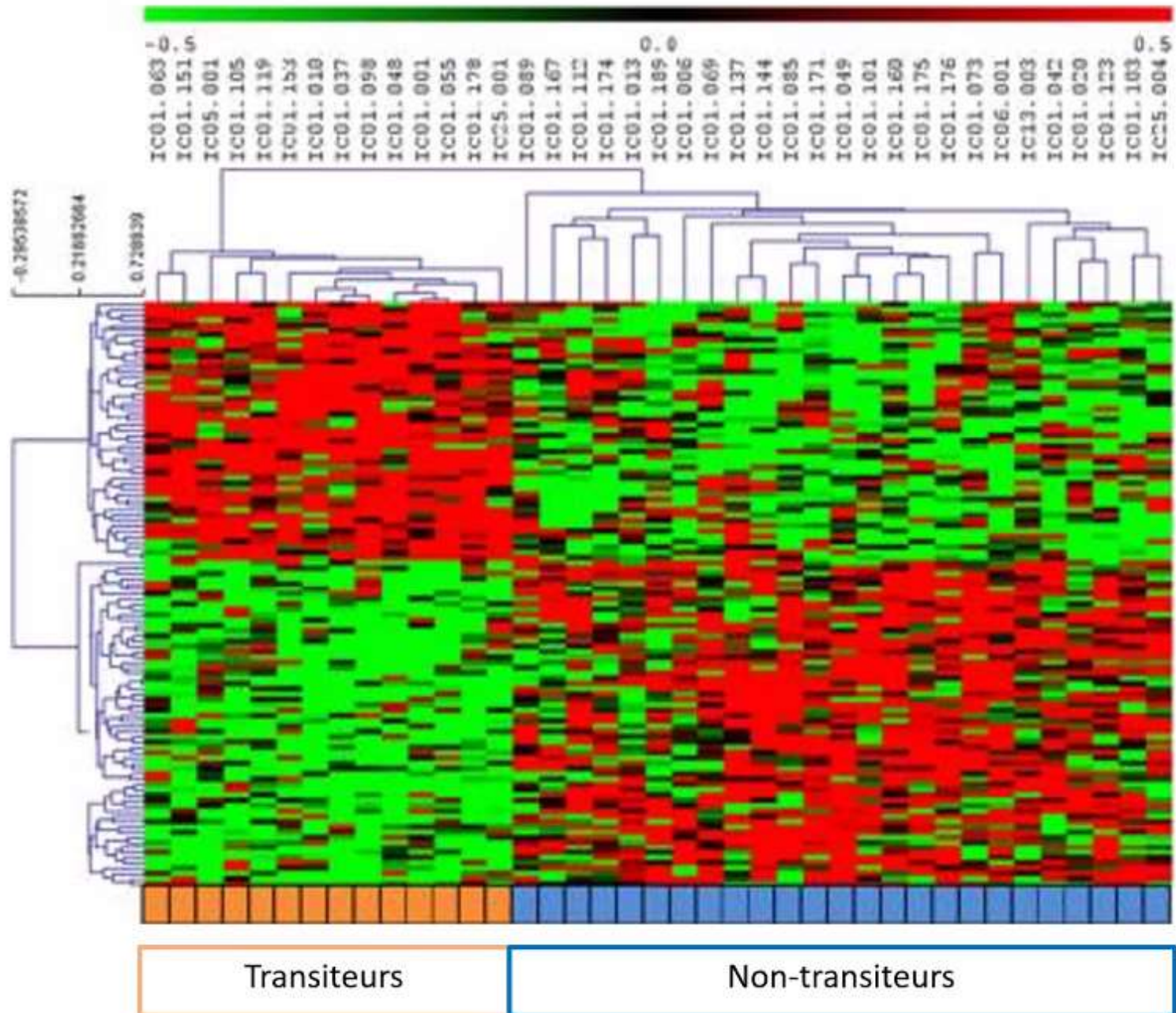
62 gènes sous exprimés et 79 sur exprimés chez les patients avec psychoses/patients sans psychoses

Majorité de gènes du transport ou de l'organisation des mitochondries



Maria Jalbrzikowski et al. PLoS One. 2015. Transcriptome Profiling of Peripheral Blood in 22q11.2 Deletion Syndrome Reveals Functional Pathways Related to Psychosis and Autism Spectrum Disorder

* Transcriptome : Ensemble des ARN messagers. Traduit l'expression génique d'une cellule, d'un tissu ou d'un organisme à un moment donné.



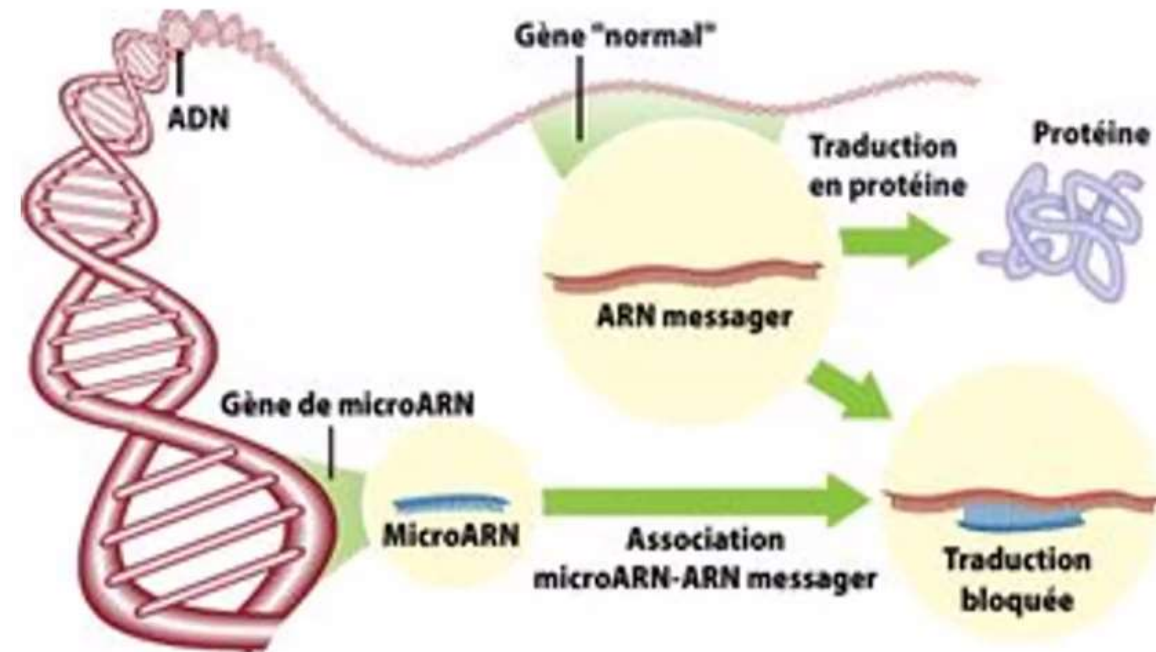
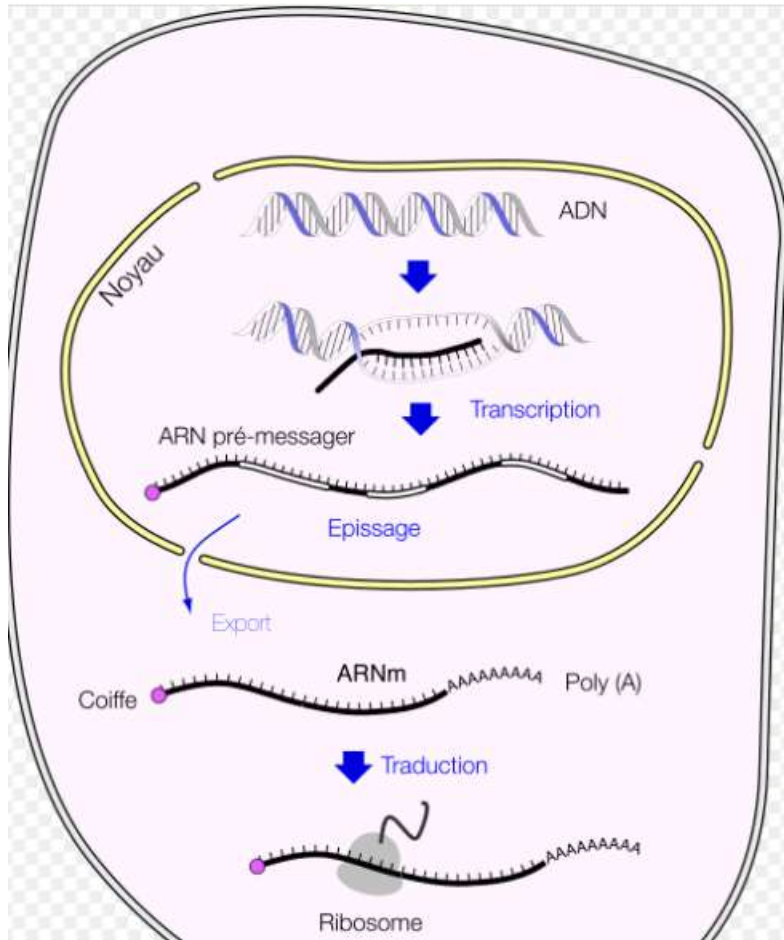
Un ensemble de modifications épigénétiques permet de différencier les individus à risque qui vont transiter vers la psychose de ceux qui vont rester à risque.

Ces modifications concernent des gènes impliqués dans :

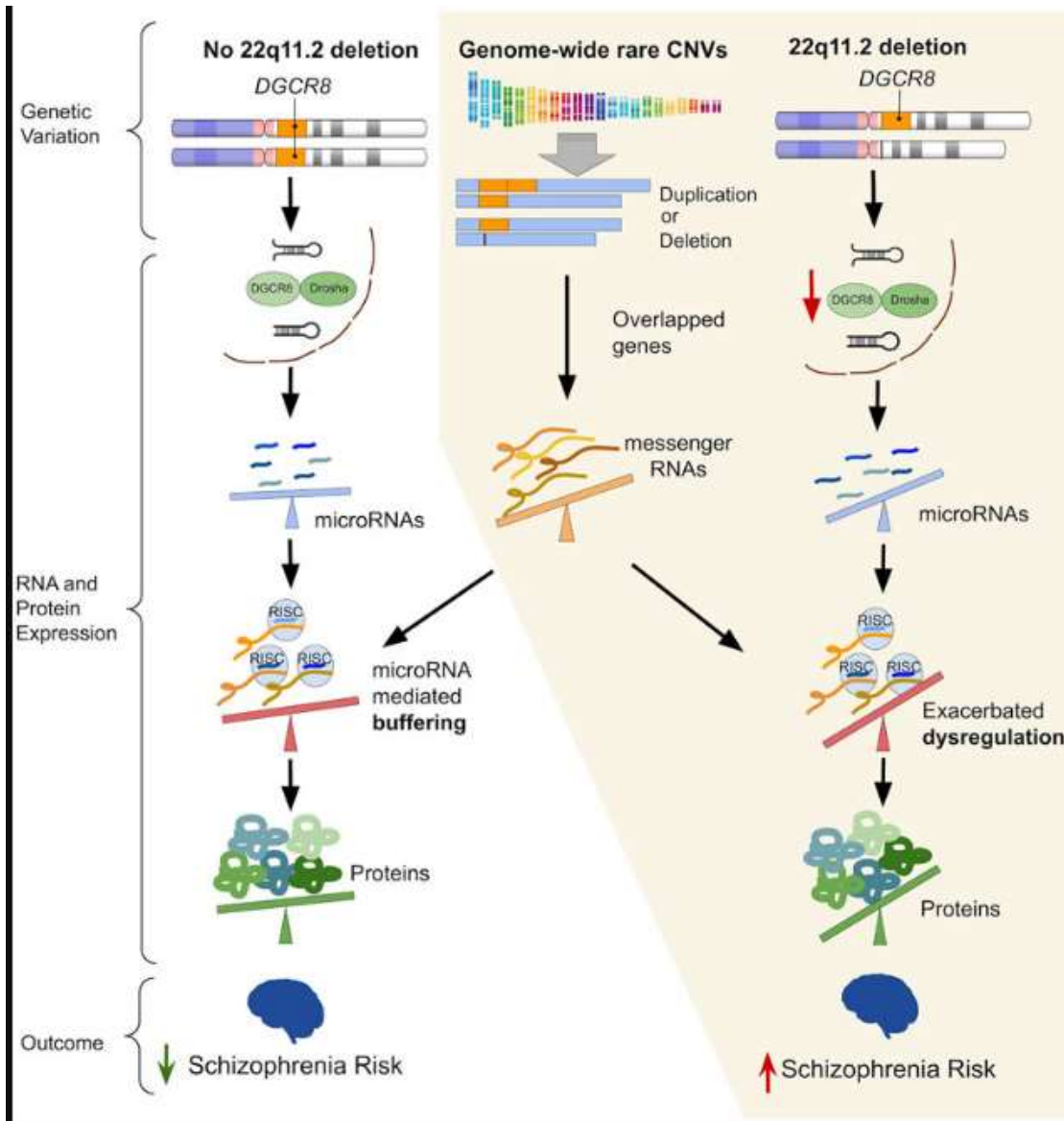
- la guidance axonale (ex: NRP1)
- les voies de l'inflammation IL17
- le système redox

Ces connaissances pourraient permettre de mettre au point des marqueurs et d'identifier des pistes thérapeutiques.

Régulation par les microARNs*



*classe majeure de petits ARN impliqués dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes dont ils inhibent la traduction en se fixant sur l'ARNm qu'ils dégradent.



Rôle de DGCR8

Dans la del 22q11, nombreux gènes emportés dont DGCR8 qui modifie l'expression des microARN qui sont empêchés de devenir matures

L'abs d'une copie de DGCR8 entraine une altération du ciblage des ARNm différenciellement exprimés par les miARN et une dérégulation de l'expression de certaines proteines.

L'association à une CNV génique rare (dup ou del) supplémentaire, augmenterait cette dérégulation et augmenterait le risque de schizophrénie

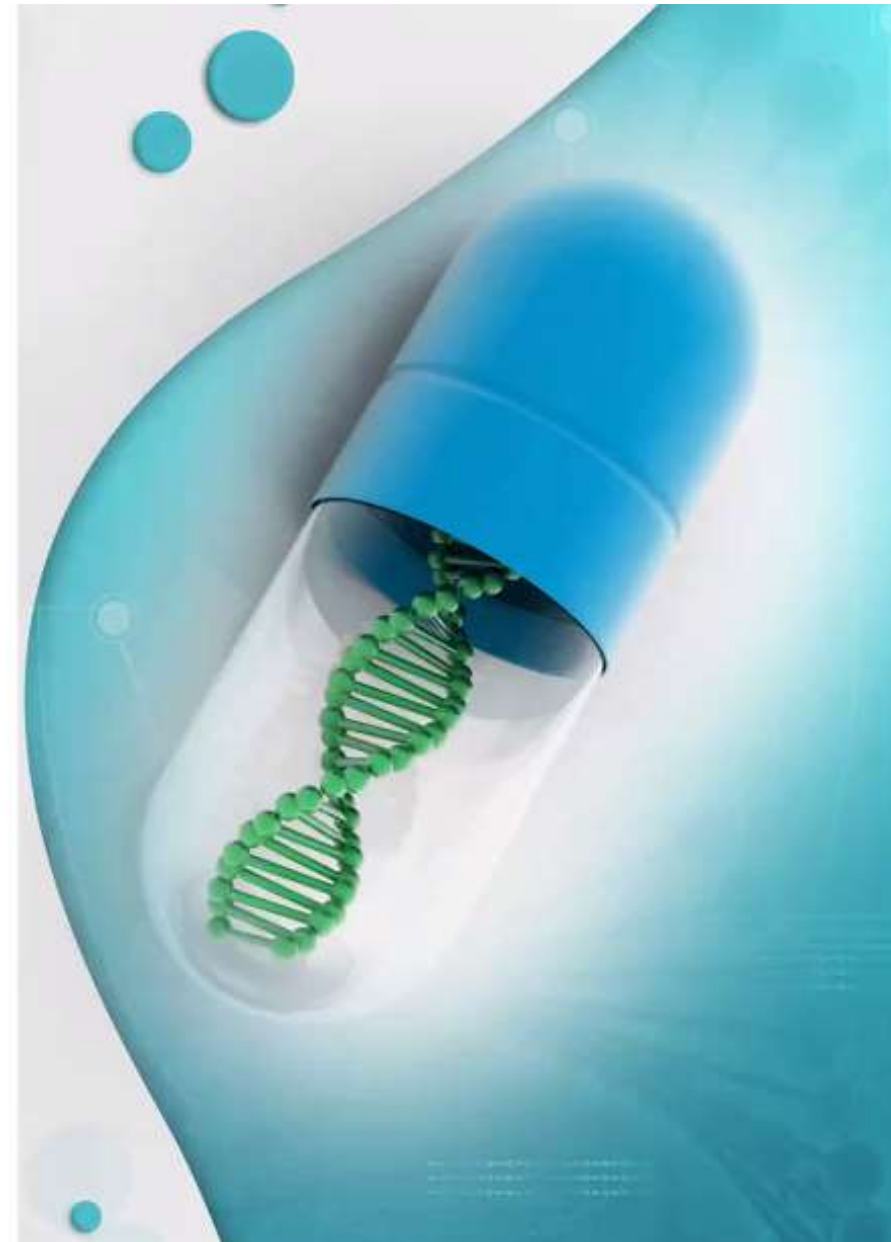
Schizophrenia Risk Mediated by microRNA Target Genes Overlapped by Genome-Wide Rare Copy Number Variation in 22q11.2 Deletion Syndrome
S Ying et al, Front. Genet., 15 April 2022

questions

- Utilisation de TTM comme depakine*, modification de la méthylation en la remettant à zero (*inhibiteur direct de l'histone désacétylase, induisant une hyperacétylation des histones, une méthylation des histones et une déméthylation de l'ADN)
- Modif épigénétique, cause ou conséquence de la del 22q11: difficile de répondre, pour l'instant les anomalies de méthylation accompagnent la del 22q11.2

Les promesses de l'épigénétique

- Explication de la pénétrance incomplète
- Explication de l'apparition retardée
- Opportunité d'intervention : nouvelles pistes thérapeutiques ?
- Il s'agit de recherche dont le bénéfice n'est pas encore démontré



Perspectives

Poursuivre les études sur la variabilité, la thérapeutique
le vieillissement

- Peu de données
- Syndrome découvert récemment
- Des études longitudinales sur des enfants depuis 2000, qui atteignent aujourd'hui l'âge adulte, mais peu de recherche sur le vieillissement
- Lancement ces jours-ci de l'étude sur le vieillissement de Génopsy Lyon et Groupe de travail DéfiScience sur le vieillissement dans les MR avec TND
=> Un des sujets mis en avant dans le PNMR 4



En conclusion

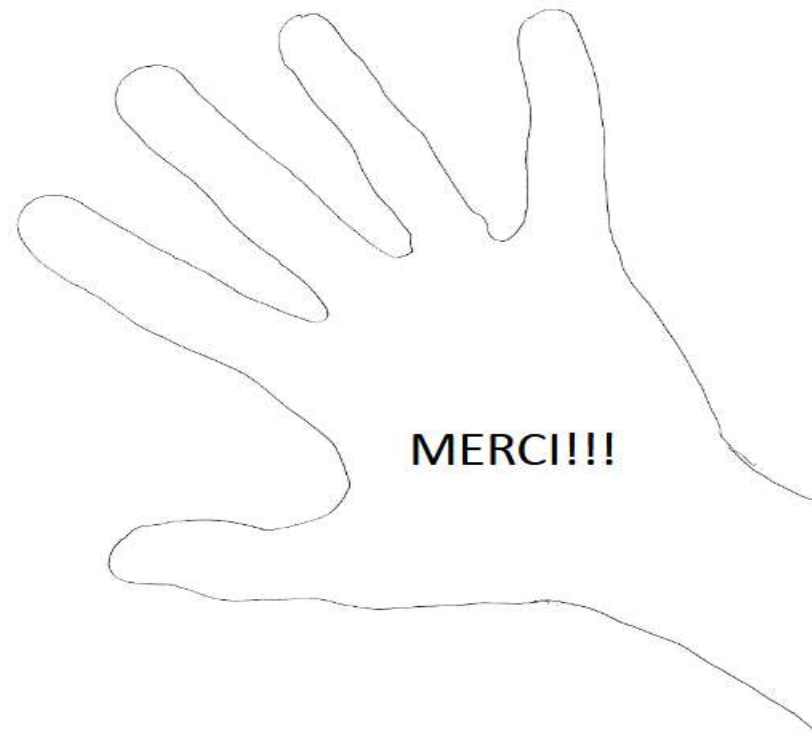
- Etre informé des étapes à venir => anticiper
 - Gérer le stress tout au long de la vie
- Tenir compte des déficits neurocognitifs dans tous les projets de vie

Mais un diagnostic n'est pas un pronostic

(devise du Pr Geneviève reprise en conclusion du congrès par Boris CHAUMETTE)

- Ne pas sous-estimer les personnes 22q11 et ne pas lâcher prise
- Beaucoup de choses restent compliquées mais la recherche progresse et avance vite, laissant augurer une amélioration de la qualité de vie

Merci à tous, professionnels et familles !



Christine FRANCANET : lesptitsdomes@gmail.com
Lysiane BOISNAULT : auvergne.g22@gmail.com