Organisation de la prise en charge Symptômes et parcours de soins

Pr David GENEVIEVE
7 Novembre 2020

Unité Inserm U1183
Département de Génétique médicale
Centre de référence maladies rares ADSOOR
Hôpital Arnaud de Villeneuve,
CHRU Montpellier

Organisation offre soins sanitaire

Organisation du parcours de soins sanitaire

- Microdélétion 22q11.2 = maladie génétique rare
  - Du groupe des anomalies du développement
  - Différence génétique présente dès la conception a révélation ou effet au cours du développement
- Coordination prise en charge = centre de référence et de compétence maladies rares

centre de référence maladies rares

centre de compétence maladies rares

- Les soins/accompagnement sont pluridisciplinaires

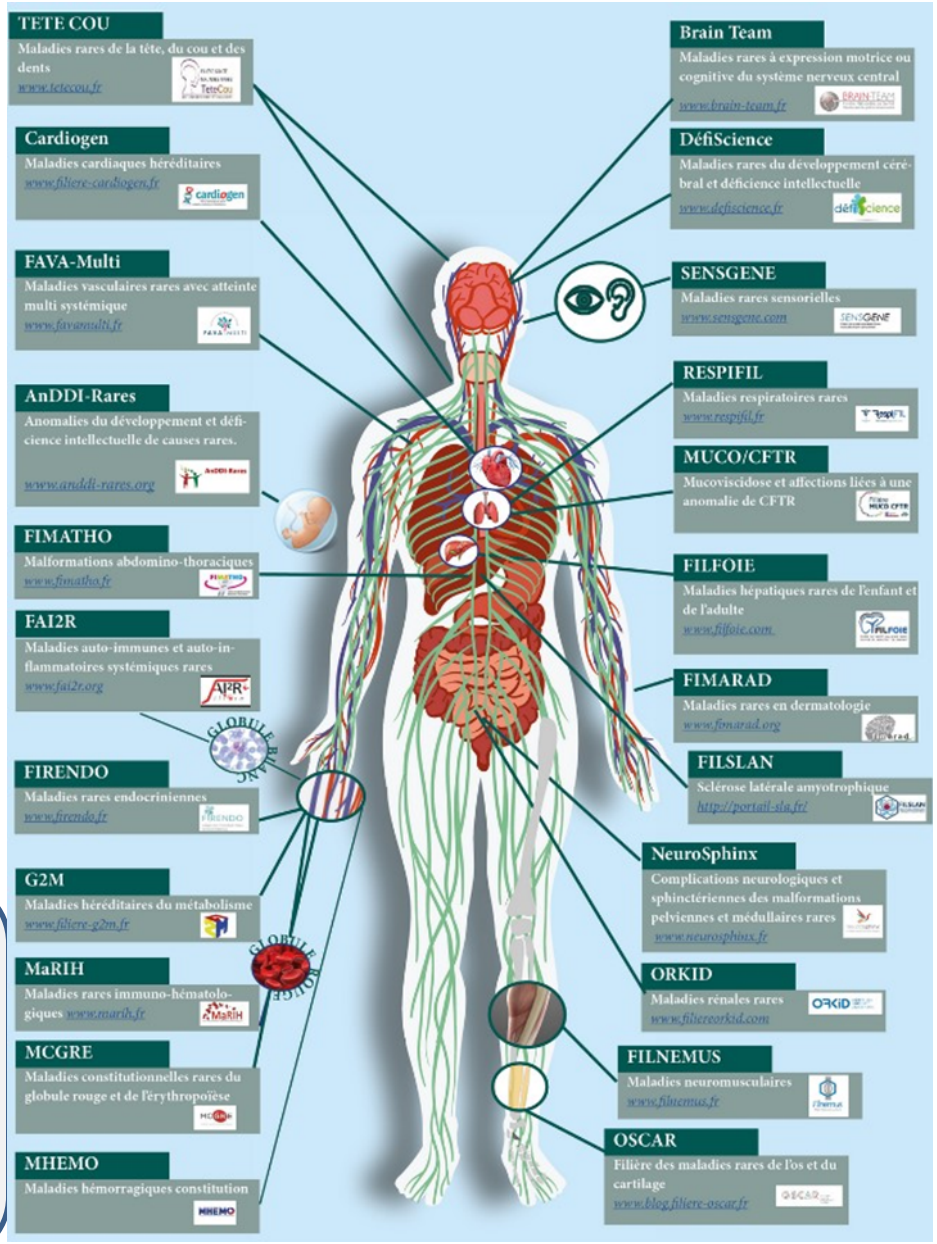
Organisation de soins maladies rares en France

filières de santé
maladies rares

- 23 Filières de santé maladies rares
- Filière AnDDI-rare

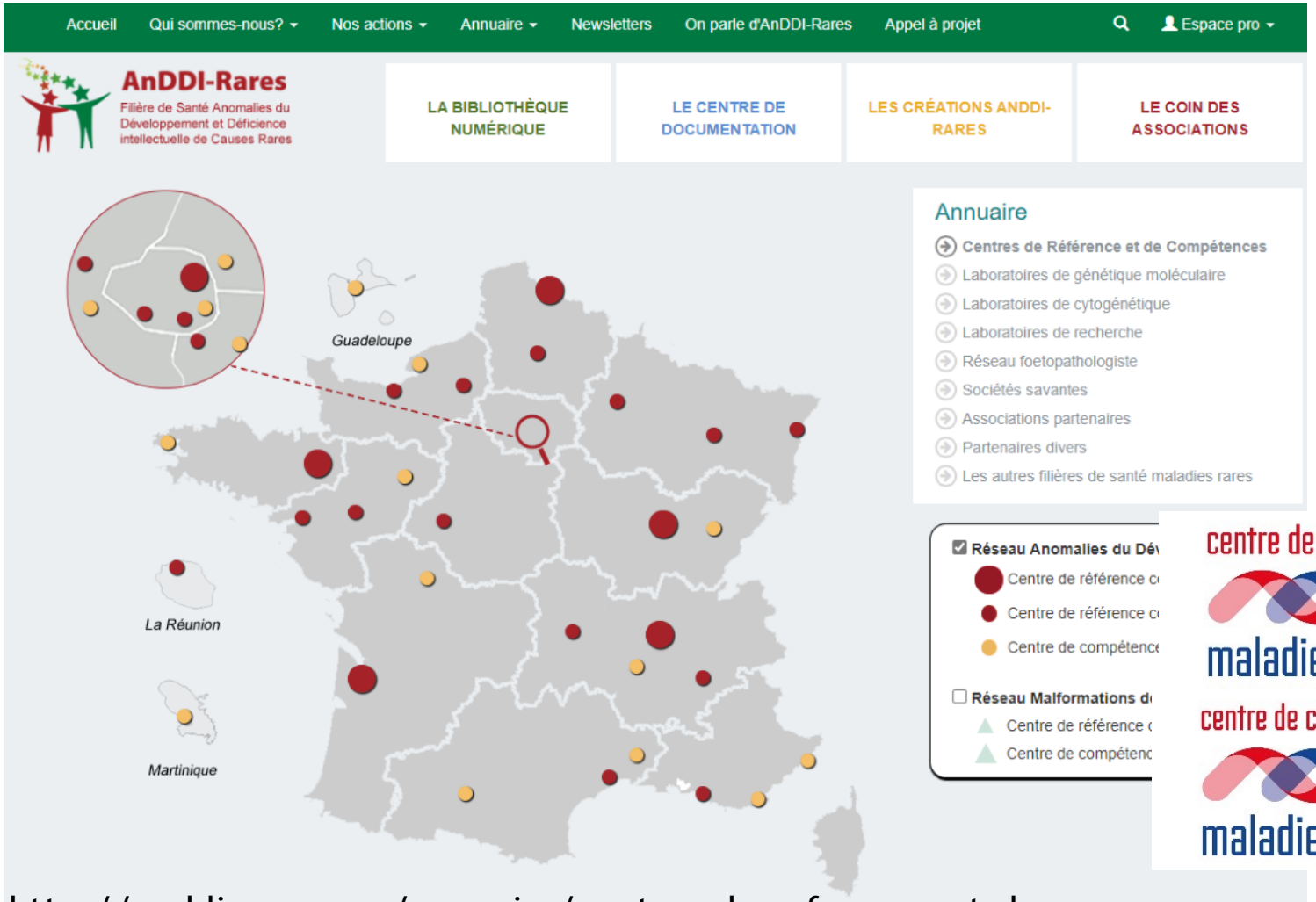
AnDDI-Rares

défiScience
OSCAR FILIÈRE SANTÉ MALADIES RARES
cardiogen
filière nationale de santé maladies cardiaques héréditaires ou rares
AI2R filière
FILIÈRE SANTÉ MALADIES RARES TeteCou
MALFORMATIONS RARES TÊTE COU DENTS



Centre compétence et référence maladie rare et micro délétion 22q11

Coordination sanitaire; transition enfants-adultes; lien avec médico-social, recherche, enseignement, PNDS, carte urgence, etc…



http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-reference-et-de-

Microdélétion 22q11
Symptômes
Variabilités

Présentation: personnes avec microdélétion 22q11.2

- Maladie rare
  - 1 naissance sur 3000 individu
    - Étude récente DPNI 1/1000
      - 1/100 Fœtus avec malformation « majeure » comme malformation cardiaque
  - 90-95% de novo (« accident génétique »)
    - 2 type d'anomalies chromosomique différente
      - « classique » plus grave (5 à 10% hérité)
      - « plus petite » non détectée par FISH et moins grave 60% hérité d'un parent

Présentation: personnes avec microdélétion 22q11.2

- Atteinte de nombreux organes
- Cardiaque/rénale
- Endocrinien
- Immunitaire
- Voie hypernasale et insuffisance vélaire
- Difficultés d'apprentissage

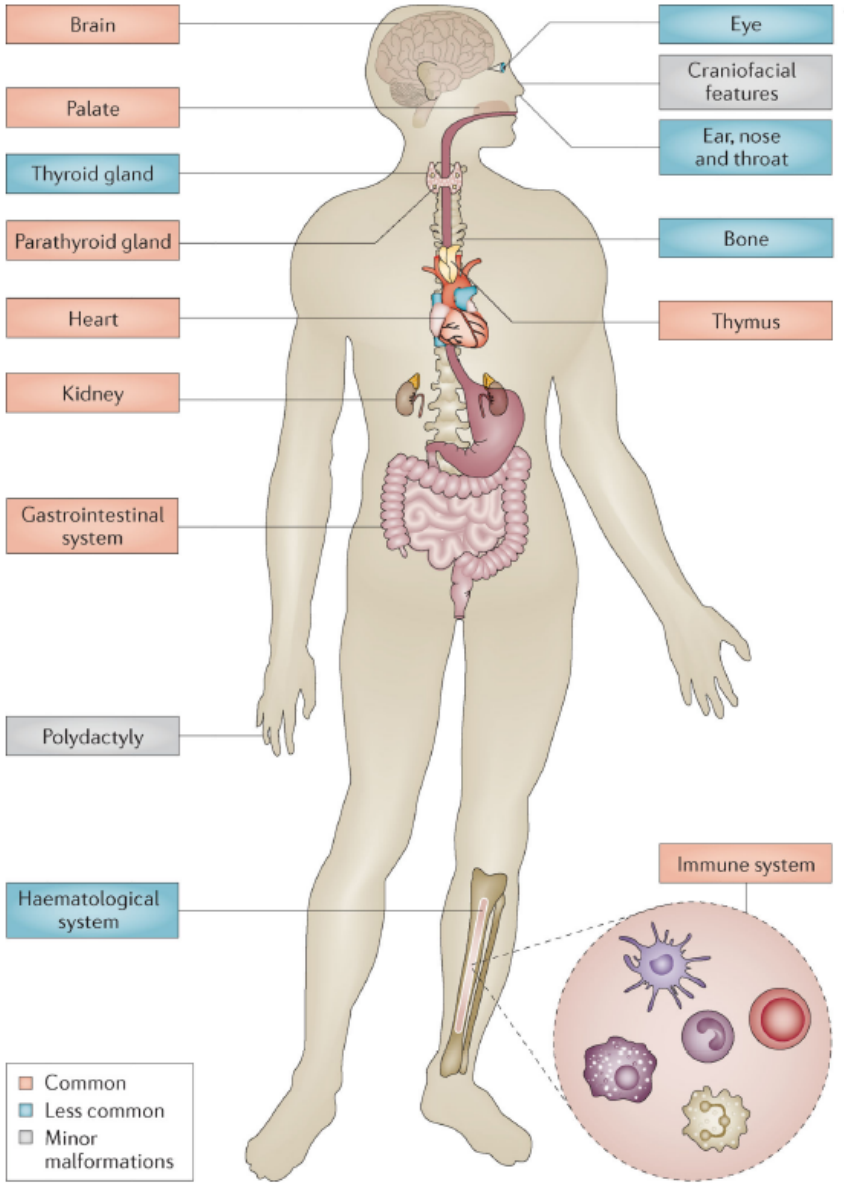
- Prise en charge multidisciplinaire

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Délétion 22q11

Nat Rev Dis Primers. ; 1: 15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71.

22q11.2 deletion syndrome

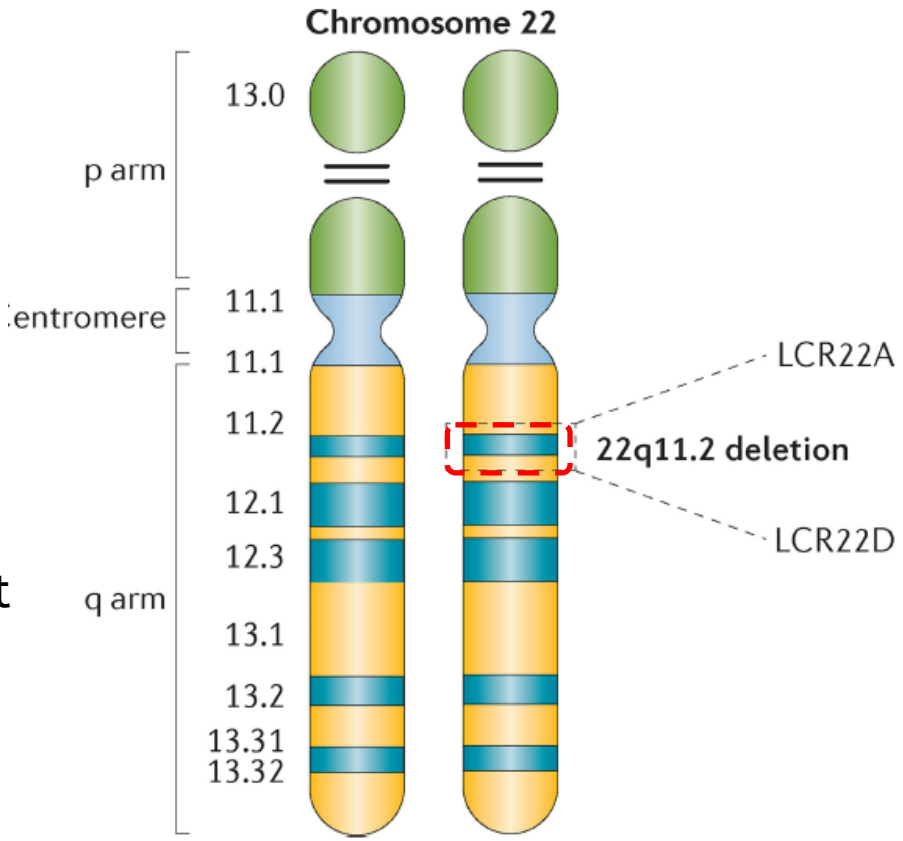


Microdélétion 22q11 quesaco ?

- Maladie génétique chromosomique
  - Microdélétion bras long chromosome 22
  - Taille variable = 0.7–3 million de base

P = bras court

q = bras court

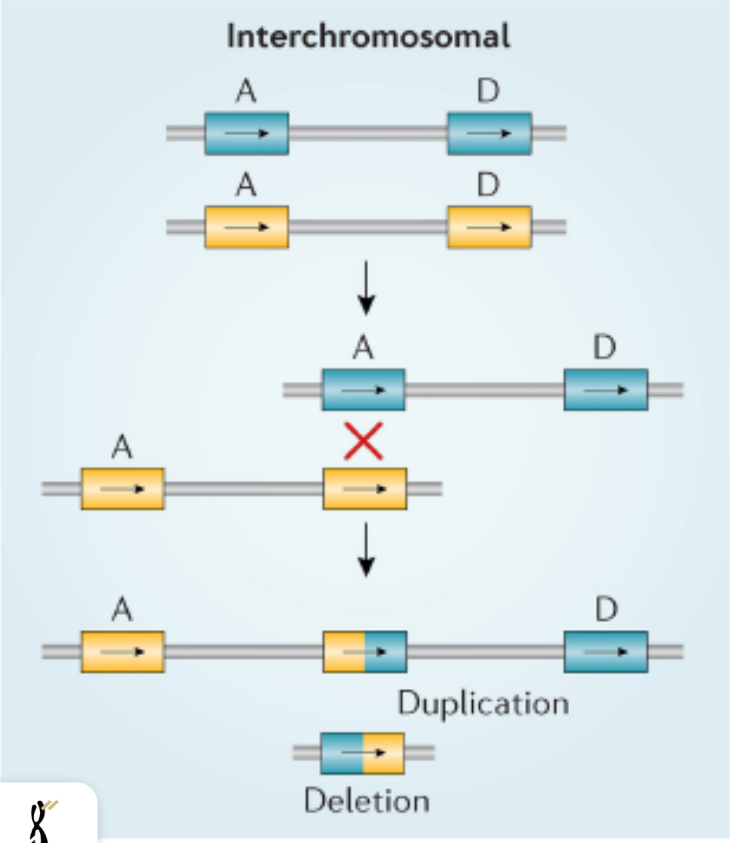


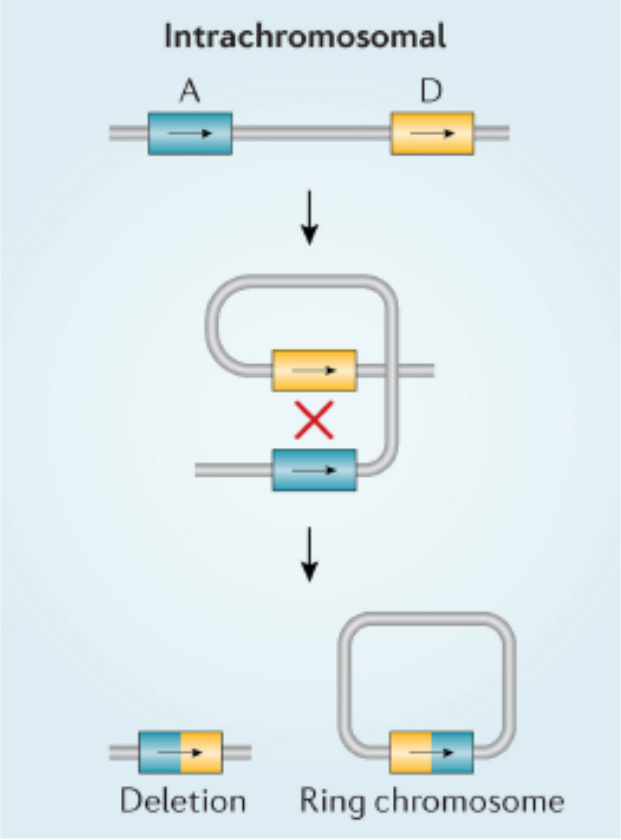
Nat Rev Dis Primers. ; 1: 15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71.

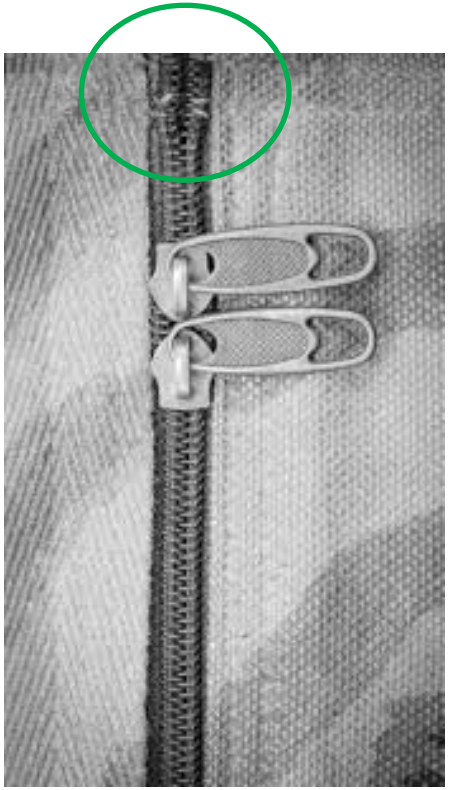
22q11.2 deletion syndrome

Mécanismes de survenue

- Mésappariement chromosomique à la méiose
  - Apparition lors de la formation des gamètes
  - Appariement par les LCR (Low Copy Repeat)

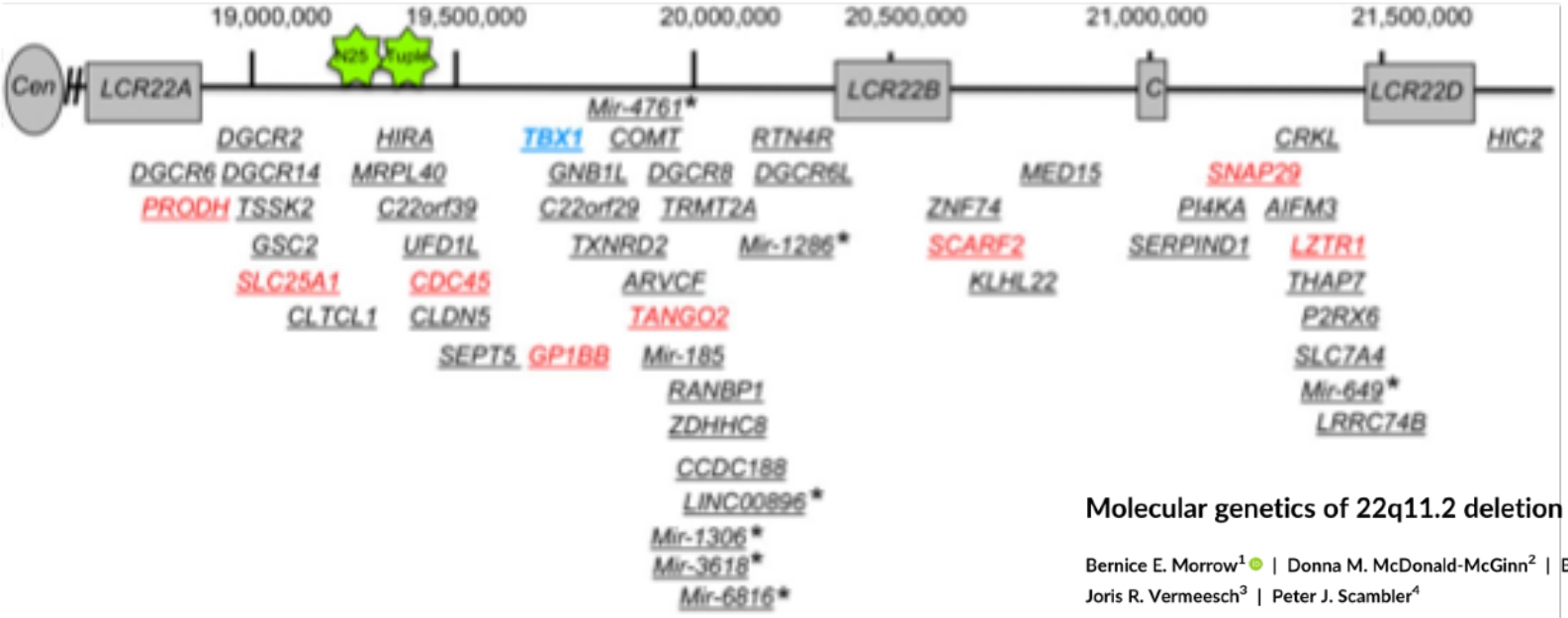






Nat Rev Dis Primers. ; 1: 15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71.

Plusieurs microdélétions 22q11.2

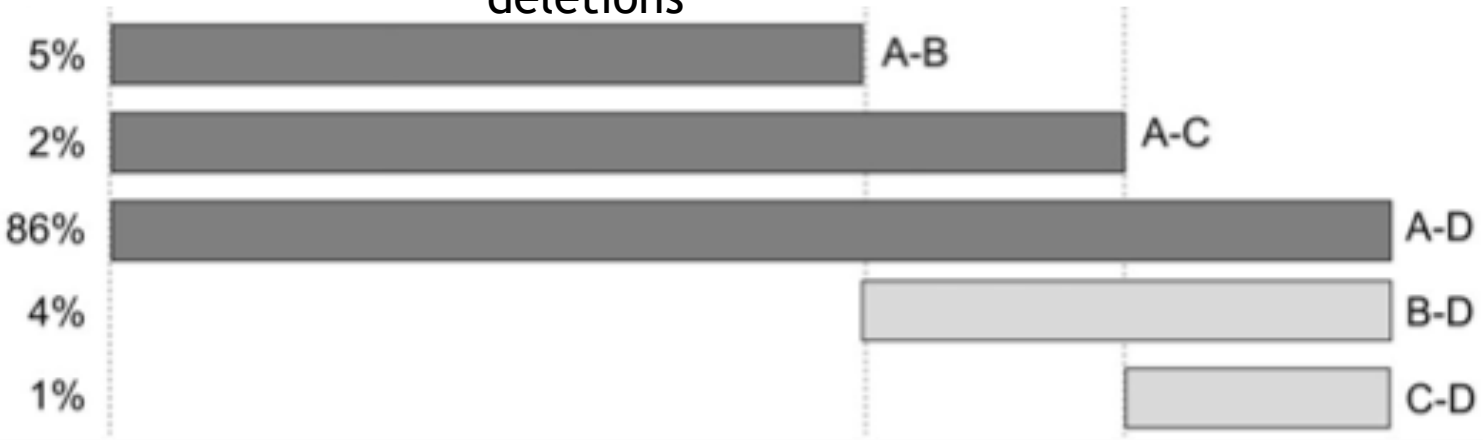


Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome

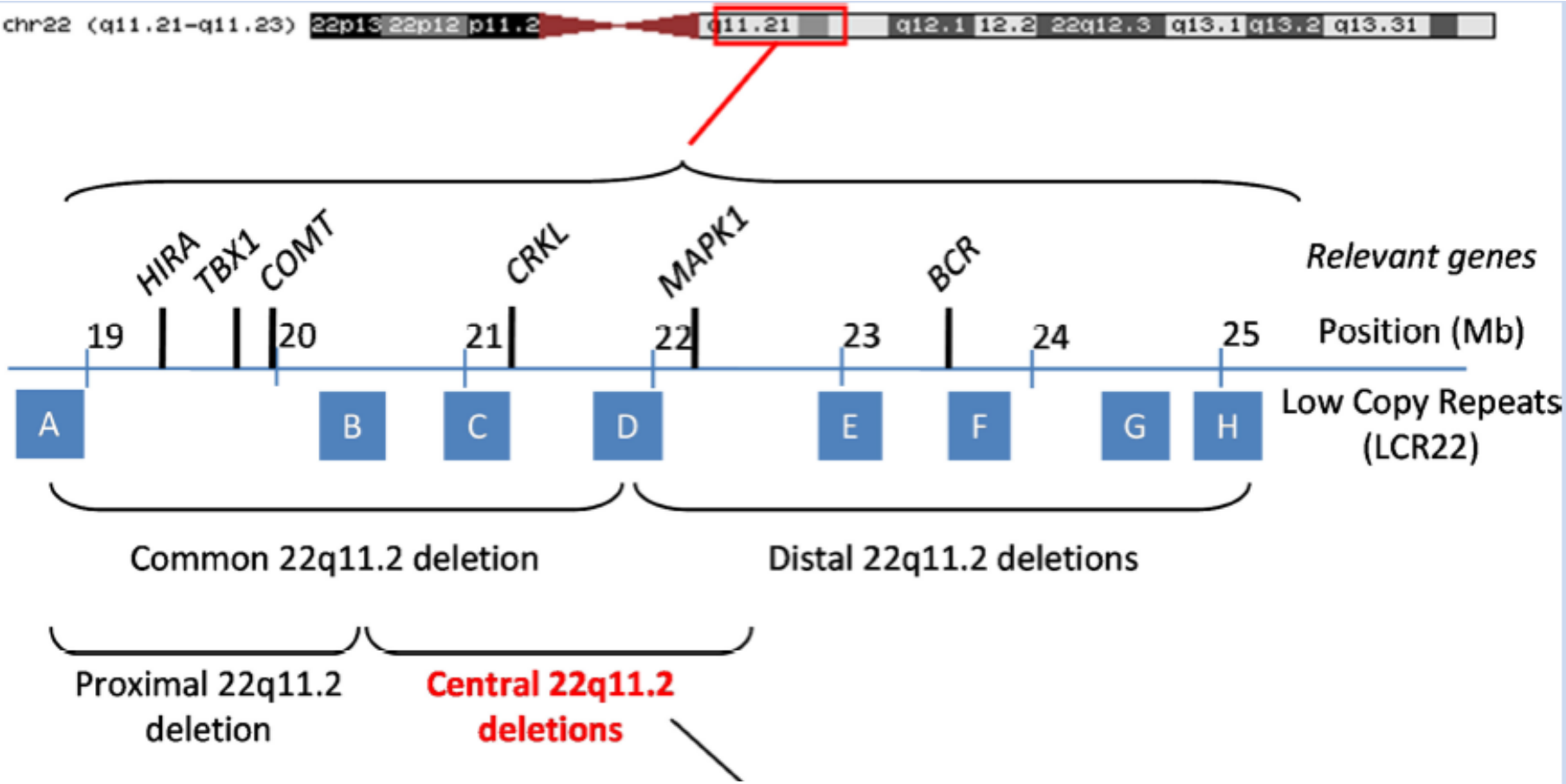
Bernice E. Morrow[1] | Donna M. McDonald-McGinn[2] | Beverly S. Emanuel[2] | Joris R. Vermeesch[3] | Peter J. Scambler[4]

Am J Med Genet. 2018;**176A**:2070–2081.

Pourcentage en individus en fonction de la taille des délétions



Plusieurs microdélétions 22q11.2



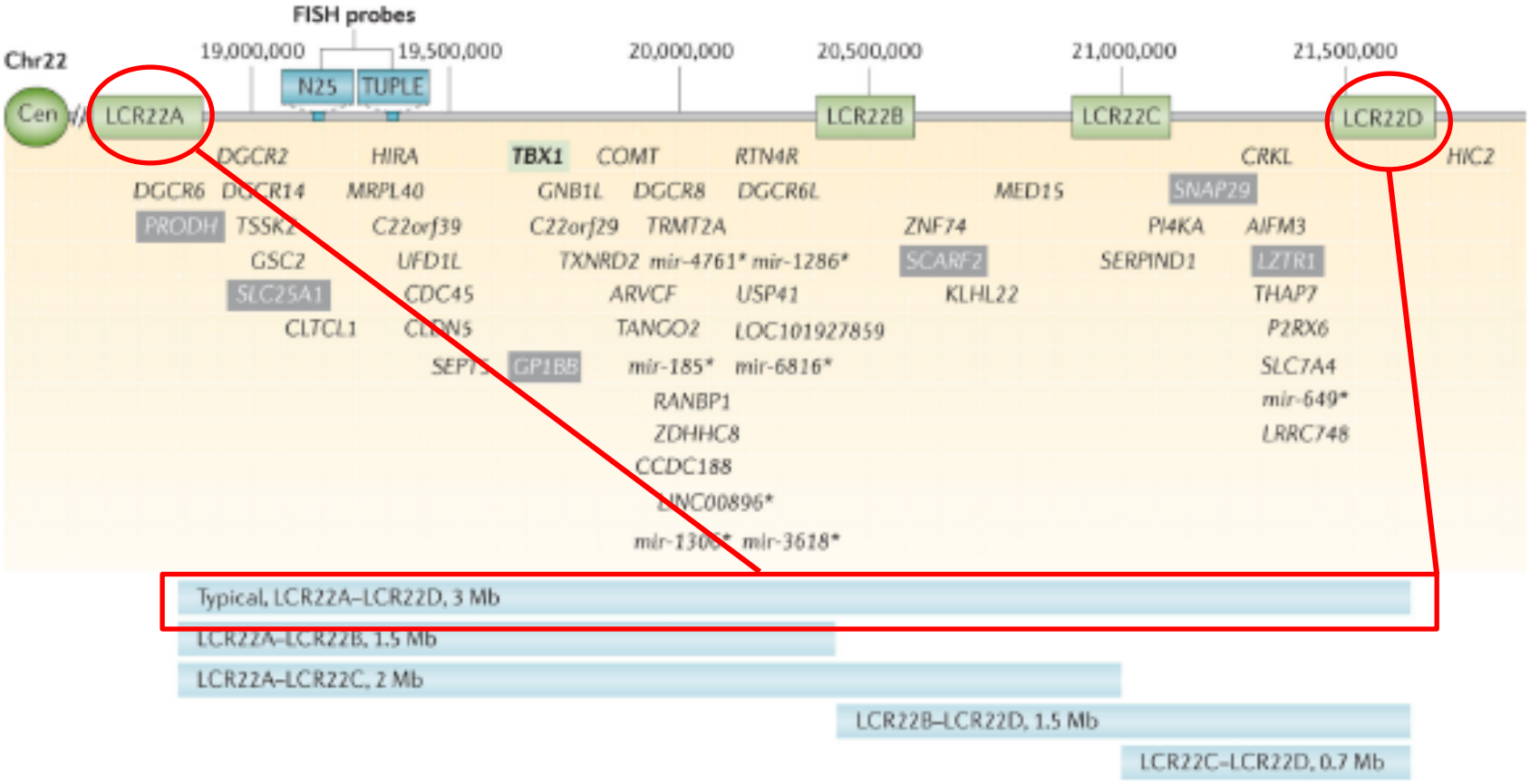
Central 22q11.2 Deletions

Patrick Rump,[1]* Nicole de Leeuw,[2] Anthonie J. van Essen,[1] Corien C. Verschuuren-Bemelmans,[1] Hermine E. Veenstra-Knol,[1] Mariëlle E.M. Swinkels,[3] Wilma Oostdijk,[4] Claudia Ruivenkamp,[5] Willie Reardon,[6] Sonja de Munnik,[2] Mariken Ruiter,[2] Ayala Frumkin,[7] Dorit Lev,[8] Christina Evers,[9] Birgit Sikkema-Raddatz,[1] Trijnie Dijkhuizen,[1] and Conny M. van Ravenswaaij-Arts[1]

Am J Med Genet Part A. 9999:1–17.

Plusieurs microdélétions 22q11.2

Classique 3 Mb 86% des individus



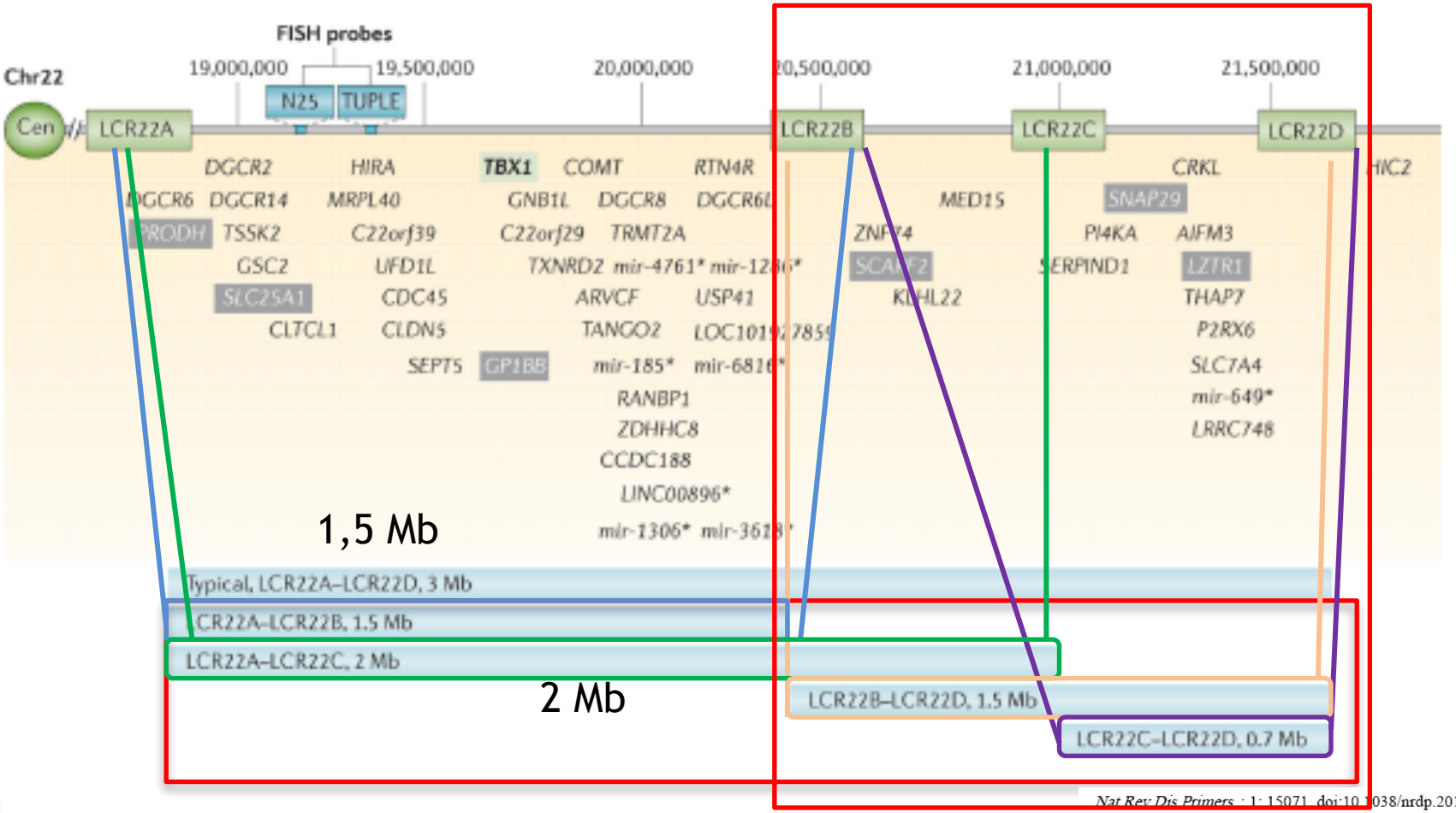
Nat Rev Dis Primers. ; 1: 15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71.

22q11.2 deletion syndrome

Plusieurs microdélétions 22q11.2

Non vues par FISH (vue par ACPA)

Moins de symptômes et moins sévère
plus souvent hérité



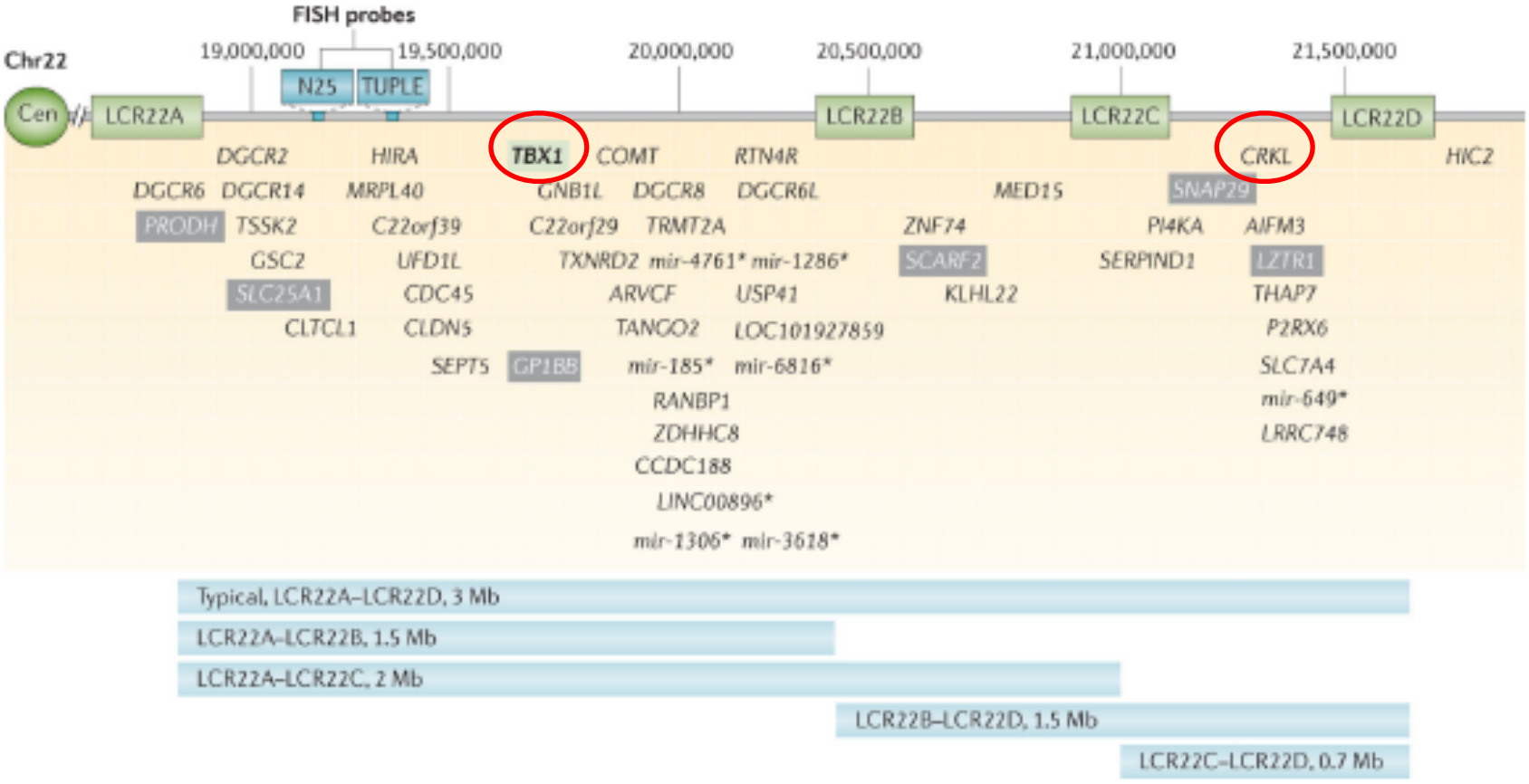
Nat Rev Dis Primers : 1: 15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71.

22q11.2 deletion syndrome

Des gènes impliqués dans les symptômes

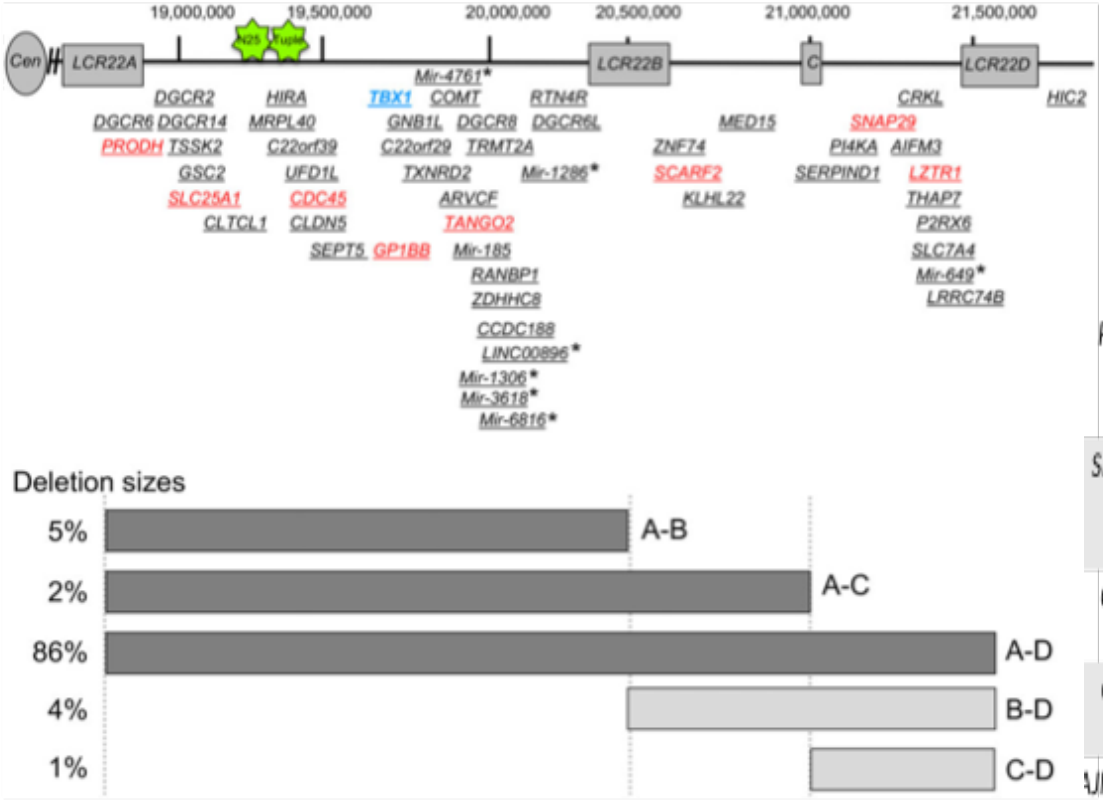
ARTICLE The American Journal of Human Genetics *106*, 26–40, January 2, 2020

Complete Sequence of the 22q11.2 Allele in 1,053 Subjects with 22q11.2 Deletion Syndrome Reveals Modifiers of Conotruncal Heart Defects



Nat Rev Dis Primers. ; 1: 15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71.

Parfois délétion 22q11 associé à des maladies récessives

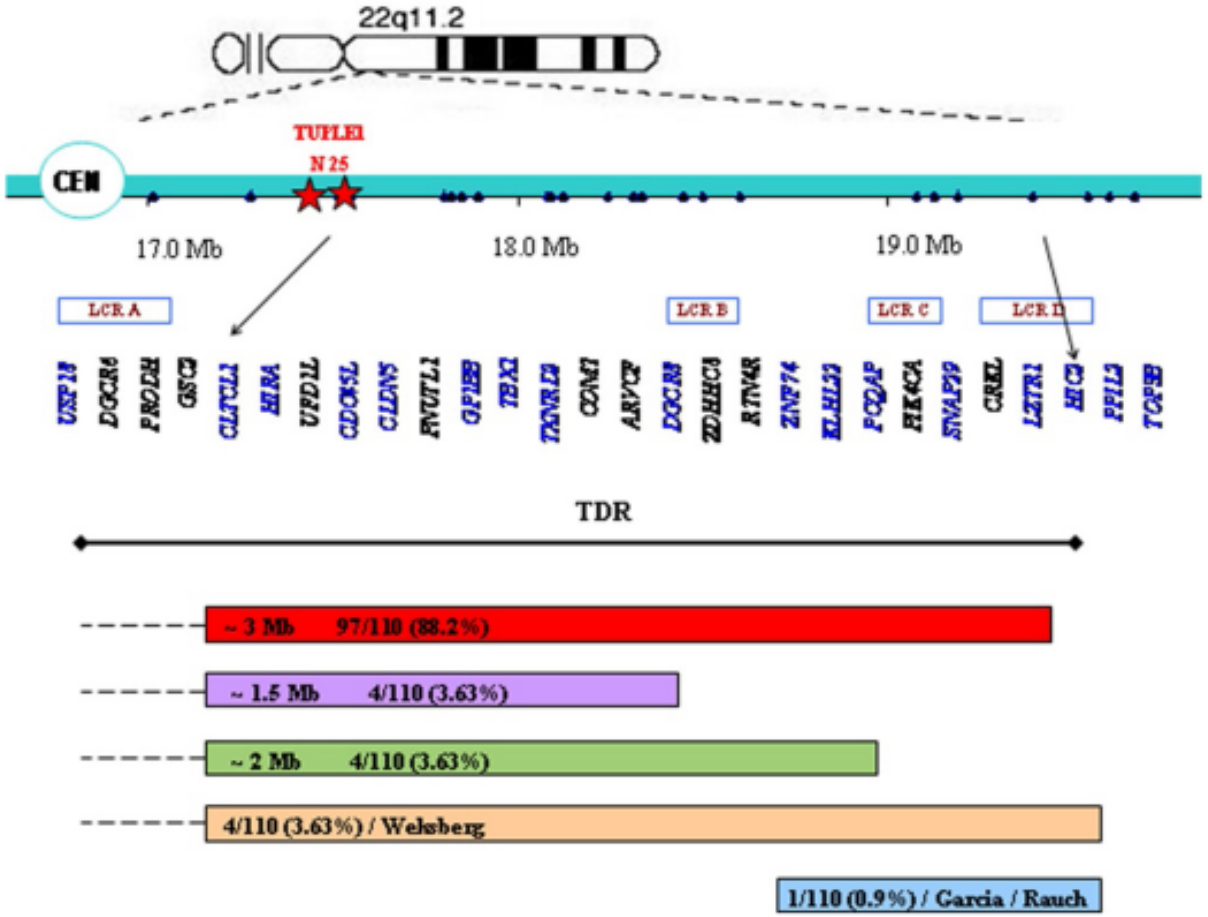


Symptômes atypiques chez des personnes avec microdeletion 22q11

Craniosténose, imperforation anale, anomalies squelettiques, dermatologiques

PRODH	A-B; (chr22:18,900,287-18,924,066)	Hyperprolinemia type 1
SLC25A1	A-B (chr22:19,163,088-19,166,338)	D2L2AD syndrome
CDC45	A-B (chr22:19,467,414-19,508,135)	Meier-Gorlin syndrome 7
GP1BB	A-B; (chr22:19,705,992-19,712,297)	Bernard-Soulier syndrome
UMGAGO2	A-B (chr22:20,008,631-20,053,447)	MECRCN syndrome
SCARF2	B-C (chr22:20,778,874-20,792,146)	van den Ende-Gupta syndrom
SNAP29	C-D (chr22:21,213,292-21,245,501)	CEDNIK syndrome

Il existe quelques corrélations génotype-Phénotype



Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome

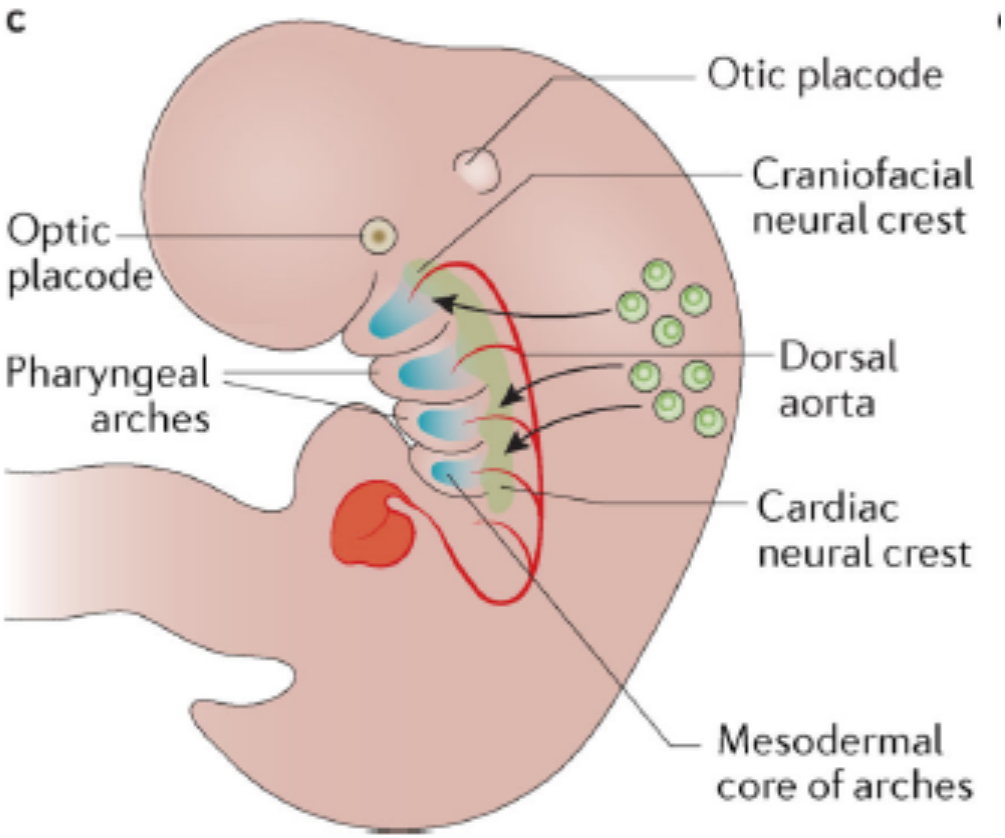
Michaelovsky[1,2], Amos Frisch[1,2,7*], Miri Carmel[1,2], Miriam Patya[1,2], Omer Zarchi[1,3], Tamar Green[1,3,4], Jasel-Vanagaite[1,2,5], Abraham Weizman[1,2,6] and Doron Gothelf[1,3]

Michaelovsky *et al. BMC Medical Genetics* 2012, **13**:122

Conséquences de la délétion 22q11
Développement du massif cranio-facial et du cou

Nat Rev Dis Primers. ; 1: 15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71.

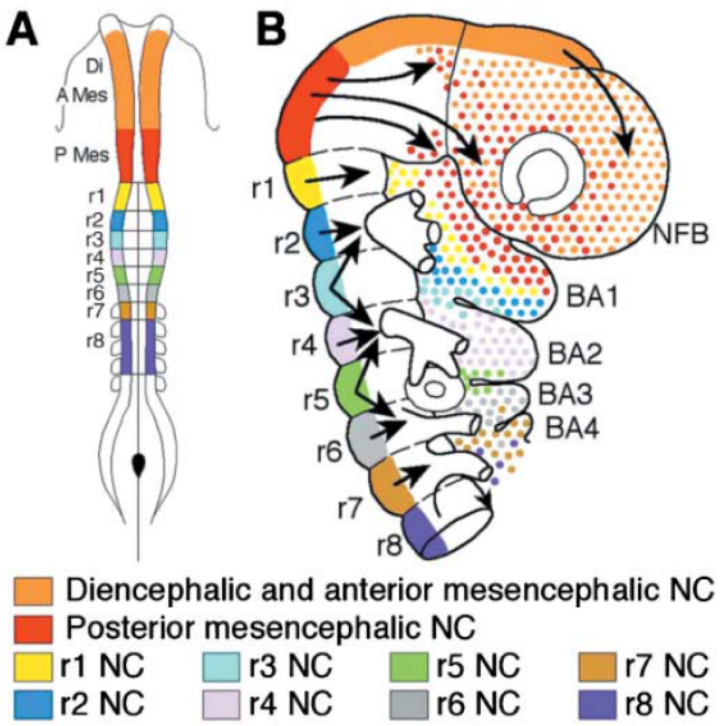
22q11.2 deletion syndrome



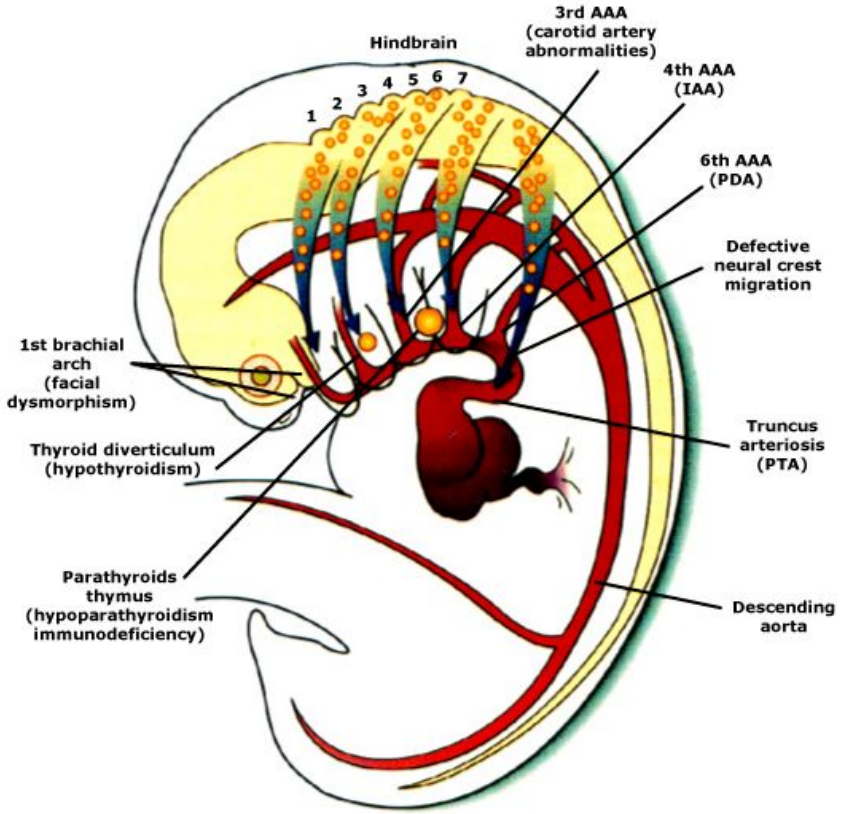
Patterning the neural crest derivatives during development of the vertebrate head: insights from avian studies

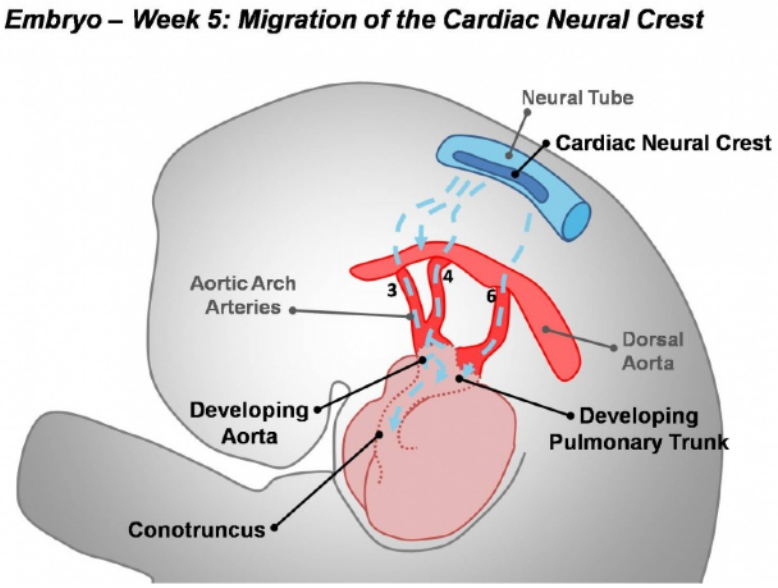
Sophie Creuzet, Gérard Couly and Nicole M. Le Douarin

J. Anat. (2005) **207**, pp447–459



Conséquences de la délétion 22q11
Développement cardio-vasculaire





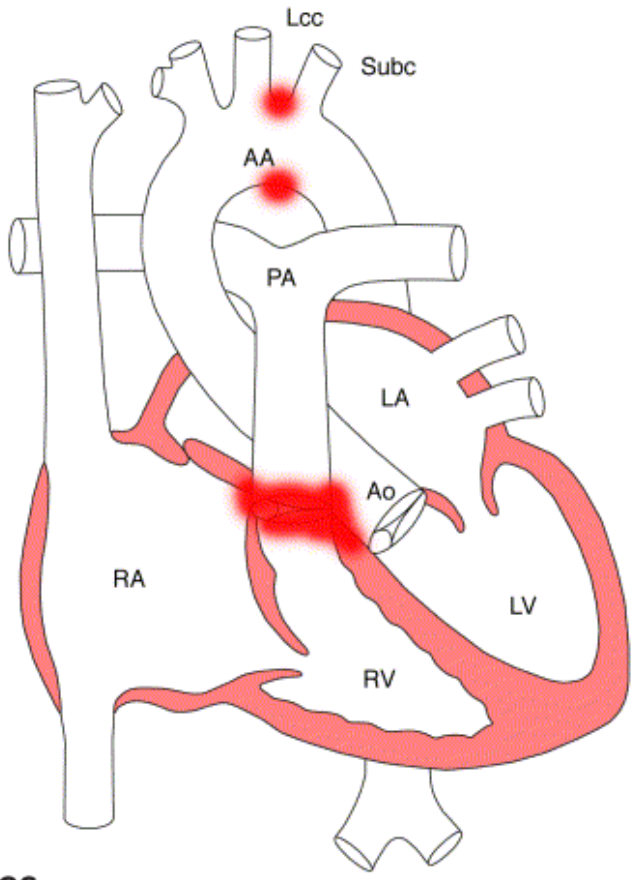
Incidence of chromosome 22q11.2 deletion in individual congenital heart diseases

Disease	Fetus	Neonate
	Boudjemline et al[35]	Iserin et al[36]
TF	14/100 (14%)	8/31 (26%)
TF + absent pulmonary valve	6/16 (38%)	25 (40%)
TF + pulmonary atresia†	11/61 (18%)	11/24 (46%)
Interrupted aortic arch	10/22 (45%)	16/18 (89%)‡
Truncus arteriosus	9/29 (31%)	7/17 (41%)
Transposition of the great arteries	4/33 (12%)	§

The genetic basis of conotruncal heart defects: the chromosome 22q11.2 deletion. In: Heart Development, Rosenthal, N, Harvey, R (Eds), Academic Press, 1998.

Malformations cardiaques

- Fréquence = tout confondu 48% gradient fœtal <<<Adulte
- Pour la majorité réparable chirurgicalement
- Anomalies des arc aortiques = trouble

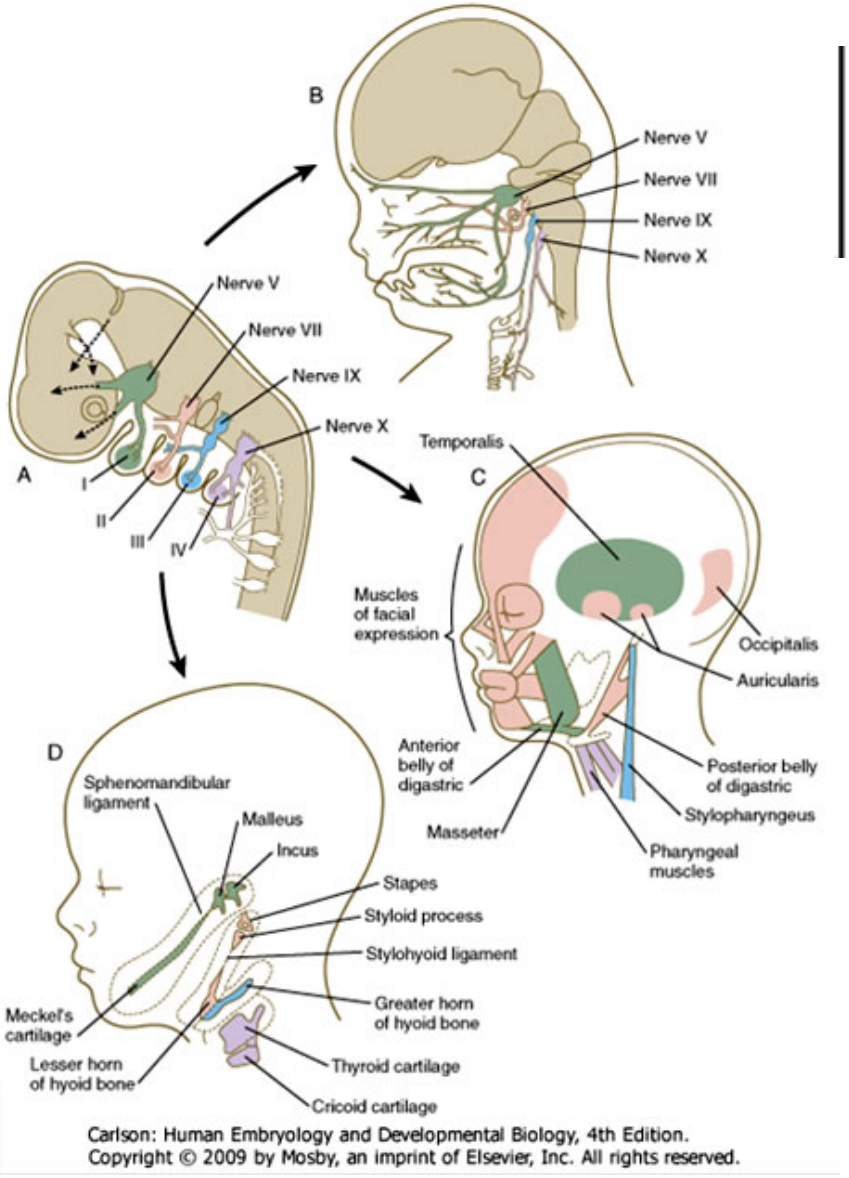


Tétralogie de Fallot	20-45%
Atrésie pulmonaire septum ouvert APSO	10-25%
Interruption arche aortique	5-20%
Truncus arteriosus	5-10%
Communication atriale/ ventriculaire	10-50%
Anomalies arc aortique	10%

Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers

Am J Med Genet. 2018;**176A**:2087-2098.

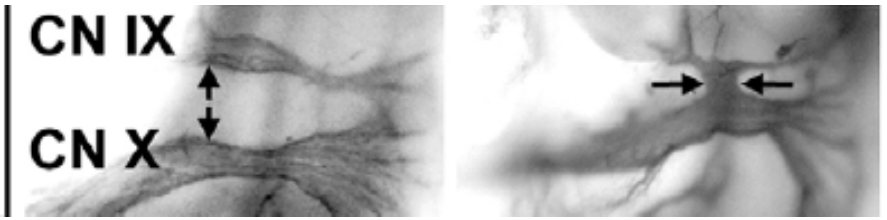
Conséquences de la délétion 22q11
Innervation cranio-faciale

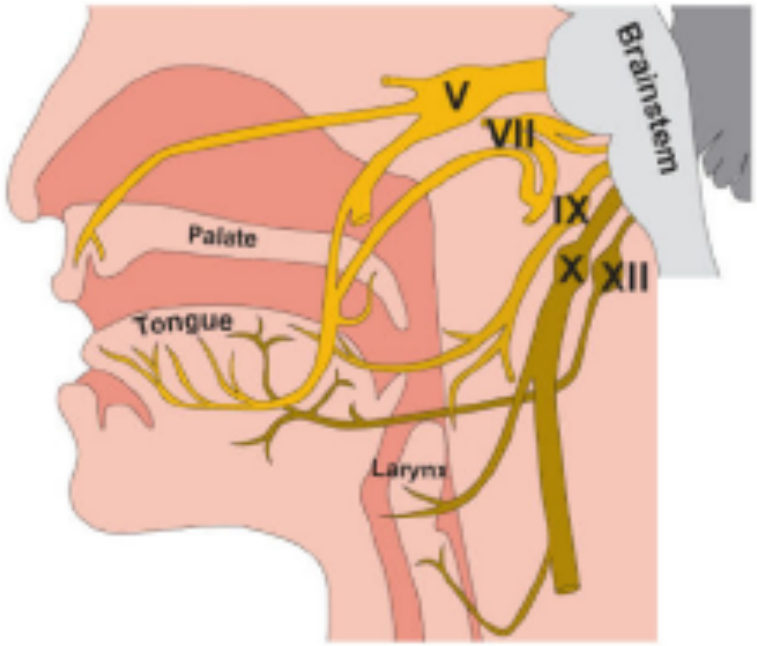


Carlson: Human Embryology and Developmental Biology, 4th Edition.
Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Souris sauvage

22q11





Dev Biol. 2016 January 15; 409(2): 329–342. doi:10.1016/j.ydbio.2015.09.024.

Hard to Swallow: Developmental Biological Insights into Pediatric Dysphagia

Anthony-Samuel LaMantia[1,2], Sally A. Moody[4,1], Thomas M. Maynard[1,2], Beverly A. Karpinski[1,2], Irene E. Zohn[3,1], David Mendelowitz[1,2], Norman H. Lee[1,2], and Anastas Popratiloff[4,2]

Disproportion vélopharyngée

PNS = posterior nasal spine

E = épiglotte

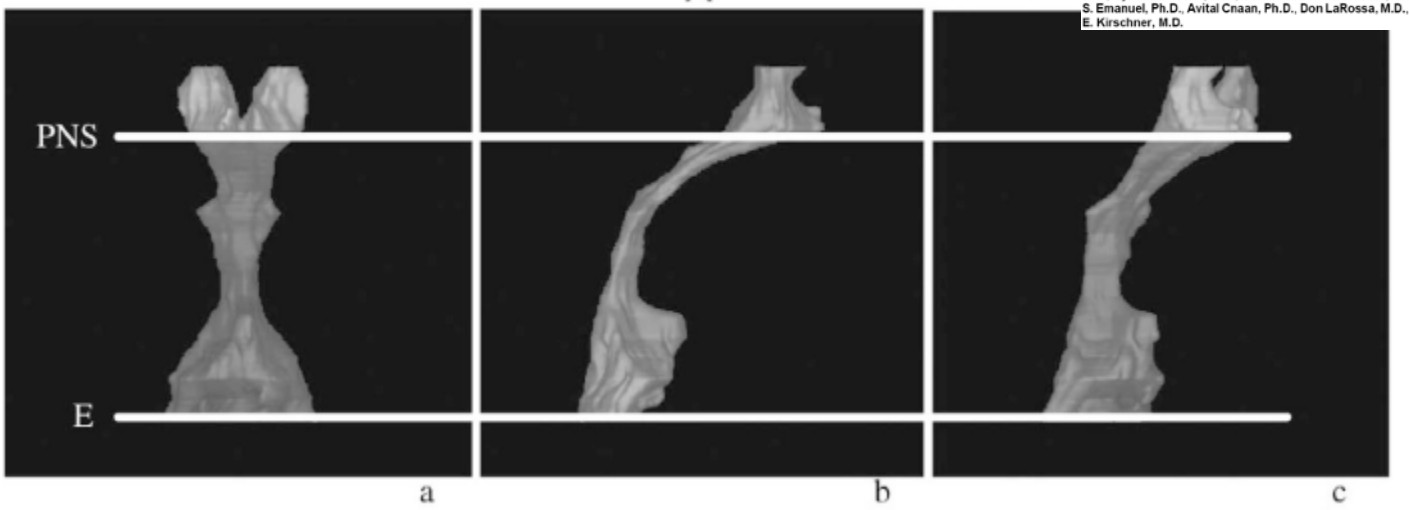
Cleft Palate Craniofac J. 2006 July ; 43(4): 446. doi:10.1597/04-193R.1.

Velopharyngeal Anatomy in 22q11.2 Deletion Syndrome: A Three-Dimensional Cephalometric Analysis

Rachel A. Ruotolo, M.D., Nestor A. Veitia, M.D., Aaron Corbin, B.S., Joseph McDonough, M.S., Cynthia B. Solot, M.A., Donna McDonald-McGinn, M.S., Elaine H. Zackai, M.D., Beverly S. Emanuel, Ph.D., Avital Cnaan, Ph.D., Don LaRossa, M.D., Raanan Arens, M.D., and Richard E. Kirschner, M.D.

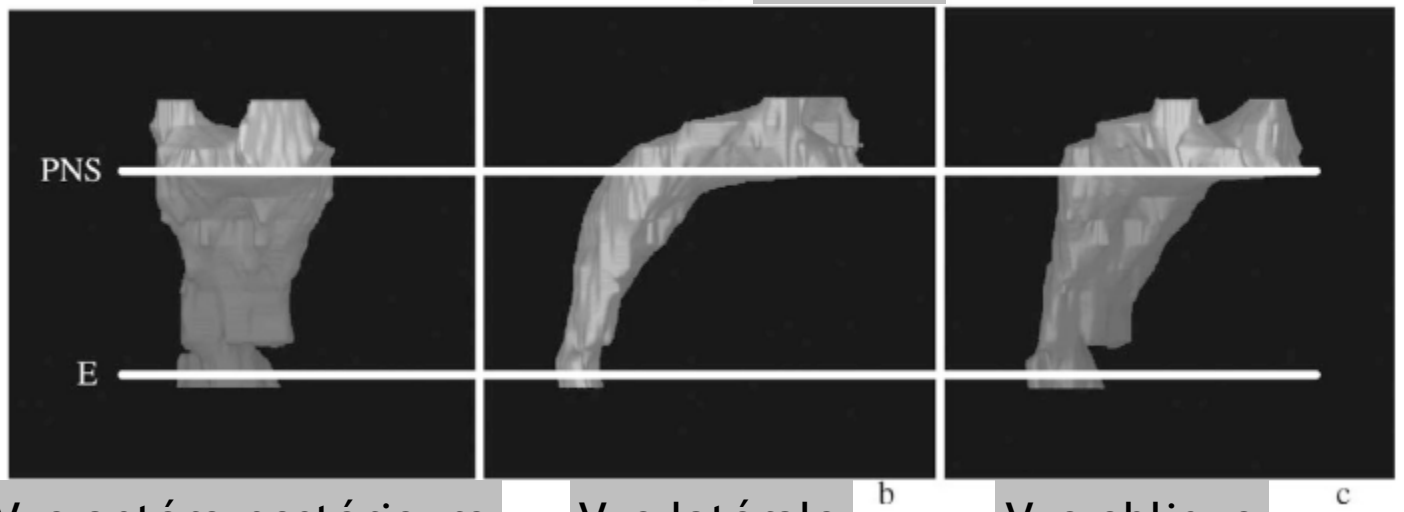
Contrôles

A



22q11.2

B



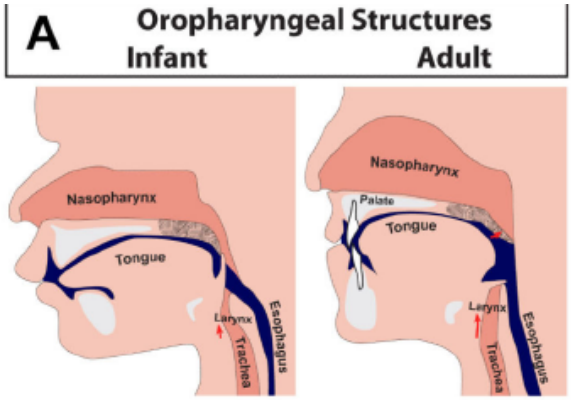
Vue antéro-postérieure

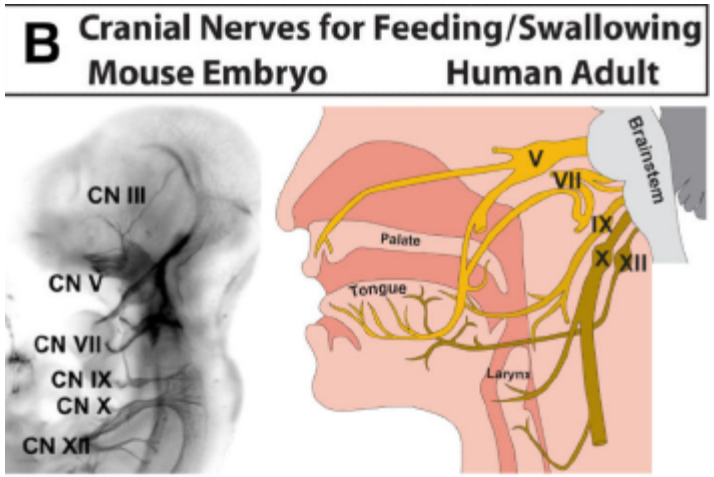
Vue latérale

Vue oblique

Conséquences de la délétion 22q11
Problèmes vélopharyngés

- Problèmes vélopharyngés de la microdélétion 22q11.2
  - Complexe
  - Lié à plusieurs phénomènes
    - Hypotonie musculaire,
    - Hypoplasie adénoïde,
    - Platybasie,
    - Asymétrie des voies aériennes supérieures
    - Anomalies innervation
    - Neurologique
      - DI léger
      - Déclin cognitif





Dev Biol. 2016 January 15; 409(2): 329–342. doi:10.1016/j.ydbio.2015.09.024.

Hard to Swallow: Developmental Biological Insights into Pediatric Dysphagia

Anthony-Samuel LaMantia[1,2], Sally A. Moody[4,1], Thomas M. Maynard[1,2], Beverly A. Karpinski[1,2], Irene E. Zohn[3,1], David Mendelowitz[1,2], Norman H. Lee[1,2], and Anastas Popratiloff[4,2]

Immunité/Endocrinologie

- Conséquence de l'agénésie ou hypoplasie thymique: si délétion TBX1
  - Déficit immunitaire portant sur la lignée lymphocytaire, immunité humorale plus rarement atteinte sauf déficit en IGA
  - **Infections ORL a répétition**, parfois alternance diarrhée/ constipation
  - **Vaccination : toutes** sauf vaccin vivant atténué si déficit important
- Conséquence de l'hypoplasie parathyroïdes:
  - Hypoparathyroïdie par déficit de sécrétion de PTH: **Risque d'hypocalcémie -> risque épilepsie**
- Conséquence de l'hypoplasie thyroïdienne:
  - **Hypothyroïdie plus fréquente**

ORIGINAL ARTICLE

American Journal of medical genetics A WILEY

Risk factors of clinical dysimmune manifestations in a cohort of 86 children with 22q11.2 deletion syndrome: A retrospective study in France

Perrine Mahé[1] | Nicolas Nagot[2] | Pierre Portales[3] | Claire Lozano[3] | Thierry Vincent[3] | Pierre Sarda[4] | Marie-Jose Perez[4] | Pascal Amedro[5] | Gregory Marin[2] | Eric Jeziorski[1,2]

Variable immune deficiency related to deletion size in chromosome 22q11.2 deletion syndrome — *Am J Med Genet.* 2018;**176A**:2082–2086.

The impact of hypocalcemia on full scale IQ in patients with 22q11.2 deletion syndrome — *Am J Med Genet.* 2018;**176A**:2167–2171.

Neuro-développement cognitif

- Trouble apprentissage sans déficience intellectuelle
- Déficience intellectuelle légère(QI global 70-QIverbal>QI performance)
- Troubles des processus cognitifs visuo-spatiaux
- Troubles des fonctions exécutives(résolution de problèmes, planification)
- Déficit attentionnel
- Retard acquisition du langage , altérations articulatoires et phonétiques liés à la rhinolalie(Insuffisance vélaire)
  - Psychomédiation/travail avec les parents
  - Habilité sociale
  - Remédiation cognitive
  - Relaxation/estime de soi

Les points clés de la prise en charge psychiatrique dans le syndrome de délétion 22q11.2*

Neurodével oppement et Cognition

Les points clés de la prise en charge psychiatrique dans le syndrome de délétion 22q11.2*

Enjeux psycho-sociaux de l a transition enfant / adul te

Neurodevelopmental outcome in 22q11.2 deletion syndrome and management

Am J Med Genet. 2018;176A:2160–2166.

Ann Swillen[1] | Edward Moss[2] | Sasja Duijff[3]

Neuro-développement cognitif

Trouble de la cognition sociale

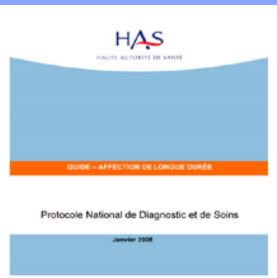
- Trouble du traitement de l'information sociale pour reconnaitre et comprendre les intentions d'autrui (intention, empathie, reconnaissance des émotions faciales)
- Retrait social et difficultés d'adaptation
- Rôle dans la transition vers troubles psychiatriques
- Symptômes psychotiques (schizophrénie/ apparenté) 5-10% des adolescents, 25-40% des adultes

Parcours de soin et microdélétion 22q11

Parcours de soin/santé

centre de référence maladies rares

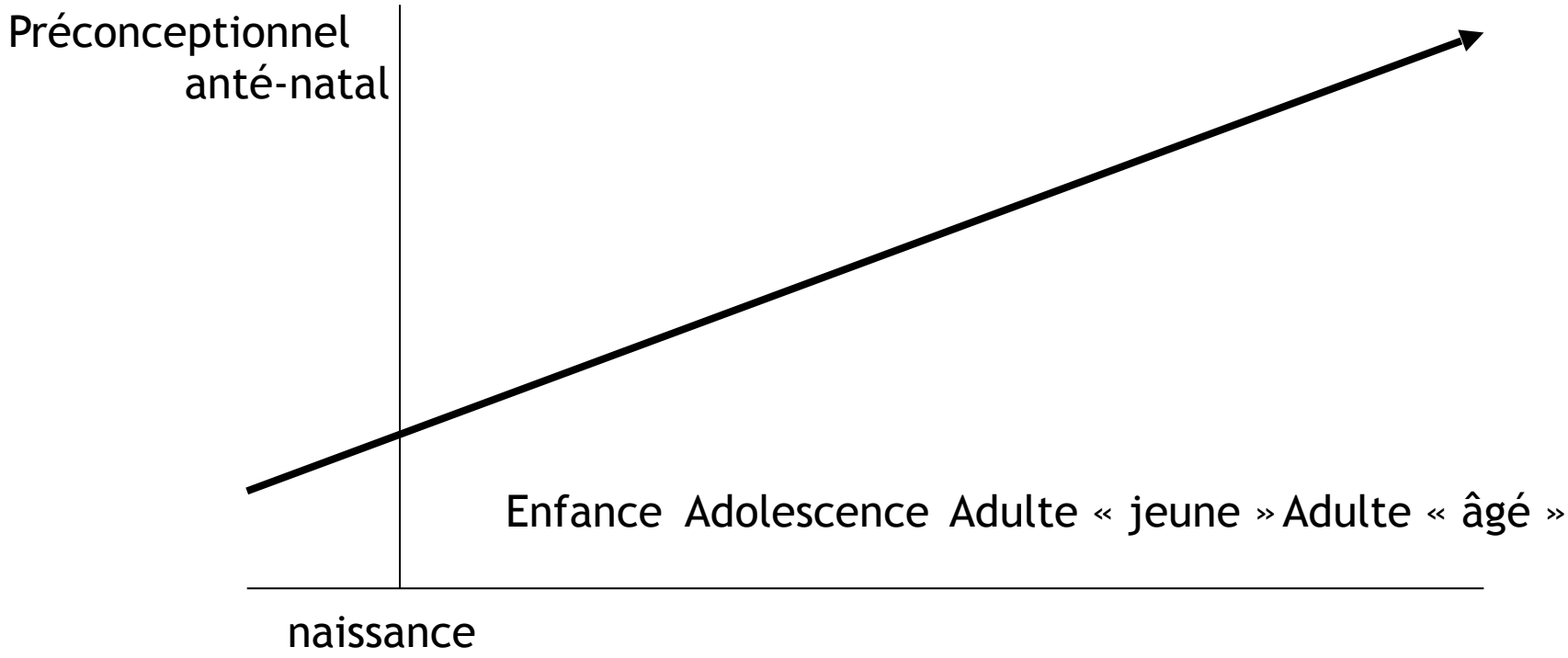
centre de compétence maladies rares



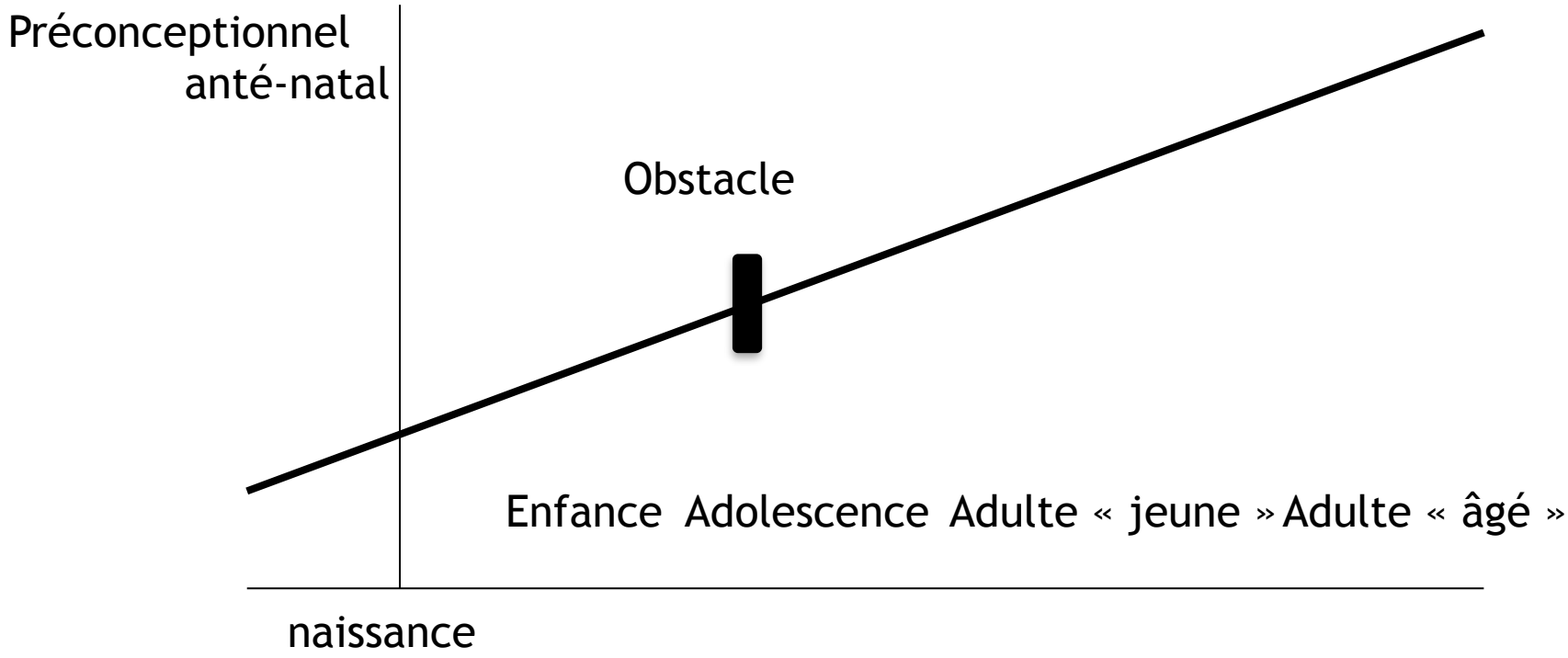
PNDS

- Principe=
  - Un diagnostic de précision permet de connaitre en partie la trajectoire médicale et éducative de la personne
  - Identifier les obstacles pour
    - Accompagner de l'enfant et de sa famille dans la vie
      - À l'école
      - Au travail
    - Prévention, éducation thérapeutique
    - Traitement symptomatique
    - Contourner la difficulté (handicap selon CNSA)

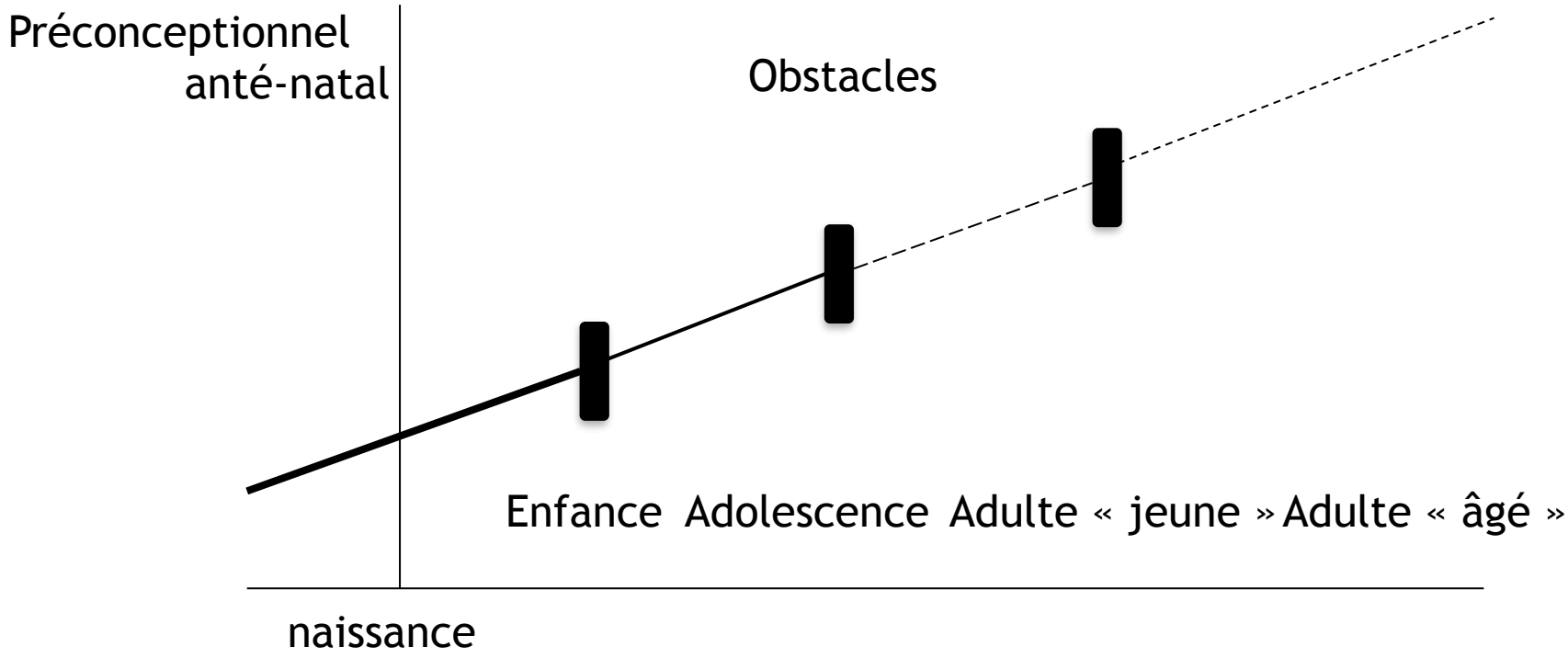
Parcours de soin /vie



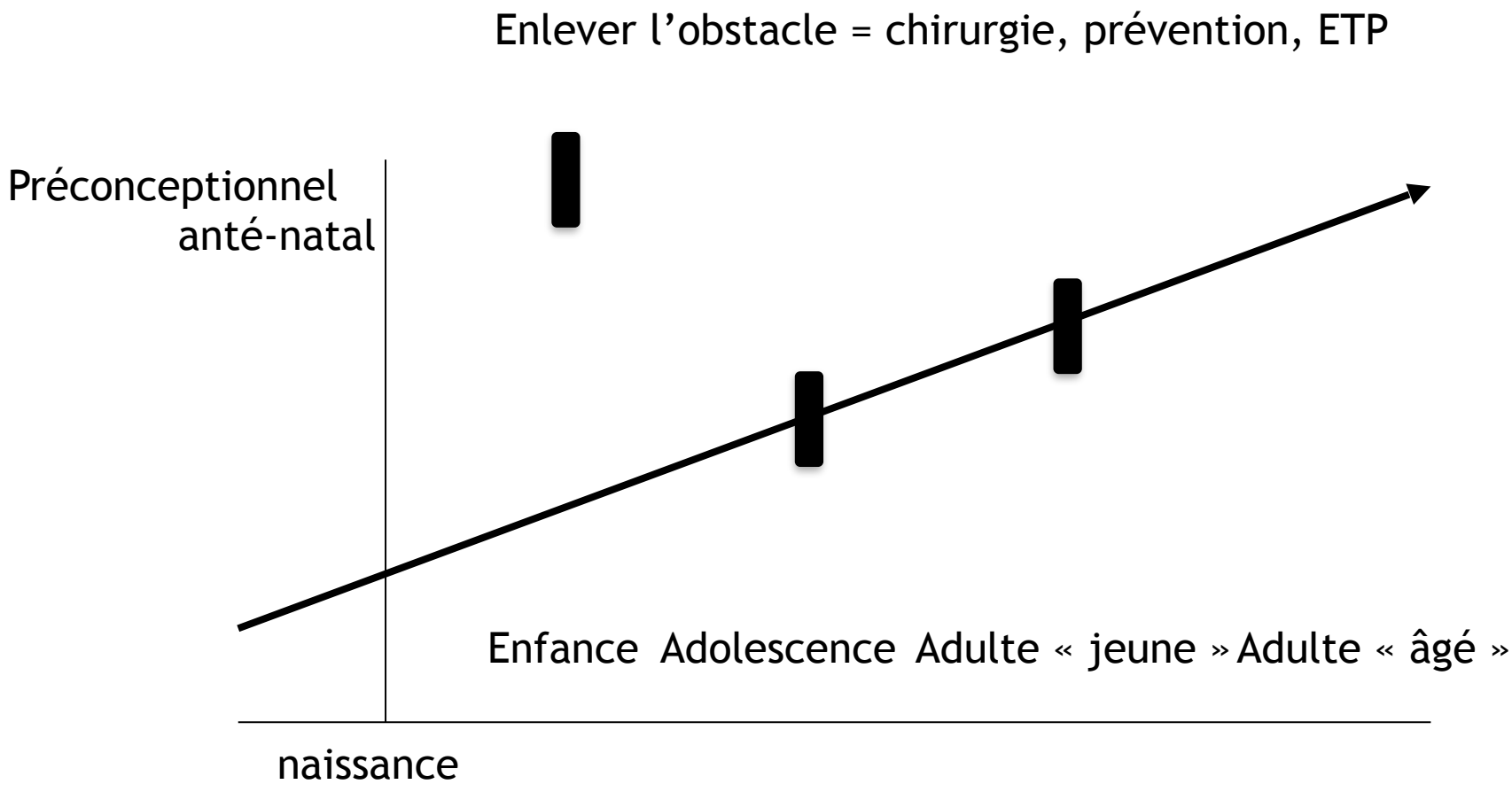
Parcours de soin/vie



Parcours de soin/vie

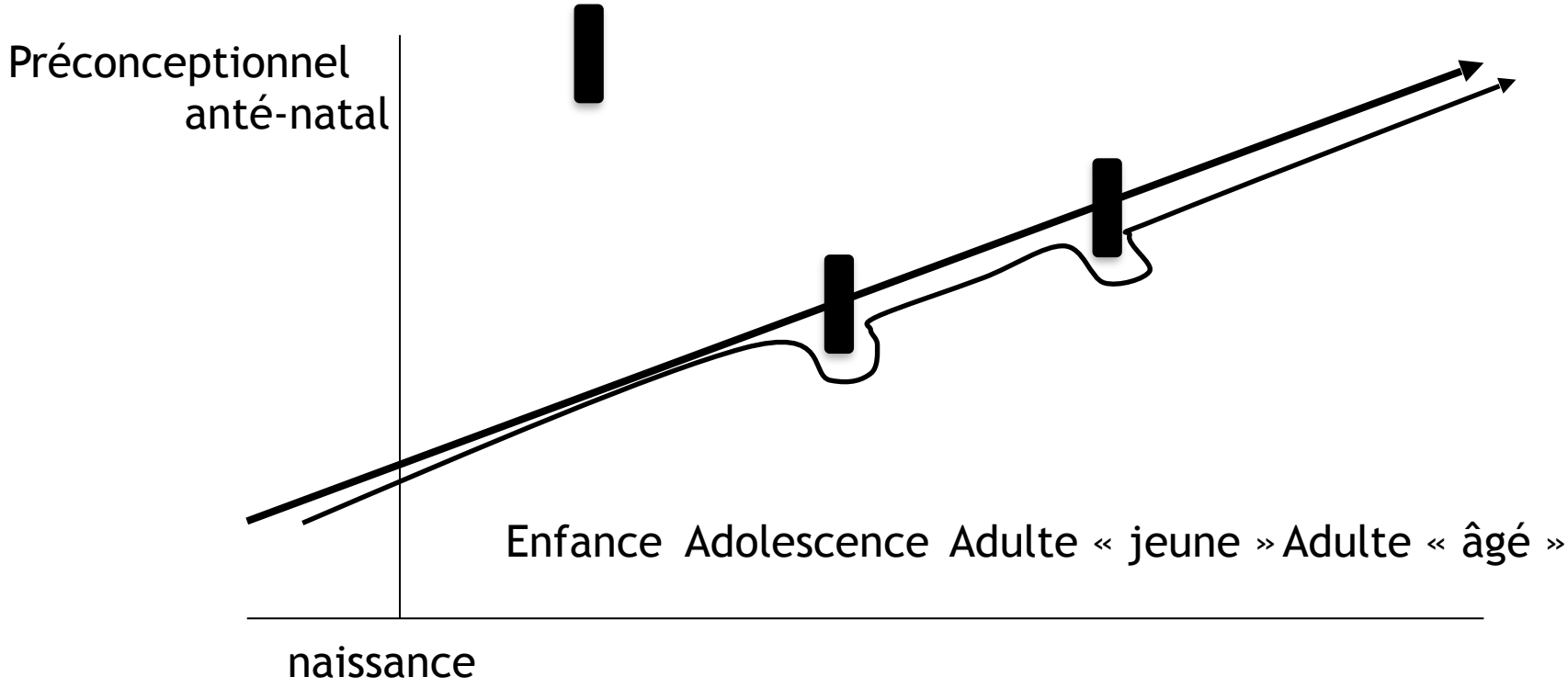


Parcours de soin



Parcours de soin

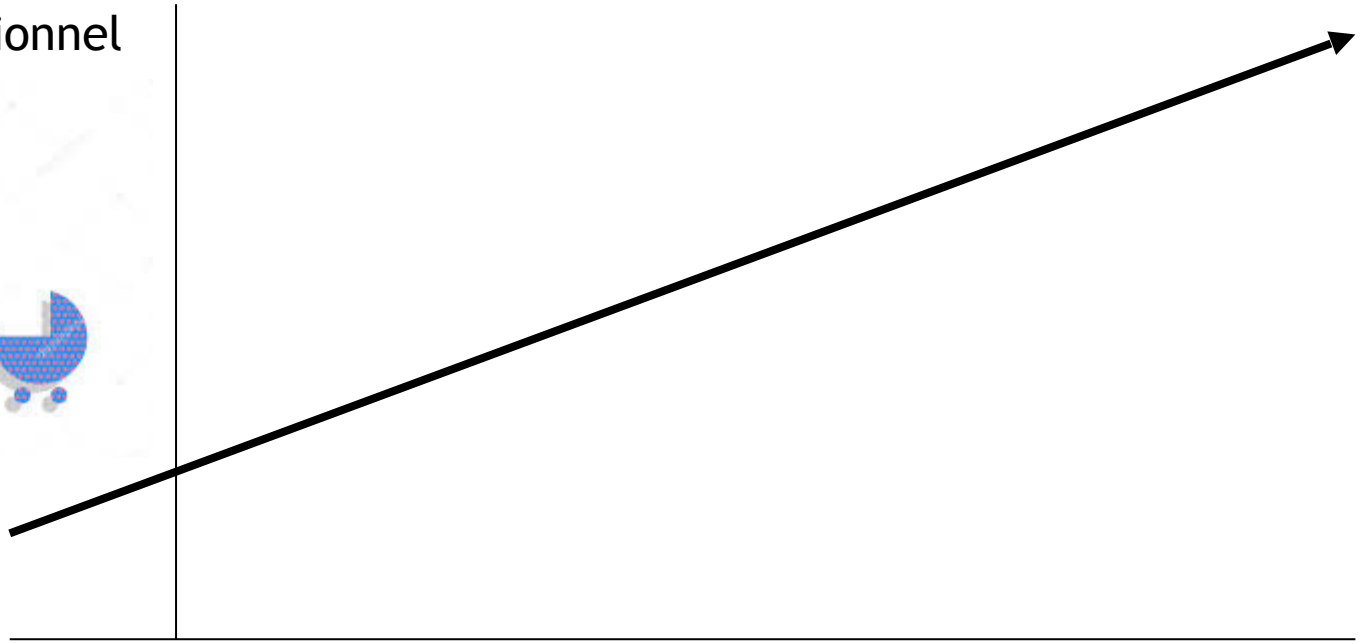
Contourner l'obstacle = orthophonie, ergothérapie,etc. ..



Parcours de soin

Parent avec une personne porteuse de la microdélétion 22q11.2

Préconceptionnel

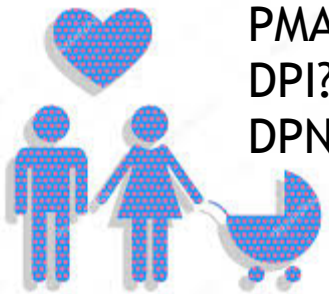


Parcours de soin

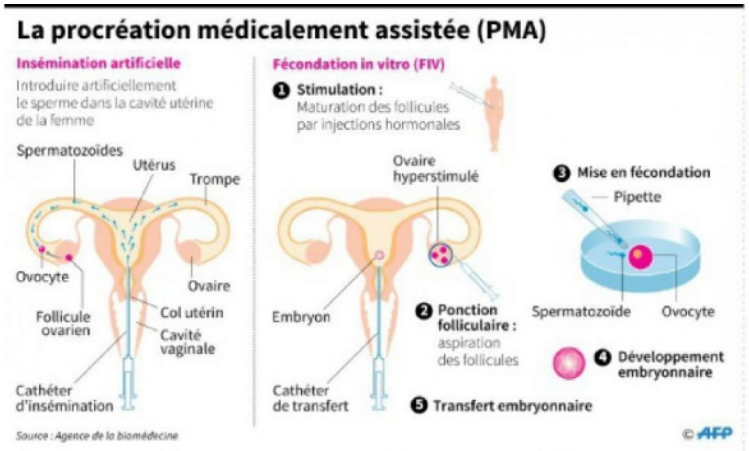
Parent avec une personne porteuse de la microdélétion 22q11.2

?

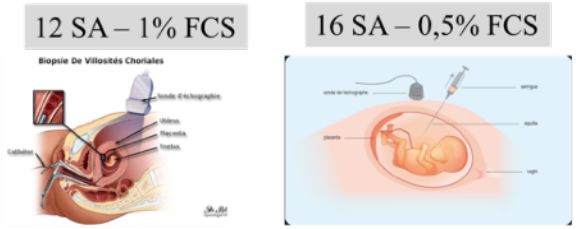
Préconceptionnel



PMA?
DPI?
DPN?



DPN

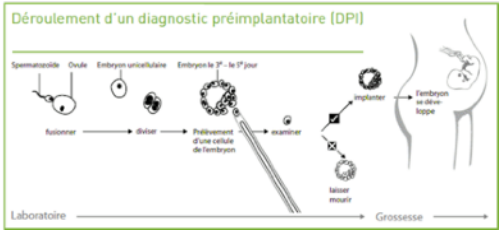


naissance

Age

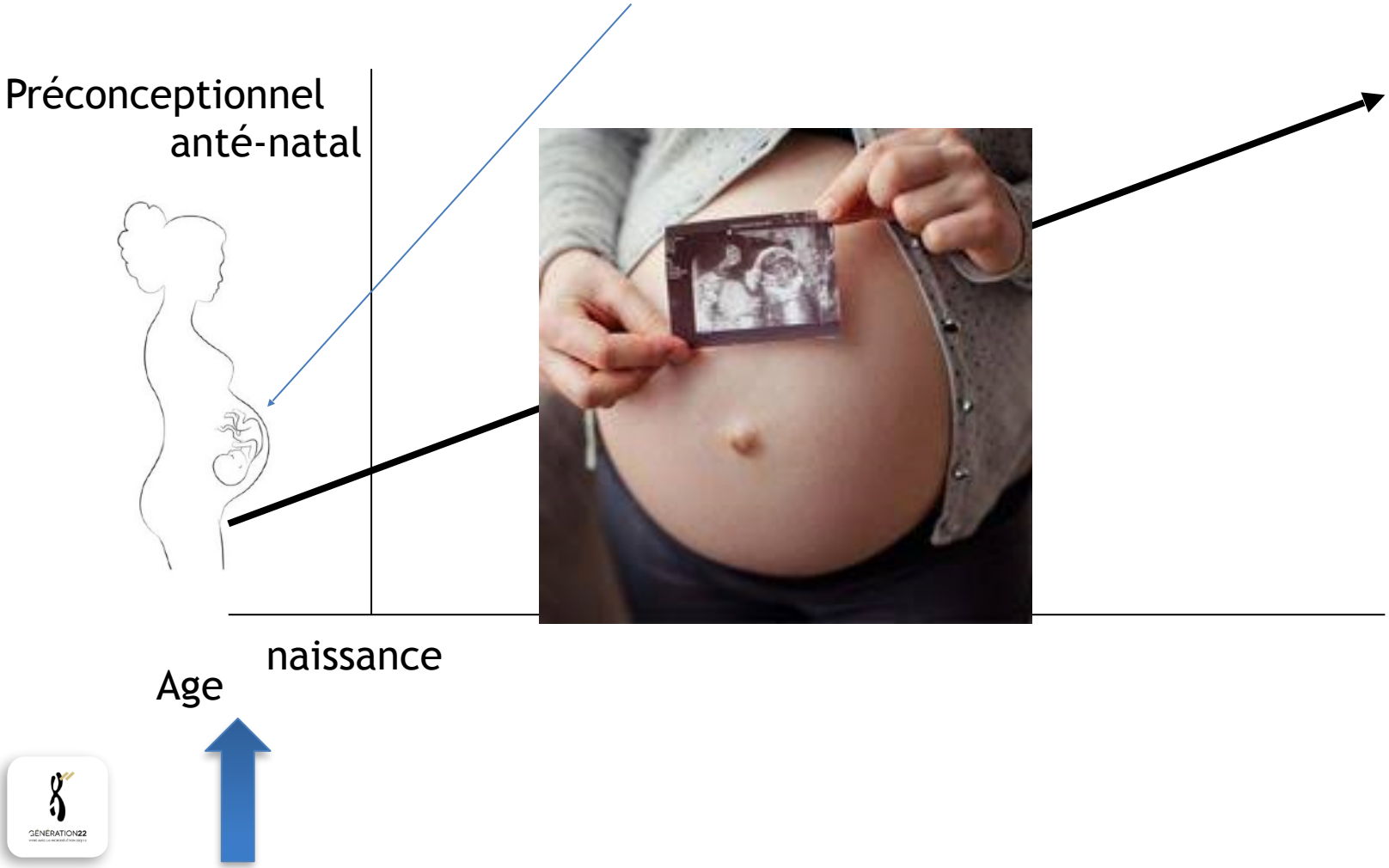
Faisabilité génétique
Bilan gynéco

DPI



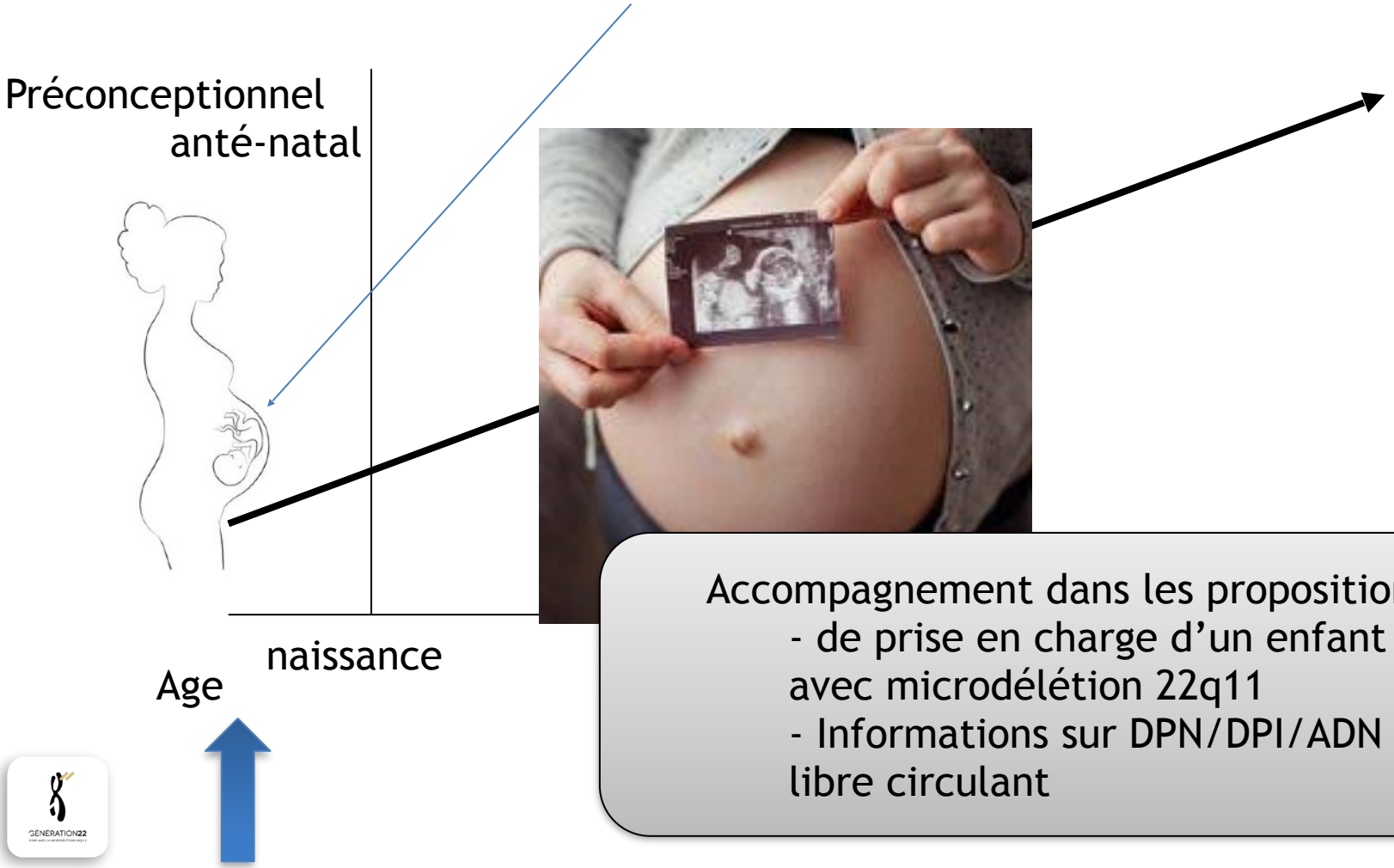
Parcours de soin

- Parent avec une personne porteuse de la microdélétion 22q11.2
- découverte anténatale d'une malformation cardiaque, autre



Parcours de soin

- Parent avec une personne porteuse de la microdélétion 22q11.2
- découverte anténatale d'une malformation cardiaque, autre



Accompagnement dans les propositions
- de prise en charge d'un enfant avec microdélétion 22q11
- Informations sur DPN/DPI/ADN libre circulant

Parcours de soin /vie

Dépistage malformations -> chirurgie si nécessaire
Dépistage hypocalcémie -> traitement hypocalcémie
Dépistage trouble oralité -> rééducation précoce

Préconceptionnel
anté-natal

Enfance Adolescence Adulte « jeune » Adulte « âgé »

naissance

Parcours de soin /vie

Dépistage malformations -> chirurgie si nécessaire
Dépistage hypocalcémie -> traitement hypocalcémie
Hypotonie -> Kiné/psychomotricité
Dépistage trouble oralité -> rééducation précoce

Préconceptionnel
anté-natal

Rassurer les parents/leur parentalité
sur leurs capacité a élever, aider
et aimer l'enfant
Sur les compétences de leurs enfants
Que tout n'est pas gravé dans le marbre sur
le devenir de leurs enfants
Accompagner la famille

Enfance Adolescence Adulte « jeune » Adulte « âgé »

naissance

Informer prise en charge 100%, MDPH
Parcours de soin, prise en charge
médicale/médico sociale

Parcours de soin /vie

Surveillance médicale
ORL
Immunité
Cardiaque
Croissance/**alimentation**
etc…

Ecole
Psychomotricité
Orthophonie
Ergothérapie

PNDS

Préconceptionnel
anté-natal

Enfance Adolescence Adulte « jeune » Adulte « âgé »

naissance

Parcours de soin /vie

Surveillance médicale
ORL
Immunité
Cardiaque
Croissance/**alimentation**
etc…

Ecole
Psychomotricité
Orthophonie
Ergothérapie

PNDS

Préconceptionnel
anté-natal

Ablation végétation à proscrire

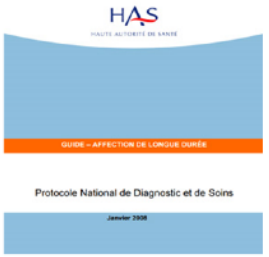
Enfance Adolescence Adulte « jeune » Adulte « âgé »

naissance

Parcours de soin /vie

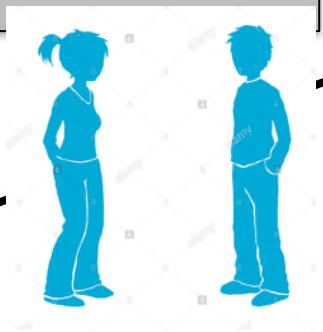
Surveillance médicale
ORL
Immunité
Cardiaque
Croissance/**OBESITE**
Troubles psychiques
etc…

Collège/Lycée
Psychomotricité
Orthophonie
Ergothérapie
Activité physique



PNDS

Préconceptionnel
anté-natal



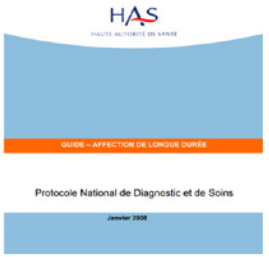
Enfance Adolescence Adulte « jeune » Adulte « âgé »

naissance

Parcours de soin /vie

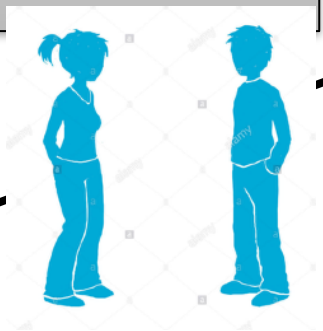
Surveillance médicale
ORL
Immunité
Cardiaque
Croissance/**OBESITE**
Troubles psychiques
etc…

Collège/Lycée
Psychomotricité
Orthophonie
Ergothérapie
Activité physique



PNDS

Préconceptionnel
anté-natal



Informer sur le risque du cannabis
-> schizophrénie autres trouble psychiatriques

Enfance Adolescence Adulte « jeu âgé »

naissance

Parcours de soin /vie

Surveillance médicale
ORL
Immunité
Cardiaque
poids
etc…

Travail/
Milieu ordinaire
ESAT
FAM/MAS
Activité physique
sorties

PNDS

Préconceptionnel
anté-natal

Travailler

Enfance Adolescence Adulte « jeune » Adulte « âgé »

naissance

Parcours de soin /vie

Surveillance médicale
ORL
Immunité
Cardiaque
poids
etc…

Travail/
Milieu ordinaire
ESAT
FAM/MAS
Activité physique
sorties

PNDS

Préconceptionnel
anté-natal

Travailler

Enfance Adolescence Adulte « jeune » Adulte « âgé »

Statut travailleur handicapé si nécessaire
Attention pas possible pendant des études…

Parcours de soin /vie

Surveillance médicale
ORL
Immunité
Cardiaque
poids
etc…

Travail/
Milieu ordinaire
ESAT
FAM/MAS
Activité physique
sorties

PNDS

Préconceptionnel
anté-natal

Enfance Adolescence Adulte « jeune » Adulte « âgé »

naissance

Parcours de soin /vie

Surveillance médicale
ORL
Immunité
Cardiaque
poids
etc…

Travail/
Milieu ordinaire
ESAT
FAM/MAS
Activité physique
sorties

PNDS

Préconceptionnel
anté-natal

Enfance Adolescence Adulte « jeune » Adulte « âgé »

Prévenir déclin cognitif
Orthophonie, stimulation cognitive

thank you
danke
謝謝
ngiyabonga
teşekkür ederim
gracias
merci
obrigado
dziękuję
bedankt
спасибо
go raibh maith agat
mochchakkeram
sukriya
kop khun krap
terima kasih
grazie
arigatô
dakujem
takk
tapadh leat
mauruuru
hvala
sagolun
taiku
dank je
mersi
barka
welalin
tack
spas
kia ora
vinaka
blagodaram
misaotra
matondo
paldies
grazzi
mahalo
faafetai lava
kiitos
dankie
dhanyavad
nanni
nandri
bayarlalaa
gràcie
köszönöm
enkosi
akun
dankon
aciù
djiere dieuf
tau
дякую
mamnun
chokrane
murakoze
tenki
asante
manana
obrigada
хвала
chnorakaloutioun
gratias ago
gràcies
sulpáy
sobodi
dèkuji
mèsi
didi madloba
najis tuke
kam sah hamnida
rahmat
ありがとう
tanemirt
rahmet
diolch
dhanyavadagalu
shukriya
mercé
мерси
trugarez
xièxie
ευχαριστώ
감사합니다
তোমাকে ধন্যবাদ
Баярлалаа
рахмат

Recommandation prise en charge

Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com

Table II. Recommended assessments for 22q11.2 deletion syndrome*

Assessment	At diagnosis	Infancy (0-12 months)	Preschool age (1-5 years)	School age (6-11 years)	Adolescence (12-18 years)	Adulthood (>18 years)
Ionized calcium, parathyroid hormone†	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Thyrotropin (thyroid-stimulating hormone)†	✓		✓	✓	✓	✓
Complete blood cell count and differential (annual)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Immunologic evaluation‡	✓	✓§	✓§			
Ophthalmology	✓		✓			
Evaluate palate¶	✓	✓	✓			
Audiology	✓	✓	✓			✓
Cervical spine (>age 4 years)			✓‖			
Scoliosis examination	✓		✓		✓	
Dental evaluation			✓	✓	✓	✓
Renal ultrasound	✓					
Electrocardiogram	✓					✓
Echocardiogram	✓					
Development**	✓	✓	✓			
School performance				✓	✓	
Socialization/functioning	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Psychiatric/emotional/behavioral††	✓		✓	✓	✓	✓
Systems review	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Deletion studies of parents	✓					
Genetic counseling‡‡	✓				✓	✓
Gynecologic and contraceptive services					✓	✓