



ELSEVIER

RÉVISION

Recommandations actualisées de pratique clinique pour la prise en charge des adultes atteints du syndrome de délétion 22q11.2

Erik Boot^{1,2,3,*} , Sólveig Óskarsdóttir^{4,5,*}, Joanne C.Y. Loo², Terrence Blaine Crowley⁶, Ani Orchanian-Cheff⁷, Danielle M. Andrade⁸, Jill M. Arganbright⁹, René M. Castelein¹⁰, Christine Cserti-Gazdewich¹¹, Steven de Reuver¹⁰, Ania M. Fiksinski^{3,12}, Gunilla Klingberg¹³, Anthony E. Lang¹⁴, Maria R. Mascarenhas^{15,16}, Edward M. Moss¹⁷, Beata Anna Nowakowska¹⁸, Erwin Oechslin¹⁹, Lisa Palmer², Gabriela M. Repetto²⁰, Nikolai Gil D. Reyes¹⁴, Maude Schneider²¹, Candice Silversides²², Kathleen E. Sullivan^{16,23}, Ann Swillen²⁴, Therese A.M.J. van Amelsvoort³, Jason P. Van Batavia^{25,26}, Claudia Vingerhoets^{1,3}, Donna M. McDonald-McGinn^{6,16,27,*} , Anne S. Bassett^{2,28,29,30,*} 

INFOS SUR L'ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 3 mai 2022

Reçu sous forme révisée

15 novembre 2022

Accepté le 15 novembre 2022

Disponible en ligne le 2 février 2023

Mots-clés :

Adultes

Vieillesse

Guide de pratique clinique

Syndrome de DiGeorge

Traitement

RÉSUMÉ

Cette revue vise à mettre à jour les recommandations de pratique clinique pour la prise en charge des adultes avec le syndrome de microdélétion 22q11.2 (22q11.2DS). La 22q11.2 Society a recruté des cliniciens experts du monde entier pour réviser les directives de pratique clinique initiales pour les adultes en suivant un processus par étapes conforme aux meilleures pratiques : (1) une recherche systématique de la littérature (1992-2021), (2) la sélection et la synthèse des études par des experts cliniques de 8 pays et couvrant 24 sous-spécialités, et (3) la formulation de recommandations consensuelles basées sur la littérature et guidées par les résultats d'une enquête menée auprès des défenseurs des patients. Sur les 2 441 publications relatives au 22q11.2DS initialement identifiées, 2344 ont fait l'objet d'une analyse complète et 2318 répondaient aux critères d'inclusion (pertinence pour les soins cliniques du 22q11.2DS), dont 894 présentant une pertinence potentielle pour les adultes. La base de données probantes reste limitée. Les recommandations multidisciplinaires représentent donc les meilleures pratiques actuelles dans ce domaine en constante évolution, fondées sur la littérature disponible. Ces recommandations fournissent des pistes pour le diagnostic, l'évaluation, la surveillance et la prise en charge des nombreuses morbidités multisystémiques émergentes et chroniques associées au 22q11.2DS chez l'adulte. Elles abordent également les aspects clés du conseil génétique et des considérations psychosociales pour le nombre croissant d'adultes atteints de cette pathologie complexe.

© 2023 Les auteurs. Publié par Elsevier Inc. au nom de l'American College of Medical Genetics and Genomics. Il s'agit d'un article en libre accès sous licence CC BY.

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

*La correspondance et les demandes de matériel doivent être adressées à Erik Boot, Advisiuim, 's Heeren Loo Zorggroep, Berkenweg 11, 3818 LA Amersfoort, Les Pays-Bas. Adresse électronique: erik.boot@sheerenloo.nl OU Sólveig Óskarsdóttir, Department of Pediatric Rheumatology and Immunology, Queen Silvia Children's Hospital, SE-416 85, Göteborg, Suède. Adresse électronique: solveig.oskarsdottir@vgregion.se OU Donna M. McDonald-McGinn, Division of Human Genetics, 22q and You Center, and Clinical Genetics Center, The Children's Hospital of Philadelphia and the Department of Pediatrics at the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, 34th Street and Civic Center Boulevard, Philadelphia, Pennsylvania 19104, les États-Unis. Adresse électronique: mcginn@chop.edu OU Anne S. Bassett, The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto General Hospital, University Health Network, 585 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 2N2, Canada. Adresse électronique: anne.bassett@utoronto.ca

Les affiliations figurent à la fin du document.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.012>

1098-3600/© 2023 Les auteurs. Publié par Elsevier Inc. au nom de l'American College of Medical Genetics and Genomics. Il s'agit d'un article en libre accès sous licence CC BY. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

Le syndrome de délétion 22q11.2 (22q11.2DS) (OMIM #192430, #188400), [Figure 1](#), est la microdélétion la plus courante chez l'humain.¹ Il s'agit d'un trouble multisystémique associé à des problèmes de santé congénitaux et tardifs, avec une prévalence estimée à 1 sur 2148 naissances vivantes (4,7 pour 10 000) d'après une récente étude de dépistage néonatal menée au sein de la population.² Malgré la prévalence, la morbidité importante et la disponibilité des tests cliniques, le 22q11.2DS, précédemment connu sous le nom de syndrome de DiGeorge ou de syndrome vélo-cardio-facial, reste largement méconnu chez les adultes, tant par les prestataires de soins de santé que par la société dans son ensemble.

Les premières lignes directrices de pratique clinique pour la prise en charge des adultes porteurs de 22q11.2DS ont été publiées en 2015.³ Par la suite, de nombreuses nouvelles recherches ont été menées sur les atteintes systémiques et leur impact sur le fonctionnement des patients. Avec une population adulte croissante porteuse du 22q11.2DS, principalement en raison de l'amélioration du dépistage et de la prise en charge clinique dès l'enfance, une mise à jour des directives s'avère

nécessaire. En nous appuyant sur une analyse systématique de la littérature publiée entre 1992 et 2021, nous avons mis à jour les lignes directrices de pratique clinique de 2015 pour les adultes avec 22q11.2DS. Dans cette étude, les adultes sont définis comme étant âgés de 18 ans et plus, incluant ainsi la période de transition entre les soins pédiatriques et les soins adultes.

Matériel et méthode

La 22q11.2 Society a recruté des cliniciens experts du monde entier pour réviser les lignes directrices de pratique clinique originales pour les adultes dans le cadre d'un processus par étapes : (1) une recherche systématique de la littérature conformément aux meilleures pratiques (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, 2020; [Figure supplémentaire 1](#)),⁴ guidée par un méthodologiste, (2) la sélection et la synthèse des études par ces experts cliniques de 8 pays, couvrant 24 sous-spécialités, et (3) la création d'un document de consensus multidisciplinaire à l'aide du cadre Grading of Recommendations Assessment, Development and

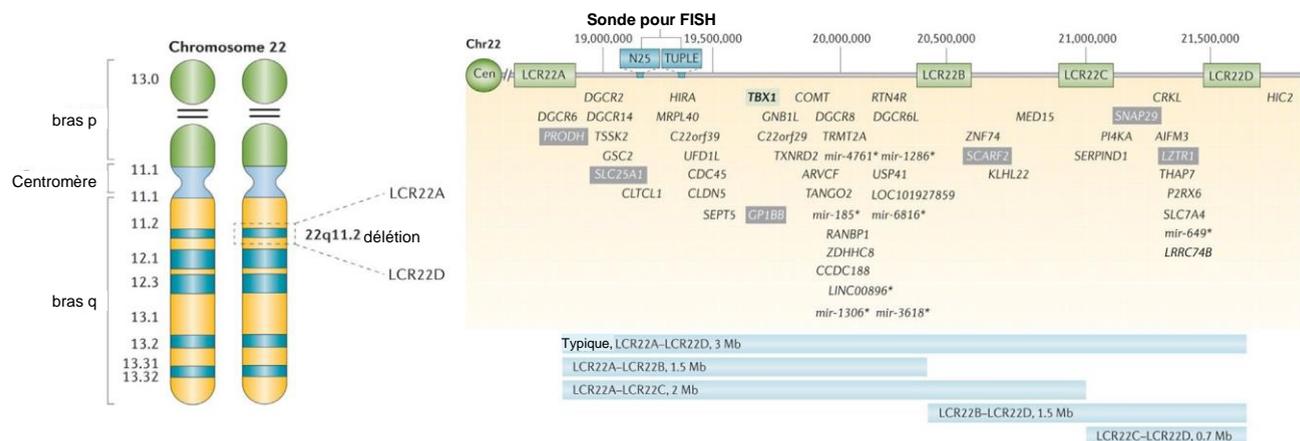


Figure 1 Idéogramme du chromosome 22 et des gènes dans la région LCR22A à LCR22D du chromosome 22q11.2. À gauche, une représentation cytogénétique du chromosome 22 montrant les bras courts (p) et longs (q) ainsi que le centromère, qui a pour fonction de séparer les deux bras. Le chromosome 22 est un chromosome acrocentrique, comme l'indiquent les deux lignes horizontales dans le bras p. Les délétions récurrentes 22q11.2 se produisent sur le bras long de l'un des deux chromosomes, comme l'indiquent les lignes en pointillés dans la bande 22q11.2. La position des 2 low-copy repeats (LCR) sur 22q11.2 (LCR22A et LCR22D), qui bornent la délétion typique de 2,5 à 3 Mb, est indiquée. À droite se trouve une représentation schématique de la région de 2,5 à 3 Mb du chromosome 22q11.2 qui est généralement supprimée dans le syndrome de délétion 22q11.2, y compris les 4 LCR (LCR22s) qui couvrent cette région (LCR22A, LCR22B, LCR22C, et LCR22D), les coordonnées approximatives proviennent de la construction du génome GRCh37. Les délétions 22q11.2 communes sont représentées, avec la délétion typique de 2,5 à 3 Mb (LCR22A à LCR22D) en haut et les délétions imbriquées, avec leurs tailles de délétion respectives, indiquées en dessous. Chacune des délétions représentées est flanquée par un ensemble particulier de 2 LCR22. Les délétions rares qui ne sont pas liées à des LCR ne sont pas représentées. Les sondes commerciales courantes pour la FISH sont indiquées (N25 et TUPLE). Les gènes codant pour des protéines et certains gènes non codants (*) sont indiqués par rapport à leur position relative le long du chromosome 22 (Chr22). Le gène T-box 1 (*TBX1*; encadré vert) est mis en évidence comme étant le gène le plus étudié dans la région 22q11.2. Des variantes pathogènes de ce gène ont entraîné des anomalies cardiaques conotruncales dans des modèles animaux et chez l'homme. Plusieurs gènes pathogéniques connus chez l'homme qui se trouvent dans cette région sont indiqués dans des cases grises. Il s'agit notamment de la proline déshydrogénase 1 (*PRODH*; associée à l'hyperprolinémie de type I), du membre 1 de la famille des transporteurs de solutés 25 (*SLC25A1*; codant pour la protéine de transport des tricarboxylates et associé à l'acidurie combinée D-2- et L-2-hydroxyglutarique), de la glycoprotéine Ib β -polypeptide plaquettaire (*GP1BB*; associée au syndrome de Bernard-Soulier), du membre 2 de la classe F des récepteurs scavenger (*SCARF2*; associé au syndrome de Van den Ende-Gupta), la protéine 29 kDa associée aux synaptosomes (*SNAP29*; associée à la dysgénésie cérébrale, à la neuropathie, à l'ichtyose et au syndrome de kératodermie palmoplantaire), et le régulateur de transcription de type leucine-zipper 1 (*LZTR1*; associé à la schwannomatose 2 et au syndrome de Noonan autosomique récessif). D'autres gènes associés à des affections autosomiques récessives comprennent la protéine 45 du cycle de division cellulaire (*CDC45*; associée au syndrome CGS (cranosynostose, fente labiale et palatine, gastro-intestinale et génito-urinaire) et au syndrome de Meier-Gorlin), et l'homologue du transport et de l'organisation de Golgi 2 (*TANGO2*; associé à une crise métabolique avec encéphalopathie, rhabdomyolyse, arythmie cardiaque, neurodégénérescence et mort subite). FISH, hybridation in situ par fluorescence ; Mb, mégabase. (Figure adaptée avec l'autorisation de McDonald-McGinn et al.¹)

Evaluation framework,⁵ basé sur la littérature, les meilleures pratiques, et guidées par les résultats d'une enquête menée auprès des défenseurs des patients. Une approbation par un groupe indépendant fut également recherchée.

Les critères d'inclusion comprenaient tout rapport pertinent pour les soins cliniques des personnes nées avec une délétion 22q11.2 impliquant la région typique de délétion 22q11.2 (c'est-à-dire incluant la région des low-copy repeats (LCRs) LCR22A à LCR22B et le plus souvent incluant la région LCR22A à LCR22D (voir section Génétique et [Figure 1](#)). Les rapports portant sur d'autres anomalies, telles que les délétions distales 22q11.2, ou se limitant à des questions prénatales, ont été exclus. En raison du nombre limité d'études systématiques, par exemple d'essais contrôlés randomisés, dans la littérature sur le 22q11.2DS, une synthèse qualitative des preuves a été réalisée par un groupe multidisciplinaire d'experts cliniques, avec examen de tous les rapports disponibles issus de la recherche systématique.

En utilisant le cadre d'évaluation, d'élaboration et d'évaluation des recommandations (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), les preuves de haute confiance ont été jugées trop limitées pour justifier une évaluation formelle des recommandations individuelles en ce qui concerne la qualité de la littérature scientifique disponible ou des gradations fines de leur force.⁵ Les recommandations préliminaires, organisées par sous-spécialité ou par sujet, ont été élaborées à partir d'une analyse critique de la littérature, en tenant en compte du rapport bénéfice/risque et des meilleures pratiques des experts impliqués (chacun ayant pris en charge des dizaines, voire des centaines de patients adultes avec 22q11.2DS). Ces recommandations intégraient également les résultats d'enquêtes menées auprès des associations de patients. Le document révisé a ensuite été validé pour soumission par deux évaluateurs externes (un membre de la famille d'un adulte avec 22q11.2DS et un expert en génétique), qui n'ont pas participé à l'élaboration des lignes directrices. Une liste des domaines d'expertise des membres du panel est fournie dans le [tableau supplémentaire 1](#).

Les [méthodes supplémentaires](#) expliquent en détail les méthodes utilisées, y compris la stratégie complète de recherche documentaire.

Résultats

La recherche systématique de la littérature (du 1er janvier 1992 au 14 avril 2021) a initialement identifié 6018 références potentiellement liées au syndrome 22q11.2DS à travers les différentes étapes de la vie ([Figure supplémentaire 1](#)). Après révision, 3577 articles ont été exclus (principalement des doublons ou des études portant sur d'autres pathologies) et 97 n'ont pas pu être récupérés. Cela a abouti à l'inclusion de 2344 rapports pour une analyse complète du texte, dont 2318 répondaient aux critères d'inclusion. Parmi ceux-ci, 894 articles ont été jugés potentiellement pertinents pour les adultes. La liste des 2441 articles recherchés est disponible dans le [Tableau supplémentaire 2](#).

Les résultats de l'enquête menée auprès des représentants des patients, effectuée par huit associations de patients, réparties dans 7 pays sur 3 continents et représentant 7624 familles, ont souligné la nécessité de mettre à jour les lignes directrices afin de sensibiliser davantage les professionnels de santé et le public. Ils ont également souligné l'importance de l'accès à des cliniques spécialisées dans le 22q11.2DS, à des prestataires compétents, à des soins globaux, ainsi qu'à des tests génétiques et au conseil génétique. Les cinq

domaines de soins les plus prioritaires, indépendamment de l'âge, étaient classés dans l'ordre suivant: cardiologie; cerveau et comportement (psychiatrie, neurologie, intervention précoce, éducation); génétique (tests, conseils, santé reproductive); oto-rhino-laryngologie (infections chroniques, audition, palais); et immunologie, rhumatologie, hématologie-oncologie. En ce qui concerne le transfert des connaissances, les répondants ont exprimé le besoin que les recommandations soient partageables, facilement applicables et accessibles via internet et les réseaux sociaux.

La grande majorité de la littérature scientifique pertinente à la prise en charge clinique des adultes avec 22q11.2DS repose sur des études à faible niveau de confiance⁵, avec très peu d'essais cliniques randomisés, de revues systématiques formelles ou de méta-analyses. Compte tenu de l'état des preuves scientifiques disponibles et des défis spécifiques au 22q11.2DS, notamment la présence de comorbidités multiples et une grande variabilité interindividuelle, les recommandations de ces lignes directrices révisées n'ont pas été formellement classées individuellement.⁵ En conséquence, ces recommandations doivent donc être considérées comme faibles (c'est-à-dire conditionnelles ou à personnaliser), avec une priorité donnée à celles présentant le moins de risques et le plus de bénéfices potentiels pour les patients avec cette condition rare. Elles s'appuient sur l'expérience long-terme des patients et leurs familles, tout en reflétant les meilleures pratiques actuelles.⁵

Recommandations de pratique clinique - Aspects généraux de la prise en charge

Aperçu général

Les adultes avec 22q11.2DS doivent bénéficier d'un suivi médical régulier, peu importe l'âge auquel le diagnostic a été posé. Certaines manifestations peuvent être présentes dès la naissance ou apparaître tôt dans la vie, mais, dans presque tous les cas, d'autres symptômes se développent avec le temps et nécessitent une surveillance médicale. Il est essentiel de connaître l'expressivité variable du 22q11.2DS tant au niveau des atteintes possibles qu'en lien avec leur sévérité. Des bilans réguliers, adaptés à chaque étape de la vie, permettent de détecter des problèmes de santé qui auraient pu passer inaperçus et intervenir plus tôt. Le caractère multisystémique et l'atteinte développementale chez les personnes avec ce syndrome nécessitent une évaluation approfondie des signes et symptômes ([Figures 2](#) et [3](#)). Par conséquent, les consultations peuvent être longues et nécessiter un investissement considérable en temps et en ressources. L'implication d'un médecin généraliste bien informé et engagé dans la coordination et le suivi des soins est souvent bénéfique pour garantir une prise en charge efficace.

En général, pour les comorbidités associées au syndrome 22q11.2DS, les stratégies de prise en charge et de traitement standard s'appliquent, de la même manière que pour les formes idiopathiques, avec une efficacité de traitement similaire attendue. Cependant, il est essentiel que tous les cliniciens, quelle que soit leur spécialité, tiennent compte des comorbidités liées au 22q11.2DS lorsqu'ils envisagent des traitements, avec une évaluation attentive des risques et des bénéfices des traitements proposés. La répétition et la consolidation des informations, accompagné de résumés écrits, ainsi que l'utilisation de schémas simples et d'aides visuelles pour expliquer les points clés, peuvent être très utiles.

Deux autres méthodes couramment utilisées requièrent un niveau de suspicion clinique plus important: l'hybridation par fluorescence in situ (FISH) et l'amplification par ligation dépendante de sondes multiplex (MLPA). Les sondes FISH ciblent la région proximale du LCR22A au LCR22B mais ne permettent ni de déterminer la taille de la délétion ni d'identifier les délétions en dehors de cette région, comme celles entre LCR22B et LCR22D.^{1,19} La MLPA interroge la région LCR22A à LCR22D à l'aide de plusieurs sondes, fournissant des informations sur la taille de la délétion mais ne détecte pas des variations au-delà de cette région.^{22,23} À l'exception de translocations très rares, le caryotype ne permet pas de détecter les délétions 22q11.2.

Pour les patients avec 22q11.2DS présentant des caractéristiques atypiques il est important de considérer d'autres variations génétiques. Celles-ci ne sont pas nécessairement rares dans le 22q11.2DS²⁴ et comprennent d'autres CNV et mutations ponctuelles pathogéniques.²⁵ Dans certains cas, il convient d'exclure la présence de mutations sur l'allèle restant du chromosome 22 qui peuvent révéler une maladie autosomique récessive.^{19,26-36} La CMA détecte les CNV ; tandis que le séquençage de l'exome ou du génome peut révéler d'autres type de variants (mutations ponctuelles notamment).³⁷ L'accès aux tests génétiques demeure limité en raison de leur coût élevé, leur accès restreint et l'absence de couverture ou de remboursement par de nombreux systèmes de santé.

Conseil génétique

Le conseil génétique joue un rôle essentiel dans le suivi des adultes porteurs du 22q11.2DS ainsi que leurs proches à différents moments de leur vie.^{3,7} Les cliniciens doivent fournir des informations à jour, adaptées à l'âge et à la situation spécifique de chaque patient et de sa famille. Une approche progressive est recommandée pour aborder les comorbidités à apparition tardive et leur prise en charge, tout en tenant compte de la stigmatisation potentielle liée aux troubles psychiatriques.^{38,39} Il est important d'ajuster l'approche traditionnelle du conseil génétique pour tenir compte des difficultés d'apprentissage, des troubles neuropsychiatriques ou autres problèmes médicaux fréquents. Par exemple, certains patients peuvent avoir besoin d'un soutien supplémentaire pour bien comprendre les informations.^{3,40,41} Il est souvent essentiel d'impliquer les soignants et partenaires dans ce processus.

La perception du syndrome peut différer entre un parent porteur du 22q11.2DS et des parents d'un enfant avec une délétion *de novo*.⁴² Il peut être difficile d'expliquer à ces premiers que leur enfant porte la même délétion retrouvée chez eux, mais en même temps qu'il puisse présenter une atteinte clinique différente.³ L'utilisation d'aides visuelles et de diagrammes explicatifs peut faciliter la compréhension. Lorsqu'un parent est diagnostiqué avec la microdélétion 22q11.2 seulement après la naissance d'un enfant atteint, il nécessite un conseil génétique centré à la fois sur son propre diagnostic, les caractéristiques et les risques associés, ainsi que sur les besoins potentiels de l'enfant.^{3,15,42,43} Les options possibles en terme de reproduction, telles que les tests prénataux et les tests préimplantatoires utilisant la fécondation in vitro, doivent également être discutées pour préparer d'éventuelles futures grossesses.¹⁵

Transition vers les soins en milieu adulte

La planification de la transition doit être anticipée et progressive, dès la puberté, afin de répondre aux besoins multiples et spécifiques de la personne avec le syndrome 22q11.2DS.^{44,45} Un suivi continu de la santé mentale et physique est essentiel. Des soins coordonnés, impliquant à la fois le médecin de famille et les spécialistes adultes concernés, doivent être assurés. Le transfert des soins est généralement organisé par les prestataires de soins pédiatriques.⁴⁶ Outre l'aspect médical, d'autres aspects psychosociaux doivent être pris en considération au moment de cette transition. Ces aspects incluent l'éducation, la formation professionnelle, l'emploi et le logement. Les proches-soignants ou les organismes compétents peuvent faciliter l'accès à l'emploi ou au bénévolat, contribuant ainsi à structurer la routine, améliorer la santé mentale et physique et renforcer l'estime de soi. Créer les conditions optimales pour une vie autonome permet à ces jeunes adultes d'améliorer leur intégration dans la communauté et leur autonomie quotidienne, tout en assurant leur sécurité. Il est également important de considérer des aspects juridiques tels que la tutelle, idéalement avant l'âge de 18 ans, et l'accès aux prestations médicales lorsque la couverture universelle de santé n'est pas disponible.

Evolution clinique à un âge plus avancé

Le syndrome 22q11.2DS est associé à une charge de morbidité (multimorbidité)⁴⁷ similaire à celle qui serait retrouvée dans une population générale nettement plus âgée de plusieurs décennies.^{48,49} À un âge relativement jeune, les adultes porteurs du 22q11.2DS sont plus vulnérables aux maladies liées à l'âge, telles que l'obésité, le diabète de type 2, la maladie de Parkinson (MP) et la perte auditive.⁵⁰⁻⁵⁵ En moyenne, l'espérance de vie des adultes porteurs du syndrome est inférieure à celle des apparentés du premier degré non porteurs.⁵⁶ La probabilité de survie jusqu'à 45 ans est d'environ 95 % pour les patients sans cardiopathie congénitale majeure, et de 72 % pour ceux ayant une cardiopathie majeure (par exemple, tétralogie de Fallot, troncus arteriosus) ; aucun effet significatif de la déficience intellectuelle ou d'un trouble psychiatrique majeur qui a été traité n'a été observé sur la survie.⁵⁶ Les décès sont principalement dus à des causes cardiovasculaires. Le nombre de décès est plus élevé chez les personnes avec 22q11.2DS comparé à d'autres patients avec cardiopathie majeure sans délétion 22q11.2DS. De la même façon, on observe plus de morts subites d'origine cardiaque chez les personnes avec 22q11.2DS.⁵⁶⁻⁶⁰

Des études supplémentaires avec des cohortes adultes sont nécessaires pour mieux définir l'évolution naturelle du syndrome. Actuellement, la plupart des publications concernent des adultes dans la trentaine.³ La multimorbidité et la polypharmacologie qui y est associée⁴⁹ nécessitent une approche holistique et proactive, plutôt qu'une approche réactive ou centrée sur un seul système. La révision régulière des traitements pharmacologiques permet d'optimiser leur prescription.⁶¹ Il est souvent nécessaire de vérifier la compliance au traitement et effectuer des rappels réguliers auprès de ces patients pour respecter la posologie du traitement prescrit. Certains patients et leur famille pourraient avoir besoin de soins palliatifs. La planification à long terme et l'anticipation des besoins futurs sont également importantes. Par exemple, à mesure que les parents ou les proches aidants vieillissent, il peut être nécessaire d'impliquer la fratrie, les partenaires, les agences qui suivent le patient et d'autres personnes du cercle de soins.

Génétique	
Recherche d'autres variations cliniquement contributives	
Fonctionnement cognitif et adaptatif	
Déficience intellectuelle	
Déclin intellectuel	
Déficits dans le fonctionnement adaptatif	
Trouble des fonctions exécutives	
Psychiatrie	
Troubles anxieux	
Troubles psychotiques, schizophrénie	
Troubles du spectre autistique	
Troubles de l'attention	
Troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives	
Catatonie	
Neurologie	
Crises, souvent secondaires, récurrentes	
Épilepsie	
Parkinsonisme, maladie de Parkinson à début précoce	
Autres troubles moteurs (par ex. dystonie, myoclonie)	
Visage asymétrique / parésie hémifaciale	
Signaux d'hyperintensité de la substance blanche à l'IRM	
Endocrinologie et métabolisme	
Hypocalcémie / hypoparathyroïdie	
Hypomagnésémie	
Maladie thyroïdienne, généralement hypothyroïdie	
Obésité	
Diabète de type 2	
Cardiologie / cardiovasculaire et respiratoire	
Cardiopathie congénitale nécessitant un suivi	
Hypertension, arythmie/insuffisance cardiaque, dilatation de la racine aortique	
Lymphoedème	
Asthme	
Sommeil	
Perturbations du sommeil	
Apnée obstructive du sommeil	
Gastro-entérologie	
Symptômes gastro-intestinaux (GI) non spécifiques (par ex. constipation, dysphagie)	
Reflux gastro-œsophagien	
Cholélithiase	
Stéatose hépatique	
Génito-urinaire, gynécologie	
Anomalies congénitales, kystes rénaux, insuffisance rénale	
Troubles menstruels (par ex. dysménorrhée)	
Reproduction et santé sexuelle / obstétrique	
Manque de connaissances en terme d'éducation sexuelle et reproductive et de procréation	
Comportements sexuels à risque / IST	
Complications liées à la grossesse et l'accouchement	
Chirurgie générale	
Complications chirurgicales (tous types)	
Hernies, tous types	
Sinus pilonidal, varices	
Musculo squelettique	
Scoliose de différents degrés	
Luxation de la rotule	
Pied bots	
Arthrite, rhumatisme et autres	
Anomalies mineures des vertèbres et des côtes	
Immunologie et domaines connexes	
Maladie auto-immune et atopie	
Faibles réponses aux vaccins	
Infections récurrentes	
Hématologie et oncologie	
Thrombocytopénie légère-moderée/cytopenies légères	
Thrombocytopénie immunitaire (ITP) / anémie hémolytique	
Troubles de l'hémostase (par exemple épistaxis, ménorragie)	
Anémie due à une maladie chronique	
Possible augmentation du risque de cancer	
Troubles sensoriels	
Troubles de la réfraction nécessitant le port de lunettes	
Perte auditive (en particulier pour les hautes fréquences)	
Déficits olfactifs sévères	
Tortuosité des vaisseaux rétiniens	
Dentaire	
Caries dentaires	
Hypoplasie de l'émail, faible sécrétion de salive	
Malocclusion	
Vieillesse et évolution	
Multimorbidité et polypharmacologie	
Risque accru de mortalité prématurée	
Légende	
Commun	
Moins fréquent	
Rare, mais cliniquement pertinent	
Fréquent, mais ne nécessitant pas d'attention clinique particulière	

Figure 3 Caractéristiques et risques chez les adultes atteints du syndrome de délétion 22q11.2. Cette figure présente les caractéristiques multisystémiques et les risques relatifs de ces caractéristiques associées au syndrome de délétion 22q11.2 chez les adultes atteints de cette maladie génétique. La prévalence relative est indiquée par une case à gauche de la caractéristique nommée; ainsi, les caractéristiques les plus courantes ont une case bleu foncé, les moins courantes une case bleu intermédiaire, et les rares mais cliniquement pertinentes une case bleu pâle. Une case blanche indique les caractéristiques qui peuvent être communément associées au syndrome mais qui ne requièrent pas d'attention clinique. *GI*, gastro-intestinal; *IRM*, imagerie par résonance magnétique; *IST*, infection sexuellement transmissible.

Fonctionnement cognitif et adaptatif

Il existe une variabilité importante au niveau du fonctionnement intellectuel chez les adultes porteurs de 22q11.2DS. La majorité a un QI (quotient intellectuel) global qui se situe dans la zone limite (70 à 85).^{40,62} Le 22q11.2DS entraîne en moyenne un décalage de 30 points de QI comparé au QI parental.⁶³ Le QI est plus bas

qu'attendu chez les patients avec une délétion 22q11.2 héritée,⁶⁴ tandis que ceux ayant une délétion dans la région LCR22A à LCR22B ont un QI légèrement plus élevé qu'attendu.⁶⁵

Indépendamment du niveau intellectuel, des troubles spécifiques des apprentissages et des déficits au niveau du fonctionnement cognitif sont souvent présents. Il ne semble pas y avoir de différences significatives entre le QI verbal

Tableau 1 Recommandations pour les évaluations périodiques et la prise en charge des adultes avec le syndrome de microdélétion 22q11.2

Évaluations et prise en charge	Au moment du diagnostic/ lors de l'évaluation initiale	Au suivi (tous les 1 à 2 ans)
Génétique		
Test génétique parental (FISH, MLPA, ou micropuce) ^a	✓	
Conseil génétique (incluant transmission dominante, mise à jour sur l'évolution naturelle, prise en charge)	✓	✓
Planification familiale, conseil reproductif et diagnostic prénatal	✓	✓
Tests génétiques supplémentaires ^b	Si indiqué	
Général		
Consultation avec un ou des cliniciens experts dans le 22q11.2DS ^c	✓	✓
Anamnèse complète des antécédents (incluant les antécédents familiaux), passage en revue des domaines médicaux pertinents, revue de la médication actuelle	✓	✓
Évaluation des besoins, coordination avec médecin de famille et autres professionnels	✓	✓
Évaluation nutritionnelle avec conseils sur l'alimentation et l'activité physique	✓	✓
Évaluation du sommeil (polysomnographie si nécessaire), et recommandations pour une bonne hygiène du sommeil	✓	✓
Conseils sur la vaccination et autres mesures préventives de routine	✓	✓
Évaluation du niveau de fonctionnement (e.g hygiène), du soutien disponible (familiaux/communautaires/gouvernementaux), et des questions de sécurité (finances, internet)	✓	✓
Examen physique et tests diagnostic supplémentaires		
IMC, fréquence cardiaque au repos, pression artérielle	✓	✓
Analyses de laboratoire en lien avec le 22q11.2DS ^d	✓	✓
Échocardiogramme	✓ ^e	
Échographie abdominale	✓ ^e	
Soins de routine/évaluation de l'audition, vision, et la dentition ^e	✓	✓
Évaluations cliniques spécialisées^f		
SNC –évaluations psychiatriques, neurologiques et neuropsychologiques (pour exclure anxiété, psychose, crises d'épilepsie, troubles du mouvement, tests standardisés du fonctionnement cognitif et adaptatif)	✓	✓
Évaluation du risque de maladie cardiaque congénitale et maladies cardiovasculaires	✓	✓
Endocrinologie	✓	✓
Évaluation des systèmes génito-urinaires, obstétriques et gynécologiques (discuter de contraception, suivi lors de grossesse et conseils en matière de pratique sexuelle sécuritaire)	✓	✓
Hématologie, gastro-entérologie, orthopédie/rhumatologie, pneumologie, immunologie, oto-rhino-laryngologie, ophtalmologie, dermatologie	✓	✓

« ✓ ^ » indique que cet examen est pertinent s'il n'a pas été effectué au cours des dernières années ou n'a encore jamais été effectué chez un adulte. Le seuil de surveillance des manifestations tardives du 22q11.2DS, notamment la dilatation de la racine aortique, les calculs biliaires, la stéatose hépatique et la néphrocalcinose, est faible.

Adapté de Fung et al.³ et Bassett et al.²

^aLa stratégie dépend de la disponibilité des tests.

^bA envisager lorsqu'on suspecte une maladie récessive liée à un gène sur la région 22q11.2 ou lorsqu'on observe un phénotype atypique.

^cÉvaluation et suivi par un clinicien ayant suivi plusieurs patients adultes avec la microdélétion 22q11.2, lorsque cela est possible.

^dFSC et différentielle, hormone de stimulation thyroïdienne, calcium (ionisé avec correction du pH), magnésium, créatinine, profil lipidique, glucose et HbA1c; D'autres tests incluent l'hormone parathyroïdienne, les électrolytes et les tests de la fonction hépatique (en particulier l'alanine aminotransférase); Il est recommandé de contrôler la FSC et le calcium en pré et en postopératoire, ainsi que régulièrement pendant une grossesse.

^eLes intervalles de suivi peuvent être espacés

^fConsidérer l'orientation et la collaboration vers des spécialistes médicaux, en particulier en cas de diagnostic ou prise en charge complexes, en tenant compte de l'expressivité variable du syndrome et du risque accru de nombreux problèmes de santé.

et le QI de performance chez les adultes avec la microdélétion 22q11.2.^{62,66} Cependant, une majorité à une force relative au niveau des capacités verbales, ce qui peut masquer une déficience intellectuelle. Les fonctions exécutives, telles que la résolution de problèmes, la flexibilité, la mémoire de travail, la concentration et l'inhibition, peuvent être affectées de manière variable.⁶⁷ La pensée est souvent littérale ou concrète. Les tâches arithmétiques sont particulièrement difficiles, et la cognition sociale est fréquemment affectée, avec des difficultés à reconnaître les émotions ou le sarcasme et à interpréter les intentions et le comportement des autres (théorie de l'esprit).^{40,66-69} Ces difficultés cognitives, mènent, dans leur ensemble à un pauvre jugement social et des difficultés dans la prise de décisions. Certains individus peuvent se montrer impulsifs, émotionnellement immatures et manquer de jugement critique tout en désirant établir des relations amicales. Ces caractéristiques augmentent le risque de vivre des événements traumatiques tels que l'exploitation financière ou sexuelle, le harcèlement, l'abus, ainsi que des enjeux au niveau de la sécurité, y compris ceux liés à l'internet.^{70,71} Les défis peuvent être aggravés par une réticence ou l'incapacité à admettre ses propres limitations et à demander de l'aide.

Les niveaux de fonctionnement adaptatif varient largement.^{66,67,72} En général, un QI plus élevé, des meilleures fonctions exécutives et l'absence de trouble psychotique, sont associés à un meilleur fonctionnement adaptatif global.^{66,67} Le stress,⁷³ les troubles du sommeil,⁷⁴ et la fatigue⁷⁵ peuvent nuire à ce fonctionnement. Les forces relatives de ces patients incluent les compétences dans les activités de la vie quotidiennes, telles que les tâches ménagères, et la capacité à travailler dans un milieu adapté.^{66,67} Plus de 60% des adultes travaillent, que ce soit dans un milieu ouvert ou protégé.^{66,76} La plupart des adultes ont besoin d'aide pour remplir des formulaires, gérer leur argent et prendre des décisions complexes concernant leur vie et leur travail. D'autres nécessitent une aide dans des tâches plus élémentaires, par exemple une aide ou des rappels pour l'hygiène personnelle. Bien que de nombreux adultes avec 22q11.2DS remplissent les critères pour une déficience intellectuelle, les atteintes sévères sont relativement rares.⁷⁷

Les personnes porteuses du 22q11.2DS peuvent percevoir davantage le stress et/ou avoir une résilience moindre face au stress quotidien, y compris les changements.^{73,78-81} Cependant, leur réaction au stress n'est pas toujours prévisible.^{73,78-81} Par exemple, de nombreux adultes avec 22q11.2DS s'adaptent mieux que prévu aux événements majeurs tels que le deuil, surtout si leurs routines habituelles restent en place.

Il est recommandé d'évaluer les forces et les faiblesses au niveau cognitif et adaptatif, notamment lors de la transition vers un milieu de soin adulte, avec des évaluations neuropsychologiques plus approfondies selon les besoins. Cette évaluation est souvent essentielle pour justifier le besoin de soutien et de services, et peut aider à éviter la surestimation des capacités. Informer les aidants et les intervenants qui gravitent autour du patient sur les attentes réalistes en fonction de ses capacités et des difficultés parfois masquées peut réduire le stress et améliorer le fonctionnement.^{66,67} Il est également recommandé de procéder à des évaluations cognitives ou du fonctionnement adaptatif lorsque des changements sont observés, ou lorsque de nouveaux diagnostics neuropsychiatriques apparaissent (par exemple, schizophrénie, MP).^{77,82,83}

En général, une structure et une routine stables, ainsi qu'un traitement adéquat des comorbidités médicales, favorisent un fonctionnement optimal. Les forces relatives au niveau de la mémoire visuelle par rapport à la mémoire verbale et les compétences dans les tâches de la vie quotidienne, peuvent être utilisées pour maintenir ou améliorer l'indépendance. Des mesures de remédiation et de compensation doivent être mises en place lorsque

cela est possible. Les membres de la famille, les soignants et les professionnels impliqués doivent être conscients des éventuelles difficultés pour offrir un soutien adéquat.³ Afin de s'assurer de la compréhension adéquate, il peut être utile de demander au patient de reformuler les informations ou de les écrire. Un emploi à temps partiel est préférable, avec des accommodements sur le lieu de travail comme des pauses supplémentaires, un horaire réduit et des instructions répétées. Il est possible que les patients avec le 22q11.2DS évitent de se plaindre et de partager leurs symptômes, même s'ils sont significatifs, une attention supplémentaire est nécessaire lors des évaluations cliniques.

Recommandations De Pratique Clinique - par Système, En Mettant L'accent Sur Les Manifestations Traitables

Le [tableau 1](#) et la [figure 3](#) présentent les informations importantes concernant non seulement les aspects généraux de prise en charge abordés précédemment, mais également les recommandations de suivi spécifiques, présentées ci-après. Ces recommandations se concentrent sur les atteintes cliniques traitables associées au 22q11.2DS et sont organisées par système.

Psychiatrie

Les troubles psychiatriques figurent parmi les troubles les plus fréquemment observés à l'âge adulte chez les patients avec 22q11.2DS.^{48,84,85} Ils sont généralement une grande préoccupation pour les patients et leurs familles en raison de la charge perçue et de la stigmatisation qui y sont associées, ainsi que leur impact sur la qualité de vie et le fonctionnement quotidien.^{66,81,86,87} Il est rassurant de noter que ces troubles sont traitables, même s'ils posent parfois des défis au niveau de leur gestion. La présence de comorbidités est fréquente et doit être prise en considération.^{3,84,88-90}

Les troubles anxieux sont fréquents, avec une prévalence environ 2 à 3 fois plus élevée que celle de la population générale.^{84,91} Les troubles psychotiques, comme la schizophrénie, sont également sur-représentés, car le risque est multiplié par 20 par rapport à la population générale. Environ 1/4 ou 1/5 adultes porteurs du 22q11.2DS développera une schizophrénie.^{48,84,85,92,93} Les troubles du spectre autistique et le déficit de l'attention diagnostiqués pendant l'enfance peuvent persister à l'âge adulte; ils peuvent également se manifester en même temps que d'autres troubles psychiatriques.^{84,91,94,95} La dépression et le trouble bipolaire semblent avoir une prévalence similaire à celle de la population générale.^{48,84,85} Les troubles liés à l'usage de substances, bien que moins fréquents, restent importants dans la prise en charge individuelle (le cannabis, par exemple, est associé à un risque accru de troubles psychotiques, de troubles de l'humeur, de vomissements, ainsi qu'à une altération du fonctionnement).⁹⁷ Une littérature émergente semble indiquer un risque accru de catatonie, souvent en lien avec un épisode psychotique.⁸⁸

Il est important de reconnaître les difficultés inhérentes au syndrome (troubles des apprentissages, atteintes cognitives) ainsi que les défis que ceux-ci amènent en clinique (tel que la suggestibilité), tout en étant conscients et à l'affût des comorbidités décrites, leurs symptômes et leurs traitements. Il est également important de noter que la labilité émotionnelle et les crises de colère, fréquentes dans le 22q11.2DS,³ peuvent masquer une anxiété sous-jacente ou un trouble psychotique non traité. Des troubles somatiques (p.ex. épilepsie, apnée obstructive du sommeil, asthme, hypocalcémie) ainsi que des facteurs tels que la prise de caféine³ et l'immaturation émotionnelle peuvent contribuer aux symptômes psychologiques, mais sont rarement la seule explication.⁹⁸

Une personne porteuse de la microdélétion 22q11.2 peut nécessiter davantage de temps avant d'être confortable avec un professionnel ou intervenant de la santé, ce qui est difficile à accomplir lors d'une consultation rapide. Par ailleurs, cette personne peut éprouver des difficultés à exprimer clairement ses symptômes et les changements observés au niveau du fonctionnement. Il est donc important de recueillir des informations supplémentaires et de comprendre l'environnement de la personne ainsi que les défis auxquels elle est confrontée, tout en tenant compte de ses attentes et capacités individuelles.^{3,66,67} Les difficultés liées au diagnostic des troubles psychiatriques dans le contexte de la déficience intellectuelle peuvent généralement être surmontées en prenant le temps de bien recueillir les antécédents et en obtenant des informations de la part des personnes qui connaissent le mieux le patient.^{77,99}

La détection précoce, le diagnostic et l'instauration rapide d'un traitement sont importants pour une prise en charge efficace. Dans ce contexte, il est important de connaître l'état de base du patient et de surveiller les changements au niveau de l'humeur, des émotions, du sommeil, de la fatigue, du comportement et du fonctionnement général. Cela facilitera le diagnostic et la prise en charge tout en établissant des objectifs pour évaluer l'efficacité du traitement.^{3,75,77,88} Il convient également de surveiller les autres manifestations associées au syndrome 22q11.2DS, tout en évitant de se lancer dans des recherches sans fin pour trouver une explication physique à un trouble psychiatrique qui peut être traitable.

Pour toutes les conditions et manifestations associées au 22q11.2DS, il est recommandé de suivre les directives cliniques standards pour la gestion des troubles psychiatriques. Cela inclut les traitements pharmacologiques, tels que les antipsychotiques et les anxiolytiques/antidépresseurs, dont l'efficacité a été démontrée.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Toutefois, il est essentiel de porter attention aux comorbidités existantes et aux risques spécifiques liés au 22q11.2DS. Une surveillance attentive et la mise en place de stratégies de gestion des effets secondaires potentiels sont nécessaires.^{54,55,104-106} Les patients peuvent bénéficier d'une approche de prescription progressive, commençant à des doses faibles et augmentant lentement (start low, go slow). Un exemple de cette approche est le traitement efficace de la schizophrénie par la clozapine, où le seuil bas de convulsions chez les personnes avec 22q11.2DS peut être géré par l'utilisation prophylactique d'un anticonvulsivant.¹⁰⁶ Les traitements non pharmacologiques standards sont également souvent utiles, mais doivent être adaptés aux besoins spécifiques des individus concernés.¹⁰⁷ La peur et la stigmatisation associées aux traitements psychiatriques ne doivent pas empêcher l'adulte avec le 22q11.2DS de bénéficier d'une prise en charge efficace et recommandée.

Neurologie

Les principales manifestations neurologiques sont les crises d'épilepsie et les troubles du mouvement. Les patients avec 22q11.2DS présentent un risque plus élevé de présenter ces troubles en raison de particularités du développement cérébral liées au syndrome, ou apparaissant secondairement à la présence de troubles associés et/ou leur traitement.

Les crises épileptiques, qu'elles soient isolées ou récurrentes, sont fréquentes et peuvent se présenter sous différentes formes : crises généralisées tonico-cloniques, absences typiques ou atypiques, crises myocloniques, ou crises focales avec ou sans altération de l'état de conscience. Les crises atoniques, cloniques et tonico-cloniques sont rares.¹⁰⁸⁻¹¹¹ Les adultes avec le syndrome 22q11.2DS ont un risque quadruplé de développer de l'épilepsie par rapport à la population générale.¹¹² Les crises épileptiques considérées comme aiguës ou provoquées peuvent être secondaires à l'hypocalcémie,

l'hypomagnésémie, la fièvre, la prise de médicaments, etc.^{108,110-113} Chez certains patients, les crises épileptiques peuvent être associées à un accident vasculaire cérébral (ACV) ou à des malformations du développement cortical (polymicrogyrie, dysplasie corticale focale, hétérotopie nodulaire périventriculaire ou malrotation hippocampique).^{110-112,114,115} Les signaux d'hyperintensité de la matière blanche à l'IRM cérébrale sont fréquents, mais leur pertinence clinique reste incertaine.¹¹⁶

Les adultes porteurs du 22q11.2DS ont un risque accru de développer une maladie de Parkinson (MP), notamment une forme à début précoce.^{50,51} Les résultats cliniques, neuropathologiques ainsi que la réponse au traitement, sont souvent similaires à ceux de la MP idiopathique.^{50,53} Le parkinsonisme ne répondant pas aux critères de la MP, la dystonie et les troubles neurologiques fonctionnels peuvent également être plus fréquents chez les adultes avec 22q11.2DS par rapport à la population générale.^{105,117,118} Des symptômes tels que les myoclonies, les tics moteurs, les jambes sans repos, les tremblements posturaux et d'intention, ainsi que des troubles du mouvement induits par les médicaments sont aussi rapportés.^{105,118-120} L'hypocalcémie peut induire ou aggraver les troubles du mouvement.^{121,122}

Pour assurer un diagnostic précis et un traitement rapide, il est recommandé de réaliser des évaluations neurologiques périodiques afin de détecter les crises, les épisodes semblables à des crises ainsi que les signes moteurs cardinaux de la MP ou d'autres troubles du mouvement, en utilisant des échelles de notation standardisées et des tests complémentaires.^{82,88} En cas d'incertitude diagnostique, l'imagerie dopaminergique (lorsqu'elle est disponible) peut aider à différencier le parkinsonisme induit par les médicaments de celui d'origine neurodégénérative.^{53,123} Le traitement des crises est adapté au type de crise et aux facteurs qui y contribuent, comme dans l'épilepsie idiopathique. Pour les patients présentant des signes évocateurs, une collaboration avec un spécialiste du 22q11.2DS, un épiléptologue ou un neurologue spécialisé dans les troubles du mouvement est recommandée.^{82,88}

Autres Systemes, Aspects Medicaux et Chirurgicaux

Endocrinologie et métabolisme

Les atteintes endocriniennes nécessitant une attention continue constituent une part importante de la multimorbidité observée chez les adultes avec le syndrome 22q11.2DS.⁴⁹

L'hypocalcémie, souvent associée à une hypoparathyroïdie relative ou absolue, est un enjeu pour la plupart des patients et peut survenir à tout âge, même après une résolution apparente dans l'enfance.^{113,124} Le risque augmente lors des épisodes de stress biologique, comme une chirurgie, une fracture, une blessure, un accouchement ou une infection. Dans certains cas, l'hypothyroïdie et l'hypomagnésémie peuvent être des conditions associées ou contributives.¹¹³ L'hypocalcémie peut être asymptomatique, ou se manifester par de la fatigue, de l'irritabilité, des mouvements involontaires anormaux ou à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Une hypocalcémie non détectée ou non traitée peut avoir des conséquences graves comme des crises d'épilepsie, des arythmies cardiaques et, plus rarement, une cardiomyopathie.^{112,125} Une hypocalcémie chronique peut mener à une baisse de la densité minérale osseuse,¹²⁶ avec un risque d'ostéopénie ou d'ostéoporose. L'hypocalcémie peut être aggravée par l'alcool ou les boissons gazeuses, en particulier les colas.¹²⁷

Les bilans réguliers doivent comprendre la mesure du taux de calcium, d'hormone parathyroïdienne, de magnésium, d'hormone thyroïdienne et de créatinine. Un suivi ciblé du calcium est recommandé avant toute chirurgie, pendant la grossesse et à l'accouchement, et en cas de maladie aiguë. Une supplémentation quotidienne en vitamine D est conseillée pour tous les adultes, parfois avec une supplémentation en calcium. Les cas plus graves ou réfractaires peuvent nécessiter des traitements avec des métabolites actifs de la vitamine D, tels que le calcitriol, généralement en collaboration avec un endocrinologue. Il est important d'éviter une correction excessive, qui pourrait entraîner une hypercalcémie iatrogène, des calculs rénaux et une insuffisance rénale. Cette situation peut survenir de manière involontaire, par exemple en raison de déshydratation ou de changements dans l'observance du traitement, et doit être détectée et corrigée rapidement.

Les affections thyroïdiennes sont fréquentes chez les adultes. Près d'un quart des patients nécessitent un traitement pour l'hypothyroïdie primaire, qui se manifeste en moyenne plusieurs décennies plus tôt et avec une prédominance féminine moins marquée par rapport à la population générale.^{49,113} Un adulte sur vingt présente une hyperthyroïdie, souvent nécessitant un traitement pour hypothyroïdie secondaire après gestion de l'hyperthyroïdie. Les symptômes des affections thyroïdiennes peuvent être confondus avec ceux de troubles neuropsychiatriques et d'autres conditions.¹¹³ Il est recommandé d'évaluer la fonction thyroïdienne annuellement. Les traitements standards sont efficaces.

Les individus avec le 22q11.2DS sont souvent prédisposés à l'obésité, avec une apparition typique durant l'adolescence ou au début de l'âge adulte.⁵⁴ De plus, même en tenant compte des facteurs de risque connus (tels que les antécédents familiaux, l'origine ethnique, les médicaments, et l'obésité), la délétion 22q11.2 augmente le risque de diabète de type 2, dont l'apparition, survient en moyenne 18 ans plus précocement que dans la population générale.⁵⁵ Il est donc conseillé d'instaurer dès que possible des mesures préventives telles que des modifications de l'alimentation et un programme d'activité physique. D'autres traitements standards, comme les hypoglycémifiants et les statines, peuvent également être nécessaires. Par ailleurs, les connaissances sur le syndrome métabolique, la stéatose hépatique non alcoolique et d'autres conditions cardiométaboliques, y compris les hyperlipidémies, restent limitées dans le contexte du syndrome 22q11.2.¹²⁸

Cardiovasculaire et respiratoire

La cardiopathie congénitale (CHD) est une maladie chronique qui nécessite un suivi régulier dans un centre spécialisé pour adultes.^{129,130} La prévalence de CHD chez les adultes semble inférieure à celle observée chez les enfants avec 22q11.2DS. Cela pourrait être dû à des stratégies de dépistage plus larges chez les enfants. De plus, le risque de mortalité élevé, y compris la mort subite précoce, peut également être un facteur.^{48,56,59,60,131,132}

L'évaluation des besoins et du moment propice pour une intervention chirurgicale (comme le remplacement de valve ou de conduit), ainsi que la gestion de l'insuffisance cardiaque et des arythmies, doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire spécialisée, selon les recommandations relatives à chaque type de CHD.^{129,130} Même sans antécédents de CHD, les adultes doivent bénéficier d'évaluations cardiovasculaires périodiques pour détecter une éventuelle dilatation de la racine aortique,¹³²⁻¹³⁴ dépister les facteurs de risque cardiovasculaire (obésité, diabète, et hyperlipidémie),^{54,55,128} ainsi que l'hypertension artérielle. Il est également important de surveiller les œdèmes, comme la prédisposition aux varices et au lymphœdème, liés au syndrome 22q11.2.^{3,135}

L'asthme peut persister depuis l'enfance ou émerger à l'âge adulte chez les patients avec 22q11.2DS et peut être une cause traitable de dysfonction pulmonaire en cas de CHD.¹³⁶ La prise en compte du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est également importante.¹³⁷

Sommeil

L'insomnie et les troubles du sommeil représentent une problématique importante pour de nombreux adultes et peuvent être attribués à une mauvaise hygiène du sommeil, des troubles psychiatriques non traités ou mal traités, un SAOS, un syndrome des jambes sans repos, le stress et/ou la caféine.^{88,91,119,137-139} Une mauvaise qualité de sommeil peut avoir des répercussions sur la vie quotidienne, entraînant fatigue, troubles cognitifs et humeur négative.^{74,75,137,138}

Lors de l'évaluation de routine, il est essentiel de recueillir des informations sur les habitudes de sommeil, la durée et la qualité du sommeil. Une polysomnographie devrait être envisagée pour les patients présentant des antécédents évocateurs de SAOS ou des facteurs de risque associés (comme des anomalies palatines ou une obésité). La gestion des troubles du sommeil inclut des recommandations standards en matière d'hygiène du sommeil; les somnifères sont rarement nécessaires.¹⁴⁰ Le traitement des conditions sous-jacentes peut améliorer le sommeil ainsi que la santé physique et mentale. En cas de traitement par pression positive continue des voies respiratoires pour le SAOS, il est important de veiller à un ajustement optimal du masque, de gérer la claustrophobie et de favoriser l'adhésion au traitement.

Gastroentérologie

Les problèmes gastro-intestinaux (GI) courants incluent la constipation, la dysphagie, les nausées/vomissements fréquents et le reflux gastro-œsophagien. Une minorité non négligeable de patients présente une cholélithiase et une stéatose hépatique.⁴⁸ L'alimentation, les suppléments, les médicaments, ainsi que les troubles non GI, telles que l'anxiété, les affections thyroïdiennes et la MP, peuvent contribuer ou expliquer les symptômes GI.^{3,48} L'anamnèse doit inclure ces éléments et il est nécessaire de surveiller la présence de constipation de manière régulière. Les interventions diététiques sont essentielles, et des laxatifs prophylactiques sont recommandés pour les patients prenant de la clozapine.¹⁴¹ La consultation avec un pharmacien peut permettre de trouver des alternatives pour ceux ayant des difficultés à avaler les comprimés. Les calculs biliaires et la stéatose hépatique peuvent être détectés par une échographie abdominale.

Santé génito-urinaire, obstétrique et gynécologie, et santé sexuelle

Les manifestations génito-urinaires chez les personnes avec 22q11.2DS peuvent inclure des anomalies congénitales telles que l'hydronéphrose, les kystes rénaux, l'agénésie rénale, le phimos, l'hypospadias et l'agénésie utérine.¹⁴²⁻¹⁴⁴ Cependant, la détection de ces anomalies et des problèmes secondaires qui y sont associés peut être retardée jusqu'à l'âge adulte. Les patients recevant des suppléments de calcium ou du calcitriol ont un risque plus élevé de développer une néphrocalcinose iatrogène ou de réduction de la filtration glomérulaire. Les données sont limitées, mais d'autres maladies rénales semblent rares. Le diabète peut augmenter le risque d'atteinte rénale. Les problèmes gynécologiques incluent la dysménorrhée et les kystes ovariens. Les risques obstétricaux sont accrus en raison des comorbidités fréquentes incluant les difficultés d'apprentissage et de compréhension qui peuvent se refléter par une pauvre compliance au suivi. Si le fœtus est porteur du 22q11.2DS, la grossesse est généralement considérée comme une grossesse à haut risque.^{3,145}

Les relations intimes, l'activité sexuelle et la perspective de grossesse sont importantes pour de nombreux adultes porteurs du 22q11.2DS.^{3,71} Bien qu'il existe peu de preuves montrant une infertilité,¹

on note cependant une capacité (fitness) reproductive moindre chez les hommes avec 22q11.2DS, les patients avec une malformation cardiaque congénitale et ceux présentant une atteinte intellectuelle significative ou un trouble psychotique.^{146,147} Les interruptions de grossesse (volontaires ou non-volontaires) semblent être sur-représentées.¹⁴⁷ Il peut y avoir un manque de connaissances à ce sujet, ou au sujet de la santé sexuelle en général et les risques de transmission pour la descendance.^{71,147} Les grossesses non planifiées ou les infections sexuellement transmissibles, qui peuvent être liées à l'exploitation de personnes vulnérables, ont le potentiel d'aggraver une situation médicale et sociale déjà précaire.^{71,145} Ainsi, la probabilité qu'il y a une implication des services de protection de l'enfant est plus élevée chez ces familles vulnérables.^{71,145}

Une anamnèse détaillée révélera des changements, si présents, au niveau du fonctionnement urinaire et du cycle menstruel. L'examen physique et une échographie abdominopelvienne peuvent dépister des symptômes traitables.

Il est recommandé d'effectuer des suivis réguliers auprès de cette patientèle afin d'identifier les souhaits, les besoins et leurs préoccupations en matière de santé sexuelle et reproductive.⁷¹ Cela peut impliquer les opinions et les préoccupations des partenaires et/ou des soignants. Des conseils, une éducation et une prise en charge adaptés au développement et à la culture, notamment en ce qui concerne les infections sexuellement transmissibles, le dépistage du cancer du col de l'utérus et d'autres initiatives préventives (par exemple, les vaccins contre le papillomavirus humain pour les deux sexes), doivent être fournis.⁷¹ Les options contraceptives doivent être discutées avec tous les patients. Une supplémentation en folate en préconception et, comme indiqué ci-dessus, le conseil génétique, font partie des bonnes pratiques pour les patientes qui envisagent une grossesse.⁷¹ La surveillance avant la conception, pendant la grossesse, lors de l'accouchement et après l'accouchement des conditions associées au syndrome 22q11.2DS aide à préciser les risques et à prévenir d'éventuelles complications;^{3,7,15,145} Les cardiopathies congénitales nécessitent une attention particulière.^{129,130,148,149} Pour les fœtus présentant un 22q11.2DS, il existe un risque accru de complications pré et post natales, notamment un retard de croissance et un polyhydramnios;^{2,145,150} un suivi spécialisé et un accouchement en centre tertiaire sont recommandés, et ce indépendamment du statut génétique des parents.¹⁵

Chirurgie générale

Les hernies, les kystes de tous types, le sinus pilonidal et les varices sont des problèmes chirurgicaux fréquents chez les adultes.^{3,48} Chez les patients avec 22q11.2DS, le risque de complications chirurgicales est légèrement plus élevé, incluant des saignements, infections, convulsions, atélectasie et difficultés d'intubation.^{3,7,151,152}

Une gestion attentive, prenant en compte les comorbidités et les malformations sur le plan anatomique,^{153,154} permet de réduire le risque et d'apaiser les craintes. Les recommandations incluent une surveillance péri opératoire rigoureuse de la FSC avec différentiel et de la calcémie.^{3,113} L'intubation peut nécessiter un matériel de plus petite taille et, dans de rares cas, une attention particulière aux anomalies de la colonne cervicale.

Problèmes squelettiques

Les manifestations cliniques pertinentes incluent la scoliose,^{48,155,156} la luxation récurrente de la rotule,⁴⁸ les douleurs musculo-squelettiques, ainsi que les formes persistantes d'arthrite juvénile idiopathique ou à apparition tardive (= arthrite psoriasique, arthrose),^{157,158} le pied bot,^{159,160} les orteils en marteau et déformations du pied. Les douleurs récurrentes aux membres

peuvent être liées à aux pieds plats, à une carence en vitamine D ou à un dysfonctionnement mitochondrial.¹⁶¹ Il existe également des publications de cas de patients avec intolérance à l'exercice et diminution de la masse osseuse.¹²⁶

Un suivi régulier, comprenant une évaluation des antécédents et un examen physique, est recommandé, en particulier pour détecter la scoliose (à l'âge adulte) et les anomalies articulaires. L'utilisation de radiographies doit être pesée en fonction du risque d'exposition aux radiations. La prise en charge standard des manifestations cliniques est conseillée. Les formes sévères de scoliose ou les luxations récurrentes de la rotule peuvent nécessiter le port d'un corset orthopédique ou une intervention chirurgicale.^{48,162,163} Des restrictions au niveau de l'emploi et des aménagements sur le lieu de travail peuvent être nécessaires.

Immunologie et troubles associés

Les maladies auto-immunes et l'atopie sont des manifestations importantes et émergentes chez les adultes.³ Bien que ces atteintes immunitaires puissent affecter la fréquence des infections, les infections à répétition sont moins prévalentes chez l'adulte que chez les enfants avec le même syndrome.¹⁶⁴ Chez une minorité de patients, une immunodéficiences persiste à l'âge adulte, souvent liée à un dysfonctionnement ou une carence en anticorps.^{164,165} La caractérisation précise des maladies auto-immunes et le risque d'infection chez les adultes âgés avec 22q11.2DS reste à explorer à travers des études approfondies.

Il est important de surveiller et de gérer les maladies auto-immunes, avec un dépistage régulier des maladies thyroïdiennes.^{3,113} Une évaluation immunologique n'est recommandée que pour les patients présentant des infections récurrentes (liées aux IgG, IgA ou IgM) ou opportunistes (liées aux lymphocytes T) ou une atopie sévère, afin d'identifier les causes qui nécessitent une gestion active. Une minorité de patients a besoin d'une thérapie de remplacement par immunoglobulines.¹⁶⁴ Tous les patients bénéficient des vaccinations standards, y compris contre le COVID-19 et l'influenza, même si certains peuvent avoir une réponse vaccinale réduite.¹⁶⁶ Le [tableau 2](#) inclut des conseils additionnels pour le suivi et la prise en charge de cet aspect.

Hématologie et oncologie

Les taux de plaquettes sont généralement plus bas chez les personnes avec 22q11.2DS.¹⁶⁷⁻¹⁷¹ La thrombocytopénie, les plaquettes de grande taille ou de moindre qualité, l'anémie et la leucopénie, sont fréquentes mais généralement bénignes. Les cas de thrombocytopénie immunitaire,¹⁶⁴ de syndrome de Bernard-Soulier, d'anémie hémolytique auto-immune sont rares mais peuvent être graves.¹⁷² Certains patients peuvent présenter un risque augmenté de saignements.¹⁶⁹⁻¹⁷² Certaines études indiquent un risque légèrement plus augmenté de cancer.¹⁷³⁻¹⁷⁶

Des études de la fonction plaquettaire peuvent être nécessaires en cas d'hémorragie importante. Des tests spécialisés en immunologie sont recommandés pour les cytopénies immunitaires récurrentes ou sévères, comme la thrombocytopénie immunitaire. Des traitements immunosuppresseurs peuvent être nécessaires.^{172,177} Les cliniciens doivent surveiller attentivement les signes de tumeurs malignes et appliquer les mesures préventives de routine.

Dermatologie

Des maladies de la peau sont souvent observées chez les adultes porteurs du 22q11.2DS. Celles-ci peuvent être liées à des maladies auto-immunes (psoriasis, vitiligo), à de l'acné et à de la séborrhée/dermatite.⁴⁸ Les traitements standard sont nécessaires.

Tableau 2 À faire et à éviter

Sujet	A faire	A éviter
Génétique	Vérifier le résultat du test génétique : région spécifique, taille ¹ et toute autre variation cliniquement pertinente (le cas échéant) ²⁴	Ignorer un phénotype atypique de la délétion 22q11.2 (par exemple, déficience intellectuelle profonde) ^{1,24}
Communication	Utiliser un langage simple et neutre, concis, dénué de jugement, fournir des résumés écrits sur un ton positif ^{3,74,71}	Ignorer les informations collatérales ³
Multimorbidité	Désigner un médecin généraliste pour coordonner les besoins et préoccupations médicales ⁴⁵	S'attendre à ce que l'adulte avec 22q11.2DS présente tous ses symptômes sans être invité à le faire ou sans recevoir d'informations supplémentaires de sources collatérales ³
Grossesse et post-partum	Tenir compte de la possible aggravation de problèmes médicaux et sociaux préexistants ^{71,113}	Oublier d'orienter le patient vers des soins spécialisés et ressources communautaires, le cas échéant ^{15,71}
Interventions chirurgicales	Surveiller le calcium et la FSC en période périopératoire ^{3,113}	Ignorer les malformations sur le plan anatomique ^{153,154}
Fonctionnement	Prendre en compte des différences de niveau entre les domaines cognitif, adaptatif et émotionnel ^{66,67}	Considérez un test d'intelligence comme une donnée statique ou une image complète des capacités de la personne ^{66,77,83}
Sommeil	Envisager une étude formelle du sommeil (polysomnographie pour l'apnée obstructive du sommeil) ¹³⁷	Supposer un rythme de sommeil normal en l'absence de plaintes ^{3,137}
Neurologie	Envisager l'utilisation d'échelles d'évaluation clinique standardisées (par exemple, MDS-UPDRS), d'enregistrements vidéo et/ou d'EEG ^{3,53,112}	Attribuer le parkinsonisme aux antipsychotiques sans surveiller l'évolution dans le temps ^{50,53}
Utilisation d'antipsychotiques	Envisager un anticonvulsivant concomitant pour réduire le risque accru de crises lors de la prescription de clozapine ¹⁰⁶	Ignorer les stratégies de gestion des effets secondaires métaboliques et moteurs ^{50,53-55}
Endocrinologie	Recommander fortement/prescrire de la vitamine D pour réduire le risque d'hypocalcémie/de crises d'épilepsie ^{3,112,113}	Supposer que les fonctions endocriniennes sont normales en l'absence de plaintes ³
Hématologie	Sachez que de nombreux patients présentent une légère thrombocytopénie sans importance clinique ^{3,167,168}	Négliger les antécédents de saignements chroniques que les patients peuvent minimiser, par exemple les hémorroïdes ou les lésions ³
Immunologie	Orienter les patients présentant des infections récurrentes/opportunistes vers des spécialistes en immunologie ^{164,165}	Demander des examens redondants à des patients qui ne présentent pas de symptômes ¹⁶⁴
Vaccinations	Informers sur l'importance des vaccins et faciliter leur administration ¹⁶⁶	Appliquer aux adultes des recommandations qui ne sont pertinentes que pour les nourrissons ¹⁶⁶

Ce tableau présente quelques conseils de prise en charge sous forme de « À faire » et « À éviter » dans 13 domaines pertinents pour les cliniciens qui s'occupent d'adultes avec le syndrome de microdélétion 22q11.2.

FSC, formule sanguine complète; EEG, électroencéphalogramme; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (révision de l'échelle d'évaluation de la maladie de Parkinson par la Movement Disorder Society)

Troubles sensoriels

La perte auditive est fréquente,^{48,178} notamment pour les hautes fréquences. La perte auditive peut être conductive ou neurosensorielle. Au niveau visuel, les atteintes cliniquement significatives sont le strabisme persistant et les erreurs de réfraction, tels que l'hypermétropie et l'astigmatisme. D'autres atteintes comme les vaisseaux rétiniens tortueux, et un embryotoxon postérieur sont sans impact clinique.^{48,179,180} Les déficits au niveau olfactif peuvent empêcher la détection des gaz toxiques, la fumée, les aliments avariés et réduire le plaisir de manger.^{119,123} Bien que les troubles sensoriels augmentent avec l'âge dans la population générale, il manque des données systématiques chez les adultes plus âgés porteurs de la microdélétion 22q11.2.

Un seuil bas pour les tests formels des fonctions sensorielles doit être envisagé, en particulier en ce qui concerne l'audition et la vision, en raison de leur rôle crucial dans les interactions sociales et la communication. Les patients et leurs familles doivent être informés des impacts des troubles sensoriels. De nombreux adultes nécessitent un nettoyage régulier des oreilles, et les appareils

auditifs peuvent aider ceux qui ont une perte auditive. La majorité des patients porte des lunettes.¹⁷⁹

Problèmes dentaires

Les défauts de l'émail et la diminution de la sécrétion salivaire sont fréquents.¹⁸¹⁻¹⁸⁵ Ces problèmes, associés à une mauvaise hygiène bucco-dentaire, à une alimentation malsaine et des difficultés de motricité fine, peuvent entraîner des caries dentaires. L'anxiété liée aux soins dentaires est fréquente. Une mauvaise santé bucco-dentaire peut affecter la qualité de vie et augmenter le risque d'endocardite infectieuse chez les personnes avec cardiopathie congénitale.^{186,187}

Il est recommandé d'avoir un suivi dentaire régulier et de traiter les malocclusions selon les protocoles standards. Une évaluation périodique de la sécrétion salivaire peut être utile. La prévention des caries, en améliorant l'hygiène bucco-dentaire et en utilisant du fluor, est essentielle.¹⁸¹⁻¹⁸³ Les directives standards de prophylaxie antibiotique pour la prévention de l'endocardite infectieuse s'appliquent.^{186,187}

Conclusion

La publication des premières lignes directrices cliniques de suivi des adultes avec 22q11.2DS date de 2015.³ Depuis ce temps, diverses recherches ont mis l'accent sur l'évolution des manifestations cliniques associées à ce syndrome et la complexité des soins nécessaires à chaque étape de la vie (Tableaux 1 et 2 et figures 2 et 3). Outre les atteintes « classiques » associées au syndrome, des études récentes ont démonté ou confirmé une association avec des atteintes endocriniennes et des troubles neurologiques. Ces troubles nécessitent une attention proactive et doivent être pris en considération dans le suivi des patients avec 22q11.2DS.

Les limitations inhérentes à cette condition complexe et le manque d'études répondant aux critères rigoureux de preuve, tels que les essais contrôlés randomisés comparés aux études observationnelles, ont restreint la capacité du panel à satisfaire toutes les exigences d'une revue systématique des 2318 articles, dont 894 concernaient les adultes. La variabilité et la complexité multisystémique inhérentes au 22q11.2DS augmentent le risque de biais (par exemple, la sélection de l'échantillon) dans toutes les études.⁵ Les recommandations actuelles sont surtout pertinentes pour les pays à revenu élevé. Ces enjeux limitent la force globale des recommandations. Pour minimiser ces limitations, le panel d'experts a adopté une approche conservatrice, visant à optimiser les bénéfices potentiels et à réduire les risques, tout en évitant les recommandations trop strictes au vu des connaissances émergentes dans le domaine. L'accent est mis sur le jugement clinique, tout en tenant compte de l'histoire personnelle et familiale du patient, sans oublier de considérer les caractéristiques multisystémiques et évolutives du 22q11.2DS.

Ceci étant dit, la population adulte avec 22q11.2DS demeure sous-étudiée. Il y a un besoin urgent de données sur l'évolution naturelle du syndrome, notamment des études des patients plus âgés et de recherches prospectives. Ces recherches faciliteraient les essais systématiques de traitement, tant pharmacologique que non pharmacologique, ainsi que les interventions précoces. Elles permettraient également de mieux comprendre la charge de morbidité et améliorer la planification du suivi. Ces informations sont également essentielles pour la révision et la mise à jour des futures lignes directrices de pratique clinique du 22q11.2DS, prévues dans 5 ans, en plus des lignes directrices spécialisées prévues dans un avenir proche.^{15,188} L'implication des patients, de leurs familles et des soignants est cruciale dans ce processus. L'amélioration des connaissances renforce l'expertise des professionnels de la santé, qu'ils soient ou non associées à des cliniques spécialisées dans le 22q11.2DS. En outre, ceci permet d'accroître la sensibilisation au 22q11.2DS, améliorant ainsi la prise en charge de tous les patients.

Remerciements

Les auteurs remercient la 22q11.2 Society (<http://www.22qsociety.org>) pour son soutien et son appui à ce travail. Les auteurs remercient chaleureusement les patients, leurs proches soignants ainsi que leurs cliniciens pour leur travail inspirant.

A.S.B. est titulaire de la chaire Dalglish sur le syndrome de délétion 22q11.2 à l'University Health Network et à l'Université de Toronto.

Financement

Aucun financement n'a été reçu pour ce travail. La traduction française de ce document a été soutenue par une subvention du programme « Subvention de planification et de dissémination - Programme d'appui communautaire des instituts » des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). La subvention a été accordée à A.S.B.

Informations sur les auteurs

Conceptualisation: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó.; La curation des données: E.B., D.M.A., J.M.A., R.M.C., T.B.C., C.C.-G., S.d.R., A.M.F., G.K., A.E.L., J.C.Y.L., M.R.M., E.M.M., B.A.N., E.O., A.O.-C., S.Ó., L.P., G.M.R., N.G.D.R., M.S., C.S., K.E.S., A.S. T.A.M.J.v.A., J.P.V.B., C.V., D.M.M.-M., A.S.B.; Analyse formelle: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Enquête: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Méthodologie: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Administration du projet: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Ressources: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó., J.C.Y.L., T.B.C., A.O.-C.; Supervision: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Validation: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó.; Visualisation: E.B., S.Ó., T.B.C., D.M.M.-M., A.S.B.; Écriture - version originale: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó., D.M.A., J.M.A., R.M.C., C.C.-G., S.d.R., A.M.F., G.K., A.E.L., M.R.M., E.M.M., B.A.N., E.O., A.O.-C., L.P., G.M.R., N.G.D.R., M.S., C.S., K.E.S., A.S., T.A.M.J.v.A., J.P.V.B., C.V.; Écriture - révision et édition: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó., T.B.C., D.M.A., J.M.A., R.M.C., C.C.-G., S.d.R., A.M.F., G.K., A.E.L., J.C.Y.L., M.R.M., E.M.M., B.A.N., E.O., A.O.-C., L.P., G.M.R., N.G.D.R., M.S., C.S., K.E.S., A.S., T.A.M.J.v.A., J.P.V.B., C.V.

Traduction en français

Joanne C. Y. Loo – Chargée de l'éducation et de la communication, The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto General Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

Khadijé Jizi – Conseillère en génétique certifiée du Canada, Service de génétique médicale, Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada

Sébastien Jacquemont – Professeur agrégé, Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal; Médecin généticien, Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada

Maude Schneider – Professor, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Geneva, Switzerland.

Frédérique Bonnewijn – Docteur en médecine généraliste, Brussels; President, Fondation éducative sur le syndrome vélo-cardio-facial, La Belgique

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Informations supplémentaires

La version en ligne de cet article <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.012> contient du matériel supplémentaire, qui est disponible pour les utilisateurs autorisés.

Affiliations (Non traduit)

¹Advismium, 's Heeren Loo Zorggroep, Amersfoort, The Netherlands; ²The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto General Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ³Department of Psychiatry and Neuropsychology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; ⁴Department of Pediatric Rheumatology and

Immunology, Queen Silvia Children's Hospital, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ⁵Department of Pediatrics, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ⁶22q and You Center, Clinical Genetics Center, and Division of Human Genetics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ⁷Library and Information Services, and The Institute of Education Research (TIER), University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ⁸Adult Genetic Epilepsy Program, Toronto Western Hospital and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁹Division of Otolaryngology, Children's Mercy Hospital and University of Missouri Kansas City School of Medicine, Kansas City, MO; ¹⁰Department of Orthopedic Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ¹¹Hematology and Transfusion Medicine, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ¹²Department of Pediatric Psychology, University Medical Centre, Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, The Netherlands; ¹³Faculty of Odontology, Malmö University, Malmö, Sweden; ¹⁴The Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease and the Morton and Gloria Shulman Movement Disorders, Toronto Western Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ¹⁵Division of Gastroenterology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ¹⁶Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¹⁷Bryn Mawr, PA; ¹⁸Department of Medical Genetics, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland; ¹⁹Toronto Adult Congenital Heart Disease Program, Peter Munk Cardiac Centre, University Health Network and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²⁰Rare Diseases Program, Institute for Sciences and Innovation in Medicine, Facultad de Medicina Clinica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile; ²¹Clinical Psychology Unit for Intellectual and Developmental Disabilities, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland; ²²Toronto ACHD Program, Mount Sinai and Toronto General Hospitals, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²³Division of Allergy and Immunology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ²⁴Center for Human Genetics, University Hospital UZ Leuven, Department of Human Genetics, KU Leuven, Leuven, Belgium; ²⁵Department of Surgery, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ²⁶Division of Urology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ²⁷Department of Human Biology and Medical Genetics, Sapienza University, Rome, Italy; ²⁸Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²⁹Clinical Genetics Research Program and Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada; ³⁰Department of Mental Health and Division of Cardiology, Department of Medicine, and Toronto General Hospital

Research Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

Références (Non traduit)

- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15071. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>
- Blagojevic C, Heung T, Theriault M, et al. Estimate of the contemporary live-birth prevalence of recurrent 22q11.2 deletions: a cross-sectional analysis from population-based newborn screening. *CMAJ Open*. 2021;9(3):E802-E809. <http://doi.org/10.9778/cmajo.20200294>
- Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2015;17(8):599-609. <http://doi.org/10.1038/gim.2014.175>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <http://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. <http://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- Loo JCY, Boot E, Corral M, Bassett AS. Personalized medical information card for adults with 22q11.2 deletion syndrome: an initiative to improve communication between patients and healthcare providers. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2020;33(6):1534-1540. <http://doi.org/10.1111/jar.12747>
- Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(2):332-339.e1. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.039>
- Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, et al. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013;92(3):439-447. Published correction appears in *Am J Hum Genet*. 2013;92(4):637. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.01.018>
- McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net. *Genet Med*. 2001;3(1):23-29. <http://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00006>
- Vogels A, Schevenels S, Cayenberghs R, et al. Presenting symptoms in adults with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Med Genet*. 2014;57(4):157-162. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.02.008>
- Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Genet Couns*. 1999;10(1):3-9. <http://europepmc.org/article/med/10191424>
- Digilio MC, Angioni A, De Santis M, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet*. 2003;63(4):308-313. <http://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00049.x>
- Kasprzak L, Der Kaloustian VM, Elliott AM, Shevell M, Lejtenyi C, Eydoux P. Deletion of 22q11 in two brothers with different phenotype. *Am J Med Genet*. 1998;75(3):288-291. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980123\)75:3<288::AID-AJMG12>3.0.CO;2-L](http://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980123)75:3<288::AID-AJMG12>3.0.CO;2-L)
- Chen W, Li X, Sun L, Sheng W, Huang G. A rare mosaic 22q11.2 microdeletion identified in a Chinese family with recurrent fetal conotruncal defects. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(8):e847. <http://doi.org/10.1002/mgg3.847>
- Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, et al. Prenatal screening and diagnostic considerations for 22q11.2 microdeletions. *Genes*. 2023;14:160. <https://doi.org/10.3390/genes14010160>
- Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet*. 1999;64(4):1076-1086. <http://doi.org/10.1086/302343>

17. Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E, et al. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet.* 1999;8(7):1157-1167. <http://doi.org/10.1093/hmg/8.7.1157>
18. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000;9(4):489-501. <http://doi.org/10.1093/hmg/9.4.489>
19. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Vermeesch JR, Scambler PJ. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2070-2081. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40504>
20. Burnside RD. 22q11.21 deletion syndromes: a review of proximal, central, and distal deletions and their associated features. *Cytogenet Genome Res.* 2015;146(2):89-99. <http://doi.org/10.1159/000438708>
21. Busse T, Graham JM Jr, Feldman G, et al. High-resolution genomic arrays identify CNVs that phenocopy the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mutat.* 2011;32(1):91-97. <http://doi.org/10.1002/humu.21395>
22. Fernández L, Lapunzina P, Arjona D, et al. Comparative study of three diagnostic approaches (FISH, STRs and MLPA) in 30 patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Genet.* 2005;68(4):373-378. <http://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00493.x>
23. Vorstman JAS, Jalali GR, Rappaport EF, Hacker AM, Scott C, Emanuel BS. MLPA: a rapid, reliable, and sensitive method for detection and analysis of abnormalities of 22q. *Hum Mutat.* 2006;27(8):814-821. <http://doi.org/10.1002/humu.20330>
24. Cohen JL, Crowley TB, McGinn DE, et al. 22q and two: 22q11.2 deletion syndrome and coexisting conditions. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2203-2214. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40494>
25. Bassett AS, Lowther C, Merico D, et al. Rare genome-wide copy number variation and expression of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry.* 2017;174(11):1054-1063. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121417>
26. Afenjar A, Moutard ML, Doummar D, et al. Early neurological phenotype in 4 children with biallelic *PRODH* mutations. *Brain Dev.* 2007;29(9):547-552. <http://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.01.008>
27. Unolt M, Kammoun M, Nowakowska B, et al. Pathogenic variants in *CDC45* on the remaining allele in patients with a chromosome 22q11.2 deletion result in a novel autosomal recessive condition. *Genet Med.* 2020;22(2):326-335. <http://doi.org/10.1038/s41436-019-0645-4>
28. Budarf ML, Konkle BA, Ludlow LB, et al. Identification of a patient with Bernard-Soulier syndrome and a deletion in the DiGeorge/velocardio-facial chromosomal region in 22q11.2. *Hum Mol Genet.* 1995;4(4):763-766. <http://doi.org/10.1093/hmg/4.4.763>
29. Souto Filho JTD, Ribeiro HAdA, Fassbender IPB, Ribeiro JMMC, Ferreira Júnior WDS, Figueiredo LCS. Bernard-Soulier syndrome associated with 22q11.2 deletion and clinical features of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(8):423-425. <http://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000849>
30. Kunishima S, Imai T, Kobayashi R, Kato M, Ogawa S, Saito H. Bernard-Soulier syndrome caused by a hemizygous GPIIb β mutation and 22q11.2 deletion. *Pediatr Int.* 2013;55(4):434-437. <http://doi.org/10.1111/ped.12105>
31. Nakagawa M, Okuno M, Okamoto N, Fujino H, Kato H. Bernard-Soulier syndrome associated with 22q11.2 microdeletion. *Am J Med Genet.* 2001;99(4):286-288. [http://doi.org/10.1002/1096-8628\(2001\)9999:9999<::aid-ajmg1176>3.0.co;2-t](http://doi.org/10.1002/1096-8628(2001)9999:9999<::aid-ajmg1176>3.0.co;2-t)
32. Bedeschi MF, Colombo L, Mari F, et al. Unmasking of a recessive *SCARF2* mutation by a 22q11.2 de novo deletion in a patient with van den Ende-Gupta syndrome. *Mol Syndromol.* 2010;1(5):239-245. <http://doi.org/10.1159/000328135>
33. Anastasio N, Ben-Omran T, Teebi A, et al. Mutations in *SCARF2* are responsible for Van den Ende-Gupta syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;87(4):553-559. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.09.005>
34. McDonald-McGinn DM, Fahiminiya S, Revil T, et al. Hemizygous mutations in *SNAP29* unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2DS. *J Med Genet.* 2013;50(2):80-90. <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101320>
35. Dines JN, Golden-Grant K, LaCroix A, et al. *TANGO2*: expanding the clinical phenotype and spectrum of pathogenic variants. *Genet Med.* 2019;21(3):601-607. Published correction appears in *Genet Med.* 2019;21(8):1899. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0137-y>
36. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic *LZTR1* variants. *Genet Med.* 2018;20(10):1175-1185. <http://doi.org/10.1038/gim.2017.249>
37. Durmaz AA, Karaca E, Demkow U, Toruner G, Schoumans J, Cogulu O. Evolution of genetic techniques: past, present, and beyond. *Biomed Res Int.* 2015;2015:461524. <http://doi.org/10.1155/2015/461524>
38. Martin N, Mikhaelian M, Cyttrynbaum C, et al. 22q11.2 deletion syndrome: attitudes towards disclosing the risk of psychiatric illness. *J Genet Couns.* 2012;21(6):825-834. <http://doi.org/10.1007/s10897-012-9517-7>
39. Hart SJ, Schoch K, Shashi V, Callanan N. Communication of psychiatric risk in 22q11.2 deletion syndrome: a pilot project. *J Genet Couns.* 2016;25(1):6-17. <http://doi.org/10.1007/s10897-015-9910-0>
40. Chow EWC, Watson M, Young DA, Bassett AS. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;87(1-3):270-278. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2006.04.007>
41. Finucane B. Genetic counseling for women with intellectual disabilities. In: Leroy BS, Veach PM, Bartels DM, eds. *Genetic Counseling Practice: Advanced Concepts and Skills.* Wiley-Blackwell; 2010:281-303.
42. Bretelle F, Beyer L, Pellissier MC, et al. Prenatal and postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet.* 2010;53(6):367-370. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.07.008>
43. McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):69-74. <http://doi.org/10.1002/ddrr.10>
44. Lose EJ, Robin NH. Caring for adults with pediatric genetic diseases: a growing need. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(6):611-612. <http://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f18a01>
45. Kerin L, Lynch D, McNicholas F. Participatory development of a patient-clinician communication tool to enhance healthcare transitions for young people with 22q11.2. *Ir J Med Sci.* 2020;189(3):761-769. <http://doi.org/10.1007/s11845-019-02104-6>
46. Berens J, Wozow C, Peacock C. Transition to adult care. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020;31(1):159-170. <http://doi.org/10.1016/j.pmr.2019.09.004>
47. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62040-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62040-2)
48. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;138(4):307-313. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.30984>
49. Malecki SL, Van Mil S, Graffi J, et al. A genetic model for multimorbidity in young adults. *Genet Med.* 2020;22(1):132-141. <http://doi.org/10.1038/s41436-019-0603-1>
50. Butcher NJ, Kiehl TR, Hazrati LN, et al. Association between early-onset Parkinson disease and 22q11.2 deletion syndrome: identification of a novel genetic form of Parkinson disease and its clinical implications. *JAMA Neurol.* 2013;70(11):1359-1366. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3646>
51. Mok KY, Sheerin U, Simo'n-Sa'nchez J, et al. Deletions at 22q11.2 in idiopathic Parkinson's disease: a combined analysis of genome-wide association data. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):585-596. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00071-5](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00071-5)
52. Verheij E, Derks LSM, Stegeman I, Thomeer HGXM. Prevalence of hearing loss and clinical otologic manifestations in patients with 22q11.2 deletion syndrome: a literature review. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(6):1319-1328. <http://doi.org/10.1111/coa.12874>
53. Boot E, Butcher NJ, Udow S, et al. Typical features of Parkinson disease and diagnostic challenges with microdeletion 22q11.2. *Neurology.* 2018;90(23):e2059-e2067. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005660>

54. Voll SL, Boot E, Butcher NJ, et al. Obesity in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2017;19(2):204-208. <http://doi.org/10.1038/gim.2016.98>
55. Van L, Heung T, Malecki SL, et al. 22q11.2 microdeletion and increased risk for type 2 diabetes. *EClinicalmedicine*. 2020;26:100528. <http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100528>
56. Van L, Heung T, Graffi J, et al. All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2019;21(10):2328-2335. <http://doi.org/10.1038/s41436-019-0509-y>
57. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, et al. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2058-2069. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40637>
58. Repetto GM, Guzman ML, Delgado I, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(11):e005041. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005041>
59. Kawu D, Woudstra OI, van Engelen K, et al. 22q11.2 deletion syndrome is associated with increased mortality in adults with tetralogy of Fallot and pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Int J Cardiol*. 2020;306:56-60. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.02.064>
60. van Mil S, Heung T, Malecki S, et al. Impact of a 22q11.2 microdeletion on adult all-cause mortality in tetralogy of Fallot patients. *Can J Cardiol*. 2020;36(7):1091-1097. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.019>
61. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009235. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009235>
62. van Amelsvoort T, Henry J, Morris R, et al. Cognitive deficits associated with schizophrenia in velo-cardio-facial syndrome. *Schizophr Res*. 2004;70(2-3):223-232. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2003.10.004>
63. Fiksinski AM, Heung T, Corral M, et al. Within-family influences on dimensional neurobehavioral traits in a high-risk genetic model. *Psychol Med*. 2022;52:3184-3192. <http://doi.org/10.1017/S0033291720005279>
64. Gothelf D, Aviram-Goldring A, Burg M, et al. Cognition, psychosocial adjustment and coping in familial cases of velocardiofacial syndrome. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114(11):1495-1501. <http://doi.org/10.1007/s00702-007-0766-9>
65. Zhao Y, Guo T, Fiksinski A, et al. Variance of IQ is partially dependent on deletion type among 1,427 22q11.2 deletion syndrome subjects. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2172-2181. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40359>
66. Butcher NJ, Chow EWC, Costain G, Karas D, Ho A, Bassett AS. Functional outcomes of adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2012;14(10):836-843. <http://doi.org/10.1038/gim.2012.66>
67. Fiksinski AM, Breetvelt EJ, Lee YJ, et al. Neurocognition and adaptive functioning in a genetic high risk model of schizophrenia. *Psychol Med*. 2019;49(6):1047-1054. <http://doi.org/10.1017/S0033291718001824>
68. Frascarelli M, Padovani G, Buzzanca A, et al. Social cognition deficit and genetic vulnerability to schizophrenia in 22q11 deletion syndrome. *Annali Dell'Istituto Superiore di Sanita*. 2020;56(1):107-113. <http://doi.org/10.4415/ANN.20.01.15>
69. Accinni T, Buzzanca A, Frascarelli M, et al. Social cognition impairments in 22q11.2DS individuals with and without psychosis: A comparison study with a large population of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin Open*. 2021;3(1):1-10. <http://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgab049>
70. Buijs PCM, Boot E, Shugar A, Fung WLA, Bassett AS. Internet safety issues for adolescents and adults with intellectual disabilities. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2017;30(2):416-418. <http://doi.org/10.1111/jar.12250>
71. Palmer LD, Heung T, Corral M, Boot E, Brooks SG, Bassett AS. Sexual knowledge and behaviour in 22q11.2 deletion syndrome, a complex care condition. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2022;35(4):966-975. <http://doi.org/10.1111/jar.12927>
72. Dewulf D, Noens I, Swillen A. Adaptive skills, cognitive functioning and behavioural problems in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. Article in Dutch. *Tijdschr Psychiatr*. 2013;55(5):369-374. <https://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/en/artikelen/article/50-9754-Adaptieve-vaardigheden-cognitief-functioneren-en-gedragsproblemen-bij-adolescenten-met-het-22q11-2-deletiesyndroom>
73. Armando M, Sandini C, Chambaz M, Schaer M, Schneider M, Eliez S. Coping strategies mediate the effect of stressful life events on schizotypal traits and psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Bull*. 2018;44(suppl_2):S525-S535. <http://doi.org/10.1093/schbul/sby025>
74. Yirmiya ET, Mekori-Domachevsky E, Weinberger R, Taler M, Carmel M, Gothelf D. Exploring the potential association among sleep disturbances, cognitive impairments, and immune activation in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(3):461-468. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61424>
75. Vergaelen E, Claes S, Kempke S, Swillen A. High prevalence of fatigue in adults with a 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(4):858-867. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38094>
76. Mosheva M, Pouillard V, Fishman Y, et al. Education and employment trajectories from childhood to adulthood in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(1):31-42. <http://doi.org/10.1007/s00787-018-1184-2>
77. Evers LJM, van Amelsvoort TAMJ, Candel MJJM, Boer H, Engelen JJM, Curfs LMG. Psychopathology in adults with 22q11 deletion syndrome and moderate and severe intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2014;58(10):915-925. <http://doi.org/10.1111/jir.12117>
78. Tang SX, Moore TM, Calkins ME, et al. The psychosis spectrum in 22q11.2 deletion syndrome is comparable to that of nondeleted youths. *Biol Psychiatry*. 2017;82(1):17-25. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.034>
79. Schneider M, Vaessen T, van Duin EDA, et al. Affective and psychotic reactivity to daily-life stress in adults with 22q11DS: a study using the experience sampling method. *J Neurodev Disord*. 2020;12(1):30. <http://doi.org/10.1186/s11689-020-09333-2>
80. van Duin EDA, Vaessen T, Kasanova Z, et al. Lower cortisol levels and attenuated cortisol reactivity to daily-life stressors in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;106:85-94. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.023>
81. Van de Woestyne K, Vandensande A, Vansteelandt K, Maes B, Vergaelen E, Swillen A. Resilience and quality of life in young adults with a 22q11.2 deletion syndrome: a patient's perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(12):1885-1894. <http://doi.org/10.1007/s00787-021-01822-6>
82. Boot E, Bassett AS, Marras C. 22q11.2 deletion syndrome-associated Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;6(1):11-16. <http://doi.org/10.1002/mdc3.12687>
83. Vorstman JAS, Breetvelt EJ, Duijff SN, et al. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):377-385. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2671>
84. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry*. 2014;171(6):627-639. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070864>
85. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(10):940-945. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.56.10.940>
86. Karas DJ, Costain G, Chow EWC, Bassett AS. Perceived burden and neuropsychiatric morbidities in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2014;58(2):198-210. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01639.x>
87. Hercher L, Bruenner G. Living with a child at risk for psychotic illness: the experience of parents coping with 22q11 deletion syndrome: an exploratory study. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(18):2355-2360. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32466>
88. Butcher NJ, Boot E, Lang AE, et al. Neuropsychiatric expression and catatonia in 22q11.2 deletion syndrome: an overview and case series.

- Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2146-2159. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38708>
89. Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychol Med*. 2014;44(6):1267-1277. <http://doi.org/10.1017/S0033291713001669>
 90. Yi JJ, Calkins ME, Tang SX, et al. Impact of psychiatric comorbidity and cognitive deficit on function in 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(10):e1262-e1270. <http://doi.org/10.4088/JCP.14m09197>
 91. Fung WLA, McEvelly R, Fong J, Silversides C, Chow E, Bassett A. Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2010;167(8):998. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101463>
 92. Bassett AS, Chow EWC, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1580-1586. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1580>
 93. Vangkilde A, Olsen L, Hoeffding LK, et al. Schizophrenia spectrum disorders in a Danish 22q11.2 deletion syndrome cohort compared to the total Danish population—A nationwide register study. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):824-831. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbv195>
 94. Fiksinski AM, Breetvelt EJ, Duijff SN, Bassett AS, Kahn RS, Vorstman JAS. Autism spectrum and psychosis risk in the 22q11.2 deletion syndrome. Findings from a prospective longitudinal study. *Schizophr Res*. 2017;188:59-62. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.032>
 95. Niarchou M, Chawner SJRA, Fiksinski A, et al. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms as antecedents of later psychotic outcomes in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res*. 2019;204:320-325. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.044>
 96. Vingerhoets C, van Oudenaren MJF, Bloemen OJN, et al. Low prevalence of substance use in people with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry*. 2019;215(5):661-667. <http://doi.org/10.1192/bjp.2018.258>
 97. Sorkhou M, Bedder RH, George TP. The behavioral sequelae of cannabis use in healthy people: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2021;12:630247. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2021.630247>
 98. Sappok T, Budczies J, Bölte S, Dziobek I, Dosen A, Diefenbacher A. Emotional development in adults with autism and intellectual disabilities: a retrospective, clinical analysis. *PLoS One*. 2013;8(9), e74036. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0074036>
 99. Ferrell RB, Wolinsky EJ, Kauffman CI, Flashman LA, McAllister TW. Neuropsychiatric syndromes in adults with intellectual disability: issues in assessment and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2004;6(5):380-390. <http://doi.org/10.1007/s11920-004-0025-9>
 100. Dori N, Green T, Weizman A, Gothelf D. The effectiveness and safety of antipsychotic and antidepressant medications in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(1):83-90. <http://doi.org/10.1089/cap.2014.0075>
 101. Mosheva M, Korotkin L, Gur RE, Weizman A, Gothelf D. Effectiveness and side effects of psychopharmacotherapy in individuals with 22q11.2 deletion syndrome with comorbid psychiatric disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(8):1035-1048. <http://doi.org/10.1007/s00787-019-01326-4>
 102. Maeder J, Mancini V, Sandini C, et al. Selective effects of methylphenidate on attention and inhibition in 22q11.2 deletion syndrome: results from a clinical trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;25(3):215-225. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyab057>
 103. Basel D, Mosheva M, Maeder J, et al. Stimulant treatment effectiveness, safety and risk for psychosis in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(9):1367-1375. <http://doi.org/10.1007/s00787-021-01780-z>
 104. de Boer J, Boot E, van Gils L, van Amelsvoort T, Zinkstok J. Adverse effects of antipsychotic medication in patients with 22q11.2 deletion syndrome: a systematic review. *Am J Med Genet A*. 2019;179(11):2292-2306. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61324>
 105. Boot E, Butcher NJ, van Amelsvoort TAMJ, et al. Movement disorders and other motor abnormalities in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(3):639-645. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36928>
 106. Butcher NJ, Fung WLA, Fitzpatrick L, et al. Response to clozapine in a clinically identifiable subtype of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2015;206(6):484-491. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.151837>
 107. Buijs PC, Bassett AS, Gold DA, Boot E. Cognitive behavioral therapy in 22q11.2 deletion syndrome: a case study of two young adults with an anxiety disorder. *J Intellect Disabil*. 2021;25(4):695-704. <http://doi.org/10.1177/1744629520942374>
 108. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997;34(10):798-804. <http://doi.org/10.1136/jmg.34.10.798>
 109. de Kovel CGF, Trucks H, Helbig I, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*. 2010;133(1):23-32. <http://doi.org/10.1093/brain/awp262>
 110. Kao A, Mariani J, McDonald-McGinn DM, et al. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A*. 2004;129A(1):29-34. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.30133>
 111. Kim EH, Yum MS, Lee BH, et al. Epilepsy and other neuropsychiatric manifestations in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):85-92. Published correction appears in *J Clin Neurol*. 2016;12(2):251. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.85>
 112. Wither RG, Borlot F, MacDonald A, et al. 22q11.2 deletion syndrome lowers seizure threshold in adult patients without epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(6):1095-1101. <http://doi.org/10.1111/epi.13748>
 113. Cheung ENM, George SR, Costain GA, et al. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):190-196. <http://doi.org/10.1111/cen.12466>
 114. Rezazadeh A, Bercovici E, Kiehl TR, et al. Periventricular nodular heterotopia in 22q11.2 deletion and frontal lobe migration. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(11):1314-1322. <http://doi.org/10.1002/acn3.641>
 115. Andrade DM, Krings T, Chow EWC, Kiehl TR, Bassett AS. Hippocampal malrotation is associated with chromosome 22q11.2 microdeletion. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(5):652-656. <http://doi.org/10.1017/s0317167100014876>
 116. Campbell LE, Daly E, Toal F, et al. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain*. 2006;129(5):1218-1228. <http://doi.org/10.1093/brain/awl066>
 117. Boot E, Mentzel TQ, Palmer LD, et al. Age-related parkinsonian signs in microdeletion 22q11.2. *Mov Disord*. 2020;35(7):1239-1245. <http://doi.org/10.1002/mds.28080>
 118. Kontoangelos K, Maillis A, Maltezos M, Tsiros S, Papageorgiou CC. Acute dystonia in a patient with 22q11.2 deletion syndrome. *Ment Illn*. 2015;7(2):5902. <http://doi.org/10.4081/mi.2015.5902>
 119. Buckley E, Siddique A, McNeill A. Hyposmia, symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder, and parkinsonian motor signs suggest prodromal neurodegeneration in 22q11 deletion syndrome. *NeuroReport*. 2017;28(11):677-681. <http://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000815>
 120. Van Iseghem V, McGovern E, Apartis E, et al. Subcortical myoclonus and associated dystonia in 22q11.2 deletion syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2020;10. <http://doi.org/10.7916/tohm.v0.729>
 121. Hu ZX, Lu XD, Lou DN, et al. A case report of a Chinese patient with 22q11.2 deletion accompanied with EOPD, severe dystonia and hypocalcaemia. *Clin Park Relat Disord*. 2019;1:72-73. <http://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.07.002>
 122. Moreira F, Bra's A, Lopes JR, Janua'rio C. Parkinson's disease with hypocalcaemia: adult presentation of 22q11.2 deletion syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018;2018, bcr2017223751. <http://doi.org/10.1136/bcr-2017-223751>
 123. Butcher NJ, Marras C, Pondal M, et al. Neuroimaging and clinical features in adults with a 22q11.2 deletion at risk of Parkinson's disease. *Brain*. 2017;140(5):1371-1383. <http://doi.org/10.1093/brain/awx053>
 124. Lima K, Abrahamsen TG, Wolff AB, et al. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(2):345-352. <http://doi.org/10.1530/EJE-10-1206>

125. Jamieson A, Smith CJ. Dilated cardiomyopathy: a preventable presentation of DiGeorge syndrome. *J R Coll Physicians Edinb.* 2015;45(4):273-275. <http://doi.org/10.4997/JRCPE.2015.404>
126. Stagi S, Lapi E, Gambineri E, et al. Bone density and metabolism in subjects with microdeletion of chromosome 22q11 (del22q11). *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):329-337. <http://doi.org/10.1530/EJE-10-0167>
127. Guarnotta V, Riela S, Massaro M, et al. The daily consumption of cola can determine hypocalcemia: a case report of postsurgical hypoparathyroidism-related hypocalcemia refractory to supplemental therapy with high doses of oral calcium. *Front Endocrinol, Lausanne.* 2017;8:7. <http://doi.org/10.3389/fendo.2017.00007>
128. Blagojevic C, Heung T, Malecki S, et al. Hypertriglyceridemia in young adults with a 22q11.2 microdeletion. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(1):91-99. <http://doi.org/10.1530/EJE-21-1104>
129. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2019;139(14):e698-e800. Published correction appears in *Circulation.* 2019;139(14):e833-e834. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000603>
130. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
131. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, et al. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Med Genet.* 2009;46(5):324-330. <http://doi.org/10.1136/jmg.2008.063800>
132. Unolt M, Versacci P, Anaclerio S, et al. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: from well-established knowledge to new frontiers. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2087-2098. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38662>
133. John AS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldmuntz E. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(5):939-942. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32770>
134. de Rinaldis CP, Butensky A, Patel S, et al. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome without intracardiac anomalies. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(7):1594-1600. <http://doi.org/10.1007/s00246-021-02645-7>
135. Unolt M, Barry J, Digilio MC, et al. Primary lymphedema and other lymphatic anomalies are associated with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet.* 2018;61(7):411-415. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.02.006>
136. Blagojevic C, Heung T, van Mil S, et al. Abnormal spirometry in adults with 22q11.2 microdeletion and congenital heart disease. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis.* 2021;3:100085. <http://doi.org/10.1016/j.ijchd.2021.100085>
137. Mauro J, Diaz M, Córdova T, et al. Analysis of REM sleep without atonia in 22q11.2 deletion syndrome determined by domiciliary polysomnography: a cross sectional study. *Sleep.* 2022;45(2):zsab300. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab300>
138. Hyde J, Eidels A, van Amelsvoort T, Myin-Germeys I, Campbell L. Gene deletion and sleep depletion: exploring the relationship between sleep and affect in 22q11.2 deletion syndrome. *J Genet Psychol.* 2021;182(5):304-316. <http://doi.org/10.1080/00221325.2021.1930995>
139. Dufournet B, Nguyen K, Charles P, et al. Parkinson's disease associated with 22q11.2 deletion: clinical characteristics and response to treatment. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173(6):406-410. <http://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.03.021>
140. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA.* 2013;309(7):706-716. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.193>
141. Every-Palmer S, Inns SJ, Ellis PM. Constipation screening in people taking clozapine: a diagnostic accuracy study. *Schizophr Res.* 2020;220:179-186. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.032>
142. Van Batavia JP, Crowley TB, Burrows E, et al. Anomalies of the genitourinary tract in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019;179(3):381-385. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61020>
143. Lopez-Rivera E, Liu YP, Verbitsky M, et al. Genetic drivers of kidney defects in the DiGeorge syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(8):742-754. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1609009>
144. Sundaram UT, McDonald-McGinn DM, Huff D, et al. Primary amenorrhea and absent uterus in the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(17):2016-2018. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.31736>
145. Chan C, Costain G, Ogura L, Silversides CK, Chow EWC, Bassett AS. Reproductive health issues for adults with a common genomic disorder: 22q11.2 deletion syndrome. *J Genet Couns.* 2015;24(5):810-821. <http://doi.org/10.1007/s10897-014-9811-7>
146. Costain G, Chow EWC, Silversides CK, Bassett AS. Sex differences in reproductive fitness contribute to preferential maternal transmission of 22q11.2 deletions. *J Med Genet.* 2011;48(12):819-824. <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100440>
147. Palmer LD, McManus Z, Heung T, et al. Reproductive outcomes in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2126. <http://doi.org/10.3390/genes13112126>
148. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-3241. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
149. Windram J, Grewal J, Bottega N, et al. Canadian Cardiovascular Society: clinical practice update on cardiovascular management of the pregnant patient. *Can J Cardiol.* 2021;37(12):1886-1901. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.06.021>
150. Van L, Butcher NJ, Costain G, Ogura L, Chow EWC, Bassett AS. Fetal growth and gestational factors as predictors of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2016;18(4):350-355. <http://doi.org/10.1038/gim.2015.84>
151. Nissen TE, Zaniletti I, Collins RT II, et al. Comparison of post-operative, in-hospital outcomes after complete repair of tetralogy of Fallot between 22q11.2 deletion syndrome and trisomy 21. *Pediatr Cardiol.* 2022;43(2):290-300. <http://doi.org/10.1007/s00246-021-02683-1>
152. McGovern PE, Crowley TB, Zackai EH, Burrows E, McDonald-McGinn DM, Nance ML. Surgical insights and management in patients with the 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2022;38(6):899-905. <http://doi.org/10.1007/s00383-022-05>
153. Kirschner RE, Baylis AL. Surgical considerations in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Plast Surg.* 2014;41(2):271-282. <http://doi.org/10.1016/j.cps.2013.12.002>
154. Stransky C, Basta M, McDonald-McGinn DM, et al. Perioperative risk factors in patients with 22q11.2 deletion syndrome requiring surgery for velopharyngeal dysfunction. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(2):183-191. <http://doi.org/10.1597/13-206>
155. Homans JF, Baldev VGM, Brink RC, et al. Scoliosis in association with the 22q11.2 deletion syndrome: an observational study. *Arch Dis Child.* 2019;104(1):19-24. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314779>
156. de Reuver S, Homans JF, Schlo" sser TPC, et al. 22q11.2 deletion syndrome as a human model for idiopathic scoliosis. *J Clin Med.* 2021;10(21):4823. <http://doi.org/10.3390/jcm10214823>
157. Davies K, Stiehm ER, Woo P, Murray KJ. Juvenile idiopathic polyarticular arthritis and IgA deficiency in the 22q11 deletion syndrome. *J Rheumatol.* 2001;28(10):2326-2334. <https://www-jrheum-org.mu.idm.oclc.org/content/28/10/2326.long>
158. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum.* 1997;40(3):430-436. <http://doi.org/10.1002/art.1780400307>
159. Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr.* 2005;164(3):146-153. <http://doi.org/10.1007/s00431-004-1577-8>
160. Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(6):844-851. <http://doi.org/10.1038/ejhg.2015.219>

161. Napoli E, Tassone F, Wong S, et al. Mitochondrial citrate transporter-dependent metabolic signature in the 22q11.2 deletion syndrome. *J Biol Chem.* 2015;290(38):23240-23253. <http://doi.org/10.1074/jbc.M115.672360>
162. Cheng JC, Castelein RM, Chu WC, et al. Adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15030. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.30>
163. Morava E, Lacassie Y, King A, Illes T, Marble M. Scoliosis in velocardio-facial syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2002;22(6):780-783. https://www.researchgate.net/publication/11054752_Scoliosis_in_Velocardio-Facial_Syndrome
164. Bjo'rk AH, Óskarsdó'ttir S, Andersson BA, Friman V. Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(8):1934-1940. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35484>
165. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child.* 2002;86(6):422-425. <http://doi.org/10.1136/adc.86.6.422>
166. Jawad AF, Prak EL, Boyer J, et al. A prospective study of influenza vaccination and a comparison of immunologic parameters in children and adults with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Clin Immunol.* 2011;31(6):927-935. <http://doi.org/10.1007/s10875-011-9569-8>
167. Lazier K, Chow EW, AbdelMalik P, Scutt LE, Weksberg R, Bassett AS. Low platelet count in a 22q11 deletion syndrome subtype of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;50(3):177-180. [http://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00159-6](http://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00159-6)
168. Kato T, Kosaka K, Kimura M, et al. Thrombocytopenia in patients with 22q11.2 deletion syndrome and its association with glycoprotein Ib-beta. *Genet Med.* 2003;5(2):113-119. <http://doi.org/10.1097/01.GIM.0000056828.03164.30>
169. Pachtman SL, Deng K, Nanda D. Thrombocytopenia and postpartum hemorrhage in a woman with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:2920375. <http://doi.org/10.1155/2016/2920375>
170. Gokturk B, Guner SN, Kara R, et al. Would mean platelet volume/platelet count ratio be used as a novel formula to predict 22q11.2 deletion syndrome? *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(2):166-173. <http://doi.org/10.12932/AP0604.34.2.2016>
171. Liang HPH, Morel-Kopp MC, Curtin J, et al. Heterozygous loss of platelet glycoprotein (GP) Ib-V-IX variably affects platelet function in velocardiofacial syndrome (VCFS) patients. *Thromb Haemost.* 2007;98(6):1298-1308. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH07-05-0350>
172. Damlaj M, Se'guin C. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with DiGeorge syndrome treated successfully with plasma exchange: a case report and review of the literature. *Int J Hematol.* 2014;100(5):494-497. <http://doi.org/10.1007/s12185-014-1648-1>
173. Soares DC, Dantas AG, Matta MC, et al. Lymphoproliferative disorder with polyautoimmunity and hypogammaglobulinemia: an unusual presentation of 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Immunol.* 2020;220:108590. <http://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108590>
174. Itoh S, Ohno T, Kakizaki S, Ichinohasama R. Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoma cells having chromosome 22q11.2 deletion: an autopsy report of DiGeorge syndrome. *Hum Pathol.* 2011;42(12):2037-2041. <http://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.03.014>
175. Veerapandiyani A, Chinn IK, Schoch K, Maloney KA, Shashi V. Reactive lymphoid hyperplasia in association with 22q11.2 deletion syndrome and a BRCA2 mutation. *Eur J Med Genet.* 2011;54(1):63-66. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.09.004>
176. McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, et al. Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Am J Med Genet A.* 2006;140(8):906-909. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.31199>
177. Vautier M, Georgin-Lavialle S, Hermine O, et al. Efficiency and good tolerance of rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura revealing a 22q11 deletion syndrome. Article in French. *Rev Med Interne.* 2016;37(11):766-770. <http://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.01.008>
178. Persson C, Friman V, Óskarsdó'ttir S, Jó'nsson R. Speech and hearing in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(12):3071-3079. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35589>
179. von Scheibler ENMM, van der Valk Bouman ES, Nuijts MA, et al. Ocular findings in 22q11.2 deletion syndrome: a systematic literature review and results of a Dutch multicenter study. *Am J Med Genet A.* 2022;188(2):569-578. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.62556>
180. Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, DeLarato N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J AAPOS.* 2007;11(2):179-182. <http://doi.org/10.1016/j.jaapos.2006.08.006>
181. Klingberg G, Lingström P, Óskarsdó'ttir S, Friman V, Bohman E, Carlén A. Caries-related saliva properties in individuals with 22q11 deletion syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad Endod.* 2007;103(4):497-504. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.09.018>
182. Klingberg G, Óskarsdó'ttir S, Johannesson EL, Nore'n JG. Oral manifestations in 22q11 deletion syndrome: a systematic literature review and results of a Dutch multicenter study. *Am J Med Genet A.* 2022;188(2):569-578. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.62556>
183. Wong DH, Rajan S, Hallett KB, Manton DJ. Medical and dental characteristics of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *Int J Paediatr Dent.* 2021;31(6):682-690. <http://doi.org/10.1111/ipd.12755>
184. Nordgarden H, Lima K, Skogedal N, Følling I, Storhaug K, Abrahamsen TG. Dental developmental disturbances in 50 individuals with the 22q11.2 deletion syndrome; relation to medical conditions? *Acta Odontol Scand.* 2012;70(3):194-201. <http://doi.org/10.3109/00016357.2011.629624>
185. da Silva Dalben G, Richieri-Costa A, de Assis Taveira LA. Tooth abnormalities and soft tissue changes in patients with velocardiofacial syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(2):e46-e51. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.04.019>
186. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, et al. Prevention of viridans group streptococcal infective endocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(20):e963-e978. Published correction appears in *Circulation.* 2021;144(9):e192. Published correction appears in *Circulation.* 2022;145(17):e868. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000969>
187. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
188. Óskarsdó'ttir S, Boot E, Crowley TB, et al. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetic Med.* 2023;25:100338. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.006>