

# Journées de rencontres et de formation SYNDROME CHARGE

10-12 octobre 2024

CREPS de Poitiers 86580 VOUNEUIL-SOUS-BRIARD

## Retour 15<sup>ième</sup> Conférence Internationale sur le syndrome CHARGE USA 2023

Pr Véronique Abadie

Sophie Noël



Je m'intéresse au syndrome CHARGE depuis 1991  
c'est-à-dire depuis la naissance de ma fille Emilie



Dès le début, devant l'immense étendue des problèmes, j'ai eu à cœur d'emmagasiner le plus d'informations pour que nous soyons acteurs de l'évolution d'Emilie.

J'ai participé, accompagné le plus possible aux interventions médicales, des consultations et des nombreuses rééducations. J'ai rencontré des personnes formidables qui m'ont tellement appris et motivée. J'ai rejoint plusieurs associations de parents et participé à de nombreuses conférences (2 fois à Poitiers avec Emilie, 3 conférences américaines, la conférence allemande en visio lors du Covid).

J'ai vu beaucoup d'évolutions dans les techniques, les connaissances, les prises en charge, les lois....

Voici ma vision de la conférence de La Fondation Syndrome CHARGE américaine de juillet 2023 à Orlando.

<https://www.chargesyndrome.org/>



**1982** : projet « sourd aveugle » de l'université du Missouri initié

**1988** : rédaction d'un livret « le syndrome CHARGE:

un livret pour les familles » édité à 1000 exemplaires. Un besoin énorme de partage d'information se développe.

**1989** : première Newsletter est publiée.

**1993** : la **Charge Syndrome Foundation** est enregistrée officiellement à St Louis Missouri et regroupe 250 personnes (dont 50 Charge).

Son but est de développer la sensibilisation, la dissémination des connaissances, l'éducation et la recherche.

Depuis

La fondation a 4 permanents, compte 600 adhérents actifs et la Newsletter est envoyée à plus de 4400 personnes dans plusieurs pays. Permanent membership

- Organise une conférence internationale tous les 2 ans.
- Un programme de liaison met en relation localement les familles (Family liaison program)
- Une commission consultative composée de professionnels attribue annuellement des financements
  - de projets de recherche scientifique (50 000\$ par projet)
  - de projets de recherche clinique (25 000\$)

Ces projets de financements incitatifs ont permis de lever plus de 12 millions de \$ et ont amené des avancées majeures.

2023 la conférence à rassemblé à Orlando plus de 1000 participants ( familles, éducateurs, intervenants, médecins)  
dont 227 personnes avec le syndrome CHARGE

15<sup>ème</sup> conférence et on y a fêté le 30<sup>ème</sup> anniversaire de la fondation

moment d'immersion totale:

Avec  
3 temps de repas à des grandes tables rondes dans  
une même salle ou tout le monde se mélange et communique.

Des lieux et ateliers pour les enfants

Des activités ludiques pour tous et des animations



Salle  
Sessions  
générales  
et repas



animations



Journée  
professionnelle

Des sessions

Des posters

Des  
rencontres



## Les interventions

### Jour 1: journée « professionnels »

- Recherche clinique et scientifique
- Éducation, « adaptation, comportement », communication

# Recent Advances in Biomedical Technologies and their Relevance to CHARGE Syndrome



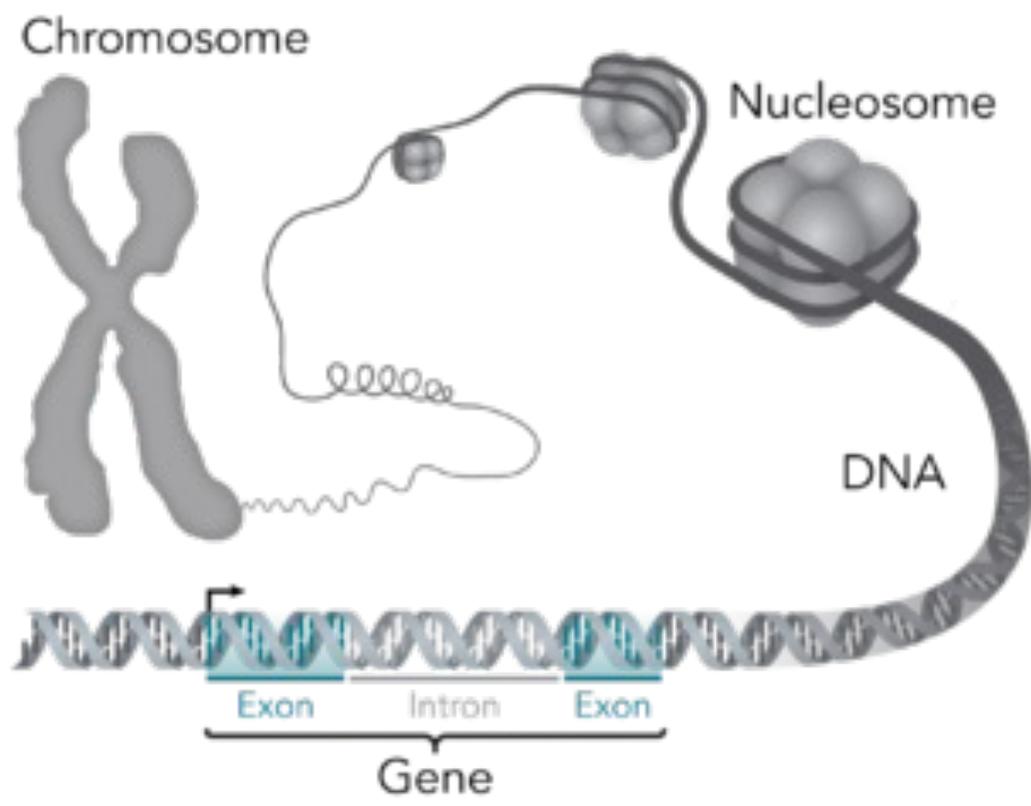
**M** | MICHIGAN MEDICINE



**Donna Martin, MD, PhD**  
**Amanda Moccia, PhD\***  
**Yehoash Raphael, PhD**

**July 20, 2023**

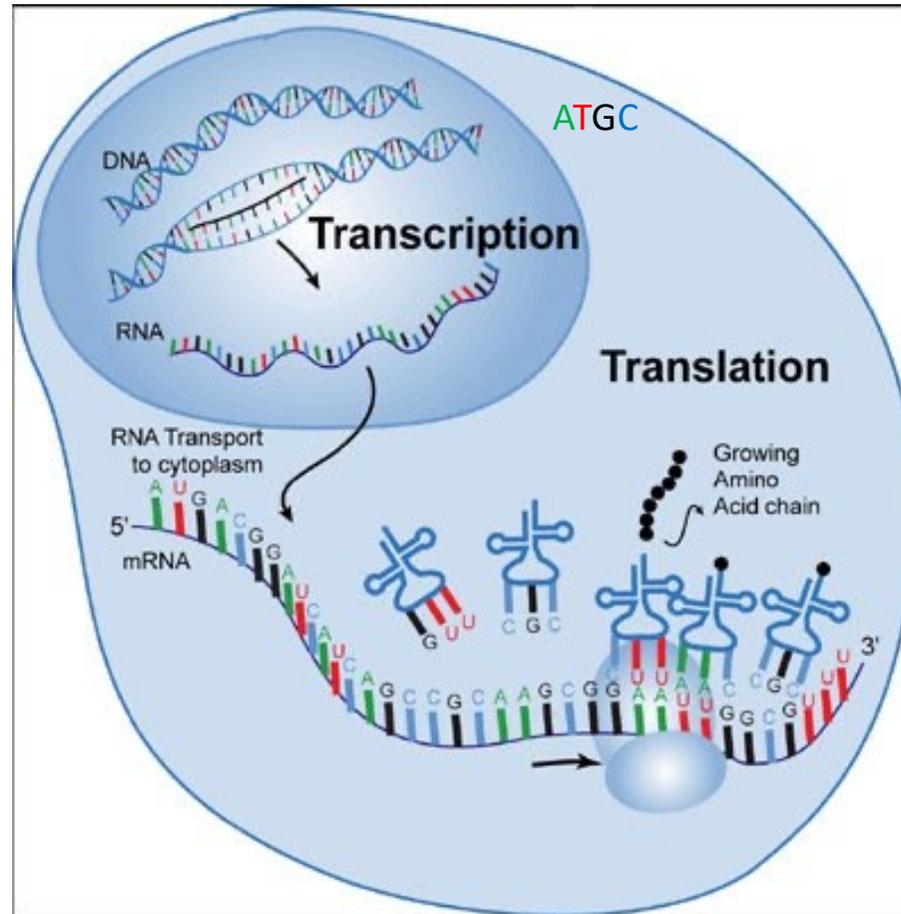
**Depts of Pediatrics, Human  
Genetics, and Otolaryngology**



DNA = 2m long

# Le code génétique (DNA) code pour la fabrication de protéines

Transcription: DNA to RNA



GUU -> Valine

Translation: RNA to protein

## CHD7 gene

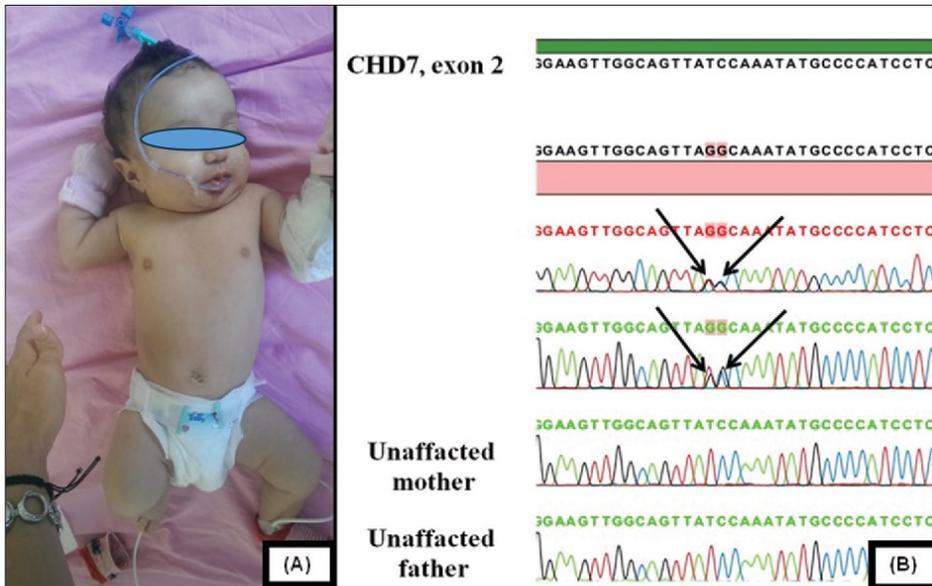
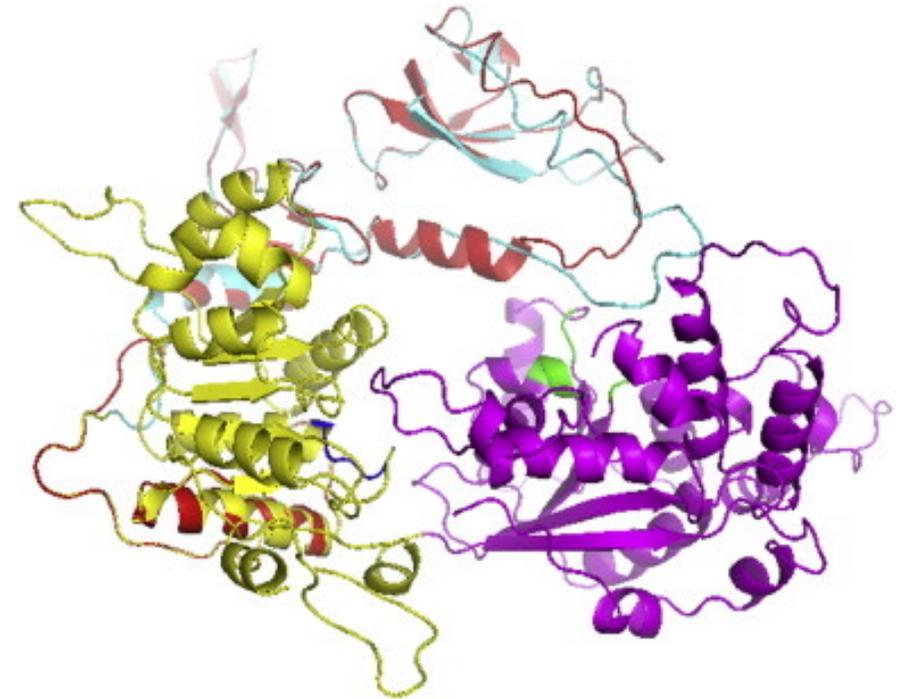


Figure 1. A) Photograph of the patient at 2 months of age. B) Two mutations in neighboring

## CHD7 protein



Protéine CHD7: instable, petite, dysfonctionnelle

Les protéines sont les ouvriers de la cellule  
Elles peuvent être des enzymes, des protéines de structure, des transporteurs  
Elles ont différents domaines qui peuvent avoir différentes fonctions

# A quoi sert CHD7 ?

ADN enroulé around autour des nucléosomes



L'ADN doit se désimpacter, se débobinner pour que les genes puissent être lus et transcrits puis traduits en protéines

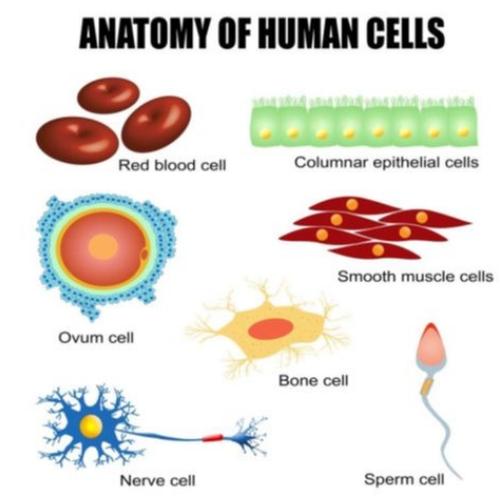


CHD7 désimpacte l'ADN

# Why so many different effects?

## SPECIALIZED CELLS

- 50 – 75 Trillion cells in your body
- 220 specialized cells
  - Heart
  - Nerve
  - Blood
  - Sperm
  - Etc.

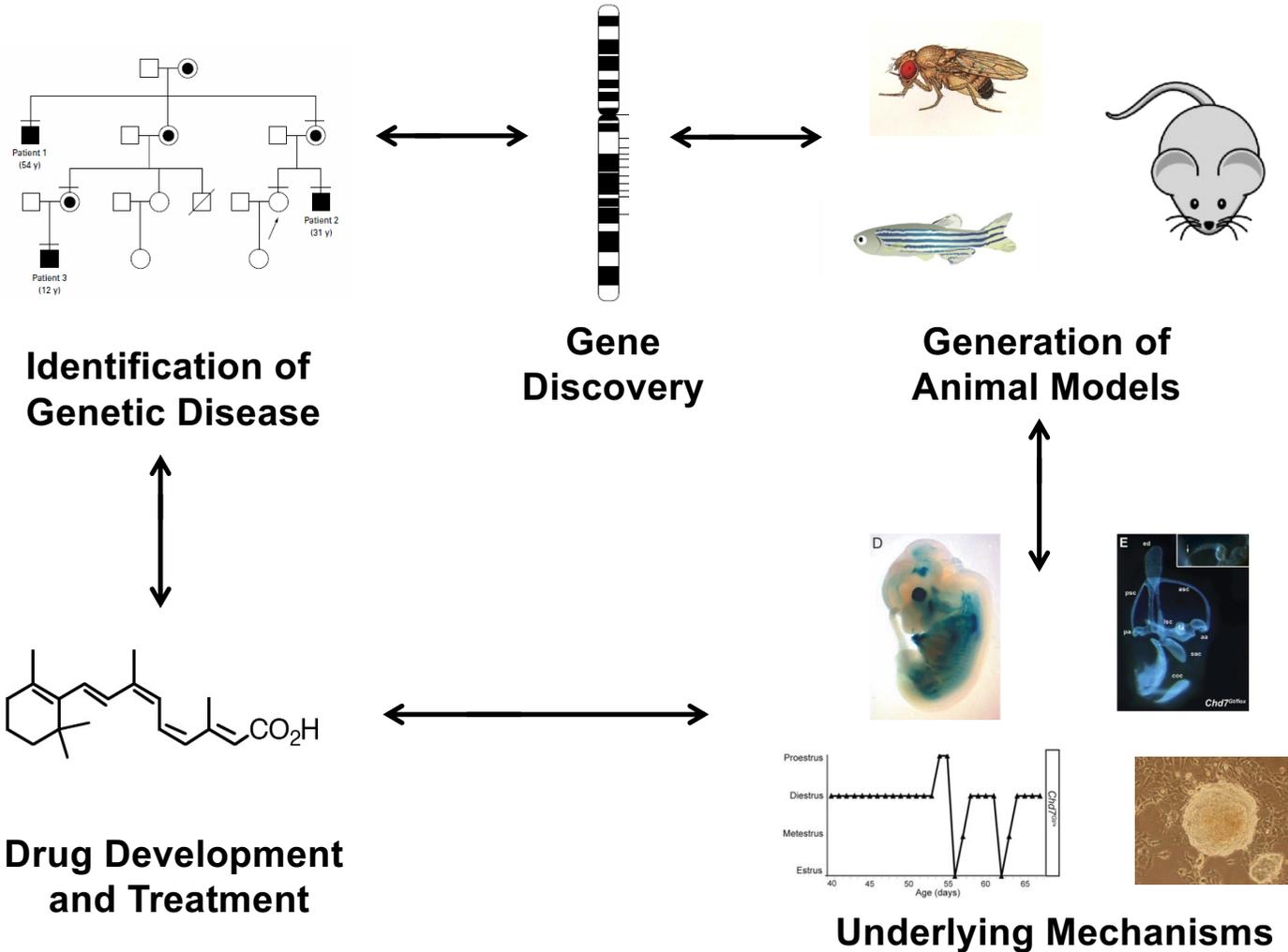


Toutes nos cellules ont le même ADN

Mais tous les genes ne sont pas transcrits dans toutes les cellules

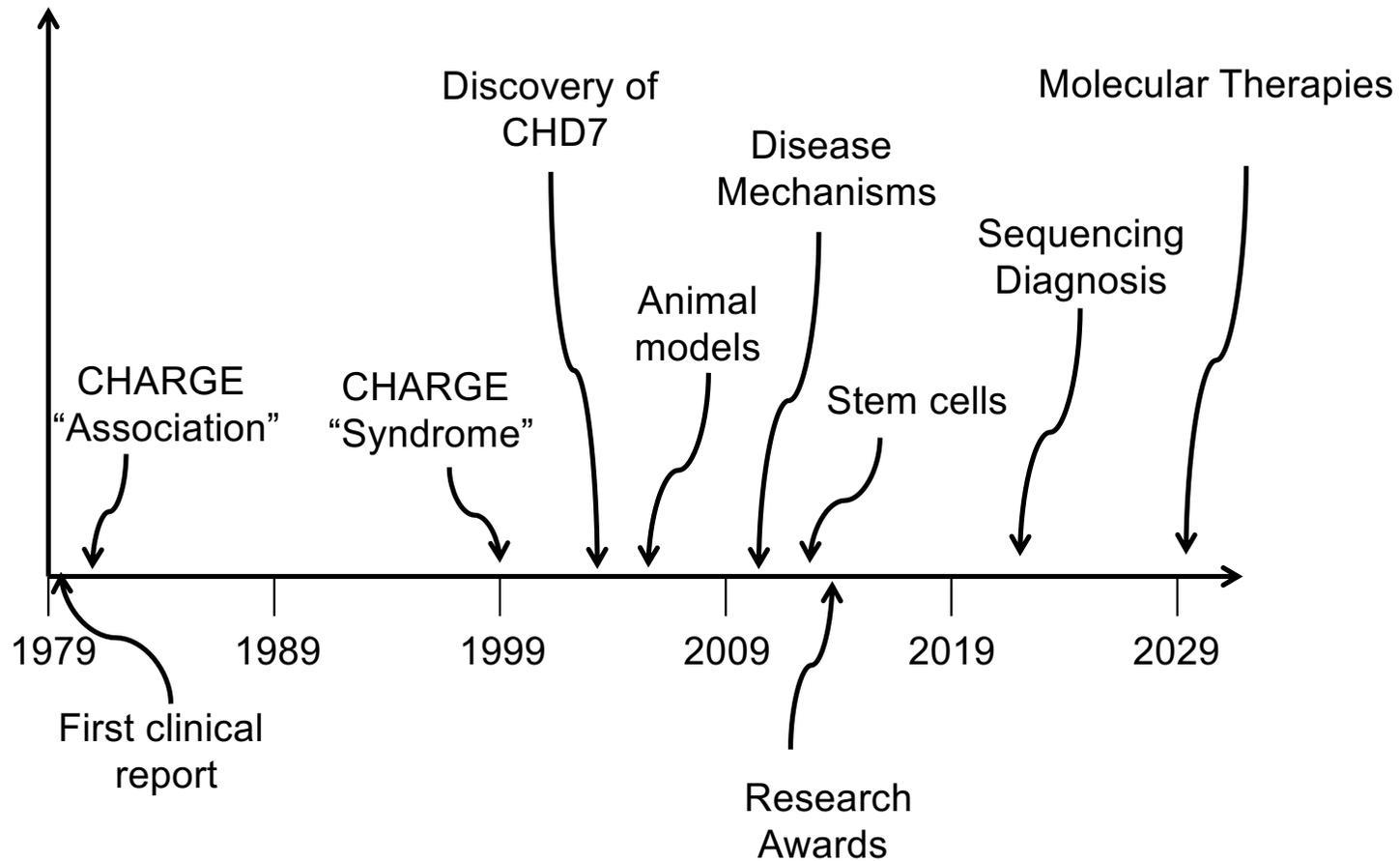
Le déficit en CHD7 existe dans toutes les cellules mais ne provoque des anomalies de développement que certaines familles de cellule et à un degré variable selon l'environnement des autres protéines qui "collaborent" avec CHD7 pour le maintien ou non de la conformation de l'ADN

# Exploring Rare Diseases



Martin, DM, *Curr Genet Med Rep.* (2015)

# Timeline of CHARGE knowledge



Comprendre les rôles de la protéines CHD7 , une étape cruciale pour avancer dans :  
La compréhension des symptômes  
Des traitements médicamenteux

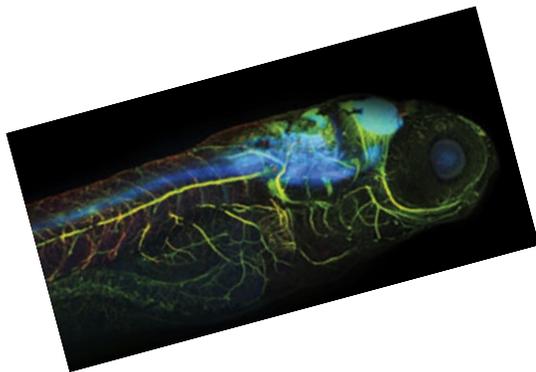
OPEN ACCESS Freely available online



## Role of Chd7 in Zebrafish: A Model for CHARGE Syndrome

Shunmoogum A. Patten<sup>1,2,3</sup>, Nicole L. Jacobs-McDaniels<sup>3,4</sup>, Charlotte Zaouter<sup>1</sup>, Pierre Drapeau<sup>4</sup>, R. Craig Albertson<sup>3,5</sup>, Florina Moldovan<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Sainte-Justine Hospital Research Center, Montreal, Quebec, Canada, <sup>2</sup> Faculty of Dentistry, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada, <sup>3</sup> Department of Biology, Syracuse University, Syracuse, New York, USA, <sup>4</sup> Department of Pathology and Cell Biology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada, <sup>5</sup> Department of Biology, University of Massachusetts, Amherst, Massachusetts, USA



### Heart anomalies (approx. 22-25%)

Wild type

*chd7*<sup>-/-</sup>



3 dpf

## CHD7 regulates craniofacial cartilage development via controlling HTR2B expression

Maximilian Breuer<sup>1,\*</sup>, Maximilian Rummeler<sup>2</sup>, Jaskaran Singh<sup>1</sup>, Sabrina Maher<sup>1,2,3</sup>,  
Charlotte Zaouter<sup>1</sup>, Priyanka Jamadagni<sup>1</sup>, Nicolas Pilon<sup>4,5</sup>, Bettina M. Willie<sup>2</sup> ,  
Shunmoogum A. Patten<sup>1,3,5,\*</sup>

Article



EMBO  
reports

Chromatin remodeler CHD7 is required for GABAergic neuron development by promoting PAQR3 expression

Priyanka Jamadagni<sup>1</sup>, Maximilian Breuer<sup>1</sup>, Kathrin Schmeisser<sup>2,†</sup>, Tatiana Cardinal<sup>3</sup>, Betelhem Kassa<sup>1</sup>,  
J Alex Parker<sup>2,4</sup> , Nicolas Pilon<sup>3,5,6</sup> , Eric Samarut<sup>2,4</sup> & Shunmoogum A Patten<sup>1,3,\*</sup> 

Poisson zèbre déficitaire en CHD7 sur leur deux chromosomes ont moins de neurones GABAergiques (neuromédiateur inhibiteur)

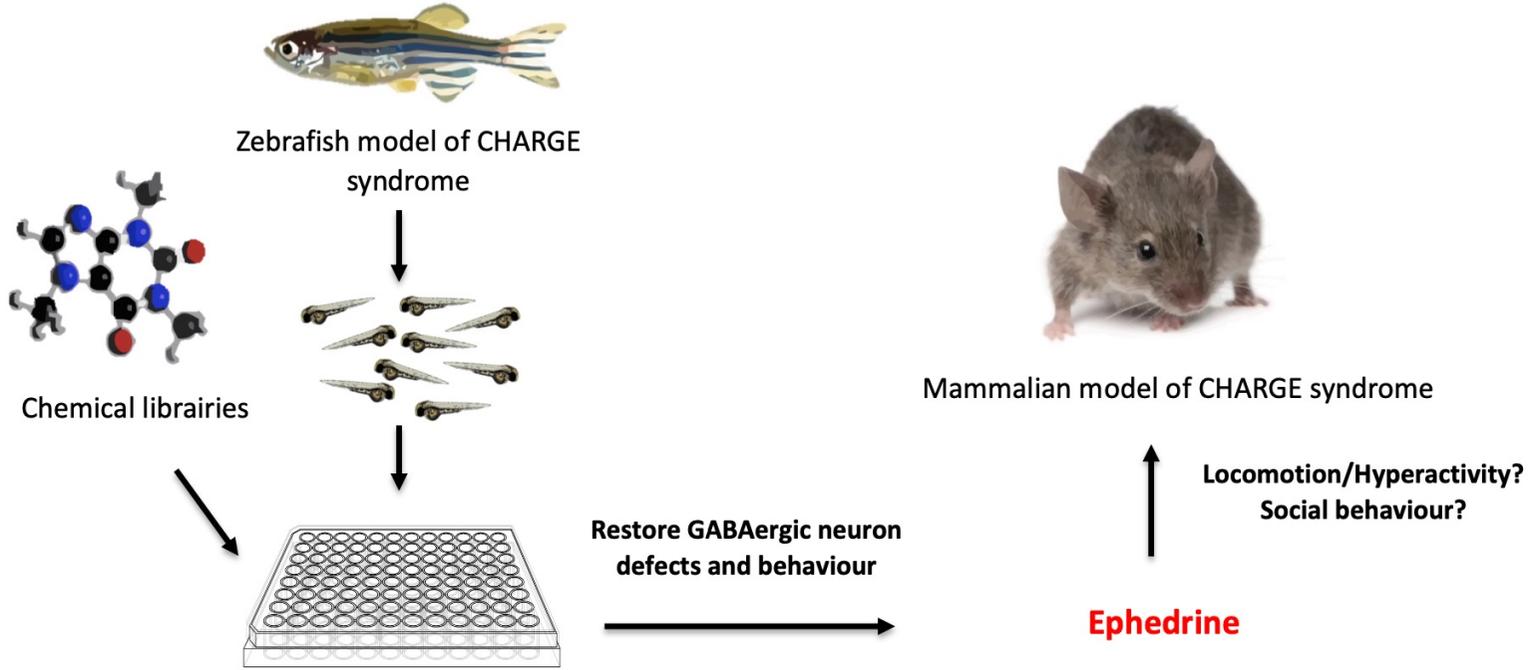
ont une hyperactivité motrice

L'absence de CHD7 joue sur un autre gène : paqr3b

L'Ephedrine restaure l'expression du gène paqrb3 et améliore le comportement des poissons zèbre

Stimulant du système sympathique libère la noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques

# From a simple genetic model to a Chd7 mutant mouse model





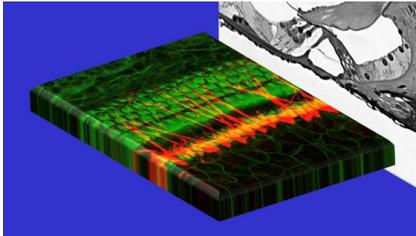
# From gene discovery and function to therapy: Gene Therapy in the Cochlea

Etude chez la souris et le cochon d'Inde

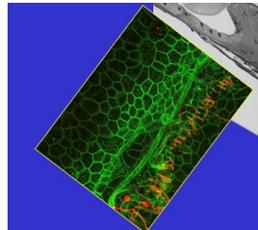
Thérapie génique en insérant un gène CHD7 porté par un virus désactivé (Adénovirus)

Cils et neurones de l'oreille interne

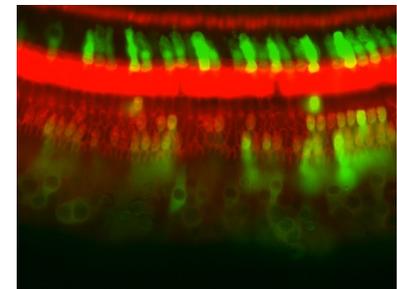
Animal normal



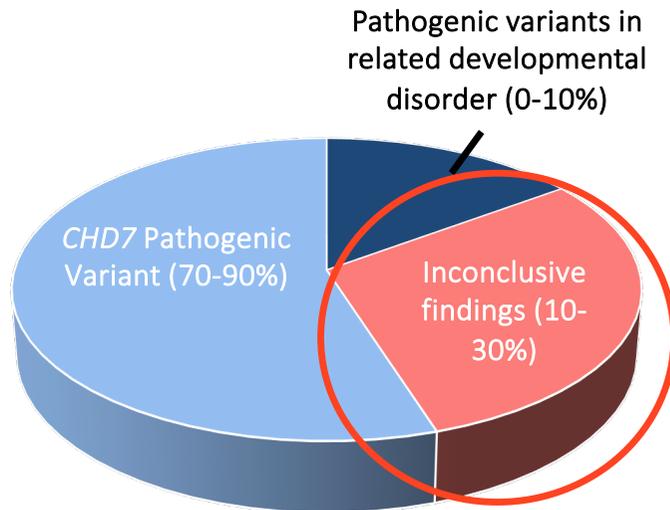
Animal muté



Après traitement par injection de CHD7  
porté par l'adénovirus



## CHARGE and Whole Genome Sequencing pour ceux qui n'ont pas muté dans CHD7



- Recruitment from meetings and clinics.
- Overlapping clinical features with other genetic conditions.

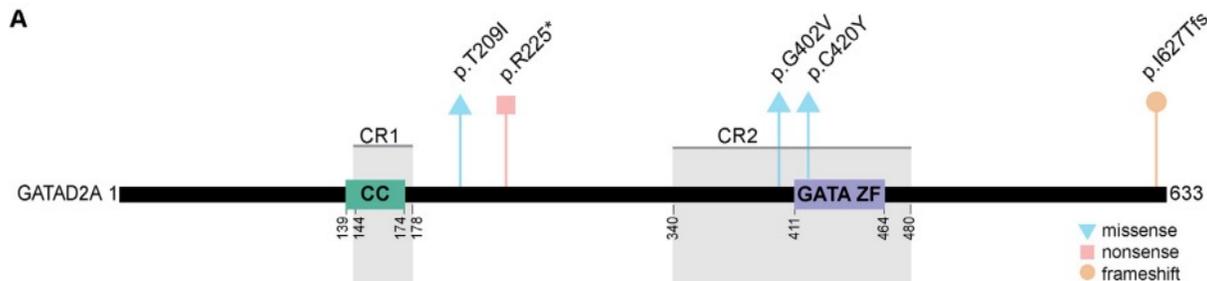
# Novel gene discovery (*GATAD2A*)

PROBAND 1



*De novo* variants in *GATAD2A* in individuals with a neurodevelopmental disorder: *GATAD2A*-related neurodevelopmental disorder

Elizabeth A. Werren,<sup>1</sup> Alba Guxholli,<sup>1,2</sup> Natasha Jones,<sup>3</sup> Matias Wagner,<sup>4</sup> Iris Hannibal,<sup>4</sup> Jorge L. Granadillo,<sup>5</sup> Amanda V. Tyndall,<sup>6</sup> Amanda Moccia,<sup>1</sup> Ryan Kuehl,<sup>7</sup> Kristin M. Levandoski,<sup>7</sup> Debra L. Day-Salvatore,<sup>7</sup> Marsha Wheeler,<sup>8</sup> University of Washington Center for Mendelian Genomics, Jessica X. Chong,<sup>9,10</sup> Michael J. Bamshad,<sup>9,10</sup> A. Micheil Innes,<sup>6,11</sup> Tyler Mark Pierson,<sup>12,13,14,15</sup> Joel P. Mackay,<sup>3</sup> Stephanie L. Bielas,<sup>1,2</sup> and Donna M. Martin<sup>1,2,16,\*</sup>



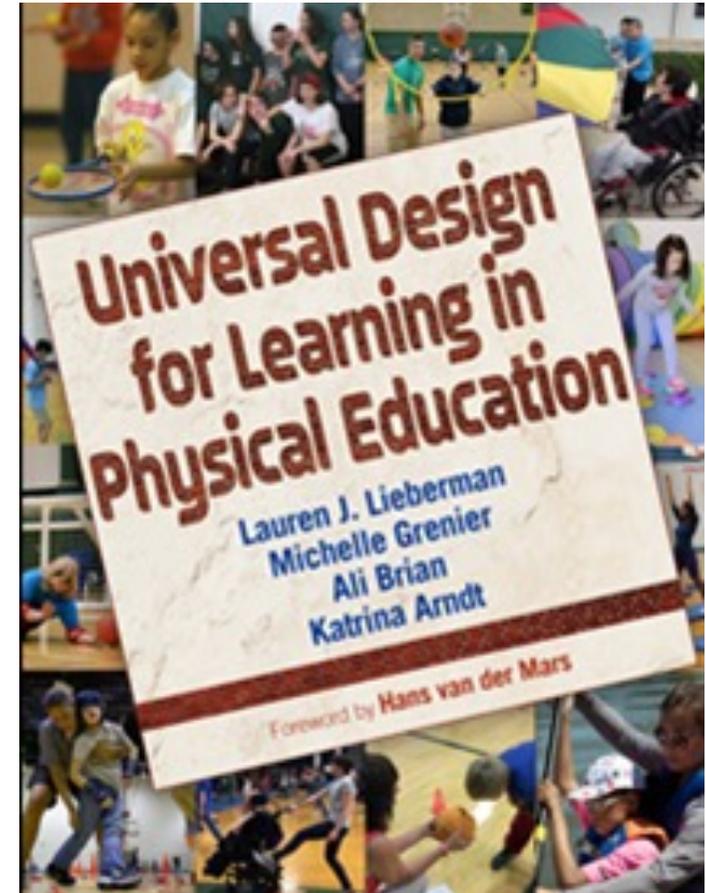
## Clinical features

- Optic nerve coloboma
- Choanal atresia
- VSD, PDA
- Bilateral hydronephrosis
- Imperforate anus
- Growth delays
- Clubfoot
- Cerebellar hematomas
- Thin corpus callosum

### L. Lieberman: Les enfants CHARGE et l'éducation physique

- *L'importance de l'éducation physique est sous estimée.*
- *C'est un atout pour acquérir une meilleur qualité de vie*
- *Les enfants en sont trop souvent dispensés.*
- *Le choix de l'orientation scolaire et/ou médico sociale est une question primordiale.*
- *Les enfants handicapés veulent des équipements que tous les autres peuvent utiliser (concept d'universalité)*

**Mais aussi ROLE DES PARENTS  
dans le développement moteur**



# Swallowing Dysfunction and Aspiration: Why It Matters and How to Treat It

**Catherine K. Hart MD, MS**

Division of Pediatric Otolaryngology-Head & Neck Surgery  
Aerodigestive and Esophageal Center  
Cincinnati Children's Hospital Medical Center  
University of Cincinnati College of Medicine  
Cincinnati, Ohio

15<sup>th</sup> International CHARGE Syndrome Conference  
July 21, 2023



# Beaucoup de raisons d'inhalation

(fausses routes salivaires ou alimentaires dans les voies respiratoires)

- Dysfonction des nerfs crâniens qui coordonnent la déglutition et la respiration : nerf 9 et 10
- Dysfonction des régions interneuronales dans le tronc cérébral
- Gène respiratoire nasale (choanes ou encombrement)
- Larynx mou = laryngomalacie
- Parfois anomalie anatomique mais opérée : fistule trachéo-oesophagienne
- Anomalie des vaisseaux qui peuvent comprimer la trachée
- La trachéotomie elle – même
- Le forçage alimentaire

Bien explorer

Clinique

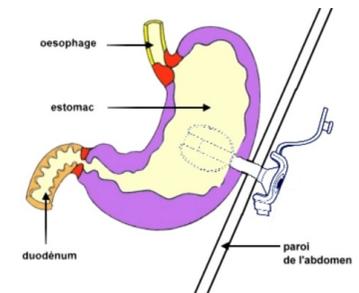
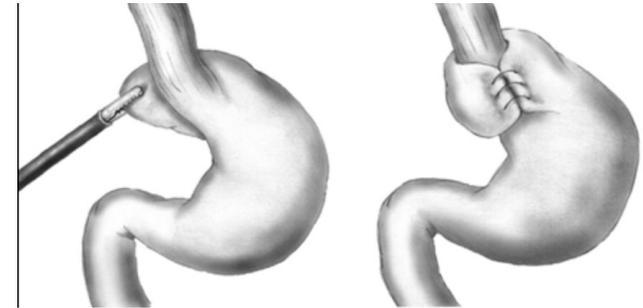
Fibroskopie dynamique de déglutition

Radiocinéma de la déglutition

Bilan pulmonaire

# Comment traiter, avant l'amélioration spontanée

- Bien réduire le reflux : médicaments ou chirurgie
- Bien réduire l'irritation d'une sonde nasogastrique : préférer une gastrostomie
- Bien réduire le risque infectieux : éviter la crèche collective
- Bien vacciner + immunothérapie anti VRS par BEYFORTUS
- Adapter les textures alimentaires : lisses, homogènes, épais, gouteux, appréciés



- **Réduire la production de salive :**

- Patch de scopoderm



- Médicament : Glycopyrrolate (Robinul)

Efficace à 95% au début mais

20% d'arrêt pour effets secondaires : sécheresse buccale, sécrétions épaisses, rétention urinaire



- Injection de Botox dans les glandes salivaires

- Ablation des glandes sous-maxillaires



- Traiter les bronchites aux antibiotiques

- **Aérosolthérapie pour réduire l'inflammation**

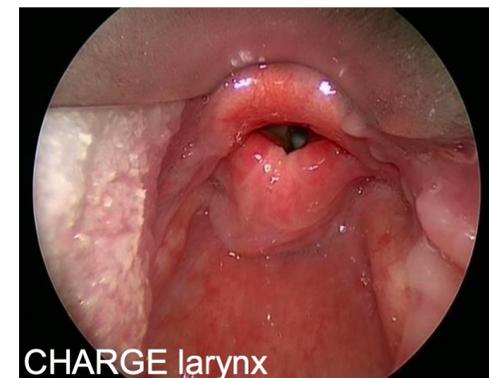
- Faire de la kinésithérapie respiratoire pour drainer les sécrétions et aider à tousser efficacement

- **Rééducation orthophonique , stimulation oromyofaciale**

- Soins dentaires et orthodontiques

Attention aux risques anesthésiques  
chez les sujets CHARGE

Endormissement plus difficile car hypotonie et encombrements des voies aériennes déjà présentes à l'état de veille, accentuées par le sommeil anesthésique



# Difficult Intubation

If your child is difficult to intubate:

- Make sure new providers are aware
- Ask providers for a summary of how to best manage your child's airway
- Schedule elective procedures at center with experience (Children's Hospital, Tertiary Care Center)



# Postoperative Airway Events of Individuals

## 9 Patients with CHARGE

- Mean age 11.8 years ( $\pm$  8.0)
- 215 surgeries (mean 22 per child)
- 147 anesthesia episodes (mean 16 per child)

## Postoperative events

- reintubation for apneas and desaturations
- airway obstruction due to excessive secretions
- failed extubation/need for ICU admission



International Journal of Pediatric  
Otorhinolaryngology

Volume 73, Issue 2, February 2009, Pages 219-226



## Postoperative airway events of individuals with CHARGE syndrome

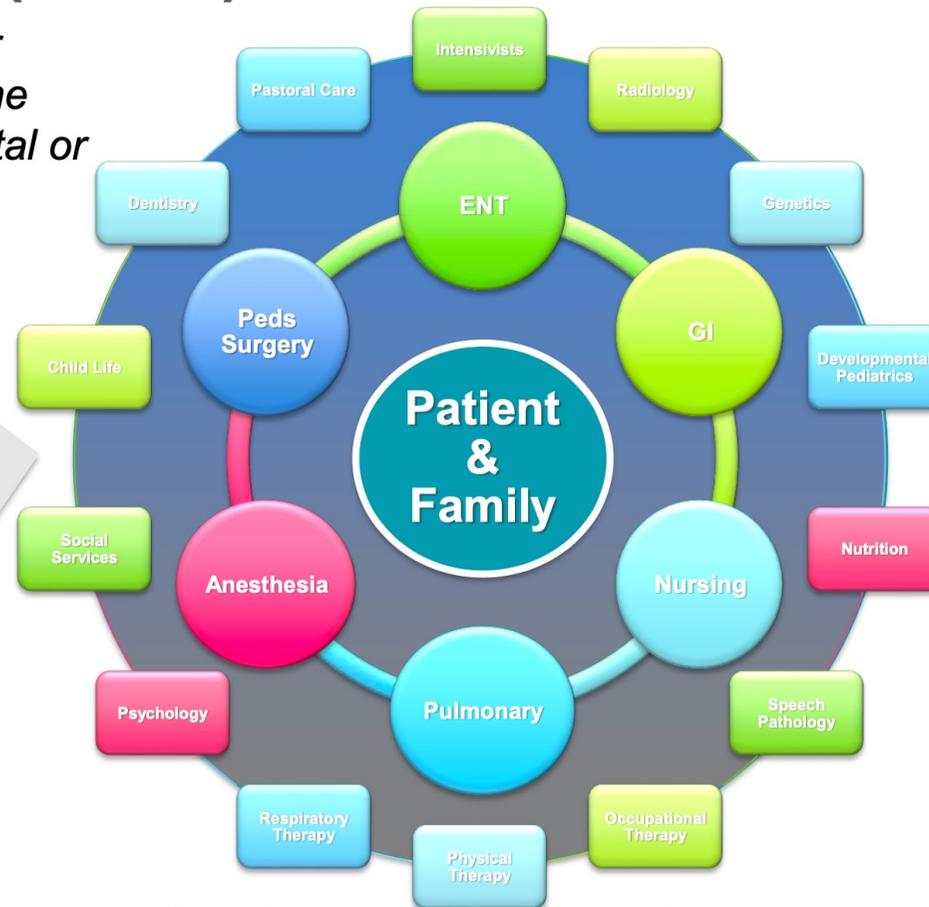
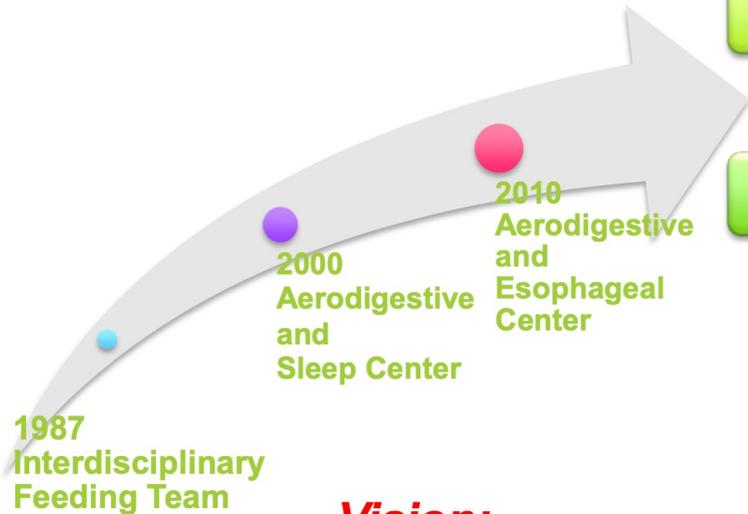
Kim Blake<sup>a</sup>  , Jillian MacCuspie<sup>b</sup>, Timothy S. Hartshorne<sup>e</sup>, Mononita Roy<sup>b</sup>, Sandra L.H. Davenport<sup>c</sup>, Gerard Corsten<sup>d</sup>



# Aerodigestive and Esophageal Center (ADEC)

**Mission:**

Provision of interdisciplinary care for patients with complex disorders of the airway and digestive tract – congenital or acquired



**Vision:**

Improve clinical outcomes for patients by coordinating diagnostic and operative procedures and implementing an integrated treatment plan



# Evaluation, Collaboration, Optimization

- Ped Surgery
- Ped ENT
- Pulmonology
- GI
- CT Surgery
- Radiology
- Speech Therapy
- Intensive care / Genetics / Cardiology / etc

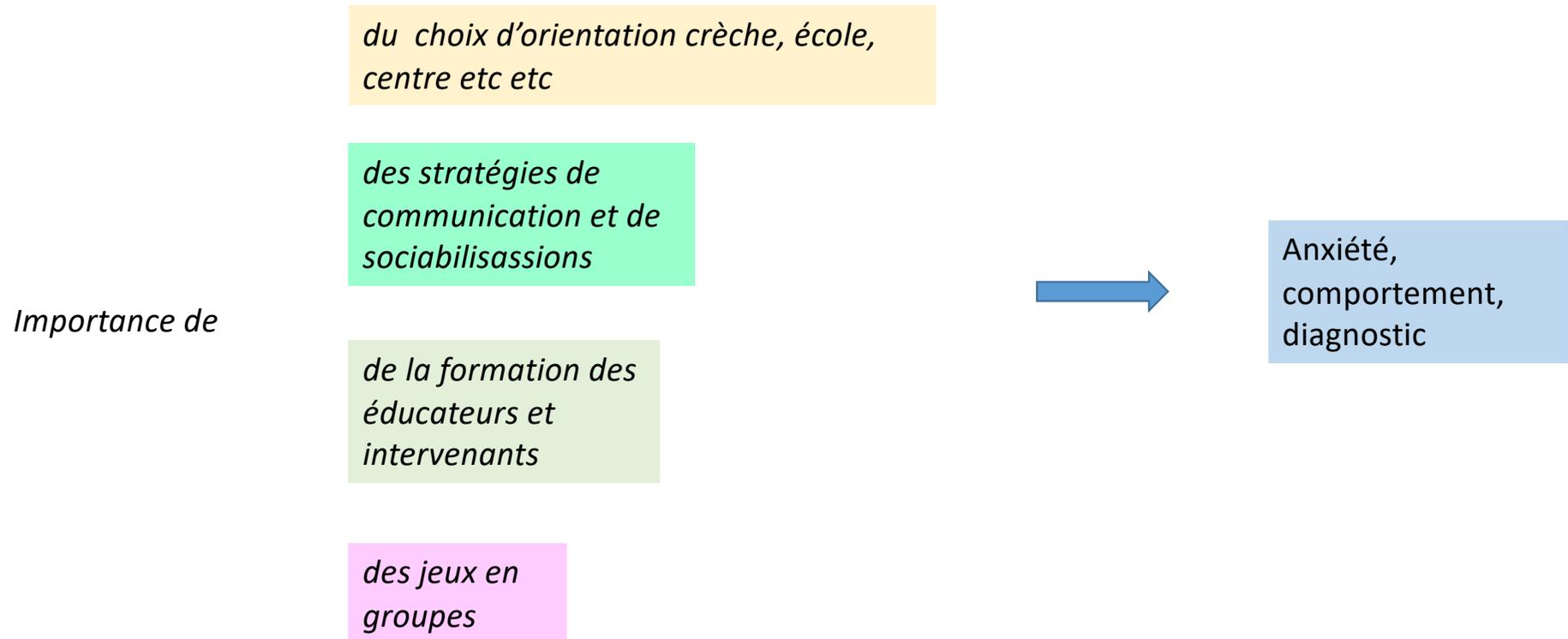


# The First Aerodigestive Team

- Established in 1999 in Cincinnati by Dr. Robin Cotton
- Designed to meet the increasingly complex needs of children with airway disease
- It has now expanded in terms of scope to include children with a variety of problems
  - Sleep, aspiration, tracheomalacia, esophageal disease, etc
- It has also expanded in terms of centers
  - Over 50 in the USA alone



## ***Education, comportement et communication***





Journée  
professionnelle

Des sessions

Des posters



Des  
rencontres



## Les interventions

**Jour 2:**

Session générale sur les 30 ans de la  
fondation, bilan, objectifs

**Session privée jeunes adultes**

**C. Murphy, L. Kling : Comment les déficits sensoriels impactent le développement moteur et l'équilibre**

**d'une façon générale le rapport au corps.**

### Sensory Systems

- Give us information about the world and about our bodies
- Each system has unique receptors that send information to the brain
- Different receptors react to light, sound, vibration, touch, stretch



### Sensory Integration

- All systems work **together** in a complex dynamic process
  - Multiple senses verify or refute information
  - The brain is the processing center
- The goal is to make sense of the world



### Motor Development in CHARGE

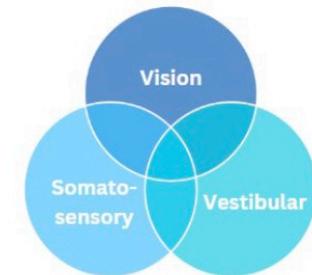
Sensory impairments often lead to motor impairments

- Less motivation to move around without sensory input
- Less information for motor learning

Average age of meeting motor milestones:

- Crawling: 1 year 8 months
- Walking: 3-4 years

### Balance: The 3 Systems



### Leurs conclusions:

La confiance dans son équilibre est cruciale  
Etre patient, ca va s'améliorer, c'est un peu long  
Ne pas oublier de s'amuser

### E. Dosunmu: Vision et syndrome CHARGE.

L'acuité visuelle ne fait pas tout

la vision fonctionnelle peut être optimisée grâce à des prises en charge adaptées.

Ne pas oublier l'importance du couplage vue et fonctions vestibulaires.

### B. Foster: L'importance du mouvement

Evacuation du stress  
Relation corps - esprit

#### **Mouvement / activité physique**

- Décharge du stress
- permet d'exprimer librement ses émotions
- permet de communiquer
- permet d'améliorer la perception de son corps
- permet de connecter le corps et l'esprit

**Importance des activités physiques et de la psychomotricité**



**D. Brown**: mon « BEST OF » personnel

***Si les sens ne fonctionnent pas correctement, le cerveau ne reçoit pas les bons signaux et ne fonctionne pas correctement.***

***Les personnes ne sentent pas leur corps et sont souvent en sur stimulation pour compenser.***

***Les déficiences vestibulaires ont de graves conséquences; fonctionner avec ces déficiences est très fatiguant d'où:***  
***- irritabilité,***  
***- impatience accrue***  
***et ....« troubles du comportement ».***

***Vestibules,  
tonus,  
fatigabilité,  
anxiété,  
vision, audition,  
lenteur et besoin de temps:***

***soyons réalistes le syndrome CHARGE est dévastateur.***

***Troubles du comportement secondaires à tous les dysfonctionnements***

**S. Madhavan Brown: Inquiet? Anxiété et TOC des personnes CHARGE**

***Instabilité?***

***Nervosité?***

***Incompréhension?***

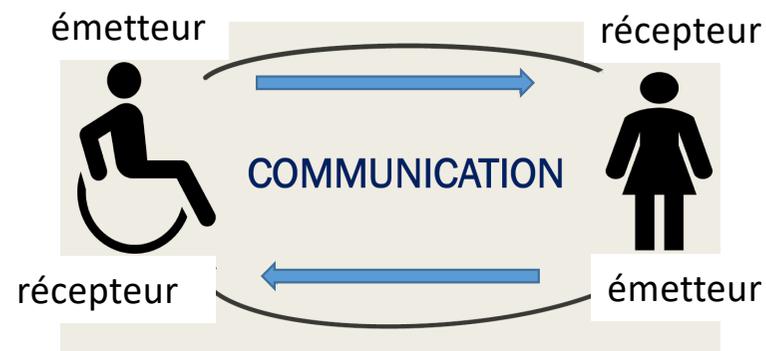
***Douleur ?***

Fréquence anxiété	% étude enfant –ado	% étude adultes	%étude adultes (tuteur)
jamais	20	12.5	5
1 fois/semaine à qq mois	17	28.5	30
plusieurs fois/semaine	26	28	35
<b>Tout le temps &gt;1 fois par jour</b>	<b>27</b>	<b>31</b>	<b>30</b>

**S. Bashinski: le développement de la communication**

- 2 sens

- 2 composantes communication  
réceptive et expressive  
Sourd-aveugle les 2 modes peuvent être différents



**Recettes: se mettre dans les bonnes conditions et de LA PATIENCE**

# Les complexes questions sur le tube digestif dans le syndrome CHARGE

Orlando, Florida 2023

Dr. Kim Blake

Professor of Pediatrics

[www.drkimblake.com](http://www.drkimblake.com)

[kblake@dal.ca](mailto:kblake@dal.ca)



# CHECKLIST de surveillance des sujets CHARGE au cours de la vie

## Parcours de soins



Print out available from website: [www.drkimblake.com](http://www.drkimblake.com)

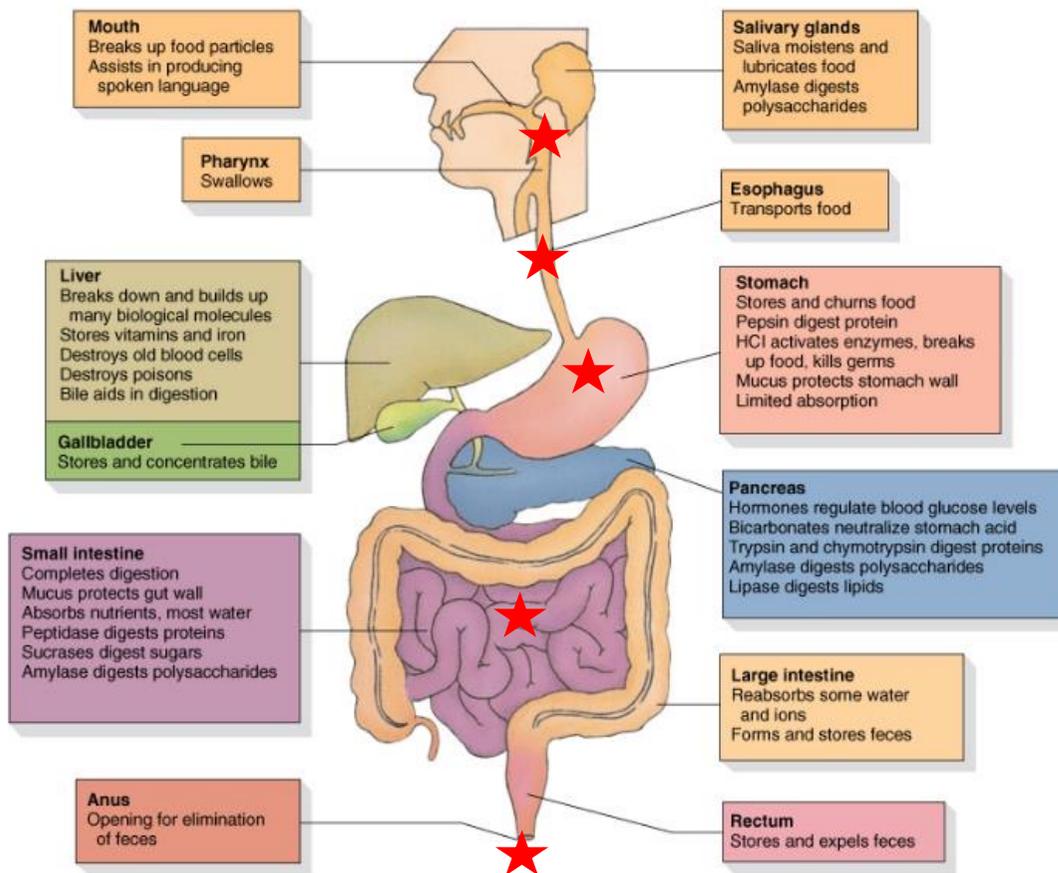
### CHARGE SYNDROME CHECKLIST: HEALTH SUPERVISION ACROSS THE LIFESPAN (FROM HEAD TO TOE)

*\*Shaded boxes indicate key assessment points*

		INFANCY (0-2 years)	CHILDHOOD (3-11 years)	ADOLESCENCE (12-17 years)	ADULTHOOD (18+ years)
GENETICS	Clinical diagnosis (Blake et al. or Verloes or Hale et al. criteria)				
	Genetic testing – Genetics consult (CHD7 analysis, array CGH)				
	Genetic counselling				
NEUROLOGY	CNS malformations/hypoplasia of olfactory bulb/temporal bone (semi-circular canal) malformations – requires MRI/CT				
	Seizures – more common at older ages – consider EEG				
	Cranial nerve problems – monitor for absent sense of smell, facial nerve palsy, sensorineural hearing loss, vertigo, swallowing problems				
EYES, EARS, NOSE AND THROAT	Coloboma, risk of retinal detachment - Ophthalmology consult (dilated eye exam in infancy, vision assessments)				
	Corneal exposure – lubricating eye drops				
	Photophobia – tinted glasses, sunhat				
	Choanal atresia/cleft palate/tracheoesophageal fistula - ENT/Plastics consult				
	Audiometry and tympanometry, monitor for recurrent ear infections				
	Adaptive services for individuals with deafness/blindness				
	Cochlear implant assessment if applicable				
	Obstructive sleep apnea – monitor for tonsil/adenoid hypertrophy				
	Excessive secretions – consider Botox, medication				
	Dental issues – consider cleaning under anaesthetic				
CARDIOLOGY RESPIRATORY	Cardiac malformations common – major/minor defects, vascular ring or arrhythmias possible (echocardiogram, chest x-ray, ECG) - Cardiology consult				
	Sinusitis, pneumonia, asthma - monitor				
	Anesthesia risk (difficult intubations/post-op airway obstruction/aspiration) – extensive pre-operative assessment, combine surgical procedures				
GASTROENTEROLOGY GENTOURINARY	Gastroesophageal reflux – Gastroenterology consult – consider motility agents with proton pump inhibitor				
	Poor suck/chew/swallow - feeding team assessment/intervention				
	Aspiration risk, tracheoesophageal fistula – swallowing studies				
	May need supplemental feeds – frequently requires gastrostomy tube or gastrojejunostomy tube				
	Constipation – consider Senna glycoside with polyethylene glycol				
	Renal anomalies – abdominal u/s +/- VCUG, blood pressure monitoring				
ENDOCRINOLOGY	Hypogonadotropic hypogonadism – LH, FSH by 3 months				
	Genital hypoplasia (if undescended testes - consider orchidoplexy)				
	Delayed puberty – Endocrinology consult - gonadotropin levels, HRT				
	Osteoporosis – DEXA scan				
	Poor growth – Endocrinology consult – GH stimulation test, GH therapy				
	Obesity - monitor				
Fertility and contraception - discuss					
IMMUNE SYSTEM	Note presence of thymus at open heart surgery				
	Routine immunizations/antibody titres to immunizations in adolescence				
	Recurrent infections – Immunology consult				
MSK	Scoliosis/kyphosis- monitor				
	Mobility (affected by ataxia, hypotonia) - evaluate				
PSYCHOLOGY DEVELOPMENTAL	Assess gross and fine motor skills – Occupational Therapy, Physiotherapy				
	Communication, language, writing abilities – Speech Language Therapy				
	Consider deaf-blind consultant				
	Prepare for transitions to school, situations, places, systems				
	Psychoeducational assessment, Individualized Education Plan				
	Sleep disturbances – consider melatonin				
	Behavior management – self-regulation, impulse control, anxiety, obsessions, compulsions, anger				
	Toileting skills - support				
	Life skills/adaptive behaviour/social skills/social play				
	Address sexuality				
	Family stress – offer supports and resources				
Medical self-management – work on managing medications, understanding conditions, seeing healthcare provider independently					

# Les problèmes digestifs dans le syndrome CHARGE

## Le tube digestif de la bouche à l'anus



# Gastroesophageal Reflux (GER) and tube feeding

- RGO sévère
- Nutrition sur sonde ou gastrostomie, responsable de plus de :
  - Douleurs abdominales
  - Rejets
  - Satiété précoce
  - Constipation

Macdonald et al 2016 AJMG

*“Motility issues” are a key problem.*

Troubles de la motricité intestinale

Déséquilibre du microbiote intestinal

Straton, Hartshorne 2012 CHARGE non-  
verbal pain assessment (CNVPA)<sub>3</sub>

# Constipation

How many of you have problems with this?



## Prevention:

- hydratation
- Exercice
- Régime riche en fibre
- Massage
- Selles régulières

## Treatment:

- Polyethylene glycol PEG  
Forlax
- Microlax
- Massage

# Microbiote (flore) intestinale

- Determine if there is a relationship between gut microbiome and severity of GI symptoms in adolescents and adults with CHARGE Syndrome
- Determine if there is a relationship between gut microbiome and behavior in adolescents and adults with CHARGE syndrome



# Les migraines abdominales : flyer

Raising Awareness of  
Abdominal Migraine in  
CHARGE Syndrome

A Pamphlet For Families  
& Medical Professionals



 **THE CHARGE SYNDROME FOUNDATION**  
**CHARGE**  
CHARGE Syndrom e.V.

Dr. Kim Blake, Peds, MBBS, MRCP, FRCPC  
Dr. Conny van Ravenswaaij, MD, PhD

[www.drkimblake.com](http://www.drkimblake.com)

1

**Abdominal Migraine**

Abdominal Migraine (AM) is rarely suspected, leading to over investigation, misdiagnosis and ineffective treatment

Physicians must investigate for AM in patients with CHARGE syndrome (CS) when presented with symptoms below

**Symptoms in CHARGE Syndrome**

- Dull ache/ soreness
- Loss of appetite
- Nausea and vomiting
- Pale appearance (pallor)
- Light, noise, temperature sensitivity
- Behaviour changes especially for nonverbal individuals

**Risks In Misdiagnosis**

- Presumption of mental illness leading to inappropriate drug treatment
- Over investigation
- Hospital admission

2

**Triggers Include**

- Stress
- Poor sleep
- Missing a meal
- Travel, motion sickness

**Making a Diagnosis**

- A diary to track triggers
- Radiological studies for slow gut motility
- +/- family history

**Prevention & Treatment**

- Hydration therapy
- Lifestyle changes (sleep hygiene, regular meals, prevention of constipation)
- Managing anxiety and stress
- Improving gut microbiome (will be explored in further pamphlet)
- Abdominal massage to relieve pain
- NSAIDs

3

## The Vagal Nerve

The vagus nerve (CN X) extends from the brain stem to the internal organs.

It is responsible for the regulation of digestion, heart and respiratory rate, as well as vasomotor activities.

Animal studies have shown abnormal gut motility in zebrafish models of CHARGE syndrome.

Zebrafish with *chd7* mutations have fewer enteric and vagal nerve innervations to the gut, resulting in abnormal peristalsis, dysregulated gut contraction and delaying emptying.

## Gut Dysbiosis

As a result of decreased intestinal motility, individuals with CS can have an abnormal gut microbiome.

Treatments that increase gut motility may improve the gut microbiome.

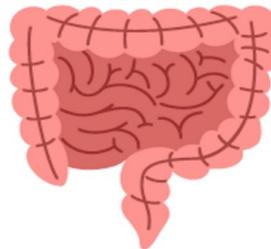
See further website on gut motility on CS ([www.drkimblake.com](http://www.drkimblake.com))

## Vagal & Enteric Nerve Dysfunction



### Triggers

- Stress
- Poor Sleep
- Missing a Meal



Vagal Nerve Dysfunction



Abnormal Peristalsis



Delayed Gut Emptying



Increased Fermentation



Gut Dysbiosis (Abnormal Gut microbiome)

### References:

Cloney, K., et al. Etiology and functional validation of gastrointestinal motility dysfunction in a zebrafish model of CHARGE syndrome. *FEBS* 2018, 285(11), pp.2125-2140.

Blake, K.D. and Hudson, A.S. Gastrointestinal and feeding difficulties in CHARGE syndrome: A review from head-to-toe. *AJMG* 2017 Vol. 175

<https://www.yalemedicine.org/conditions/abdominal-migraine>



[www.drkimblake.com](http://www.drkimblake.com)

# Causes et validation fonctionnelle des troubles de la motricité intestinale chez le zebrafish modèle de CHARGE

## Loss of CHD7 in Zebrafish results in:

- Smaller stomachs and GI tracts with normal epithelial and muscular histology.
- Decrease and disorganized vagal nerve projections particularly in the fore gut.
- Less ability to empty their GI tract only minimally improved by pro kinetic agents.

## Future:

Zebrafish are an excellent model for studying compounds that improve GI motility in individuals with CHARGE syndrome.



Clooney et al FEEBS 285,11, 2018

# La tachycardie posturale orthostatique

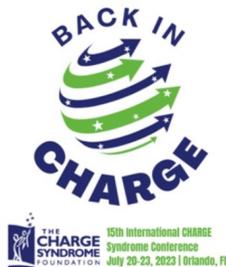
Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS)  
in CHARGE syndrome and a novel treatment using vagal nerve  
stimulation therapy (VNS)

July 20<sup>th</sup> – 23<sup>rd</sup> 2023



17 ans

Dr. Kim Blake  
Dr. Julia Morrison



Dr. Roya Vakili  
Lekaa Elhajmoussa



## **Symptômes de dysautonomie**

**Mauvaise régulation du système nerveux autonome**

**Système parasympathique dominant**

Fatigue

Accès de pâleur

Syncope au levée

Hypotension orthostatique

Malaise aux changements de position

Troubles digestifs bizarres

Diagnostiquer l'hypotension orthostatique, l'hyperréactivité vagale et la tachycardie positionnelle par le tilt test

## How to diagnose POTS with a Tilt Table Test



Heart rate and blood pressure were recorded throughout the test. The blood pressure did not change, but the heart rate increased by over 40 beats per minute (76  goes to 120) when she was positioned to 90° (upright) Lowering her to a supine position returned the heart rate to normal.

Enquête par questionnaire de 31 personnes CHARGE

# Study: Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) in CHARGE syndrome

Julia Morrison, George Williams, Angela Arra, Kim Blake

**METHODS:** The COMPASS 31, a validated questionnaire designed to measure dysautonomic symptoms, was adapted for this study. Data from individuals with CS age 12 or older (not just those with dysautonomic symptoms). The questionnaire listed symptoms (e.g., tachycardia, presyncope, fatigue, nausea, constipation) with a Likert scale from 1 (occurs never) to 4 (occurs often, e.g., once per week)

# POTS questionnaire – summary of results



Qualitative Themes

“ headache chest pain  
emergency surgery fatigue sweaty  
dizzy POTS heart test  
missing school hot weather  
grand mal seizure

*40% of individuals met criteria for POTS  
compared to 1% of the general population*

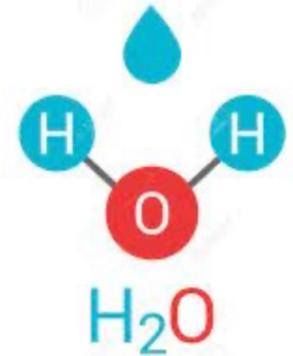
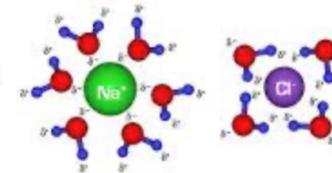
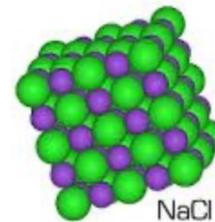
Soyons conscient de l'existence possible de ces symptômes fonctionnels neurovégétatifs

## Discussion from our research

- POTS may be more frequently found in older individuals with CS and should alert families and practitioners to consider this when an individual with CS presents with fatigue and dizziness especially when triggered by heat and stress.
- 10-minute stand test can be used in an office setting or at home.
- Dysautonomia; problems with the autonomic nervous system, (ANS) is likely in CHARGE syndrome given the temperature and pain variability.

# Treatments – Nonpharmacological

- Watch for triggers e.g., hot weather,
- Fluids with electrolytes and Increase salt in diet
- Avoid prolonged standing
- Limit caffeinated drinks
- Small frequent meals and lower carbohydrates.
- Compression stockings
- Refer to rehabilitation specialists
- Aquatic Therapy for PT – range of motion
- Physical therapy – “build up” conditioning of exercise

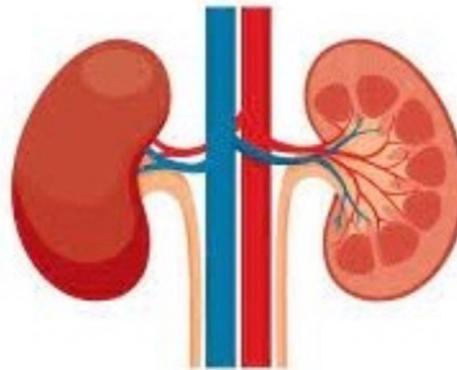
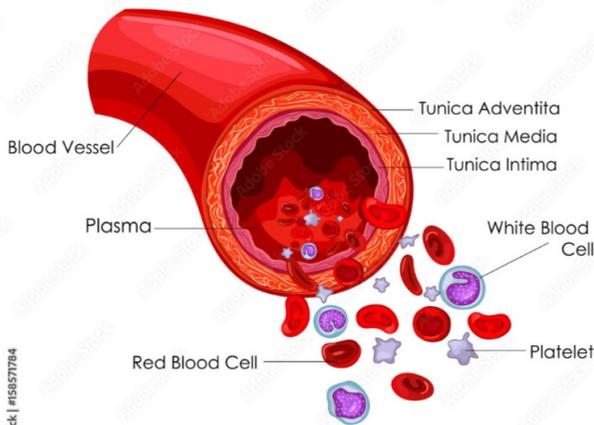


*Physical Therapy...  
will move you!*

# Treatments - Pharmacological



Blood Vessels



KIDNEYS

- Fludrocortisone. Helps the kidneys retain sodium (to treat Syncope and hypovolemia)
- Beta-Blockers Helps to block effort of adrenal hormone on lowest heart rate. (use low dose for palpitation).
- Pyridostigmine particularly for constipation.
- Midodrine – improving blood vessel constriction.
- Refer to neurology and or Cardiology.

# POTs and VNS in CHARGE Patient

Roya Vakili, MD



# CHARGE Syndrome Patient with VNS implant

25 year old young lady with history of CHARGE syndrome

- Development delay
- Cognitive impairment
- Epilepsy
- retinochoroidal coloboma (legally blind b/l)
- POTS, syncope,
- Migraines, cyclic vomiting
- Dandy Walker Syndrome
- Suppressed immune system
- Sensorineural hearing loss, bilateral
- No heart abnormality (echo 2019 normal)

Vagal Nerve stimulator



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Seizure

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yseiz](https://www.elsevier.com/locate/yseiz)



Vagal nerve stimulation is beneficial in postural orthostatic tachycardia syndrome and epilepsy

Zeljka Petelin Gadze<sup>a</sup>, Andreja Bujan Kovac<sup>a,\*</sup>, Ivan Adamec<sup>b</sup>, Nina Milekic<sup>c</sup>, Vlatko Sulentic<sup>a</sup>

# VNS response

Overall significant improvement since implant of VNS.  
Significant improvement noted about 3-6 months after implant

Patient reached therapeutic dose of VNS for epilepsy 1.5 mA on June 21, 2023

The VNS was set for sending extra VNS stimulation for heart rate 20% above patient baseline throughout the programming of device

She is more alert and, less tired; more engaging with people.

She was able to say more words – for example call her mother – “mom” had not done this for years.

She took a few steps walking. (normally wheel chair bound)



**L. Denno: 10 stratégies pour promouvoir des comportements positifs (bien-être?, équilibre?) pour les enfants CHARGE**

- *Le comportement vient de l'interaction avec l'environnement, en observant les réactions des autres (la famille, l'école, la rue, etc).*
- *Le comportement est contextuel; chaque enfant a un comportement dans son contexte, unique.*
- *Les enfants CHARGE ont besoin d'un cadre et de prévisibilité*
- *Tout leur prend plus de temps; il faut être patient*

**Positif:**

- *Etre cohérent*
- *Etre positif: dire à l'enfant ce qu'il faut faire (et non ce qu'il ne faut pas faire)*
- *Présenter des alternatives*
- *Utiliser un mode de communication adapté, des mots et des idées simples et directes*
- *Si vous ne savez plus quoi dire ne dites rien.*
- ***N'essayez pas de «persuader» votre enfant d'avoir «un comportement CONFORME » et n'espérez pas que quelqu'un puisse y arriver.***

**Négatif à éviter - voire bannir:**

- *Les punitions ou châtiments ; **peuvent avoir des effets terribles tels que l'évitement, des réponses trop émotionnelles et agressives.***
- *Les punitions n'apprennent pas de comportement correcte alternatif*
- *Chercher et croire à **des solutions magiques***
- ***Donner des excuses***
- ***Accuser ceci ou cela ou les autres***

***En conclusion:***

***Une conférence donnant une grande place***

- aux enfants***
- aux récits de parents***
- aux réseaux de parents***
- aux groupes de jeunes adultes***
- aux groupes de frères et sœurs***
- au partenariat école / famille***