



# Déficiência intellectuelle, Génétique et Famille : quel lien ?

**U**ne déficiéncie intellectuelle avec ou sans handicap associé peut avoir de nombreuses causes. Certaines sont dites environnementales, liées à la grossesse, à des traumatismes autour de la naissance, aux conséquences d'une maladie infectieuse, à des accidents. Depuis la découverte de la trisomie 21, la génétique a permis de connaître d'autres causes de déficiéncie intellectuelle, dont l'origine pour certaines, reste encore inconnue. Comment connaître cette cause, c'est ce que ce dossier souhaite illustrer. Savoir permet de mieux comprendre son enfant, d'envisager le parcours médical et éducatif le plus adapté et d'informer la famille. Ce dossier aborde dans un premier temps la consultation d'expertise génétique et dans un second temps son corollaire le conseil génétique.

## UN PEU D'HISTOIRE

**1865** : MENDEL, moine autrichien, travaille sur des végétaux et particulièrement sur les petits pois. Il publie un article dans une revue scientifique où il énonce les lois de transmission de certains caractères héréditaires.

Ce travail reste inconnu pendant 30 ans.

**1869** : premier isolement de l'ADN, alors appelé nucléine.

**1879** : FLEMMING décrit la première division cellulaire.

**1880** : découverte de la fusion de noyau de l'ovule et du spermatozoïde, élément essentiel de la fécondation.

**1888** : WALDEYER introduit pour la 1<sup>re</sup> fois la notion de chromosome ou « corps colorable ».

**1952** : WATSON et CRICK découvrent la structure de l'ADN en double hélice.

**1959** : LEJEUNE et son équipe découvrent l'anomalie chromosomique « responsable » de la trisomie 21.

**1989** : lancement du programme de séquençage du génome humain.

**1999** : 1<sup>er</sup> séquençage d'un chromosome humain : le chromosome 22.

**2003** : séquençage complet du génome.

## ● Consultation de Génétique et Conseil Génétique : 2 démarches spécifiques

Pour connaître la cause d'une déficience intellectuelle, ou autre, unique ou multiple, avec ou sans autre handicap associé, la **CONSULTATION D'EXPERTISE GÉNÉTIQUE** peut faire partie des consultations nécessaires à l'élaboration d'un diagnostic.

Lorsque le diagnostic permet d'identifier une anomalie génétique, parfois rapidement ou après une plus longue attente, le **CONSEIL GÉNÉTIQUE** permet d'évaluer les risques de récurrence de cette anomalie chez les apparentés et la descendance à venir.

### POUR MIEUX COMPRENDRE

Si on compare l'ADN à un texte faisant fonctionner le corps :

- Avec le caryotype standard, on peut regarder s'il y a des **chapitres** en moins, en plus ou déplacés.
- Avec un caryotype moléculaire (disponible à l'hôpital depuis 2007), on peut désormais regarder s'il y a des **paragraphes** en moins, en plus ou déplacés. Ces nouvelles techniques permettent de poser des diagnostics étiologiques chez de plus en plus de patients, notamment chez des patients qui ont eu, anciennement, un caryotype normal.

Par contre, il faut attendre... encore quelques années, pour pouvoir accéder aux **mots et aux lettres** du texte... Autrement dit on ne sait pas encore détecter toutes les causes génétiques possibles de retard mental.

### → Les différentes techniques d'analyse des chromosomes

#### 1. LE CARYOTYPE STANDARD EST L'EXAMEN GÉNÉTIQUE LE PLUS PRESCRIT > figure 1

Il permet de diagnostiquer les anomalies de nombre et/ou d'aspect des chromosomes. Les chromosomes sont traités et colorés afin de faire apparaître des bandes claires et sombres. Ainsi, ils peuvent être vus au microscope, comptés et observés, maintenant avec des techniques élaborées.

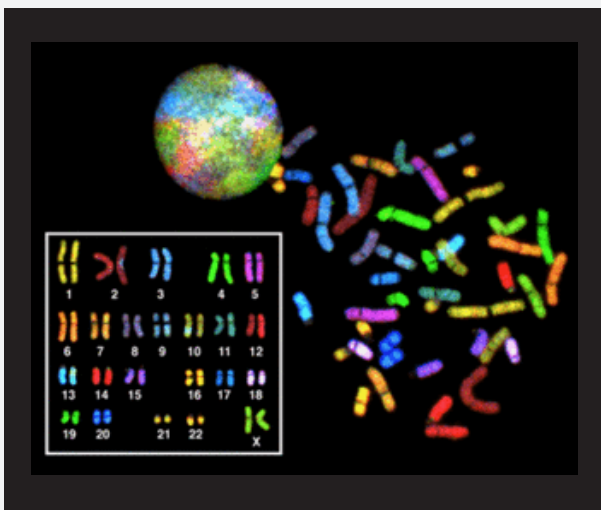


Figure 1

#### 2. LES EXAMENS DE LA CYTOGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

- **FISH (Fluorescence In Situ Hybridation)** > figure 2 depuis les années 80 : elle sera proposée si le médecin a une hypothèse diagnostique précise. Cette technique permet de vérifier une anomalie vue au caryotype standard, ou de confirmer un doute sur un chromosome.

- **CGH ARRAY**, appelé aussi caryotype moléculaire ou puce à ADN permet une comparaison entre l'ADN du patient et celui d'un témoin. Les puces à ADN permettent de détecter les anomalies de très petite taille non visibles au caryotype standard. Elle est utilisée quand le médecin généticien n'a pas d'hypothèse diagnostique précise.

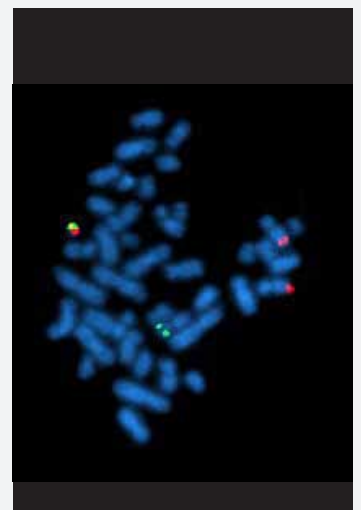


Figure 2

**QUELQUES DÉFINITIONS**

• **ADN**

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est le constituant des chromosomes au sein des noyaux cellulaires. Il est le support du programme de la synthèse des protéines nécessaires à la constitution de tout être vivant. Sa fonction principale est de stocker les informations génétiques. Une autre fonction essentielle de l'ADN est la transmission de cette information de génération en génération : l'hérédité.

• **CHROMOSOME** > figure 3

C'est le support de l'hérédité. Il se compose d'ADN compacté. Il ne devient visible que pendant la division cellulaire : courte période du cycle cellulaire. Chaque chromosome contient en moyenne 600 gènes.

• **CARYOTYPE**

C'est l'outil principal utilisé pour analyser les chromosomes au niveau de leurs nombres et de leur aspect. Il permet ainsi de mettre en évidence les anomalies chromosomiques. Le caryotype humain normal comporte 46 chromosomes identifiés et classés par paires, du numéro 1 au numéro 22. La 23<sup>e</sup> paire est constituée des 2 chromosomes sexuels. Ils sont désignés à l'aide de la lettre X et de la lettre Y. Le caryotype d'une personne de sexe féminin est : 46 XX. Le caryotype d'une personne de sexe masculin est : 46 XY.

• **GÈNE** > figure 4

Unité de matériel génétique. Un gène code une ou plusieurs protéines.

• **GÉNOME** > figure 5

Ensemble du matériel génétique d'une cellule ou d'un individu.

• **SÉQUENÇAGE DE L'ADN**

Il consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides (élément de base de l'ADN) pour un fragment d'ADN donné.

• **SYMPTÔME**

C'est un signe, il révèle une maladie (exemple : malformation cardiaque).

• **SYNDROME**

C'est un ensemble de signes.

Figure 3 : de la cellule à l'ADN

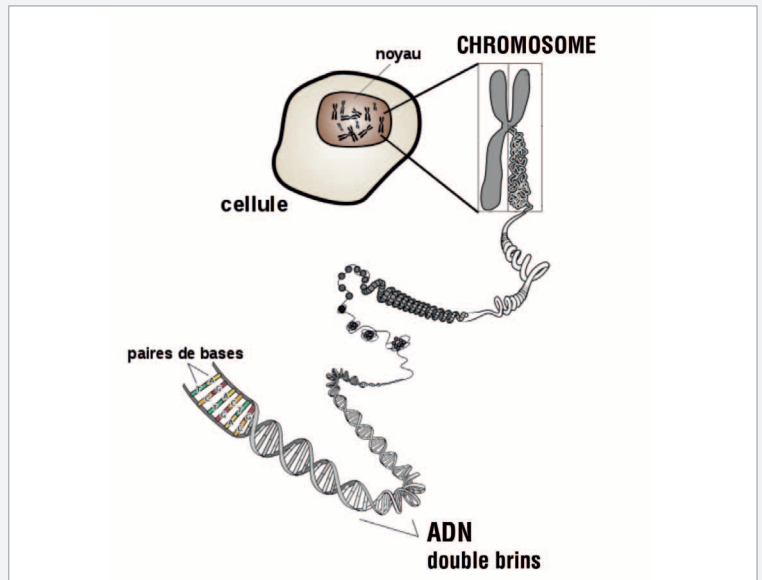
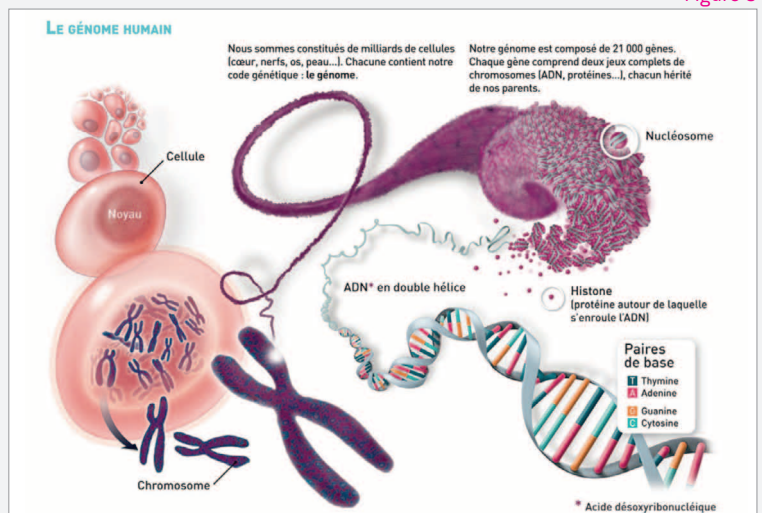


Figure 4



Figure 5



## • La consultation d'expertise génétique

C'est une consultation médicale qui se déroule dans un service spécialisé de l'hôpital.

### POUR QUOI FAIRE ?

La consultation de génétique a pour but d'identifier la cause :

- d'une déficience intellectuelle avec ou sans handicap associé,
- d'un syndrome rare,
- d'une maladie rare.

#### CONNAÎTRE LA CAUSE PERMET :

- d'éviter l'errance diagnostique ;
- d'évaluer le risque de récurrence de l'anomalie génétique décelée chez les apparentés et la descendance à venir ;
- de déculpabiliser les parents au plan éducatif qui ont entendu qu'ils étaient « responsables » des difficultés de leur enfant ;
- de comprendre certains comportements du patient d'optimiser l'accompagnement du patient (soins, rééducation, orientation...)

### À QUEL MOMENT ?

#### → EN DIAGNOSTIC PRÉNATAL : OU DPN

Le DPN est proposé pendant une grossesse en cours :

- Quand il existe un problème génétique familial connu ;
- Quand un enfant déjà né présente une anomalie chromosomique ;
- Quand des anomalies physiques significatives sont détectées à l'échographie ;
- Quand les marqueurs sériques indiquent un risque de trisomie 21 : ces marqueurs évaluent la probabilité d'un risque mais seule une amniocentèse permet de confirmer avec certitude le diagnostic de trisomie 21.

N.B. : L'âge maternel n'est plus, à lui seul, une indication depuis 2009.

**Entouré par l'équipe pluridisciplinaire, en connaissance de tous les éléments disponibles, le couple, et lui seul, choisit d'accepter ou de refuser un diagnostic prénatal.**

Une anomalie chromosomique peut être suspectée quand le patient présente une déficience intellectuelle, un retard ou une anomalie de croissance, des malformations des membres ou organes internes, des particularités morphologiques même discrètes, du visage, du squelette de certains organes, une épilepsie, des troubles du comportement...

#### → EN DIAGNOSTIC POST NATAL

Chez le nouveau né

Chez l'enfant

Chez l'adulte : il est possible de venir à tout âge

Si un diagnostic est posé chez le patient, un conseil génétique [évaluation du risque de récurrence] pourra être proposé.

Pour les naissances suivantes

Pour la famille élargie : fratrie, cousins.

Après un ou plusieurs résultats négatifs, ce n'est pas parce que l'on n'a pas pu mettre une anomalie génétique en évidence qu'elle n'existe pas, mais les techniques à disposition, bien qu'évoluant beaucoup, gardent des limites. Dans ce cas, il est proposé de revenir en génétique pour une consultation de suivi. En fonction de l'évolution du patient et des techniques à disposition, la possibilité de poursuivre les investigations génétiques sera réévaluée.

#### → EN DIAGNOSTIC PRÉSYMPTOMATIQUE

Il peut être demandé quand il y a une anomalie génétique présente et identifiée dans la famille dont la manifestation est tardive [chorée de Huntington par exemple].

Cette consultation permet à la personne qui sollicite l'examen de connaître son statut génétique = porteuse ou non porteuse de la mutation familiale. Elle se déroule toujours selon un protocole très précis incluant notamment la présence d'un psychologue quel que soit le résultat.

## QUI LA DEMANDE ?

Cette consultation peut faire partie d'une démarche diagnostique à la demande :

- d'un obstétricien,
- d'un pédiatre hospitalier ou non,
- d'un médecin traitant,
- d'un spécialiste
- et enfin de la famille elle-même...

Hormis pour les femmes enceintes, il n'y a pas « d'urgence » à consulter. Par contre, le résultat peut influencer la mise en route ou l'ajustement d'un parcours de soins quand c'est nécessaire, ainsi que la décision d'une nouvelle grossesse.

## OÙ CONSULTER ?

Sur la région Centre Est, le CLAD : Centre Labellisé de références des Anomalies du Développement et des syndromes malformatifs.

Il comprend le site coordonnateur implanté dans le service de génétique de l'Hôpital Femme Mère Enfant (HFME) du CHU de Lyon ; ainsi que les sites des CHU de Saint-Etienne, Clermont-Ferrand et Grenoble.

[www.feclad.org](http://www.feclad.org) – cliquer sur la Région Centre Est puis le CHU de votre département.

Email : [genetiquehfme@gmail.com](mailto:genetiquehfme@gmail.com)

Pour prendre rendez-vous : HFME au 6<sup>e</sup> étage, 59, bd Pinel - 69677 Bron cedex.

Tél. secrétariat : 04 27 85 55 73 et 04 27 85 51 41



Le professeur Ederly en consultation

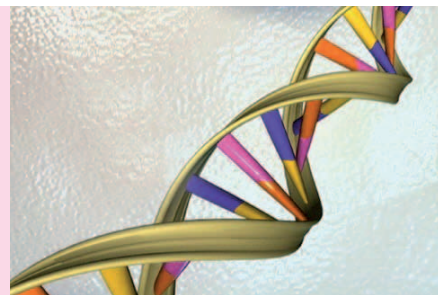
## DÉROULÉ DES CONSULTATIONS

### → LA PREMIÈRE CONSULTATION EST DITE « DE RENCONTRE »

1. Le médecin reprendra d'abord l'histoire de l'enfant : il est nécessaire d'apporter tous les documents médicaux suivants : le carnet de santé, les résultats d'exams, les radiographies. Les premières photos et vidéo de l'enfant pourront aussi apporter des renseignements précieux.
2. L'arbre généalogique sera établi par le médecin généticien en reprenant les antécédents médicaux de vos apparentés proches. C'est une étape systématique de la consultation.
3. Bien sûr un examen clinique détaillé sera réalisé. Avec l'autorisation de la famille, des photos seront prises pour compléter le dossier médical.
4. En fonction de l'examen clinique, un bilan sanguin et/ou urinaire sera proposé, toujours avec le consentement préalable, signé par les parents.
5. Les consultations génétiques ont une durée moyenne d'une heure, souvent plus.
6. Suivant les services, un ou une psychologue peut être présent lors de la consultation médicale. Il/elle prend spécifiquement en compte les aspects affectifs, relationnels, émotionnels de la consultation. L'intervention d'une assistante sociale peut être proposée pour répondre aux questions d'ordre administratif.

## DÉROULÉ DES CONSULTATIONS (suite)

Nous rappelons qu'une explication génétique n'est pas toujours mise en évidence au cours de cette démarche d'investigation et que la cause recherchée n'est pas toujours d'origine génétique. Lorsqu'un diagnostic est posé, il peut l'être rapidement (quelques semaines) ou tardivement (plusieurs mois parfois plusieurs années).



Structure de l'ADN en double hélice

### → LA CONSULTATION DE RESTITUTION DU RÉSULTAT

#### 1. Le temps de l'annonce du diagnostic

Le protocole de l'annonce est encadré par la loi : « **l'annonce diagnostique doit être délivrée au cours d'un entretien individuel** » (Code de la Santé Publique art L.1 111,2). Elle ne doit donc pas se faire par téléphone ou par courrier.

Une annonce diagnostique reste toujours un moment singulier. Ce que le patient et ses proches vont pouvoir faire de cette information dans leur histoire de vie individuelle et familiale reste quelque chose d'éminemment subjectif parce que chaque histoire est unique, chaque enfant est différent, chaque famille est singulière. L'annonce d'une cause génétique aux difficultés présentées par l'enfant ou l'adulte venu consulter est souvent **une information ambivalente**.

#### Chaque histoire est unique, chaque enfant est différent, chaque famille est singulière

C'est à la fois un choc car cette origine constitutionnelle peut dramatiser la situation au sens où on ne sait actuellement pas réparer les anomalies génétiques dans la plupart des cas. Il n'est donc pas impossible que le patient garde des difficultés voire un retard de développement. Ce choc est d'autant plus observé que les annonces diagnostiques sont précoces (période néonatale) et qu'elles arrivent parfois avant que les parents aient pu constater l'ampleur des difficultés de l'enfant.

Mais l'énoncé d'un diagnostic peut aussi être **un véritable soulagement** pour les patients et leurs familles. Ils peuvent enfin mettre un nom sur l'origine des difficultés, mieux comprendre la nature des problèmes, mieux communiquer avec leur entourage, et parfois optimiser l'accompagnement. **Ils disent mieux « savoir contre quoi ils se battent »**. Ceci est particulièrement observé dans un contexte d'annonce tardive (chez des adolescents, des adultes) qui met alors fin à une longue errance diagnostique, déculpabilise souvent les parents et donne toute sa place à la prise en charge éducative.

#### 2. Le temps de l'Accompagnement

Dans l'idéal, l'accompagnement des familles doit se faire tout au long de la démarche d'investigation diagnostique, lors de la première consultation « de rencontre », lors des suivantes, jusqu'à l'annonce du diagnostic lorsqu'il y en a un. Tout au long de ce parcours l'accompagnement comporte plusieurs aspects :

- **MÉDICAL** : plusieurs propositions peuvent être faites suivant les besoins : examens complémentaires, consultation de spécialiste si nécessaire, traitement éventuel selon la pathologie.
- **PSYCHOLOGIQUE** : des entretiens à visée d'accompagnement individuel et familial peuvent être proposés dans les services de génétique
- **SOCIAL** : information sur la MDPH pour l'aide humaine, aménagement du logement, aide financière, Orientation scolaire et professionnelle Reconnaissance du handicap (carte d'invalidité).

#### Le généticien s'assurera que la prise en charge de l'enfant est adaptée durant la période d'investigation.

Une consultation de suivi d'annonce est également souhaitable car les familles ne peuvent pas tout enregistrer, tout comprendre en une seule fois. Elles peuvent alors revenir pour poser leurs questions, demander des précisions.

L'équipe pluridisciplinaire doit rester à la disposition des familles, même longtemps après l'annonce. Une mère est par exemple revenue 12 ans après la pose d'un diagnostic chez sa fille en période néonatale pour savoir si on pouvait lui en dire un peu plus en 2012 sur l'anomalie chromosomique décelée.

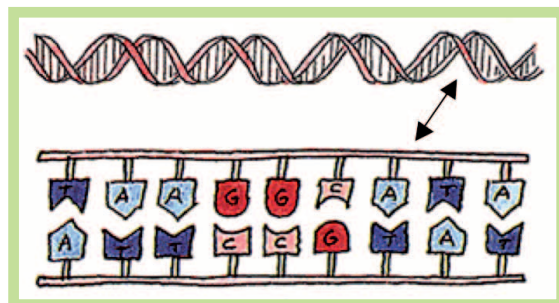
DOCUMENT DESTINÉ AUX ENFANTS

► Réalisé par le service de génétique du Professeur P. Ederj à l'hôpital Femme-Mère-Enfant à Bron.

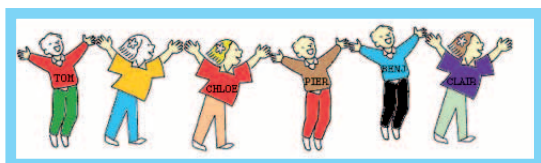
# Bonjour !

- Ton corps est composé de millions de petits morceaux qu'on appelle des cellules.
- À l'intérieur de ces cellules se trouve une longue guirlande qui s'appelle chromosome quand elle est embobinée et ADN quand elle est débobinée.
- La moitié de cet ADN a été donné par ta maman, l'autre moitié par ton papa.
- Cette guirlande contient un code, une disposition rien qu'à toi d'encore plus petits morceaux, qui décide si tu as les yeux bleus ou noirs, les cheveux raides ou frisés.
- Parfois, il manque un petit morceau dans cette guirlande ou alors les morceaux ne sont pas dans le bon ordre, et cela empêche le corps de bien fonctionner.

Voici un morceau d'ADN



Voici un morceau du code



Tu peux donner un peu de sang pour que les docteurs puissent regarder tes chromosomes ou ton ADN. Cela aidera à mieux comprendre ce qu'il t'arrive.

## Comment se passe une prise de sang ?

- Tu pourras être accompagné(e) de ta maman ou de ton papa. Tu t'installeras confortablement sur un lit. Il pourra y avoir une autre personne qui t'aidera à ne pas bouger.
- On met un petit élastique autour de ton bras. Tu dois serrer le poing comme pour faire de la boxe. On pique dans une veine avec une aiguille et on prend un peu de sang dans un tube. Tu peux regarder ou ne pas regarder, c'est comme tu veux. Ça ne dure pas très longtemps. Après, on met un pansement et c'est fini !



## Qui va regarder mon ADN ?

Ton docteur va envoyer le tube de sang à d'autres docteurs qui connaissent bien les chromosomes et l'ADN et qui savent où il faut regarder. Dès que ton docteur aura des résultats, il en parlera avec toi et avec tes parents.

## À qui puis-je poser des questions si je ne comprends pas tout ?

Si tu as des questions sur la prise de sang, les chromosomes, l'ADN, ou sur autre chose, ton docteur est là pour t'écouter et répondre à tes questions et t'expliquer comment ça va se passer.





## • Le conseil génétique

**En s'appuyant sur le diagnostic clinique et les différents résultats d'examen (caryotype etc.) le généticien évaluera le risque d'une nouvelle apparition de l'anomalie génétique connue dans la famille chez les apparentés et la descendance à venir.**

### EST-IL SYSTÉMATIQUE ?

Il est proposé après une consultation d'expertise génétique, dont il est le complément logique [éventuellement au moment de la consultation de restitution des résultats].

Il n'est sûr que si le généticien dispose du diagnostic précis d'une anomalie chromosomique, mais il reste possible dans tous les cas avec un niveau de précision variable selon les situations.

### POUR QUOI FAIRE ?

Le conseil génétique a pour but d'évaluer le risque qu'une personne ou un couple transmette une anomalie chromosomique entraînant une maladie ou un syndrome. Le risque de transmission est la probabilité de transmettre l'anomalie génétique diagnostiquée. On distingue deux origines dans la survenue d'une anomalie chromosomique :

- **« DE NOVO »** c'est-à-dire « accidentelle », l'anomalie est survenue lors de la méiose, dans les cellules germinales, bien avant la fécondation, par des mécanismes complexes au cours desquels des échanges génétiques ont lieu. Les parents ont un caryotype normal et de ce fait, le risque pour la descendance qu'une telle anomalie chromosomique se renouvelle est très faible.

- **HÉRITÉE** : l'un des parents ou les deux peuvent être porteurs d'une anomalie génétique. Le risque de récurrence de la transmission de l'anomalie génétique est alors beaucoup plus élevée pour la descendance à venir et pour les apparentés. Mais tant qu'un diagnostic n'est pas posé dans la famille, il est difficile de faire la différence entre ces deux types de situation.

### LIMITES DU CONSEIL GÉNÉTIQUE

Il est parfois impossible de prévoir la sévérité d'un handicap ou d'une maladie. De plus, la manifestation clinique d'un même handicap ou d'une même maladie peut varier d'une personne à l'autre alors que l'anomalie génétique est la même.

Si le diagnostic de la maladie reste inconnu, si l'arbre généalogique ne permet pas d'identifier son mode de transmission : **l'évaluation exacte du risque est impossible.**

**N'oublions pas que tous les handicaps ne sont pas d'origine génétique.**

Toutefois, les progrès scientifiques constants permettent aussi parfois d'apporter une réponse plusieurs mois ou plusieurs années après une première démarche. Il ne faut pas hésiter à consulter de nouveau.

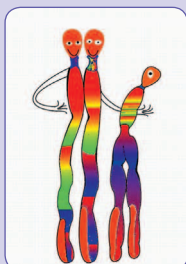
## • Qui informe les proches ?

Dans le cadre du respect du secret médical, aucun médecin ne peut transmettre un diagnostic à des proches. Ce rôle est exclusivement réservé au patient ou à ses parents quand celui-ci est mineur et ne peut exprimer son avis.

Après chaque consultation, le généticien envoie aux parents un compte rendu qui reprend les informations délivrées lors de la rencontre.

Ce document sera très utile pour expliquer aux proches ce qui a été dit en consultation. Cette étape peut être délicate notamment dans les situations d'anomalies héréditaires puisqu'il faut alors annoncer une « mauvaise nouvelle » : le fait que d'autres personnes dans la famille peuvent être concernées par le handicap. Mais ne rien dire peut avoir des conséquences très importantes pour les membres de la famille. L'équipe pluridisciplinaire peut aider la famille à trouver la façon de transmettre cette information et reste à la disposition des proches qui peuvent venir consulter à leur tour pour évaluer leur risque d'être effectivement concernés ou non par le handicap connu dans la famille.

À l'inverse l'annonce dans la famille du caractère de novo, c'est à dire accidentel d'un handicap est souvent rassurant pour les parents et les apparentés notamment les frères et sœurs qui peuvent alors envisager plus sereinement le fait de devenir parents à leur tour.



### La commission **HANDICAP MENTAL ET GÉNÉTIQUE** de l'Adapei du Rhône

#### Ses objectifs :

- Être un lien entre les familles dont l'enfant est atteint d'un handicap rare ou d'origine génétique pour se connaître, confronter leurs expériences, suivre le parcours médical et éducatif de cet enfant.
- Permettre aux familles dans l'ignorance de la cause du handicap de leur enfant de s'informer sur les techniques de diagnostic les plus récentes et d'évaluer les enjeux d'une telle démarche loin d'être facile
- Encourager les établissements où tous ces handicaps sont déjà présents à conseiller aux familles de procéder à de nouvelles recherches pour connaître le diagnostic.
- Informer les familles en organisant des soirées débat, notamment autour du thème « Handicap, pourquoi chercher la cause ? » animée par le Professeur Ederly, et aux travers des publications dans le Bulletin de l'association.

Contact : [genetique@adapeidurhone.fr](mailto:genetique@adapeidurhone.fr)

Coordinatrice : Danièle Le MAIRE

## • Où trouver un soutien ?

En première intention, il est préférable de joindre :

– MALADIES RARES INFO SERVICES : au 08 10 63 19 20

– SUR INTERNET : [www.orphanet.net](http://www.orphanet.net)

(Internet peut jouer un rôle important mais reste à utiliser avec précautions)

Les associations sont complémentaires du corps médical :

– VALENTIN APAC : [www.valentin-apac.org](http://www.valentin-apac.org)

Ce site très complet comporte une banque de données particulièrement intéressante pour toutes les anomalies chromosomiques. L'adhésion à cette association permet de recevoir des guides détaillés sur les anomalies chromosomiques et des syndromes qui s'y rapportent. Elle centralise des informations sur les maladies rares et peut permettre de mettre en contact des familles concernées par le même handicap.

– ADAPEI DU RHÔNE :

[www.adapeidurhone.fr](http://www.adapeidurhone.fr) / Tél. : 04 72 76 08 88

→ ONT PARTICIPÉ À CE DOSSIER :

Danièle Le Maire, Catherine Morey et Joseph Pignal.

Avec la collaboration du Professeur Ederly et Françoise Houdayer, psychologue.