

« AFFECTIVITE, SEXUALITE, HANDICAP »

Présentation de

Mme M-C. de BLOIS

(Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier - Généticienne
Hôpital NECKER - Paris)

Procréation chez les personnes handicapées :
Le point de vue du généticien

Organisé par l'APEI de Saint-Amand Montrond et en partenariat avec le GEFSS de
Poitiers

Procréation chez les Personnes Handicapées: Le point de vue du généticien

Docteur MC de Blois
Laboratoire de cytogénétique, hôpital Necker Enfants Malades
Paris

Colloque francophone de Noirlac
Nov 2008

www.plateforme-maladiesrares.org/

www.orpha.net

www.alliance-maladies-rares.org/

Dans le projet d'avenir d'une personne en situation de handicap, le désir d'enfant se fait de plus en plus fréquent
Les familles dont l'un des deux parents au moins est en situation de handicap sont de plus en plus nombreuses

L'explosion de la génétique ces 50 dernières années a permis de trouver une cause au handicap dans environs 50% des cas.
Cela surtout en cas de handicap grave.

Les familles font donc de plus en plus appel au généticien.
Cette intervention du généticien se fait à plusieurs moments de la vie: naissance, enfance et âge adulte quand la personne en situation de handicap ou sa famille s'interroge sur la cause du handicap ou sur les risques de récurrence

Chaque personne est unique, dotée d'un patrimoine génétique qui lui est propre: le **génom**e

Son **phénotype**, est lié à ses gènes mais aussi aux interactions entre les gènes, aux combinaisons de leurs fonctions , aux interférences avec l'environnement cellulaire.

Le phénotype est aussi sous l'influence du milieu. Ce sont les **caractères acquis** qui ne sont pas hérités.

Nous ne sommes donc pas déterminés par le seul programme génétique.

Définitions:

➤ **Maladie congénitale** : le processus pathologique est survenu avant la naissance (vie embryonnaire ou fœtale)

Les causes peuvent être

- ✓ Génétiques (anomalie chromosomique, maladie génique)
- ✓ Environnementales (virus, toxiques)
- ✓ Socioculturelles

➤ **Maladie génétique** : maladie due à une altération du programme génétique soit par altération d'un gène, soit par déséquilibre quantitatif

➤ **Maladie héréditaire** : maladie qui se transmet d'une génération à l'autre

Définitions

Handicap terme englobant des difficultés de

- nature (mental, moteur)
 - gravité (sévère, modéré, léger)
 - causes (organiques, socio économiques, psychologiques)
- très diverses

Déficiences intellectuelle:

Fonctionnement intellectuel significativement au dessous de la moyenne associé à des difficultés d'adaptation

Basée sur le QI, la moyenne étant 100, sont considérés comme ayant une déficience intellectuelle les patients ayant un QI inférieur à 70 (RM léger : QI entre 50 et 70, QI sévère : QI < 50)

Cette classification ne rend pas compte de l'hétérogénéité clinique et étiologique de ces déficiences

Actuellement, d'autres critères sont donc pris en compte

Epidémiologie :

- Le retard mental touche environs 2à3% de la population
- Une cause est identifiée dans environs 50% des cas de RM sévères et 20% des cas de RM modérés
- On estime que 40% des enfants nés de mères ayant une déficience mentale sont handicapés.

Le rôle du généticien est d'informer de risques de survenue d'une maladie chez une personne: c'est le conseil génétique.

Pour cela il faut avoir un diagnostic.

Deux étapes sont nécessaires pour faire le diagnostic d'une maladie génétique:

- Reconnaître que la maladie est génétique
- Déterminer la maladie dont il s'agit

La démarche diagnostique

- L'enquête familiale (arbre généalogique, histoire familiale)
- L'anamnèse du patient (grossesse, naissance, période néonatale)
- L'étude du développement (moteur, scolaire, comportement)
- L'examen clinique rigoureux:
 - ✓ Paramètres de croissance
 - ✓ Examen somatique
 - ✓ Analyse morphologique
 - ✓ Comportement (communication, langage, agressivité, passivité...)
- Examens complémentaires: radio, scanner, IRM, examens biologiques, caryotype...
- En cas d'orientation diagnostique: bilans métaboliques, examens génétiques en haute résolution, étude génique

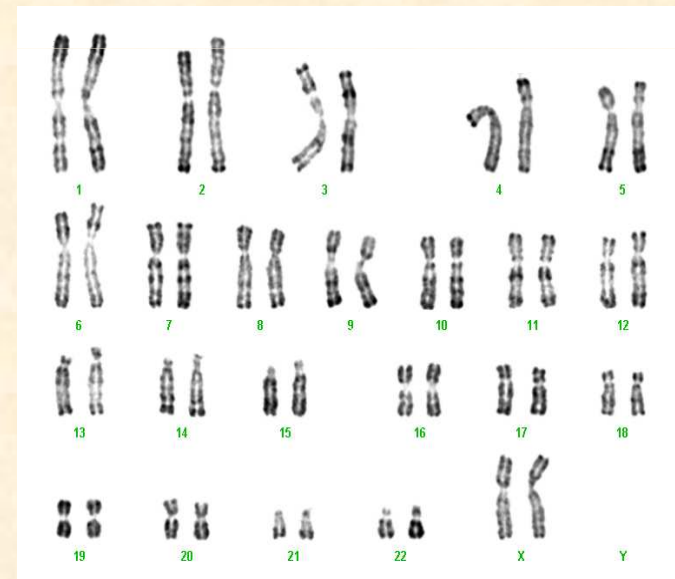
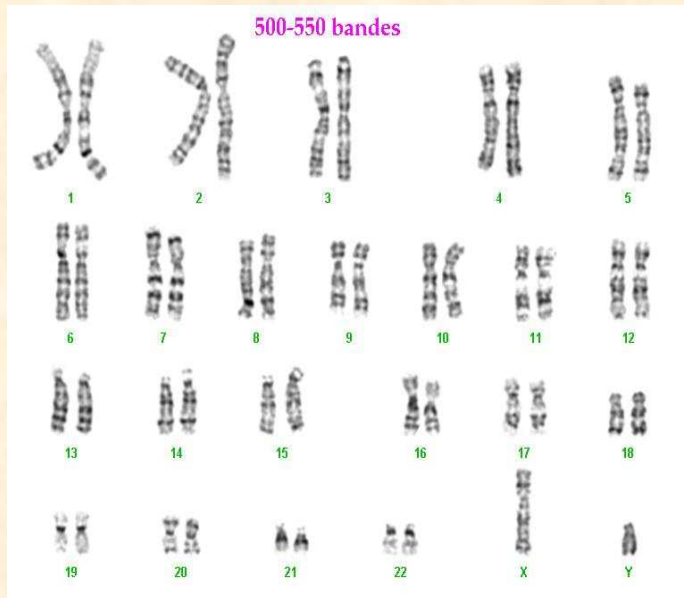
Les anomalies chromosomiques

Chaque personne reçoit 23 chromosomes de son père et 23 de sa mère. Ces chromosomes sont visibles grâce au caryotype, étude globale du génome le plus facile à réaliser.

Caryotype normal

Caryotype masculin: 46,XY (bandes G)

Caryotype féminin: 46,XX (bandes R)



Les anomalies chromosomiques

La plus connue des anomalies de nombre est la trisomie 21

47,XY,+21

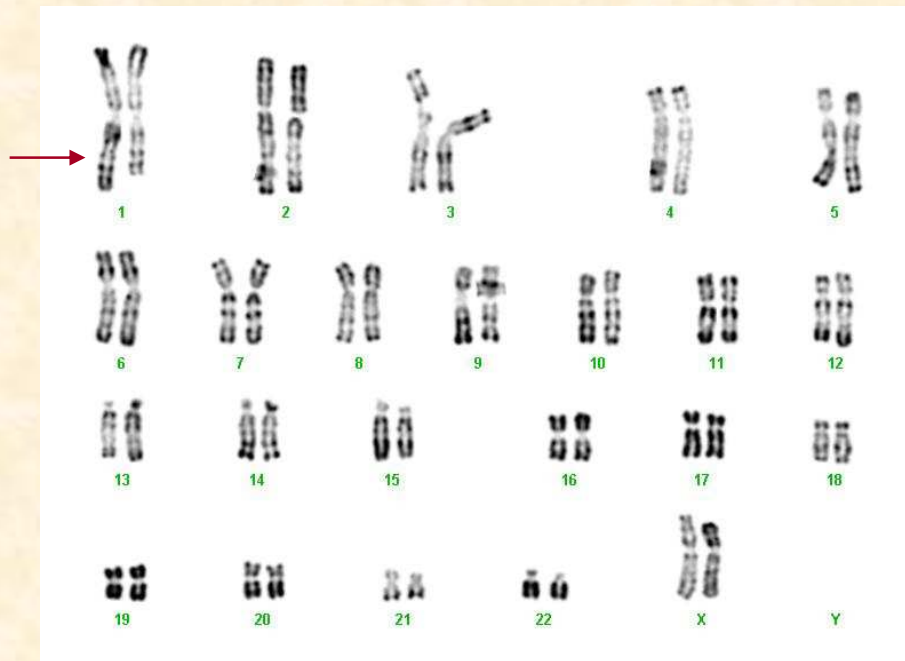


Les anomalies chromosomiques

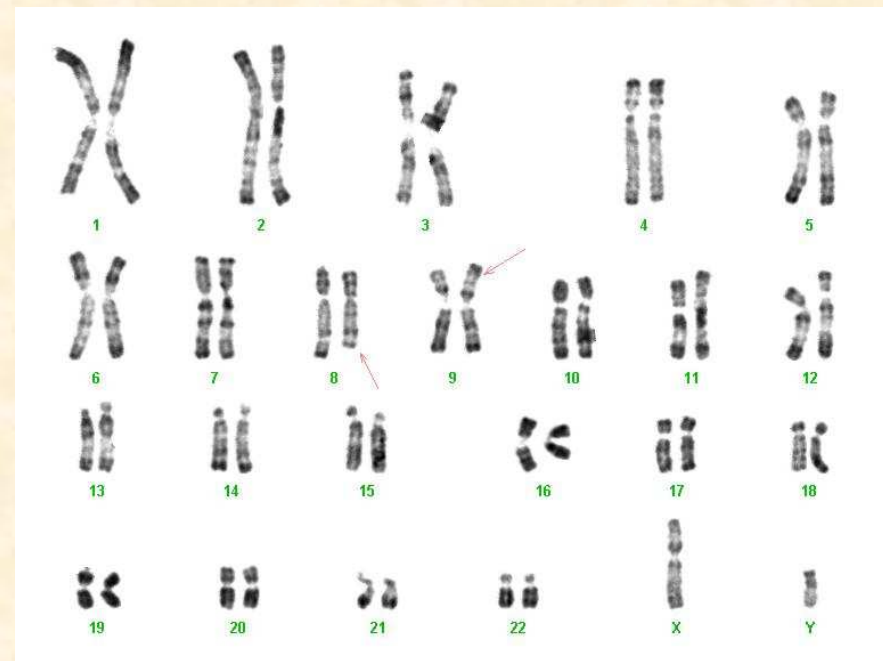
Anomalie de structure:

- Perte d'un fragment chromosomique: délétion
- Gain d'un fragment chromosomique: duplication
- Translocation déséquilibrée: implique au moins deux chromosomes

Anomalie de structure déséquilibrée



Anomalie de structure équilibrée



De nouvelles méthodes d'étude du génome permettent de mettre en évidence des anomalies de structure de très petite taille:

- L'Hybridation in situ fluorescente
- La CGH

On a pu ainsi décrire de nouveaux syndromes ou comprendre des pathologies connues (Prader Willi, Williams, Angelman, DiGeorge, Smith Magenis....)

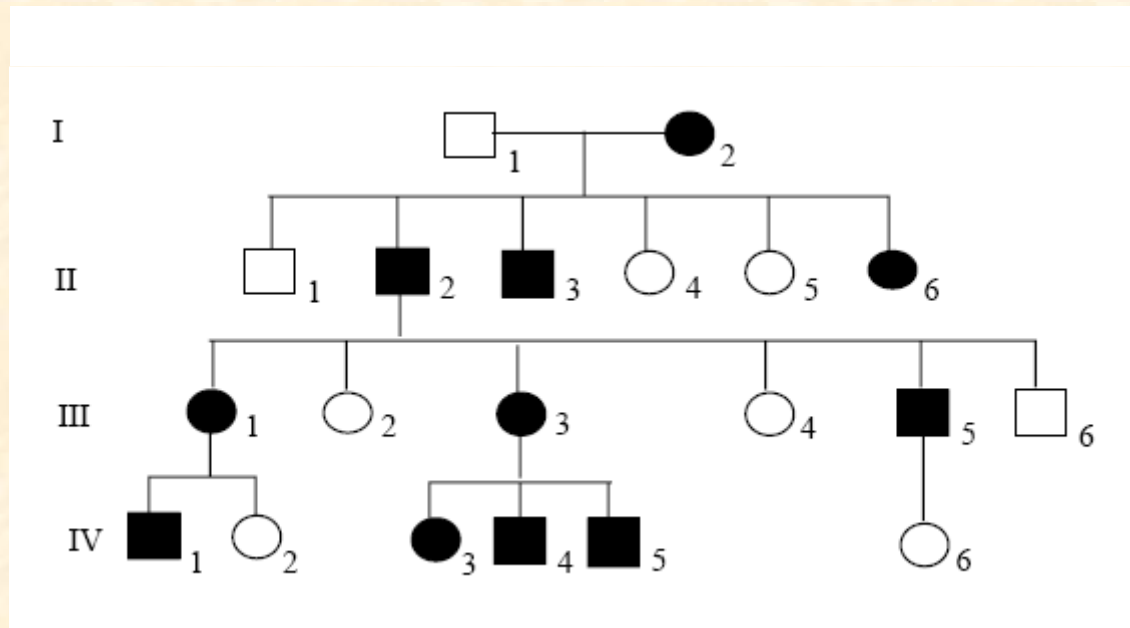
Les maladies monogéniques

- Dues à une lésion dans un gène elles se transmettent sur le mode mendélien.
- Un gène est un segment d'ADN qui porte l'information génétique sous forme d'un code: le code génétique.
- Le gène lésé par rapport au gène normal est appelé gène muté. Il comporte une erreur dans le code.
- Nous avons environ 35 000 gènes et nous recevons une copie de chaque gène de chacun de nos parents
- Trois modes principaux de transmission

Les maladies monogéniques

Transmission autosomique dominante:

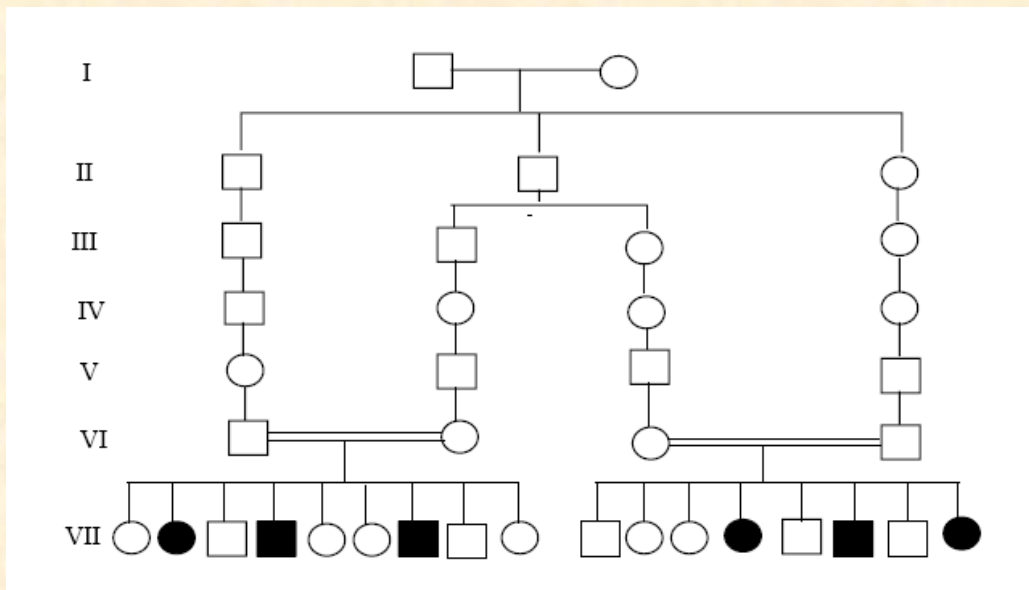
- Transmission verticale
- Un seul gène muté entraîne la maladie
- Risque de 50% pour le sujet atteint
- Risque de 0% pour le sujet sain



Les maladies monogéniques

Transmission autosomique récessive

- Transmission horizontale
- Les deux parents sont sains
- Les deux parents sont porteurs du même gène muté
- Augmentation du risque dans les unions entre apparentés
- Le patient atteint ne transmet pas la maladie mais son enfant est hétérozygote pour le gène malade



Les maladies monogéniques

Transmission récessive liée à l'X

- Atteinte uniquement des garçons
- Transmission maternelle
- Mère habituellement sans expression clinique
- Toutes les filles des malades sont conductrices
- Tous leurs fils sont indemnes

Transmission dominante liée à l'X

- Les filles sont deux fois plus atteintes
- L'expression clinique est habituellement plus sévère, voire léthale, chez le garçon

Cas particulier de l'X fragile

- Transmission liée à l'X
- Présence d'une instabilité génique
- Notion de prémutation

L'empreinte génomique

Concept décrit en 1990 qui a bouleversé les notions d'égalité fonctionnelle des génomes maternels et paternels.

Il s'agit d'une méthylation différente de certaines parties du génome (gène actif hypométhylé, gène inactif hyperméthylé) selon l'origine parentale.

Les deux maladies de l'empreinte les plus connues sont:

- le syndrome de Prader Willi (absence physique ou fonctionnelle de la région 15q11q13 d'origine paternelle)
- le syndrome d'Angelman (absence physique ou fonctionnelle du gène UBE3A, situé en 15q11q13 d'origine maternelle)

Le généticien est donc appelé dans plusieurs circonstances:

- Lors de la naissance d'un enfant chez qui une suspicion de maladie génétique est évoquée
- Lorsqu'un enfant présente un décalage des acquisitions isolé ou non
- Lorsque dans une famille une ou plusieurs personnes souffrent d'un handicap
- En cas de difficulté à procréer
- Lorsqu'une personne ayant un handicap désire connaître le risque de transmettre sa maladie,

En fait malgré les progrès dans le diagnostic, et le nombre d'outils disponibles, il n'est pas toujours possible, d'affirmer le caractère génétique, ou de faire un diagnostic précis.

En ce qui concerne la déficience mentale, la cause n'en sera déterminée que dans 60% des cas environ pour les handicaps sévères, (40% d'origine génétique, et 20% autre).

Le polymorphisme génétique est un facteur compliquant le conseil génétique, de même que la variabilité d'expression. Pour une maladie donnée, la gravité ne sera pas la même selon les personnes en raison des interactions entre le gène de la maladie et des gènes modificateurs.

Le rôle du généticien reste important pour aider et accompagner des familles dans leur cheminement.