



# Pour en savoir plus...

**Xtraordinaire**  
**Association Nationale des familles touchées**  
**par une déficience intellectuelle**  
**liée au chromosome X**

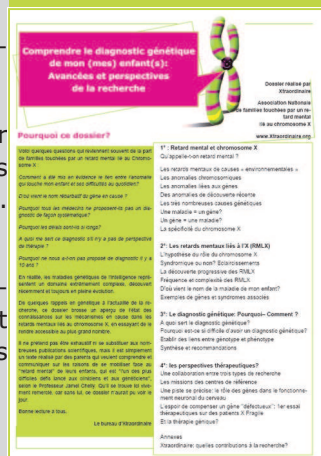
**Lettre 5**  
Juin 2009

Suite au dossier sur la génétique, voici trois articles, à destination des familles touchées par une déficience intellectuelle liée au chromosome X et de leurs proches, qui apportent un éclairage sur plusieurs étapes du parcours de familles "Xtraordinaires":

1. "Au cœur d'un laboratoire de génétique" lève le voile sur les coulisses des tests génétiques
2. A la suite d'un résultat génétique, la question se pose pour les familles de prévenir leurs apparentés de la possible transmission de la maladie à leurs proches : les Etats Généraux de la bioéthique devraient éclaircir la législation dans ce domaine. Enjeux juridiques dans ce dossier.
3. Enfin, rendez-vous et bilans chez le pédiatre, le neurologue, l'ophtalmo, le kiné, l'orthophoniste, l'orthoptiste, etc, sont le lot quasi quotidien des familles ; "Trucs et astuces pour mieux vivre une consultation avec mon enfant" est le fruit d'échanges entre parents d'enfants handicapés.

Bonne lecture !

N'hésitez pas à diffuser autour de vous (proches, professionnels, ...) le dossier "Comprendre le diagnostic génétique de mon (mes) enfant(s): Avancées et perspectives de la recherche" : envoi d'exemplaires gratuits sur simple demande.



## 1. Au cœur d'un laboratoire de génétique

*C'est dans le cadre des stages obligatoires pour valider le DIU "Déficience Intellectuelle", que j'ai eu l'opportunité de visiter le laboratoire de cytogénétique constitutionnelle du CHU de Lyon.*

**L'objectif ? Visualiser ce qui se passe, entre le moment où nous avons tendu notre bras pour y faire prélever quelques gouttes de sang ou "tendu" notre ventre arrondi pour le prélèvement de liquide amniotique, et le moment où nous avons eu sous les yeux le résultat du test génétique pour nous ou notre enfant.**

Orienté par le centre de tri de l'hôpital, notre tube à essai arrive à l'accueil du laboratoire : la secrétaire vérifie son aspect, vérifie qu'il est bien accompagné du consentement signé (car la loi interdit de délivrer le résultat d'un test génétique, s'il n'y a pas de consentement signé au préalable), que la demande de test génétique est justifiée et pertinente. La justification du test permettra ou non une prise en charge par la sécurité sociale. Les erreurs

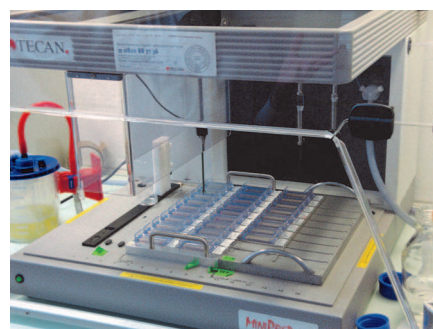
d'enregistrements sont évitées grâce aux fameuses étiquettes (celles que l'on fait faire dès l'arrivée à l'hôpital) qui permettent un scannage rapide.

Ces prélèvements, pour qu'ils puissent livrer leur mystère, sont conservés dans un environnement propice à la culture des cellules, dans des étuves, où la température est maintenue à 37° et le taux de CO2 à 5% (pour la culture des cellules présentes dans le liquide amniotique). Ces étuves sont sous alarme 24h/24 et 7j/7. Ces salles dites "blanches", parce qu'aseptisées, dans lesquelles on ne peut entrer qu'avec charlotte, chaussons, blouses, et après s'être désinfecté les mains ont un air de science fiction.

La plupart des prélèvements qui arrivent dans ce laboratoire vont faire l'objet d'une étude cytogénétique avec la réalisation d'un caryotype, c'est-à-dire l'examen du classement des chromosomes par tailles et par paires.

La moitié de ces caryotypes (1700 par an environ) sont faits dans le cadre d'un diagnostic prénatal (essentiellement sur ponction de liquide amniotique), l'autre moitié après prise de sang pour la recherche d'anomalies responsables d'un retard mental avéré chez un enfant ou un adulte. Les cellules d'un prélèvement sanguin se développent en 3 ou 4 jours seulement, tandis que les cellules de liquide amniotique, elles, ont besoin de 10 à 20 jours de culture.

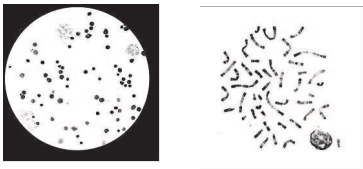
Après quelques traitements, c'est sur des lames de verre que les cellules vont finir par se développer.



Certaines manipulations sur ces lames peuvent être automatisées. Mais je fus surprise du nombre d'opérations nécessitant une intervention humaine, tout au long du processus.

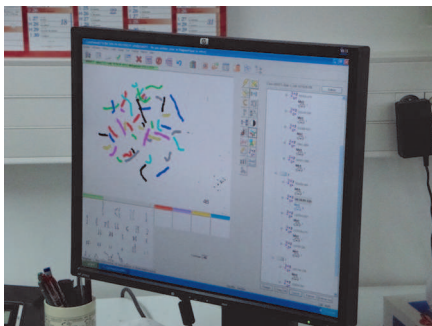
Instant étonnant dans cet univers technologique, fait de congélateurs, de robots, de "couveuses", de centrifugeuses : nous avons assisté à l'étalement de cellules sur une lame : une technicienne prélève une goutte de liquide qu'elle fait tomber sur une lame de verre. De la dextérité de son geste, de la buée qu'elle aura déposé en soufflant sur la lame juste avant, de la météo du jour, dépendra la qualité de la "dispersion" des chromosomes, et donc, de leur possible observation !

Voici donc l'aspect des cellules que nous avons pu observer au microscope :



Chaque point noir est une cellule. Certaines, dont on devine les chromosomes, sont en phase de mitose. Un zoom au microscope permet d'observer l'ensemble des chromosomes d'une cellule.

Les chromosomes subissent ensuite une dénaturation (en les passant, entre autres, au bain-marie !), suivie d'une coloration, qui leur donne l'aspect que l'on connaît, en noir et blanc. Étonnamment, cette technique de caryotype, mise au point dans les années 1950, est restée, sur le principe, inchangée.



Les ordinateurs sont venus soulager une des dernières phases de l'élaboration du caryotype, puisque des logiciels permettent d'éviter les manipulations de "découpage" des chromosomes. Ils proposent un découpage en colorant les

chromosomes puis un classement des chromosomes par paires, que la technicienne doit presque systématiquement corriger : ils sont un gain de temps indéniables, mais n'évitent pas l'intervention d'un œil avisé.

## L'analyse du caryotype :

Un chromosome en plus ou en moins, un chromosome en anneau, un petit bout de chromosome perdu ou décroché, ... nous avons joué le jeu, en néophytes, de l'analyse : en vain ! Il faut un mois à "lire des caryotypes" à temps plein pour qu'un stagiaire généticien affine son regard.

Si une anomalie est détectée au caryotype, le circuit du prélèvement s'arrête par la rédaction et l'envoi au médecin prescripteur du compte rendu.

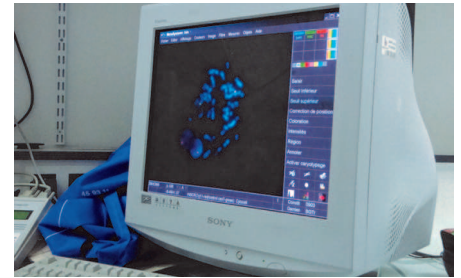
Si, en revanche, le caryotype ne révèle rien, c'est en fonction des éléments du dossier du patient que l'on poursuivra les investigations. De façon schématique, deux techniques peuvent permettre d'affiner la recherche: la FISH ou la CGH.

**La technique FISH** permet de détecter la perte ou la modification d'une toute petite partie d'un chromosome (microremaniement chromosomique), déjà connu pour être à l'origine d'une pathologie. On ne trouve alors "que ce que l'on cherche" : c'est l'état du patient qui oriente la recherche de ce microremaniement : son histoire familiale, d'éventuelles anomalies de croissance, des malformations, ...



Dans chacun de ces tubes sortis du congélateur, une "sonde" fluorescente permettra de mettre en évidence un éven-

tuel remaniement sur une toute petite partie de chromosome. En s'appariant à l'ADN du patient, elle permettra de visualiser à l'écran, grâce à la fluorescence, s'il manque ou non le segment d'ADN recherché.

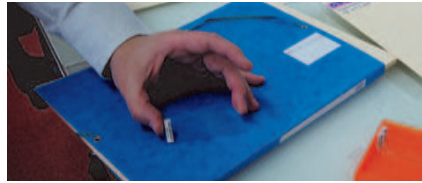


Une technique très récente, **la CGH Array** (Hybridation Génomique Comparative), permet une analyse globale du génome du patient. En comparant l'ADN complet d'une personne avec un ADN témoin, on peut voir, pour chaque partie de chacun des chromosomes, quel matériel génétique est présent en plus ou en moins. C'est en quelque sorte la "carte d'identité génétique" qui apparaît à l'écran, grâce à des logiciels ultrasophistiqués. Toute la difficulté réside ensuite dans la lecture de ces résultats et surtout dans leur interprétation : si la partie technique ne dure que quelques jours, c'est plusieurs heures d'analyse, par 3 personnes différentes, qui permettront de livrer plusieurs semaines plus tard un résultat au patient. Car il faut ensuite faire des recherches dans des bases de données pour vérifier que chaque décalage constaté par rapport à l'ADN témoin a déjà été référencé comme impliquant une pathologie.

Cette nouvelle technique apparaît presque trop performante, tant il est difficile d'exploiter l'ensemble des données qu'elle offre. Plusieurs personnes pourraient être recrutées pour renseigner ces bases de données, pour que cette mine d'information soit optimisée. Elle pose également des problèmes éthiques, puisqu'une CGH, réalisée dans le cadre d'un retard mental, peut aussi révéler une forte prédisposition à une autre affection. Que dit-on alors au patient, dans ce cas-là ?

Grâce à la CGH, pour l'instant, 16% des patients sans diagnostic pour un retard mental "ressortent" avec un diagnostic. Ce pourcentage pourrait diminuer, comme c'est le cas à chaque lancement de technique, car ce sont les cas les plus significatifs qui ont été prioritairement soumis à ce test.

**Bienvenue dans l'infiniment petit : A partir de cette lame de la longueur d'un doigt, peut être analysé l'ensemble de l'ADN de 4 patients !**



*Entre artisanat et haute-technicité, la cytogénétique m'est apparue en perpétuelle évolution. Mais les moyens humains manquent pour exploiter au mieux l'information que nous livrent ces nouvelles techniques. Merci au Docteur Sanlaville et aux personnels du laboratoire de cytogénétique pour leur accueil et leur pédagogie.*

Céline Vernet

## 2. Informer ses apparentés d'un risque génétique ?

*A la suite d'un résultat génétique, la question se pose pour les familles de prévenir leurs apparentés de la possible transmission de la maladie à leurs proches ; les Etats Généraux de la bioéthique devraient éclaircir la législation dans ce domaine.*

Le 27 mars dernier, une centaine de professionnels de la génétique étaient réunis sur le thème de "la diffusion de l'information familiale dans le cas de maladies génétiques", à Marseille. La question posée : comment aider les patients qui ont un diagnostic génétique à informer leurs proches des risques qu'ils encourent ?

En effet, la loi de 2004 stipule: « En cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave posé lors de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin informe la personne ou son représentant légal des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées à ceux-ci. L'information communiquée est résumée dans un document signé et remis par le médecin à la personne concernée, qui atteste de cette remise. » (art. 1131-1 du CSP)

Mais depuis 2004, aucun décret n'est paru pour la préciser et la rendre applicable. Il y a donc conflit de valeurs entre :

- d'une part le secret médical, le devoir de confidentialité dû au patient
- Le devoir d'information des apparentés à risque d'autre part.



La synthèse de la journée va dans un sens qui nous paraît favorable aux familles :

1. Un minimum de 2 consultations pour distinguer l'annonce du diagnostic d'une part, de l'importance et des modalités de l'information des apparentés à risque d'autre part, avec un accompagnement psychologique, pour convaincre les familles de faire ce très délicat travail d'information.
2. Si elles le souhaitent, proposer, dans certains cas difficiles, avec l'accord signé du patient, qu'il y ait une forme de rupture consensuelle du secret médical, en autorisant le généticien à informer les apparentés d'un risque, avec les coordonnées transmises par le patient. Ce dernier cas, non permis par la loi pour l'instant, pourrait être soumis lors de la révision des lois de bioéthique, puisque cette journée était inscrite aux fameux "Etats généraux de révision des lois de bioéthique".

Que le Pr Nicole Philip se trouve ici remerciée d'avoir réservé une plage d'intervention aux associations de familles. Céline Vernet a pu ainsi apporter son témoignage, à la lumière de son expérience personnelle et associative.

### 3. "Mieux vivre une consultation médicale pour son enfant" Trucs & astuces, de parents à parents

*Rendez-vous et bilans chez le pédiatre, le neurologue, l'ophtalmo, le kiné, l'orthophoniste, l'orthoptiste, etc, sont le lot quasi quotidien des familles ; "Trucs et astuces pour mieux vivre une consultation avec mon enfant" est le fruit d'échanges entre parents d'enfants handicapés.*

"Je prépare toujours une liste de questions, de remarques sur l'évolution de mon enfant depuis le précédent RV par écrit, à l'avance. Cela m'évite :

- de me redire dix fois dans les jours qui précèdent : "Il ne faut pas que j'oublie de lui parler de..."
- de sortir frustrée de ne pas avoir abordé tous les sujets qui me taraudaient !"

"Mon garçon a du passer un électro-encéphalogramme. Nous avons regardé ensemble le petit film réalisé par le réseau Lucioles ([www.reseau-lucioles.org](http://www.reseau-lucioles.org)). Expliquer à son enfant, de façon positive et adaptée, le pourquoi d'un RV, qu'il s'agisse d'un examen "technique" (EEG, IRM, prise de sang, ...) ou d'un entretien oral, permet à chacun de mieux l'appréhender." (consulter les fiches réalisées sur [www.sparadrapp.org](http://www.sparadrapp.org))

"Je fais toujours attention à la façon dont je présente les difficultés de mon enfant devant lui. "Depuis quelques semaines, il aime gribouiller", m'évite de répondre tristement "non", à la question "Sait-il écrire ?". "Il sait enlever ses chaussettes" sous-entend qu'il ne sait pas encore les enfiler..."



Illustrer les compétences de son enfant permet en effet d'éviter de lister ce qu'il ne sait pas faire devant lui.

... et si vous devez répondre "Non" à une question, ajoutez un "pas encore" !

"J'aime bien prendre des notes pendant la consultation pour fixer mon attention, et mon émotivité aussi, et pour en faire un compte-rendu plus fidèle à mon conjoint. Autre détail pratique: je prévois des habits faciles à enlever et à enfiler, pour gagner en sérénité et temps de parole avec le professionnel."

Si le professionnel a souvent du retard...

- emmenez ses jeux ou livres préférés, un goûter qui détendront petits et grands.
- arrivé au secrétariat ou en salle d'attente, n'hésitez pas à demander combien de personnes doivent encore passer devant vous ; cela vous évitera d'espérer à chaque ouverture de porte, et de prendre les mesures qui conviennent : aller compter le nombre de voitures bleues sur le parking, acheter quelques friandises, compter le nombre de marches dans l'escalier, ... plutôt que de rester assis en salle d'attente, à croiser des regards anxieux ou à dompter votre enfant impatient.
- et si vous n'habitez pas trop loin : passez un coup de fil à la secrétaire avant de partir !

"Sur une feuille (de couleur, pour la retrouver facilement dans le gros dossier médico-social que j'ai constitué au fil des années), j'ai noté les étapes-clés du développement de mon enfant, les démarches entreprises, les professionnels sollicités, ... Cela évite l'agacement des trous de mémoires, les erreurs de dates, de me perdre dans ce fameux dossier que je n'arrive pas à classer." Les dossiers médicaux sont souvent dispersés dans des établissements différents : vous seul êtes à même souvent d'en faire la synthèse.



"Dans la mesure du possible, pour les rendez-vous importants ou délicats, j'essaie de mettre mon conjoint "dans la boucle" pour les préparer, ou le convaincre de m'accompagner : les mêmes paroles prononcées par un professionnel ne seront pas entendues de la même façon et l'un pourra continuer la discussion, pendant que l'autre rhabillera l'enfant, jouera, voire sortira avec lui pour aborder des sujets plus délicats, tiendra le dossier, ou séchera ses larmes."

Triez vos questions par ordre de priorité, et selon les domaines de compétences de chaque médecin; cela évitera bien des frustrations des deux parts.

S'il s'agit d'un bilan ou d'un rendez-vous chez un professionnel que vous ne connaissez pas, pensez à prendre tous les documents utiles (EEG, IRM, comptes-rendus, évaluations, ...), sans oublier le carnet de santé!

... et acceptez que le médecin ne sache pas tout...

