

2011-2012 – 1^{ère} session – Mars 2012

Les questions sont de type QROC (questions à réponses ouvertes et courtes). Au maximum 5 phrases suffisent pour y répondre.

Exercice sur le séminaire 1

Vous voyez en consultation une femme de 28 ans, enceinte à 8 SA dans le cadre d'un suivi de grossesse.

1. Lui proposez-vous un dépistage de la trisomie 21 ? Justifiez votre réponse. Si ce dépistage a lieu, quels examens sont à réaliser et à quel terme ?
2. Dans quels cas lui proposerez-vous un diagnostic prénatal de trisomie 21 ? Par quelle(s) technique(s) et à quel terme ?
3. Vous ne détectez pas de risque augmenté de trisomie 21 et la grossesse est poursuivie normalement jusqu'à son terme. A la naissance, l'examen clinique de l'enfant évoque une potentielle trisomie 21. Quels sont les principaux signes évocateurs de la maladie ?
4. Quel examen diagnostique allez-vous prescrire ?
5. Ce résultat confirme le diagnostic avec mise en évidence de l'anomalie cytogénétique la plus fréquente. Quel est ce résultat ?
6. Comment peut-on expliquer la naissance d'un enfant trisomique 21 malgré la réalisation des tests de dépistage ?

Exercice sur le séminaire 2

Vous voyez en consultation de conseil génétique un couple en raison d'un antécédent familial de mucoviscidose. Mr et Mme P. sont non apparentés, originaires de Bretagne, et ont 2 enfants, un garçon de 2 ans et une fille de 9 mois. Un diagnostic de mucoviscidose vient d'être porté chez le fils de la sœur de Mme P devant une diarrhée chronique avec stéatorrhée. Le couple est inquiet pour ses propres enfants. Vous leur expliquez que cette maladie donne principalement une atteinte respiratoire et digestive.

- 1) Ils vous demandent comment se transmet cette maladie. Que leur répondez-vous ?
- 2) Leur fille a fait depuis la naissance plusieurs épisodes infectieux pulmonaires. Quel examen proposez-vous pour savoir si ces épisodes sont en rapport avec une mucoviscidose chez elle ?
- 3) Ce test est normal. Le couple souhaite une nouvelle grossesse. Quel est le risque théorique d'être malade pour ce futur enfant (fréquence des hétérozygotes dans la

population : 1/25) ? On considère que les 2 parents de Mme P sont sains et que seul l'un des 2 est hétérozygote.

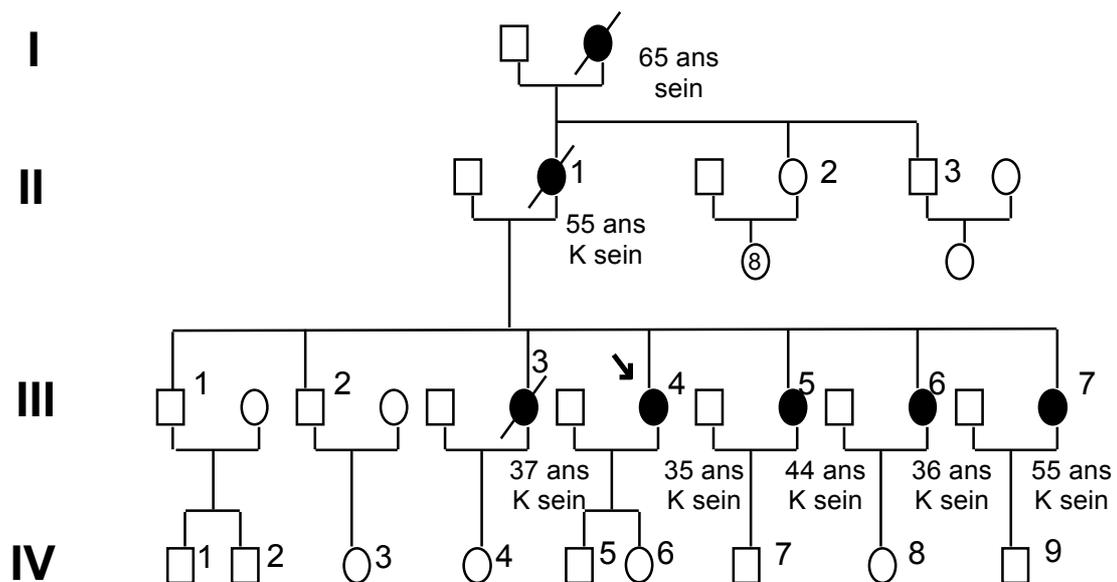
4) En sachant que les mutations du gène CFTR ont été identifiées chez le cousin (il est homozygote $\Delta F508$), quelle attitude proposez-vous à ce couple avant de débiter une grossesse?

5) Mme P est hétérozygote $\Delta F508$ /Normal et M. P n'a aucune mutation retrouvée par les analyses réalisées. Que dites vous au couple à propos de son risque d'avoir un enfant atteint ? Qu'allez-vous proposer ?

6) Qu'auriez vous proposé au couple si M. P avait été hétérozygote pour $\Delta F508$?

Exercice sur le séminaire 3

La patiente III-4, suivie pour un cancer du sein, vient en consultation de génétique pour savoir si elle est porteuse d'une mutation sur un gène de prédisposition à son cancer. L'arbre généalogique de sa famille est établi ci-dessous (pour chaque personne atteinte sont indiqués l'âge d'apparition du cancer et le type de cancer) :



1) Quel mode de transmission vous évoque cet arbre ? Argumenter.

2) La mutation hétérozygote c.5635G>T (p.Glu1879X) sur le gène *BRCA2* a été identifiée dans cette famille (chez la patiente III.4 et secondairement chez sa sœur III.5). De quel type de mutation s'agit-il ? Citez brièvement la fonction du gène *BRCA2* et sa contribution à la carcinogénèse.

3) Quel est donc le risque de l'individu IV.6 (âgée de 12 ans) et de l'individu IV.3 (âgée de 23 ans) d'être porteur de la mutation? NB le statut génétique de l'individu III.2 n'est pas connu.

4) Les individus IV.6 (âgée de 12 ans) et IV.3 (âgée de 23 ans) viennent vous voir en consultation et vous demandent de pratiquer un test génétique prédictif. Que leur proposez vous ? (argumenter brièvement). Quels sont les enjeux médicaux et non médicaux du test génétique prédictif dans cette maladie ?

5) La mutation n'est pas retrouvée chez la patiente III.7, quelle explication suggérez-vous ?

6) La patiente III.5 présente des douleurs pelviennes depuis 2 mois. Que craignez-vous ?

2011-2012 – 2^{ème} session – 31 aout 2012

Exercice sur le séminaire 1

Vous êtes appelé en salle de naissance pour un nouveau né hypotonique.

A l'examen vous remarquez une langue protruse, un excès de peau au niveau de la nuque et des fentes palpébrales orientées en haut et en dehors.

1) Quel est votre principale hypothèse diagnostique pour expliquer l'hypotonie ?

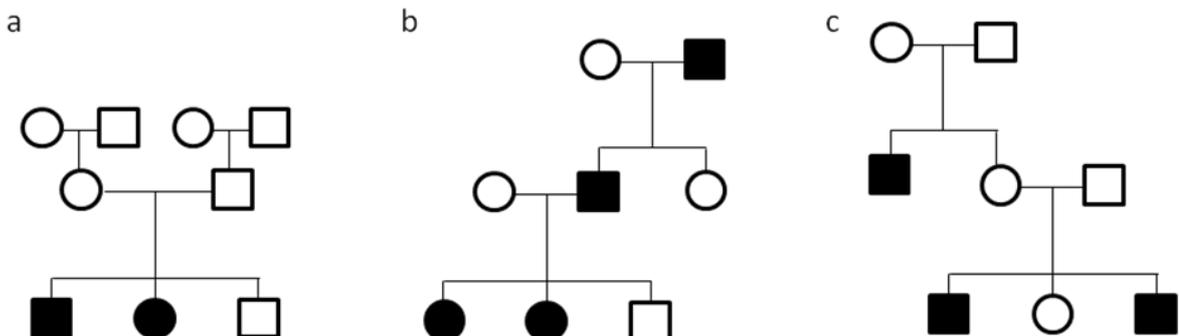
2) Quel examen complémentaire prescrivez-vous pour confirmer votre hypothèse ?

3) Quel sera le résultat de cet examen sachant que le nouveau né est atteint de la forme la plus fréquente ?

4) Quelle est la malformation la plus fréquente à rechercher ?

5) Faut-il proposer une prise en charge particulière chez la mère lors d'une future grossesse ?

Exercice sur le séminaire 2



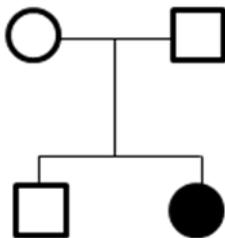
1- Quelles transmissions préférentielles évoquent chacun de ces 3 arbres (une réponse par arbre) ?

- a-
- b-
- c-

2- Les trois maladies ségrégeant dans ces familles sont les suivantes : X-fragile, maladie de Steinert, Mucoviscidose. Associez les arbres et les maladies en fonction du mode de transmission

- a-
- b-
- c-

3- Un couple vient vous voir en consultation. L'atteinte de leur fille est isolée. Quelles sont les transmissions que vous pouvez évoquer sur l'arbre?

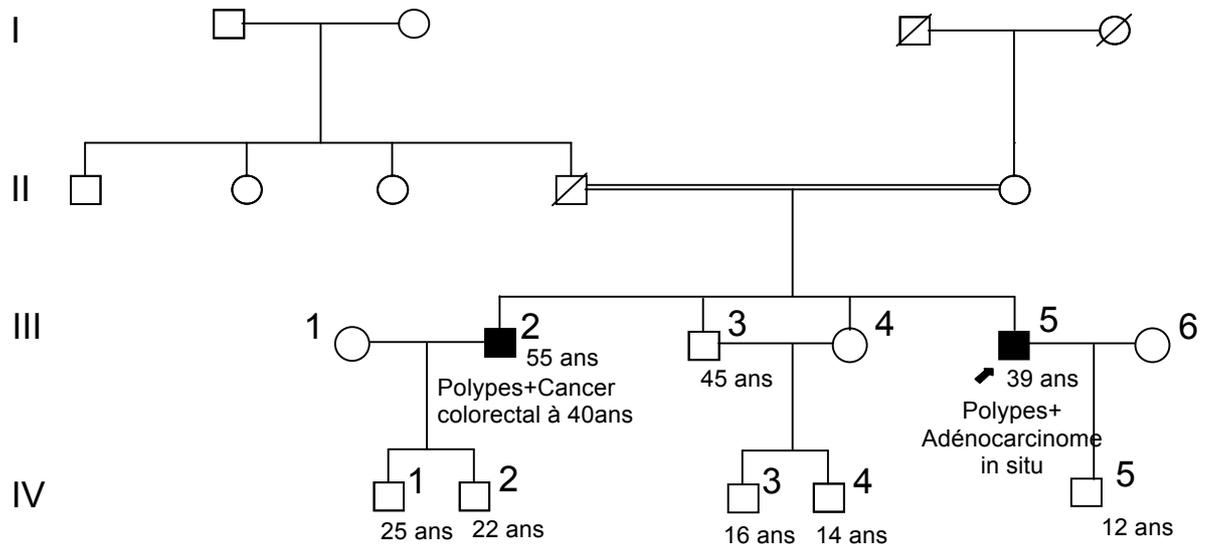


- Autosomique dominant (pénétrance incomplète ou mutation de novo) oui non
- Autosomique récessif oui non
- Récessif lié à l'X oui non

4- La petite fille présente une achondroplasie. Quel est le mode de transmission ?

Exercice sur le séminaire 3

Vous voyez en consultation de génétique le patient III-5 qui est adressé par son gastro-entérologue. Il a 39 ans et lors d'une première coloscopie une cinquantaine de polypes ont été mis en évidence avec un adénocarcinome *in situ*. Il vous indique être originaire d'un village du Portugal et il est issu d'un mariage entre apparentés. Il signale que son frère aîné a eu un cancer colique à 40 ans et qu'il aurait également une trentaine de polypes. Il vous indique que ses parents étaient indemnes de cancer. Vous tracez l'arbre généalogique suivant.



- 1/ Quel mode de transmission vous évoque cet arbre ? Argumenter
- 2/ Quel syndrome de prédisposition au cancer suspectez vous ?
- 3/ Quel gène vous paraît-il pertinent d'analyser en première intention ?
- 4/ Quelle est la fonction de la protéine codée par ce gène ? Expliquer comment une anomalie affectant ce gène peut contribuer à la carcinogénèse
- 5/ Après avoir obtenu le consentement éclairé du patient III-5, vous effectuez les analyses moléculaires : la mutation c.1185_1186dup, p.Glu396GlyfsX43 est identifiée chez ce patient à l'état homozygote. De quel type de mutation s'agit-il ? Quelle va être sa conséquence sur la protéine ?
- 6/ Vous rendez ce résultat au patient III-5 et il vous demande s'il y a un risque que son fils développe la maladie. Que lui répondez-vous?
- 7/ A quelles personnes de la famille (à partir de la génération III), allez vous proposer en premier lieu un test génétique ? Expliquer très brièvement pourquoi.