

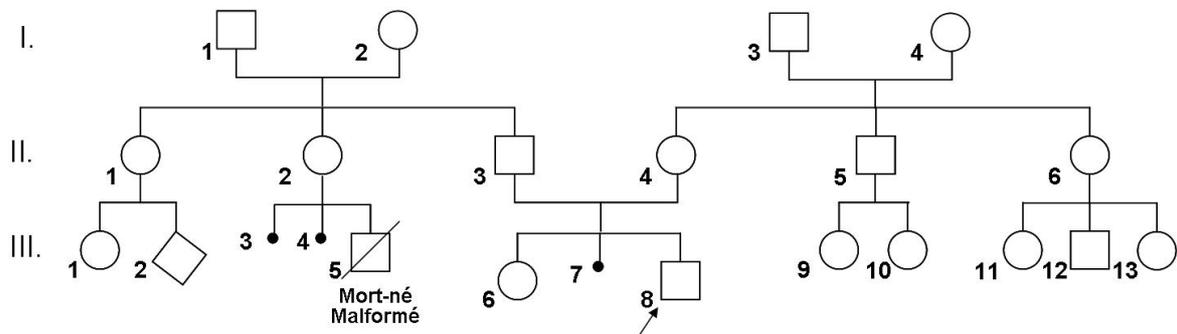
Exercice sur le séminaire 1

Vous réalisez un caryotype pour un bébé hospitalisé en néonatalogie qui présente une hypotonie, une dysmorphie et une malformation cardiaque.

Le résultat du caryotype montre une délétion du bras court d'un chromosome 8.

1. Donnez une définition de délétion chromosomique.

2. Lors de la consultation pour expliquer le résultat du caryotype de l'enfant aux parents, vous établissez l'arbre généalogique suivant :



Quel examen génétique devez-vous proposer aux parents ? Justifiez

3. Peut-il y avoir un lien entre les anomalies retrouvées chez cet enfant (III.8) et le décès de l'enfant III.5 ?

4. On retrouve chez le père (II.3) un chromosome 8 identique à celui de son enfant III.8. De quel type d'anomalie chromosomique s'agit-il chez lui ?

5. Quelle est la conduite à tenir d'un point de vue génétique dans cette famille ?

6. Madame II.1 vient vous voir en consultation, elle est enceinte.

Faut-il lui proposer une étude systématique du caryotype fœtal ? Justifiez.

Exercice sur le séminaire 2

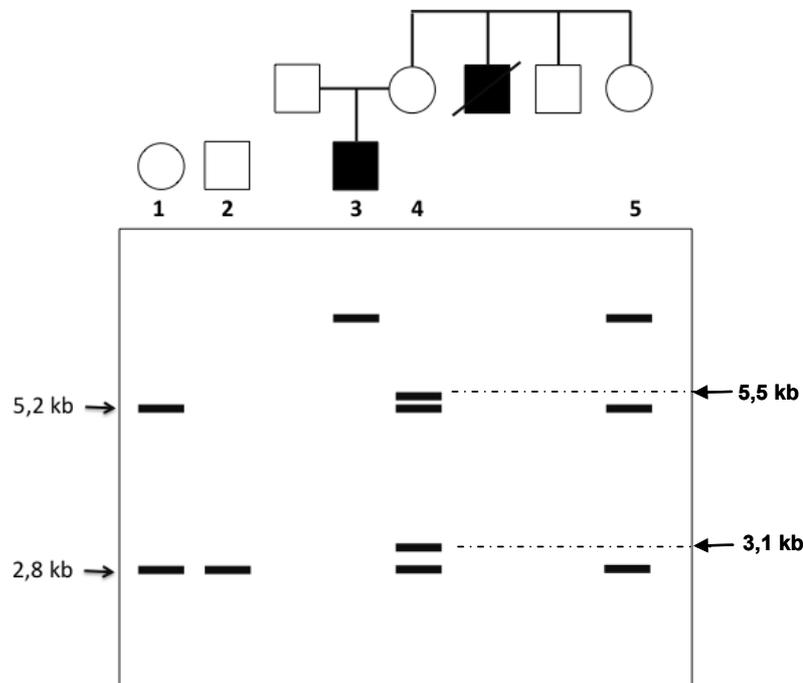
Vous voyez en consultation de conseil génétique un jeune garçon de 4 ans adressé par son pédiatre pour un retard de développement, en particulier du langage, avec troubles du comportement. Il s'agit du seul enfant d'un couple bien portant. Cependant l'interrogatoire des parents retrouve la notion d'un important retard intellectuel chez le frère de la mère, qui est décédé accidentellement il y a de nombreuses années. Le diagnostic de syndrome de l'X fragile avait été évoqué.

1. Enumérez les signes cliniques évocateurs d'un syndrome de l'X fragile chez un jeune garçon et chez un homme adulte.

2. Le diagnostic de syndrome de l'X fragile est effectivement confirmé par l'étude par PCR de la région 5'UTR du gène *FMR1*, réalisée chez la mère et son enfant. Décrivez brièvement les résultats les plus probables de l'analyse moléculaire obtenus chez chacun d'entre eux.

3. Quelles informations supplémentaires apporterait une analyse par Southern blot ?

4. Un Southern blot est réalisé à partir de l'ADN génomique du cas index (puits 3) et de sa mère (puits 4), après digestion par une enzyme de restriction sensible à la méthylation. Les résultats sont schématisés dans la figure suivante (puits 1 et 2 = contrôles sains non apparentés) :



Interprétez ces données (puits 1 à 4) sachant que l'espèce moléculaire de 2,8 kb correspond à l'X actif et celle de 5,2 kb à l'X inactif.

5. La mère, à qui vous avez transmis vos conclusions, alerte son deuxième frère, qui est un jeune adulte apparemment bien portant et qui souhaite alors bénéficier d'un test moléculaire à la recherche d'une anomalie du gène *FMR1*. Vous le recevez en consultation.

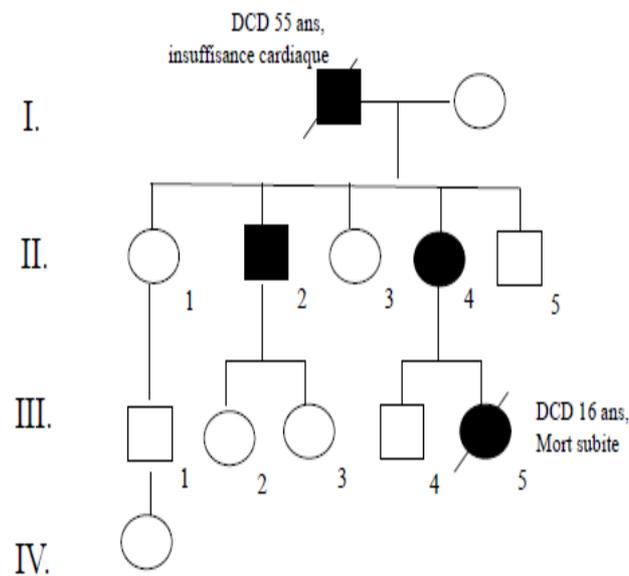
Que lui dites-vous, le concernant et concernant sa descendance éventuelle ?

6. La mère alerte également sa jeune sœur adulte bien portante, en âge de procréer, et qui souhaite également se faire tester à la recherche d'une anomalie du gène *FMR1*. Le résultat du Southern blot est figuré ci-dessus (puits 5).

Interprétez ces données. Quels sont les risques pour la descendance éventuelle de cette femme, et que préconiseriez-vous en cas de grossesse ?

Exercice sur le séminaire 3

Vous voyez en consultation de génétique le patient II-2 qui est adressé par son cardiologue. Il a 41 ans et le diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique a été fait récemment lors d'un bilan de dyspnée. Il signale que son père avait aussi cette maladie et est décédé à 55 ans d'insuffisance cardiaque. Une nièce est décédée subitement à l'âge de 16 ans lors d'un entraînement de basket. Vous tracez l'arbre généalogique suivant (symbole noir : atteint, symbole vide : sain ou statut clinique inconnu).



1. Dans le cadre de cette maladie autosomique dominante, le patient vous demande quel est le risque de transmission pour ses enfants ? Et pour sa nièce IV.1 ?

2. Y a-t-il un intérêt médical à organiser une surveillance cardiologique familiale ? Et si oui, laquelle ?

3. *Après avoir obtenu le consentement éclairé du patient II-2, vous effectuez des analyses moléculaires et la mutation p.Arg423X du gène MYBPC3 est identifiée à l'état hétérozygote. De quel type de mutation s'agit-il ? Quelle va être sa conséquence sur la protéine ?*

4. *La sœur II-3 du consultant, asymptomatique, vous voit en consultation et vous demande de réaliser un test génétique prédictif. Que répondez-vous ? Quels sont les enjeux médicaux et non médicaux du test prédictif dans cette pathologie ?*

5. Comment organisez-vous la réalisation de ce test génétique prédictif ? Quels sont les principes à respecter ?

6. *Le patient II-2 vous demande s'il est possible de réaliser le test génétique prédictif chez ses enfants de 06 et 14 ans. Que lui répondez-vous ?*

7/ *La consultante II-3 fait le test prédictif et est porteuse de la mutation familiale. Elle vous demande quelles sont les possibilités d'éviter la transmission de la maladie à sa future descendance. Citer sans les détailler les différentes options théoriques.*