

GENETIQUE

1^{ère} session - Janvier 2008

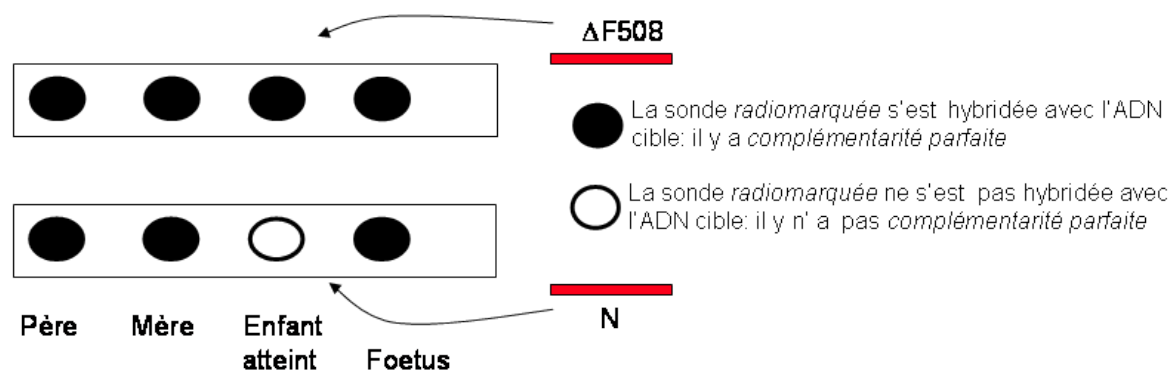
Vous trouverez 3 exercices de type ECN.

Les questions sont de type QROC (questions à réponses ouvertes et courtes). Au maximum 5 phrases suffisent pour y répondre. durée de l'épreuve : 1h

Exercice 1

Vous voyez en consultation de conseil génétique un couple en raison d'un diagnostic de mucoviscidose qui vient d'être porté chez leur premier enfant qui est une fille âgée de 2 ans. Ce couple désire un second enfant et souhaite connaître le risque de récurrence. Ils sont non apparentés et d'origine caucasienne.

- 1) Ils vous demandent le risque *a priori* d'avoir un second enfant atteint. Que leur répondez vous ? (justifier votre réponse).
- 2) Au cours de cette consultation, le couple vous indique qu'il souhaite un diagnostic prénatal par biologie moléculaire. Quels sont les pré-requis moléculaires avant d'effectuer ce diagnostic?
- 3) Vous leur donnez des informations sur la réalisation de ce diagnostic
 - a. Quel tissu est prélevé ?
 - b. A quel terme de la grossesse ?
- 4) Voici les résultats de la recherche de la mutation $\Delta F508$ par la technique A.S.O pour « Allele Specific Oligonucleotide » effectuée au cours du diagnostic prénatal.



Légende : Après amplification du fragment contenant le site de la mutation DF508, le produit d'amplification de chaque sujet de la famille est rendu simple brin par chauffage et déposé sur

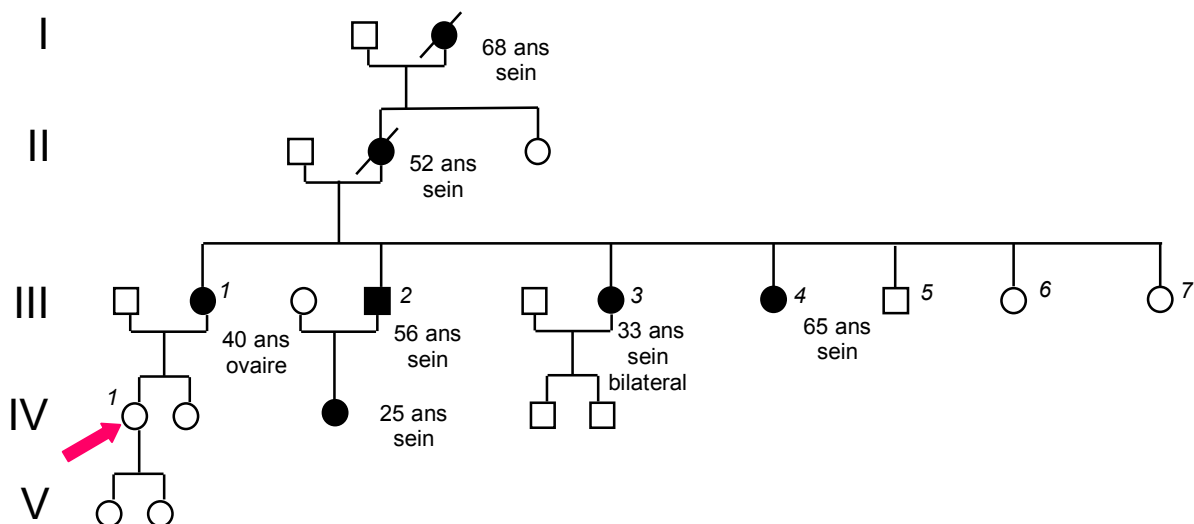
une membrane de nylon. Cette membrane de nylon va être ensuite hybridée successivement avec une sonde radiomarquée porteuse de la mutation DF508 et une sonde de séquence normale (N)

- Quel est le génotype du fœtus ?
- Ce fœtus est-il atteint ?

5) Avant de rendre le résultat à ce couple, vous avez exclu l'absence de contamination maternelle sur le prélèvement fœtal. Expliquer brièvement la démarche ?

Exercice 2 :

La patiente IV-1 vient en consultation de génétique pour connaître son risque d'être atteinte d'un cancer du sein. 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) :



- Quel mode de transmission vous évoque cet arbre ? Argumenter.
- Chez qui proposeriez vous de débiter l'analyse génétique ? Argumenter.
- La mutation monoallélique c.5635G>T (p.Glu1879X) sur le gène BRCA2 a été identifiée dans cette famille. La recherche de cette mutation a pu être effectuée chez tous les apparentés le désirant. Cette mutation a été identifiée chez la patiente III-1. Quel est donc le risque de la patiente IV-1 d'être porteuse de la mutation sachant que son père n'est porteur d'aucune mutation sur les gènes BRCA1 et BRCA2 ?
- La mutation c.5635G>T (p.Glu1879X) n'est pas retrouvée chez la patiente III-4, quelle explication suggérez-vous ?

5) La mutation c.5635G>T (p.Glu1879X) est retrouvée chez la patiente III-6 : Commenter ce résultat.

Exercice 3

Un couple (couple D) a quatre enfants, deux filles et deux garçons.

1) Un fils (AD) consulte pour infertilité en rapport avec une anomalie du spermogramme. Un examen chromosomique est réalisé qui montre chez AD la présence d'une translocation par fusion centrique entre un chromosome 14 et un chromosome 21, cette translocation est retrouvée chez sa propre mère.

- a. Que pouvez vous dire de cette translocation ?
- b. Existe t il un rapport entre sa présence et l'infertilité de AD ?

2) Une sœur (BD) âgée de 28 ans, dont le caryotype est normal, débute une grossesse.

- a. Quels sont les risques d'une telle grossesse ?
- b. Quelle attitude proposez vous pendant cette grossesse ?

3) Une autre sœur (CD) âgée de 39 ans, a accouché d'un garçon trisomique 21, naissance qui fait suite à deux fausses couches spontanées. CD n'a pas eu d'examen chromosomique.

- a. Que pensez vous du caryotype de l'enfant nouveau-né?
- b- Expliquez et définissez les risques de récides et l'attitude vis à vis de grossesses ultérieures chez CD ?

4) Le dernier frère (DD) âgé de 32 ans, a un caryotype normal et envisage d'avoir un enfant. Il indique que l'enfant d'un cousin germain paternel de sa femme présente un tableau clinique de : retard mental, obésité, petites mains, hypotonie dans l'enfance et hypogonadisme.

- a. Quel diagnostic évoque cet ensemble clinique chez l'enfant ?
- b. Quels examens permettent d'en faire le diagnostic ?
- c. Que proposez vous avant et quels sont les risques lors d'une grossesse du couple DD ?

2^{ème} Session - Mardi 2 septembre 2008 (1h)

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

Exercice 1 :

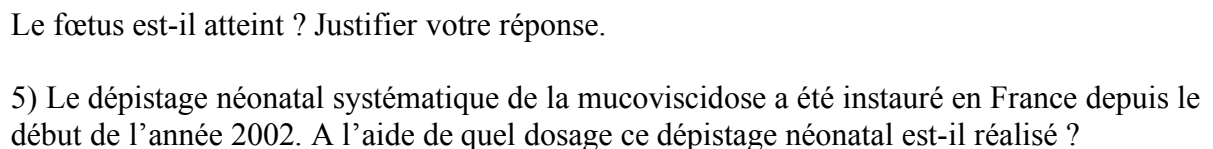
Monsieur et madame M, d'origine caucasienne, viennent vous voir en consultation de conseil génétique. Madame M est enceinte de 9 semaines d'aménorrhée. Elle vous informe que son frère est atteint de mucoviscidose : le diagnostic clinique a été confirmé par un diagnostic moléculaire. Elle est inquiète pour son enfant.

1) Le couple vous demande quel est le mode de transmission de cette maladie. Que leur répondez-vous ?

- a) Quel est le risque pour Madame M d'être hétérozygote ?
- b) Quel est le risque théorique pour le futur enfant d'être atteint, sachant que la fréquence des hétérozygotes dans la population caucasienne est de $1/25$? (Justifier votre réponse)

3) Pour cette grossesse, le couple souhaite un diagnostic génétique prénatal.

4) Les résultats des analyses moléculaires obtenus par PCR-séquençage du gène *CFTR* sont présentés ci-dessous. Sur les électrophorégrammes (exons 11 et 17 du gène *CFTR*), la lettre N indique une hétérozygotie. Aucune mutation n'a été identifiée hors des exons 11 et 17.



Vous voyez en consultation Madame L. qui vient d'être opérée d'un adénocarcinome du colon droit isolé à 41 ans. Elle vient avec son fils de 14 ans et sa sœur aînée de 43 ans qui sont

tous les 2 bien portants. En l'interrogeant vous apprenez que son père est décédé à 53 ans d'un cancer colique et qu'un de ses oncles paternels est en cours de traitement pour un cancer du grêle à 62 ans.

1) Quelle prédisposition génétique vous évoque cette histoire familiale ? Sur quels critères ?

2) Quel aspect caractéristique de cette pathologie allez vous rechercher sur la tumeur colique de cette patiente ?

Ce premier résultat est en faveur de votre hypothèse. Vous poursuivez par une étude constitutionnelle des gènes impliqués dans cette prédisposition et vous mettez en évidence une mutation délétère sur le gène *MSH2*.

3) Vous rendez ce résultat à la patiente et elle vous demande comment se transmet cette maladie et quel est le risque pour son fils et sa soeur d'être porteurs de cette mutation. Que lui répondez vous ?

4) Tous les deux souhaitent être testés pour connaître leur statut génétique vis à vis de la mutation familiale. Est-ce possible et dans quelles conditions ? Justifiez.

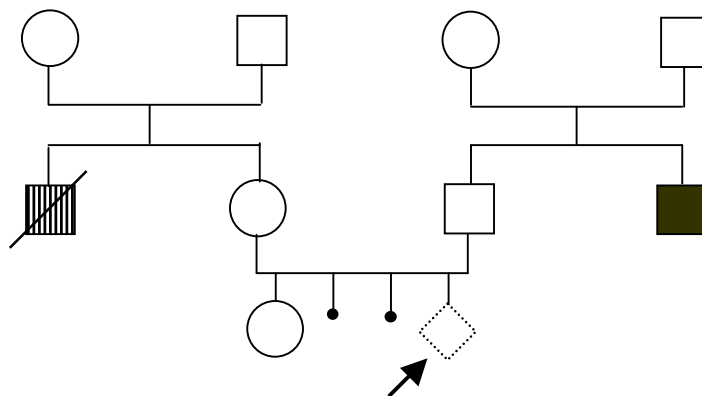
5) La patiente vous signale des métrorragies depuis quelques mois. Que craignez vous ?

Exercice 3 :

Un couple, dont la femme âgée de 31 ans est enceinte de 8 semaines d'aménorrhée, vient consulter pour avis génétique.

Ils ont déjà eu une fille de 4 ans bien portante, et deux fausses couches précoces. La femme a eu un frère, décédé en bas âge, avec un diagnostic clinique de trisomie 21, mais sans caryotype.

Par ailleurs, un frère du mari a été opéré dans l'enfance d'une cardiopathie congénitale conotruncale (tétralogie de Fallot) et d'une fente palatine associée. Actuellement, à l'âge adulte, cet homme présente un retard mental léger et une discrète dysmorphie faciale.

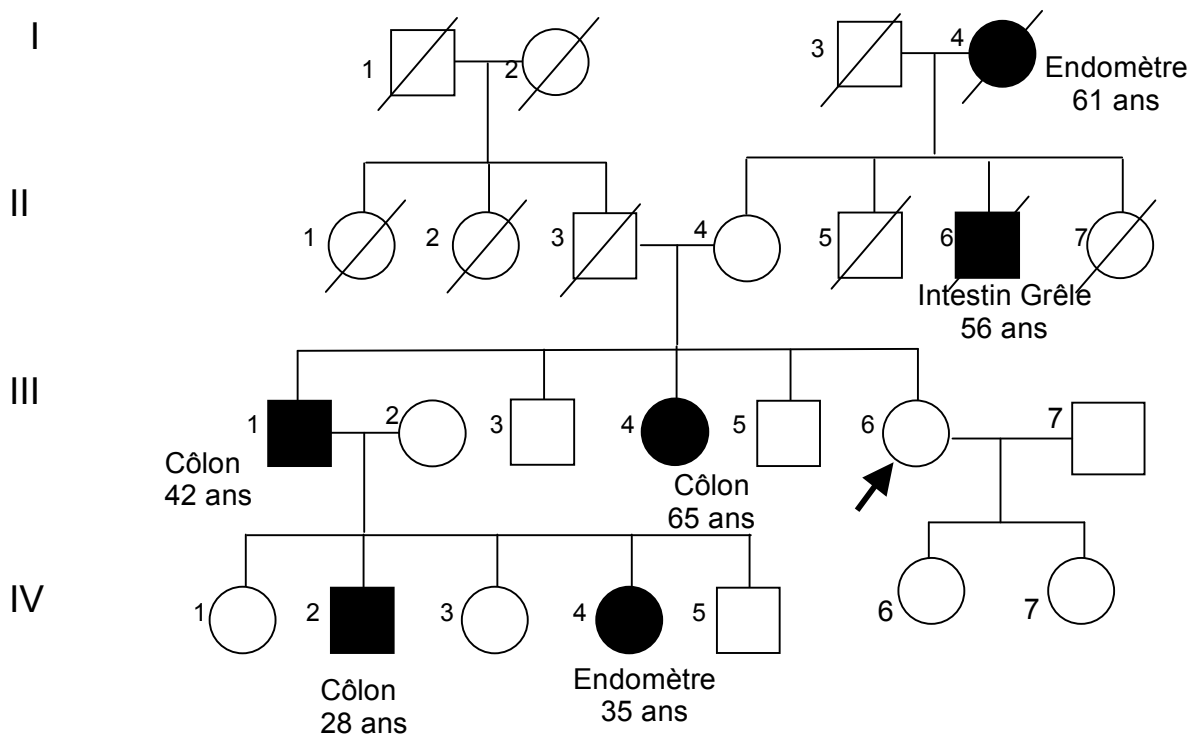


- 1) Quelle pathologie peut-être évoquée chez le frère du mari ?
- 2) Comment le confirmer ?
- 3) Quels sont les examens génétiques à proposer au couple ?
- 4) Que peut-on découvrir avec les résultats ?
- 5) Y a-t-il des risques pour l'enfant à venir ?
 - a) Lesquels ?
 - b) Comment les prévenir ?

2008-2009 – 1^{ère} session - décembre 2008

Exercice 1

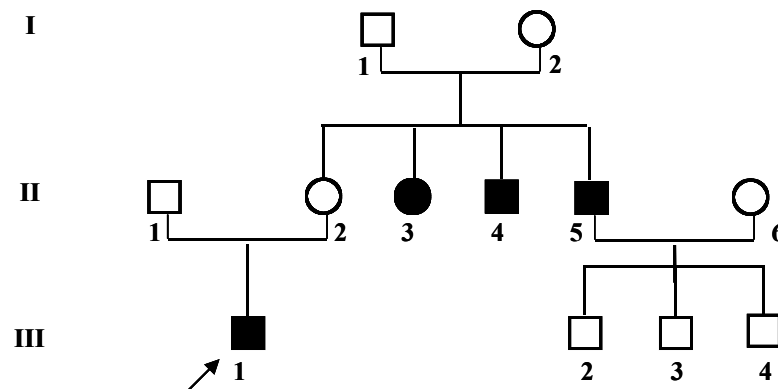
La patiente III-6 vient en consultation de génétique pour connaître son risque d'être atteinte d'un cancer du côlon. L'arbre généalogique de sa famille est établi ci-dessous (pour chaque personne atteinte sont indiqués l'âge d'apparition du cancer et le type de cancer). Il n'y a pas de polypose associée au cancer colique dans la famille.



- 1) A partir de cet arbre généalogique, quel mode de transmission évoquez vous ? Argumenter.
- 2) Chez qui proposeriez vous de débiter l'analyse génétique ? Argumenter.
- 3) La mutation monoallélique c.1630G>T (p.Glu544X) sur le gène *MSH6* a été identifiée dans cette famille. De quel type de mutation s'agit-il ? A quel système participe le gène *MSH6* ?
- 4) Quelle caractéristique tumorale est observée quand ce système est défectueux ?
- 5) La recherche de cette mutation a pu être effectuée chez tous les apparentés le désirant. Cette mutation n'a pas été identifiée chez la patiente III-6. Quel est donc le risque d'être atteint de cancer du côlon pour ses enfants ?
- 6) Comment expliquez vous le statut clinique de la patiente IV.4 ?

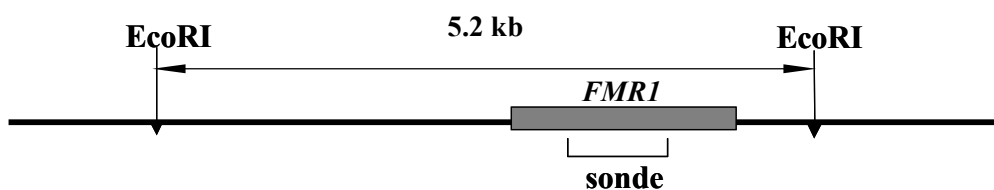
Exercice 2

Monsieur et Madame M. viennent en consultation avec leur fils, Anthony, âgé de 13 ans. Celui-ci présente un retard mental, un visage allongé et des grandes oreilles décollées. Les parents vous font part de l'existence d'autres cas de retards mentaux dans la famille. Vous reconstituez l'arbre généalogique :

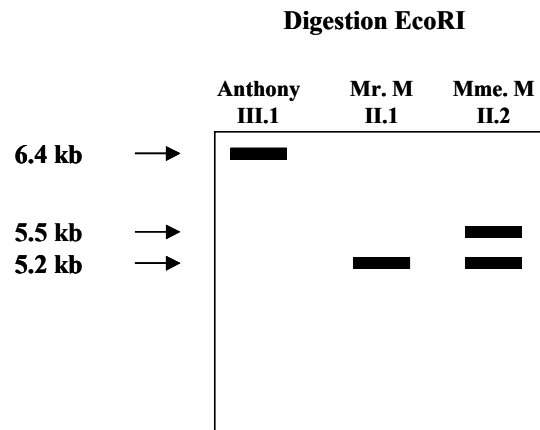


- 1) Quelle pathologie suspectez vous ? Pourquoi ?

L'analyse du gène *FMRI* est réalisée par Southern Blot : l'ADN génomique de chaque individu est digéré par l'enzyme *EcoRI*; le produit de digestion est soumis à une migration électrophorétique sur gel d'agarose, transféré sur une membrane de nylon et hybridé avec une sonde marquée spécifique du gène *FMRI*.



Les résultats de Southern Blot sont les suivants :



2. A quoi est due la variation de taille des produits de digestion ?

3. Quelle conclusion peut-on tirer (Argumentez vos réponses),

3a- Pour Anthony - III.1 ?

3b- Pour Monsieur M. - II.1 ?

3c- Pour Madame M. - II.2 ?

4. Madame M. vous demande si elle a un risque de développer des signes cliniques de la maladie ? Que lui répondez vous ?

Exercice 3

Vous voyez en service de néonatalogie un nouveau né de sexe masculin. Ses paramètres de naissances sont P=3100g, T=49cm. La grossesse n'a pas été suivie. A l'examen, il existe une hypotonie axiale importante. Le reste de l'examen clinique vous fait suspecter une trisomie 21.

1) Quels types d'éléments cliniques en dehors de l'énoncé peuvent vous orienter vers ce diagnostic ?

2) Quelle principale malformation allez-vous rechercher ?

3) Quel examen paraclinique va vous permettre de prouver votre diagnostic de trisomie 21 ?

4) Le résultat de l'examen demandé en 3) revient et confirme votre suspicion diagnostique. Quels sont les résultats possibles ?

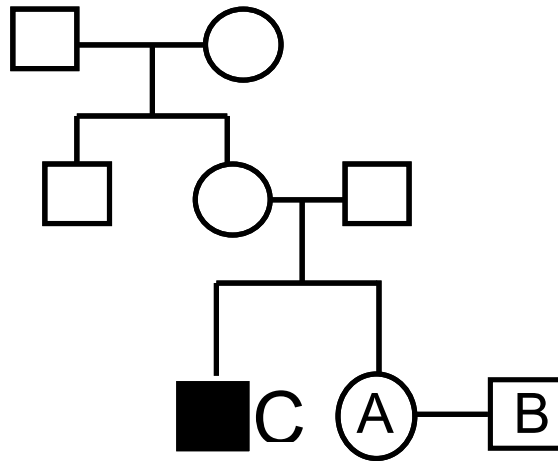
5) a. Dans quel cas existe-t-il un risque important de récurrence ?

b. Que pouvez vous proposer lors de la prochaine grossesse afin d'éliminer ce risque de récurrence ?

Exercice 1

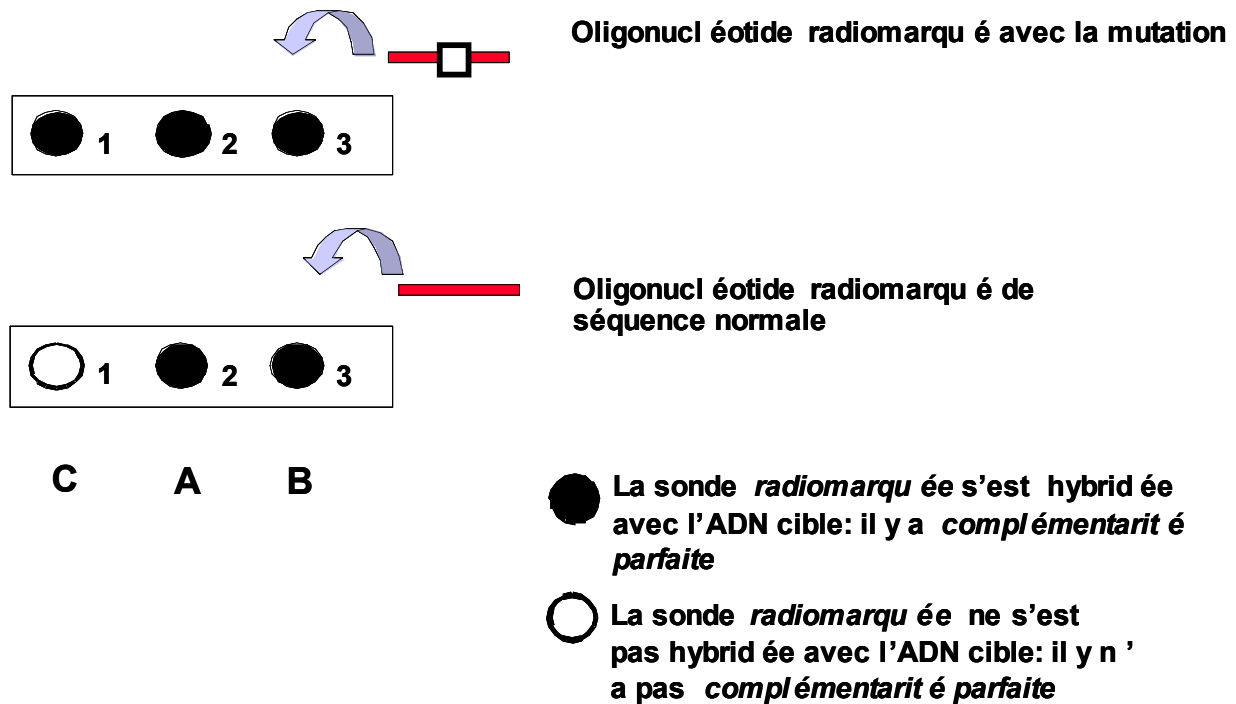
Madame A vient consulter avec son conjoint Monsieur B car ils désirent avoir un enfant. En effet, Madame A a un frère atteint de mucoviscidose. Ce dernier est homozygote pour la mutation la plus fréquente, $\Delta F508$.

Vous dessinez l'arbre généalogique de la figure 1



- 1- Quel est le risque pour Madame A d'être hétérozygote pour la mucoviscidose ?
- 2- Sachant que la fréquence des hétérozygotes dans la population est $1/25$, quel est le risque pour le couple d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose ?
- 3- Pour préciser le risque de ce couple, vous préconisez une analyse moléculaire. Que recherchez vous et chez qui ? (Justifier)

Au final les résultats de l'analyse moléculaire sont:



4- Que déduisez-vous pour A ?

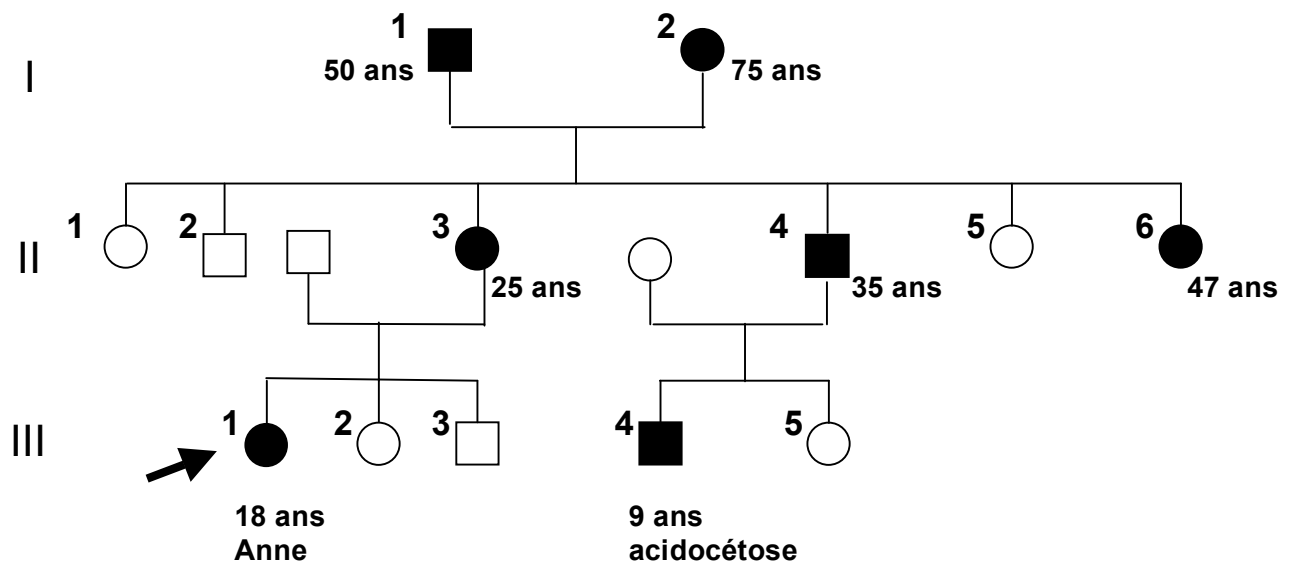
5- Que déduisez-vous pour B ?

6- Quel est le risque pour le couple d'avoir un enfant atteint ?

7- Que leur proposez-vous pour la future grossesse ?

Exercice 2

Anne, 18 ans, consulte car une hyperglycémie à jeun a été découverte de manière fortuite et confirmée sur un second examen. Un diagnostic de diabète est posé. Le médecin l'interroge sur ses antécédents familiaux et dessine l'arbre généalogique. Les sujets diabétiques sont indiqués par des symboles noirs ; l'âge de diagnostic du diabète est indiqué. A l'exception de II-6 et I-2 qui présentent un surpoids, tous les sujets diabétiques sont minces. A l'exception de III-4 qui a été d'emblée traité par insuline, les autres sujets sont traités soit par des mesures hygiéno-diététiques soit par des antidiabétiques oraux



1. Le médecin évoque un diabète monogénique. Quels sont les arguments en faveur de ce diagnostic ? Justifier vos réponses

2. Le médecin prescrit pour Anne (III-1) une analyse moléculaire du gène *HNF1A* associé au diabète de type MODY3. Une duplication d'une cytosine est identifiée dans l'exon 4 de *HNF1A*

2.1 Quelle sera la conséquence au niveau protéique la plus probable ?

2.2 Une recherche de la mutation identifiée chez Anne est réalisée chez les sujets diabétiques. I-1, II-3 et II-4 sont porteurs de la mutation *HNF1A* identifiée chez Anne. I-2, II-6 et III-4 sont négatifs, quelles sont les hypothèses les plus probables pour expliquer ce résultat ? Donner une réponse pour chaque patient.

Pour le patient I-2 :

Pour le patient II-6 :

Pour le patient III-4 :

3. La patiente II.3 souhaite qu'un dépistage génétique soit réalisé chez ses enfants mineurs III-2 (15 ans) et III.3 (13 ans).

3.1 Quels sont les pré-requis à ce dépistage génétique ?

3.2 III.3 est porteur de la mutation alors qu'il ne présente aucune symptomatologie. Quelle explication donnez vous à la mère de cet enfant ? Quel bénéfice peut on attendre de ce diagnostic ?

Exercice 3

Un couple, dont la femme âgée de 39 ans, est enceinte de 8 semaines d'aménorrhée, vient consulter pour avis génétique.

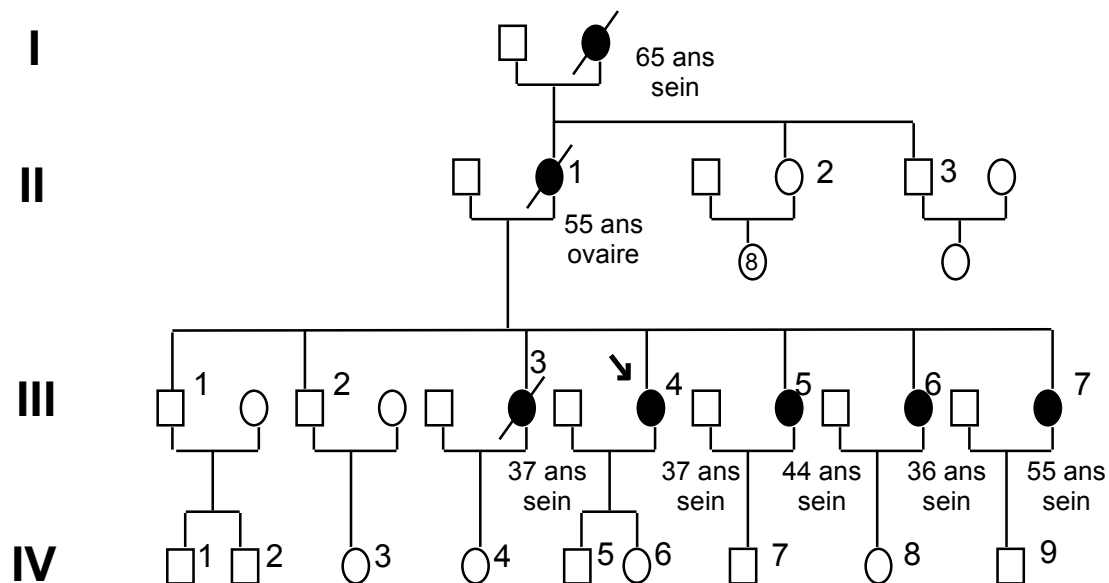
Ils ont déjà un garçon bien portant, et une fille de 14 ans qui a une petite taille et un retard pubertaire, et qui n'a jamais été explorée.

1. Quel diagnostic peut-on évoquer chez la fille ?
2. Comment le confirmer ?
3. Quels sont les résultats possibles ?
4. Si le diagnostic est confirmé, quels sont les éléments cliniques fréquemment associés dans cette pathologie ?
5. Que doit-on proposer pour la grossesse actuelle, et pour quelles raisons ?

2008-2009 – 1^{ère} session – Juin 2009

Exercice 1

La patiente III-4 vient en consultation de génétique pour connaître son risque d'être atteinte d'un cancer du sein. 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 monoallélique c.5266dup (p.Gln1756ProfsX74) sur le gène BRCA1 a été identifiée dans cette famille. De quel type de mutation s'agit-il ?

3) La recherche de cette mutation a pu être effectuée chez tous les apparentés le désirant. Cette mutation a été identifiée chez la patiente III-6. Quel est donc le risque de sa fille (la patiente IV-8) d'être porteuse de la mutation sachant que son père n'est porteur d'aucune mutation sur les gènes BRCA1 et BRCA2 ?

4) Commenter le phénotype de la patiente II-1 ?

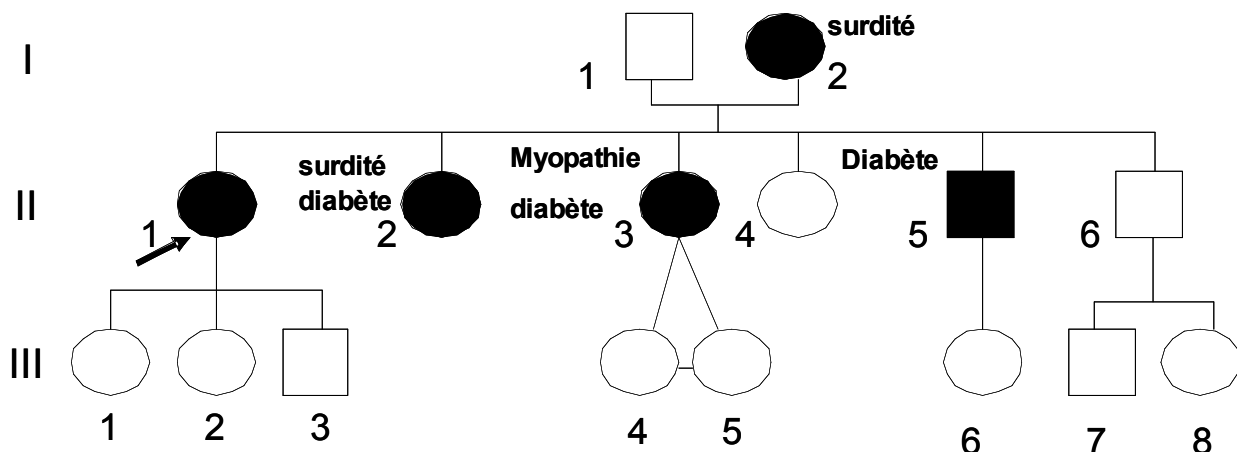
5) La mutation c.5266dup (p.Gln1756ProfsX74) n'est pas retrouvée chez la patiente III-7, quelle explication suggérez-vous ?

Exercice 2

Madame F. 51 ans (II.1) vient vous voir en consultation de conseil génétique car elle présente l'association d'un diabète et d'une surdité et qu'il vient d'être mis en évidence chez elle une mutation ponctuelle du gène mitochondrial MTTL1 (mutation MELAS).

1) Quel est le mode de transmission et quelles en sont les caractéristiques principales ?

A l'interrogatoire, elle précise les antécédents familiaux représentés ainsi:



2) Quelles sont les personnes vraisemblablement atteintes de la maladie dans cette famille?

3) Quelles sont les personnes porteuses de la mutation ?

4) Madame F. demande si ses enfants (III.1, III.2 et III.3) vont développer la maladie. Que lui répondez vous?

Enfin, sur le résultat de l'analyse moléculaire qu'elle vous montre, il est précisé que l'hétéroplasmie est de 15 %.

5) Que signifie hétéroplasmie?

6) Ce taux d'hétéroplasmie est il constant pour tous les sujets porteurs de la mutation dans une famille donnée?

Exercice 3

L'échographie fœtale de 12 semaines d'aménorrhée réalisée chez une femme enceinte de 36 ans montre une augmentation de la clarté nucale chez le fœtus.

- 1) Que faut-il proposer pour la grossesse, et quel moyen utiliser ?
- 2) Quelles sont les anomalies chromosomiques possibles, les plus fréquentes ?
- 3) Le père du fœtus a deux frères, dont un décédé sans diagnostic connu, en période néonatale de cardiopathie congénitale de type canal atrio-ventriculaire. Quel diagnostic peut-on évoquer chez cet enfant décédé ?
- 4) Dans ce contexte, que peut-on découvrir éventuellement à l'examen du caryotype du père du fœtus ?
- 5) Si le diagnostic chez le père est confirmé, quels sont les risques pour les grossesses ultérieures ?
- 6) Que peut-on proposer au couple ?

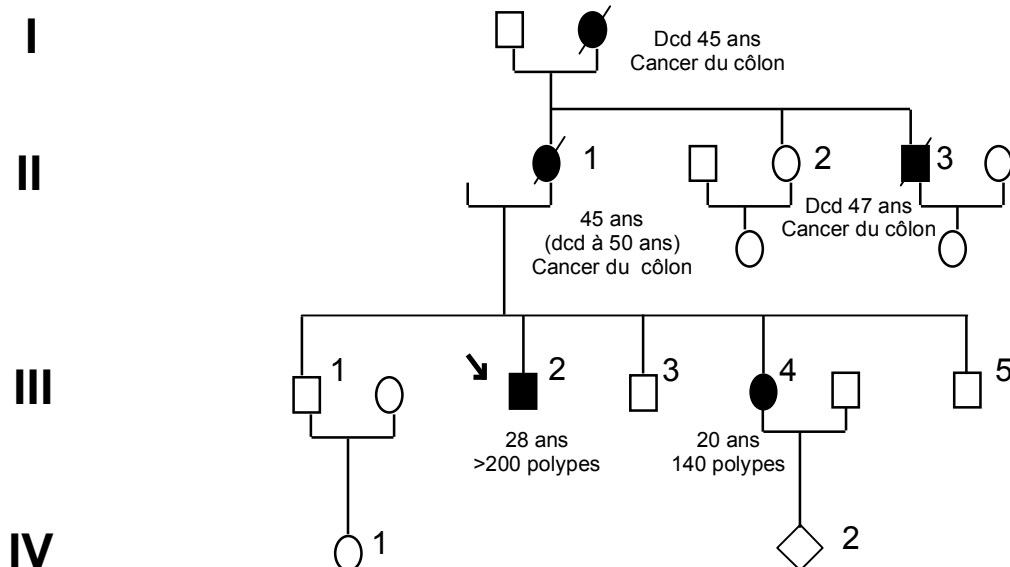
2008-2009 – 2^{ème} session à l'oral

2009-2010 – 1^{ère} session – 14 décembre 2009

- Vous trouverez 3 exercices de type ECN.
- Vous devrez répondre dans l'espace qui se trouve sous chaque question.
- Les questions sont de type QROC (questions à réponses ouvertes et courtes).
- Au maximum 5 phrases suffisent pour y répondre.

Exercice 1 :

Le patient III-2 est adressé en consultation de génétique en raison de ses antécédents personnels et familiaux de polypose. L'arbre généalogique de sa famille est établi ci-dessous (pour chaque personne atteinte sont indiqués l'âge d'apparition de la maladie, le nombre de polypes et/ou la survenue de cancer du côlon)



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

2) Quel diagnostic pouvez-vous évoquer ?

3) La mutation monoallélique c.1213C>T (p.Arg405X) sur le gène APC a été identifiée chez le cas index. De quel type de mutation s'agit-il ? Et quelle est la conséquence fonctionnelle la plus probable sur la protéine ?

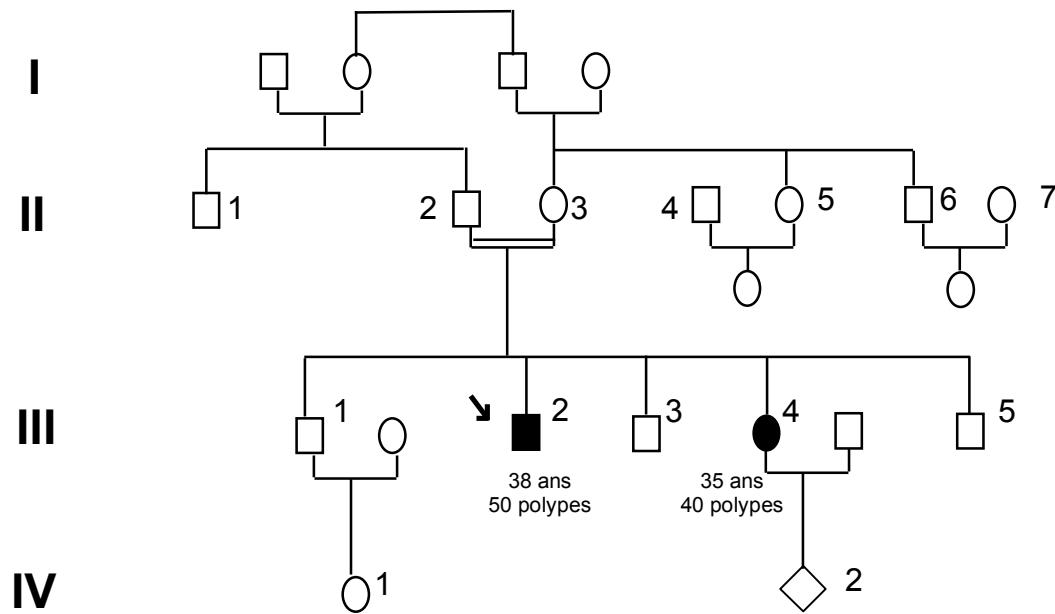
4) La recherche de cette mutation a pu être effectuée chez les apparentés le désirant. Cette mutation a été identifiée chez la patiente III-4.

4-a) Quel est donc le risque pour son enfant à venir IV-2 d'être porteur de la mutation ?

4-b) Le patient III-5 a 18 ans et souhaite connaître son statut. Quels sont les prérequis pour accéder à cette demande de test génétique prédictif ?

5) Les patients porteurs d'anomalies du gène *APC* vont développer un cancer colique en l'absence de chirurgie prophylactique. Quel est le mécanisme moléculaire expliquant cette évolution ? Que pouvez-vous en déduire sur la fonction du gène *APC* ?

6) Si l'arbre avait été le suivant,



6-a) quel mode de transmission envisageriez vous ?

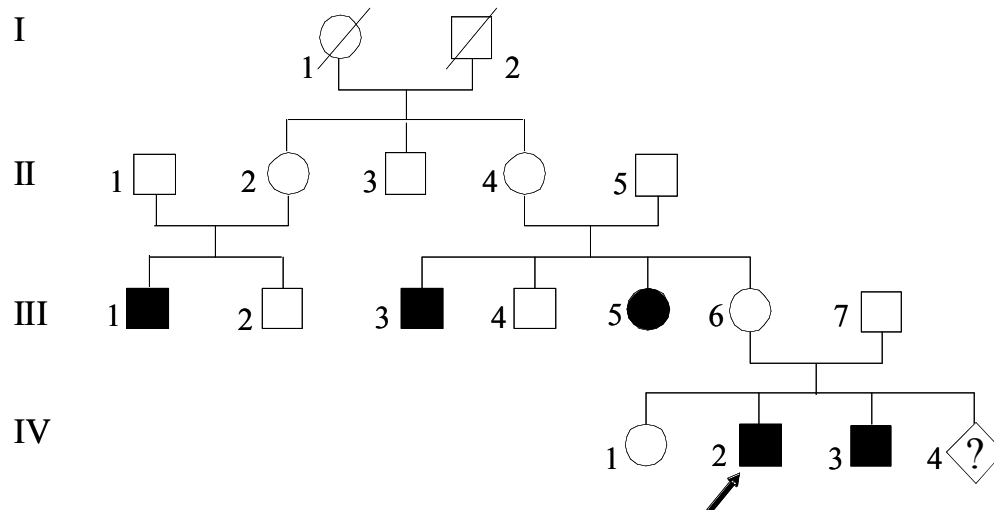
6-b) quel autre diagnostic pourriez vous poser ?

6-c) dans ce cas quel serait le gène responsable ?

Exercice 2 :

Vous voyez en consultation le jeune Arthur, âgé de 10 ans, accompagné de ses parents. Ils vous expliquent qu'Arthur a présenté un retard psychomoteur initial avec une agitation, et qu'il a actuellement une déficience intellectuelle modérée. A l'examen clinique vous notez un visage allongé, des grandes oreilles décollées et une macrocéphalie. Les parents vous signalent d'autres cas de retards mentaux dans la famille. Le frère d'Arthur, âgé de 8 ans présente d'ailleurs un tableau similaire. La mère d'Arthur est actuellement enceinte de 8 SA.

Vous reconstituez l'arbre généalogique suivant :



1) Quelle pathologie suspectez-vous chez Arthur ? Pourquoi ?

2) Vous effectuez une analyse du gène FMR1 chez Arthur. Le résultat est le suivant :
Présence de 240 triplets CGG.
Que signifie ce résultat ?

3) Les parents d'Arthur bénéficient à leur tour d'une analyse du gène FMR1.
Les résultats sont les suivants :
III6 : Présence de 90 et 28 triplets CGG
III7 : Présence de 31 triplets CGG
Que pouvez-vous dire de ces résultats ?

4) Concernant la grossesse en cours, les parents vous posent la question du risque d'avoir un nouvel enfant présentant un retard mental. Que leur répondez-vous ? Détaillez en fonction du sexe de l'enfant à naître.

5) La mère d'Arthur vous demande si elle a un risque de développer des signes cliniques de la maladie ? Que lui répondez-vous ?

6) L'individu I2 est décédé à 65 ans et a présenté dès l'âge de 50 ans un tableau neurologique progressif associant des tremblements, une ataxie et des troubles cognitifs. Comment pouvez-vous interpréter ce tableau au vu de l'histoire familiale ? Qu'aurait-on probablement trouvé à l'analyse du gène FMR1 ?

Exercice 3 :

Un couple est vu en consultation après la naissance d'un enfant suspect de trisomie 21.

- 1) Quel examen génétique demander ? Quels sont les résultats possibles ?
- 2) Dans quel(s) cas faut-il faire le caryotype de ses parents ?

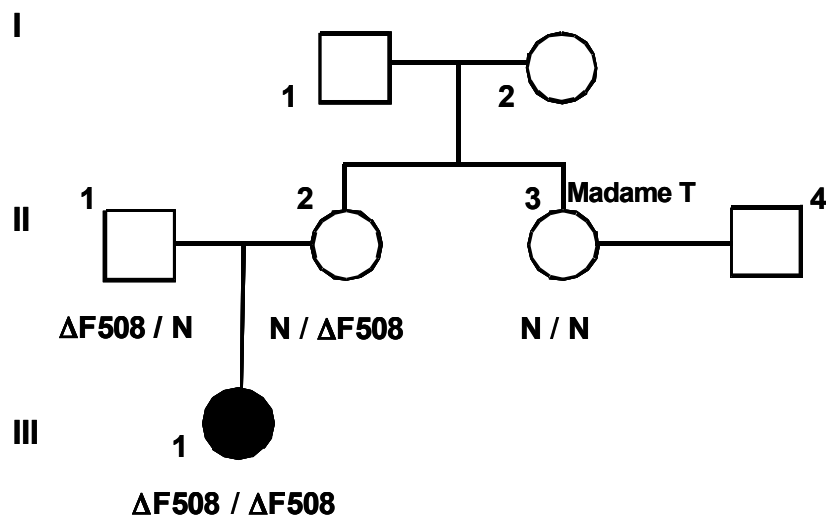
- 3) Quels sont les résultats possibles chez les parents?
- 4) Dans quelle situation est-il nécessaire de continuer l'enquête familiale ?
- 5) Dans quel(s) cas existe-t-il des risques de récurrence réels pour une grossesse ultérieure de ce couple ?
- 6) Que faut-il proposer au couple pour les grossesses ultérieures ?

2009-2010 – 1^{ère} session – 2^{ème} stage – mai 2010

Exercice 1 :

Monsieur et madame T, d'origine caucasienne, viennent vous voir en consultation de conseil génétique. Ce couple a un projet de grossesse. Madame T vous informe que sa nièce (la fille de sa sœur) est atteinte de mucoviscidose : le diagnostic clinique a été confirmé par un diagnostic moléculaire. Elle vous pose le problème du risque d'avoir un enfant atteint.

- 1) Vous précisez au couple le mode de transmission de cette maladie. Quel est-il?
- 2) Madame T et ses parents ne présentent aucun signe clinique de mucoviscidose. La nièce de Madame T est atteinte.
 - a) Quel est le risque pour Madame T d'être hétérozygote ?
 - b) Quel est le risque théorique pour le couple d'avoir un enfant atteint, sachant que la fréquence des hétérozygotes dans la population caucasienne est de 1/25 ? (Justifier votre réponse)
- 3) Précisez les étapes du diagnostic moléculaire qui vont vous permettre de préciser le risque de ce couple?
- 4) La recherche de la mutation $\Delta F508$ est pratiquée chez les membres de la famille. Les résultats de biologie moléculaire sont indiqués sur l'arbre généalogique suivant :



Quel est le risque du couple d'avoir un enfant atteint ?

5) Que proposez vous à ce couple ?

6) Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose a été instauré en France depuis le début de l'année 2002. A l'aide de quel dosage ce dépistage néonatal est-il réalisé ?

Exercice 2 :

Un couple vient en consultation de conseil génétique avec leur garçon de 5 ans qui présente un nanisme avec des membres courts. Ils précisent aussi qu'il est suivi pour des otites à répétitions. Ils ont un projet de grossesse.

- 1- Quel est le diagnostic que vous portez en première intention ?
- 2- Les parents sont de taille normale et ne présentent pas de malformations visibles. Quelle est votre hypothèse sur la transmission de la maladie? Argumenter
- 3- Quelle est votre démarche diagnostique pour prouver votre hypothèse ?
- 4- Quel est le résultat de biologie moléculaire que vous attendez ?
(Vous pouvez vous aider d'un arbre généalogique)
- 5- Ils souhaitent un diagnostic prénatal pour la prochaine grossesse.
 - a. Expliquer brièvement le déroulement de ce diagnostic :
 - b. Indiquer les risques de ce diagnostic :

Exercice 3 :

Vous voyez en consultation une femme âgée de 17 ans pour aménorrhée primaire. L'examen clinique retrouve des signes de retard pubertaire et une taille à 1m50. En reprenant ses antécédents dans son carnet de santé, les paramètres de naissance (poids, taille) étaient inférieurs au 10^{ème} percentile et un œdème des mains et des pieds avait également été noté.

- 1) Quel diagnostic évoquez-vous en premier lieu ? Quel examen demandez-vous pour le confirmer ?
- 2) Quel est le résultat de cet examen sachant que la patiente est porteuse de l'anomalie la plus fréquente ?
- 3) Quelles anomalies vous attendez vous à retrouver au bilan endocrinien ?

4) Quelles sont les 2 principales malformations que vous allez rechercher ?

5) Quels sont les risques pour la descendance de la patiente ?

2009-2010 – 1^{ère} session – 3^{ème} stage – Juin 2010

Exercice 1 :

Monsieur Olivier V., 30 ans, présente une forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) diagnostiquée à 1 mois de vie. Le diagnostic a été confirmé sur le plan moléculaire : une mutation du gène *CYP21A2* a été identifiée à l'état homozygote. Les parents de Monsieur Olivier V. ne présentent aucune symptomatologie. Son épouse, Madame Christina V., est d'origine italienne et ne présente aucune symptomatologie d'hyperplasie congénitale des surrénales. Ce couple a un projet de grossesse et souhaiterait connaître le risque d'avoir un enfant atteint d'HCS.

1) Quel est le mode de transmission de l'HCS, justifier votre réponse?

2) Le généticien explique qu'il existe deux formes d'HCS: la forme classique correspondant à un déficit enzymatique complet de la 21-hydroxylase (celle que présente M. Olivier V.) et la forme tardive correspondant à un déficit enzymatique partiel. L'atteinte la plus sévère se manifeste en période néonatale par une perte de sel et une ambiguïté sexuelle chez les fœtus de sexe féminin. Il explique qu'il existe une très bonne corrélation entre les mutations *CYP21A2* identifiées et la forme clinique d'HCS et que la fréquence des hétérozygotes dans la population européenne est de 1/50.

a/ Quel est le risque théorique pour le couple d'avoir une fille atteinte (Justifier votre réponse) ?

b/ Quel serait ce risque si Mme Christina V. était porteuse hétérozygote d'une mutation *CYP21A2* associée à une forme classique d'HCS ? (Justifier votre réponse)

3) Suite au risque élevé d'avoir une fille atteinte, Monsieur et Madame V. souhaitent réaliser un diagnostic de sexe fœtal et si c'est une fille, ils souhaitent un diagnostic anténatal.

Expliquer brièvement le déroulement du diagnostic anténatal (terme, prélèvement, conditions réglementaires, analyses moléculaires réalisées).

4) Le dépistage néonatal systématique de l'HCS a été instauré en France.

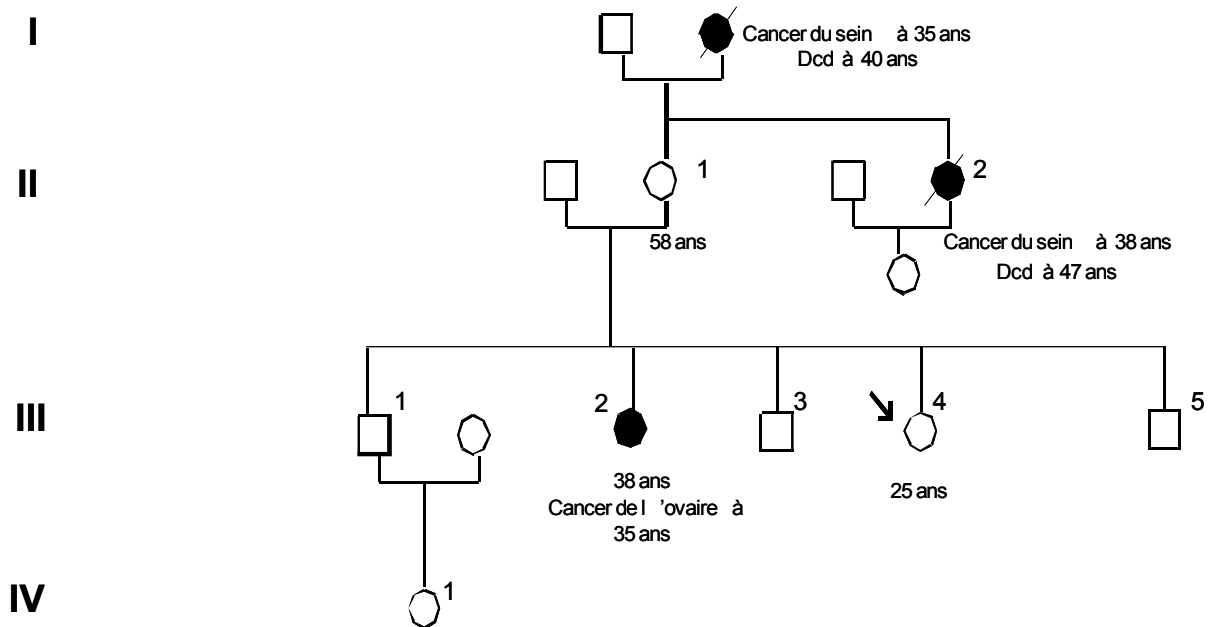
a/ A quels critères doit répondre une pathologie pour la mise en place d'un dépistage néonatal ?

b/ Citer deux autres pathologies pour lesquelles un dépistage néonatal est réalisé.

5) La sœur de Monsieur Olivier V. vient en consultation de conseil génétique. Elle est indemne de toute symptomatologie mais souhaite connaître son risque d'avoir une fille atteinte. Quel est-il ? (Justifier votre réponse).

Exercice 2 :

Mademoiselle R. vient consulter un généticien pour connaître son risque d'être atteinte de cancer du sein et/ou de l'ovaire. L'arbre généalogique de sa famille est établi ci-dessous (pour chaque personne atteinte sont indiqués l'âge au diagnostic de la maladie et l'âge actuel ou l'âge de décès (Dcd à...)). Mademoiselle R. est indiquée par une flèche (sujet III.4).



- 1) Quel mode de transmission vous évoque cet arbre ? Argumenter.
- 2) Quel est le risque pour Mademoiselle R. d'être porteuse de la mutation responsable de la pathologie dans la famille ? (Justifier votre réponse)
- 3) Est-il égal au risque qu'elle soit atteinte ? (Justifier votre réponse)
- 4) Quelle est la fonction des gènes possiblement responsables du phénotype ?
- 5) Décrire brièvement le mécanisme génétique qui conduit à la tumorigénèse.
- 6) La mutation a été identifiée dans *BRCA1* chez la sœur atteinte III.2 de Mademoiselle R.. Il s'agit de la mutation c.2019del, p.Glu673AspfsSTOP28. Quel type de diagnostic pouvez-vous lui proposer ? Décrire les conditions de réalisation du diagnostic.

Exercice 3

Une jeune femme vient d'accoucher d'un enfant malformé, décédé rapidement après la naissance. Le caryotype de l'enfant montre qu'il était porteur d'une délétion chromosomique, visible au caryotype standard.

- 1) Donner la définition de délétion chromosomique :

2) Citer un exemple de délétion connue :

3) Quel examen génétique proposer systématiquement aux parents, après le diagnostic de l'anomalie?

4) Quels sont les résultats possibles ?

La sœur de la mère de l'enfant vient de faire 2 fausses couches précoces. Peut-il exister un lien entre les deux événements survenus chez les sœurs ?

5) Comment le confirmer ?

6) Quel peut-être le type d'anomalie chromosomique équilibrée présente dans cette famille ?

7) En fonction des résultats, que proposer pour les futures grossesses de chacune des sœurs ?

2009-2010 – 2^{ème} session – Septembre 2010

Exercice 1 :

Monsieur et madame V, d'origine caucasienne, viennent vous voir en consultation de conseil génétique. Ce couple a un projet de grossesse. Monsieur V a un frère cadet qui est décédé de mucoviscidose à l'âge de 18 ans. Il vous pose la question du risque d'avoir un enfant atteint.

1) Vous préciser au couple le mode de transmission de cette maladie. Quel est-il?

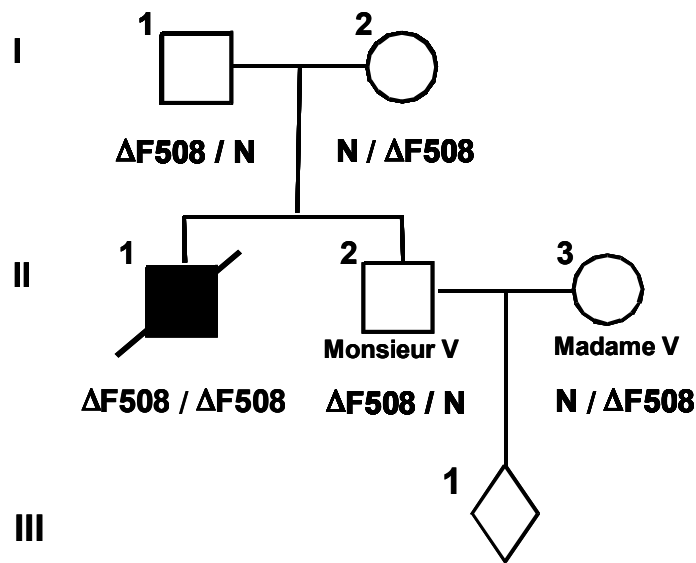
2) Monsieur et Madame V n'ont aucun signe de mucoviscidose.

a) Quel est le risque pour Monsieur V d'être hétérozygote ?

b) Quel est le risque théorique pour le couple d'avoir un enfant atteint, sachant que la fréquence des hétérozygotes dans la population caucasienne est de 1/25 ? (Justifier votre réponse)

3) Précisez les étapes du diagnostic moléculaire qui vont vous permettre de préciser le risque de ce couple?

5) II.1 était homozygote pour la mutation **DF508**. La recherche de la mutation **DF508** est pratiquée chez Monsieur et Madame V. Les résultats de biologie moléculaire sont indiqués sur l'arbre généalogique suivant :



Quel est le risque du couple d'avoir un enfant atteint ?

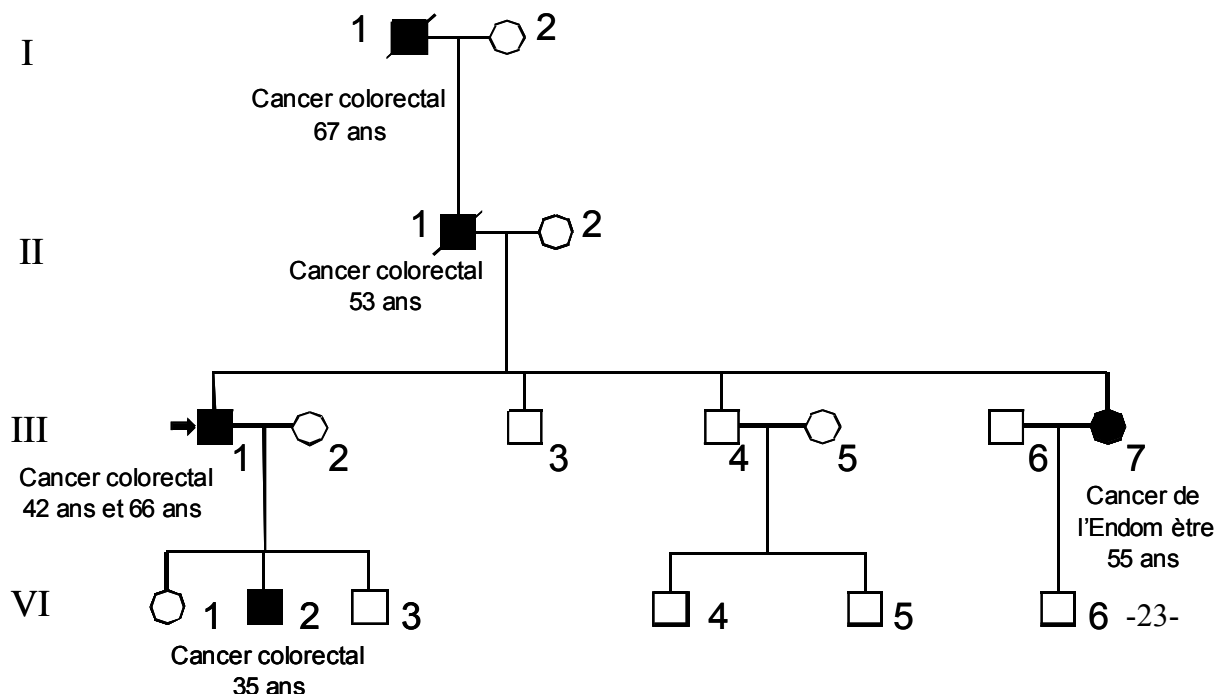
5) Un semestre plus tard, le couple revient en consultation de conseil génétique. Madame V est enceinte de 6 semaines d'aménorrhée ? Le couple souhaite un diagnostic prénatal.

a- Expliquer brièvement le déroulement de ce diagnostic

b- Indiquez le risque de ce diagnostic

Exercice 2 :

Vous voyez en consultation de génétique le patient III-1 qui est adressé par son oncologue. Il est en cours de traitement pour un 2^{ème} cancer du colon diagnostiqué à l'âge de 66 ans, alors qu'il a déjà eu un 1^{er} cancer du côlon à l'âge de 42 ans. Il signale d'autres cas de cancers dans sa famille. Vous tracez l'arbre généalogique suivant (Le type de cancer et les ages au diagnostic sont indiqués sous chaque membre atteint de la famille).



- 1) Quel mode de transmission vous évoque cet arbre ? Argumenter
- 2) Quel syndrome de prédisposition au cancer suspectez vous ?
- 3) Quel test moléculaire de première intention vous permettra d'étayer ce diagnostic à partir de la tumeur du patient ?
- 4) Après avoir obtenu le consentement éclairé du patient III-1, vous poursuivez les analyses moléculaires : la mutation c.1173_1174dup, p.Lys392ArgfsSTOP10 est identifiée chez ce patient sur le gène MLH1. Vous rendez ce résultat au patient et il vous demande quel est le risque pour sa fille IV-1 d'avoir la même anomalie. Que lui répondez-vous?
- 5) Expliquer comment une anomalie affectant le gène MLH1 peut contribuer à la carcinogenèse ?
- 6) Quel type de diagnostic pouvez-vous proposer au reste de la famille et sous quelles conditions ?
- 7) La même anomalie est retrouvée chez la sœur (III-7) du patient. Est-ce cohérent avec son atteinte clinique ?

Exercice 3 :

Vous êtes appelés en suite de couche pour examiner un nouveau né hypotonique. A l'examen clinique, vous suspectez une trisomie 21.

- 1) Quel examen complémentaire prescrivez-vous pour confirmer votre diagnostic clinique ?
- 2) Le résultat de cet examen confirme votre suspicion clinique. Décrivez ce résultat sachant qu'il s'agit de la forme la plus fréquente de la maladie.
- 3) Quelle est la malformation la plus fréquente retrouvée dans cette pathologie ?
- 4) Vous revoyez les parents en consultation quelques mois plus tard. Ils vous demandent le risque de récurrence lors des futures grossesses. Que leur répondez-vous ?