

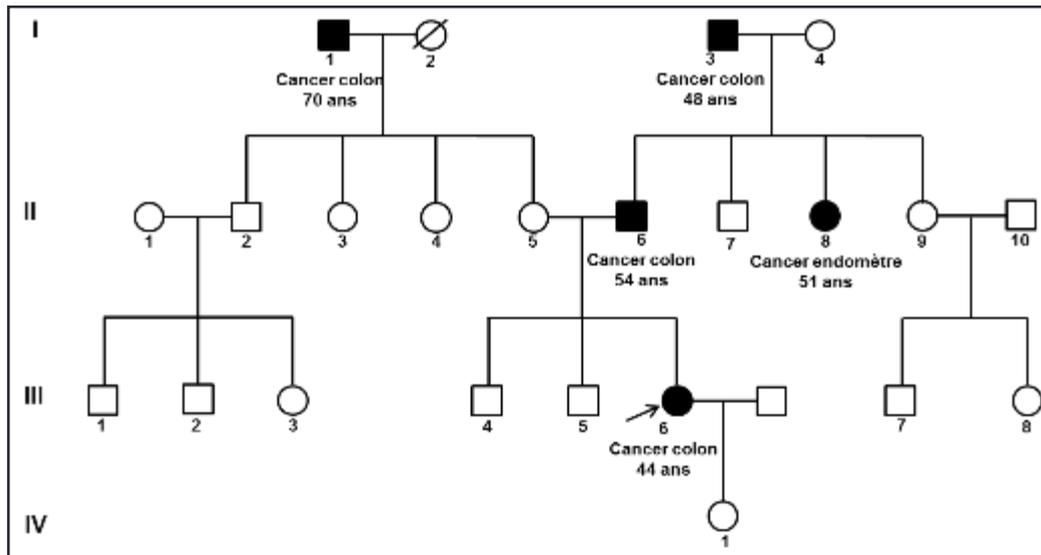
# ED3 DFGSM3

---

Année 2016-2017

# EXERCICE 1

- La patiente III-6, âgée de 44 ans, vient en consultation de gastro-entérologie pour un cancer du colon. L'interrogatoire révèle une histoire familiale de cancer (pour chaque personne atteinte est indiqué l'âge d'apparition de la maladie).



1- Sur ces données, quel mode d'hérédité vous paraît le plus probable?

a- multifactoriel

**b- autosomique dominant**

c- autosomique récessif

d- lié à l'X

e- mitochondrial

# EXERCICE 1

- Cette forme familiale précoce de cancer colorectal de transmission autosomique dominante vous évoque un syndrome HNPCC (Hereditary Non polyposis Colon Cancer).

2- Parmi les analyses suivantes, quelles sont celles qui vous semblent utiles pour confirmer cette hypothèse ?

a- caryotype classique

b- caryotype haute résolution

c- analyse des gènes impliqués dans la voie de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR)

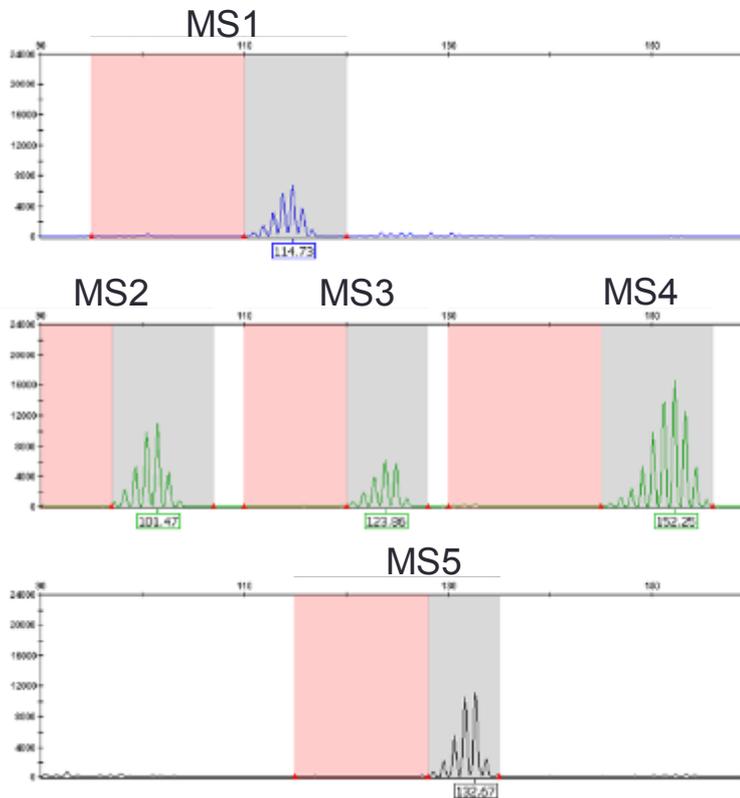
d- analyse du gène *MUTYH* impliqué dans la voie Base Excision Repair

e- étude de l'instabilité des marqueurs microsatellites

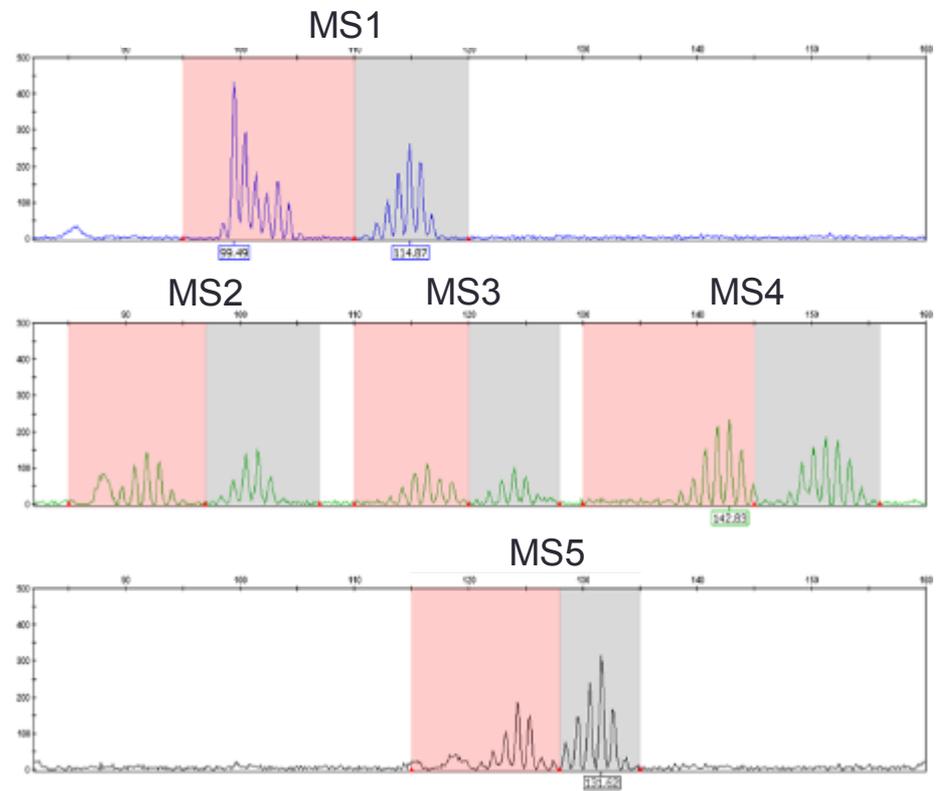
# EXERCICE 1

- Les résultats de l'étude de l'instabilité des marqueurs microsatellites chez III.6 sont présentés ci-dessous ; 5 marqueurs (MS) sont étudiés.

ADN normal

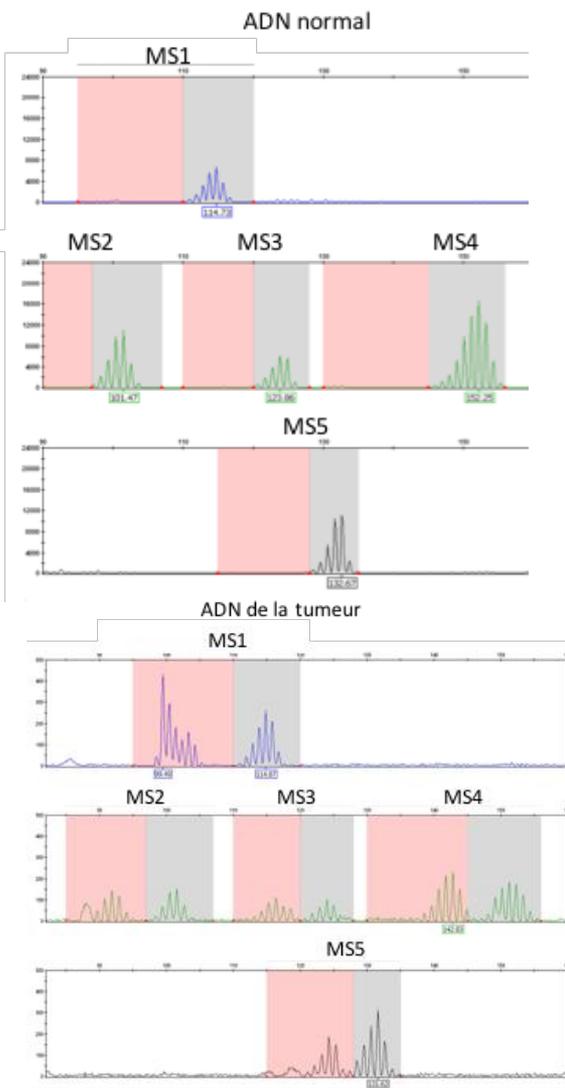


ADN de la tumeur



# EXERCICE 1

- Les résultats de l'étude de l'instabilité des marqueurs microsatellites chez III.6 sont présentés ci-dessous ; 5 marqueurs (MS) sont étudiés.



3- Que pouvez-vous en conclure ?

a- absence d'instabilité des marqueurs microsatellites

b- instabilité de certains marqueurs microsatellites analysés

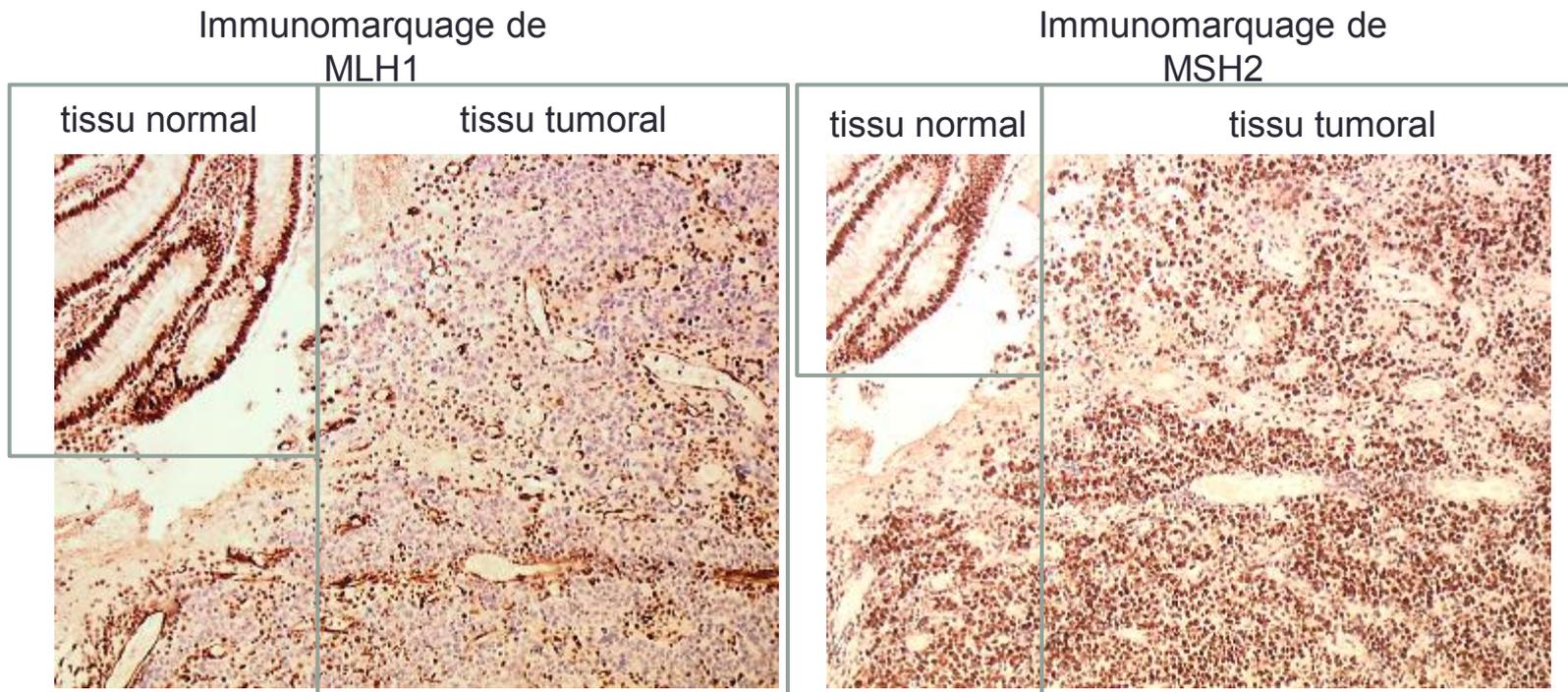
c- instabilité de tous les marqueurs microsatellites analysés

d- impossibilité de conclure sur ces résultats

e- résultat en faveur d'un syndrome HNPCC

# EXERCICE 1

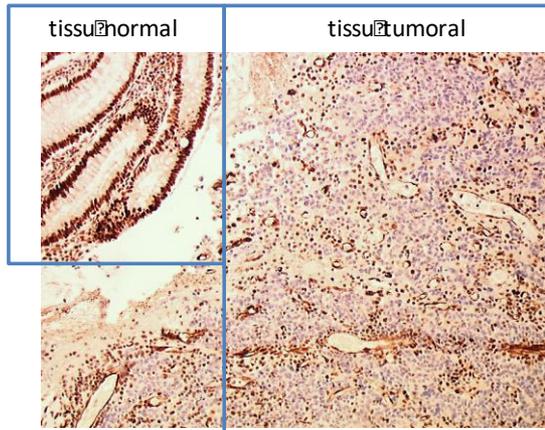
- Une biopsie est réalisée chez III.6 et un immunomarquage de plusieurs protéines de la voie de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) est réalisée et visualisée à l'aide d'une coloration nucléaire marron-noir. Les résultats sont présentés ci-dessous:



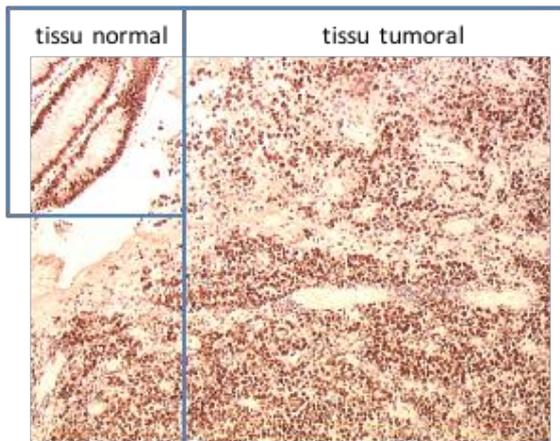
# EXERCICE 1

- Une biopsie est réalisée chez III.6 et un immunomarquage de plusieurs protéines de la voie de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) est réalisée et visualisée à l'aide d'une coloration nucléaire marron-noir. Les résultats sont présentés ci-dessous:

Immunomarquage de MLH1



Immunomarquage de MSH2



4- Que pouvez-vous en conclure ?

a- absence d'altération de l'expression de MLH1 et MSH2 dans la tumeur

**b-** perte d'expression de MLH1 et expression conservée de MSH2 dans la tumeur

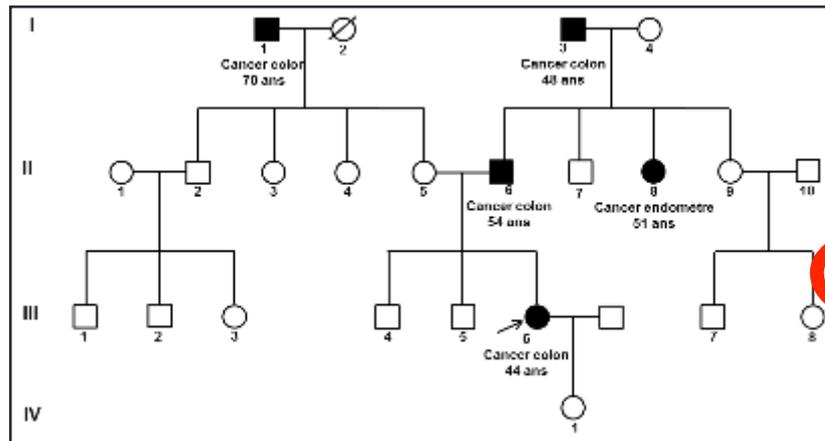
c- perte d'expression de MSH2 et expression conservée de MLH1 dans la tumeur

d- perte d'expression de MLH1 et MSH2 dans la tumeur

e- impossibilité de conclure sur les résultats présentés

# EXERCICE 1

- L'étude génétique réalisée chez III.6 sur ADN extrait à partir de sang total et un séquençage de tous les exons de *MLH1* révèle la mutation p.Arg497Profs\*6 à l'état hétérozygote. Plusieurs individus de la famille sont reçus en consultation de conseil génétique.



5- Parmi les propositions ci-dessous quelles sont celles qui sont correctes ?

a- On propose un test à l'individu I.1 en première intention.

b- On propose un test à l'individu II.8 en première intention

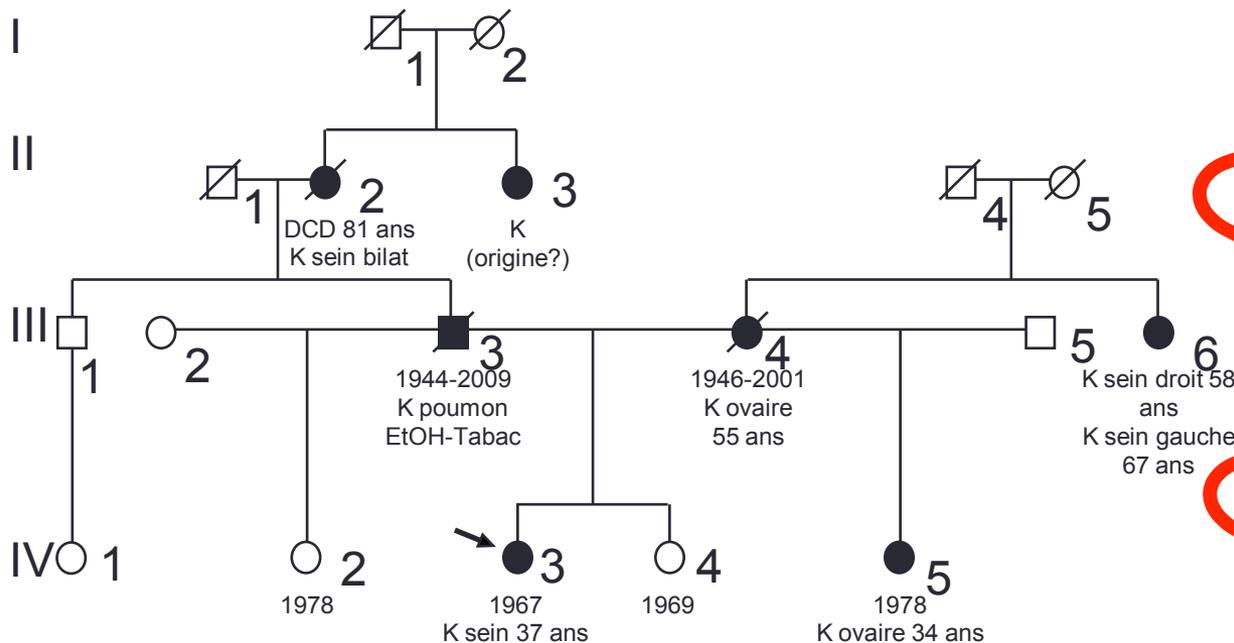
c- L'analyse génétique de *MLH1* chez II.8 peut être prescrite par son médecin traitant.

d- Le risque a priori pour IV.1 d'hériter de l'anomalie moléculaire est de 1/4.

e- IV.1, âgée de 18 ans, peut bénéficier d'un diagnostic présymptomatique.

# EXERCICE 2

- La patiente IV-3 est adressé en consultation de génétique en raison de ses antécédents personnels et familiaux de cancer du sein. L'arbre généalogique de sa famille est établi ci-dessous :



1- Au vu de l'arbre quels sont les gènes à explorer en priorité au sein d'un panel?

a- BRCA1  
b- MSH2

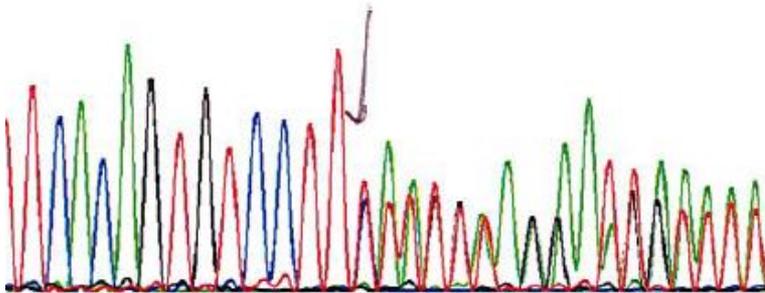
c- RET

d- APC

e- BRCA2

# EXERCICE 2

- La mutation c.187\_188insC, p.Leu63Serfs\*3 sur le gène BRCA1 a été identifiée chez IV-5 (demi-sœur de IV-3).



2 - De quel type de mutation s'agit-il ?

a- mutation non-sens

b- mutation synonyme

**c-** mutation avec décalage du cadre de lecture

d- délétion en phase

e- mutation d'épissage

## EXERCICE 2

- La mutation c.187\_188insC, p.Leu63Serfs\*3 sur le gène BRCA1 a été identifiée chez IV-5 (demi-sœur de IV-3).

3- Quelles sont les conséquences les plus probables du mutation avec décalage du cadre de lecture sur le fonctionnement du gène ? (QRM)

a- dégradation du transcrit porteur du codon stop prématuré

b- traduction d'une protéine tronquée

c- délétion d'un exon dans l'ARN

d- baisse d'activité du promoteur

e- pas de perte de fonctionnalité de la protéine

# EXERCICE 2

- La mutation c.187\_188insC, p.Leu63Serfs\*3 sur le gène BRCA1 a été identifiée chez IV-5 (demi-sœur de IV-3).

4- A quelles catégories appartient les gènes BRCA1 & 2 ? (QRM)

a- Oncogène

b- Gène de réparation par excision de bases (BER)

c- Gène de réparation des mésappariements (MMR)

d- Gènes suppresseurs de tumeurs

e- Gène de réparation par recombinaison homologue (HR)

## EXERCICE 2

- La mutation c.187\_188insC, p.Leu63Serfs\*3 sur le gène BRCA1 a été identifiée chez IV-5 (demi-sœur de IV-3).

5 - Dans le cas de prédisposition héréditaire au cancer par mutation d'un gène suppresseur de tumeur, que peut-on mettre en évidence? (QRM)

a- une mutation germinale biallélique

b- une seconde mutation ponctuelle dans la tumeur

c- une instabilité des microsatellites

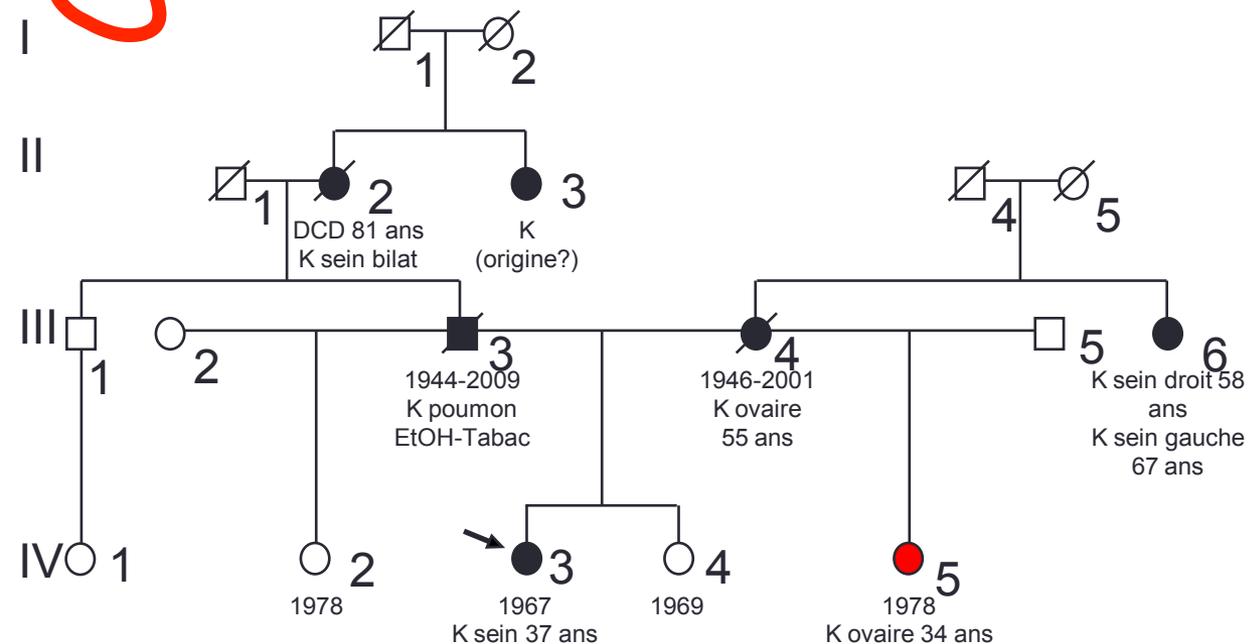
d- une perte d'hétérozygotie dans la tumeur

e- une perte d'expression de la protéine dans les tissus sains

## EXERCICE 2

6- La mutation familiale de IV-5 identifiée dans un autre laboratoire n'a pas été identifiée chez IV-3, quelles peuvent en être les raisons?

- a- IV-3 est une phénotypie
- b- La mutation de IV-5 a été transmise par III-5
- c- IV-3 a une mutation transmise par III-3
- d- IV-3 est en mosaïque
- e- Problème d'amplification de l'allèle muté dans votre laboratoire

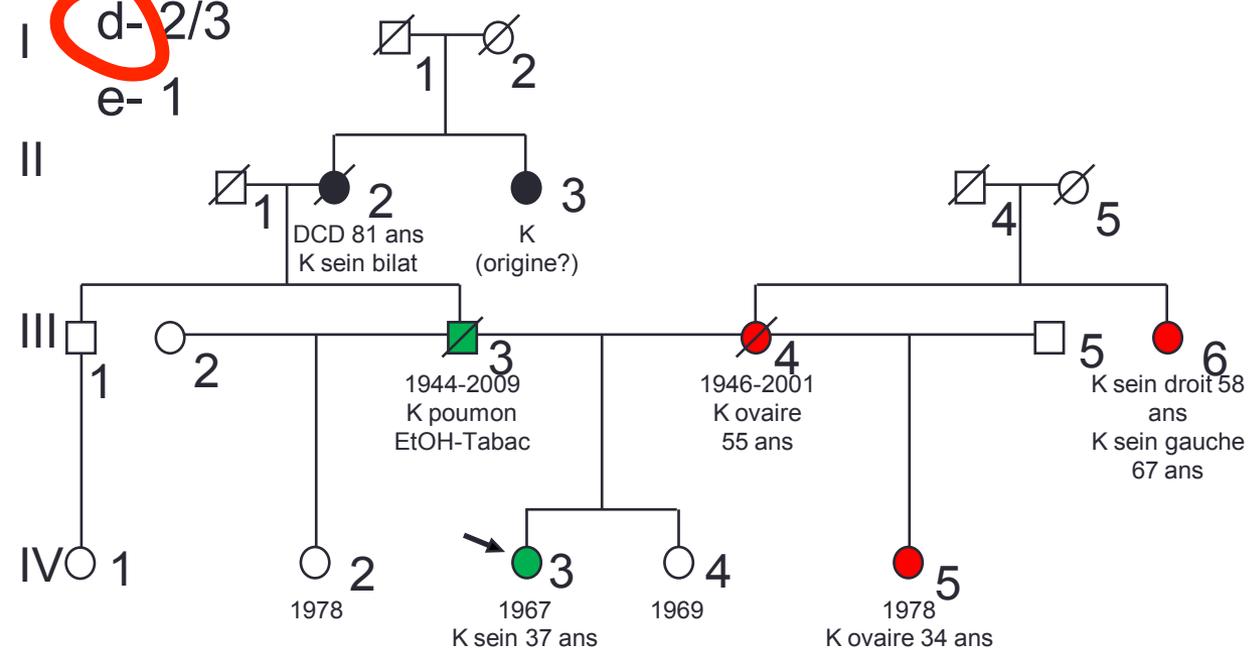


Mutation c.187\_188insC, p.Leu63Serfs\*3 sur le gène BRCA1 chez IV-5 (demi-sœur de IV-3).

# EXERCICE 2

7 - Une seconde mutation familiale transmise par III-3 a été identifiée chez IV-3 c.1235G>A,p.Trp372\* sur le gène BRCA1, au vue des résultats de l'analyse de ségrégation, quelle est le risque pour IV-4 d'être porteuse d'une mutation?

- a- 1/4
- b- 1/3
- c- 1/2
- d- 2/3**
- e- 1



Analyse de ségrégation:

Mutation c.187\_188insC, p.Leu63Serfs\*3 sur le gène BRCA1 chez III-4, III-6 et IV-5

Mutation c.1235G>A, p.Trp372\* sur le gène BRCA1 chez III-3 et IV-3

## EXERCICE 2

8 - La patiente IV-4 souhaite connaître son statut. Quelles sont les conditions requises pour réaliser un diagnostic présymptomatique ? (QRM)

a- recueil du consentement éclairé

b- présence du conjoint

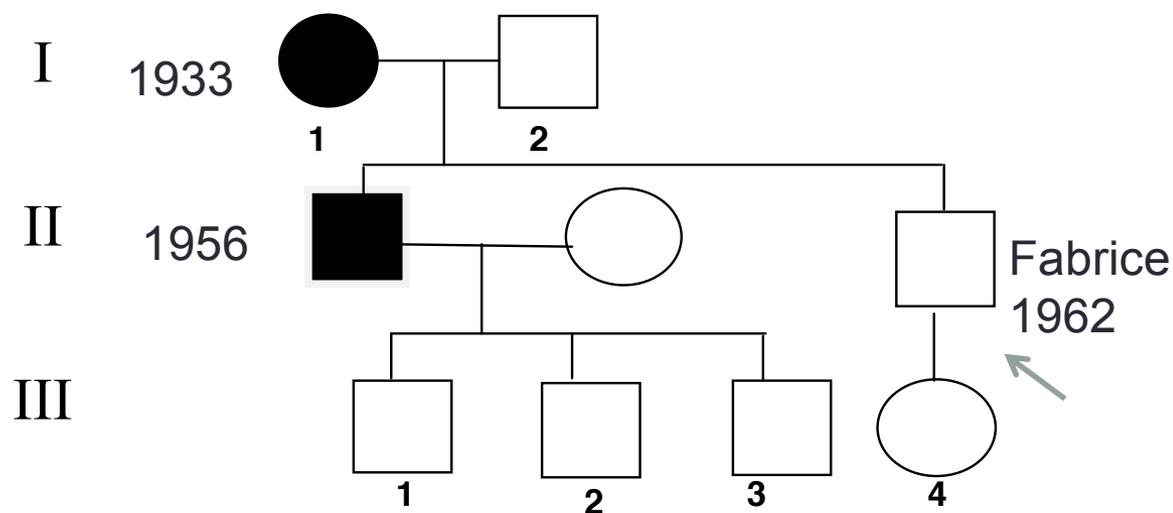
c- information de la fratrie avant de faire le test

d- le test doit être fait dans deux laboratoires indépendants

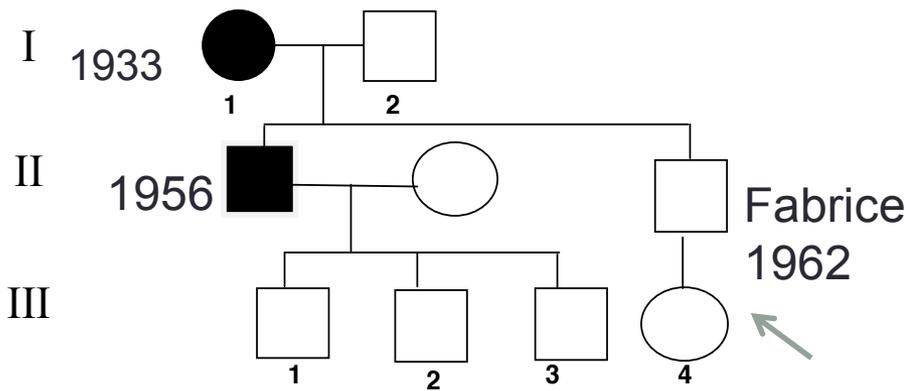
e- avoir un délai de réflexion

# EXERCICE 3

Vous voyez en consultation dans le cadre d'un diagnostic présymptomatique Fabrice M., âgée de 53 ans. Sa mère ainsi que son frère sont atteints de la maladie de Huntington. Sa mère est grabataire et hospitalisée au long cours et son frère est hospitalisé dans un service de psychiatrie fermé suite à des troubles du comportement avec violence conjugale. Fabrice souhaite connaître son statut génétique.



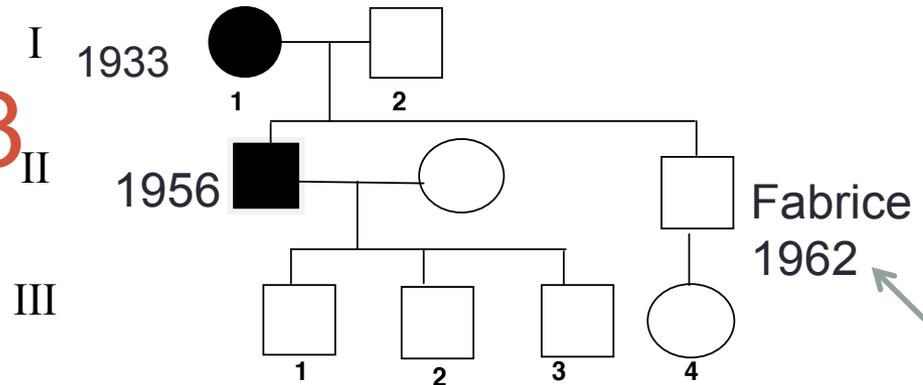
# EXERCICE 3



1-Quel sont les risques à priori (exprimés en pourcentage) pour les sujets suivants d'être porteur de la mutation responsable de la maladie de Huntington dans cette famille?

- Pour le sujet III-1 le risque est de 50%
- Pour le sujet III-4 le risque est de 50%
- Pour le sujet II-3 le risque est de 25%
- d.** Pour le sujet III-4 le risque est de 25%
- e.** Pour le sujet II-3 le risque est de 50%

# EXERCICE 3



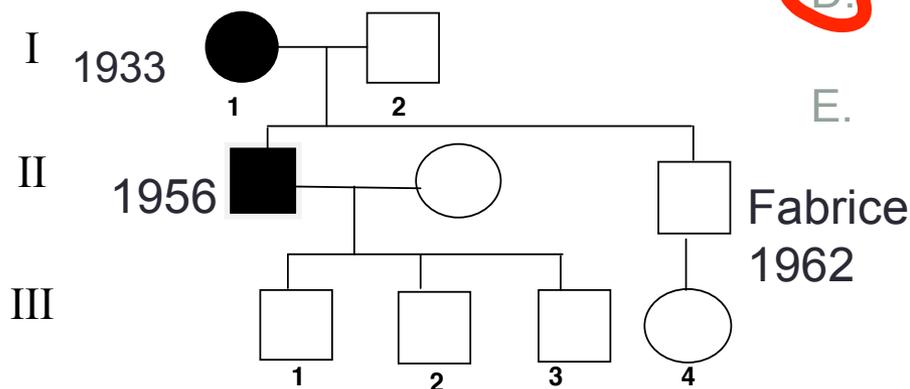
2- Dans cette famille un test génétique a été réalisé chez plusieurs apparentés. Le nombre de répétitions du motif CAG est estimé à : pour II.1 (59 ans) : 43 et 20, pour II.2 (52 ans) : 25 et 28, pour III.1 (25 ans) : 50 et 25 et pour III.2 (21 ans) : 20 et 25.

Que signifie cette variabilité d'une génération à l'autre et quelles sont les conséquences pour le conseil génétique?

- A. La transmission paternelle peut produire une augmentation de la répétition CAG chez l'enfant
- B. La transmission maternelle se fait toujours avec une stabilité de la répétition CAG
- C. La tendance à l'expansion d'une répétition est plus forte lors d'une transmission paternelle
- D. Les rétractions du motif (taille plus petite du motif à la génération III) ne sont jamais observées
- E. L'instabilité du motif survient seulement sur des allèles avec une expansion pathologique

# EXERCICE 3

Dans cette famille un test génétique a été réalisé chez plusieurs apparentés. Le nombre de répétitions du motif CAG est estimé à : pour II.1 (59 ans) : 43 et 20, pour II.2 (52 ans) : 25 et 28, pour III.1 (25 ans) : 50 et 25 et pour III.2 (21 ans) : 20 et 25.

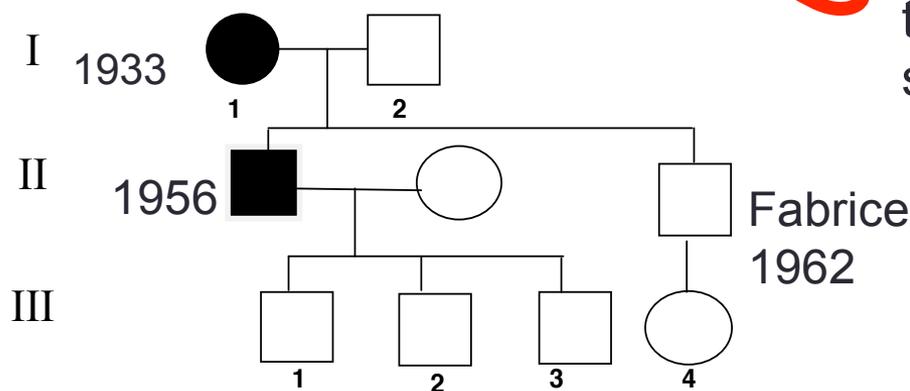


3- Parmi les enjeux cités, quels sont ceux qui s'appliquent au test génétique présymptomatique pour la maladie de Huntington, pratiqué pour les cousins et demandé par Fabrice ?

- A. meilleure prise en charge de la maladie
- B. planification des choix personnels pour l'avenir
- C. lever l'incertitude sur son statut génétique personnel
- D. préciser le risque de transmission à la descendance
- E. bénéficier d'un traitement préventif

# EXERCICE 3

Dans cette famille un test génétique a été réalisé chez plusieurs apparentés. Le nombre de répétitions du motif CAG est estimé à : pour II.1 (59 ans) : 43 et 20, pour II.2 (52 ans) : 25 et 28, pour III.1 (25 ans) : 50 et 25 et pour III.2 (21 ans) : 20 et 25.

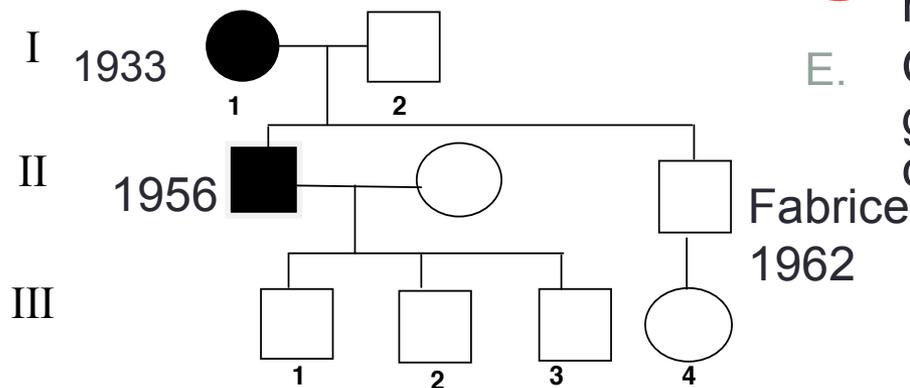


4- Qu'avez vous annoncé à la personne III-1?

- A. Qu'il est porteur de la mutation
- B. Qu'il faut mettre en place une surveillance immédiate
- C. Qu'il doit consulter lors de l'apparition de symptômes évocateurs de la maladie
- D. Qu'il va probablement commencer la maladie plus tôt que son père.
- E. Qu'il a un risque de 50% de transmettre la maladie à chacun de ses enfants

# EXERCICE 3

Dans cette famille un test génétique a été réalisé chez plusieurs apparentés. Le nombre de répétitions du motif CAG est estimé à : pour II.1 (59 ans) : 43 et 20, pour II.2 (52 ans) : 25 et 28, pour III.1 (25 ans) : 50 et 25 et pour III.2 (21 ans) : 20 et 25.

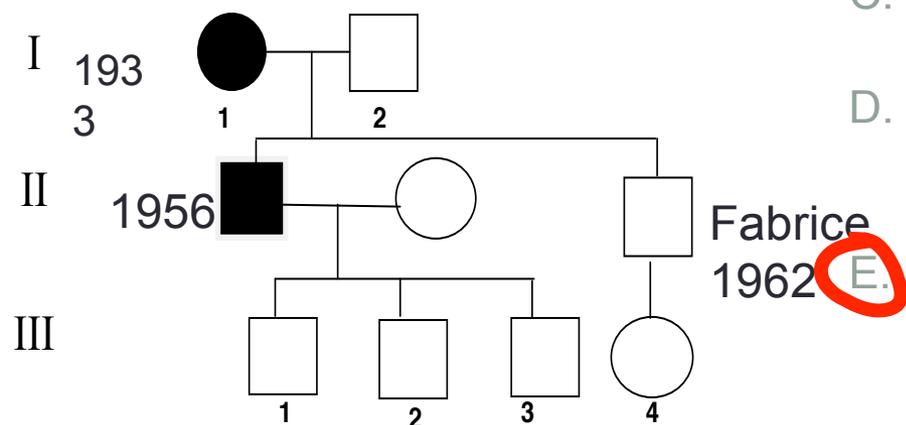


5- Qu'avez vous annoncé à la personne III-2?

- A. Qu'il n'est pas porteur de la mutation et ne développera pas la maladie
- B. Qu'aucune surveillance est nécessaire
- C. Qu'un très faible risque persiste que la maladie puisse atteindre ses enfants
- D. Que ses enfants ne sont pas à risque
- E. Que les résultats de l'analyse génétique ne permettent pas de conclure

# EXERCICE 3

Dans cette famille un test génétique a été réalisé chez plusieurs apparentés. Le nombre de répétitions du motif CAG est estimé à : pour II.1 (59 ans) : 43 et 20, pour II.2 (52 ans) : 25 et 28, pour III.1 (25 ans) : 50 et 25 et pour III.2 (21 ans) : 20 et 25.

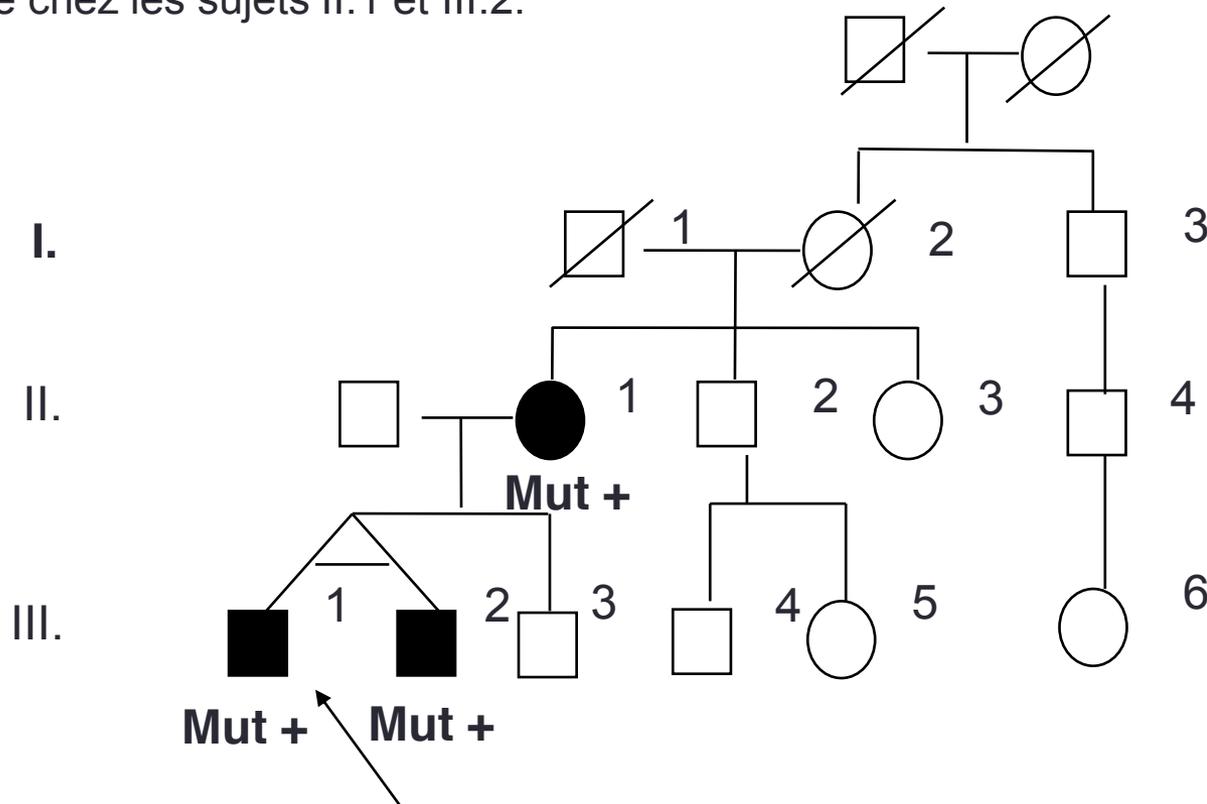


6- Fabrice demande, au cas où il serait porteur que sa fille de 15 ans puisse pratiquer le test présymptomatique (III-4). Que proposez vous par rapport à la demande éventuelle de sa fille?

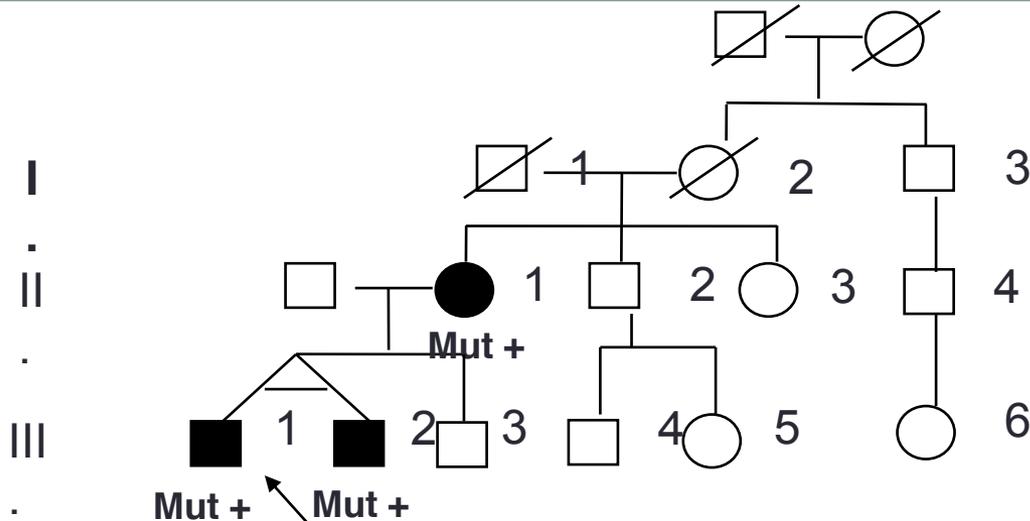
- A. proposer une prise en charge psychologique en attendant la pratique du test à la majorité
- B. refuser de pratiquer un test prédictif chez le mineur en l'absence de traitement préventif ou curatif
- C. réaliser une prise de sang pour l'analyse génétique
- D. réaliser un examen clinique de sa fille pour vérifier qu'elle n'est symptomatique
- E. informer sa fille de son risque à 50%

# EXERCICE 4

- Mr et Mme M. (II.1) sont vus en consultation de génétique à la suite de l'arrêt cardiaque de leur fils, âgé de 16 ans, qui a conduit au diagnostic de Cardiomyopathie hypertrophique (CMH) sans histoire familiale. Une CMH débutante avec septum 13.5 mm est diagnostiquée chez le frère jumeau asymptomatique (vrai jumeau,) ainsi que chez leur mère (CMH avec septum 17 mm). Une mutation hétérozygote est trouvée dans le gène MYBPC3, une délétion de deux nucléotides aboutissant à un codon stop prématuré. La mutation est retrouvée chez les sujets II.1 et III.2.



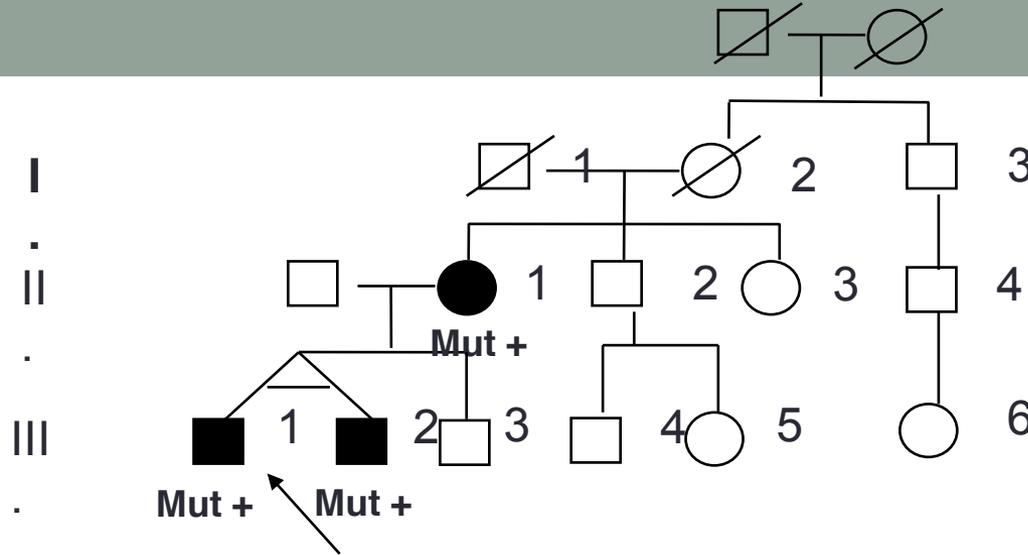
# EXERCICE 4



1. Dans le cadre de cette maladie autosomique dominante, le couple II.1 et son conjoint vous demandent pourquoi la maladie s'est manifestée de façon si dramatique chez leur enfant et de façon modeste (asymptomatique) chez la mère. **Que leur répondez vous?**

- a. il existe une anticipation
- b. il existe une variabilité d'expressivité
- c. l'atteinte varie selon le sexe du porteur de la mutation
- d. l'atteinte très variable en sévérité est une observation habituelle dans les maladies dominantes
- e. l'âge de début varie en fonction de l'environnement (stress, sport excessif)

## EXERCICE 4



2. Le troisième enfant du couple Marc âgé de 12 ans (III.3), a des examens cardiologiques normaux. Il pratique beaucoup de sport (football) et envisage une orientation « sport étude ». Les parents souhaitent un test génétique prédictif chez cet enfant. **Ce test est possible dans le cadre de cette pathologie :**

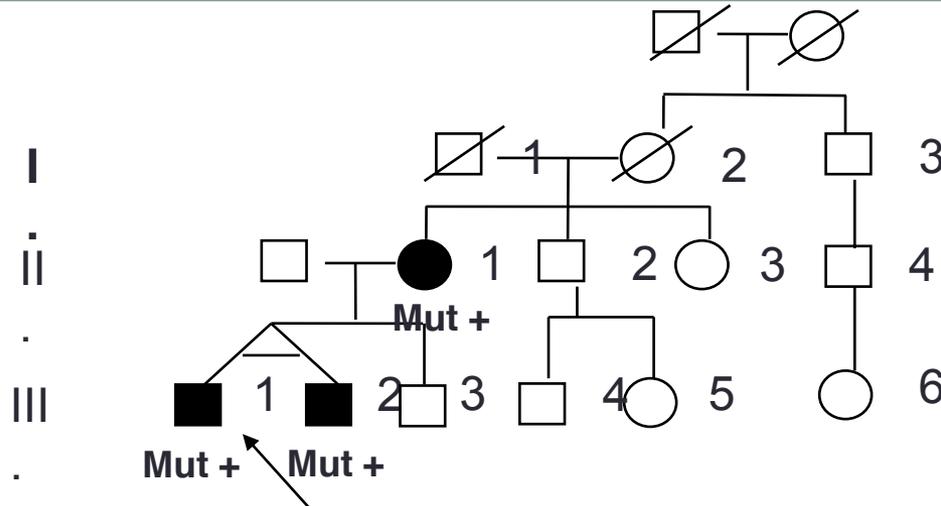
- a. du fait que la maladie peut s'exprimer chez le mineur
- b. car il faut proposer une surveillance médicale chez les personnes à risque
- c. car il y a intérêt à orienter vers une profession sans caractère physique ou sportif en cas de présence de mutation
- d. parce que les parents sont inquiets
- e. parce que le médecin veut savoir

## EXERCICE 4

3. Quels sont les principes généraux qui doivent guider la réalisation d'un test génétique présymptomatique en médecine ? QRM (*pas forcément dans cette maladie*).

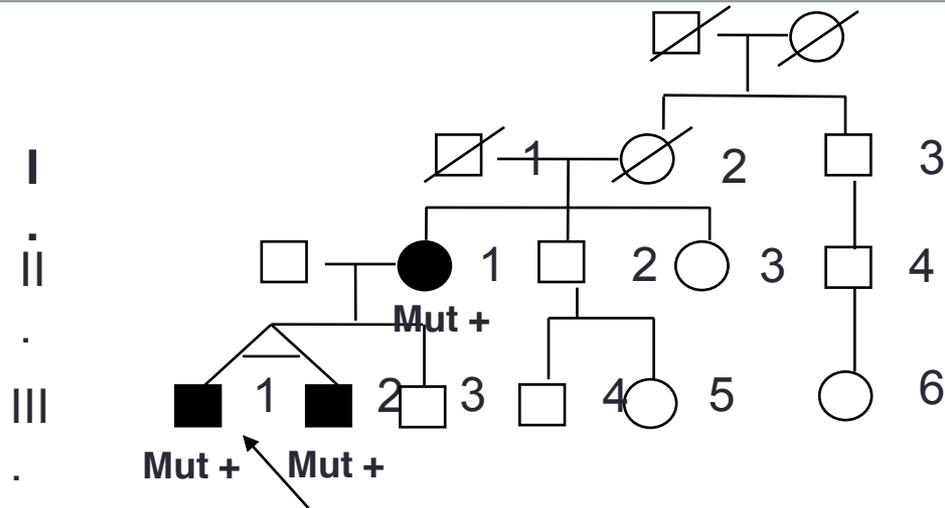
- a. donner l'information et un conseil génétique préalable avant tout prélèvement sanguin
- b. proposer une consultation au sein d'une équipe pluridisciplinaire déclarée au Ministère de la Santé
- c. proposer un délai de réflexion, voire des consultations successives à des jours différents avant tout prélèvement sanguin
- d. respecter l'autonomie et la décision au consultant
- e. le consentement peut être donné oralement

## EXERCICE 4



4. Mme H II.3 âgée de 27 ans et asymptomatique a un projet de grossesse et souhaite connaître le risque pour sa descendance. Vous la voyez en consultation. **Quels sont les enjeux spécifique du test génétique chez cette apparentée? (QRM)**

- a. s'organiser vis à vis de son projet de grossesse
- b. le test est moins urgent car elle est asymptomatique
- c. pouvoir discuter des options visant à prévenir la transmission à la descendance
- d. le risque de complication cardiaque n'est pas plus grand pendant la grossesse
- e. organiser une surveillance cardiologique de cette femme pendant sa grossesse



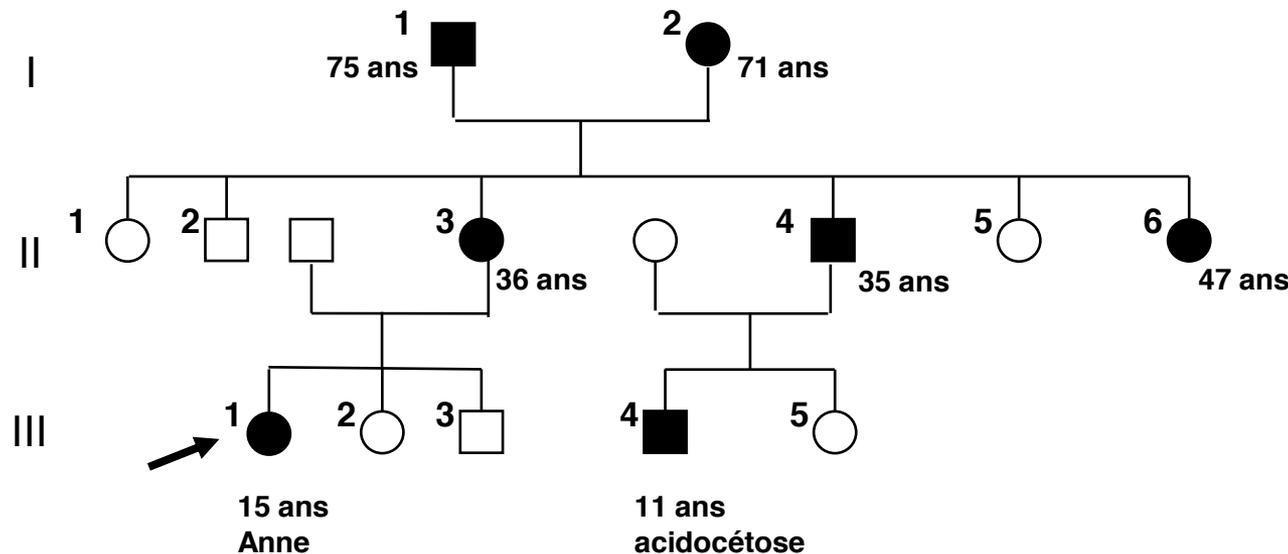
## EXERCICE 4

5. Après consultation pluridisciplinaire, un test génétique est réalisé chez Madame H II.3 a sa demande et le résultat (contrôlé sur une 2e analyse) montre la présence de la mutation familiale. **Que proposez vous? (QRM)**

- proposer un rendez vous de suivi avec la psychologue
- organiser une surveillance cardiologique régulière (ECG et échographie tous les 2 à 5 ans, et en cas de grossesse)
- discuter la restriction d'une activité sportive intensive
- organiser un bilan cardiologique complet (ECG, Echocardiographie +/- épreuve d'effort, holter ECG)
- lui demander d'informer son assurance

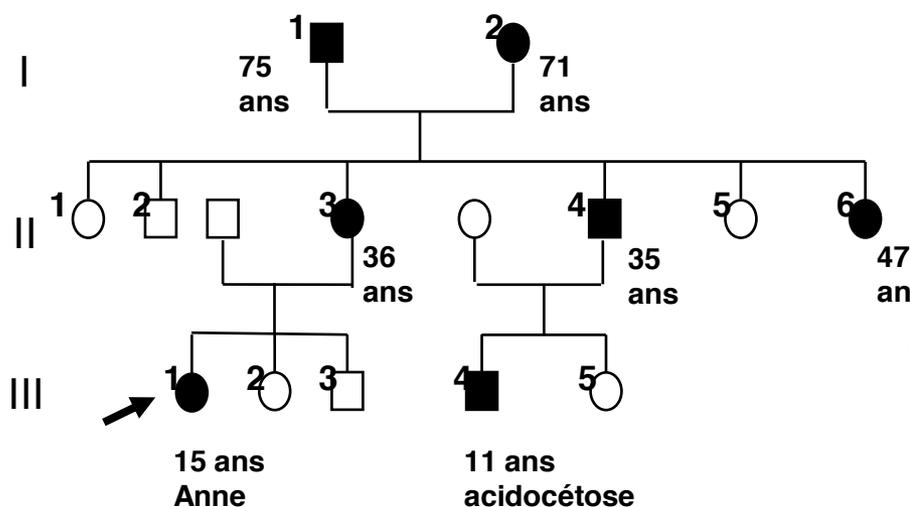
# EXERCICE 5

- Anne, 15 ans, consulte car une hyperglycémie à jeun a été découverte dans le cadre d'un bilan biologique et confirmée sur un second examen. 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 présenté une acidocétose et a été d'emblée traité par insuline, les autres sujets sont traités par des antidiabétiques oraux.



# EXERCICE 5

- Anne, 15 ans, consulte car une hyperglycémie à jeun a été découverte dans le cadre d'un bilan biologique et confirmée sur un second examen. 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 présenté une acido-cétose et a été d'emblée traité par insuline, les autres sujets sont traités par des antidiabétiques oraux



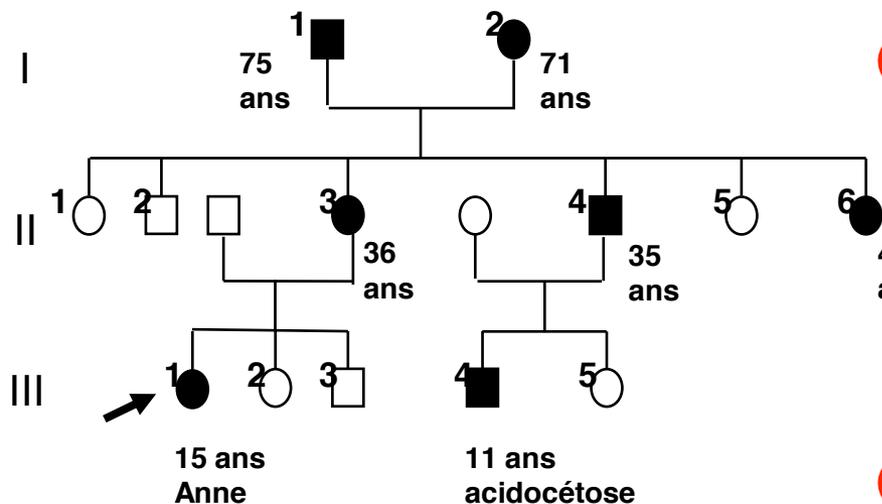
1. Le médecin évoque un diabète monogénique de type MODY. Quels sont les arguments en faveur de ce diagnostic ? QRM

- La maladie touche les deux sexes
- Histoire familiale de diabète
- Age précoce de survenue du diabète
- Les branches maternelle et paternelle sont atteintes à la génération I
- Le cas sévère (III-4)

# EXERCICE 5

- Anne, 15 ans, consulte car une hyperglycémie à jeun a été découverte dans le cadre d'un bilan biologique et confirmée sur un second examen. 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 présenté une acido-cétose et a été d'emblée traité par insuline, les autres sujets sont traités par des antidiabétiques oraux

2. Le médecin prescrit pour Anne (III-1) une analyse moléculaire des gènes associés au diabète MODY. Cette analyse repose sur le séquençage nouvelle génération d'un panel de 7 gènes. Quels sont les avantages du séquençage nouvelle génération comparé au Séquençage Sanger ? QRM



- a. L'analyse simultanée de nombreux gènes
- b. L'analyse séquentielle de nombreux gènes
- c. L'analyse de la totalité des régions introniques
- d. Une interprétation facile de tous les variants de séquence
- e. Une rapidité des analyses

# EXERCICE 5

- Anne, 15 ans, consulte car une hyperglycémie à jeun a été découverte dans le cadre d'un bilan biologique et confirmée sur un second examen. 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 présenté une acido-cétose et a été d'emblée traité par insuline, les autres sujets sont traités par des antidiabétiques oraux

3. L'analyse des 7 gènes du panel retrouve à l'état hétérozygote les 4 variants suivants.

Quels variants possiblement pathogène retenez vous, indiquer les N° ? 2-4

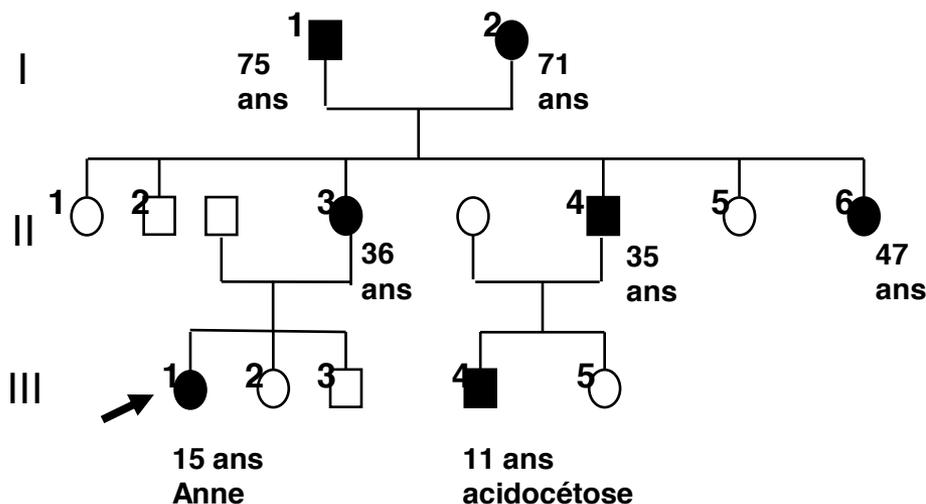
#	Gène	Localisation	Changement nucléotidique	Changement nucléotidique	Fréquence de l'allèle muté dans la population européenne
1	GCK	Intron 9	c.1253+8C>T	p.?	27%
2	HNF1A	Exon 4	c.872dupC	p.Gly292Argfs*25	0%
3	HNF1B	Exon 1	c.73G>T	p.Val25Leu	3%
4	HNF1B	Exon 3	c.793G>A	p.Val265Met	0%

# EXERCICE 5

- Anne, 15 ans, consulte car une hyperglycémie à jeun a été découverte dans le cadre d'un bilan biologique et confirmée sur un second examen. 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 présenté une acido-cétose et a été d'emblée traité par insuline, les autres sujets sont traités par des antidiabétiques oraux
4. Quelles analyses complémentaires le généticien peut-il réaliser pour statuer sur le caractère causal de la mutation faux-sens c.793G>A, Val265Met affectant HNF1B ?
- a. Analyser le profil d'expression tissulaire de HNF1B
  - b. Consulter les bases de données publiques de mutations
  - c. Analyser les prédictions bioinformatiques de pathogénicité de Val265Met
  - d. Analyser la conservation inter-espèces de la Valine en position 265
  - e. Analyser la ségrégation familiale de la mutation Val265Met

# EXERCICE 5

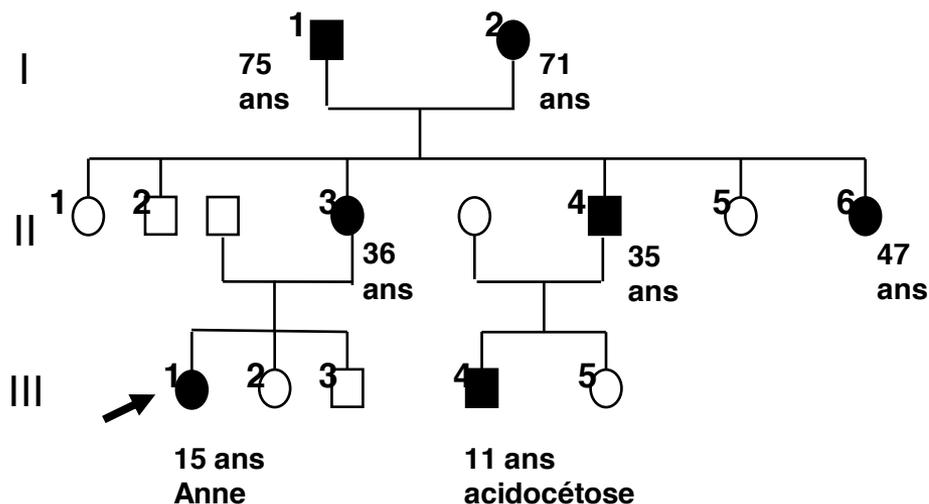
- Anne, 15 ans, consulte car une hyperglycémie à jeun a été découverte dans le cadre d'un bilan biologique et confirmée sur un second examen. Le médecin l'interroge sur ses antécédents familiaux et dessine l'arbre généalogique. Les sujets diabétiques sont indiqués par des symboles noirs ; l'âge de diagnostic 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 présenté une acido-cétose et a été d'emblée traité par insuline, les autres sujets sont traités par des antidiabétiques oraux
- Seule la mutation p.Gly292Argfs\*25 localisé sur le gène HNF1A est retenue comme mutation causale. Une recherche de cette mutation identifiée chez Anne est réalisée chez les apparentés diabétiques. I-1, II-3 et II-4 sont porteurs de la mutation *HNF1A* identifiée chez Anne. II-6 et III-4 sont négatifs. **Quelles sont les hypothèses pour expliquer l'absence de la mutation chez III-4 ?**



- III-4 présente une pénétrance incomplète
- III-4 a probablement un diabète de type 1
- III-4 a probablement un diabète de type 2
- III-4 est une phénocopie
- III-4 a une expressivité variable

# EXERCICE 5

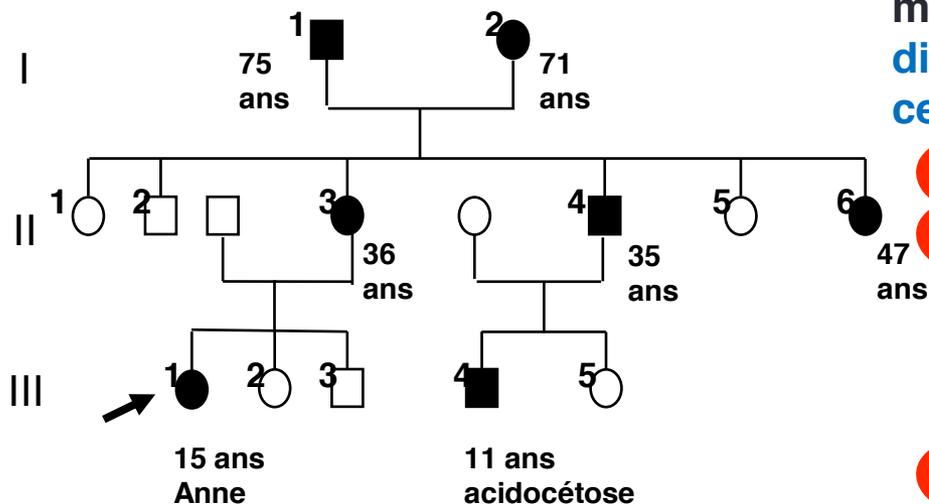
- Anne, 15 ans, consulte car une hyperglycémie à jeun a été découverte dans le cadre d'un bilan biologique et confirmée sur un second examen. Le médecin l'interroge sur ses antécédents familiaux et dessine l'arbre généalogique. Les sujets diabétiques sont indiqués par des symboles noirs ; l'âge de diagnostic 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 présenté une acido-cétose et a été d'emblée traité par insuline, les autres sujets sont traités par des antidiabétiques oraux
- 6. Seule la mutation p.Gly292Argfs\*25 localisé sur le gène HNF1A est retenue comme mutation causale. Une recherche de cette mutation identifiée chez Anne est réalisée chez les apparentés diabétiques. I-1, II-3 et II-4 sont porteurs de la mutation *HNF1A* identifiée chez Anne. II-6 et III-4 sont négatifs. **Quelles sont les hypothèses pour expliquer l'absence de la mutation chez II-6 ?**



- Le résultat génétique est erroné
- II-6 a une autre mutation *HNF1A*
- II-6 a probablement un diabète de type 2
- II-6 est une phénotypie
- II-6 est une mosaïque

# EXERCICE 5

- Anne, 15 ans, consulte car une hyperglycémie à jeun a été découverte dans le cadre d'un bilan biologique et confirmée sur un second examen. 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 présenté une acido-cétose et a été d'emblée traité par insuline, les autres sujets sont traités par des antidiabétiques oraux

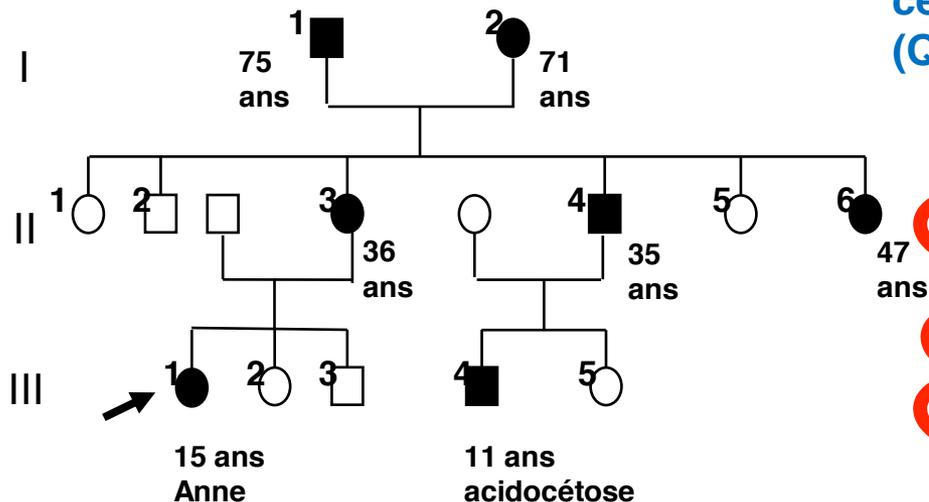


7. La patiente II.3 souhaite qu'un dépistage génétique soit réalisé chez ses enfants mineurs III-2 (15 ans) et III.3 (13 ans). **Le diabétologue lui expose les pré-requis à cette analyse génétique ? QRM**

- Consentement signé par l'enfant
- Consentement signé par les 2 parents
- Consultation préalable avec le médecin traitant de ses enfants
- Consultation avec une équipe pluridisciplinaire ( Diabétologue, généticien)
- Accord préalable du laboratoire réalisant l'analyse génétique

# EXERCICE 5

- Anne, 15 ans, consulte car une hyperglycémie à jeun a été découverte dans le cadre d'un bilan biologique et confirmée sur un second examen. 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 présenté une acido-cétose et a été d'emblée traité par insuline, les autres sujets sont traités par des antidiabétiques oraux

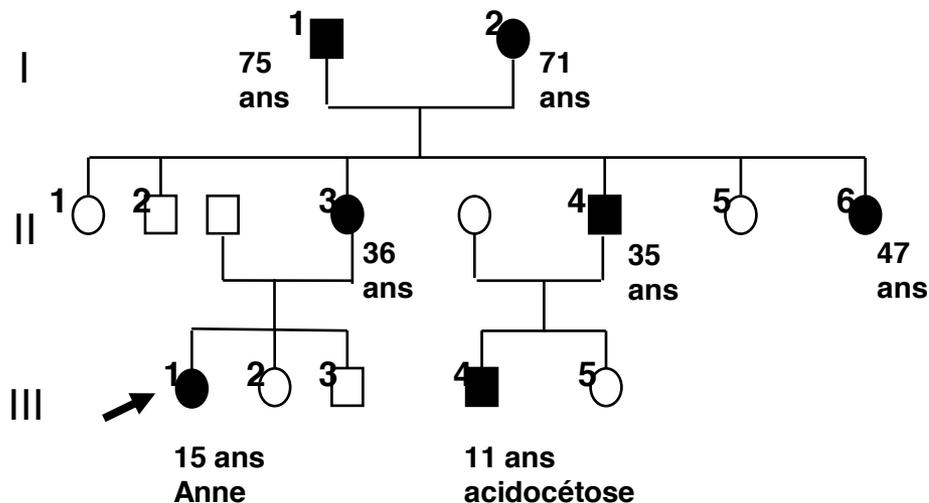


8. III-3 (13 ans) est porteur de la mutation alors qu'il ne présente aucune symptomatologie. Quels bénéfices médicaux peut on attendre de ce diagnostic présymptomatique de MODY3 ? (QRM)

- Aucun
- Recommandations hygiéno-dététiques
- Dépistage d'atteintes associées
- Prise en charge thérapeutique du diabète précoce et adaptée
- Information sur l'évolution du diabète

# EXERCICE 5

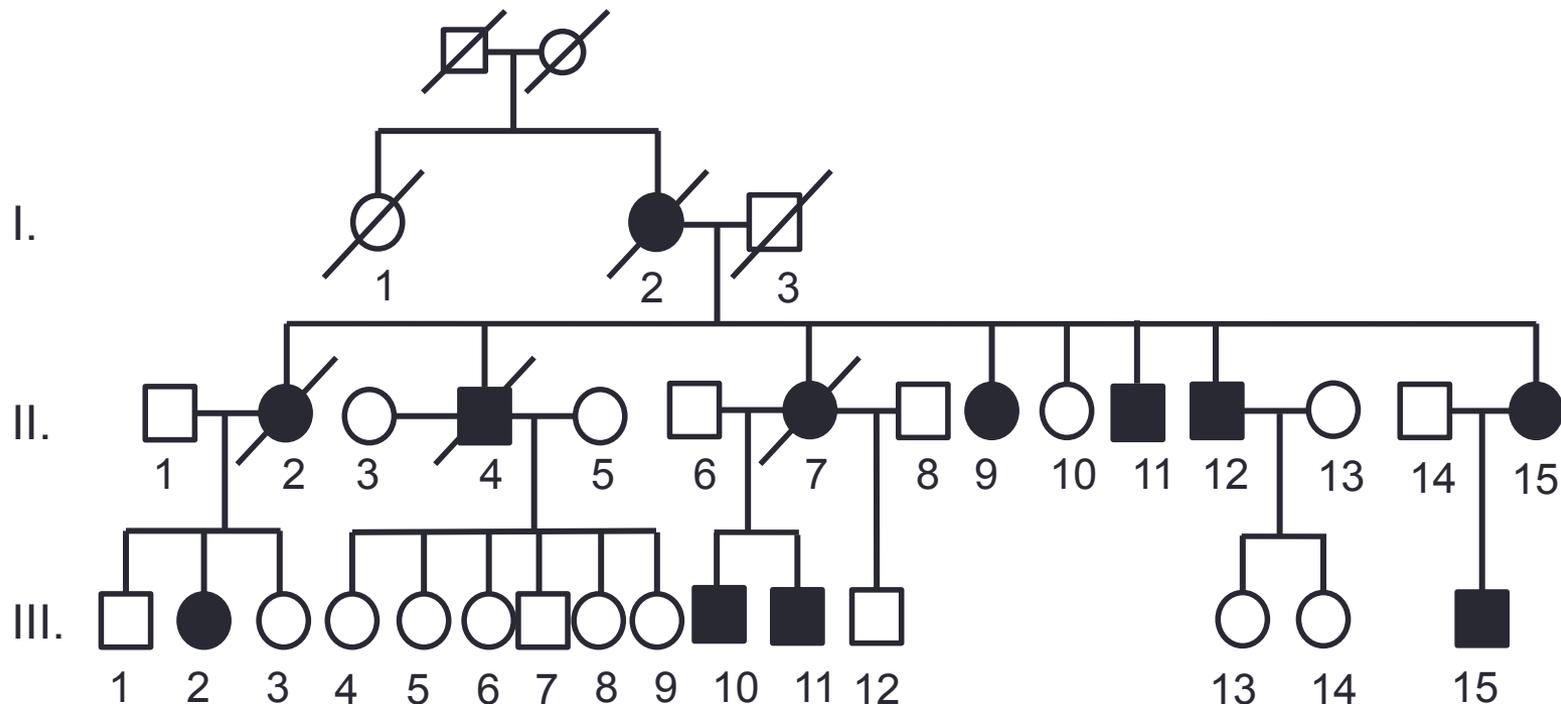
- Anne, 15 ans, consulte car une hyperglycémie à jeun a été découverte dans le cadre d'un bilan biologique et confirmée sur un second examen. Le médecin l'interroge sur ses antécédents familiaux et dessine l'arbre généalogique. Les sujets diabétiques sont indiqués par des symboles noirs ; l'âge de diagnostic 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 présenté une acido-cétose et a été d'emblée traité par insuline, les autres sujets sont traités par des antidiabétiques oraux



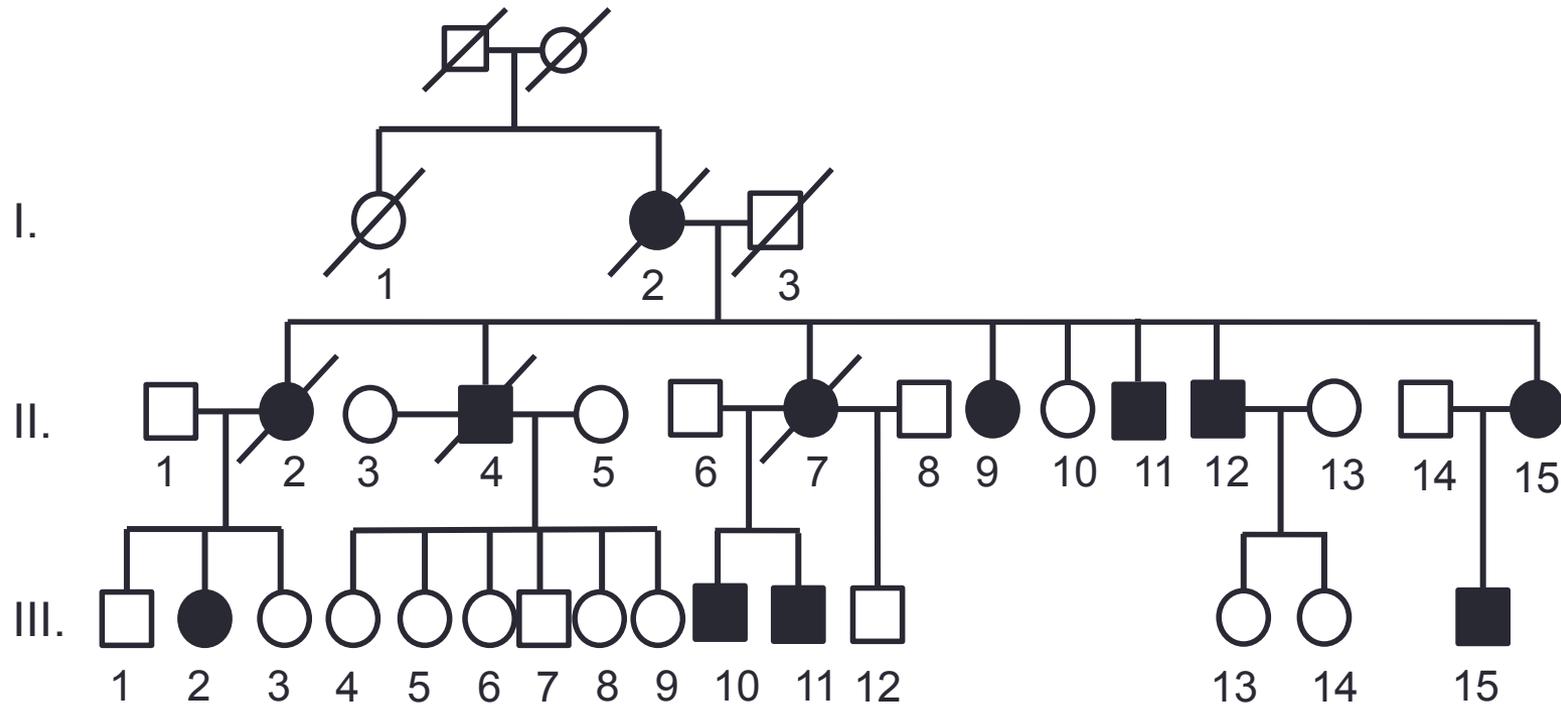
9. III.3 (13 ans) est porteur de la mutation alors qu'il ne présente aucune symptomatologie. **Quelle explication donnez vous à la mère de cet enfant ?**
- La pénétrance dépend du sexe
  - La pénétrance dépend de l'âge
  - L'expressivité du MODY est variable

## EXERCICE 6

Un jeune homme de 30 ans (III.10) et sa conjointe viennent vous voir en consultation de conseil génétique car Monsieur est atteint d'une maladie héréditaire. Vous reconstituez l'arbre généalogique. Le couple a un projet parental et se pose la question du risque de transmission.



## EXERCICE 6

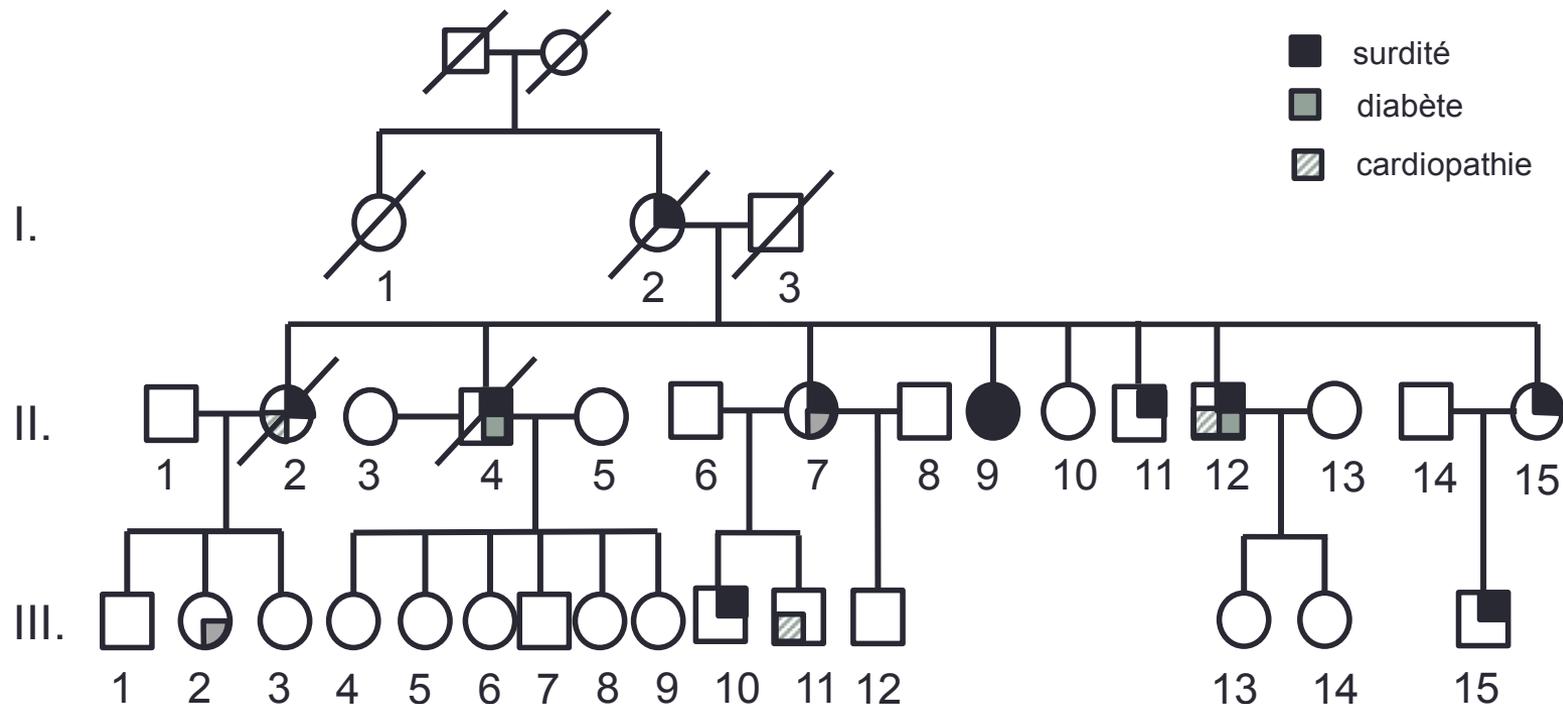


1. Quels sont les modes de transmission possibles dans cette famille ? (QRM)

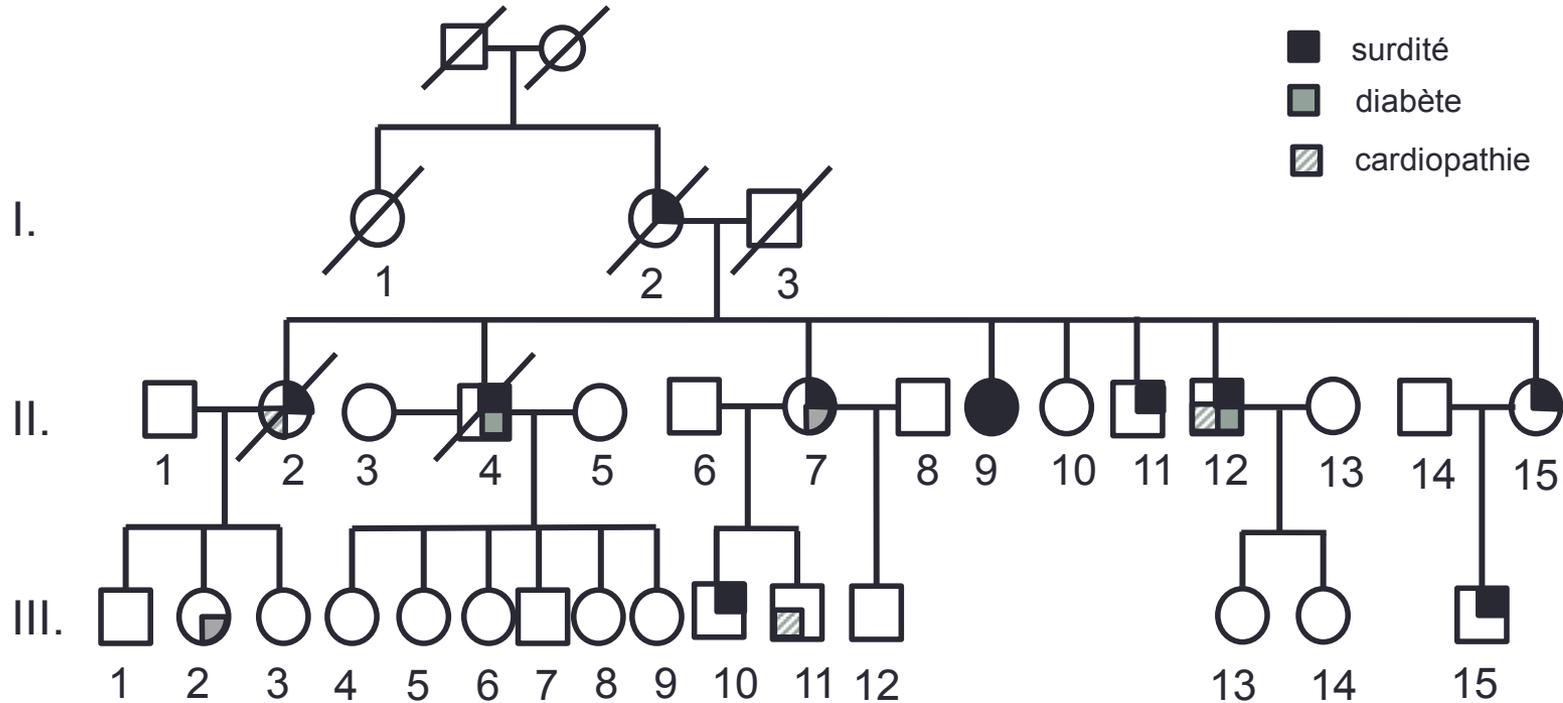
- **a**-autosomique dominant
- b-autosomique récessif
- c-récessif lié au chromosome X
- d-dominant lié à l'X
- **e**-hérédité mitochondriale

## EXERCICE 6

Vous détaillez avec le couple les symptômes des différentes personnes atteintes de la famille. Chez Monsieur vient d'être diagnostiquée une surdité. Sa mère (II.7) a également une surdité qui a débuté vers 40 ans, aujourd'hui appareillée. Elle a en plus un diabète de type 1. Une cardiomyopathie vient d'être découverte chez son frère III.11, actuellement âgé de 27 ans, dans le cadre d'une surveillance sportive. La surdité est présente chez de nombreux cas de la famille, et certains présentent également un diabète et/ou une atteinte cardiaque.



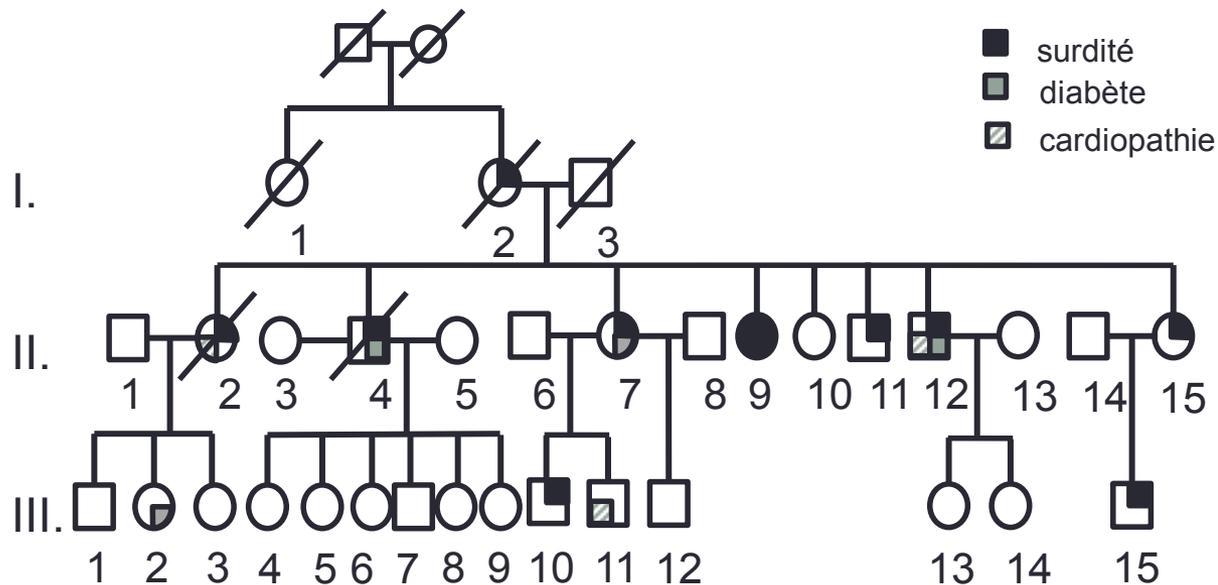
# EXERCICE 6



2. Quels arguments peuvent vous orienter vers une maladie mitochondriale ? (QRM)

- a- La variabilité phénotypique
- b- La variabilité phénotypique selon le sexe
- c- L'atteinte multi-organes
- d- La proportion d'atteints sur une génération
- e- L'absence de transmission paternelle

## EXERCICE 6



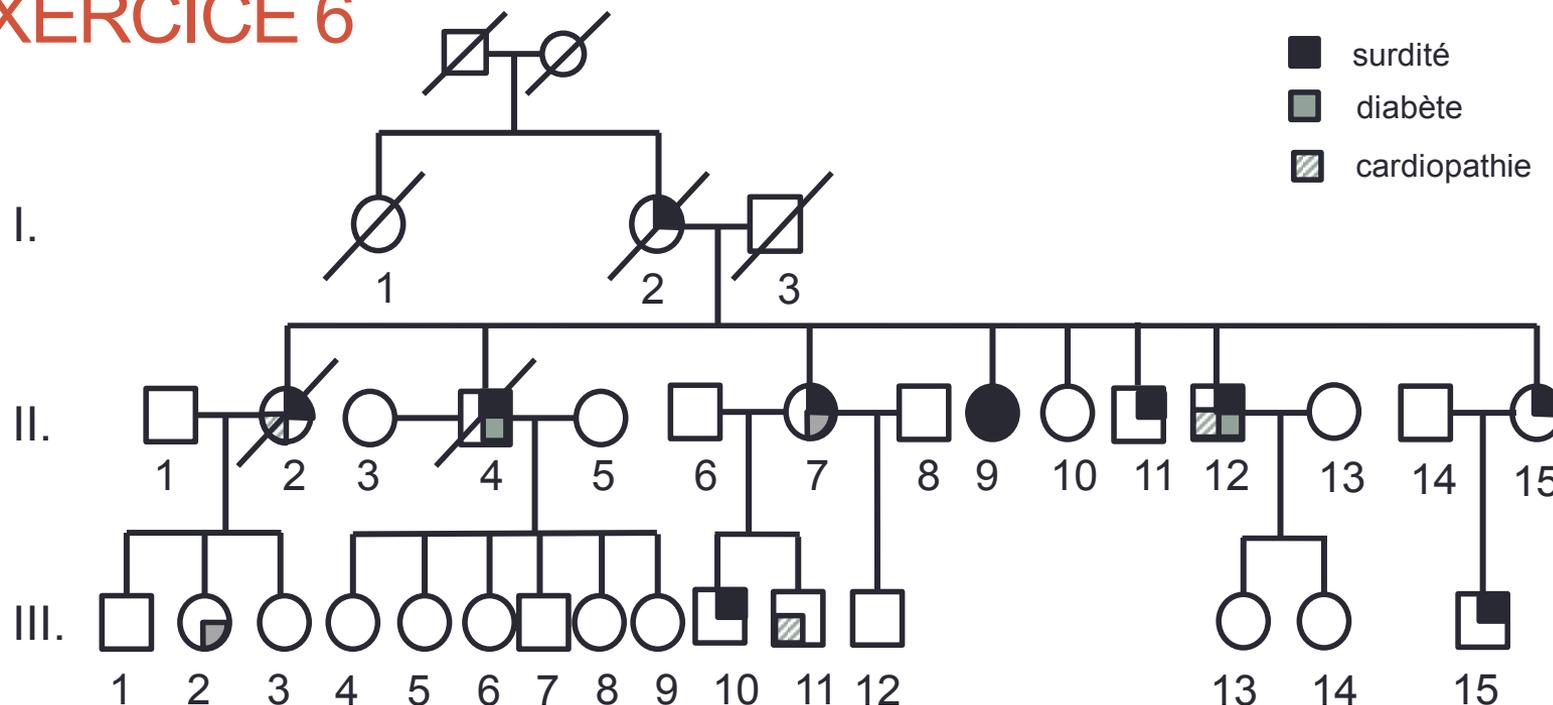
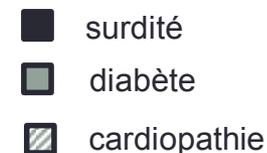
La recherche d'une mutation de l'ADN mitochondrial est effectuée chez III.10 et la quantification de la mutation est la suivante:

- sang : 30%
- cheveux : 50%
- cellules buccales : 50%
- cellules urinaires : 70%

3. Comment nomme-t-on ce phénomène (proportions différentes de mitochondries mutées selon les tissus) ? (QRU)

- Hétérozygotie
- H t roplasmie**
- Hétérochromie
- Hétérotopie
- H t rog nie

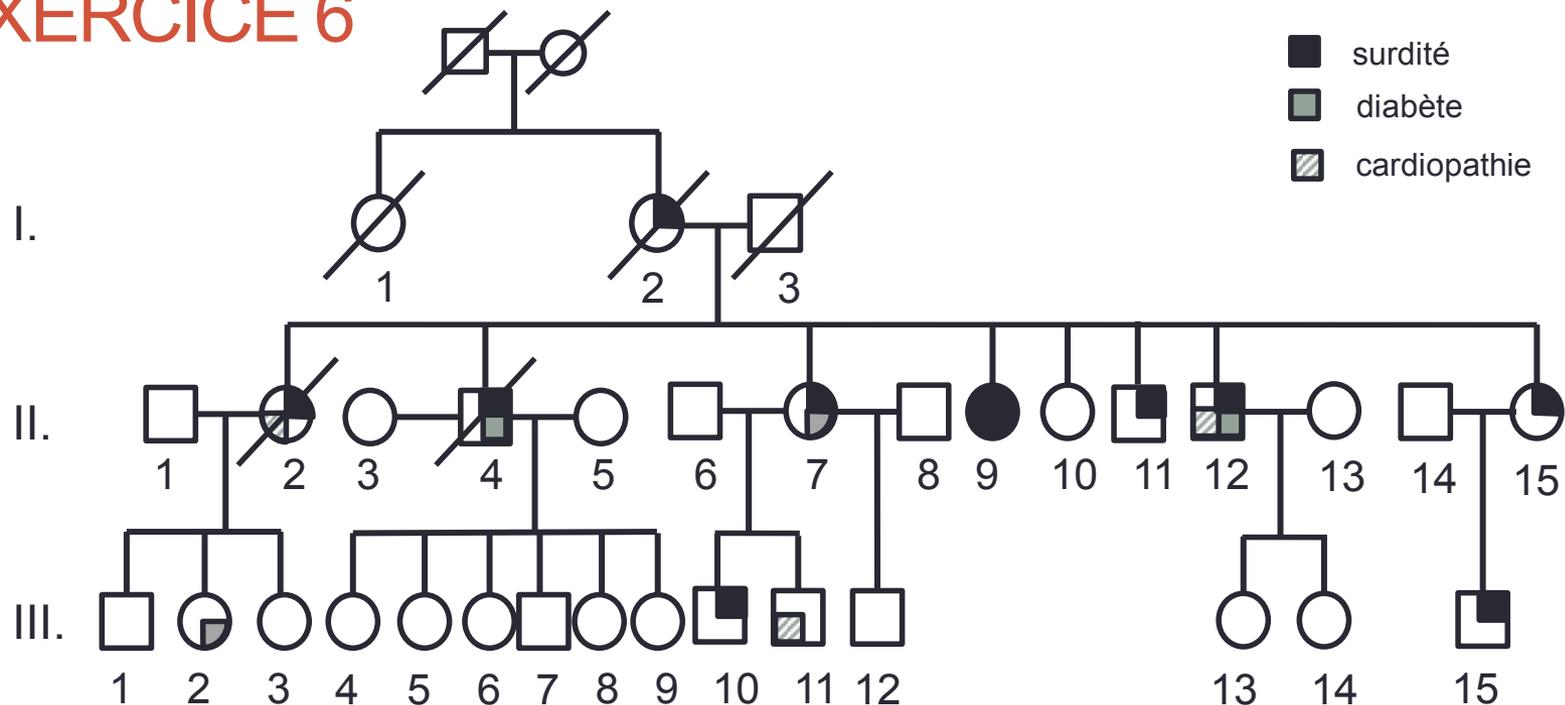
## EXERCICE 6



4. III.10 vous demande quel est le risque de transmission   sa descendance.  
Que lui répondez-vous? (QRU)

- Il transmettra la mutation   toutes ses filles
- Il ne transmettra pas la mutation   ses garçons
- c.** Il ne transmettra la mutation   aucun de ses enfants
- Il transmettra la mutation avec un risque de 50%   chaque grossesse
- Il transmettra la mutation avec un risque de 100%   chaque grossesse

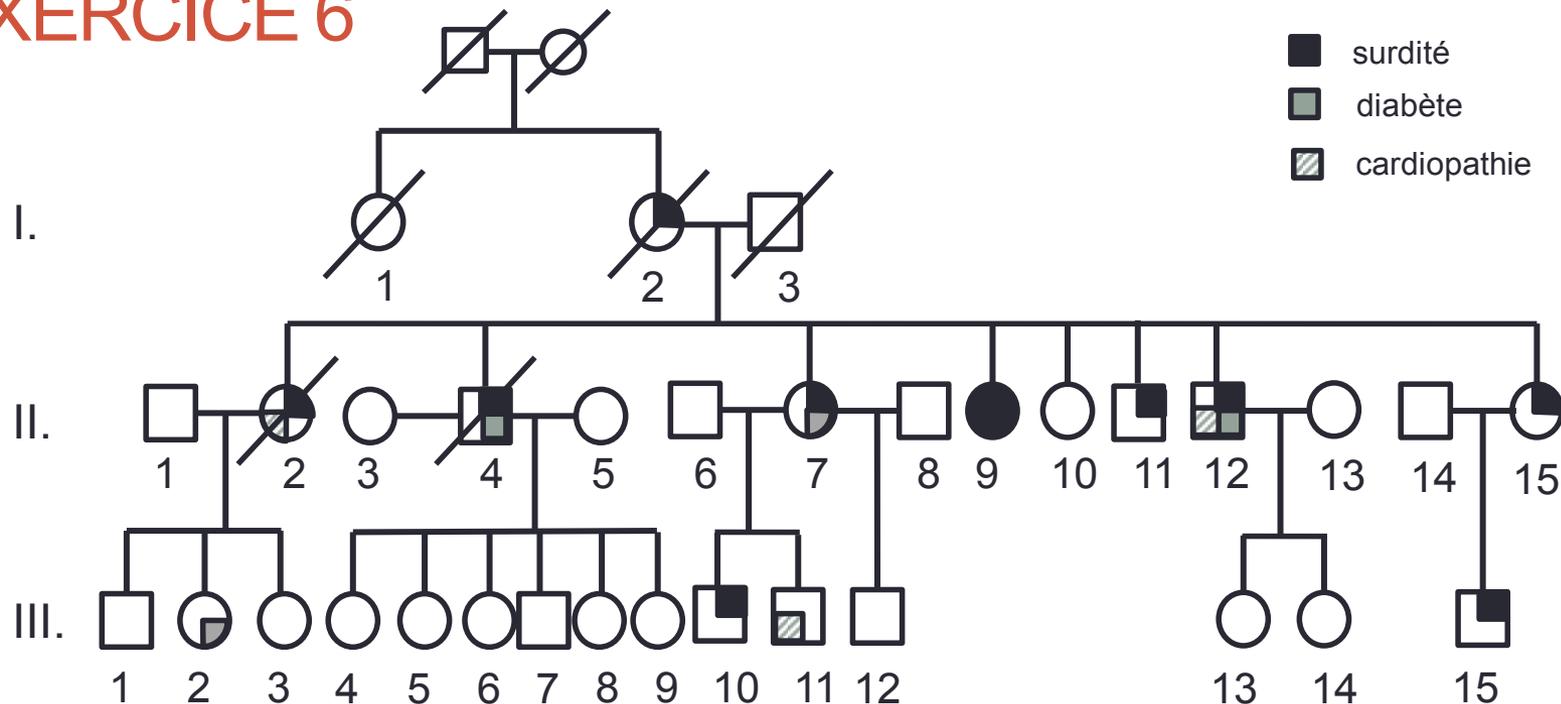
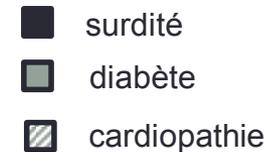
## EXERCICE 6



5. III.1 , âgé de 42 ans, vient vous voir sur les conseils de son cousin III.10. Il n'est pas inquiet pour lui-même. Que lui répondez-vous? (QRM)

- a- vu son âge, son risque d'être symptomatique est faible
- b- il va développer la maladie en fonction du taux d'hétéroplasmie**
- c- son risque d'être malade est difficile   prédire**
- d- son risque d'être malade dépend de l'analyse génétique de sa mère
- e- un suivi clinique régulier est préconisé**

## EXERCICE 6



6. III.1 vous apprend que sa s oeur, III.2 est enceinte. Quel est le risque th eorique de transmission pour III.2? (QRM)

- Elle transmettra la mutation   toutes ses filles
- Elle ne transmettra pas la mutation   ses garçons
- Elle ne transmettra la mutation   aucun de ses enfants
- Elle transmettra la mutation avec un risque de 50%   chaque grossesse
- Elle transmettra la mutation avec un risque de 100%   chaque grossesse

## EXERCICE 6

7. Quelles affirmations pouvez-vous donner concernant les maladies mitochondriales? (QRM)

- a. Les mitochondries peuvent contenir des molécules différentes d'ADN mitochondrial
- b. Les mitochondries contiennent toujours des molécules identiques d'ADN mitochondrial
- c. Les mitochondries d'un zygote proviennent du spermatozoïde
- d. Les mitochondries d'un zygote proviennent de l'ovocyte
- e. Les mitochondries d'un zygote proviennent majoritairement de l'ovocyte
- f. Les maladies mitochondriales peuvent être d'origine autosomique