

GENETIQUE MEDICALE

Epreuve de vérification des connaissances fondamentales

LES DEUX SUJETS SONT A TRAITER.

Sujet n°1 (8/20)

Les variations de séquence de l'ADN

- 1) Définissez la notion de polymorphisme et décrivez-en les différentes formes.
- 2) Décrivez les indications de l'analyse des polymorphismes dans l'étude des maladies génétiques, appliquées au diagnostic et à la recherche.
- 3) Indiquez les éléments permettant d'évaluer la pathogénicité d'un CNV (copy number variant) identifié lors d'un criblage chromosomique sur puce à ADN (microarray ou puce SNP), chez un patient présentant une anomalie du développement.

SUITE AU VERSO



Sujet n°2 (12/20)

La mucoviscidose et la pathologie CFTR

Décrivez les points suivants dans les grandes lignes :

- mode de transmission
- manifestations cliniques (symptômes, formes de la maladie)
- critères du diagnostic positif de la mucoviscidose
- mécanismes moléculaires
- corrélations génotype-phénotype
- approches thérapeutiques

M. A et Mme A, tous deux en bonne santé et non apparentés, viennent en consultation de conseil génétique pour connaître leur risque d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose. La sœur de Mme A, âgée de 20 ans, est atteinte d'une forme classique de la maladie. Mme A est enceinte de 10 semaines d'aménorrhée et il s'agit de la première grossesse.

- 1) Quel est le risque *a priori* pour M. et Mme A. d'avoir un enfant atteint de la maladie, sachant que les deux membres du couple sont d'origine française ? Justifiez brièvement votre réponse.

Avec l'accord de la sœur de Mme A, vous récupérez les résultats de son génotype : elle est hétérozygote composite pour les mutations c.3846G>A (W1282X) et c.1521_1523del (F508del). La recherche d'une trentaine de mutations fréquentes (incluant les deux mutations identifiées et rendant compte de 85% des allèles associés à la mucoviscidose dans la population française) est effectuée chez M. et Mme A. Cette étude montre les résultats suivants :

- Mme A : présence à l'état hétérozygote de la mutation non-sens c.3846G>A (W1282X) et absence de la mutation c.1521_1523del (F508del)
- M. A : aucune mutation parmi celles recherchées

- 2) Que devient le risque pour le couple d'avoir un enfant atteint de la maladie ? Justifiez brièvement votre réponse.