

GENETIQUE MEDICALE

EPREUVE DE VERIFICATION DES CONNAISSANCES PRATIQUES

Madame F. âgée de 26 ans vient en consultation avec son fils Julien de 6 ans qui ne présente pas de signes d'appel médical. Madame F. présente un pectus excavatum, une hyperlaxité ligamentaire marquée, une ectopie du cristallin, une échographie cardiaque subnormale, des vergetures du dos, et elle a présenté un pneumothorax spontané. Le diagnostic de syndrome de Marfan a été porté chez elle. Madame F a deux frères par ailleurs. Notion de mort subite (sans plus de précision) à 37 ans chez un oncle maternel de Mme F. Aucun test génétique n'a été réalisé jusqu'ici dans la famille.

1. Mme F vous demande quel est le risque génétique pour son fils. Dessiner l'arbre généalogique. Rappeler le mode de transmission de la pathologie (et quelques éléments de définition de ce mode) et le risque *à priori* du fils de Mme F.
2. Mme F vous demande aussi quel est le risque génétique *à priori* pour ses deux frères. Que lui répondez-vous ?
3. Le conjoint de Mme F vous demande quels sont les risques cliniques principaux du syndrome. Citez les deux principales complications cliniques du syndrome de Marfan.
4. Mme F vous demande comment aller plus loin pour préciser le risque génétique pour son fils. Que lui répondez-vous ? Citer le principal gène responsable du syndrome, la protéine correspondante et le mécanisme physiopathologique sous-jacent. Vous proposez en première approche à Mme F de faire un test génétique. Quelle analyse moléculaire allez-vous lui prescrire ?
5. Le test génétique retrouve le variant suivant à l'état hétérozygote dans le gène principal suspecté : c.8244+1G>A. Ce variant n'a pas encore été décrit. De quel type de variant s'agit-il ? Le gène code une protéine qui est exprimée dans les fibroblastes cutanés. Quel test fonctionnel proposeriez-vous pour évaluer l'effet de cette variation ? Quel résultat attendez-vous ?
6. La pathogénicité du variant a été confirmée. Mme F vous demande de faire le test génétique chez son fils. Quelles informations devez-vous donner à la famille ? Quel type de prélèvement organisez-vous ? Quels éléments doivent figurer sur le formulaire de consentement ?