

# D.C.E.M. 2

## SEMINAIRE : Génétique Clinique

---

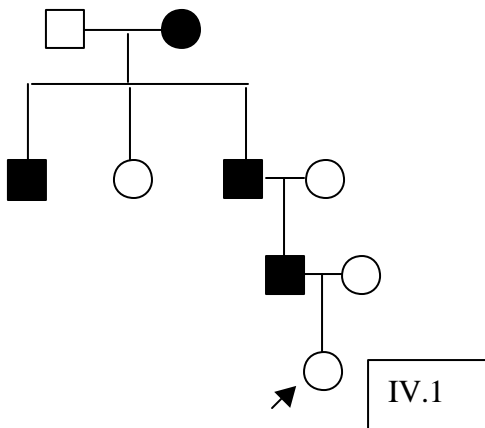
Lundi 24 Mai 2004

Durée : 20 minutes

1<sup>ère</sup> Session

L'arbre ci-joint représente une famille dans laquelle certains membres sont affectés de Cardiomyopathie Hypertrophique. Le sujet IV-1, âgé de 19 ans et cardiologiquement sain, vient en consultation de conseil génétique pour discuter la réalisation d'un diagnostic prédictif/présymptomatique.

- 1/ Décrivez le mode de transmission de la maladie dans cette famille (justifier).
- 2/ Quel est le risque théorique a priori de l'individu IV-1 d'avoir hérité de la mutation responsable de la cardiopathie dans la famille ?
- 3/ Que savez-vous du (des) gène(s) impliqué(s) dans cette maladie ?
- 4/ Décrivez l'intérêt potentiel de la démarche du diagnostic prédictif chez le consultant et aussi ses limites.
- 5/ Décrivez brièvement les étapes du diagnostic moléculaire (donner un exemple de méthode notamment) pouvant conduire au diagnostic génétique chez un apparenté dont le cas-index n' a pas été génotypé.
- 6/ Décrivez les principes du conseil génétique à donner pour encadrer la réalisation du test génétique chez le consultant.



## CORRECTION

---

- 1/ Mode autosomique dominant. Dans la famille, la maladie touche les hommes et les femmes, avec 1 atteint à chaque génération et une transmission père-fils (élimine une transmission récessive liée à l’X et une transmission mitochondriale).
  - 2/ 50% (apparenté au premier degré, maladie autosomique dominante).
  - 3/ Grande hétérogénéité génétique (plus d’une dizaine de gènes) avec deux gènes prédominants : MYH7 (chaîne lourde bêta de la myosine) et MYBPC3 (protéine C cardiaque de liaison à la myosine). Les gènes codent pour des protéines du sarcomère. Les mutations induisent une anomalie de fonctionnement du sarcomère avec hypertrophie secondaire et réactionnelle du myocarde.
  - 4/ Intérêts potentiels : Savoir si l’on a hérité de la mutation. Si Absence de mutation : pas de risque de développement ultérieur de la maladie (risque de la population générale) et pas de risque de transmission à la descendance. Si présence de la mutation, risque quasi-certain de développer la maladie (95%), nécessitant la mise en place d’une surveillance cardiologique régulière (pour dépister l’expression cardiaque au plus tôt et mieux prévenir la mort subite) ; avec par ailleurs risque de transmission à la descendance de 50% à chaque enfant.  
Limites : Absence de traitement à mettre en œuvre dès ce stade pour prévenir l’apparition de la maladie. Possible développement d’une anxiété notable du fait de la quasi-certitude de développer ultérieurement la maladie avec risque de mort subite.
  - 5/ a- Première étape : identifier la mutation chez le cas-index (propositus) de la famille, par technique de détection de mutation (SSCP par ex) suivi d’un séquençage du variant, avec ensuite confirmation du caractère causal du variant (ségrégation dans la famille avec la maladie, absence du variant dans une population contrôle, modification importante de la protéine ou bien conservation de l’acide aminé impliqué dans une mutation faux-sens). Cette étape est longue (plusieurs mois) du fait de la multiplicité des gènes à analyser.  
b- Deuxième étape : caractériser le statut de l’apparenté, par séquençage direct ou par enzyme de restriction par ex. Etape simple et rapide.
  - 6/ Information préalable au prélèvement sanguin, donnée lors d’une consultation individuelle, au mieux par une équipe multidisciplinaire. Autonomie et liberté de décision par le consultant. Respect du droit de ne pas savoir. Consentement écrit à donner. Confidentialité de la démarche. Utilité de l’accompagnement psychologique du consultant (aide à anticiper le résultat, détecter une fragilité ou un syndrome dépressif sous-jacent....).
-