

Cours n°1 : Introduction à la génétique médicale

QCM 1 :

- A) Les gonosomes correspondent aux 22 paires de chromosomes identiques dans les 2 sexes
- B) Chez l'homme il y a 46 chromosomes, 22 paires de gonosomes et 1 paire d'autosomes
- C) Le terme hémizygote désigne un individu portant 2 allèles mutés différents pour un même gène
- D) Le terme homozygote désigne un individu portant 2 allèles identiques d'un même gène
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 2 :

- A) Une maladie génique est liée à une modification de la séquence de l'ADN
- B) La trisomie 21 est une maladie génétique visible sur le caryotype d'un patient
- C) La trisomie 21 est une maladie génétique décelable grâce à la cytogénétique
- D) Une maladie rare touche moins d'une personne sur 2000.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 3 :

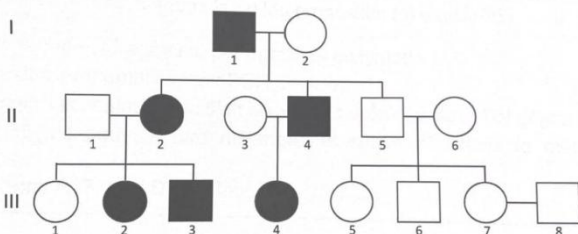
- A) Le diabète est une maladie multifactorielle, dépendant de plusieurs gènes dans la majorité des cas
- B) Les lois de Mendel gouvernent la transmission de ces caractères polygéniques héréditaires
- C) Ces lois s'appliquent au génome nucléaire et mitochondriale
- D) Dans un couple de gène, l'allèle paternelle est l'allèle maternelle vont être exprimé de façon équivalente
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 4 :

- A) Dans le cadre de la transmission autosomique récessive, le mode de transmission est vertical
- B) Dans le cadre de la transmission autosomique dominante, la personne atteinte a généralement un parent atteint
- C) La consanguinité est représentée par un double trait sur un arbre généalogique
- D) La consanguinité n'a aucun impact sur l'incidence d'une maladie
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

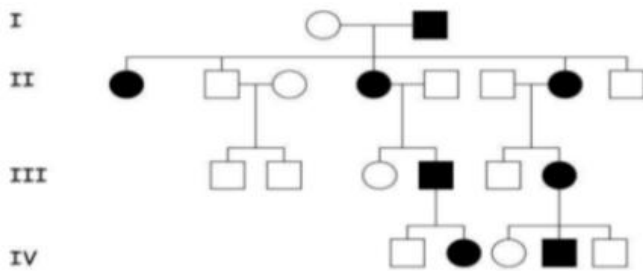
QCM 5 :

- A) La transmission récessive liée à l'X atteint presque exclusivement des garçons
- B) La transmission liée au chromosome Y n'entraîne aucune pathologie particulière
- C) La pénétrance est le pourcentage d'individus porteurs de l'allèle muté qui vont développer la maladie.
- D) La pénétrance n'a aucun impact dans la transmission de la maladie
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM 6 : Concernant l'arbre généalogique ci-dessus, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) (inspiré d'Annales) :

- A) La transmission est évocatrice d'un mode autosomique récessif
- B) Le risque pour le couple III-7 et III-8 d'avoir un enfant atteint est de 1/4
- C) La transmission se fait uniquement par la lignée maternelle
- D) Le risque pour le couple III-7 et III-8 d'avoir un enfant atteint est de 1/2
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM 7 : Concernant l'arbre généalogique ci-dessus, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) Les femmes semblent plus touchées que les hommes par cette maladie génétique
- B) Toutes les filles d'un homme atteint sont atteintes
- C) Cette arbre évoque une transmission autosomique récessive
- D) Un cas de consanguinité est visible sur cet arbre
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 8 : Concernant le cours sur l'introduction à la génétique médicale, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Le diagnostic positif est une manière de confirmer de manière certaine une maladie génétique à partir d'une simple prise de sang
- B) Le délai pour diagnostiquer une maladie génétique avec certitude est très long (autour de 2 semaines)
- C) Les diagnostics ne sont pas encadrés en termes de consentements et de lois
- D) Il est impossible de proposer une interruption médicale de grossesse (IMG) si l'on détecte une maladie génétique grave dans le cadre du diagnostic présymptomatique
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 9 : Concernant le cours sur l'introduction à la génétique médicale, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

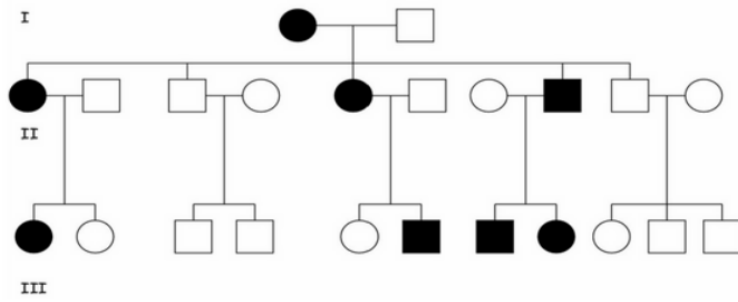
- A) Les cancers peuvent être des maladies génétiques somatiques
- B) Les maladies génétiques constitutionnelles n'engendrent aucun risque pour la descendance, car les mutations concernent les cellules qui ne touchent pas à la lignée germinale
- C) La frontière entre la cytogénétique et la génétique moléculaire est très bien établie
- D) La génétique moléculaire est, aujourd'hui, incapable de déceler la modification de la séquence d'ADN
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 10 : Concernant les principales classes de mutation, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) L'insertion désigne le remplacement d'une base par une autre
- B) La délétion désigne la perte d'un certain nombre de nucléotides avec rétablissement de la continuité
- C) La mutation faux-sens entraîne un changement d'acide aminé dans la protéine correspondante
- D) La mutation neutre est une variation nucléotidique qui n'entraîne pas de variation de l'acide aminé
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

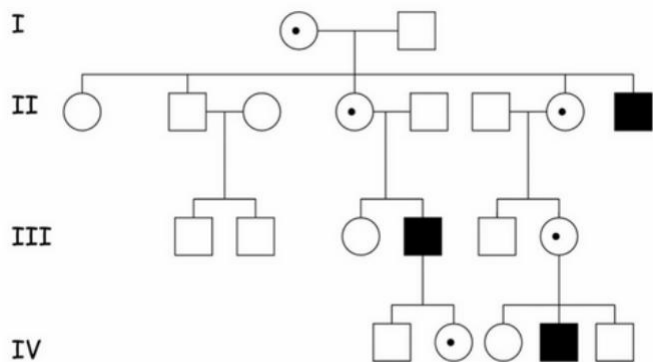
QCM 11 : Concernant le cours sur l'introduction à la génétique médicale, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Un caractère héréditaire ne peut être que physiologique
- B) Certaines grossesses ne présente aucun risque
- C) Un allèle récessif ne s'exprime qu'à l'état homozygote (aa)
- D) Un allèle dominant peut s'exprimer à l'état hétérozygote (Aa)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM 12 : Concernant l'arbre généalogique ci-dessus, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Les ronds représentent les femmes et les carrés représentent les hommes
- B) La transmission verticale fait penser à une maladie génétique dont l'allèle délétère est dominant
- C) Garçons et filles sont atteints, la mutation peut concerner les autosomes
- D) Un individu atteint a toujours un parent atteint
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM 13 : Concernant l'arbre généalogique ci-dessus, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) En GII, la troisième et la quatrième fille sont conductrices et porteuses asymptomatiques
- B) Ce type de maladie concerne majoritairement les garçons
- C) Ce genre d'arbre généalogique est caractéristique de certaines maladies comme la myopathie de Duchenne
- D) Les femmes conductrices ont 1 risque sur 2 d'avoir un garçon atteint
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 14 : Concernant le cours sur l'introduction à la génétique médicale, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Le syndrome de Waardenburg est un exemple de maladie génétique avec une variabilité d'expression problématique
- B) Les néomutations peuvent provoquer des maladies génétiques chez un enfant dont les parents ne sont pas porteurs de la mutation
- C) L'intelligence des personnes atteintes d'achondroplasie est souvent déficiente
- D) Le gène dont la mutation est responsable de l'achondroplasie est le gène FGFR3
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 15 : Vous voyez en consultation un bébé atteint du syndrome de Marfan (maladie autosomique dominante). La maman est elle-même atteinte de ce syndrome et le père est sain. Indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) : (inspiré d'Annales)

- A) Vous dites au parent que leur risque d'avoir un enfant malade est d'un risque sur deux
- B) Vous dites au parent que leur enfant malade est porteur d'une néomutation
- C) Vous savez que si la mère est malade c'est car elle possède au moins l'allèle muté en un exemplaire, ce qui est suffisant pour provoquer la maladie
- D) Vous proposez aux parents un diagnostic prénatal pour une prochaine grossesse
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 16 : Vous voyez en consultation un homme sain avec 2 enfants (de mères différentes) tous deux atteints d'achondroplasie. Indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s)

- A) Vous conseillez au père de vérifier si ses gamètes ne sont pas touchés par la mutation du gène BRCA1
- B) Ce cas vous fait penser à un cas de mosaïcisme germlinal
- C) Dans ce cas, il s'agit toujours de 2 néomutations, ce qui en fait un cas extrêmement rare
- D) Si on étudie les leucocytes de cet homme, il est très probable que ses cellules ne soit pas porteuse d'une mutation à l'origine de l'achondroplasie
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 17 : Concernant les propositions suivantes, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) L'allèle dominant ne s'exprime qu'à l'état homozygote
- B) Un allèle récessif peut s'exprimer à l'état hétérozygote
- C) Les gènes sont les entités responsables des caractères héréditaires et transmis inchangés à la naissance
- D) Si deux allèles sont dominants, un de ces deux allèles devient obligatoirement récessif car ils ne peuvent pas s'exprimer mutuellement
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 18 : Concernant les propositions suivantes, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

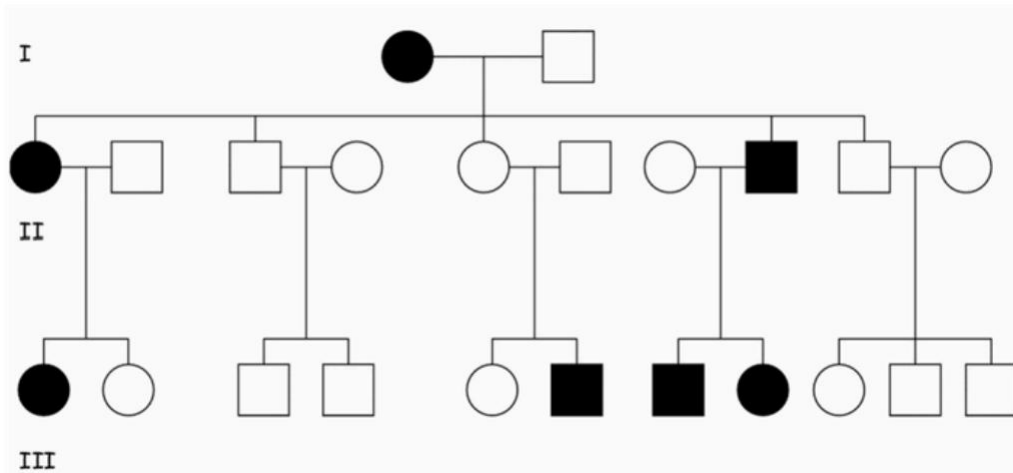
- A) En tant que médecin, on ne vous reprochera pas de ne pas avoir suspecter une maladie génétique
- B) Aussi, il n'est pas nécessaire de savoir lire un arbre généalogique si l'on est radiologue par exemple
- C) La génétique médicale n'a aucune implication clinique, elle ne s'intéresse qu'à l'aspect biologique en laboratoire
- D) Le généticien peut dire sans précaution à un couple de parents que leur enfant a une chance sur deux de mourir d'une maladie génétique grave
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 19 : Concernant les propositions suivantes, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) La pénétrance concerne le pourcentage d'individus porteurs de la mutation qui ne développe pas la maladie
- B) Le mosaïcisme germlinal peut aussi concerner les maladies génétiques telles que la trisomie 21
- C) Si on a une pénétrance de 100%, cela veut dire que dans une pathologie donnée, tous les individus porteurs de l'allèle muté vont développer la maladie
- D) Les maladies neurodégénératives sont des exemples de maladie dont la pénétrance est complète mais âge dépendant
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 20 : Concernant les propositions suivantes, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) La difficulté dans une maladie dominante avec une variabilité d'expression problématique se trouve dans le fait qu'on soit capable de dire qu'on a 1 risque sur 2 d'avoir la maladie mais en étant incapable de dire si c'est une maladie qui peut être grave ou pas
- B) Le phénomène d'anticipation est lié à la présence de mutations particulières, dites instables par amplification de triplets
- C) Une maladie génétique ne peut pas être un cas sporadique
- D) Une pathologie génétique se doit d'être familiale pour être considérée comme génétique
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM 21 : Concernant l'arbre ci-dessus, indiquez-la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A) Le saut de génération visible évoque une maladie avec une pénétrance incomplète
- B) Non, cet arbre évoque forcément une néomutation car les individus II 5 et II 6 sont sains mais ont un enfant malade
- C) L'individu II 5 possède l'allèle muté mais ne l'exprime pas
- D) On peut qualifier l'individu II 5 de porteuse saine
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 22 : Concernant la transmission récessive liée à l'X, indiquez-la (les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Un homme peut transmettre une maladie liée à l'X à ses fils
- B) Les filles peuvent être conductrices d'une maladie récessive liée à l'X
- C) Les garçons atteints naissent souvent de parents non atteints (mères conductrices)
- D) Les femmes peuvent être atteintes si leur père est malade et leur mère conductrice
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 23 : Concernant la transmission liée à l'Y, indiquez-la (les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Les maladies liées au Y ne concernent que les hommes
- B) Dans ce type de transmission, une fille peut hériter de la maladie de par son père
- C) Un père atteint transmet la maladie à tous ses fils
- D) Les hommes atteints ont toujours un père atteint
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 24 : Concernant l'achondroplasie, indiquez-la (les) proposition(s) vraie(s) :

- A) La majorité des enfants achondroplasies naissent de parents atteints eux-mêmes par cette maladie
- B) Un seul allèle muté du gène FGFR3 suffit à donner la maladie (dominante)
- C) Le diagnostic se fait systématiquement par échographie
- D) La maladie est due à une mutation du gène FGFR3, autosomique dominante
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 25 : Concernant le cours sur l'introduction à la génétique médicale, indiquez-la (les) proposition(s) vraie(s) :

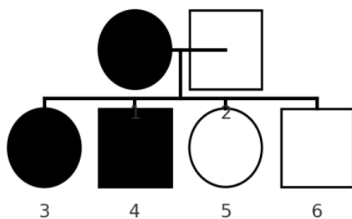
- A) La pénétrance incomplète explique les sauts de génération dans les transmissions dominantes
- B) La variabilité d'expression fait que deux individus avec la même mutation peuvent avoir des phénotypes très différents
- C) La pénétrance incomplète se retrouve surtout dans les transmissions récessives
- D) La variabilité d'expression complique le conseil génétique
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 26 : Concernant les différents types de mutation, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Une délétion correspond à la perte de nucléotides
- B) Une substitution peut entraîner une mutation faux-sens
- C) Une insertion n'a pas de conséquence sur la lecture de l'ARNm
- D) Une mutation non-sens peut donner une protéine tronquée
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

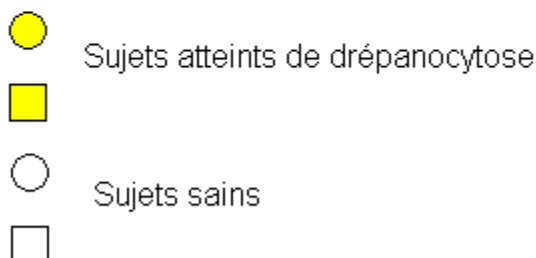
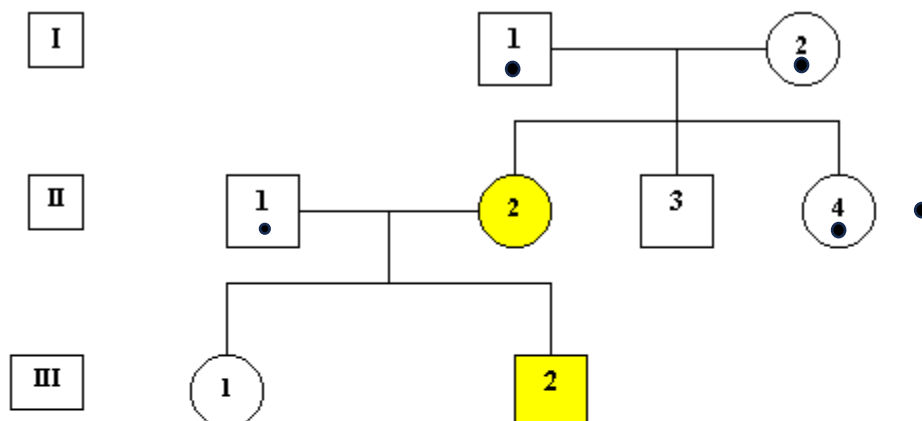
QCM 27 : Concernant le cours sur l'introduction à la génétique médicale, indiquez-la (les) proposition(s) fausse(s) :

- A) Le traitement de l'hémophilie via des protéines produites en laboratoire par des organismes hétérologues est un exemple de l'implication de la génétique médicale dans le traitement des maladies rares ou fréquentes
- B) La génétique inverse est une méthode où l'on identifie un gène (souvent trouvé grâce à l'analyse d'ADN de familles malades) et où l'on essaye de comprendre quelle protéine il produit et quel rôle joue cette protéine dans la maladie
- C) La génétique médicale ne présente aucun enjeu organisationnel, chaque laboratoire d'analyse possède son propre séquenceur
- D) L'amyotrophie spinale peut être diagnostiquée en 48 heures par une simple prise de sang
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



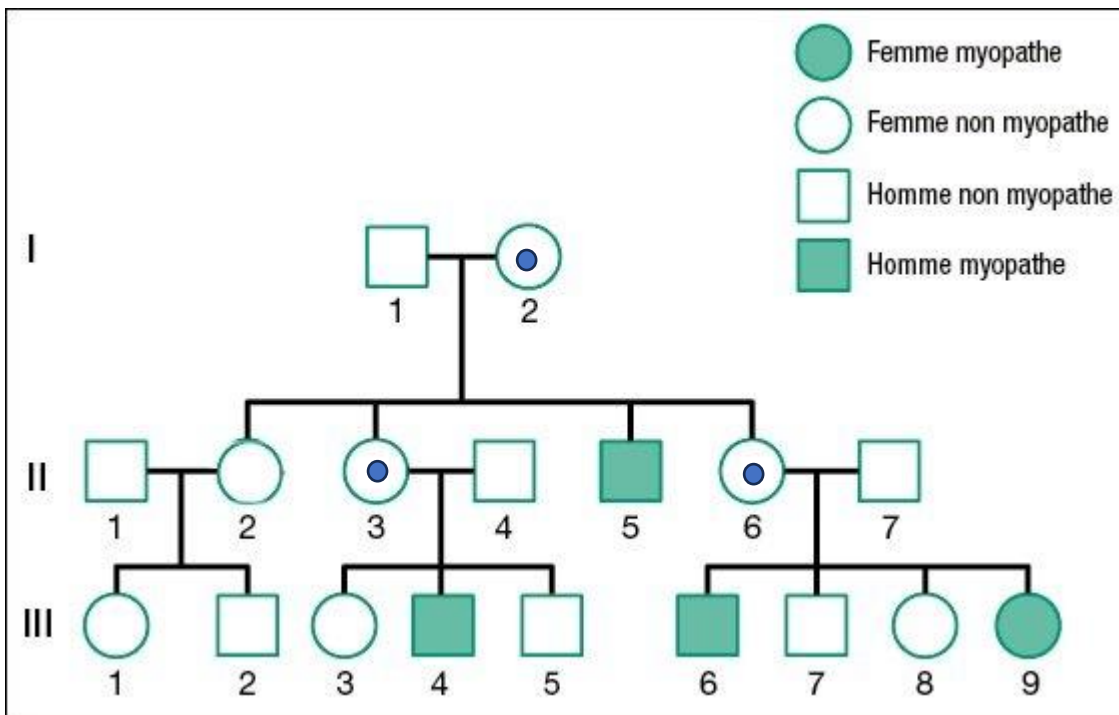
QCM 28 : Concernant l'arbre ci-dessus, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Chaque enfant a un risque de 50 % d'être atteint
- B) Les deux sexes peuvent être atteints
- C) Si un enfant est sain, il ne pourra pas transmettre la maladie
- D) La transmission est horizontale
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



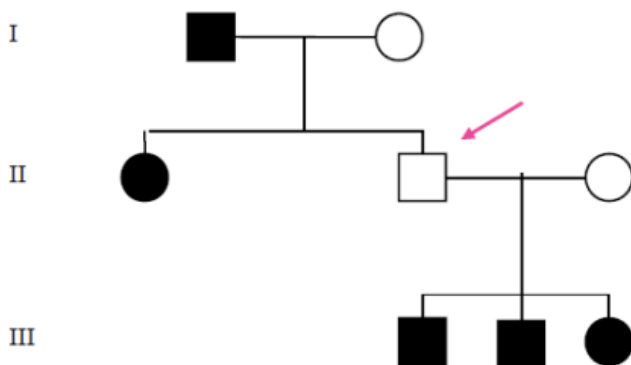
QCM 29 : Concernant l'arbre relatif à la drépanocytose ci-dessus, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Les parents I1 et I2 sont hétérozygotes porteurs de la mutation
- B) Un enfant atteint est forcément homozygote muté (aa)
- C) Le risque de récurrence est de 25 % à chaque grossesse pour les parents I1 et I2
- D) La consanguinité augmente le risque de ce type de transmission
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



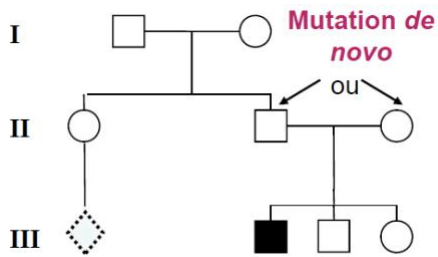
QCM 30 : Concernant l'arbre relatif à la myopathie de Duchenne ci-dessus, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Les garçons atteints héritent du X muté de leur mère.
- B) Le fait que la fille III-9 soit malade sachant que son père est sain pourrait évoquer un cas de mosaïcisme germinale concernant les gamètes du Papa (avec un allèle muté uniquement au niveau de ses cellules reproductrices)
- C) Une mère conductrice a 100 % de risque d'avoir un fils atteint
- D) Une fille ne peut jamais être atteinte dans ce mode de transmission
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



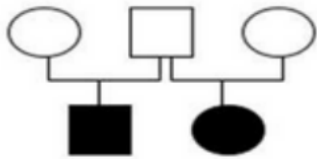
QCM 31 : Concernant l'arbre ci-dessus, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Une pénétrance de 100 % signifie que tous les porteurs expriment la maladie
- B) Le fils de génération II ne peut pas transmettre la maladie puisqu'il est sain
- C) La pénétrance incomplète se rencontre surtout dans les maladies autosomiques dominantes
- D) Le risque de transmission n'est pas modifié par la pénétrance
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM 32 : Concernant l'arbre ci-dessus relatif à l'achondroplasie, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) La maladie peut apparaître de novo chez un enfant alors que les parents sont sains
- B) L'achondroplasie est une maladie autosomique récessive
- C) Si l'enfant atteint a lui-même des enfants, il aura 1 risque sur 2 de transmettre la maladie
- D) 10 % des cas d'achondroplasie résultent de néomutations
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM 33 : Concernant l'arbre ci-dessus dont les 2 enfants sont atteints d'achondroplasie, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Cette situation peut évoquer une situation de mosaïcisme germinale (présence de deux populations de gamètes, l'une saine et l'autre mutée)
- B) Il peut expliquer la récurrence d'une maladie génétique chez plusieurs enfants d'un parent sain.
- C) Le mosaïcisme est toujours détectable dans les cellules somatiques.
- D) Il complique le conseil génétique car le risque n'est pas nul même si le parent est sain.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 34 : Concernant le cours sur l'introduction à la génétique médicale, indiquez-la (les) proposition(s) vraie(s) :

- A) La médecine génomique est une discipline médicale très ancienne
- B) Le génome humain contient majoritairement des séquences codantes
- C) La version alternative d'un gène est désigné par le terme allèle ou par le terme locus
- D) Quand le médecin diagnostique une maladie génétique lors de la grossesse, on parle de diagnostic présymptomatique
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 35 : Concernant le cours sur l'introduction à la génétique médicale, indiquez-la (les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Aujourd'hui, nous ne sommes pas encore capable de séquencer l'ensemble du génome humain
- B) Le père transmet plus facilement une maladie génétique si celle-ci a un mode de transmission autosomique dominant
- C) La pénétrance est caractérisée par le quotient du nombre de sujets atteints par une maladie sur le nombre de sujets porteurs de la mutation (porteurs sains et individus atteints)
- D) Les individus achondroplasies avec deux allèles mutés pour le gène FGFR3 constituent la forme la plus courante d'achondroplasie
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

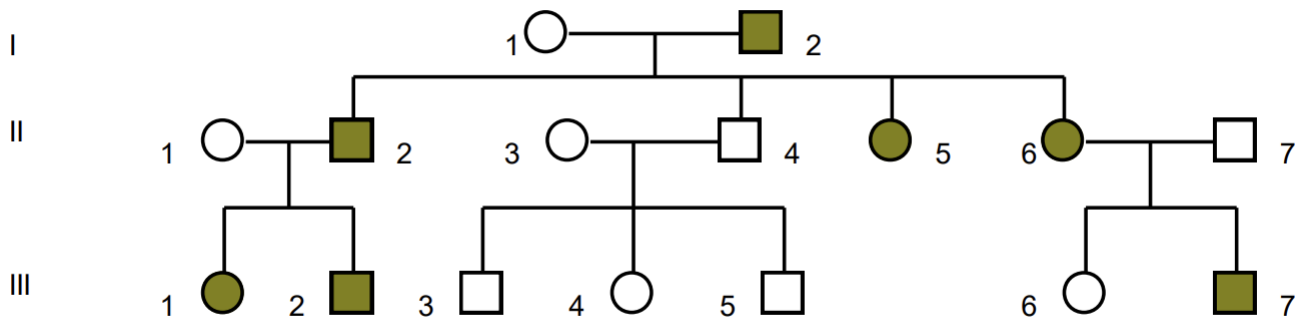
QCM 36 : Vous recevez en consultation un couple dont l'enfant, Archibald (garçon), est atteint de la myopathie de Duchenne (maladie récessive liée à l'X). La mère est porteuse saine de l'allèle muté pour cette maladie, et le père est sain. Indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Archibald avait 25% de chance d'être atteint par la maladie
- B) La petite sœur de Archibald (même père et même mère), non atteinte par la maladie, a 50% de chance de transmettre d'être porteuse saine
- C) Néanmoins, elle aussi pouvait être atteinte par cette maladie
- D) Archibald pourra transmettre cette maladie à son fils dans le futur
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 37 : Chez l'espèce humaine, les allèles A et B du locus ABO sont codominants. Quel phénotype attend-on pour un individu de génotype (AB) ?

- A) Un individu de groupe sanguin A
- B) Un individu de groupe sanguin B
- C) Un individu de groupe sanguin AB
- D) Un phénotype intermédiaire A/B (groupe sanguin nuancé entre A et B)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 38 : Concernant l'arbre ci-dessous relatif à l'onychoarthrose (maladie héréditaire rare qui se traduit par des ongles réduits ou manquants et une rotule peu développée), indiquez-la (les) proposition(s) vraie(s) :



- A) L'allèle responsable de cette maladie est dominant
- B) La transmission de cette maladie peut être qualifiée d'horizontale
- C) Le gène responsable de cette maladie est forcément porté par un chromosome sexuel
- D) Les enfants III3, III4 et III5 ne présentent, a priori et sans problème de pénétrance incomplète, aucune raison d'être atteints par cette maladie
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 39 : Vous recevez en consultation un couple dont l'enfant, Élodie, est atteinte d'albinisme (maladie autosomique récessive). Les deux parents sont hétérozygotes porteurs sains. Indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Élodie avait 25 % de risque d'être atteinte par la maladie
- B) Son frère a 50 % de risque d'être porteur sain
- C) Si Élodie a des enfants avec un conjoint non porteur sain, aucun de leurs enfants ne pourra être atteint
- D) Si Élodie a des enfants avec un conjoint porteur sain, chacun de leurs enfants aura 50 % de risque d'être atteint
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 40 : Vous voyez en consultation les parents d'un petit garçon atteint d'achondroplasie. Indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) (inspiré d'annales) :

- A) Vous leur dites qu'il ne s'agit pas d'une maladie génétique puisqu'il n'y a aucun antécédent lors d'une prochaine grossesse
- B) Vous leur dites qu'ils n'ont pas de risque d'avoir un nouvel enfant atteint de cette maladie lors d'une prochaine grossesse
- C) Vous leur dites qu'ils n'ont pas transmis cette maladie à leur enfant puisque tous les 2 sont de taille normale
- D) Vous leur dites que, de toute manière, il n'y avait aucun moyen de dépister la maladie de leur enfant pendant la grossesse
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 41 : Concernant les enjeux liés à la génétique médicale, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Les organismes privés qui propose de la génétique récréative pour savoir avoir nos origines ne représentent aucun danger notable
- B) Les algorithmes bio-informatiques sont indispensables à l'interprétation des résultats issus de la biologie moléculaire
- C) La médecine génomique rend possible le développement de thérapies ciblées.
- D) La répartition des équipements de biologie moléculaire est homogène sur tout le territoire
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 42 : Vous êtes gynécologue médicale, vous recevez en consultation une femme de 38 ans et enceinte. Lors de l'échographie du 1^{er} trimestre, certains signes morphologiques font suspecter une trisomie 21 chez le fœtus. Indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) :

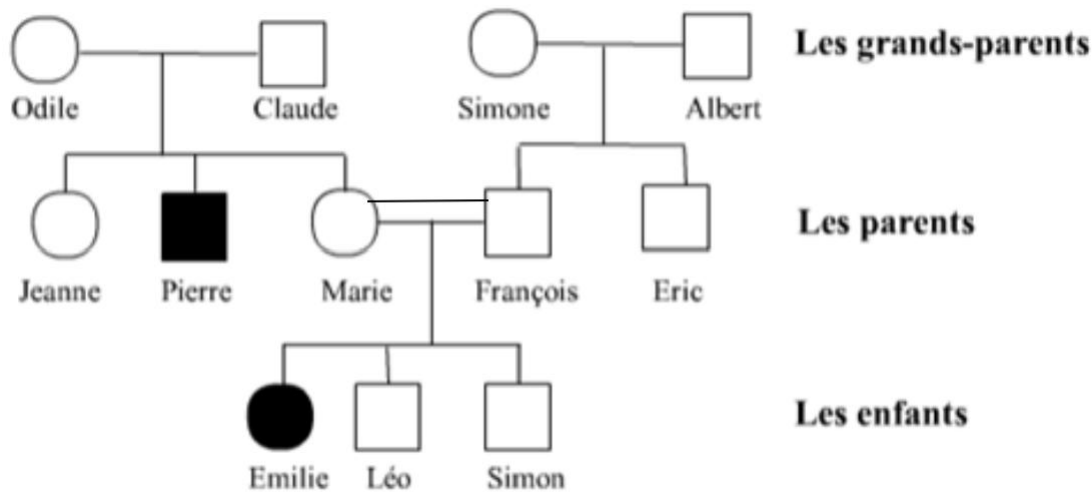
- A) La trisomie 21 est une maladie génique due à une mutation ponctuelle
- B) Le diagnostic repose sur une analyse cytogénétique du nombre de chromosomes
- C) La trisomie 21 correspond à une maladie chromosomique due à un chromosome 21 supplémentaire
- D) La génétique moléculaire est la technique de référence pour confirmer une trisomie 21
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 43 : Dans les années 1980, des patients hémophiles ont été contaminés par le VIH via des dérivés sanguins. Grâce à la génétique moléculaire, la production de protéines recombinantes a supprimé ce risque. Indiquez-la (les) propositions exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Les protéines recombinantes sont produites à partir de sang humain sécurisé
- B) Ces protéines sont fabriquées par des organismes hétérologues (bactéries ou cellules de culture)
- C) Leur production repose sur le génie génétique
- D) Elles présentent un risque infectieux élevé
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 44 : Un couple, dans lequel les 2 individus sont sains, vient en consultation car leur fils de 6 ans vient d'être diagnostiqué avec une myopathie de Duchenne (maladie récessive liée à l'X). Il n'y a pas d'autres cas connus dans la famille. Indiquez-la ou les propositions exactes : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Vous leur dites que la mère peut être conductrice de la mutation même si elle est asymptomatique.
- B) Vous leur expliquez que tous leurs fils seront obligatoirement atteints.
- C) Vous leur dites que leurs filles ne peuvent pas être concernées par la maladie.
- D) Vous proposez une consultation de génétique pour étudier le statut de la mère et le risque pour les prochaines grossesses.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.



QCM 45 : Concernant l'arbre généalogique ci-dessus de la famille Dupont, atteinte par la mucoviscidose (maladie autosomique récessive). Indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) On peut supposer que Odile et Claude sont porteurs sains du gène muté responsable de la mucoviscidose
- B) Pierre, Jeanne et Marie avaient tous les trois : un risque sur 4 d'être atteint par cette maladie
- C) L'union de Marie et François (cousins germains) renforce leur risque d'avoir un enfant touché par la mucoviscidose
- D) D'ailleurs, Emilie avait plus de risque que Simon d'être touché par la maladie
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

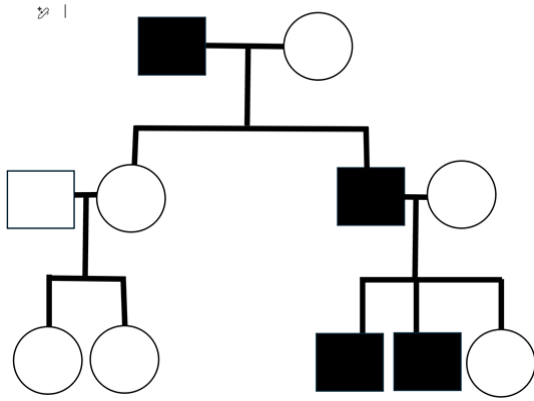
QCM 46 : Concernant une maladie transmise selon un mode autosomique dominant, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Les 2 sexes peuvent être atteints
- B) Un individu ne possédant pas l'allèle muté délétère n'est pas atteint par la maladie
- C) Un individu malade (Aa) et un individu sain (AA) ont 1 risque sur 2 d'avoir un enfant malade
- D) La transmission de ce type de maladie est dite « verticale »
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 47 : Concernant le cours sur l'introduction à la génétique médicale, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Les lois de Mendel ne s'appliquent plus dès lors qu'on évoque des caractères pathologiques
- B) Mendel s'est penché sur la transmission de caractères héréditaires contrôlés par plusieurs gènes
- C) Mendel, grand scientifique, avait déjà étendu ces lois au génome mitochondriale
- D) Ces lois stipulent que les gènes provenant des deux parents contribuent pour part égale à la descendance
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 48 : Vous recevez en consultation une famille dont certains individus masculins présentent une hypospermie (faible volume de sperme lors de l'éjaculation). L'arbre généalogique de la famille est le suivant.



Concernant le mode de transmission de cette maladie dans la famille, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ? (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Cette arbre évoque forcément une maladie récessive liée à l'X
- B) Cette hypospermie est liée à une maladie liée à l'Y
- C) Cette hypospermie peut être liée à des micro-délétions du chromosome Y qui emportent des gènes importants impliqués dans la spermatogénèse
- D) Seuls les hommes de cette famille peuvent transmettre la maladie
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 49 : Vous êtes gynécologue médicale et vous recevez en consultation une jeune femme enceinte de 3 mois et en bonne santé. Cette dernière vous confie que sa cousine germaine vient d'accoucher d'un enfant atteint de mucoviscidose (maladie autosomique récessive).

Indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Vous ne relevez pas cette information car elle ne vous concerne pas, après tout vous n'êtes pas généticien !
- B) Vous l'orientez vers un généticien afin de procéder à un dépistage génétique ciblé de la mutation familiale à la patiente
- C) La probabilité que la patiente soit porteuse saine est plus élevée que dans la population générale
- D) Si la patiente est porteuse saine et que son conjoint l'est également, ils ont 50% de risque d'avoir un enfant atteint par cette maladie
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

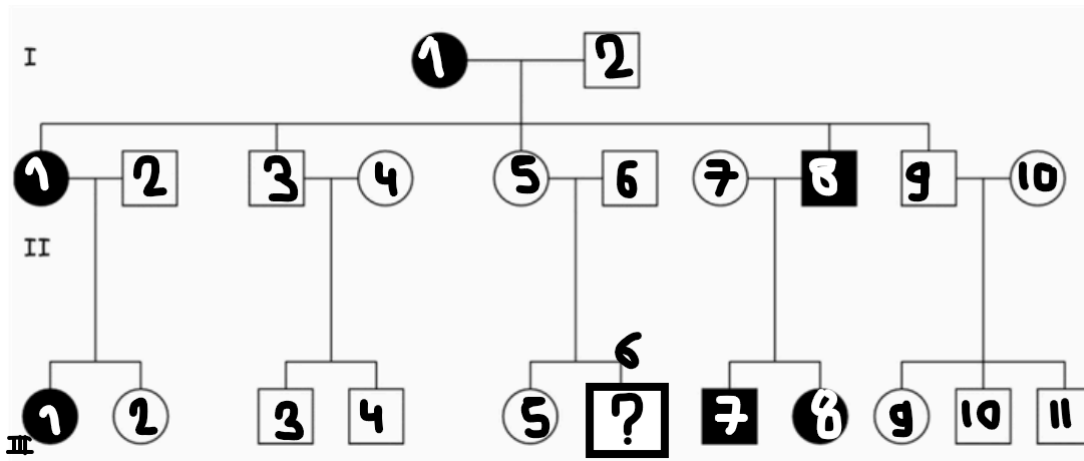
QCM 50 : Vous recevez en consultation un patient d'une quarantaine d'années, ce dernier vous confie que son grand-père et son oncle sont tous deux décédés d'un cancer du côlon.

Indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr. Bannwarth)

- A) Vous suspectez une possible forme héréditaire de cancer du côlon
- B) Une coloscopie régulière est indiquée pour rechercher et retirer d'éventuels polypes avant qu'ils ne deviennent cancéreux
- C) Si un polype est découvert, son exérèse permet de réduire significativement le risque de développer un cancer du côlon
- D) Ce type de stratégie de dépistage présymptomatique préventif est également applicable aux maladies neurodégénératives comme Alzheimer
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 51 : Vous recevez en consultation la patiente II-5 enceinte de 4 mois de son 2^e enfant, elle vous confie que sa sœur (II-1) et son frère (II-8) sont atteints du syndrome de Marfan (maladie à pénétrance incomplète). Elle veut connaître les risques pour son enfant à naître (III-6) d'être également atteint.

L'arbre généalogique familiale est le suivant :



Indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr. Bannwarth)

- A) Cette arbre vous indique que cette maladie est autosomique dominante
- B) Vous rassurez donc la patiente en lui affirmant que l'absence de signes cliniques chez elle exclut tout risque pour son enfant
- C) Dans une maladie à pénétrance incomplète, la présence de l'allèle muté ne provoque pas forcément de symptômes chez l'individu porteur
- D) Il est donc essentiel de déterminer si la patiente porte l'allèle muté, afin d'évaluer le risque de transmission et les conséquences possibles pour son enfant à naître
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Cours n°2 – Techniques et approches diagnostiques des maladies génétiques

QCM 1 : Concernant l'extraction d'ADN génomique, indiquez-la (les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Le prélèvement de sang se fait systématiquement sur anticoagulant (EDTA ou acide éthylène diamine tétracétique)
- B) Pour que l'extraction d'ADN soit réussie, il est nécessaire de prélever au moins 100mL de sang
- C) L'élimination par lyse des globules rouges est essentielle car ces derniers ne possèdent pas de noyau, donc par conséquent pas d'ADN
- D) Cette lyse se fait grâce à une solution hypertonique
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 2 : Concernant l'extraction d'ARN génomique, indiquez-la (les) proposition(s) vraie(s) :

- A) L'extraction d'ARN est plus fréquente que l'extraction d'ADN car l'ADN est trop instable, ce dernier est trop sensible aux désoxyribonucléases qui le dégradent très facilement et très rapidement
- B) L'extraction d'ARN se fait globalement de la même façon à la seule différence qu'on utilise un phénol à pH acide contre un phénol à pH neutre pour l'ADN
- C) L'étude des ARN permet d'appréhender les mécanismes d'épissage et d'analyser l'expression d'un gène
- D) Lors de l'extraction, il est impossible de cibler précisément les ARN messagers matures
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 3 : Vous recevez en consultation un couple dont le médecin gynécologue suspecte une achondroplasie chez leur futur enfant à la suite de biométries foetales.

Quelle(s) est(sont) la ou les méthode(s) que vous pouvez utiliser pour rechercher la mutation causale dans ce gène chez le fœtus ?

- A) Grâce à une ponction amniotique (quelques mL, vers le 6e/7e mois), on récupère du liquide amniotique dans lequel baignent des cellules amniotiques afin d'en extraire l'ADN fœtal
- B) Ensuite, on amplifie l'ADN fœtal par PCR afin de procéder à une digestion enzymatique par des enzymes de restriction pour savoir si le fœtus est porteur de la mutation du gène FGFR3 (et si oui laquelle)
- C) Enfin, on visualise notre digestion enzymatique sur électrophorèse pour connaître la mutation en fonction de l'enzyme de restriction utilisée
- D) Il est inutile d'utiliser le séquençage pour vérifier notre diagnostic, la PCR-RFLP est largement suffisante
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

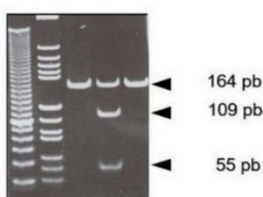
QCM 4 : Vous visualisez les résultats de votre digestion enzymatique via l'enzyme Bfml sur gel analytique grâce à une électrophorèse afin de savoir si le fœtus est potentiellement atteint d'une mutation du gène FGFR3, responsable d'une achondroplasie.

Piste 2 : colonne de marqueurs de poids moléculaire ; **Piste 3** avec un fragment de 164 pb (amplicon fœtal non digéré) ; **Piste 4 :** piste avec l'ADN fœtal ; **Piste 5 :** ADN contrôle digéré chez un fœtus non achondroplase
Indiquez-la (les) proposition(s) vraie(s) :

Mutation c.1138G>A

Bfml

Sain	164 pb
Hétérozygote	164 + 109 + 55 pb
Homozygote	109 + 55 pb



- A) Le fœtus est hétérozygote malade (l'un des 2 allèles du gène FGFR3 est muté)
- B) Cette électrophorèse, obtenue suite à la digestion par l'enzyme, BfmlI indique que la mutation du gène FGFR3 concerne le changement d'une guanine en cytosine
- C) Cette électrophorèse, obtenue suite à la digestion par l'enzyme, BfmlI indique que la mutation du gène FGFR3 concerne le changement d'une guanine en adénine
- D) Peu importe la mutation ($G \rightarrow A$ ou $G \rightarrow C$), ces deux mutations ont la même traduction protéique, donc dans les deux cas on a une glycine remplacée par une arginine
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 5 : A propos de l'extraction de l'ADN, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Les étapes de l'extraction de l'ADN sont dans l'ordre (liste non exhaustive) : Prélèvement de sang total → Récupération des leucocytes → Lyse des globules rouges → Extraction au phénol chloroforme
- B) Les étapes de l'extraction de l'ADN sont dans l'ordre (liste non exhaustive) : Lyse des globules rouges → Récupération des leucocytes → Précipitation à l'éthanol
- C) Les étapes de l'extraction de l'ADN sont dans l'ordre (liste non exhaustive) : Prélèvement de sang total → Lyse des globules rouges → Extraction au phénol chloroforme → Précipitation à l'éthanol
- D) Les étapes de l'extraction de l'ADN sont dans l'ordre (liste non exhaustive) : Prélèvement de sang total → Lyse des globules rouges → Extraction au phénol chloroforme → Précipitation à l'éthanol (re-suspension, quantification et conservation)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 6 : A propos de la PCR, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Cette technique a été rendue possible grâce à la découverte et l'isolement/la purification d'une ARN polymérase, la Taq polymérase
- B) Cette polymérase a été identifiée dans le virus *Thermophilus Aquaticus*
- C) On peut travailler sur les tubes contenant les produits PCR amplifiés des patients dans la même pièce que celle utilisée pour extraire l'ADN génomique à partir des prélèvements des patients
- D) Les étapes de la PCR sont : dénaturation (210°C), hybridation (15°C) et élongation (25°C, température de fonctionnement de la Taq polymérase)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 7 : Concernant les propositions ci-dessous, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Les agréments des autorités médicales concernant les locaux ou les professionnels (biologistes et généticiens) sont facultatifs
- B) Néanmoins, ces agréments sont différents pour le diagnostic pré et post natal
- C) A présent, les étapes manuelles des techniques de biologie moléculaire étant obsolètes et trop longues, toutes les étapes sont automatisées
- D) Malgré la grande utilité de ces techniques de biologie moléculaire dans l'exploration du génome, leur évolution technologique est très lente
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 8 : Concernant les propositions ci-dessous, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) ADN et ARN sont tous deux vulnérables à la digestion par les nucléases (respectivement des DNAses et RNAses) avant même la lyse de la cellule
- B) En génétique moléculaire, on analyse les acides nucléiques (= ADN et ARN) que l'on va extraire de n'importe quelle cellule
- C) Dans la situation la plus fréquente, on travaille sur l'ADN car ce dernier est plus stable que l'ARN
- D) Pourtant, l'ARN se conserve bien mieux et plus longtemps que l'ADN
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 9 : A propos des enzymes utilisées en biologie moléculaire, indiquez-la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A) Ces enzymes n'ont pas été inventées mais identifiées et purifiées, par exemple les enzymes de restriction ont été identifiées à partir de bactéries
- B) La reverse transcriptase fait une copie d'ARN à partir d'un brin d'ADN
- C) La digestion enzymatique est possible grâce à des enzymes de restriction, qui sont des endonucléases bactériennes, et qui coupent l'ADN double brin de manière aléatoire
- D) On parle d'isoschizomères lorsque deux enzymes reconnaissent la même séquence mais qu'elles sont extraites de bactéries différentes
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 10 : Vous devez chercher la mutation c.230 T>A dans le gène ZOU à l'aide de la technique PCR suivie d'une digestion enzymatique par une enzyme de restriction

La séquence qui encadre la position 230 (fragment amplifié) sur le brin sens est la suivante ; le nucléotide en position 230 (C) est souligné :

5' – GGCCTAATTGTTCA- 3' (séquence sauvage)

Vous avez à votre disposition les enzymes de restriction :

EcoRI : GGAATTC

BclI : TGATCA

HaeIII : GGCC

Quelle(s) proposition(s) est(sont) exacte(s) concernant l(es) enzyme(s) de restriction que vous pouvez utiliser pour mettre en évidence la mutation c.230 T>A ?

- A) Vous pouvez utiliser l'enzyme EcoRI ;
- B) Vous pouvez utiliser l'enzyme BclI ;
- C) Vous pouvez utiliser l'enzyme HaeIII ;
- D) Vous ne pouvez utiliser aucune de ces enzymes
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 11 : A propos de la PCR en temps réel, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) :

- A) Dans une PCR classique, on n'analyse le résultat qu'à la fin de tous les cycles, généralement en faisant une électrophorèse sur gel
- B) Dans la PCR en temps réel, l'amplification de l'ADN suivie en direct à chaque cycle
- C) L'agent intercalant de la PCR classique est le SYBR Green, qui donne une coloration verte et permet la visualisation post-PCR
- D) L'agent intercalant de la PCR en temps réel est le bromure d'éthidium, qui donne une coloration rose et permet la visualisation en temps réel
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 12 : Concernant la digestion enzymatique, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) :

- A) Les séquences reconnues par les enzymes de restriction sont dites palindromiques car elles sont lues dans les 2 sens : GG-AA ou AA-GG
- B) Les enzymes de restrictions de type II permettent 2 types de coupures : les coupures à bout francs ou les coupures à bouts cohésifs
- C) Les coupures à bouts cohésifs sont plus compliquées à recoller par les ligases que les coupures à bout francs
- D) On recolle des brins d'ADN grâce à des enzymes T4 ligase
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 13 : Vous recherchez, dans une famille où se transmet une maladie autosomique récessive, la mutation c.210 G>A dans le gène LMN.

On réalise une PCR qui amplifie un fragment de 400 pb autour de la position 210.

Chez l'allèle sain, la séquence encadrant la position 210 est :

... GAGTTCGATCC ...

Le nucléotide 210 (G) est souligné.

Vous utilisez l'enzyme de restriction EcoRI, dont le site est GAATTC.

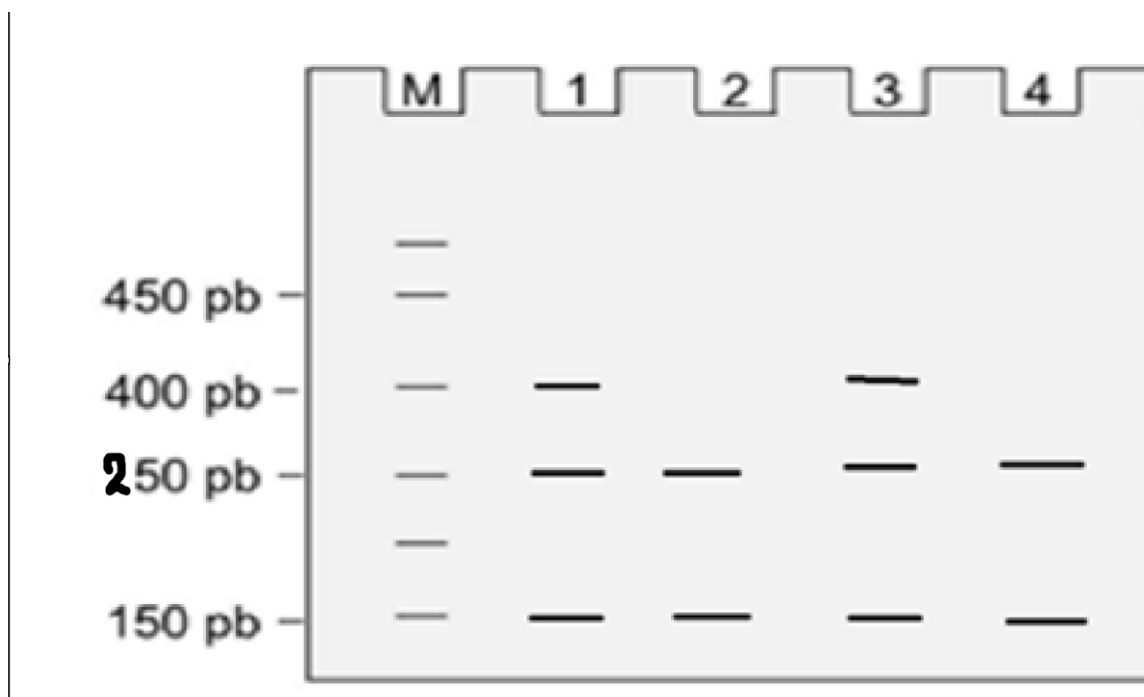
- Dans l'allèle sauvage, ce site n'existe pas.
- La mutation c.210 G>A (→ GAATTTCGATCC) crée un site EcoRI.

Ainsi :

- Allèle sauvage : fragment PCR non digéré (400 pb).
- Allèle muté : digestion en deux fragments de 250 pb et 150 pb.
- Hétérozygote : 400 pb + 250 pb + 150 pb.

Après digestion enzymatique, on analyse au gel d'agarose les produits issus des prélèvements familiaux :

- Piste 1 : mère
- Piste 2 : père
- Piste 3 : fille aînée
- Piste 4 : fils cadet



- A) La mère est porteuse de la mutation à l'état hétérozygote (allèle sain avec une digestion à 400 pb et allèle muté avec une digestion à 350 et 150 pb)
- B) Le père est homozygote sauvage (allèle avec une digestion à 350 et 150 pb)
- C) La fille aînée n'est pas atteinte par la maladie, elle avait 50% de chance d'être « seulement » porteuse saine
- D) Le fils cadet est malade, ce dernier avait 25% de risque de tomber malade
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 14 : Concernant l'achondroplasie, indiquez-la ou les réponse(s) exacte(s) :

- A) L'achondroplasie est une maladie fréquente mais qui reste la plus rare des chondrodysplasies (1/15 000)
- B) Le diagnostic d'une achondroplasie est faisable dès les premières biométries fœtales lors de l'échographie du 2^e trimestre qui vise à chercher des signes malformatifs et des anomalies morphologiques chez le fœtus
- C) Les deux mutations sur le codon 380 du gène FGFR3 à l'origine de cette maladie ont la même traduction protéique, donc dans les deux cas on a une arginine remplacée par une glycine
- D) Dans le tableau clinique de l'achondroplasie, on retrouve (liste non exhaustive) : une petite taille (130 cm), une hyperlordose, une macrocéphalie, un déficit intellectuel, ou encore une ensellure nasale marquée
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 15 : On fait une PCR quantitative avec :

Tube 1 : 1 µg d'ADN → Ct = 14 cycles

Tube 2 : 0,1 µg d'ADN → Ct = 17,3 cycles

On analyse un tube inconnu dont le Ct est de 14 cycles. On en conclut :

- A) La concentration est proche de 1 µg
- B) La concentration est proche de 0,1 µg
- C) La concentration est supérieure à 1 µg
- D) La concentration est comprise entre 0,1 et 1 µg
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 16 : Vous suspectez la présence d'une mutation du gène LMN chez la famille Dupont. Par conséquent, afin de savoir si les individus de cette famille sont touchés ou non par la mutation du gène LMN, vous procédez à une amplification par PCR des fragments d'ADN (de ces mêmes individus) qui entourent la position de la mutation. Une fois les fragments obtenus, une digestion enzymatique est effectuée par l'enzyme Bfml et une migration électrophorétique est faite pour vérifier et analyser les produits de PCR.

La mutation du gène LMN provoque une maladie autosomique dominante.

La PCR amplifie un fragment de 300 pb autour de la position c.210 du gène LMN.

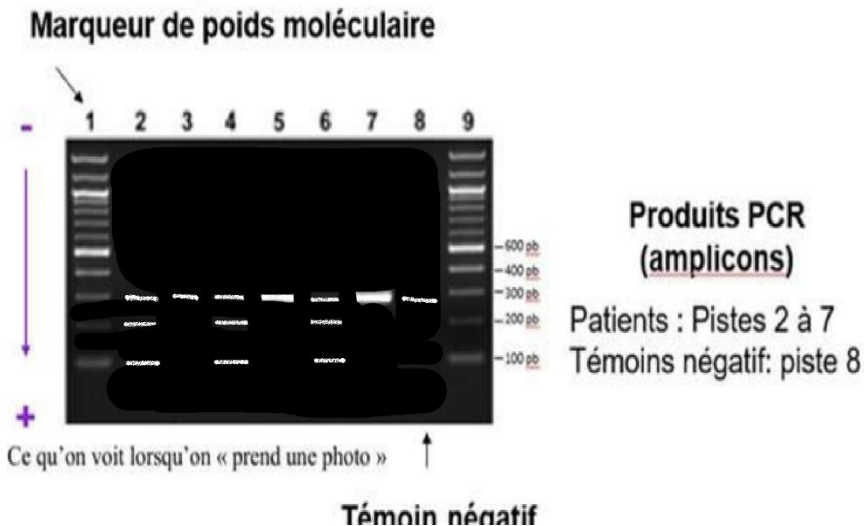
Par conséquent, l'allèle sauvage → pas de site Bfml → fragment non digéré = 300 pb.

Pour la mutation c.210 G>A → crée un site Bfml → digestion en 200 pb + 100 pb.

Ainsi, pour une personne hétérozygote, on voit 300 pb + 200 pb + 100 pb.

Après digestion, vous observez le gel d'agarose (ce gel correspond uniquement à des PCR après digestion enzymatique) ci-dessous :

Piste 1 : marqueur ; Piste 2 à 7 : patients (avec piste 2 = patient 2, piste 3 = patient 3 etc...) ; Piste 8 : témoin négatif ; Piste 9 : marqueur



Indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Les patients 2, 4 et 6 sont atteints par la maladie
- B) Contrairement aux patients 3, 5 et 7 qui sont homozygotes sains et donc non atteints
- C) Le patient 2 est porteur de la mutation c.210 G>A à l'état hétérozygote
- D) Nos résultats ne sont pas interprétables

QCM 17 : Concernant l'extraction d'ADN et d'ARN, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Le prélèvement du sang peut se faire grâce à un anticoagulant tel que l'EDTA ou l'héparine
- B) Lorsque l'on ajoute de l'éthanol et que l'on refroidit le tube en présence de sel, l'ADN se sépare de la solution et précipite
- C) L'ADN se conserve à très haute température, dans une DNAtèque, pendant extrêmement longtemps car très stable à cette température
- D) L'extraction des ARN se fait globalement de la même façon à la seule différence qu'on utilise un phénol à pH acide contre un phénol à pH neutre pour l'ADN
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 18 : Concernant la digestion enzymatique, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Elle est possible grâce à des enzymes de restriction, qui sont des exonucléases bactériennes, et qui coupent l'ADN double brin de manière très spécifique
- B) La découverte des enzymes de restriction, accompagnée de celle de la PCR, a permis à la biologie moléculaire de connaître un immense essor et de prendre une plus grande place au sein de la médecine ces dernières années
- C) La ligation est plus efficace avec des extrémités cohésives qu'avec des extrémités franches, car les bases complémentaires s'apparient spontanément et facilitent l'action de la T4 DNA ligase
- D) La méthode de la PCR-RFLP est une méthode de choix pour diagnostiquer l'achondroplasie
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 19 : Concernant l'extraction de l'ADN, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Pour extraire l'ADN, l'héparine est préférée à l'EDTA car elle n'inhibe pas les étapes suivant cette extraction (telle que la PCR par exemple)
- B) Les globules rouges sont détruits par une solution hypotonique car ils n'ont pas de noyau, et ne contiennent donc pas d'ADN
- C) On utilise de la DNase pour protéger l'ADN contre sa dégradation spontanée lors de l'extraction
- D) L'ADN précipite sous forme de « méduse » après ajout d'éthanol froid et de sels.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 20 : Concernant les propriétés de l'ADN, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) À 95°C, les deux brins d'ADN se séparent, l'ADN double brin est donc dénaturé en ADN simple brin
- B) À 4°C, un ADN simple brin peut s'hybrider rapidement avec un autre brin d'ADN
- C) La migration électrophorétique sépare les fragments d'ADN selon leur taille
- D) La Taq polymérase fonctionne uniquement à des températures très hautes, autour de 300°C
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 21 : Concernant les enzymes de restriction, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Les séquences reconnues par les enzymes de restriction sont annagramiques
- B) Les isoschizomères reconnaissent des séquences différentes mais issues de la même bactérie
- C) Les coupures à bouts francs sont plus simples à ligaturer que les bouts cohésifs
- D) EcoRI est une enzyme de restriction de type II
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 22 : Concernant la qPCR (PCR en temps réel), indiquez-la (les) proposition(s) vraie(s) :

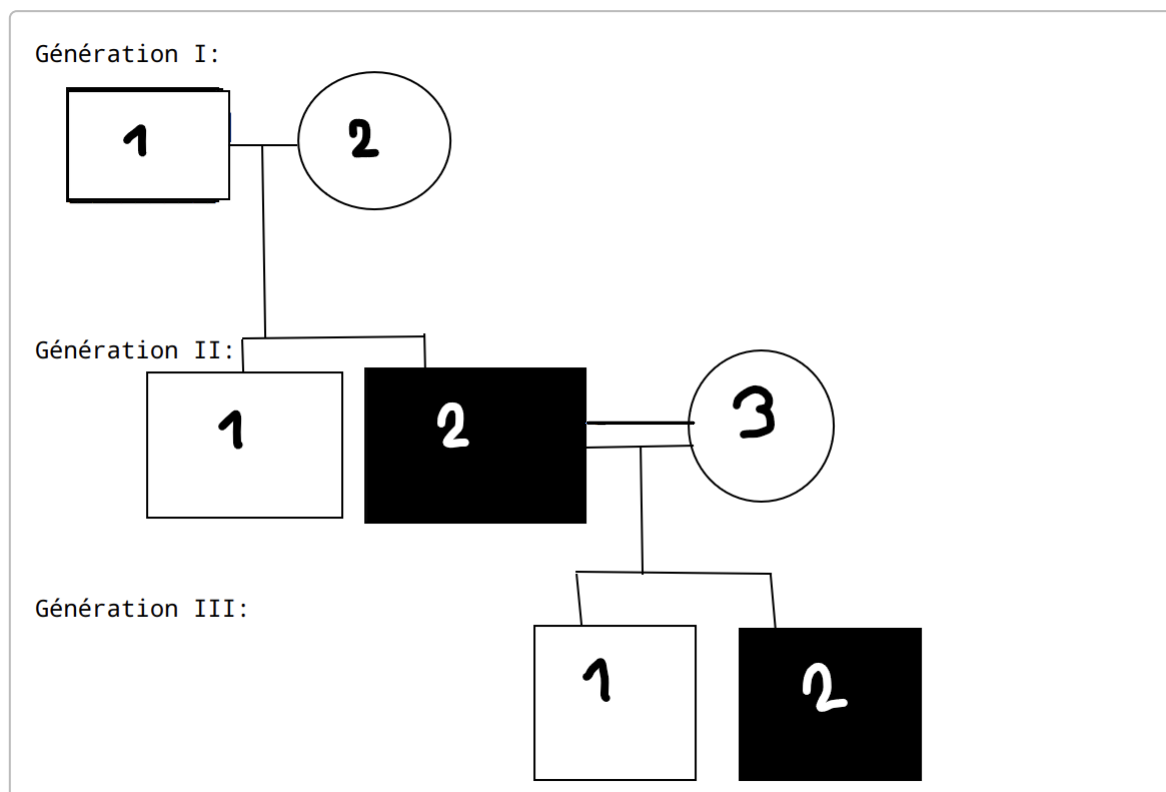
- A) Le SYBR Green est fluorescent lorsqu'il s'intercale dans l'ADN double brin
- B) Le Ct (cycle threshold) est défini comme le cycle à partir duquel la fluorescence dépasse un seuil prédéfini, donc juste au début de la phase exponentielle détectable
- C) Pour 10 fois plus d'ADN initial, le Ct est atteint environ 1 cycle plus tôt
- D) La qPCR permet de quantifier la charge virale d'un patient
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

QCM 23 : Concernant le diagnostic prénatal d'une achondroplasie, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) :
(Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Le diagnostic est quasiment toujours évoqué sur signes d'appel échographiques (« fémurs courts »)
- B) Cette première échographie est suffisante pour diagnostiquer une achondroplasie
- C) Cette première échographie est insuffisante, il faudra procéder à la méthode de la PCR-RFLP pour confirmer la présence de la mutation sur le gène FGFR3
- D) On peut confirmer notre résultat suite à la PCR-RFLP en effectuant un séquençage de Sanger, permettant de lire directement la séquence de gènes
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 24 : Vous recevez en consultation une famille dans laquelle plusieurs membres présentent une maladie métabolique.

L'arbre généalogique de la famille est le suivant :



Vous suspectez la présence de la mutation c.512 G>A dans le gène XYZ. Pour rechercher cette mutation vous réalisez une PCR (amplification en chaîne par la polymérase) suivie d'une digestion enzymatique.

La séquence d'un sujet contrôle sain encadrant la position 512 est (la position 512 est surlignée) :

TGAATCTGAAATTCGTAA

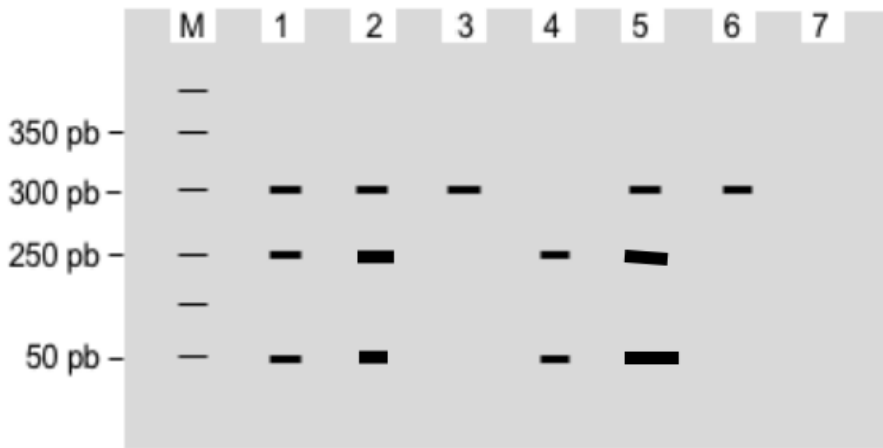
Chez le sujet contrôle sain, la séquence contenant le site de restriction est :

GAATTC (site de coupure d'EcoRI). La mutation c.512 G>A supprime ce site de restriction.

Le fragment amplifié a une taille de 300 paires de bases (pb) chez un sujet contrôle sain. La digestion par EcoRI entraîne deux fragments à 250pb et 50pb.

Le gel ci-dessous est obtenu après digestion par EcoRI des produits d'amplification réalisés à partir des prélèvements sanguins des individus I1, I2, II1, II2, III1, III2 de cette famille.

Les produits de digestion sont séparés sur gel d'agarose après migration électrophorétique. M : marqueur de poids moléculaire. Piste 1 : individu I1 ; piste 2 : individu I2 ; piste 3 : individu II1 ; piste 4 : individu II2 ; piste 5 : individu III1 ; piste 6 : individu III2 ; piste 7 : négatif de PCR.



D'après les résultats présentés ci-dessus, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ? (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) L'individu II.2 est homozygote pour l'allèle muté
- B. L'individu III.1 est certainement porteur hétérozygote de la mutation
- C) La mutation c.512 G>A est transmise de manière dominante
- D) L'individu III.1 est porteur de la mutation
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 25 : Vous devez rechercher la mutation c.202G>A dans le gène ABC, par PCR-RFLP.

La séquence qui encadre la position 202 est :

Séquence sauvage : AAGCTTCGGAACCTGAGTTCCGTA
(le nucléotide en position 202 est souligné).

Vous disposez des enzymes de restriction suivantes :

- EcoRI : GAATTC
- HindIII : AAGCTT
- MspI : CCGG

Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant l'(es) enzyme(s) de restriction pouvant être utilisée(s) pour mettre en évidence la mutation c.202 A>G ? (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Vous pouvez utiliser l'enzyme EcoRI ;
- B) Vous pouvez utiliser l'enzyme HindIII ;
- C) Vous pouvez utiliser l'enzyme MspI ;
- D) Vous pouvez utiliser un mélange équimolaire des enzymes MspI et HindIII ;
- E) Les propositions A, B, C et D sont inexactes

QCM 26 : Concernant la PCR, indiquez-la (les) ou les proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) La PCR classique est utilisée à partir du moment où on veut quantifier de l'ADN ou de l'ARN pour connaître le nombre de copies d'un gène, l'expression d'un ARNm ou encore la charge virale
- B) Tandis que la qPCR ou PCR quantitative est plus utilisée pour le clonage (générer de grandes quantités d'ADN) ou encore pour préparer le séquençage ou d'autres analyses
- C) La dénaturation se fait à 95°, une température assez haute pour permettre la dénaturation du double brin d'ADN en un ADN simple brin
- D) Il n'est pas possible d'établir un diagnostic fiable à partir d'un dossier concernant une maladie génétique plusieurs années, voire plusieurs décennies, après les faits
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 27 : Concernant les outils en biologie moléculaire, indiquez-la (les) ou les proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) De nombreuses enzymes ont été inventées par l'homme pour nous aider à manipuler l'ADN, l'ARN et les protéines de manière spécifique et contrôlé
- B) Les enzymes de restriction été identifiées à partir de virus ARN
- C) La reverse transcriptase a été identifiée et purifiée à partir de la bactérie EcoRI
- D) Les enzymes utilisées en biologie moléculaire ont la faculté de couper, copier ou recoller des fragments d'ADN
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 28 : Concernant les techniques et approches diagnostiques des maladies génétiques, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Le caryotype est une technique utilisée pour rechercher des modifications de la séquence nucléotidique d'un gène
- B) Le caryotype constitue un outil de base de la biologie moléculaire
- C) Le séquençage, quant à lui, est plus utile dans la recherche d'une trisomie 21
- D) Le séquençage est une technique de base de la cytogénétique
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QRU 29 : Pour faire le diagnostic d'un syndrome de Wolfram pour lequel plusieurs mutations dans un gène donné ont été identifiées, quelle(s) technique(s) allez-vous utiliser pour identifier le gène responsable ?

Indiquez-la réponse exacte :(Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Le séquençage haut débit (NGS)
- B) Une amplification par PCR suivie d'une digestion enzymatique par une enzyme de restriction (PCR-RFLP)
- C) Une PCR quantitative (qPCR)
- D) Une amplification par PCR suivie d'un séquençage
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 30 : Concernant l'extraction d'ADN, indiquez-la ou les réponse(s) exacte(s) :(Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) On peut procéder à une extraction d'ADN suite à un prélèvement sanguin ou plasmatique
- B) L'extraction d'ADN se fait grâce à une solution de phénol-chloroforme à pH acide
- C) L'ADN a l'avantage de nous permettre d'étudier des choses plus fonctionnelles que l'ARN
- D) Un diagnostic de maladie génétique peut être réalisé plusieurs années après le premier prélèvement grâce aux nouvelles connaissances bibliographiques
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 31 : Votre tutrice de Biochimie, Iris, réalise une PCR en laboratoire. Vous vous chargez de vérifier qu'elle réalise toutes les étapes correctement.

Indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr. Bannwarth)

- A) Avant de réaliser sa PCR, elle s'assure de connaître la séquence en amont et en aval du fragment d'ADN à séquencer pour utiliser les bonnes amorces
- B) Elle veut introduire dans son micro-tube de PCR l'ADN du patient (100ng), 2 amorces, des désoxynucléotides (dNTP), un tampon (contenant du MgCl₂) et une Taq polymérase (enzyme)
- C) Elle va placer son micro-tube dans un thermocycleur (un appareil faisant des variations de température de manière très rapide, en quelques secondes)
- D) Iris suit un circuit monodirectionnel et évite de retourner dans une pièce déjà visitée pour éviter les risques de contamination
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 32 : Concernant la PCR en temps réel, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr. Bannwarth)

- A) Le q de la technique « qPCR » ou « PCR en temps réel » signifie « qualitatif »
- B) Dans une qPCR, on obtient une courbe de fluorescence proportionnelle à la quantité d'ADN
- C) L'agent intercalant utilisé est le SYBR Green
- D) Il est impossible de connaître la charge virale d'un fragment d'ADN avec cette technique
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 33 : Concernant les enzymes de restriction, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr. Bannwarth)

- A) Ce sont des endonucléases qui peuvent couper l'ADN au hasard
- B) EcoRI est une enzyme de restriction qui reconnaît l'ADN simple brin
- C) Les bouts francs (blunt ends) sont plus faciles à recoller que les bouts cohésifs
- D) Il existe seulement une dizaine d'enzymes de restriction connues
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Cours n°3 – Séquençage et techniques de NGS

QCM 1 : Indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Dans le séquençage, comme dans la PCR, on utilise qu'une seule amorce complémentaire (=primer)
- B) Dans le séquençage, comme dans la PCR, on utilise une ARN polymérase appelée Taq Polymérase
- C) L'utilisation de dNTPS est une spécificité du séquençage
- D) L'introduction d'un dNTP, de façon aléatoire, bloque la synthèse de notre fragment d'ADN complémentaire
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 2 : Indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) : (inspiré d'annales)

- A) Les amorces utilisées en PCR sont constituées d'ADN double brin.
- B) Les amorces de PCR délimitent une région plus large que celle couverte par les amorces de séquençage.
- C) Les primers utilisés pour la PCR et le séquençage Sanger peuvent être identiques ;
- D) En PCR, les primers se placent de part et d'autre de la mutation recherchée ;
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

QCM 3 : Indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s)

- A) La migration des fragments produits lors du séquençage se fait de la cathode (+) vers l'anode (-)
- B) Lors de l'analyse informatique, la position des pics détectés reflète l'ordre des nucléotides dans la séquence
- C) Lors de l'analyse informatique, la couleur émise par chaque ddNTP fluorescent permet d'identifier l'identité de la base correspondante
- D) Lors du séquençage, la lecture du gel s'effectue de bas en haut et correspond à la séquence complémentaire de l'ADN d'intérêt
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 4 : Indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Le diagnostic du syndrome de Wolfram peut être réalisé par PCR suivie d'un séquençage Sanger
- B) Une autre approche possible est l'utilisation de la PCR-RFLP
- C) Cette stratégie est envisageable car la mutation du gène impliqué est précisément connue
- D) Dans le cadre de la PCR-RFLP, la digestion enzymatique peut être effectuée avec HaeIII, une enzyme reconnaissant la séquence mutée du gène WFS1
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 5 : Indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) La traduction commence à partir du codon start ATG, situé systématiquement sur le premier exon
- B) Non, c'est faux, on sait que la traduction ne commence pas forcément aux premiers nucléotides du premier exon
- C) En effet, un exon est toujours présent sur l'ARNm, mais il n'est pas nécessairement traduit : il peut se situer dans une région en amont du codon START ou en aval du codon STOP
- D) Ces régions sont appelées 5' UTR et 3' UTR sont donc des régions transcrites mais non codantes donc non traduites
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 6 : Concernant la technique de séquençage par NGS (Séquençage Haut Débit), indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) : (inspiré d'annales)

- A) Le séquençage haut débit est un séquençage massif en parallèle de molécules d'ADN individuellement séparées et amplifiées sous forme de clones ou de molécules uniques
- B) Cette méthode est obsolète, on lui préfère aujourd'hui le séquençage Sanger
- C) Le NGS est la méthode de référence pour séquencer l'exome (WES)
- D) Le NGS permet de séquencer l'ensemble du génome, sauf les régions introniques
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 7 : Concernant les étapes globales du NGS, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Lors de la préparation des échantillons, il faut prendre garde à ne pas mélanger l'ADN de nos différents patients
- B) Lors de la préparation des échantillons, il est absolument indispensable d'ajouter des adaptateurs pour réaliser le NGS
- C) Concernant ces adaptateurs, toutes les extrémités 5' sont différentes, toutes les extrémités 3' sont différentes mais les extrémités 5' et 3' sont identiques entre elles
- D) Sur la plateforme ThermoFischer, les fragments d'ADN à amplifier lors de la PCR sont fixés sur une lame de verre
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 8 : Concernant la méthode de PCR et de séquençage avec la plateforme Illumina, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) La PCR est réalisée sur une lame de verre appelée *Flow Cell*, recouverte d'oligonucléotides auxquels les fragments d'ADN à amplifier vont s'hybrider.
- B) Lors de la PCR, on isole chaque fragment en le fixant sur la lame de verre et ensuite on procède à l'amplification par formation de cluster (PCR en pont)
- C) Lors du séquençage, l'automate va détecter la variation de pH suivant l'incorporation d'un nucléotide
- D) Finalement, c'est la succession contrôlée d'injections (T, A, G, C, ...) qui permet de savoir quel nucléotide a été incorporé à chaque cycle.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 9 : Concernant la méthode de PCR et de séquençage avec la plateforme ThermoFischer, indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Le principe de la PCR et du séquençage, avec la plateforme ThermoFischer est fondamentalement différent de celle réalisée avec la plateforme Illumina
- B) D'ailleurs, l'ADN est amplifié, non pas par cluster, mais dans un microréacteur créé par un système d'émulsion
- C) Chaque microréacteur contient (liste exhaustive) : une sphère métallique, le fragment d'ADN à séquencer, deux primers (un biotinylié, l'autre non) et les dNTPS
- D) Lors du séquençage, l'automate va lire/mesurer en direct la fluorescence émise par le dNTP ajouté sur chacun des fragments
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 10 : Indiquez-la(les) proposition(s) vraie(s) :

- A) Le NGS peut être utilisé pour séquencer plusieurs gènes, l'exome entier, le génome complet, dans le cadre du dépistage prénatal non invasif, ainsi que pour l'étude des ARN.
- B) Dans le NGS, l'étape de séquençage est la plus complexe car elle nécessite un haut niveau de qualification technique.
- C) En revanche, l'interprétation des variants obtenus est facilitée par l'abondance des connaissances actuelles en biologie moléculaire.
- D) Le séquençage NGS contribue au développement de thérapies ciblées, fondement de la médecine personnalisée.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 11 : À la suite de la consultation d'un couple et de leur enfant, vous suspectez chez ce dernier un syndrome de Wolfram. Indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Vous évoquez un syndrome de Wolfram face aux symptômes cliniques suivants : surdité, atrophie optique, troubles neurologiques
- B) Pour confirmer votre diagnostic, il faut chercher les différentes mutations du gène WFS1 responsable de ce syndrome
- C) Pour se faire, vous réalisez la méthode de biologie moléculaire suivante : une PCR suivie d'un séquençage
- D) Cette méthode de séquençage permet de poser le diagnostic moléculaire précis en identifiant quelles mutations exactes sont responsables chez cette famille
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 12 : Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant les étapes d'analyse et d'interprétation des données de séquençage haut débit (NGS) ? (inspiré d'annales) (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Lors de l'analyse informatique des données de NGS, le terme de « profondeur de lecture » rend compte du nombre de lectures indépendantes d'une base
- B) L'interprétation des variants est une étape complexe qui doit tenir compte des données cliniques des patients séquencés
- C) L'interprétation des variants fait appel à des expertises clinico-biologiques
- D) L'interprétation des variants est l'étape la plus simple du NGS car elle est entièrement automatisée
- E) Les propositions A, B, C et D sont inexactes.

QCM 13 : Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant la chronologie des principales étapes du séquençage haut débit (NGS) ? (inspiré d'Annales) (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Fragmentation de l'ADN génomique, ajout des adaptateurs et code barres, PCR clonale, analyse bioinformatique, séquençage
- B) Fragmentation de l'ADN génomique, ajout des adaptateurs et code barres, PCR clonale, séquençage, analyse bioinformatique
- C) Ajout des adaptateurs et code barres, fragmentation de l'ADN génomique, PCR clonale, séquençage, analyse bioinformatique
- D) PCR clonale, ajout des adaptateurs et code barres, fragmentation de l'ADN génomique, séquençage, analyse bioinformatique
- E) Les propositions A, B, C et D sont inexactes

QCM 14 : Concernant les principales étapes dans l'analyse des données bio-informatiques (NGS), indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A) En premier, on réalise un « base calling », c'est-à-dire qu'on transforme les signaux générés lors du séquençage (pH, fluorescence) en données de séquence nucléotidique
- B) Un étape de contrôle qualité est inutile car le séquençage est fait pour qu'il n'y ait aucune lecture de séquence de mauvaise qualité
- C) Pour savoir si le séquençage a été réalisé correctement, on regarde 2 choses : la couverture profondeur et la profondeur de lecture
- D) La couverture, c'est le nombre de fois où chacune des bases d'intérêt a été lue sur des reads différents tandis que la profondeur de lecture sert à savoir si toute la séquence d'intérêt a été lue
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 15 : Concernant l'électrophorèse, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) La première piste est une piste de repère où l'on fait migrer un marqueur de taille/de poids moléculaire connu
- B) La dernière piste est notre témoin négatif, elle est le résultat de la migration de tous nos produits mis dans le tube de départ sauf l'ADN
- C) Il faut systématiquement regarder en premier cette piste pour vérifier que nos résultats sont interprétables
- D) Pour la vérification des amplicons sur gel d'agarose, on visualise notre électrophorèse sous rayons UV
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 16 : Concernant l'analyse bio-informatique après le séquençage, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr Bannwarth)

- A) Afin d'annoter les variants nucléotidiques du patient, on confronte la séquence de nucléotides du patient à celle d'une séquence de référence
- B) L'étape d'annotation de variants est une étape très longue car exclusivement manuelle
- C) On peut ensuite classer ces variants selon 5 classes : bénin, probablement bénins, variants de signification inconnue, probablement pathogène et pathogène
- D) Ainsi, il faut interpréter ses variants pour savoir si les variants identifiés sont responsables du phénotype observé
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 17 : Concernant le NGS, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr. Bannwarth)

- A) Le NGS est une méthode enzymatique
- B) La méthode du NGS repose sur : une fragmentation de l'ADN à séquencer (avec ajouts d'adaptateurs et de barcodes), un enrichissement de nos fragments d'ADN par PCR, le séquençage et enfin l'analyse bio-informatique des données émises par séquençage
- C) Les 2 plateformes dans le NGS sont Illumina et ThermoFisher
- D) Le but final du NGS est de déterminer la succession des nucléotides qui compose notre fragment d'ADN
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM 18 : Parmi les utilités du NGS, indiquez-la (les) proposition(s) exacte(s) : (Relu et corrigé par le Pr. Bannwarth)

- A) On peut séquencer l'exome en entier soit toutes les régions codantes d'un génome (WES)
- B) On peut utiliser le NGS pour le DPNI (dépistage prénatal non invasif)
- C) Cependant, on ne peut pas encore séquencer tout le génome de manière intégrale
- D) On ne peut pas non plus utiliser le NGS dans l'analyse des ARN
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

