

**2023/2024**

Université Abderrahmane MIRA Béjaia  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biotechnologie

Mme KASMI S.

# **[COURS DE GENETIQUE]**

2<sup>ème</sup> année licence

✚ Liste des figures :

N°	Figure	Page
1	Structure de l'ADN	4
2	Etat de l'ADN dans le génome humain	4
3	Structure d'un gène.	5
4	Interaction entre génotype et phénotype.	6
5	Schématisation d'un allèle sur chromosome.	6
6	Allèles HMZ et HTZ.	7
7	Mitose et méiose.	8
8	Gregor MENDEL (1822-1884).	11
9	<i>Pisum sativum</i> .	12
10	Les caractères étudiés par Mendel.	12
11	Exemple de croisement de Mendel (Monohybridisme)	12
12	Exemple de croisement de Mendel (dihybridisme)	17
13	Gènes non liés et gènes liés par une liaison complète et incomplète	27
14	Le brassage intra-chromosomique par crossing over en phase 1 de la méiose.	27
15	Simple et double crossing over.	32
16	Schéma représentant la formule chromosomique d'un zygote chez l'Homme.	39
17	Appariement du chromosome X et Y	40
18	Croisement normale et réciproque de MORGAN.	41
19	Allèle de la couleur des yeux sur le chromosome X	42
20	Symboles utilisés dans la réalisation d'un arbre généalogique	48
21	Famille des nains	49
22	Garçons atteints de maladie de Huntington.	50
23	Pathologie de l'otospongiose.	50
24	Couple atteint de l'albinisme	52
25	Enfant atteint de Tay sach	53
26	Radiographie de Rachitisme	55
27	Différences morphologiques et physiologiques entre la Trisomie 13,18 et 21.	66
28	Comparaison d'une méiose normale et anormale	67
29	Comparaison d'une mitose normale et anormale	67
30	Mécanisme de la diandrie et de la digynie	69

✚ Liste des tableaux :

<b>N°</b>	<b>Tableau</b>	<b>Page</b>
<b>I</b>	Comparaison entre mitose et méiose.	9
<b>II</b>	Exemples de croisements Mendéliens	15
<b>III</b>	Phénotypes et génotypes des groupes sanguins.	21
<b>IV</b>	Résultats du test cross en cas de deux gènes liés et non liés	30
<b>V</b>	Classification des anomalies chromosomiques.	63

# Sommaire

<b>Chapitre I : Introduction à la Génétique</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre II : Génétique Mendélienne</b>	<b>9</b>
<b>Chapitre III : Linkage</b>	<b>25</b>
<b>Chapitre IV : Hérité lié au sexe</b>	<b>38</b>
<b>Chapitre V : Analyse des arbres généalogique</b>	<b>44</b>
<b>Chapitre VI : Aberrations chromosomiques</b>	<b>62</b>
<b>Références</b>	<b>74</b>

## Chapitre I

### *Introduction à la Génétique*

## I.1. Définition

La génétique peut être définie comme une branche de la science (en particulier la biologie) qui traite de l'étude des gènes, de la variation génétique et des mécanismes de transmission des organismes. Elle s'intéresse à tous les êtres vivants, procaryotes ou eucaryotes. Elle a permis la mise en évidence de l'ADN, qui est le support de l'information génétique.

La génétique est constituée de huit branches différentes : génétique mendélienne ou génétique classique, génétique moléculaire, génétique du développement, génétique des populations, génétique quantitative, Phylogénie, génie génétique, et l'Epigénétique.

En tant que discipline scientifique reconnue, la génétique elle-même n'est apparue qu'au début du XX<sup>e</sup> siècle, ses prémices remontant au XIX<sup>e</sup> avec en 1859 la publication par Darwin de sa théorie sur l'évolution avec son texte *l'Origine des espèces*, et en 1865 celle des lois de Mendel.

## I.2. Notion de base et terminologie

### I.2.1. ADN (Acide Désoxyribonucléique)

C'est une très grosse molécule avec une structure en double hélice (**Figure 1**). Il est composé de deux brins « colonnes sucre-phosphate » assemblés en double hélice. Sur chaque brin se succèdent dans un ordre déterminé des combinaisons de bases azotées ou base nucléique : les bases azotées fonctionnent par paires face à face. Il y a quatre types de bases : la guanine (G), la thymine (T), la cytosine (C) et l'adénine (A). Le G est toujours en face du C et le A est toujours en face du T.

### I.2.2. Génome

Le génome humain est l'ensemble des instructions, des programmes inscrits dans l'ADN. L'ADN dans la cellule est comme une pelote. Au moment de la division cellulaire, il doit pour se diviser en 2, se structurer en chromosomes (**Figure 2**). Chaque chromosome est composé de 2 Chromatides et un centromère.

A l'exception de certains virus dont le génome est constitué d'acide ribonucléique (ARN), le génome contient en particulier tous les gènes codant des protéines ou correspondant à des ARN structurés.

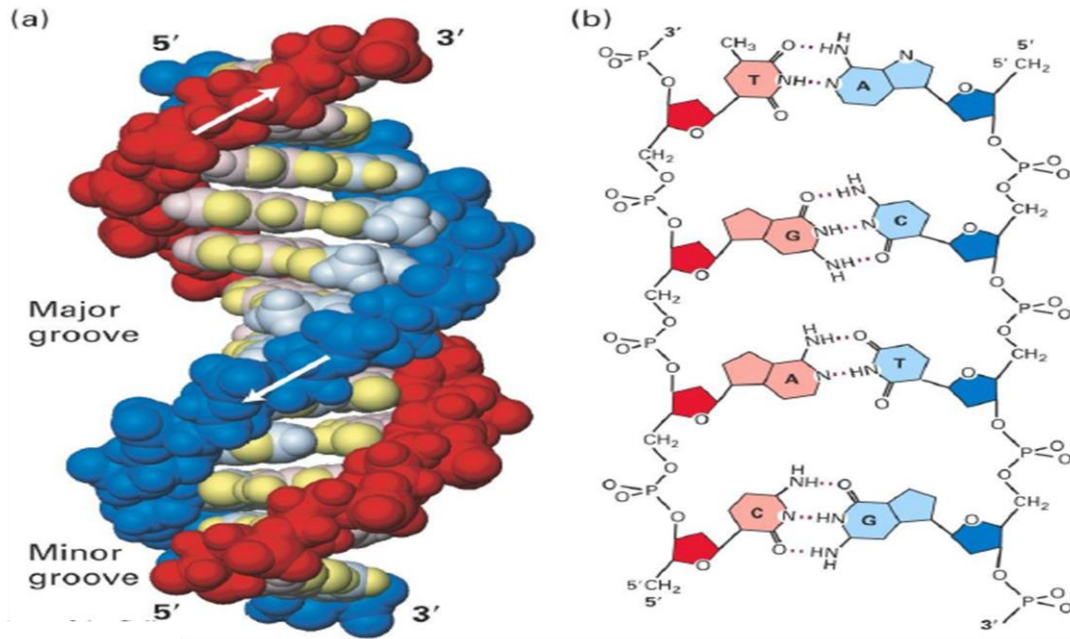


Figure 1 : Structure de l'ADN

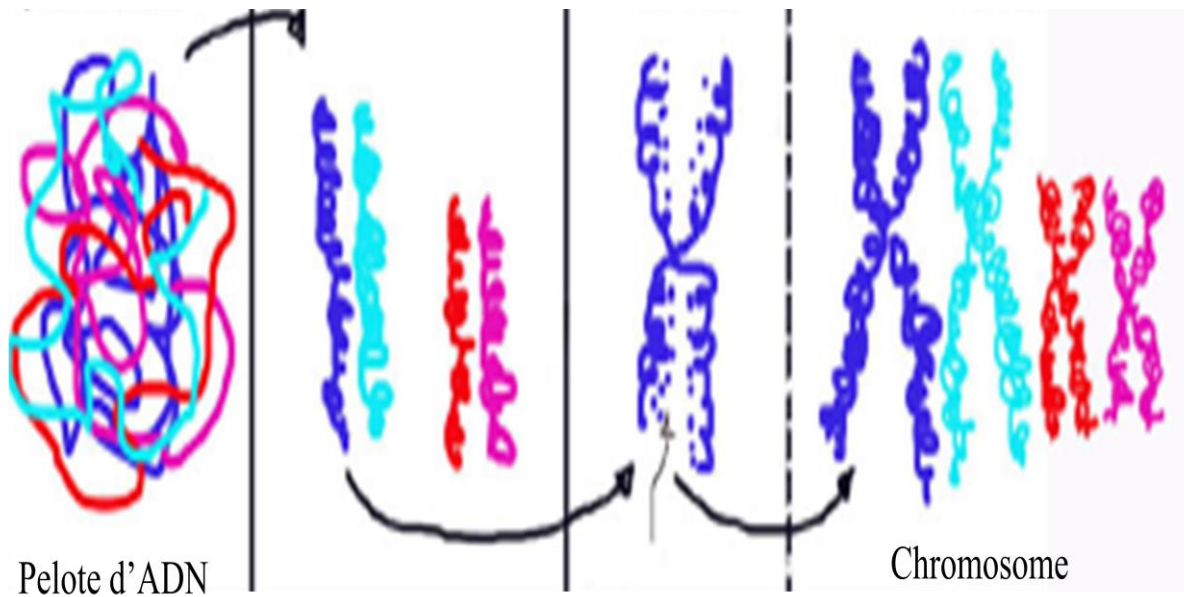
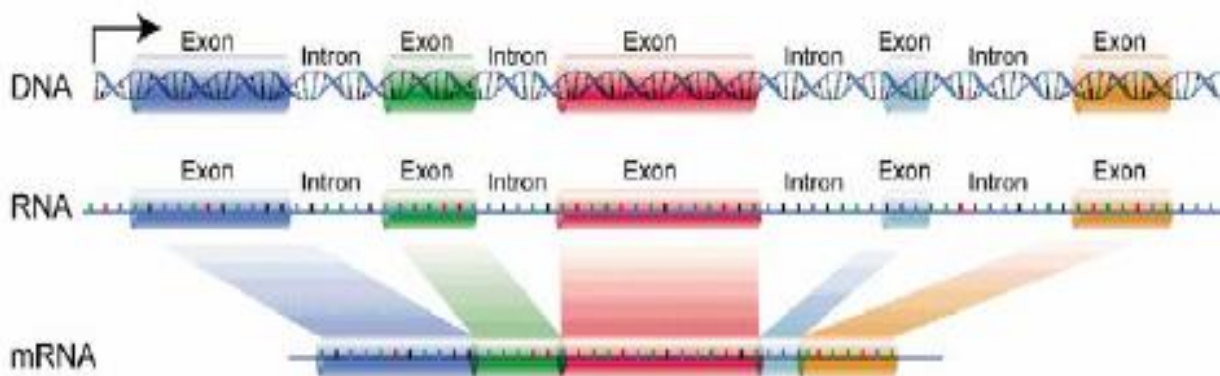


Figure 2 : Etat de l'ADN dans le génome humain.

### I.2.3. Gène

L'ADN contient des modules dénommés gènes qui renferment les programmes de synthèse de toutes les protéines de l'organisme. Il existe environ 25000 gènes dans le génome humain. Chaque gène est constitué de (**Figure 3**):

- **Promoteur:** qui régule l'expression de ce gène (niveau d'expression et spécificité tissulaire).
- **Exons:** sont les séquences codantes de la protéine.
- **Introns:** qui sont intercalés entre les exons ne sont pas codants.



**Figure 3 :** Structure d'un gène.

### I.2.4. Génotype et phénotype

Un génotype est l'information portée par le génome d'un organisme. C'est le plan de fabrication d'un être vivant. Tandis que un phénotype se définit comme l'ensemble des traits observables d'un individu. C'est ce que l'on voit d'un être vivant. Le phénotype est le résultat de l'interaction entre le génotype et l'environnement (**Figure 4**).

**Exp:** si vous vous exposez longtemps au soleil, certains récepteurs sensoriels de la peau vont envoyer une information à divers composants des cellules cutanées pour que la synthèse de la mélanine soit accentuée pour ainsi mieux protéger le corps des UV : c'est le bronzage.

### I.2.4. Allèle

Un allèle est défini comme une variante d'un gène qui donne une caractéristique unique. C'est l'une de nombreuses versions d'un même gène (**Figure 5**). Il existe des allèles dominants et d'autres récessifs comme ils peuvent être homozygotes (HMZ) ou hétérozygotes (HTZ).



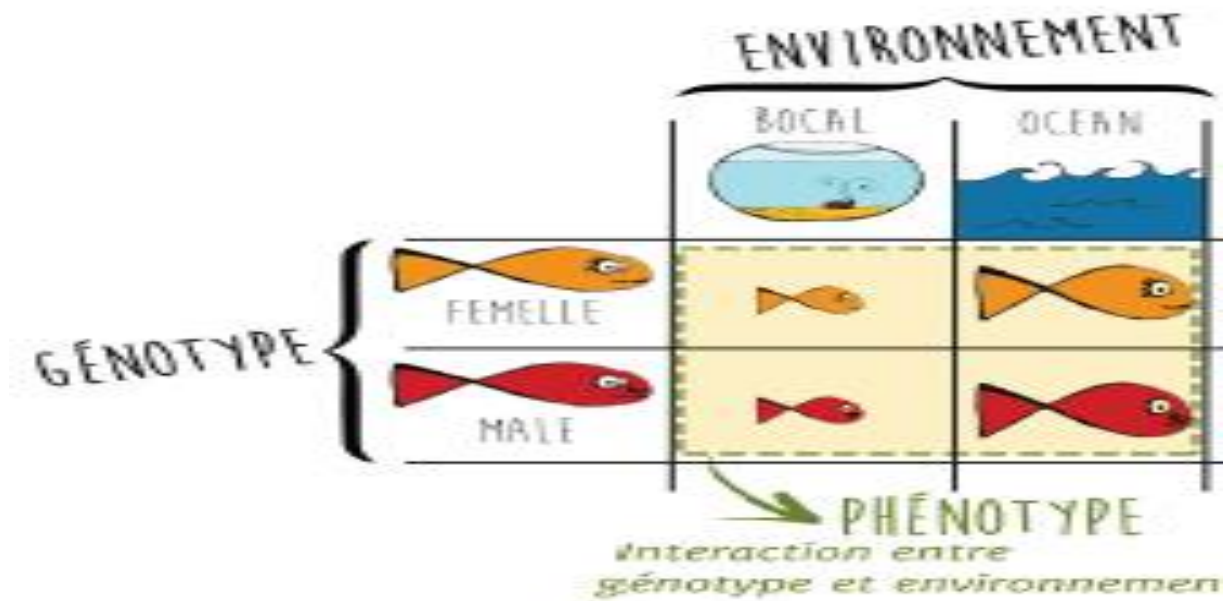


Figure 4 : Interaction entre génotype et phénotype.

## Chromosomes 15

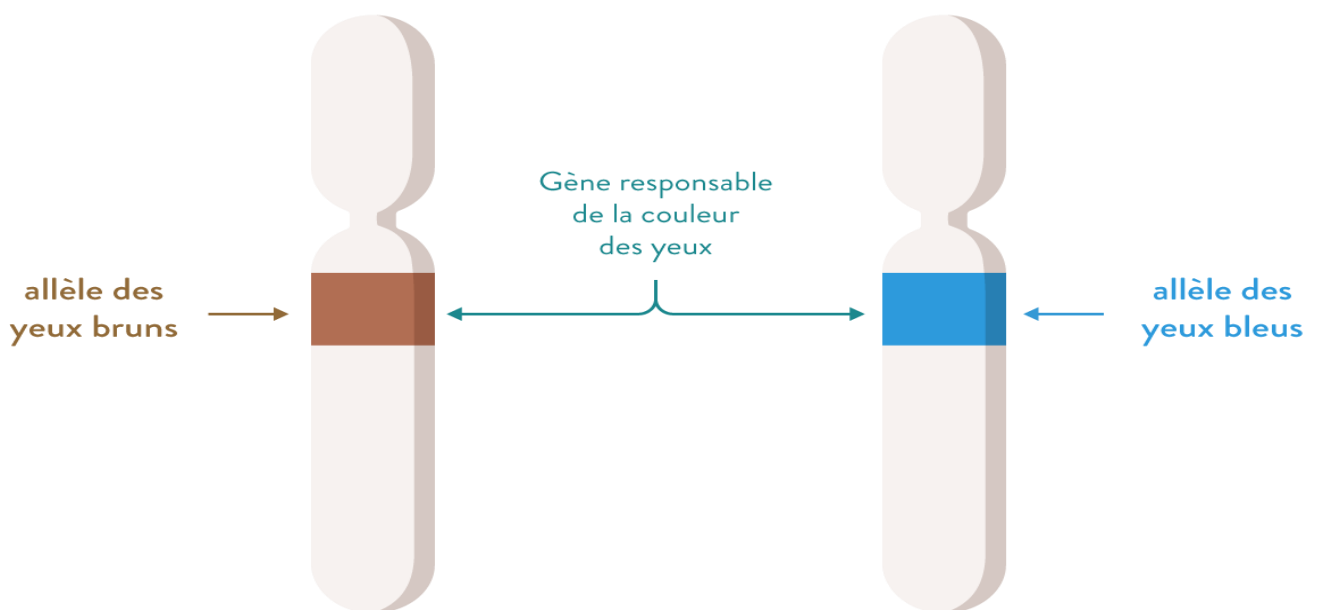


Figure 5 : Schématisation d'un allèle sur chromosome.

### A. Allèle dominant

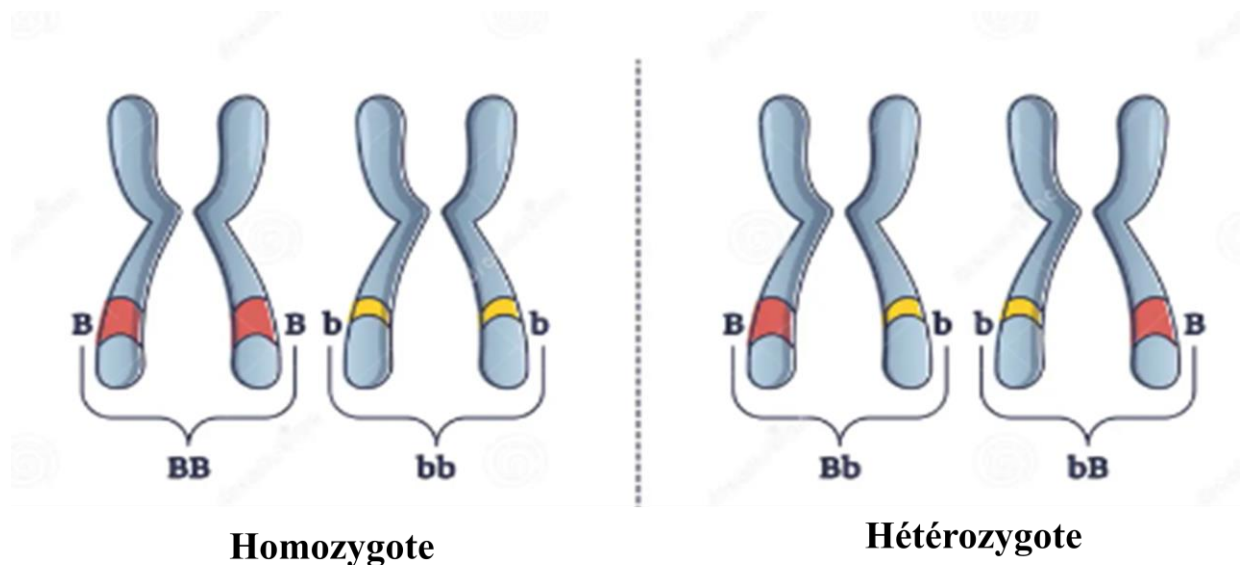
Un allèle est dominant si présent sur l'un seulement des deux chromosomes homologues (l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle), il est capable d'exprimer un caractère. Ainsi il exprime son caractère qu'il soit présent sur les deux chromosomes de la paire ou sur un seul. L'allèle dominant est désigné par une lettre majuscule.

### B. Allèle récessif

Un allèle est récessif si son expression nécessite sa présence sur les deux chromosomes homologues. Un allèle dominant masque la présence d'un allèle récessif. L'allèle récessif est désigné par une lettre minuscule.

### C. Allèle homozygote (HZT) et hétérozygote (HTZ)

Un individu est dit homozygote s'il possède deux allèles identiques à un même locus. Alors que s'il possède deux allèles différents à un locus, il est dit hétérozygote (**Figure 6**).



**Figure 6** : Allèles HMZ et HTZ.

#### I.2.5. Autofécondation

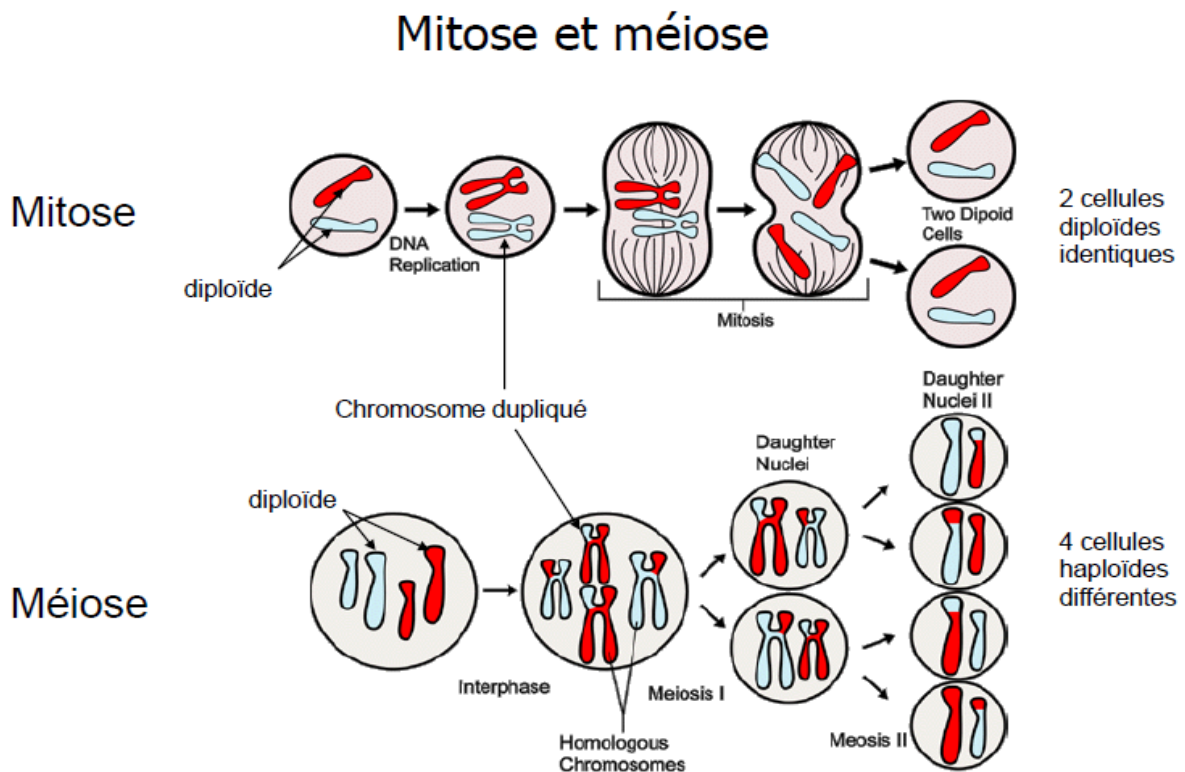
L'autofécondation est une fusion de gamètes mâles et femelles (cellules sexuelles) produites par le même individu.

### I.2.6. Lignée pure

Une lignée pure est une population qui produit, par croisements ou autofécondation, des descendants toujours semblables entre eux, ainsi qu'aux parents, pour une caractéristique donnée. Tous les individus sont ainsi génétiquement identiques et homozygotes pour ces caractères.

### I.3. Division cellulaire

C'est un processus fondamental dans le monde vivant, puisqu'il est nécessaire à la régénération de tout organisme. La division cellulaire est le processus par lequel une cellule se divise pour engendrer de nouvelles cellules. Il existe deux type de divisions cellulaire ; la mitose et la méiose (**Figure 7**).



**Figure 7 :** Mitose et méiose.

La division cellulaire par mitose assure les fonctions suivantes : la croissance, la régénération, et la reproduction des organites cellulaires. Tandis que, et en cas de méiose, la division cellulaire assure la production des gamètes.

Les cellules somatiques sont les cellules qui composent les tissus d'un organisme. Leur noyau comprend l'ensemble du bagage génétique. Une cellule somatique est généralement notée  $2n$  ou dite diploïde. Les gamètes sont les cellules sexuelles. Leur noyau comprend la moitié du bagage génétique. Un gamète est généralement noté  $n$  ou dit haploïde.

La mitose conduit à deux cellules filles génétiquement identique à la cellule mère c'est-à-dire que chacune des cellules filles contient le même nombre de chromosome que la cellule mère ( $2n$ ). Alors que, la méiose comporte deux divisions cellulaires et conduit à la formation de quatre cellules filles génétiquement pas identiques à la cellule mère. Ces cellules filles ne contiennent que la moitié du nombre de chromosomes présents dans la cellule mère (**Tableau I**).

**Tableau I** : comparaison entre mitose et méiose.

Mitose	Méiose
Cellules somatiques	Cellule germinales
Quelques heures	Homme : 24 jours, Femme : plusieurs années
1 division	2 divisions : équationnelle et réductionnelle
1 cellule mère à $2n$ donne 2 cellules filles à $2n$	1 cellule mère à $2n$ donne 4 cellules filles à $n$
Structure génétique identique à la cellule mère	Réarrangement de la structure génétique

## Chapitre II

### *Génétique Mendélienne*

La Génétique Mendélienne est la partie de la génétique dont la transmission des caractères, d'une génération à la suivante, chez les êtres sexués, animaux ou végétaux, suit les lois de Gregor Mendel. Il existe en effet des caractères ou des gènes transmis qui ne suivent pas ces lois, par exemple les ADN mitochondriaux.

### II.1. Historique

Gregor MENDEL est un moine catholique et botaniste Autrichien (**Figure 8**). Il a mis au point les premières lois de transmission de caractères. Mendel a mis en place le concept de gène: les caractères sont déterminés par des unités discrètes qui sont héritées à travers les générations.

En 1865, Gregor Mendel a décrit son travail en étudiant l'héritage dans les plants de pois. Son travail, à l'époque, a été largement négligé. Cependant, au tournant du XXe siècle, d'autres scientifiques étudiant l'héritage ont redécouvert les manuscrits de Mendel et la profondeur de ses découvertes a été reconnue. Les lois de la génétique Mendélienne ont d'abord été observées dans les plants de pois, mais on a vite compris que ces lois s'appliquaient largement aux eucaryotes se reproduisant sexuellement en général. Non seulement Mendel a expliqué comment les traits sont transmis, mais ce faisant, il a fourni une base mécaniste pour de nombreux autres domaines de la biologie, en particulier l'évolution.



**Figure 8** : Gregor MENDEL (1822-1884).

**II.2. Travaux de Mendel**

















Mendel a étudié la transmission de caractères chez le pois de jardin ou petit pois (*Pisum sativum*) (**Figure 9**). Il a choisi le pois de jardin, pour deux raisons essentielles:

- les graines sont disponibles en plusieurs formes et couleurs facilement analysables,
- un croisement peut se faire entre deux plantes (male et femelle: pollen et ovule présente dans les pistils) comme il peut se faire dans la même plante (autofécondation).



**Figure 9** : *Pisum sativum*.

Parmi les caractères étudiés par Mendel, on trouve : la taille de la plante, la forme et la couleur de la gousse, de la fleur et de la graine (**Figure 10**).

Fleur violette ou blanche					Gousse gonflée ou moniforme
Fleur axiale ou terminale					Gousse verte ou jaune
Graine jaune ou verte					Tige longue ou naine
Graine ronde ou ridée					

**Figure 10** : les caractères étudiés par Mendel.

### II.2.1. Monohybridisme

C'est le croisement entre deux plantes qui diffèrent par un seul caractère. Ce croisement est réalisé entre individus de deux souches parentales pures présentant chacune l'un des deux phénotypes possibles du caractère.

#### a) Comment a-t-il obtenu des pois de lignées pures?

- Mendel a cultivé des pois entre eux durant plusieurs générations et il a sélectionné la lignée dont les pois produisaient toujours des plants semblables à eux même.
- Il pollinise deux variétés pures de pois différents par un caractère: Monohybridisme
- Il récolte les graines puis les sème
- Il observe la génération fille F1 et note les résultats

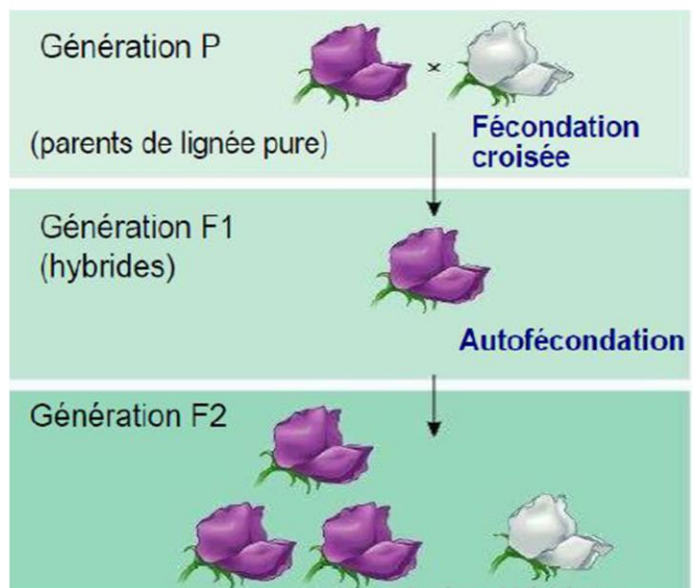
#### b) Exemple de croisement de Mendel

✚ **Exemple 1** : Croisement de deux lignées pures de pois, une à fleurs pourpres et l'autre à fleurs blanches (**Figure 11**).

**Génération parentale (P): P1×P2**

**Première génération filiale (F1)**

**Deuxième génération filiale (F2)**



**F2 (929 graines)=705 fleurs pourpres (75%) + 224 fleurs blanches (25%)**

**Figure 11** : Exemple de croisement de Mendel (Monohybridisme).

La F1 est 100% à fleurs pourpres, donc les individus de F1 ont le phénotype de l'un des deux parents. On dit que F1 est **Homogène**.

Absence des individus à fleurs blanche dans la F1, donc le phénotype blanc est masqué dans la F1. On déduit que le phénotype pourpre est **dominant (V)** et le blanc est **récessif (v)**.



Le phénotype blanc n'a pas été perdu puisqu'il réapparaît en F<sub>2</sub>, les deux phénotypes parentaux réapparaissent en F<sub>2</sub>. Ainsi, le croisement sera schématisé comme suit :

**P:** Fleurs pourpres × Fleurs Blanches (Pures)

[VV]                      [vv]

**Gamètes:**        1/1V                      1/1 v

**F1:**                      [Vv] **Hybride 100% pourpre**

**F1×F1:** Fleurs pourpres × Fleurs pourpre (hybride)

[Vv]                      [Vv]

**Gamètes:**    ½ V    ½ v                      ½ V    ½ v

**F2:**        1/4 [VV],    1/4 [Vv],    1/4[Vv],    1/4[vv]

Pourpres,    pourpres,    pourpres,    Blanches

**75% pourpres                      25% Blanches**

### c) Lois de Mendel

#### **Loi 1: Uniformité et homogénéité de la première génération**

Le croisement de deux lignées pures qui ne diffèrent que par un seul caractère donne en première génération, ou F<sub>1</sub>, une population **homogène** et qui aura le phénotype donné par l'allèle dominant.

Le croisement entre les hybrides F<sub>1</sub> donne en F<sub>2</sub> une population **non homogène** où apparaît le caractère parental qui ne s'est pas manifesté en F<sub>1</sub> : le caractère apparu en F<sub>1</sub> et le caractère non apparu en F<sub>1</sub> apparaissent maintenant selon les proportions 3/4 et 1/4. Le premier caractère est **dominant** par rapport au second, qui est **récessif**.

#### **Loi 2: Pureté des gamètes**

Pendant la génération de la progéniture, les allèles associés au même gène se séparent, ce qui fait que chacun des deux gamètes n'atteint qu'un seul des mêmes allèles.

**Loi 3: Ségrégation des gamètes** (loi de la distribution indépendante des caractères héréditaires multiples, dihybridisme et polyhybridisme): pendant la formation des gamètes, différents gènes sont distribués indépendamment les uns des autres.

✚ **Exemple 2** : Croisement de deux lignées pures de pois, une à graines jaunes et l'autre à graines vertes. Le croisement est schématisé comme suit :

**P:** graines jaunes × graines Vertes (Pures)

[JJ] [jj]

**Gmt:** 1/1 J 1/1 j

**F1:** [Jj] Hybride 100% Jaune

**F1×F1:** graines jaunes × graine jaunes (hybride)

[Jj] [Jj]

**Gmt:** 1/2 J 1/2 j 1/2 J 1/2 j

**F2:** 1/4 [JJ] 1/4 [Jj] 1/4[Jj] 1/4[jj]

75% Jaunes 25% vertes

**Remarque :** Tableau de croisement des gamètes de PUNNETT

Dans ce tableau, nous déduisons facilement les rapports 1 : 2 : 1 pour les génotypes et 3 : 1 pour les phénotypes.

Gamètes	1/2 J	1/2 j
1/2 J	1/4 JJ (Jaune)	1/4 Jj (Jaune)
1/2 j	1/4 Jj (Jaune)	1/4 jj (blanc)

D'autres exemples de croisements mendéliens sont représentés dans le **tableau II**.

**Tableau II** : Exemples de croisements Mendéliens.

Phénotype des parents	Génotype des parents	Descendance
Jaune HMZ × Jaune HMZ	JJ×JJ	100% JJ Jaune
Jaune HMZ × Jaune HTZ	JJ×Jj	50% JJ, 50% Jj (100% Jaune)
Jaune HMZ × Vert	JJ×jj	100% Jj Jaune
Jaune HTZ ×Jaune HTZ	Jj×Jj	1/4 JJ (Jaune), 1/2 (Jaune), 1/4 vert
Jaune HTZ × Vert	Jj×jj	50% Jj (jaune), 50% jj (vert)
Vert × Vert	jj×jj	100% jj vert

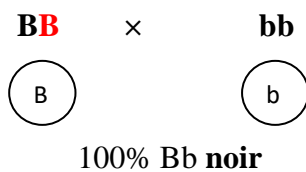
**d) Test cross (Croisement test)**

C'est un croisement entre un individu testé (de phénotype dominant connu et de génotype inconnu) et un individu testeur récessif (de phénotype et de génotype connu). Les individus de phénotype dominant peuvent avoir le génotype A/A ou A/a. il existe un moyen de les distinguer : le test-cross.

✚ **Exemple** : la coloration des poils chez le cochons d'inde, la coloration noir est dominante (B-) et la coloration blanche est récessive (bb).

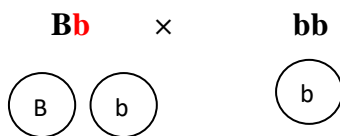
**Cas 1** : supposons que l'individu testé est homozygote

**Parent noir × parent récessif**



**Cas 2** : supposons que l'individu testé est hétérozygote

**Parent noir × parent récessif**



50% Bb **noir** et 50% bb **blanc**

**Remarque** : Back-cross (croisement en retour) = F1 x l'un des parents

**II.2.2. Dihybridisme**

C'est un croisement réalisé entre deux lignées parentales qui diffèrent par deux caractères.

**a) Exemple de croisement de Mendel**

Croisement de deux parents de lignée pure pour les caractères **couleur** et la **forme** des graines (**Figure 12**).

**Hypothèse** : Si on considère que la couleur jaune (J) domine le vert (j) et que la forme lisse (R) domine la forme ridée (r), le croisement sera schématisé comme suit :

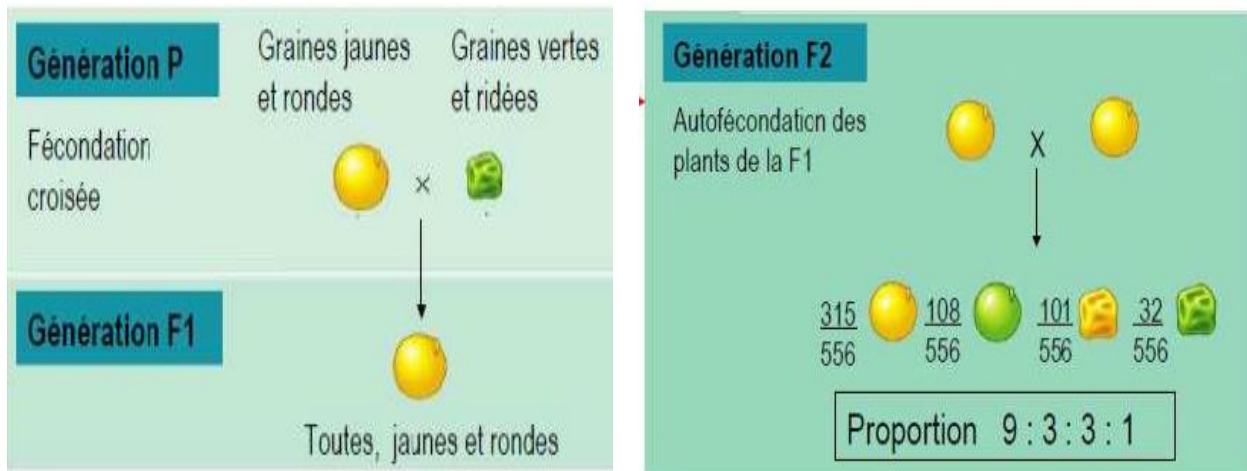


Figure 12 : Exemple de croisement de Mendel (dihybridisme).

**P :** Rondes Jaunes × Ridées Vertes

RRJJ

rrjj

**Gamètes :**

RJ

rj

**F1 :** 100% RrJj Rondes Jaunes

**F1×F1 :** Rondes Jaunes × Rondes Jaunes

RrJj

RrJj

**Gamètes :**

1/4 RJ 1/4 Rj

1/4 RJ 1/4 Rj

1/4 rJ 1/4 rj

1/4 rJ 1/4 rj

**Loi 3 de Mendel (Rappel)**

Pendant la formation des gamètes, différents gènes sont distribués indépendamment les uns des autres. Dans ce cas on aura la formation de 4 gamètes pour chaque individu double hétérozygote avec une probabilité de 1/4. L'union de deux gamètes va produire un zygote de 4 allèles avec une probabilité de 1/16. Le résultat de l'union des gamètes est représenté dans le tableau suivant :

		Gamètes mâles de F1			
		¼ RJ	¼ Rj	¼ rJ	¼ rj
Gamètes femelles de F1	¼ RJ	1/16 RRJJ Ronde et jaune	1/16 RRjj Ronde et jaune	1/16 RrJJ Ronde et jaune	1/16 RrJj Ronde et jaune
	¼ Rj	1/16 RRJJ Ronde et jaune	1/16 RRjj Ronde et vert	1/16 RrJj Ronde et jaune	1/16 Rrjj Ronde et vert
	¼ rJ	1/16 RrJj Ronde et jaune	1/16 RrJj Ronde et jaune	1/16 rrJj Ridée et jaune	1/16 rrJj Ridée et jaune
	¼ rj	1/16 RrJj Ronde et jaune	1/16 Rrjj Ronde et vert	1/16 rrJj Ridée et jaune	1/16 rrjj Ridée et jaune

**b) Test cross**

Exemple d'une plante à fleurs jaunes et graines rondes croisée avec une plantes à fleurs vertes et graines ridées. La première est de phénotype dominant mais de génotype inconnu et la deuxième est de phénotype récessif et de génotype HMZ :

**Cas 1 : La plante jaune ronde est HMZ**

**P :** RRJJ × rrjj

**Gamètes :** (RJ) (rj)

**F :** 100% RrJj Rondes Jaune

**Cas 2 : la plante jaune ronde est HTZ (1 :1 :1 :1)**

**P :** RrJj × rrjj

**Gamètes :** (RJ) (Rj) (rj)  
(rJ) (rj)

**F :** ¼ RrJj, ¼ Rrjj, ¼ rrJj, ¼ rrjj

**25% rondes Jaunes, 25% Rondes Vertes, 25% Ridées Jaunes, 25% Ridées vertes.**

**II.2.3. Exception de Mendel**

C'est les couples d'allèle qui n'obéissent pas aux lois de Mendel. Ces allèles peuvent être résumés en :

- Dominance incomplète (absence de dominance)
- Codominance
- Allèles multiples
- Allèle létal
- Epistasie
- Gènes liés
- Gènes liés au sexe

### A. Absence de dominance

Elle implique qu'un allèle ne domine pas totalement l'autre allèle. Elle est caractérisée par l'apparition en F1 d'un phénotype intermédiaire de celui des deux parents.

✚ **Synonyme:** Dominance incomplète = Dominance partielle = Absence de dominance

✚ **Exemple 1:**

Le croisement d'un muflier à fleurs rouge et un muflier à fleurs blanches. On constate qu'en F1 les plantes ont des fleurs roses. Le croisement de deux plantes de F1 donne une F2 composé de :

Un individu à fleurs rouges

Deux individus à fleurs roses

Un individu à fleurs blanches

C'est un monohybridisme ; un croisement entre deux individus qui diffèrent par un seul caractère. La F1 est 100% homogène, les parents sont donc purs et la première loi de Mendel est donc vérifiée.

La F1 présente un phénotype intermédiaire (rose) entre celui des deux parents, donc c'est un cas d'absence de dominance.

Les proportions phénotypiques observées en F2 sont : 1 :2 :1 ± 3 :1.

#### Croisement 1

**P:**      **Fleurs rouges**      ×      **Fleurs blanches**

**RR**

**R'R'**

**Gmt :**

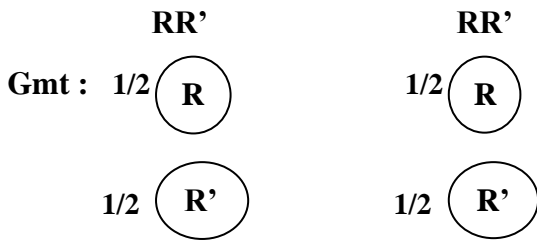
**R**

**R'**

F1 : RR' 100% fleurs roses

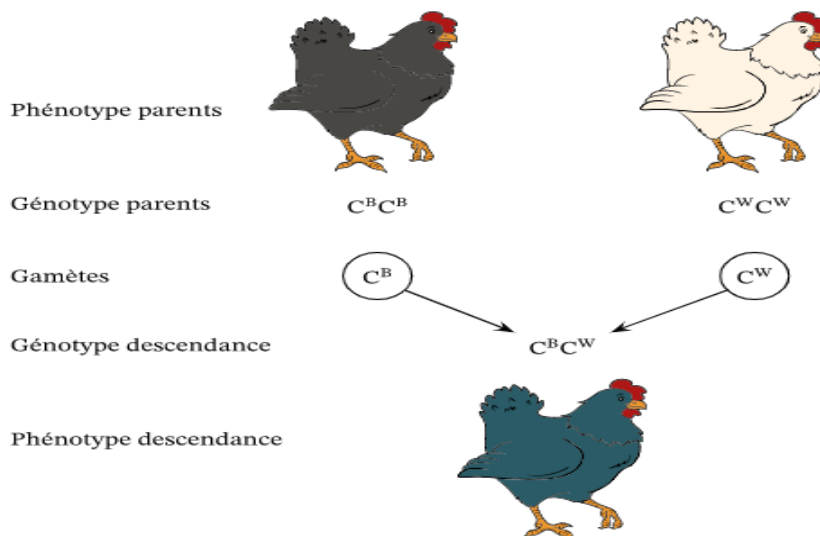
**Croisement 2**

P : Fleurs roses × Fleurs roses



F2 : 1/4 RR    1/2RR'    1/4 R'R'  
 25%Rouges    50%Roses    25% blanches

✚ Exemple 2: l'exemple est illustré dans la figure ci dessous



**B. Codominance**

Elle implique que les deux allèles s'expriment simultanément, la dominance de l'un par rapport à l'autre est égale ; aucun ne domine l'autre.

La codominance, pourrait aussi s'expliquer de la manière suivante : Entre le croisement d'un type de fleurs A à couleur rouge dominante et un type de fleurs B à couleur blanche dominante, le croisement de ces deux types conduirait à un type de fleur AB de couleur rouge avec des taches blanches, présentant les deux caractéristiques, puisque les deux caractères dominants A et B sont exprimés en même temps.

✚ **Exemple 1** : le système des groupes sanguin ABO

On distingue quatre phénotypes de groupe sanguin : A, B, AB, et O. Ces phénotypes ainsi que leurs génotypes sont représenté dans le **tableau III**.

**Tableau III** : phénotypes et génotypes des groupes sanguins.

Groupe sanguin (Phénotype)	Génotype
A	$I^A I^A$ ou $I^A I^0$ ou $I^A i$
B	$I^B I^B$ ou $I^B I^0$ ou $I^B i$
AB	$I^A I^B$
O	$I^0 I^0$ ou $ii$

**Interprétation :**

- Les allèles A et B domine l'allèle O.
- Le génotype du groupe A peut être HMZ ou HTZ et pareille pour le groupe B.
- Le génotype du groupe O est uniquement HMZ puisque l'allèle O est récessif.
- Les allèles  $I^A$  et  $I^B$  sont codominants entre eux

✚ Si on considère une femme du groupe sanguin AB épouse un homme du groupe A dont le père était du groupe O. Quelle est la probabilité pour que :

Un enfant soit du groupe A ?

Un enfant sera du groupe B et l'autre du groupe O ?

Deux enfants seront du groupe B ?

✚ Pour répondre à ces questions, il faut d'abord déterminer les génotypes des parents et réaliser le croisement entre eux :

Le génotype de la femme est :  $I^A I^B$

Le génotype de l'homme est soit  $I^A I^A$  ou  $I^A I^0$ , sachant que le génotype de son père est  $I^0 I^0$  donc il a hérité un  $I^0$  de ce dernier ce qui supprime la première possibilité.

Ainsi le croisement sera comme suit :

**P :**  $I^A I^B$  ×  $I^A I^0$

**Gamètes :**  $\frac{1}{2} I^A \quad \frac{1}{2} I^B$   $\frac{1}{2} I^A \quad \frac{1}{2} I^0$

**F1 :**  $\frac{1}{4} I^A I^A, \frac{1}{4} I^A I^0, \frac{1}{4} I^A I^B, \frac{1}{4} I^B I^0$

**50% groupe A, 25% Groupe AB, 25% groupe B**

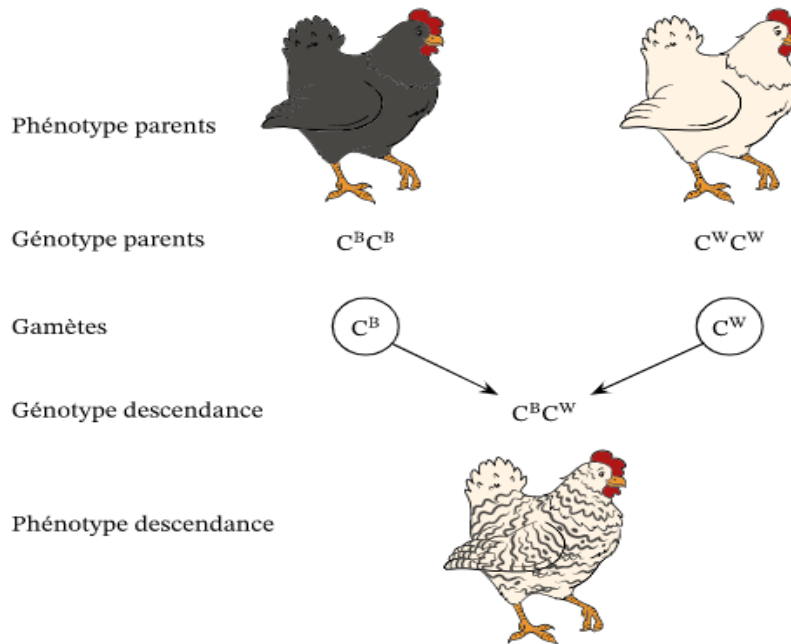


La probabilité qu'un enfant soit du groupe A est de **50%**

La probabilité pour que deux enfants soient B et O est **0%** ( $0 \times 1/4 = 0$ )

La probabilité d'avoir deux enfants du groupe B est  $1/4 \times 1/4 = 1/16$

✚ **Exemple 2** : l'exemple est illustré dans la figure ci dessous



### C. Létalité

C'est un changement de phénotype causé par une mutation de l'ADN ou de l'ARN. Elle détermine la mort des individus qui les possède avant la naissance ou avant l'âge de la reproduction. Elle peut être **dominante** ou **récessive**.

**Létalité dominante** : le phénotype léthal est donné par les HTZ (Ll) ou les HMZ (LL) et elle ne peut pas persister dans les populations.

**Létalité récessives** : le phénotype léthal est donné par les HMZ (ll) et persiste dans la population et transmis par les HTZ (Ll).

### ✚ **Expérience de Cuenot 1904**

Lors de ces expérimentations, Cuenot a découvert une nouvelle race de souris de couleur jaune alors que d'habitude les souris ont une pigmentation grise (race sauvage). Cuenot réalisa les expériences suivantes :

**Exp 1**: Souris grises  $\times$  Souris grises = 100% Souris grises

**Exp 2**: Souris grises (pures)  $\times$  Souris jaunes = 50% souris grises et 50% souris jaunes

(Résultats d'un test cross dans le monohybridisme, donc l'un des parents est HMZ et l'autre est HTZ).

Pour expliquer ces résultats, Cuenot suggéra qu'un seul gène est responsable de ces phénotypes s'il est dominant, et que :

**Souris sauvages = souris grises = souris normales = AA**

**Souris mutantes = souris jaunes = souris anormales = A<sup>y</sup>A**

**Donc :**

**P :**  $A^yA \times AA$   
**Gamètes :**  $\begin{matrix} \textcircled{A^y} & \textcircled{A} \\ \textcircled{A} & \end{matrix}$

**F1 :**  $\frac{1}{2} A^yA$  (Jaunes)  $\quad \frac{1}{2} AA$  (Grises)

### Exp 3 :

Cuenot réalisa des croisements entre souris jaunes et le résultat était surprenant ; des souris grises naissent de croisement entre souris jaunes. Cuenot alors expliqua ces résultats par la suggestion de deux points :

Le croisement entre souris jaunes ne donne jamais 100% de souris jaunes (cas de croisement de deux parents HMZ), donc il n'existe pas de souris jaune HMZ.

Le croisement entre souris jaune a donné **2 jaunes et 1 grise** (2 :1), un rapport qui indique que  $\frac{1}{4}$  de la progéniture ne parvient pas à terme : des souris meurent avant la naissance. L'allèle est récessif pour la létalité car il cause la mort des individus de génotype HMZ  $A^yA^y$  seulement. S'il était dominant même les individus AA seraient morts.

Ainsi le croisement sera comme suit :

**P :**  $A^yA \times A^yA$   
**Gamètes :**  $\begin{matrix} \textcircled{A^y} & \textcircled{A} & \textcircled{A^y} & \textcircled{A} \end{matrix}$

Résultats attendus : cas où  $A^y$  n'est pas un allèle létal :

**F2 :**  $\frac{1}{4} A^yA^y$ ,  $\frac{2}{4} A^yA$ ,  $\frac{1}{4} AA$  (1 :2 : 1)

Résultats obtenus : prenons en compte  $A^y$  allèle létal récessif : la proportion  $\frac{1}{4} A^yA^y$  meurt ainsi :

**F2 :**  $\frac{2}{3} A^yA$  (Jaunes) et  $\frac{1}{3} AA$  (Grises) (2 :1).

**A retenir :****+ Monohybridisme**

Le croisement de deux parents HMZ (pures) donne une F1 100% homogène et le phénotype de F1 (le phénotype de l'un des parents) est le phénotype dominant (la première loi de Mendel).

Pour démontrer qu'on est en présence d'un seul gène, on réalise :

- Soit une autofécondation (F1 x F1) qui donne  $\frac{3}{4}$ ,  $\frac{1}{4}$  (3 : 1) ; dans le cas d'une dominance complète
- Soit un test cross (F1 x parent récessif) qui donne  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{1}{2}$  (1 : 1).

**+ Dihybridisme**

Pour démontrer qu'on est en présence de deux gènes non liés, on réalise :

- Soit une autofécondation (F1 x F1) qui donne (9: 3 :3 :1) ; dans le cas d'une dominance complète (Troisième loi de Mendel : ségrégation indépendante des gamètes).
- Soit un test cross (F1 x parent récessif) qui donne (1 : 1 :1 :1).

**+ Exception aux lois de Mendel**

Pour démontrer qu'on est en présence d'une absence de dominance :

- Apparition de phénotype intermédiaire en F1
- la F2 sera constituée de 1 :2 :1 (phénotype dominant, phénotype intermédiaire, phénotype récessif)

Pour démontrer qu'on est en présence d'une codominance :

- F1 sera 100% homogène et constitué d'un phénotype composé des deux phénotypes parentaux (les deux phénotypes seront visibles)
- F2 sera constituée de 1 :2 :1(phénotype dominant, phénotype composé, phénotype récessif)

Pour démontrer qu'on est en présence d'une létalité :

- Létalité dominante HMZ : F1×F1= (2 :1)
- Létalité dominante HTZ : F1×F1= (1 :1)
- Létalité récessive : F1×F1= (1 :2)

## Chapitre III

### *Linkage*

Le linkage désigne la localisation de plusieurs gènes sur le même chromosome. Lors de la formation des gamètes. Ces gènes peuvent se séparer (linkage incomplet) grâce au **crossing over**, comme il peut que ces gènes ne se séparent pas (linkage complet). Les gènes sur des chromosomes séparés ne sont jamais liés (**Figure 13**).

### III. 1. Recombinaison génétique (Crossing Over)

C'est un échange réciproque entre deux chromatides homologues non sœurs. La fréquence de crossing over dépend de la distance qui sépare les gènes: Plus la D↑ plus nombre de CO↑. Les gènes liés proches les uns des autres sur un chromosome sont susceptible d'être hérités ensemble. Tandis que les gènes qui sont plus éloignés les uns des autres sont plus susceptibles d'être séparés au cours d'un processus appelé recombinaison génétique ou brassage intra-chromosomique. Les deux chromosomes recombinant forment une structure de tétrade appelée chiasmas. La structure croisée générée lors de la recombinaison est appelée enjambement ou crossing over. Le résultat de cette recombinaison est la formation de deux nouvelles chromatides appelées chromatides recombinées, en plus des deux chromatides non recombinées parentaux (**Figure 14**).

### III.2. Linkage : cas de deux gènes

#### III.2.1.Travaux de W. BATESON, E.R. SUNDERS (1905)

Le croisement de plantes à fleurs pourpres et pollen long avec des plantes à fleurs rouge et pollen rond a donné une F1 entièrement homogène ; plantes à fleurs pourpres et pollen long. On déduit que le pourpre domine le rouge et le long domine le rond (d'après la 1<sup>ère</sup> loi de Mendel). Le croisement de deux plantes de F1 entre eux a généré une F2 constituée de **381** plantes, répartis en **305** fleurs pourpres pollen long et **76** fleurs rouges et pollen rond, un rapport de 3 :1. Ce rapport est différent de celui de Mendel en cas de croisement de deux individus double HTZ (deux gènes non liés) et qui est de 9 :3 :3 :1. BATESON et SUNDERS suggèrent que les deux gènes codant la couleur des fleurs et la forme du pollen sont liés par une liaison complète. Ainsi le croisement sera schématisé comme suit :

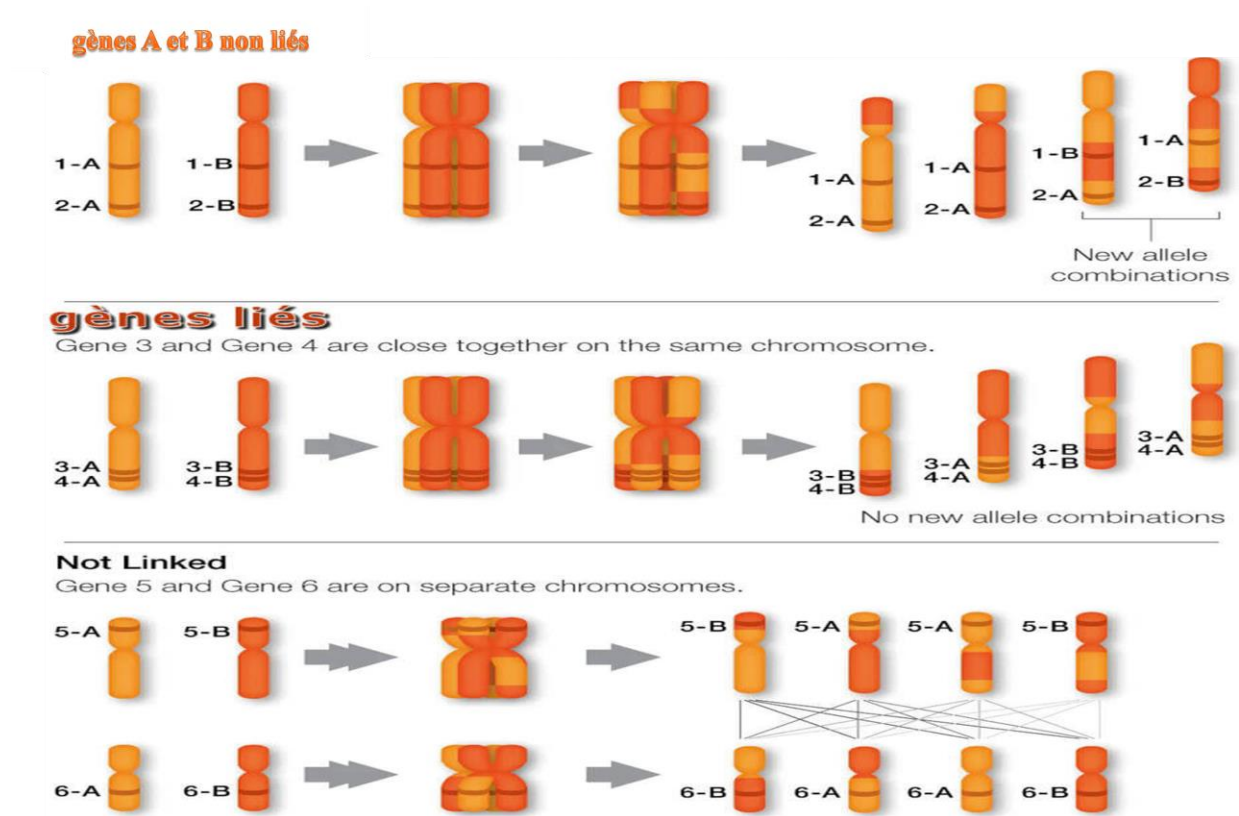


Figure 13 : Gènes non liés et gènes liés par une liaison complète et incomplète.

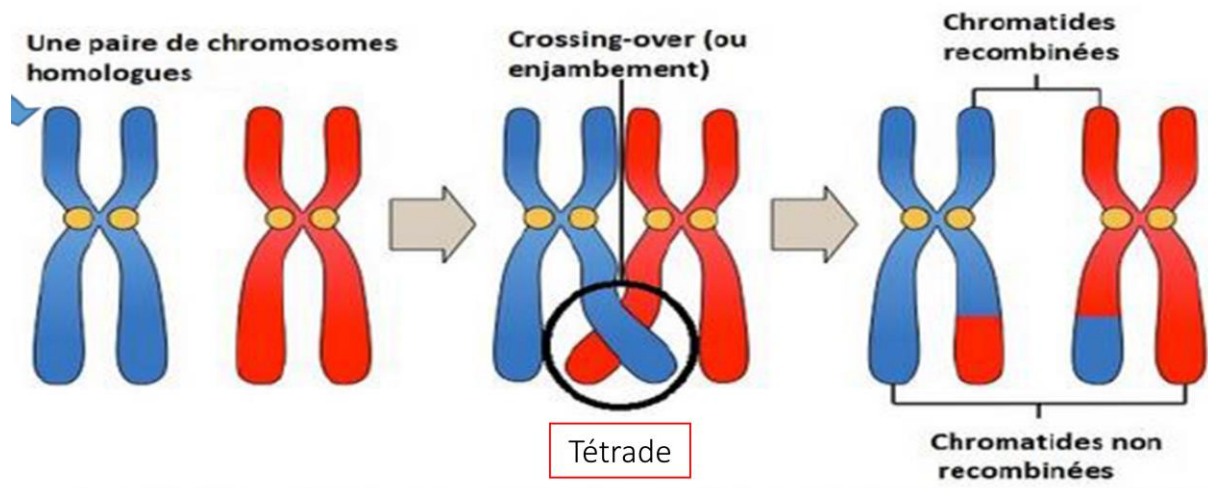


Figure 14 : Le brassage intra-chromosomique par crossing over en phase 1 de la méiose.

**P:** Fleurs pourpres et pollen long × Fleurs rouges pollen rond

PL/PL                      pl/pl

**GMT:**                      PL                      pl

**F1:** 100% PL/pl (**Fleurs pourpres et pollen long**)

**F1×F1:** Fleurs pourpres et pollen long × Fleurs pourpres et pollen long

PL/pl                                      PL/pl

**GMT:** 50% PL    50% pl                      50% PL    50%pl

**F2:** 75% fleurs pourpres pollen long et 25% Fleurs rouges pollen rond

**(3:1) ≠ (9:3:3:1) Linkage complet**

### III.2.2. Travaux de R. C. PUNNETT (1917)

PUNNETT a réalisé le croisement suivant : Fleurs pourpres et pollen long × Fleurs rouges pollen rond. Le résultat était une F1 homogène à fleurs pourpres et pollen long. Ainsi, on conclut que pourpre > rouge et long > rond.

Lorsqu'il croisa F1×F1: Fleurs pourpres et pollen long × Fleurs pourpres et pollen long, il obtint une F2: formé de **4831 (69,5%)** fleurs pourpres et pollen long, **1338 (19,3%)** fleurs rouges pollen rond, **390 (5,6%)** fleurs pourpres et pollen long, **393 (5,5%)** fleurs rouges et pollen rond. Ces résultats sont différents des résultats de BATESON et SUNDERS 3 :1 (cas de deux gènes liés par une liaison complète) et de ceux de Mendel 9 :3 : 3 :1(cas de deux gènes non liés). Comme on remarque que les deux phénotypes ayant les proportions les plus élevées sont les phénotypes des parents croisés, alors que les deux nouveaux phénotypes, ayant les proportions les plus faibles sont un mélange des deux phénotypes parentaux. Ainsi PUNNETT distingua deux types de progénitures : **les types parentaux (TP) (4831 (69,5%)** fleurs pourpres et pollen long, **1338 (19,3%)** fleurs rouges pollen rond) et les **types recombinants (TR) (390 (5,6%)** fleurs pourpres et pollen long, **393 (5,5%)** fleurs rouges et pollen rond). En effet, il expliqua l'appariation de type recombiné par l'existence d'une liaison incomplète entre le gène de la couleur des fleurs et celui de la forme du pollen suite à un crossing over.

**P:**                      Fleurs pourpres et pollen long × Fleurs rouges pollen rond

PL/PL                                      pl/pl

**GMT:**                      PL                      pl

**F1:**                      PL/pl                      100% Fleurs pourpres et pollen long

**F1×F1:** Fleurs pourpres et pollen long × Fleurs pourpres et pollen long

PL/pl

PL/pl

GMT: PL Pl pL pl

PL Pl pL pl (Crossing over)

F2 : Voir le tableau

	Gamètes de parent 1			
Gamètes de parent 2	PL 44%	pl 44%	Pl 6%	pL 6%
PL 44%	PL/PL 19,36 %	PL/pl 19,36 %	PL/Pl 2, 64%	PL/pL 2, 64%
pl 44%	PL/pl 19,36 %	pl/pl 19,36 %	Pl/pl 2, 64%	pL/pl 2, 64%
Pl 6%	PL/Pl 2, 64%	Pl/Pl 2, 64%	Pl/Pl 0,36%	pL/Pl 0,36%
pL 6%	PL/pL 2, 64%	pL/Pl 2, 64%	pL/Pl 0,36%	pL/pL 0,36%

-Le phénotype PL avec 69,5% est le résultat de la somme de tous les génotypes en bleu :  
(19,36+19,36+19,36+2,64+2,64+2,64+2,64+0,36+0,36=69,5%).

-Le phénotype pl avec 19,36% existe une seule fois et égale à un taux de 19,36%.

-Le phénotype Pl avec 5,6% est le résultat de la somme de tous les génotypes en vert  
(2,64+2,64+0,36=5,6%).

-Le phénotype pL avec 5,6 % est le résultat de la somme de tous les génotypes en violet  
(2,64+2,64+0,36=5,6%).

### III.2.3.Travaux de MORGAN 1909

L'étude de MORGAN a été portée sur la drosophile. Il croisa deux drosophiles, une de type sauvage dominant à yeux rouge (pr+) et ailes longues (vg+) et l'autre de type mutant récessive à yeux pourpre (pr) et ailes vestigiale (vg). Lorsque les deux parent sont HMZ, la F1 est à 100% sauvage et le croisement de deux mouches sauvage de F1 a donné : **1339** pr+vg+, **1195** prvg, **151** pr+vg, **154** prvg+. Or, et lorsque les deux parents sont HTZ la F1 est 100% sauvage et le croisement de deux mouches sauvages de F1 a donné : **965** pr+vg, **1067** prvg+, **157** pr+vg+, **146** prvg. Cette différence dans les résultats de F2 est due au fait qu'il y'a une différence dans la position des deux gènes sur le même chromosome. Cette position peut être en cis ou en trans comme c'est schématisé ci dessous :



pr+                  vg+	pr+                  vg
pr                    vg	pr+                  vg
<b>Association en Cis</b>	<b>Association en Trans</b>

Pour déterminer le type d'association, il faut réaliser un test cross et les résultats sont indiqués dans le **tableau IV**.

**Tableau IV** : résultats du test cross en cas de deux gènes liés et non liés.

Deux gènes indépendants			Deux gènes liés					
AaBb × aabb			Linkage incomplet AB/ab × ab/ab			Linkage complet AB/ab × ab/ab		
Progéniture			Progéniture			Progéniture		
P	%	R	P	%	R	P	%	R
AB	25	1	AB	40	4	AB	50	1
Ab	25	1	Ab	40	1	-	-	-
aB	25	1	aB	40	1	-	-	-
ab	25	1	ab	40	4	ab	50	1

### III. 2. 4. Cartographie génétique

C'est la détermination de la position et de la distance entre les gènes situés sur le même chromosome, par trois étapes:

- Détection du linkage par test cross
- Détermination de l'ordre des gènes (plus de trois gènes)
- Calcul du taux de recombinaison et la distance entre les gènes

#### III.2.4.1. Détection du linkage: expérience de MORGAN

MORGAN s'est intéressé à l'étude de mutations chez la drosophile. Lors de ses études, il a réalisé des expériences de test cross entre des drosophiles de type sauvage et de type mutant :

Type sauvage = corps gris (b+), ailes longues (vg+) (**Dominant**)

Type mutant = corps noir (b), ailes vestigiales (vg) (**Récessif**)

Le croisement :

**P:** corps noir et ailes longues × corps gris et ailes vestigiales

$$bvg^+ / bvg^+ \quad b^+vg / b^+vg$$

**F1:**  $bvg^+ / b^+vg$  **100% gris et longues**

**Test cross de F1:**  $bvg^+ / b^+vg \times bvg / bvg$

**F2:** **1294** corps gris et ailes vestigiales, **1418** corps noirs et ailes longues...(TP)

**241** corps noirs et ailes vestigiales, **238** corps gris et ailes longues...(TR)

Les rapports phénotypiques sont différents de 1:1:1:1 (rapports phénotypiques d'un test cross de deux gènes indépendants), donc les deux gènes sont liés. Ces rapports sont aussi répartis en deux catégories ; **majoritaires** (1294 et 1418) appelés **types parentaux** et **minoritaires** (241 et 238) appelés **types recombinants**. On conclut alors que les gènes  $b$  et  $vg^+$  sont localisés sur un chromosome et que les gènes  $b^+$  et  $vg$  sont situés sur un autre chromosome, ce qui représente une **association en trans**.

### III.2.4.2. Calcul du taux de recombinaison: expérience de MORGAN

Le taux de recombinaison entre deux gènes correspond au rapport entre les types recombinants et la somme de la descendance multiplier par 100.

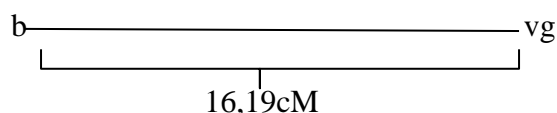
$$\text{Taux de recombinaison} = \frac{TR}{Total} \times 100$$

**Exemple :** expérience de MORGAN

$$\text{Le taux de recombinaison entre } b \text{ et } vg = \frac{283+241}{2384} \times 100 = 16,19 \%$$

Selon MORGAN et ses étudiants un taux de recombinaison représente aussi la distance entre une paire de gène située sur le même chromosome, donc un taux de recombinaison de 1% est égal à 1 unité de distance qui est le Centi-Morgan (cM), en honneur à MORGAN. Ainsi, un taux recombinaison de 16,19 % correspond aussi à la distance séparent les gènes  $b$  et  $vg$  sur le même chromosome.

La **carte génétique** ou la **carte factorielle** des gènes  $b$  et  $vg$  est représentée dans le schéma ci dessous :



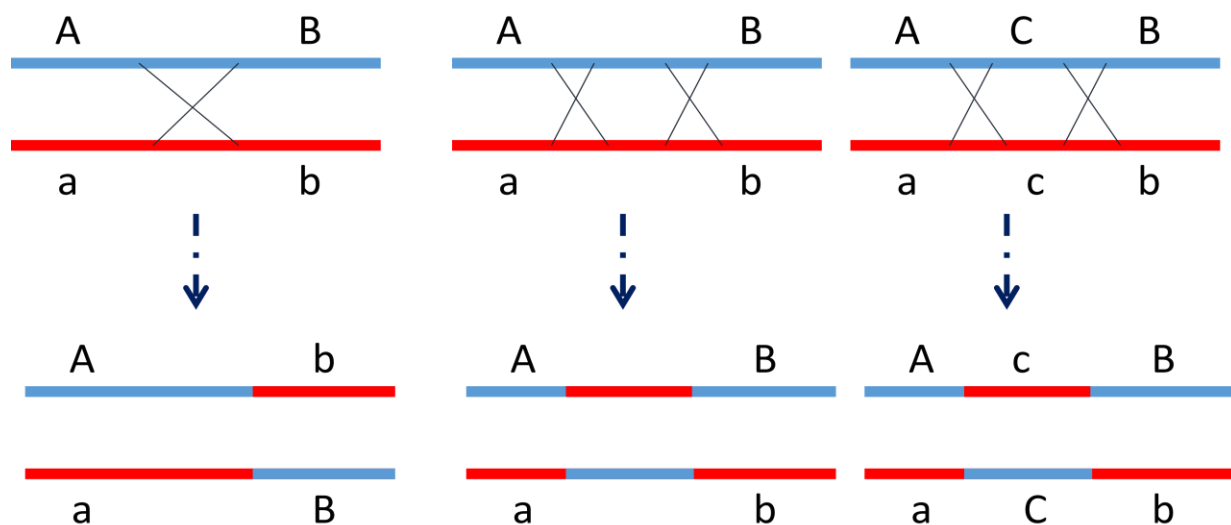
**Remarque :** le taux de recombinaison est toujours inférieur ou égal à 50%. Donc la distance séparent deux gènes sur le même chromosome ne peut pas dépasser 50 cM.

### III.2.4.3. Double crossing over

Pour étudier le taux de recombinaison et la distance génétique entre deux gènes, le choix de marqueur est très important :

Si on considère un crossing over entre deux marqueurs A et B, la moitié des gamètes sera de types parentaux (AB et ab) alors que l'autre moitié est de types recombinants (Ab et aB).

Si un double crossing over a lieu entre deux marqueurs A et B, toutes les gamètes seront de types parentaux (50% AB et 50% ab). Donc pour la détection des deux crossing over l'ajout d'un troisième marqueur (gène) est indispensable. Lorsqu'on ajoute un marqueur C/c entre A/a et B/b, des gamètes doubles recombinants, AcB et aCb seront formés (**Figure 15**).



**Figure 15 :** simple et double crossing over.

### III.3. Linkage : cas de trois gènes

#### Exemple 1 :

Chez la drosophile on connaît trois gènes sauvages  $vg^+$ ,  $pr^+$ ,  $e^+$ , et leurs allèles récessifs respectifs  $vg$ ,  $pr$ ,  $e$ . Le croisement entre une femelle homozygote sauvage ( $vg^+ pr^+ e^+$ ) par un mâle ( $vg pr e$ ) donne une F1 constituée d'individus de phénotype sauvage. Le croisement d'une femelle F1 par un mâle ( $vg pr e$ ) donne une descendance composée de:

- 963 mouches (vg pr e)
- 989 mouches (vg<sup>+</sup> pr<sup>+</sup> e<sup>+</sup>)
- 161 mouches (vg pr<sup>+</sup> e<sup>+</sup>)
- 156 mouches (vg<sup>+</sup> pr e)
- 87 mouches (vg pr e<sup>+</sup>)
- 65 mouches (vg<sup>+</sup> pr<sup>+</sup> e)
- 11 mouches (vg<sup>+</sup> pr e<sup>+</sup>)
- 8 mouches (vg pr<sup>+</sup> e)

1. Ces gènes sont-ils liés ou indépendants? Justifiez votre réponse.
2. S'ils sont liés, calculez les distances et établissez la carte factorielle.

**Solution :**

Vg<sup>+</sup> domine vg ; Pr<sup>+</sup> domine pr ; e<sup>+</sup> domine e

Le 1<sup>er</sup> croisement : parents : ♀ (vg<sup>+</sup>, pr<sup>+</sup>, e<sup>+</sup>) X ♂ (vg, pr, e)



F1 : 100% (sauvage = vg<sup>+</sup>, pr<sup>+</sup>, e<sup>+</sup>)

Le 2<sup>ème</sup> croisement : parents : ♀ F1 (vg<sup>+</sup>, pr<sup>+</sup>, e<sup>+</sup>) X ♂ (vg, pr, e)



F2 :

963(vg <sup>+</sup> , pr <sup>+</sup> , e <sup>+</sup> )	161(vg <sup>+</sup> , pr <sup>+</sup> , e <sup>+</sup> )	87(vg <sup>+</sup> , pr <sup>+</sup> , e <sup>+</sup> )	11(vg <sup>+</sup> , pr <sup>+</sup> , e <sup>+</sup> )
989(vg <sup>+</sup> , pr <sup>+</sup> , e <sup>+</sup> )	156(vg <sup>+</sup> , pr <sup>+</sup> , e <sup>+</sup> )	65(vg <sup>+</sup> , pr <sup>+</sup> , e <sup>+</sup> )	08(vg <sup>+</sup> , pr <sup>+</sup> , e <sup>+</sup> )

1. C'est un trihybridisme ou les gènes sont liés car le test cross a donné 8 phénotypes différents avec des proportions différentes de 1/8 chacun.
2. Afin de calculer la distance, il faut trouver ou confirmer le bon ordre des gènes.  
Afin de trouver le bon ordre des gènes, il faut d'abord donner le génotype de la femelle F1.

- a. La femelle F1 est surement hétérozygote pour les trois caractères selon la première loi de Mendel vérifié dans le premier croisement.

Donc le génotype on le suppose avec cet ordre :  $vg^+ pr^+ e^+$

On plus les deux grands effectifs dans la F2 représentent les phénotypes parentaux issus des gamètes sans crossing-over de génotype de la femelle F1.

- b. Pour confirmer l'ordre des gènes on réalise un double crossing-over sur le génotype de la femelle F1, si les résultats correspondent aux phénotypes les plus faibles dans la F2 (issus de double crossing-over) c'est le bon ordre, sinon on chevauche l'ordre jusqu'à ce que les résultats correspondent.

$$\frac{vg^+ pr^+ e^+}{\underline{\quad X \quad X \quad}} \quad \text{donne les gamètes : } \underline{vg^+ pr \quad e^+} \quad \text{et} \quad \underline{vg \quad pr^+ \quad e}$$

Après le croisement avec le gamète mâle :  $\underline{vg \quad pr \quad e}$

On obtient les 11 ( $vg^+, pr, e^+$ ) et 8( $vg, pr^+, e$ ).

Ça correspond et donc c'est le bon ordre.

- c. Calcule des distances :

$$\frac{vg^+ pr^+ e^+}{\underline{\quad X \quad}} \quad \text{donne les gamètes } \underline{vg^+ pr \quad e} \quad \text{et} \quad \underline{vg \quad pr^+ \quad e^+}$$

Après le croisement avec le gamète mâle :  $\underline{vg \quad pr \quad e}$

On obtient les 156 ( $vg^+, pr, e$ ) et 161 ( $vg, pr^+, e^+$ ).

$$D(vg-pr) = (\text{recombinés/ total}) \times 100 = (156+161+11+8/2440) \times 100 = 13,77 \text{ CM.}$$

$$\frac{vg^+ pr^+ e^+}{\underline{\quad \quad X \quad}} \quad \text{donne les gamètes : } \underline{vg^+ pr^+ \quad e} \quad \text{et} \quad \underline{vg \quad pr \quad e^+}$$

Après le croisement avec le gamète mâle :  $\underline{vg \quad pr \quad e}$

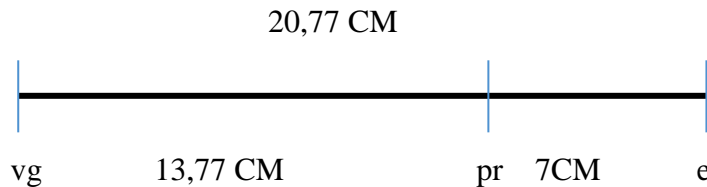
On obtient les 65 ( $vg^+, pr^+, e$ ) et 87 ( $vg, pr, e^+$ ).

$$D(pr-e) = (\text{recombinés/ total}) \times 100 = (87+65+11+8/2440) \times 100 = 7 \text{ CM.}$$

$$D (vg-e) = d (vg-pr) + d (pr-e) = 13,77 + 7 = 20,77 \text{ CM.}$$

$$D (vg-e) = (\text{recombinés} / \text{total}) \times 100 = [156+161+ 87+ 65+ (11+8) \times 2 / 2440] \times 100 = 20,77 \text{ CM.}$$

d. Carte factorielle :



### Exemple 2 :

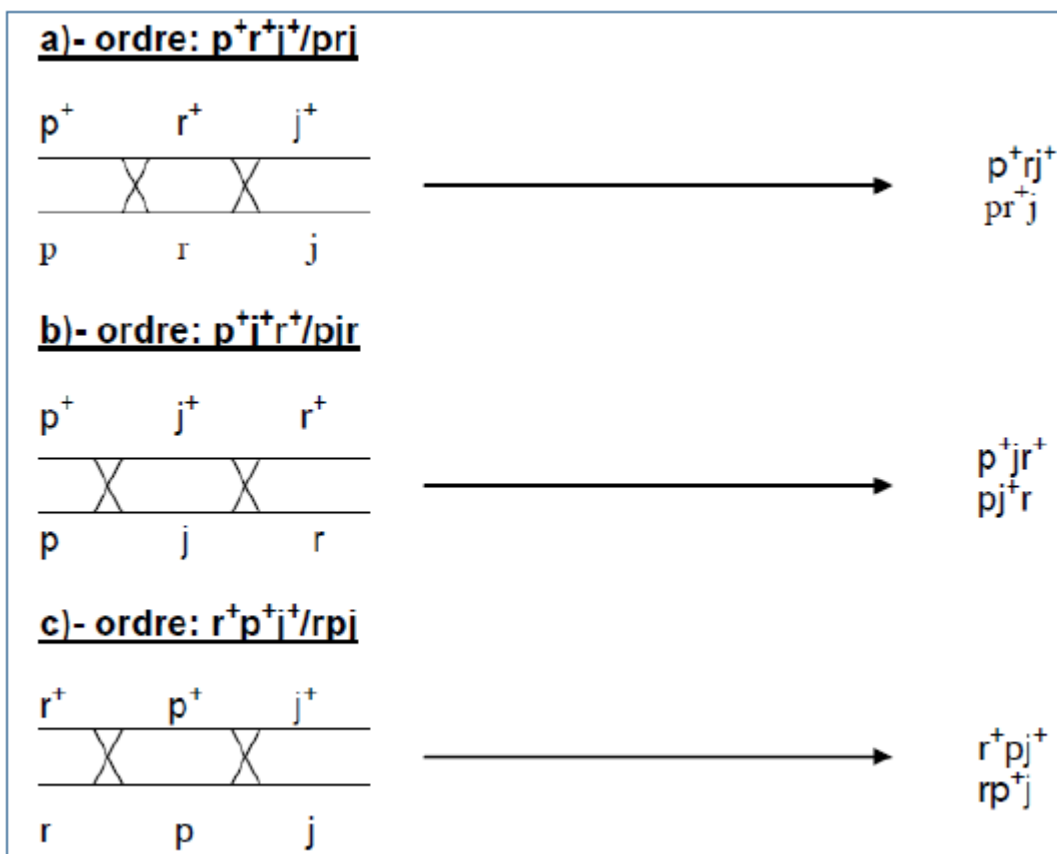
Supposons une plante dans laquelle nous connaissons trois gènes qui interviennent dans le contrôle du phénotype des fruits.

- L'allèle récessif (p) du premier gène détermine la couleur du fruit, contrairement au type sauvage de couleur jaune.
- L'allèle récessif (r) du deuxième gène donne naissance à un fruit rond, alors que le fruit de type sauvage est de forme allongée.
- L'allèle récessif (j) du troisième gène donne un fruit juteux alors que le type sauvage est de nature sèche.

Pour trouver l'ordre des gènes et les distances, un test cross entre un individu HTZ ( $p^+r^+j^+/prj$ ) et un autre HMZ récessif ( $prj/prj$ ) a été réalisé et les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

Classe	Phénotype	Nombre	Génotype
1	Jaune, allongé et sec	179	+++
2	Pourpre, rond et juteux	173	prj
3	Pourpre, allongé et sec	52	p++
4	Jaune, rond et juteux	64	+rj
5	Pourpre, allongé et juteux	22	P+j
6	Jaune, rond et sec	22	+r+
7	Jaune, allongé et juteux	4	++j
8	Pourpre, rond et sec	2	pr+
		<b>Total : 500</b>	

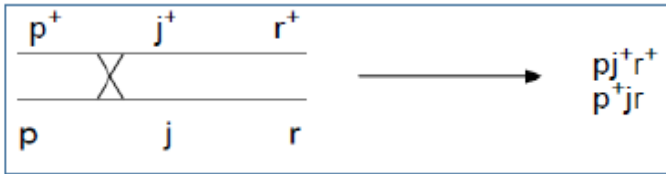
1. D'abord, il faut ordonner les chiffres du plus grand au plus petit.
2. Déterminer les types parentaux, les simples recombinants et les doubles recombinants
  - a. **TP** : 197 +++ et 173 prj
  - b. **DR** : 4 ++j et 2 pr+
  - c. **SR1** : 52 p++ et 46 +rj
  - d. **SR2** : 22 p+j et 22 +r+
3. Déterminer le type d'association : les allèles +++ sur un chromosome et prj sur un autre chromosome donc association en **Cis**.
4. L'ordre des gènes : on considère le gène du milieu et on compare les gamètes résultants au DR. Ainsi il existe trois possibilités suivant le gène qui se situe au milieu :



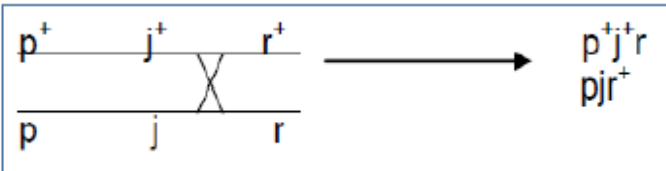
Donc c'est la possibilité b qui correspond au DR (les classes 7 et 8). Donc l'ordre des gènes

est :     P        r        j    

Détermination de simples recombinants entre pj et jr :



Correspond aux classes 3 et 4



Correspond aux classes 5 et 6

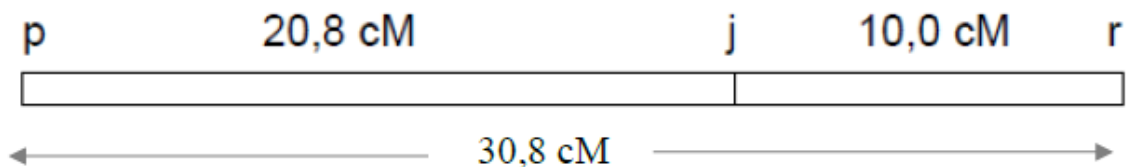
Calcul des distances :

$$D_{p-j} = \frac{SR1+DR}{Total} \times 100 = \frac{(46+52)+(2+4)}{500} \times 100 = 20,8 \text{ cM}$$

$$D_{j-r} = \frac{SR2+DR}{Total} \times 100 = \frac{(22+22)+(2+4)}{500} \times 100 = 10 \text{ cM}$$

$$D_{p-r} = D_{p-j} + D_{j-r} = 30,8 \text{ cM}$$

Carte factorielle :



A retenir :

Pour démontrer qu'on est en présence de deux gènes liés par une liaison complète :

-F2 sera constituée de deux phénotypes de 50% chacun

-Le test cross (F1 x parent récessif) donne (1 :1).

Pour démontrer qu'on est en présence de deux gènes liés par une liaison incomplète :

-F2 sera constituée de 4 phénotypes de proportions différentes, avec deux proportions majoritaires de type parental et deux proportions minoritaires de type recombiné.

-le test cross (F1 x parent récessif) donne (4 :1 :1 :4).

-Il existe deux types d'association : cis et trans



Chapitre IV  
*Hérédité liées au sexe*

Dans le deuxième chapitre (génétique Mendélienne), nous avons étudié des caractères portés par des autosomes (les chromosomes non sexuels). Alors dans ce chapitre, nous allons nous intéresser aux gènes codants pour des caractères portés par des chromosomes sexuels ou bien les gonosomes.

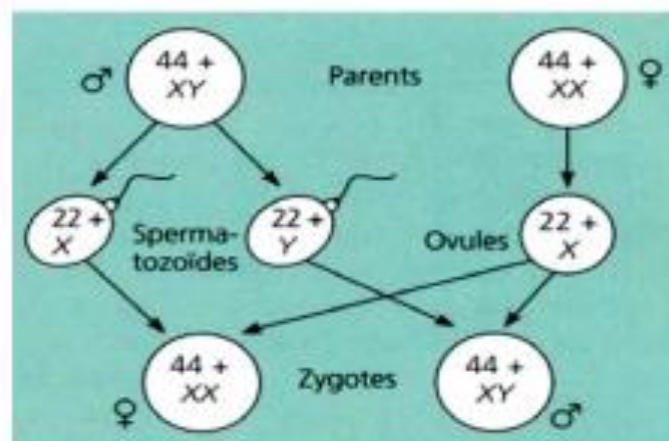
## VI.1. Déterminisme du sexe

### VI.1.1. Chromosomes sexuels

Les organismes à reproduction sexuée sont constitués de deux types d'individus ; les mâles et les femelles. Il existe une grande variété de déterminant génétique du sexe, situé sur des chromosomes sexuels et qui sont répartis différemment entre les deux sexes.

- Chez tous les mammifères, y compris l'Homme, les déterminants génétiques du sexe chez un mâle normal sont situés sur le chromosome Y. Ainsi le mâle possède dans son caryotype, en plus de 22 paires d'autosomes, une paire de chromosomes sexuels X et Y. Ce mâle produit deux types de gamètes, donc il est dit hétérogamétique. Tandis que la femelle est dite homogamétique car elle possède une paire de chromosome sexuel constituée de XX.

Le zygote formé par la fécondation d'un ovule (22+X) par un spermatozoïde (22+X) ou (22+Y) est représenté dans la **figure 16**.



**Figure 16** : Schéma représentant la formule chromosomique d'un zygote chez l'Homme.

- Chez les hémiptères, la femelle est homogamétique (XX) alors que le mâle possède un seul chromosome sexuel donc (XO).
- Chez certains animaux (insectes, oiseaux et poissons...ect), c'est la femelle qui est hétérogamétique avec deux chromosomes sexuels différents (ZW) alors que le mâle est homogamétique (ZZ). Une exception chez le poulet domestique où la femelle possède un seul chromosome sexuel, donc la femelle est ZO et le mâle est ZZ.

- Chez la drosophile, la présence d'un chromosome Y ne joue aucun rôle dans la détermination du sexe mais il est essentiel pour la fertilité mâle. Les femelles peuvent être XX ou XXY alors que le mâle est soit XY ou XO.

#### IV.1.2. Caractéristique du chromosome Y

Les mâles possèdent un seul allèle pour les caractères liés au sexe ; il ne possède pas d'allèles homologues à ceux portés par le chromosome X. Ainsi le mâle est dit **hémizygote** alors que la femelle est dite soit **homozygote** ou **hétérozygote**. En effet, le mâle ne peut jamais être porteur sain, il est soit sain ou malade.

La figure 17 montre la l'appariement des chromosomes X et Y durant la méiose. Trois types de segments sont distingués :

- Fraction homologue de X et de Y portant les gènes partiellement liés au sexe
- Fraction non homologue de X portant les gènes complètement liés au sexe
- Fraction non homologue de Y portant les gènes holandriques qui sont les gènes qui ne se manifestent que chez les mâles, exemple chez l'Homme : le gène qui code pour la forme des doigts des pieds, un gène pour les poils sur la partie externe de l'oreille, et un gène qui détermine le sexe (SRY : Sexe-determining Region of Y chromosome).

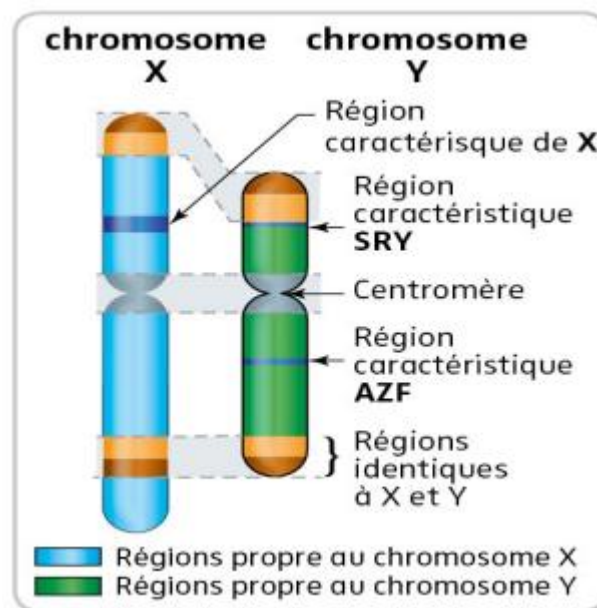
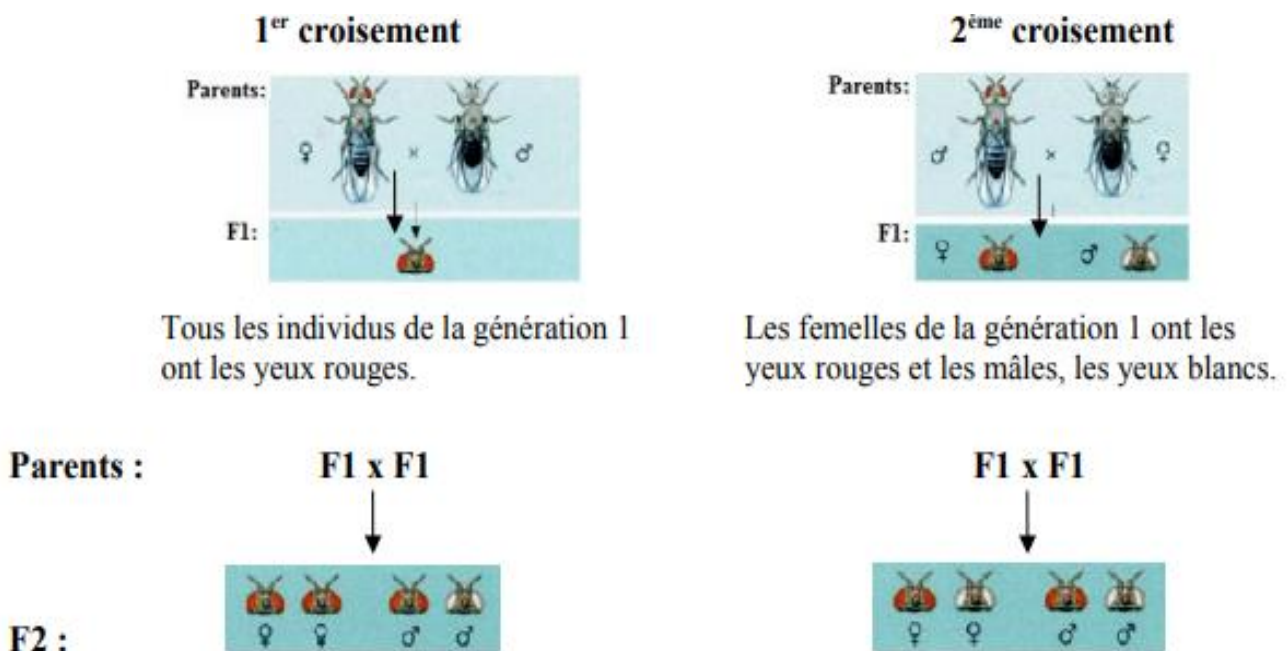


Figure 17 : Appariement du chromosome X et Y.

## IV.2. Découverte du linkage au sexe: Travaux de MORGAN

MENDEL, dans ses croisements d'un seul ou de plusieurs caractères autosomiques, les résultats du croisement normal et du croisement réciproque était toujours identique. Les travaux de MORGAN (1909), portant sur la drosophile, ont changé la théorie de MENDEL et lui permettant d'obtenir le prix Nobel en 1934.

MORGAN a croisé une drosophile mâle aux yeux blancs avec une femelle aux yeux rouges. Le deuxième croisement était un croisement réciproque du premier (**Figure 18**).



**Figure 18 :** Croisement normale et réciproque de MORGAN.

### Interprétation des résultats :

- Les résultats du croisement normale et du croisement réciproque son différentes (F1 et F2 du premier croisement sont différentes de F1 et F2 du deuxième croisement, respectivement). MORGAN a lié ces résultats au faite que le caractère de la couleur des yeux chez la drosophile est porté par un chromosome sexuels.

- Si on tient compte du sexe :

Dans le croisement 1, toute la descendance avait les yeux rouges, indiquant que l'allèle responsable des yeux rouges était dominant ( $w^+$ ) alors que l'allèle responsable de la couleur banche était récessif ( $w$ ).

- Si l'on ne tient pas compte du sexe

Dans le deuxième croisement, la F2 est constitué de 50% de mâles à yeux rouges et 50% de femelles à yeux blancs (résultats d'un test cross). Donc un seul gène est responsable de la couleur des yeux chez la drosophile. Morgan a expliqué ces résultats par l'existence d'une seule copie de l'allèle de la couleur, qui est porté par le chromosome X, et qui n'a pas d'équivalent sur le chromosome Y (**Figure 19**).



**Figure 19** : allèle de la couleur des yeux sur le chromosome X.

**Croisement 1 : normale**

**P:** femelles aux yeux rouges × mâles aux yeux blancs  
 $X^{w+}X^{w+}$  X  $X^wY$

**Gamètes :**  $X^{w+}$   $\frac{1}{2} X^w$   $\frac{1}{2} Y$

**F1 :** 50%  $X^{w+}X^w$  , 50%  $X^{w+}Y$   
 50% de femelles yeux rouges et 50% de mâles yeux rouges (100% yeux rouges)

**F1XF1 :**  $X^{w+}X^w$  X  $X^{w+}Y$

**Gamètes :**  $\frac{1}{2} X^{w+}$   $\frac{1}{2} X^w$   $\frac{1}{2} X^{w+}$   $\frac{1}{2} Y$

**F2 :** 25%  $X^{w+}X^{w+}$  , 25%  $X^{w+}X^w$  , 25%  $X^{w+}Y$ , 25%  $X^wY$ .  
 50% de femelles yeux rouges, 25% de mâles yeux rouges, 25% de mâles yeux blancs

**Croisement 2 : réciproque**

**P:** femelles aux yeux blancs × mâles aux yeux rouges  
 $X^wX^w$  X  $X^{w+}Y$

**Gamètes :**  $X^w$   $\frac{1}{2} X^{w+}$   $\frac{1}{2} Y$

**F1 :** 50%  $X^{w+}X^w$  , 50%  $X^wY$   
 50% de femelles yeux rouges et 50% de mâles yeux blancs

**F1XF1 :**  $X^{w+}X^w$  X  $X^wY$

**Gamètes :**  $\frac{1}{2} X^{w+}$   $\frac{1}{2}X^w$   $\frac{1}{2} X^w$   $\frac{1}{2}Y$

**F2 :** 25%  $X^{w+}X^w$  , 25%  $X^wX^w$  , 25%  $X^{w+}Y$ , 25%  $X^wY$ .

25% de femelles yeux rouges, 25% de femelles yeux blancs, 25% de mâles yeux rouges, 25% de mâles yeux blancs.

**Ainsi les résultats sont en accord avec le comportement méiotique de X et Y.**

Chapitre V  
*Analyse des arbres généalogiques*

### V.1. Introduction

Une **maladie génétique** est une maladie due à une ou plusieurs anomalies sur un ou plusieurs chromosomes qui entraînent un défaut de fonctionnement de certaines cellules de l'organisme. Quand une **maladie génétique** résulte du dysfonctionnement d'un seul gène, elle est dite **monofactorielle** ou **monogénique** (ces deux termes sont équivalents).

Les maladies génétiques sont dites **dominantes ou récessives**, si l'allèle responsable est ou non dominant. On peut aussi les classer en fonction de la position du gène responsable de l'anomalie. S'il est situé sur la paire de chromosomes sexuels, la maladie est dite « **gonosomale** », s'il est localisé sur une paire de chromosomes non sexuels, la maladie est dite « **autosomale** ».

Parmi les maladies génétiques, on trouve aussi bien des affections bénignes ou faiblement handicapantes, comme le daltonisme par exemple, que des affections extrêmement graves. Mais leur caractéristique commune est généralement d'être une affection à vie et qu'elle peut dans certains cas être transmise à la descendance, puisque inscrite dans les gènes de l'individu. On peut classer les maladies aussi par rapport au moment de leur apparition :

- **Maladie congénitale** est présente à la naissance. Les maladies qui se développent pendant l'enfance et la vie adulte ne sont pas congénitales.
- **Maladie acquise** résulte de l'action d'une cause extérieure comme une infection (bactérie, virus, parasite), un empoisonnement ou un accident.

Une **maladie génétique peut ne pas être héréditaire** : par exemple, la plupart des cancers qui résultent de mutations affectant des gènes dans les cellules tumorales, cellules somatiques qui ne participent pas à la reproduction sexuée.

Le terme de **maladie héréditaire** est aujourd'hui réservé aux maladies génétiques et on préfère utiliser le terme de **maladie transmissible** quand la cause n'est pas génétique, par exemple les maladies sexuellement transmissibles ou liées à un facteur constant du milieu (insuffisance en iode conduisant au crétinisme).

Ces définitions ne sont pas obligatoirement contradictoires : certaines maladies génétiques sont congénitales et d'autres ne le sont pas, certaines maladies génétiques sont héréditaires et d'autres ne le sont pas.



## V.2. Types d'hérédité

### V.2.1. Hérité mendélienne

Le mode de transmission d'une maladie génétique monofactorielle, ou monogénique, suit les lois de Mendel, ce qui explique l'usage du terme "**maladie Mendélienne**".

Une maladie Mendélienne n'est pas hétérogène si le gène impliqué est le même chez tous les patients (mucoviscidose, myopathie de Duchenne, phénylcétonurie ...).

Une maladie Mendélienne est **hétérogène** si le gène affecté peut être différent d'un patient à l'autre (hémophilie A ou B, Charcot-Marie-Tooth, diabète de l'adolescent, surdité).

Les modes de transmission d'une maladie mendélienne se distinguent par des probabilités de risque très caractéristiques.

On définit pour les maladies Mendéliennes **quatre modes de transmission**, autosomique ou lié à l'X, selon que le gène impliqué est localisé sur un autosome ou sur le chromosome X ; dominant ou récessif, selon que la maladie est dominante ou récessive.

### V.2.2. Hérité mitochondriale

Les cellules possèdent, outre le génome nucléaire, un deuxième système génétique constitué par les génomes mitochondriaux. Les mitochondries sont des petits compartiments cellulaires où la consommation d'oxygène permet à la cellule de trouver sa source d'énergie. Chaque cellule renferme, dans son cytoplasme, plusieurs dizaines ou centaines de mitochondries qui se divisent indépendamment du noyau et sont réparties au hasard lors des divisions cellulaires.

Lors de la fécondation, le spermatozoïde apporte un noyau d'origine paternelle qui va fusionner avec le noyau de l'ovule, d'origine maternelle, mais le cytoplasme de l'œuf ainsi réalisé est exclusivement d'origine maternelle.

Par conséquent les maladies mitochondriales sont des **maladies à transmission maternelle exclusive** (mode de transmission non mendélien).

### V.2.3. Hérité multifactorielle

Une maladie multifactorielle n'est pas mendélienne parce qu'elle dépend à la fois de plusieurs gènes simultanément et de facteurs de l'environnement. Sa transmission ne présente donc pas les probabilités de risque observables chez les maladies mendéliennes. De plus, contrairement aux maladies Mendéliennes où il y a dysfonctionnement d'un gène, il n'y a pas, à proprement parler de dysfonctionnement des gènes impliqués dans une maladie multifactorielle (il n'y a pas de mutation délétère ou pathologique).

Dans une maladie multifactorielle, c'est la combinaison particulière d'allèles « normaux » de certains gènes qui est pathologique (comme peut être pathologique l'association de plusieurs médicaments, sans danger pris isolément).

### V.3. Arbres généalogiques

La généalogie ou pedigree est l'histoire génétique d'une famille, et le premier membre de la famille qui attire l'attention sur une maladie génétique est appelé : Propositus, Proband, Indicateur ou cas index. Les généticiens utilisent l'analyse des arbres généalogique pour contrôler les croisements dans l'espèce humaine qui représente l'un des systèmes les plus compliqué.

#### V.3.1. Composition et symbolisation

En généalogie humaine, les observations peuvent être retracées sur un seul schéma portant différents symboles (**Figure 20**).

- Chaque génération occupe une ligne horizontale. Les générations successives sont indiquées par les chiffres romains de I à IV ou V, en allant de haut en bas. La génération I représente les ancêtres les plus anciens.
- A l'intérieur d'une génération, les individus sont numérotés en continu par des chiffres arabes en commençant par la gauche. Chaque individu est ainsi désigné par la combinaison du numéro de génération et de son propre numéro à l'intérieur de sa génération.
- Les individus sont désignés par un cercle en cas du sexe féminin et par un carré en cas du sexe masculin. Les individus désignés par un losange ne sont pas encore nés.
- Les personnes atteintes d'une maladie sont représentées par des cercles ou des carrés pleinement coloré en noir ou en hachuré. Contrairement aux formes vides qui désignent des personnes saines ou porteuses saines.
- L'établissement de l'arbre généalogique utilise les informations obtenues sur le propositus et sa famille. Ces informations sont :
  - Identité du propositus, âge, sexe, état de santé.
  - Les parents directs : fratrie, père, mère.
  - Fratrie des grand- père et grand-mère paternels.
  - Fratrie des grand- père et grand-mère maternels.

- Renseignements sur la descendance éventuelle de l'intéressé.
- Déroulement de la grossesse concernant le propositus.
- Avortement et mort-nés ayant eu lieu chez la mère.

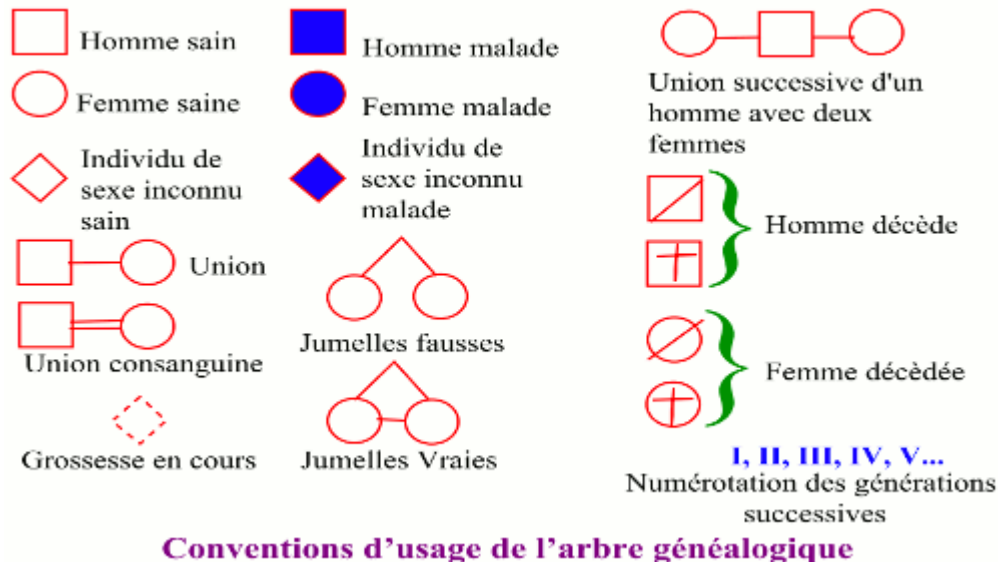


Figure 20 : symboles utilisés dans la réalisation d'un arbre généalogique.

**V.4. Transmission de maladies**

**V.4.1. Maladies autosomiques dominantes**

**V.4.1.1. Définition**

Une maladie est transmise selon le **mode autosomique dominant** si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence d'un seul allèle muté suffit pour que la maladie se manifeste. Les individus hétérozygotes (Aa) pour le gène en cause sont malades. Généralement, les individus homozygotes (AA), s'ils sont viables, sont plus sévèrement atteints par la maladie; ils sont si rares qu'on peut considérer que tous les atteints sont, sauf exception, hétérozygotes. Si on désigne un allèle **récessif normal** par **a** et un allèle **dominant anormal** par **A**, donc : l'individu ayant le génotype **aa** est **sain**, tandis que les individus **AA** (HMZ) ou **Aa** (HTZ) sont **malades**.

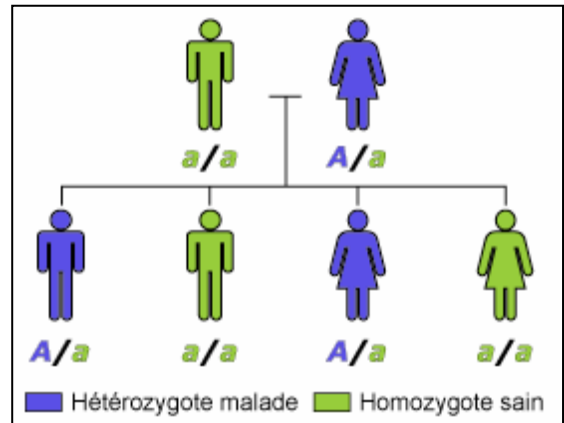
**V.4.1.2. Caractéristiques**

- Il n'ya pas de saut de génération, la maladie se manifeste dans toutes les générations (une personne malade a au moins un de ces parents malade).
- La descendance touchée est composé de filles et de garçons. Il y a autant de filles que de garçons atteints parce que le gène impliqué est sur un autosome qui peut aussi bien se trouver chez un garçon que chez une fille.

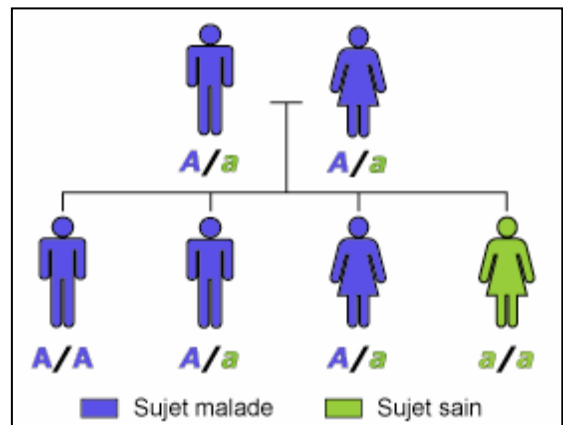
- Il n'y a pas de porteur sain.

V.4.1.3. Risque de transmission

Dans le cas d'un parent malade (Aa) avec un conjoint sain (aa), à chaque grossesse, le risque d'avoir un enfant malade est de 50%.



Dans le cas d'un parent malade (Aa) avec un conjoint malade (Aa), à chaque grossesse, le risque d'avoir un enfant malade est de 75%.



V.4.1.4. Exemple de maladies autosomiques dominantes

A. Achondroplasie

C'est une maladie constitutionnelle de l'os donnant **un nanisme** avec raccourcissement de la racine des membres avec un visage caractéristique, des difficultés d'apprentissage et un risque d'hydrocéphalies (**Figure 21**).



Figure 21 : famille des nains.

**B. Maladie de Huntington**

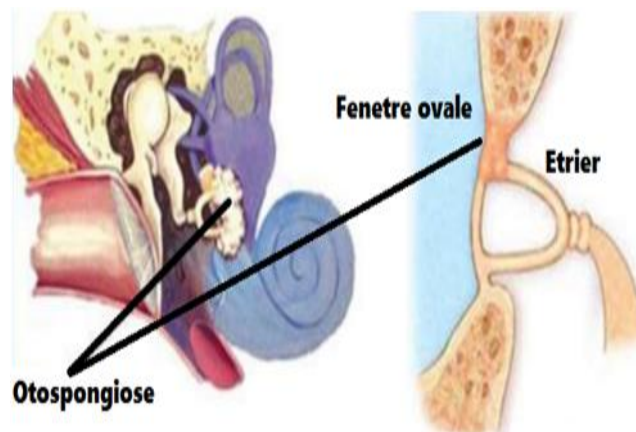
C'est une maladie, appelé aussi dance de Saint Guy, caractérisée par un tonus involontaire des muscles, la dégénérescence progressive du système nerveux centrale et éventuellement la mort. La maladie apparaît généralement à l'âge de 40 ans ou 50 ans (**Figure 22**).



**Figure 22** : garçons atteints de maladie de Huntington.

**C. Maladie de l'otospongiose (otosclérose)**

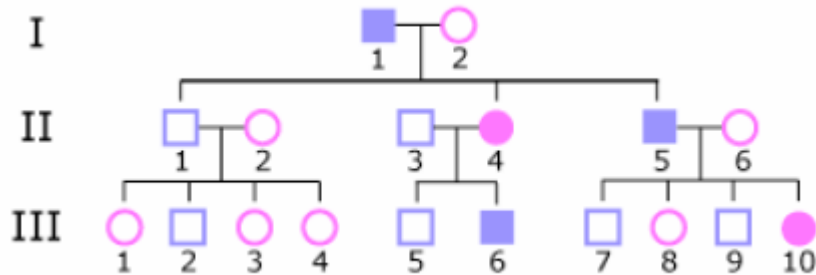
C'est une maladie enzymatique et génétique de l'oreille interne et moyenne. Elle est déclenchée ou aggravée par des modifications hormonales comme la puberté et la grossesse. Cette maladie est caractérisée par une baisse d'audition et des acouphènes (**Figure 23**).



**Figure 23** : Pathologie de l'otospongiose.

### D. Diabète familial du jeune adulte (MODY)

Le MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) est une forme de diabète familial, à transmission autosomique dominante et à début précoce, associé à des anomalies primaires de l'insulinosécrétion. Le pédigrée ci-dessous représente une famille qui souffre de cette pathologie.



- **Analyse de l'arbre**

- Un des deux parents d'un individu malade est atteint.
- La transmission est verticale (pas de saut de génération).
- Hommes et femmes sont malades.
- La transmission est identique quel que soit le sexe du parent atteint.
- Une personne saine ne peut pas "transmettre" la maladie.

**Ces observations sont conformes au mode autosomique dominant.**

- **Risques pour la descendance**

- Chacun des individus malades a un risque de 50% de "transmettre" la maladie à chaque nouvelle grossesse.
- Chacun des individus sains a un risque de 0% de "transmettre" la maladie à chaque nouvelle grossesse.

## V.4.2. Maladies autosomiques dominantes

### V.4.2.1. Définition

Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence de deux allèles mutés du gène est nécessaire pour que la maladie se manifeste. Les malades sont homozygotes pour le gène en cause.

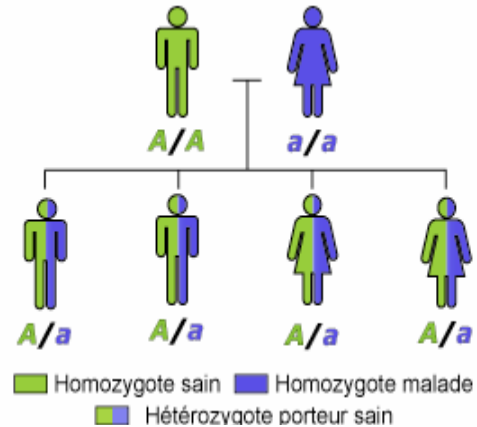
Si on désigne un allèle **récessif anormal** par **a** et un allèle **dominant normal** par **A**, donc : l'individu ayant le génotype **aa** est **malade**, les individus **AA** (HMZ) sont sains alors que les individus **Aa** (HTZ) sont **des porteurs sains ou des conducteurs**.

V.4.2.2. Caractéristiques

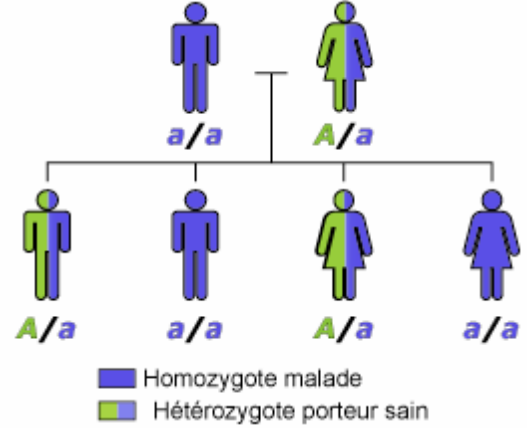
- Il ya un saut de génération, des parents phénotypiquement sains qui donnent naissance à des enfants malades (les parents sont HTZ et des porteurs sains).
- La descendance touchée comporte un nombre égal de filles et de garçons.

V.4.2.3. Risque de transmission

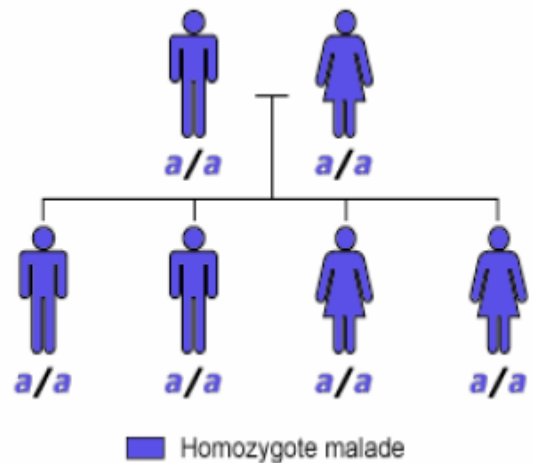
Dans le cas d'un individu malade qui épouse un HMZ sain, à chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade et de 0%. Aucun enfant ne sera malade, ils seront tous HTZ et porteurs sains.



Dans le cas d'un individu malade qui épouse un HTZ porteur sain, à chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade et de 50%. Les autres enfants seront tous HTZ et porteurs sains.



Dans le cas d'un individu malade qui épouse un autre malade (union très rare), à chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade et de 100%.





**V.4.2.4. Exemple de maladies autosomiques récessives****A. Albinisme**

C'est une maladie génétique et héréditaire qui affecte la pigmentation et se caractérise par un déficit de production de la mélanine (**Figure 24**). L'albinisme oculocutané est une anomalie congénitale de la formation de mélanine qui provoque une hypopigmentation diffuse de la peau, des cheveux et des yeux. L'albinisme oculaire affecte les yeux mais généralement pas la peau. L'atteinte oculaire provoque un strabisme, un nystagmus et une diminution de la vision.



**Figure 24** : Fille albinos

**B. Tay sach (idiotie amaraucique familiale)**

C'est une déficience d'une enzyme, hexasaminidase A (Hex A), une enzyme requise dans le métabolisme des sphingolipides nécessaires aux cellules nerveuses. Elle se caractérise par un retard mental et la perte des fonctions neuromusculaires. Cette maladie se développe avant l'âge d'un an et l'enfant meurt avant l'âge de 4 ans (**Figure 25**).



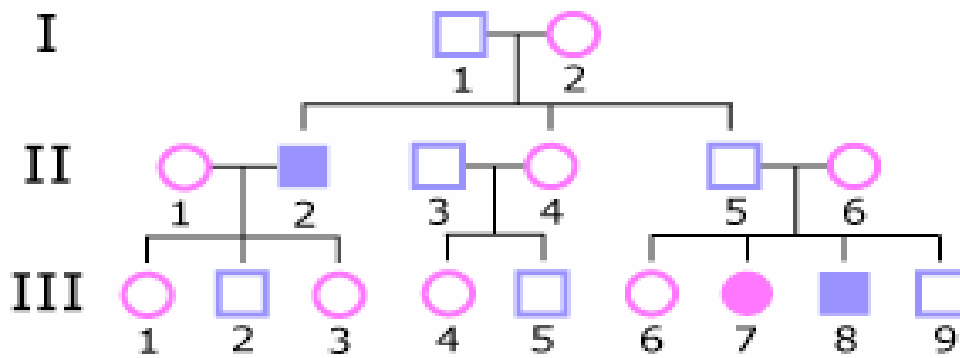
**Figure 25** : Enfant atteint de Tay sach.

**D. Mucoviscidose**

C'est pathologie caractérisée par l'obstruction de canaux présents dans l'organisme par du mucus. Dans la famille ci-dessous, III-7 et III-8 sont atteints de mucoviscidose, la maladie autosomique récessive la plus fréquente en Europe (un nouveau-né sur 3 000 environ).

Ils sont porteurs de deux allèles pathologiques, et leurs parents II-5 et II-6 sont hétérozygotes porteurs sains. Dans la plupart des cas, on observe très rarement d'autres individus atteints parmi les ascendants (comme ici II-2), aussi bien pour la mucoviscidose que pour toutes les autres maladies récessives qui sont plus rares qu'elle.





- **Analyse de l'arbre**

Aucun des parents d'un malade n'est atteint par la maladie.

Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations.

Les hommes et les femmes sont également atteints.

**Ces observations sont conformes au mode autosomique récessif.**

- **Risques pour la descendance**

Le risque de "transmettre" la maladie pour une personne homozygote malade (aa) ou pour une personne apparenté sain hétérozygote (Aa) dépend du statut de son conjoint.

Le risque de "transmettre" la maladie pour une personne homozygote saine (AA) est nul.

### V.4.3. Maladies gonosomique dominantes

#### V.4.3.1. Définition

Ce sont les maladies qui impliquent des gènes situés sur le chromosome X et qui nécessitent la présence d'un seul allèle muté pour que la maladie se manifeste.

Les individus de sexe masculin n'ont qu'un seul chromosome X : ils sont hémizygotés et ne possèdent qu'un seul exemplaire des gènes du chromosome X. Par conséquent, la question de la dominance ou de la récessivité ne se pose pas chez les individus de sexe masculin :

- Soit le gène est muté : ils sont atteints,
- Soit le gène est normal : ils sont sains.

Les femmes possèdent deux chromosome X et deux exemplaires de chacun des gènes localisés sur le chromosome X. Alors, la question de la dominance ou de la récessivité ne se pose que chez les individus de sexe féminin :

- Si la maladie survient quand un seul gène est muté, elle est dominante,
- Si la maladie survient seulement quand les deux exemplaires sont mutés, elle est récessive.

Si **a** désigne l'allèle X **normale** et **A** désigne l'allèle X **anormale**:

- Pour les individus du sexe féminin :  $X^A X^A$  et  $X^A X^a$  (malade),  $X^a X^a$  (saine).
- Pour les individus du sexe masculin :  $X^A Y$  (malade),  $X^a Y$  (sain).

**V.4.3.2. Caractéristiques**

- La transmission est verticale, la maladie existe dans toutes les générations.
- Pas de transmission père fils
- Il y'a plus de femmes atteintes que d'homme. Mais en général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons hémizygotés.

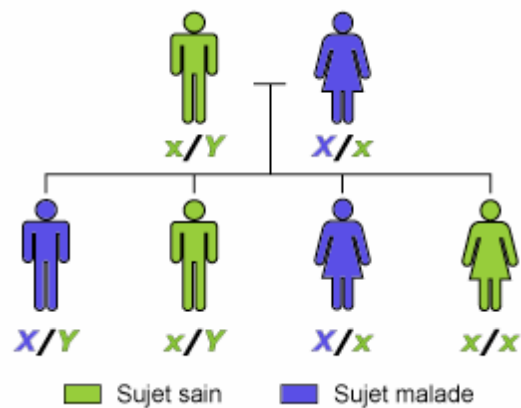
**V.4.3.3. Risque de transmission**

La transmission des maladies dominantes liées à l'X est différente suivant que le parent atteint est le père ou la mère:

**A. Transmission par une mère malade**

A chaque grossesse, le risque :

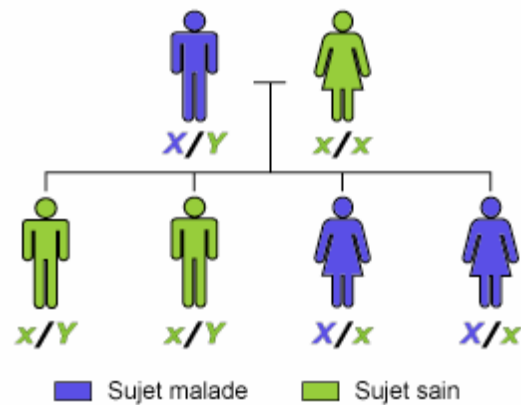
- qu'un garçon soit malade est de 50%
- qu'une fille soit malade est de 50%



**B. Transmission par un père malade**

A chaque grossesse, le risque :

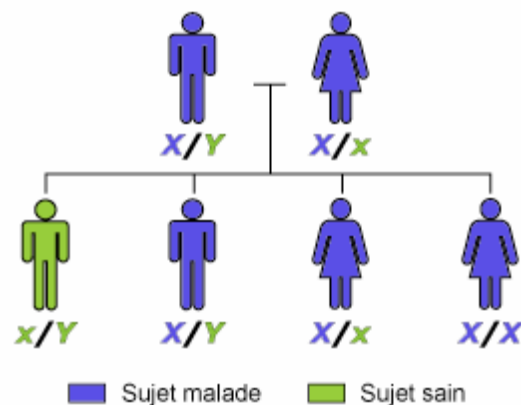
- qu'un garçon soit malade est de 0%
- qu'une fille soit malade est de 100%



**C. Transmission par deux parents malades**

A chaque grossesse, le risque :

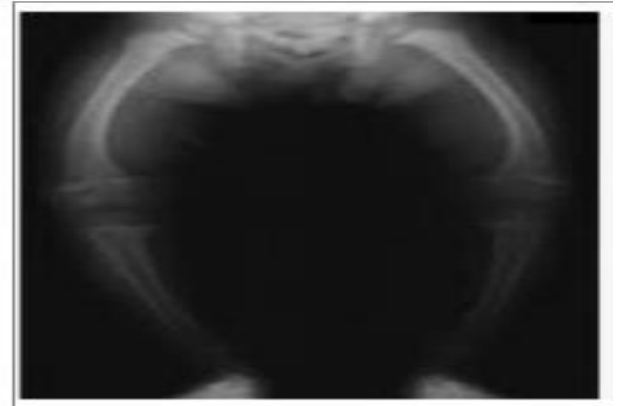
- qu'un garçon soit malade est de 50%
- qu'une fille soit malade est de 100%



#### V.4.3.4. Exemple de maladies gonosomiques dominantes

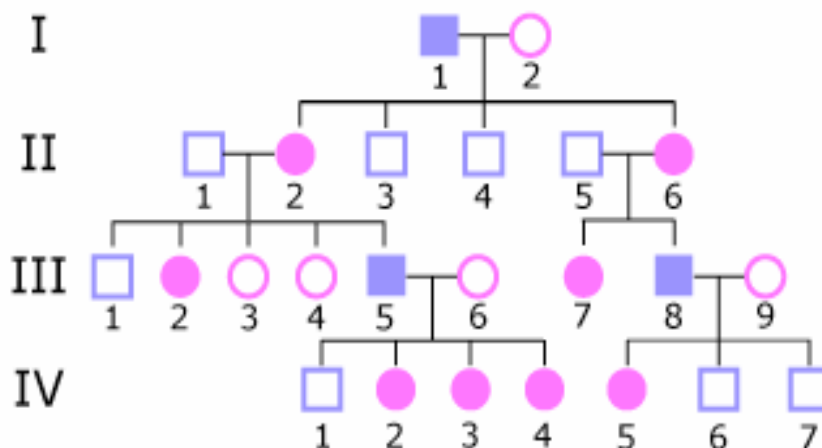
##### A. Rachitisme vitamino-dépendant

C'est un trouble héréditaire du métabolisme de la vitamine D qui aboutit à la déformation rachitique du squelette (**Figure 26**). La maladie est causée par des mutations sur le gène CYP27B1 codant pour l'enzyme 1-alpha hydroxylase qui transforme le calcidiol, précurseur de la vitamine D, en calcitriol.



**Figure 26** : radiographie de Rachitisme.

Dans la famille suivante, plusieurs personnes sont atteintes de rachitisme vitamino-résistant :



##### • Analyse de l'arbre

-On constate que toutes les filles d'un homme atteint sont atteintes, mais qu'il n'y a pas de transmission père-fils.

-Par contre, tous les enfants d'une femme atteinte ne sont pas malades. Il y a plus de femmes atteintes que d'hommes atteints.

**Ces observations sont conformes au mode dominant lié à l'X.**

##### • Risques pour la descendance

-Les hommes atteints "transmettront" la maladie à toutes leurs filles mais à aucun de leurs garçons.

-A chaque grossesse d'une mère atteinte, le risque que l'enfant, fille ou garçon, soit malade est de 50%.

-Les enfants sains ne "transmettent" pas la maladie.

**V.4.4. Maladies gonosomiques récessives**

**V.4.4.1. Définition**

Ce sont les maladies qui impliquent des gènes situés sur le chromosome X et qui nécessitent la présence de deux allèles mutés pour que la maladie se manifeste.

Si **a** désigne l'allèle X **anormale** et **A** désigne l'allèle X **normale**:

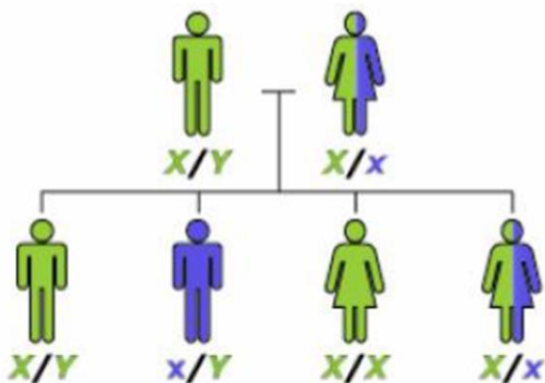
- Pour les individus du sexe féminin :  $X^A X^A$  (saine) et  $X^A X^a$  (porteuse saine),  $X^a X^a$  (malade).
- Pour les individus du sexe masculin :  $X^A Y$  (sain),  $X^a Y$  (malade).

**V.4.4.2. Caractéristique et risque de transmission**

Les homozygotes pour l'allèle pathologique étant très rares dans le sexe féminin, les individus atteints sont essentiellement, voire exclusivement des hommes.

La transmission des maladies liées à l'X est différente suivant que le parent atteint est le père ou la mère, on distingue trois cas représenté ci-dessous :

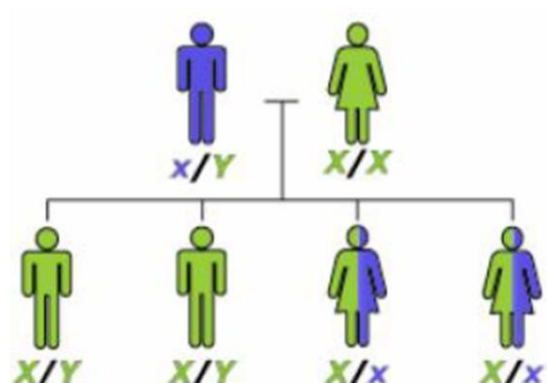
**Transmission par une mère conductrice**



■ Sujet malade    ■ Sujet sain  
■ Femme hétérozygote conductrice

- A chaque grossesse, le risque :
- qu'un garçon soit malade est de 50%
  - qu'une fille soit conductrice est de 50%

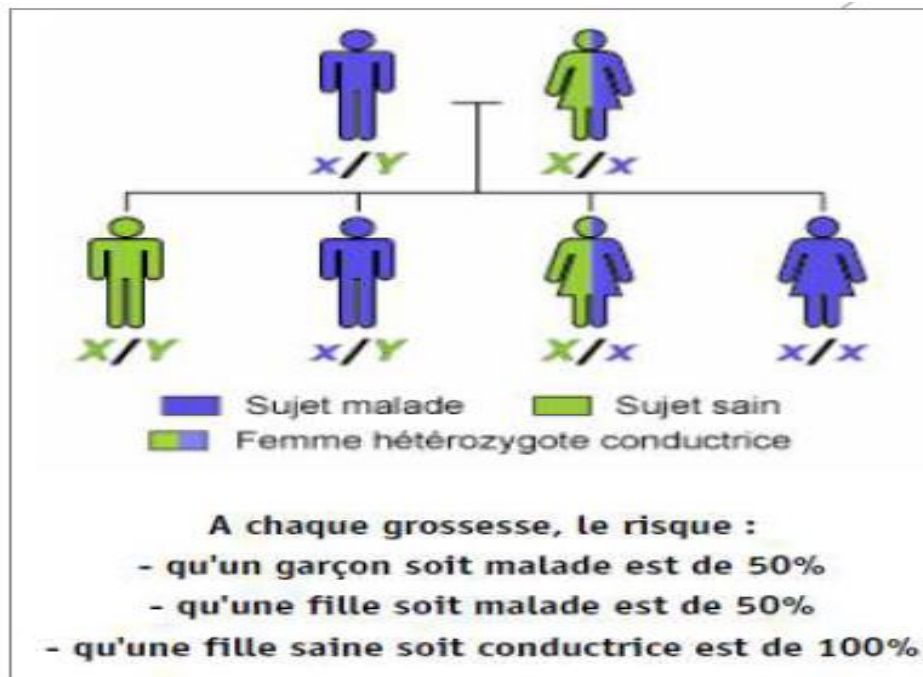
**Transmission par un père malade**



■ Sujet malade    ■ Sujet sain  
■ Femme hétérozygote conductrice

- A chaque grossesse, le risque :
- qu'un garçon soit malade est de 0%
  - qu'une fille soit conductrice est de 100%

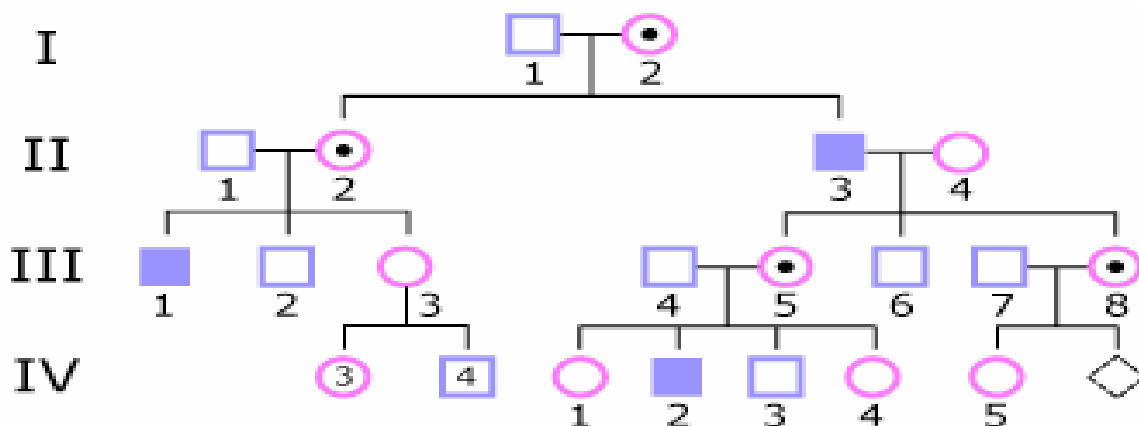
**Transmission par un père malade et une mère conductrice**



**V.4.4.3. Exemple de maladies gonosomiques récessives**

**A. Hémophilie**

Une maladie caractérisée par l'absence de coagulation sanguine suite à une mutation d'un gène codant pour un facteur de coagulation. Quatre membres de la famille suivante sont atteints d'hémophilie :



- **Analyse de l'arbre**

-Dans cette famille, on constate que seuls les hommes sont atteints. Il n'y a aucune transmission père-fils. Toutes les filles d'un homme malade sont conductrices.

-La moitié environ des fils d'une femme conductrice sont malades. Toutes les filles d'une femme conductrice ne sont pas conductrices.

**Ces observations sont conformes au mode récessif lié à l'X.**

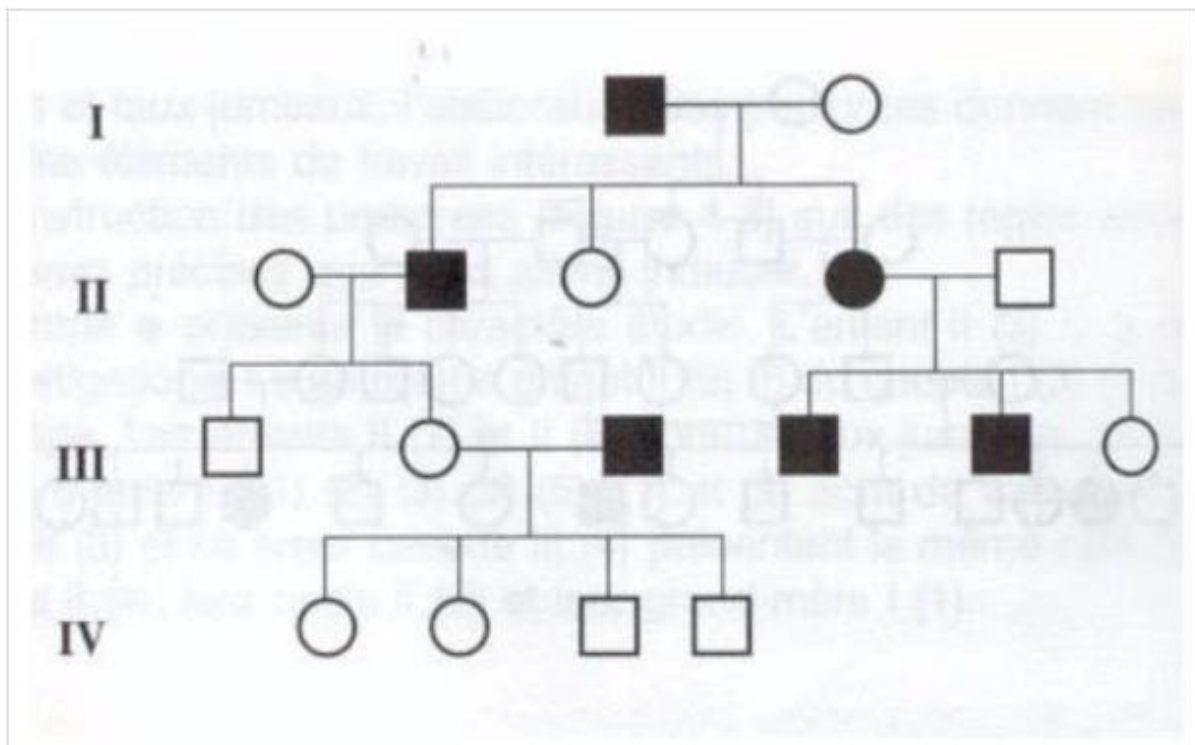
- **Risques pour la descendance**

-Un père malade ne "transmettra" la maladie à aucun de ses fils mais toutes ses filles seront conductrices.

-Une femme hétérozygote conductrice a un risque de 50% de transmettre son chromosome X muté à chacun de ses enfants. Dans ce cas, la moitié des garçons seront malades et la moitié des filles seront conductrices.

### B. Daltonisme

C'est une anomalie de la vision des couleurs (gène muté est Xq27). Cette anomalie est plus fréquente chez les garçons que chez les filles. Le gène impliqué dans la vision des couleurs est situé sur le chromosome X et présente deux allèles : d+ permettant une vision normale et d provoquant le daltonisme. Le pedigree ci-dessous représente une famille dont certains membres sont atteints de daltonisme.



- Les filles auront un risque de 50% de recevoir le X muté de la mère HTZ (Deux X malades seront malade).
- Tous les garçons auront un risque de 50% d'être malades.

**Exercice :**

Le daltonisme est une affection héréditaire liée au chromosome X. Le gène responsable de cette affection se manifeste à l'état récessif. Dans le couple étudié, la mère distingue parfaitement les couleurs, mais son mari ne les distingue pas. Leurs fils, Jean, est daltonien ainsi qu'une des deux sœurs de Jean : Françoise. Elle a 3 enfants dont 2 garçons daltoniens et une fille qui distingue bien les couleurs. Jean a deux enfants, 1 garçon et une fille, qui distinguent parfaitement les couleurs. La fille de Jean a épousé un homme daltonien, et ils ont 2 garçons et 2 filles qui distinguent bien les couleurs.

1/ Construire le pedigree de cette famille

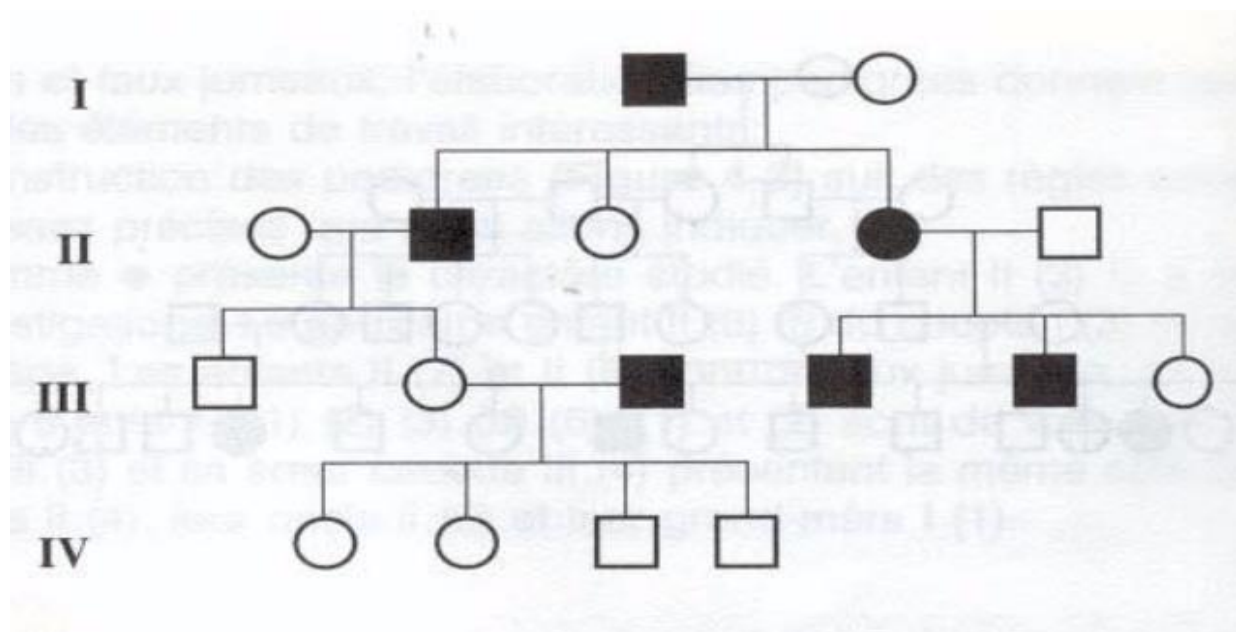
2/ Génotype de la mère de Jean

3/ Génotype du père des enfants de Françoise

4/ Quel peut être le génotype de la femme de Jean

5/ Quel peut être le génotype de la fille de Jean

6/ La fille de Jean peut-elle avoir des enfants non daltoniens avec son mari ?

**Solutions :**

2/ Génotype de la mère de Jean

Mère de Jean : XX : saine ou XX\* : apparemment saine (vectrice)

Le père de Jean étant daltonien : X\*Y

→ Si la mère possède un génotype XX, tous les enfants devraient être non daltoniens, ce qui n'est pas le cas. Donc mère de Jean : XX\*

La descendance :

	X*	Y
X	XX*	XY
X*	X*X*	X*Y

3/ Père des enfants de Françoise

Françoise : X\*X\*

Son mari : XY ou X\*Y

→ Si X\*Y, tous les enfants seraient daltoniens mais ce n'est pas le cas : donc père des enfants : XY

	X*	Y
X*	X*X*	X*Y
X*	X*X*	X*Y

4/ Génotype de la femme de Jean, Jean : X\*Y Sa femme :

XX ou XX\*

Les deux génotypes sont possibles et permettent d'avoir des enfants non daltoniens.

Quelle que soit la situation, les filles ne pourront pas être XX, elles sont vectrices (XX\*).

	X*	Y
X	XX*	XY
X	XX*	XY

	X*	Y
X	XX*	XY
X*	X*X*	X*Y

5/ Génotype de la fille de Jean

→ Elle voit bien, donc : XX ou XX\*, mais elle possède le chromosome X\* de son père, donc XX\*

6/ La fille de Jean peut-elle avoir des enfants non daltoniens avec son mari ?

→ Oui, la preuve : sur le pedigree. Mais les filles non daltoniennes seront vectrices car le père est malade (même situation que parents de Jean).



## Chapitre VI

### *Aberrations chromosomiques*

### VI.1. Définition

Les anomalies chromosomiques sont des mutations rares qui entraînent des changements du nombre ou de la structure des chromosomes. La classification de ces anomalies se fait selon plusieurs critères, la nature, l'époque de l'apparition, leurs répartitions dans l'organisme, et selon leur influence sur le phénotype (**Tableau VII**).

**Tableau VII** : Classification des anomalies chromosomiques.

	<b>Anomalie</b>	<b>Caractéristiques</b>
<b>Nature</b>	de nombre	Affectent le nombre des chromosomes.
	de structure	Impliquent une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'une perte ou d'un réarrangement (recollement anormal) d'une partie du matériel génétique.
<b>Epoque d'apparition</b>	constitutionnelle	Se produisent avant la fécondation, dans l'un des gamètes des parents, ou bien lors des premières divisions du zygote
	acquise	Se produit au cours de la vie d'un individu qui est né avec un caryotype normal.
<b>Répartition dans l'organisme</b>	homogène	Ils sont présents dans toutes les cellules de l'organisme.
	mosaïque	Ne touchent qu'une partie des cellules de l'individu.
<b>Modifications du phénotype</b>	non équilibrée	Perte ou gain de matériel génétique (visible au caryotype classique) dont la conséquence est décelable au niveau du phénotype.
	équilibrée	Ces anomalies n'ont pas d'effet phénotypique; sauf lorsqu'il s'agit d'une anomalie de structure, qui entraîne la cassure du chromosome au niveau d'un gène indispensable au développement normal. La conséquence est une maladie génétique correspondante

### VI. 2. Anomalies du nombre







Ce genre d'anomalie affecte le nombre de chromosome. On distingue les aneuploïdies et les euploïdies. La première désigne la présence de chromosomes en plus ou en moins dans une

paire de chromosomes. Le nombre de chromosomes dans les autres paires reste inchangé. Tandis que pour la deuxième, le nombre de chromosomes est augmenté ou diminué, mais l'équilibre entre lots de chromosomes homologues est conservé.

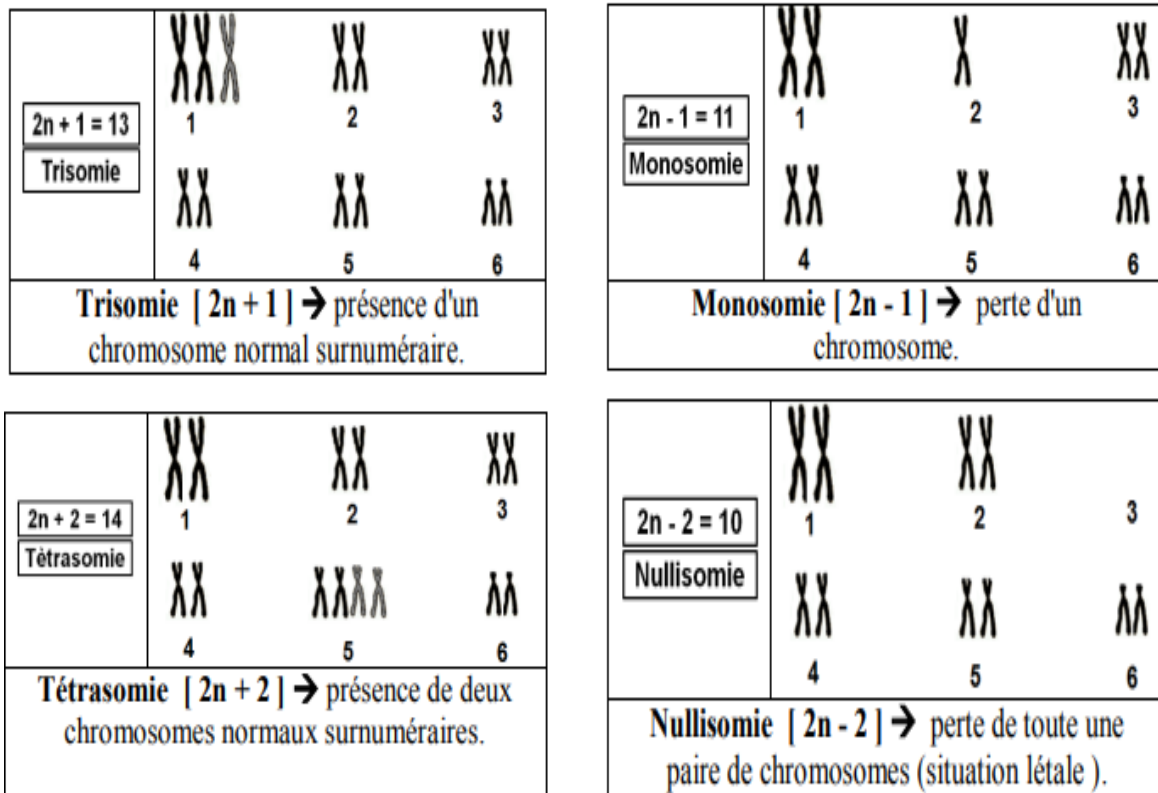
### VI.2.1. Aneuploïdie

#### A. Types d'aneuploïdie

- **L'aneuploïdie par excès** : qui correspond à un gain de chromosomes
  - La trisomie [ $2n + 1$ ]
  - La tétrasomie [ $2n + 2$ ]
  - La pentasomie [ $2n + 3$ ]....etc.
- **L'aneuploïdie par défaut** : qui correspond à une perte de chromosomes
  - La monosomie [ $2n - 1$ ]
  - La nullisomie [ $2n - 2$ ]
- **Exemple** : Si on considère un organisme vivant dont le nombre de chromosome est  $2n=12$ , représenté dans la figure ci dessous.

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">2n = 12</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Diploïde</div>	 1	 2	 3
	 4	 5	 6
<b>Diploïdie : état normal</b> : chaque chromosome a son homologue et les chromosomes se classent par pair d'homologues.			

Les formules chromosomiques d'un individu trisomique, tétrasomique, monosomique ou nullisomique sont représentés ci dessous :



### B. Fréquence des aneuploïdies

-Aneuploïdies autosomiques : chez les humains les trisomies autosomiques complètes peuvent exister pour n'importe quel chromosome. Comme exemples, on peut citer, **la trisomie 21** (syndrome de Down), **la trisomie 18** (syndrome d'Edward), **la trisomie 13** (syndrome de Patau) (**Figure 27**).

-Aneuploïdies gonosomiques : beaucoup plus fréquentes que les aneuploïdies autosomiques, elles peuvent concerner aussi bien le chromosome X que le chromosome Y. Parmi les exemples, on cite, **le syndrome Triplo X (47, XXX)**, **le syndrome de Klinefelter (47, XXY)**, **le syndrome du double Y (47, XYY)**, et **la monosomie X** est responsable du syndrome de **Turner (45, XO)**.

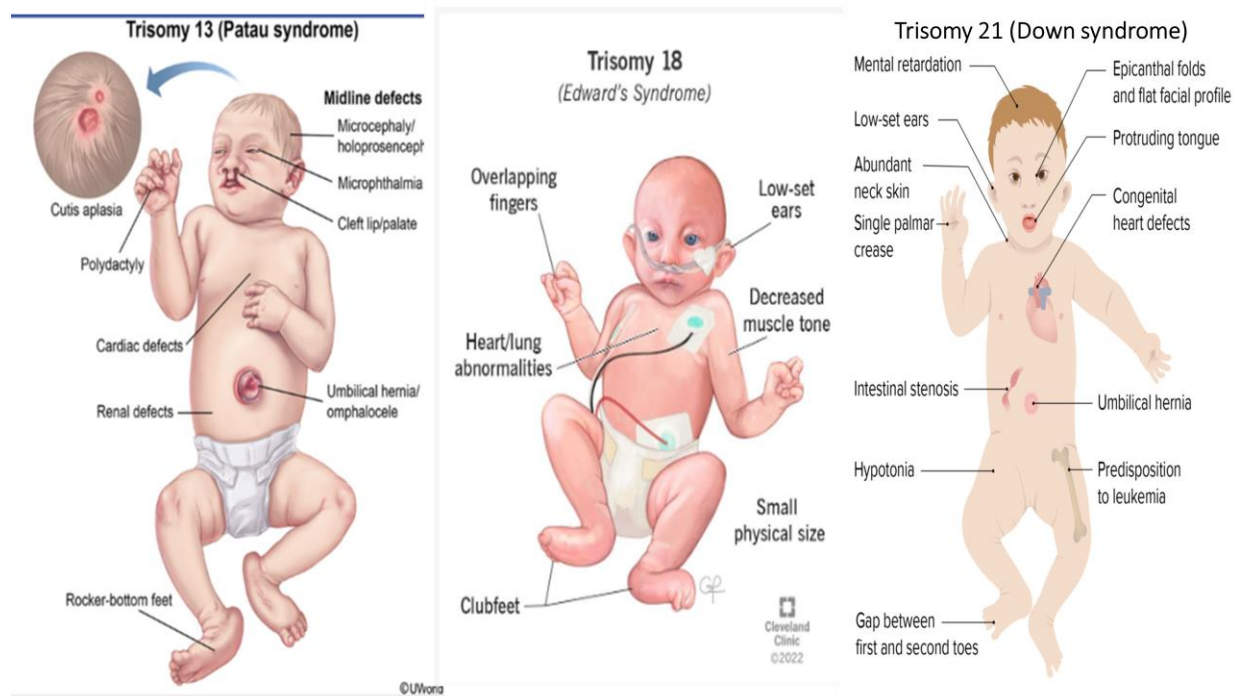


Figure 27 : différences morphologiques et physiologiques entre la Trisomie 13,18 et 21.

### C. Mécanisme d'apparition des aneuploïdies

Les aneuploïdies résultent d'une non-disjonction méiotique ou mitotique. Une non-disjonction est la situation dans laquelle deux chromosomes (ou chromatides) homologues ne se séparent pas lors de l'anaphase, mais passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une cellule fille. Une non-disjonction méiotique produit des anomalies homogènes, alors qu'un non disjonctions mitotiques produit des anomalies en mosaïque.

#### • Non-disjonction méiotique

Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle. Elle concerne deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique (anaphase I) ; ou deux chromatides-soeurs, lors de la deuxième division méiotique (anaphase II) (Figure 28).

Dans les deux types de non disjonction, les gamètes possédant un chromosome (ou une chromatide) en excès produisent un zygote trisomique. Les gamètes possédant un chromosome (ou une chromatide) en moins produisent un zygote monosomique.

#### • Non-disjonction mitotique

Lors de l'anaphase d'une mitose anormale, deux chromatide soeurs (appartenant à un même chromosome) migrent ensemble vers un même pôle cellulaire. La cellule fille qui reçoit les deux chromatides (une chromatide normale + une chromatide en excès) sera trisomique  $[2n + 1]$ . L'autre cellule fille qui ne reçoit pas la chromatide du chromosome en question sera monosomique  $[2n - 1]$  (Figure 29).

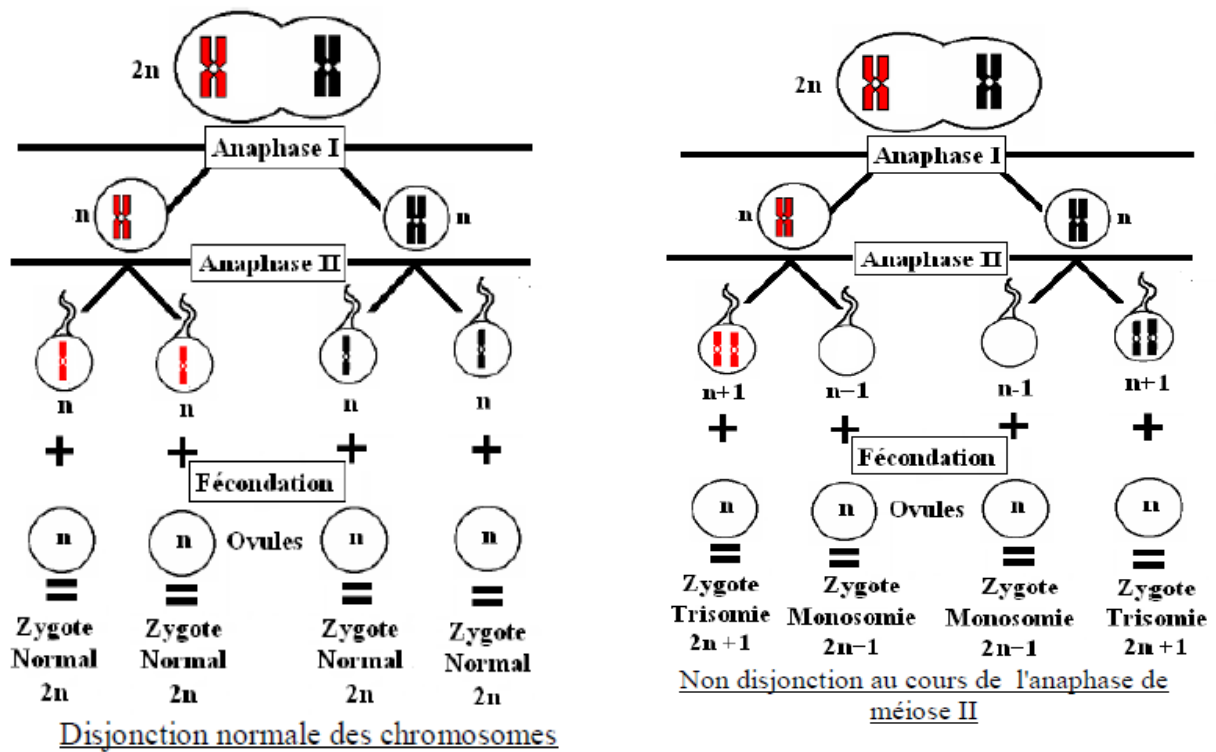


Figure 28 : comparaison d'une méiose normale et anormale

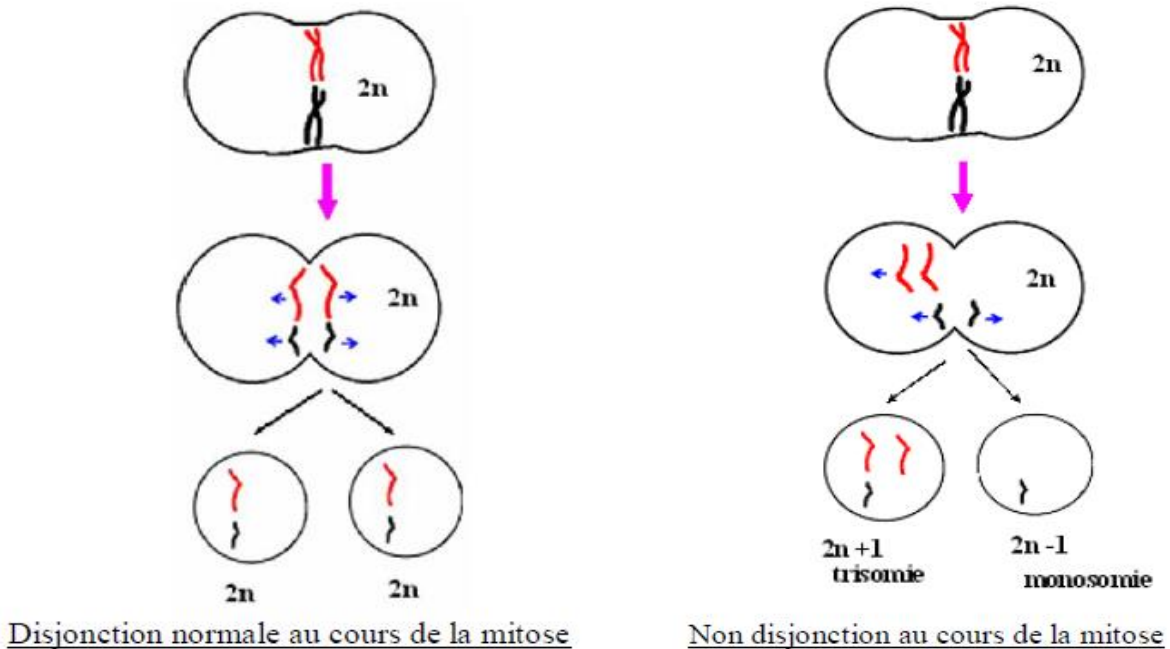


Figure 29 : Comparaison d'une mitose normale et anormale

VI.2.2. Euploïdie

A. Type des euploïdies

On peut théoriquement rencontrer des individus **monoploïdes ou polyploïdes**.

- **Monoploïdie** (1n) : état d'une cellule ou d'un organisme possédant le lot chromosomique de base où chaque chromosome est présent en un seul exemplaire.

- **Polyploïdie** : état d'une cellule ou d'un organisme possédant plus de deux chromosomes dans chacun de ses lots de chromosomes homologues.

On peut rencontrer des individus :

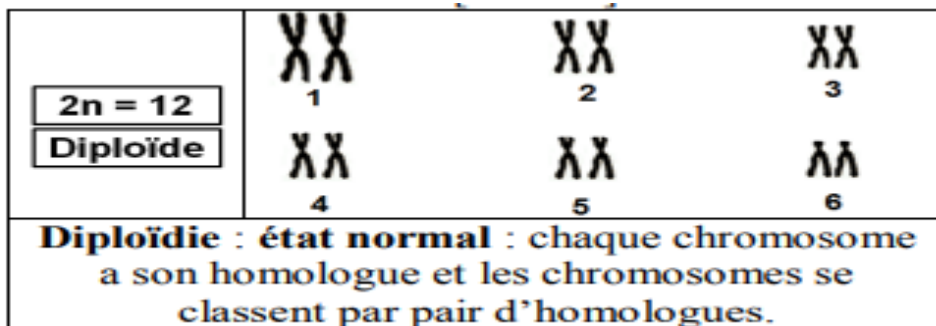
- **Triploïde** (3n) [2n + n]

- **Tétraploïde** (4n) [2n + 2n]

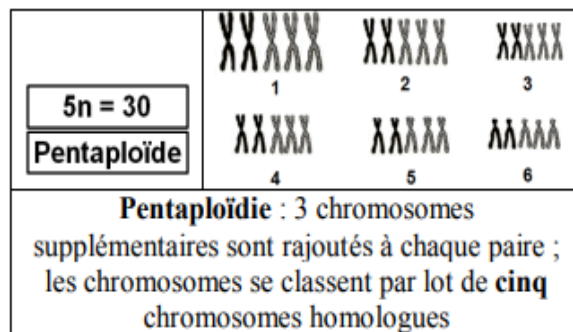
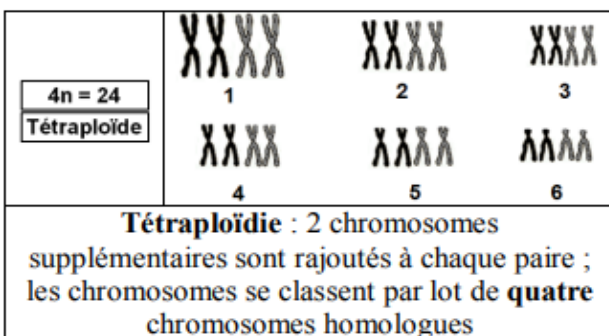
- **Pentaploïde** (5n) [2n + 3n]

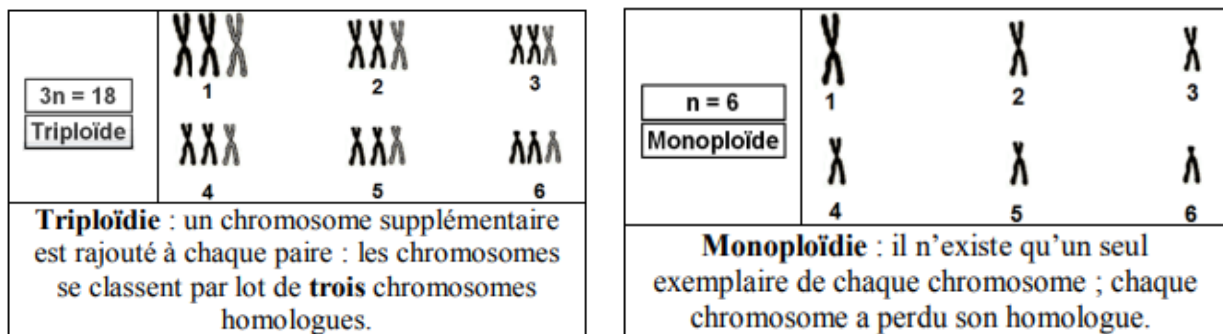
- **Hexaploïde** (6n) ; **heptaploïde** (7n) ; **octoploïde** (8n) ...etc.

**Exemple** : Si on considère un organisme vivant dont le nombre de chromosome est  $2n=12$ , représenté dans la figure ci dessous.



Les formules chromosomiques d'un individu monoploïde, triploïde, tétraploïde, et pentaloïde sont représentés ci dessous :





### B. Fréquences des euploïdies

-**Chez les végétaux** : la polyploïdie est très fréquente.

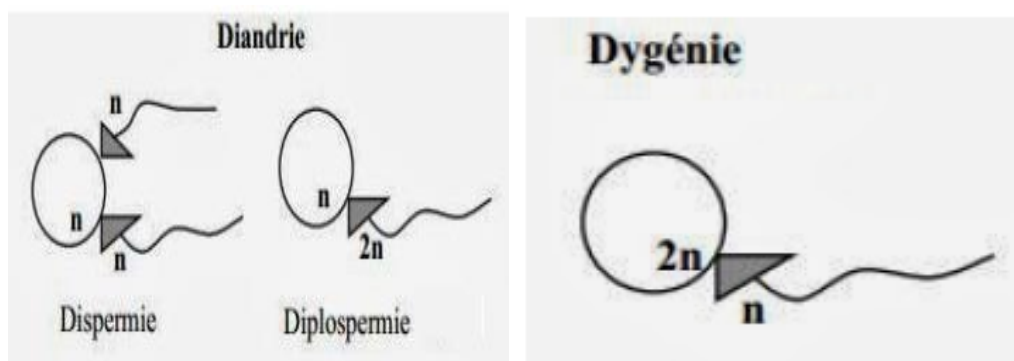
-**Chez les animaux** : la polyploïdie viable est rare, à l'exception de quelques cas rencontrés chez certains lézards, amphibiens et poissons. Les cas de polyploïdies chez les autres espèces sont **incompatibles avec la vie** : la majeure partie des cas meurent *in utero*, alors que de très rares grossesses polyploïdes aboutissent à la naissance d'individus vivants qui meurent au cours des premières heures ou jours de la vie, à cause de multiples malformations congénitales.

### C. Mécanisme d'apparition des euploïdies

Les polyploïdies présentent un dédoublement de chromosomes soit par :

-Non-disjonction méiotique de tous les chromosomes homologues d'un parent, produit un gamète  $2n$  qui donnera après fécondation un zygote polyploïde.

- Les Triploïdies sont la conséquence fréquente d'accidents lors de la fécondation. On distingue deux mécanismes essentiels: **la diandrie (80% des cas)** et **la digynie (Figure 29)**.



**Figure 30** : mécanisme de la diandrie et de la digynie.



**VI. 3. Anomalies de structure**

C'est les mutations qui résultent de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux. Elles peuvent affecter un chromosome ou deux chromosomes.

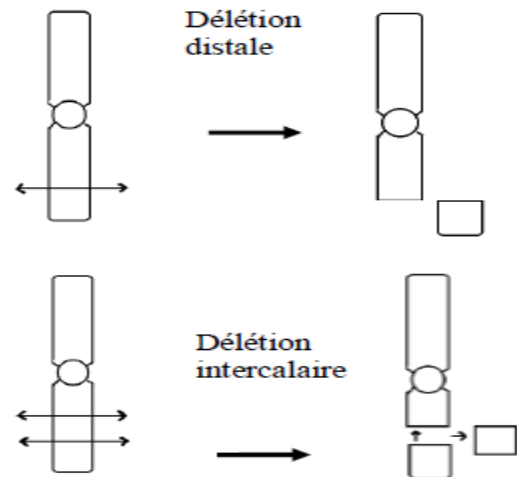
**VI.3.1. Anomalies portant sur un seul chromosome**

**A. Délétion (del)**

On distingue :

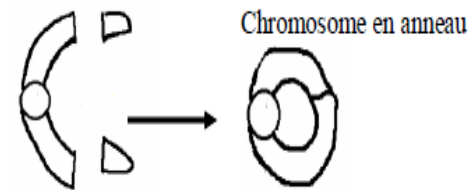
**-La délétion terminale :** elle résulte d'un seul point de cassure entraînant la perte d'un segment distal du chromosome.

**-Délétion intercalaire :** elle résulte de deux points de cassures sur un même bras chromosomique entraînant la perte du segment intercalaire.



**B. Chromosome en anneau (r) (ring en anglais)**

Il s'agit d'un chromosome anormal de forme circulaire qui résulte de la délétion des segments distaux du chromosome, suivi d'une fusion des extrémités libres du bras court et du bras long (par absence de télomères).

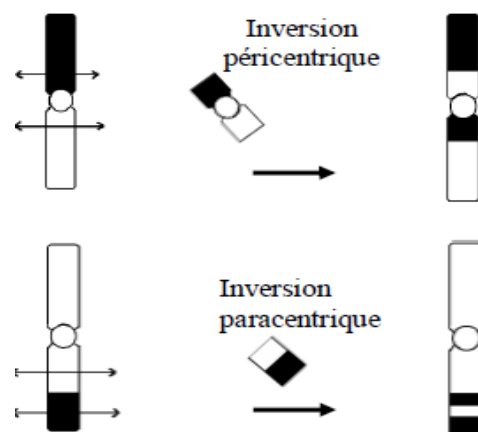


**C. Inversion (inv)**

Elle est due à deux cassures sur un même chromosome, suivies du recollement après inversion du segment intermédiaire. On distingue :

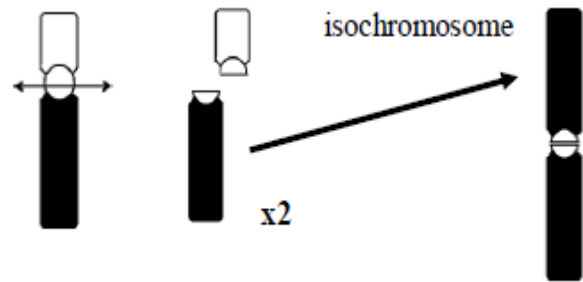
**- Inversions péricentrique :** les deux cassures se produisent de part et d'autre du centromère.

**-Inversions paracentrique :** les deux cassures se produisent sur le même bras chromosomique.



**D. Isochromosome (i)**

Chromosome qui a perdu l'un de ses bras qui sera "remplacé" par la duplication de l'autre bras. Ainsi un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome.

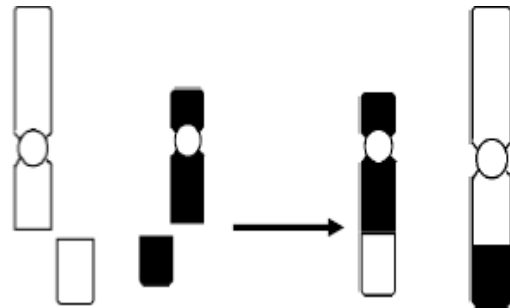
**VI.3. 2. Anomalies portant sur deux chromosomes**

**A. Translocation :** On distingue deux formes majeures de translocations :

- Translocation réciproque
- Translocation robertsonienne

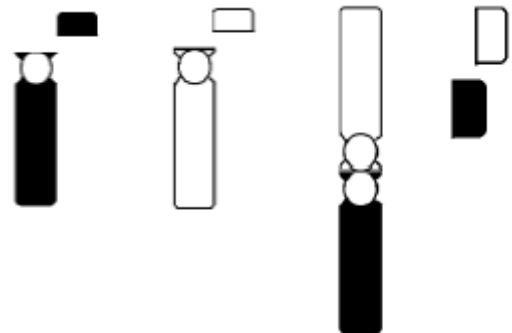
- **Translocation réciproque (t)**

Échanges de segments distaux entre deux chromosomes non homologues.



- **Translocation robertsonienne (rob)**

Fusion de deux chromosomes acrocentriques à proximité des centromères. Le chromosome qui en résulte comporte les bras longs des 2 acrocentriques fusionnés, alors que leurs bras courts sont perdus. On obtient alors un chromosome dicentrique (dic), possédant 2 centromères. L'un des 2 centromères est généralement inactivé afin d'éviter les problèmes de ségrégation lors de l'anaphase.



- **Autres anomalies :** il existe d'autres anomalies de structure d'importance ou de fréquences moindres comme l'insertion (ins) et les chromosomes dicentriques ou pseudodicentriques .....ect.

- **Griffiths, A. J. F., Wessler, S. R., Carroll, S. B., Doebley, J.** (2004). Introduction à l'analyse génétique. 6<sup>ème</sup> édition de Boeck Supérieur s.a., Bruxelles. P 27-121.
- **Griffiths, A. J. F., Wessler, S. R., Lewontin, R., Carroll, S. B.** (2012). Introduction à l'analyse génétique. 9<sup>ème</sup> édition de Boeck Supérieur s.a., Bruxelles. P 1-55.
- **Thierry De Meeûs.** (2017). Initiation à la génétique des populations naturelles Applications aux parasites et à leurs vecteurs. IRD Éditions, Marseille. P 17-29.
- **Jean-Louis Serre, Louise Blottière.** (2017). Génétique En 82 fiches. 2e édition de Dunod, Paris. P 2-46/ 100-104.
- **Speicher, M.R., Antonarakis, S.E., Motulsky, A.G.** (2010). Fourth, Completely Revised Edition, Vogel and Motulsky's Human Genetics. Springer Heidelberg Dordrecht London New York. P 55-211.
- **Ramroop singh, N.** (2015). Open Genetics. Open Genetic Lectures (OGL), Thompsonrivers University KAMLOOPS, BC. P 19-169.
- **Schleif, R.** (1993). Genetics and Molecular Biology. Second edition, the Johns Hopkins Press Ltd., London. P 228-236.
- **Strachan, T., et Read, A.** (2011). Fourth edition, Garland Science, part of Taylor & Francis Group LLC, New York NY 10017, USA. P 1-61.
- **Petit, J.M., Arico, S., Julien, R.** (2011). Mini manuel de génétique. 2<sup>ème</sup> édition de Dunod, Paris. P 1-16.
- **Nickel, D.** (2019). Médecine personnalisée. Academie Suisse des Sciences Medicales (ASSM), Maison des Academies, Laupenstrasse Allemand. P 1-52.
- **Nicaud, S., Denys, V., Tost, G., Klotz, F., Le Clech, L., Russo, D.** (2017). L'ADN. Petit visuel CNRGH. © F. Rhodes/CEA. P 5-11.
- **Chateil, C.** (2013). "Crop genetic diversity benefits farmland biodiversity in cultivated fields," *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 171, 25–35.
- **Cabrol, S.** (2007). Syndrome de Turner. Encyclopédie Orphanet. P 1-3.
- **Morichon-Delvallez, N., Bouvattier, C.** (2006). Le syndrome de Klinefelter Encyclopédie Orphanet Grand Public. P 1-2.
- **Serre, J.L.** (2006). Génétique. 3<sup>ème</sup> édition de Dunod, Paris. P 1-59.
- **Serre, J.L., Gaumer, S., Netter, S.** (2018). Génétique Théorie, analyse et ingénierie. 5<sup>ème</sup> édition de Dunod, Paris. P 2-10/ 51-59.
- **Rossignol, J.L.** (1990). La recombinaison homologue : mécanisme et conséquences. *Société Française de génétique*, 6, 4-9.

- **Subramani, S., Seaton, BL.** (1988). Homologous recombination in mitotic dividing mammalian cells. *American Society for Microbiology*, 549-73.
- **San Filippo, J., Sung, P., and Klein, H.** (2008). Mechanism of Eukaryotic Homologous Recombination. *Annual Review of Biochemistry*, 77, 229–57.
- **Yueru, S. McCorvie, T.J., Yates, L.A., Zhang, L.** (2020). Structural basis of homologous recombination. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77, 3–18.
- **Taillard, W.** (1951). Le Linkage autosomique chez l'Homme. *Acta Genética*, Vol. II, Fase. 3.
- **BEERS, C.V.** (1937). Linkage Groups in *Drosophila pseudoobscura*, Race B. *Genetics*, 517.
- **MOORE, J. M.** (1983). Thomas Hunt Morgan : The Geneticist. *Amurian Zoological Journal*, 23, 855-865.
- **GUG, C., PUIU, M., JURCA-SIMINA, I.** (2000). Génétique médicale : Travaux pratiques pour les étudiants en Médecine Générale. Edition Victor Babeş. P 38-52.
- **GUG, C., PUIU, M., (2020).** GÉNÉTIQUE MÉDICALE : Cours pour les étudiants en Médecine Générale (section française). Edition Victor Babeş. P 56-77.
- **Silar, P.** (2016). Génétique : Concepts de Base et Notions Approfondies. Edition hal-02921475. P15-24.
- **Rooney. D.E.** (2001). Human cytogenetics : constitutional analysis ; a practical approach / edited by. Edition Oxford. P 152
- **Shi, Q. and Martin, R.H.** (2001). Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. *Reproduction*, 121, 655–666.
- **Liehr, T.** (2019). From Human Cytogenetics to Human Chromosomics. *International Journal of Molecular Science*, 20, 826.
- **M.K. Bhasin** (2005) Human Population Cytogenetics: A Review, *International Journal of Human Genetics*, 5:2, 83-152.
- **Riegel, M.** (2014). Human molecular cytogenetics: From cells to nucleotides. *Genetics and Molecular Biology*, 37 (1), 194-209.
- **Gray, J.E., Komatsu, K., Smith, M.D.** (2021). Defining codominance in plant communities. *New Phytologist*, 230, 1716–1730.
- **POPESCU, C.P.** (1977). Les anomalies chromosomiques des bovins (*Bos taurus* L.). État actuel des connaissances. *Annale de Génétique et de sélection animale*, 9(4), 463-470.

- **Dimassi, S., Tillaa, M., Sanlavillea, D.** (2017). Anomalies chromosomiques. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 22, 1269.
- **Synthia, M., Smith, M.D., William, J., Bremner, M.D.** (1998). Klinefelter syndrome. *Archive of International Medicine*, 158, 1309-1315.
- **Tartaglia, N, Howell, S., Sutherland, A., Wilson, R., Wilson, L.** (2010). A review of trisomy X (47, XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5:8.
- **Cereda, A., Carey, J. C.** (2012). The trisomy 18 syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7:81.
- <https://elearning.univ-bejaia.dz/mod/resource/view.php?id=296405>