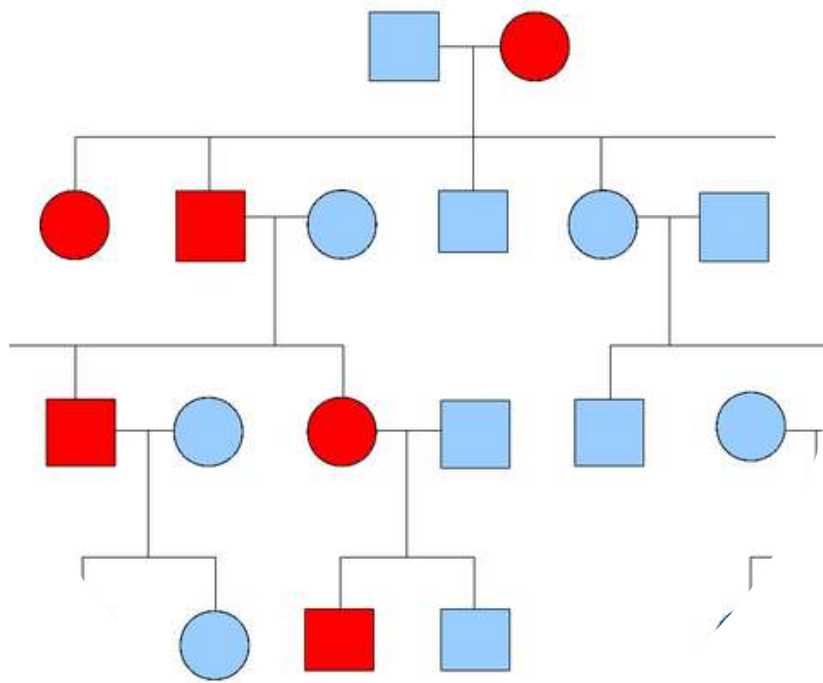


# Génétique



## SCIENCES DE LA VIE



### Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



### Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://www.biologie-maroc.com) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



### Emploi



- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE



**UNIVERSITE ABDE LMAEK ESSAADI**  
**FACULTE DES SCIENCES DE TETOUAN**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**



# **GENETIQUE HUMAINE ET MOLECULAIRE**

## **CHAPITRE II**

### **GENETIQUE CHROMOSOMIQUE**

S5

Pr: Mme BENIOURI R.

2020-2021

# **CHAPITRE II:**

## **LE CARYOTYPE HUMAIN:**

### **ANOMALIES CHROMOSOMIQUES.**

**Ces anomalies concernent à fois  
les chromosomes sexuels et les autosomes**

**Les anomalies chromosomiques sont  
la source de plusieurs pathologies**

**Les maladies chromosomiques** résultent d'un **excès** ou d'un **déficit** des **chromosomes entiers** ou des **segments chromosomiques**, qui bouleverse **la balance normale** du génome et le développement du corps humain.

Les maladies chromosomiques sont en général sporadiques, c-à-d, elles ne se transmettent pas dans les familles, bien qu'il existe des exceptions.

**Il est important que nous ayons une quantité équilibrée de matériel chromosomique, car les gènes, qui portent les instructions pour les cellules du corps, se trouvent dans les chromosomes.**

Toute modification **de nombre**, **de taille** ou **de structure** d'un de nos chromosomes a pour résultat **de modifier la quantité ou l'organisation de l'information génétique.**

Une telle modification peut entraîner des difficultés d'**apprentissage**, un **retard du développement** ou **des problèmes de santé** chez l'enfant. Les anomalies chromosomiques peuvent avoir été héritées d'un des parents

# I- LE CARYOTYPE HUMAIN ET SES ANOMALIES

## A- INTRODUCTION

Depuis 1959 date de la mise en évidence de la première anomalie chromosomique chez l'homme, la trisomie 21, l'étude des chromosomes humains a permis de mettre en évidence de très nombreux remaniements chromosomiques.

Ces remaniements chromosomiques peuvent être **constitutionnels ou acquis.**

Les remaniements constitutionnels sont présents dès la conception ou se forment lors des premières divisions du zygote.

Les remaniements acquis sont des remaniements qui vont apparaître au sein d'une cellule au cours de la vie.

Dans la majorité des cas ces remaniements acquis sont trouvés dans les cellules tumorales.

Les remaniements chromosomiques sont très nombreux, peuvent toucher tous les chromosomes et être **équilibrés ou déséquilibrés.**

# Anomalies chromosomiques

**acquises**

Apparait au cours de la vie  
Dan Certaines cellules/Tissus  
somatiques

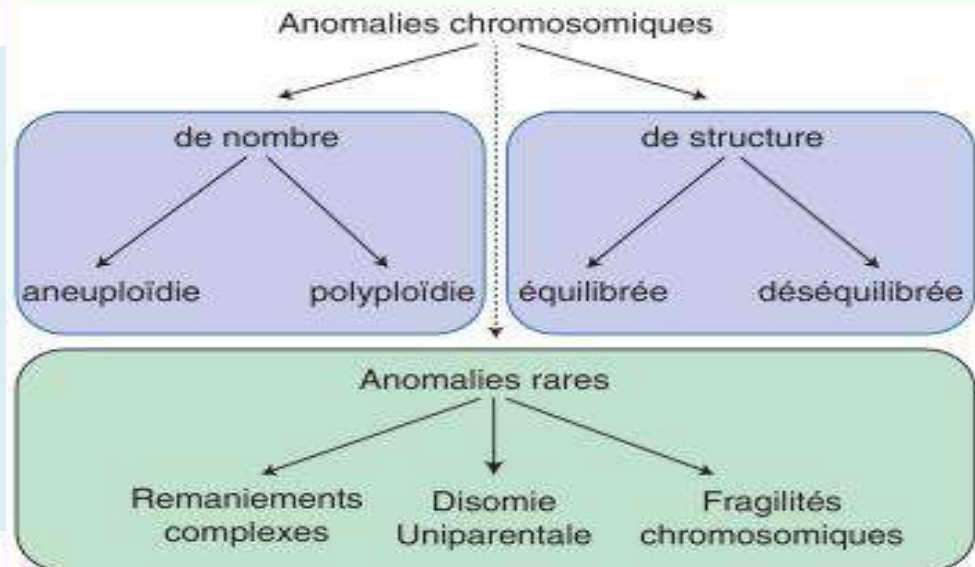
**constitutionnelles**

Apparait dans le  
zygote ou gamète

**mosaïques**

**Homogènes**

**Anomalies:**  
**constitutionnelles ou acquises**  
**Homogènes ou mosâiques**  
**équilibrés ou déséquilibrés**



## Il est classique de distinguer:

\*- les anomalies de nombre qui résultent d'une mauvaise répartition des chromosomes lors d'une division cellulaire ou d'une anomalie de la fécondation

- Trisomie = 47 chromosomes
- Monosomie = 45 chromosomes

\*- les anomalies de structure qui impliquent une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal.

- Les délétions
- Les translocations
- Les inversions
- Les duplications

**Une anomalie chromosomique peut être :**

\*- Homogène: présente dans toutes les cellules d'un individu.

\*- En mosaïque: présente dans une sous population cellulaire.

C'est une anomalie **postzygotique** :

**mos 45, X/46, XX**

**mos 45, X/47, XXX/46, XX**

## **B- LA STRUCTURE ET ORGANISATION DES CHROMOSOMES.**

Le chromosome est une unité physique de matériel génétique contenant une **seule molécule d'ADN** (donc 46 molécules d'ADN).

Les chromosomes contiennent de **l'ADN, de l'ARN et des protéines.**

**Mais comment ces matériaux sont-ils organisés pendant l'interphase ou lors de la division cellulaire?**

Connaître l'organisation des composants moléculaires qui constituent les chromosomes est essentiel à la compréhension de la fonction du matériel génétique.

Dans les cellules eucaryotes, le matériel génétique est organisé en une structure complexe constituée d'ADN et de protéines et il est localisé dans un compartiment spécialisé, le **noyau.**

Cette structure a été baptisée **chromatine.**

Environ deux mètres d'ADN dans chaque cellule doivent être contenus dans un noyau de 6  $\mu\text{m}$  de diamètre.



▲ **Cellule humaine : 2m d'ADN**, pour un noyau de 6 µm de diamètre:

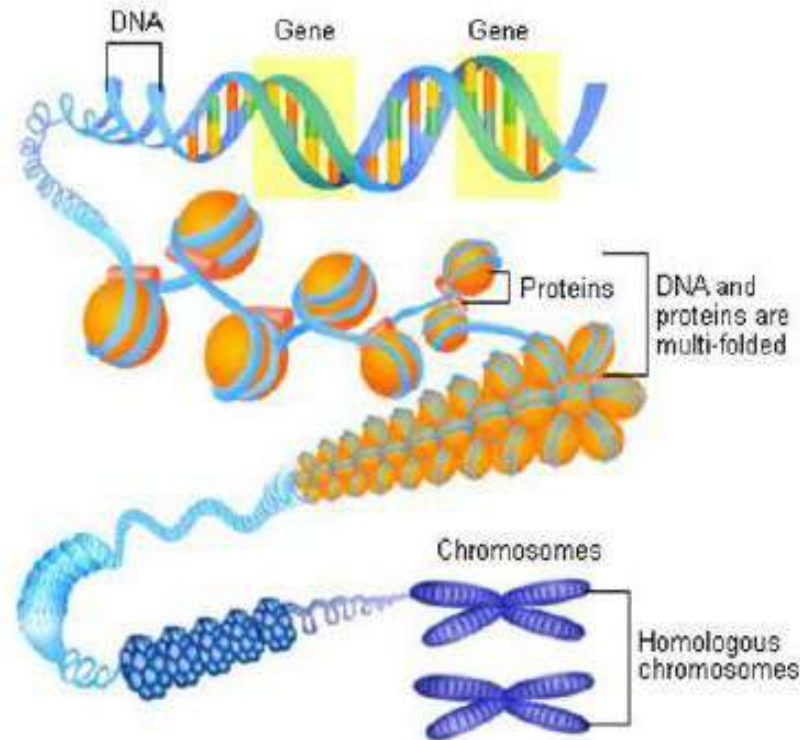
▲ **équivalent** : 40 km d'un fil très fin dans une balle de tennis,

▲ **empaquetage de l'ADN est réalisé par des protéines spécifiques** qui la plient en une pelote très bien organisée (chromatine, chromosome),

▲ **génome humain =  $3.2 \times 10^9$**  nucléotides, 23 chromosomes

ex: chromosome 22 (2 µm) :

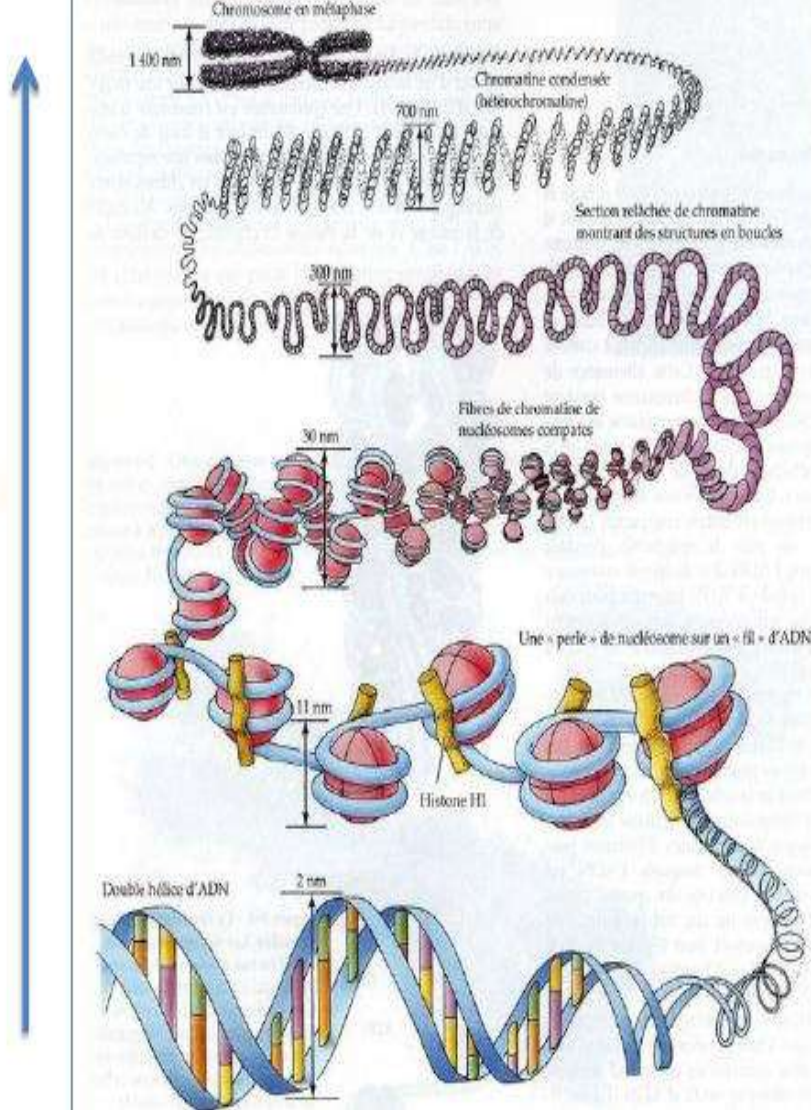
48 millions de paire de nucléotides =  
**1.5 cm d'ADN.**



**L'ADN est enroulée autour des histones (protéines).**

**La combinaison d'ADN et d'histones s'appelle la chromatine.**

**La chromatine se condense pour former les chromosomes.**



chromosome

**Le complexe  
« ADN-Protéines »  
s'enroule en une spirale  
plus au moins serrée  
selon le stade  
du cycle cellulaire.**

chromatine

**\*- L'interphase :**  
**la spirale est relâchés,**  
**les chromosomes**  
**ne peuvent pas être**  
**distingués car ils sont**  
**étirés et emmêlés**

ADN seul

**ressemblant à une pelote  
de laine: la chromatine**

**\*- La division cellulaire : la spirale se condense encore plus pour atteindre un degré maximum de compaction de chromosomes qui seront visibles.**

**➔ Les chromosomes, visibles seulement pendant la division cellulaire, sont composés de fibres de chromatine étroitement empaquetées.**

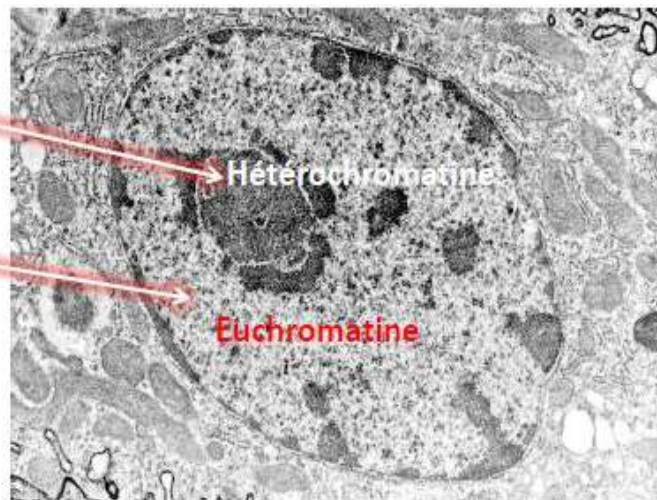
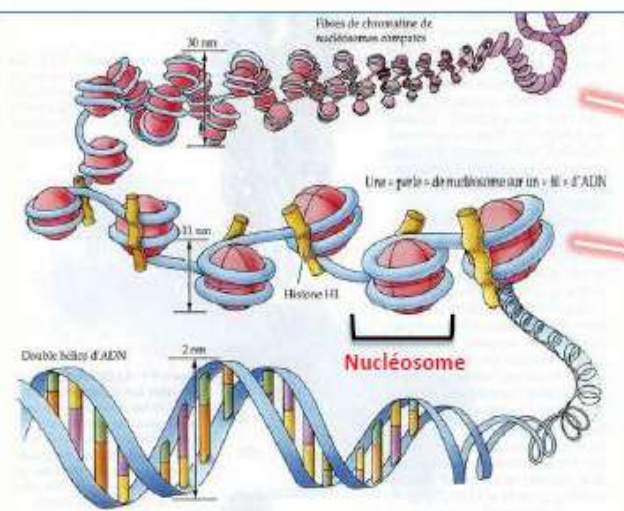
# 1- Evolution de l'état de condensation de l'ADN au cours du cycle cellulaire

## a- La chromatine

**Pendant l'interphase, la chromatine** est dispersée dans le noyau et l'ADN de chaque chromosome est répliqué.

Ce degré de compaction permet à l'ADN d'être rapidement accessible afin de permettre son interaction avec les machineries protéiques régulant les fonctions de la chromatine:

- **la réplication**
- **la réparation et**
- **la recombinaison.**



Noyau de cellule observé au microscope électronique

## Interphase

**Chromatine : support de l'information génétique**

- 1. Euchromatine**
- 2. Hétérochromatine**



## a1- Au sein du noyau interphasique,

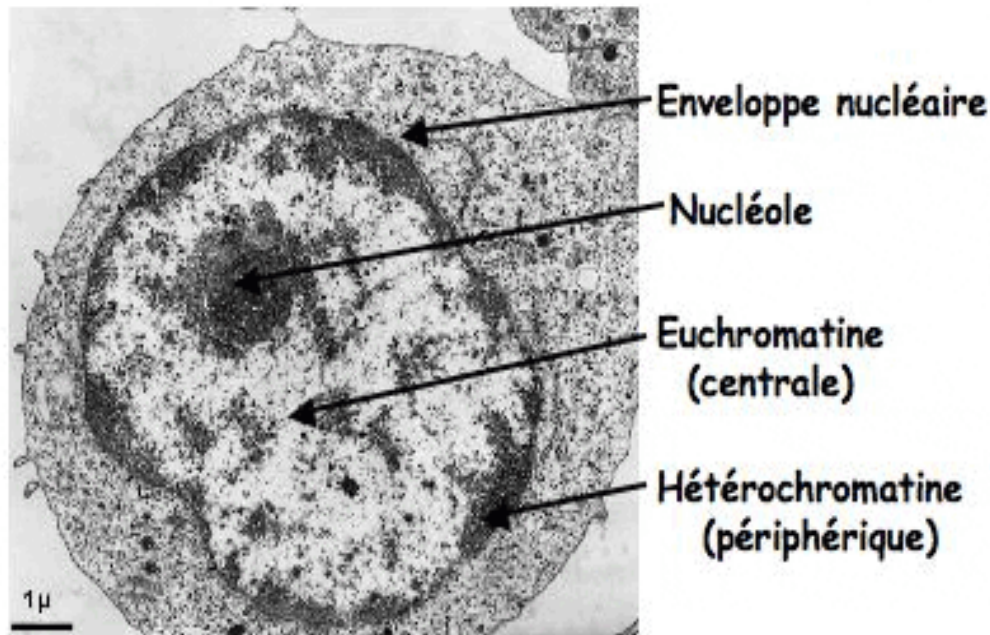
la chromatine est organisée en territoires fonctionnels.

La chromatine a été divisée en:

- a1 Euchromatine apparaît décondensée pendant l'interphase qui présente une **activité transcriptionnelle**.

- a2 Hétérochromatine a été définie comme une structure qui ne change pas d'état de condensation au cours du cycle cellulaire (structures solénoïdes) **inactive au niveau transcriptionnel**.

### LOCALISATION DE LA CHROMATINE



L'**hétérochromatine** est localisée principalement **en périphérie** du noyau et du nucléole

tandis que

**l'euchromatine** est répartie à **l'intérieur** du nucléoplasme.

Le nombre de gènes localisés dans **l'hétérochromatine** est faible par rapport à celui contenu dans **l'euchromatine**.

On distingue:

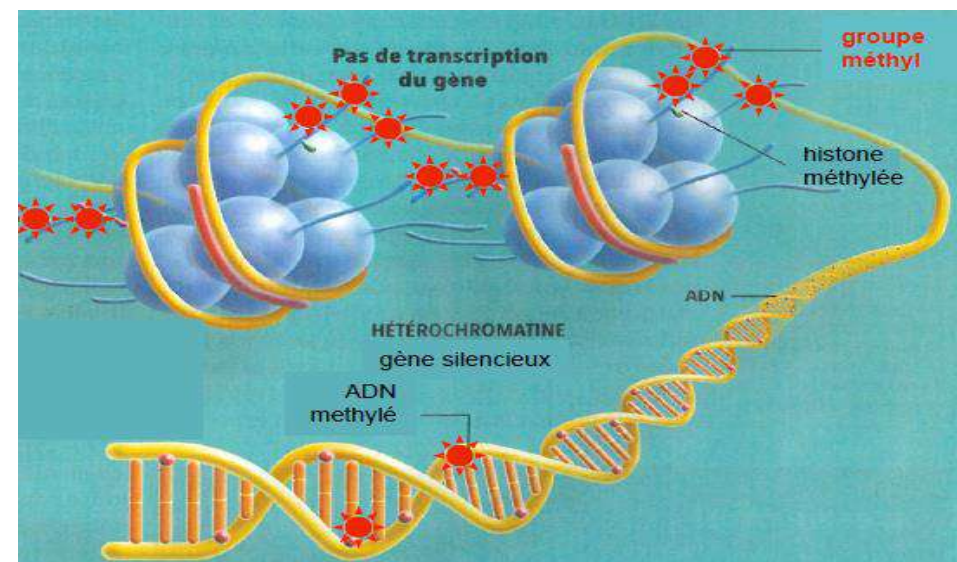
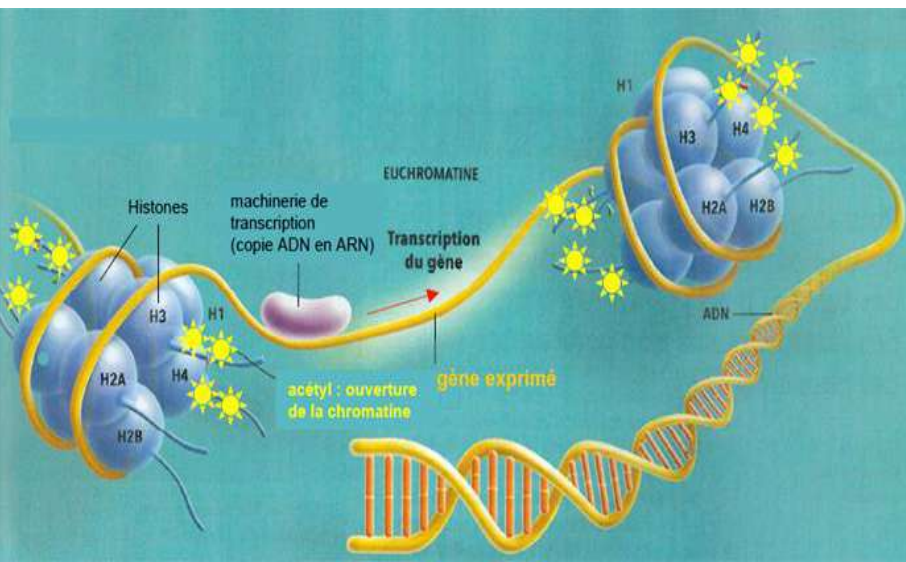
**l'hétérochromatine constitutive**

qui contient peu de gènes,

formée principalement de séquences répétées et dont les plus grandes régions sont situées à proximité des centromères et des télomères,

de **l'hétérochromatine facultative**

qui contient des régions codantes pouvant adopter les caractéristiques structurale et fonctionnelle de l'hétérochromatine, comme le chromosome X inactif chez la femelle des mammifères.



## a2- Composition de la chromatine

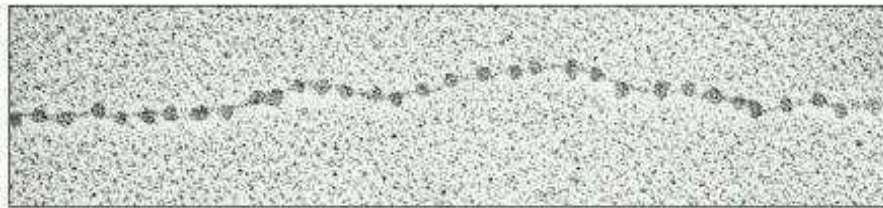
une quantité importante de protéines est associée à l'ADN chromosomique pendant toutes les phases du cycle cellulaire.

Ces protéines sont d'une part les **histones**, basiques et chargées positivement, et d'autres part des protéines de charge positive plus faible appelées protéines **non histones**.

**Les histones jouent un rôle structural prépondérant, et un rôle important dans la condensation de l'ADN en nucléosomes composant la chromatine.**

**L'unité fondamentale de la chromatine est appelée le **nucléosome** qui est **composé d'ADN et d'histones**.**

Cette structure est ensuite régulièrement répétée pour former le nucléofilament qui peut, lui-même, adopter des niveaux d'organisation plus compacts, le niveau de condensation le plus élevé



50 nm

étant atteint au sein du chromosome métaphasique.



## a3- Le nucléosome

§ Comprend de 1'ADN (environ **200pb**).

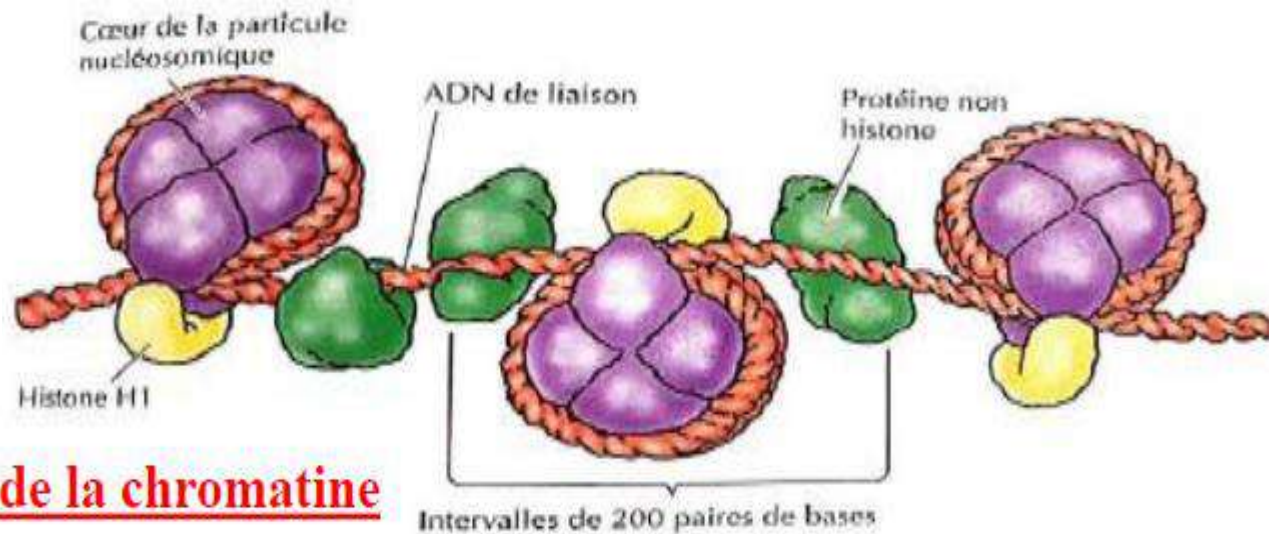
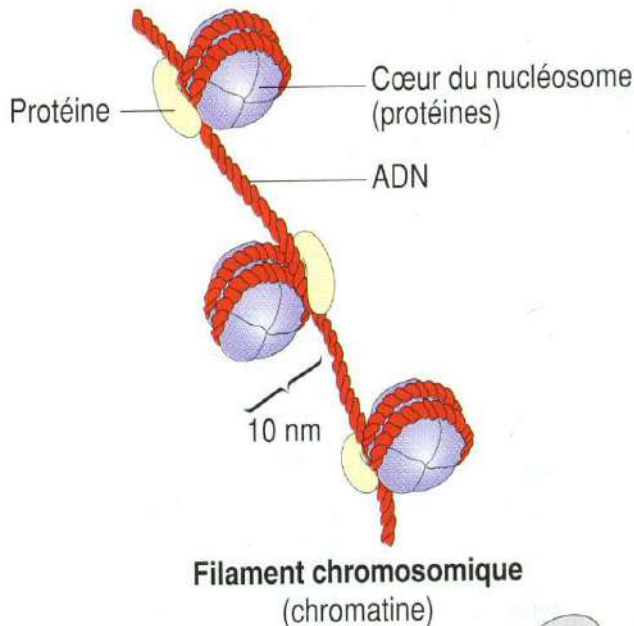
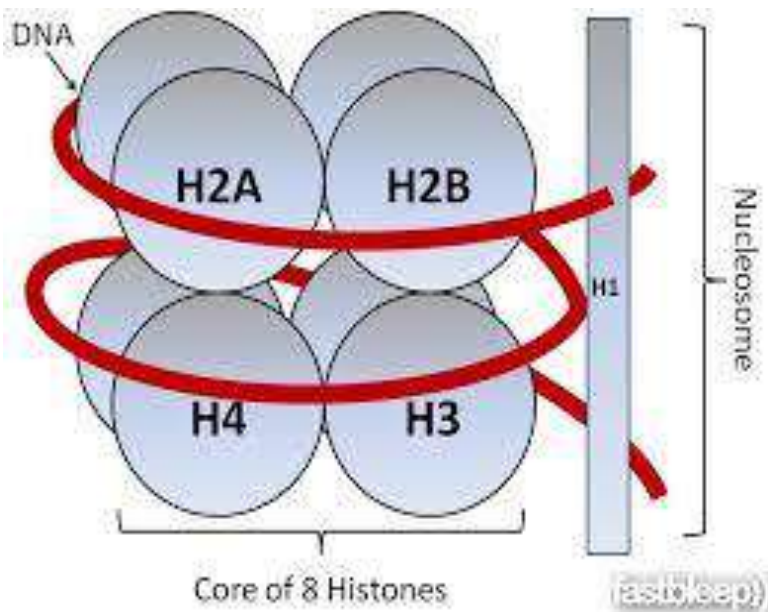
§ Des protéines:

\* des **histones** sous forme d'octamères:  
**2 X H2A, 2 X H2B, 2 X H3 et 2 X H4**

\* et des protéines **non histones**.

La protéine histone **H1** est extérieure à la partie principale du nucléosome.

Elle est sous forme d'une protéine unique.



**Nucléosome = amas de 8 histones + ADN**

**Fibre de la chromatine**

## a4 – la régulation de l'expression des gènes

Les gènes peuvent exister dans deux états structuraux : **actif – inactif**.

Le rôle des histones est de **faire varier le degré de compaction** de l'ADN et l'accessibilité aux gènes,

mais elles **permettent également de regrouper les différentes parties** du génome dont **l'expression doit être coordonnée** ou **au contraire co-reprimée**.

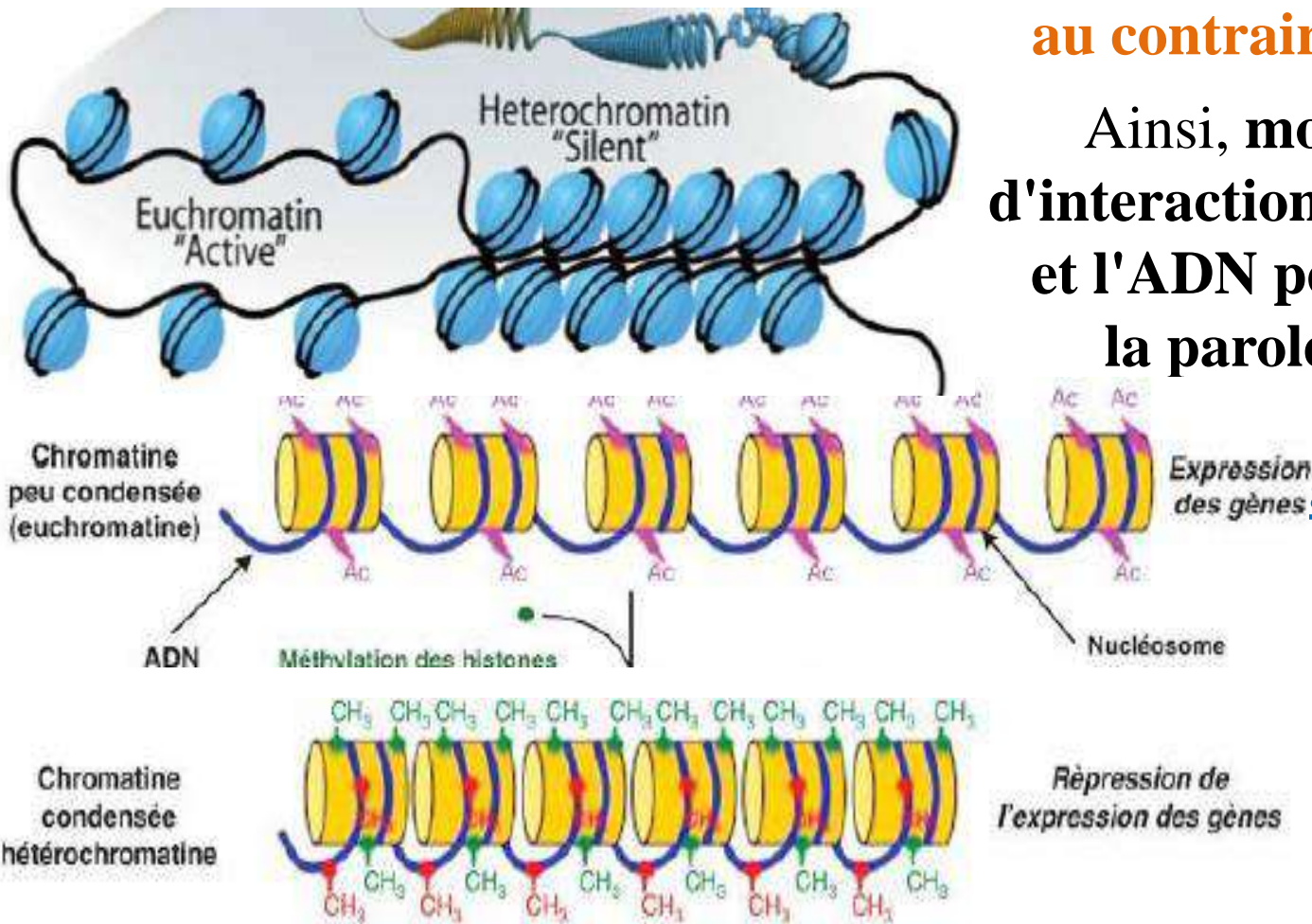
Ainsi, modifier le mode d'interaction entre les histones et l'ADN permet de donner la parole aux gènes ou

de les faire taire.

activation du gène

par :

- 1• **Modification des histones**
- 2• **Niveau de méthylation de l'ADN**





## INFORMATION: L'ÉPIGÉNÉTIQUE

Toutes les cellules humaines possèdent le même contenu en ADN = le même génome, puisqu'elles sont toutes issues d'une unique cellule initiale : l'œuf; néanmoins, elles se distinguent par le tissu auquel elles appartiennent.

Ainsi,

une cellule de peau et un neurone ont exactement le même génome.

Ce qui change d'un tissu à l'autre, c'est la sélection des gènes qui sont exprimés ou au contraire réprimés.

Ce processus merveilleux, qu'on appelle **différenciation cellulaire**,

s'effectue au cours du développement embryonnaire par le biais de mécanismes dits **épigénétiques**,

c'est-à-dire **de modifications qui ne perturbent pas la séquence, mais mettent en jeu des propriétés physicochimiques additionnelles de l'ADN et des protéines histones présentes dans les nucléosomes.**

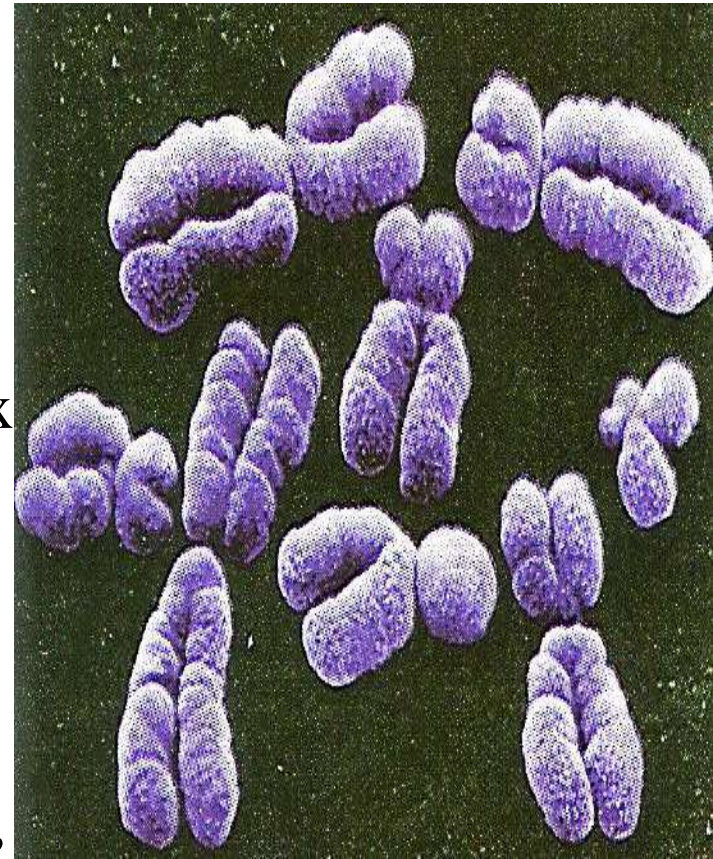
## b- les chromosomes

Au cours de **la division cellulaire** les fils de chromatine s'enroulent et se condensent très fortement et donnent des bâtonnets chromosomes (corps coloré) le filament d'ADN passe d'une longueur à 10 000 fois sa longueur.

Chaque chromosome est formé d'une **longue molécule d'ADN**, associée à des protéines (les **histones**).

Les chromosomes contiennent les gènes et permettent leur distribution égale dans les deux cellules filles lors de la division cellulaire.

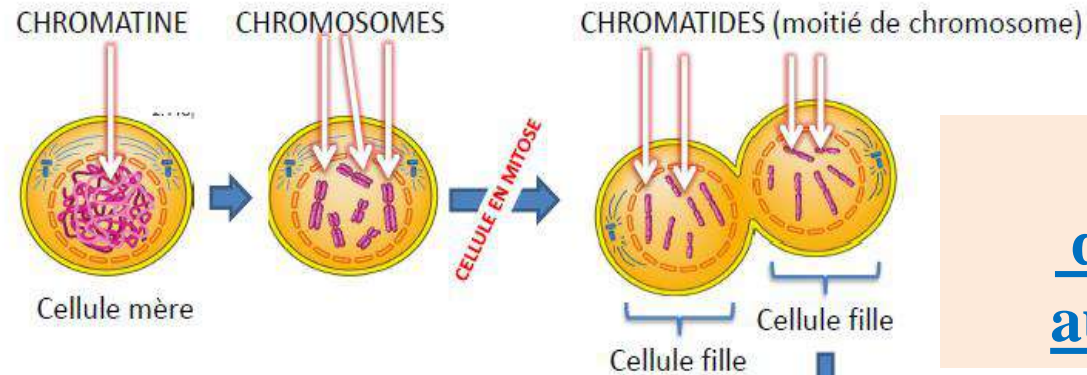
Ils se condensent progressivement au cours de la division cellulaire pour prendre une apparence caractéristique en forme de « **X** » à deux bras courts et deux bras longs, reliés par **un centromère**.



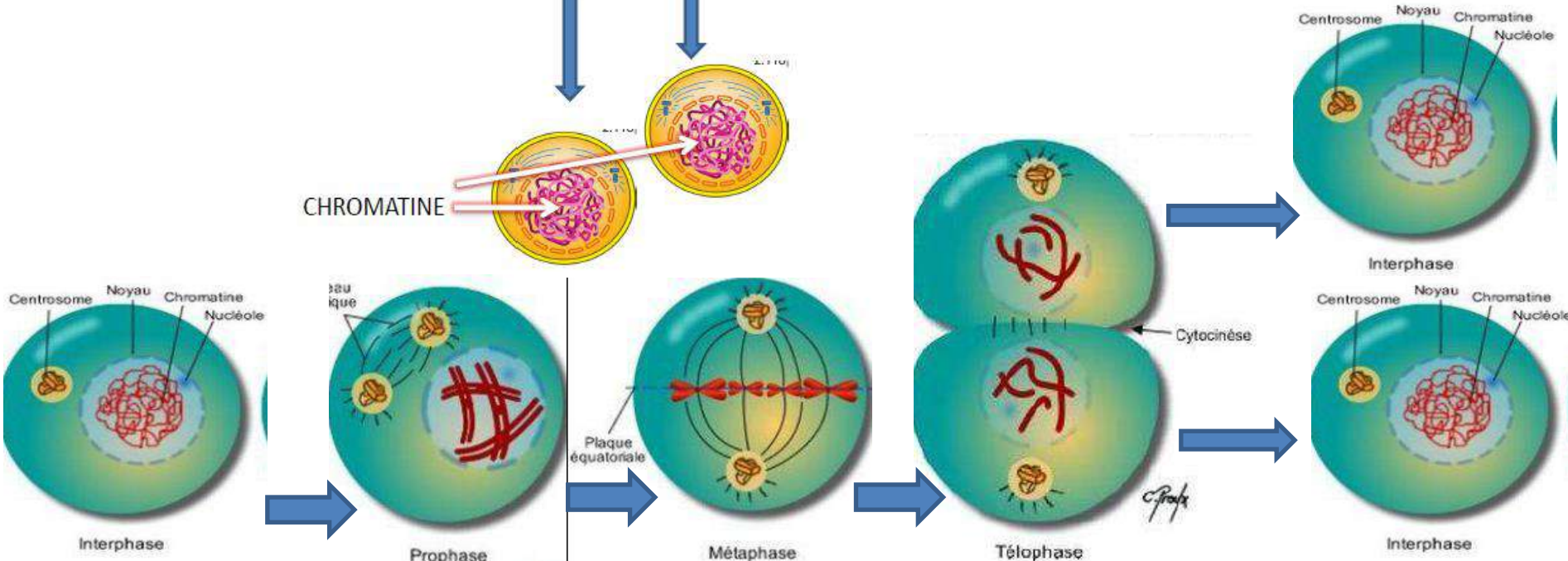
*chromosome métaphasique*

Ainsi **l'organisation dynamique de la structure chromatinienne** influence, potentiellement, **toutes les fonctions du génome.**

Le niveau de compaction de la chromatine permet de réguler l'accessibilité à l'ADN enzymes et aux protéines de la transcription



Evolution de l'état de condensation de l'ADN au cours du cycle cellulaire



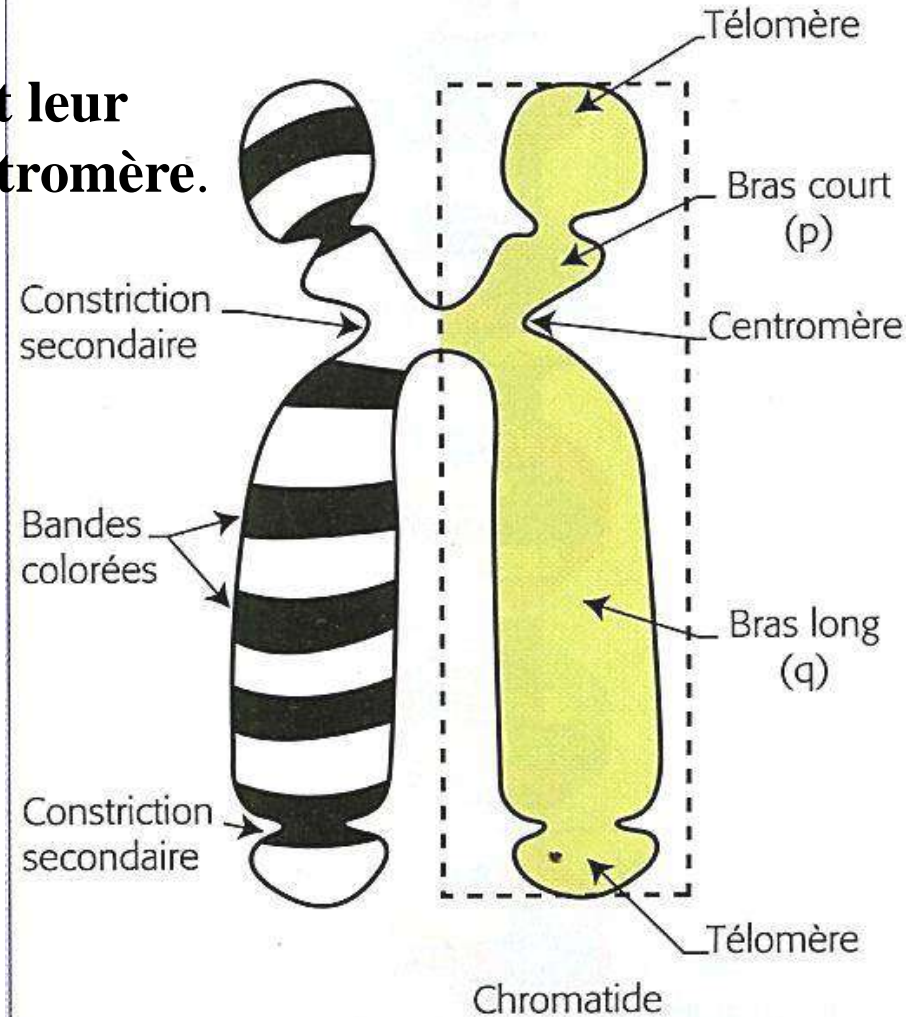
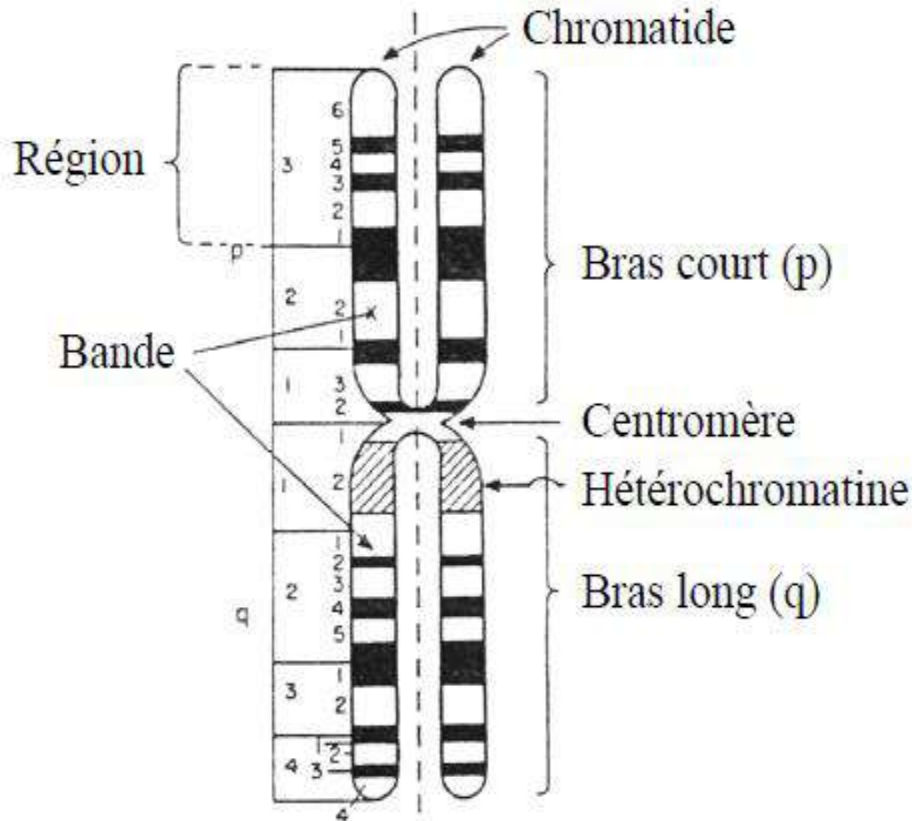


# b1- Description morphologique des chromosomes humains en métaphase

Au moment de la mitose la chromatine se condense en chromosome, visible au microscope optique, constitué de **2 chromatides identiques**.

Les **bras chromosomiques** contiennent deux segments principaux du chromosome.

Ils sont séparés par le centromère et leur longueur dépend de la position du centromère.



## b2- Quatre types de chromosomes selon la position du centromère



### (1) **Métacentrique** (médiocentrique)

Le centromère occupe une position centrale avec deux bras de même longueur.



### (2) **Submétacentrique** (submédiocentrique)

Le centromère occupe une position non centrale du chromosome, engendrant deux bras de longueur clairement différente.



### (3) **Acrocentrique**

Le centromère est près de l'extrémité du chromosome, ce qui donne un bras très court et l'autre très long.

### (4) **Télocentrique.**

Le centromère est à une extrémité du chromosome, ou très près de l'extrémité

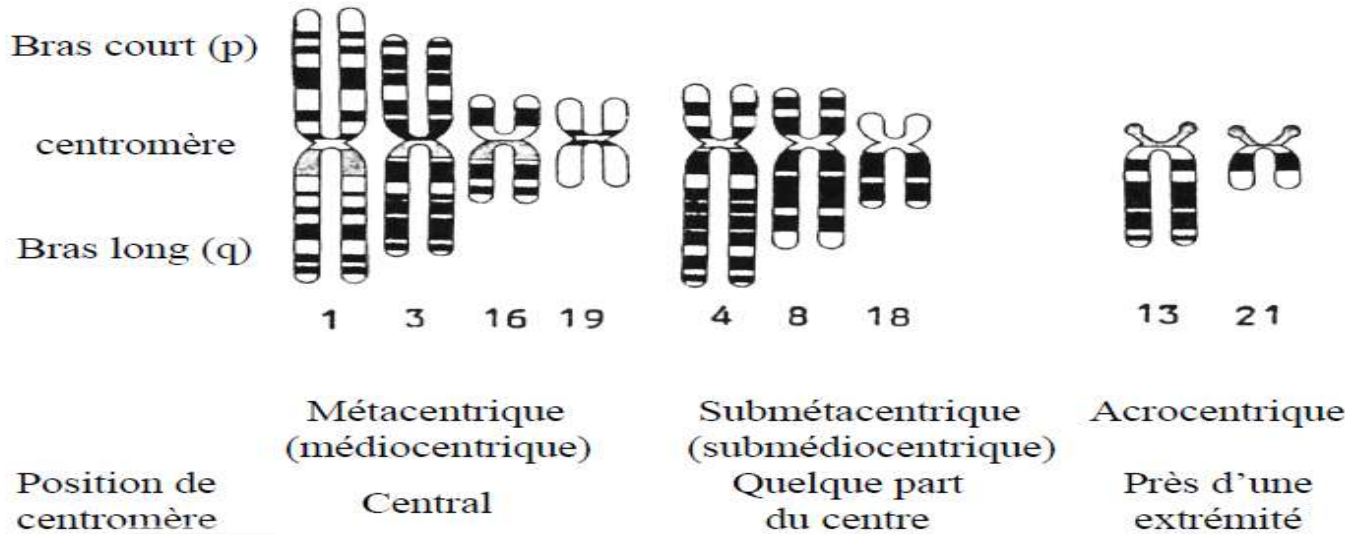


### Télomère du chromosome:

**Le télomère permet de boucher les extrémités des chromosomes et de ne pas disperser le patrimoine génétique qu'ils contiennent.**

Ils ont l'air de fermer le bout des chromosomes normaux, par conséquent ils ne peuvent pas se lier avec les autres bouts du chromosome cassé.

# Trois types de chromosomes selon la position du centromère



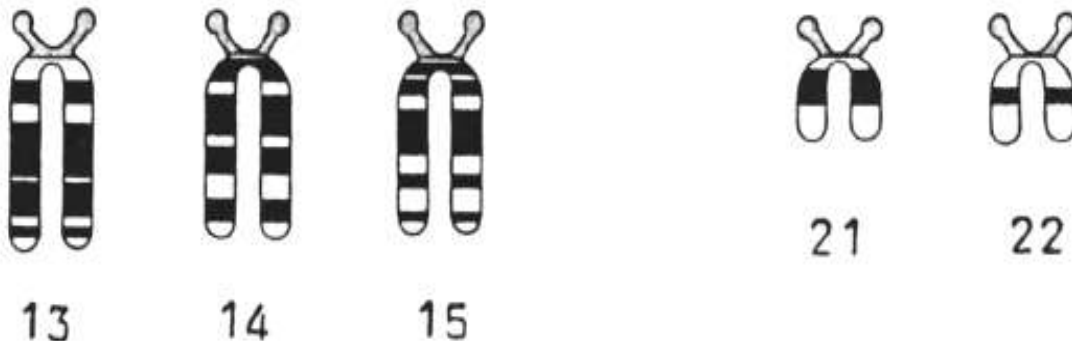
Les centromères sont indispensables à la ségrégation des chromosomes

## Satellite et pédoncule du chromosome



Le satellite du chromosome est un segment chromosomique séparé de la partie principale du chromosome par la construction nucléolaire secondaire.

L'ensemble du satellite et de la construction nucléolaire secondaire est appelé la région satellite.



Les télomères sont indispensables à la stabilité de l'extrémité des chromosomes

## b3- Marques du chromosome.

Les structures stables et importantes qui peuvent être utilisées pour identifier les différentes régions du chromosome individuel,

\*- inclut **les centromères**

\*- **les télomères**

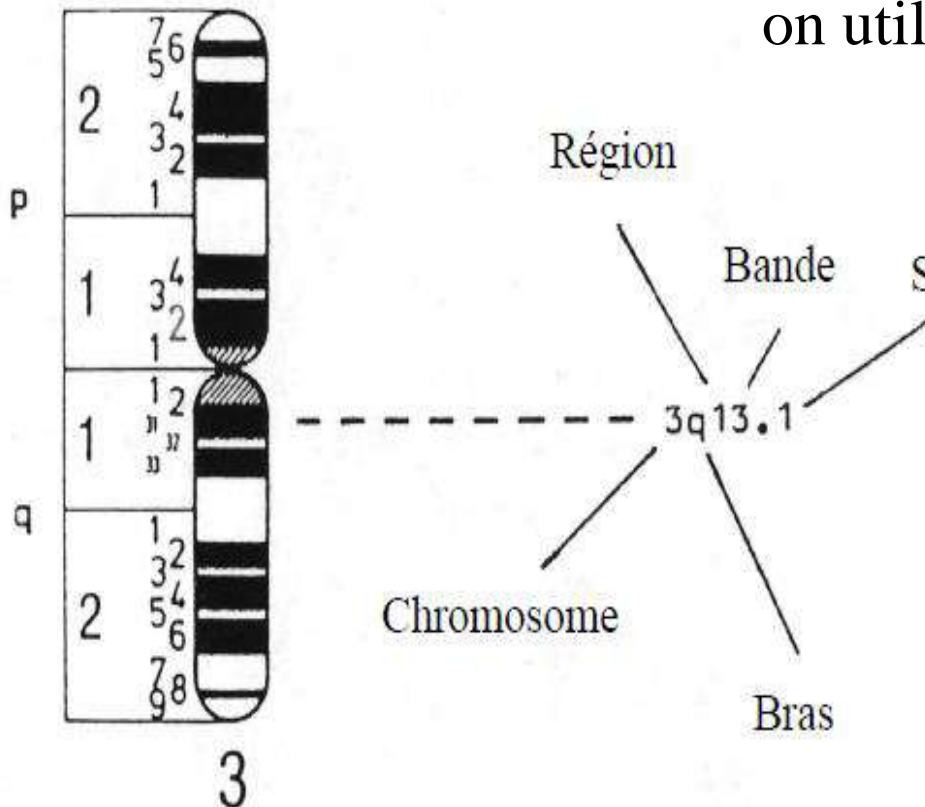
\*- **bandes évidentes**

Donc pour la précision d'une zone sur un chromosome,

on utilise : **le numéro du chromosome,**

**bras court ou bras long,**

**région, bande, sous bande.**



### Exemple:

**3q 1, 3, 1** : bras long du ch. 3,  
région 1, bande 3, sous bande 1.

**Identification des bandes et  
des sous bandes chromosomiques**

# C- LA CYTOGENETIQUE CLASSIQUE, MOLECULAIRE ET LE CARYOTYPE HUMAIN

La génétique médicale a à sa disposition deux grands types d'approche d'exploration du génome : la **génétique moléculaire** et la **cytogénétique**.

\* **Les outils de génétique moléculaire** permettent de lire notre séquence d'ADN avec une très grande précision (à la base près).

Elle cherche à identifier de façon ciblée des mutations d'un gène donné.

\* Contrairement à la génétique moléculaire, **la cytogénétique** permet de réaliser une analyse globale du génome grâce au caryotype.

**§- La cytogénétique conventionnelle** c'est une technique qui permet **d'obtenir une image**, en microscopie optique, **des chromosomes** d'une cellule au cours de **la métaphase** ou de la prométaphase de **la mitose**, et **établir le caryotype**.

En génétique médicale, **le caryotype contribue à la mise en évidence de remaniements chromosomiques équilibrés ou déséquilibrés.**

-Le caryotype révèle un grand intérêt notamment en cytogénétique dont il est l'examen clef.



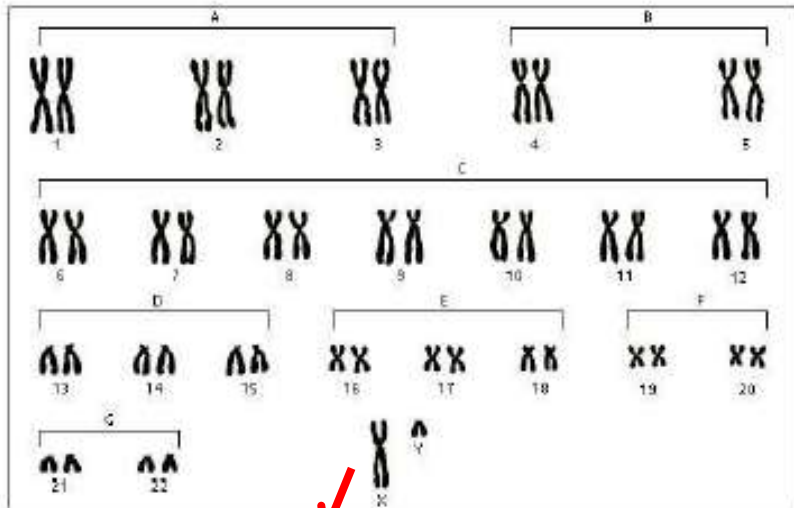
**§- Le caryotype** est l'identification et le classement des chromosomes d'un individu → c'est donc **la configuration chromosomique** d'un sujet.

La morphologie et le nombre de chromosomes sont constants et caractéristiques de l'espèce considérée.

Notre espèce possède **46 chromosomes** disposés en **23 paires**.

Autosomes

46 chromosomes (22 paires + 2 sexuels)



2 Chromosomes sexuels



Le caryotype est l'arrangement de l'ensemble des chromosomes d'une cellule = **carte chromosomique**.

Ils sont classés par paires et par taille.

**LE CARYOTYPE** est l'équipement chromosomique (nombre et forme des chromosomes) caractéristique d'une espèce.

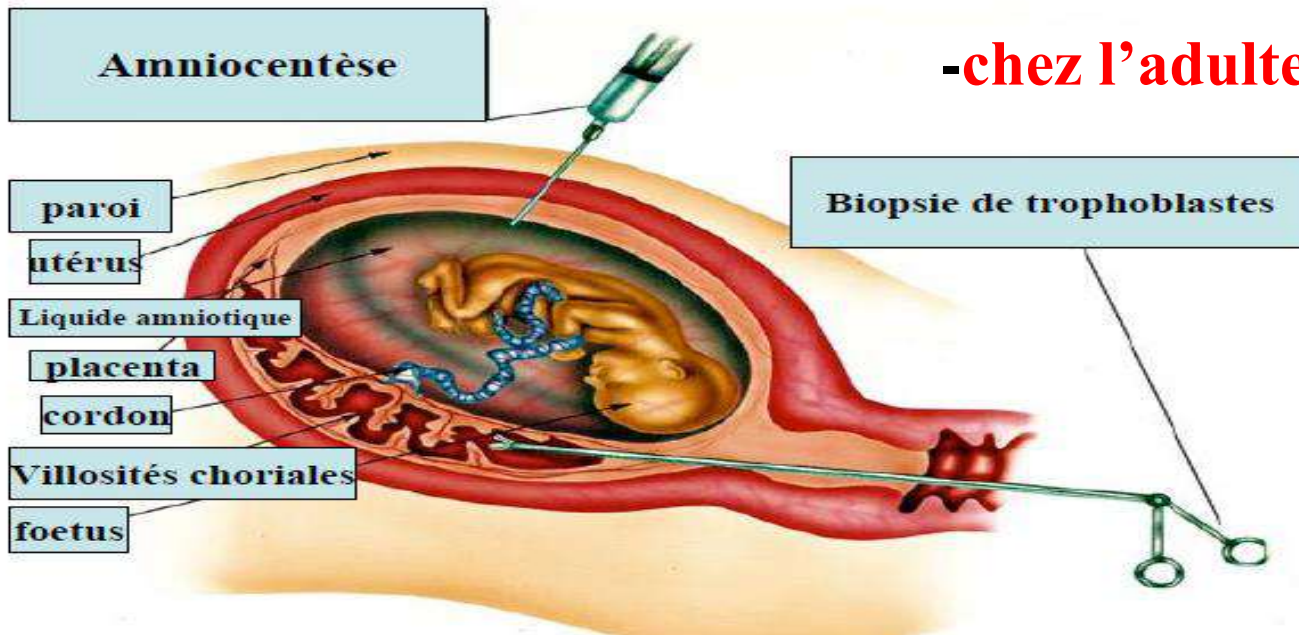
Son étude permet de diagnostiquer les anomalies ou aberrations chromosomiques.

# 1- Principe et technique de caryotype

Les chromosomes ne sont visibles que dans les cellules en division, au stade de la métaphase.

- On fait donc appel à :

- \* **soit à des cellules à haute indice de division** : cellules cancéreuses, cellules de la moelle hématogène, cellules des villosités chorales.
- \* **soit à des cellules en culture** (bas indice de division) :  
on utilise en routine : les lymphocytes sanguins .  
On peut aussi utiliser des fibroblastes cutanés, cellules amniotiques ou cellules tumorales.

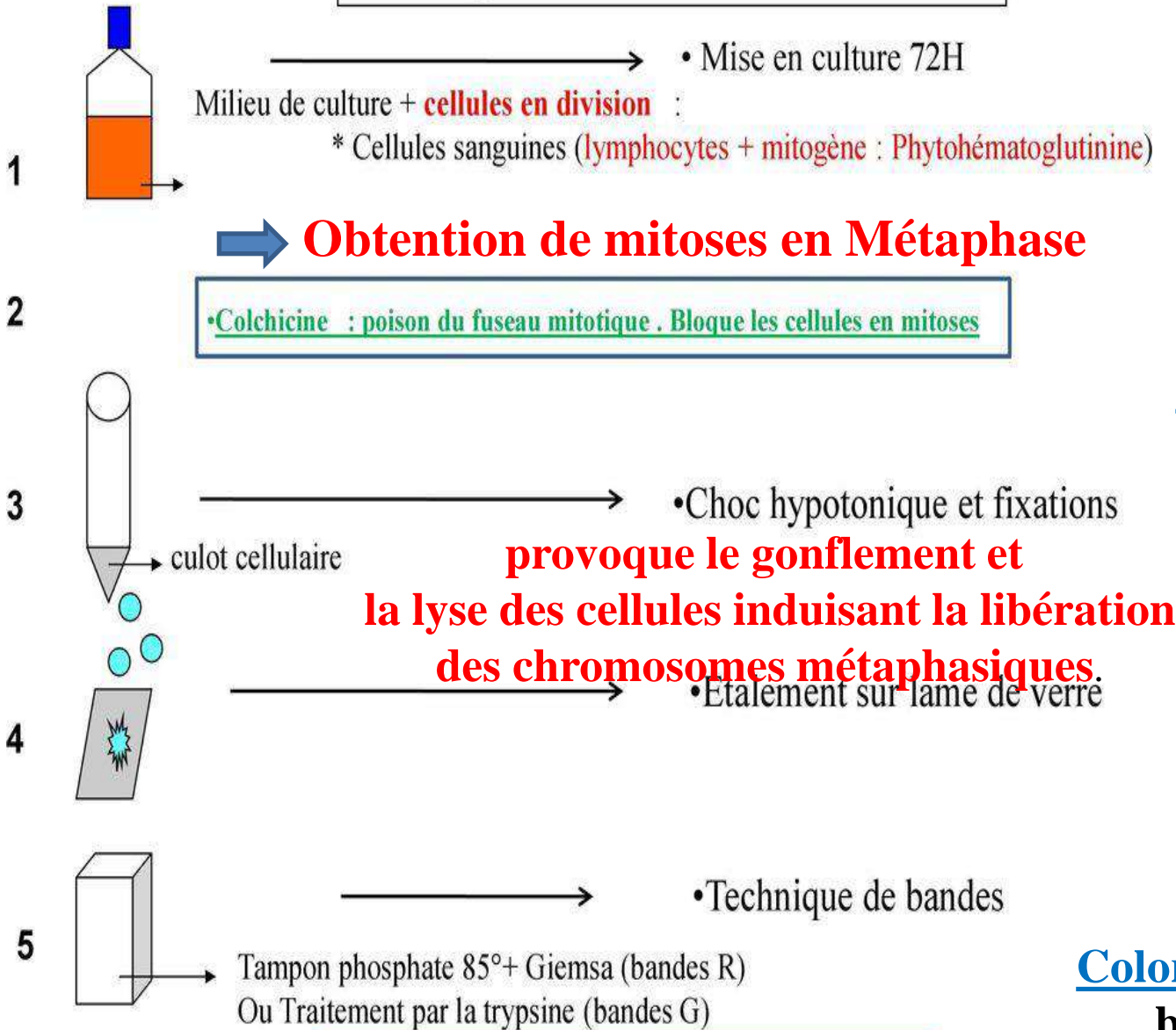


-chez l'adulte : globules blancs

-chez le fœtus :  
cellules fœtales  
prélevées dans  
le liquide  
amniotique

# Étapes pour faire un caryotype

## TEHNIQUE DU CARYOTYPE SANGUIN



Observation au microscope

## TISSUS

- Sang (lymphocytes T)
- Liquide amniotique ou villosités choriales
  - Fibroblastes
  - Moelle osseuse

## Préparation des cellules

- centrifugation
- mise en culture (env. 72 heures à 37°C)
- blocage des divisions cellulaires : **colchicine**
- choc hypotonique
- "fixation" et étalement des chromosomes sur les lames.

## Coloration des chromosomes

bandes G: "**Giemsa**"  
bandes claires et sombres.



**Cellule en métaphase  
mitotique  
(vue polaire)**



## 2- Classification des chromosomes par paire en fonction de leur taille et de leurs bandes.

Plusieurs critères vont permettre de reconnaître et de classer les chromosomes:

**\*La taille** Par convention, les chromosomes sont classés du plus grand au plus petit chromosome selon leur longueur relative.

**\*L'indice centromérique** : c'est-à-dire le rapport entre la taille du bras court et la taille totale du C. Cet index permet de reconnaître trois familles de chromosomes =  $IC = P/P+q$ .

**\* Présence ou l'absence de satellite :**

**\*La position des différentes bandes**

On réalise ensuite **une micro-photographie** d'un ensemble chromosomique en vérifiant qu'aucun chromosome ne recouvre son voisin (recherche microscopique de la meilleure disposition).

Cette photographie, **agrandie sur papier**, est **découpée, manuellement**, afin de trier les chromosomes.

C'est l'ensemble, trié, numéroté qui est photographié à nouveau et qui constitue le caryotype présenté.

### Cellule en métaphase



### Caryotype



La formule chromosomique de l'homme normal : 46, XY.  
**Cela peut se faire sur papier ou par ordinateur**



## \*- Bandes chromosomiques

\*- *Les principaux types en* sont les **bandes Q** (pour **quinacrine**, nom du colorant utilisé) qui nécessitent l'observation en fluorescence,

\*- les **bandes G** (pour **Giemsa**, nom du colorant utilisé),  
obtenues le plus souvent

après action de la trypsine mais dont il existe de nombreuses variantes,

\*- les **bandes R** (pour **reverse**) qui donnent un marquage inverse de celui des **bandes G** et

\*- les **bandes C** (pour **centromère**) qui marquent les régions péricentromériques et la partie distale du chromosome Y.  
Les régions marquées par les bandes C correspondent à l'hétérochromatine.

\*- On peut adjoindre l'étude des **bandes T** où se colorent préférentiellement les **régions télomériques des chromosomes** et

Les techniques de **coloration des satellites** ou **NOR**.

Après marquage **Q, R** et **G**, le chromosome présente une alternance de bandes claires et sombres dont la position, la succession, la dimension et l'intensité sont caractéristiques de chacun des chromosomes.

## \*-Avantages et limites

Ainsi se déroule l'analyse de cytogénétique conventionnelle, qui présente l'intérêt de permettre l'analyse de toutes les anomalies chromosomiques présentes dans une cellule.

➔ **Le caryotype contribue à la mise en évidence de remaniements chromosomiques équilibrés ou déséquilibrés.**

Les limites du caryotypage sont les suivantes :

1. **La résolution est limitée à environ 5 Mb** (5 millions de bases).

2. **Il est nécessaire de disposer d'une source de cellules en croissance active.**

Une autre technique de cytogénétique dite *ciblée* permet d'obtenir des résultats plus rapidement:

**la cytogénétique moléculaire ou hybridation in situ fluorescente (FISH)**

Contrairement à la cytogénétique conventionnelle, la technique FISH est une méthode d'analyse ciblée qui permet d'explorer un nombre restreint d'anomalies.

Le caryotypage classique se limite à la détection de réarrangements impliquant plus de **5 Mb d'ADN**.

**La méthode FISH** permet de détecter des séquences de **100kb à 1 Mb**.

### 3- les techniques de cytogénétique moléculaire FISH

La cytogénétique moléculaire permet l'étude du génome par **l'hybridation in situ fluorescente (FISH)**.

La **FISH** consiste à hybrider une séquence d'ADN marquée avec un **fluorochrome (sonde fluorescente)** sur une préparation chromosomique ou sur des noyaux en interphase.

Après hybridation,

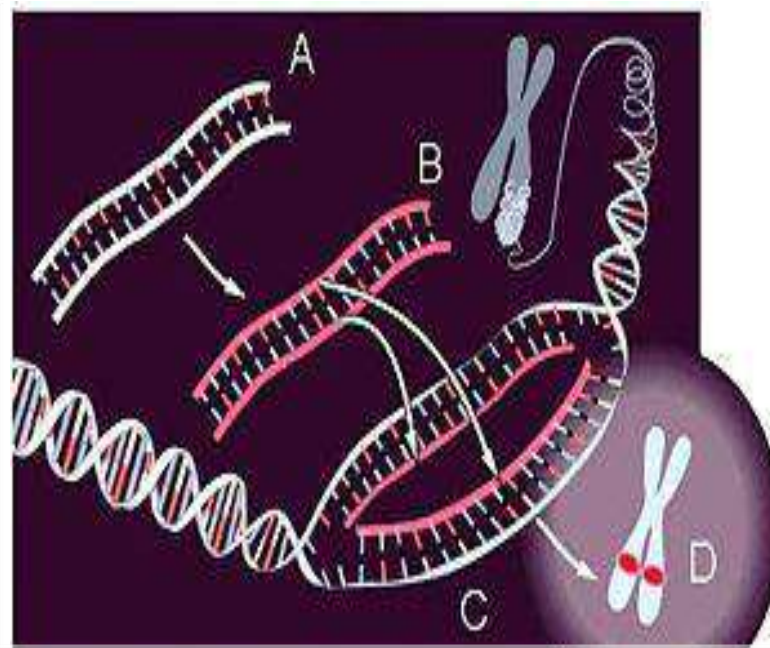
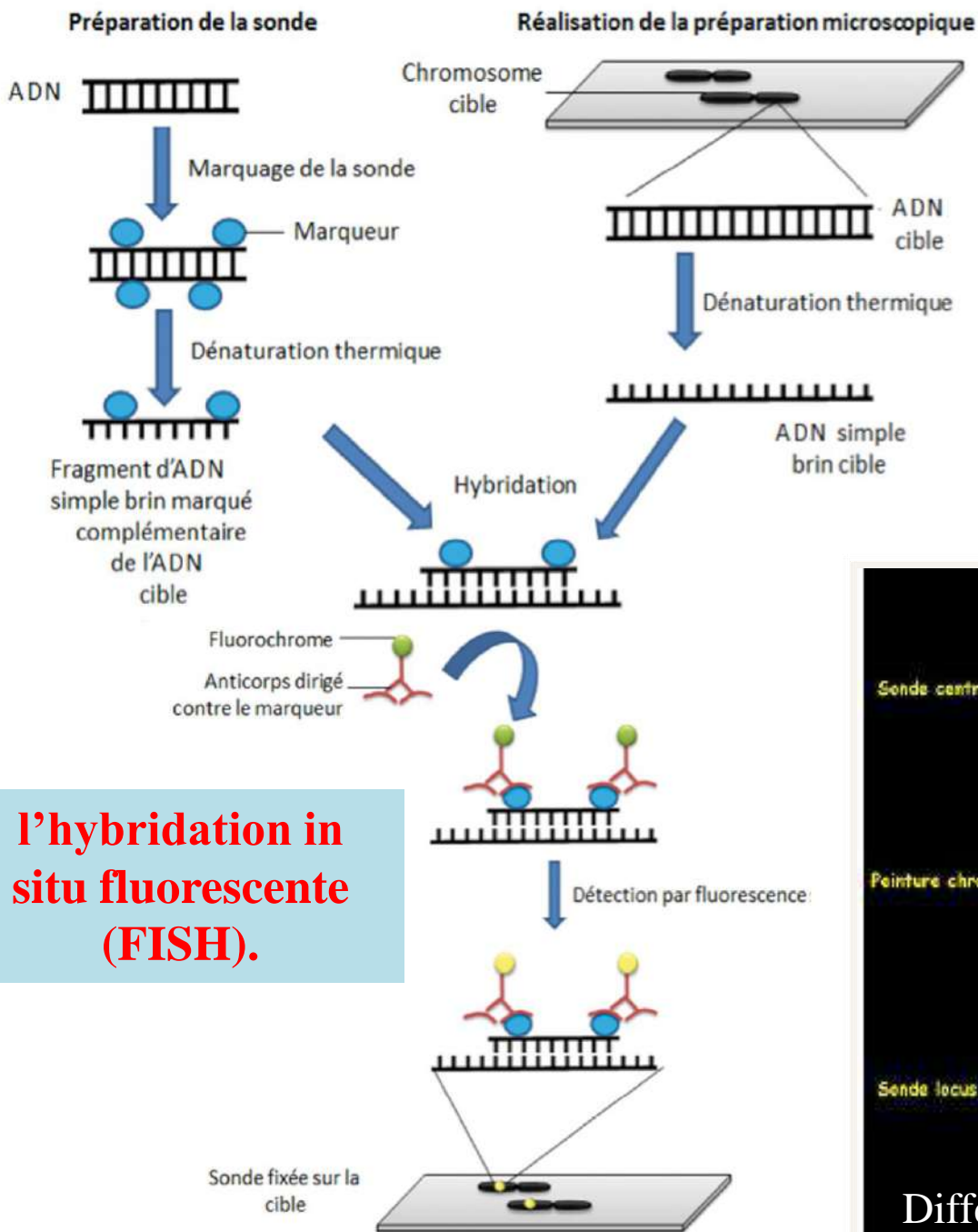
on peut alors visualiser directement la cible que l'on veut étudier en détectant en microscopie à **épifluorescence** le signal généré par la sonde.

Elle repose sur les propriétés de **dénaturation et de renaturation de la molécule d'ADN**.

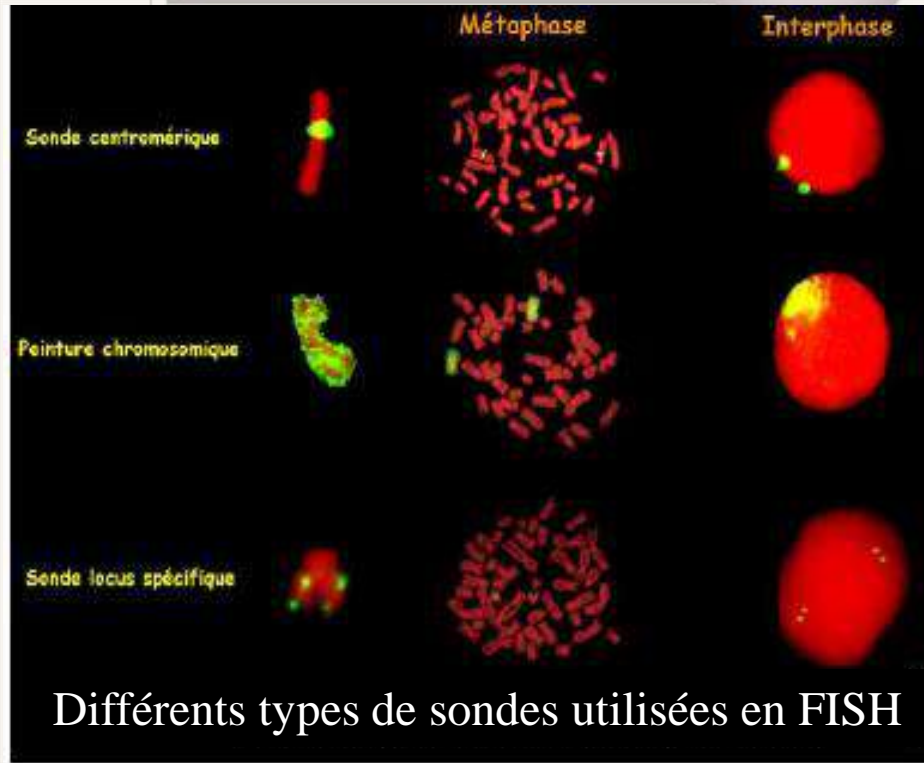
Dans certaines conditions de température, de pH ou de salinité, les deux brins d'une molécule d'ADN peuvent se séparer (phénomène appelé **dénaturation**) puis

Se réassocier de façon spécifique (étape appelée **la renaturation**).





**l'hybridation in situ fluorescente (FISH).**



**Les techniques de cytogénétique moléculaire FISH utilisent des sondes ADN combinant des marqueurs fluorescents, permettent d'obtenir une coloration spécifique pour chaque**

**paire de chromosomes et une identification précise du contenu de chaque chromosome.**

**Les sondes composées de séquences uniques**

**On distingue les sondes spécifiques**

**de loci et**

**les sondes spécifiques**

**d'un bras**

**chromosomique ou**

**d'un chromosome**

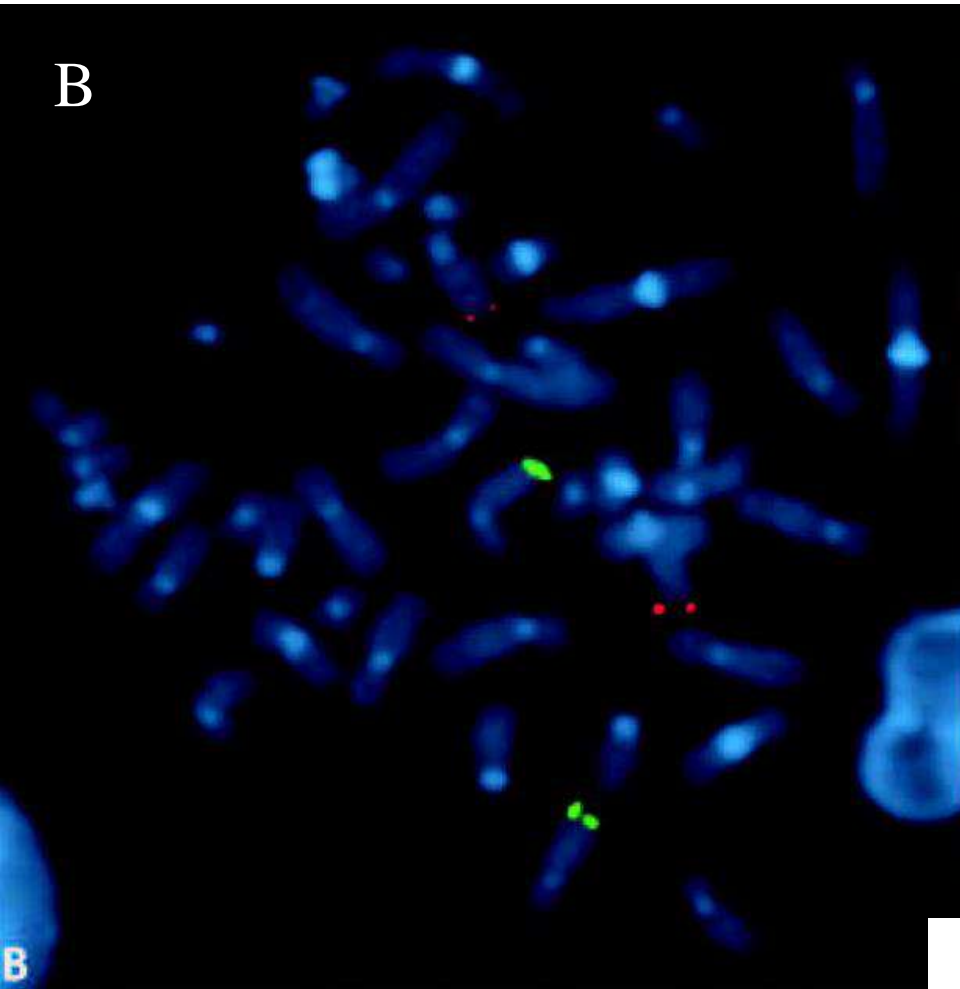
**entier**



**A- Sondes centromériques:**

- **En rouge**, sonde centromérique du chromosome 8.
- **En vert**, sonde centromérique du chromosome 17.

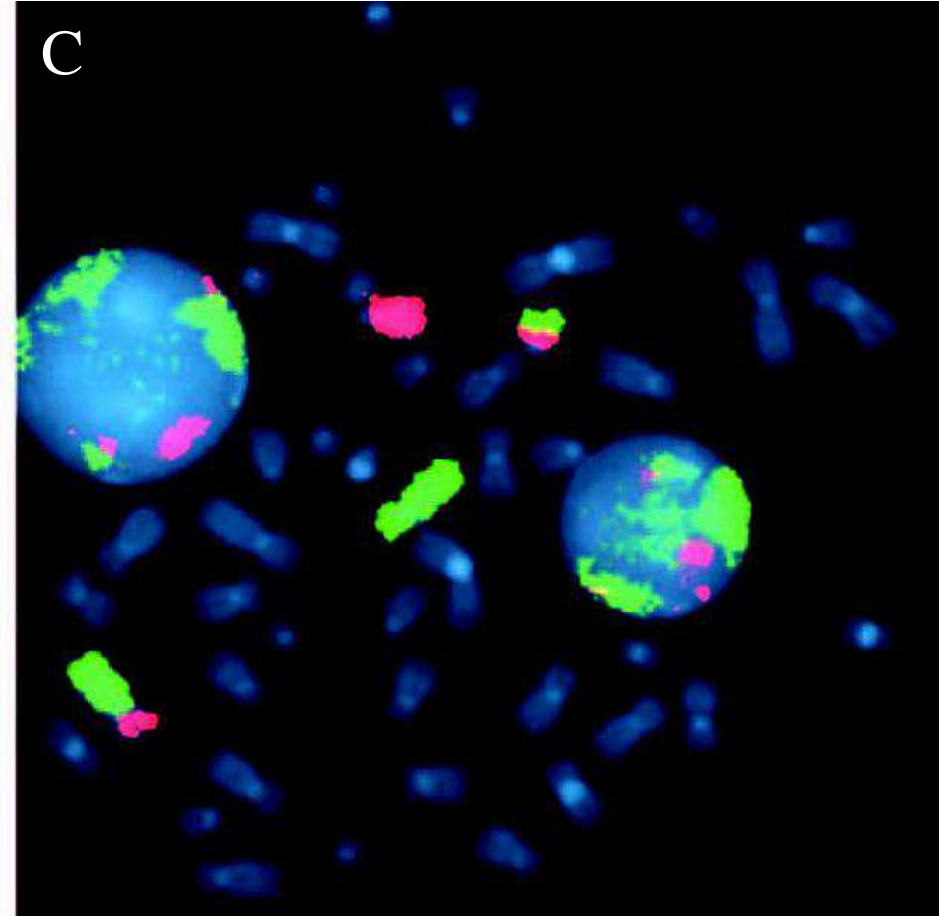
cette cytogénétique dite moléculaire peut s'appliquer également aux noyaux interphasiques pour détecter des anomalies de nombre des chromosomes.



B

**B- Sondes spécifiques de loci:**

- En rouge, sonde télomérique du chromosome 12.
- En vert, sonde télomérique du chromosome 8.



C

**C- sondes de peintures chromosomiques:**

- En rouge, sonde de peinture du chromosome 13.
- En vert, sonde de peinture du chromosome 10.

La FISH pratiquée avec ces deux sondes de peintures chromosomiques détecte **une translocation réciproque t(10;13)**.

# D- LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

- § Les anomalies constitutionnelles

Elles sont présentes dès la conception ou se forment lors des premières divisions du zygote. les différents organes ("l'ensemble de l'individu") ont la même anomalie.

- On distingue classiquement les anomalies de nombre qui résultent d'une anomalie de la fécondation ou d'une mauvaise répartition des chromosomes lors d'une division cellulaire,

le caryotype est toujours **déséquilibré** lors d'une anomalie de nombre.

- et les anomalies de structure qui impliquent une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal.

Équilibrée: s'il n'y a ni perte ni gain de matériel génétique

Déséquilibrée: s'il en résulte une délétion et/ou une duplication d'un fragment.

- § Les anomalies acquises:

un seul organe est touché, les autres organes sont normaux.

L'accident chromosomique s'est produit au cours de la vie de l'individu.

Le sujet est porteur d'un processus cancéreux sur l'organe impliqué

# Anomalies chromosomiques sont de deux types

Homogène



-Mosaïque

## Anomalies de nombres :

\*aneuploïdies, les plus fréquentes (95%)

1- Anomalies du nombre des autosomes

2 – Anomalies du nombre des gonosomes

\*Euploïdie anormale

## Anomalies de structures:

1 seul chromosome impliqué :

délétion, inversions, duplications

2 chromosomes impliqués :

Translocations réciproques

Translocations robertsoniennes

Insertions

## Déséquilibrées

(perte ou gain de matériel)

### Euploïdie :

une cellule euploïde est une cellule qui possède un nombre normal de chromosomes ;

## Équilibrées

(ni perte ni gain de matériel chromosomique)

Absence de conséquence phénotypique

Risque de déséquilibre dans la descendance

## Déséquilibrées

(perte ou gain de matériel)

Malformations, retard

psychomoteur  
Fausses couches, infertilité

*\* Une anomalie chromosomique peut être:*

**HOMOGENE:**

si **toutes les cellules du tissu examiné portent la même anomalie.**

§ exemple : **anomalie constitutionnelle**

une anomalie constitutionnelle survenue chez un gamète parental (ex: + 21) se retrouvera chez toutes les cellules de l'enfant descendant (ex: trisomie 21 homogène).

**EN MOSAIQUE:**

si **certaines cellules du tissu examiné portent l'anomalie** alors que d'autres sont normales (**notion de clone**).

§ exemple 1: **anomalie constitutionnelle**

une anomalie constitutionnelle survenue chez le zygote après plusieurs divisions cellulaires (ex: +21) ne touchera qu'une partie des cellules de l'embryon puis de l'enfant (ex: 46, XY/47, XY, +21).

§ exemple 2: **anomalie acquise**

une anomalie acquise, dans une leucémie, peut n'être présente que sur une partie des mitoses si des cellules normales entrent en division; un clone supplémentaire peut porter des anomalies additionnelles.



# 1- Anomalies de nombre

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure qui demeure normale.

Elles peuvent être **homogènes**, présentes dans toutes les cellules de l'organisme, ou **en mosaïque**.

## a- Lorsqu'elles sont homogènes,

elles résultent le plus souvent **d'une non-disjonction méiotique** et peuvent se traduire par une **trisomie** (présence d'un chromosome normal surnuméraire) ou une **monosomie** (perte d'un chromosome).

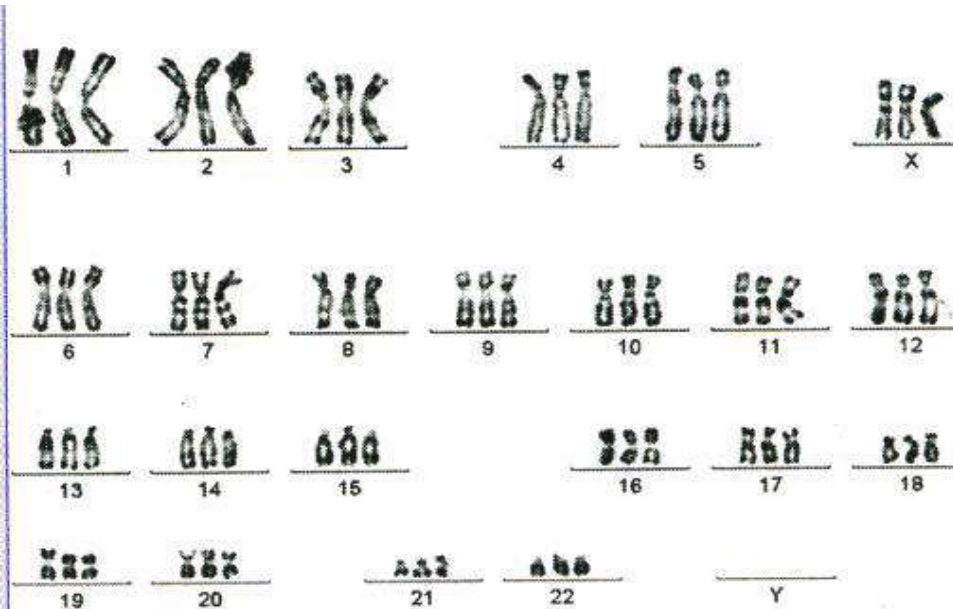
 On parle alors **d'aneuploidie**:  
**anomalies portant sur un seul chromosome.**

## • Polyploïdies : Euploïdie anormale

\* triploïdies ( $3n = 69$ )

\* tétraploïdies ( $4n = 92$ )

responsables d'avortements  
spontanés : embryons non viables.



# Des étapes de la méiose pour une cellule diploïde sans brassage intrachromosomique

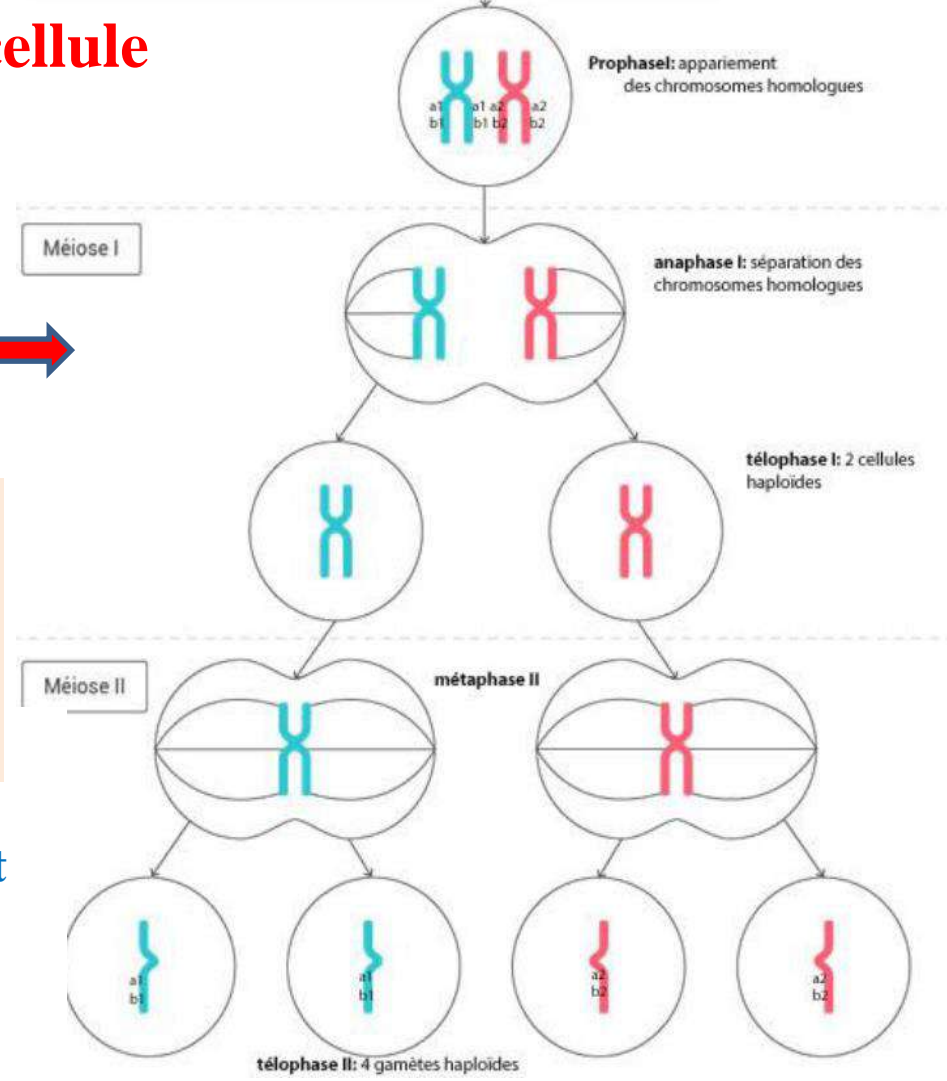
## Disjonction normale



Lors de la méiose peuvent se produire des accidents dont certains sont à l'origine de l'anomalie du nombre

Méiose I

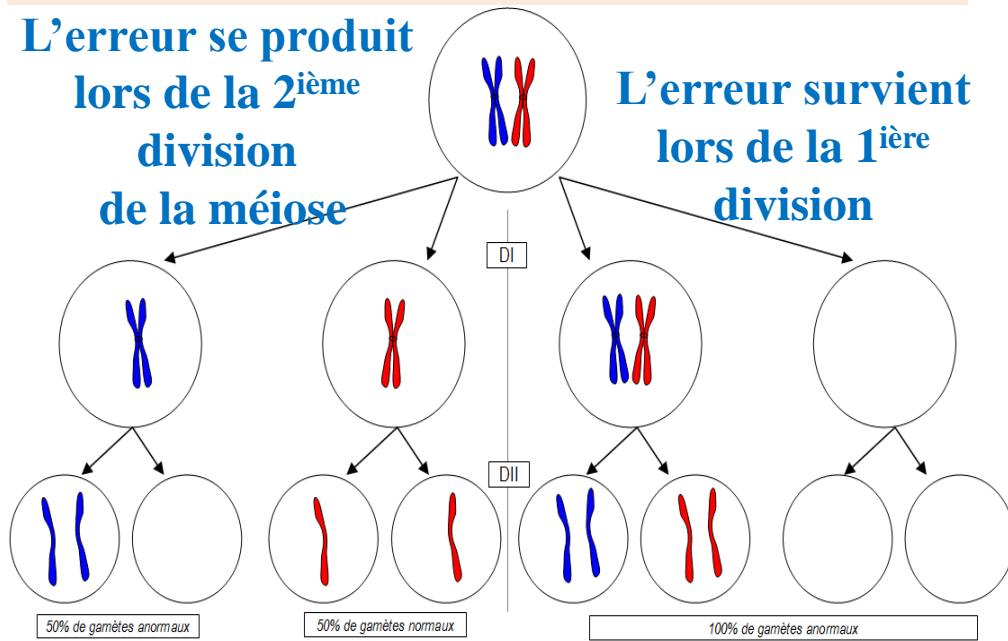
Méiose II



## la non-disjonction

L'erreur se produit lors de la 2<sup>ème</sup> division de la méiose

L'erreur survient lors de la 1<sup>ère</sup> division





# Des anomalies chromosomiques du nombre peuvent apparaître au cours de la méiose

## Comment expliquer la trisomie ( $2n = 47$ ) et monosomie ( $2n = 45$ )

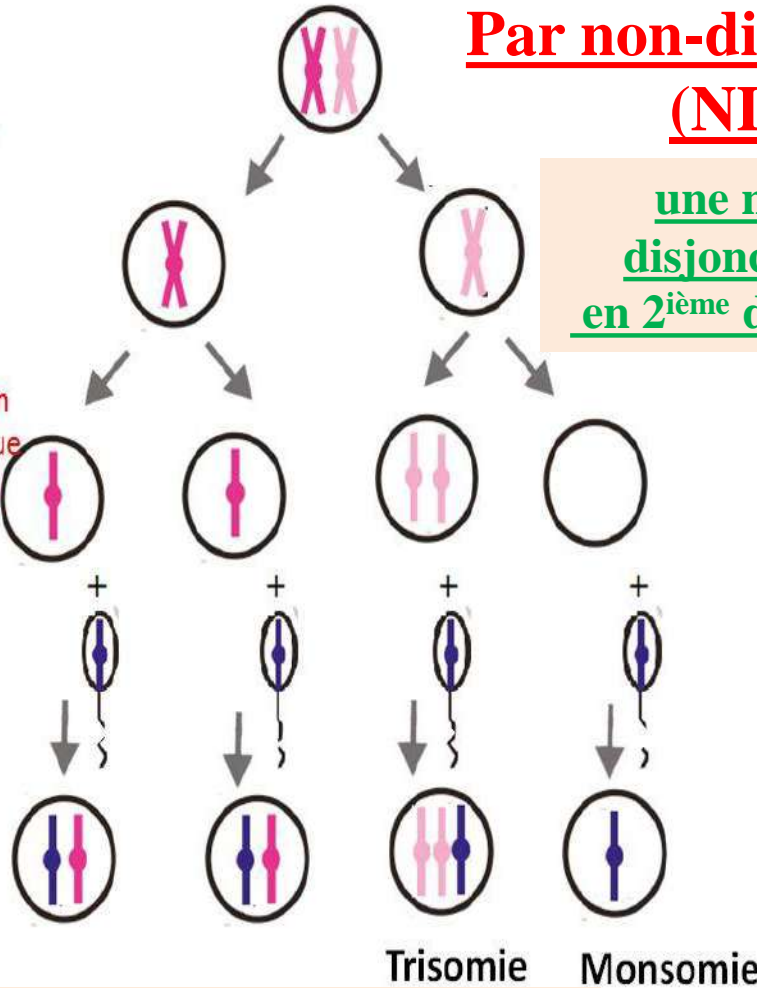
Méiose

Par non-disjonction (ND)

Division réductionnelle

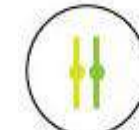
Division équationnelle  
Anomalie de disjonction d'une paire d'homologue au cours de la méiose II

Fécondation



Trisomie  
Monosomie

**une non disjonction en deuxième division produit 2 gamètes déséquilibrés et 2 gamètes normaux.**



duplication

méiose

fécondation

Trisomie  
Trisomie  
Monosomie  
Monosomie

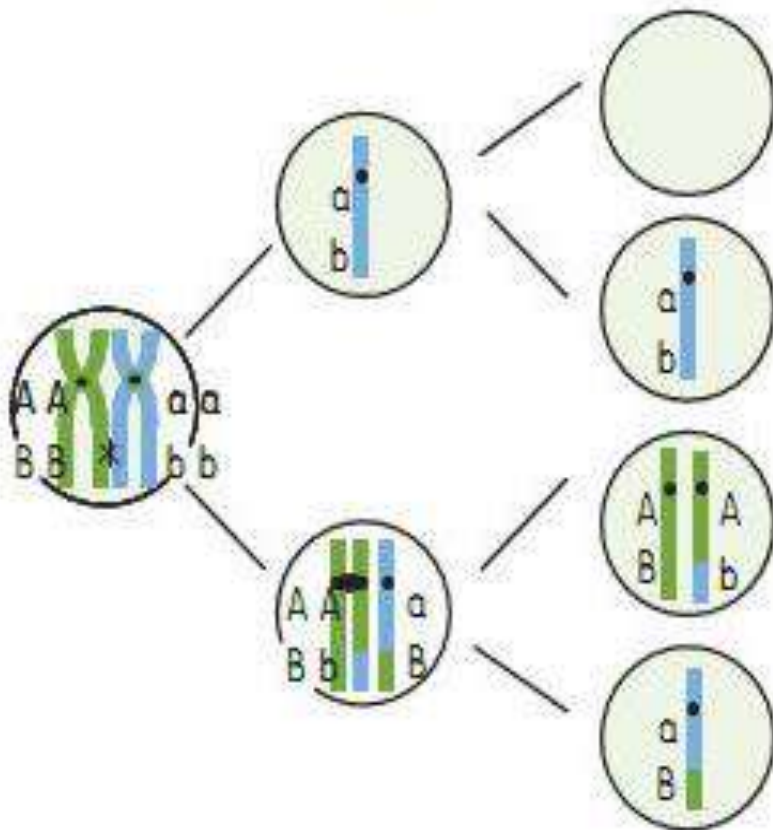
Mécanisme d'apparition des trisomies (cas 1)

**une non disjonction en première division produit 4 gamètes déséquilibrés**

**une non disjonction en 1<sup>ère</sup> division**

Autre mécanisme peut expliquer la **malségrégation méiotique** est **la séparation prématurée des chromatides sœurs** de l'un des chromosomes homologues à **l'anaphase I de la méiose**. Cette anomalie peut conduire à la formation de gamètes avec une chromatide en plus ou en moins à la fin de la méiose II.

**Séparation prématurée  
des chromatides en M1**



**Mécanisme de séparation  
prématurée  
des chromatides sœurs  
de l'un des chromosomes  
homologues en méiose I**

## b- Anomalies de nombre en mosaïque

### → Non disjonction mitotique

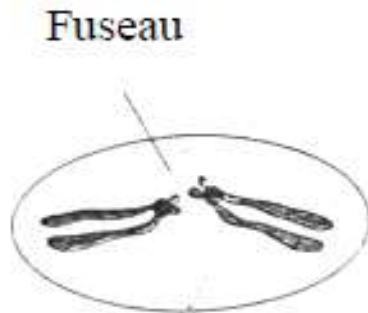
Les **chromatides sœurs** d'un membre d'une paire des chromosomes homologues ne réussissent pas à

**la disjonction pendant l'anaphase mitotique,**

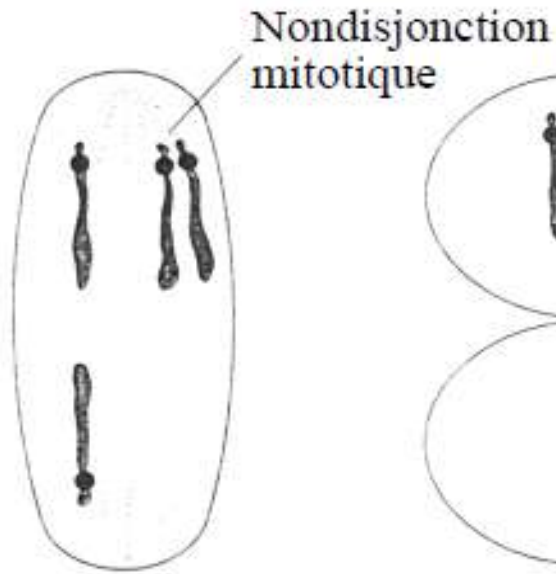
ce qui donne une cellule fille **trisomique** et une cellule fille **monosomique**.

La mitose ultérieure des cellules filles abouti à **un mosaïque trisomique/monosomique.**

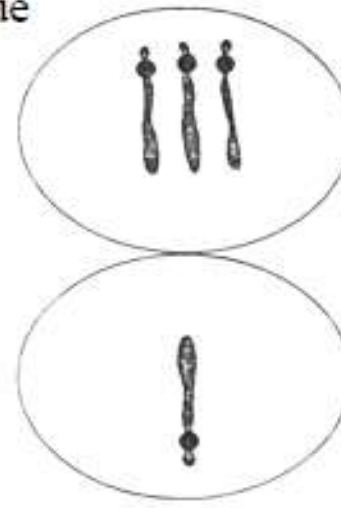
Métaphase



Anaphase



Télophase



Cellule trisomique

Cellule monosomique

## c- Les différents types d'aneuploidie chez les individus diploïdes :

1. La nullisomie est la perte des deux exemplaires d'une paire de chromosomes homologues, elle se représente par  $2n - 2$ ,  
Donc, chez l'homme, qui a normalement  $2n = 46$  chromosomes,  
un **individu nullisomique** possède **44 chromosomes**.

2. La monosomie est la perte d'un seul chromosome,  
représentée par  $2n - 1$ .

Un **individu monosomique** a **45 chromosomes**.

3. La trisomie est le gain d'un chromosome ( $2n + 1$ ).

Un **individu trisomique** a **47 chromosomes** avec trois exemplaires homologues d'un chromosome.

4. La tétrasomie est le gain de deux chromosomes homologues ( $2n + 2$ ).

Une **personne tétrasomique** a **48 chromosomes**.

**La tétrasomie ne consiste pas en un gain de deux chromosomes quelconques, mais bien d'une paire d'homologues.**

**Il y aura donc quatre exemplaires homologues d'un chromosome particulier.**

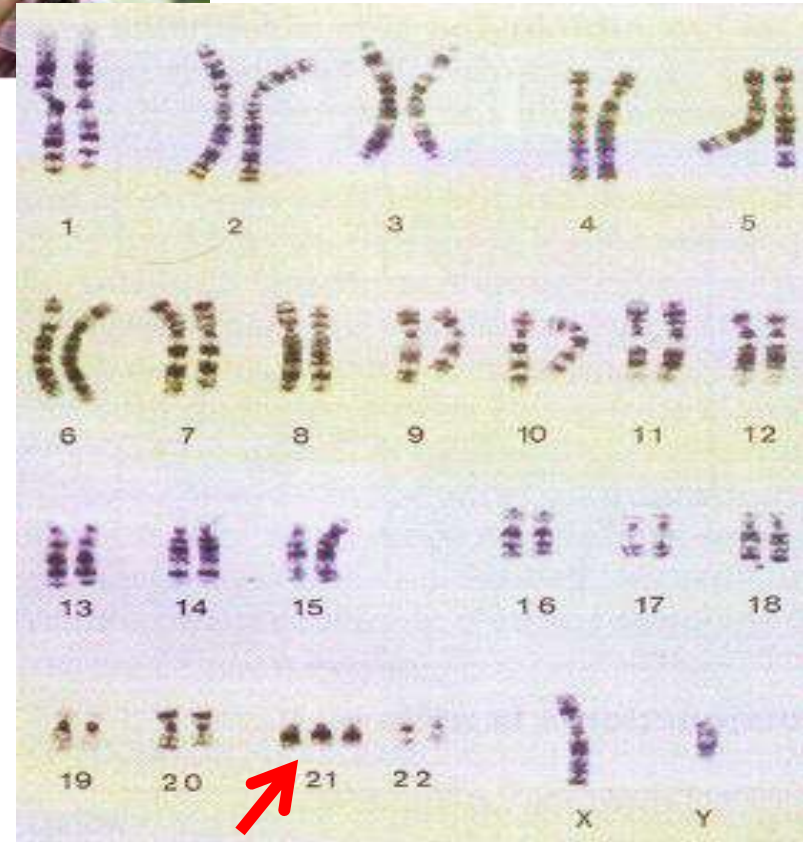
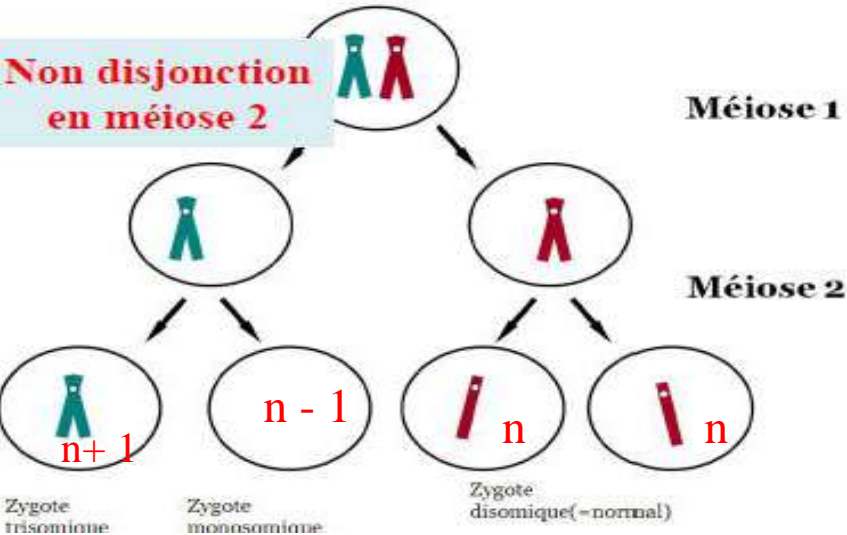
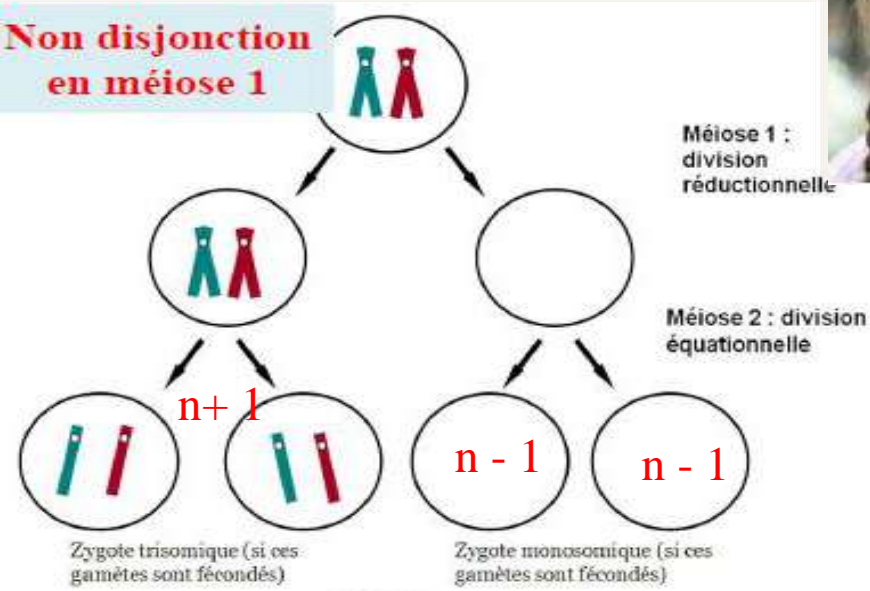


# c1- Aneuploïdies autosomiques:

(47,XX,+21 ou 47,XY,+21)  
**Non-Disjonction méiotique**



**Retentissements  
pathologiques  
graves**



**-Caryotype d'une personne atteinte  
du syndrome de Down primaire**



# la confirmation du diagnostic nécessite l'**examen cytogénétique** sur les amniocytes ou villosités chorioniques

Retard de croissance  
Retard mental  
Arrière de la tête aplati  
Oreilles anormales  
Nombreuses  
« boucles » à  
l'extrémité  
des doigts  
Pli palmaire  
Motifs particuliers  
de rides  
Absence unilatérale  
ou bilatérale  
d'une côte  
Blocage intestinal  
Hernie ombilicale  
Pelvis anormal  
Tonus musculaire réduit  
(a)



Visage large  
et plat  
Yeux bridés  
Épicanthus  
Nez court

Mains larges  
et courtes

Petit palais  
arqué  
Grosse langue  
plissée  
Anomalies  
dentaires

Maladie cardiaque  
congénitale

Colon hypertrophié

Gros orteils  
très espacés

## **REMARQUE**

### **syndrome de Down**

**-§ trisomie 21 libre**

**ou primaire homogène**

**(47,XX,+21 ou 47,XY,+21)**

**- 92%;**

**-§ translocation**

**Robertsonienne 5%;**

**(=Syndrome Down familial)**

**- § mosaïque**

**chromosomique**

**47/46 (47,XY,+21/46,XY)**

**3%.**

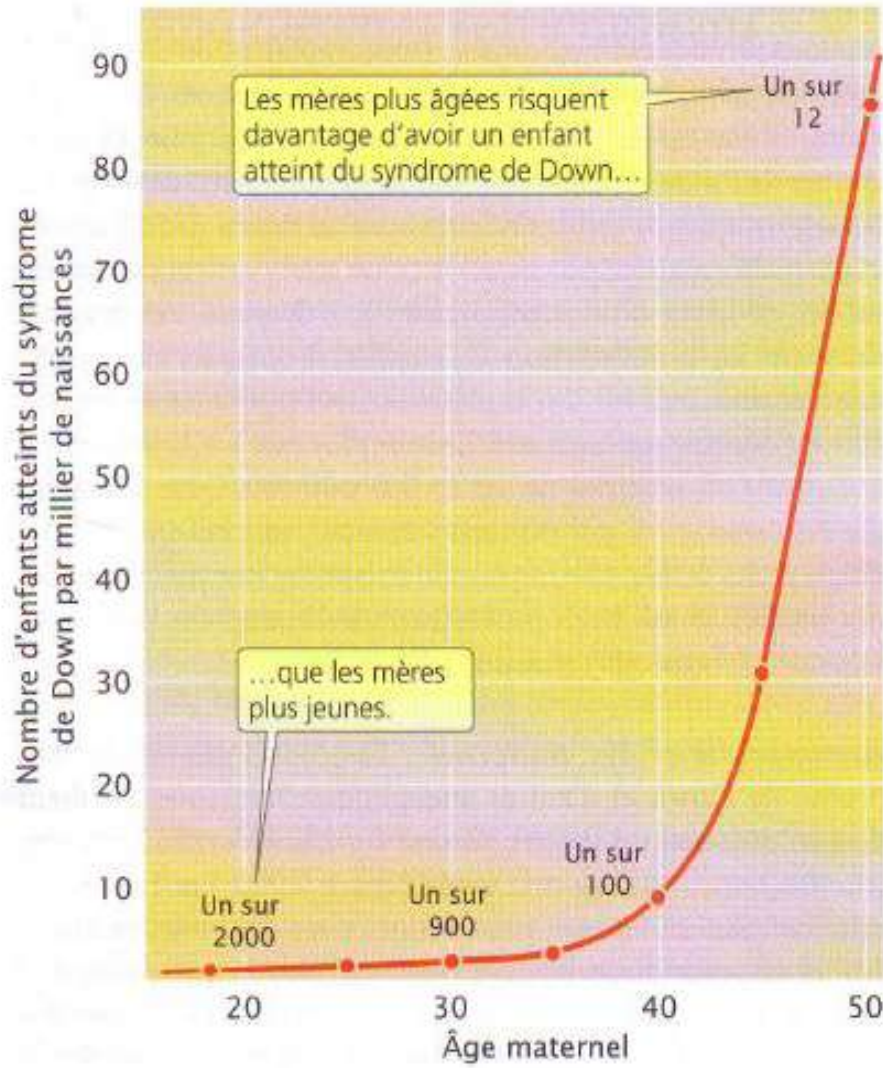
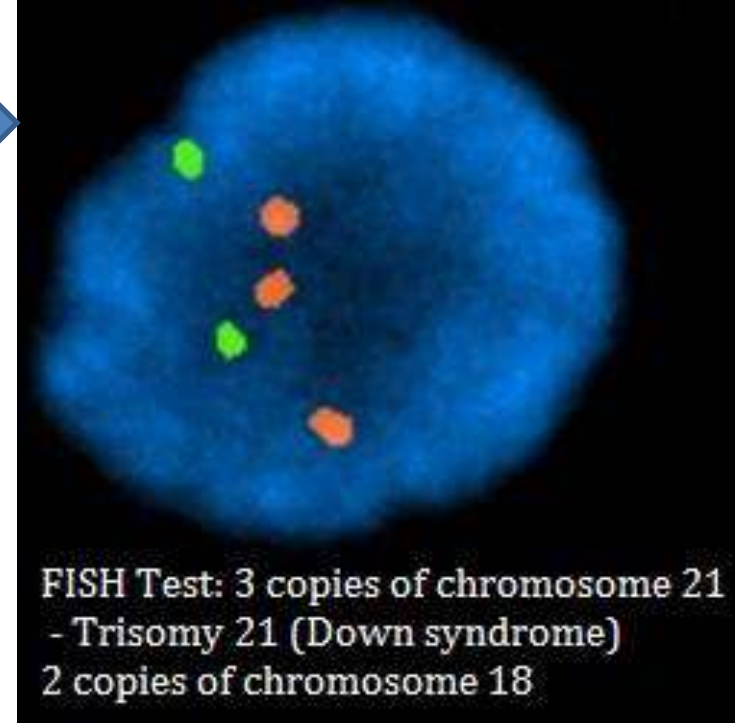
**-§ trisomie 21 partielle**

**<0,1%.**

# Résultats de la méthode FISH sur noyaux interphasiques



Il y a une corrélation entre la fréquence et  
l'âge maternel.



75 % environ des non disjonctions (**ND**) qui provoquent le syndrome de Down sont d'origine maternelle, la plupart ayant lieu à la méiose I. La plupart des enfants nés avec le syndrome de Down le sont de parents normaux, et l'échec de la disjonction n'a qu'une faible tendance héréditaire.

- **l'âge maternel** augmente le risque de **ND** (méiose I) :
- 1:1000 – < 25 de ans
  - 1:100 – la 37 ans
  - 1:10 – la 45 ans

La **recombinaison aberrante** semble jouer un rôle dans la non disjonction,

**l'effet de l'âge maternel** est plus complexe.

La femme naît avec les ovocytes primaires arrêtés au **stade diplotène de la prophase I de la méiose**.

**Le processus méiotique reprend juste avant l'ovulation**, et la première division s'achève en produisant un ovocyte secondaire. À ce point, le processus méiotique est à nouveau suspendu jusqu'à ce que l'ovocyte secondaire soit pénétré par un spermatozoïde.

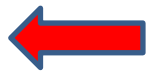
- **Sûrement existent d'autres causes:**  
**seulement 25% des enfants avec trisomie 21 ont des mères > 35 ans**
- \*- les facteurs externes sont exclus
  - \*- gènes des nondisjonction
  - \*- Des “accidents” méiotiques

\*- Les trisomies autosomiques les plus susceptibles d'être observées

à la naissance sont :

les trisomies 21 (→ stérilité masculine),

trisomie 18 (**Syndrome d'Edwards**) 98% meurent en première année de vie,



trisomie 13 (**Syndrome de Patau**) 98%

meurent en première année de la vie; et

la trisomie 8 en mosaïque (→ stérilité masculine).

La monosomie 21 est souvent létale conduisant à des fausses couches.

Par contre on connaît des individus présentant une monosomie 21 à l'état de mosaïque.

Dans l'aspect morphologique de ces malades, on trouve plus ou moins le contre-type de la trisomie 21.

**Toutes les anomalies autosomiques par excès ou par défaut se traduisent par l'association de malformations morphologiques et d'une débilité mentale importante**



c2- Aneuploïdies des gonosomes: retentissement beaucoup moins dramatique sur le phénotype sur l'intelligence

Les **trisomies** des **chromosomes sexuels** sont très fréquentes, et portent aussi bien sur l'X que sur l'Y :

exemple : **47, XXY** : **Syndrome de klinefelter**.

**47, XYY** : **Syndrome de Jacob**,

**homme de grande taille, agressif, Fertilité normale. ..**

**47, XXX Trisomie X: Femme normale** physiquement et

mentalement (on peut voir **deux corpuscules de Barr** dans le noyau de ses cellules, donc, comme toute femme normale, un seul **X est actif**).

On peut également voir des anomalies de nombre plus importantes :

**48,XXXX**, etc...

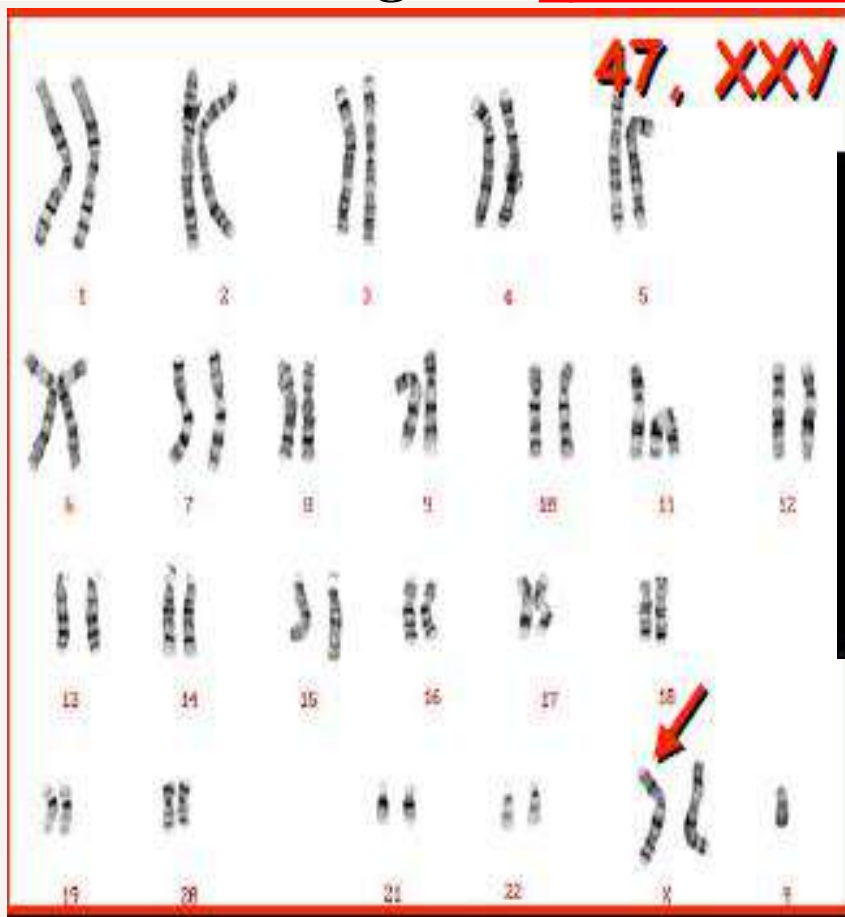
**Les tétrasomies et les pentasomies** correspondent respectivement à des caryotypes à 48 et 49 chromosomes.

**Elles ne sont viables que pour les chromosomes sexuels.**

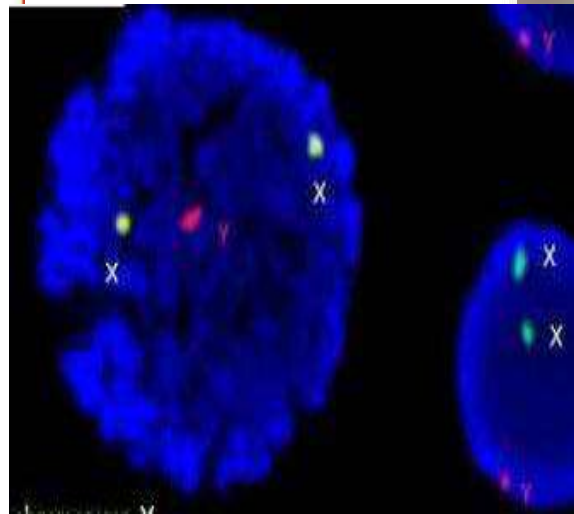
**Pour les chromosomes sexuels, seule la monosomie 45,X est viable (syndrome de Turner).**



# Homme affligé du syndrome de Klinefelter



Jaune: chromosome X  
Rouge: chromosome Y



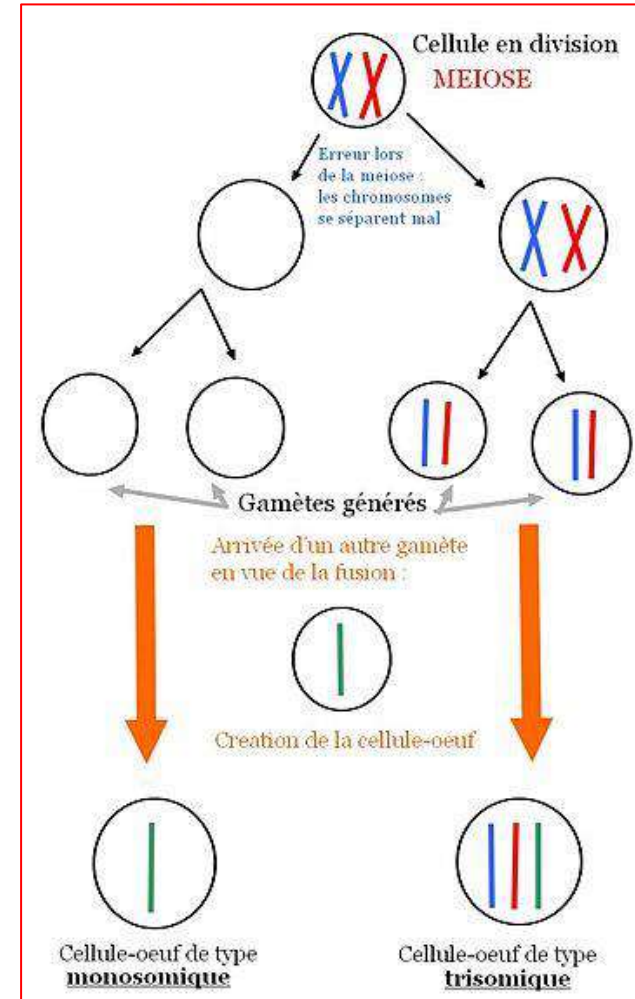
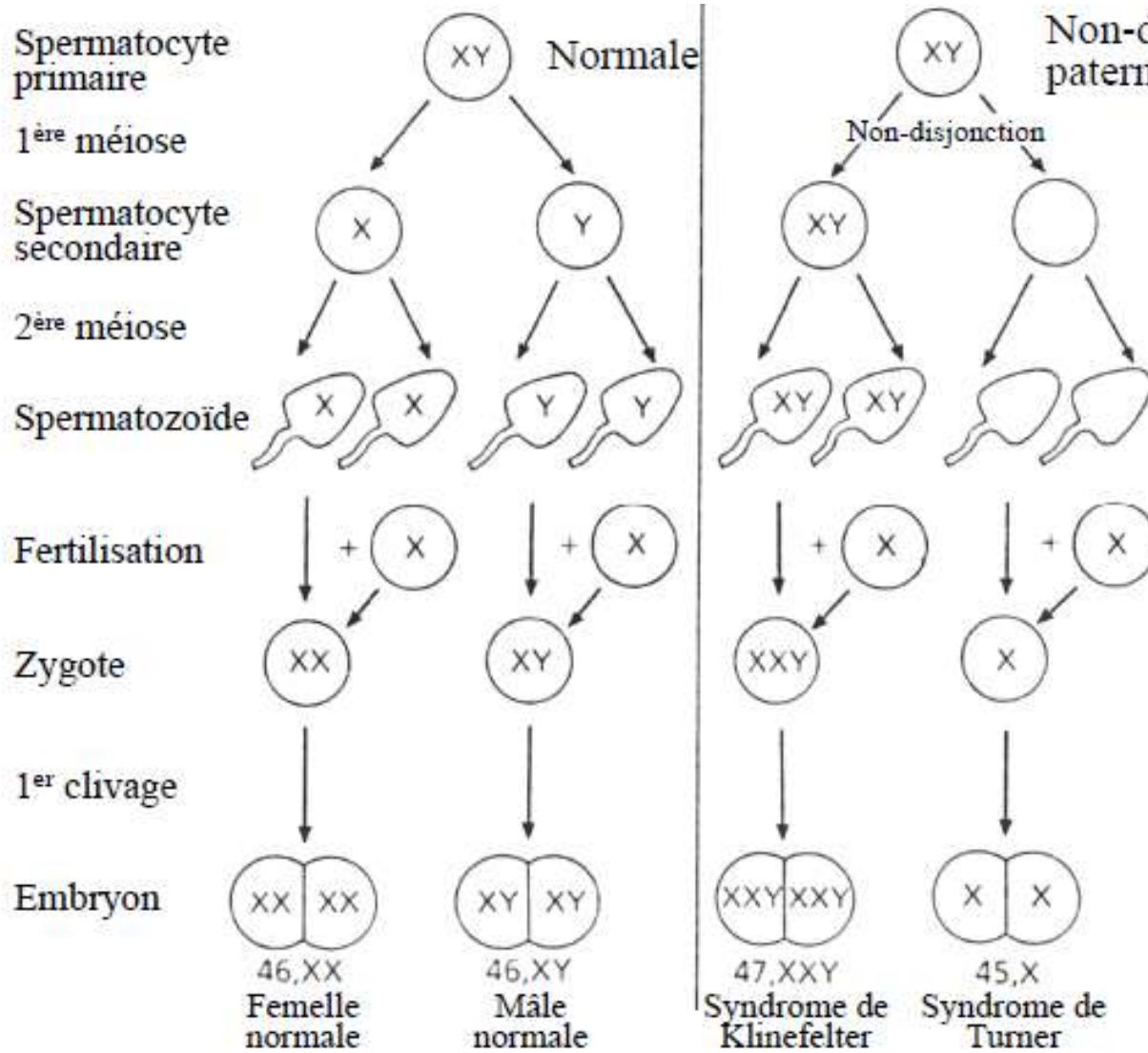
Bras et jambes généralement allongés  
de façon disproportionnée.  
Testicules peu développés  
ne produisant **pas de spermatozoïdes**.

Parfois, présence de **caractères sexuels secondaires féminins** (les seins peuvent être apparents, les hanches larges, environ 20 % des cas).

On peut observer **un corpuscule de Barr** dans le noyau.

Intelligence généralement normale,  
mais on note parfois des difficultés d'apprentissage.

# Diagrammes montrant la non-disjonction méiotique des chromosomes sexuels dans la 1<sup>ère</sup> méiose



**syndrome de Turner 45X**

**syndrome de Klinefelter 47XXY**

# XO = Femme affligée du syndrome de Turner

Un cas sur 5 000 environ.

La plupart des embryons présentant cette erreur ne parviennent pas à terme.

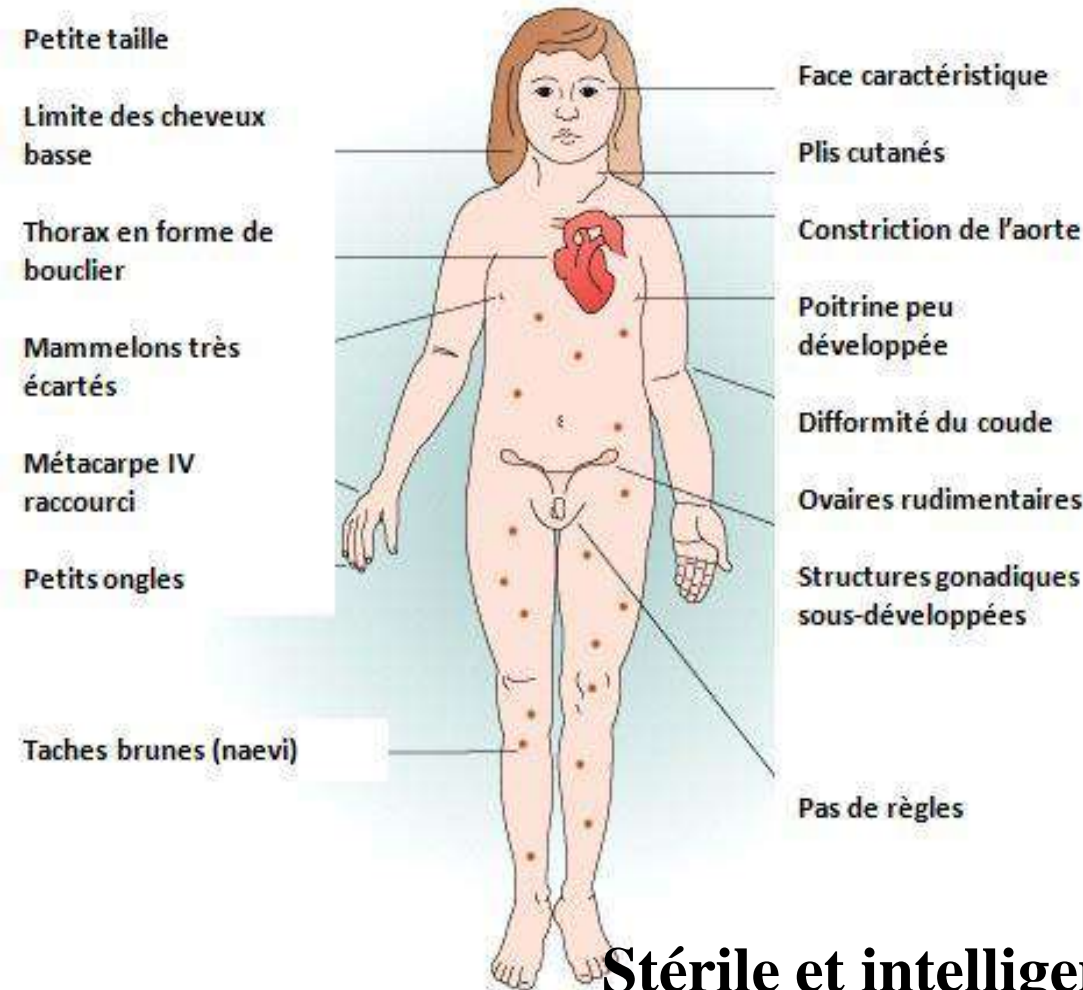
**La plupart des cas sont causés par un spermatozoïde anormal**

**(22 chromosomes,**

**pas de X ni de Y).**

Petite stature, cou court, seins peu développés et très écartés l'un de l'autre.

Deux replis de peau joignent les épaules à la tête donnant au cou un aspect triangulaire.



**Stérile et intelligence normale, mais on note parfois des troubles d'apprentissage et d'orientation.**

## 45, X0 syndrome de Turner.

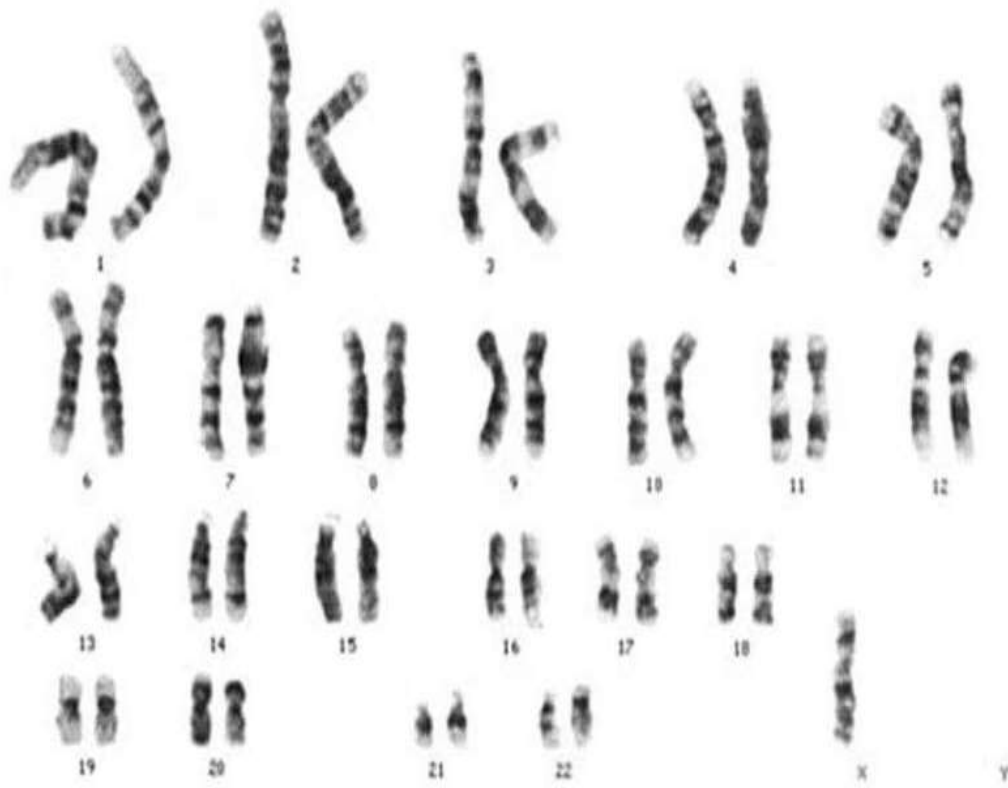
### Cytogénétique

\***55%** sont **monosomiques**  
pour le chromosome X : **45,X**

\* **10%** sont **en mosaïques**,  
surtout **45,X/46,XX**

\***30%** ont une **anomalie de  
structure de l'X** :

- **isochromosome** Xq ou Xp (20%),
- **délétion Xp** (5%), **délétion Xq**,
- **anneau de l'X** (5%).

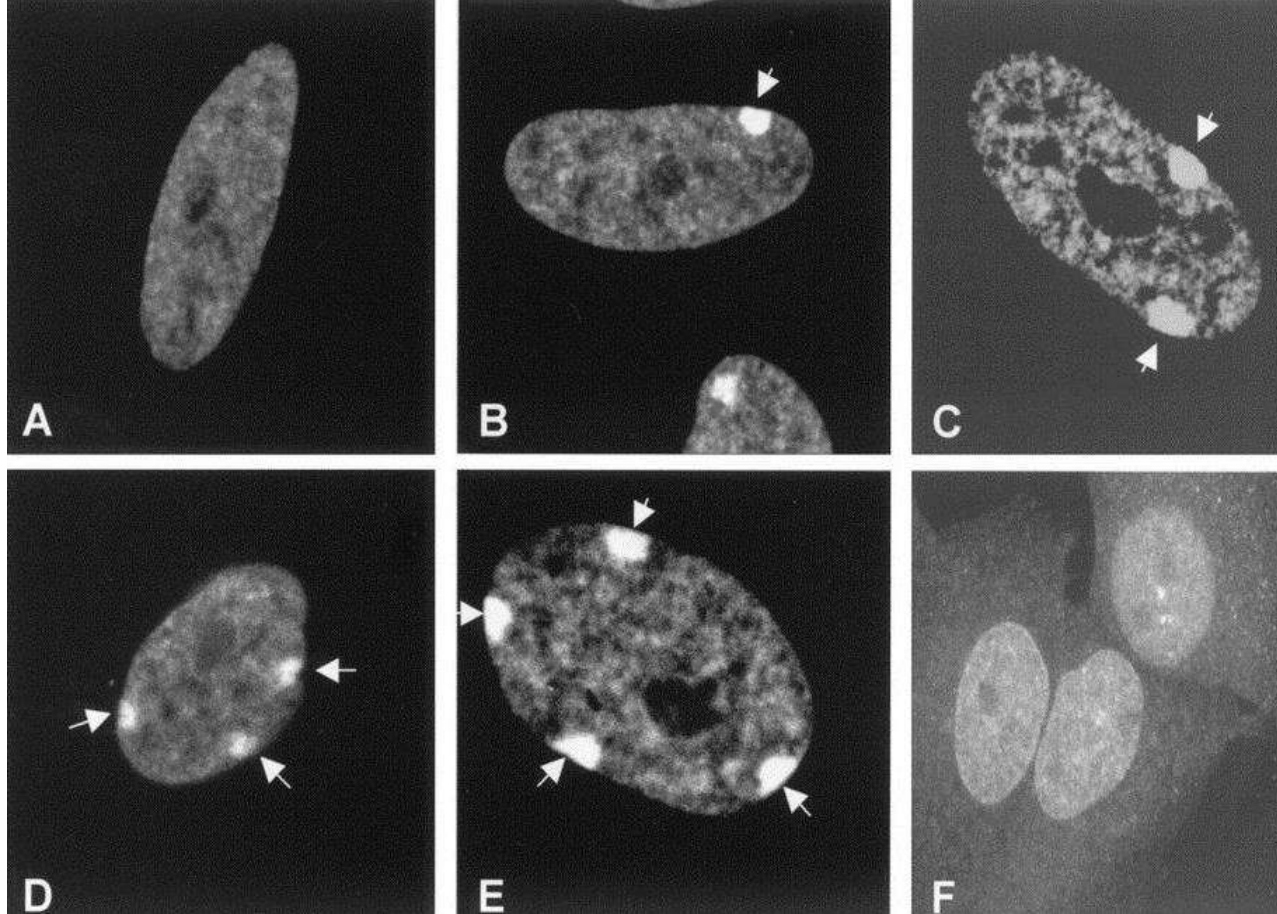


**Monosomie  
gonosomique (2n - 1)**

Mais plus de **98%** des embryons  
**45,X** homogènes font l'objet d'une fausse couche.

**Un embryon YO ne se développerait pas puisque le chromosome X  
contient d'importants gènes qui n'ont pas d'allèles sur le Y.**





Il a été montré qu'il existe chez la femme une formation dense, **le corpuscule de Barr,**

ou

**corpuscule chromatinien X,**

accolée à la membrane du noyau interphasique et qui correspond au chromosome X inactif.

Dans les caryotypes sexuels normaux ou anormaux sont présents **autant de corpuscules de Barr** qu'il a de **chromosomes X moins 1 (X-1)**: **aucun** dans les cellules XY, **1** dans les cellules XX et XXY, **2** pour XXX, **etc.**

**Aneuploidie et Cancer:** de nombreuses cellules tumorales ont des chromosomes surnuméraires ou manquants, ou les deux.





# Les mosaïques sexuelles humaines

**les individus dont le corps est un mélange de tissu mâle et de tissu femelle,**

en sont de bons exemples.

L'un de ces types de mosaïque sexuelle,

**(XO) (XYY)** peut s'expliquer en

supposant l'existence d'un zygote **XY**

chez lequel les chromatides **Y**

ne se disjoignent pas lors

d'une des premières divisions mitotiques

et gagnent ainsi

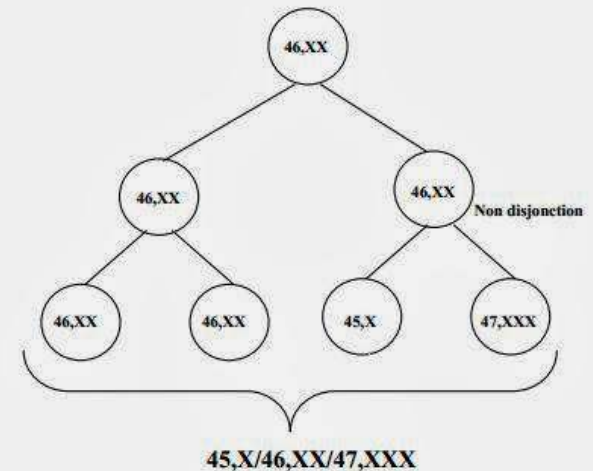
toutes les deux le même pôle.

## FORMULES CHROMOSOMIQUES:

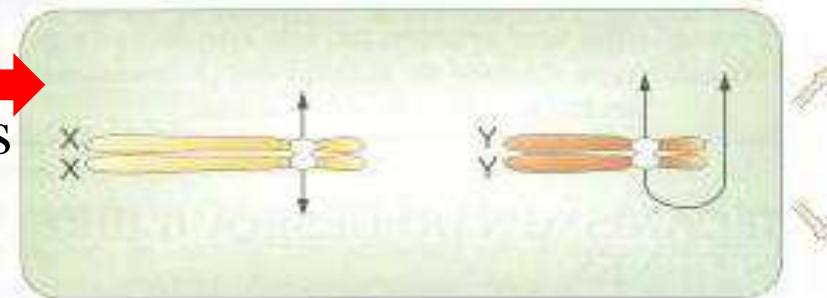
Exemples: \* **45,X/46,XX** soit  
mos **45,X/46,XX**

\* **45,X/46,XX/47,XXX** soit  
mos **45,X/46,XX/47,XXX**.

Non-disjonction mitotique (post-zygotique)



Non-disjonction des chromatides Y lors de la mitose dans une cellule XY

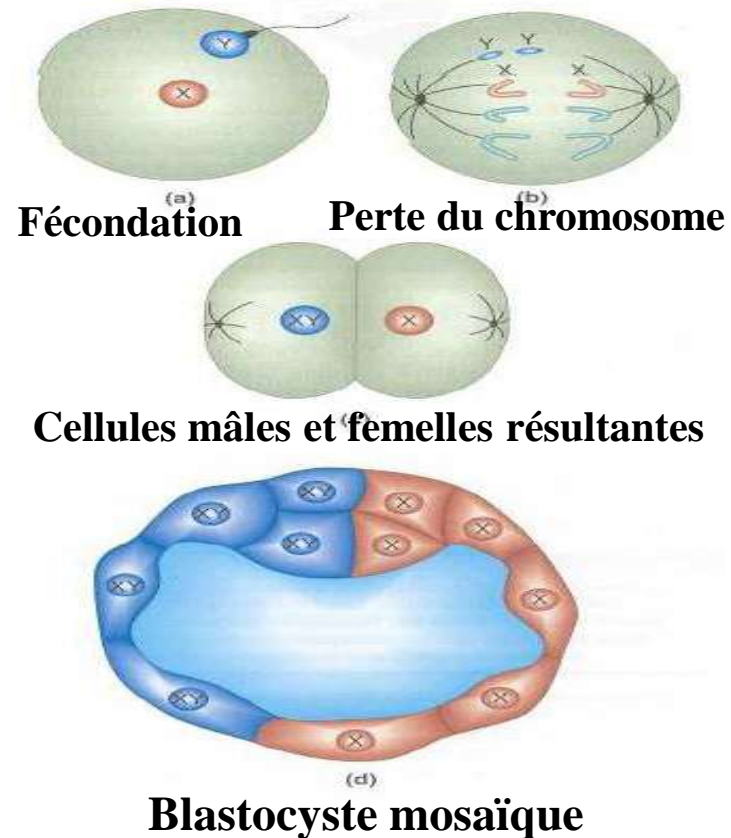
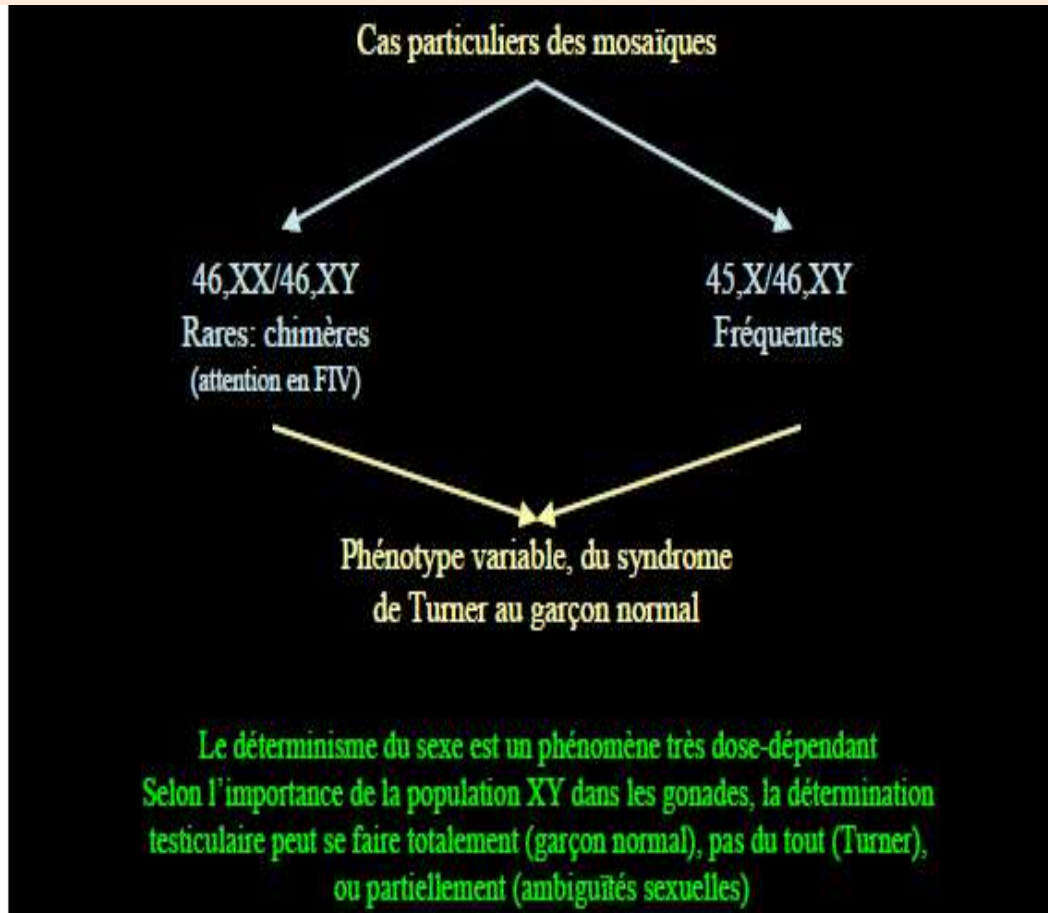


Cellules filles  
XYY



XO

L'origine d'une **mosaïque sexuelle humaine (XY)(XO)** due à la perte du chromosome Y lors de la première division mitotique du zygote.



**Chimère : c'est la présence, dans l'organisme, de deux populations cellulaires de formules chromosomiques différentes, normales et anormales ; contrairement à la mosaïque, où toutes les cellules dérivent d'un unique zygote, chez les chimères, les cellules dérivent de deux zygotes (double fécondation) et forment un seul organisme. Exemple : (chi 46,XX/46,XY).**

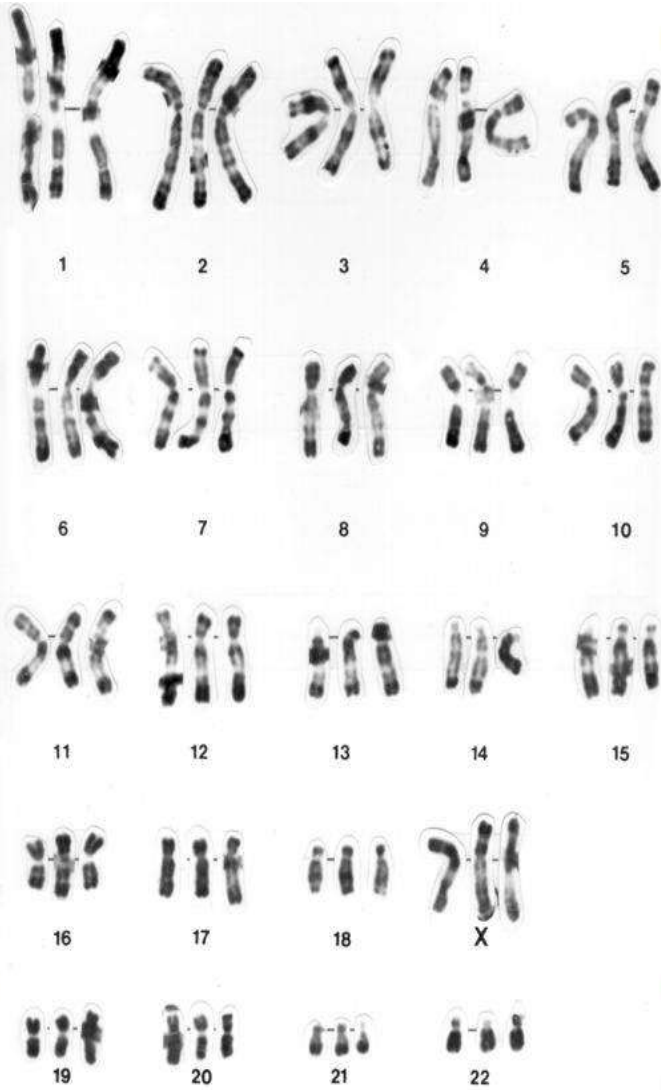
# d LES POLYPLOÏDIES

Elles sont dues à des accidents de la fécondation.

La plus fréquente des polyplœidies est

**la triploïdie caractérisée par la présence de 3 lots haploïdes.**

Triploïdie



1/10000  
naissances  
vivantes

15% des  
anom.ch.  
survenant lors  
de la  
conception →  
la grande  
majorité de  
ces  
conceptions  
évolue en  
FCS, et celles  
qui survivent  
jusqu'au terme  
meurent  
généralement  
après la  
naissance

**69,XXX;**

**69,XYY;**

**69,XXY**

Les triploïdies  
sont rares chez  
l'enfant vivant,  
et fréquentes  
dans **les**  
**avortements**  
**spontanés**  
(20%).

69,XXX

Les triploïdies sont dues à deux mécanismes **la digynie et la diandrie**.

**\*- La digynie** est la fécondation d'un **ovule diploïde** par un spermatozoïde normal (non expulsion du 2ème globule polaire).

La digynie peut être divisée en **digynie I** et en **digynie II** selon qu'elle est due à une non disjonction lors de la première ou de la seconde division méiotique.

**\*- La diandrie**: comprend deux mécanismes différents:

- **La dispermie** ou fécondation d'un ovule normal avec 2 spermatozoïdes haploïdes normaux.

- **La diplospermie** ou fécondation d'un ovule normal par un spermatozoïde diploïde.

La **diplospermie** est dite **I** ou **II** selon que la non- disjonction a lieu à la 1ère ou à la 2ème division méiotique.

**69, XM XP XP**

diplospermie II

**69, XM YY**

diplospermie II

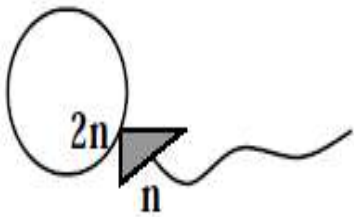
**69, XM XP Y**

diplospermie I

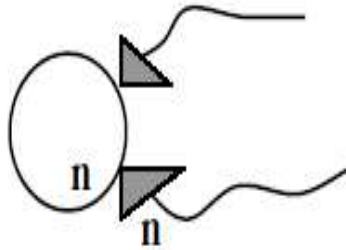


# 3 principales voies de la triploïdie

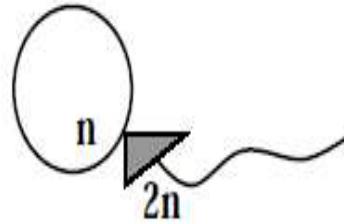
Dygénie I ou II



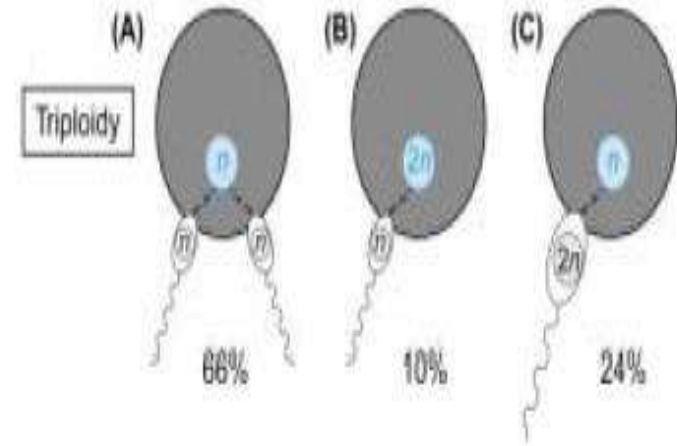
Diandrie



Dispermie



Diplospermie I ou II



La diandrie est 4 fois plus fréquente que digynie.

## POLYPLOIDIE : TETRAPLOIDIE

$4n=92$  chromosomes

**Endomitose** : duplication de l'ADN  
non suivie d'une division cellulaire  
cytoplasmique  
Non viable



(très rares naissances vivantes décrites, rapidement fatales).

Présentes dans 6 % des fausses couches spontanées.

Mais les polyploïdies peuvent être viables en mosaïque

## 2- Aberrations structurelles des chromosomes = des réarrangements

Les chromosomes peuvent subir des cassures suivies de recollement des extrémités libres:

ou bien le chromosome se recolle comme il était.

ou bien existent **plusieurs cassures et le recollement est erroné: apparition d'une aberration.**

Ces anomalies peuvent être **équilibrées** ou **non équilibrées**

**\*- Les anomalies de structure équilibrées (2 copies)** sont sans conséquences phénotypiques sur le sujet qui les portent, mais elles peuvent entraîner à la méiose des gamètes déséquilibrés et donc des zygotes anormaux.

**\*- Les anomalies de structure non équilibrées (3 copies = duplication, et/ou 1 copie = délétion)** peuvent survenir de novo ou être la conséquence d'un remaniement équilibré chez un parent.

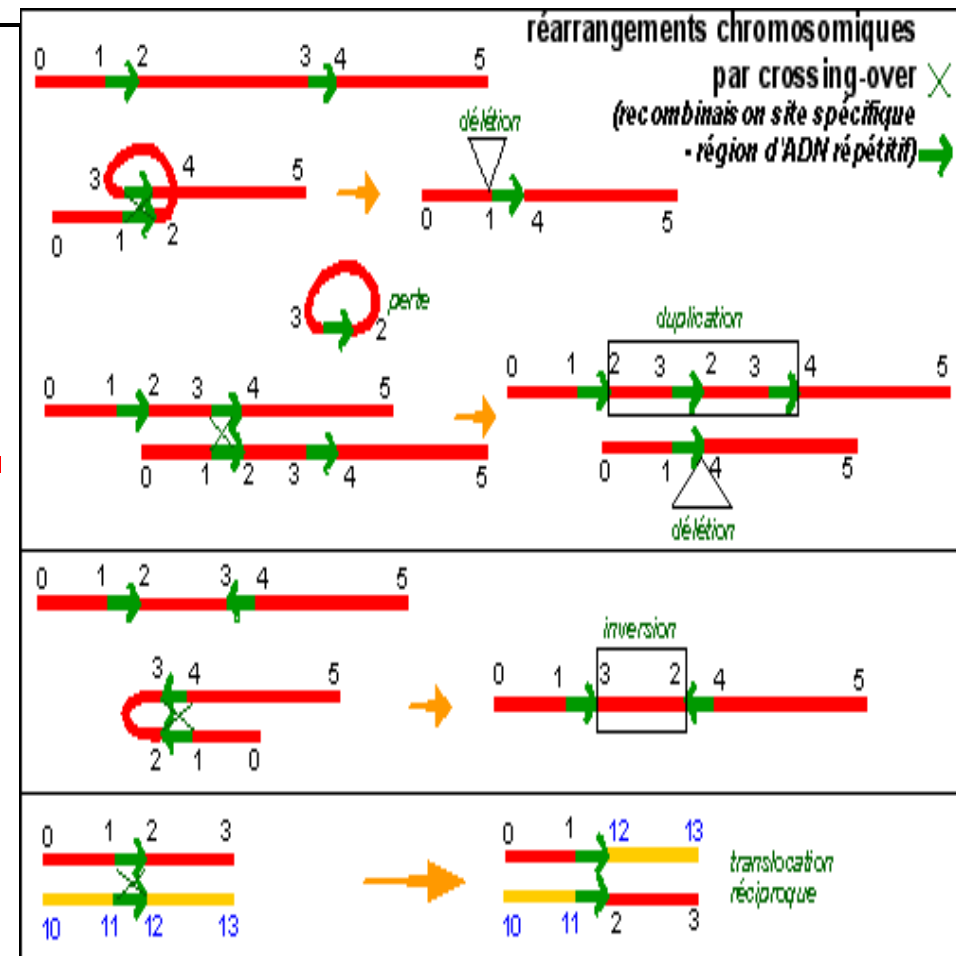
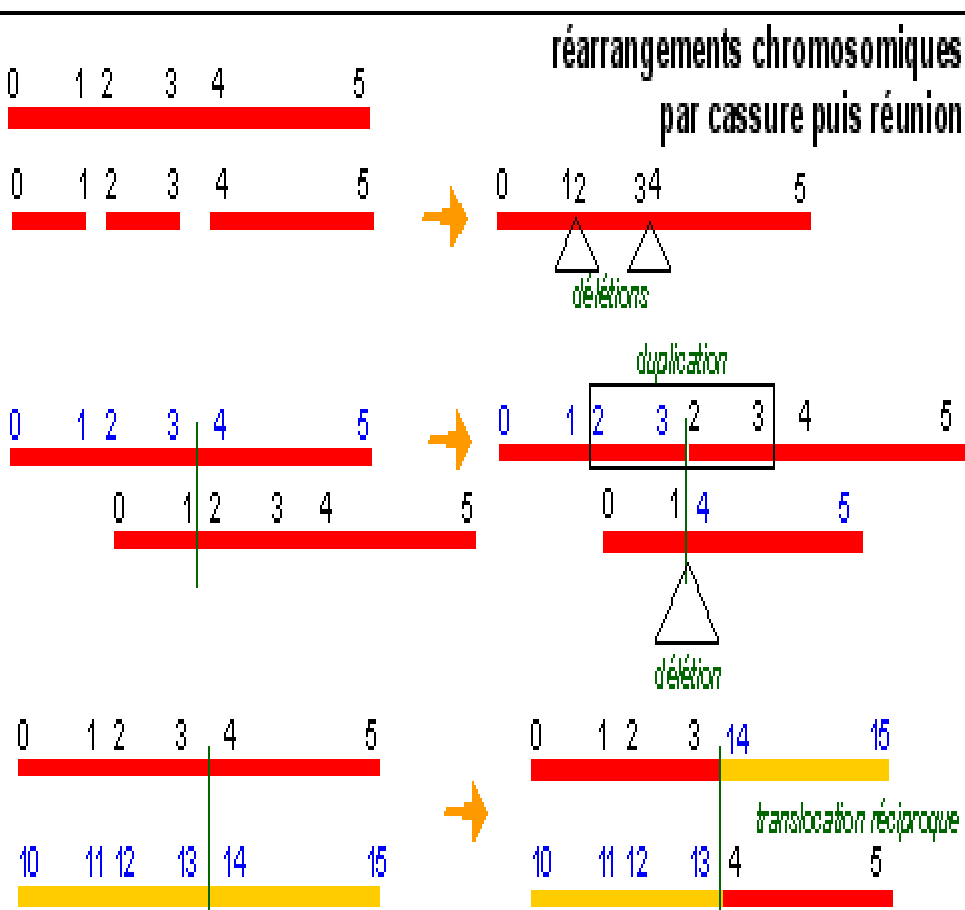
Les anomalies non équilibrées engendrent des **trisomies** ou des **monosomies partielles**.

# a- Les mécanismes des changements:

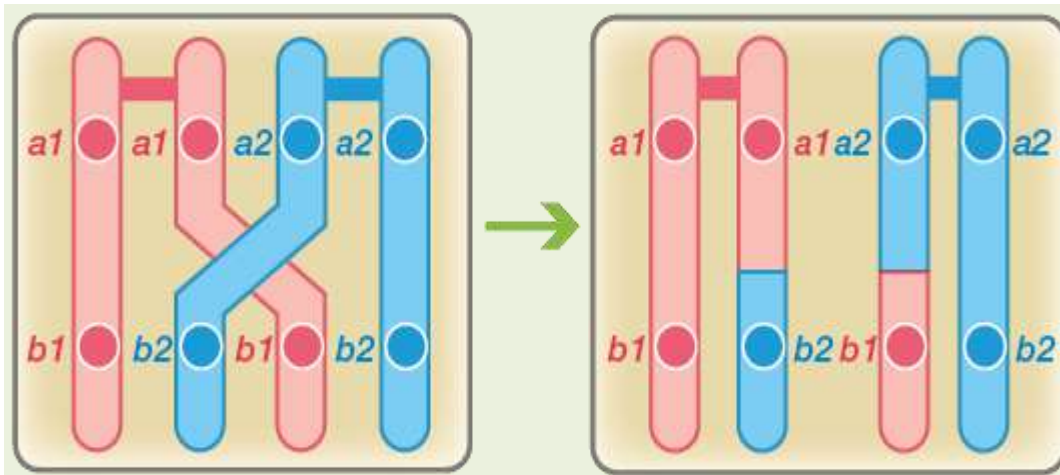
## l'origine des réarrangements chromosomiques

Les aberrations chromosomiques peuvent résulter d'une exposition des chromosomes à l'effet mutagène d'un produit  $\longrightarrow$  **de cassures** des chromosomes durant la méiose suivies de recollement anormal.

ou du hasard (**erreurs de recombinaison chromosomique**)

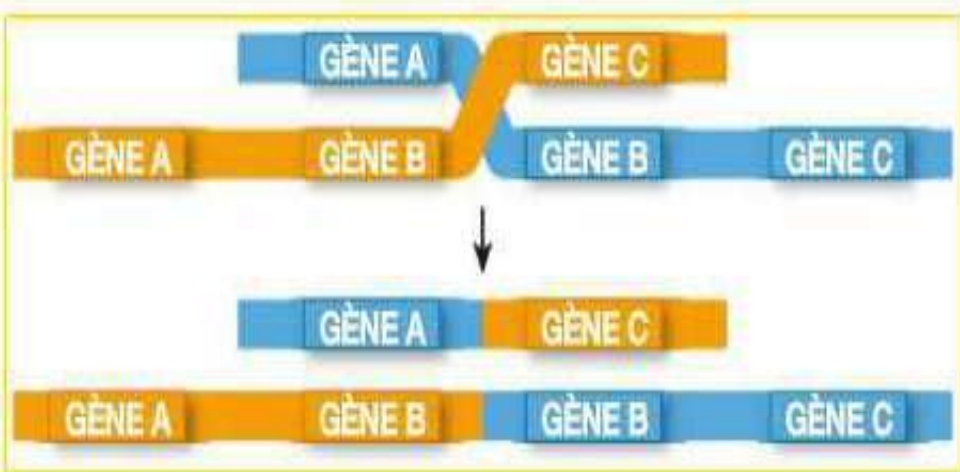


# CROSSING OVER NORMAL

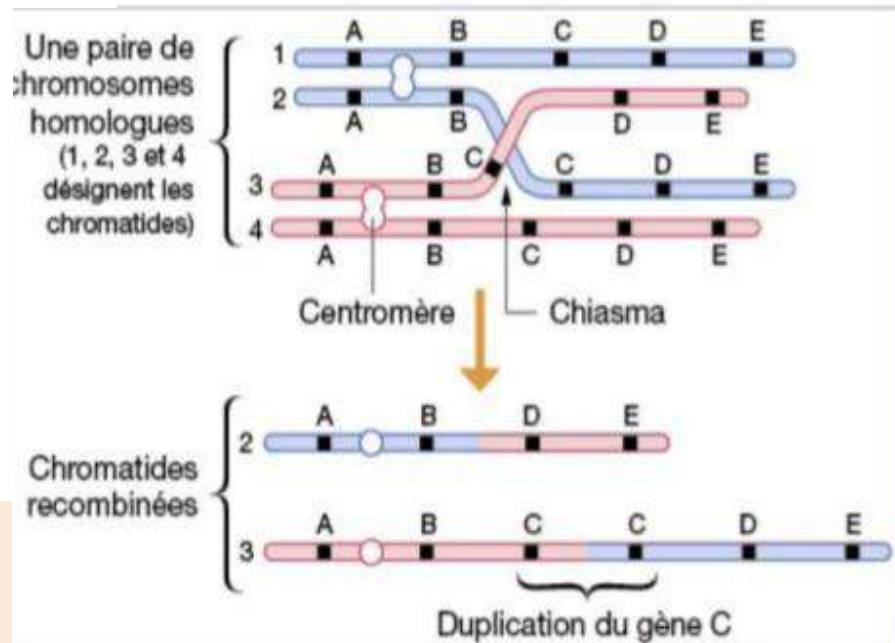
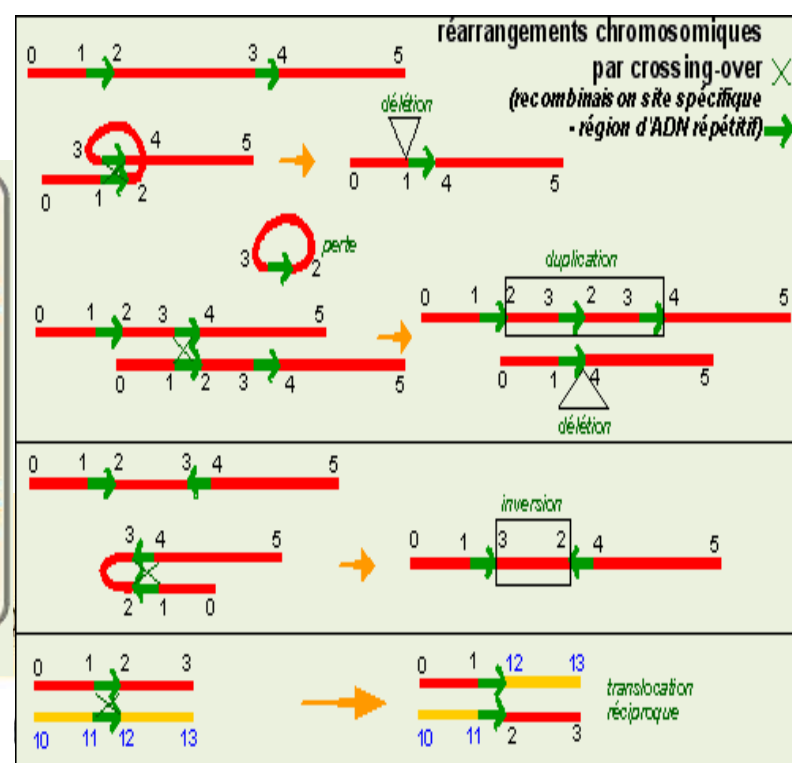


Remaniement des chromosomes homologues par crossing-over

# CROSSING OVER INEGAL



La recombinaison homologue non-allélique





**Les anomalies de structures peuvent toucher un chromosome, deux chromosomes (homologues ou non) ou plus.**

**Les principales anomalies de structure sont :**

**-Les anomalies portant sur un chromosome :**

\*- délétion (del),

\*- inversion (inv),

\*- duplication (dup),

\*- isochromosome (i),

\*- anneau (r pour « ring »)

**-Les anomalies portant sur les 2 chromosomes**

\*- translocations réciproques,

\*- translocations Robertsoniennes

# b- Aberrations portant sur un chromosome

## b1 : LES DELETIONS (del)

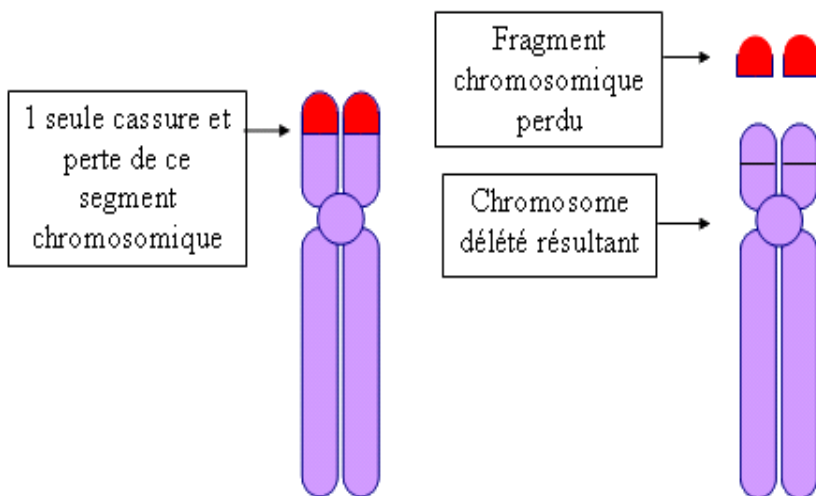
Une délétion peut avoir lieu dans n'importe quel chromosome et peut atteindre n'importe quelle grandeur.

Les conséquences d'une délétion dépendent de sa longueur et des gènes qui sont amputés.

Une délétion est **une anomalie chromosomique déséquilibrée** qui entraîne une **monosomie partielle**.

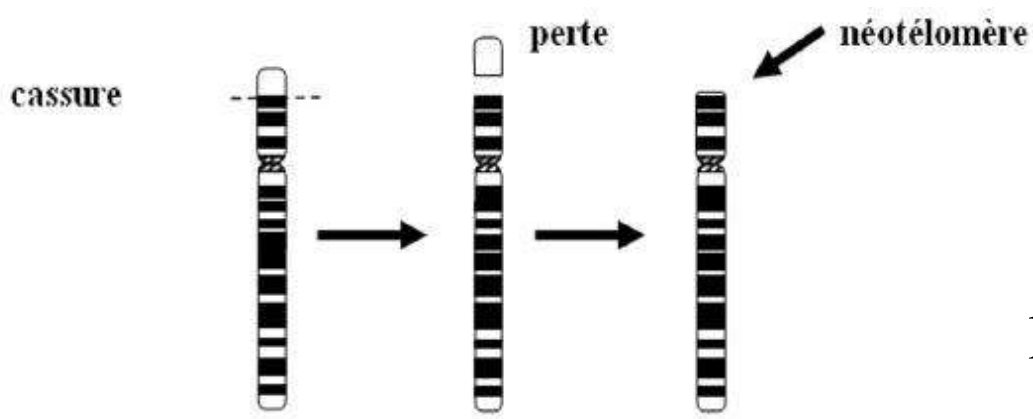
La délétion est le plus souvent « **de novo** » c'est-à-dire, absente chez le parent,

et se produit au moment de la méiose chez l'un des parents.



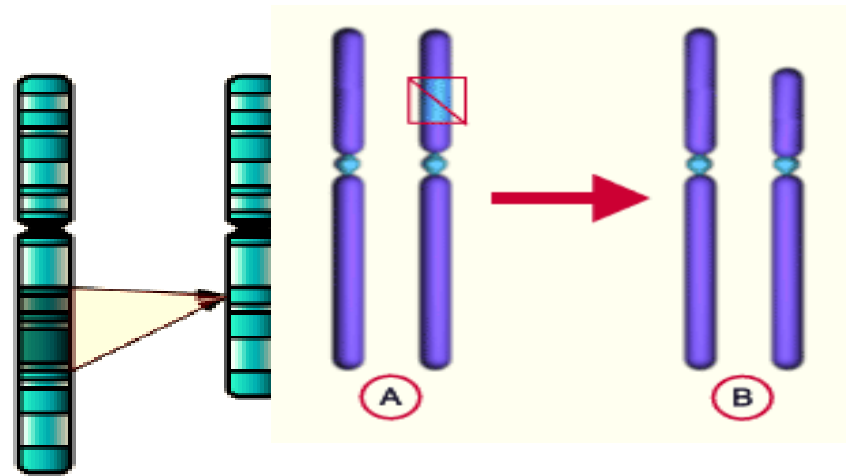
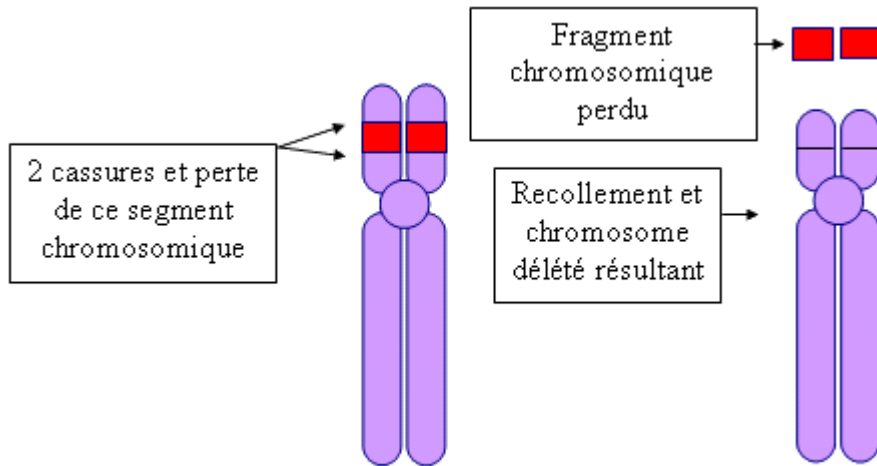
Une délétion résulte d'**une cassure** chromosomique avec perte du **segment distal** (= **délétion terminale**) ou de **deux cassures** sur un même bras avec perte du **segment intercalaire** (= **délétion interstitielle ou intercalaire**).

## Délétion terminale



**Les délétions terminales**  
supposent  
un mécanisme de restitution  
d'un télomère pour assurer  
la stabilisation du chromosome

## Délétion interstitielle ou intercalaire.



**FORMULE CHROMOSOMIQUE** Exemples : 46, XY, del (13) (p32)

Nombre de chromosomes, sexe de l'individu, abréviation de l'anomalie  
(chromosome concerne) (bras région bande)

# REALISATION DE FISH avec sonde FISH spécifique

## EXEMPLES:

Phénotype  
évoquant  
un syndrome  
microdélétionnel  
connu



**Syndrome de Williams**

**7q11.23**

*Syndrome de Williams  
(WMS)*

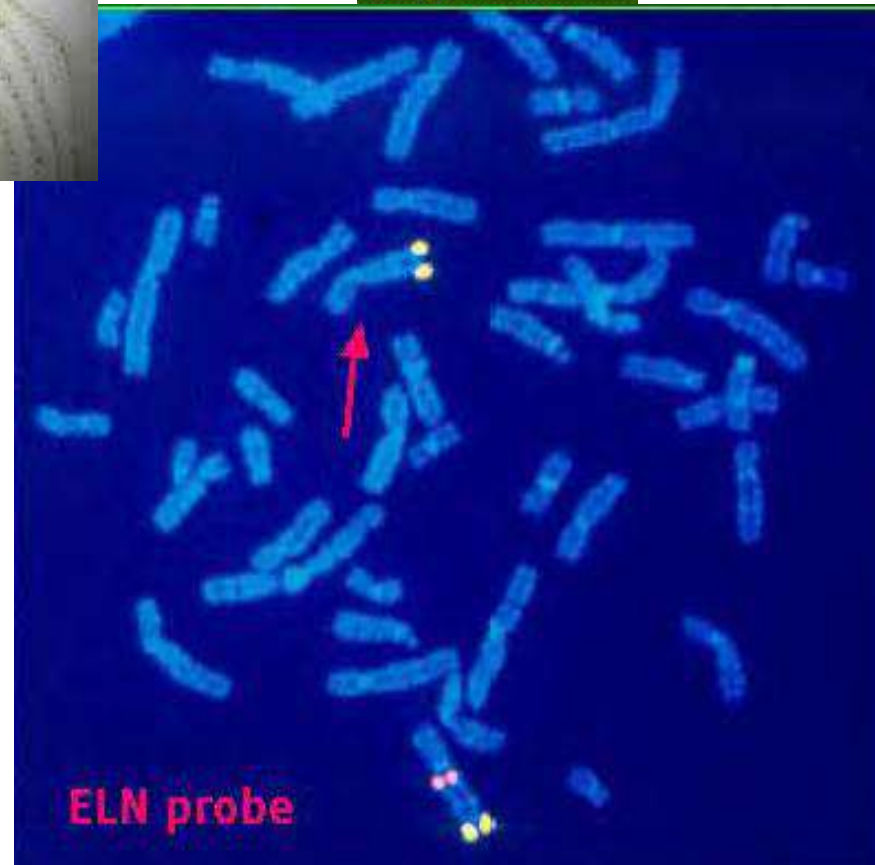
délétion du chromosome 7  
~ 15-20 gènes

1 enfant pour 20 000

troubles de la maturation  
cérébrale et cardiaques

profil cognitif particulier + bon  
développement apparent du  
langage

QI 50-70





# Syndrome de DiGeorge

la délétion 22q11.

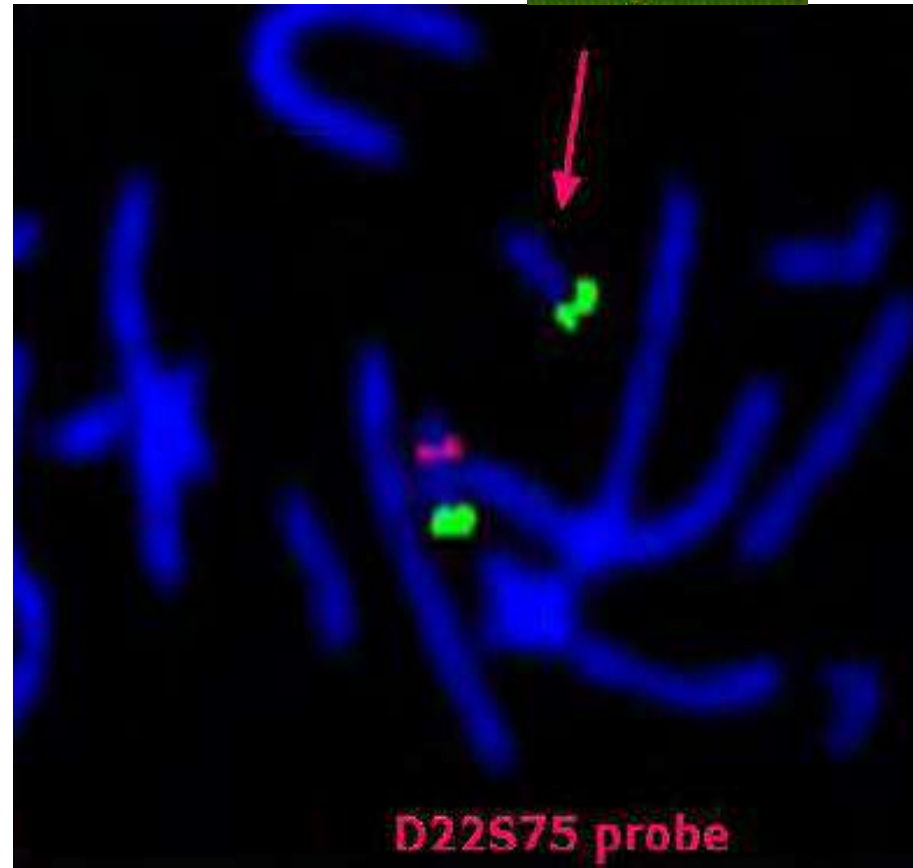
## Syndrome de DiGeorge

22q11.2

Le **phénotype est variable** mais on retrouve souvent un **visage particulier**

- \* **avec des yeux pincés,**
- \* **un nez volumineux et**
- \* **une petite bouche.**

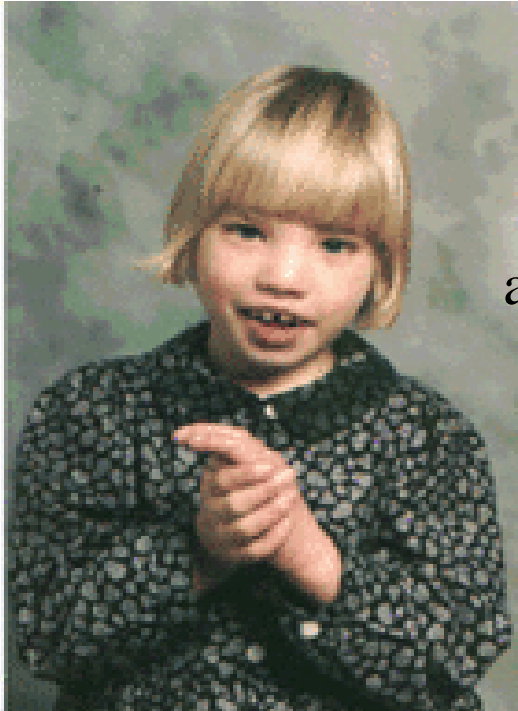
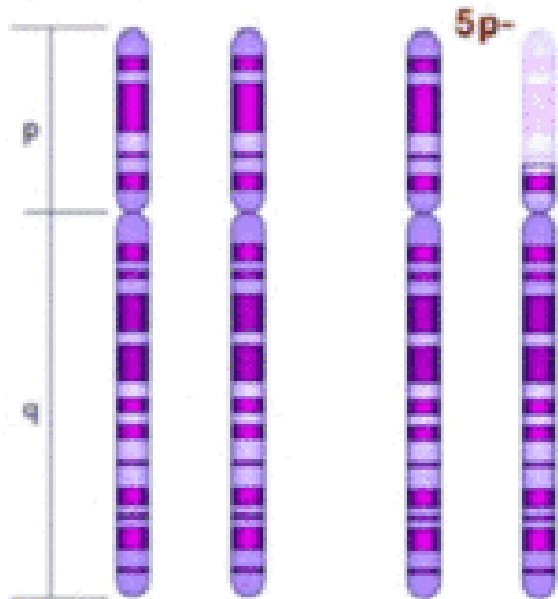
Les patients présentent fréquemment une **fente du voile du palais** le rendant incompetent ce qui leur pose de gros **problèmes orthophoniques** (on ne comprend pas ce qu'ils disent)...



§/ **Syndrome du cri de chat**: 5p- = monosomie 5p partiel

Une **délétion partielle du bras court (p) du chromosome 5** est responsable de la maladie **du Cri du chat**.

5p- syndrome = cri du chat syndrome



Cette maladie se reconnaît chez les nouveau-nés à leurs cris ressemblant aux miaulements d'un chaton. Elle est aussi associée à

- \* **une microcéphalie,**
- \* **un retard mental et**
- \* **psychomoteur sévère,**
- \* **ainsi qu'une déficience cardiaque.**

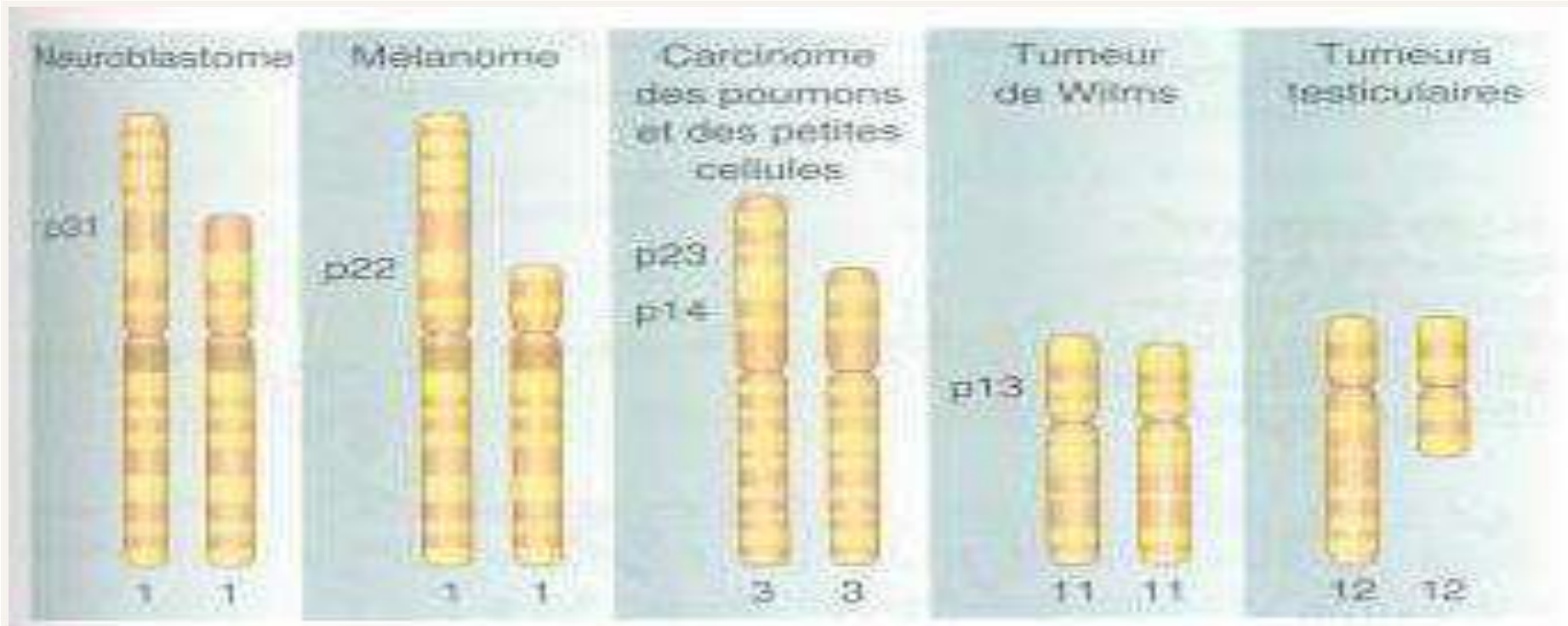
Les symptômes majeurs ont l'air de causer par une **délétion** d'un très petit segment sur la bande **5p14-5p15**, mosaïcismes, **translocations non équilibrée** et **r(5)** observés de temps en temps.

**Dans les cas majeurs, la délétion apparaît de novo.**

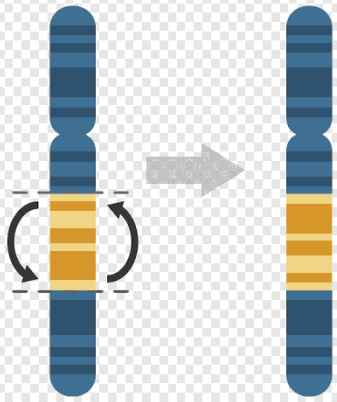
# Les délétions existant dans plusieurs types de tumeurs solides chez l'homme.

Les numéros des bandes indiquent les points de cassure.

§/ rétinoblastome : Del 13q 1.4. etc...



## Inversion

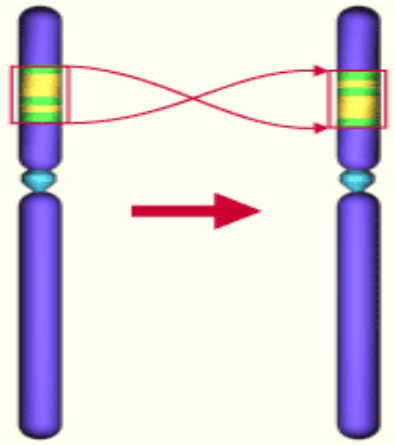


## *b2- Inversion (inv)*

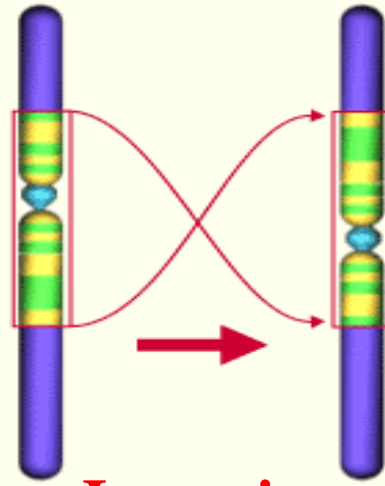
Une inversion résulte de deux cassures sur un même chromosome suivies de recollement après inversion avec une **rotation** de **180°** du segment intermédiaire.

L'inversion est une anomalie équilibrée mais entraîne des difficultés d'appariement à la méiose.

Lorsque la région touchée inclut le **centromère**, on parle de **l'inversion péricentrique**, par opposition à **l'inversion paracentrique**.

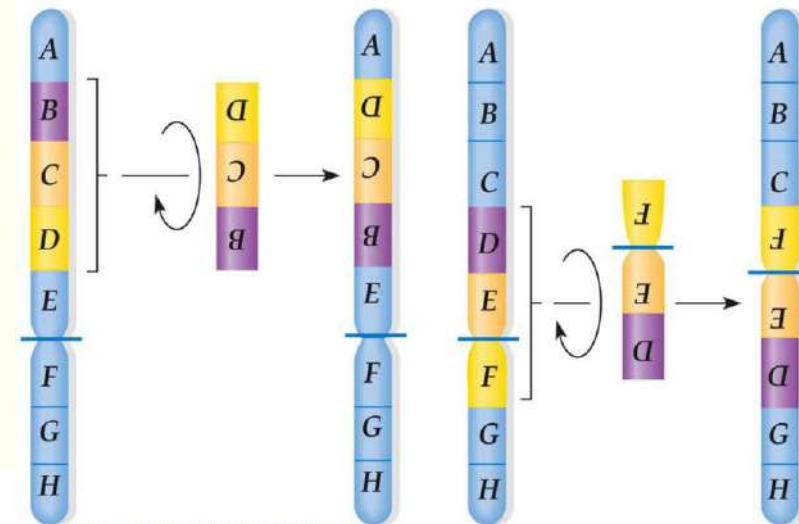


**A Inversion B**  
**paracentrique**

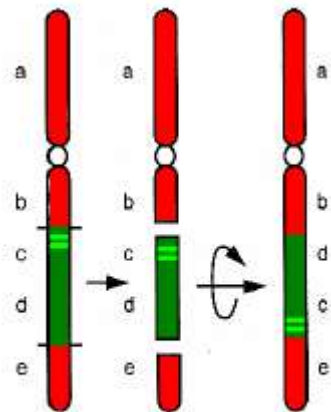
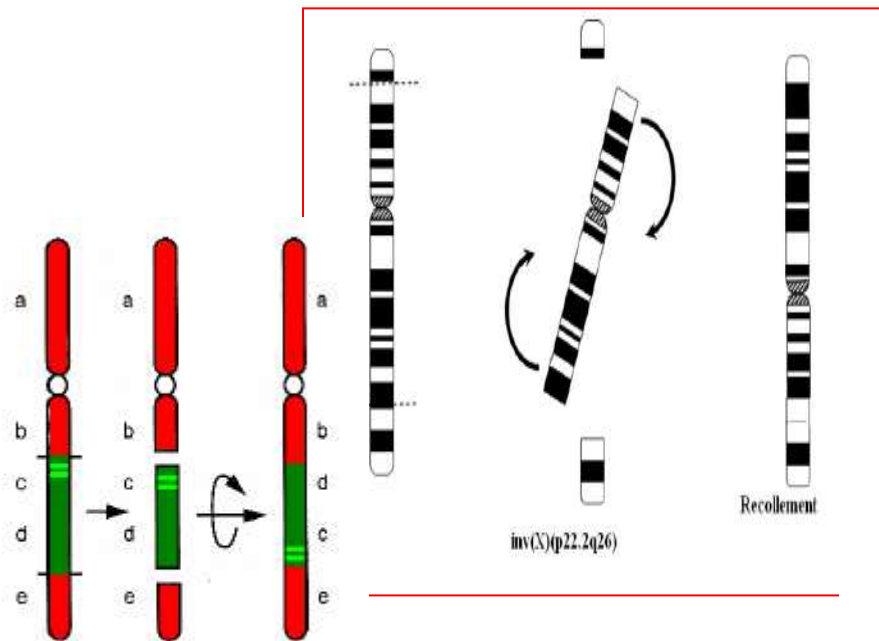
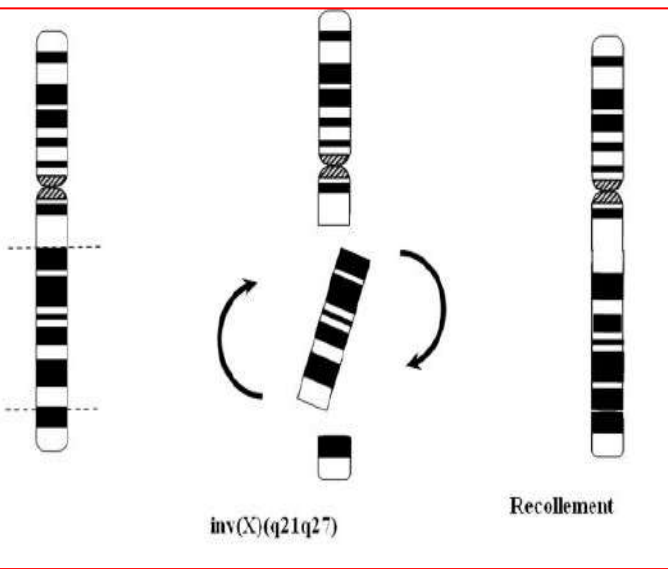


**A Inversion B**  
**péricentrique**

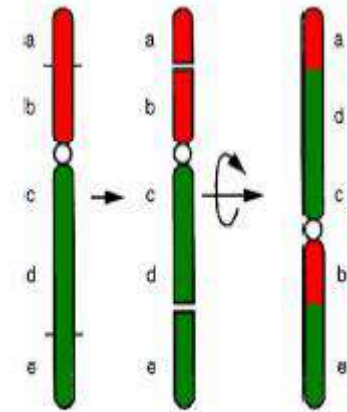
**inversion paracentrique (sans centromère)**      **inversion péricentrique (avec centromère)**







Inversion paracentrique



Inversion péricentrique

## Mécanisme de formation d'une inversion paracentrique

## Mécanisme de formation d'une inversion péricentrique

Au **moment de la méiose**,

Il y a le plus souvent formation d'une boucle d'appariement.

La survenue d'une recombinaison dans le segment inversé entraîne la formation de gamètes anormaux par duplication/déficience.

Ces duplications/déficiences portent sur les segments distaux par rapport aux points de cassure

### *b3- Duplications (dup):*

Une **duplication** désigne un fragment chromosomique dédoublé.

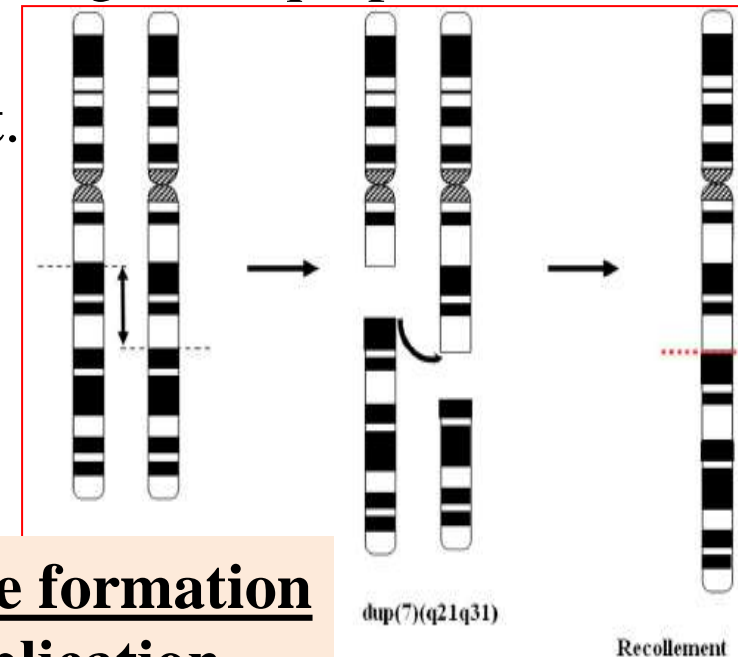
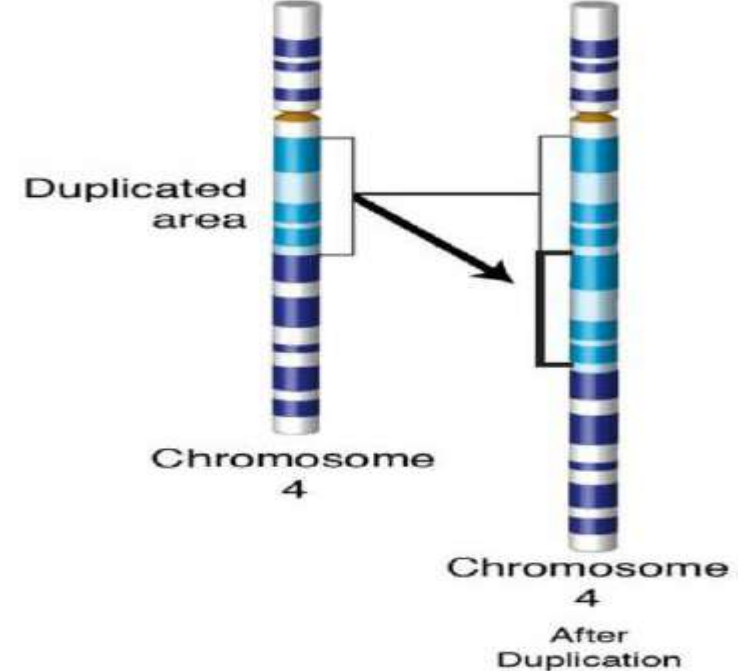
La duplication est parfois décrite comme une "**trisomie partielle**".

Lorsqu'il y a duplication, la personne possède **3 copies** du gène qui se trouve dans le segment touché.

Cela signifie qu'il y a un surplus d'information (gènes) qui peut conduire à des **malformations congénitales** ou à des **problèmes durant le développement**.

➡ Un dédoublement d'un segment du chromosome ou d'un chromosome entier.

**Une duplication est une anomalie chromosomique déséquilibrée.**

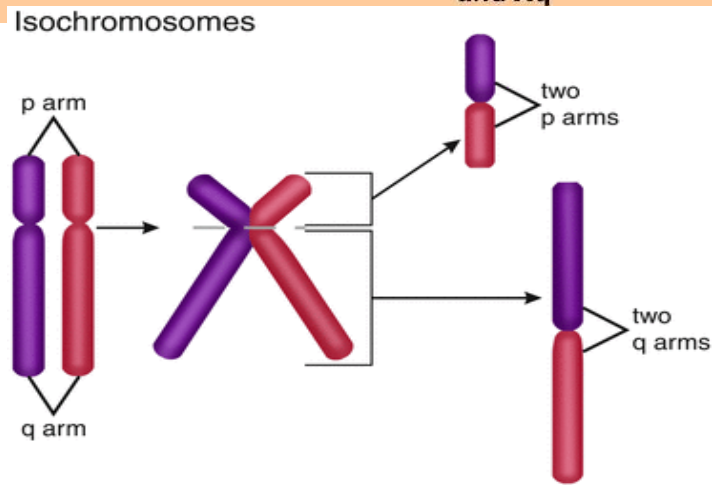
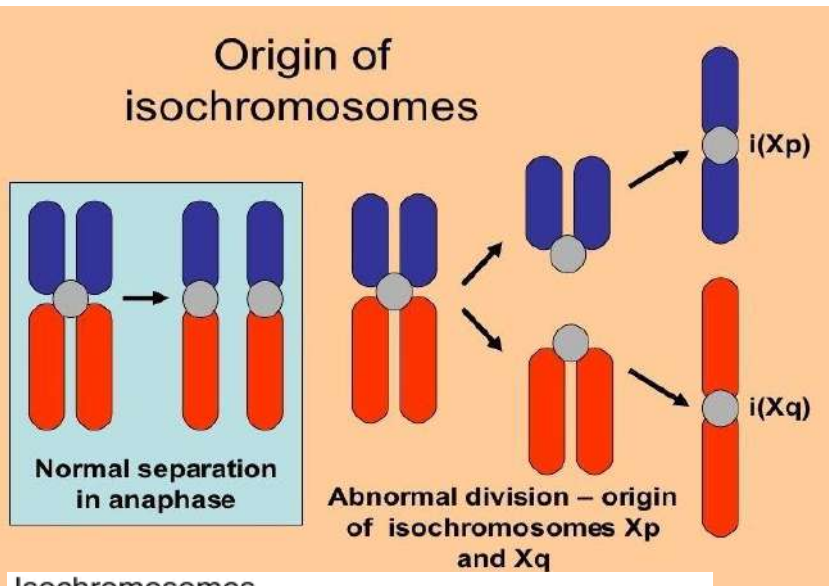


**Mécanisme de formation d'une duplication**

## *b4- L'isochromosome (i):*

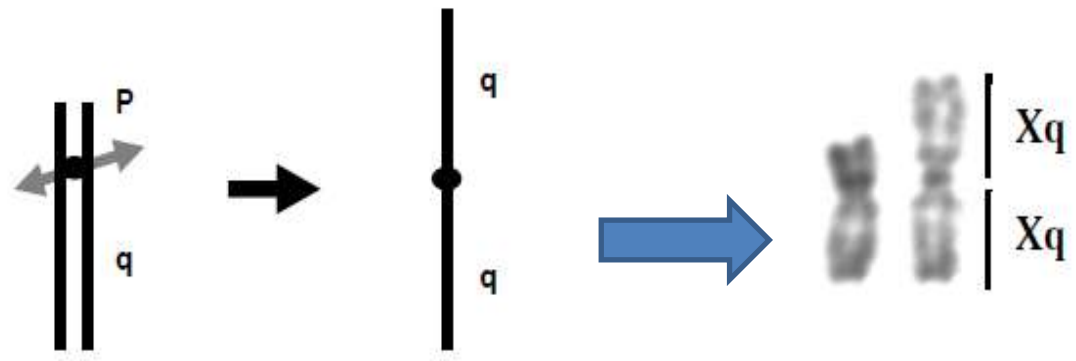
Un isochromosome est un chromosome anormal formé de **deux bras longs** ou de **deux bras courts** d'un **même chromosome** avec perte de l'autre bras.

Il peut être monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation.

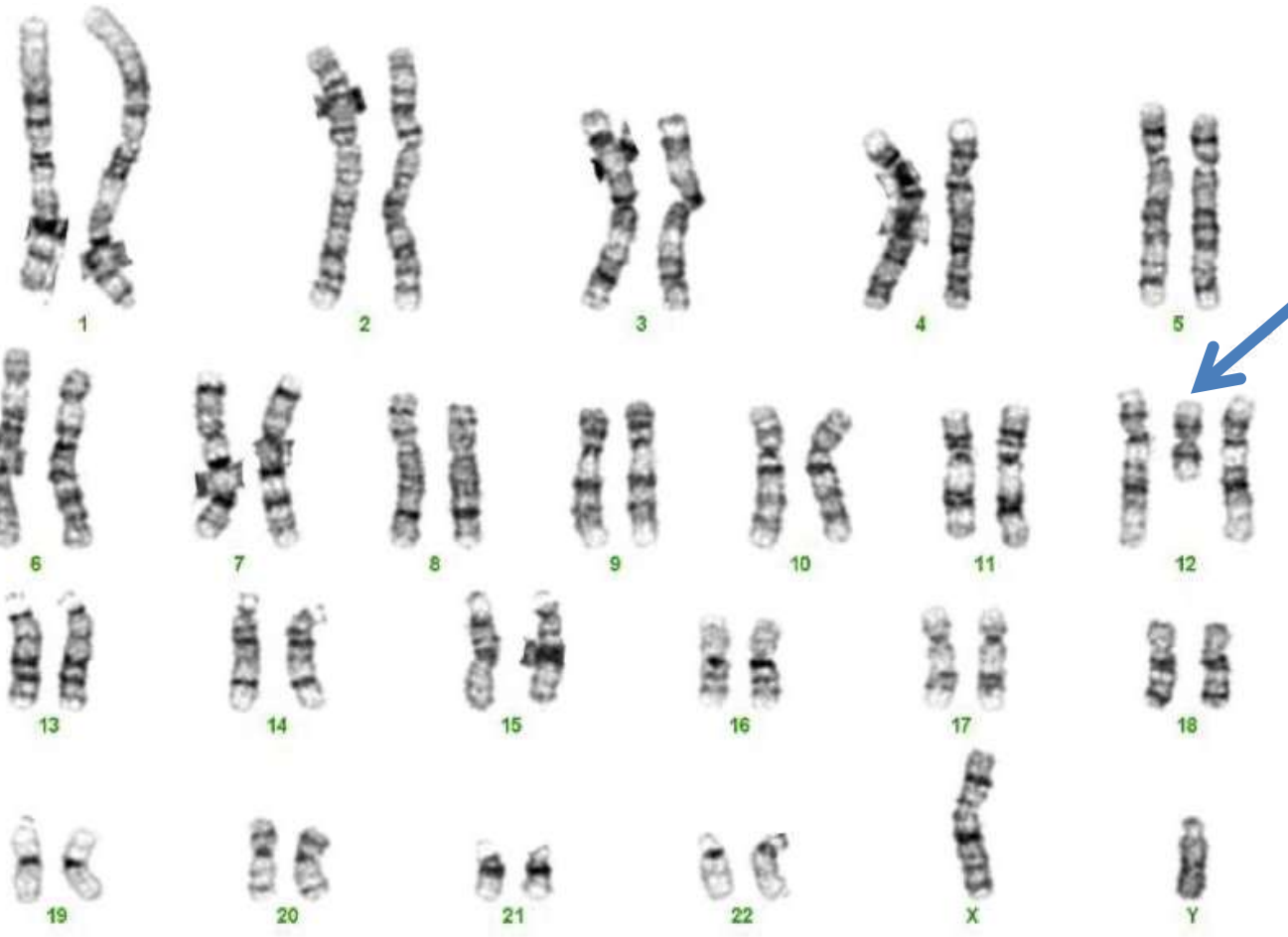


## Mécanisme de formation d'un isochromosome

L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long de l'X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner:  
 $46,X,i(Xq)$ .



L'exemple le plus connu est **la tétrasomie 12p** secondaire à la présence d'un **isochromosome 12p** responsable du syndrome de **Pallister Killian**.



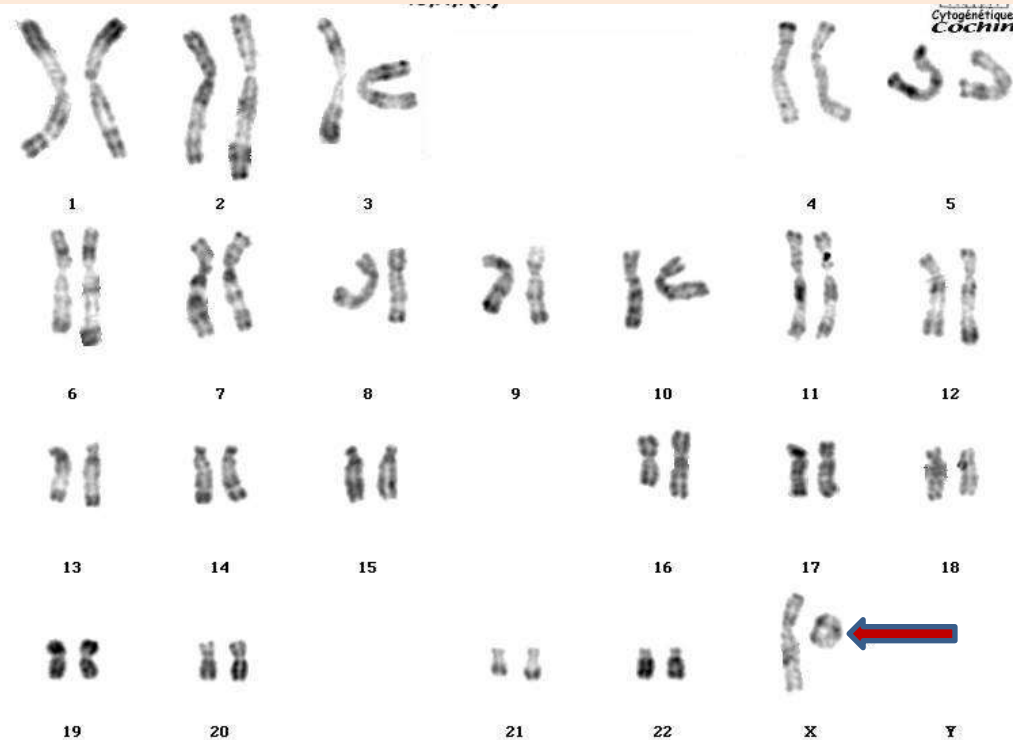
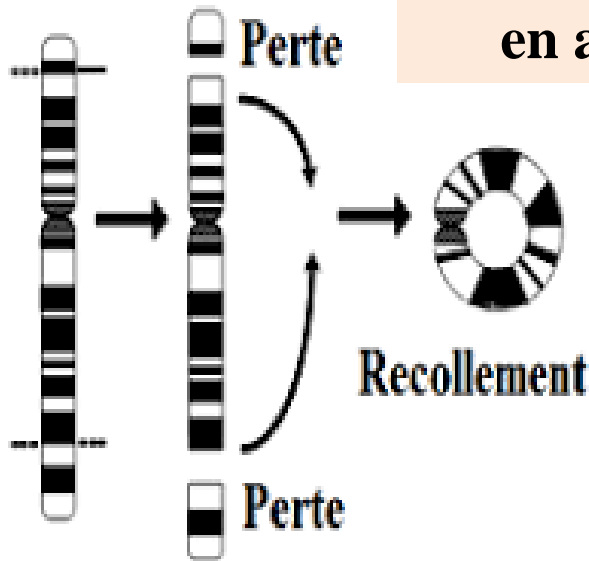
**Un isochromosome** peut remplacer un chromosome normal, ou coexister avec les deux chromosomes normaux de la même paire réalisant alors une **tétrasomie** pour le **bras dupliqué**.

## *b5-Chromosomes en anneau (r)*

Ils résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie par un recollement avec perte des segments distaux.

Les structures en anneau sont assimilables à **une double délétion**, mais les échanges mitotiques entre chromatides-sœurs engendrent des dérivés complexes avec duplication/déficiences, ce qui complique l'interprétation du phénotype.

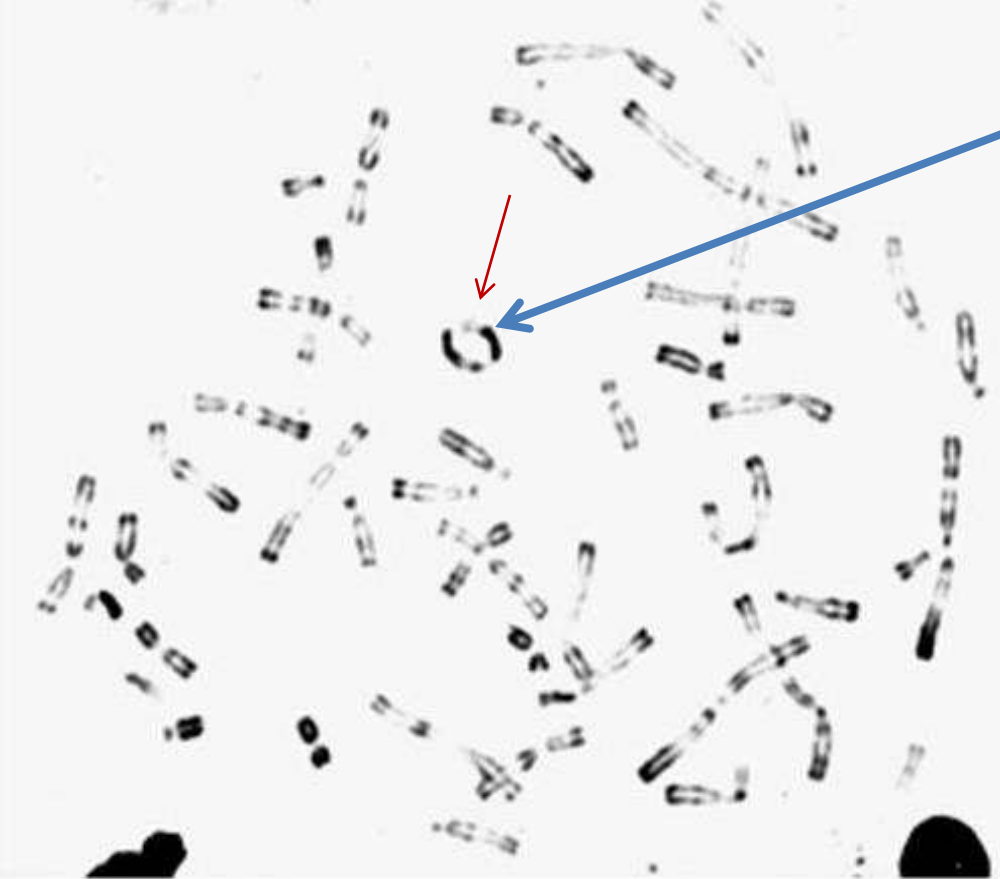
**Caryotype avec un chromosome X en anneau chez une fille polymalformée 46, X, r(X).**



Cytogénétique  
Cochin

**Mécanisme de formation  
d'un anneau chromosomique**





## **Chromosome 20 en anneau**

Le syndrome du chromosome 20 est une anomalie résultant de la formation d'un chromosome en anneau.

**C'est le plus fréquent des anneaux impliquant les autosomes.**

Les **chromosomes en anneau** sont **instables** au cours de la mitose,

**l'anneau peut se perdre, ou se dédoubler.**

Ainsi, les personnes possédant un chromosome en anneau ont un **caryotype en mosaïque**, avec **des cellules normales**, des **cellules avec le chromosome en anneau**, des **cellules avec une monosomie**.

## c- Les anomalies portant sur les 2 chromosomes :

### c1-- Les translocations Robertsoniennes (rob):

**Fusion de 2 chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22),**

soit directement par leurs centromères,

soit après cassure près du centromère,

suivi de recollement aberrant,

donnant **un caryotype à 45 chromosomes.**

Elles **sont équilibrées** : sans retentissement phénotypique.

**Mais les gamètes sont anormaux,**

avec risque de **monosomie** ou de **trisomie** pouvant avoir un caractère familial.

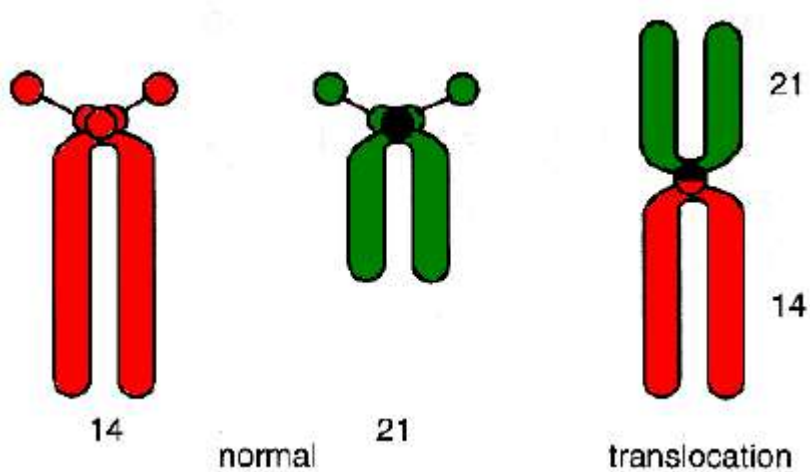
Ce qui justifie la recherche de translocation chez

les apparentés du porteur,

et le diagnostic prénatal à chaque grossesse,

pour les couples dont l'un des membres est porteur.

**La perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas d'effet phénotypique.**



Les patients porteurs d'une translocation robertsonienne ont un caryotype à **45 chromosomes**.

En effet comme montré sur la figure,

le fragment centrique composé des bras courts des acrocentriques est perdu.

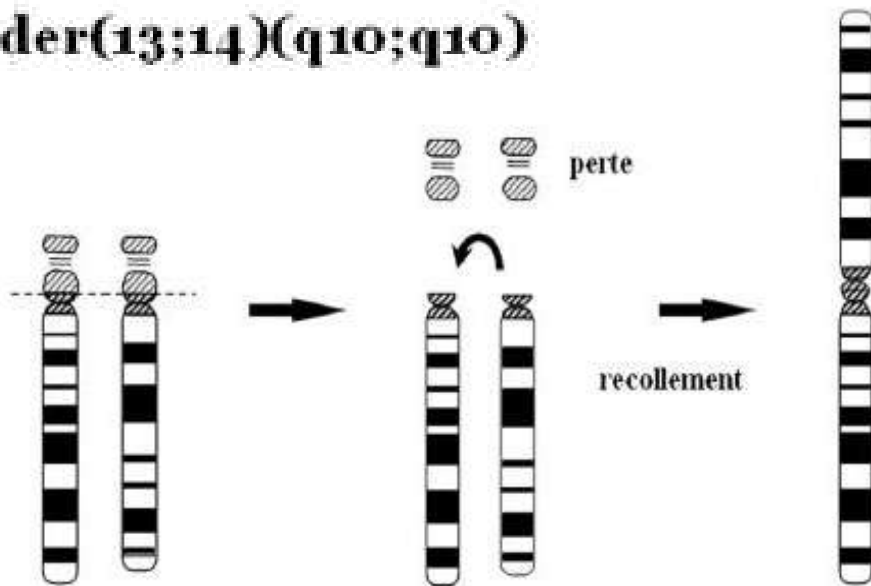
**La perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas de traduction clinique.**

Lors de la méiose,

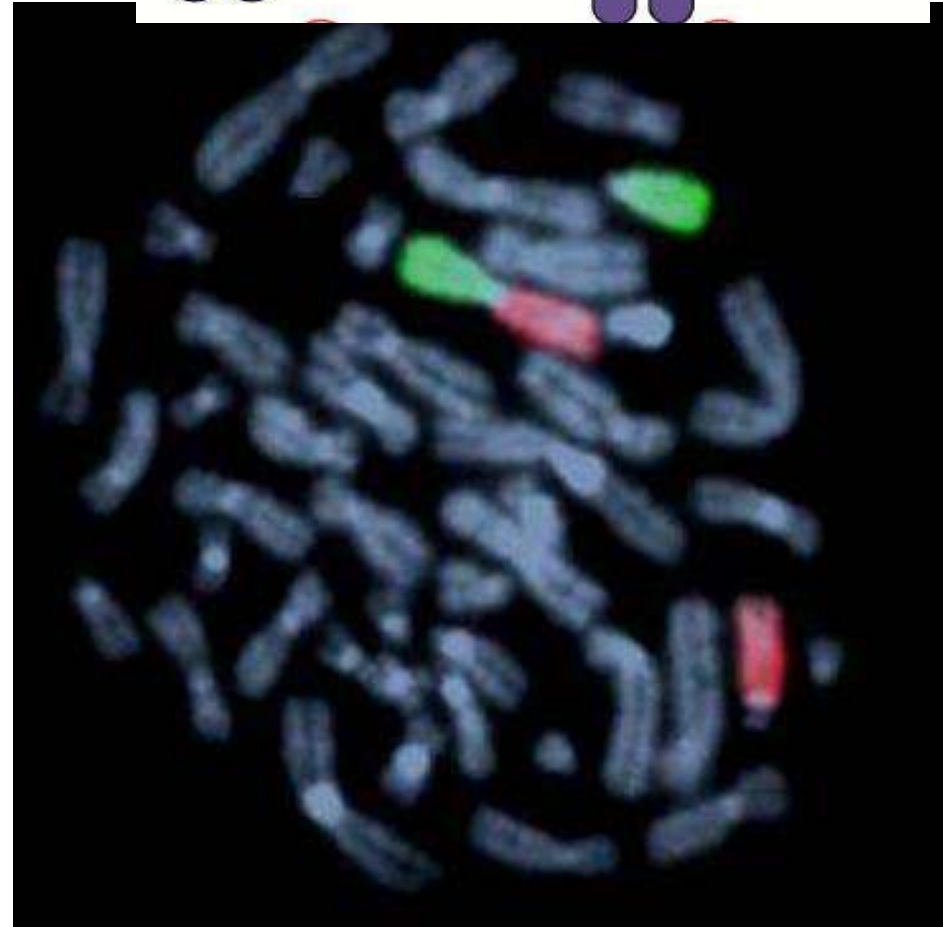
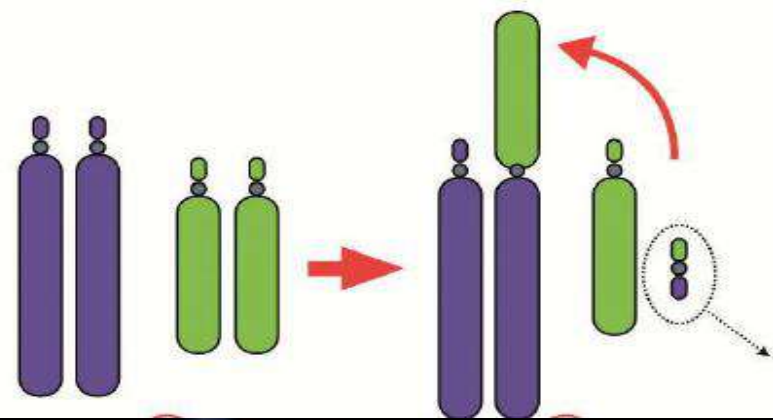
**Il existe un risque de formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes trisomiques ou monosomiques pour la totalité d'un chromosome.**

## Mécanisme de formation d'une translocation robertsonienne entre un chromosome 13 et un chromosome 14

**der(13;14)(q10;q10)**

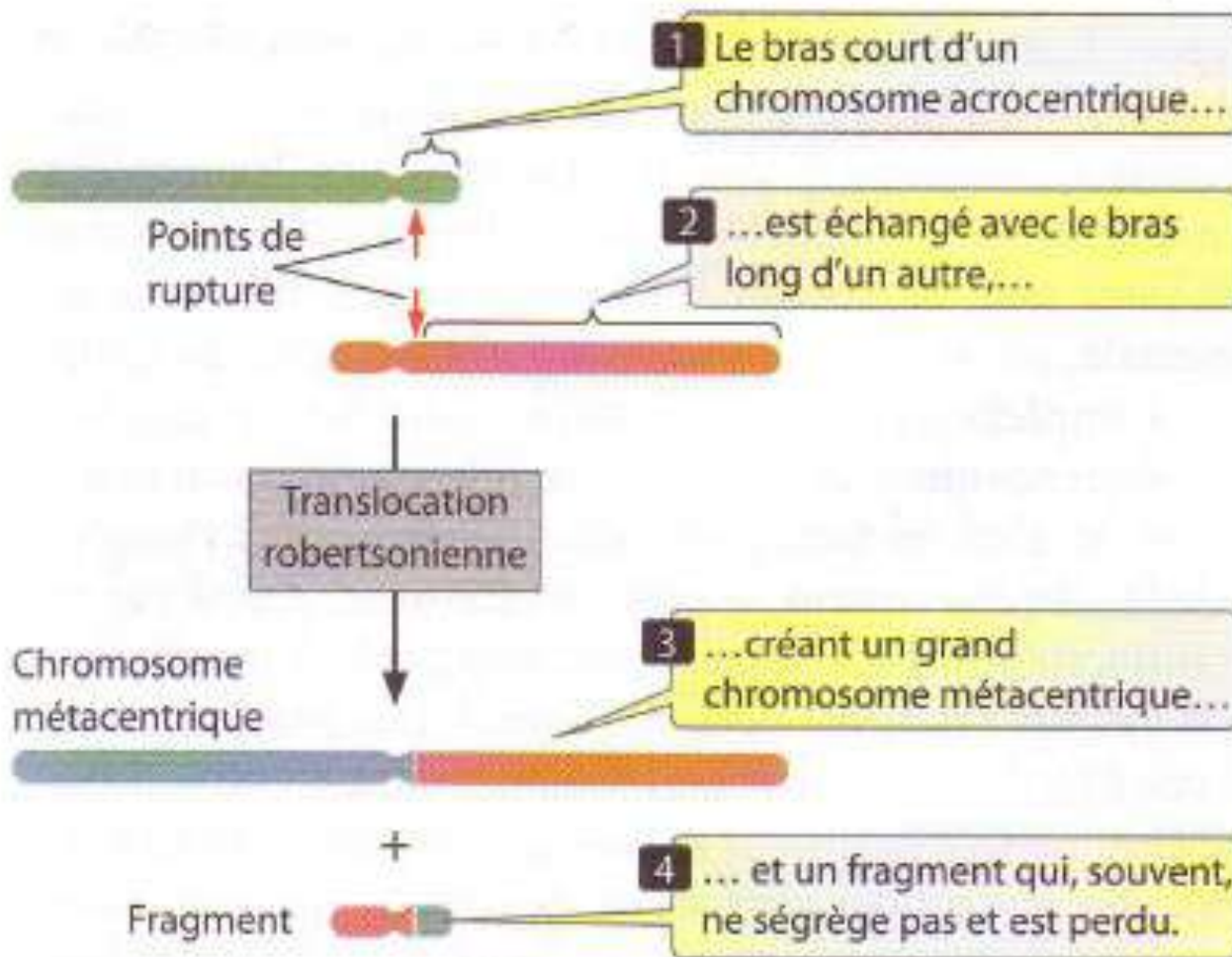


# Une translocation robertsonienne entre chromosomes 13 et 14



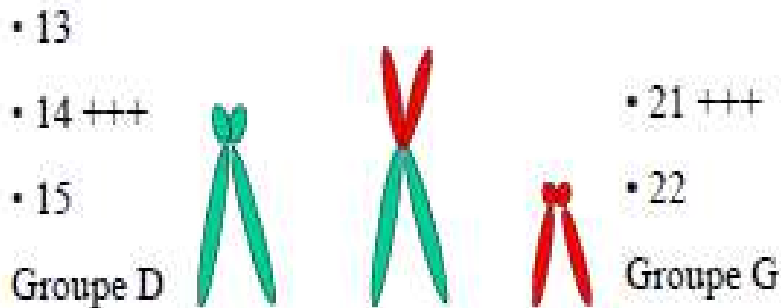
Caryotype masculin en bandes:  
**un caryotype à 45 chromosomes**

Réalisation de FISH



**Les translocations robertsoniennes**  
**Sont** responsables de la majorité des formes familiales de trisomie 21 et 13.

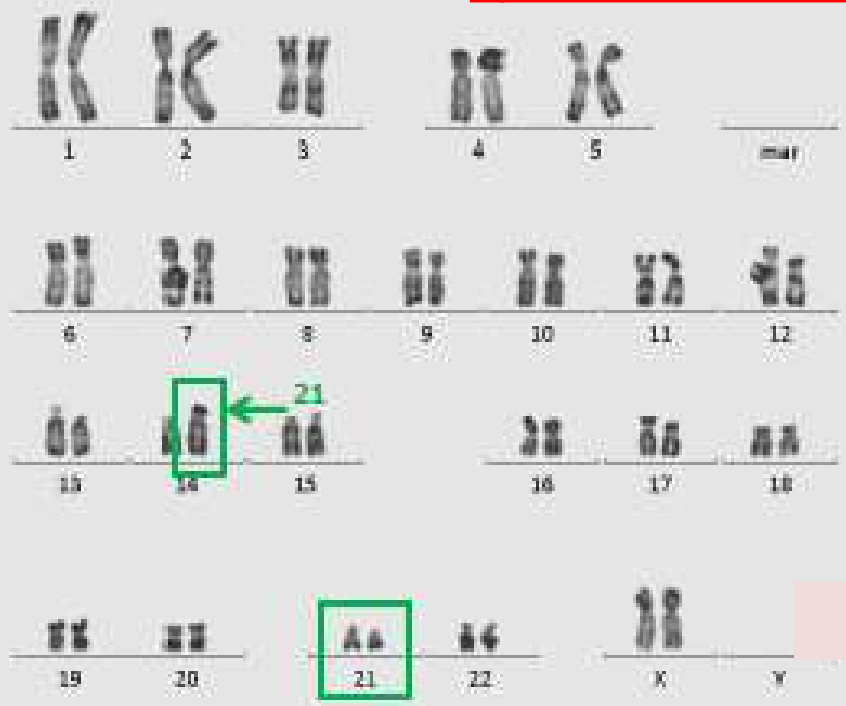
**Trisomie 21** par translocation  $t(14;21)$  d'origine paternelle



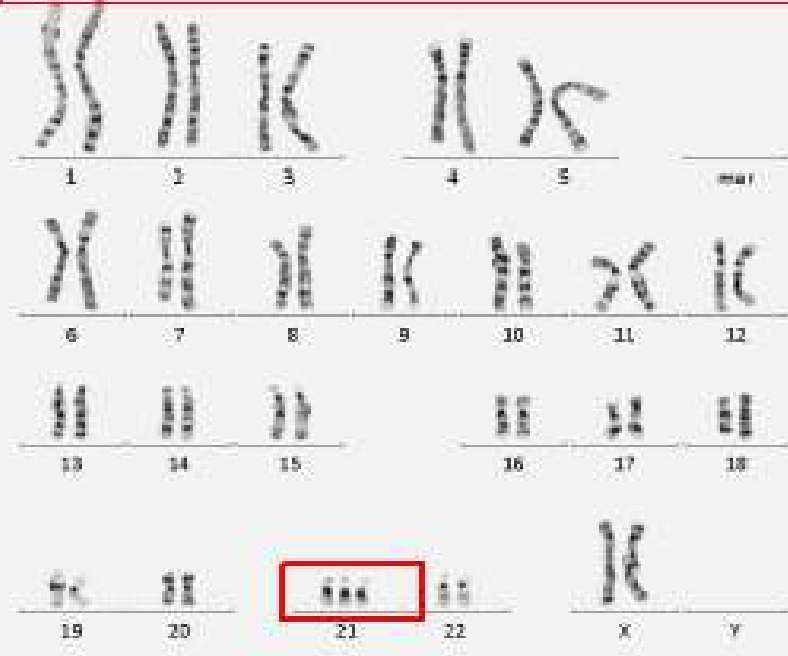


Translocation robertsonnienne : 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21

# syndrome de Down



Trisomie 21 libre et homogène : 95% 47,XX,+21



trisomie 21 libre ou primaire homogène

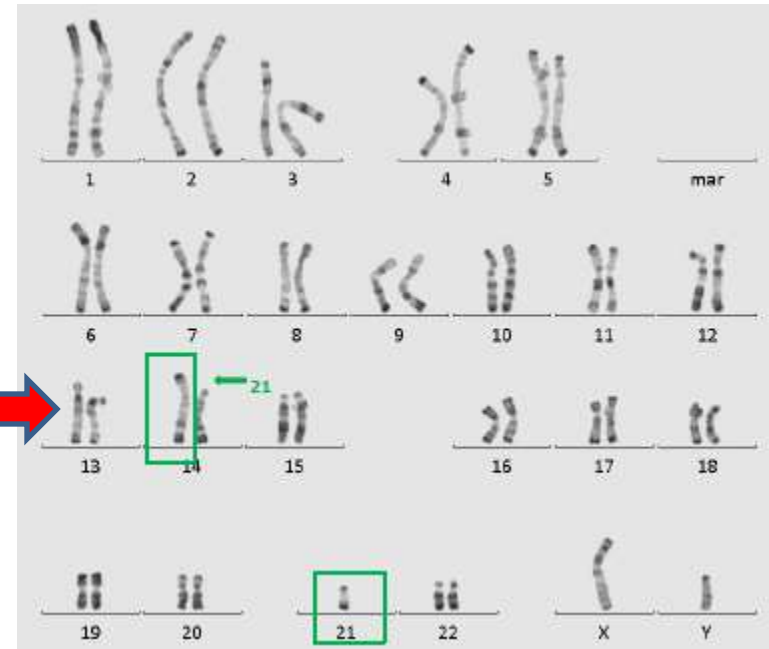


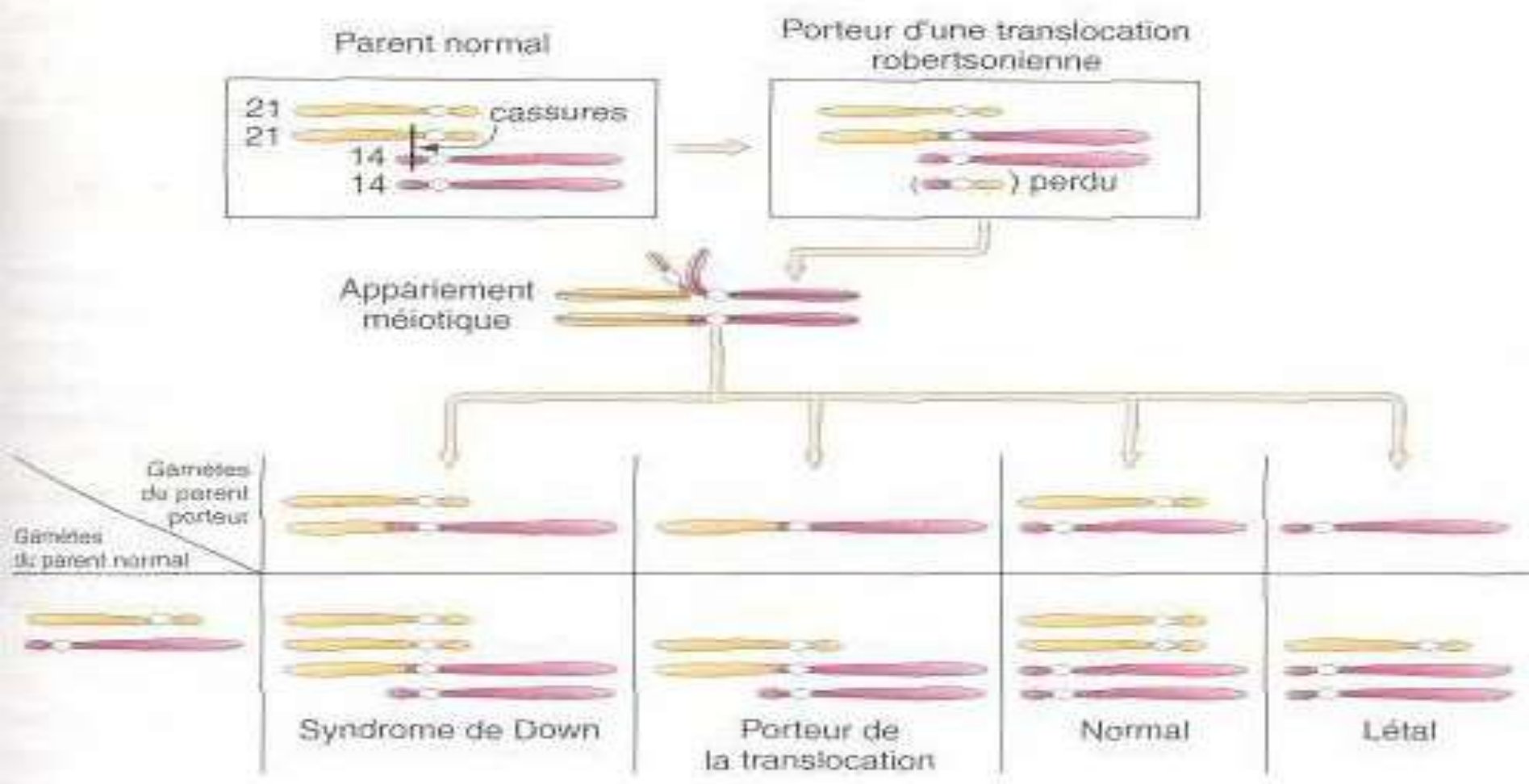
- translocation

Robertsonienne 5%;

(=Syndrome Down familial)

Translocation robertsonnienne :  
45,XY,der(14;21)(q10;q10)





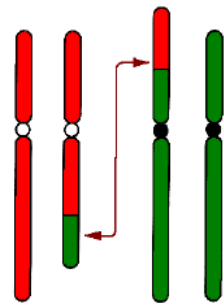
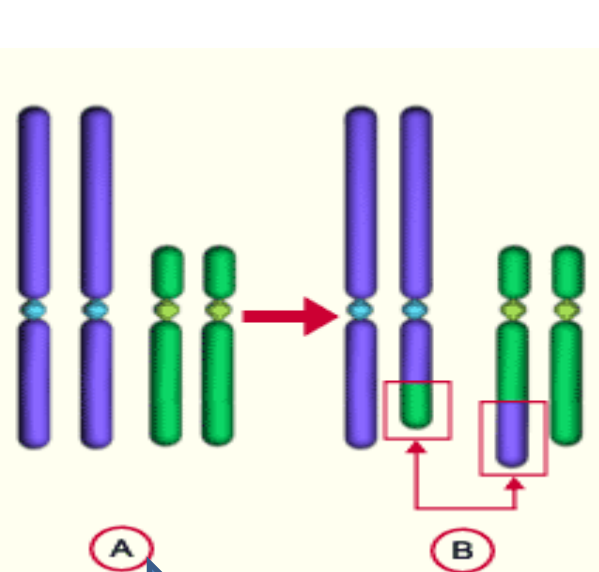
L'apparition du syndrome de Down chez l'enfant d'une personne non affectée, porteuse d'un type particulier de translocation appelé translocation robertsonienne, dans laquelle les bras longs de deux chromosomes acrocentriques ont fusionné.

## c2- Les translocations réciproques (t) :

Concernent tous les chromosomes,

**2 chromosomes non homologues sont affectés chacun d'un point de cassure, et les segments détachés sont échangés entre eux.**

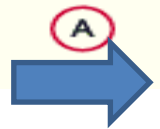
- **Équilibrées dans 90%** des cas (pas de traduction phénotypique), mais exposent la descendance du porteur à des déséquilibres chromosomiques (monosomies et trisomies partielles) à l'origine **de stérilité, fausses couches à répétition, ou enfant viable malformé.**



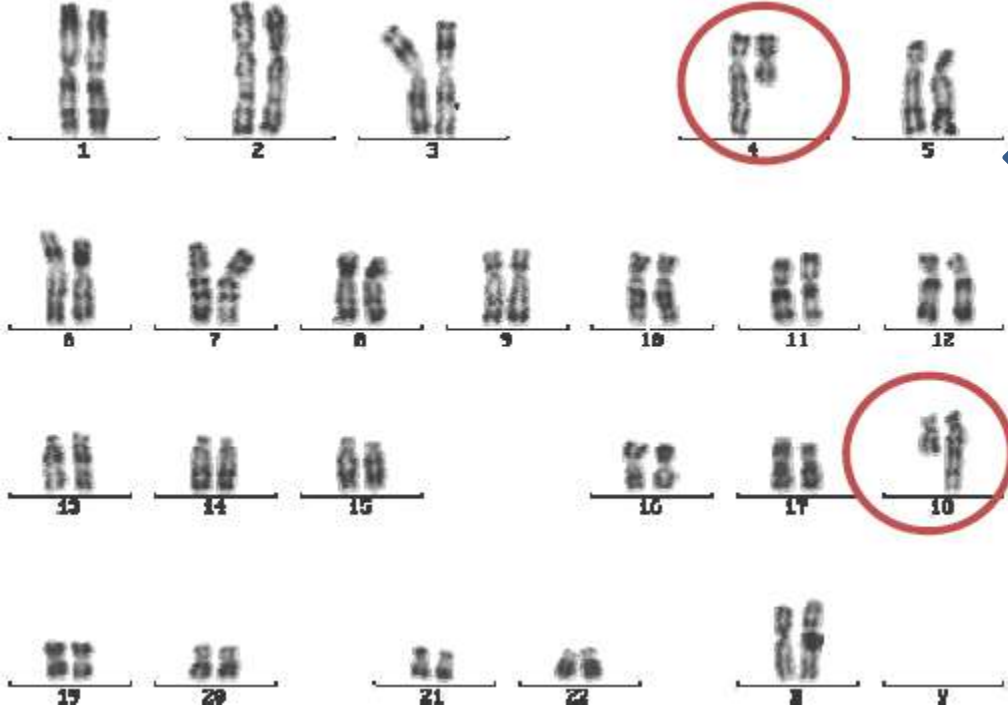
-**Déséquilibrées : dans 10%** des cas :  
microdélétions, interruption  
de la continuité d'un gène.

**Mécanisme de formation**

**d'une translocation réciproque entre le bras court d'un chromosome 6 et le bras long d'un chromosome 18**

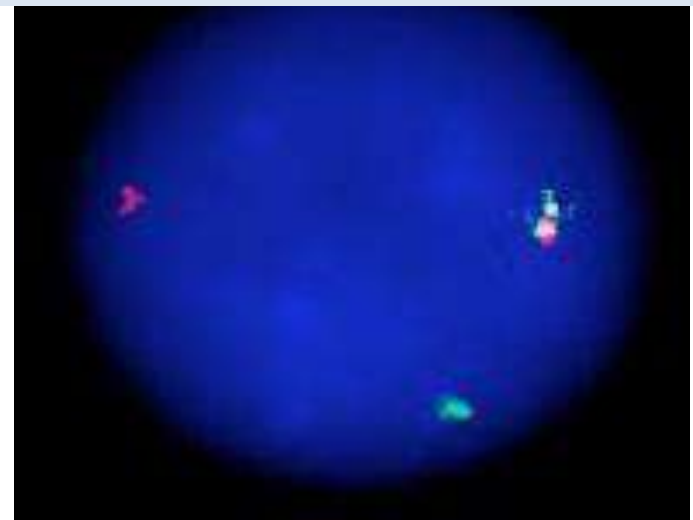


Les translocations réciproques sont souvent équilibrées, car la totalité de l'information génétique est présente. Les problèmes surgissent lors de la formation des gamètes.



Translocation réciproque équilibrée  
 46, XX, t (4;18 ) (q13; q22 )

translocation réciproque entre chr.15 et chr.17



Noyaux transloqués :  
 1 rouge + 1 vert + 1 jaune  
 (accolement vert + rouge)

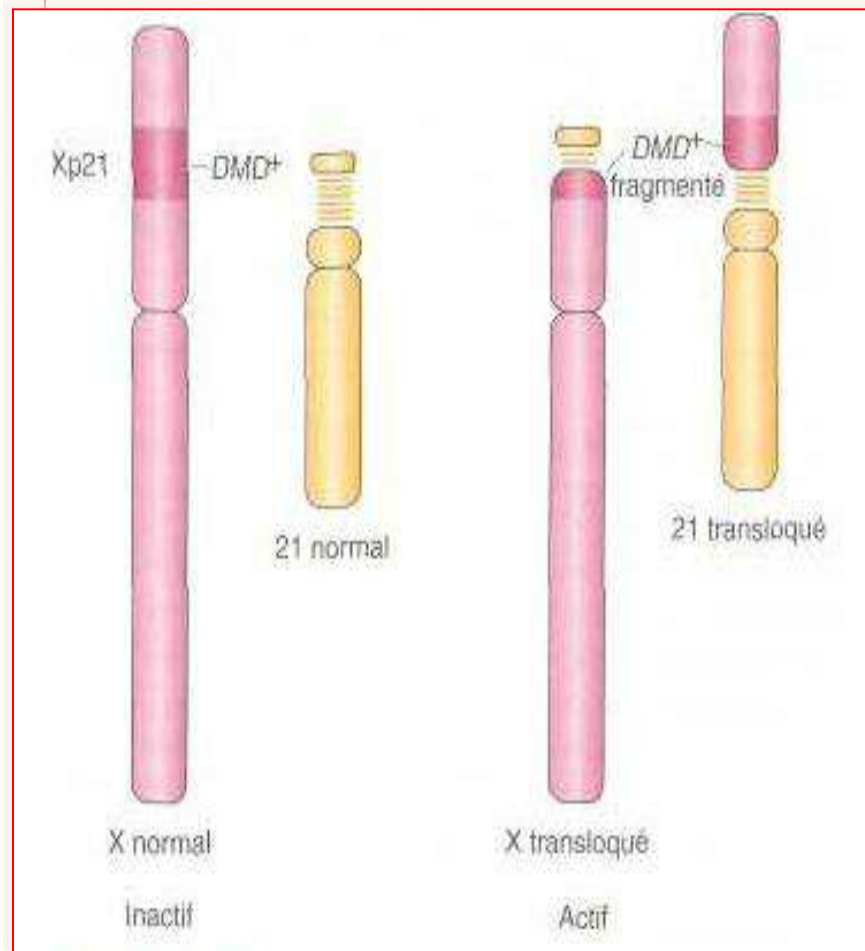
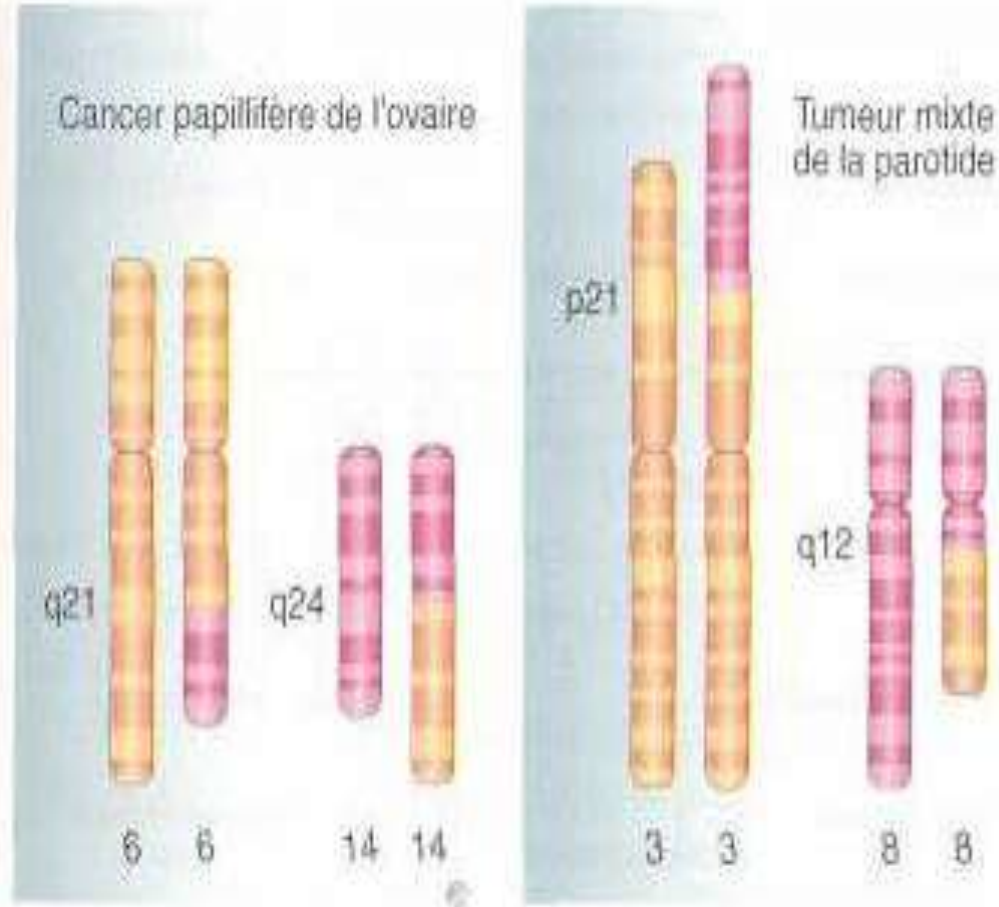
### FISH : peintures

Peintures des chromosomes 1 (rouge) et 5 (vert) translocation réciproque

"der" = dérivé

1 normal  
 der(1)  
 5 normal  
 der(5)

Photo : Service de Cytogénétique, CHRU Strasbourg

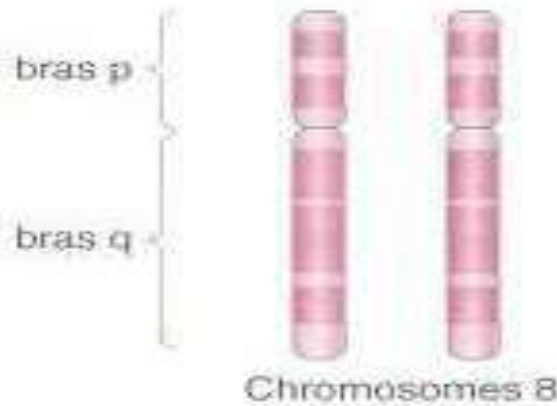


Les translocations communes à différents types de tumeurs solides chez l'homme

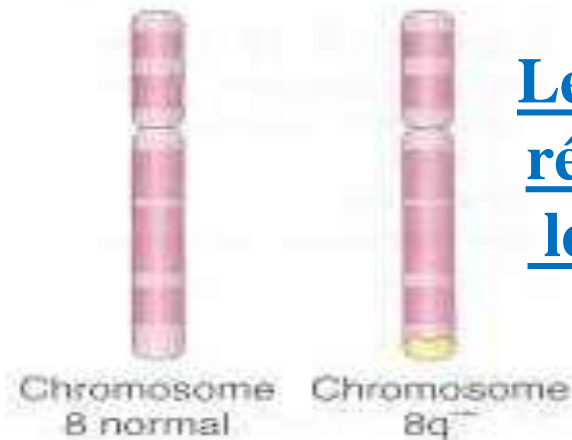
Schéma des chromosomes d'une femme atteinte de dystrophie musculaire de Duchenne. hétérozygote pour une translocation réciproque entre le chromosome X et le chromosome 21.



Homozygote pour  
les chromosomes  
normaux

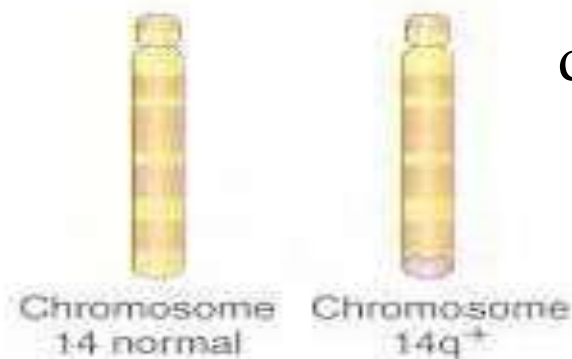
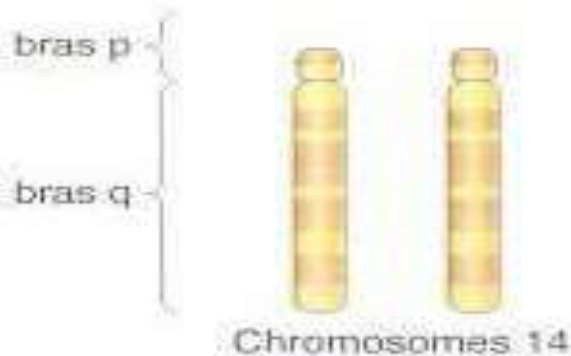


Hétérozygote  
pour une translocation



Les translocations  
récioproques entre  
les chromosomes  
8 et 14

sont responsables  
de la plupart  
des **lymphomes**  
**de Burkitt.**



**Un oncogène présent à l'extrémité du chromosome 8 se retrouve à côté d'une région activatrice d'un gène d'anticorps sur le chromosome 14.**

### c3 Les insertions (ins)

Elles se traduisent par **le transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur** d'un autre bras chromosomique.

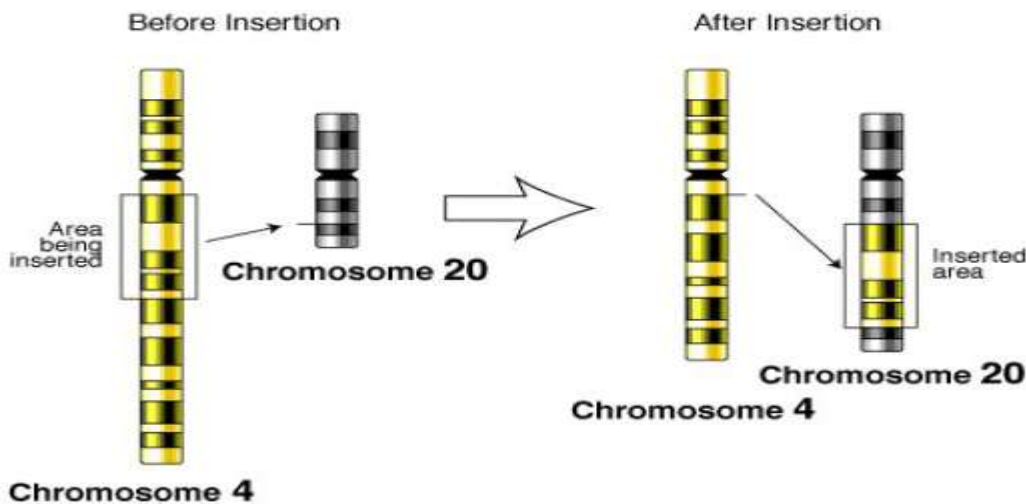
Elles résultent d'un mécanisme **à 3 cassures** :

- **deux sur le chromosome donneur**
- **une sur le chromosome receveur**

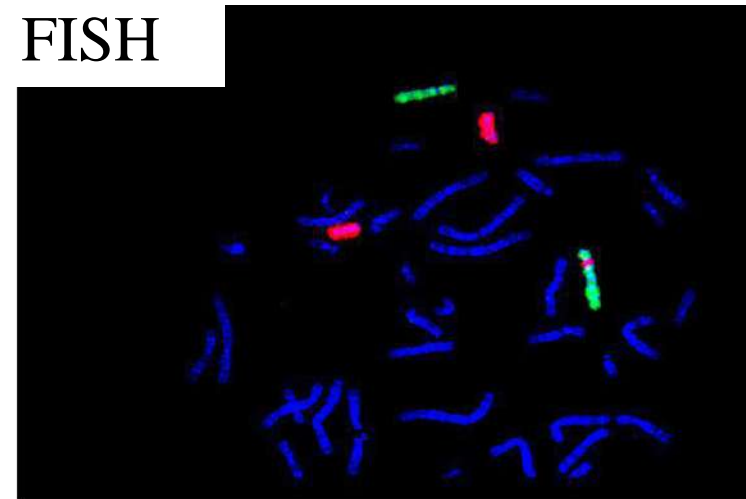
Les chromosomes donneur et receveur peuvent être un seul et même chromosome = **insertion intrachromosomique**

Le segment inséré peut conserver son orientation par rapport au centromère ou prendre une orientation inverse.

Lors de la méiose on peut observer la formation de gamètes monosomiques ou trisomiques pour le segment inséré.



FISH



## **MESSAGE**

### **-Les anomalies chromosomiques**

**-Constitutionnelles** : anomalies chromosomiques survenues avant la fécondation ou lors des 1ères divisions du zygote.

**-Acquises** : anomalies chromosomiques apparues au cours de la vie et ne touchant qu'un seul organe.

**-Anomalies de nombre ou de structure des chromosomes.**

**-Autosomes et/ou gonosomes .**

**-Homogènes** (toutes les cellules présentent l'anomalie chromosomique) ou **en mosaïque** (2 populations cellulaires à caryotype différent issues du même zygote).

**-Équilibrées ou déséquilibrées:** conséquences variables

**-de novo ou héritées.**

*Les **translocations, inversions et délétions** entraînent une **stérilité partielle** en formant des produits méiotiques non équilibrés qui peuvent avorter au stade gamétique ou entraîner la mort des zygotes.*

*Les **translocations réciproques** se manifestent génétiquement par la **semi-stérilité** et par la liaison de gènes originellement situés sur des chromosomes différents.*

# CONCLUSION GENERALE

**La cytogénétique classique** reste la technique de première intention, permettant d'analyser l'ensemble des chromosomes.

**La cytogénétique moléculaire** lui est complémentaire, car elle est réalisée avec **des sondes ciblées**, à la recherche d'une anomalie attendue.

Elle est particulièrement importante dans la détection de la maladie résiduelle.

La biologie moléculaire permet en outre de conforter, préciser ou quantifier une anomalie donnée.

A l'heure actuelle seuls quelques syndromes sont clairement isolés et il reste encore un grand nombre d'anomalies chromosomiques à individualiser.

D'une manière générale sont susceptibles d'être porteurs d'une anomalie **chromosomique autosomique**, ***tous les enfants malformés présentant un retard psychomoteur.***

*Les anomalies chromosomiques des gonosomes ont des conséquences moins délétères que les anomalies des autosomes et se traduisent par :*

–Un retard de croissance

–Un retard pubertaire

–des anomalies de la différenciation et du développement sexuel

–une stérilité

### **Mécanismes conduisant à une anomalie du phénotype**

- **Effet de dosage génique** avec la perte ou le gain de matériel chromosomique d'un chromosome entier ou d'une partie d'un chromosome
  - **Effet direct par interruption d'un gène** au point de cassure d'un réarrangement
- **Anomalie d'origine parentale d'un chromosome** ou d'un segment chromosomique : **empreinte parentale**
  - **Effet de position des gènes** qui sont mis à distance de leur localisation initiale et de leurs séquences régulatrices



# RECAPITULATION: Les anomalies chromosomiques

\*-**Constitutionnelles** : anomalies chromosomiques survenues avant la fécondation ou lors des 1ères divisions du zygote.

\*-**Acquises** : anomalies chromosomiques apparues au cours de la vie et ne touchant qu'un seul organe.

\*-**Anomalies de nombre (-Polyploïdies ou -Aneuploïdies)**  
ou de **structure des chromosomes**.

\*-**Autosomes et/ou gonosomes**.

\*-**Homogènes** (toutes les cellules présentent l'anomalie chromosomique)  
ou en **mosaïque** (2 populations cellulaires à caryotype différent issues du même zygote).

\*-**Équilibrées ou déséquilibrées**: conséquences variables.

\*-**De novo ou héritées**.

**Si l'anomalie est équilibrée** (ni perte ni gain de matériel génétique),

il n'y a pas de conséquence clinique pour le sujet porteur.

Toutefois, cette anomalie peut entraîner une diminution de la fécondité et/ou induire l'apparition d'une anomalie dans sa descendance (anomalie chromosomique déséquilibrée ou *disomie uniparentale* ) en favorisant les *non-disjonctions* méiotiques.

**Si l'anomalie est déséquilibrée,**

les conséquences cliniques dépendent en règle générale du nombre et de l'importance fonctionnelle des gènes impliqués dans le segment chromosomique en excès ou en défaut.

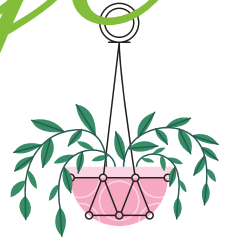
Quand on considère le pourcentage du génome en déséquilibre, on constate en règle générale que **les déséquilibres en excès sont plus compatibles avec la vie que les déséquilibres en défaut pour un segment donné.**

*"Le diagnostic prénatal (DPN) s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utéro chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité"*

## Comparaison des méthodes de DNP

Prélèvement	Choriocentèse	Amniocentèse	Cordocentèse
<b>Nature</b>	Villosités trophoblastiques	Liquide amniotique	Sang foetal
<b>Terme</b>	11-13 SA	15-32 SA ou +	20-40 SA
<b>Matériel</b>	ADN foetal Caryo placentaire	ADN foetal Caryo foetal Liq amnio (bioch.)	ADN foetal Caryo foetal Sérum... foetal
<b>Délais examen cyto</b>	Direct: 1 j Culture : 1-2sem	Culture: 10 j-3 sem	Culture : 3 j
<b>Risque foetal</b>	2-5% (technique + FCS)	0,5%	2%

# Bon courage



## LIENS UTILES 🙌

### Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

