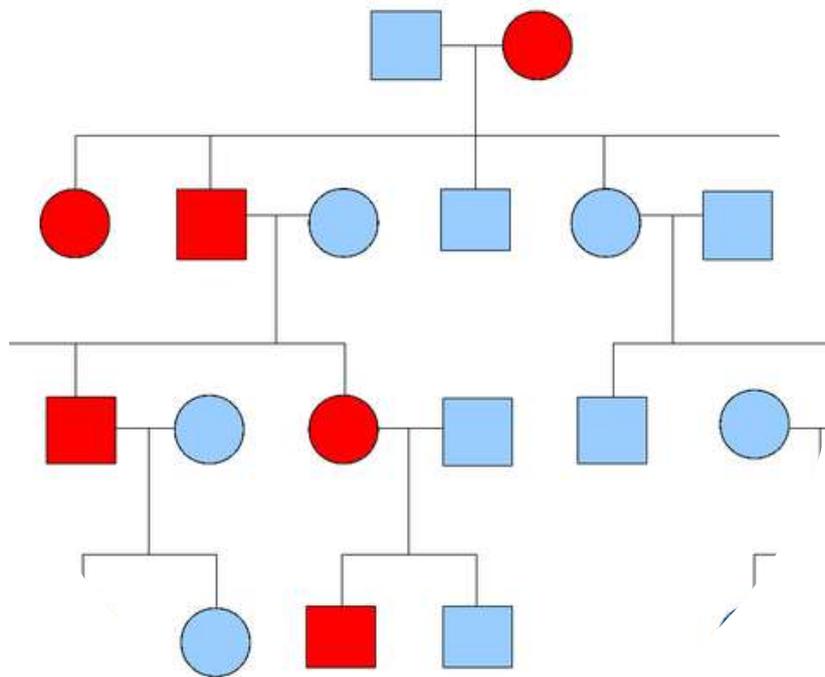


Génétique



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

S5
2016-2017

Pr: Mme BENIOURI R.

CHAPITRE I:

GÉNÉTIQUE HUMAINE

Suite 3:

ANOMALIES
CHROMOSOMIQUES

VI- 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.

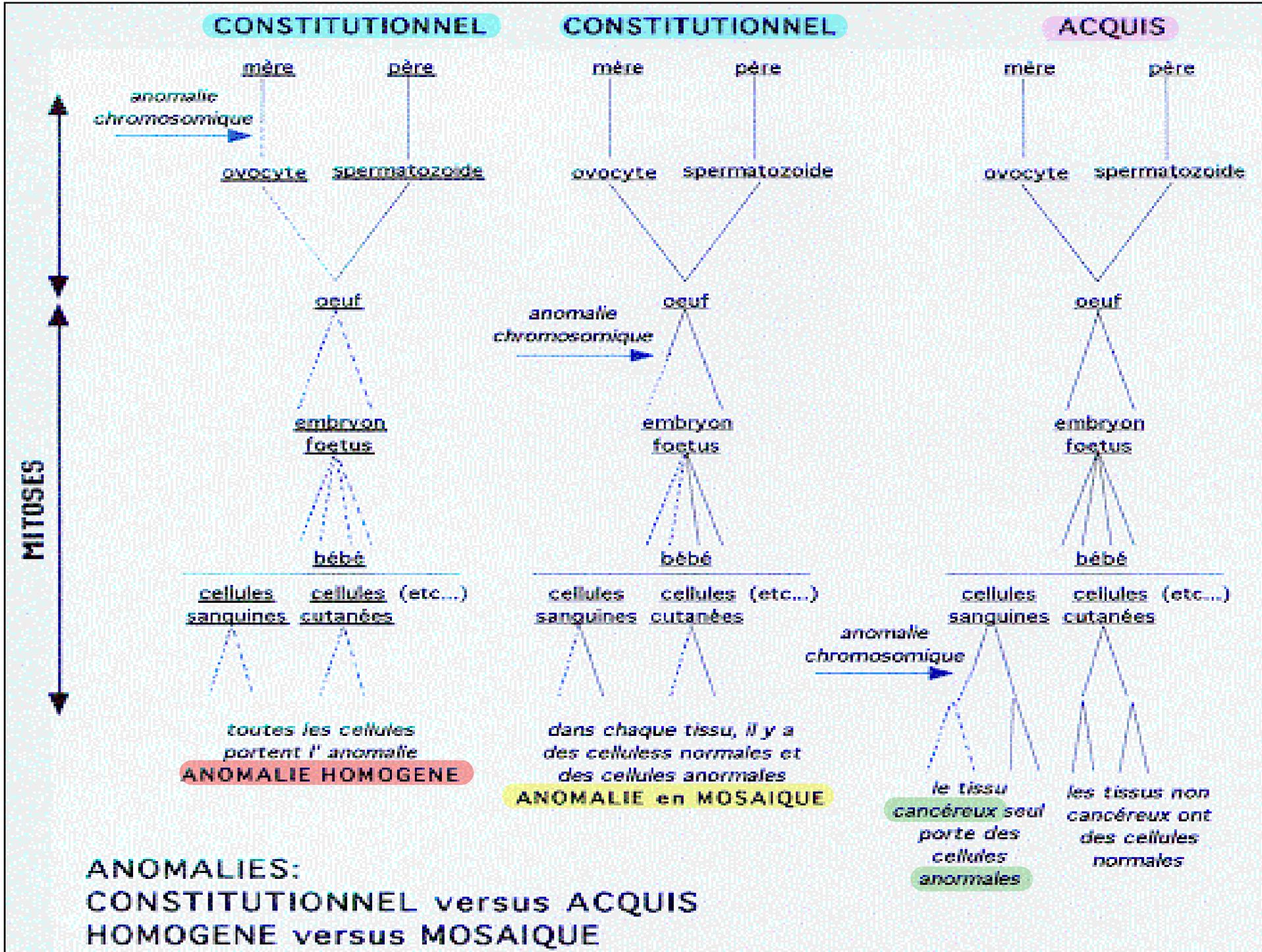
Ces remaniements chromosomiques peuvent être **constitutionnels ou acquis.**

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.**



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

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

D- 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).

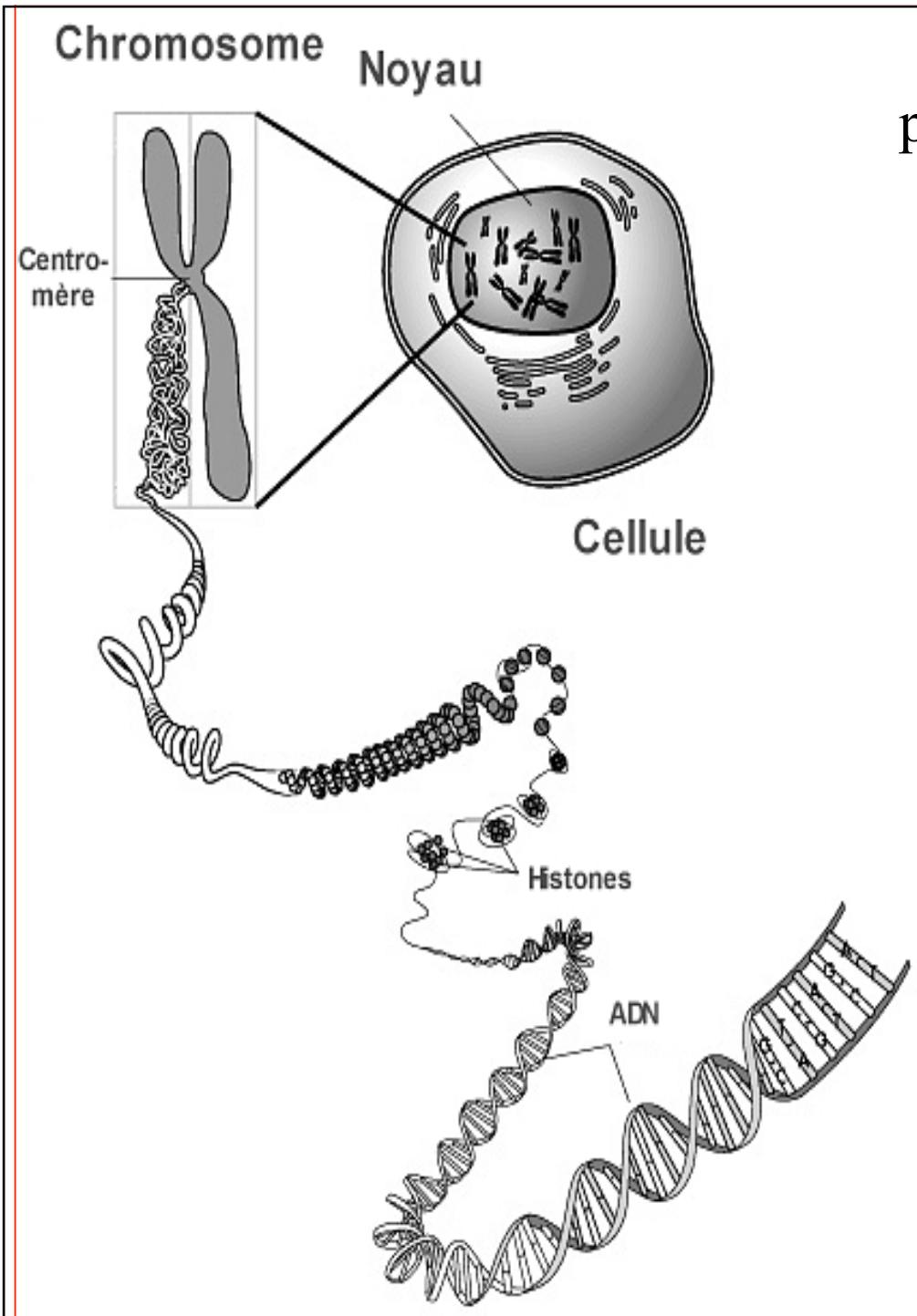
Les chromosomes contiennent de l'ADN, de l'ARN et des protéines. Mais comment ces matériaux sont-ils organisés pendant l'interphase ou lors de la division cellulaire?

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.**

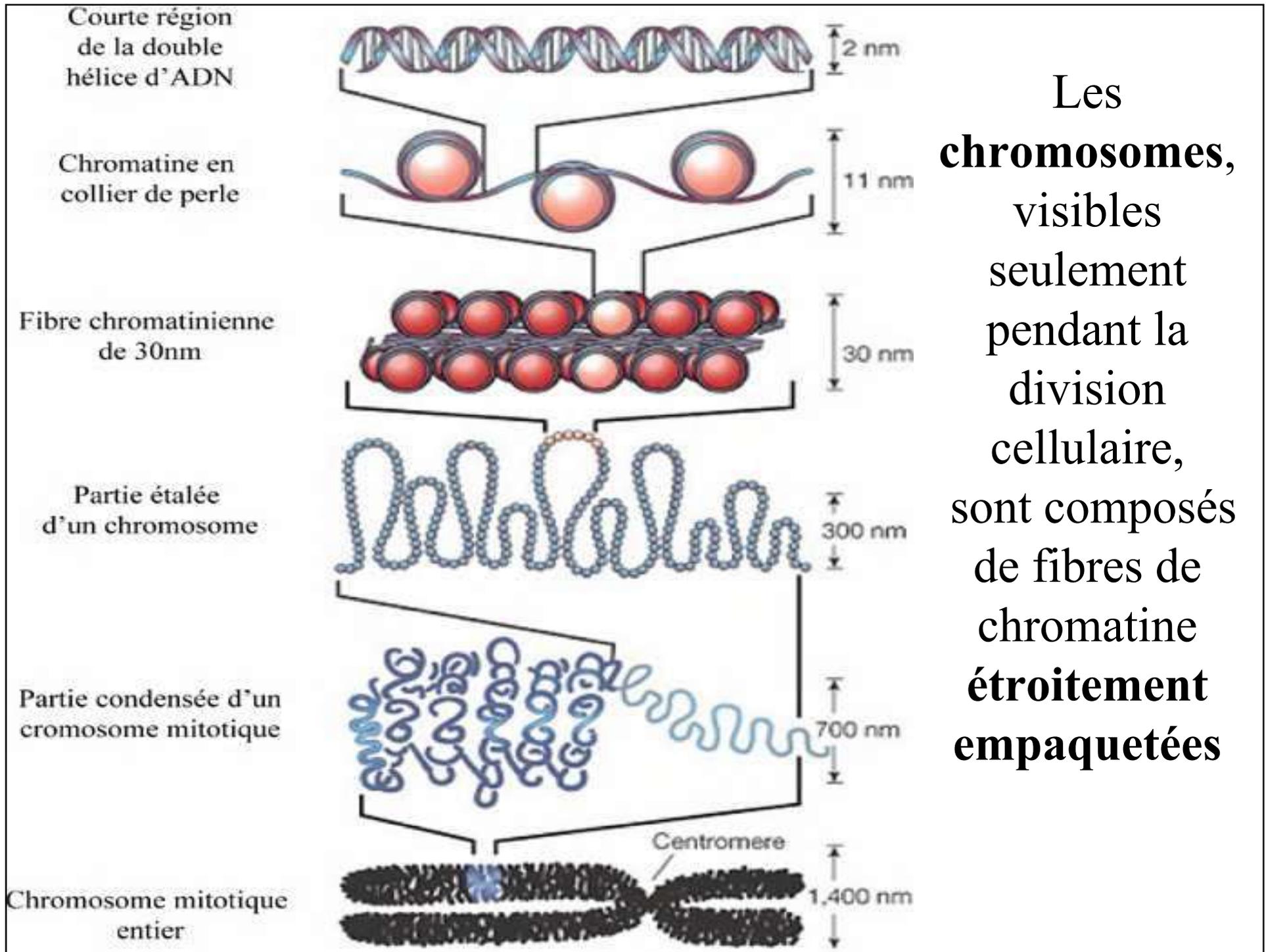
Environ deux mètres d'ADN dans chaque cellule doivent être contenus dans un noyau de 6 μm de diamètre.



△ 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

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

△ génome humain = 3.2×10^9
nucléotides, 24 chromosomes
ex: chromosome 22 (2 μm) : 48
millions de paires
de nucléotides = 1.5 cm d'ADN.



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

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

Lorsque le cycle cellulaire se poursuit, la plupart des cellules reviennent en mitose et les chromosomes se condensent à nouveau.

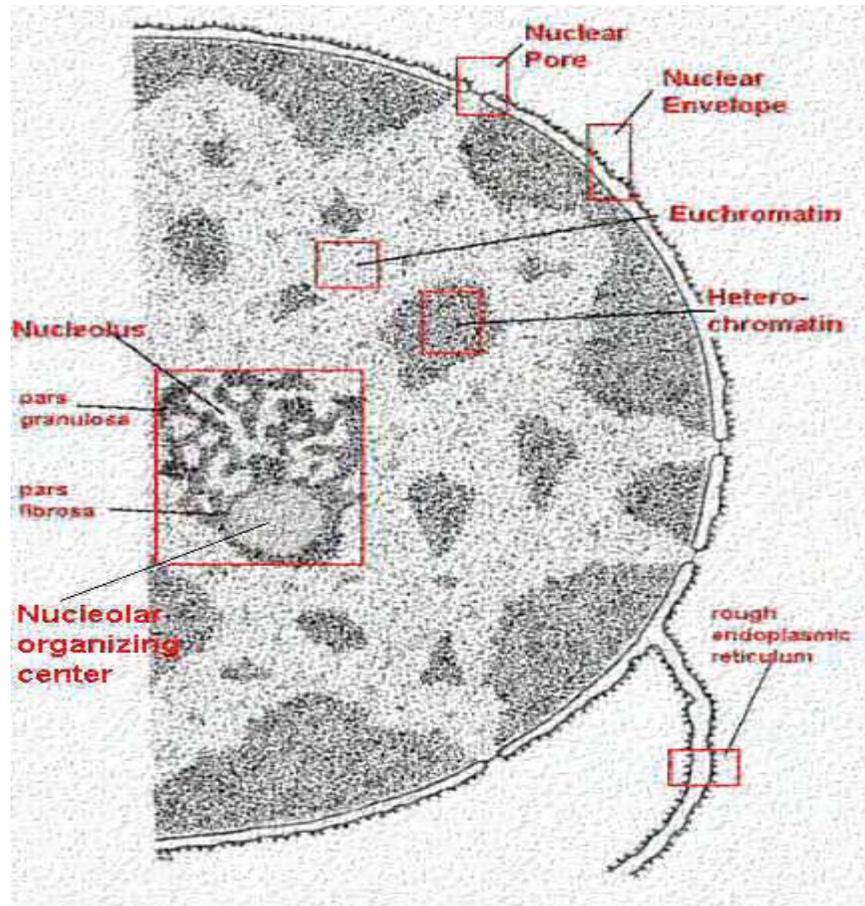
Le taux de condensation est de l'ordre 10 000 pour chaque fibre de chromatine.

En plus de cet énorme degré de compaction, l'ADN doit être rapidement accessible afin de permettre son interaction avec les **machineries protéiques régulant** les fonctions de la chromatine:

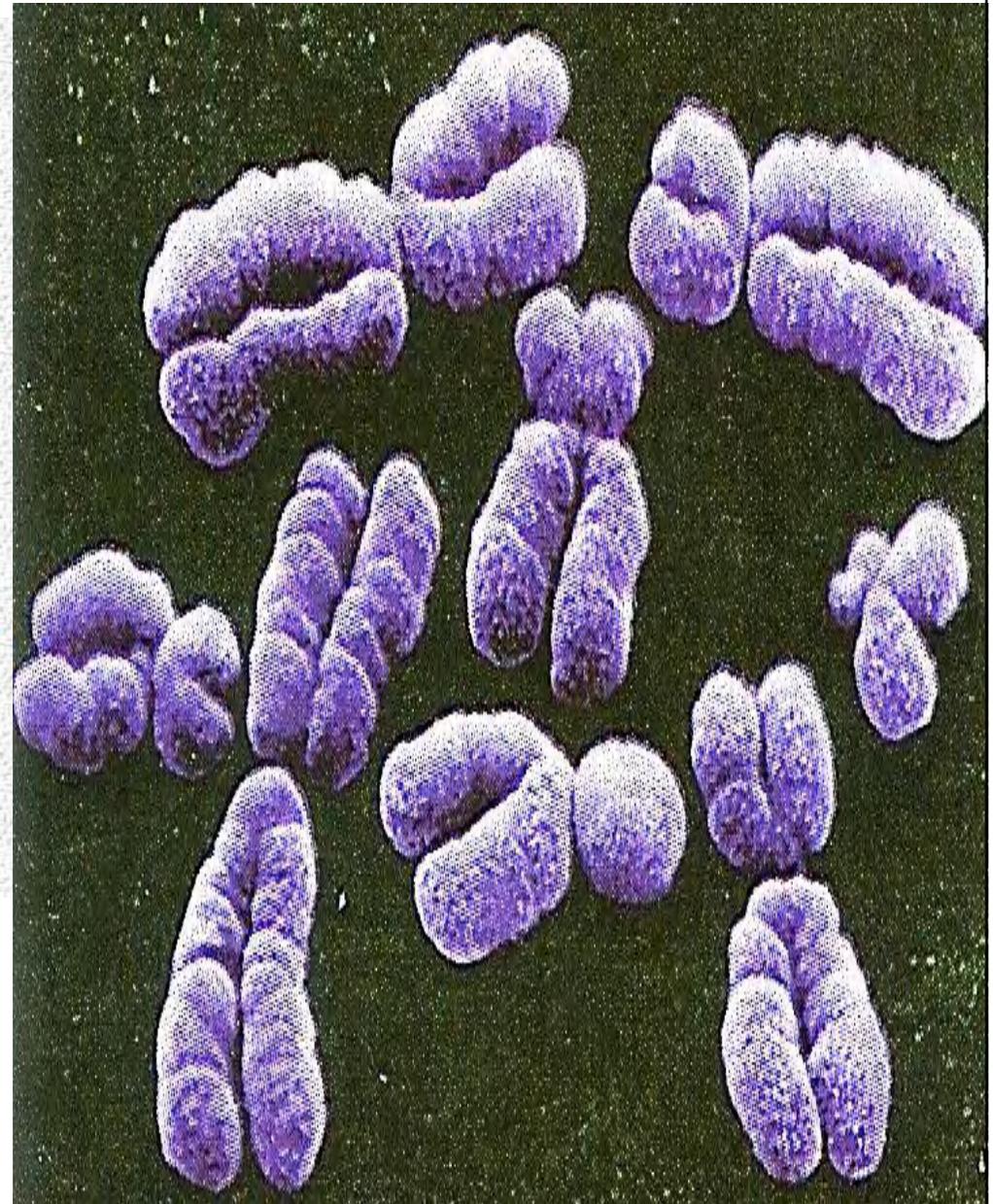
- la réplication
- la réparation et
- la recombinaison.

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

MORPHOLOGIE DES CHROMOSOMES HUMAINS



Chromatine : support de l'information génétique
1. Euchromatine
2. Hétérochromatine



chromosome métaphasique

1- La chromatine

L'ADN et les protéines forment un complexe nucléoprotéique appelé **chromatine**

Pourquoi compacter l'ADN dans la cellule?

La machinerie de compaction:

Les histones

le nucléosomes

Les superstructures de l'ADN



Interphase

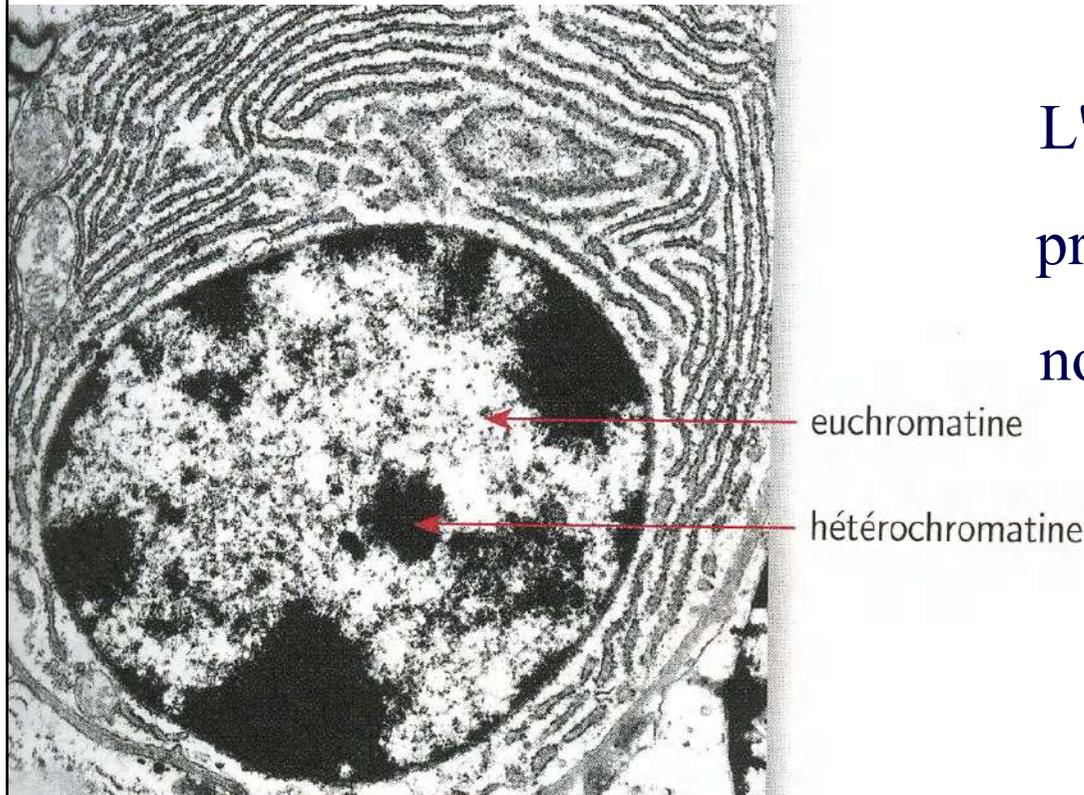
▲ **histones** = protéines qui s'attachent à l'ADN pour la compacter en chromatine
▲ différents types d'histones présents en quantités énormes (60 millions de chaque type par cellule humaine)

▲ **nucléosome** = 1^e niveau d'organisation dans les chromosomes, réalisé grâce aux histones

Au sein du noyau interphasique,
la chromatine est organisée en territoires fonctionnels.

La chromatine a été divisée en:

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



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,

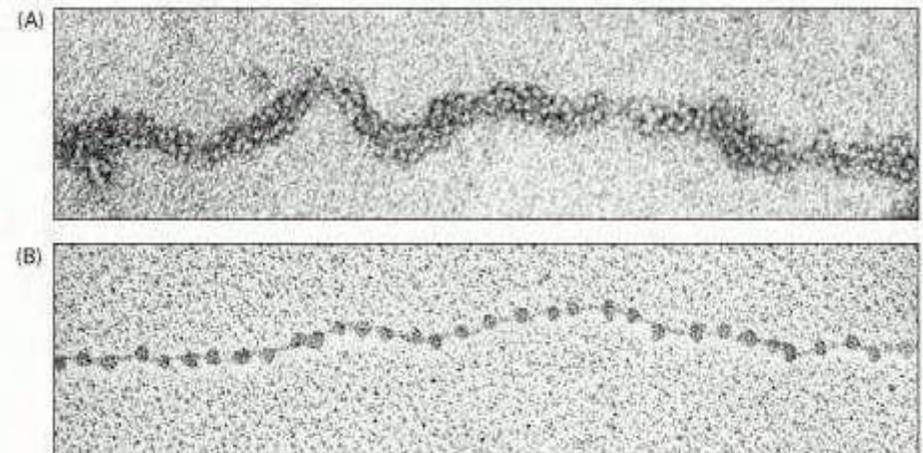
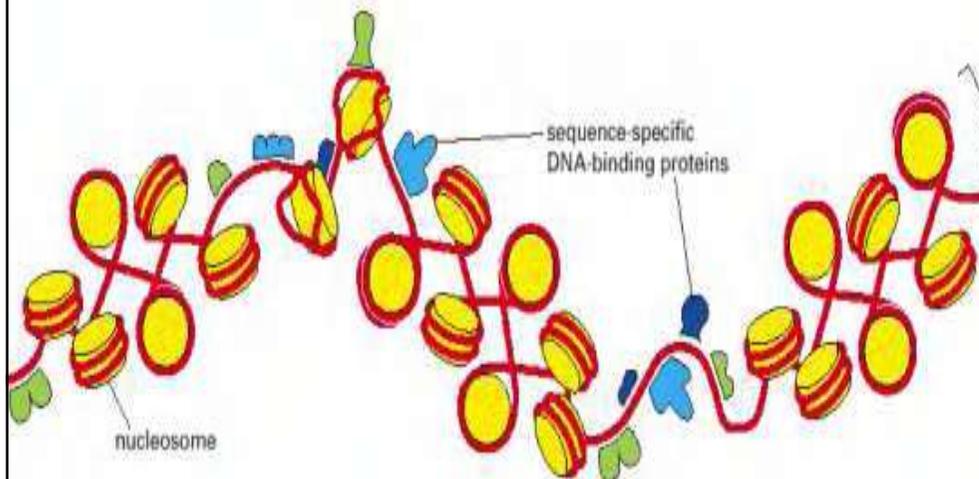
de **l'hétérochromatine facultative**

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.

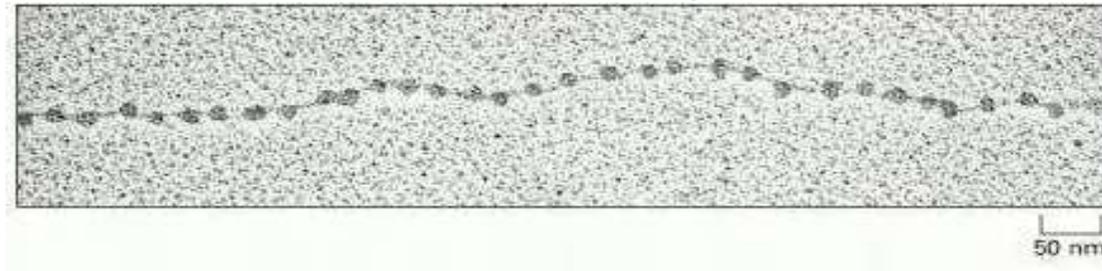
Dans la chromatine eucaryote,
une quantité importante de protéines est associée à l'ADN
chromosomique pendant toutes les phases
du cycle cellulaire.

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

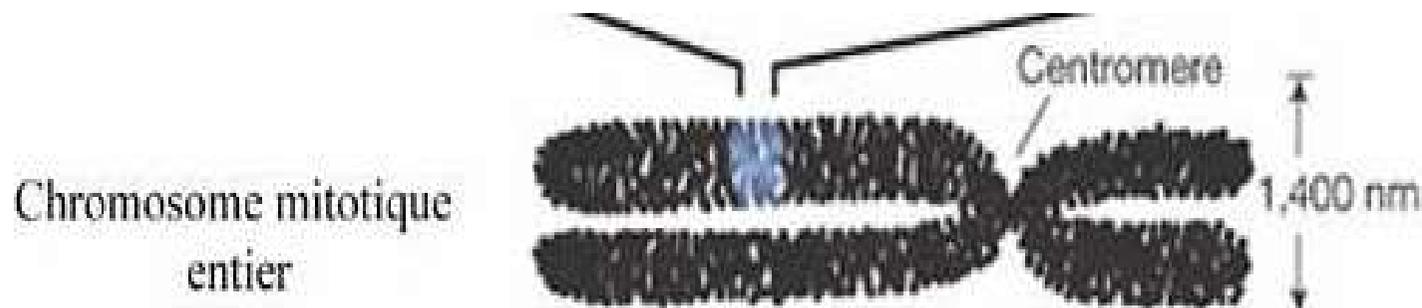
Les histones jouent un rôle structural prépondérant,
et un rôle important dans la condensation de l'ADN en nucléosomes
composant la chromatine



L'unité fondamentale de la chromatine est appelée **le nucléosome** qui est composé d'ADN et d'histones. Il constitue le premier niveau de compaction de l'ADN dans le noyau.



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 étant atteint au sein du chromosome métaphasique.



Le nucléosome

§ Comprend de l'ADN (environ 200pb).

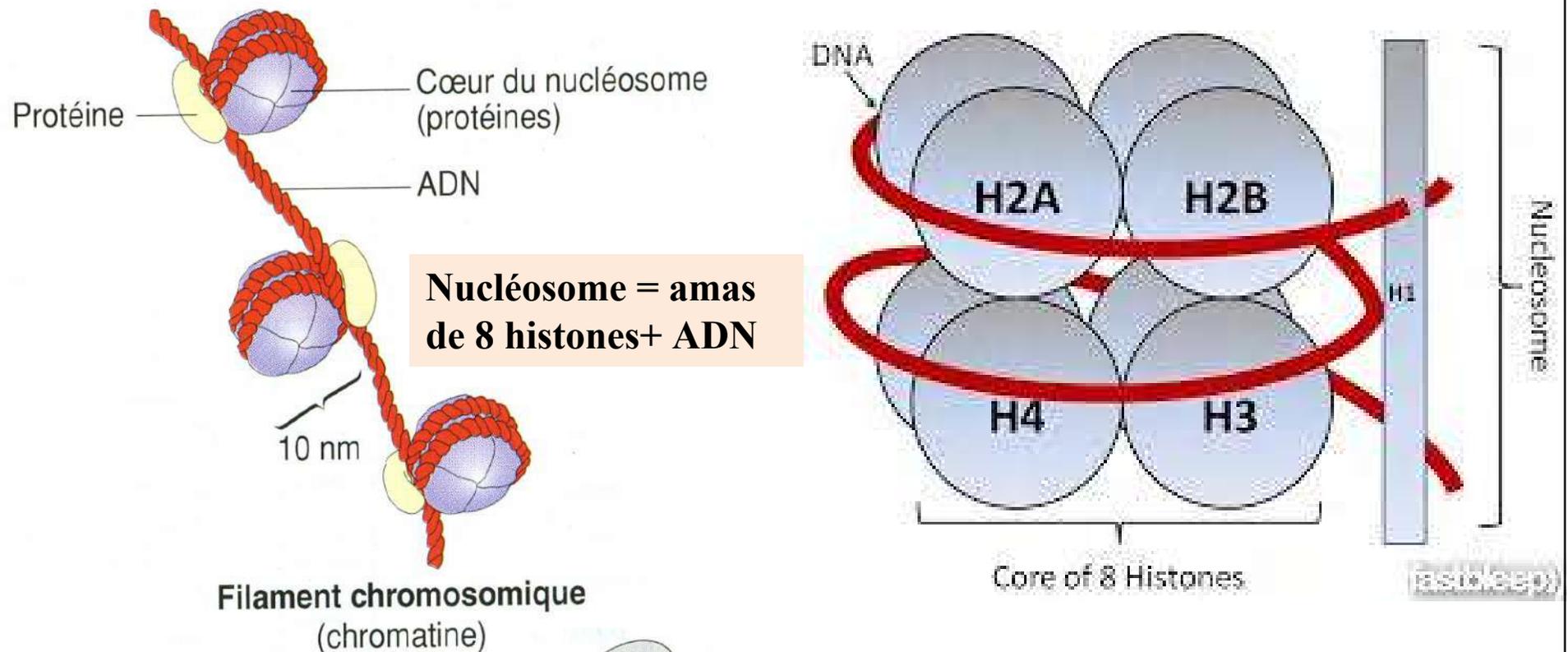
§ Des protéines:

* des **histones** sous forme d'octamères:

2 X H2A, 2 X H2B, 2 X H3 et 2 X H4

* et des protéines **non histones**.

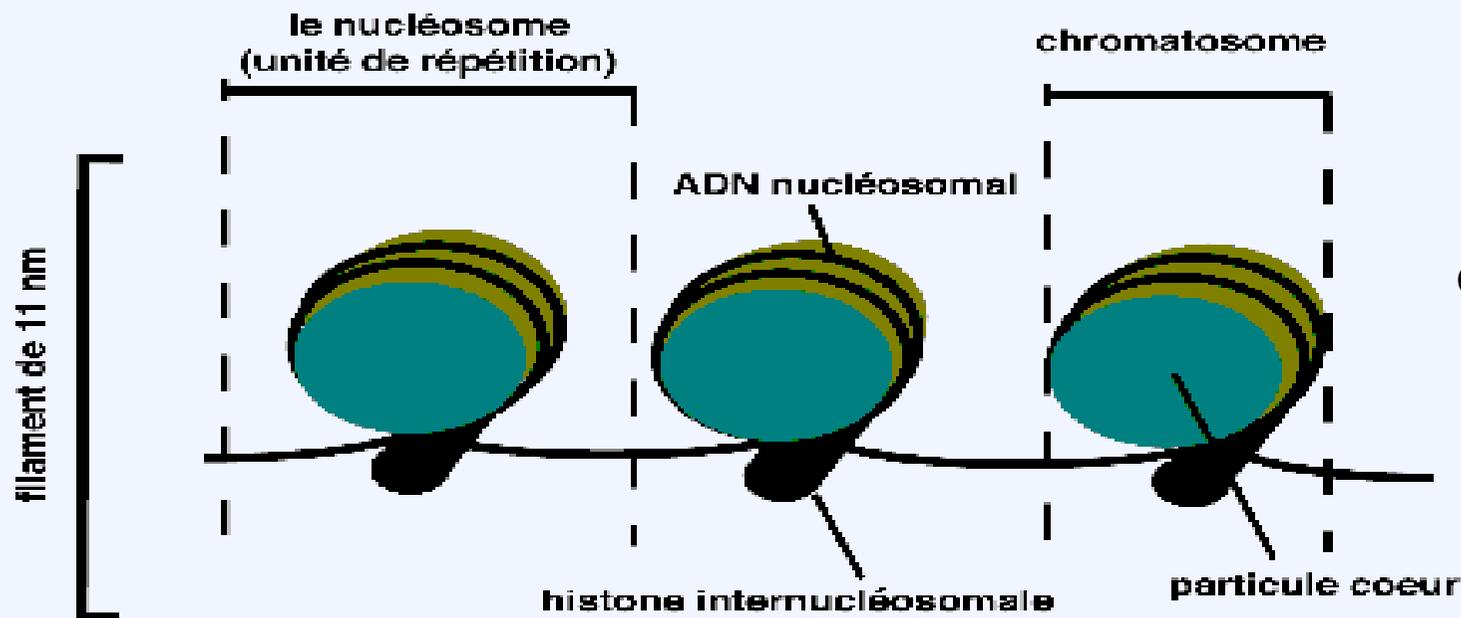
La protéine histone **H1** est extérieure à la partie principale du nucléosome.
Elle est sous forme d'une protéine unique



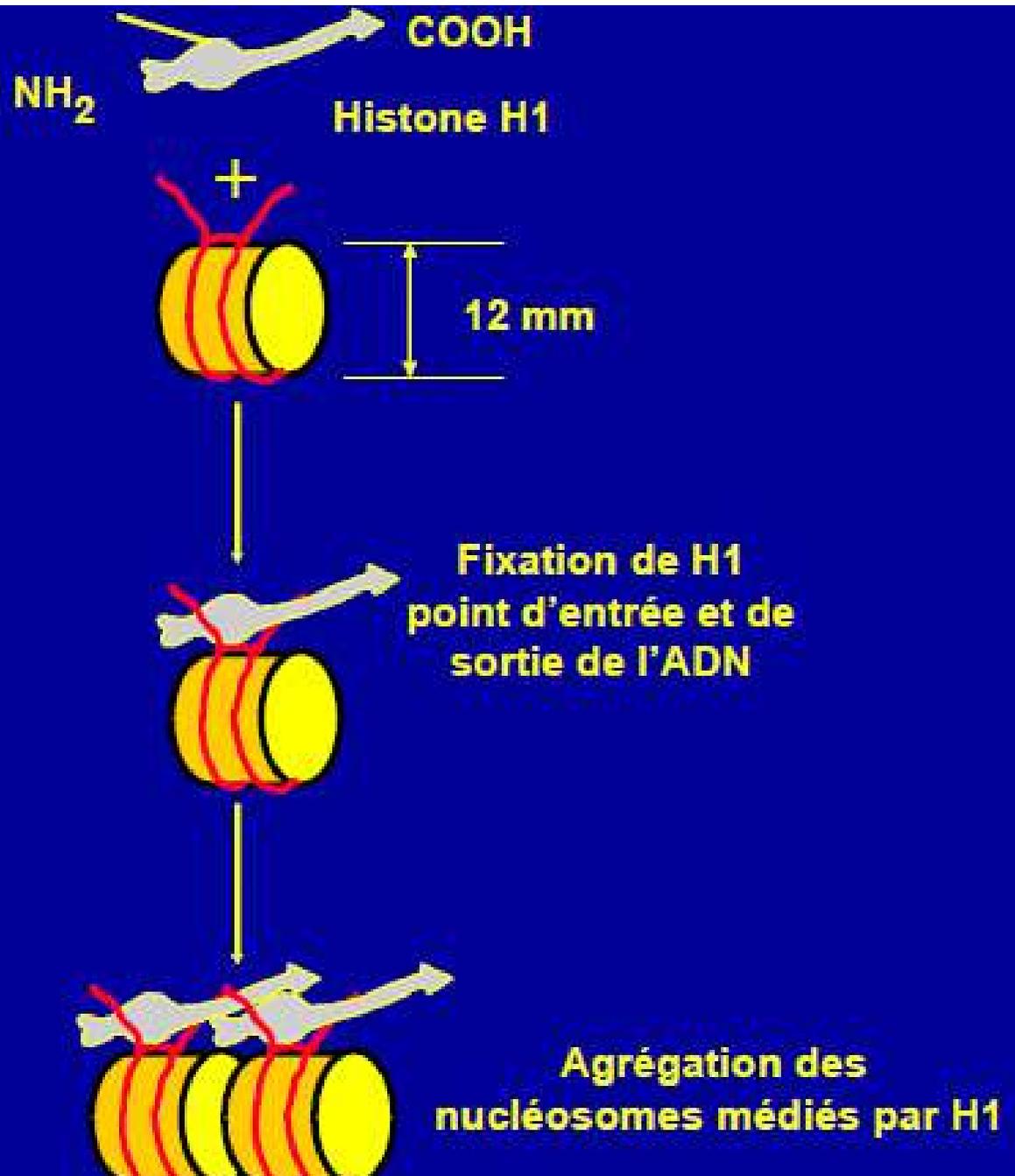
△ histones (H2A, H2B, H3, H4) = protéines relativement petites (102 à 135 acides aminés)

△ histones riches en lysine et arginine (deux acides aminés avec des chaînes secondaires basiques), dont la charge positive neutralise la charge négative de l'ADN

△ longues queues N-terminal (“histone tail”) soumises à différents types de modifications covalentes qui contrôlent plusieurs aspects de la structure de la chromatine.



△ parmi les protéines les mieux conservées chez les eucaryotes (car ils jouent un rôle fondamental)



- localisée au point d'entrée et de sortie du nucléosome
- stabilise la structure nucléosomique .
 - participe à la compaction de la fibre chromatiniene (effets de la force ionique et cations divalents) avec notamment l'extrémité N-terminale de l'histone H4
- stabilise les interactions inter-nucléosomiques

EXPRESSION DU GENOME

– LA RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES CHEZ LES EUCARYOTES

Cinq points de contrôle potentiels

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

Activation de la structure d'un gène

Activation du gène par :

- Modification des histones
- Niveau de méthylation de l'ADN



Initiation de la transcription



Maturation du transcrit

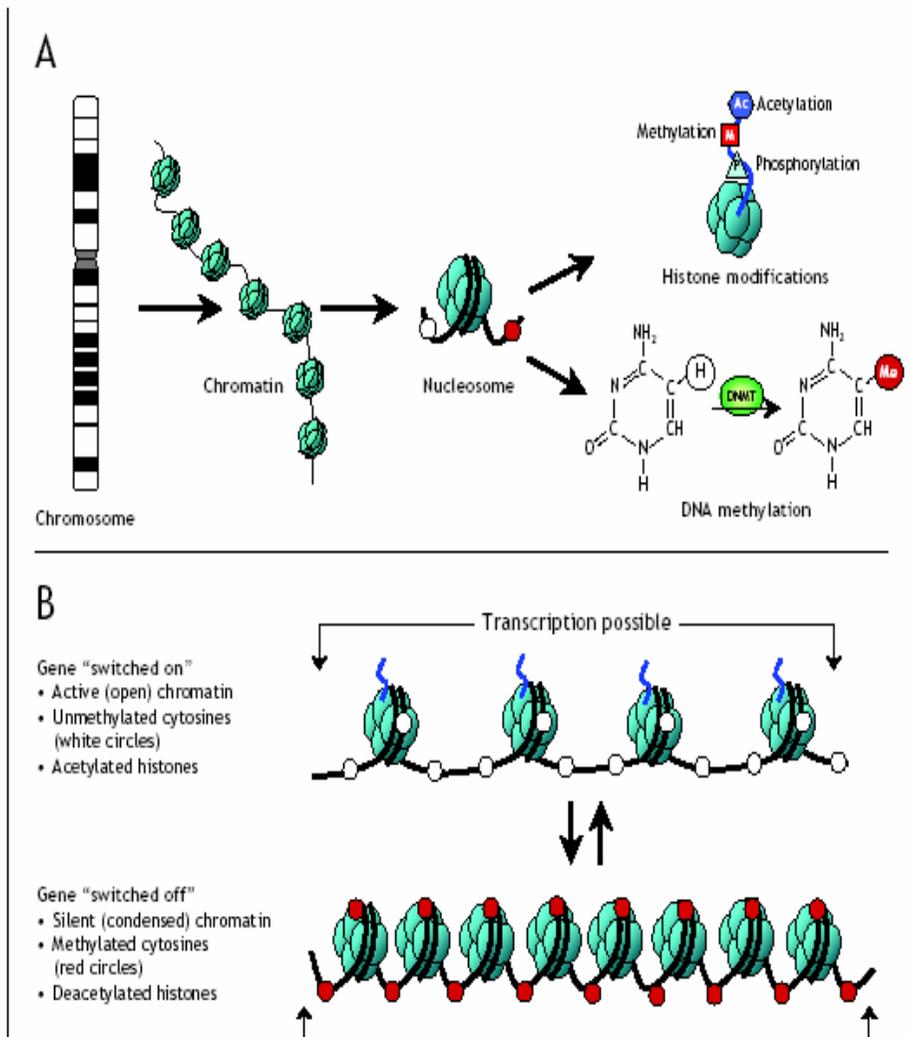


Transport vers le cytoplasme



Traduction de l'ARNm

Modification des Histones – Remodelage de la chromatine



❖ Les histones sont les pièces maîtresses de la compaction de l'ADN en chromatine et jouent un rôle majeur dans la régulation des fonctions du génome.

Elles sont les cibles de multiples modifications covalentes impliquées dans des régulations génétiques:

1. **acétylation**
2. **méthylation**
3. **phosphorylation**

Le gène méthylé est inactif

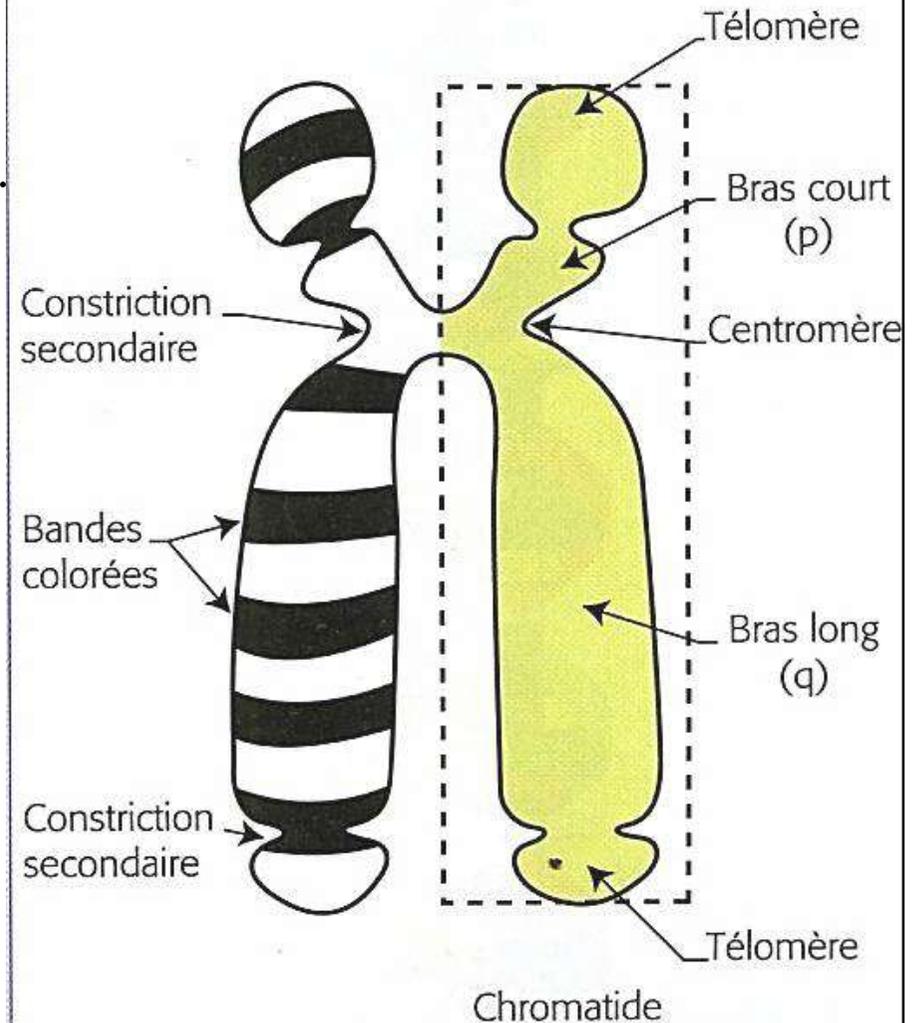
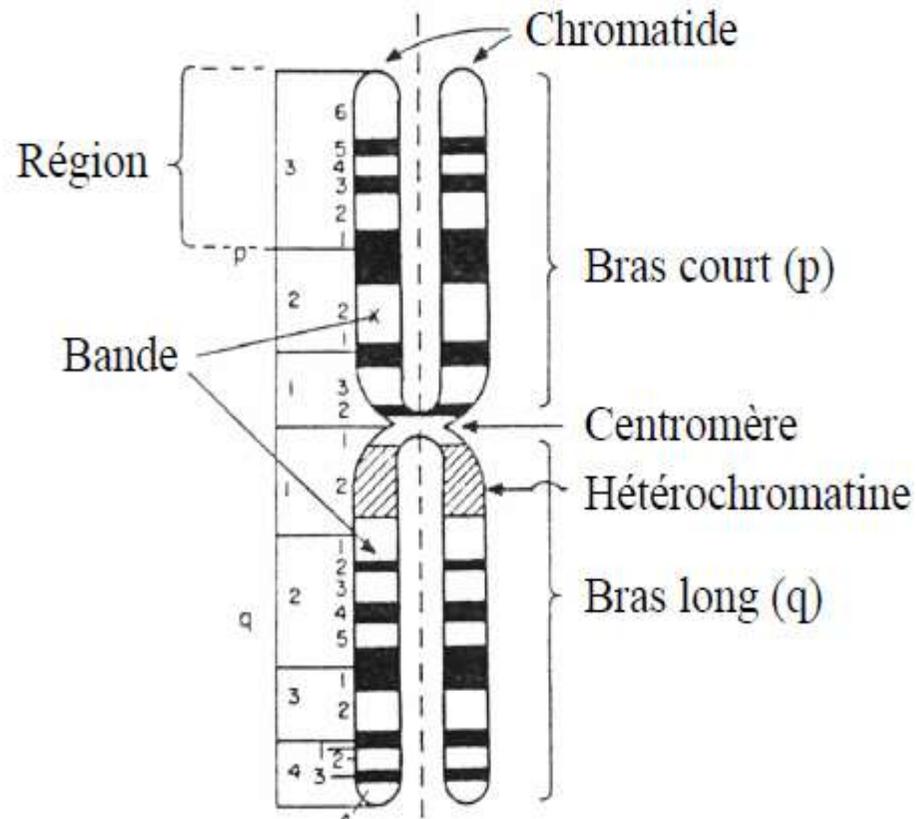
- **Le gène non méthylé ou sous-méthylé est actif**

2- description morphologique des chromosomes humains en métaphase

Au moment de la mitose la chromatine se condense en Chr, 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.



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.**

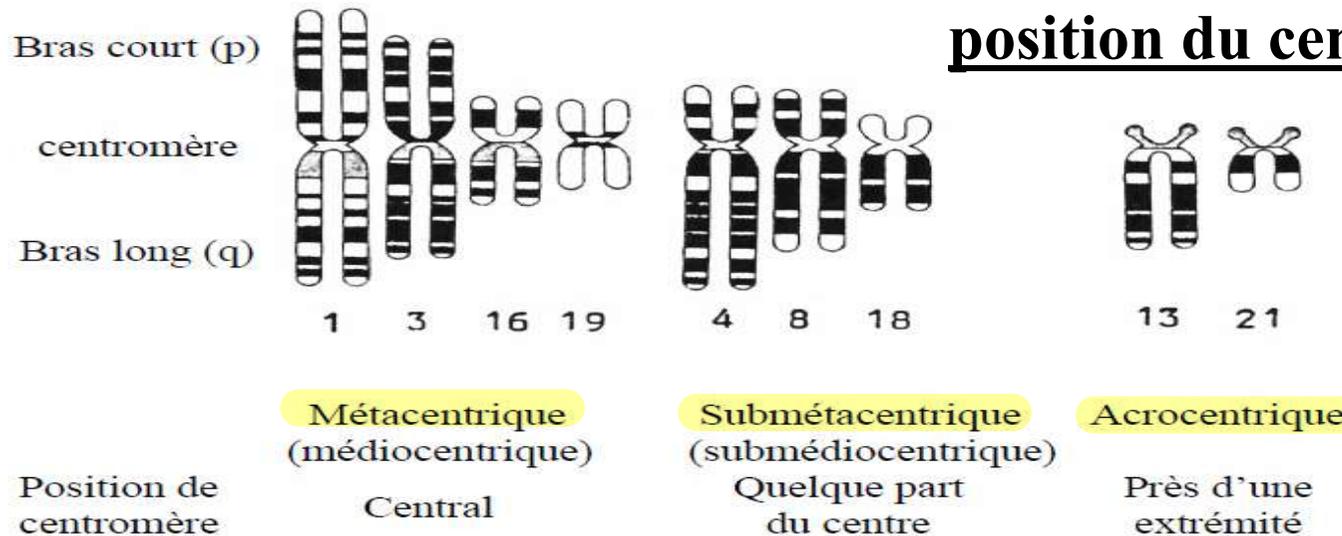
Le centromère est à une extrémité du chromosome, ou très près de l'extrémité

Télomère du chromosome:

Les télomères sont des chromomères terminaux agrandis des chromosomes.

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

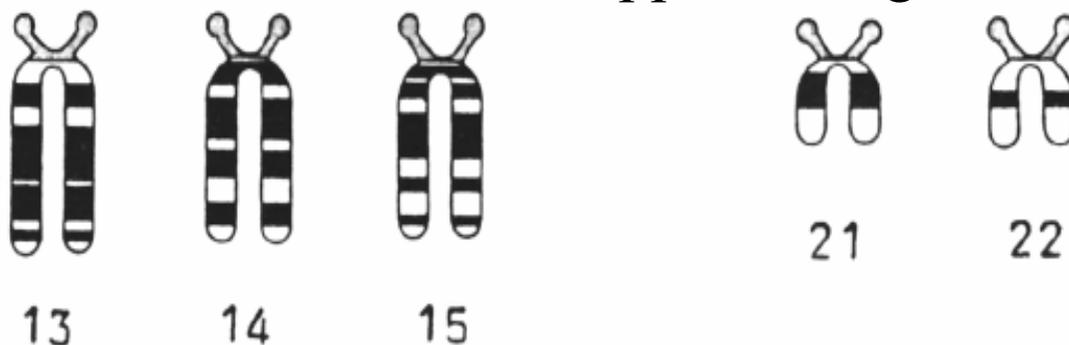


Les centromères sont indispensables à la ségrégations des chromosomes

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

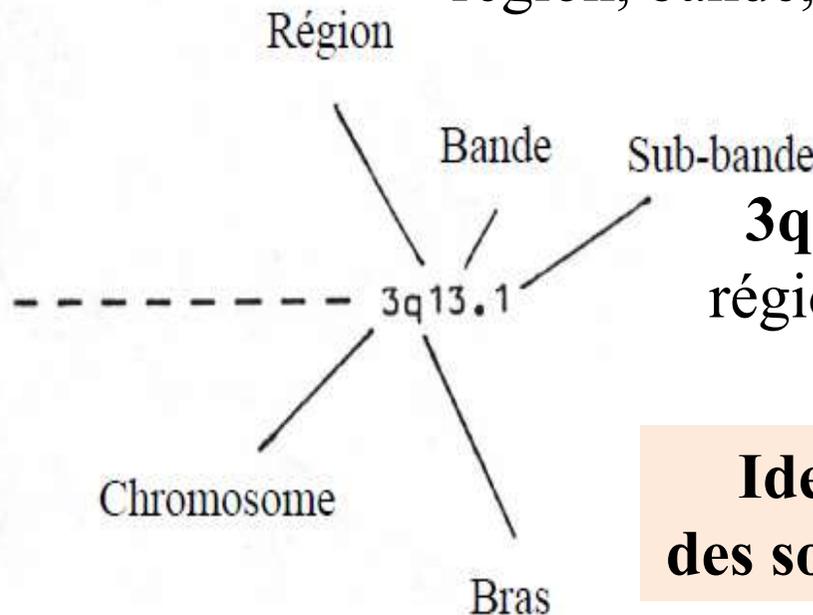
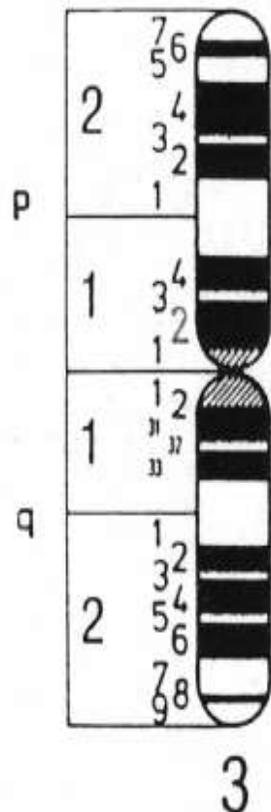
Marques du chromosome.

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 ch., 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- LE CARYOTYPE HUMAIN

Le caryotype est l'identification et le classement des chromosomes d'un individu. C'est donc la configuration chromosomique d'un sujet.

Les chromosomes sont la forme de regroupement que prend la chromatine nucléaire lors de toute mitose, afin d'être facilement distribué aux 2 cellules filles et de façon équitable.

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

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

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

Son étude permet de diagnostiquer les anomalies ou aberrations chromosomiques.

Il s'agit d'une analyse relativement lourde et onéreuse.

En conséquence, les indications doivent être soigneusement réfléchies.

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

1- PRINCIPE ET TECHNIQUE DE CARYOTYPE :

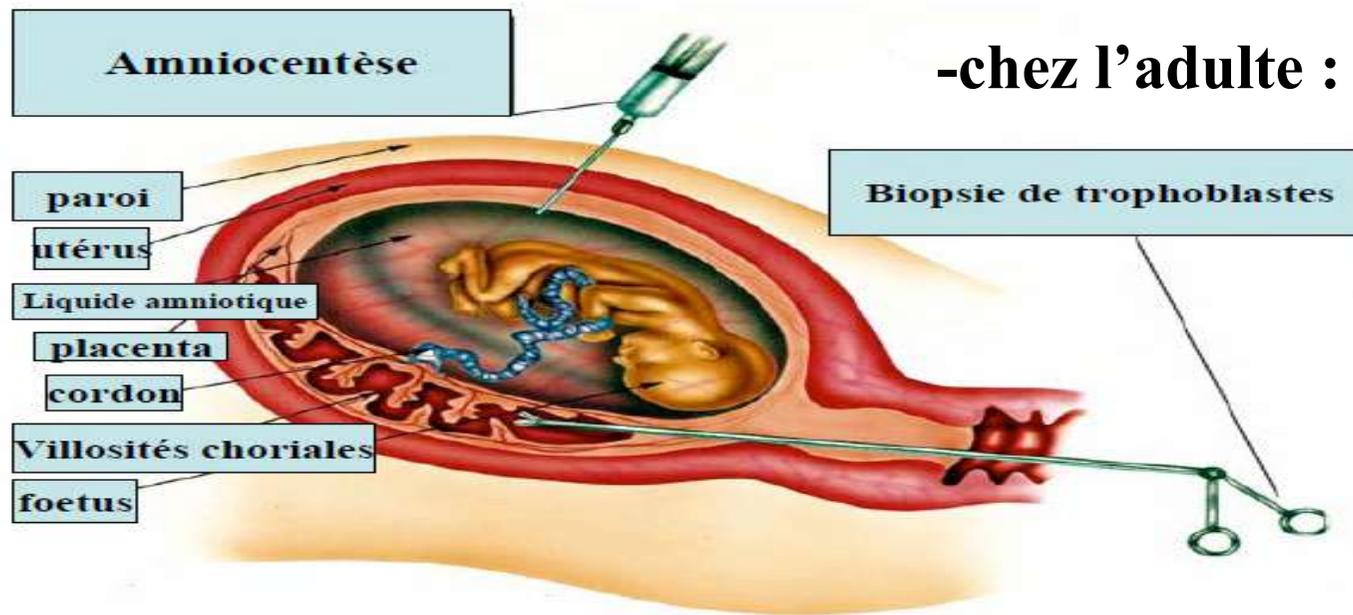
-Les chromosomes ne sont visibles que dans les cellules en division, au stade de la métaphase.

- On fait donc appel à :

•* soit à des **cellules à haute indice de division** : cellules cancéreuses, cellules de la moelle hématogène, cellules des villosités choriales.

•* soit à **des cellules en culture** (bas indice de division) :
on utilise en routine : les lymphocytes sanguins .

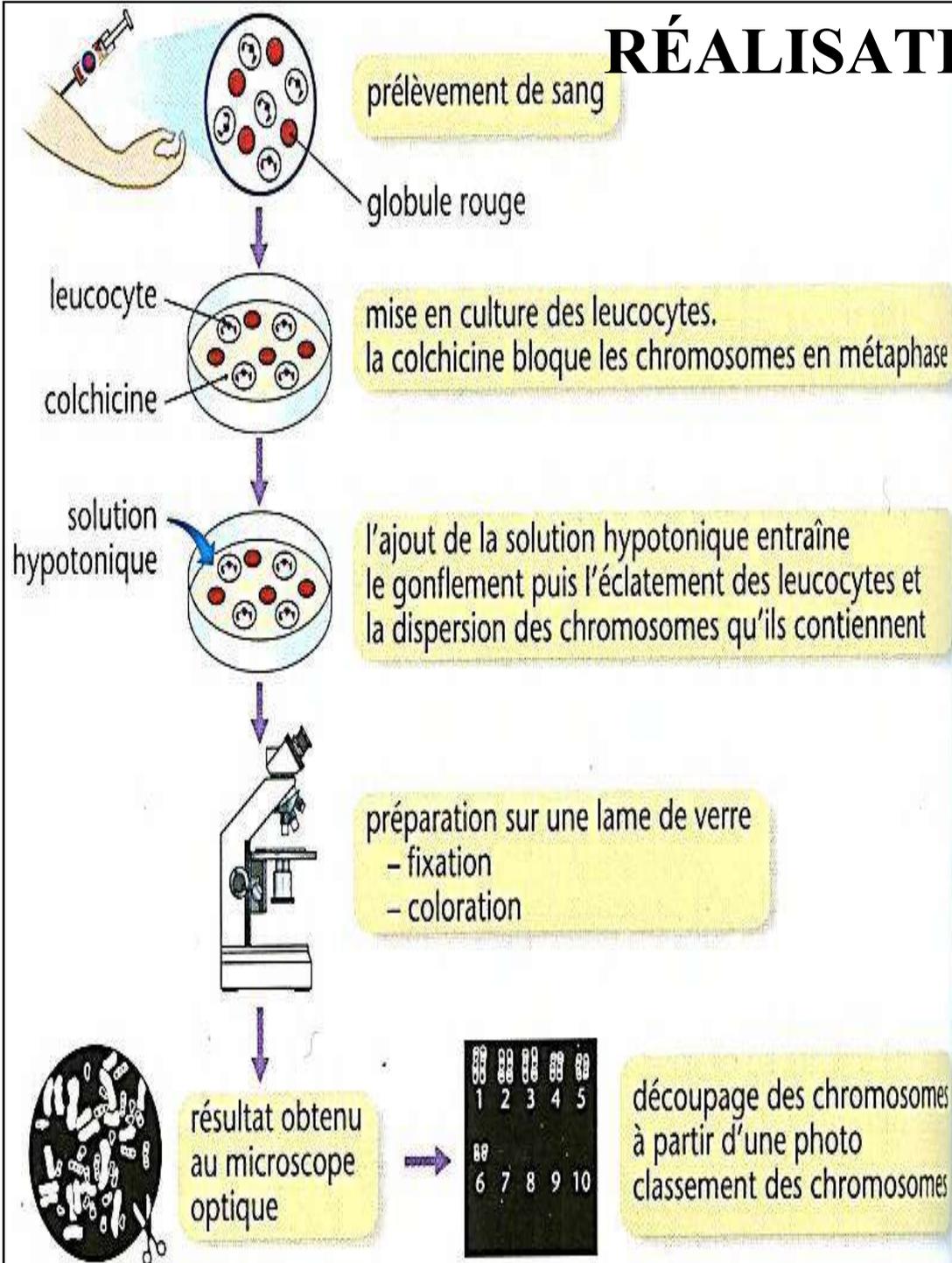
On peut aussi utiliser des fibroblastes cutanés,
cellules amniotiques ou cellules tumorales.



-chez l'adulte : globules blancs

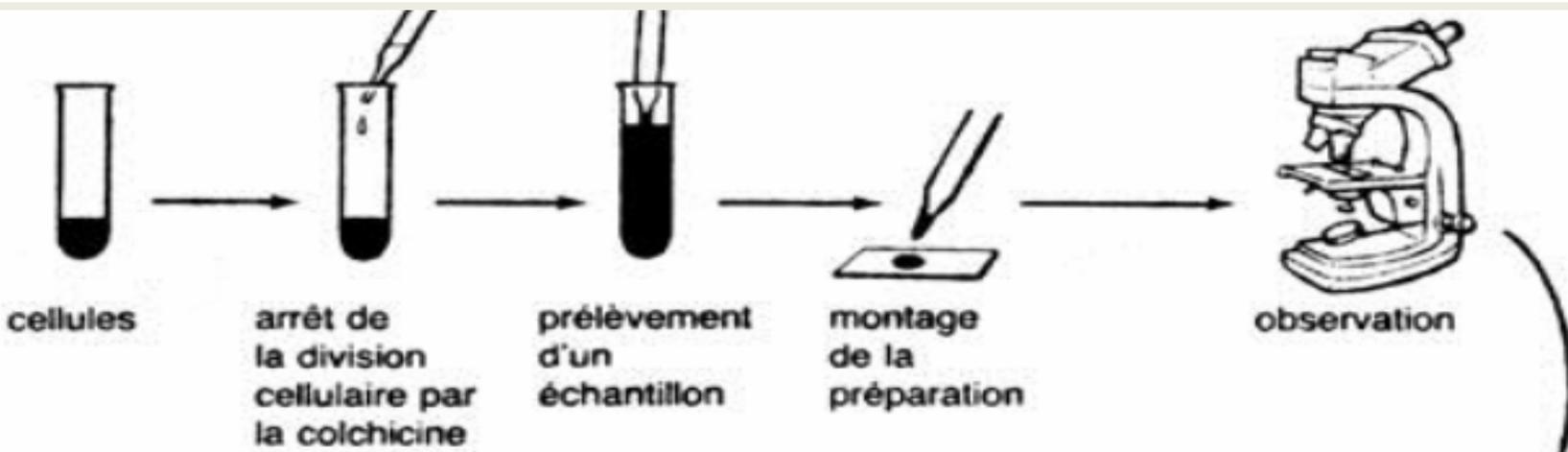
-chez le fœtus :
cellules fœtales
prélevées dans
le liquide
amniotique

RÉALISATION D'UN CARYOTYPE



Culture cellulaire présentant des cellules en division ou mitose

- Synchronisation et blocage des mitoses en métaphase par le colchicine permet de visualiser les chromosomes
- Dispersion des chromosomes par éclatement des cellules soumises à une solution isotonique
- Fixation et coloration des chromosomes
- Observation et classification des chromosomes par paire en fonction de leur taille et de leurs bandes.



classification et mise en place



découpage de chacun des chromosomes



prise photographique et agrandissement

CRITERE DU CARYOTYPAGE

1. Longueur relative

$$RL = \frac{p_i + q_i}{\sum (p_i + q_i)} \times 100$$

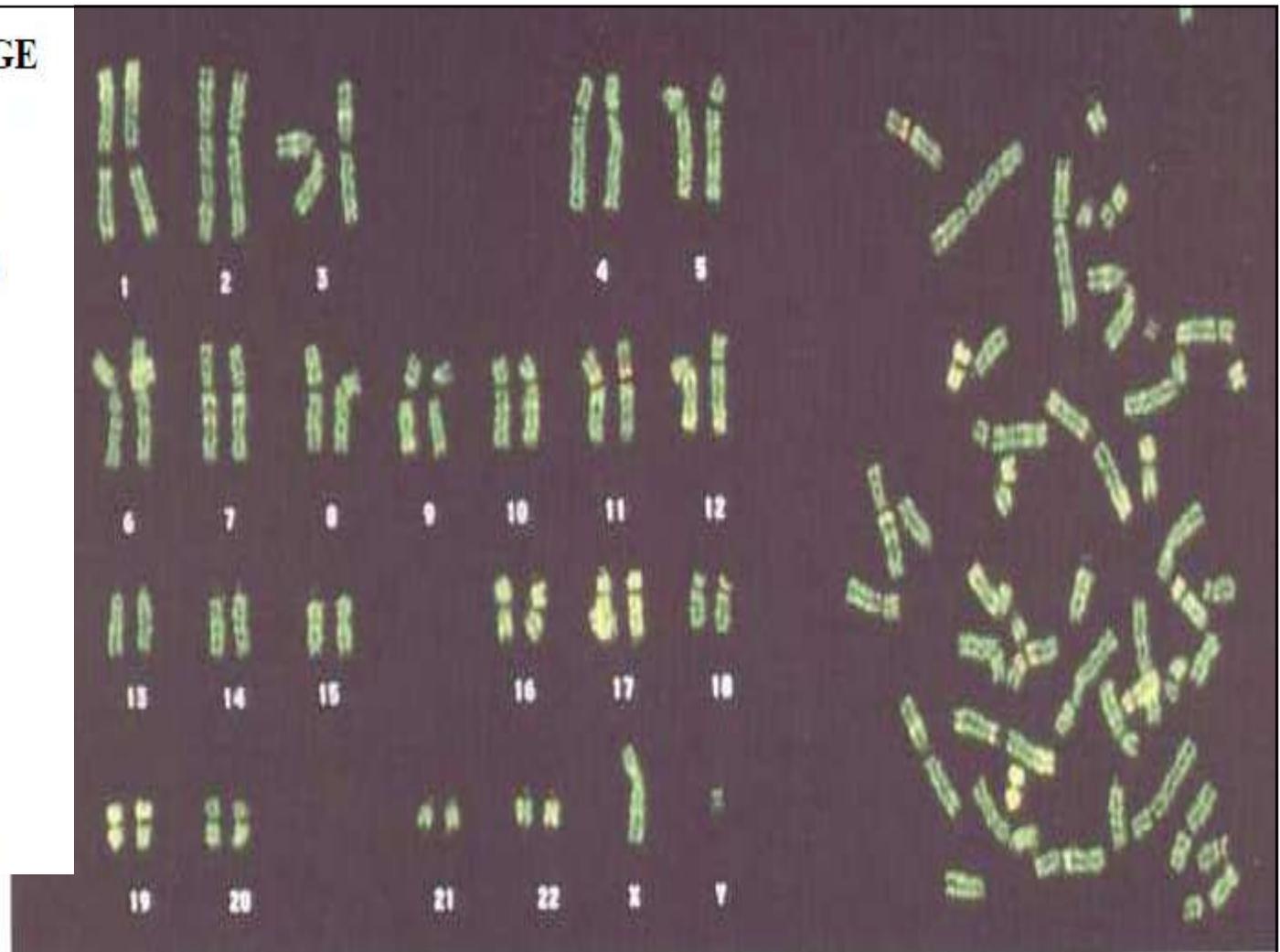
2. Ratio du bras

$$AR = \frac{q_i}{p_i}$$

3. Index centromérique

$$CI = \frac{p_i}{p_i + q_i} \times 100$$

4. Satellité ou non-satellité



Caryotypage:

- (1) Une microphotographie est effectuée sur le chromosome étalé.
- (2) Les chromosomes isolés sont découpés de la microphotographie.
- (3) Les chromosomes isolés sont alignés selon la classification standard pour voir si le caryotype est normal et anormal

Les chromosomes humains sont classés en **7 groupes** :

*- **Le groupe A** :

1, 2 et 3

*- **Le groupe B** :

4 et 5

*- **Le groupe C** : 6, 7, 8,

9, 10, 11, 12 et X

*- **Le groupe D** :

13, 14 et 15

*- **Le groupe E** :

16, 17 et 18

*- **Le groupe F** :

19 et 20

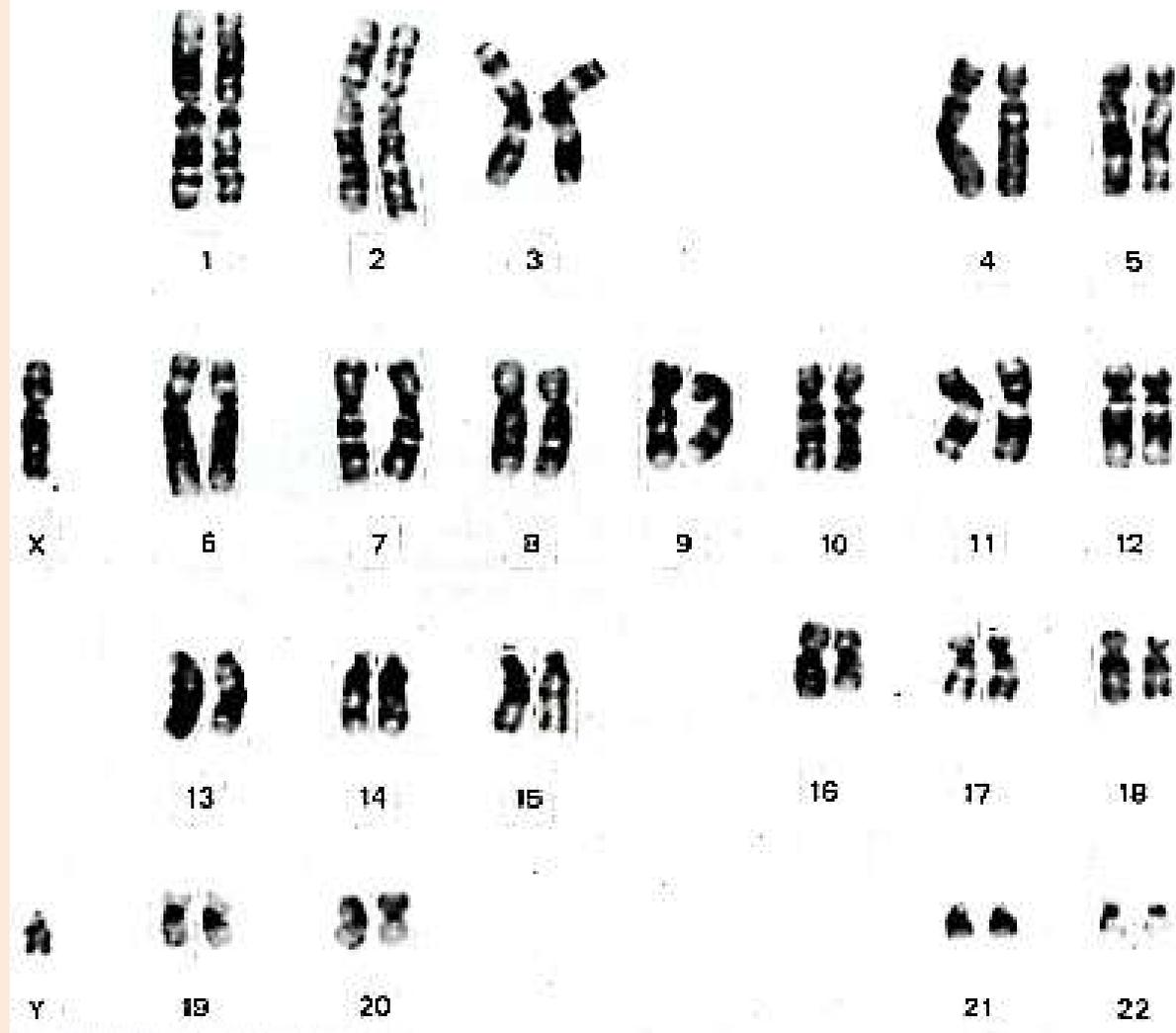
*- **Le groupe G** :

21, 22 et Y

CARYOTYPE HUMAIN NORMAL

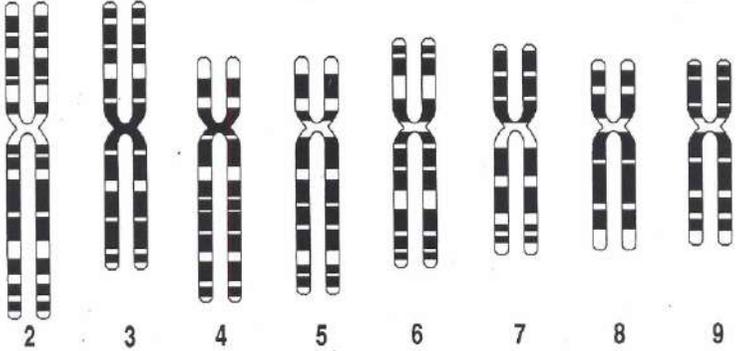
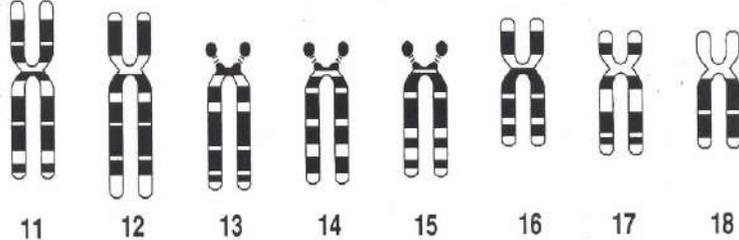
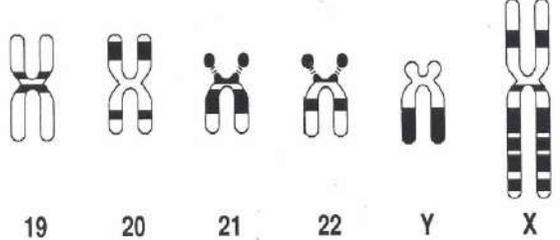
La formule chromosomique de l'homme :

46, XY.



DEFINITION DES GROUPES CHROMOSOMIQUES HUMAINS

Idiogramme de chromosomes humains les aspects caractéristiques des bandes G (Giemsa)

Groupe	Numéro des chromosomes	Caractères discernés	
A	1,2,3	grand métacentrique	
B	4,5	grand submétacentrique	
C	6,7,8,9,10,11,12,X	médium submétacentrique	
D	13,14,15	médium acrocentrique	
E	16,17,18	médium submétacentrique, mais plus petit que le groupe C	
F	19,20	peetit métacentrique	
G	21,22,Y	peetit acrocentrique	

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 péri-centromériques 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.

2- les techniques de cytogénétique moléculaire FISH

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

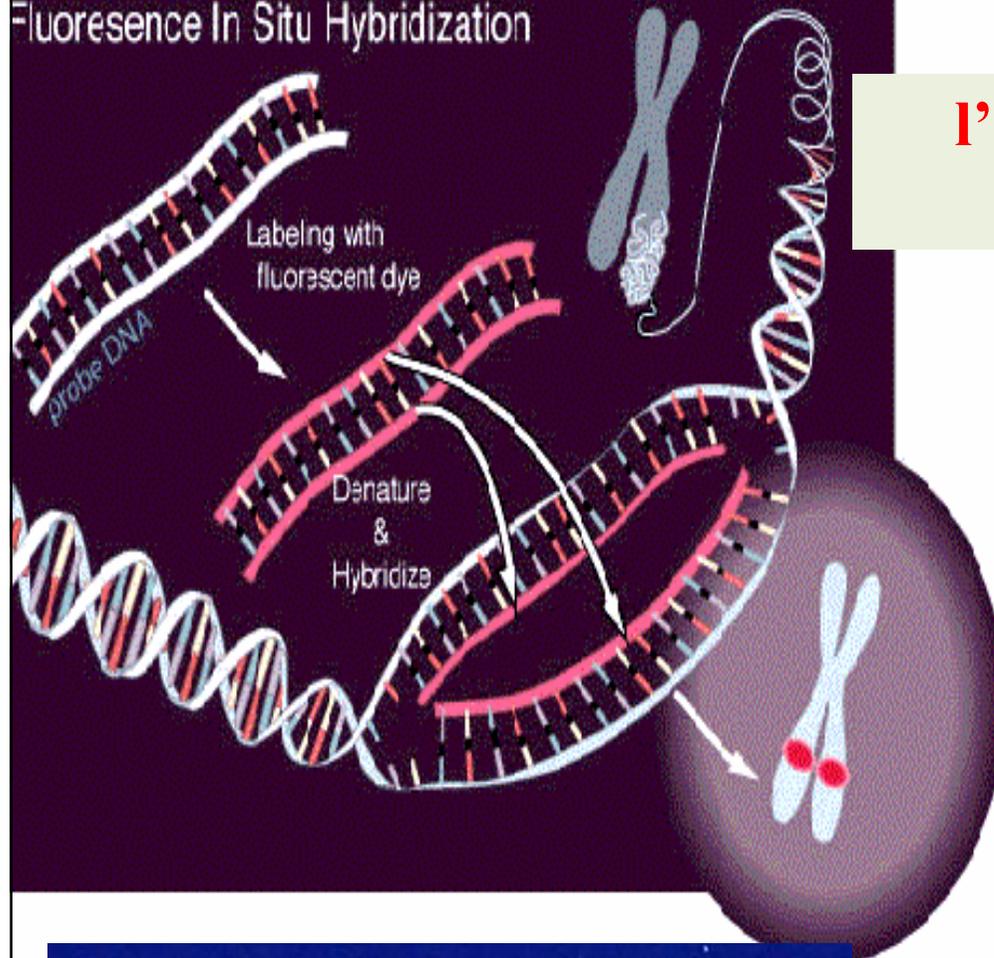
La **FISH** consiste à hybrider une séquence d'ADN marquée avec un **fluorochrome (sonde fluorescente)** sur une préparation chromosomique ou sur des noyaux en interphase.

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.

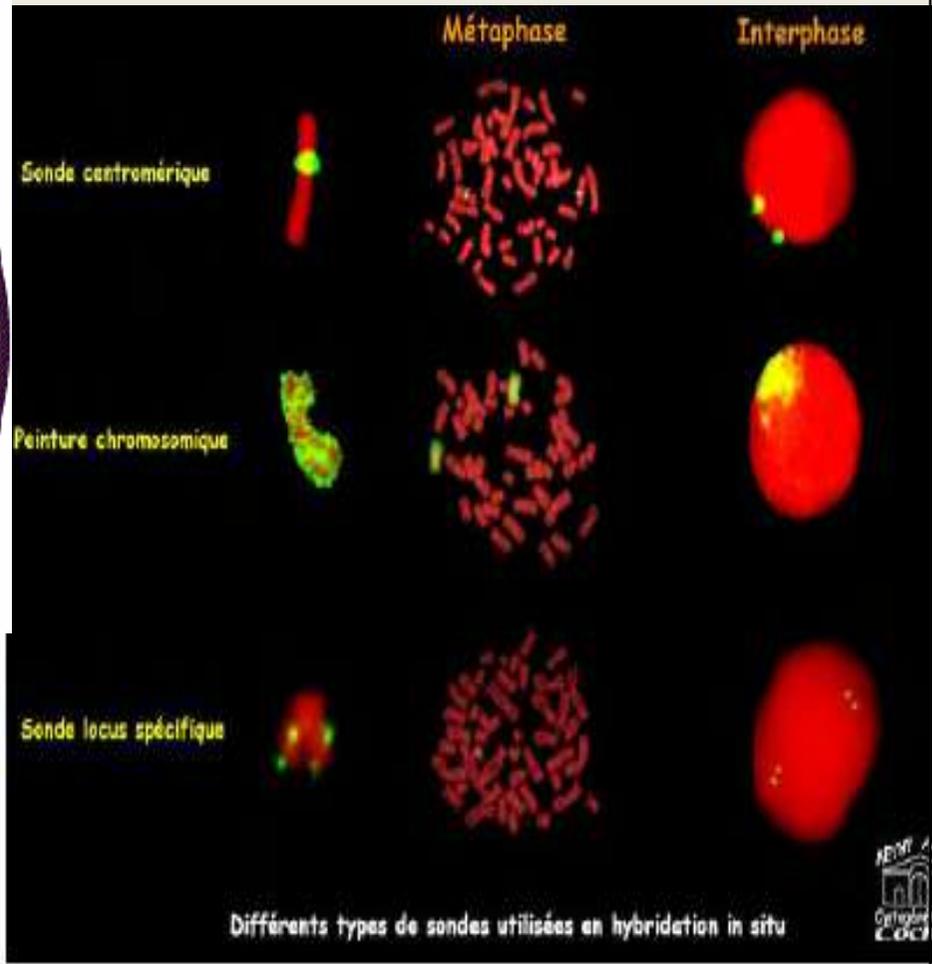
Dans certaines conditions de température, de pH ou de salinité, les deux brins d'une molécule d'ADN peuvent se séparer (phénomène appelé dénaturation) puis se réassocier de façon spécifique (étape appelée la renaturation).

Fluorescence In Situ Hybridization



l'hybridation in situ fluorescente (FISH).

Hybridation spécifique in situ



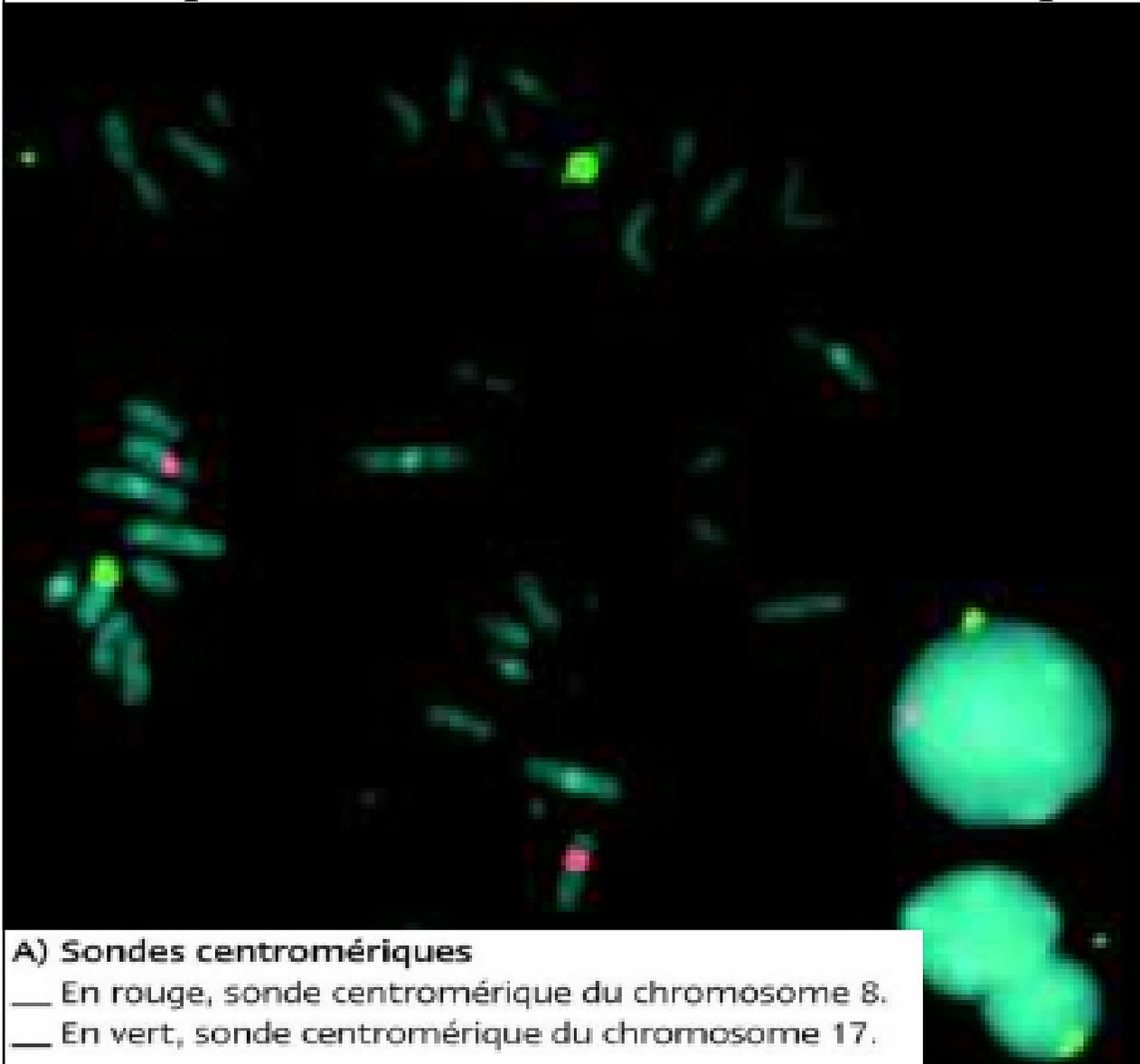
Les techniques de cytogénétique moléculaire FISH utilisent des sondes ADN combinant des marqueurs fluorescents, permettent d'obtenir une coloration spécifique pour chaque

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

Les sondes composées de séquences uniques

On distingue les sondes spécifiques

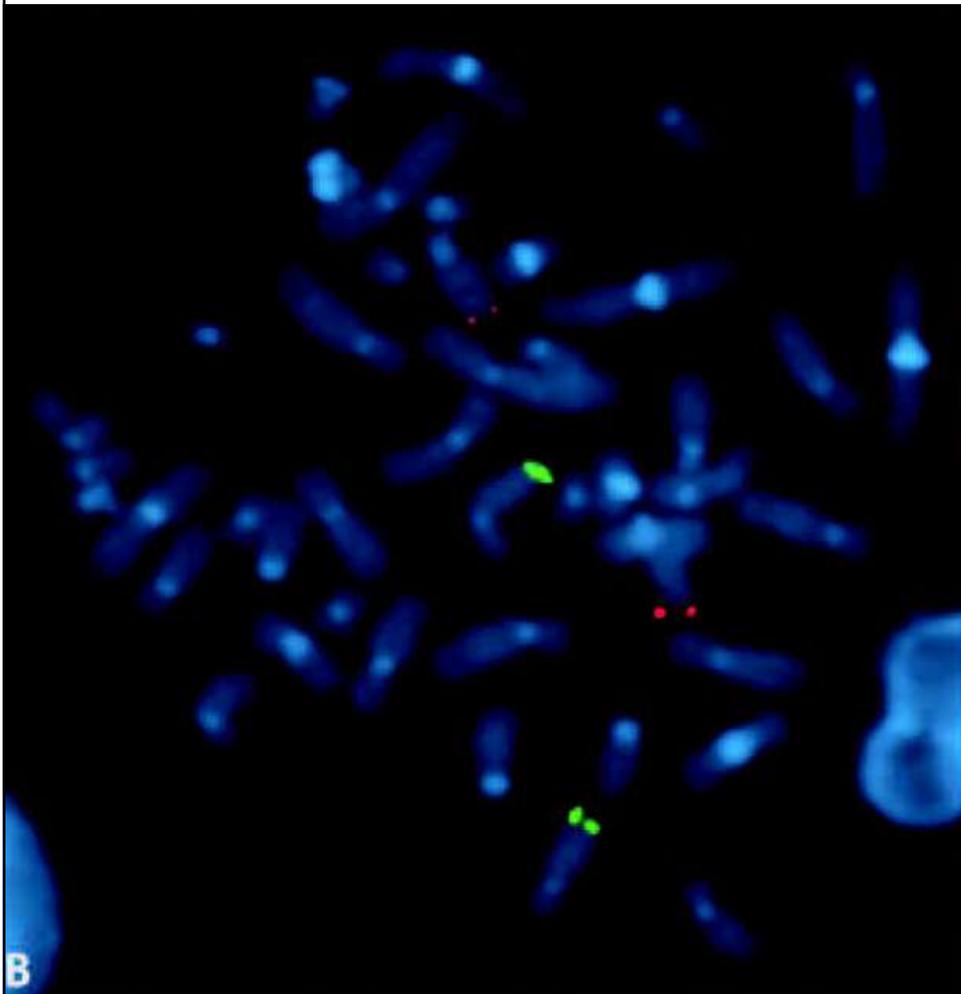
de loci et les sondes spécifiques d'un bras chromosomique ou d'un chromosome entier



A) Sondes centromériques

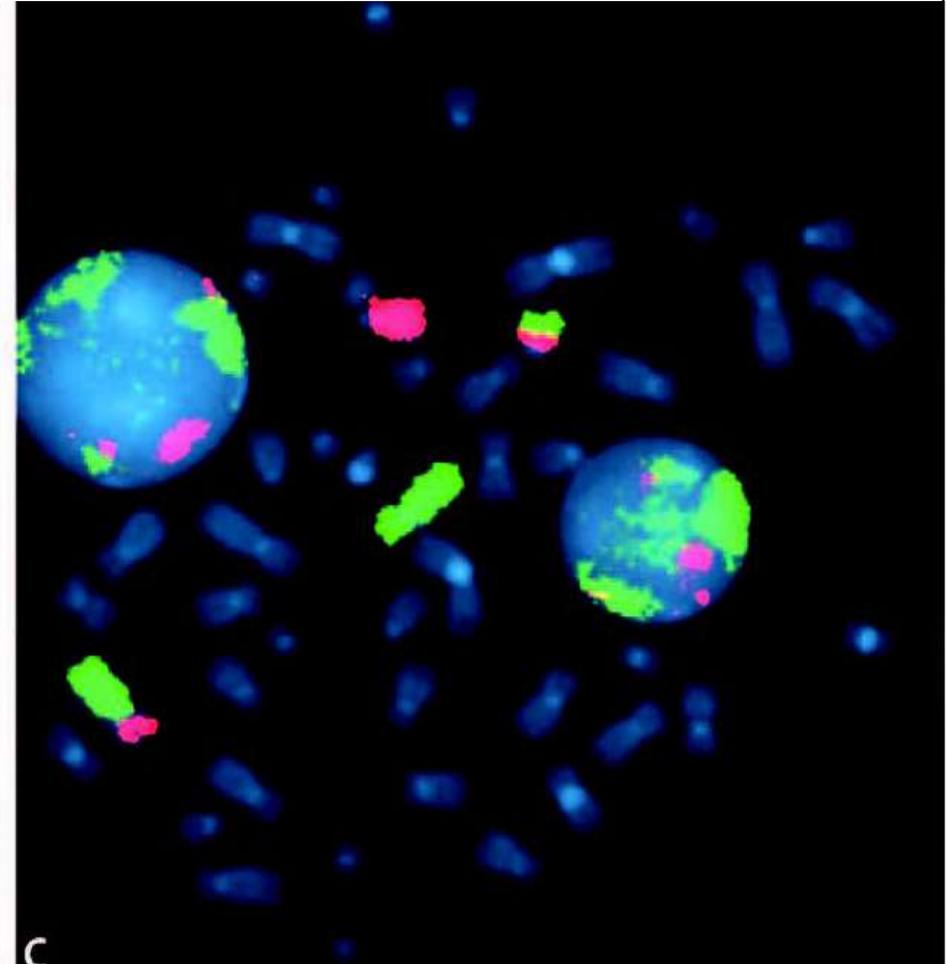
— En rouge, sonde centromérique du chromosome 8.
— En vert, sonde centromérique du chromosome 17.

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



B) Sondes spécifiques de loci

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



C) Sondes de peintures chromosomiques

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

** Une anomalie chromosomique peut être:*

HOMOGENE:

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

§ exemple 1: 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).

§ exemple 2: anomalie acquise

une anomalie acquise survenue lors d'une leucémie peut être présente sur toutes les cellules sanguines étudiées chez cet individu (ex: t(9;22) dans la leucémie myéloïde chronique (LMC)).

EN MOSAIQUE:

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

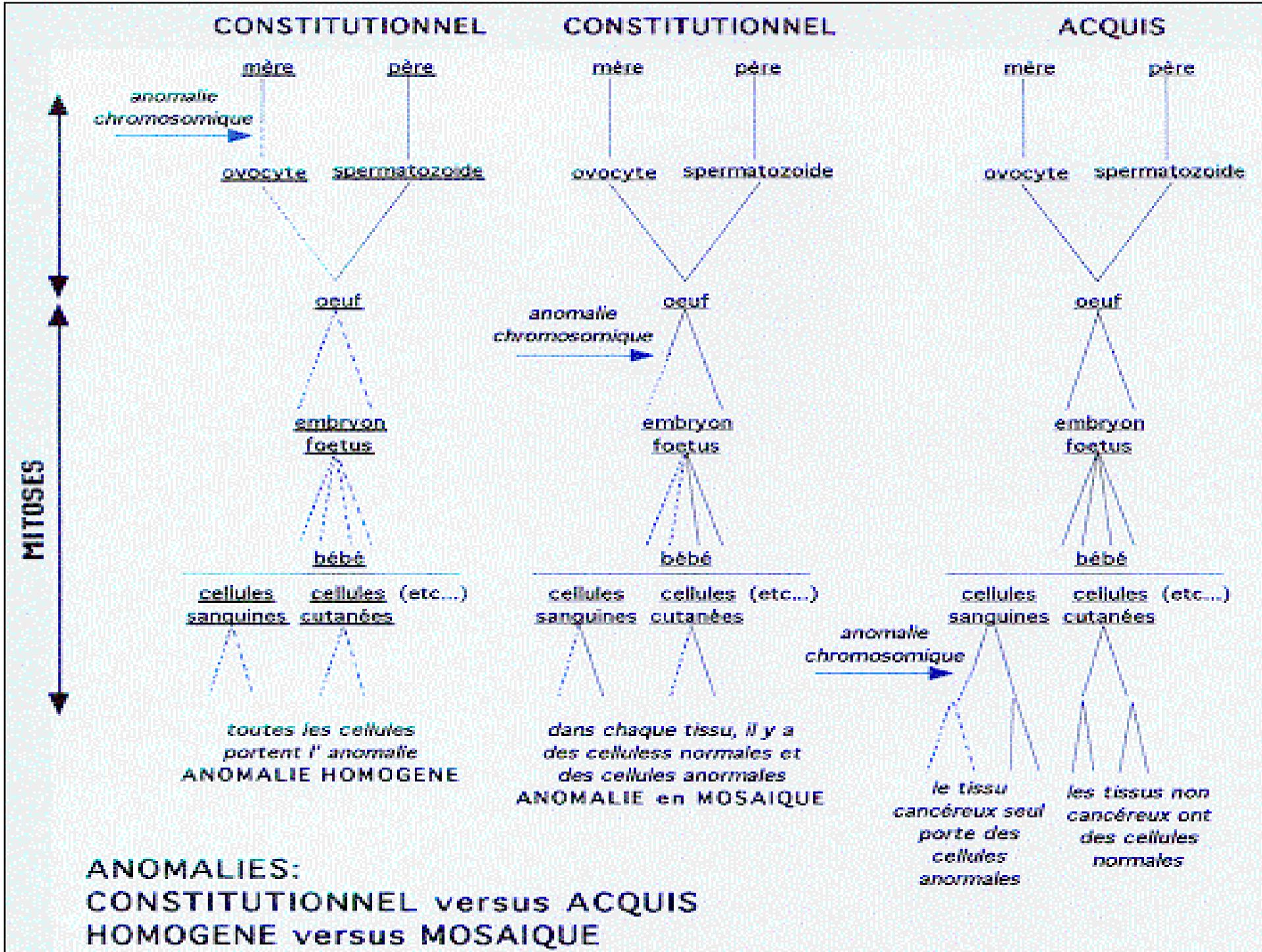
§ exemple 1: anomalie constitutionnelle

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 (ex: 46, XY/46, XY, t(4;11)/46, XY, t(4;11) i(7) dans une leucémie aiguë lymphoblastique).



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'aneuploïdie**:

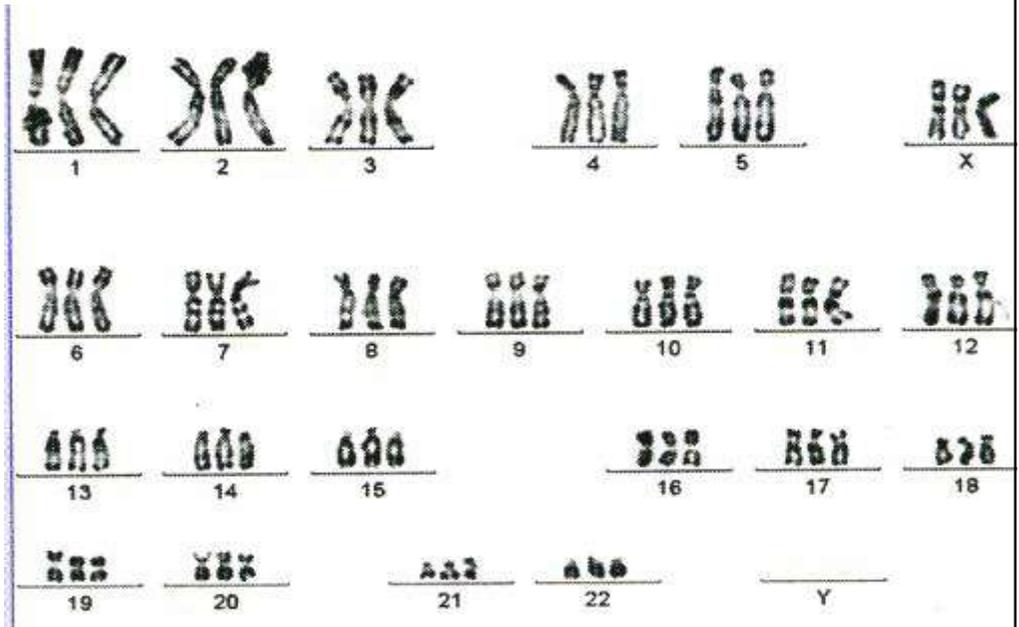
anomalies portant sur un seul chromosome.

• Polyploïdies :

* triploïdies ($3n = 69$)

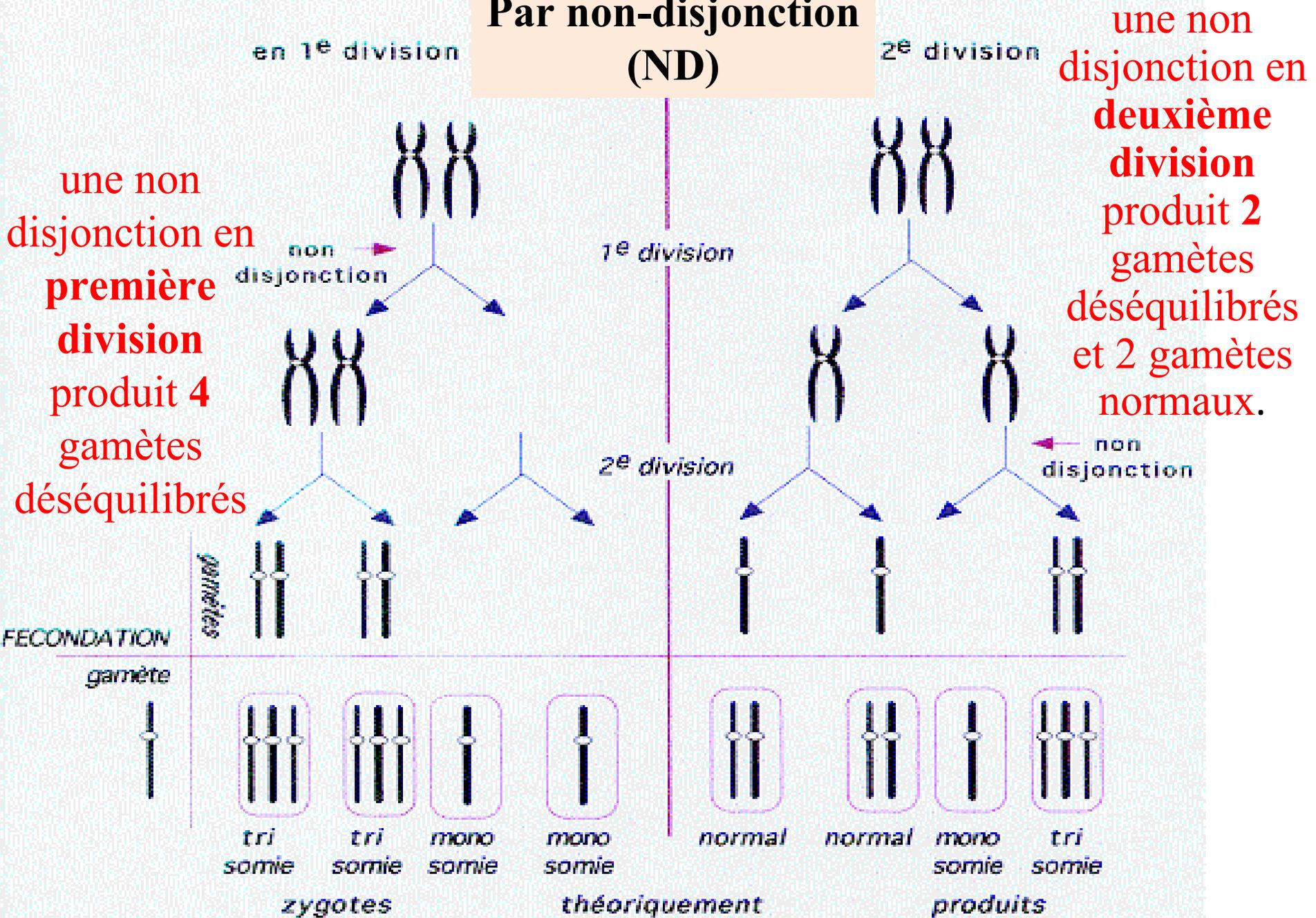
* tétraploïdies ($4n = 92$)

responsables d'avortements
spontanés : embryons non viables.



ANOMALIE de NOMBRE HOMOGÈNE: MECANISMES de SURVENUE

**Par non-disjonction
(ND)**



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

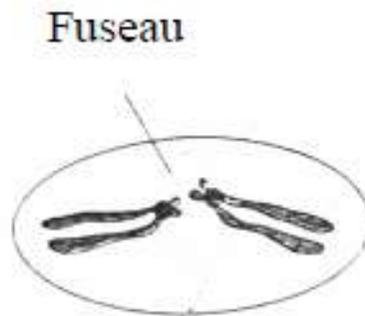
la disjonction pendant l'anaphase mitotique,

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

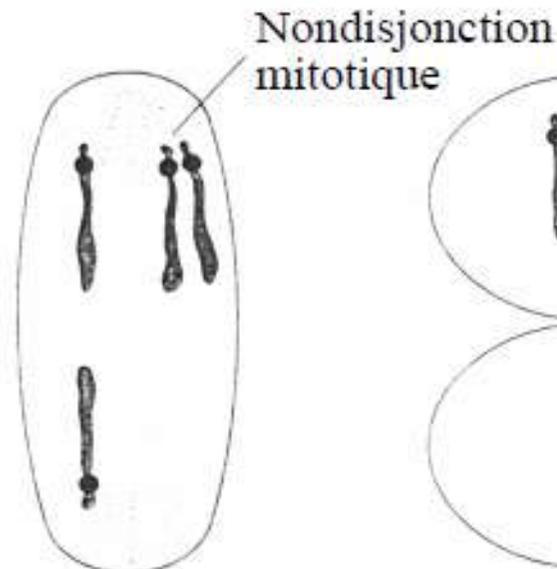
La mitose ultérieure des cellules filles abouti à

un mosaïque trisomique/monosomique.

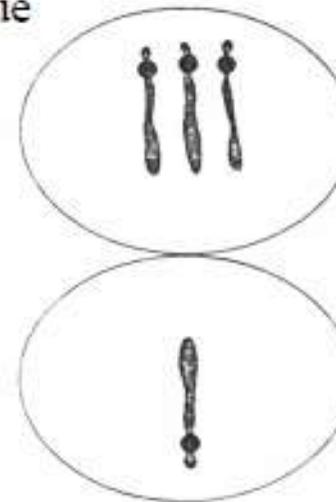
Métaphase



Anaphase



Télophase



Cellule
trisomique

Cellule
monosomique

a1- 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.

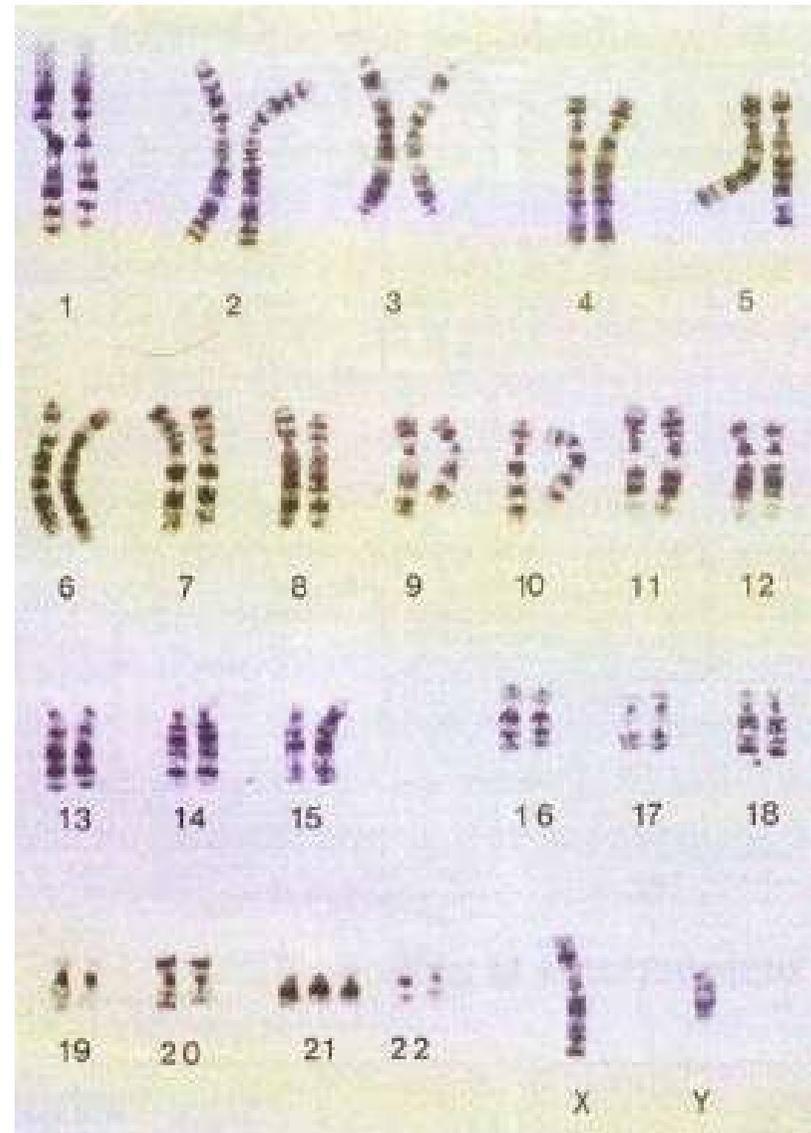
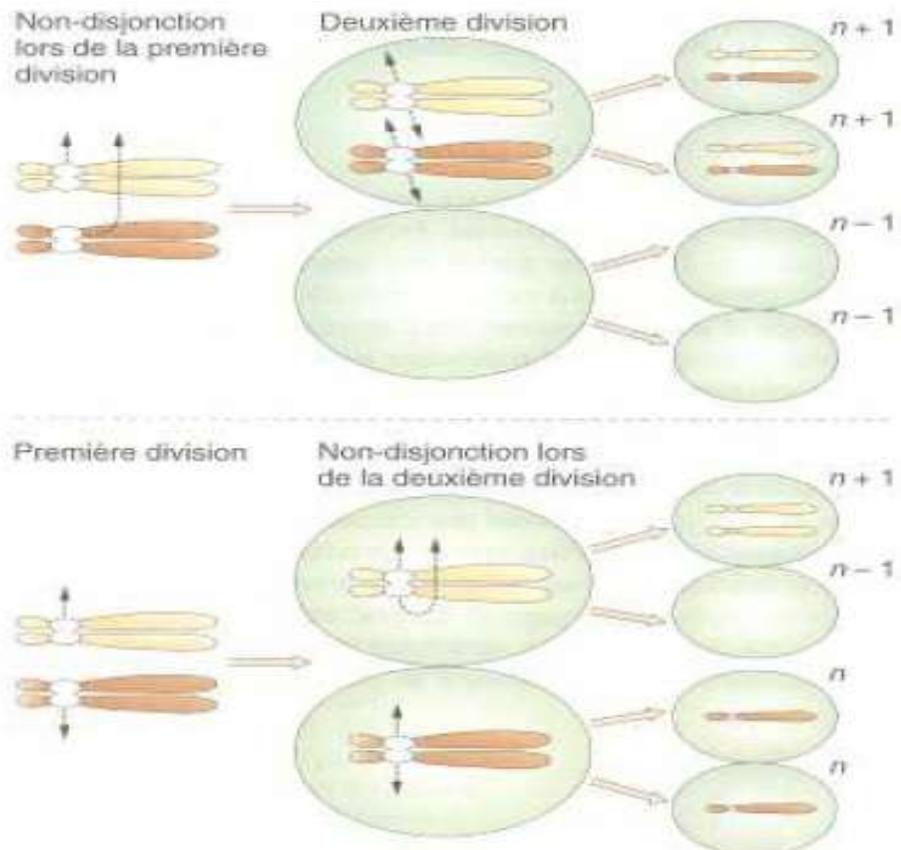
a- Aneuploïdies autosomiques

Caryotype d'une personne atteinte du syndrome de Down primaire

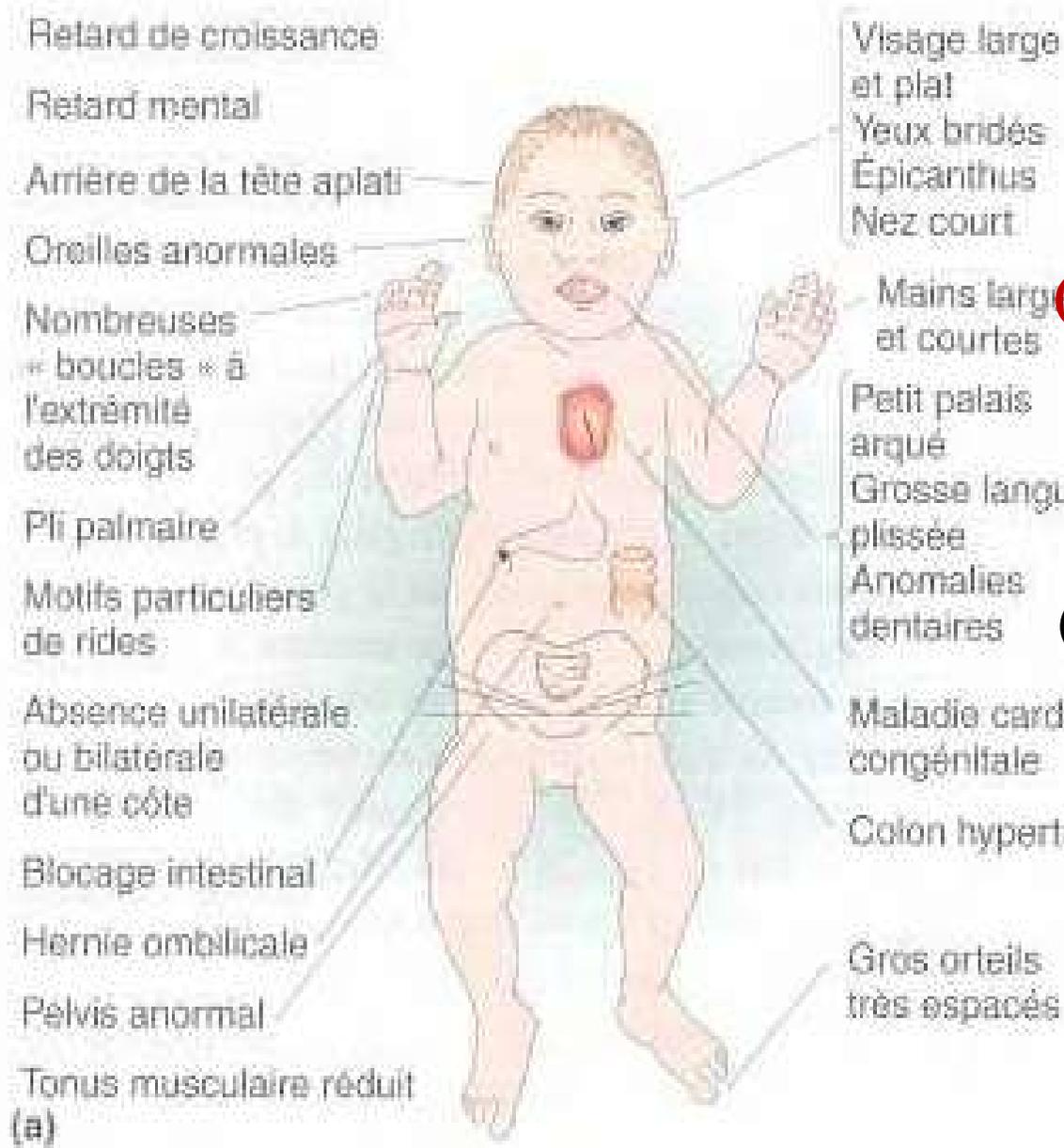
(47,XX,+21 ou 47,XY,+21)



Non-Disjonction



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



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%.

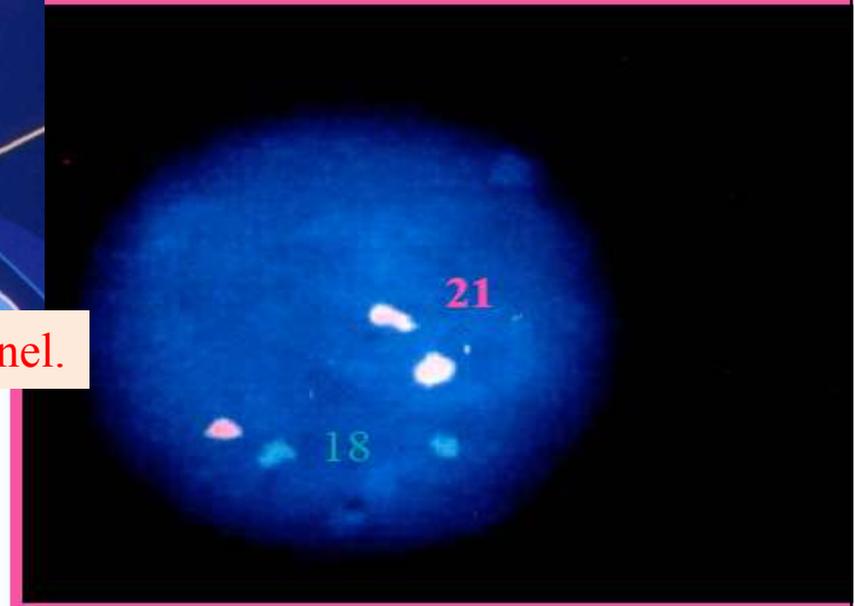
-§ trisomie 21 partielle

<0,1%.

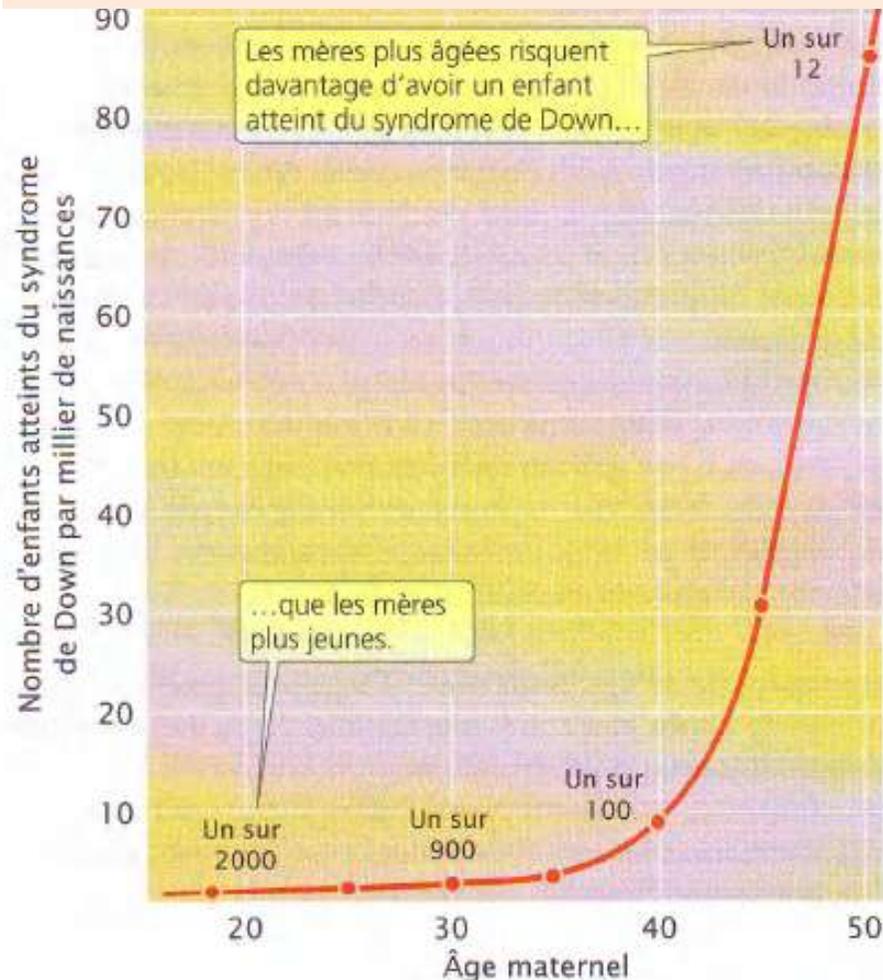
Résultats sur noyaux interphasiques

Cellules amniotiques étalées sur lame
de microscope et préparées: 4 heures
Hybridation: 1 nuit
Lecture au microscope: 1 heure

TRISOMIE 21 SUR AMNIOCYTE



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 nait 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),

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



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

b) Aneuploïdies des gonosomes

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...

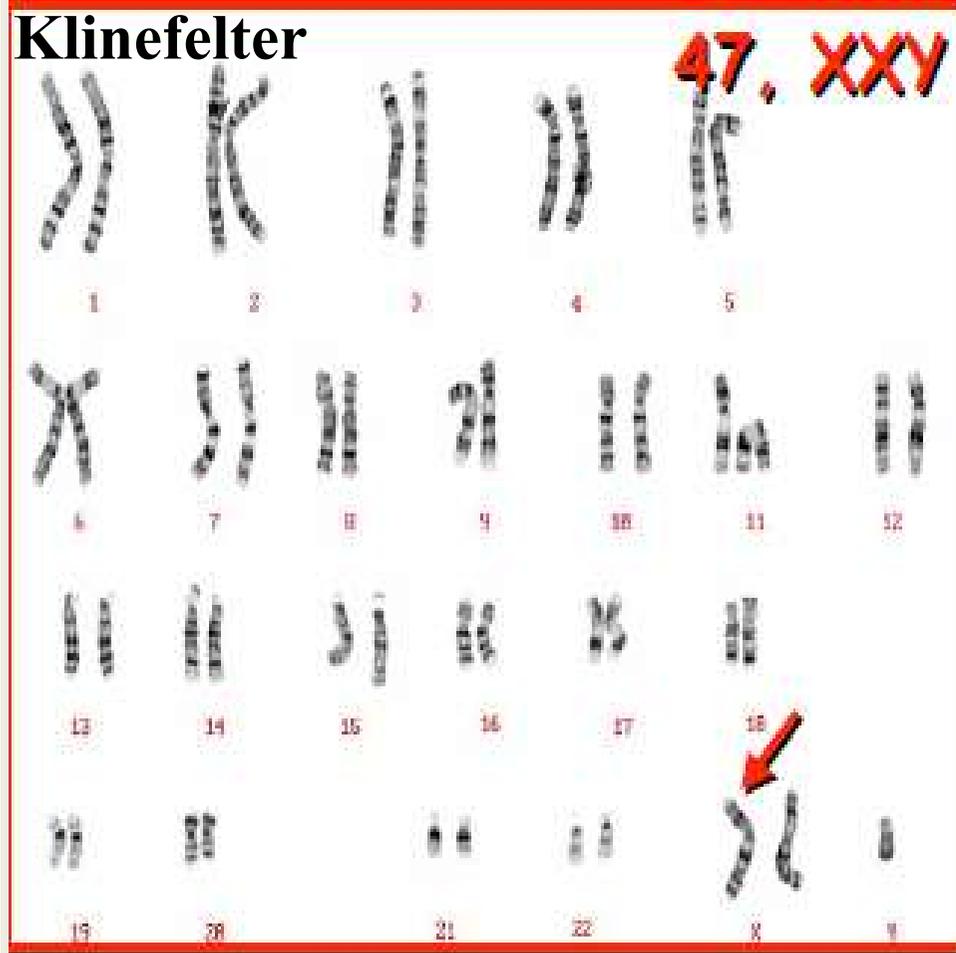
Les tetrasomies et les pentasomies correspondent respectivement à des caryotypes à 48 et 49 chromosomes.

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



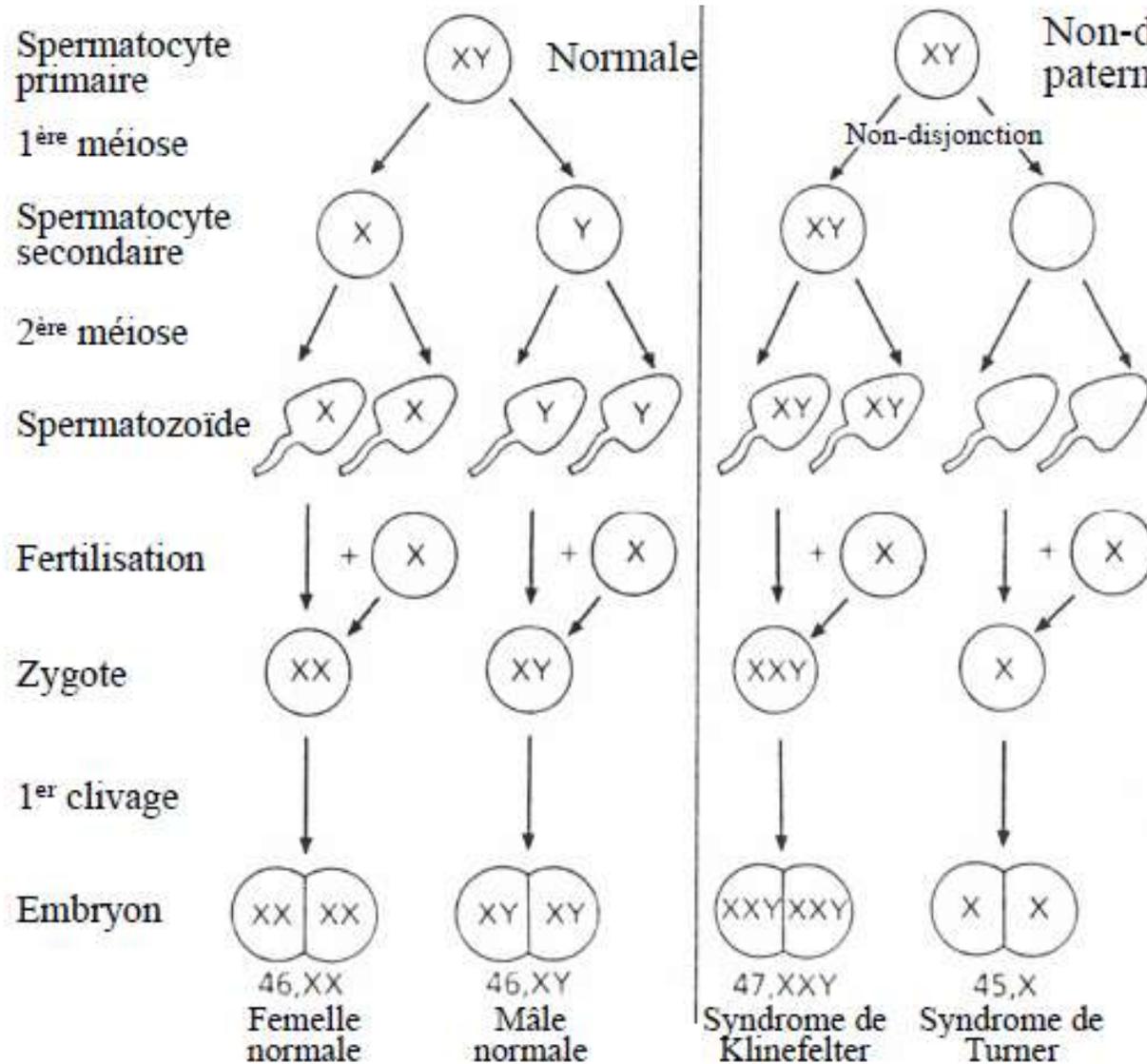
Bras et jambes généralement allongés de façon disproportionnée. Testicules peu développés ne produisant **pas de spermatozoïdes**.

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

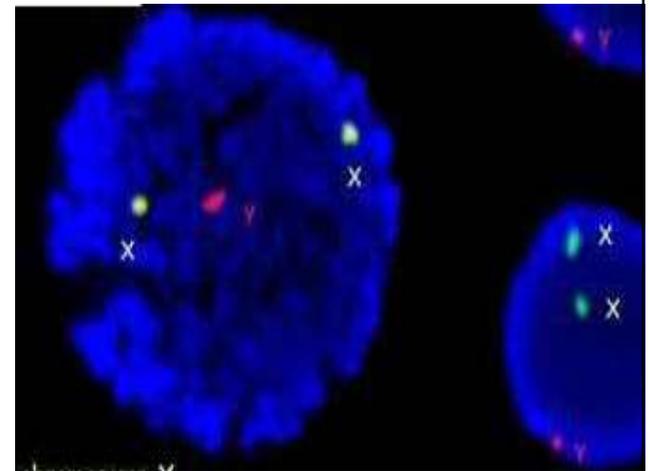
On peut observer **un corpuscule de Barr** dans le noyau.

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

Diagramme montrant la non-disjonction méiotique des chromosomes sexuels dans la 1^{ère} méiose



syndrome de Klinefelter XXY



En vert: centromère du chr. X
En rouge: centromère du chr. Y

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, corps massif et trapu, thorax large, 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.

Ovaires sclérosés, non fonctionnels (stérilité et absence de menstruations).

Intelligence normale, mais on note parfois des troubles d'apprentissage et d'orientation.

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

45, X syndrome de Turner.

Petite taille

Implantation basse des cheveux

Thorax bombé

Mamelons très écartés l'un de l'autre

Métacarpe IV raccourci

Ongles des doigts courts

Taches brunes (naevi)

Caractéristiques faciales particulières

Pli de la peau

Constriction de l'aorte

Faible développement mammaire

Déformation du coude

Ovaires rudimentaires
Structures gonadiques sous-développées

Absence de menstruation



Cytogénétique

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

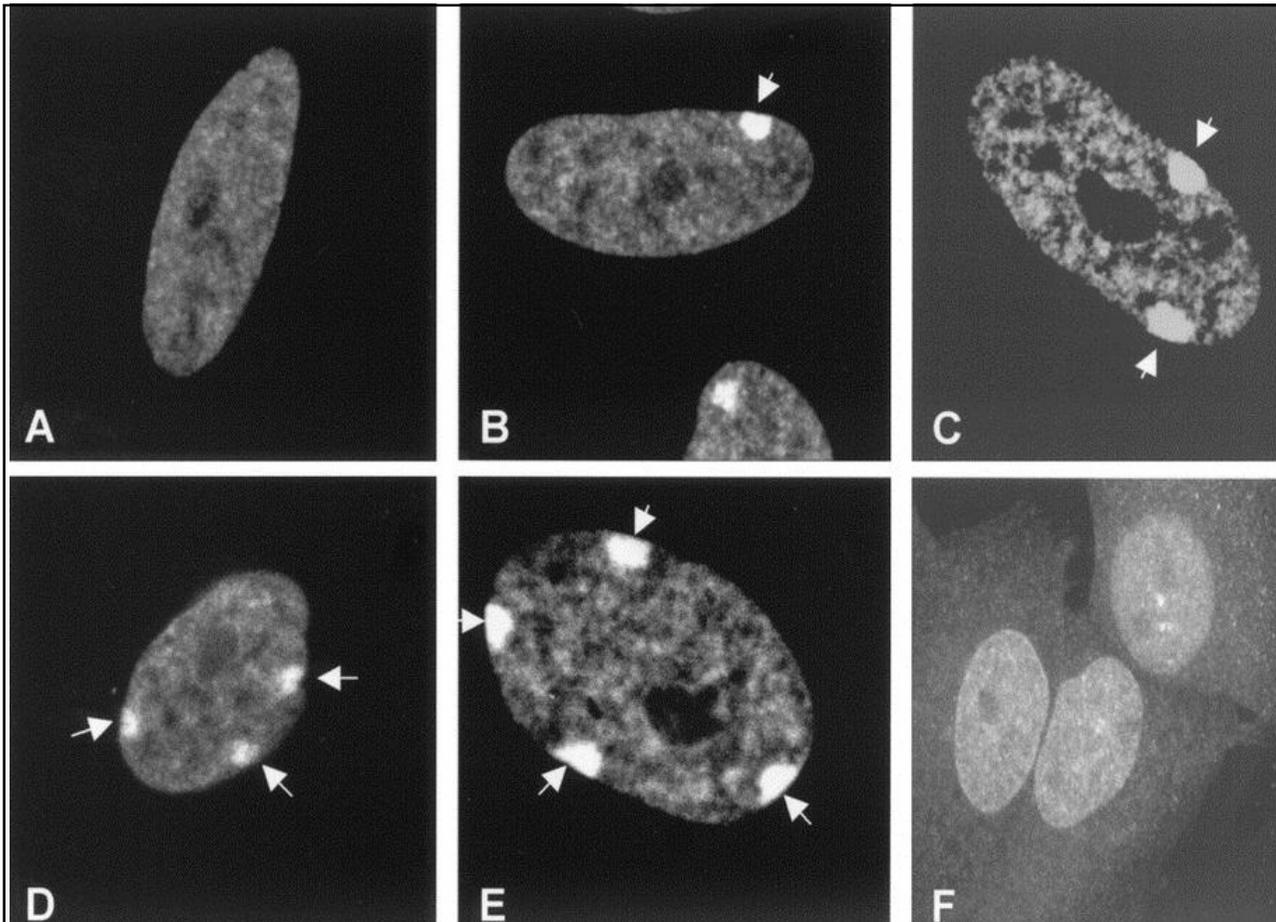
* 10% sont **en mosaïques**, surtout **45,X/46,XX**

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

- **isochromosome** Xq ou Xp (20%),

- **délétion Xp** (5%), **délétion Xq**, **anneau de l'X** (5%)

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

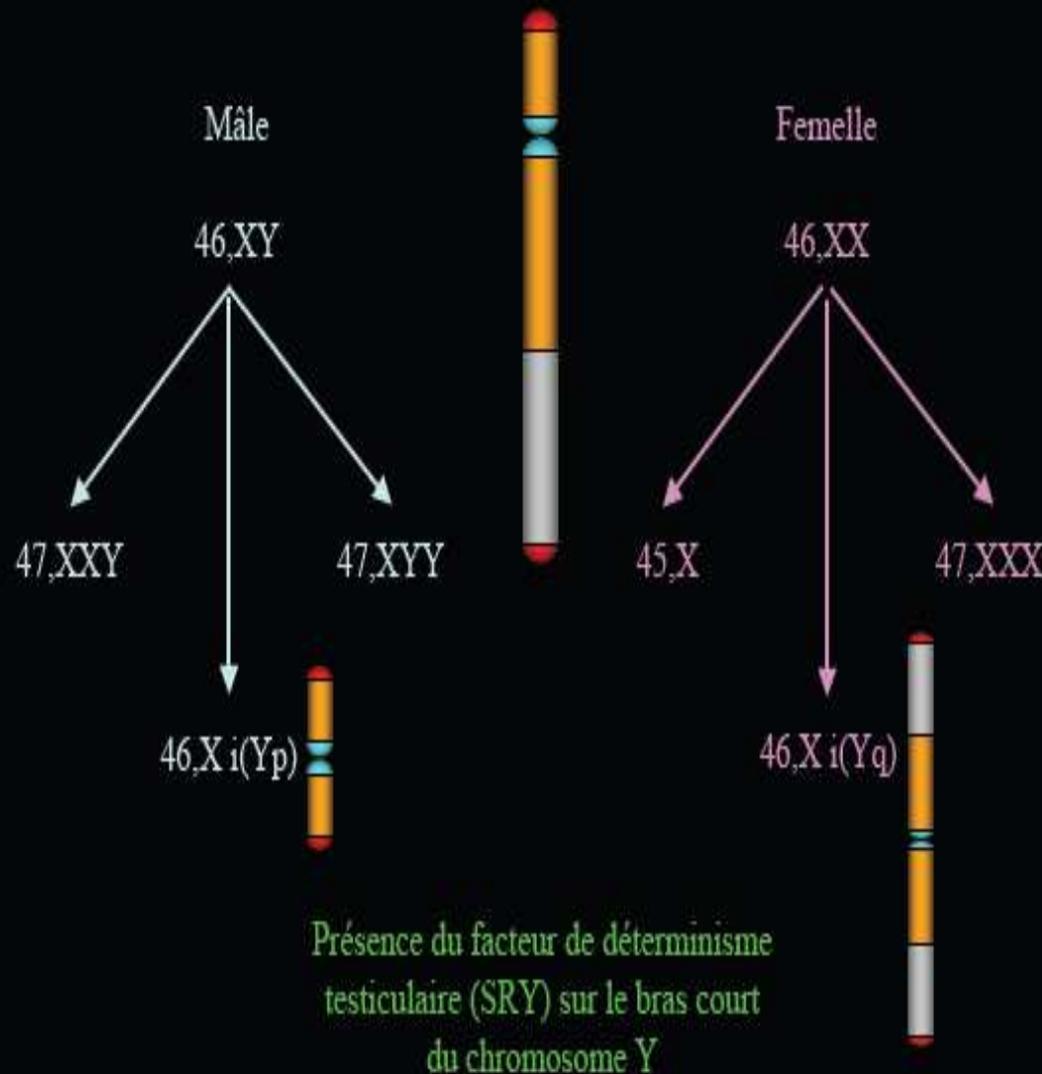


Il a été montré qu'il existe chez la femme une formation dense, **le corpuscule de Barr**, ou **corpuscule chromatinien X**, accolée à la membrane du noyau interphasique et qui correspond au chromosome X inactif.

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

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

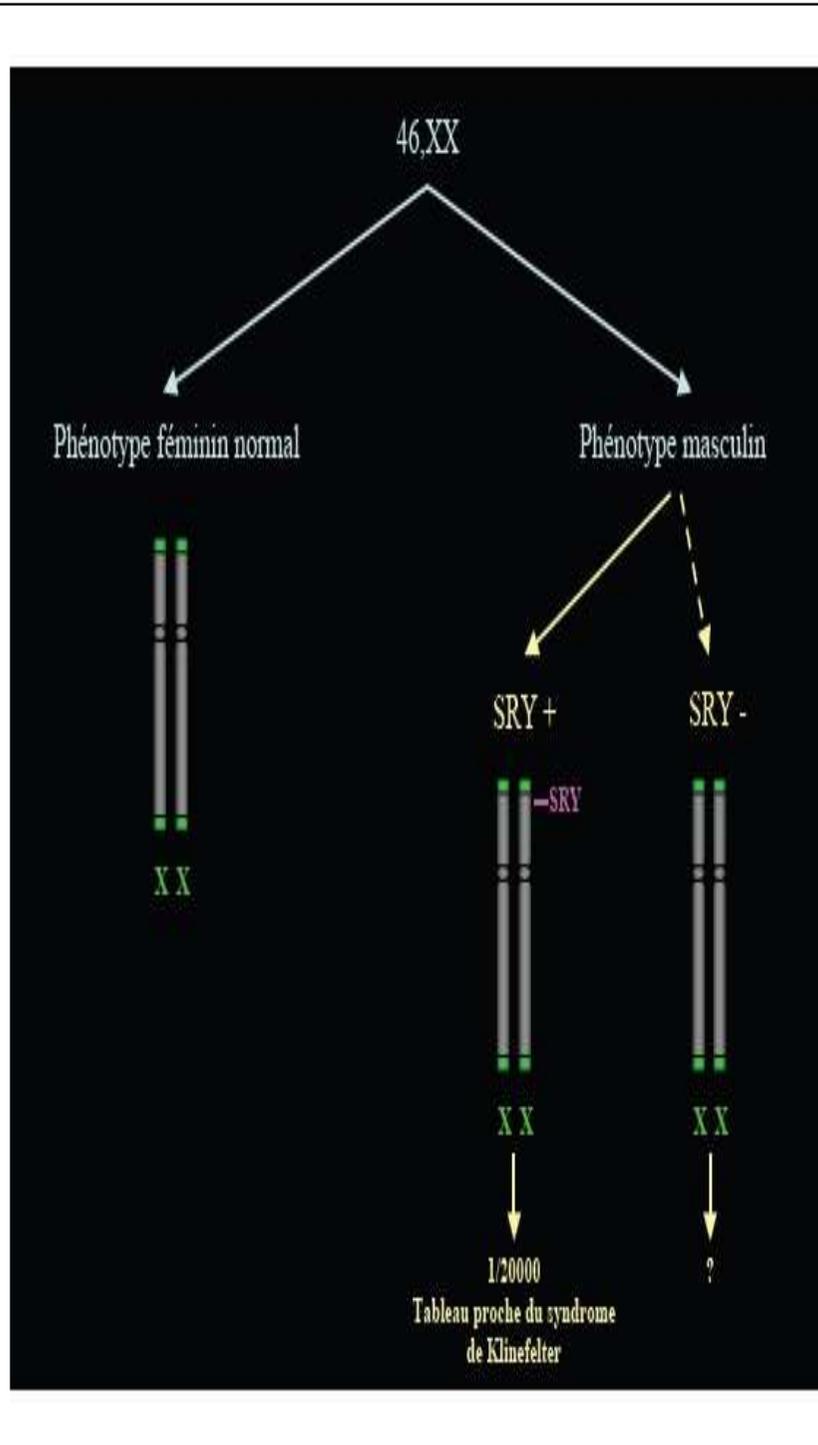
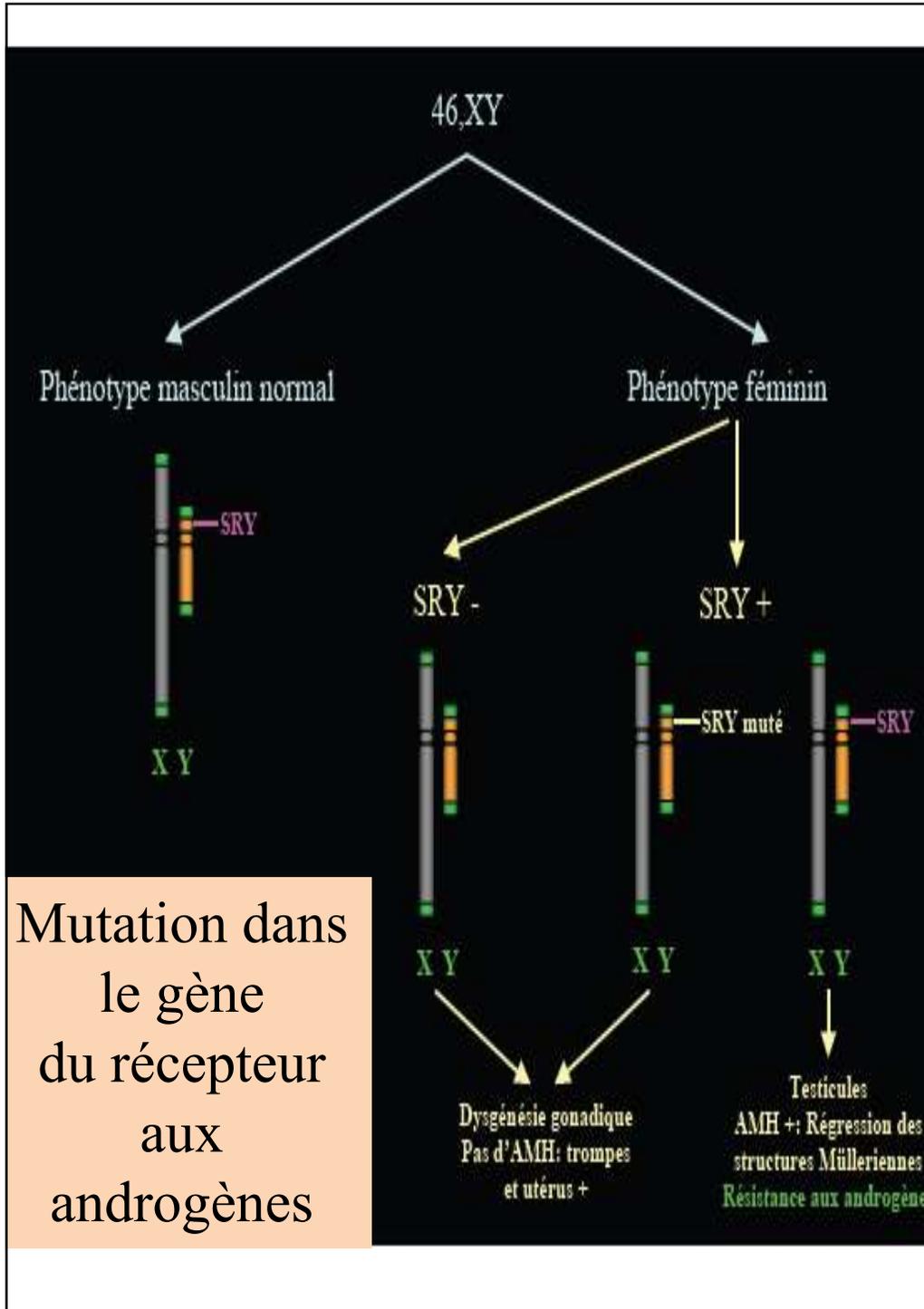
Chromosome Y et déterminisme testiculaire



Le chromosome Y humain:

- petit chromosome:
2 à 3% du génome haploïde
60 Mb d'ADN 32 gènes
référencés
- seul chromosome pour
lequel la nullosomie est
« viable »
45, X syndrome de Turner/

Origine commune
des gonosomes X et Y
puis divergence évolutive et
spécialisation de l'Y vers
des fonctions:
-de déterminisme du sexe
- de fertilité



Les mosaïques sexuelles humaines

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

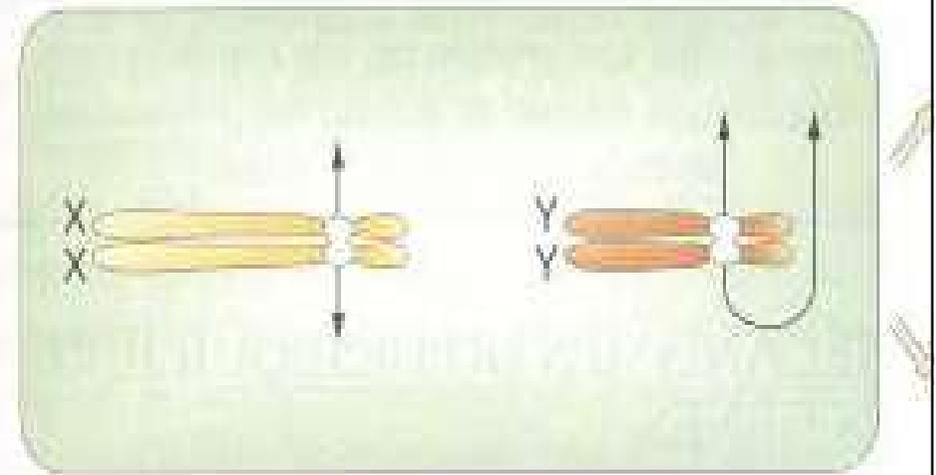
en sont de bons exemples.

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

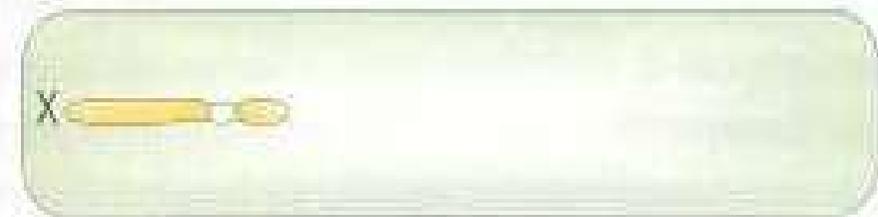
Non-disjonction des chromatides Y
lors de la mitose dans une cellule XY



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.

Cas particuliers des mosaïques

46,XX/46,XY
Rares: chimères
(attention en FIV)

45,X/46,XY
Fréquentes

Phénotype variable, du syndrome
de Turner au garçon normal

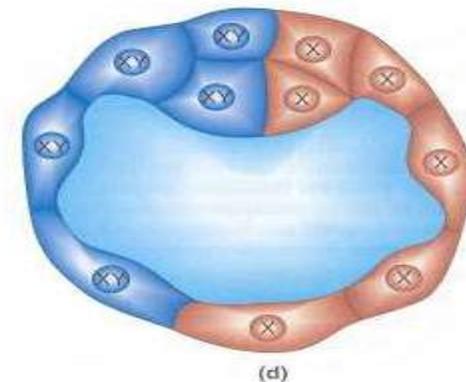
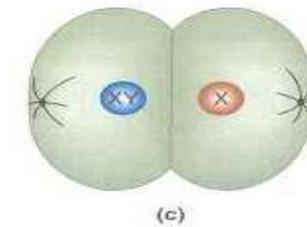
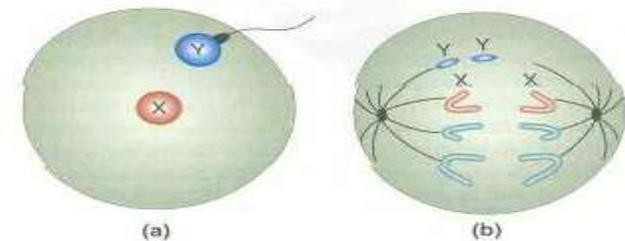
Le déterminisme du sexe est un phénomène très dose-dépendant
Selon l'importance de la population XY dans les gonades, la détermination
testiculaire peut se faire totalement (garçon normal), pas du tout (Turner),
ou partiellement (ambiguïtés sexuelles)

(a) Fécondation.

(b) Perte du chromosome.

(c) Cellules mâles et
femelles résultantes.

(d) Blastocyste mosaïque.



a2 LES POLYPLOIDIES

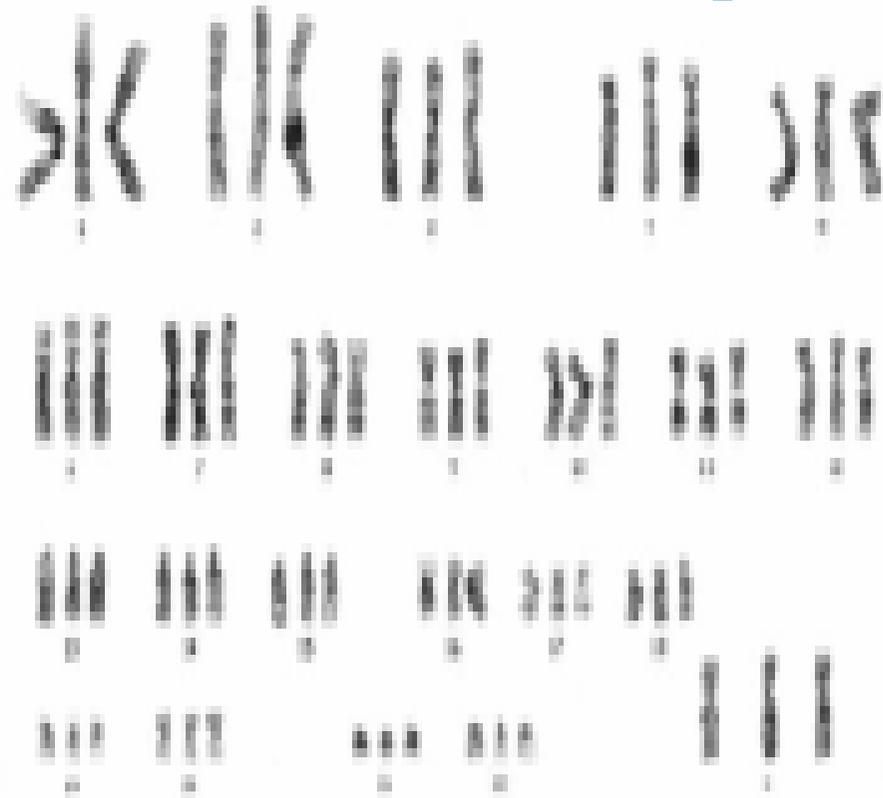
Elles sont dues à des accidents de la fécondation.

La plus fréquente des polyploïdies est

la triploïdie caractérisée par la présence de 3 lots haploïdes.

69,XXX; 69,XYY; 69,XXY

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



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 Y Y

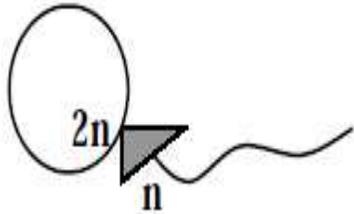
diplospermie II

69, XM XP Y

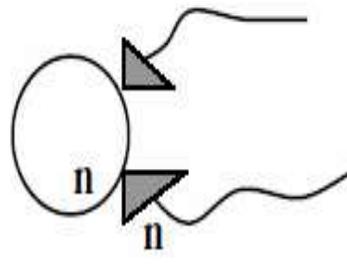
diplospermie I

3 principales voies de la triploïdie

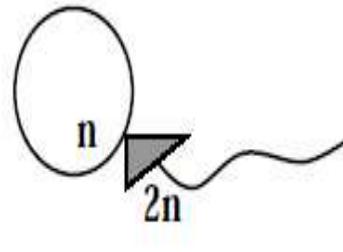
Dygénie I ou II



Diandrie

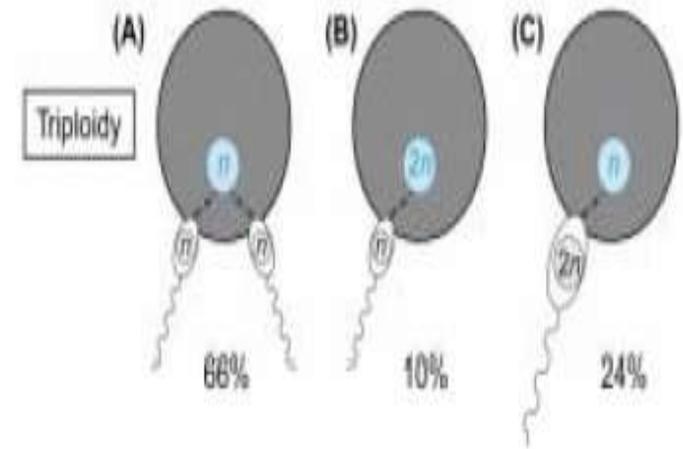


Dispermie



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

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**

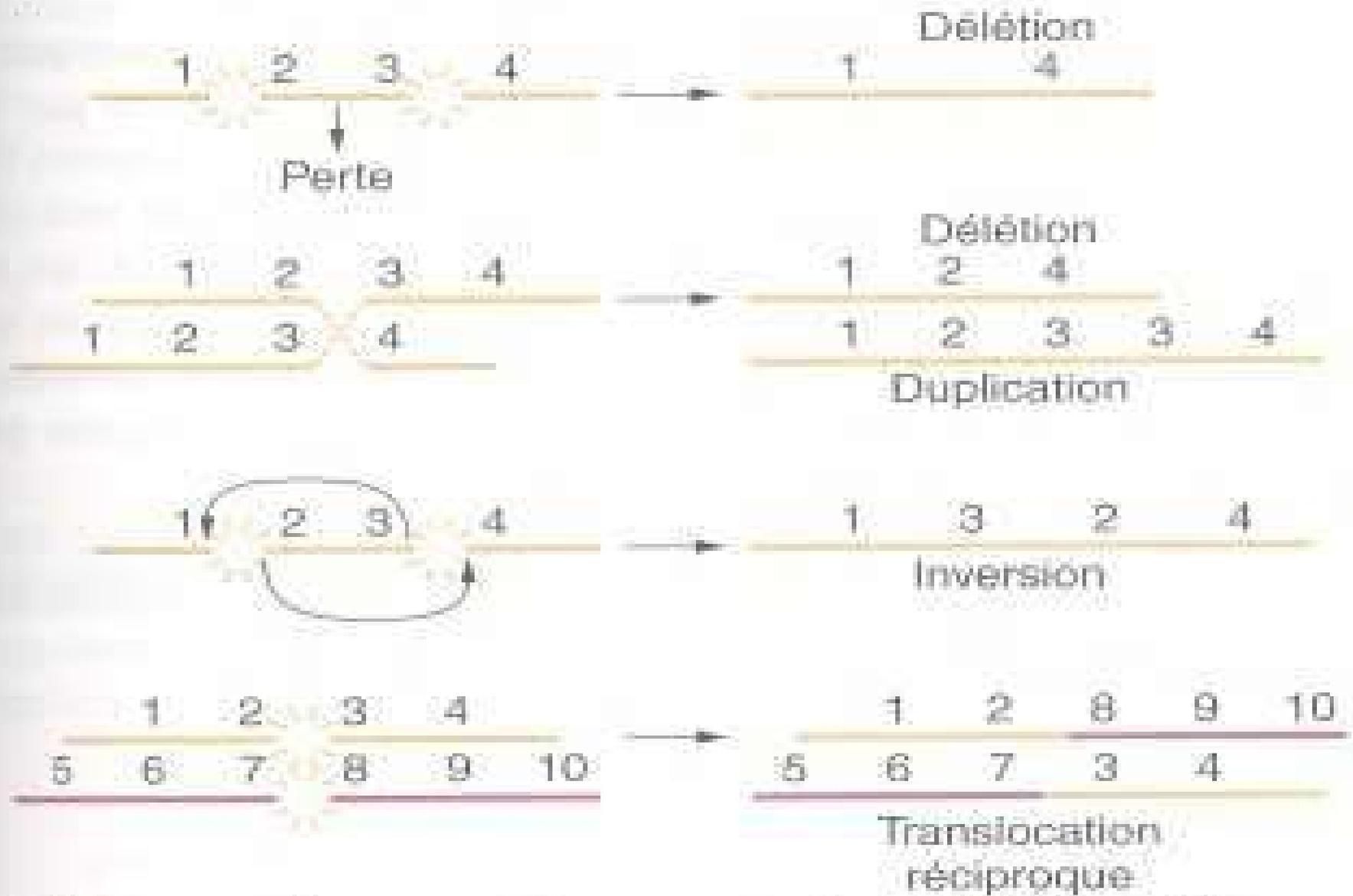
***- Les anomalies de structure équilibrées (2 copies)** sont sans conséquences phénotypiques sur le sujet qui les portent, mais elles peuvent entraîner à la méiose des gamètes déséquilibrés et donc des zygotes anormaux.

***- 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.

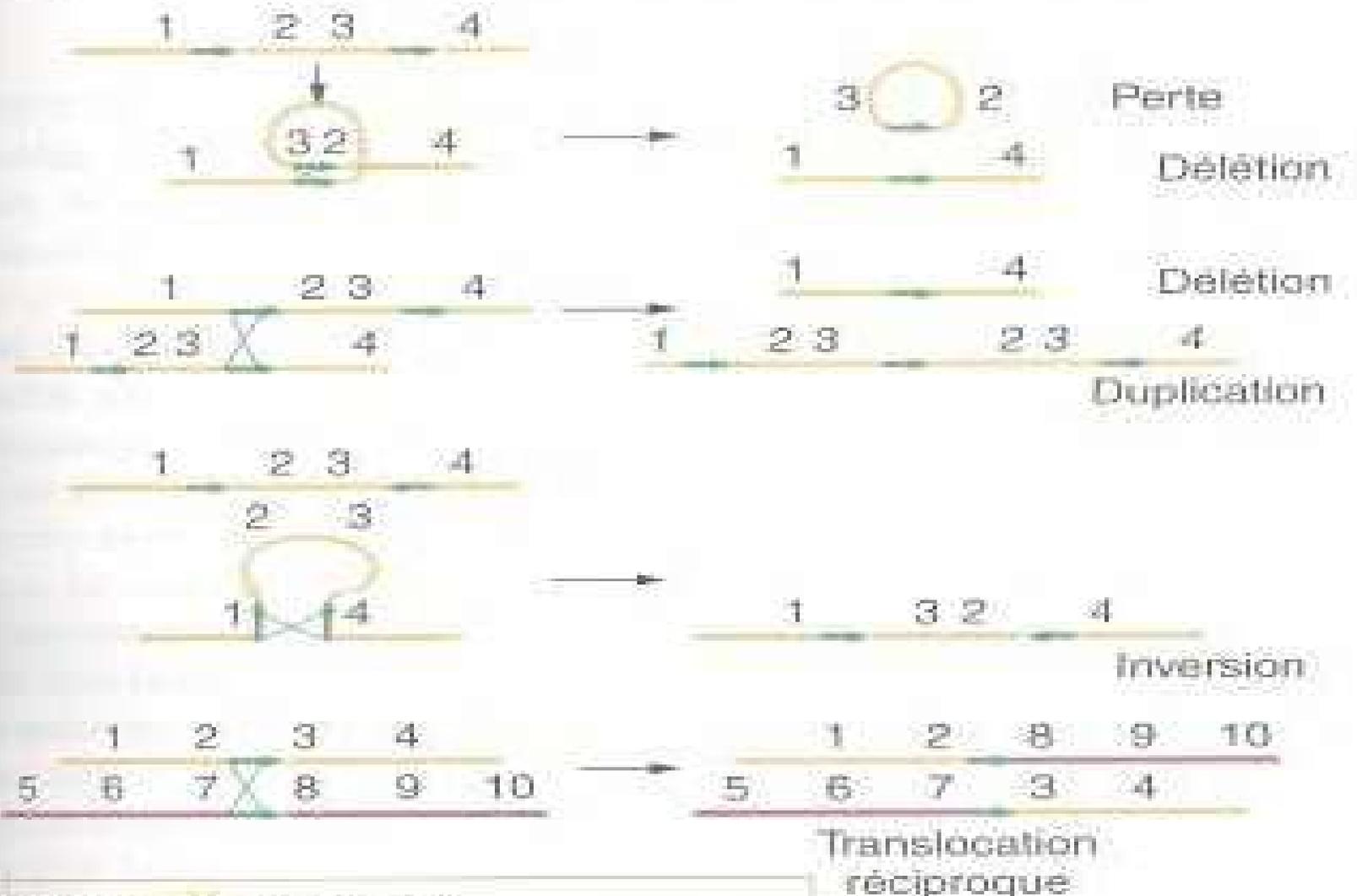
Les anomalies non équilibrées engendrent des trisomies ou des monosomies partielles.

a- Les mécanismes des changements

(a) Par cassure et réunion



(b) Par crossing-over dans une région d'ADN répétitif



Légende :

-  = cassure
-  = segments d'ADN répétitif
-  = réunion
-  = crossing-over

L'origine des réarrangements chromosomiques.

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

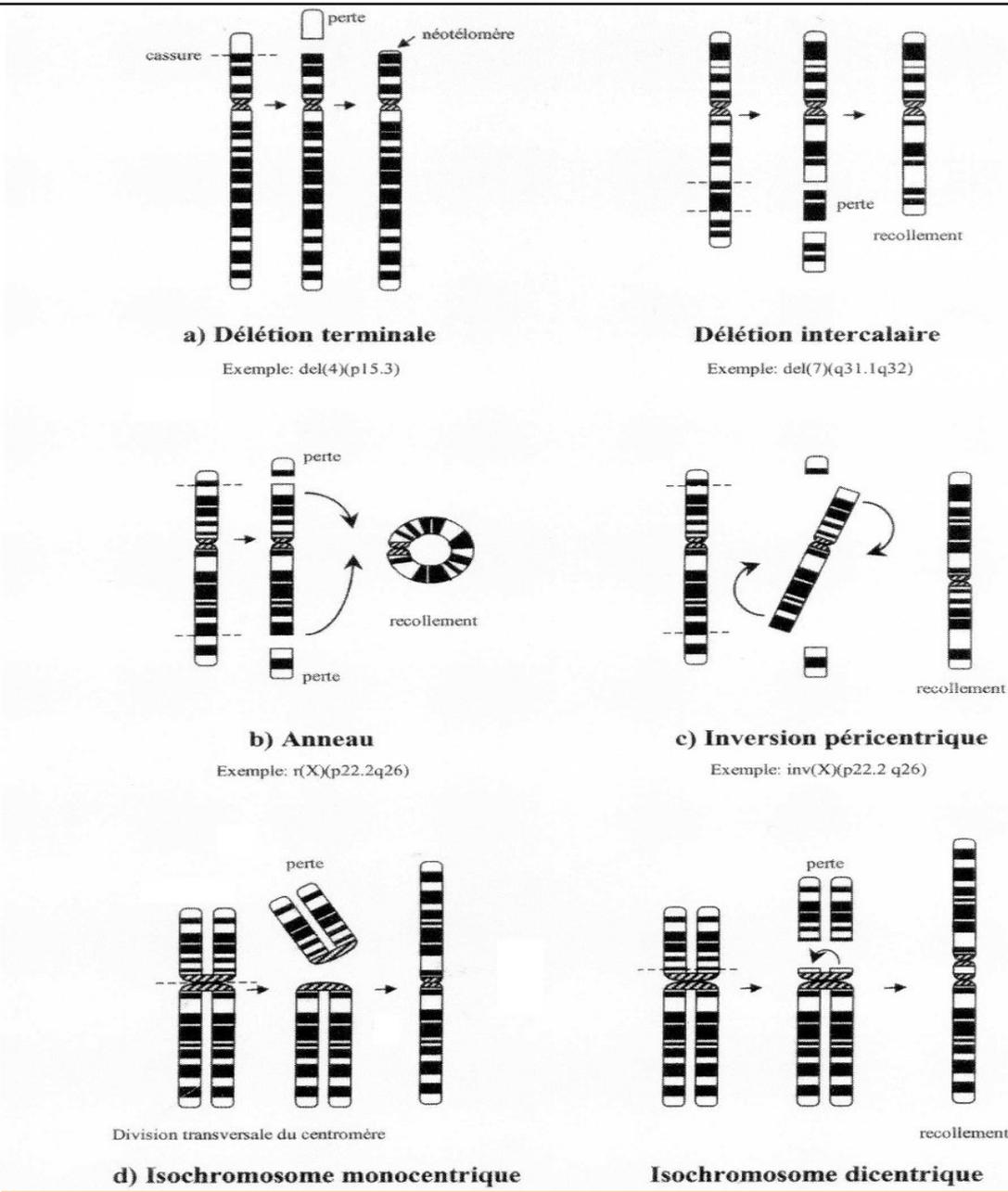
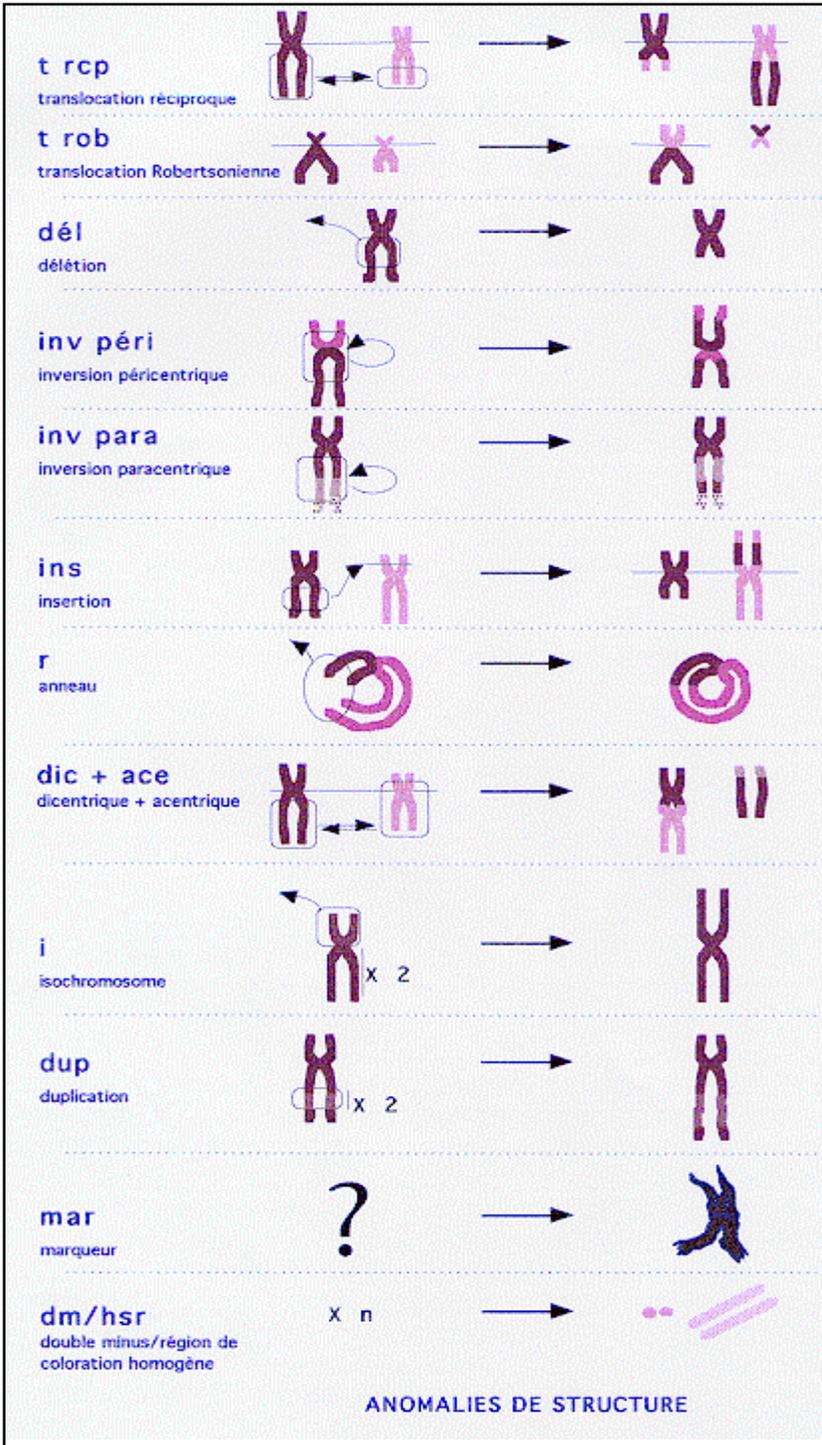
Les principales anomalies de structure sont :

-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



Principaux mécanismes d'apparition des anomalies de structure

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.

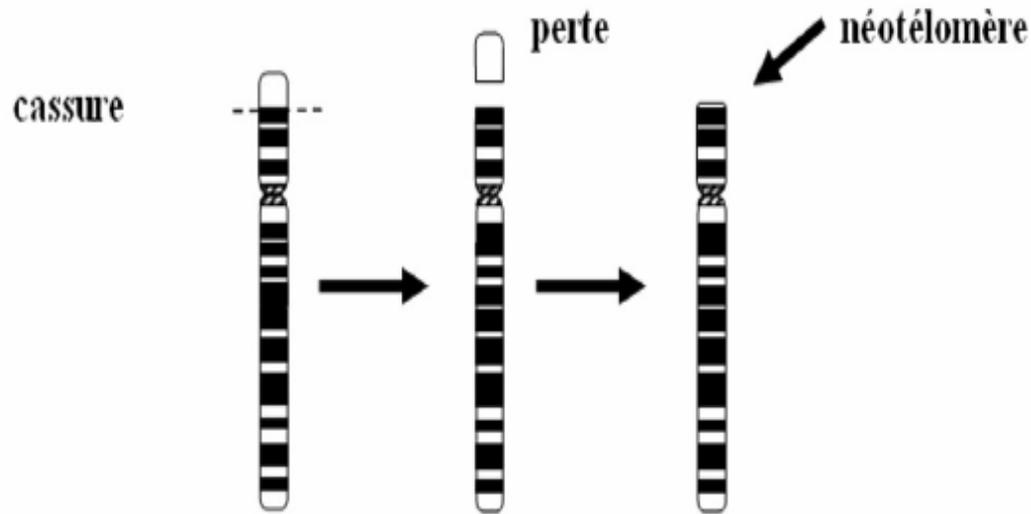
Les conséquences d'une délétion dépendent de sa longueur et des gènes qui sont amputés.

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

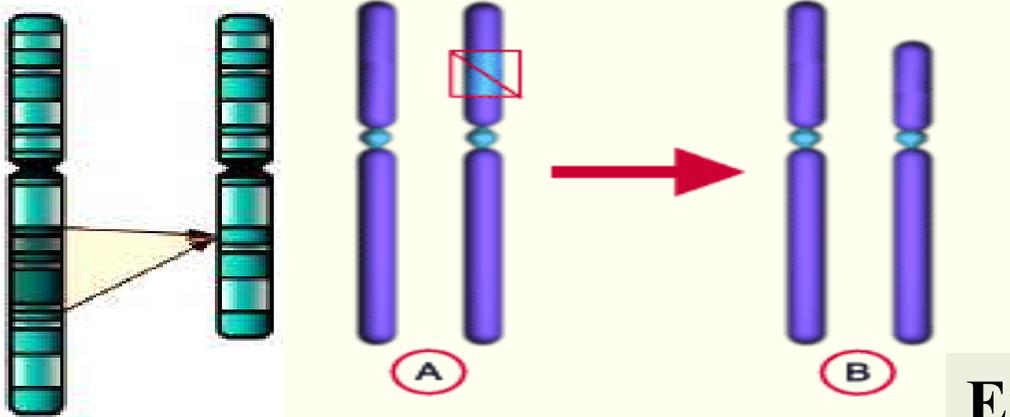
La délétion est le plus souvent « **de novo** » c'est-à-dire, absente chez le parent, et se produit au moment de la méiose chez l'un des parents.

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**

Exemples : 46, XY, del (13) (p32)

Nombre de chromosomes, sexe de l'individu, abréviation de l'anomalie
(chromosome concerné) (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)*

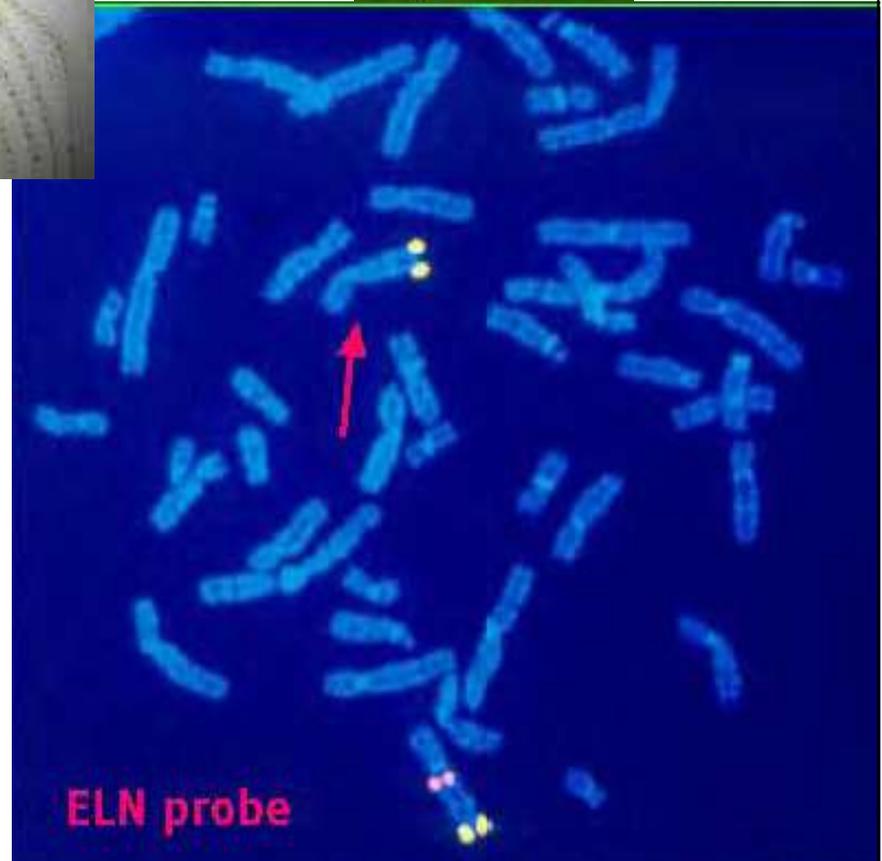
délétion du chromosome 7
~ 15-20 gènes

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

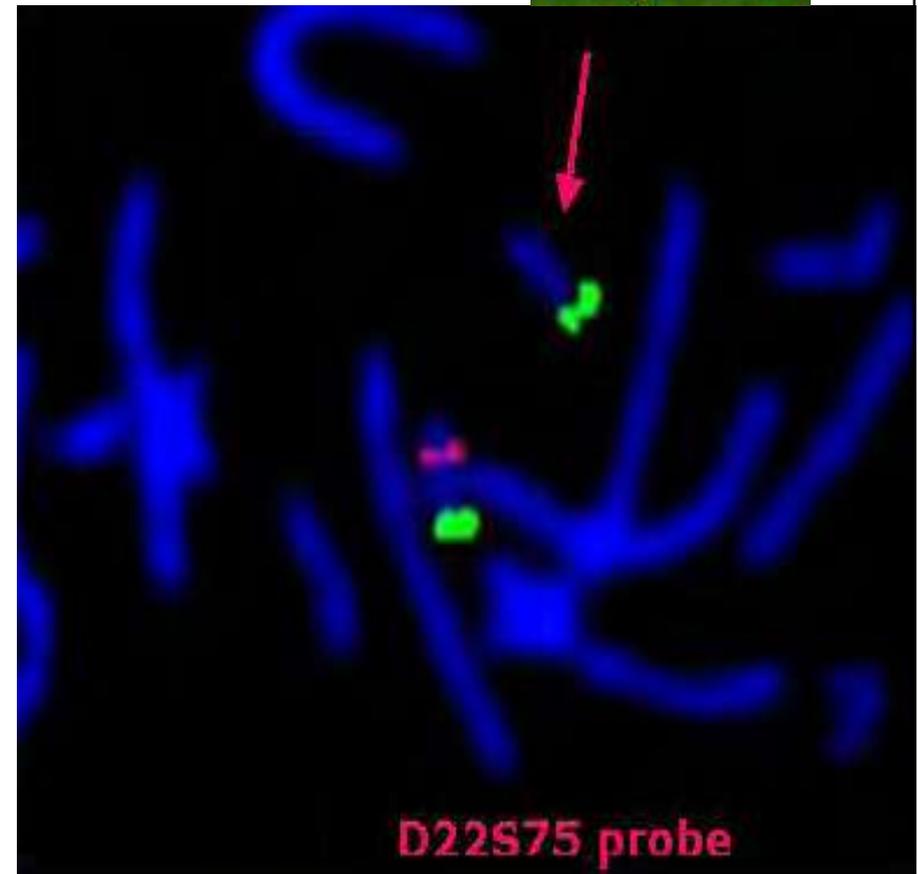
la délétion 22q11.

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)...

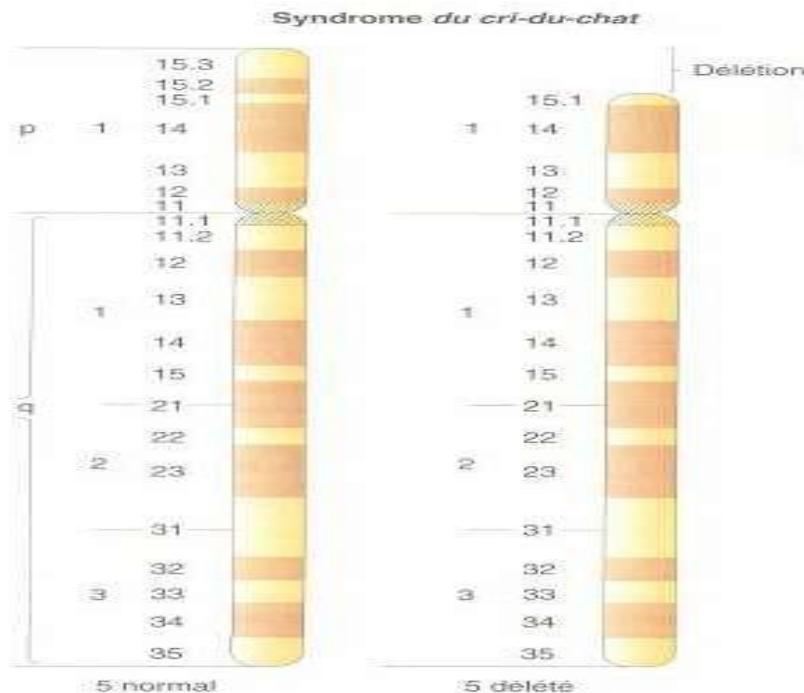


§/ **Syndrome du cri de chat**: 5p- = monosomie 5p partiel
Une **délétion partielle du bras court (p) du chromosome 5** est responsable de la maladie **du Cri du chat**.

Cette maladie

se reconnaît chez les nouveau-nés à leurs cris ressemblant aux miaulements d'un chaton.

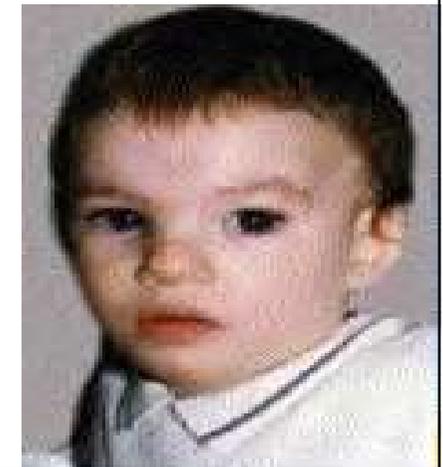
Elle est aussi associée à une microcéphalie, un retard mental et psychomoteur sévère, ainsi qu'une déficience cardiaque.

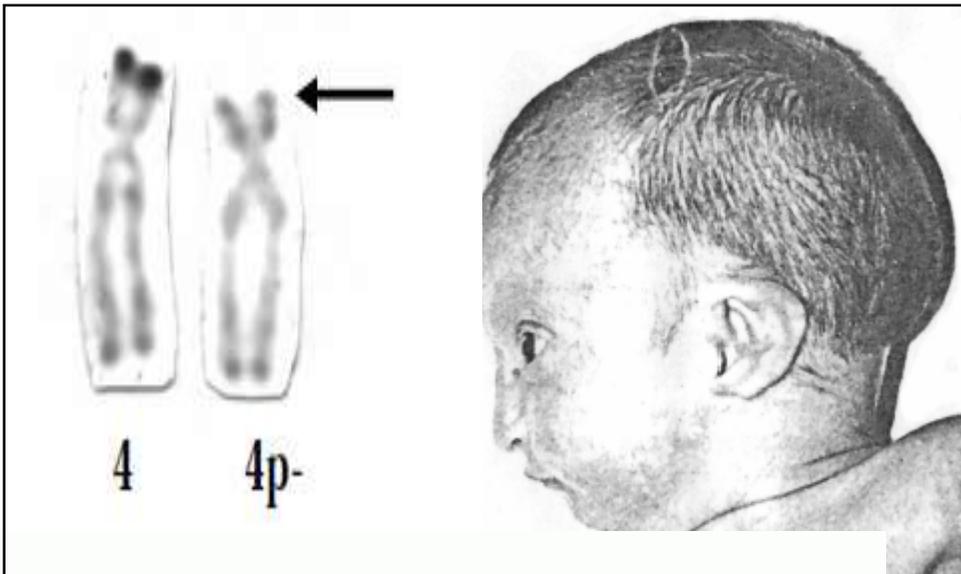


Les symptômes majeurs ont l'air de causer par une délétion d'un très petit segment sur la bande **5p14-5p15**

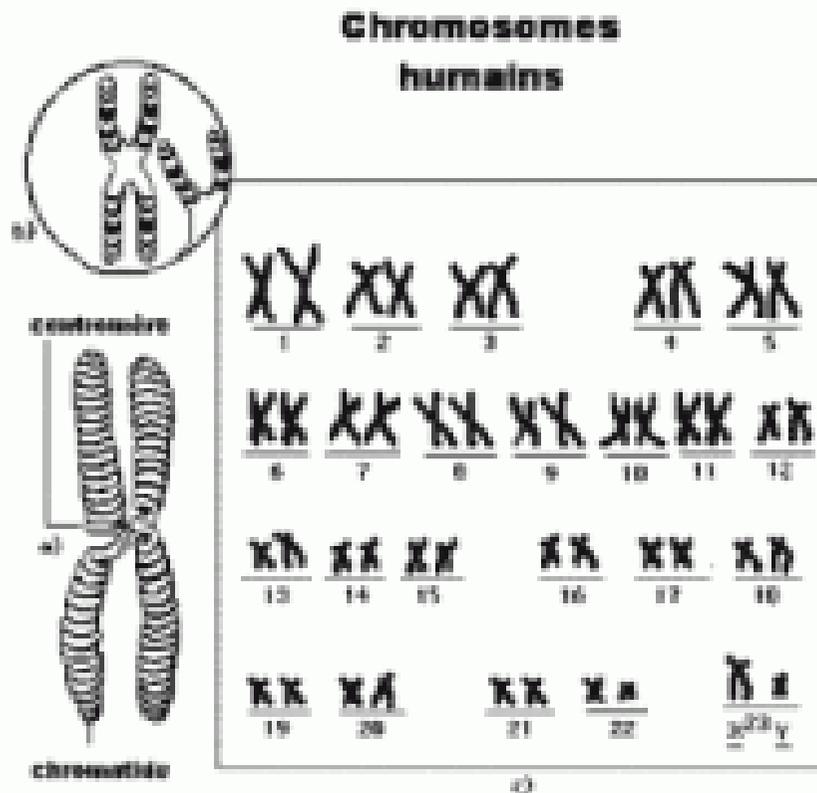
Mosaïcismes, translocations non équilibrée et r(5) observés de temps en temps.

Dans les cas majeurs, la délétion apparaît de novo.





§/ syndrome de Wolf : 4p- = del (4p) = Syndrome de monosomie 4p partiel ayant une dysmorphie faciale, un syndrome polymalformatif, un retard mental sévère, retard de croissance sévère, microcéphalie, Cardiopathies congénitales, Manifestations rénales, anomalies génitales...

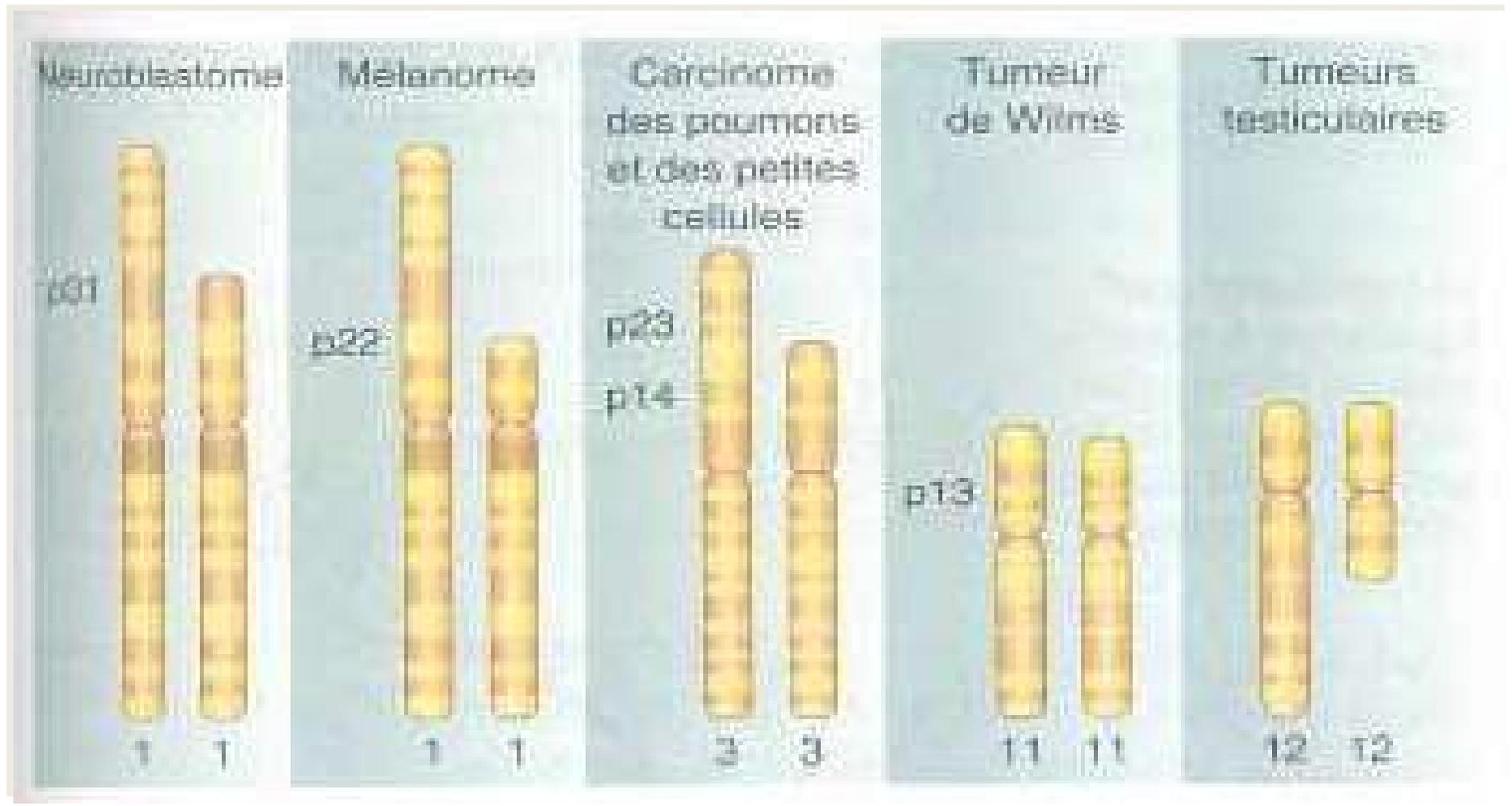


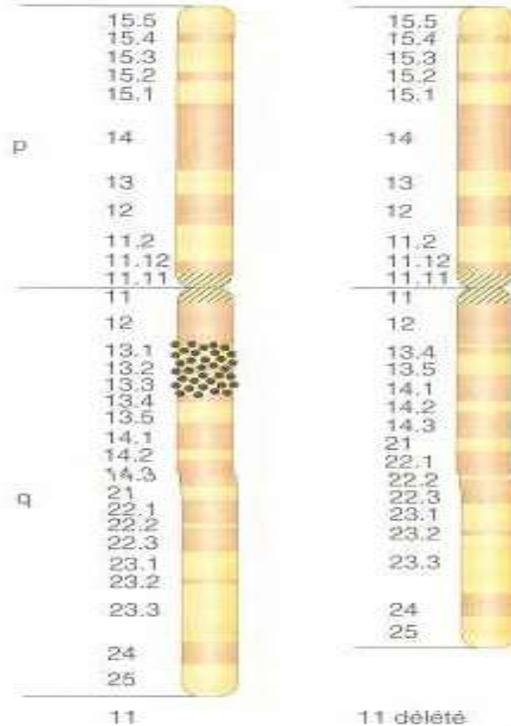
Délétion de la portion distale du bras court du chromosome 4 impliquant la bande 4p16.
 75% des monosomies 4p sont des délétions de novo (chromosome paternel le plus souvent)
 Translocation familiale est retrouvée chez 5 à 13% des patients.
 Dans quelques cas, en plus de la délétion 4p, il existe des anomalies chromosomiques plus compliquées.

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...





(a) Chromosomes méiotiques

(b) Chromosomes polytènes



MESSAGE

Les délétions se reconnaissent génétiquement par:

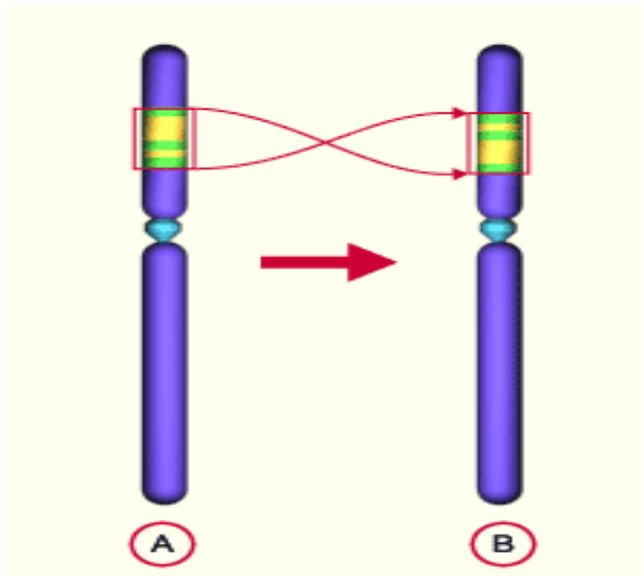
- (1) une fréquence de recombinaison réduite,
- (2) la pseudo-dominance,
- (3) une létalité récessive,
- (4) l'absence de reversion,
- (5) la formation de boucles de délétion.

b2- Inversion (inv)

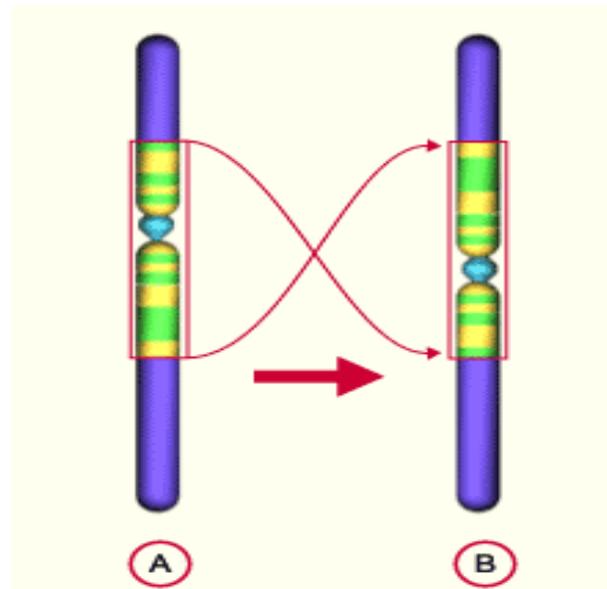
Une inversion résulte de deux cassures sur un même chromosome suivies de recollement après inversion avec une rotation de **180°** du segment intermédiaire.

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**.

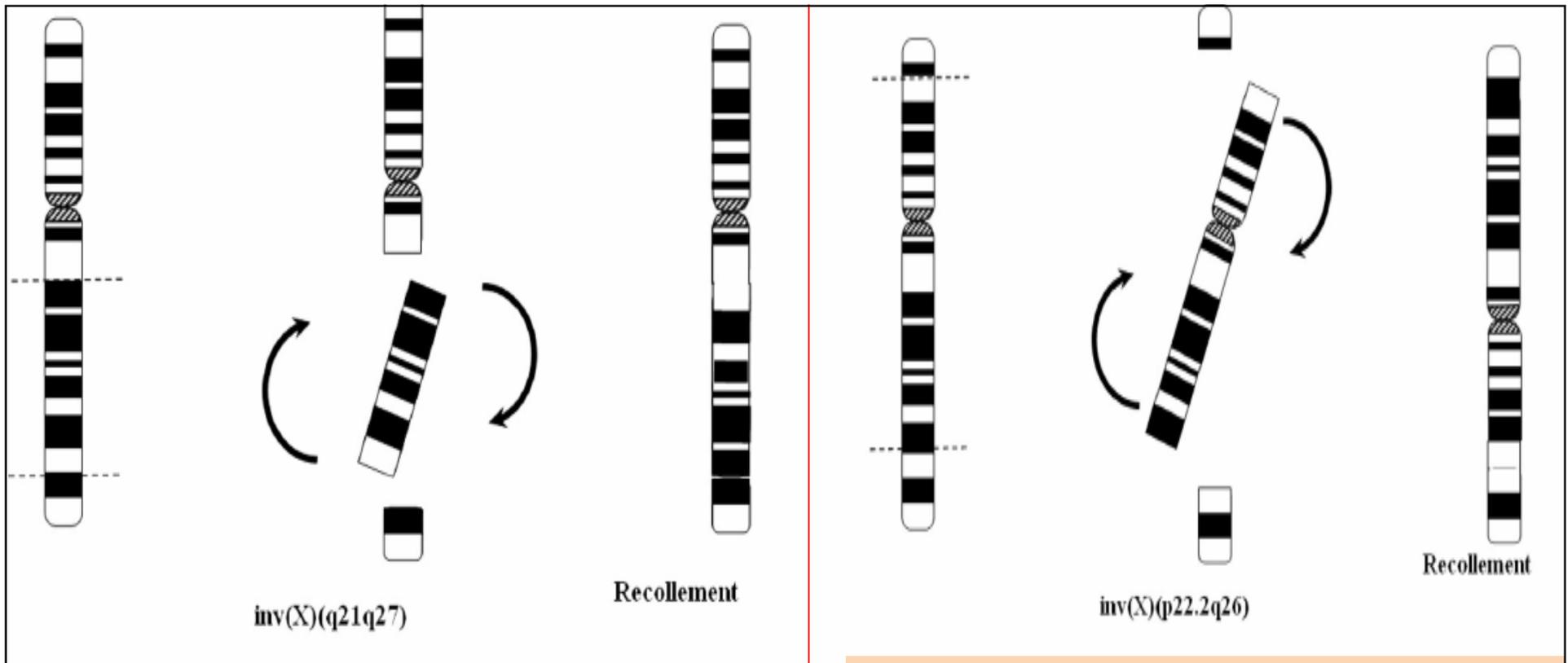


Inversion paracentrique



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):

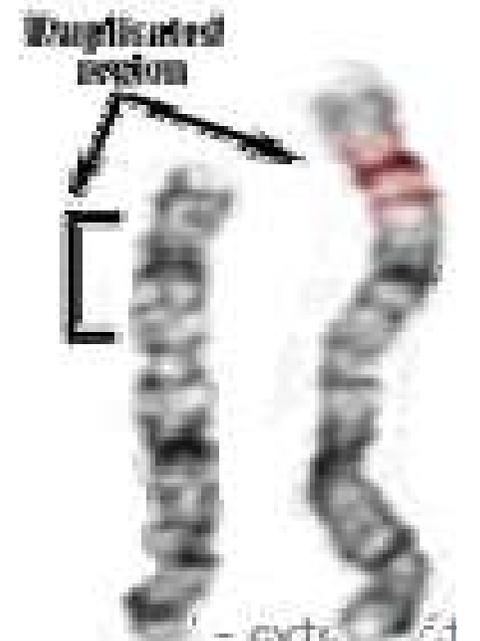
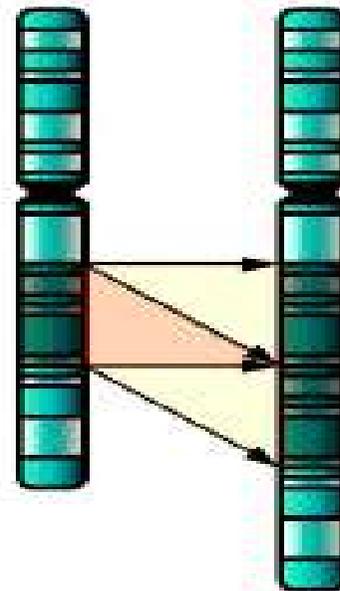
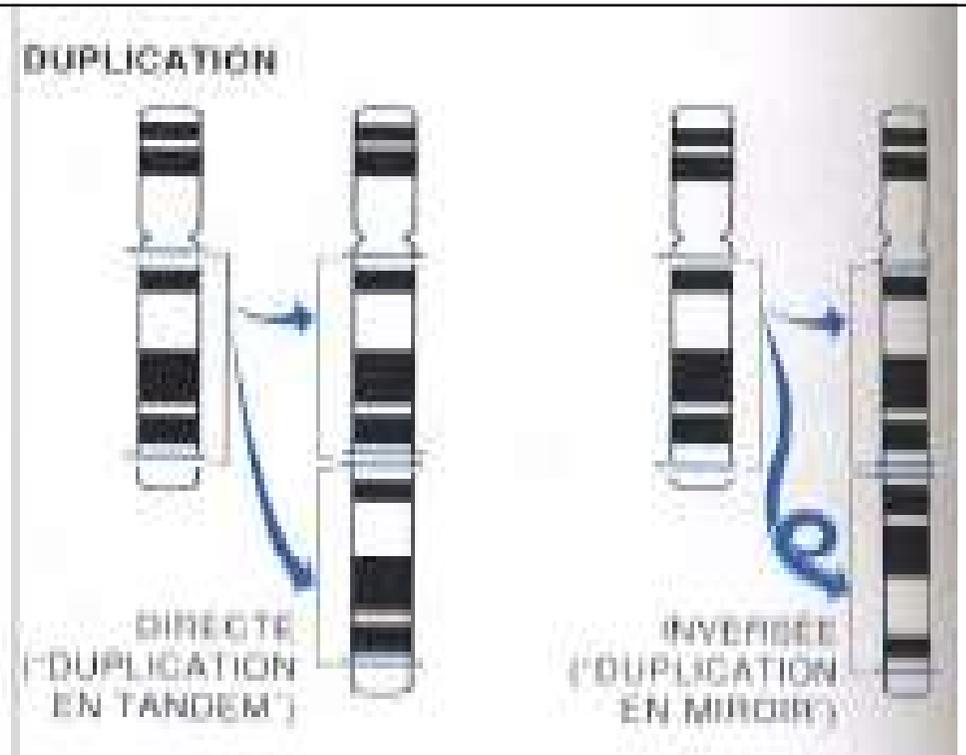
dédoublement d'un segment
du chromosome ou
d'un chromosome entier,
en tandem ou en miroir.

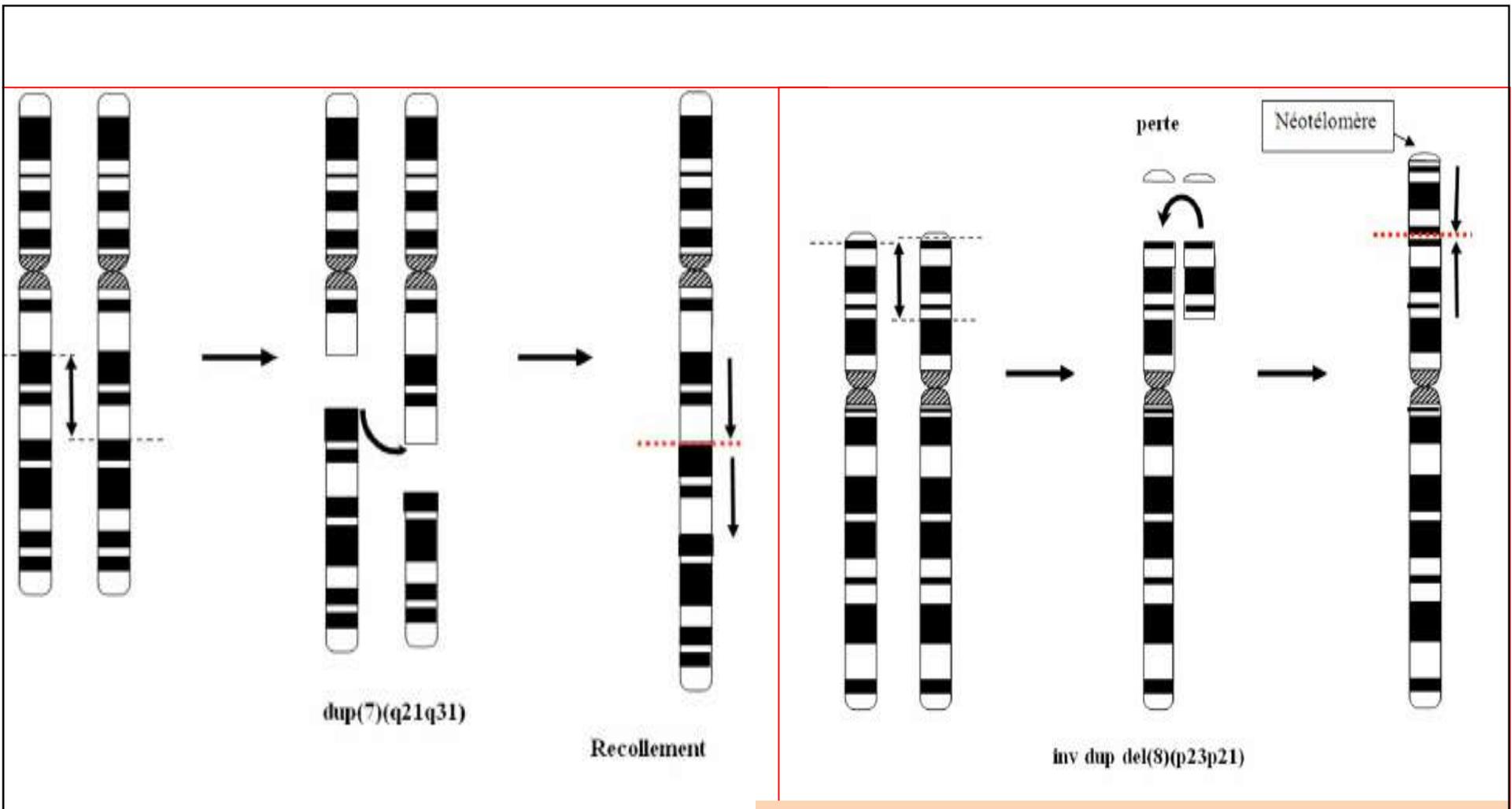
-Le segment dupliqué peut être :
-dans la même orientation que
le segment d'origine.

C'est une **duplication directe**
(en tandem),

-inversé à 180° par rapport au
segment d'origine c'est une
duplication indirecte (en miroir).

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





**Mécanisme de formation
d'une duplication en tandem**

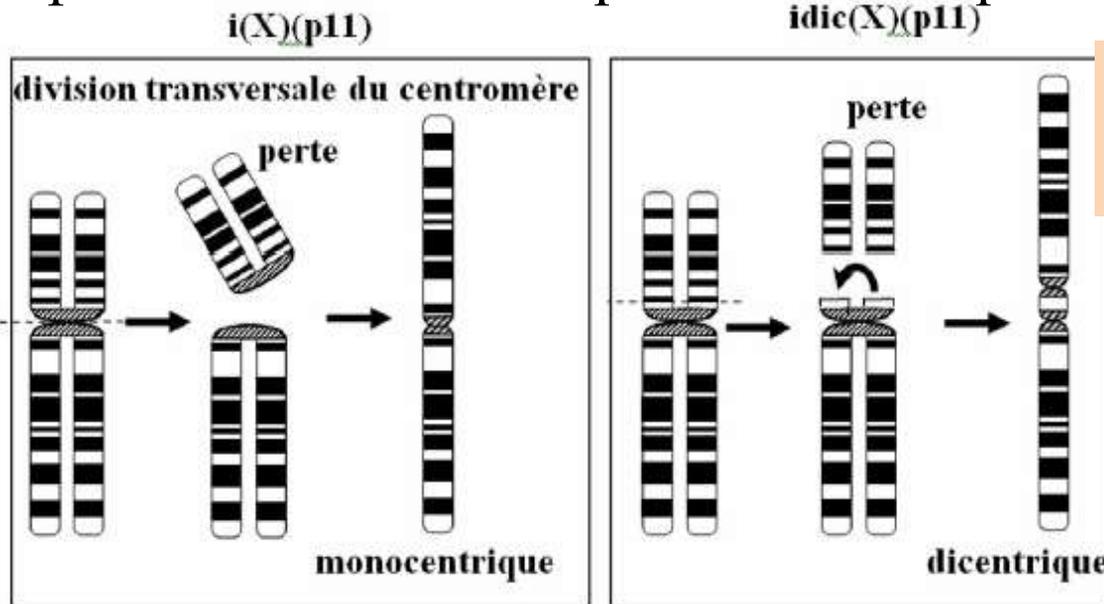
**Mécanisme de formation
d'une duplication en miroir.**

**Noter la perte de la région
8p terminale**

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.

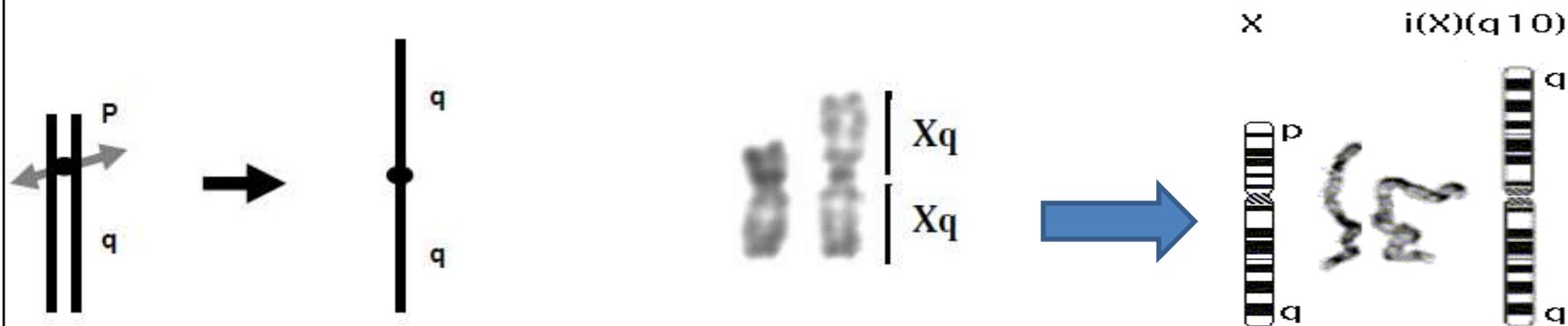
Il peut être monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation



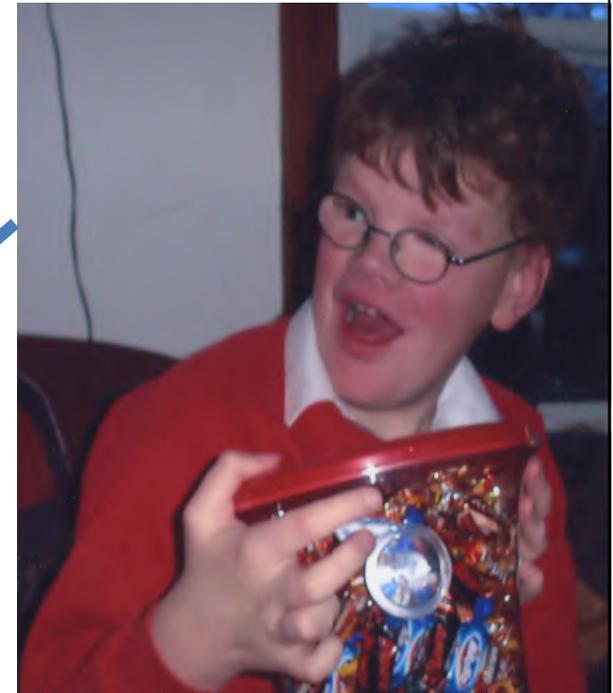
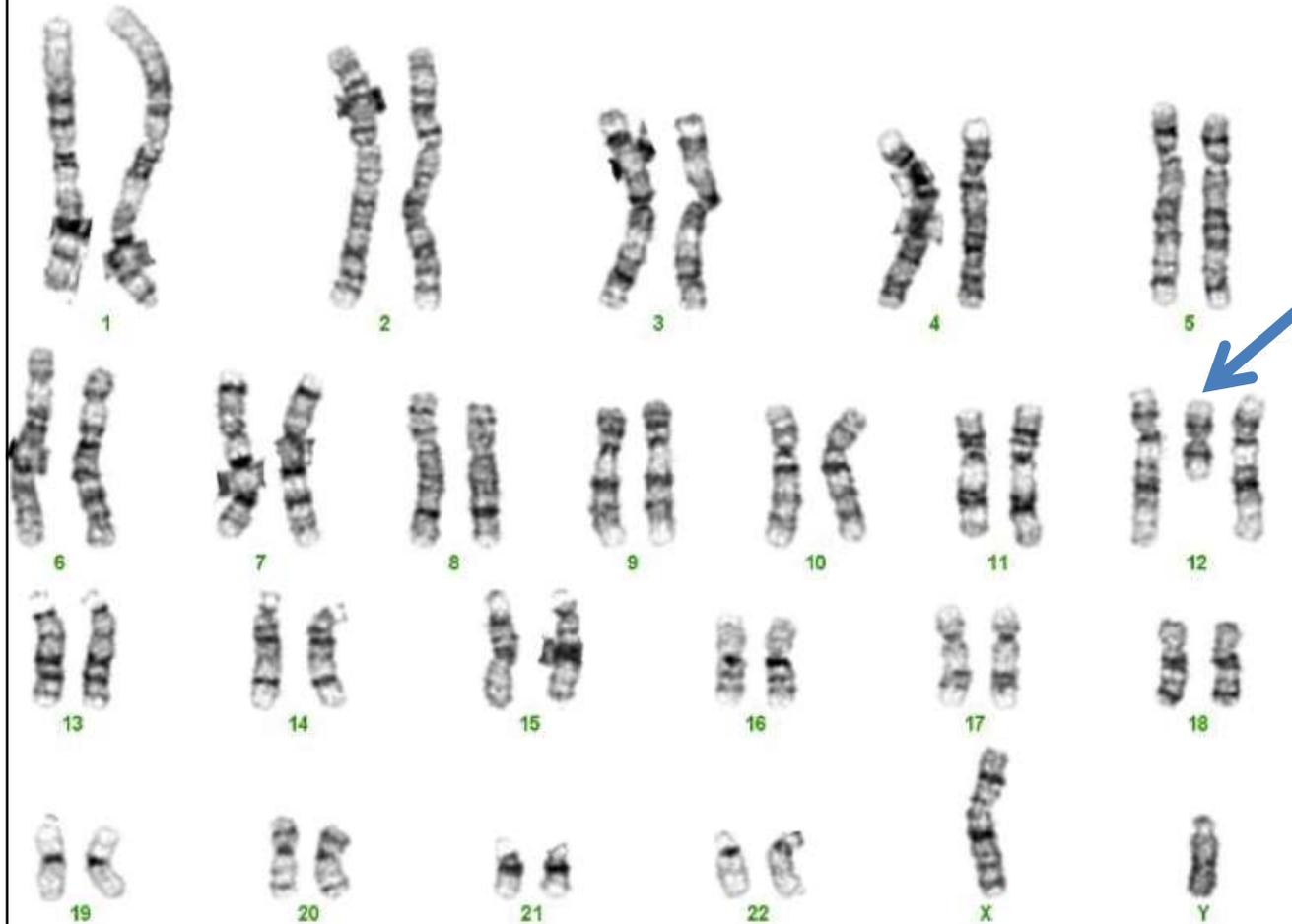
Mécanisme de formation d'un isochromosome

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**.

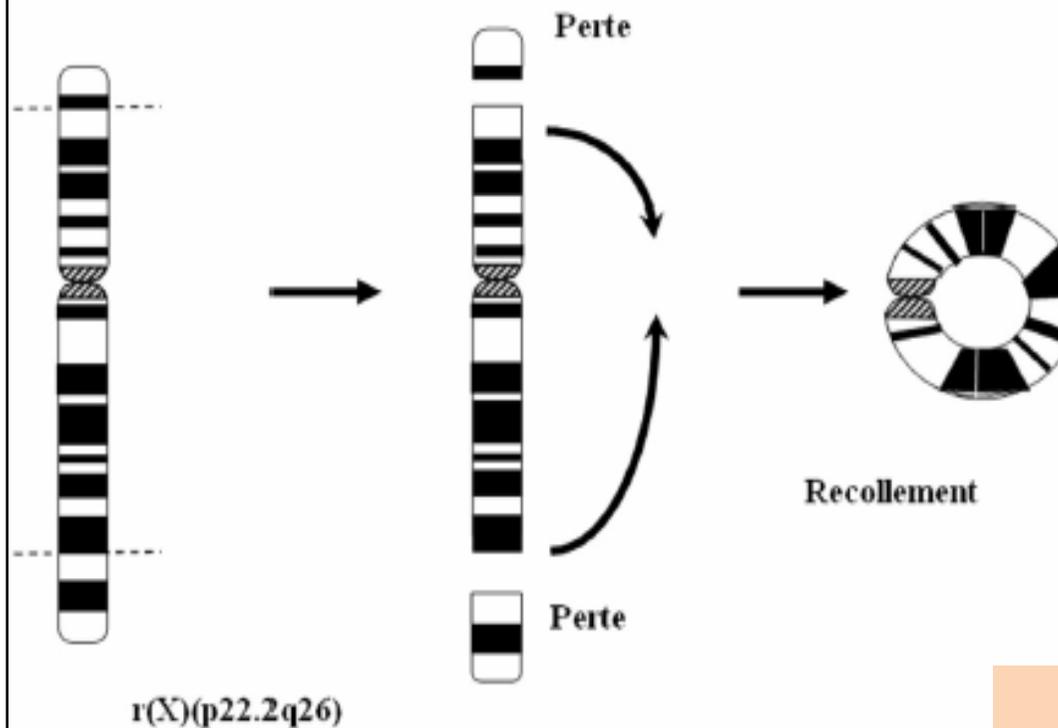


Un **isochromosome** peut remplacer un chromosome normal, ou coexister avec les deux chromosomes normaux de la même paire réalisant alors une **tétrasomie** pour le **bras dupliqué**.

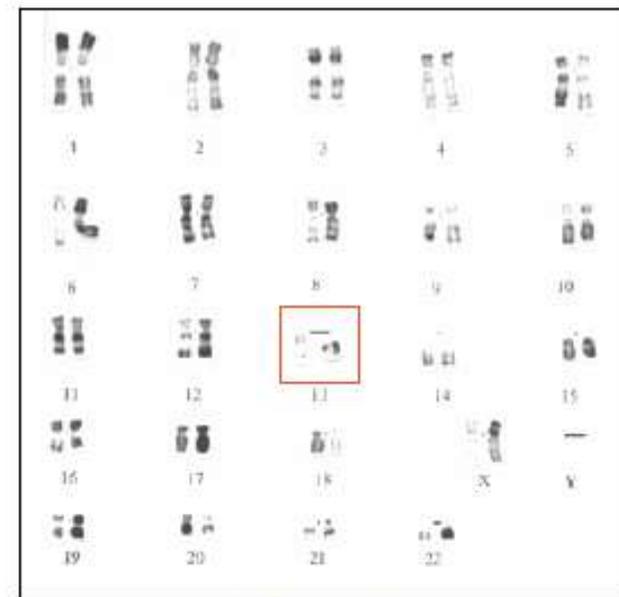
b5-Chromosomes en anneau (r)

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

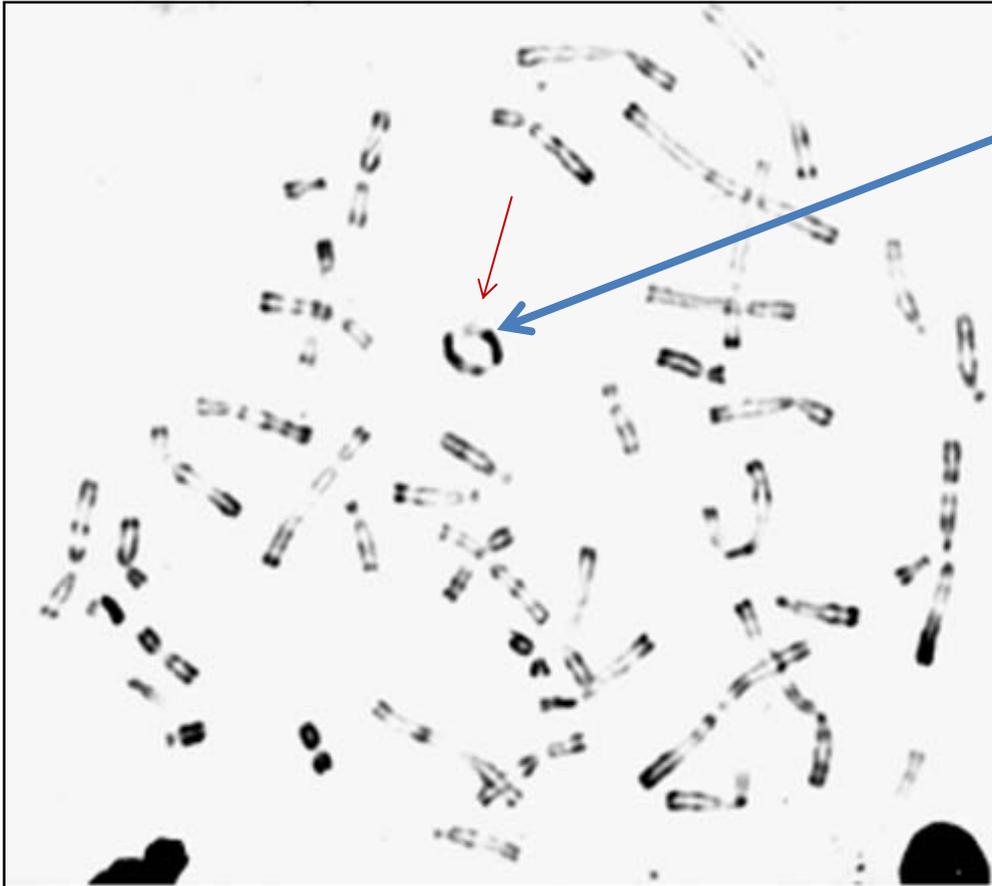
Les structures en anneau sont assimilables à **une double délétion**, mais les échanges mitotiques entre chromatides-sœurs engendrent des dérivés complexes avec duplication/déficiences, ce qui complique l'interprétation du phénotype.



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



Caryotype avec un chromosome 13
en anneau
chez une fille polymalformée.



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**.

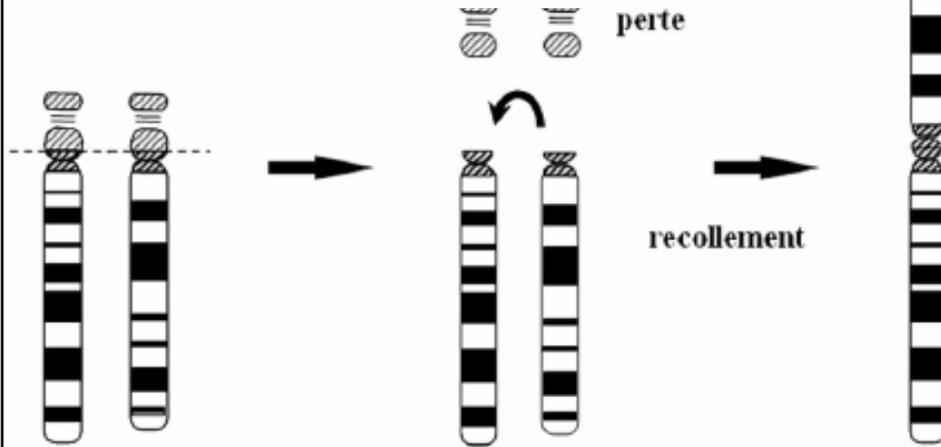
Elles **sont équilibrées** : sans retentissement phénotypique.

Mais les gamètes sont anormaux,
avec risque de **monosomie** ou de **trisomie** pouvant avoir
un caractère familial.

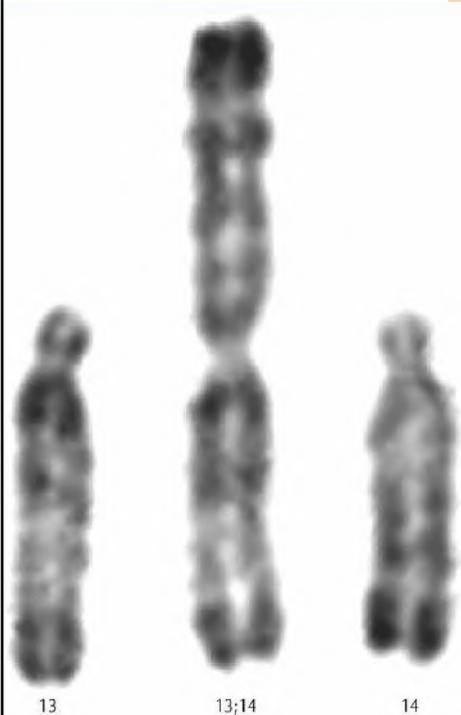
Ce qui justifie la recherche de translocation chez
les apparentés du porteur,
et le diagnostic prénatal à chaque grossesse,
pour les couples dont l'un des membres est porteur.

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

der(13;14)(q10;q10)



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



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

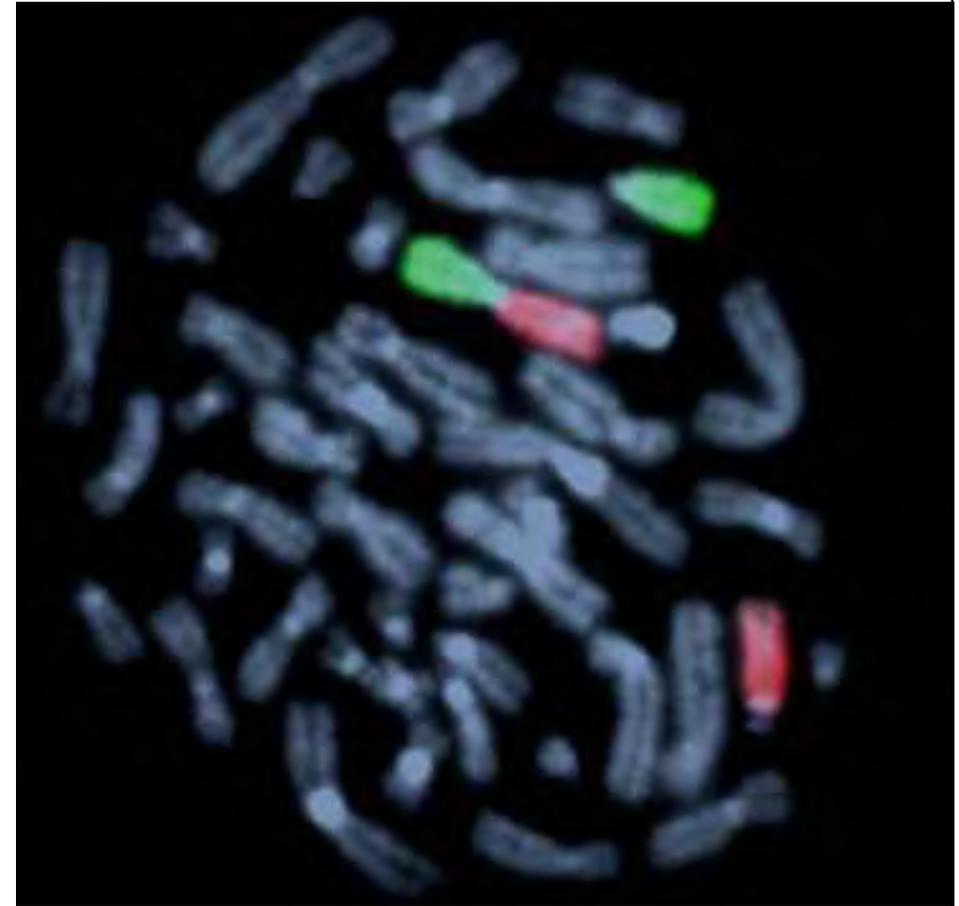
des acrocentriques est perdu. **La perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas de traduction clinique.**

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.

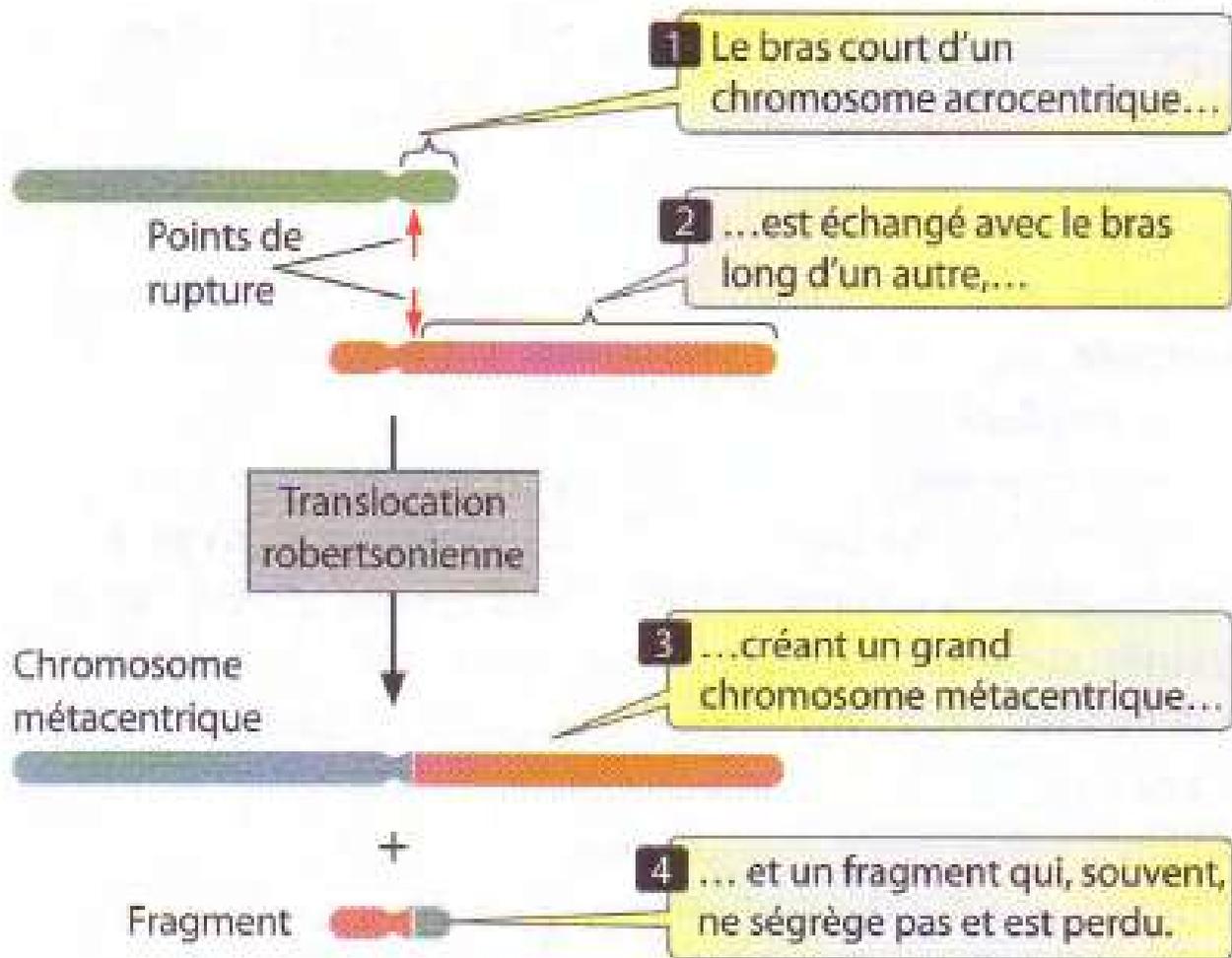
translocation robertsonienne entre un chromosome 13 et un chromosome 14



Caryotype masculin en bandes:
un caryotype à 45 chromosomes

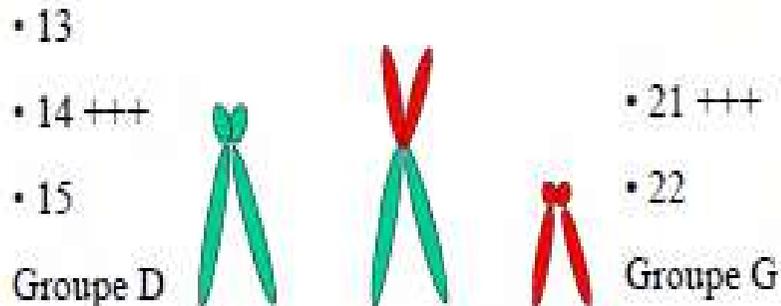


Réalisation de FISH



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

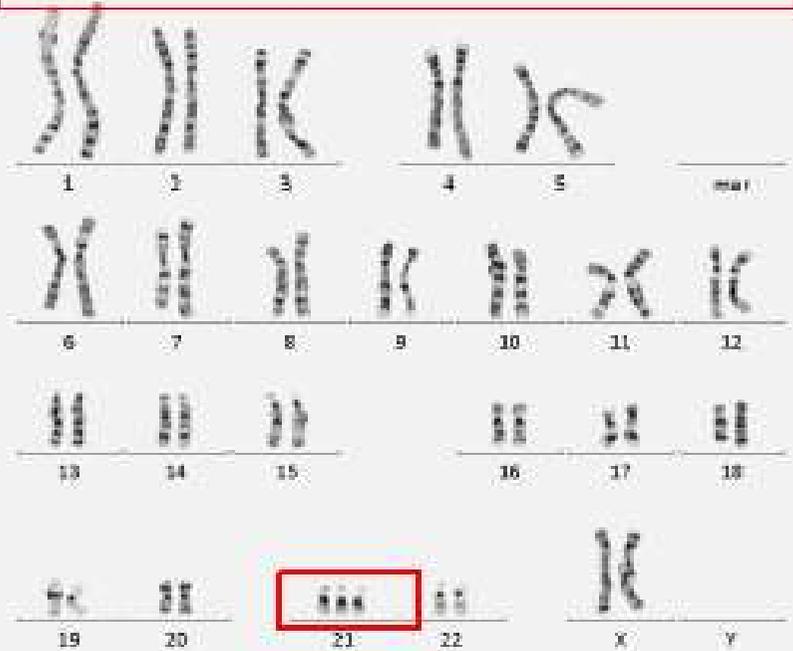
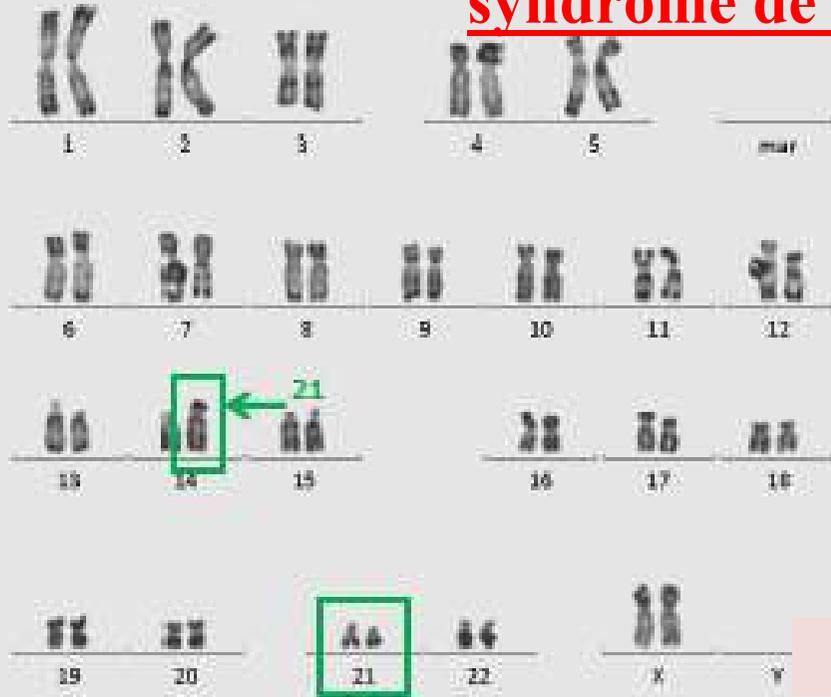
Trisomie 21 par translocation $t(14;21)$ d'origine paternelle



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

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

syndrome de Down

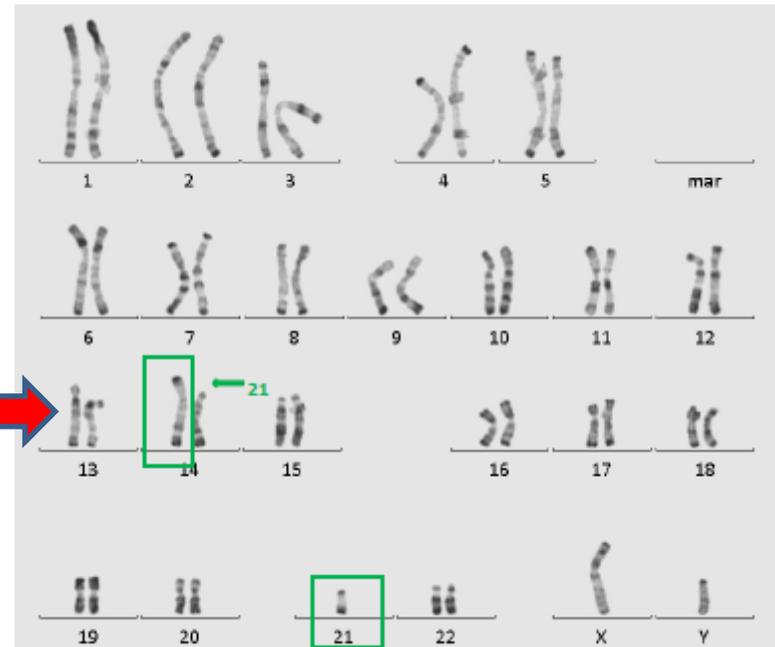


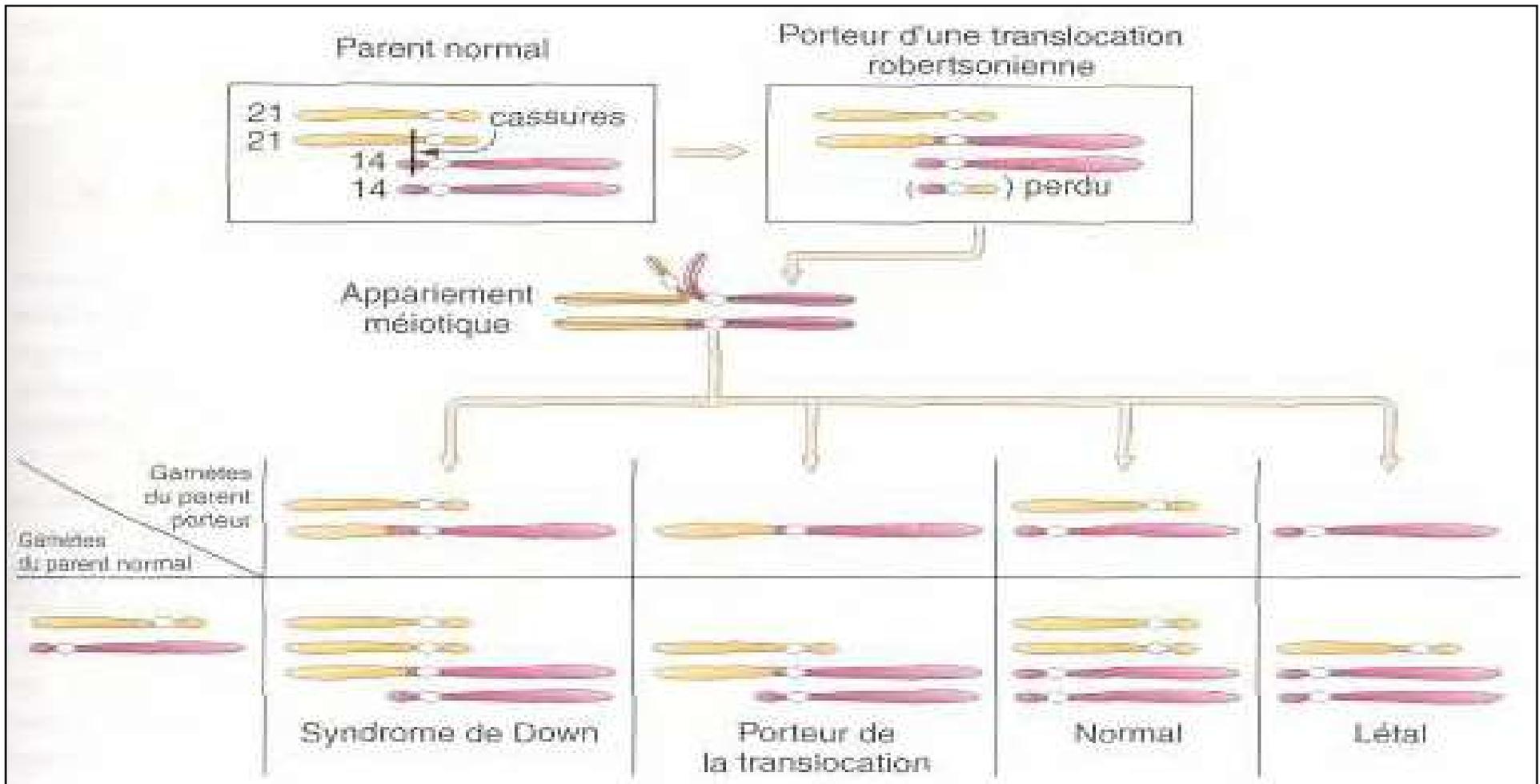
trisomie 21 libre ou primaire homogène



**- translocation
Robertsonienne 5%;
(=Syndrome Down familial)**

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

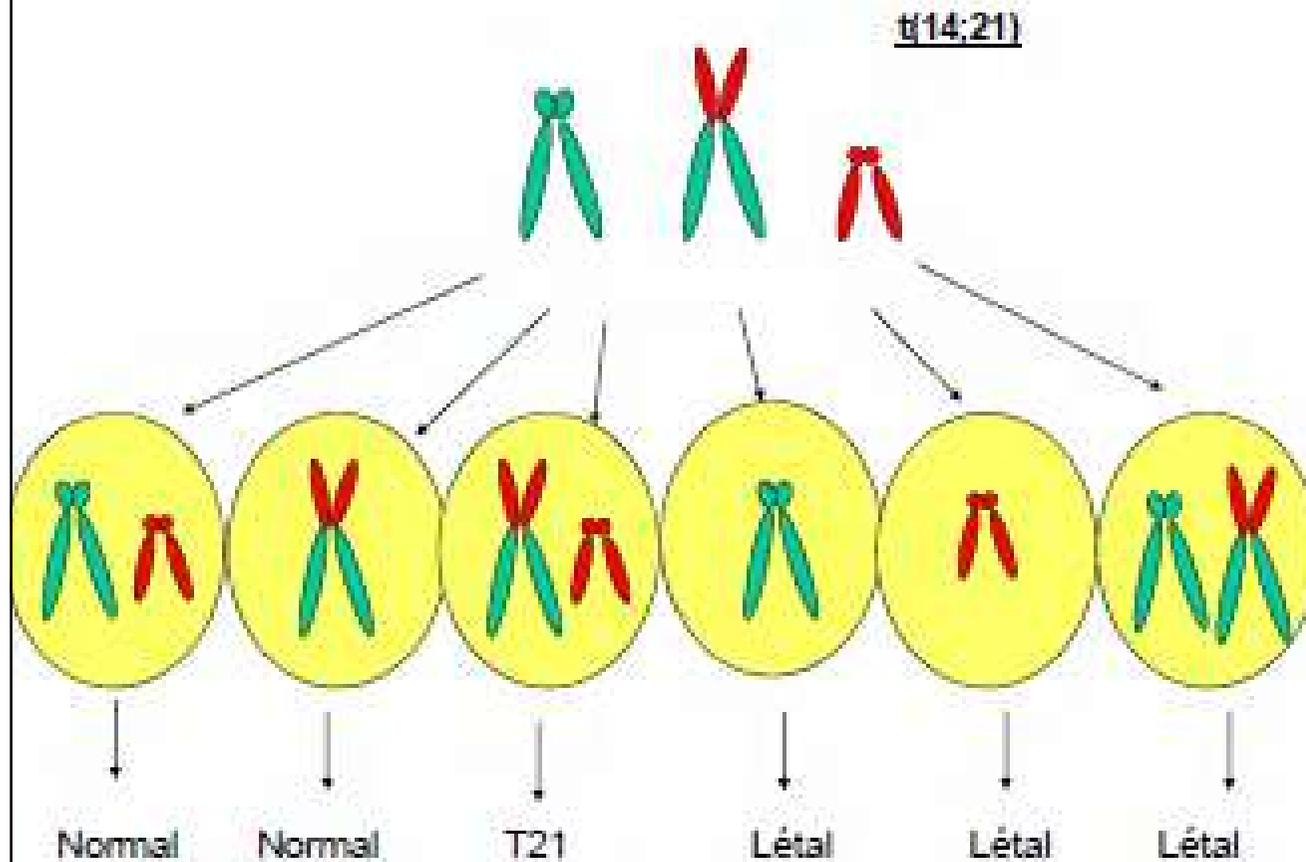




L'apparition du syndrome de Down chez l'enfant d'une personne non affectée, porteuse d'un type particulier de translocation appelé translocation robertsonienne, dans laquelle les bras longs de deux chromosomes acrocentriques ont fusionné.

La personne porteuse de la translocation robertsonienne t (14;21)
produit 6 types de gamètes.

Théoriquement un porteur d'une t(14;21) a une probabilité de 33% d'avoir un enfant trisomique 21.



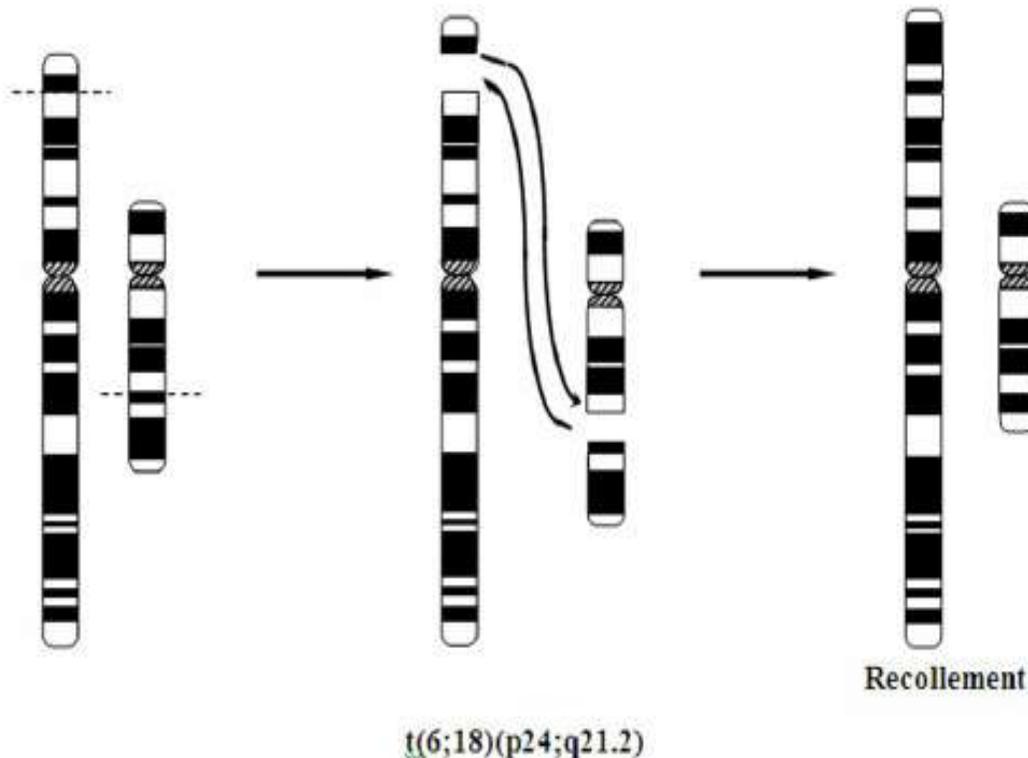
- **enfant normal**, caryotype normal 1/3
- **enfant normal**, caryotype avec translocation équilibrée 1/3
- **enfant trisomique 21**, caryotype avec translocation 1/3

c2- Les translocations réciproques (t) :

Concernent tous les chromosomes,

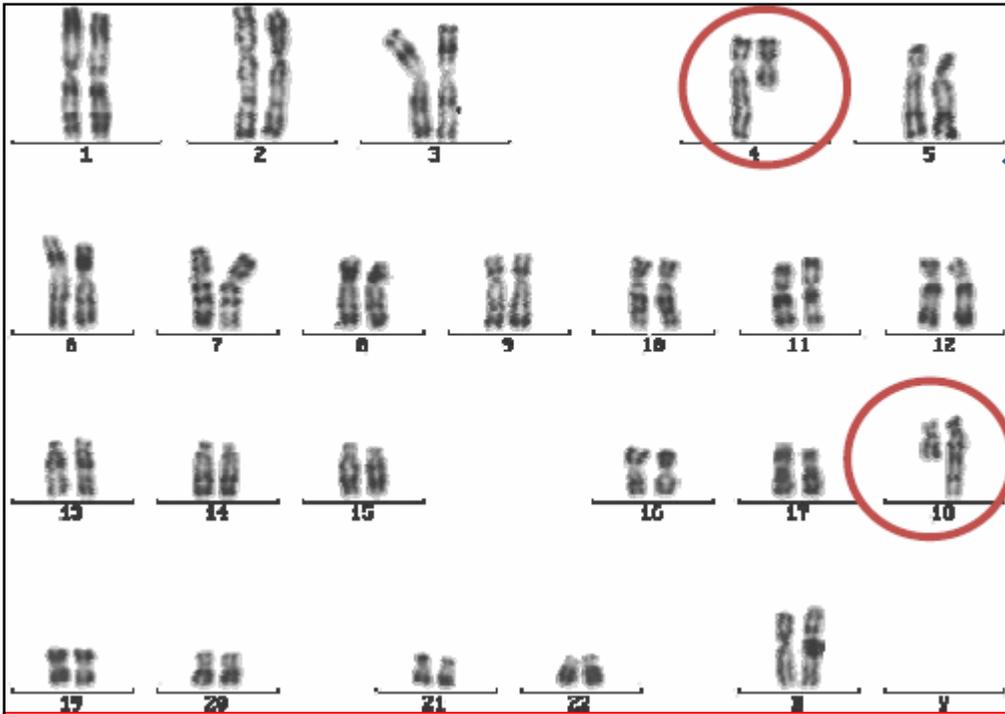
2 chromosomes non homologues sont affectés chacun d'un point de cassure, et les segments détachés sont échangés entre eux.

- **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.**



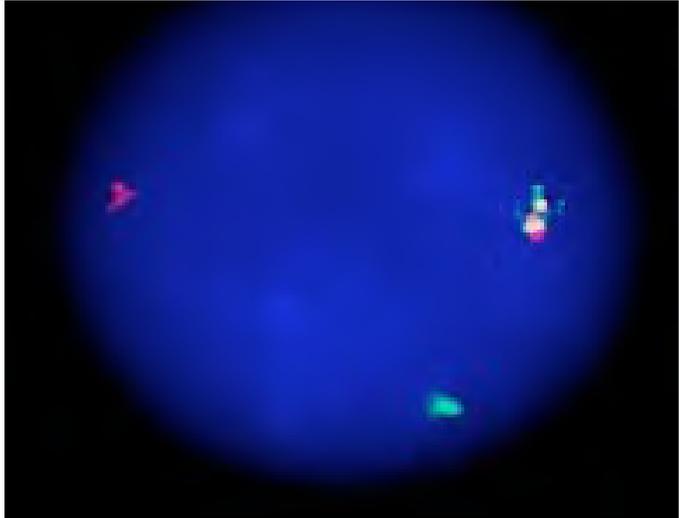
- **Déséquilibrées : dans 10%** des cas : microdélétions, interruption de la continuité d'un gène.

Mécanisme de formation d'une translocation réciproque entre le bras court d'un chromosome 6 et le bras long d'un chromosome 18

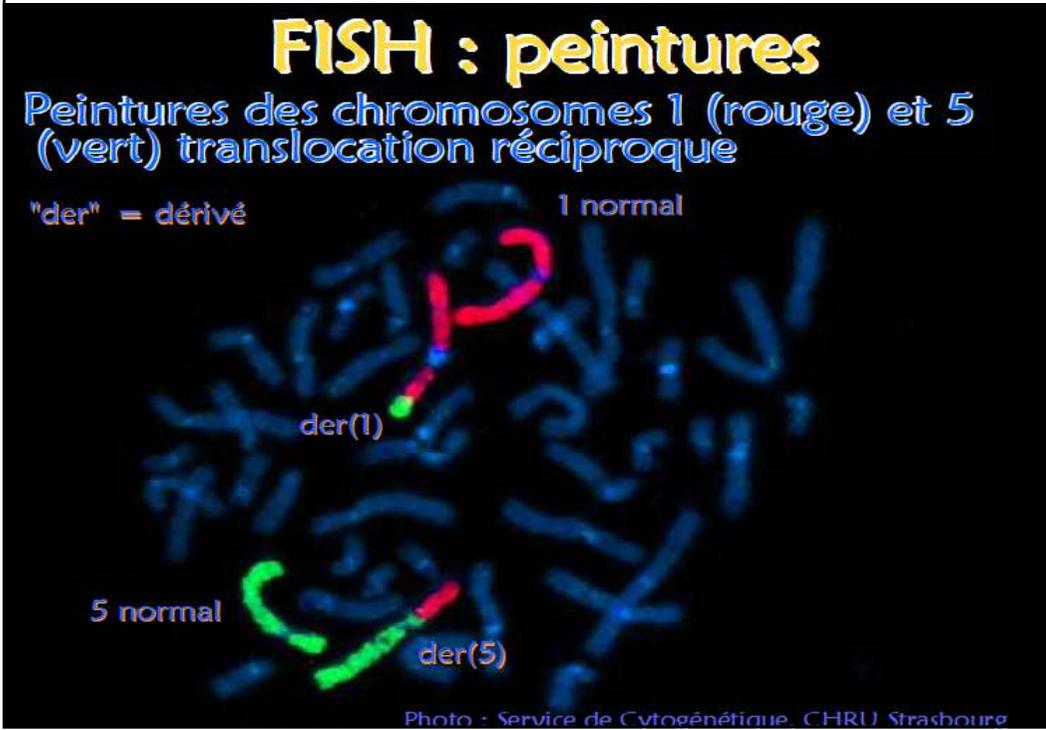


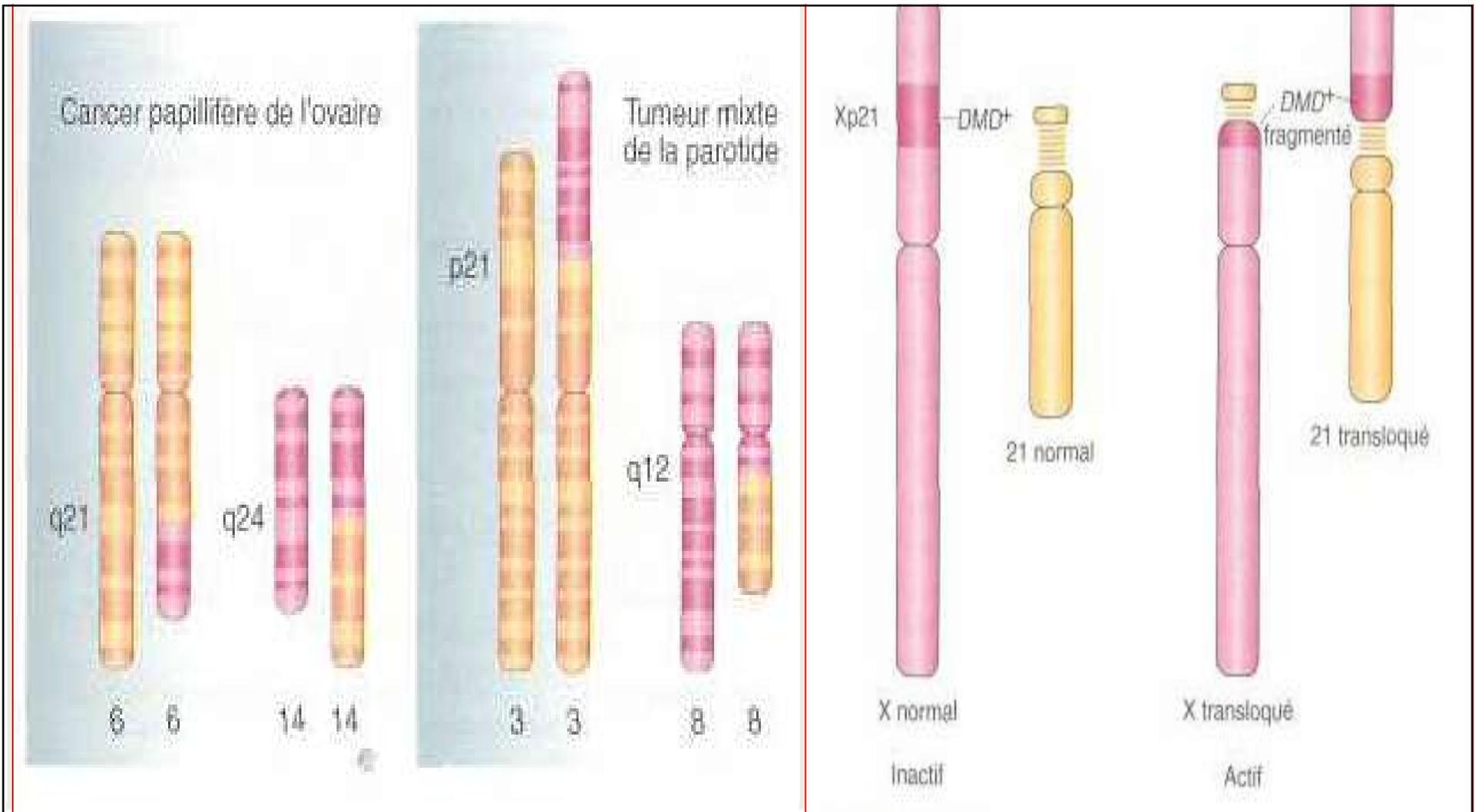
Translocation réciproque équilibrée
 46, XX, t (4;18) (q13; q22)

translocation réciproque entre chr.15 et chr.17



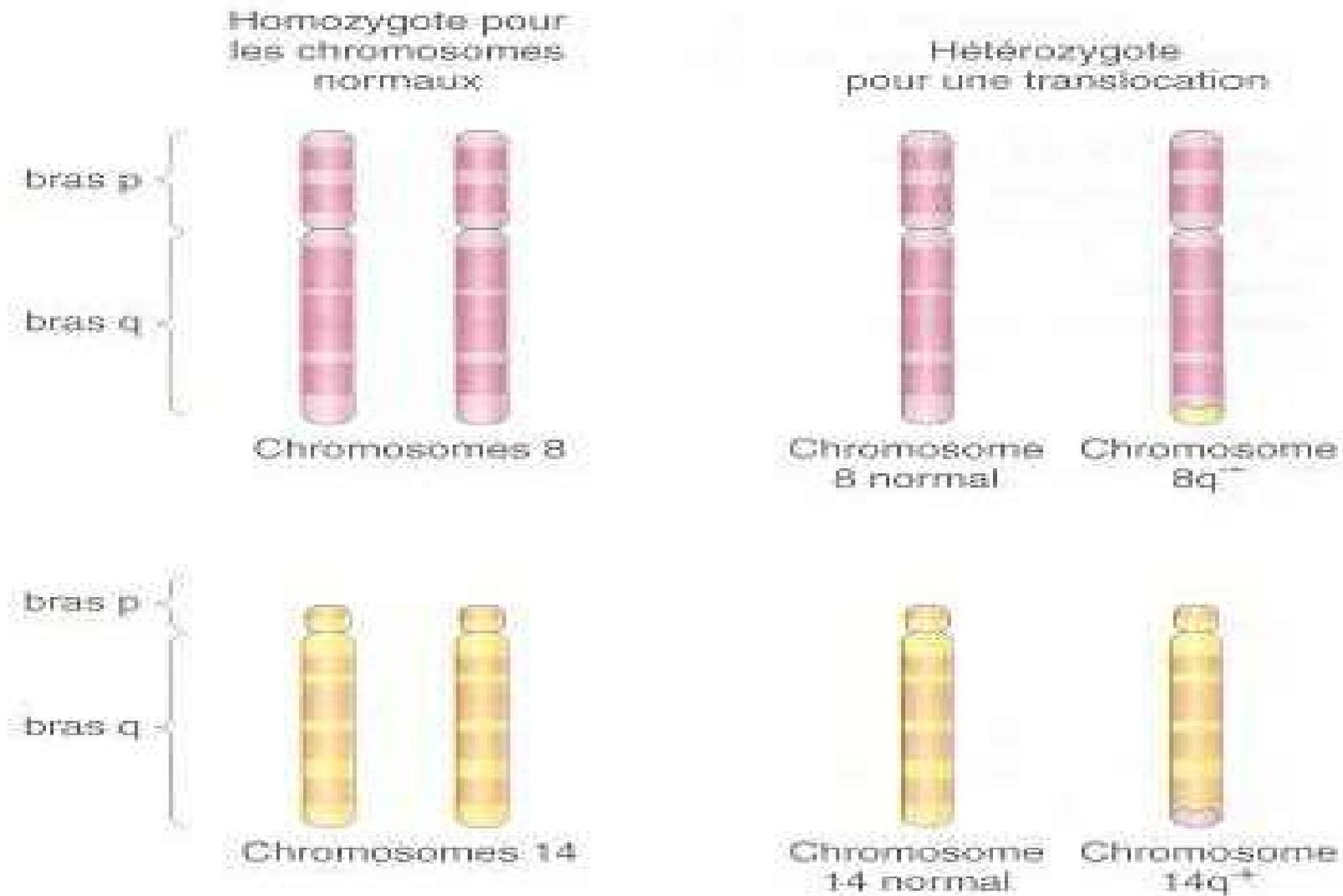
Noyaux transloqués :
 1 rouge+ 1 vert + 1 jaune
 (accolement vert+ rouge)





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.



Les translocations réciproques 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.

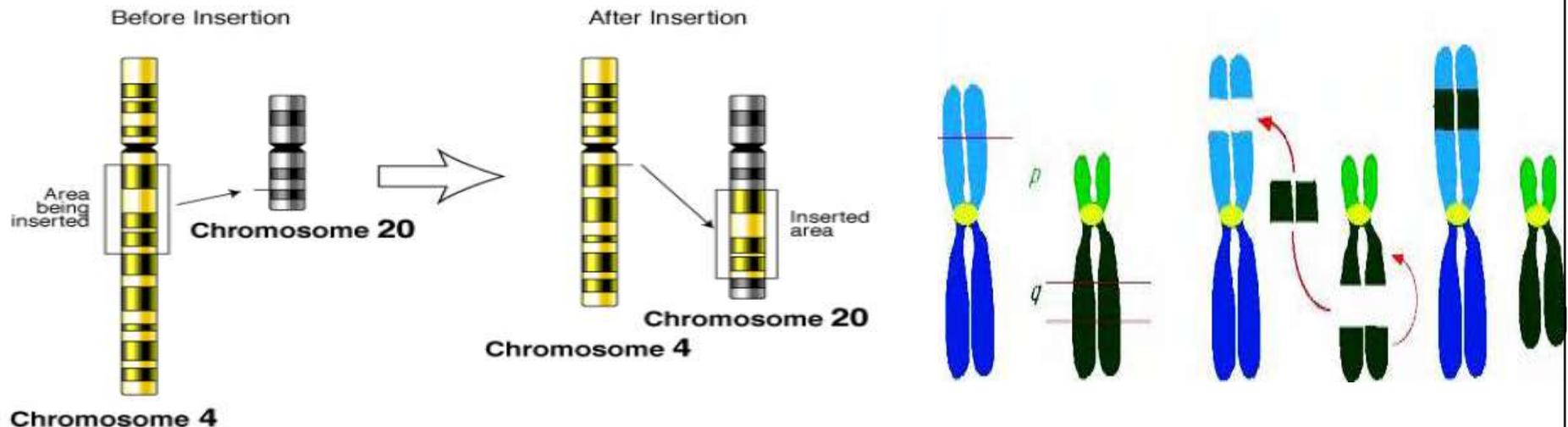
Elles résultent d'un mécanisme à **3 cassures** :

- **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.



MESSAGE

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'origine des anomalies congénitales ou des avortements spontanés existent fréquemment des anomalies du caryotype.

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

"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
Nature	Villosités trophoblastiques	Liquide amniotique	Sang foetal
Terme	11-13 SA	15-32 SA ou +	20-40 SA
Matériel	ADN foetal Caryo placentaire	ADN foetal Caryo foetal Liq amnio (bioch.)	ADN foetal Caryo foetal Sérum... foetal
Délais examen cyto	Direct: 1 j Culture : 1-2sem	Culture: 10 j-3 sem	Culture : 3 j
Risque foetal	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

