

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

I. GENERALITES :

- Anomalies constitutionnelles et acquises
- « **constitutionnelles** » présentes à la naissance; accident avant la **fécondation** (gamètes) ou dans les premières **divisions du zygote**. Ex.: trisomie 21.
- « **acquise** » anomalie somatique qui apparaît **secondairement durant la vie**. Acquis par rapport au caryotype constitutionnelle. En général liée à un processus de **transformation maligne et limité à l'organe concerné**. Ex.: t(9;22) de la leucémie myéloïde chronique.
- Anomalies constitutionnelles sont homogènes ou en mosaïque:
- « **Homogène** » anomalie présente dans **toutes** les cellules examinées (d'un individu ou d'un tissu).
- « **en mosaïque** » présence de **plusieurs populations cellulaires** dans un tissu ou chez un individu issu d'un zygote unique.
Ex. : caryotype lymphocytaire : 46, XX caryotype sur fibroblaste : 47,XX,+21
Ex. : caryotype lymphocytaire : mos 47,XXX / 46,XX.

II. LES ANOMALIES DE NOMBRE: le nombre de chromosomes différent de 46 (dans l'espèce humaine).

A. Aneuploïdie :

- 1) **Aneuploïdie homogène** : Ce sont des anomalies qui aboutissent à la perte d'un chromosome entier (monosomie) ou à la présence d'un ou de plusieurs chromosomes surnuméraires (trisomie, tétrasomie, pentasomie).

Ces aberrations résultent d'une **anomalie de la disjonction au cours de la méiose** (accident de ségrégation en méiose I ou II).

a) Les trisomies:

- Les trisomies des autosomes: **les plus fréquentes sont:**
47,XX,+21 Trisomie 21(Syndrome de Down)
47,XY,+18 Trisomie 18 (Syndrome d'Edwards)
47,XY,+13 Trisomie 13 (Syndrome de Patau)
- Les trisomies des gonosomes sont **beaucoup plus fréquentes**
47,XXX (Syndrome Triple X)
47,XXY (Syndrome de Klinefelter)
47,XYY (Syndrome de Jacob)

- b) **Les tétrasomies et les pentasomies** : Correspondent respectivement à des caryotypes à 48 et 49 chromosomes. Elles ne sont **viabiles** que pour les chromosomes **sexuels**.

c) Les monosomies:

- Les monosomies des autosomes sont **non viables** et provoquent des fausses couches du premier trimestre.
- Pour les chromosomes sexuels, seule la monosomie 45,X est viable (syndrome de Turner).

2) Aneuploïdie en mosaïque: accident de **ségrégation lors des mitoses post-zygotiques**.

- Autosomes : trisomies mosaïques 8, 9, 20, 22,... sont compatibles avec la survie (en plus des 21,13,18).
- Gonosomes : trisomies, tétrasomies, pentasomies X et Y sont compatibles avec la survie.

B. Polyploïdie :

- 1) Les triploïdies:** Elles sont dues à des accidents de la **fécondation**. La plus fréquente des polyploïdies est caractérisée par la présence de 3 lots haploïdes (**3n**): 69,XXX ou 69, XYY ou 69,XXY. Les triploïdies sont rares chez l'enfant vivant et fréquentes dans les avortements spontanés.

Les triploïdies sont dues à deux mécanismes :

- **La digynie:** n pat +2n mat
- **La diandrie:** n mat+2n pat

2) La tetraploïdie:

4n=92 chromosomes

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

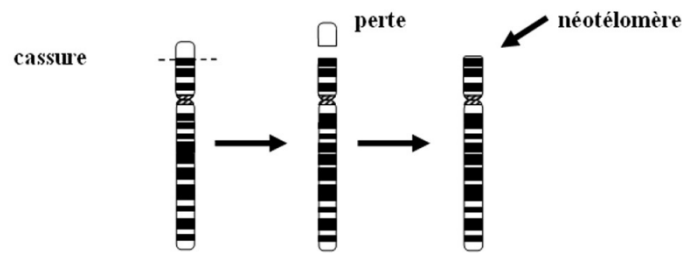
III. LES ANOMALIES DE STRUCTURE:

- Elles résultent d'une **cassure(s)** de l'ADN suivie d'une **réparation anormale** (échange, perte, inversion,...) qui produit un recollement anormal (translocation, délétion, inversion,...).
- Cette cassure est aléatoire mais il existe certaines **régions préférentielles**.
- Ces anomalies touchent un, 2 ou plusieurs chromosomes (remaniements chromosomiques complexes).

A) Anomalies de structure touchant 1 chromosome:

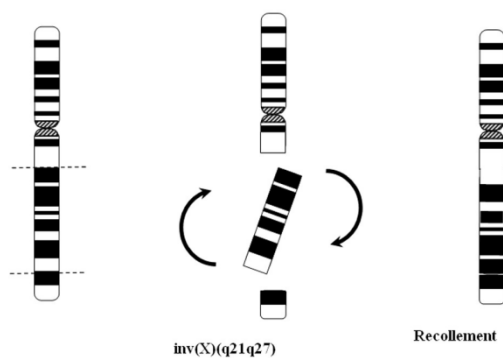
1) Délétion: (del)

- 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 intercalaire).
- Nomenclature ISCN : del(5)(q14q34).

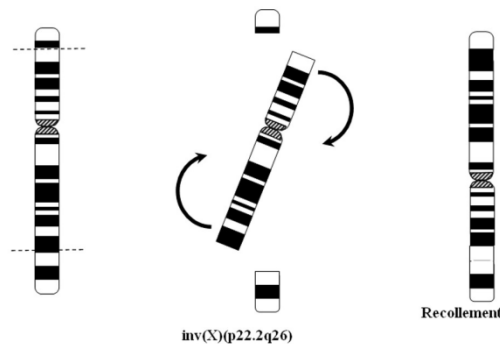


2) Inversion: (inv)

- Une inversion résulte de **deux cassures** sur un même chromosome suivies de **recollement après inversion du segment intermédiaire**.
- L'inversion est **paracentrique** si les points de cassure sont localisés sur un même bras chromosomique.



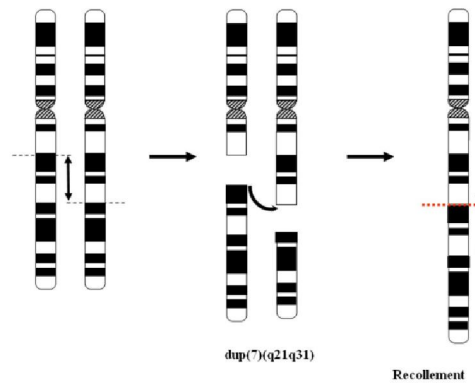
- L'inversion est **péricentrique** si les points de cassure sont localisés de part et d'autre du centromère.



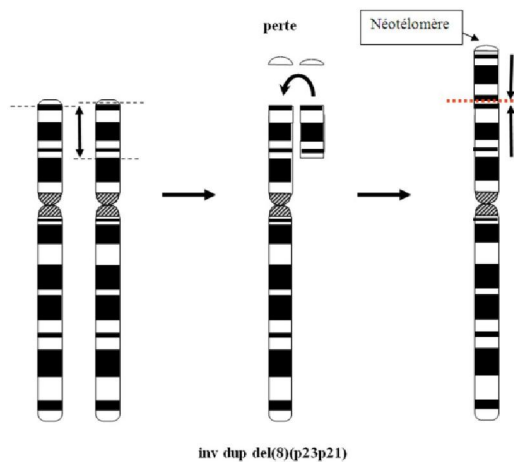
- Nomenclature ISCN : $inv(3)(p13p21)$ ou $(p13q21)$.

3) Duplication: (dup)

- Une duplication se définit comme la **répétition une ou plusieurs fois d'un segment de chromosome**.
- 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)**.



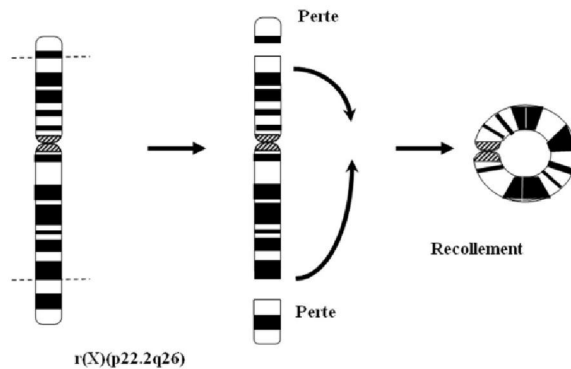
- Nomenclature ISCN : dup(2)(p14p23);dup(8)(p23p21).

4) Isochromosome:

- 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 avoir un centromère (**monocentrique**) ou deux centromères (**dicentrique**) selon le mécanisme de sa formation.
- Nomenclature ISCN : i(X)(p10) ou i(X)(q10).

4) Chromosome en anneau: (r)

- Un chromosome en anneau résulte d'une **cassure à chaque extrémité** d'un chromosome suivie par un **recollement** avec **perte des segments distaux**.
- Un anneau est une structure **instable en mitose et lors de la gamétogenèse**.
- Nomenclature ISCN : r(16)(p13q22).

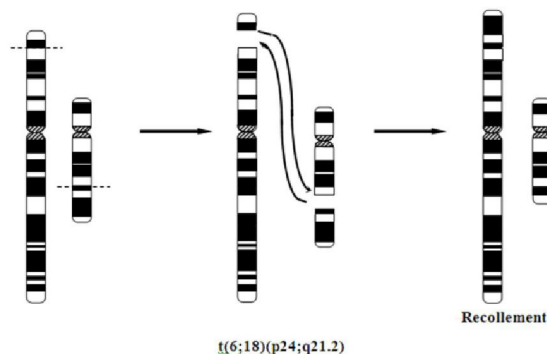


B) Anomalies de structure touchant 2 ou plusieurs chromosomes:

- Fréquence globale de $\sim 1/500-1/600$ c.à.d. un couple sur 250-300
- Impliquent le plus souvent deux chromosomes mais parfois plus complexes.

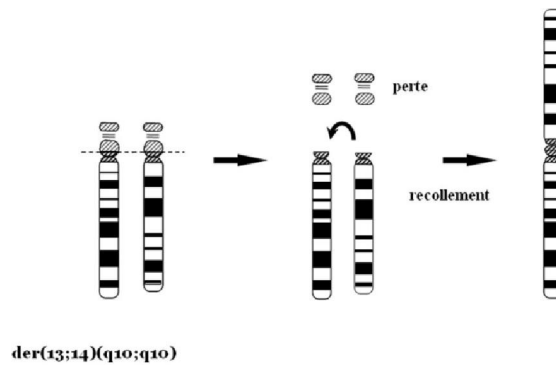
1) Translocation réciproque:(t)

- Les translocations réciproques se caractérisent par **deux cassures sur deux chromosomes différents et recollement après échange des segments** distaux.
- Peuvent impliquer n'importe quel chromosome.
- Dans la majorité des cas, le phénotype de l'individu **porteur est normal**.
- La fréquence des translocations réciproques est de $1/1200$ dans la population générale c'est-à-dire concerne 1/600 couple.
- Nomenclature ISCN: t(2;6)(p13;q32) : t suivi des 2 chromosomes impliqués séparés par ; et () suivi des points de cassures séparés par ; et ().



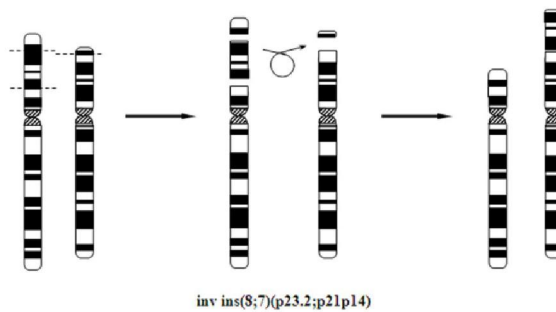
2) Translocation Robertsonienne: (rob)

- Une translocation Robertsonienne se définit comme **la fusion centrique de 2 chromosomes acrocentriques** (13, 14, 15, 21, 22).
- La translocation porte les 2 bras longs des chromosomes impliqués (séquences codantes) avec la perte d'une partie des bras courts (hétérochromatine).
- L'individu porteur de la translocation est **phénotypiquement normal** car il n'y a pas de perte de matériel génétique.
- Les patients porteurs d'une translocation robertsonienne ont un caryotype à 45 chromosomes.



3) Insertion: (ins)

- Les insertions se traduisent par le **transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur d'un autre bras chromosomique.**
- Elles résultent d'un mécanisme à trois cassures, deux sur le chromosome donneur et 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.



4) Chromosomes dicentriques ou pseudodicentriques:

- résultent de la fusion, souvent dans **les régions télomériques, de deux chromosomes homologues ou non homologues.**
- Lorsque les deux centromères sont suffisamment éloignés, l'un d'entre eux perd sa fonction, formant un pseudodicentrique.

