

Département de Médecine Dentaire/Faculté de Médecine/ Université de Badji-Mokhtar, Annaba  
Module Cyto/Embryo/ Histologie Volet Cytologie Chargé du module : Pr DJEKOUN. S

## **Les anomalies chromosomiques : L'aneuploïdie**

### **1. Définitions :**

On appelle anomalie chromosomique tout remaniement du nombre ou de la structure du chromosome ; Ces remaniements peuvent s'observer :

- de manière constitutionnelle (ils sont alors présents dès la naissance)
- ou de manière acquise au cours des processus malins (ils sont observés alors qu'au niveau des cellules tumorales).

Ils résultent d'un accident survenant soit au cours de la méiose ou de la mitose. Ils peuvent impliquer un ou plusieurs chromosomes ; On reconnaît par ailleurs:

- les anomalies dites homogènes (quand toutes les cellules examinées portent l'anomalie)
- les anomalies en mosaïque (quand une fraction seulement des cellules est anormale).

Leurs conséquences sont variables en fonction du remaniement considéré :

- Les remaniements dits équilibrés (c'est-à-dire sans perte ni gain de matériel génétique) n'ont habituellement pas de conséquences pour le sujet porteur.
- Les remaniements déséquilibrés se traduisent par des manifestations cliniques d'autant plus graves que la perte ou le gain de matériel est plus important.

### **2. Les anomalies de nombres:**

Elles résultent d'une mauvaise ségrégation des chromosomes au cours de la division cellulaire, les deux chromosomes de la même paire migrant tous les deux vers la même cellule fille.

On obtient une cellule fille avec deux copies du même chromosome (soit 47chromosome) et une deuxième cellule fille avec une 0 copie (soit 45chromosome), ces mauvaises ségrégations peuvent s'observer aussi bien au cours de la mitose que l'une des deux divisions de méiose.

Dans ce dernier cas, un des gamètes formé aura deux copies d'un chromosome (œuf trisomique après fécondation) et son complémentaire une seule (œuf monosomique après fécondation). Une cellule fille avec 2copies de chromosomes et une autre avec 0 copie.

Les mal ségrégations méiotiques sont habituellement accidentelles, mais elles sont favorisées par l'accroissement de l'âge maternel et par l'existence de certains remaniements.

#### **2.1- La monosomie (2n-1)**

La non disjonction à la mitose ou a la méiose est la cause de la plupart des aneuploïdies. Au cours de la meiose, les chromosomes peuvent ne pas se séparer, soit à la première, soit à la deuxième division, dans ce cas n+1 et n-1 sont produits.

Si un gamète n-1 est fécondé par un gamète n, il en résulte un zygote monosomique 2n-1. La monosomie est caractérisée par l'absence d'un chromosome d'une paire donnée. Une seule forme est compatible avec la vie déterminant le syndrome de Turner : 45,X

##### **2.1.1- Syndrome de Turner :**

Les personnes atteintes sont aisément reconnaissables, Il s'agit de femmes stériles, courtaudes et présentant souvent un repli cutané entre la nuque et les épaules. Leur intelligence est quasi normale, quoique certaines fonctions cognitives leur fassent défaut. Leur fréquence est d'environ 1/5000 naissances. Les monosomiques pour n'importe quel autosome humain meurent à l'état d'embryons.

## 2..2- Les trisomies

### 2.2.1- La Trisomie 21 ou syndrome de Down

Peut être, due à la non disjonction des chr. 21 lors de la 1ère division de méiose, à la non disjonction des chromatides à la 2ème division de méiose ou lors de la première mitose de l'œuf. Le plus souvent ces incidents se produisent lors de la gamétogenèse chez la femme « âgée ». Les anomalies dues au syndrome de Down se traduisent par un retard mental associé à un QI dans la gamme de 20 à 50. Un visage rond et plat, des courtes, creusées d'un sillon et une grosse langue plissée. Les femmes sont fertiles et les hommes sont stériles. L'espérance de vie est diminuée et 8% seulement vivent au delà de 40 ans.

### 2.2.2- Syndrome de klinefelter (47,XXY).

Les sujets (1/1000 garçons) se caractérisent par un corps allongé. Un niveau mental très bas et la stérilité, d'un manque de tonus musculaire, atrophie testiculaire du développement des glandes mammaires ou gynécomastie, d'un émail dentaire fragile et d'une ostéoporose à l'âge adulte. L'ensemble de ces conséquences pouvant être prévenues par la mise en place d'un traitement hormonal à base de testostérone dès l'approche de la puberté. Dans le cas où un diagnostic prénatal n'a pas été réalisé, les hommes 47, XXY présentent divers signes cliniques variant avec l'âge. Dans la petite enfance, une analyse chromosomique peut être réalisée face à un hypospadias, un micropénis, une cryptorchidie, ou un retard de développement. Les enfants en âge d'être scolarisés peuvent présenter un retard de langage, des difficultés d'apprentissage ou des troubles du comportement. Plus tard, le diagnostic peut être posé chez des enfants ou adolescents au cours d'un examen endocrinologique réalisé en raison d'un retard de puberté ou d'un développement pubertaire incomplet avec morphologie eunuchoïde, gynécomastie et microrchidie. Les adultes sont souvent diagnostiqués pour un problème de stérilité ou un cancer du sein. Un traitement de substitution androgénique doit être commencé dès la puberté (vers l'âge de 12 ans) et la dose d'hormones doit être augmentée avec l'âge de manière à maintenir une concentration correcte en testostérone, oestradiol, FSH et LH.

Le caryotype en « mosaïque », qui présente alors un mélange de cellules différentes. Par exemple, certaines cellules sont normales ou ont un caryotype 46, XY, d'autres portent un chromosome X supplémentaire soit 47,XXY.

## 2.3- Autres anomalies du nombre portant sur les autosomes :

Excès : trisomie 13, 14,15 ou 18 (décès précoce).

Défaut: monosomie des autosomes inconnues. Il existe des cas où les chromosomes se referment sur eux-mêmes (ring). Ces chromosomes se perdent au cours des mitoses et les sujets deviennent monosomiques pour beaucoup de cellules. Espérance de vie très brève.

## 3. Les anomalies de structures:

Elles sont la conséquence d'un réarrangement du matériel chromosomique.

Si le réarrangement ne s'accompagne ni de perte ni de gain de matériel, il est dit équilibré et n'a pas habituellement de traduction clinique.

Dans le cas contraire, on parle d'anomalie déséquilibrée qui s'accompagne le plus souvent de manifestations cliniques d'autant plus marquées que le déséquilibre est important.

Ces réarrangements peuvent concerner un seul chromosome ou plusieurs.

### a. Réarrangement touchant un seul chromosome:

**i. Inversion péricentrique:** Deux cassures sur le chromosome, une de chaque côté du chromosome recollement après inversion du fragment centromérique.

**ii. Inversion paracentrique:** Deux cassures sur le même bras du chromosome et recollement après inversion du fragment. Pas de modification de l'indice centromérique, cette anomalie ne peut être détectée que par la modification de la bande chromosomique.

**iii. Délétion :** Perte d'un fragment de chromosome. Il s'agit toujours d'une anomalie déséquilibrée. La délétion est dite :

- Interstitielle quand il y'a perte d'un fragment intermédiaire (deux points de cassures comme dans l'inverse)
- Terminale quand l'extrémité d'un bras chromosomique est concernée (un seul point de cassure)

**iv. Duplication :** Présence en double exemplaire d'une région chromosomique. Cette anomalie est toujours déséquilibrée et peut être soit

- directe quand le fragment dupliqué conserve la même orientation que le fragment d'origine.
- inversée si le fragment dupliqué a une orientation inverse.

**v. Anneau :** Comme son nom l'indique, il s'agit d'un chromosome de forme circulaire.

Une telle image résulte d'une fusion des extrémités libres du bras court et du bras long, les deux fragments distaux sont perdus. IL s'agit donc toujours d'une anomalie déséquilibrée.

**b. Réarrangement touchant plusieurs chromosomes :**

**i. Translocation réciproque:**

Il s'agit d'un échange de matériel entre deux chromosomes non homologues après cassure sur chacun des chromosomes impliqués. Si cet échange s'accompagne d'une perte de matériel génétique, il est déséquilibré, sinon la translocation est dite équilibrée.

**ii. Translocation robertsonienne:** Cas particuliers de translocation impliquant deux chromosomes acrocentrique (chr 13, 15, 21,22) dont le bras court de très petite taille ne code que pour des gènes répétés.

La translocation consiste en une fusion des chromosomes avec perte des bras courts sans aucune conséquence clinique directe pour le sujet porteur.

**iii. insertion:** Autres cas particuliers de translocations où le fragment du chromosome est inséré au sein d'une autre. Cette anomalie nécessite trois points de cassures

**c. Conséquences des anomalies de structure:**

Les conséquences de ces anomalies sont variables en fonction du remaniement considéré.

-Si l'anomalie est équilibrée (ni perte, ni gain de matériel génétique) il n'y a pas de conséquence clinique pour le sujet porteur. Toutes fois, 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