

**UNIVERSITE BADJI MOKHTAR**

**Faculté de médecine**

**Département de médecine**

**Service de Histologie Embryologie et génétique**

**Docteur. S. MAAYOUFI**

**Année universitaire : 2019/2020**

---

## **Les anomalies chromosomiques**

### **Plan :**

INTRODUCTION

Les anomalies de nombre

Les anomalies de structure

Les cas particuliers

## **INTRODUCTION :**

L'étude des chromosomes humains a permis de mettre en évidence de très nombreux remaniements chromosomiques.

-une anomalie chromosomique peut être soit :

**CONSTITUTIONNELLE** : ou toutes les cellules de l'individu ont le même caryotype, présentes à la naissance, accident avant la fécondation (gamètes) ou dans les premières divisions de zygotes (trisomie 13).

-anomalies constitutionnelles homogènes ou mosaïques :

**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.

caryotype lymphocytaire : mos 47,XXX/46,XX.

**ACQUISE** : seuls certains tissus touchés, elles surviennent dès la conception ou lors des premières divisions du zygote, tandis qu'une anomalie acquise survient plus tard au cours de la vie

alors qu'une anomalie somatique apparaît secondairement durant la vie, en général liée à un processus de transformation maligne et limitée à un organe concerné EX : t(9,22) de LMC

fort heureusement, il y a une forte sélection de l'enfant avant la naissance, ainsi on estime que ceux porteurs d'une anomalie chromosomique ont :

-50% à 60% de chances d'être avortés.

-5% de chances d'être mort-nés.

-1% de chances de survivre.

On peut citer deux types d'anomalies chromosomiques :

-les anomalies de nombre

-les anomalies de structure : quand des chromosomes ont des parties manquantes ou déplacées

### **Les anomalies de nombre :**

Ils sont dus à une non disjonction des chromosomes lors de la division méiotique (équationnelle, réductionnelle)

Cette non disjonction est souvent la cause de trisomie 18 donnant lieu à des fausses couches, trisomie 13 (viable, malformations sévères) trisomie 21 (viable, retard mental).

Elle peut toucher les chromosomes sexuels

EXP : syndrome de Turner ,syndrome de klinefelter .

Il arrive que certains individus soient polyploïdes ,c .a.d tout le lot chromosomique est en triple ou quadruple ,fort heureusement qu'ils surviennent rarement ,on pense que ces cas seraient le résultat d'une dispermie donc deux spermatozoïdes qui entrent a l'intérieur d'un même ovule

### **1-les aneuploïdies**

Elles se traduisent par une modification du nombre total des chromosomes,

Cette anomalie génétique est une mutation qui peut être viable ou non ,les plus fréquentes sont les trisomies et les monosomies.

Aneuploidie  $2n \pm 1, 2, 3$

$2n+1=47$  Trisomie .

$2n-1=45$  monosomie .

$2n+2=48$  tétrasomie.

### **Aneuploïdie homogène :**

Ce sont des anomalies qui aboutissent a la perte d'un chromosome entier (monosomie) ou a la présence d'un ou de plusieurs chromosomes surnuméraires(trisomie,tétrasomie ,pentasomie)

ces aberrations résultent d'une anomalie de la disjonction méiotique accident de ségrégation en méiose i ou ii.

**Autosomes** :trisomie 13 , 18, 21 compatibles

**Gonosomes** :trisomies X et Y :compatibles

monosomie X :compatible .

tétra et pentasomies X et Y :compatible .

**aneuploïdie en mosaïque(non homogène)** :accident de ségrégation lors de la mitose post-zygotique.

autosomes : trisomies mosaïques 8 ,9 ,13,18 ,20,21 22. Sont compatible avec a survie.

gonosomes :trisomies ,tétrasomies ,pentasomies X et Y sont compatibles avec la survie.

### **a-les trisomies :**

se sont les anomalies chromosomiques les plus communes dans l'espèce humaine , elles sont définies par la présence d'un chromosome en trois exemplaire , le caryotype comporte alors 47 chromosomes ,touts les chromosomes peuvent être touchés et la plus part des trisomies occasionnent des avortements précoces ,néanmoins ,les porteurs de trisomies gonosomiques ( $47,XXX$  ; $47,XXY$  ; $47,XYY$ ) ou de trisomie 21 sont viable a long terme mais représente un retard mental.

les trisomies des autosomes les plus fréquentes sont :

-47,XX,+21 :SYNDROME DE DOWN .

-47,XX ,+13 :SYNDROME DE PATAU.

-47 XX,+18 :SYNDROME D'EDWARDS.

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 monosomies :**

absence d'un chromosome ;la seule monosomie viable est la monosomie X ou syndrome de TURNER :45,X ,alors que les monosomies des autosomes ne sont pas viables et provoquent des fausses couches du premier trimestre.

### **c-les tetrasomies et les pentasomies :**

correspondent respectivement a des caryotype a 48 et 49 chromosomes, elles ne sont viables que pour les gonosomes.

### **2-les polyploïdies :**

Le nombre de chromosomes est un multiple du lot haploïd(23)

-3x lot haploïd=69 chromosomes =triploïdie(3n).

-4xlot haploïd =92 chromosomes=tétraploïdie(4n).

Dans l'espèce humaine, ces anomalies sont rarement viables et il est possible de les détecter dans certaines cellules cancéreuses

La triploïdie : due a des accidents de la fécondation ,la plus fréquente est caractérisé par la présence de trois lot haploïdes (3n) :69,XYY ou 69,XXY .

elle est due a deux mécanismes :

la digynie :n pat+2n mat.

LA diandrie :n mat + En pat.

Tétraploïdie :

4n =94 chromosomes

-non viable, endomitose : duplication de l'adn non suivie d'une division cellulaire cytoplasmique.

### **Les anomalies de structures :**

Ils sont le résultat de cassures des chromosomes durant la méiose, une anomalie quel que part délétion, duplication, iso chromosome se traduit systématiquement par un phénotype anormal, alors qu'une insertion, inversion ou translocation peuvent être équilibrées indiquant un phénotype normal car la totalité de matériel génétique est présent

**1-la translocation** : on distingue deux types :

**-réciproque**

**-robertsonienne**

**a-translocation réciproque** : résulte de l'échange d'un fragment chromosomique entre deux chromosomes non homologues, cette translocation donne naissance à deux dérivés à partir de deux cassures sur deux chromosomes différents et recollement après échange des segments distaux.

-mécanisme de formation d'une translocation réciproque entre le bras court du chromosome 6 et le bras long du chromosome 18.

**b-translocation robertsonienne** : c'est la fusion de deux chromosomes acrocentrique (13, 14, 15, 21, 22) au niveau de leur centromère, le caryotype montre un nombre de chromosome inférieur ou égal bien qu'il n'y ait pas diminution de chromosome la translocation robertsonienne la plus fréquente est la t(13,21)

L'individu est de phénotype normal car ya pas de perte de matériel génétique alors que le caryotype est de 45 chromosomes.

Elle porte les deux bras longs des chromosomes impliqués (séquences codantes) avec la perte d'une partie des bras courts(hétérochromatine).

### **2-Insertion(ins) :**

Se traduit par le transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur d'un autre bras chromosomique

Elle résulte d'un mécanisme à trois cassures, deux sur le chromosome donneur et une sur le chromosome receveur

Le segment inséré peut conservé son orientation par rapport au centromère ou prenant une orientation inverse.

**3-la duplication(dup) :** une partie de chromosome est en double exemplaire, cela revient chez une trisomie partielle ,l'expression phénotypique dépend du segment dupliqué.

Le segment dupliqué peut être :

-dans la même orientation que le segment d'origine :duplication directe (en tandem).

-inversion à 180 ° par rapport au segment d'origine : duplication indirecte(en miroir).

nomenclature ISCN :dup(2)(p14p23) ;dup(p23p21).

**4-inversion(inv) :**c'est la rotation de 180° d'un fragment de chromosome issu de deux cassures sur un même chromosome ;on distingue deux types :

a-inversion péricentrique :**les deux points de cassure sont sur deux bras différents du chromosome** ;recollement après inversion du fragment centromérique,l'inversion intéresse donc le centromère par conséquent on aura une modification de l'indice centromérique.

b-inversion paracentrique :**les deux points de cassure sont sur le même bras chromosomique** ,l'inversion ne concerne pas le centromère , mais pas de modification de l'indice centromérique ,cette anomalie ne peut être détectée que par la modification des bandes chromosomiques

**5-le chromosome en anneau (r)**:c'est le résultat de deux délétions terminales survenant sur un même chromosome ,l'une sur le bras p l'autre sur le bras q aboutissant a la soudure des extrémités du segment centrique et la perte des segments délétés.

un anneau est une structure instable en mitose et lors de la gamétogenèse.

Nomenclature ISCN :r(16)(p13q22).

**6-l'isochromosome** : c'est un chromosome formé de deux bras identiques ,au lieu d'avoir un bras court et un bras long ,le chromosome a deux bras courts ou deux bras longs avec perte de l'autre bras ,l'isochromosome le plus fréquent est l'isochromosome du bras long de X .

ON peut avoir un centromère (mono centrique) ou deux centromères (dicentrique) selon le mécanisme de sa formation .

Nomenclature ISCN :i(X)(p10) ou i(X)(q10).

**-la délétion** :c'est la perte d'un fragment de chromosome ,l'expression phénotypique dépend de la taille et de la richesse en gènes du segment déléteé ,il existe deux types :

Terminale :a l'extrémité distale d'un chromosome

Interstitielle :a l'intérieur d'un bras du chromosome ,les télomères sont respectés

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

**chromosomes dicentrique ou pseudodicentrique :**

résulte de la fusion souvent dans les régions télomériques de deux chromosomes homologues ou non homologues

**Remarque :**

Les anomalies sont dites homogènes lorsque toutes les cellules nucléées de l'individu ont la même formule chromosomique

Les anomalies sont dites **en mosaïques** lorsque chez le même individu coexistent au moins deux populations cellulaires de formules chromosomiques différentes ;du point de vue nomenclature ;les différentes populations cellulaires sont indiquées l'une après l'autre et séparées par une barre diagonale

Exp :46,XX /47 ,XX,+21

**Les remaniements plus complexes ou particuliers :**

**fragilités chromosomiques :sites fragiles**

une zone de fragilité constitutionnelle localisée sur un autosome donné, ces zone de fragilité se transmettent comme un caractère dominant

ce site fragile a été observés sont :2q11 10q23 10q25 11q13 1612 16p22 17p12 20p11 .

le cas du chromosome X est particulier avec l'existence d'un site fragile en Xq27.3.ce site fragile a été observé chez des garçons avec une déficience intellectuelle syndromique de transmission récessive liée a l'X ;

Le phénotype chez les femmes porteuses est variable.

**Instabilité chromosomique :**on peut observé sur plusieurs mitose des cassures chromatidiennes ,des images triradiales ou quadriradiales

Ces figures sont l'image d'une instabilité chromosomique liée en général a des altérations perturbant la phase de réparation des anomalies nucléotidiques,

La recherche d'une instabilité chromosomique est par exemple recherchée en cas de suspicion d'anémie de Fanconi.

**Les microremaniements :**il s'agit de délétion ou duplication dont la taille est inférieure a 5Mb , niveau de résolution du caryotype , ces micro délétions ou micro duplication sont nombreuses et pourraient concerner 1naissance sur 1000.

**Les remaniements complexes :**elles impliquent au moins trois chromosomes et trois points cassure ou plus.