

## **TD N°2 : Interprétation des anomalies chromosomiques de nombre et de structure, en précisant leur méthode d'étude et les pathologies associées**

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

Elles sont une cause d'infertilité et de fausses couches répétées. Au premier trimestre, plus de 50% des fausses couches sont dues à une anomalie chromosomique. Et nouveau né sur 200 présente une anomalie chromosomique responsable de malformations multiples, un grand nombre de ces anomalies peuvent être détectées avant la naissance, à un moment où une interruption de la grossesse peut être envisagée, si les parents le souhaitent.

La majorité des enfants porteurs d'anomalies chromosomiques naissent de parents normaux, environ 1 personne sur 100 est porteuse d'une anomalie chromosomique équilibrée sans conséquence pour sa propre santé, elle lui confère un risque accru d'avoir un enfant malformé et peut être responsable de fausses couches répétées.

Les cellules cancéreuses présentent souvent des anomalies chromosomiques complexes qui ne sont pas présentes dans les cellules normales d'un individu, ces anomalies permettent dans certains cas de préciser un diagnostic, elles ont une valeur pronostique.

### **Réalisation d'un examen chromosomique**

Pour étudier des chromosomes au microscope, il faut observer des cellules en division, car ce n'est qu'au moment de la division que les chromosomes sont visibles. L'examen direct d'un échantillon de sang, de peau ou d'un autre tissu ne suffit pas ; la plupart des cellules ne s'y divisent pas activement. L'échantillon de tissu prélevé doit donc être mis en culture au laboratoire pour subir un traitement qui amène les cellules à se diviser.

Les tissus utilisés pour un examen chromosomique

- Lymphocytes circulants

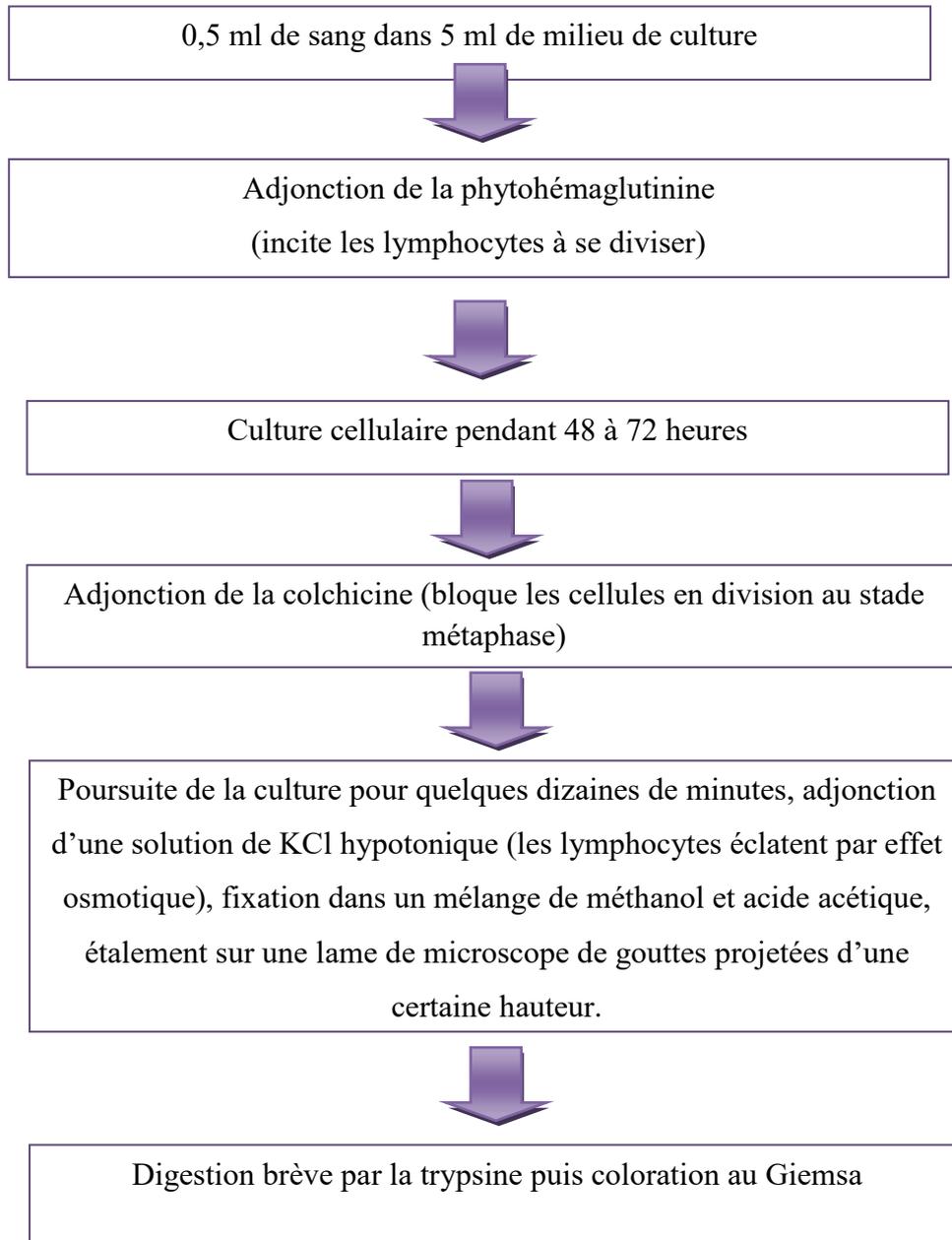
**TD de génétique de la 2<sup>ème</sup> Année de Médecine**

- Villosités chorales (triphoblastes) : Les biopsies placentaires sont utilisées pour le diagnostic prénatal
- Liquide amniotique
- Biopsie cutanée : la culture des fibroblastes est utilisée pour rechercher les anomalies non détectables dans le sang
- Biopsie testiculaire : cet examen est le seul qui permet d'étudier la méiose

Pour un examen chromosomique standard, il est nécessaire de préparer des lames sur lesquelles un nombre suffisant de cellules en division peuvent être examinées au microscope. La procédure résumée sur la figure ci –dessous

Le cytogénéticien compte le nombre de chromosomes, identifie chacun d'eux et vérifie leur structure. Habituellement une dizaine de cellules sont examinées, car la qualité de la préparation et de l'étalement peut varier d'une cellule à une autre. Pour faciliter l'analyse les chromosomes sont découpés et réarrangés par paires pour former un caryogramme (caryotype). Le cytogénéticien peut être assisté par des logiciels de reconnaissance et de traitement d'images.

**TD de génétique de la 2<sup>ème</sup> Année de Médecine**



**Figure :** Étapes de la réalisation d'un caryotype

**TD de génétique de la 2<sup>ème</sup> Année de Médecine**

**Anomalies chromosomiques**

Être porteur d'une anomalie chromosomique signifie avoir un nombre anormal de chromosomes ou avoir des chromosomes dont la structure est anormale.

**Syndromes dus à des anomalies du nombre de chromosomes**

**Triploïdie (69,XXX, XXY ou XYY)**

La triploïdie est une anomalie commune à la conception, mais les embryons ou fœtus triploïdes n'arrivent pratiquement jamais à terme, et leur survie est très limitée.

**Trisomies autosomiques**

Bien que tous les types de trisomies puissent se rencontrer dans tous les produits de fausse couche précoce seules les trisomies 13, 18 et 21 peuvent arriver à terme, ces chromosomes sont ceux qui ont la plus faible densité de gènes comparées aux autres trisomies impliquant des chromosomes de taille comparable, le nombre de gènes en triple exemplaire est donc moindre.

**+21 (Syndrome de Down)** c'est la seule trisomie autosomique compatible avec une survie à l'âge adulte.

**+18 (Syndrome d'Ewards)** Les enfants atteints meurent avant l'âge d'un an dans plus de 90% des cas, cliniquement la morphologie de ces enfants est peu caractéristique. Il existe un retard de croissance et, souvent, des malformations internes. Les enfants qui survivent au-delà de la première année ont un retard mental profond.

**+13 (Syndrome de Patau)** La moitié des enfants atteints décèdent avant 1 mois de vie, et la survie ne dépasse en général pas un an. Ils peuvent présenter des anomalies du développement des structures médianes de la face et du cerveau. Dans les formes modérées les yeux sont très rapprochés et il existe une fente médiane de la lèvre supérieure. Ces enfants peuvent survivre plusieurs années. Dans les cas les plus sévères, les yeux sont fusionnés en un œil unique cyclopie et les hémisphères cérébraux ne sont pas séparés (holoprosencéphalie). La présence de doigts surnuméraires (polydactylie) est une autre caractéristique commune.

**Anomalies des chromosomes sexuels**

Il est bien moins délétère de posséder un nombre incorrect de gonosomes que d'autosomes. Le chromosome Y ne comporte qu'une cinquantaine de gènes dont aucun n'est indispensable. Le chromosome X porte un millier de gènes, dont de nombreux gènes majeurs

Année universitaire : 2019-2020

**TD de génétique de la 2<sup>ème</sup> Année de Médecine**

mais l'inactivation du X réduit considérablement l'impact d'une aneusomie pour ce chromosome.

Un sujet sera de sexe masculin s'il porte au moins un chromosome Y, quel que soit le nombre de chromosomes X présents. Le gène SRY présent en Xp est considéré comme le gène majeur déterminant l'orientation sexuelle de l'embryon. De façon général, les anomalies des gonosomes ne s'accompagnent pas de retard mental mais les performances intellectuelles sont souvent moindres que celles des apparentés et les difficultés d'apprentissage sont plus fréquemment rencontrées.

**45, X Syndrome de Turner** Phénotype féminin petite taille, infertilité (ovaires atrophiées en bandelettes) et aménorrhée primaire, retard pubertaire avec caractères sexuels secondaires peu développés, intelligence normale, Les patients peuvent présenter un cou court et palmé (Pterygium colli) des malformations cardiovasculaires (en particulier une coarctation de l'aorte) et rénales (rein en fer à cheval) ou une surdité.

La formule 45, X0 parfois utilisée est incorrecte, il n'ya pas de chromosomes 0.

**47, XXY Syndrome de Klinefelter** Phénotype masculin, insuffisance pubertaire et infertilité (atrophie testiculaire, hypogonadisme, hypergonadotrope), grande taille, distribution des graisses corporelles de type féminine, gynécomastie (seins anormalement développés pour un homme). Niveau d'intelligence inférieur à celui des germains. La moitié des diagnostics sont posés à l'âge adulte devant une infertilité.

**47, XXX triple X** Souvent non diagnostiquée car le phénotype est féminin et n'évoque pas d'anomalie. Niveau intellectuel inférieur à celui des germains.

**47, XYY double Y** Phénotype masculin, grande taille, musculeux, souvent non diagnostiqué, car le phénotype n'évoque pas d'anomalie. Niveau intellectuel inférieur à celui des germains avec des troubles comportementaux.

**Syndromes microdélétionnels récurrents**

Plusieurs syndromes cliniquement reconnaissables sont dus à des microdélétions, c'est-à-dire une délétion d'un segment de chromosome trop petit pour être vu en caryotype standard.

Quand un clinicien soupçonne une microdélétion sur des bases cliniques, celle-ci peut être détectée et caractérisée en utilisant les outils de la cytogénétique moléculaire.

Quelques microdélétions bien définies sont décrites sur le tableau ci-dessous

**TD de génétique de la 2<sup>ème</sup> Année de Médecine**

<b>Syndrome</b>	<b>Locus de la microdélétion</b>
Wolf-Hirschhorn	4p16
Cri-du-chat	5p15
William Beuren	7q11,23
Angelman	15q11-q13
Prader Willi	15q11-q13
Miller-Dieker	17p13
Smith-Magenis	17p11
Di George-VCFS	22q11

Bien d'autres microdélétions, certaines récurrentes, d'autres non, ont été décrites, parmi celles citées dans le tableau ci-dessus, les délétions responsables du syndrome de Wolf-Hirschhorn, du Cri-du-chat et de Miller Dieker impliquent les régions terminales des chromosomes. Elles surviennent le plus souvent à la suite des cassures survenant au hasard. Le point de cassure est donc différent d'un sujet à un autre mais la délétion comporte toujours une région critique qui est spécifique au syndrome. Les autres syndromes cités dans le tableau ont habituellement des points de cassures identiques chez tous les patients entraînant la délétion d'un segment spécifique de chromosomes, ces délétions surviennent habituellement lors d'un appariement non homologue entre deux duplons (région d'ADN non codant présent en plusieurs copies dans le génome).