

## MALADIES CHROMOSOMIQUES

**Objectif spécifique:** Au terme de ce cours, l'étudiant doit être capable de :  
-Lister les différentes aberrations chromosomiques les plus fréquentes

### Plan :

- I. Généralités
- II. Anomalies autosomiques de nombre
- IV. Aneuploïdies des chromosomes sexuels
- V. Anomalies chromosomiques de structure

### I. Généralités :

- Les maladies chromosomiques sont des maladies dues à des anomalies des chromosomes soit dans leur nombre, soit dans leur structure.
  - autosomiques : touchant les autosomes (de la 1<sup>ère</sup> à la 22<sup>ème</sup> paire de chromosomes)
  - ou gonosomiques : touchant les chromosomes sexuels.
- Elles sont responsables de plus de 50% d'avortements du 1<sup>er</sup> trimestre.
- Le développement staturo-pondéral est le plus souvent ralenti.
- Le signe d'appel de ces maladies chromosomiques est la présence d'un ensemble d'altérations morphologiques mineures (obliquité des fentes palpébrales, malformation du pavillon de l'oreille...)
- Les déséquilibres chromosomiques entravent le développement de l'œuf et le processus d'organogenèse. La survie des malades est conditionnée par la gravité des malformations viscérales et la létalité de certaines maladies est grande dès les premières semaines.

### II. Les anomalies autosomiques de nombre:

- Les aneuploïdies des autosomes sont parmi les anomalies les plus importantes sur le plan clinique. Elles sont généralement provoquées par une non disjonction.
- Les monosomies autosomiques sont le plus souvent incompatibles avec la survie à terme.
- Le dénominateur commun de toutes les maladies chromosomiques autosomiques est la débilité mentale (qui varie en fonction du matériel génétique touché).

## **Les trisomies :**

Les trisomies représentent l'anomalie numérique la plus observée, caractérisée par l'existence d'un chromosome en triple exemplaire au lieu de deux et le caryotype compte 47 éléments. Dans certains cas, le chromosome supplémentaire est transloqué sur un autre et le nombre total est de 46.

### **1. La trisomie 21 :** (Le caryotype : 47, XY, +21 ou 47, XX, +21)

Elle affecte 1/800 à 1000 naissances vivantes, et est la plus fréquentes des aneuploïdies compatibles avec la vie.

Cette trisomie produit le syndrome de Down (décrit par Langdon Down en 1866).

**Dépistage prénatal :** des anomalies échographiques peuvent être décelées au cours du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre : des malformations cardiaques , digestives , rénales, un retard de croissance intra-utérin, et une anomalie de quantité du liquide amniotique

**Facteurs de risque :** le risque augmente avec l'âge maternel

- 1/2000 à 25 ans
- 1/500 à 35 ans
- 1/100 à 38 ans
- 2/100 à 40 ans

**Sur le plan clinique :** Il existe des variations considérables dans l'aspect des individus. Mais le diagnostic est souvent posé à la naissance devant le syndrome dysmorphique évocateur: qui associe un visage rond avec un facies lunaire, une face est aplatie, une racine du nez basse, des oreilles petites et parfois hyper plissées. Le cou est court avec un excès de peau au niveau de la nuque.

On retrouve également :

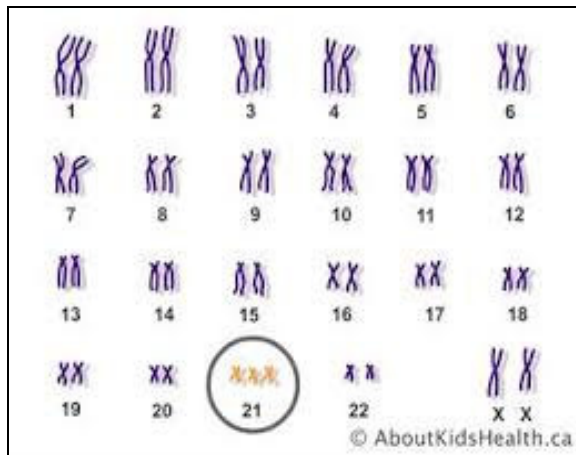
- Des anomalies des membres (mains larges aux doigts courts avec 1 seul pli palmaire) peuvent être retrouvées.
- Un Retard psychomoteur

Plusieurs malformations peuvent être associées :

- **Des malformations cardiaques** (50% des cas)
- **Des malformations digestives:** sténose duodénale++
- **Des malformations ostéo-articulaires**

**Le pronostic :** Les problèmes médicaux observés chez les enfants entraînent une diminution de leur durée de vie.

- Actuellement, il est estimé que 80% des enfants souffrant du syndrome de Down survivront jusqu'à l'âge de 10 ans, et qu'environ la moitié d'entre eux survivra jusqu'à l'âge de 50 ans.
- Le mosaïcisme est observé dans 2 à 4%des cas.



Caryotype : 47,XX,+21

## **2. La trisomie 18 ou Syndrome d'Edwards :**

Elle se caractérise par la présence d'un chromosome 18 en triple exemplaire (dans 80% des cas): 47, XY, +18, et représente la seconde trisomie autosomique par ordre de fréquence (1/6000 naissances). 95 % des grossesses avec trisomie 18 finissent par un **avortement spontané**.

**Les tests sérologiques de dépistage** du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse permettent d'identifier 67 % (60 à 75 %) des trisomies 18. Ces tests sont caractérisés par :

- Un taux bas d'alpha-fœtoprotéine (αFP).
- Un taux bas HCG, à l'inverse de la trisomie 21.
- Un taux bas d'œstriol.
- Un taux bas d'Inhibin A protein.

**Les anomalies échographiques:** de multiples anomalies fœtales peuvent être décelées à l'échographie, telles que : l'épaississement de la clarté nucale, des anomalies du cerveau fœtal (dans 30% des cas), des anomalies de la face.

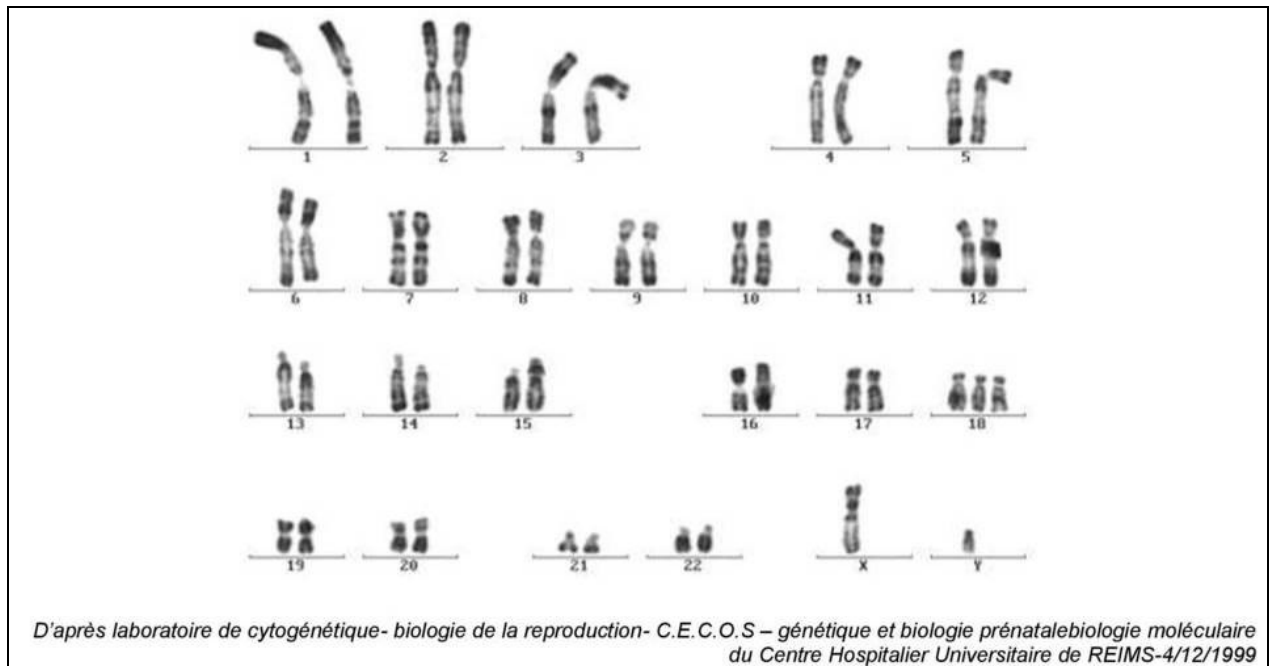
**Sur le plan clinique:** l'aspect de la face est caractéristique, il associe :

- Une petite tête, microcéphalie.
- Une micrognathie (petite bouche difficile à ouvrir).
- Une insertion basse des oreilles qui ont une petite taille.
- Une microphthalmie ou anophthalmie.
- Un hypertélorisme.
- Une fente labiale ou palatine.

Des malformations peuvent être associées musculo-squelettiques, cardiaques et digestives

**Le pronostic :**

- 50% des nourrissons atteints ne survivent pas au-delà de la première semaine de vie, et seulement 5% d'entre eux sont encore vivants à l'âge de 12 mois.
- certains enfants ont survécu à l'adolescence, mais avec de graves problèmes médicaux et développementaux.



**3. La trisomie 13 ou Syndrome de Patau : (Le caryotype : 47, XY, +13)**

Observée chez 1 naissance sur 10000, elle se distingue principalement par:

- des fissures orofaciales.
- une microphthalmie.
- une polydactylie.
- des malformations du système nerveux central, cardiaques et rénales.

Une agénésie cutanée circonscrite peut être également observée.

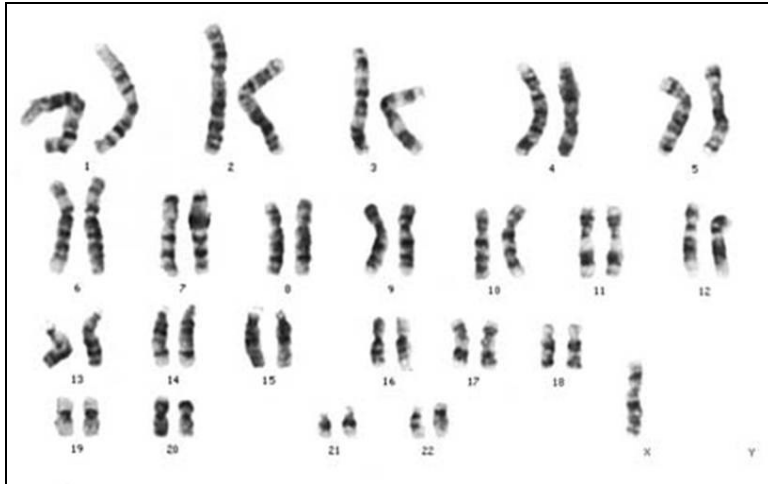
**Pronostic :** le taux de survie est similaire à celui de la trisomie 18, 95% des nourrissons nés vivants décèdent au cours de la première année de vie. Les enfants qui survivent au delà de la petite enfance ont un retard psychomoteur sévère.

**III. Aneuploïdies des chromosomes sexuels :** A l'exception d'une absence complète de matériel chromosomique X, à peu près toutes les aneuploïdies des chromosomes sexuels sont compatibles avec la vie.

**1. Le syndrome de Turner (45, X)**

Le syndrome de Turner est une affection chromosomique liée à l'absence complète (monosomie X) ou partielle d'un chromosome X. L'origine en est accidentelle, liée à une non-disjonction des chromosomes sexuels lors de la méiose avec perte d'un chromosome X. Les formes partielles ou en mosaïque) peuvent avoir des conséquences plus modérées. Cette

affection concerne un nouveau-né féminin sur 2500 : son incidence à la conception est beaucoup plus élevée mais de nombreuses conceptions 45,X conduisent à une fausse-couche au premier ou deuxième trimestre. Les circonstances de diagnostic sont soit en prénatal soit à la naissance



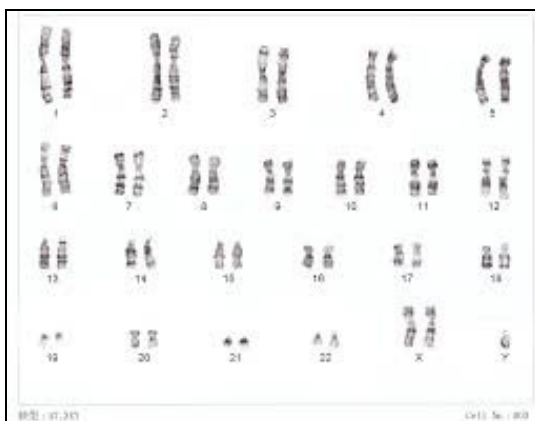
## 2. Le Syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter regroupe un ensemble d'anomalies chromosomiques caractérisées chez l'humain par la présence d'au moins un chromosome sexuel X supplémentaire. L'origine en est accidentelle, liée à une non-disjonction des chromosomes sexuels lors de la méiose.

Le facteur de risque essentiel de survenue est l'âge maternel avancé. La formule chromosomique est 47,XXY. Dans 10 % à 20 % des cas, ce chromosome X supplémentaire n'est pas présent dans toutes les cellules : il s'agit d'une mosaïque chromosomique 47 XXY/46,XY dont les conséquences peuvent être plus modérées.

Ce syndrome concerne un individu de sexe masculin sur 600. Ce syndrome est responsable d'un dysfonctionnement testiculaire responsable d'un défaut pubertaire et d'une infertilité fréquente.

Son diagnostic en prénatal est ainsi fortuit, notamment dans le cadre du dépistage chromosomique.



#### IV. Les anomalies chromosomiques de structure :

Elles peuvent être déséquilibrées (avec un gain ou une perte de matériel génétique) ou équilibrées (le réarrangement n'entraîne ni perte ni gain de matériel chromosomique).

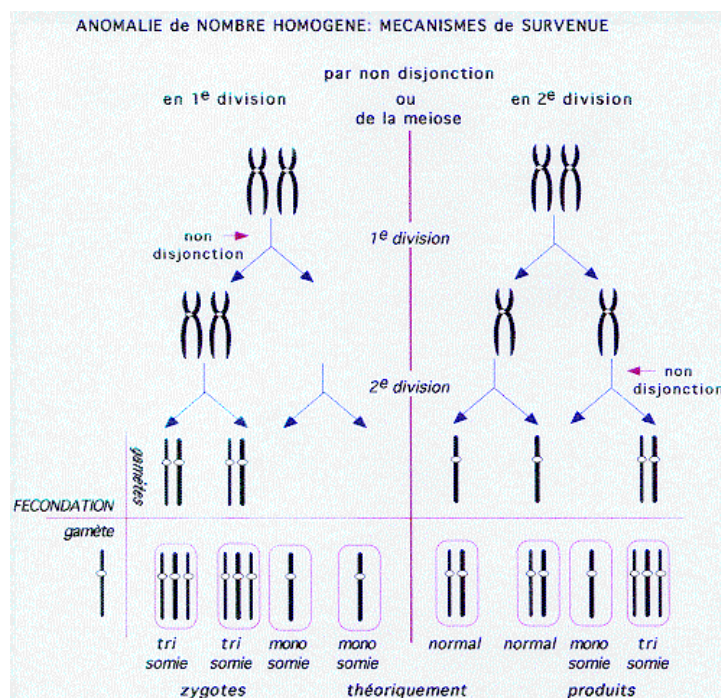
Les anomalies chromosomiques équilibrées n'ont aucune conséquence phénotypique, mais ont un risque de déséquilibre dans la descendance.

Les anomalies déséquilibrées peuvent provoquer de graves maladies chez le sujet porteur ou dans sa descendance.

Le chromosome remanié est appelé dérivé (der), il porte le numéro du chromosome dont il possède le centromère.

- ✓ **Équilibrées** : elles peuvent entraîner, lors de la méiose, la formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes anormaux, ce qui se traduira par la survenue d'avortements ou par la naissance d'enfants porteurs d'anomalies congénitales.
- ✓ **Non équilibrées** : elles peuvent survenir de novo c'est-à-dire de façon accidentelle (délétions, translocations non équilibrées de novo, etc.) ou être la conséquence d'un remaniement parental équilibré.

Ces anomalies sont caractéristiques voire pathognomoniques dans les leucémies et les sarcomes ((t(9;22) dans la leucémie myéloïde chronique, t(3;13)(q35;q14) dans le rhabdosarcome alvéolaire). Elles signent alors le diagnostic, et définissent le pronostic.



| Type de d'anomalies  | Fréquence pour 10 000 naissances  | Nombre annuel de cas sur 800 000          |
|--|---|---|
| <b>Anomalies de nombre (aneuploïdies)</b><br>- chromosome X (surtout 45,X ou 47,XXX)<br>- chromosome Y (47,XYY)<br>- trisomie 21<br>- autres trisomies (18, 13, 8)                                 | <b>34,8 / 10 000</b><br>15 / 10 000<br>5, 3 / 10 000<br>12,1 / 10 000<br>2,4 / 10 000 | <b>2 784</b><br>1200<br>424<br>968<br>192 |
| <b>Anomalies de structure non équilibrées</b><br>Déletions, duplications, isochromosomes, anneaux, marqueurs, translocations robertsoniennes ou réciproques,                                       | <b>6,2 / 10 000</b>   | <b>496</b>                                |
| <b>Total de la pathologie chromosomique</b>  | <b>41 / 10 000</b>  | <b>3 280</b>                              |
| <b>Anomalies de structure équilibrées (en général non pathologiques)</b><br>translocations robertsoniennes ou réciproques, inversions (identification par marquage de bande en moyenne résolution) | <b>49 / 10 000</b>  | <b>3 920</b>                              |
| <b>Total des anomalies chromosomiques</b>  | <b>90 / 10 000</b>  | <b>7 200</b>                              |

www.orpha.net

### Références bibliographiques :

1. Abdelali M. Génétique Humaine. Office des Publications Universitaires, 2006.
2. Cunin R. Variation de la structure et du nombre de chromosomes. L'essentiel de la génétique, Pierce, 2012, 67-192.
3. Hartmann L, Lejeune J. Techniques d'analyses chromosomiques. Biologie génétique, 1977, 5-12.
4. Jorde L, Carey C, Bamshad M. Génétique Médicale. Campus référence. Elsevier 2003.
5. Robert JM, Plauchu H, Giraud f et coll. Génétique et Cytogénétique cliniques.
6. Thompson M, Mac Innes R, Willard H. Base chromosomique de l'hérédité. Génétique Médicale, 1995, 13-30.

Jean-Loup Huret, Louis Dallaire .Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology .2002