

Cytogénétique

Les anomalies chromosomiques de Nombre et de Structure

Objectifs spécifiques :

- Définir la cytogénétique
- Identification et définition des régions et bandes dans un chromosome
- Expliquer la technique du caryotype
- Les anomalies de nombre
- Les anomalies de structure

I. Introduction :

La cytogénétique médicale est née à la suite de la mise en évidence de la première anomalie chromosomique chez l'homme en 1959, la trisomie 21. Depuis, de nombreuses anomalies chromosomiques ont été identifiées dans différents contextes : syndrome malformatif, déficience intellectuelle, fausses couches à répétitions, petite taille, tumeurs, etc. Il est possible de distinguer trois grands types d'anomalies chromosomiques : les anomalies de nombre des chromosomes, les anomalies de la structure des chromosomes qui peuvent être équilibrées ou déséquilibrées et les anomalies chromosomiques rares comme les fragilités chromosomiques.

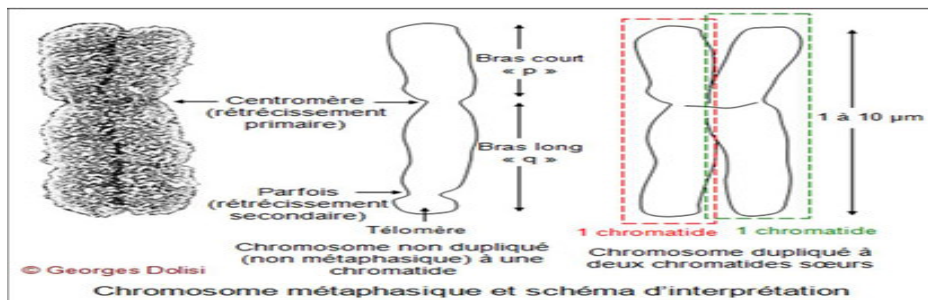
La cytogénétique est l'étude du matériel génétique au niveau cellulaire ; la génétique moléculaire étudie la structure et la fonction des gènes au niveau moléculaire (ADN).

1. Chromosome :

Un chromosome est une structure constituée d'ADN et de protéines. Chez les bactéries, la grande molécule d'ADN circulaire qui baigne dans le cytoplasme est appelée chromosome bactérien.

Dans les cellules eucaryotes, les chromosomes se trouvent dans le noyau ; leur nombre varie en fonction des espèces. En dehors des moments où la cellule se divise, les chromosomes ne peuvent pas être visualisés individuellement. Lorsque la division cellulaire se prépare, ils se condensent et deviennent distincts. Au moment de la division cellulaire (mitose), les

chromosomes, formés de deux chromatides identiques reliées au niveau du centromère, se coupent en deux : chaque chromatide part dans une cellule-fille. Une phase de synthèse d'ADN permettra ensuite de doubler l'ADN de la cellule-fille.



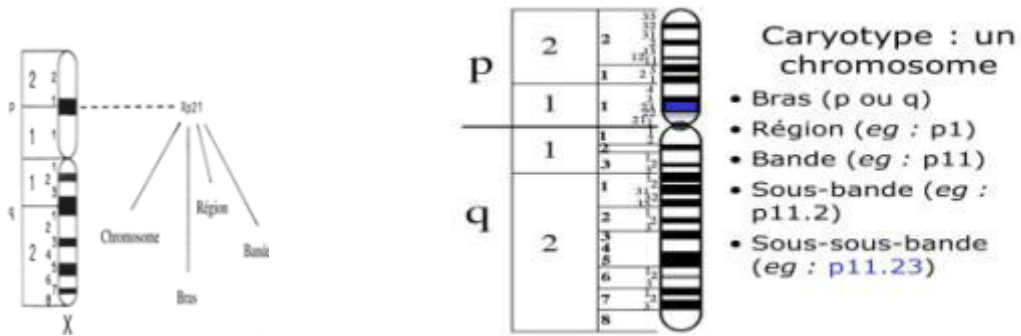
2. Les chromosomes humains :

Une cellule humaine contient 23 paires de chromosomes ($2n = 46$ chromosomes), dont 22 sont communes aux deux sexes : les paires d'autosomes. Les deux chromosomes restants sont les chromosomes sexuels. Chez la femme, ce sont deux chromosomes X. Chez l'homme, ils sont différents, l'un est un chromosome X et l'autre, beaucoup plus court est appelé chromosome Y. Dans les gamètes comme le spermatozoïde, seuls 23 chromosomes sont présents (n). En effet, au cours de la méiose, une division cellulaire indispensable à la formation des gamètes, les deux chromosomes d'une même paire se séparent.

Certaines maladies génétiques sont liées à des aberrations chromosomiques. Par exemple, la trisomie 21 est due à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. De même, le syndrome de Klinefelter touche des garçons qui possèdent trois chromosomes sexuels : XXY. Les femmes atteintes du syndrome de Turner n'ont qu'un chromosome X.

3. Identification et définition des bandes et régions :

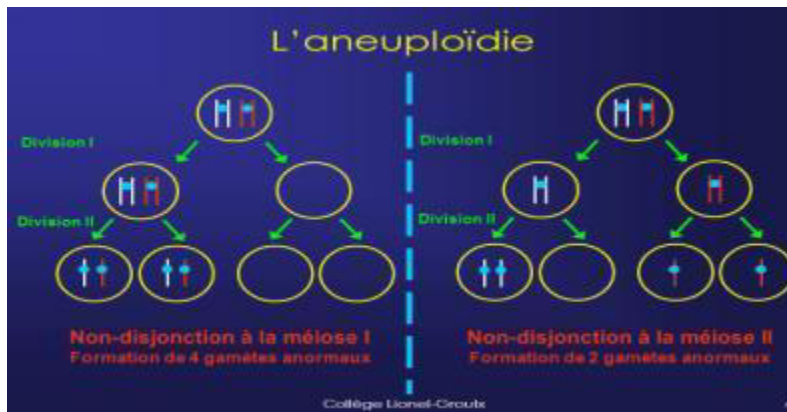
L'identification des bandes chromosomiques fournit des caractéristiques morphologiques nouvelles servant à la reconnaissance des chromosomes humains et de leurs parties. En plus du télomère, du centromère et des bras, on a sélectionné des points de repères spéciaux (Bandes bien définies) pour subdiviser les bras en régions. On reconnaît les régions 1, 2, 3 et 4 en allant du centromère vers le télomère en utilisant la nomenclature établie à la conférence de Paris en 1971.



II. Les anomalies de nombre :

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure qui demeure normale. Les plus fréquentes sont les aneuploïdies c'est-à-dire la perte ou le gain d'un ou quelques chromosomes (monosomies). Les polyploïdies désignent un nombre anormal de lots haploïdes entiers (trisomies, tétrasomie, pentasomie).

Ces aberrations résultent d'une anomalie de la non disjonction au cours de la méiose.



1. Trisomie :

Une trisomie correspond à la présence d'un chromosome supplémentaire. Le nombre de chromosomes est donc de 47 et non plus 46. Tous les chromosomes peuvent être impliqués, mais seulement trois trisomies autosomiques sont viables à l'état homogène dans l'espèce humaine :

- Trisomie 21 (Syndrome de Down)
- Trisomie 13 (Syndrome de Patau)
- Trisomie 18 (Syndrome d'Edwards)

D'autres trisomies peuvent être observées en mosaïques, pour le 8 ou le 9 par exemple le gain d'un chromosome peut également concerner les gonosomes.

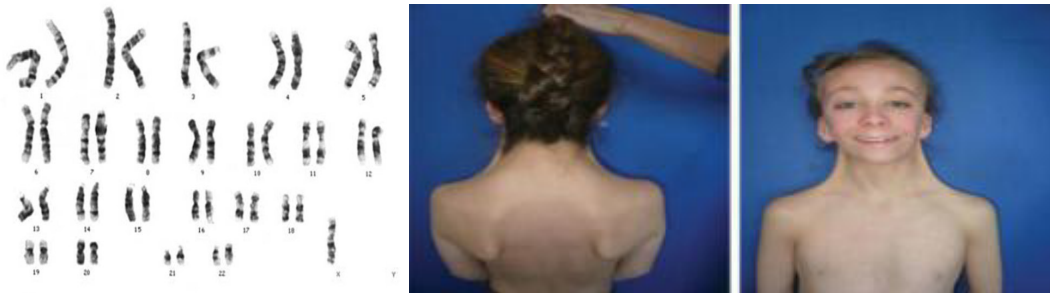
- Trisomie X (Syndrome Triple X)
- Le Syndrome de Klinefelter : l'individu possède deux chromosome X et un chromosome Y (XXY).
- Le Syndrome de Jacob : l'individu possède un chromosome Y en double exemplaire, et un chromosome X (XYY).



Caryotype syndrome du trisomie 21

2. Monosomie :

Une monosomie correspond à la perte d'un chromosome. Le nombre de chromosome est donc 45. Pour ce qui concerne les chromosomes sexuels, la monosomie X est responsable du Syndrome de Turner, il s'agit de la seule monosomie homogène viable dans l'espèce humaine.



Caryotype syndrome de Turner

3. Polyploïdies :

Elles correspondent à un nombre anormal de lots haploïdes entiers. Chaque individu est constitué d'un lot haploïde maternel (n) et d'un lot haploïde paternel (n) soit 2n. Chez l'homme ont été décrit des :

- Triploïdie (3n) : 69 chromosomes
- Tétraploïdie (4n) : 92 chromosomes

Les polyploïdies homogènes sont habituellement létales, mais peuvent être viables mosaïques.

III. Les anomalies de structure :

Les anomalies de structure sont le résultat de cassures des chromosomes durant la méiose suivies par un ou plusieurs recollements anormaux.

Les anomalies de structure peuvent affecter un chromosome ou deux chromosomes, homologues ou non homologues, parfois davantage ; elles peuvent être équilibrées ou non équilibrées. Les remaniements équilibrés n'entraînent pas de perte ou de gain de matériel chromosomique et n'ont habituellement pas d'effet phénotypique.

On différencie les anomalies de structure touchant un seul chromosome des anomalies structure touchant deux chromosomes qui impliquent un échange de matériel génomique.

1. Anomalies de structure touchant un seul chromosome

1.1. Délétion (Del) :

1.1.1. **Délétion terminale** : perte de l'extrémité du chromosome.

Exemple : 46, XY, del (4)(p15.1) délétion du bras court du chromosome 4 avec le point de cassure dans la bande p15.1

1.1.2. **Délétion intercalaire** : perte d'un segment à l'intérieur d'un chromosome.

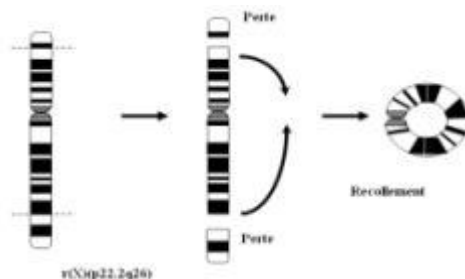
Exemple : 46,XY, del (5) (q13q33) délétion intercalaire avec cassure et réunion des bandes 5q13 et 5q33.

Exemple : délétion partielle du bras court p du chromosome 5 –cri de chat



1.2. En anneau (r) :

Les anneaux résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie par un recollement avec perte des segments distaux.

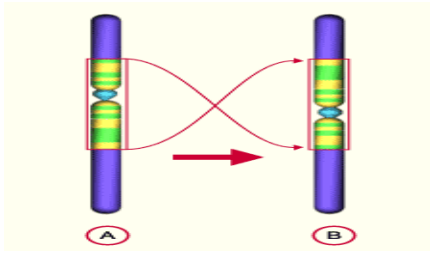


1.3. Inversion (inv) :

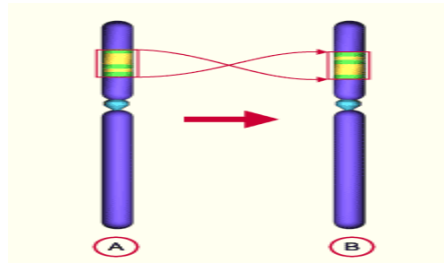
Un segment de chromosome a subi une rotation de 180° (deux points de cassure).

1.3.1. **Inversion par acentrique** : les points de cassure sont sur le même bras.

1.3.2. **Inversion péricentrique :** les points de cassure sont de part et d'autre du centromère.



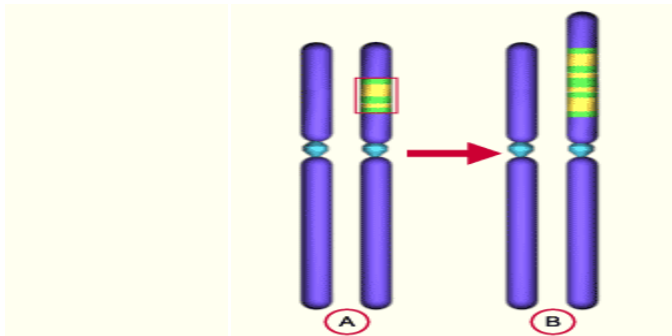
Inversion péricentrique



inversion par acentrique

1.4. Duplication :

Une duplication désigne un fragment chromosomique dédoublé. La duplication est parfois décrite comme une "trisomie partielle". Décrite comme une "**trisomie partielle**". Lorsqu'il y a duplication, la personne possède **3 copies** du gène qui se trouve dans le segment touché.



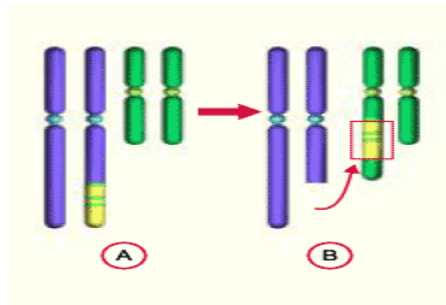
2. Anomalies de structure touchant deux chromosomes

Deux chromosomes ou plus translocation : des segments chromosomiques sont échangés entre deux ou plusieurs chromosomes.

2.1. Insertion :

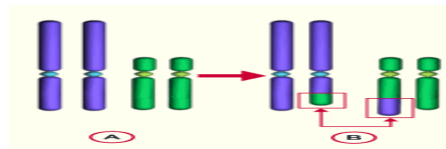
Un segment chromosomique est inséré dans un autre chromosome qui est écrit en premier.

Exemple : 46, XY, ins (5)(p142q222q32) insertion directe : le segment 2q22-2q32 est inséré dans le bras court du chromosome 5 et la bande 2q22 est plus proche du centromère que la bande 2q32.



3. Translocation réciproque :

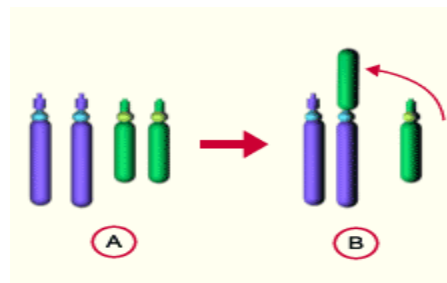
Une translocation réciproque est un échange de fragments chromosomiques entre 2 chromosomes non homologues. C'est une anomalie relativement fréquente. Les translocations réciproques sont souvent équilibrées, car la totalité de l'information génétique est présente. Les problèmes surgissent lors de la formation des gamètes.



4. Translocation robertsonienne

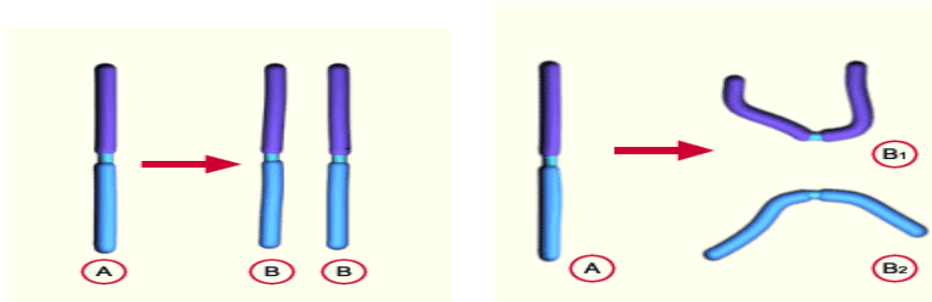
La translocation robertsonienne est un autre type d'anomalie fréquemment observée (1 :1000 nouveau-nés). Elle implique deux chromosomes acrocentriques du groupe G et D. elle est aussi appelée fusion centrique de deux chromosomes acrocentriques. Il s'agit d'un cas particulier de translocation. Le bras court des chromosomes acrocentriques (le plus souvent chromosomes 14 et 21 ou 22) porteur de séquences satellites est perdu et une fusion centrique .

Exemple : $t(14q21$ respectivement $14q22q)$ du reste des chromosomes, c'est-à-dire de leur bras long s'en suit.



5. Isochromosome :

La formation d'un isochromosome est une malformation chromosomique relativement fréquente au niveau du chromosome X. Elle résulte de la division transversale et non pas longitudinale



Référence :

Dimassi ^{a, b, c}, M. Tilla ^a, D. Sanlaville ^{a, b, c, *} ^a Service de génétique, hospices civils de Lyon, GHE, CBPE, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

^b Université Claude-Bernard-Lyon-1, 43, boulevard du 11-Novembre-1918, 69100 Villeurbanne, France ^c CRNL, équipe TIGER, CRNL Inserm U1028, CNRS-UMR5292, centre hospitalier Le-Vinatier, bâtiment 452, 95, boulevard Pinel, 69675 Bron cedex, France