

## Chapitre 5 : Eléments de Cytogénétique

### A- Anomalies chromosomiques (mécanismes et nomenclature)

#### Origine des aberrations chromosomiques

Les aberrations chromosomiques résultent d'accidents mécaniques que subit le chromosome lors de la division cellulaire. Lors de la méiose, deux mécanismes sont possibles :

- la **non disjonction** aboutissant à des anomalies du nombre : ex. Trisomie 21 ;
- la **cassure** aboutissant à des anomalies de structure :

- la cassure simple entraîne la perte d'un fragment de chromosome, il s'agit d'une **délétion simple**,
- la cassure double peut permettre une **délétion intercalaire**, le segment distal se recollant au segment restant avec ou sans inversion.
- Enfin, en cas de cassure, le fragment libre peut rejoindre un autre chromosome; il y a alors **translocation**.

#### Nature d'une anomalie chromosomique:

- **CONSTITUTIONNELLE:**

Les différents organes "l'ensemble de l'individu" ont la même anomalie. L'accident chromosomique est produit avant la fécondation dans l'un des gamètes.

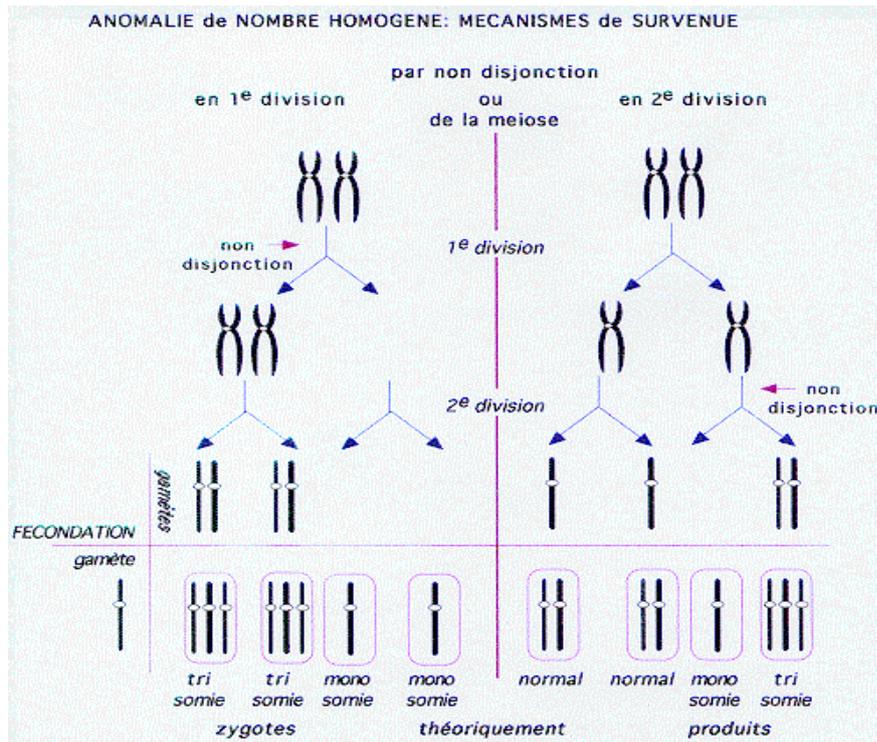
- **ACQUISE:**

Un seul organe est touché, l'accident chromosomique s'est produit au cours de la vie de l'individu; il est acquis par rapport au caryotype constitutionnel. Le sujet est porteur d'un processus cancéreux sur l'organe impliqué.

#### HOMOGENES PAR NON DISJONCTION MEIOTIQUE (VOIR FIGURE)

##### Autosomes

- une non disjonction en première division produit 4 gamètes déséquilibrés.
- une non disjonction en deuxième division produit 2 gamètes déséquilibrés et 2 gamètes normaux.
- Les gamètes possédant un **autosome en excès** produisent un zygote trisomique: de nombreuses trisomies ne sont pas viables, ou sous forme de fausses couches spontanées (trisomie 16 par exemple). D'autres sont plus ou moins viables: trisomies 21, 13, 18, 8.
- Les gamètes **nullisomiques** produisent des monosomies. Les monosomies, bien que produites en nombre théoriquement égal aux trisomies, subissent une élimination précoce encore plus stricte.



**Gonosomes**

Pour les gonosomes, la viabilité des concepts déséquilibrés est plus grande, et le phénomène de non disjonction apparaît alors, dans la grande variété de ses conséquences.

**Tableau:** Formules gonosomiques des zygotes produits pour tous les types de gamètes obtenus. Les cases non remplies ne donnent pas de concepts viables. Les cases XX et XY avec une ° sont des zygotes normaux issus de gamètes normaux. Les cases avec une \* sont des zygotes normaux éventuellement produits par des gamètes dont les anomalies se sont compensées.

gamètes	O	Y	X	XY	YY	XX	XYY	XXY	XXYY
O			X	XY*		XX*	XYY	XXY	XXYY
X	X	XY°	XX°	XXY	XYY	XXX	XXYY	XXXY	
XX	XX*	XXY	XXX	XXXY	XXYY	XXXX	XXXXY		
XXX	XXX	XXXY	XXXX	XXXXY		XXXXX			
XXXX	XXXX	XXXXY	XXXXX						

**Homogènes par anomalie de la fécondation**

- Entraînent une polyploidie, le mécanisme de formation des triploïdies est double:
  1. **la digynie:** non expulsion du 2ème globule polaire.

2. **la diandrie**: fécondation d'un ovocyte I par 2 spermatozoïdes. La diandrie est 4 fois plus fréquente que la digynie.

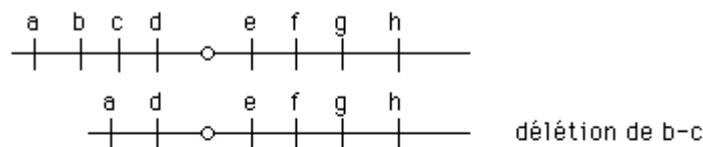
- On obtient le plus souvent des **triploïdies** ( $3N = 69$  chromosomes): 69, XXX ou 69, XXY ou 69, XYY. Présentes dans 20 % des **fausses couches spontanées**, elles peuvent aboutir à la naissance d'enfants vivants, qui meurent très rapidement.
- **Tétraploïdies**:  $4N = 92$  chromosomes (très rares naissances vivantes décrites, rapidement fatales). Présentes dans 6 % des fausses couches spontanées.
- Ces accidents de la fécondation sont estimés à 2 à 3 % des oeufs fécondés.

### MOSAIQUES

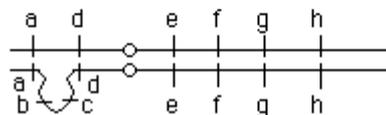
- Un individu en mosaïque est constitué de deux (ou plus de deux) populations à contenu chromosomique différent, mais provenant du même zygote (une mosaïque est notée par une barre oblique entre les 2 clones décrits; ex: trisomie 21 en mosaïque 46, XY / 47, XY, +21).
- Elle a pour cause une non-disjonction mitotique: 1 cellule fille emportera 3 chromatides sur les 4, l'autre cellule fille n'emportant qu'une chromatide sera donc monosomique pour ce chromosome. Les autres cellules présentes chez ce zygote se divisent normalement. Dans l'exemple de la trisomie 21 en mosaïque, le clone monosomique 21, non viable a disparu.
- L'intensité du phénotype dépend du dosage respectif de ces deux populations cellulaires.
- Un cas particulier de mosaïque est le monozygotisme hétérocaryote où deux jumeaux vrais sont par exemple l'un 46, XY, garçon normal, l'autre 45, X avec syndrome de Turner. Pour ce dernier, la perte de l'Y a coïncidé avec la séparation de l'oeuf pour former les deux jumeaux.

## Principales anomalies de structure

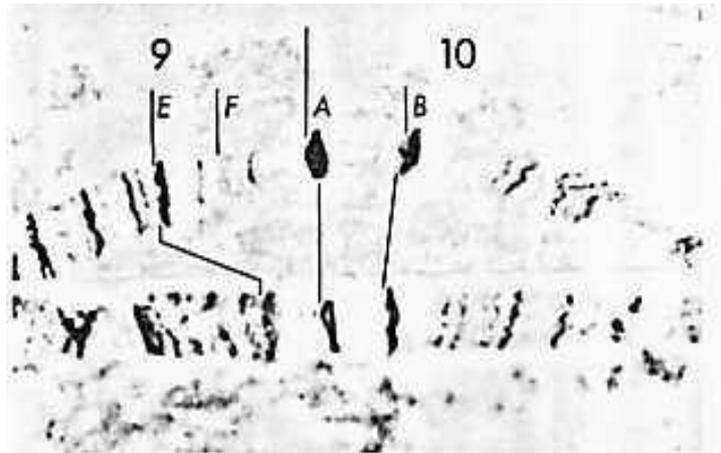
### Délétions ou déficiences



formation d'une boucle de délétion lors de l'appariement entre chromosomes.

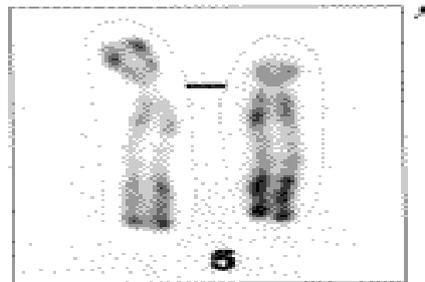


**Observation d'une délétion: comparez la structure des bandes entre les deux chromosomes.**



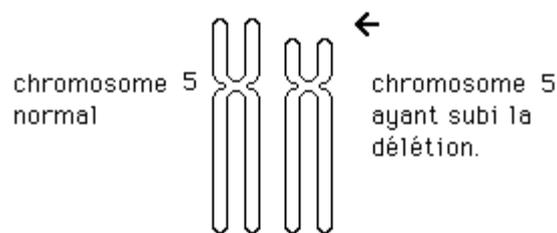
Exemple de délétion: le syndrome du cri du chat chez l'homme est causé par une délétion de l'extrémité du bras court du chromosome 5.

**Syndrome du Cri du Chat**



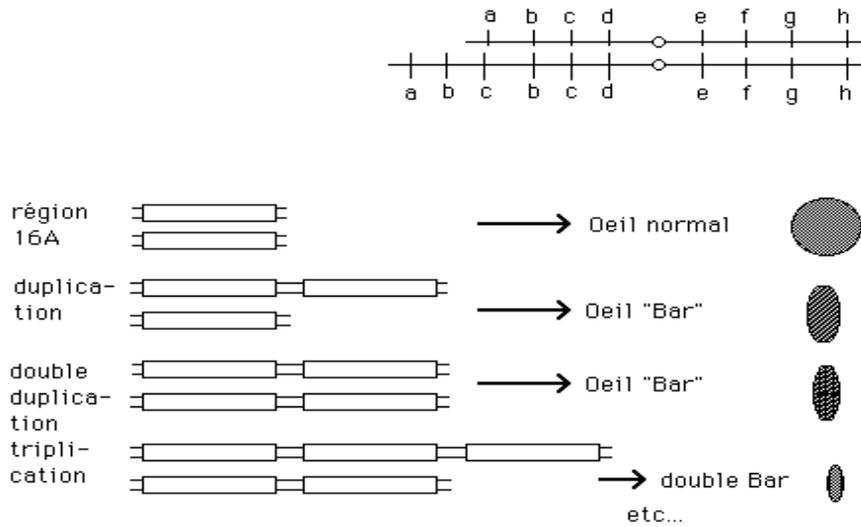
A - Paire de chromosomes n° 5 d'un enfant atteint de la maladie du cri du chat

La paire 5 de chromosomes se présente ainsi chez un individu atteint:



**Duplications**

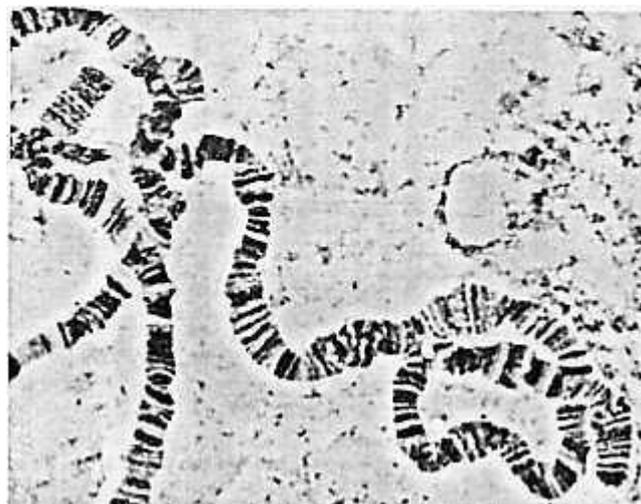
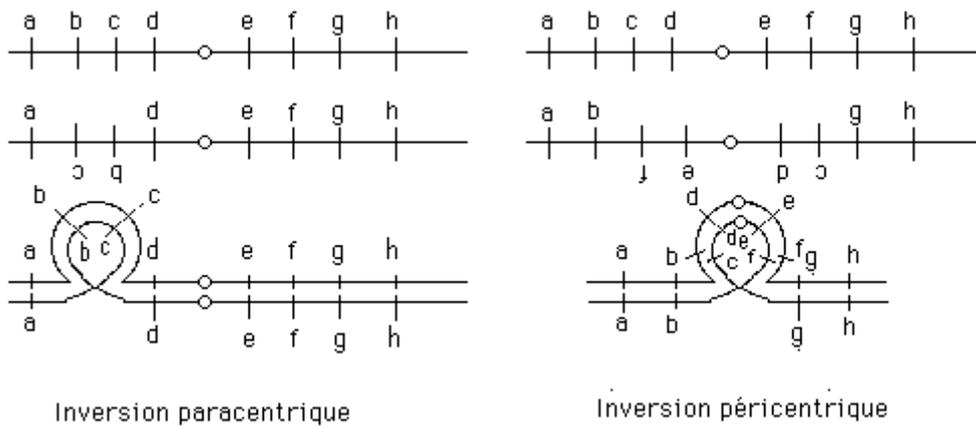
Exemple: la "mutation Bar" chez la drosophile est due à une duplication d'une région de chromosome



Duplication de la région b-c

Les duplications et les délétions se produisent à la suite de cassures ou de crossing-over inégaux.

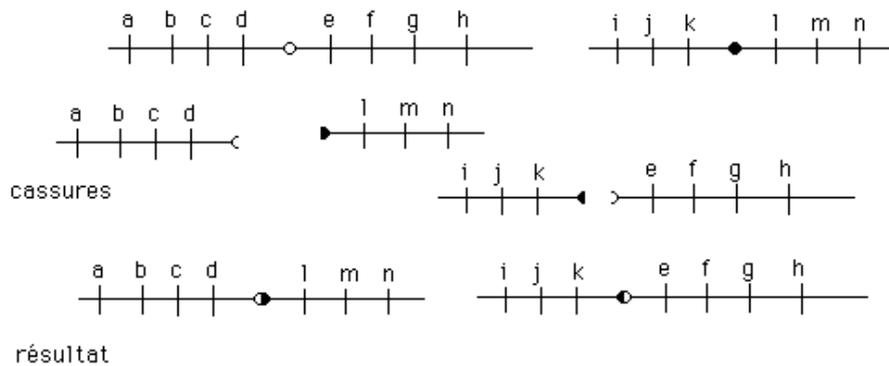
Inversions



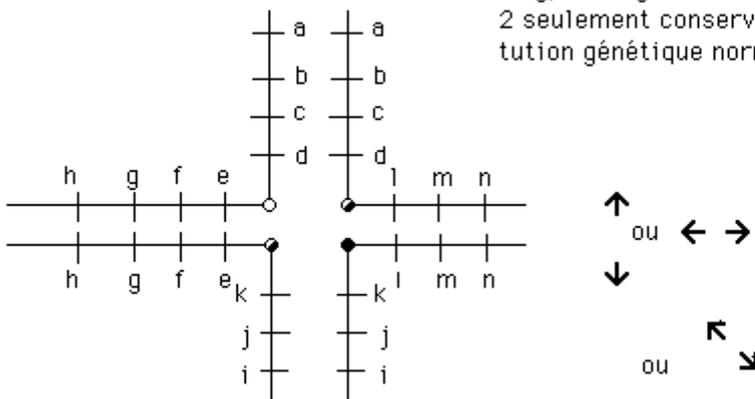
Une inversion

Translocations

Les translocations réciproques correspondent à un échange de segments entre chromosomes non homologues. **Note:** les cassures et les échanges peuvent se faire à n'importe quel endroit du chromosome. La cassure a été représentée ici au niveau du centromère.



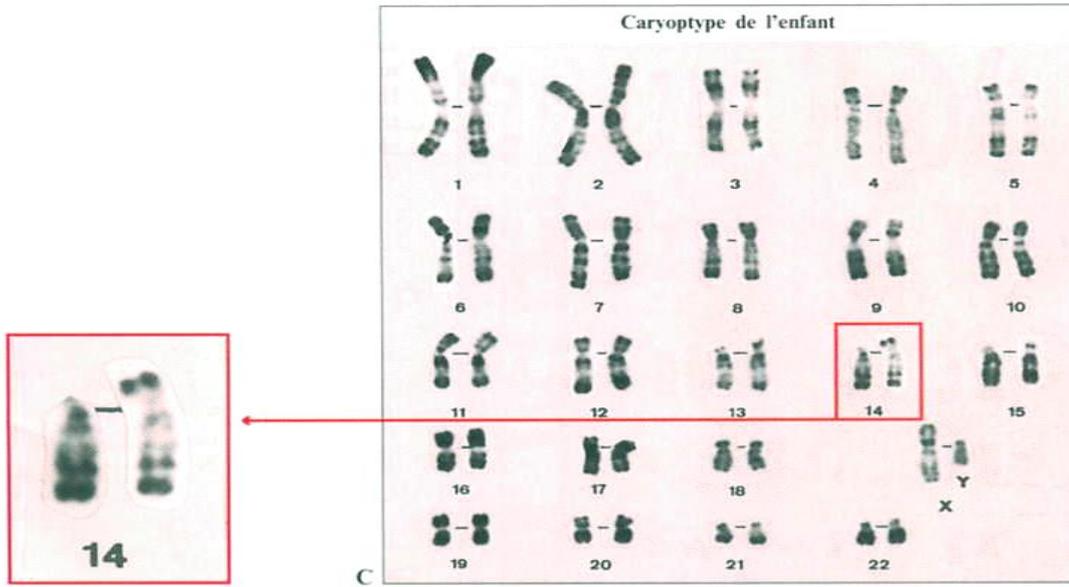
Appariement à la méiose



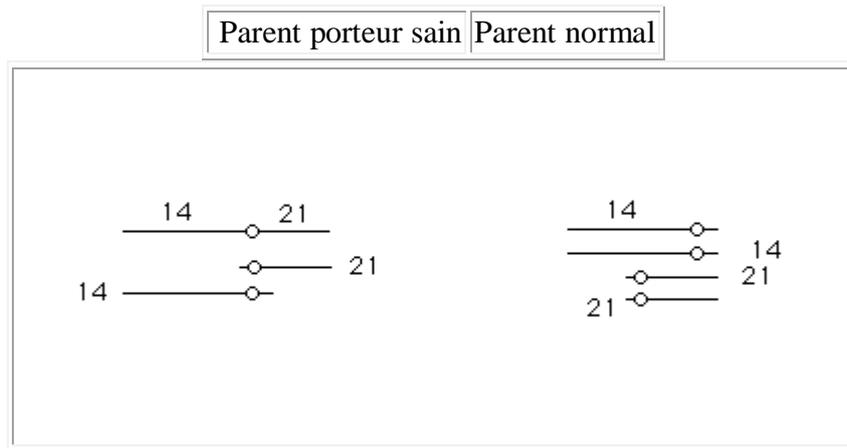
Il se forme un quadrivalent  
6 types de gamètes sont possibles;  
2 seulement conservent la constitution génétique normale.

Les translocations peuvent transmettre des anomalies chromosomiques héréditaires.

C'est le cas de la translocation entre les chromosomes 14 et 21 chez l'homme: Syndrome de Down héréditaire.



Translocation 14-21



Gamètes du parent porteur	Gamètes du parent normal	Génotype du zygote	Destin du zygote
			Trisomie 21 Synd. de Down
			Trisomie 14 non viable
			Normal
			Monosomie 14 non viable
			Monosomie 21 non viable
			Porteur sain

## B : Interprétation du caryotype

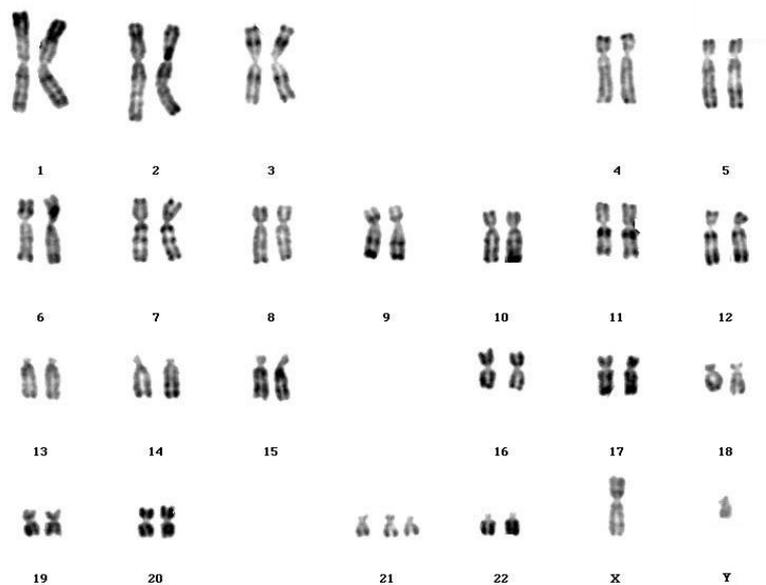
Il existe une nomenclature internationale (ISCN : International System for human Cytogenetic Nomenclature) permettant de définir précisément la constitution chromosomique d'un sujet.

### Cytogénétique conventionnelle

La formule chromosomique est le moyen d'exprimer le résultat du caryotype et se déchiffre de la façon suivante : «nombre de chromosomes par cellule», «liste des chromosomes sexuels présents» ±, «liste des anomalies trouvées».

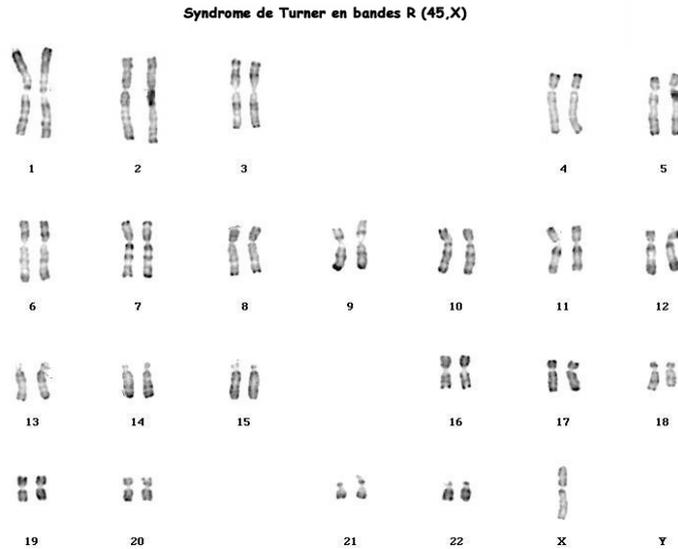
#### Exemples :

- Caryotype masculin normal : (46,XY) c'est-à-dire 46 chromosomes par cellule, dont un chromosome X et un chromosome Y.
- Caryotype féminin normal : (46,XX) c'est-à-dire 46 chromosomes par cellule, dont deux chromosomes X.
- Trisomie 21 : (47,XY,+21) c'est-à-dire 47 chromosomes par cellule, dont un chromosome X et un chromosome Y, + un chromosome 21 surnuméraire :

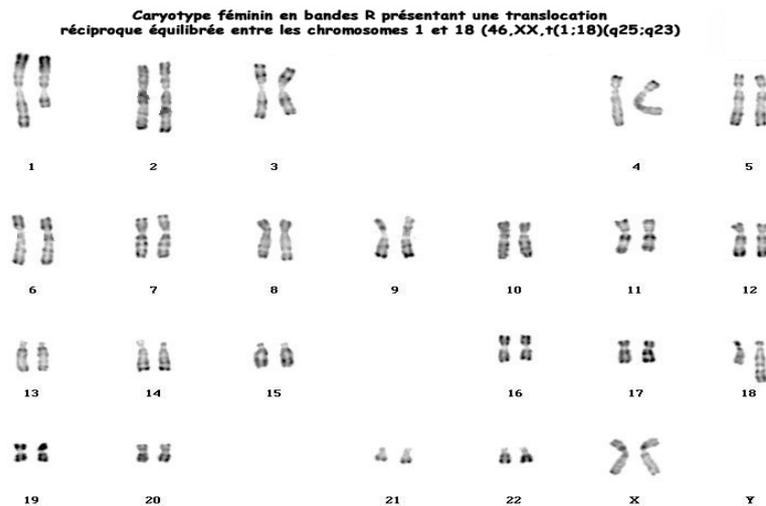


#### Trisomie 21 libre chez un sujet masculin avec banding

- Syndrome de Turner : (45,X) c'est-à-dire 45 chromosomes par cellule, avec un seul gonosome qui est un chromosome X :



- Translocation : 46,XX,t(1;18) c'est-à-dire 46 chromosomes par cellule, dont deux chromosomes X et une translocation entre un chromosome 1 et un chromosome 18 :



Toutes les anomalies chromosomiques sont identifiées par une abréviation, permettant de les décrire dans la formule chromosomique. En cas d'existence de points de cassure, ils peuvent être aussi indiqués.