

Anomalies chromosomiques



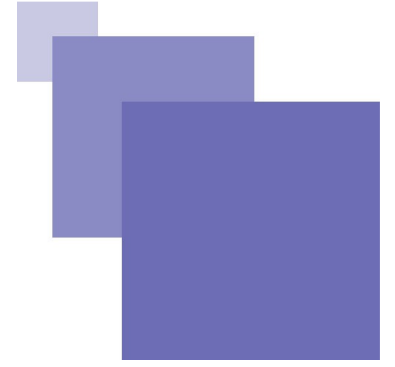
MENAKH MOUNA
DÉPARTEMENT DES SCIENCES NATURELLES
ET DE LA VIE
CENTRE UNIVERSITAIRE DE MILA
EMAIL : M.MENAKH@CENTRE-UNIV-MILA.DZ

Table des matières



Introduction	5
I - Classification des anomalies chromosomiques	7
A. Selon l'époque de leur apparition.....	7
B. Selon leur répartition dans l'organisme.....	7
C. Selon les modifications apportées au phénotype.....	9
D. Selon leur nature.....	9
II - Anomalies de nombre	11
A. Aneuploïdie.....	12
1. Définition.....	12
2. Fréquences des aneuploïdies autosomiques.....	12
3. Fréquence des aneuploïdies gonosomiques.....	13
B. Polyploïdie.....	14
1. Définition.....	14
C. Monoploïdie:.....	15
1. Définition.....	15
2. Fréquence des polyploïdies et monoploïdies.....	15
D. Mécanisme d'apparition des anomalies de nombres.....	15
1. Mécanisme d'apparition des aneuploïdies.....	15
2. Mécanismes d'apparition des polyploïdies.....	17
III - Anomalies de structure	19
A. Anomalies portant sur un seul chromosome.....	19
1. Délétion (<i>del</i>).....	19
2. Duplication (<i>dup</i>).....	19
3. Inversion (<i>inv</i>).....	20
4. Isochromosome (<i>i</i>).....	21
5. Chromosome en anneau (<i>r</i>).....	21
B. Anomalies portant sur deux chromosomes.....	22
1. Translocation.....	22
2. Insertion (<i>ins</i>).....	23
3. Chromosomes dicentriques (<i>dic</i>) ou pseudodicentriques (<i>psu dic</i>).....	24
4. Autres anomalies.....	25

Introduction



Une anomalie chromosomique est un **changement** dans **la structure** ou **le nombre** de chromosomes + attendus d'un individu ; tout changement par rapport au caryotype normal. Ces anomalies chromosomiques peuvent être constitutionnelles ou acquises, homogènes ou en mosaïque, de nombre ou de structure, équilibrées ou déséquilibrées.

Classification des anomalies chromosomiques



Selon l'époque de leur apparition	7
Selon leur répartition dans l'organisme	7
Selon les modifications apportées au phénotype	9
Selon leur nature	9

A. Selon l'époque de leur apparition

1. **Les anomalies constitutionnelles**: se produisent avant la fécondation, dans l'un des gamètes des parents, ou bien lors des premières divisions du zygote. Le sujet porteur a souvent une dysmorphie et/ou des malformations viscérales, et/ou un retard du développement psychomoteur.
2. **Les anomalies acquises**: l'anomalie chromosomique se produit au cours de la vie d'un individu qui est né avec un caryotype normal. Un seul organe (ou tissu) est touché, les autres organes (tissus) sont normaux. Le sujet est porteur d'un processus cancéreux dans la localisation impliquée.

B. Selon leur répartition dans l'organisme

1. **Les anomalies homogènes** : L'anomalie chromosomique est dite homogène si toutes les cellules de l'organisme portent la même anomalie.
2. **Les anomalies en mosaïque** : L'anomalie chromosomique est dite en mosaïque si une partie des cellules de l'individu portent l'anomalie alors que d'autres sont normales.



Exemple

une anomalie constitutionnelle survenue dans un gamète parental (spermatozoïde par exemple) (ex : +21) se retrouvera chez toutes les cellules de l'enfant descendant (**une trisomie 21 homogène = 47,XY, +21**).



Exemple

une anomalies en mosaïque: Le tissu cancéreux seul porte l'anomalie les autres

cellules sont normales

C. Selon les modifications apportées au phénotype

1. **Anomalies déséquilibrée «non équilibrées»** : perte ou gain de matériel génétique (visible au caryotype classique) dont la conséquence est décelable au niveau du phénotype.
2. **Anomalies équilibrées** : on ne constate ni une perte ni un gain de matériel génétique. Habituellement, ces anomalies n'ont pas d'effet phénotypique; sauf lorsqu'il s'agit d'une anomalie de structure, qui entraîne la cassure du chromosome au niveau d'un gène indispensable au développement normal.

D. Selon leur nature

1. **Les anomalies de nombre** : affectent le nombre des chromosomes. On parle d'anomalies chromosomiques de nombre si un (des) chromosome(s) est (sont) surnuméraire(s) (trisomie) (ex : +21) ou manquant(s) (monosomie) ex : XO par perte d'un gonosome.
2. **Les anomalies de structure** : On parle d'anomalies chromosomiques de structure s'il y a une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'une perte ou d'un réarrangement (recollement anormal) d'une partie du matériel génétique.

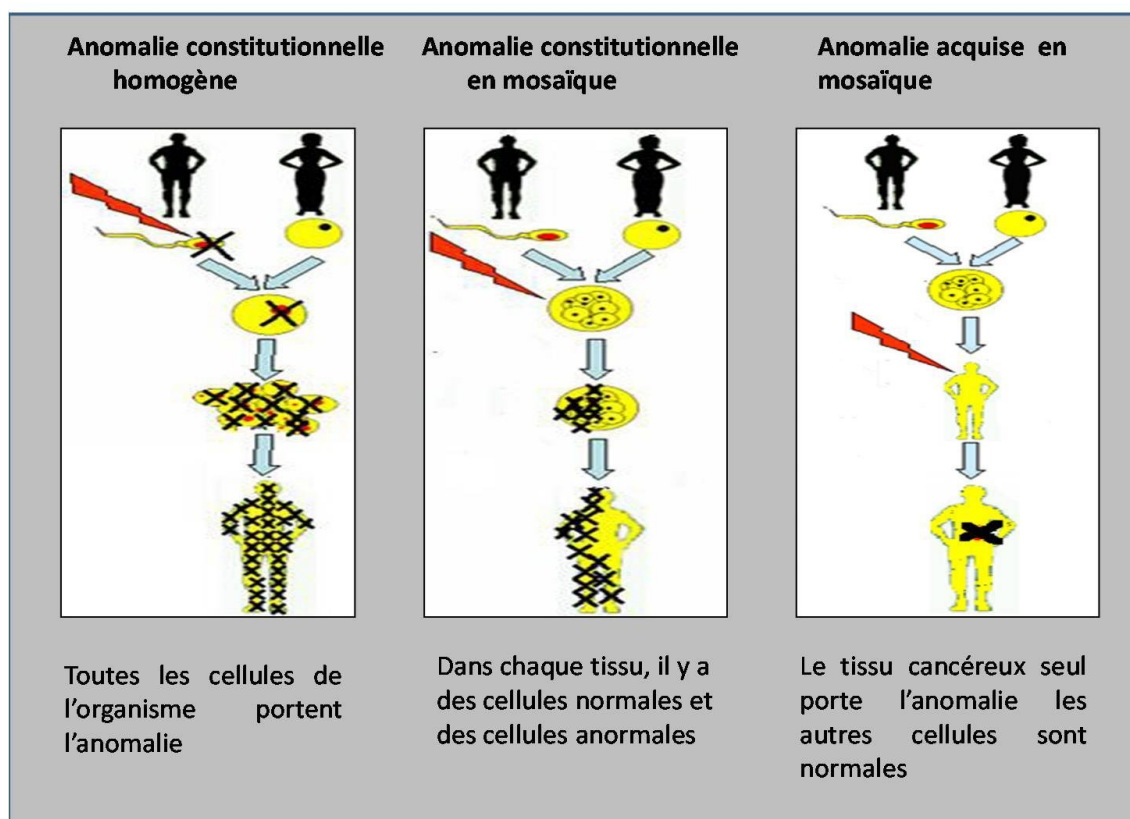
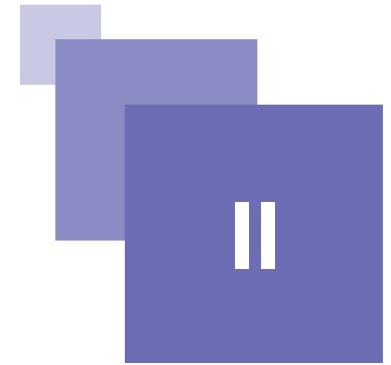


Figure 01 : Les anomalies chromosomiques selon l'époque de leur apparition

Anomalies de nombre



Aneuploïdie	12
Polyploïdie	14
Monoploïdie:	15
Mécanisme d'apparition des anomalies de nombres	15

A. Aneuploïdie

1. Définition



Définition

L'aneuploïdie est caractérisée par la présence de chromosomes en plus ou en moins dans une paire de chromosomes. Le nombre de chromosomes dans les autres paires reste inchangé. On distingue :

1. **L'aneuploïdie par excès** : qui correspond à un gain de chromosomes
 - La trisomie [$2n + 1$]
 - La tétrasomie [$2n + 2$]
 - La pentasomie [$2n + 3$],....etc.
2. **L'aneuploïdie par défaut** : qui correspond à une perte de chromosomes
 - La monosomie [$2n - 1$]
 - La nullisomie [$2n - 2$]

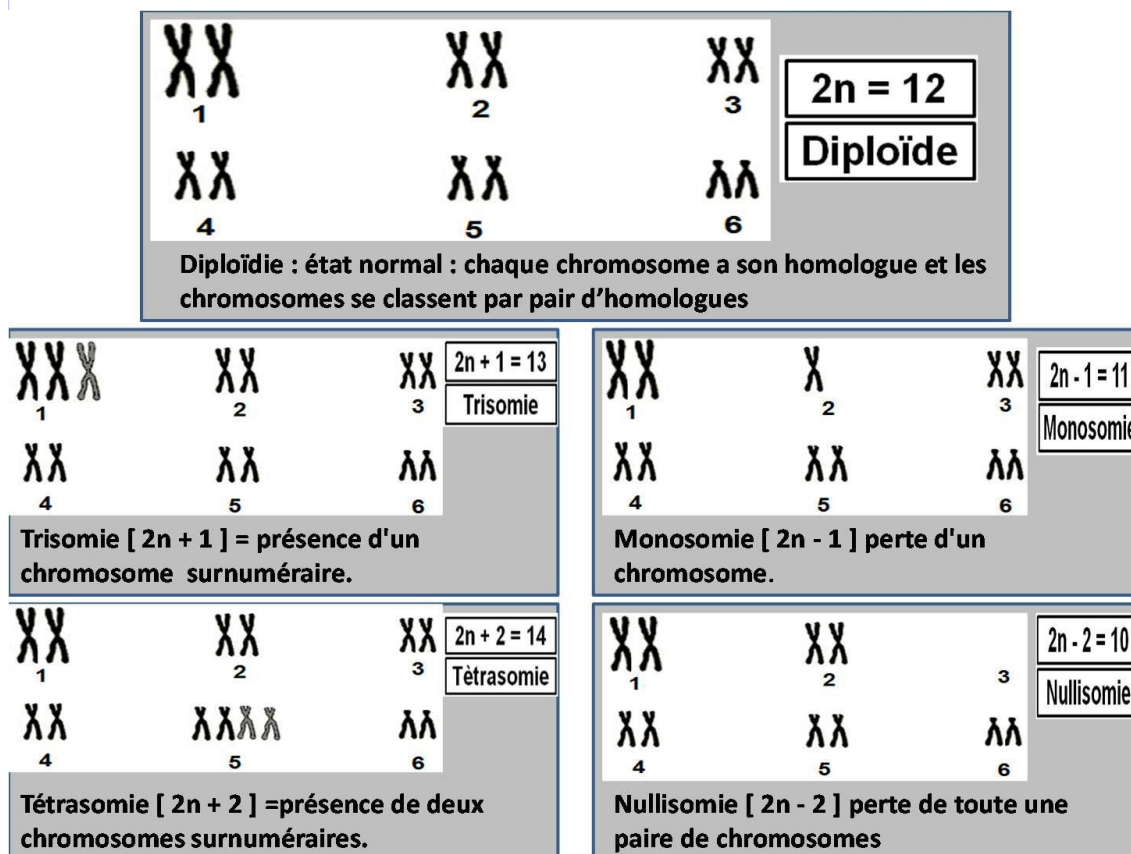


Figure 02 : Aneuploïdie

2. Fréquences des aneuploïdies autosomiques

Chez les humains les trisomies autosomiques complètes peuvent exister pour n'importe quel chromosome, mais elles sont rarement compatibles avec la vie, elles entraînent des malformations importantes. Les anomalies les plus fréquentes à la naissance sont :

- **La trisomie 21 (syndrome de Down)**
- **La trisomie 18 (syndrome d'Edward)**
- **La trisomie 13 (syndrome de Patau)**

Ces anomalies concernent des chromosomes de petite taille. Les trisomies impliquant des chromosomes de grandes tailles entraînent la mort précoce de leurs porteurs

**Syndrome d'Edward****Syndrome de Patau****Syndrome de Down****Trisomie 18****Trisomie 13****Trisomie 21***Figure 03 :les trisomies autosomiques*

3. Fréquence des aneuploïdies gonosomiques

Beaucoup plus fréquentes que les aneuploïdies autosomiques, elles peuvent concerner aussi bien le chromosome X que le chromosome Y. Les conséquences des aneuploïdies gonosomiques sur le phénotype sont habituellement moins importantes, cela s'explique par :

- La petite taille du chromosome Y qui ne contient que très peu de gènes.
- Le principe de l'inactivation de tous les chromosomes X sauf un.

Chez les humains, les principales anomalies rencontrées à la naissance sont :

- **Le syndrome Triplo X (47, XXX)** L'individu atteint est une femme présentant un chromosome X supplémentaire.
- **Le syndrome de Klinefelter (47, XXY)** l'individu atteint est un homme présentant un chromosome X supplémentaire.
- **Le syndrome du double Y (47, XYY)** l'individu atteint est un homme, présentant un chromosome Y supplémentaire.
- **La monosomie X** est responsable du **syndrome de Turner (45, XO)**, la personne atteinte est une femme ne possédant qu'un seul chromosome X.

On peut également avoir des anomalies de nombre plus importantes : 48,XXXX, 49,XXXXX ...etc. À noter que le retard mental est proportionnel au nombre d'X (surtout après 3).



Remarque

Les effets des aneuploïdie dépendent **de la taille** du chromosome concerné et **de sa nature** : autosome ou gonosome

B. Polyploïdie

1. Définition

La polyploïdie est un état d'une cellule ou d'un organisme possédant plus de deux chromosomes dans chacun de ses lots de chromosomes homologues.

On peut rencontrer des individus:

1. **Triploïde (3n) [2n + n]**
2. **Tétraploïde (4n) [2n + 2n]**
3. **Pentaploïde (5n) [2n + 3n]**
4. **Hexaploïde (6n) ; heptaploïde (7n) ; octoploïde (8n) ...etc.**

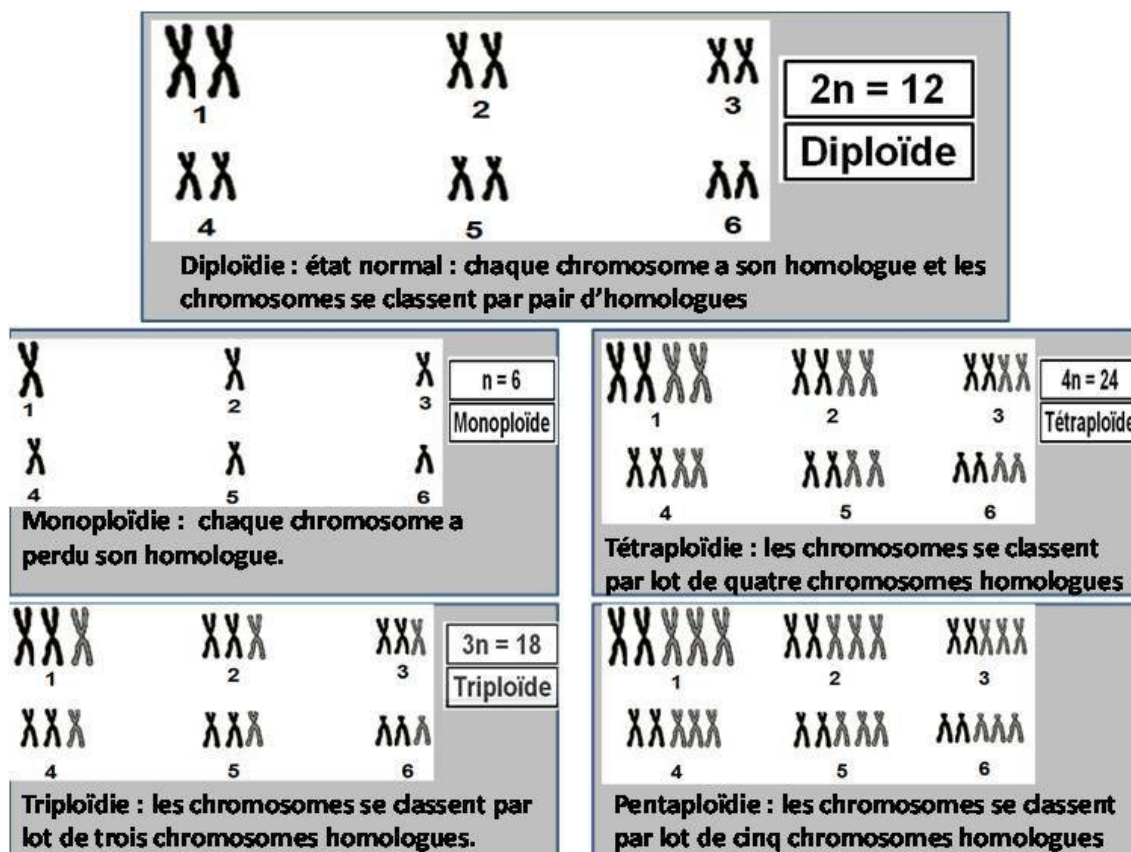


Figure 04 : Polyploïdie

C. Monoploïdie:

1. Définition

La **Monoploïdie (1n)** est un état d'une cellule ou d'un organisme possédant le lot chromosomique de base où chaque chromosome est présent en un seul exemplaire.

2. Fréquence des polyploïdies et monoploïdies

Chez les végétaux : la polyploïdie est très fréquente.

Chez les animaux : la polyplœidie viable est rare, à l'exception de quelques cas rencontrés chez certains lézards, amphibiens et poissons. Les cas de polyplœidies chez les autres espèces sont incompatibles avec la vie : la majeure partie des cas meurent in utero, alors que de très rares grossesses polyplœides aboutissent à la naissance d'individus vivants qui meurent au cours des premières heures ou jours de la vie, à cause de multiples malformations congénitales.

La monoploïdie existe chez certains insectes parthénogénétiques tels que l'abeille et la fourmi où les mâles monoploïdes sont issus de gamètes non fécondés.

D. Mécanisme d'apparition des anomalies de nombres

1. Mécanisme d'apparition des aneuploïdies

Les aneuploïdies résultent d'une non-disjonction méiotique ou mitotique.

Une non-disjonction est la situation dans laquelle deux chromosomes (ou chromatides) homologues ne se séparent pas lors de l'anaphase, mais passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une cellule fille.



Fondamental

1. Non-disjonction méiotique

Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle. Elle concerne deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique (anaphase I) ; ou deux chromatides-sœurs, lors de la deuxième division méiotique (anaphase II). Une non-disjonction méiotique produit des anomalies homogènes

a) Non disjonction au cours de l'anaphase de la 1er division méiotique : Deux chromosomes homologues migrent ensemble vers un même pôle cellulaire = un gamète reçoit toute une paire de chromosomes homologues.

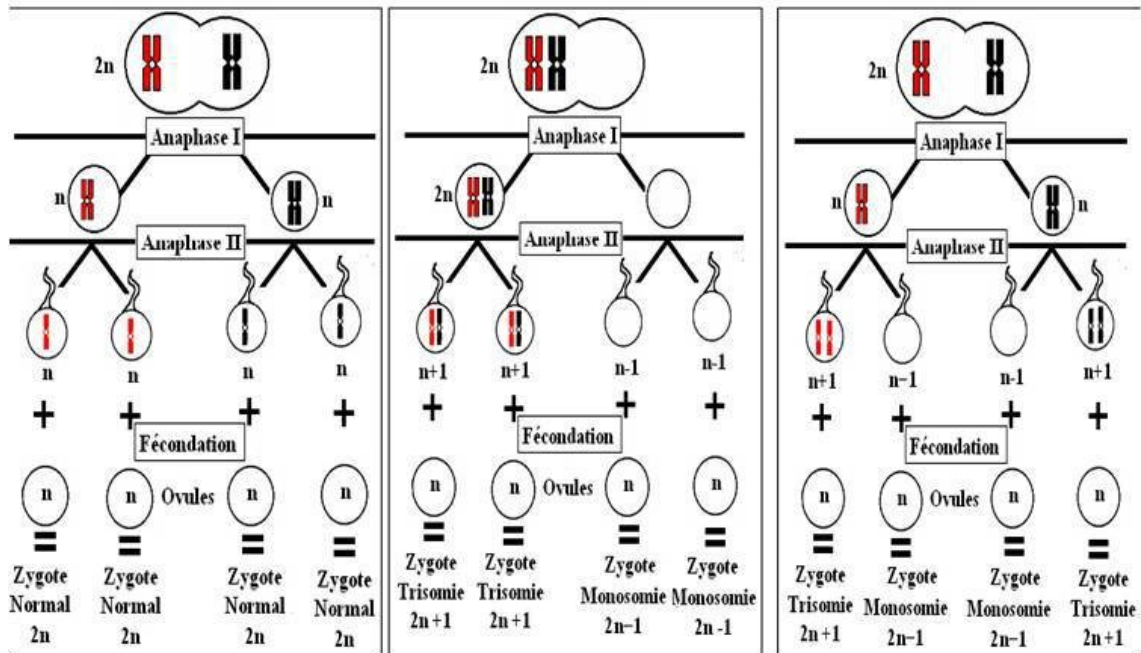
b) Non disjonction au cours de l'anaphase de la 2ème division méiotique : Deux chromatides-sœurs migrent ensemble vers un même pôle cellulaire = un gamète reçoit les deux chromatides d'un même chromosome.

Dans les deux types de non disjonction :

- Les gamètes possédant un chromosome (ou une chromatide) en excès produisent un zygote trisomique.
- Les gamètes possédant un chromosome (ou une chromatide) en moins produisent un zygote monosomique.

2. Non-disjonction mitotique

Lors de l'anaphase d'une mitose anormale, deux chromatide sœurs migrent ensemble vers un même pôle cellulaire. La cellule fille qui reçoit les deux chromatides sera trisomique $[2n + 1]$. L'autre cellule fille qui ne reçoit pas la chromatide du chromosome en question sera monosomique $[2n - 1]$.

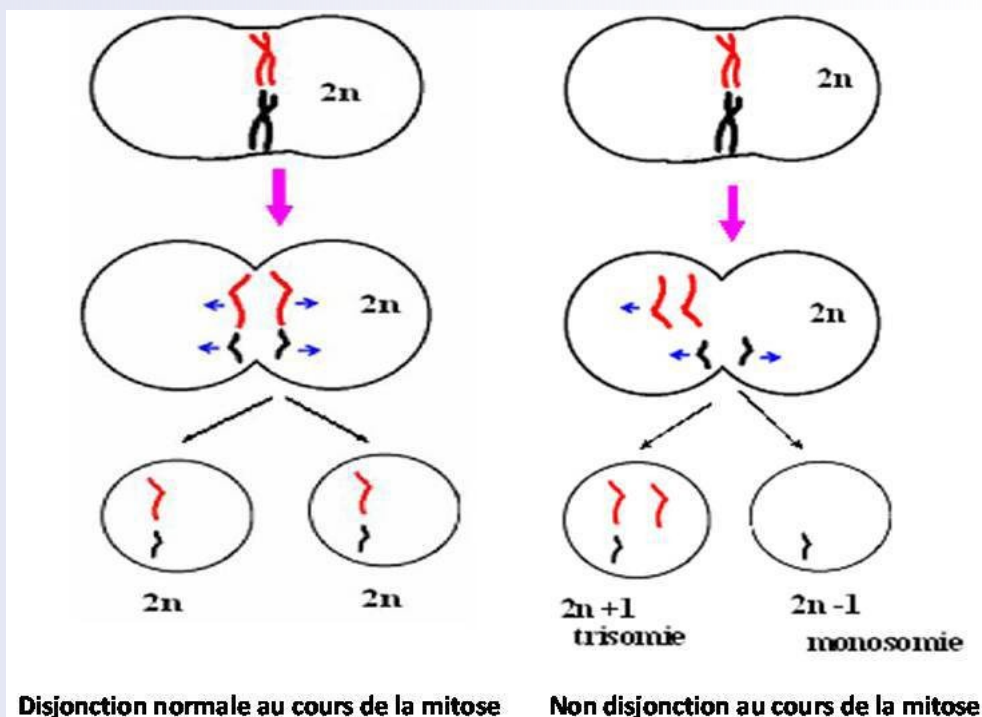


Disjonction normale des chromosomes

Non disjonction au cours de l'anaphase de méiose I

Non disjonction au cours de l'anaphase de méiose II

Figure 05 : Non disjonction méiotique



Disjonction normale au cours de la mitose

Non disjonction au cours de la mitose

Figure 06 : Non-disjonction mitotique

2. Mécanismes d'apparition des polyploïdies

Les polyploïdies présentent un dédoublement naturel ou artificiel de leurs chromosomes suite à :

1. **Non-disjonction méiotique**: Lors d'une méiose, la non-disjonction de tous les chromosomes homologues d'un parent, produit un gamète $2n$ qui donnera après fécondation un zygote polyploïde.
2. **Accidents de la fécondation** : Les triploïdies sont la conséquence fréquente d'accidents lors de la fécondation. On distingue deux mécanismes essentiels:
 - **la digynie** : non expulsion du 2ème globule polaire (spermatozoïde $1N$ + ovule $2N$).
 - **la diandrie** : fécondation d'un ovocyte normal par 2 spermatozoïdes normaux (spermatozoïde $1N$ + spermatozoïde $1N$ + ovule $1N$).

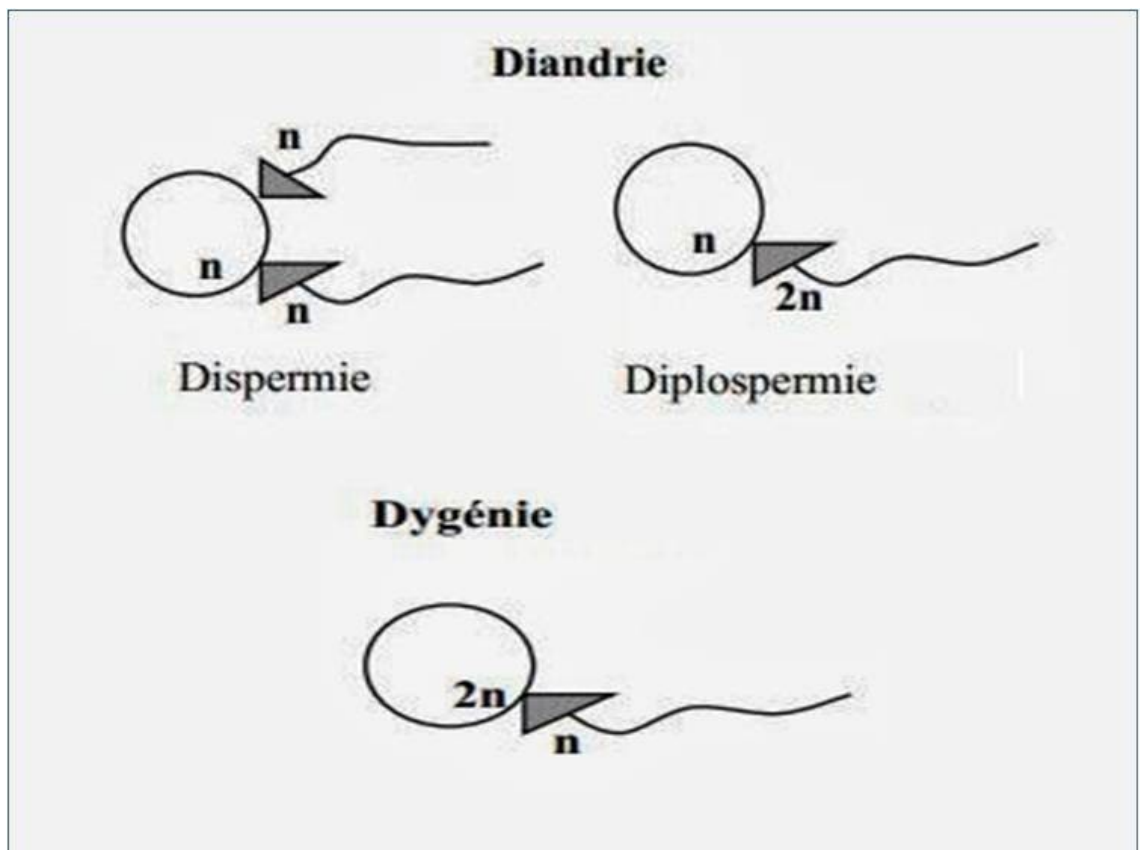
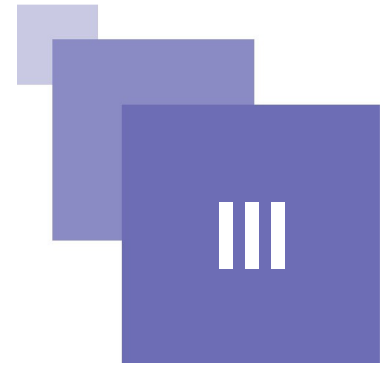


Figure 07 : Mécanismes d'apparition des polyploïdies (Accidents de la fécondation)

Anomalies de structure



Anomalies portant sur un seul chromosome	19
Anomalies portant sur deux chromosomes	22

A. Anomalies portant sur un seul chromosome

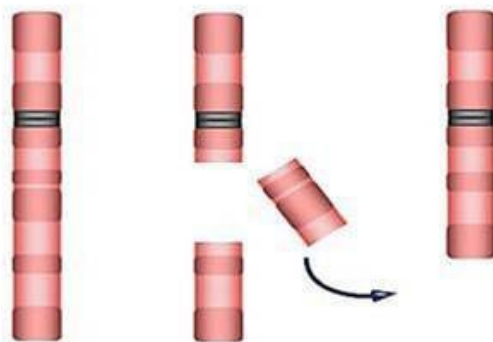
1. Délétion (del)

On distingue :

1. **La délétion terminale** : elle résulte d'un seul point de cassure entraînant la perte d'un segment distal du chromosome.
2. **Délétion interstitielle (intercalaire)** : elle résulte de deux points de cassures sur un même bras chromosomique entraînant la perte du segment intercalaire.

Délétion interstitielle :

1 chromosome impliqué
2 points de cassure



Délétion terminale :

1 chromosome impliqué
1 point de cassure

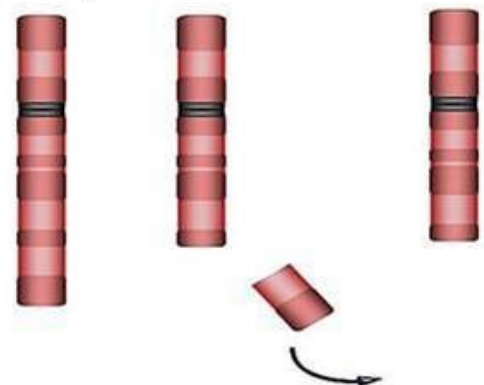


Figure 08 : Mécanismes de survenue des délétions

2. Duplication (dup)

La duplication d'un segment de chromosome une ou plusieurs fois. Un segment de chromosome se duplique in situ (1 ou plusieurs fois) sur ce chromosome,

- Le fragment dupliqué gardant la même orientation que le fragment original ou sera en miroir ;
- Le fragment dupliqué prend une orientation inverse du fragment original.
- Le fragment dupliqué pourra également être inséré dans un autre chromosome.

Duplication

1 chromosome impliqué
2 points de cassure

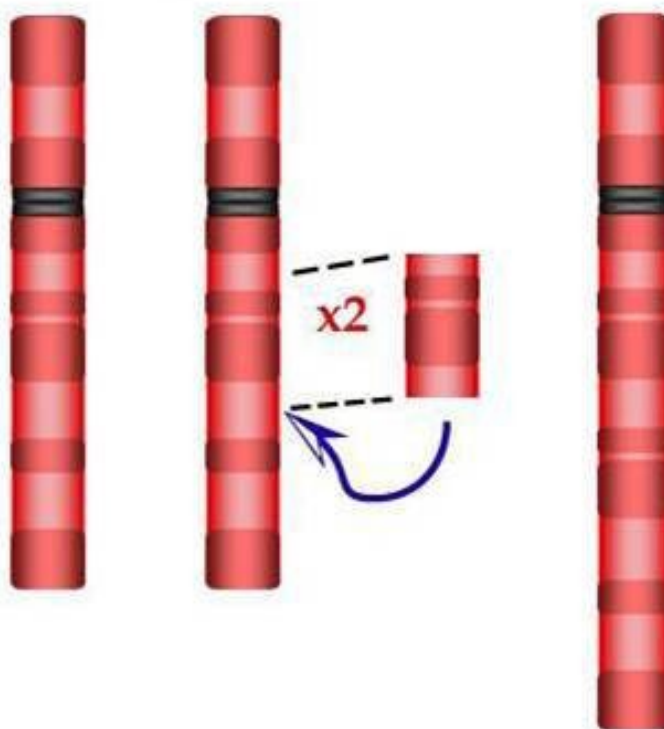


Figure 09 : Mécanismes de survenue des duplications chromosomiques

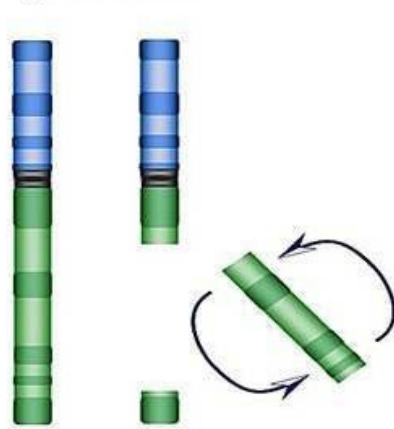
3. Inversion (inv)

Elle est due à deux cassures sur un même chromosome, suivies du recollement après inversion du segment intermédiaire. On distingue :

1. **Inversions péricentrique** : les deux cassures se produisent de part et d'autre du centromère.
2. **Inversions paracentrique** : les deux cassures se produisent sur le même bras chromosomique.

Inversion Paracentrique

1 chromosome impliqué
2 points de cassure



Inversion Péricentrique

1 chromosome impliqué
2 points de cassure

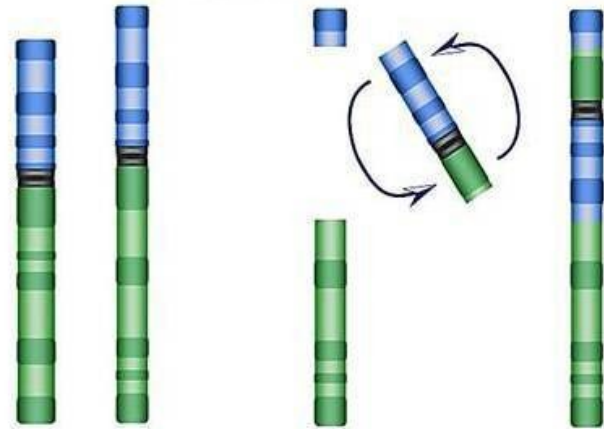


Figure 10 : Mécanismes de survenue des Inversions

4. Isochromosome (i)

Chromosome qui a perdu l'un de ses bras qui sera "remplacé" par la duplication de l'autre bras. Ainsi un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome.

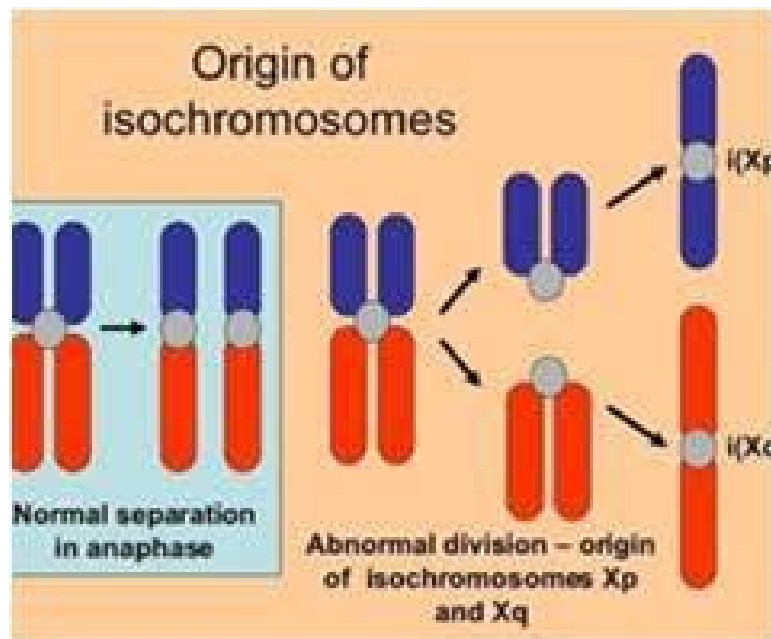


Figure 11 : Mécanismes de survenue des isochromosomes

5. Chromosome en anneau (r)

Il s'agit d'un chromosome anormal de forme circulaire qui résulte de la délétion des segments distaux du chromosome, suivi d'une fusion des extrémités libres du bras court et du bras long (par absence de télomères).

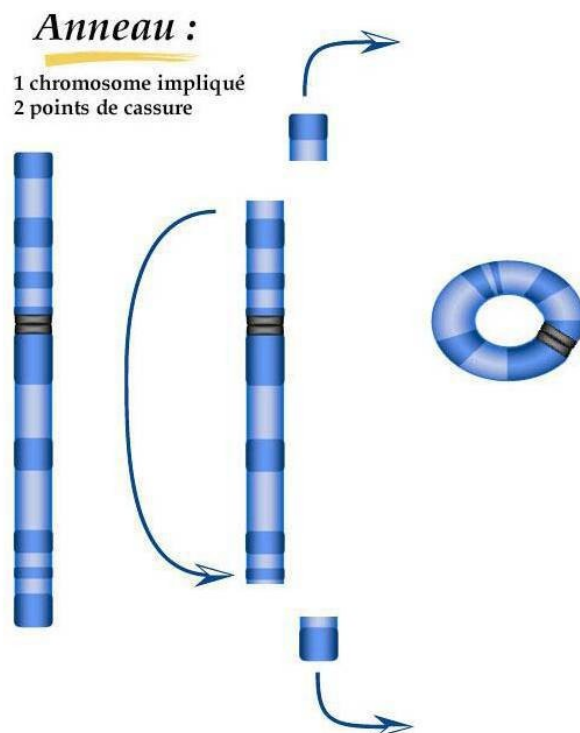


Figure 12 : Mécanismes de survenue des chromosomes en anneau

B. Anomalies portant sur deux chromosomes

1. Translocation

On distingue deux formes majeures de translocations :

1. **Translocation réciproque (t)** : Il s'agit d'un échange de matériel entre deux chromosomes non homologues après cassure sur chacun des chromosomes impliqués.
2. **Translocation robertsonienne (rob)** : Fusion de deux chromosomes acrocentriques à proximité des centromères. Le chromosome qui en résulte comporte les bras longs des 2 acrocentriques fusionnés, alors que leurs bras courts sont perdus.

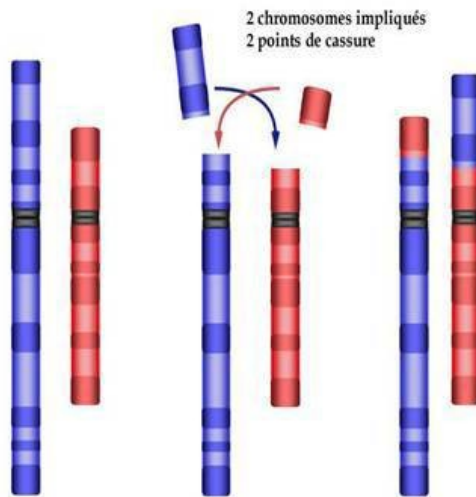
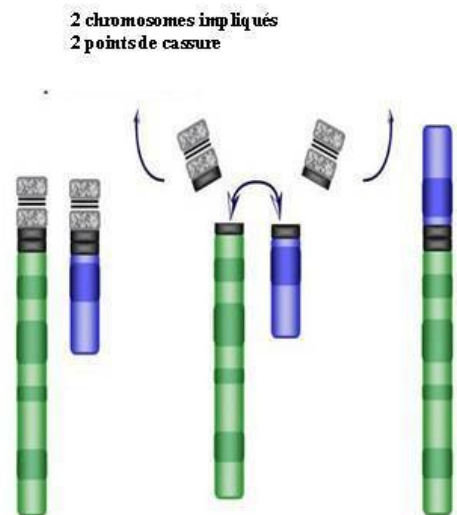
Translocation réciproque***Translocation robertsonienne***

Figure 13 : Mécanismes de survenue des translocations

2. Insertion (ins)

Un fragment de chromosome se casse et se réinsère à un autre endroit, soit sur le même chromosome (**insertion intrachromosomique**), soit sur un autre chromosome. Une insertion peut être :

1. **Directe (dir ins)** : si le fragment garde son orientation par rapport au centromère (la bande la plus proximale restant la plus proche du centromère).
2. **Inversée (inv ins)** : si la bande la plus proximale du fragment se retrouve la plus éloignée du centromère.

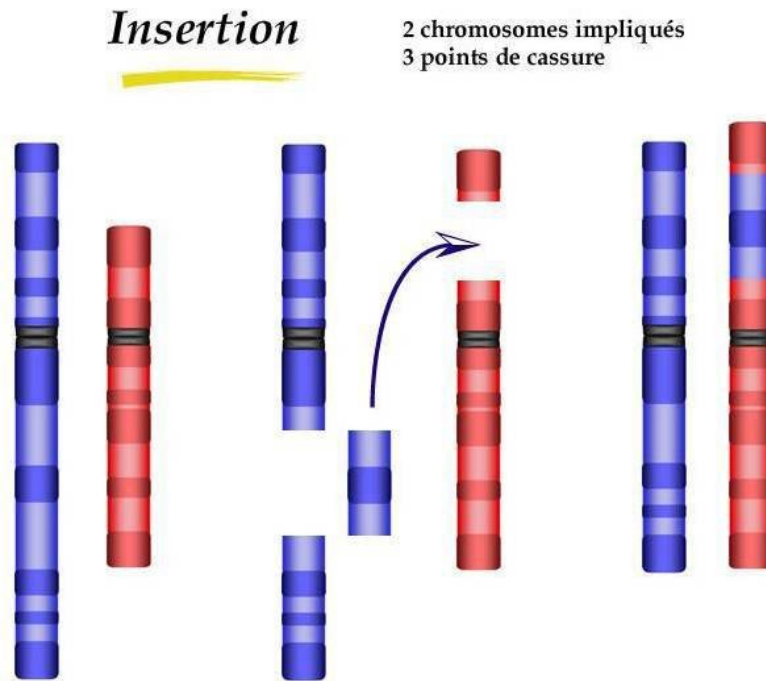


Figure 14 : Mécanismes de survenue des insertions

3. Chromosomes dicentriques (dic) ou pseudodicentriques (psu dic)

Chromosomes possédant deux centromères qui résultent le plus souvent de la fusion, entre deux chromosomes au niveau de leurs régions télomériques.

Lorsque les deux centromères sont suffisamment éloignés, l'un d'entre eux perd sa fonction.

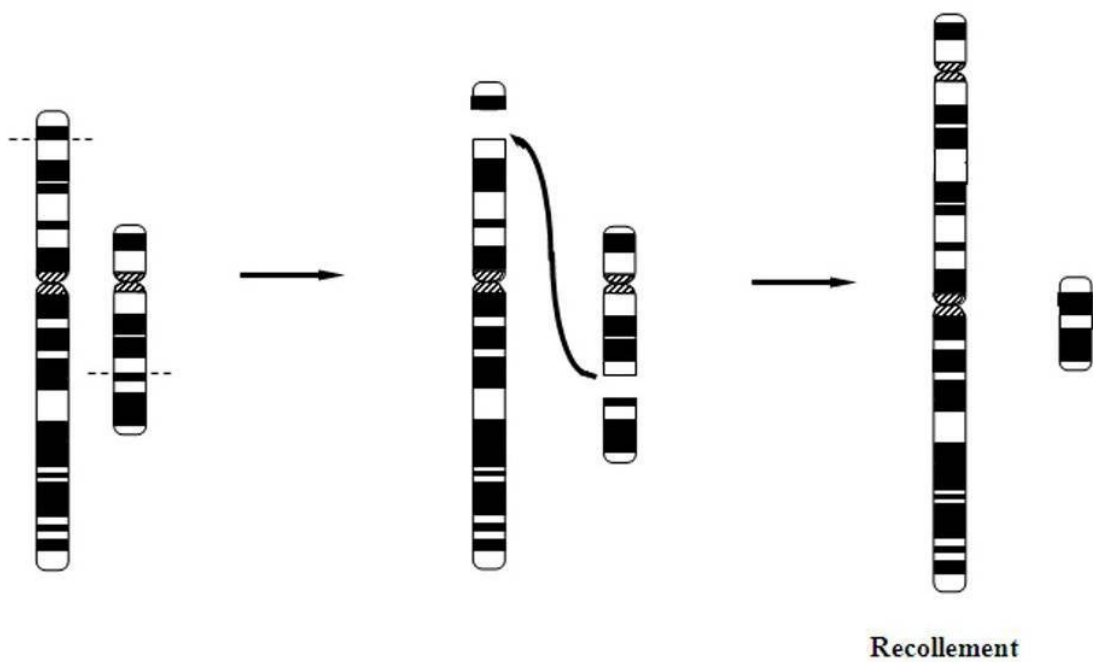


Figure 15 : Mécanisme de formation d'un chromosome dicentrique

4. Autres anomalies

Sites fragiles

Zones de fragilité constitutionnelle présentent sur certains chromosomes. Ces zones sont le siège de cassures chromosomiques récurrentes.



Exemple

Le chromosome X humain est caractérisé par la présence d'un site fragile en Xq27.3. Ce site fragile a été associé à un syndrome de déficience intellectuelle chez les garçons (syndrome de l'X fragile)

Chromosomes marqueurs (mar)

Les chromosomes marqueurs sont des petits fragments chromosomiques non identifiables par les techniques de marquage en bandes. Ils sont habituellement surnuméraires au complément chromosomique normal. Ils peuvent être avec ou sans retentissement phénotypique. Ils peuvent dériver de n'importe quel chromosome, mais ont pour origine les régions centromériques des chromosomes acrocentriques le plus souvent en cytogénétique constitutionnelle. Ils sont fréquent et de taille variable dans les processus cancéreux.

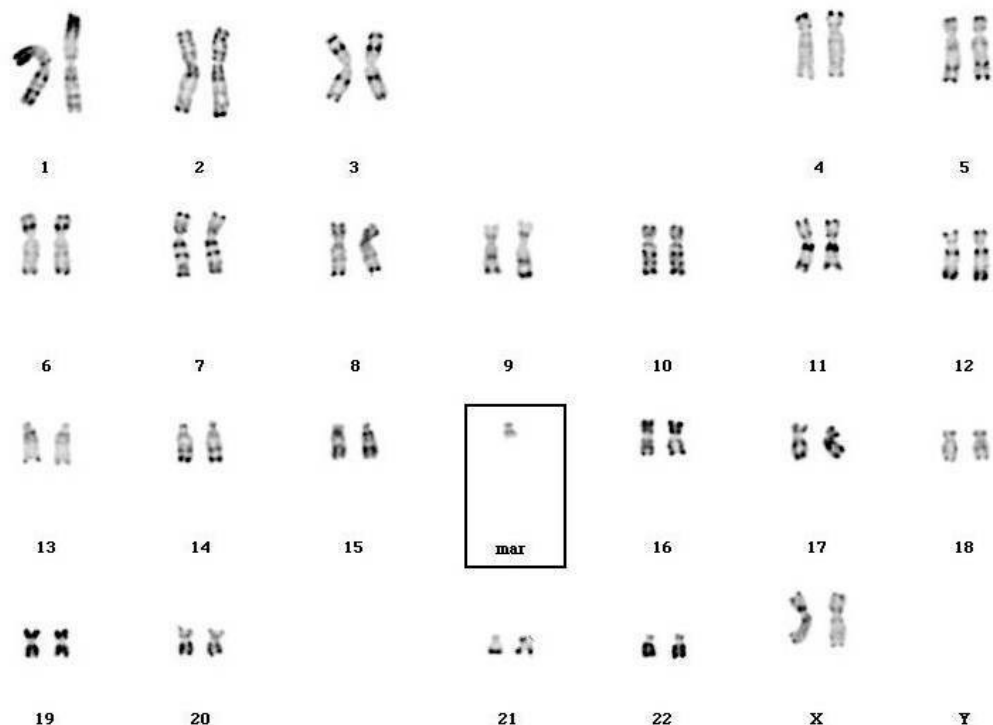


Figure 16 :Caryotype féminin en bandes R présentant un petit chromosome marqueur surnuméraire d'origine inconnue (47,XX, +mar)

Chromosomes double minute, HSR

Les chromosomes double minute correspondent à de très petits éléments chromosomiques supplémentaires souvent par 2, acentriques généralement très nombreux (Figure 8).

Une région HSR "homogeneously staining region » correspond à une région de coloration homogène et de taille variable, souvent importante, présente au sein d'un ou de plusieurs chromosome(s). Expérimentalement, les HSR peuvent se rencontrer après une exposition chronique à certains toxiques. Le chromosome double minute et les HSR sont associés à une amplification génique importante. Se rencontrent lors des processus malins, en particulier en cas de tumeur solide.

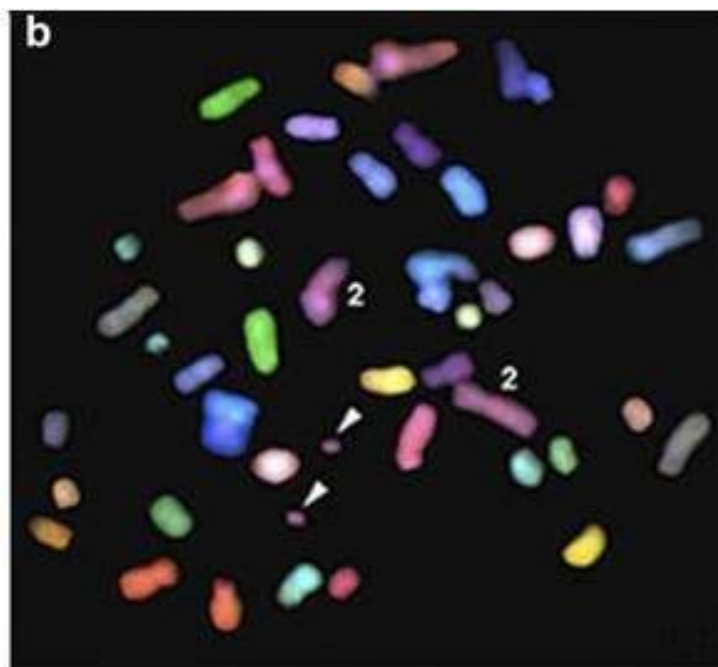


Figure 17 :FISH métaphasique montrant les chromosomes double minute (flèches)