Anomalies chromosomiques

I Généralités

A. Caractéristiques

Les anomalies chromosomiques peuvent être de plusieurs types :

à Les anomalies de structure lorsque certains chromosomes ont des parties manquantes ou déplacées.

à Les anomalies de nombre quand un individu possède un nombre anormal de chromosomes.

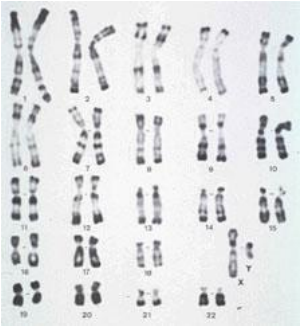
Une anomalie chromosomique peut être soit constitutionnelle, c'est-à-dire que *toutes les cellules de l'individu ont le même caryotype*, ou acquise, seules certains tissus sont touchés. Les anomalies constitutionnelles surviennent dès la conception ou lors des premières divisions du zygote, tandis qu'une anomalie acquise survient plus tard au cours de la vie.

Fort heureusement, il y a une forte sélection de l'enfant avant la naissance. Ainsi, on estime que ceux porteurs d'une anomalie chromosomique ont :

_ *50 à 60 %* de chances d'être avortés
_ *5 %* de chances d'être mort-né
_ *1 %* de chances de survivre.

B. Caryotype

Caryotype humain



l Obtention :

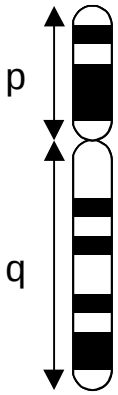
Il faut d'abord prélever des cellules en division provenant de l'individu. On prélève souvent des lymphocytes sanguins ou des fibroblastes cutanés, ou on prélève des cellules sur le fœtus.

Pour pouvoir observer facilement les chromosomes, il doit y avoir beaucoup de métaphases, et de qualité, dans ces cellules. Pour ce faire, on introduit de la colchicine qui détruit les fuseaux mitotiques. On détruit la cellule, on les disperse et on les marque. Enfin on prend une photo de tous les chromosomes séparés pour ensuite pouvoir les classer et les identifier.

l Identification :

Les mêmes chromosomes possèdent les mêmes bandes caractéristiques. On les appelle les bandes G. On peut alors rapprocher les chromosomes de même type, en s'aidant de leur taille de la position de leur centromère.

Chromosome marqué



La position du centromère se mesure par l'index centromérique, qui un rapport des longueurs des deux "bras" : p / (p + q). Selon sa position, le chromosome est dit :

Médiocentrique
(p = q)

Submétacentrique
(p < q)

Acrocentrique
(p << q)

Easy PDF Creator is professional software to create PDF. If you wish to remove this line, buy it now.

Lorsque l'on veut faire référence à une partie précise sur un chromosome, on utilise une nomenclature.

Ex :

Bras du chromosome

Numéro de la bande

7 q 3 1

Numéro du chromosome

Région du chromosome

à Le gène est positionné sur la première bande de la troisième région du bras q du chromosome 7.

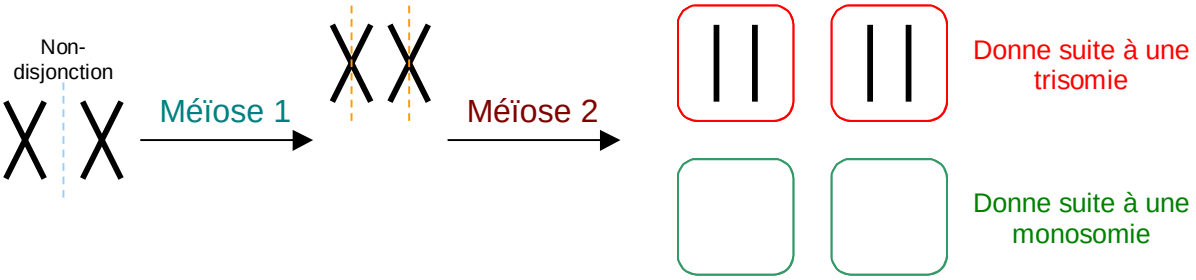
Remarque : il est possible d'obtenir une plus haute résolution des bandes pour identifier plus précisément un locus.

II Anomalies de nombre

A. Origine

Les anomalies de nombre sont le résultat d'une non-disjonction des chromosomes lors de la méïose. Elle peut survenir en méïose 1 ou en méïose 2.

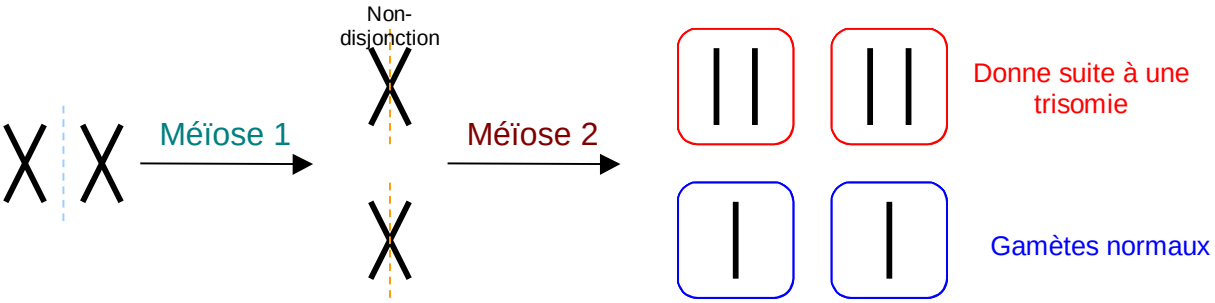
- En méïose 1 :



Cette non-disjonction est souvent la cause des trisomies 16 (donne lieu à une fausse couche), 21 (viable, retard mental) et 13 (viable, malformations sévères).

Remarque : la trisomie 21 est la trisomie la plus fréquence chez l'espèce humaine.

- En méïose 2 :



Cette non-disjonction est souvent la cause de la trisomie 18 (viable, retard important du développement de beaucoup d'organes).

La non-disjonction peut aussi toucher les chromosomes sexuels.

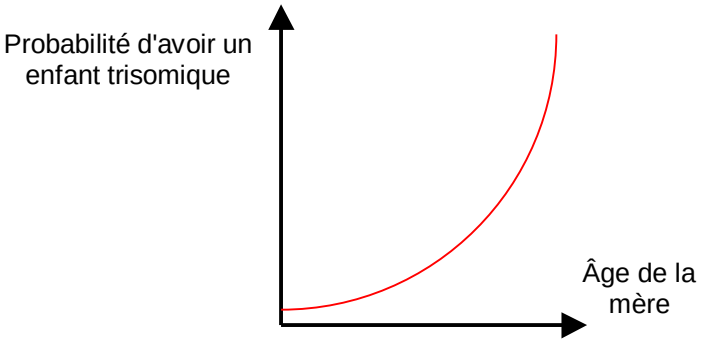
Ex : syndrome de Klinefelter, homme stérile de caryotype XXY

Easy PDF Creator is professional software to create PDF. If you wish to remove this line, buy it now.

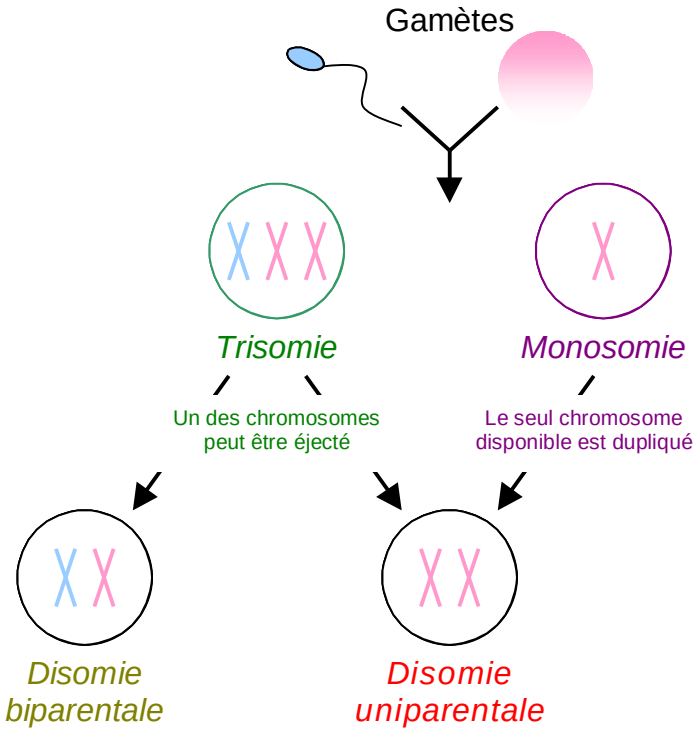
Il arrive très rarement qu'une non-disjonction surviennent lors d'une mitose. Ce phénomène est heureusement très rare, et il ne touche que les cellules qui résultent de la mauvaise division cellulaire (si elles sont viables). On observe alors un mosaïcisme somatique, c'est-à-dire que toutes les cellules d'un même organisme n'ont pas le même génotype.

Il arrive que certains individus soient polyploïdes, c'est-à-dire que tous leurs chromosomes sont en triple voire quadruple. Ils ne survivent généralement pas longtemps. On pense que ces cas seraient le résultat d'une dispermie, c'est-à-dire deux spermatozoïdes qui entrent à l'intérieur d'un même ovule.

Le principale facteur influençant la survenue d'une trisomie est l'âge de la mère.



B. Disomie uniparentale



Il arrive qu'une monosomie ou une trisomie soit spontanément corrigée au moment de la formation du zygote lors de la fécondation. Cette correction ne peut malheureusement pas toujours remplacer un chromosome absent …

Le zygote final peut alors avoir une disomie uniparentale (ou isodisomie), c'est-à-dire que la paire de chromosome concernée provient du même parent, ce qui peut entraîner plusieurs problèmes :

- à Forte probabilité de déclencher des maladies récessives
- à Problème d'empreinte parentale (cas des chromosomes 7, 11, 14 et 15).

III Anomalies de structure

A. Définition

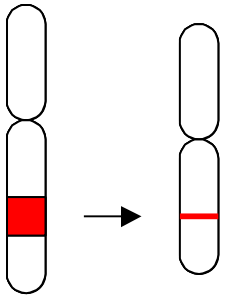
Elles sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs réarrangements. L'anomalie chromosomique est équilibrée ou déséquilibrée :

Easy PDF Creator is professional software to create PDF. If you wish to remove this line, buy it now.

- Une anomalie équilibrée est le fait qu'il n'y a *pas de perte génétique* malgré les anomalies présentes. Ainsi les individus touchés ne présentent pas d'effets phénotypiques, ou rarement une pathologie lorsque la cassure se fait sur un gène important. Cependant cette personne peut produire des gamètes déséquilibrés, responsables de maladies génétiques importantes.
- Une anomalie déséquilibrée induit des *trisomies ou des monosomies partielles*. Cette anomalie est souvent la cause d'un parent atteint d'une anomalie équilibrée.

B. Délétions

Une délétion est la perte d'une partie du chromosome. Cette anomalie est déséquilibrée. On pensait qu'elle pouvait être terminale (une extrémité chromosomique était supprimée), mais de récentes expériences ont démontré que pour qu'un chromosome soit stable, il doit posséder des télomères. Les délétions sont donc intercalaires.

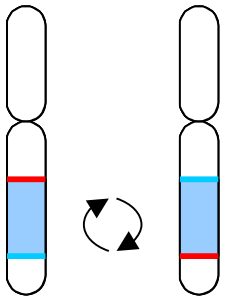


Ex : del(7)(q31q33)

Le retentissement phénotypique est souvent majeur, et donc le remaniement chromosomique survient la plupart du temps dans la vie de l'individu. On retrouve d'ailleurs ce type d'anomalie dans certaines cellules cancéreuses, lorsqu'un gène protecteur de cancer est supprimé.

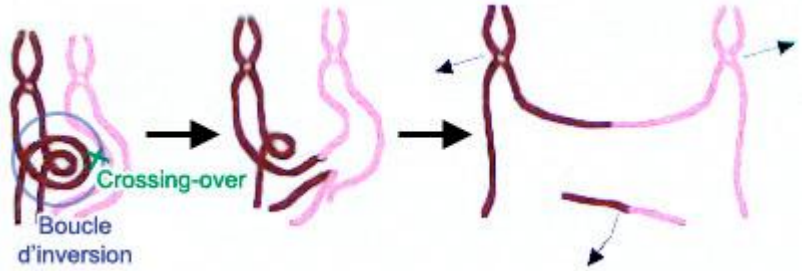
C. Inversions

Une partie du chromosome est inversée. Elle peut être péricentrique (le centromère est dans la partie inversée) ou paracentrique. Cette anomalie est équilibrée.



Ex : inv(9)(q13q24)

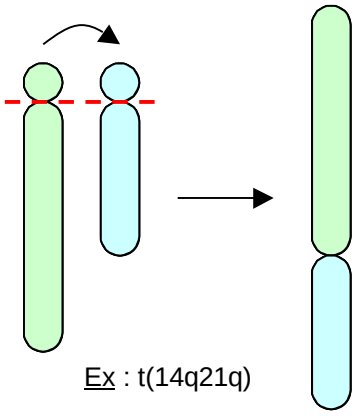
Bien que le porteur soit sain, les inversions ont des conséquences graves sur la méïose. En effet, pour que les brins s'apparient, les chromosomes forment une boucle d'inversion.



Un crossing-over à l'intérieur de cette boucle entraîne des anomalies chromosomiques importantes. La plupart des zygotes résultant de la fusion de ces gamètes ne vont pas à terme.

D. Translocation Robertsonnienne

Cette translocation touche deux chromosomes acrocentriques différents. Cette anomalie est équilibrée. Elle est responsable de la majorité des trisomies 21 familiales.

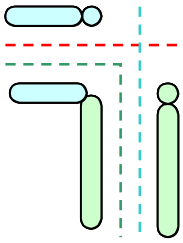


Ex : t(14q21q)

Lors de la méïose, les parties homologues s'apparient normalement, en formant un trivalent. C'est la ségrégation des chromosomes qui décide du génotype résultant.

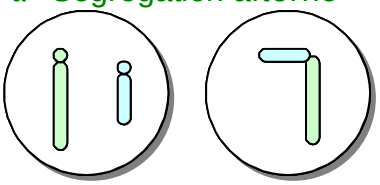
Easy PDF Creator is professional software to create PDF. If you wish to remove this line, buy it now.

Appariement des chromosomes



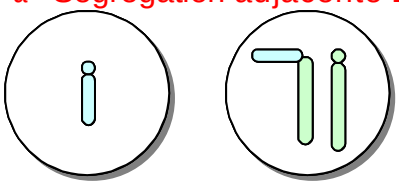
Trivalent

à Ségrégation alterne



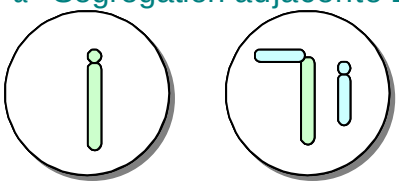
Gamète normal *Gamète équilibré*

à Ségrégation adjacente 1



Gamètes déséquilibrés

à Ségrégation adjacente 2

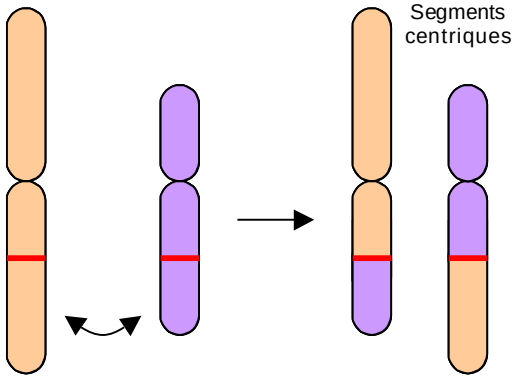


Gamètes déséquilibrés

E. Translocation réciproque

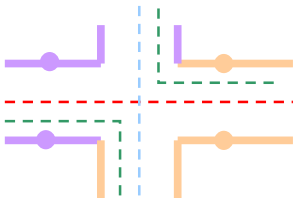
Cette translocation est un échange réciproque de l'extrémité de deux chromosomes. Cette anomalie est équilibrée.

Là encore, cette translocation a des conséquences importantes sur l'appariement des chromosomes lors de la méïose. Les gamètes déséquilibrés conduisent la plupart du temps à des avortements ou des malformations importantes du nouveau-né.



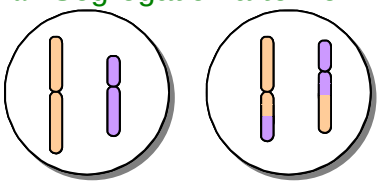
Ex : t(7;14)(q31;q22)

Appariement des chromosomes



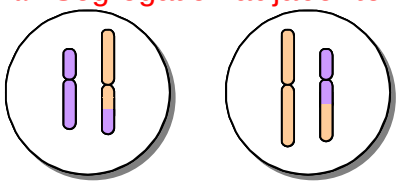
Tetravalent

à Ségrégation alterne



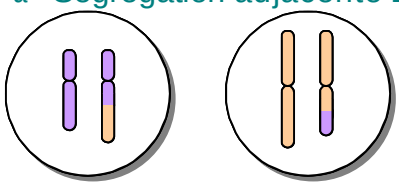
Gamète normal *Gamète équilibré*

à Ségrégation adjacente 1



Gamètes déséquilibrés

à Ségrégation adjacente 2



Gamètes déséquilibrés

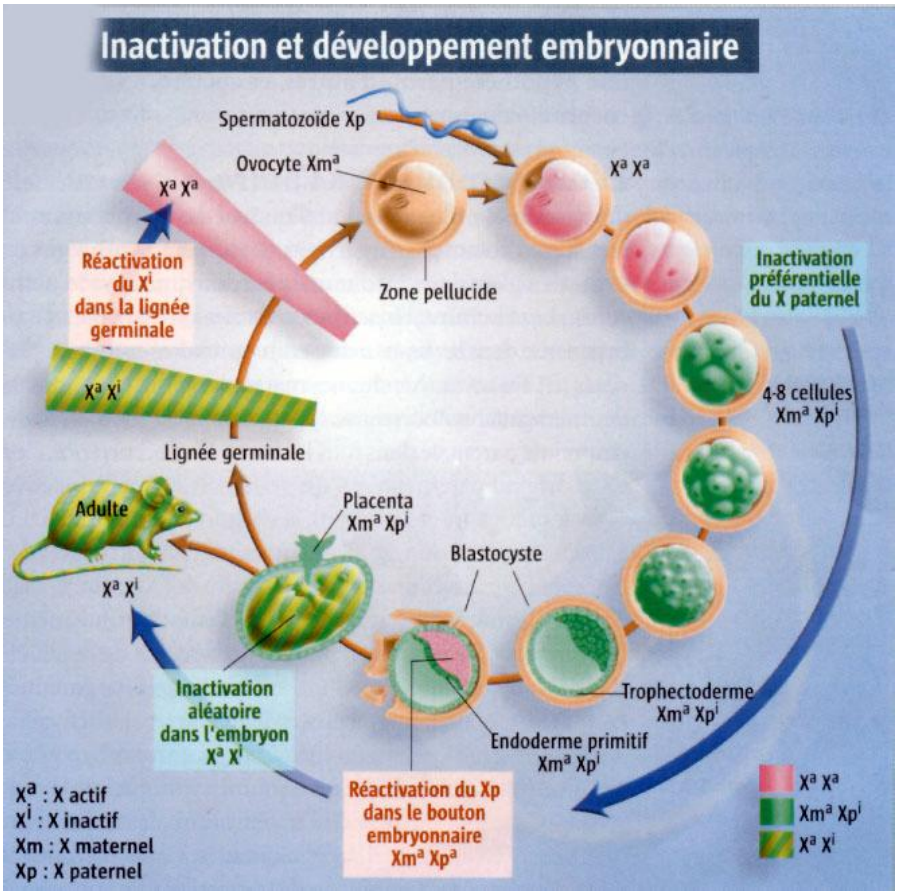
IV Informations complémentaires

A. Inactivation du chromosome X

Chez les femmes, de caryotype sexuel XX, une inactivation aléatoire d'un des deux chromosome X se fait dans chaque cellule pendant le développement embryonnaire. Ainsi les femmes possèdent un mosaïcisme génétique.

Le X inactivé se retrouve sous la forme d'un corpuscule de Barr dans les cellules filles. Ce X n'est pas complètement inactivé, certaines parties sont toujours en activité.

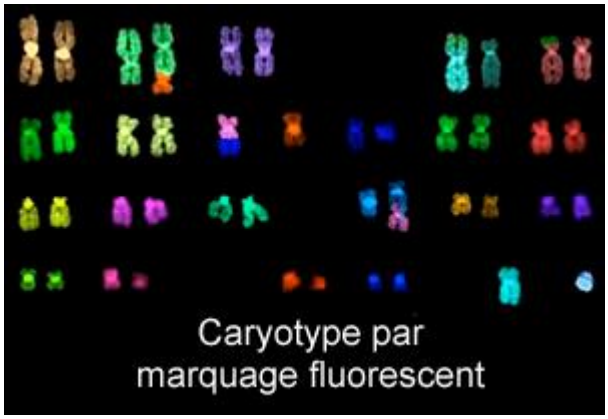
Easy PDF Creator is professional software to create PDF. If you wish to remove this line, buy it now.



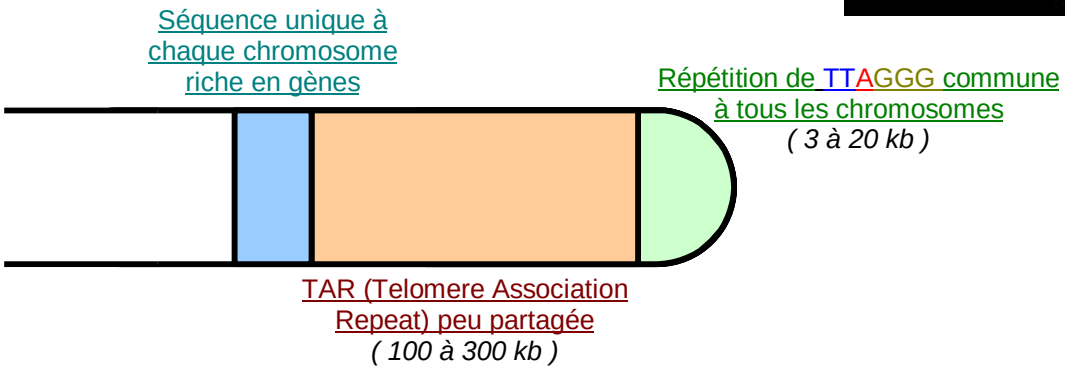
Cette inactivation est un avantage vis-à-vis des anomalies génétiques portées par l'X. Si l'un des deux chromosomes porte une anomalie, l'inactivation sera biaisée en faveur du X sain. En effet, les cellules qui auront activées l'autre X mourront, tandis que les autres cellules proliféreront.

B. Cytogénétique moléculaire

Aujourd'hui on peut plus facilement localiser, observer et comparer la présence d'un chromosome, un centromère ou un locus dans une cellule grâce au marquage fluorescent. Cette méthode est rapide et précise.



C. Structure des télomères



Easy PDF Creator is professional software to create PDF. If you wish to remove this line, buy it now.