

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Généralités	
Prévalence	<ul style="list-style-type: none"> • 9/1000 à la naissance soit un nouveau-né sur 110
Définition	<ul style="list-style-type: none"> • Se manifestent phénotypiquement quand elles entraînent une variation quantitative du génome (CNV) : <ul style="list-style-type: none"> - Suffixe « ploïdie » : en rapport avec le nombre total de chromosomes - Suffixe « somie » : en rapport avec une paire de chromosomes donnés
Origine	<p>⇒ Peuvent être accidentelles ou familiales</p> <p>— Accidentelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreur de ségrégation méiotique : trisomie, monosomie • Anomalies de structure déséquilibrée d'emblée : délétion, duplication • Risque de récurrence très faible <p>— Familiales : transmission d'une anomalie parentale équilibrée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque de récurrence élevée
Caryotype équilibré	
<ul style="list-style-type: none"> - Phénotype à priori normal - Anomalies de structure <ul style="list-style-type: none"> ➔ La mécanique chromosomique est altérée notamment lors de la formation des gamètes • Appariement des chromosomes homologues anormal ou impossible : infertilité • Ségrégation anormale en méiose I : <ul style="list-style-type: none"> -> Transmission d'une anomalie équilibrée en une anomalie déséquilibrée : FCS, naissance d'un enfant atteint 	Caryotype déséquilibré : CNV
	<ul style="list-style-type: none"> - Phénotype à priori anormal - Le génome fonctionne « sur trois pattes » - L'harmonie est rompue <ul style="list-style-type: none"> ➔ L'embryogenèse est altérée • Malformations viscérales variées • Retard de croissance • Dysmorphie • Déficience intellectuelle (mauvaises connexion inter-neuronales)

Anomalies peuvent être :		
	Constitutionnelles	Somatiques ou acquises
Origine	Dès le début du développement de l'œuf	Pathologies tumorales ou leucémiques
Présence	Dans les cellules de tout l'organisme	<p>Dans un type de cellules ou de tissus</p> <p>⇒ Rôle important dans le développement des cancers et leucocémies</p> <p>⇒ Importance ++ pour le diagnostic et la prise en charge</p>

I. ANOMALIES DU NOMBRE DE CHROMOSOMES

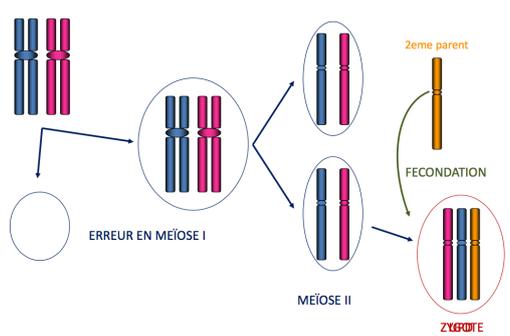
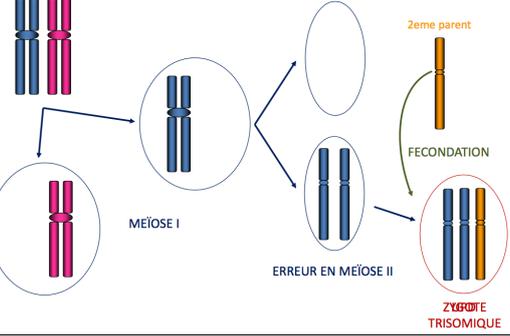
- **Euploïdie** des cellules somatiques : 46 chromosomes (2n)
- **Aneuploïdies** : déviation du nombre normal de 46 chromosomes
- **Polyplôïdies** : anomalies par excès de génome

Aneuploïdie	Homogène	Mosaïque
Non-disjonction	Méiose	Zygote
Présente	⇒ Dès la conception Dans toutes les cellules de l'organisme	⇒ 1ères divisions de l'œuf Deux ou plusieurs lignées cellulaires génétiquement différentes dérivées d'un zygote unique

Aneuploïdies : Trisomie	
Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> - 47 chromosomes • Trois copies d'un chromosome • Autosomes ou gonosomes • La plus fréquente • Ex : trisomie 21 : 47, XX, +21
Autosomiques	<ul style="list-style-type: none"> • Très forte sélection de la conception à la naissance • FCS du 1^{er} trimestre (15% de toutes les grossesses reconnues) <ul style="list-style-type: none"> - > 50% d'anomalies chromosomiques - ≥ 50% trisomies - Tri 16 : la plus fréquente - Tri 18, 21, 22, 15 • Enfants vivants <ul style="list-style-type: none"> - Tri 21, 18, 13, homogènes ou mosaïques - Tri 8 mosaïque
Prévalence	<p>Les plus fréquentes à la naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autosomes : <ul style="list-style-type: none"> - Trisomies : 1,4/1000 <ul style="list-style-type: none"> - Tri 21 : 1,2/1000 - Tri 18 : 1/6000 - Tri 13 : 1/10000 • Gonosomes <ul style="list-style-type: none"> - 1/1000 <ul style="list-style-type: none"> - 47, XXX (triple X) - 47, XXY (Syndrome de Klinefelter) - 47, XYY (double Y)

Aneuploïdies : Monosomie	
Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> - 45 chromosomes • Une seule copie pour 1 paire donnée • 45, X : seule viable -> Syndrome de Turner
Syndrome de Turner : 45, X	<ul style="list-style-type: none"> - 75% des cas : X paternel absent, erreur méiotique - Perte d'un X au stade post-zygotique : mosaïque 45, X / 46, XX - Associé à une anomalie de structure d'un X ou d'un Y, souvent en mosaïque avec une population 45, X
Mosaïcisme 45 X, / 46, XX	Mise en évidence avec : <ul style="list-style-type: none"> • FISH DXZ1 • Mitoses • Noyaux interphasiques

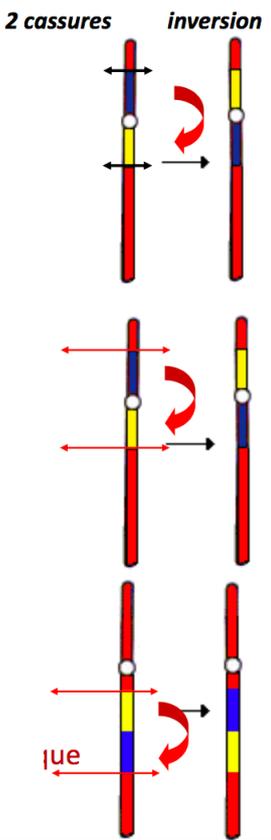
Aneuploïdies	
Mécanisme d'apparition	<ul style="list-style-type: none"> • Malségrégation ou non-disjonction (ND) - Les 2 copies d'un chromosome <ul style="list-style-type: none"> - Ne se séparent pas - Migrent ensemble
Malségrégation ou ND méiotique	<ul style="list-style-type: none"> • Majorité • Méiose I, plus rare MII • Maternelle ou paternelle • Trisomie ou monosomie libre homogène <div style="text-align: center;"> <p>Le diagramme illustre le processus de la méiose I et II en présence d'une non-disjonction. À l'étape de la méiose I, une cellule mère (2n=46) contenant deux chromosomes X (un bleu et un rouge) subit une non-disjonction, ce qui conduit à la formation de deux cellules filles : une cellule avec deux chromosomes X (2n=46) et une cellule sans chromosome X (2n=22). À l'étape de la méiose II, la cellule avec deux chromosomes X subit une disjonction normale, produisant deux cellules avec deux chromosomes X (2n=46) et deux cellules sans chromosome X (2n=22). Les cellules avec deux chromosomes X sont étiquetées 'disomie' et les cellules sans chromosome X sont étiquetées 'nullisomie'.</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> • L'âge maternel : principal facteur étiologique favorisant les ND <p>Exemple : augmentation de la trisomie 21 libre avec l'âge maternel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas d'augmentation avec l'âge paternel • ¾ des enfants Tri 21 naissent de mères âgées de < 35 ans

<p>Anomalies de nombre en mosaïque</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Résultent d'une ND post-zygotique • Particulièrement fréquentes dans les cas de chromosomes sexuels • Dérivent d'un zygote unique • Le % de cellules anormales varie d'un tissu à un autre selon la destinée embryologique des cellules atteintes et de leur pouvoir de prolifération • La correction d'une trisomie peut conduire à une disomie uniparentale (UDP) dans théoriquement 1 cas sur 3 • Hétérodisomie uniparentale <p style="text-align: center;">HETERODISOMIE UNIPARENTALE</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Isodisomie uniparentale <p style="text-align: center;">ISODISOMIE UNIPARENTALE</p> 
<p>Phénomène d'empreinte génétique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'expression de gènes de certains chromosomes : <ul style="list-style-type: none"> - Dépendante du parent d'origine - Un seul allèle s'exprime, paternel ou maternel, - L'autre allèle inactif, méthylé • La présence de deux homologues dérivés d'un seul parent : si le chromosome est soumis à l'empreinte <ul style="list-style-type: none"> - Conduit à un mode d'empreinte anormal - Responsable de divers syndromes par DUP - Par défaut d'expression d'un allèle - Exemple : disomie maternelle du chromosome 15 : Syndrome de Prader-Willi par absence d'expression de l'allèle paternel (seul actif)
<p>Les chimères</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dérivent de deux zygotes qui fusionnent <ul style="list-style-type: none"> - Détectés par FISH sondes centromères X et Y - Chimères XX/XY facilement repérables - Chimères XX/XX et XY/XY plus difficiles à diagnostiquer - Fréquence ?? - Rôle favorisant de la fécondation in vitro ?

II. ANOMALIES DE STRUCTURE DE CHROMOSOMES

Généralités	
Origine	<ul style="list-style-type: none"> • Conséquences de cassures chromosomiques suivies d'un ou plusieurs recolllements anormaux • Peuvent affecter un seul ou plusieurs chromosomes
Équilibrés	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'effet sur le phénotype <ul style="list-style-type: none"> - Pas de perte ni gain de matériel génétique - Sauf si le point de cassure interrompt le gène • Peuvent entraîner lors de la méiose, la formation de gamètes déséquilibrés, donnant des zygotes anormaux
Déséquilibrés	<ul style="list-style-type: none"> • Peuvent survenir de novo ++ • Ou être la conséquence d'un remaniement parental équilibré • Forte sélection de la conception à la naissance <p>Retentissement sur le phénotype</p> <ul style="list-style-type: none"> • Embryopathie non spécifique <ul style="list-style-type: none"> - Retard de croissance - Retard mental - Malformations • Signes spécifiques des syndromes <ul style="list-style-type: none"> - Haploinsuffisance de gène(s) de la région

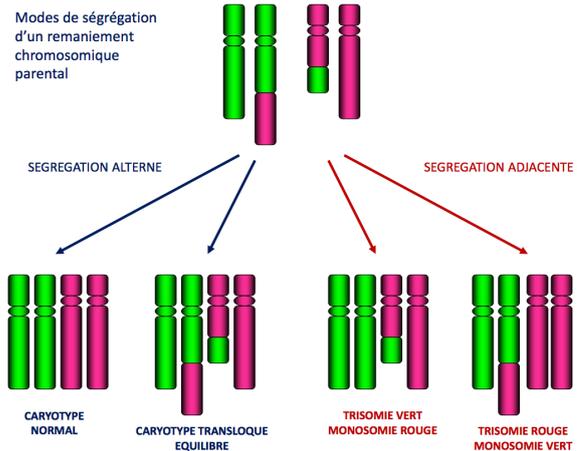
Anomalies de structure portant sur un seul chromosome	
Délétions	<ol style="list-style-type: none"> 1. Résultent d'une cassure chromosomique avec perte de segment distal : délétion terminale Exemple : délétion 4P ou syndrome de Wolf-Hirschhorn, délétion 5p ou maladie du cri du chat 2. Deux cassures sur un même bras avec perte du segment intercalaire : délétion interstitielle Exemple : délétion 13q, délétion 10p = interprétation difficile (puce oligonucléotides), délétion du bras court du chromosome 10 d'environ 6,8 Mb), ~38 gènes dont 4 gènes OMIM <ul style="list-style-type: none"> • Anomalie de structure déséquilibrée • Surviennent le plus souvent de novo, au cours de la méiose • Une minorité (10-15%) résulte d'un malségrégation d'un remaniement parental équilibré
Chromosomes en anneau (ring chromosome)	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie de structure déséquilibrée • Fusion des 2 bras après perte des 2 extrémités • Double monosomie terminale • Structure instable

<p style="text-align: center;">Inversions chromosomiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Remaniements équilibrés • Résultat de : <ul style="list-style-type: none"> - 2 cassures sur le même chromosome - suivies de recollement - après inversion du segment intermédiaire • Difficultés d'appariement au moment de la méiose • Risques de formation de gamètes déséquilibrés • Péricentrique : <ul style="list-style-type: none"> - Le centromère est compris dans le segment intermédiaire - Modification de l'indice centromérique • Paracentrique : <ul style="list-style-type: none"> - Les 2 cassures se sont produites sur le même bras chromosomique - Pas de modification de l'indice centromérique <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <p>2 cassures inversion</p>  </div>
<p style="text-align: center;">Isochromosomes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosome anormal formé de : <ul style="list-style-type: none"> - 2 bras longs ou de 2 bras courts, d'un même chromosome - avec perte de l'autre bras • Le plus fréquent : i (Xq) <ul style="list-style-type: none"> - Variante cytogénétique du syndrome de Turner - ≥ 15% des Syndromes de Turner <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">  </div>

Anomalies de structure portant sur 2 chromosomes

Translocations réciproques

- **Echange de segment** entre 2 chromosomes non homologues
- **Remaniement de structure équilibré** : pas de perte ni gain
- 1/1000 de nouveau-nés
- De novo ou familiale
- Peuvent toucher n'importe quels chromosomes
- Points de cassure variables
- **Risques pour la descendance** :
 - Formation de **gamètes déséquilibrés ++** : FCS ou enfants anormaux
 - Anomalie de point de cassure : interruption d'un gène, microremaniement

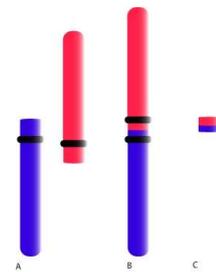


Déséquilibres :

- **Seuils de viabilité**
 - Au-delà desquels la viabilité n'est plus possible
 - => FCS
- **Sélection naturelle**

Translocations Robertsoniennes ou fusions centriques

- 1/1000
- **Remaniement de structure équilibré**
- Phénotype normal du sujet porteur
- Origine
 - Familiale
 - De novo
- **Fusion de 2 chromosomes acrocentriques : fusion de 2 bras longs différents, avec perte des bras courts**
- Les plus fréquentes :
 1. **Trob(13q14q)** (75%)
 2. **Trob(14q21q)**



	<ul style="list-style-type: none"> Risques pour la descendance : gamètes normaux ou déséquilibrés <p style="text-align: center;">Après la fécondation:</p> <p>Enfant sain porteur ou non de la translocation Si translocation familiale risques: - 15% si maternelle - 5% si paternelle - 100% si t(21q;21q)</p> <p>Monosomie 21 → FCS Trisomie 21 Monosomie 14 → FCS Trisomie 14 → FCS</p>
Anomalies de structures équilibrés	/

Microremaniements cytogénétiques	
Généralités	<ul style="list-style-type: none"> Développements des techniques moléculaires : FISH, CCH-array, puces ADN Identification de remaniements : <ul style="list-style-type: none"> De petite taille, microremaniements Récurrents Ou sporadiques Délétion chromosomique de petite taille, < 5 Mb Remaniements récurrents, « genomic disorders » Diagnostic par cytogénétique moléculaire (FISH)/CGH-a Associés à des syndromes cliniques connus Description de nouveaux syndromes (CGH-a) Haploinsuffisance de gènes
Microdélétions et microduplications récurrentes	<ul style="list-style-type: none"> Surviennent dans des régions d'instabilité génomique <ul style="list-style-type: none"> Séquences répétées, grande homologie Mauvais appariement et crossing-over inégaux à la méiose Surviennent dans les régions télomériques
Remaniements génomiques	<ul style="list-style-type: none"> Recombinaison entre des séquences répétées
Microremaniements télomériques	<ul style="list-style-type: none"> Remaniements cryptiques sub-télomériques Détection : utilisation simultanée sondes chaque région télomérique 2,5-5% : retards mentaux inexpliqués +/- malformations

Circonstances de découverte des anomalies chromosomiques	
Prénatal	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Au titre du dépistage systématique de la trisomie 21 ➤ Devant l'apparition de signes d'appel échographiques : <ul style="list-style-type: none"> ● Clarté nucale augmentée à 11-12 SA ● Malformations à 20-22 SA ● RCIU inexpliqué ➤ Si un des parents est porteur d'une anomalie équilibrée à son caryotype ➤ Importance de l'examen fœtopathologique si IMG
Période néonatale/Enfance	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Association malformation-dysmorphie caractéristiques des anomalies chromosomiques : <ul style="list-style-type: none"> ● Malformations viscérales, cérébrales (IRM++), des extrémités... ● Dysmorphie ● Hypotonie ● Retard des acquisitions ● Déficience intellectuelle ➤ Importance du « coup d'œil » du pédiatre ou du généticien clinicien
Adolescence Puberté	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mêmes circonstances que l'enfance si diagnostic clinique difficile ➤ Retard staturo-pondéral ➤ Troubles pubertaires : <ul style="list-style-type: none"> ● Aménorrhée primaire chez la fille ● Retard pubertaire chez le garçon ➤ Troubles de la croissance ➤ Importance du bilan endocrinologique dans les troubles pubertaires
Âge adulte	<p>2 situations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phénotype anormal ou subnormal : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Diagnostic tardif d'une aneuploidie : dysgonosomies +++ ● Klinefelter ● Turner (mosaïques ++) ● 47, XXY ● 47, XXX ● Souvent devant des troubles de la fertilité - Phénotype normal <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Pourquoi chercher alors une anomalie (équilibrée à priori) du caryotype ? ➤ Antécédents familiaux suspects ➤ Troubles de la reproduction