

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Généralités	
Prévalence	9/1000 à la naissance soit un nouveau-né sur 110
Définition	- Se manifestent phénotypiquement quand elles entraînent une variation quantitative du génome (CNV) : - Suffixe « ploïdie » : en rapport avec le nombre total de chromosomes - Suffixe « somie » : en rapport avec une paire de chromosomes donnés
Origine	⇒ Peuvent être accidentelles ou familiales — Accidentelles : - Erreur de ségrégation méiotique : trisomie, monosomie - Anomalies de structure déséquilibrée d'emblée : délétion, duplication - Risque de récurrence très faible — Familiales : transmission d'une anomalie parentale équilibrée - Risque de récurrence élevée
Caryotype équilibré	
- Phénotype à priori normal - Anomalies de structure ➔ 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 : -> Transmission d'une anomalie équilibrée en une anomalie déséquilibrée : FCS, naissance d'un enfant atteint	Caryotype déséquilibré : CNV
	- Phénotype à priori anormal - Le génome fonctionne « sur trois pattes » - L'harmonie est rompue ➔ L'embryogenèse est altérée - Malformations viscérales variées - Retard de croissance - Dysmorphie - Déficiência 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	Dans un type de cellules ou de tissus ⇒ Rôle important dans le développement des cancers et leucocémies ⇒ Importance ++ pour le diagnostic et la prise en charge

I. ANOMALIES DU NOMBRE DE CHROMOSOMES

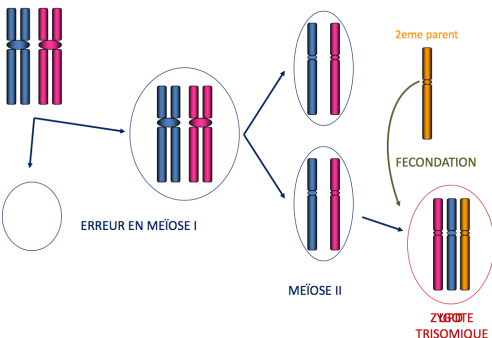
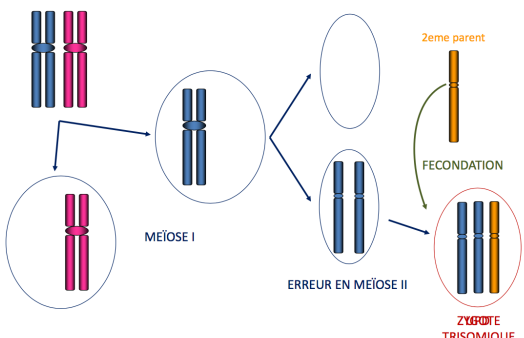
- **Euploïdie** des cellules somatiques : 46 chromosomes (2n)
- **Aneuploïdies** : déviation du nombre normal de 46 chromosomes
- **Polyploïdies** : anomalies par excès de génome

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	– 47 chromosomes • Trois copies d'un chromosome • Autosomes ou gonosomes • La plus fréquente • Ex : trisomie 21 : 47, XX, +21
Autosomiques	• Très forte sélection de la conception à la naissance • FCS du 1^{er} trimestre (15% de toutes les grossesses reconnues) - > 50% d'anomalies chromosomiques - ≥ 50% trisomies - Tri 16 : la plus fréquente - Tri 18, 21, 22, 15 • Enfants vivants - Tri 21, 18, 13, homogènes ou mosaïques - Tri 8 mosaïque
Prévalence	Les plus fréquentes à la naissance • Autosomes : – Trisomies : 1,4/1000 - Tri 21 : 1,2/1000 - Tri 18 : 1/6000 - Tri 13 : 1/10000 • Gonosomes – 1/1000 - 47, XXX (triple X) - 47, XXY (Syndrome de Klinefelter) - 47, XYY (double Y)

Aneuploïdies : Monosomie	
Caractéristiques	– 45 chromosomes • Une seule copie pour 1 paire donnée • 45, X : seule viable -> Syndrome de Turner
Syndrome de Turner : 45, X	– 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 : • FISH DXZ1 • Mitoses • Noyaux interphasiques

Aneuploïdies	
Mécanisme d'apparition	• Malségrégation ou non-disjonction (ND) – Les 2 copies d'un chromosome - Ne se séparent pas - Migrent ensemble
Malségrégation ou ND méiotique	• Majorité • Méiose I, plus rare MII • Maternelle ou paternelle • Trisomie ou monosomie libre homogène Le diagramme illustre le processus de la méiose I. À l'étape initiale, une cellule contient deux chromosomes homologues (un bleu et un rouge). Lors de la Méiose 1, deux scénarios sont possibles : non-disjonction : Les deux chromosomes migrent ensemble vers le même pôle, créant une cellule à 24 chromosomes (2n+2) et une cellule à 22 chromosomes (2n-2). disjonction normale : Les chromosomes se séparent correctement, créant deux cellules à 22 chromosomes (2n). À l'étape suivante, la disjonction normale se poursuit : - À partir de la cellule à 24 chromosomes, la division normale produit deux cellules à 24 chromosomes, chacune contenant une paire de chromosomes (un bleu et un rouge), étiquetées disomie. - À partir de la cellule à 22 chromosomes, la division normale produit deux cellules à 22 chromosomes, chacune contenant une seule copie d'un chromosome (soit bleu, soit rouge), étiquetées nullisomie. • L'âge maternel : principal facteur étiologique favorisant les ND Exemple : augmentation de la trisomie 21 libre avec l'âge maternel • Pas d'augmentation avec l'âge paternel • ¾ des enfants Tri 21 naissent de mères âgées de < 35 ans

Anomalies de nombre en mosaïque	• 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 HÉTÉRODISOMIE UNIPARENTALE  • Isodisomie uniparentale ISODISOMIE UNIPARENTALE 
Phénomène d'empreinte génétique	• L'expression de gènes de certains chromosomes : - 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 - 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)
Les chimères	• Dérivent de deux zygotes qui fusionnent - 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	• Conséquences de cassures chromosomiques suivies d'un ou plusieurs recollements anormaux • Peuvent affecter un seul ou plusieurs chromosomes
Équilibrés	• Pas d'effet sur le phénotype - 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	• Peuvent survenir de novo ++ • Ou être la conséquence d'un remaniement parental équilibré • Forte sélection de la conception à la naissance Retentissement sur le phénotype • Embryopathie non spécifique - Retard de croissance - Retard mental - Malformations • Signes spécifiques des syndromes - Haploinsuffisance de gène(s) de la région

Anomalies de structure portant sur un seul chromosome	
Délétions	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 • 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)	• Anomalie de structure déséquilibrée • Fusion des 2 bras après perte des 2 extrémités • Double monosomie terminale • Structure instable

Inversions chromosomiques	• Remaniements équilibrés • Résultat de : - 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 : - Le centromère est compris dans le segment intermédiaire - Modification de l'indice centromérique • Paracentrique : - Les 2 cassures se sont produites sur le même bras chromosomique - Pas de modification de l'indice centromérique 2 cassures inversion
Isochromosomes	• Chromosome anormal formé de : - 2 bras longs ou de 2 bras courts, d'un même chromosome - avec perte de l'autre bras • Le plus fréquent : i (Xq) - Variante cytogénétique du syndrome de Turner - ≥ 15% des Syndromes de Turner

Anomalies de structure portant sur 2 chromosomes

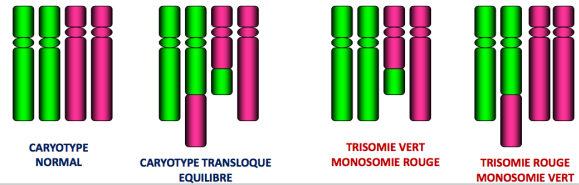
Translocations réciproques

- **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

Modes de ségrégation
d'un remaniement
chromosomique
parental

SEGREGATION ALTERNE

SEGREGATION ADJACENTE I

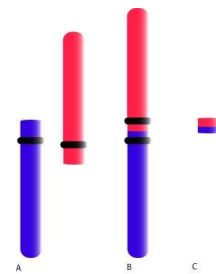


Déséquilibres :

- **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)**



	Risques pour la descendance : gamètes normaux ou déséquilibrés Après la fécondation: Enfant sain porteur ou non de la translocation Si translocation familiale risques: - 15% si maternelle - 5% si paternelle - 100% si t(21q;21q) Monosomie 21 → FCS Trisomie 21 Monosomie 14 → FCS Trisomie 14 → FCS
Anomalies de structures équilibrées	/

Microremaniements cytogénétiques	
Généralités	- Développements des techniques moléculaires : FISH, CCH-array, puces ADN - Identification de remaniements : - 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	- Surviennent dans des régions d'instabilité génomique Séquences répétées, grande homologie - Mauvais appariement et crossing-over inégaux à la méiose - Surviennent dans les régions télomériques
Remaniements génomiques	Recombinaison entre des séquences répétées
Microremaniements télomériques	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	➤ Au titre du dépistage systématique de la trisomie 21 ➤ Devant l'apparition de signes d'appel échographiques : • 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	➤ Association malformation-dysmorphie caractéristiques des anomalies chromosomiques : • 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	➤ Mêmes circonstances que l'enfance si diagnostic clinique difficile ➤ Retard staturo-pondéral ➤ Troubles pubertaires : • Aménorrhée primaire chez la fille • Retard pubertaire chez le garçon ➤ Troubles de la croissance ➤ Importance du bilan endocrinologique dans les troubles pubertaires
Âge adulte	2 situations : – Phénotype anormal ou subnormal : ⇒ Diagnostic tardif d'une aneuploïdie : dysgonosomies +++ • Klinefelter • Turner (mosaïques ++) • 47, XXY • 47, XXX • Souvent devant des troubles de la fertilité – Phénotype normal ⇒ Pourquoi chercher alors une anomalie (équilibrée à priori) du caryotype ? ➤ Antécédents familiaux suspects ➤ Troubles de la reproduction