

ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Mr. BELHADJ M

Anomalies du Génome et Pathologie humaine

MACROLESIONS

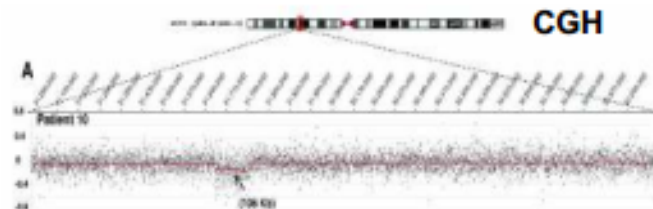
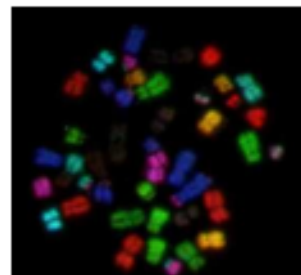
MICROLESIONS

Echelle du Chromosome

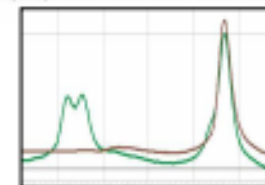
Echelle du Gène

METHODES D'ANALYSE

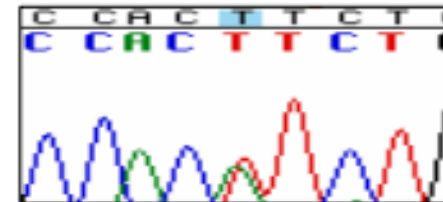
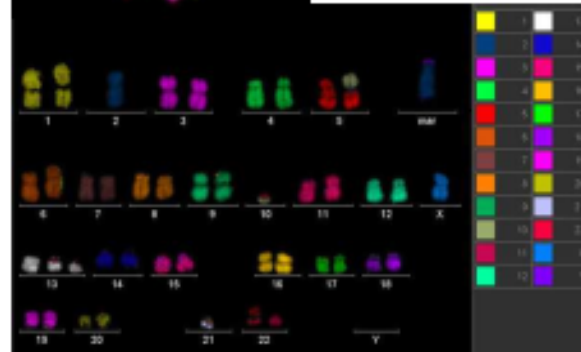
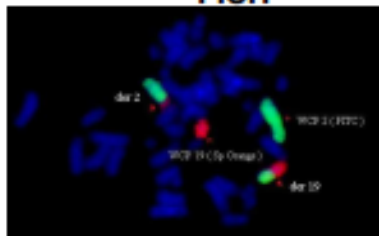
CARYOTYPE



CRIBLAGE
MUTATIONNEL



FISH



SEQUENCAGE

Mutations en séquence non codante:

perturbations d'éléments régulateurs

mutations perturbant l'épissage

Mutations en séquence codante:

faux sens

non sens

insertions/délétions

décalage du cadre de lecture

mutations perturbant l'épissage

=> perte/gain de fonction

ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

1/ Anomalies de nombre

Euploïdie

Aneuploïdie

2/ Anomalies de structure

Touchant un chromosome

Touchant deux chromosomes

1 /Anomalie de nombre

affectent le nombre des chromosomes et non pas leur structure.

Euploïdie

correspond à un nombre de chromosomes qui est un multiple exact du nombre haploïde (23 chromosomes).

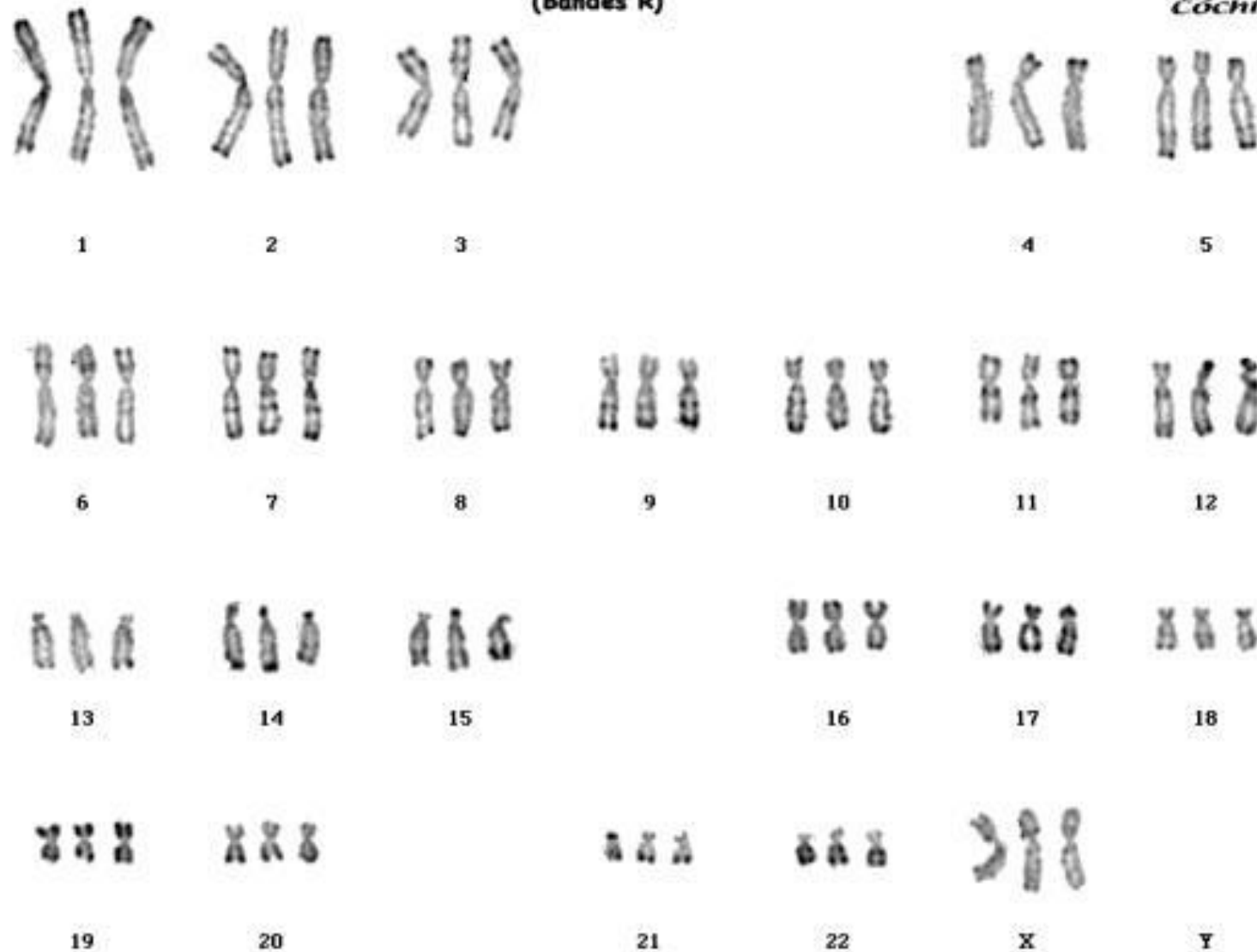
Diploïdie (46 chromosomes) est normal dans les cellules somatiques et dans les cellules germinales avant la méiose.

Haploïdie (23 chromosomes) dans les gamètes.

Triploïdie (69 chromosomes) sont nombreux parmi les avortements spontanés,

Tétraploïdie (92 chromosomes) est plus rare.

Caryotype féminin à 69 chromosomes (69,XXX)
Triploïdie
(Bandes R)



Aneuploïdie

existence d'anomalies de nombre portant sur un ou quelques éléments de la garniture chromosomique.

Trisomie: présence de trois exemplaires d'un chromosome

Monosomie: un seul exemplaire

Nullisomie: absence complète d'un chromosome

Origine des anomalies du nombres??

ANOMALIE de NOMBRE HOMOGÈNE: MECANISMES de SURVENUE

par non disjonction

en 1^e division

ou
de la meiose

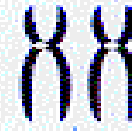
en 2^e division



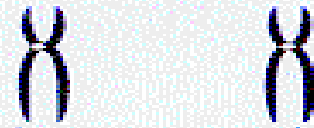
non disjonction



1^e division

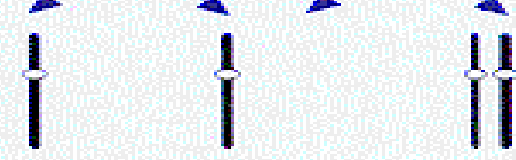
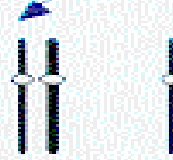


non disjonction



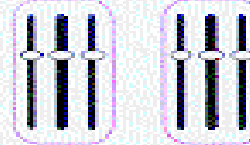
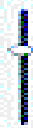
2^e division

gamètes

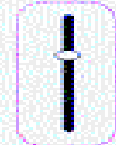


FECONDATION

gamète



tri somie



tri somie



mono somie



mono somie



normal



normal



mono somie



tri somie

zygotes

théoriquement

produits

Remarques:

1) Tous les chromosomes peuvent être impliqués dans des trisomies, mais seulement 3 trisomies autosomiques sont viables:

Trisomie 21 → Syndrome de Dawn

Trisomie 13 → Syndrome de Patau

Trisomie 18 → Syndrome d'Edwards

47,XX,+21

Trisomie X → Syndrome Triple X **47,XXX**

Syndrome de Klinefelter **47,XXY**

Syndrome de Jacob **47,XYY**

2) Aucune monosomie autosomique constitutionnelle n'est viable → élimination dès les 1^{er} stades du dvp embryonnaire.

Syndrome de Turner (X): viable.

2/ Anomalie de structure

Les anomalies de structure sont diverses et se traduisent par des variations : **longueur** des chromosomes, **position** de leur centromère et/ou de la **disposition** des bandes.

Elles concernent un seul ou plusieurs chromosomes.

Les principaux types d'anomalies de structure affectant un seul chromosome

Délétion



Délétion (del)

Délétion terminale:

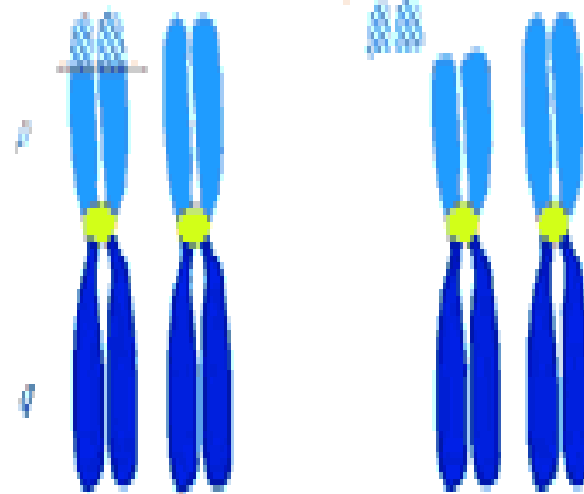
Cassure chromosomique avec perte du segment distal.

Délétion intercalaire:

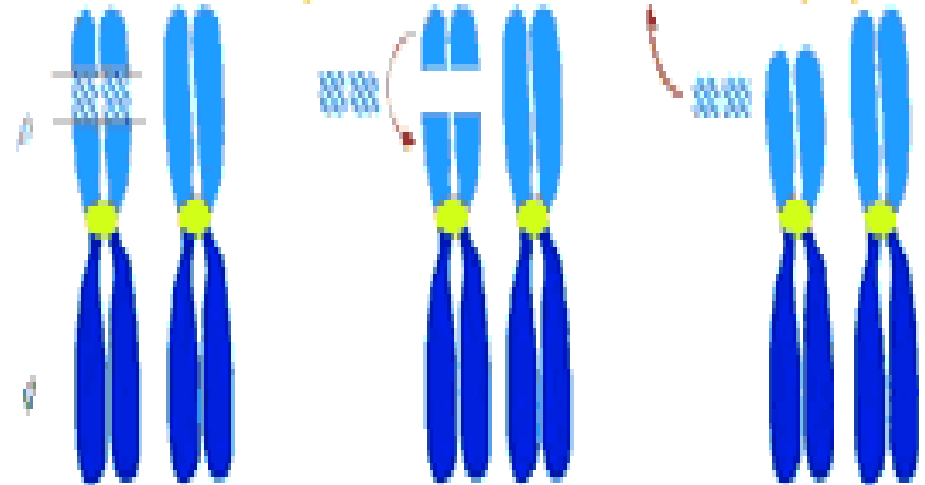
Deux cassures sur le même bras avec perte du segment intercalaire.

$\text{del}(X)(q21.31q22.2)$

Terminale: 1 point de cassure - 1 chromosome impliqué



Intercalaire: 2 points de cassure - 1 chromosome impliqué



Duplication (dup)

Duplication en tandem

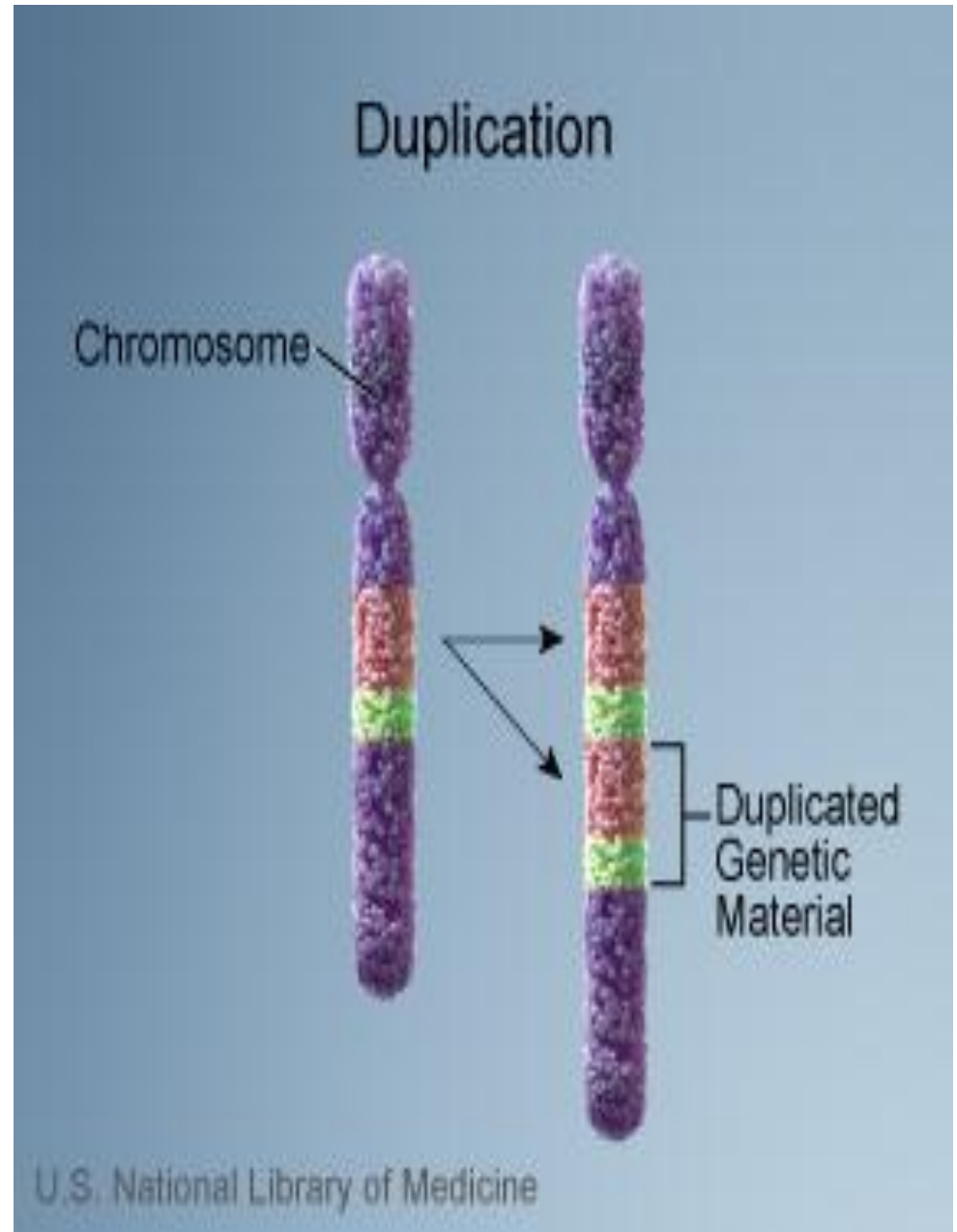


dup(8)(q24.21q24.22)

Duplication en miroir



dup(8)(q24.22q24.21)



Inversion (inv)

Deux cassures sur le même chromosome

Retournement à 180° du segment chromosomique encadré par les cassures

Recollement des extrémités

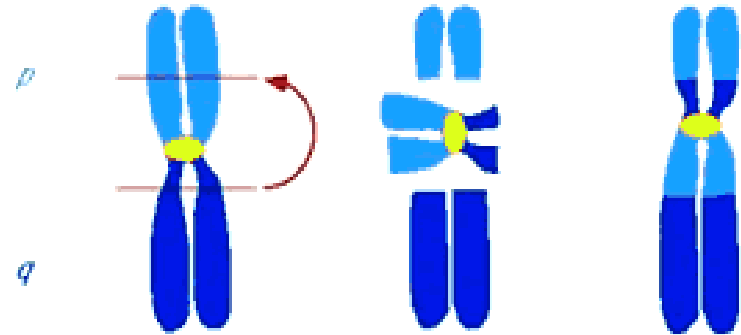
péricentrique si elle comprend le centromère, **paracentrique** dans le cas contraire.

inv(3)(p25q21)

inv(3)(p21p25)

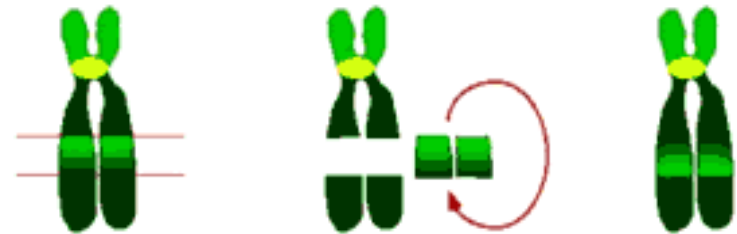
Inversion péricentrique

2 points de cassures - 1 chromosome impliqué



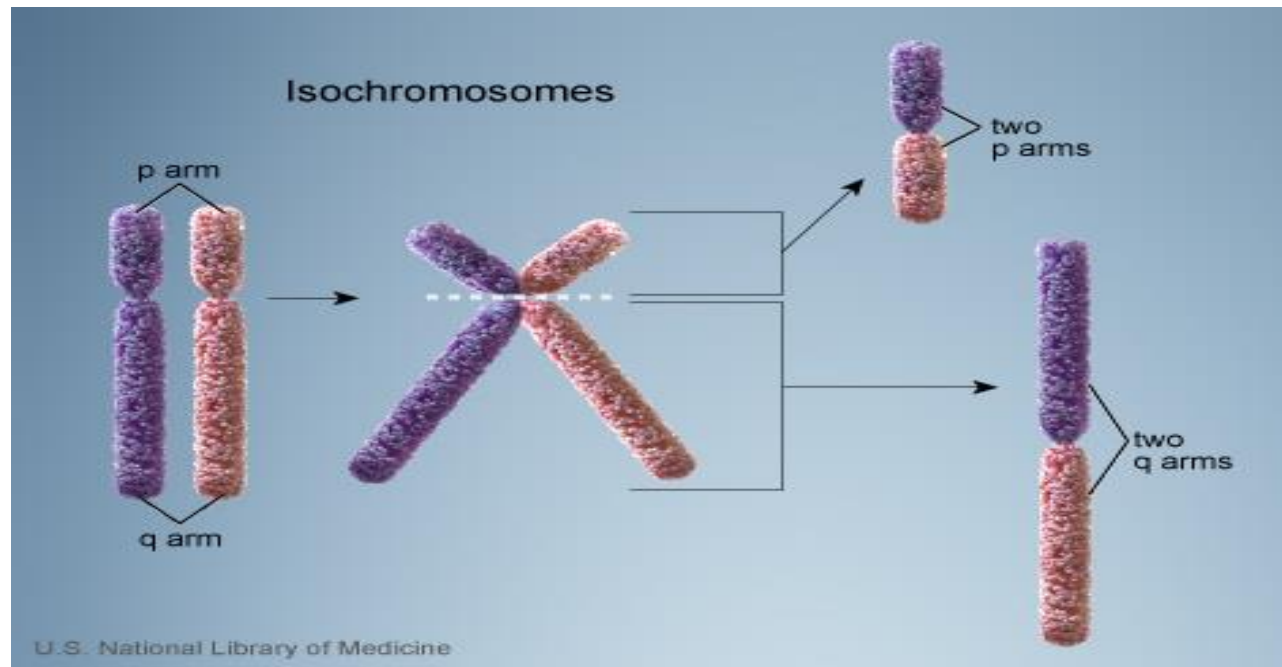
Inversion paracentrique

2 points de cassure - 1 chromosome impliqué



Isochromosomes (i)

résultent d'une cassure
transversale au niveau du
centromère

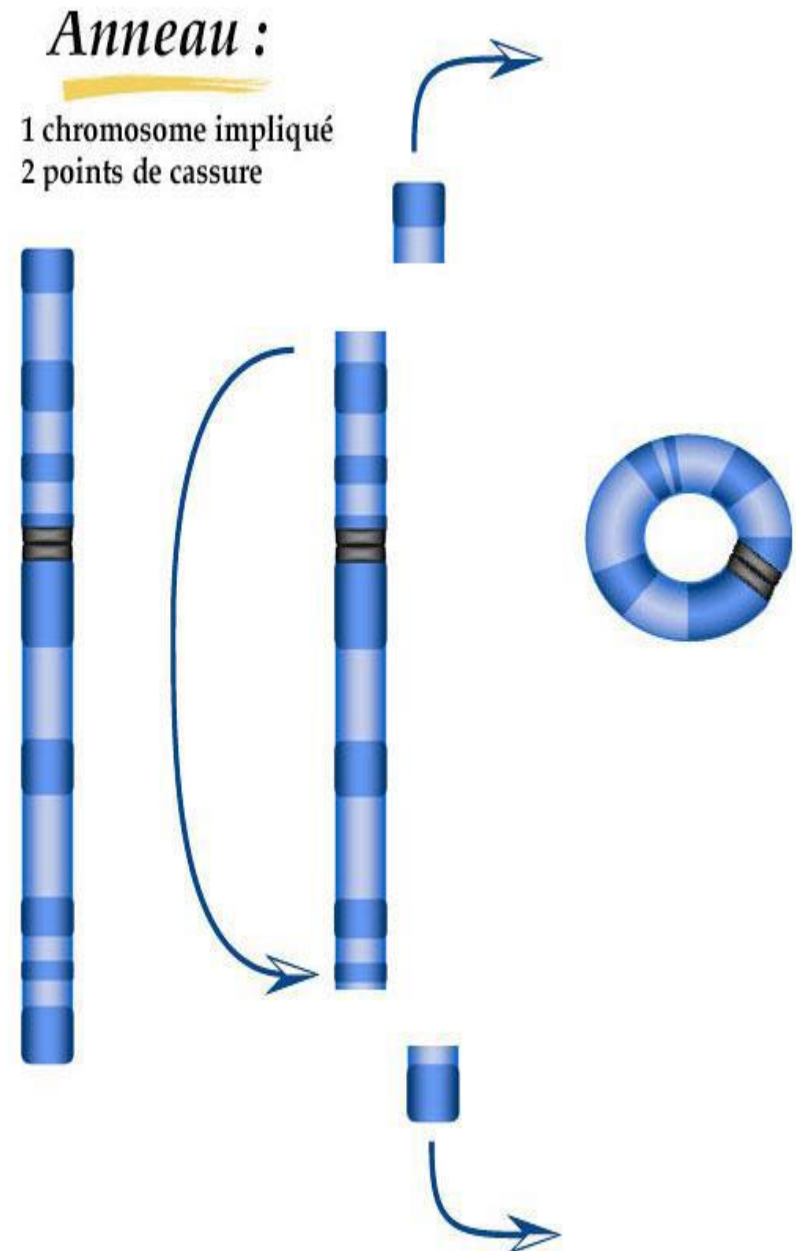


i(8)(q10)

Chromosome en anneau (r)

résultat d'une double cassure suivie de recollement des extrémités et leur formation est accompagnée d'une double délétion

r(22)(p11.1q13.1)



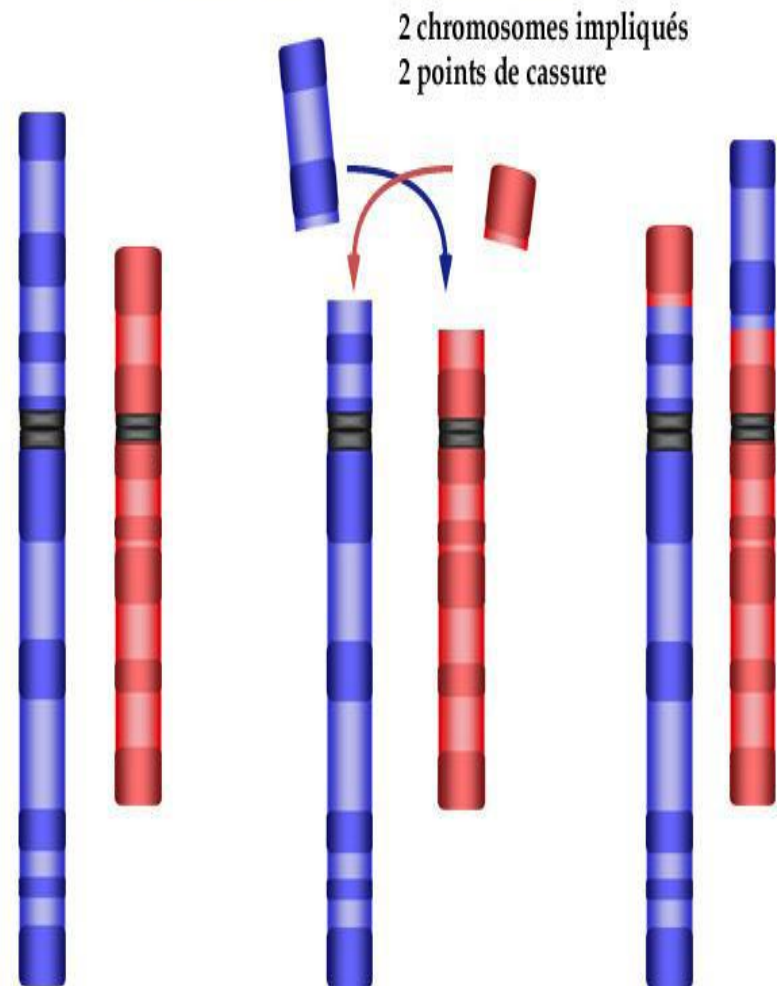
Les principaux types d'anomalies de structure affectant deux chromosomes

Translocation réciproque :

Translocation réciproque (trcp)

Échange de matériel entre deux chromosomes n'appartenant pas à la même paire.

t(2;11)(p25.1;p15.2)

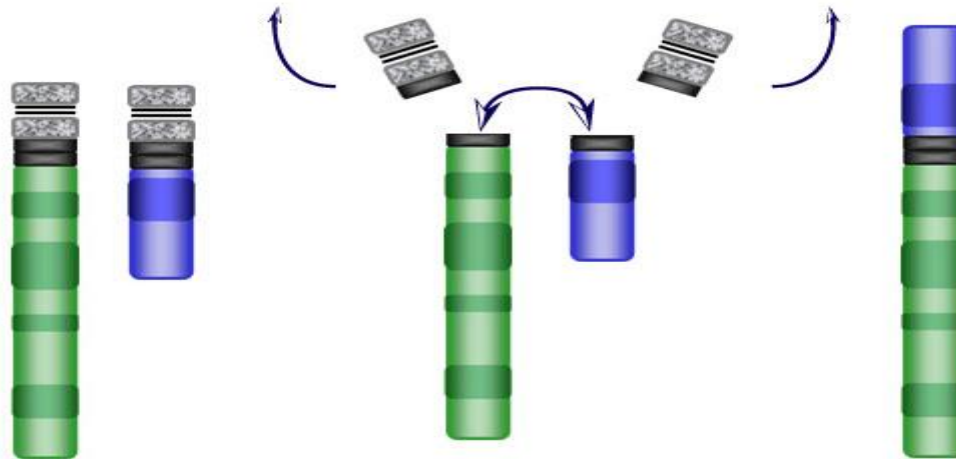


Translocation robertsonienne (trob)

Fusion des bras longs de deux chromosomes acrocentriques avec perte des bras courts des deux chromosomes.

Translocation robertsonienne :

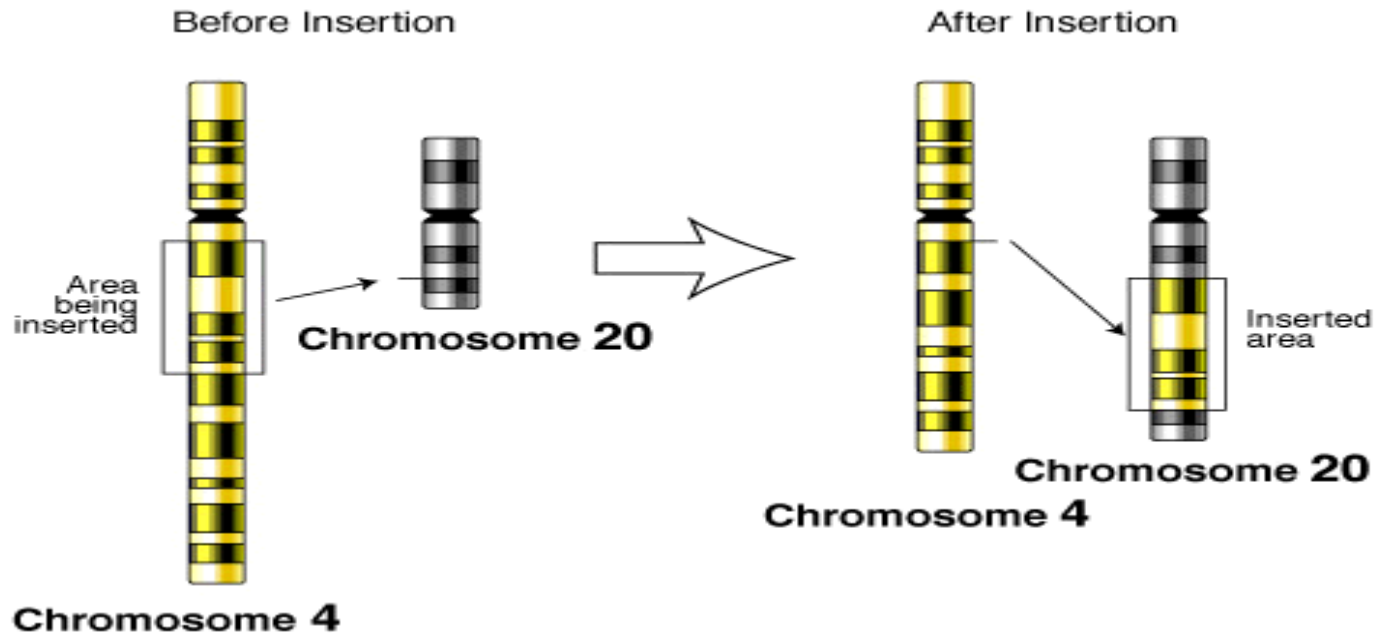
2 chromosomes impliqués
2 points de cassure
perte des bras courts



t(14q21q)

Insertion (ins) :

transfert d'un segment de chromosome dans un autre (homologue ou hétérologue) ou d'un endroit à un autre du même chromosome,.



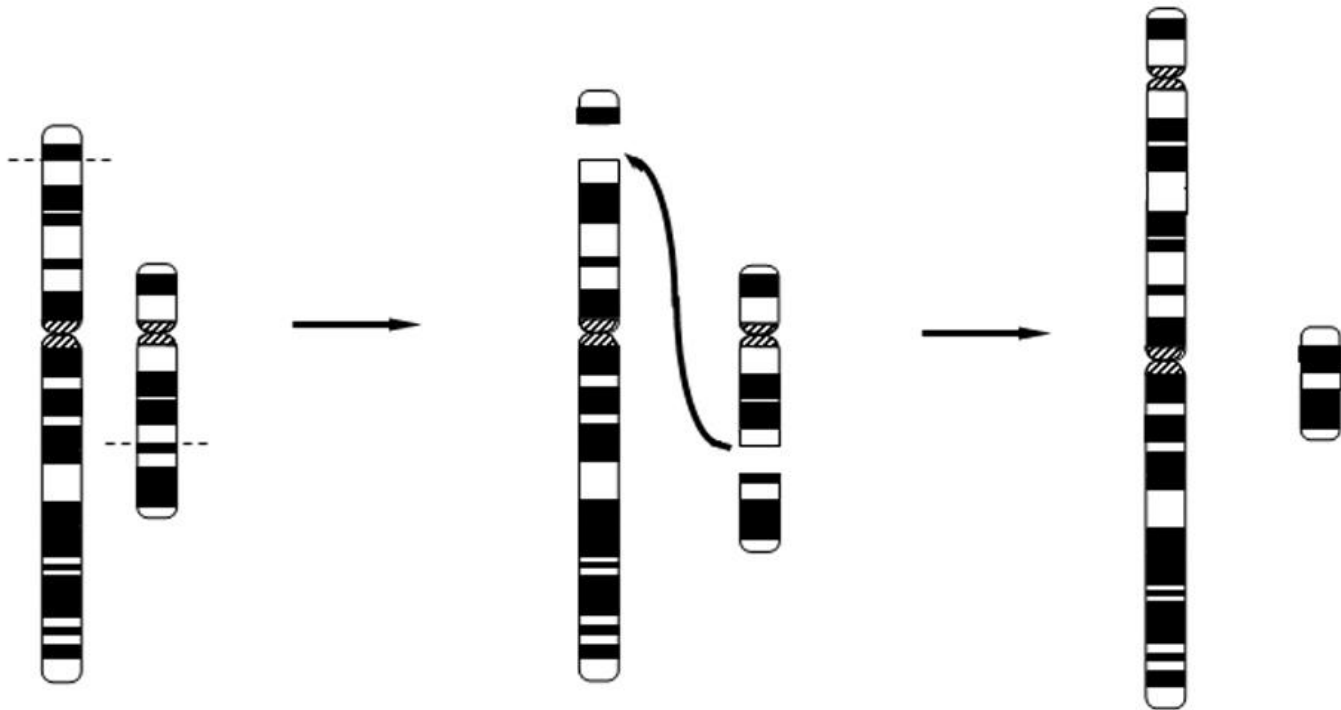
Directe : **ins(4;X)(q28.3;q21.31q22.2)**

Inversée: **ins(4;X)(q28.3;q22.2q21.31)**

Auto-insertion: **ins(4)(p28.3;q21.31q22.2)**

Chromosomes dicentriques (dic) ou pluricentriques :

Fusion de deux chromosomes homologues ou non homologues par leur régions télomériques



Recollement