



La cytogénétique P5

Module : Génétique

2eme année Pharmacie

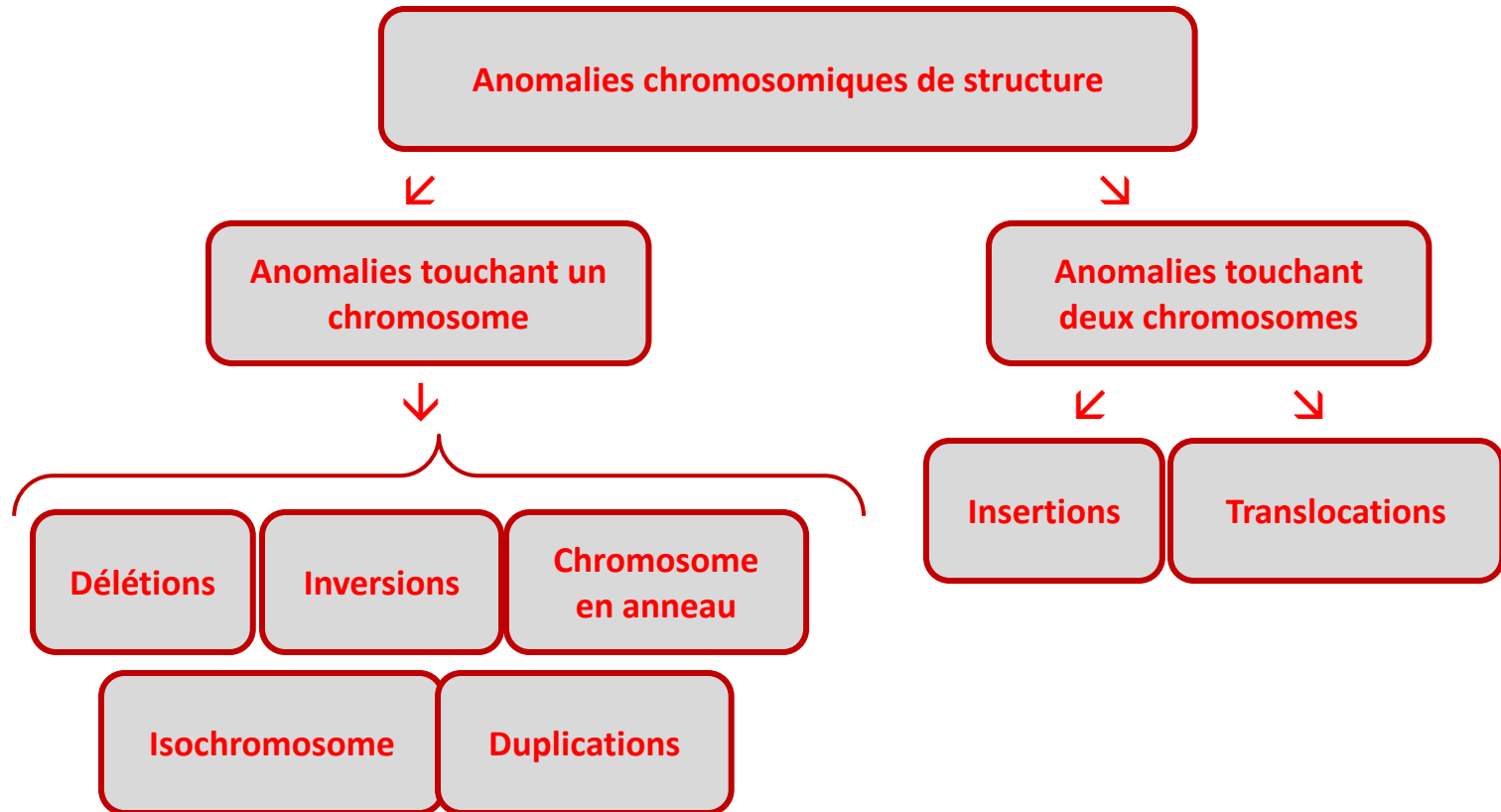
Dr. Khedidja BENSEDDIK

Cytogénétique : anomalies de structure

Plan du cours :

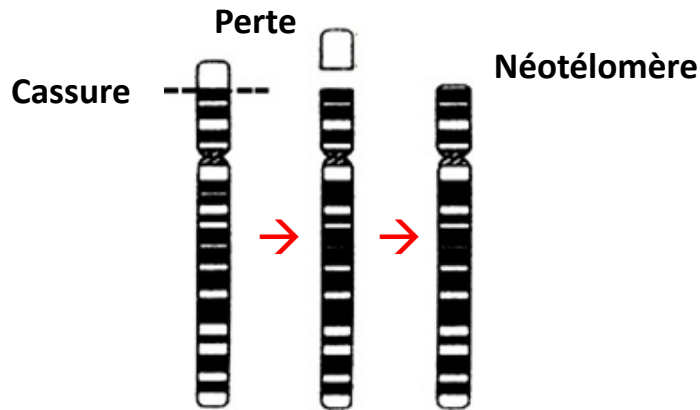
1. Délétions
2. Inversions
3. Chromosome en anneau
4. Isochromosome
5. Duplications
6. Insertions
7. Translocations réciproques
8. Translocations robertsoniennes

Anomalies chromosomiques de structure



Délétions

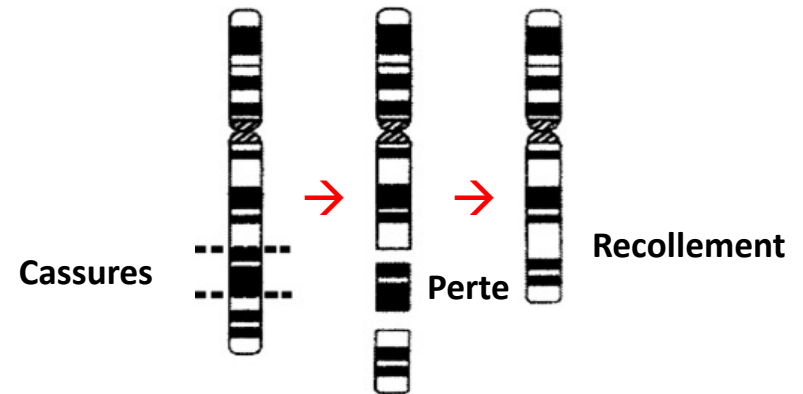
Ce sont des pertes de matériel chromosomique, elles entraînent une monosomie partielle, par perte des gènes portés sur le segment délété. Il existe deux types :



Délétion terminale



Une cassure avec perte de l'extrémité distale d'un bras chromosomique



Délétion intercalaire



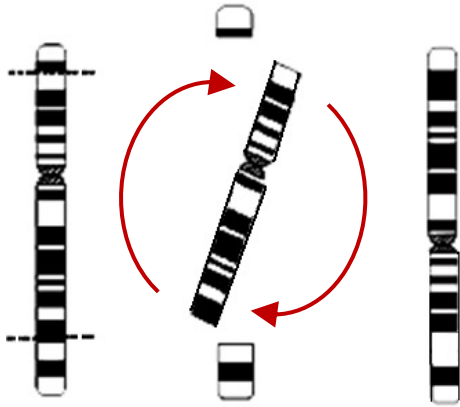
Deux cassures avec perte du segment chromosomique intercalaire

Délétions fréquentes chez l'homme

- ✓ Certaines délétions sont classiques chez l'homme : la délétion d'un fragment du **bras court du chromosome 4 ou du chromosome 5 responsable du syndrome de Wolf-Hirschhorn et du syndrome du cri du chat, respectivement.**
- ✓ La cytogénétique moléculaire a permis de lier certaines microdélétions à des maladies spécifiques regroupées sous le nom des syndromes microdélétionels. Parmi les plus fréquents : le syndrome de **Di George ou microdélétion 22q11.2 et le syndrome de Williams ou microdélétion 17q11.23.**

Inversions

Elles sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après inversion du segment intercalaire. Il existe deux types :



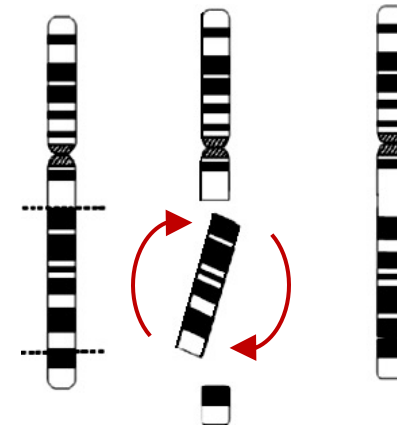
Inversion péricentrique



Une cassure sur chaque bras



Fragment inversé avec centromère



Inversion paracentrique



Deux cassures sur le même bras



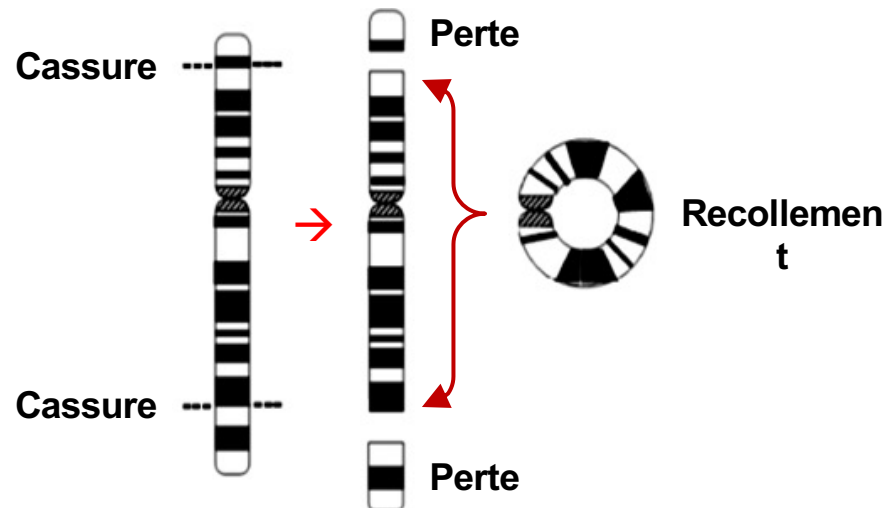
Fragment inversé sans centromère

Conséquences des inversions

- ✓ Les inversions sont des **remaniements équilibrés** qui peuvent être sans conséquences phénotypiques. Cependant, elles **entraînent à la méiose** des difficultés d'appariement. D'où la formation de **gamètes anormaux par duplication / délétion**.
- ✓ Théoriquement, les sujets porteurs d'une **inversion paracentrique** n'ont pas de risque accru pour leur descendance : les chromosomes recombinants sont dicentriques ou acentriques, et les produits de conception **ne sont pas viables**.
- ✓ En cas **d'inversion péricentrique**, le risque d'anomalies déséquilibrées viables par **aneusomie (monosomie ou trisomie partielle)** n'est pas négligeable pour la descendance.

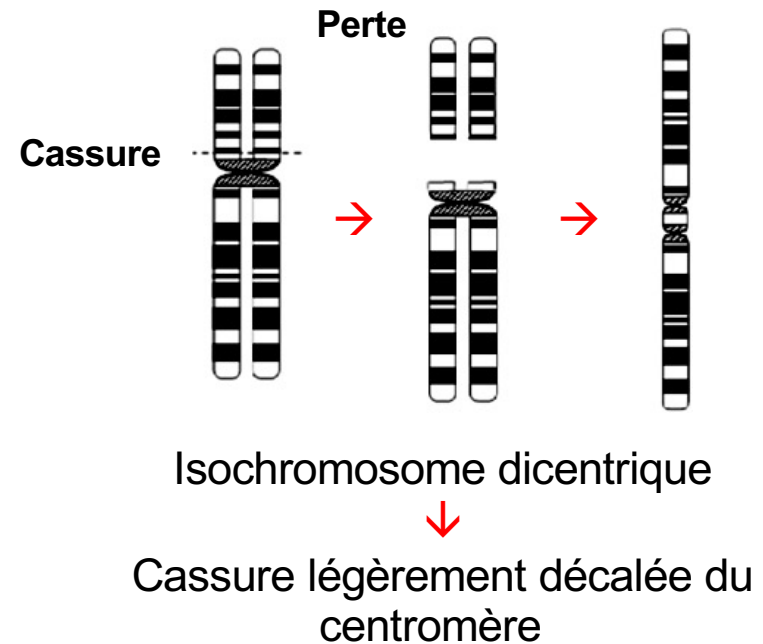
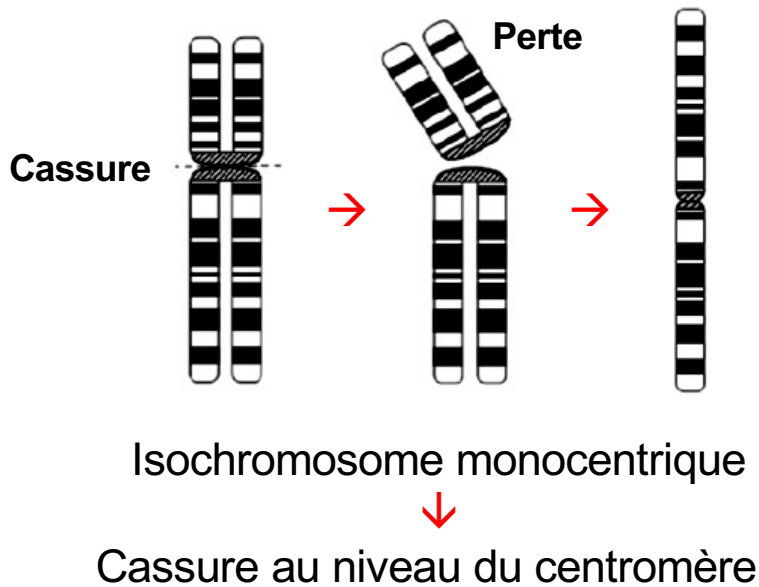
Chromosome en anneau

- ✓ C'est le résultat de deux cassures, une sur chaque bras chromosomique, avec perte des fragments distaux et fusion des extrémités libres.
- ✓ Il concerne tous les chromosomes, aussi bien les autosomes que les gonosomes.



Isochromosome

C'est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras suite à une cassure transversale au niveau du centromère. On en distingue deux types selon le plan de cassure :

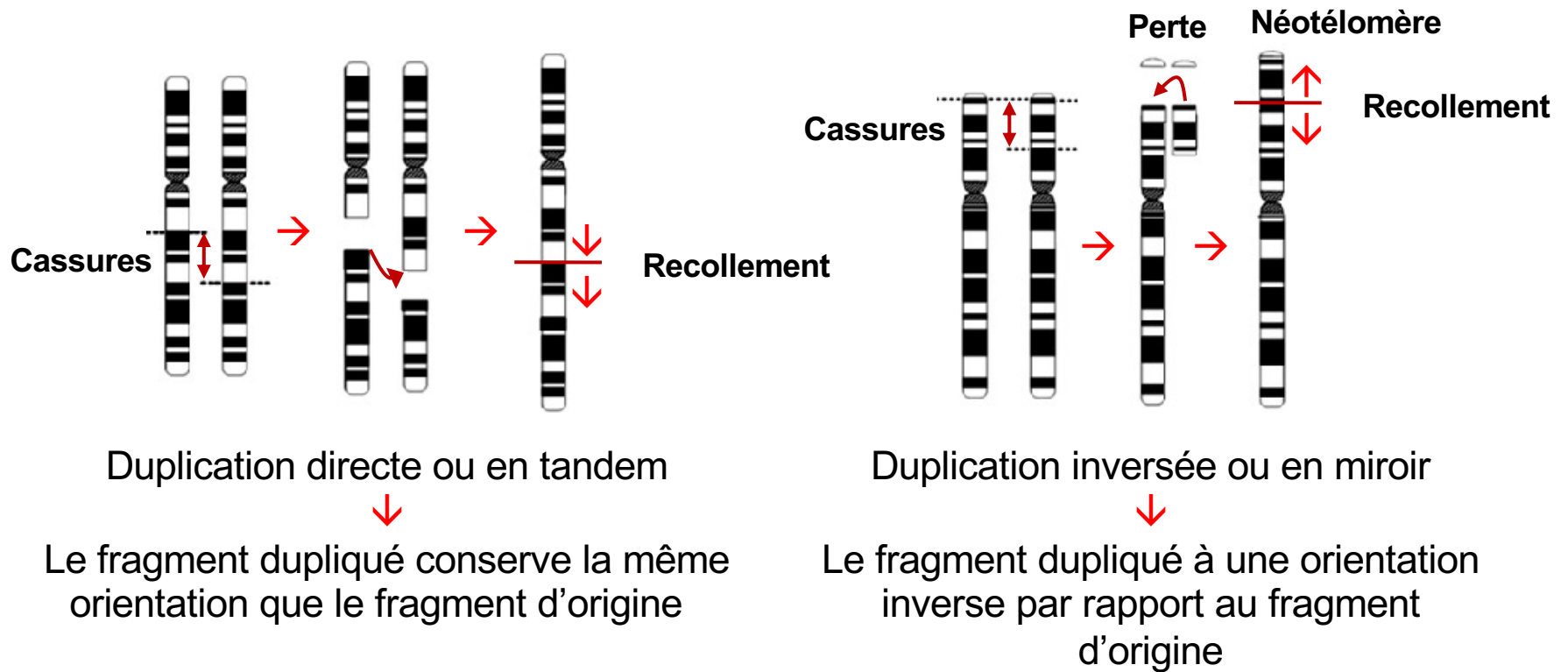


Isochromosomes chez l'homme

- ✓ L'isochromosome le plus souvent rencontré est **l'isochromosome pour le bras long du chromosome X**, en remplaçant un chromosome X normal, il **constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner**.
- ✓ Un isochromosome peut **coexister avec les deux chromosomes normaux** de la même paire réalisant alors **une tétrasomie pour le bras dupliqué**.
- ✓ L'exemple le plus commun parmi les autosomes, est la **tétrasomie 12p** due à la présence d'un isochromosome 12p, responsable du **syndrome de Pallister Killian**.

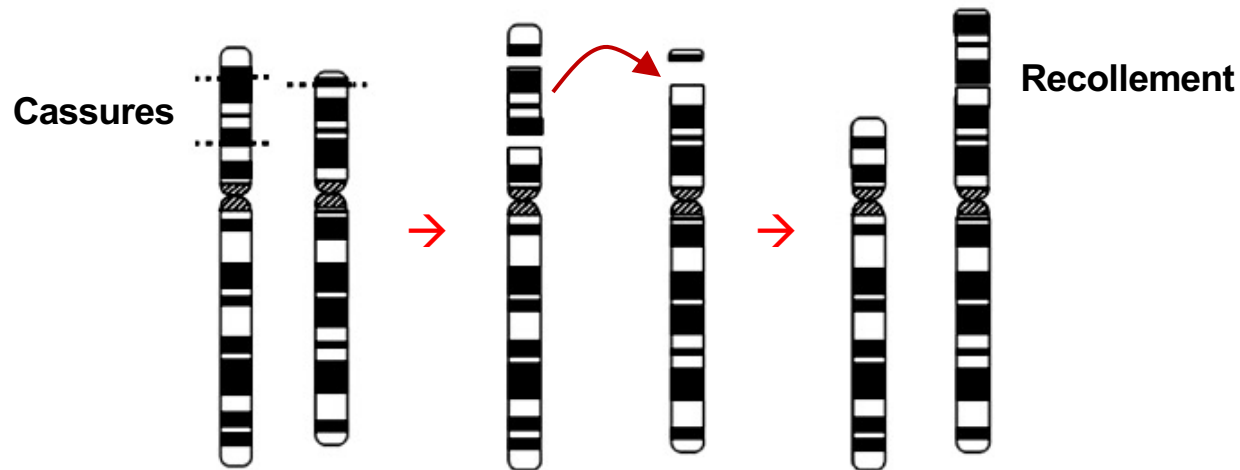
Duplications

C'est la présence en double exemplaire d'une région chromosomique. Il existe deux types en fonction de l'orientation du fragment dupliqué :



Insertions

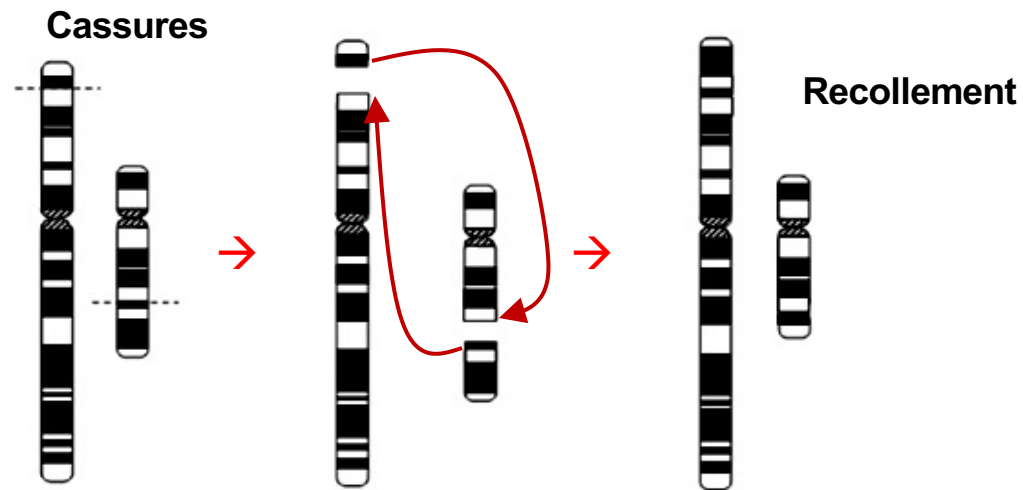
- ✓ Elles résultent du transfert d'un segment chromosomique à l'intérieur d'un autre chromosome. Cela implique trois cassures, deux sur le chromosome donneur et une sur le chromosome receveur.



- ✓ Rares en pathologie humaine, elles peuvent produire des anomalies déséquilibrées viables par recombinaison (monosomie ou trisomie partielle).

Translocations réciproques

Elles résultent d'un échange de matériel entre deux chromosomes non-homologues suite à une cassure sur un bras de chaque chromosome, les fragments chromosomiques distaux aux points de cassures échangent leur position.

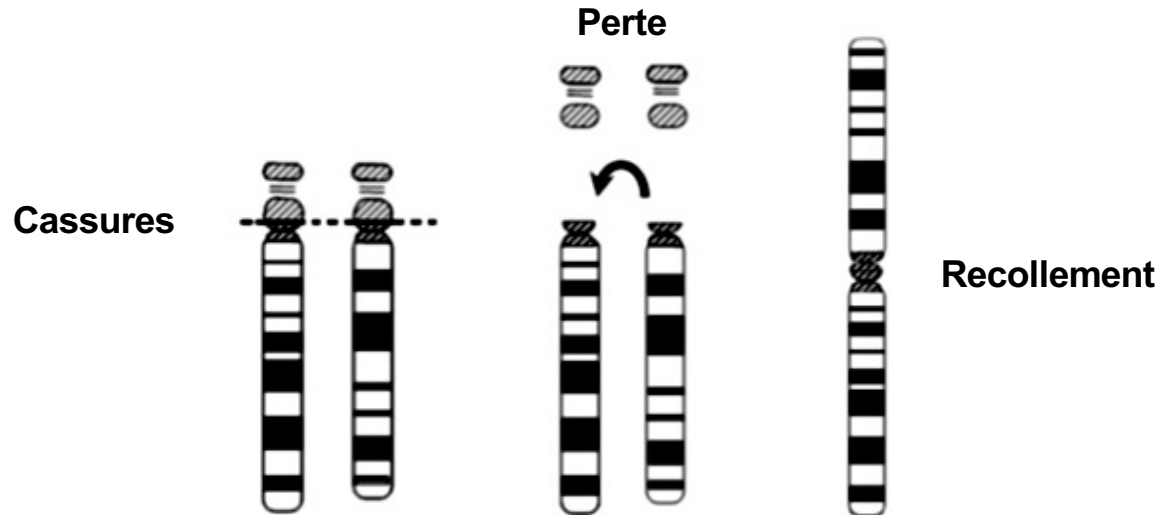


Conséquences des translocations réciproques

- ✓ Quand les remaniements ne s'accompagnent **d'aucune perte de matériel (translocation équilibrée) ou de dysfonctionnement génétique**, le phénotype du sujet porteur de l'anomalie est **normal**.
- ✓ Cependant, il a un risque important de produire **des gamètes déséquilibrés par malségrégation de la translocation** lors de la méiose.
- ✓ Après la fécondation, les zygotes peuvent être porteurs de **monosomie ou trisomie partielle pour les segments** impliqués dans la translocation

Translocations robertsoniennes

Elles résultent de la fusion centrique de deux chromosomes acrocentriques.



Conséquences des translocations robertsoniennes

- ✓ Chez l'homme, les translocations robertsoniennes impliquent le plus souvent les **chromosomes acrocentriques** 13, 14, 15, 21 et 22.
- ✓ Les patients porteurs d'une translocation robertsonienne ont un caryotype à 45 chromosomes et un phénotype normal. En effet, **la perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas de traduction clinique.**
- ✓ Cependant, ils ont un risque accru d'avortements spontanés ou de donner naissance à des enfants porteurs de trisomies pour les chromosomes impliqués dans la translocation.

Les translocations robertsoniennes : exemple

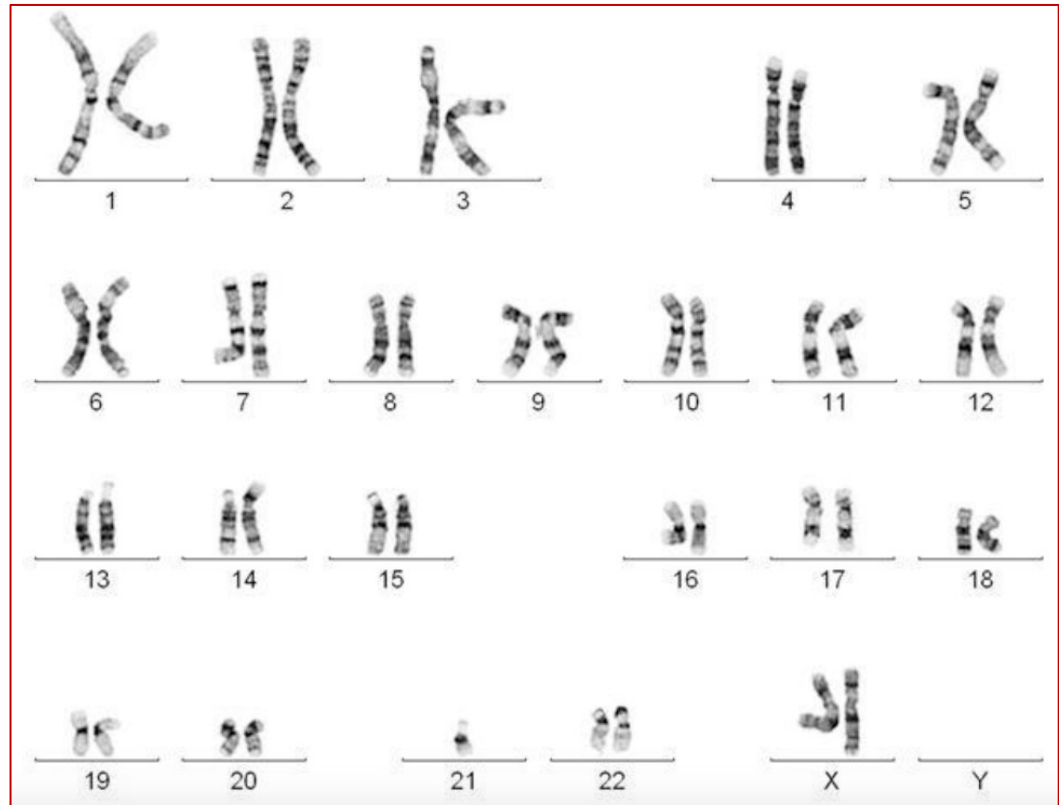
Translocation robertsonienne 14,21 :

est due à une **fusion centromérique** (appelées fusions centriques), entre les chromosomes acrocentriques 14 et 21.

Responsable de la forme familiale de la trisomie 21 (5%).

45, XX,rob(14,21)

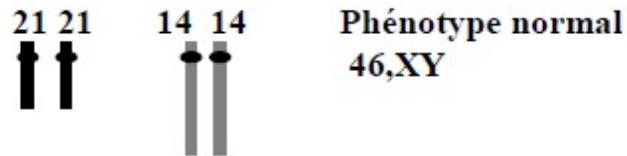
L'individu n'est pas atteint du syndrome de Down



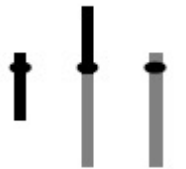
Les translocations robertsoniennes : exemple

Translocation robertsonienne 14,21 :

En fonction de la ségrégation, la personne porteuse de **rob(14,21)** produit 6 types de gamètes

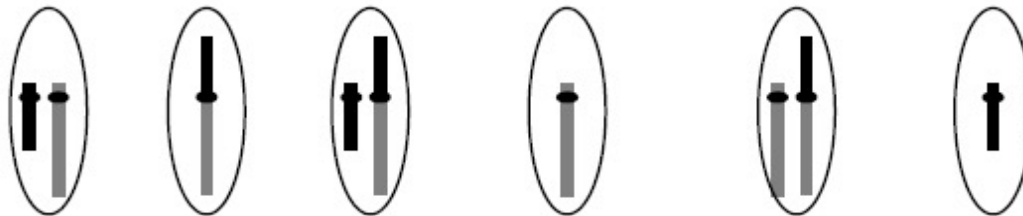


Phénotype normal
46,XY



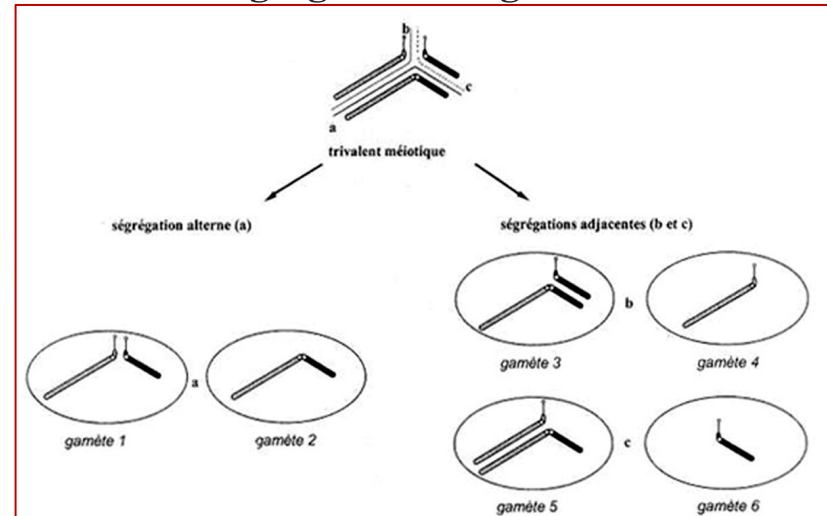
Phénotype normal
45,XY,rob(14;21)

Production de 6 types de gamètes



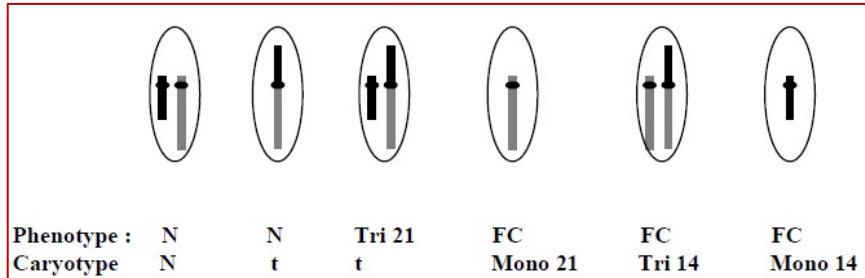
Phénotype :	N	N	Tri 21	FC	FC	FC
Caryotype	N	t	t	Mono 21	Tri 14	Mono 14

Ségrégation des gamètes



Les translocations robertsoniennes : exemple

Translocation robertsonienne 14,21 :



Théoriquement un porteur d'une **rob(14,21)** a :

- enfant normal, caryotype normal 1/3
- enfant normal, caryotype avec translocation équilibrée 1/3
- enfant trisomique 21, caryotype avec translocation 1/3

✓ En fait le risque observé est moindre :

- 20% si la mère est porteuse
- 5% si le père est porteur

✓ Parmi les enfants de phénotype normal; on observe une **transmission**

préférentielle de la translocation : plus d'enfants normaux porteurs de la

translocation que d'enfants avec un caryotype normal.

Fin du chapitre