

Chapitre IV

LES VARIATIONS CHROMOSOMIQUES

4.1. Définition du concept de variation chromosomique

On appelle anomalie chromosomique tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes; tout changement par rapport au caryotype normal. Ces variations chromosomiques peuvent être constitutionnelles ou acquises, homogènes ou en mosaïque, de nombre ou de structure, équilibrées ou déséquilibrées (non-équilibrées). Elles peuvent entraîner des anomalies du nombre ou des anomalies de structure.

4.2. Les variations chromosomiques de nombre

Les variations chromosomiques de nombre désignent des anomalies où le nombre total de chromosomes. Les types principaux sont la trisomie, qui correspond à un chromosome en plus, et la monosomie, qui correspond à un chromosome en moins. Ces anomalies peuvent concerner les chromosomes autosomiques (non sexuels) ou les chromosomes sexuels et peuvent se manifester de manière homogène (dans toutes les cellules) ou en mosaïque (dans certaines cellules).

4.2.1. L'aneuploïdie

Est caractérisée par la présence de chromosomes en plus ou en moins dans une paire de chromosomes. Le nombre de chromosomes dans les autres paires reste inchangé. On distingue :

a). **L'aneuploïdie par excès** : qui correspond à un gain de chromosomes

- **La trisomie** $[2n + 1]$

- **La tétrasomie** $[2n + 2]$

- **La pentasomie** $[2n + 3]$etc.

b). **L'aneuploïdie par défaut** : qui correspond à une perte de chromosomes

- **La monosomie** $[2n - 1]$

- **La nullisomie** $[2n - 2]$.

Les effets des aneuploïdie dépendent de la taille du chromosome concerné et de sa nature : autosome ou gonosome.

a) Fréquences des aneuploïdies autosomiques

Chez les humains les trisomies autosomiques complètes peuvent exister pour n'importe quel chromosome, mais elles sont rarement compatibles avec la vie, elles entraînent des malformations importantes. Les anomalies les plus fréquentes à la naissance sont :

-La trisomie 21 (syndrome de Down)

-La trisomie 18 (syndrome d'Edward)

-La trisomie 13 (syndrome de Patau)

Ces anomalies concernent des chromosomes de petite taille. Les trisomies impliquant des chromosomes de grandes tailles entraînent la mort précoce de leurs porteurs.

b)Fréquence des aneuploïdies gonosomiques

Beaucoup plus fréquentes que les aneuploïdies autosomiques, elles peuvent concerner aussi bien le chromosome X que le chromosome Y. Les conséquences des aneuploïdies gonosomiques sur le phénotype sont habituellement moins importantes, cela s'explique par :

-La petite taille du chromosome Y qui ne contient que très peu de gènes.

Le principe de l'inactivation de tous les chromosomes X sauf un.

c)Fréquence des aneuploïdies gonosomiques

Chez les humains, les principales anomalies rencontrées à la naissance sont :

-Le syndrome Triplo X (47, XXX) L'individu atteint est une femme présentant un chromosome X supplémentaire.

-Le syndrome de Klinefelter (47, XXY) l'individu atteint est un homme présentant un chromosome X supplémentaire.

-Le syndrome du double Y (47, XYY) l'individu atteint est un homme, présentant un chromosome Y supplémentaire.

-La monosomie X est responsable du syndrome de Turner (45, XO), la personne atteinte est une femme ne possédant qu'un seul chromosome X. On peut également avoir des anomalies de nombre plus importantes : 48,XXXX, 49,XXXXX ...etc. À noter que le retard mental est proportionnel au nombre d'X (surtout après 3).

4.2.2. Polyploïdie

a. Définition

La polyploïdie est un état d'une cellule ou d'un organisme possédant plus de deux chromosomes dans chacun de ses lots de chromosomes homologues.

On peut rencontrer des individus:

. Triploïde (3n) [2n + n]

. Tétraploïde (4n) [2n + 2n]

. Pentaploïde (5n) [2n + 3n]

. Hexaploïde (6n) ; heptaploïde (7n) ; octoploïde (8n) ...etc.

4.2.3..Monoploïdie

a. Définition

La Monoploïdie ($1n$) est un état d'une cellule ou d'un organisme possédant le lot chromosomique de base où chaque chromosome est présent en un seul exemplaire.

b. Fréquence des polyploïdies et monoploïdies

Chez les végétaux : la polyploïdie est très fréquente.

Chez les animaux : la polyploïdie viable est rare, à l'exception de quelques cas rencontrés chez certains lézards, amphibiens et poissons. Les cas de polyploïdies chez les autres espèces sont incompatibles avec la vie : la majeure partie des cas meurent in utero, alors que de très rares grossesses polyploïdes aboutissent à la naissance d'individus vivants qui meurent au cours des premières heures ou jours de la vie, à cause de multiples malformations congénitales.

La monoploïdie existe chez certains insectes parthénogénétiques tels que l'abeille et la fourmi où les mâles monoploïdes sont issus de gamètes non fécondés.

4.2.4. Mécanisme d'apparition des anomalies de nombres

a) Mécanisme d'apparition des aneuploïdies

Les aneuploïdies résultent d'une non-disjonction méiotique ou mitotique. Une non-disjonction est la situation dans laquelle deux chromosomes (ou chromatides) homologues ne se séparent pas lors de l'anaphase, mais passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une cellule fille.

****Mécanisme d'apparition des aneuploïdies (Non-disjonction méiotique)***

Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle. Elle concerne deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique (anaphase I) ; ou deux chromatides sœurs, lors de la deuxième division méiotique (anaphase II). Une non-disjonction méiotique produit des anomalies homogènes

****Non disjonction au cours de l'anaphase de la 1^{er} division méiotique***

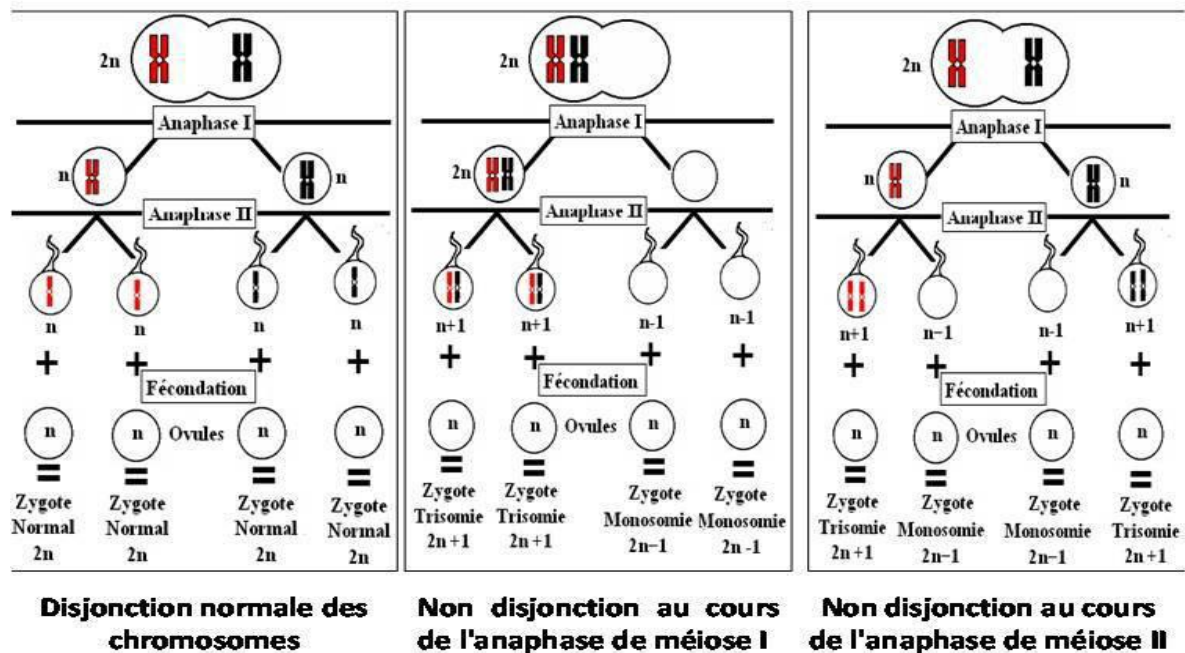
Deux chromosomes homologues migrent ensemble vers un même pôle cellulaire = un gamète reçoit toute une paire de chromosomes homologues.

****Non disjonction au cours de l'anaphase de la 2^{ème} division méiotique :*** Deux chromatides sœurs migrent ensemble vers un même pôle cellulaire = un gamète reçoit les deux chromatides d'un même chromosome.

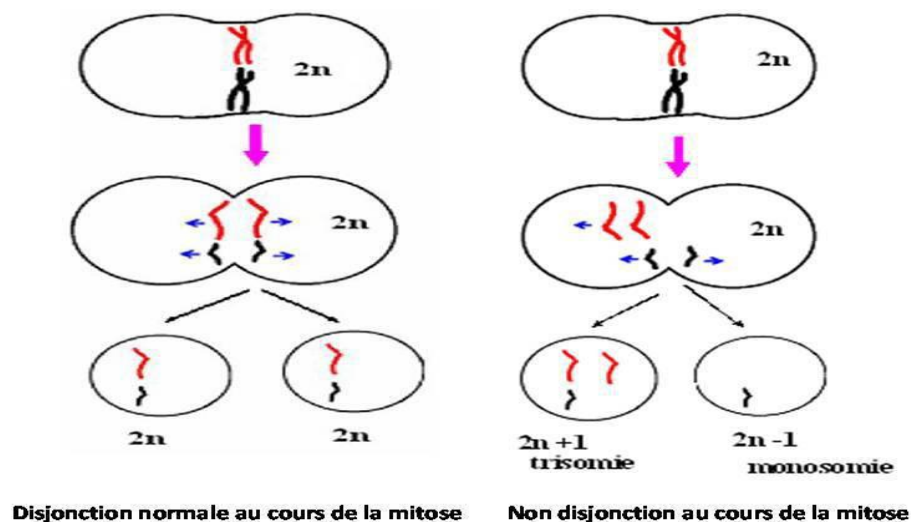
Dans les deux types de non disjonction :

- Les gamètes possédant un chromosome (ou une chromatide) en excès produisent un zygote trisomique.

- Les gamètes possédant un chromosome (ou une chromatide) en moins produisent un zygote monosomique.



Lors de l'anaphase d'une mitose anormale, deux chromatide sœurs migrent ensemble vers un même pôle cellulaire. La cellule fille qui reçoit les deux chromatides sera trisomique [$2n + 1$]. L'autre cellule fille qui ne reçoit pas la chromatide du chromosome en question sera monosomique [$2n - 1$].



b) Mécanismes d'apparition des polyploïdies

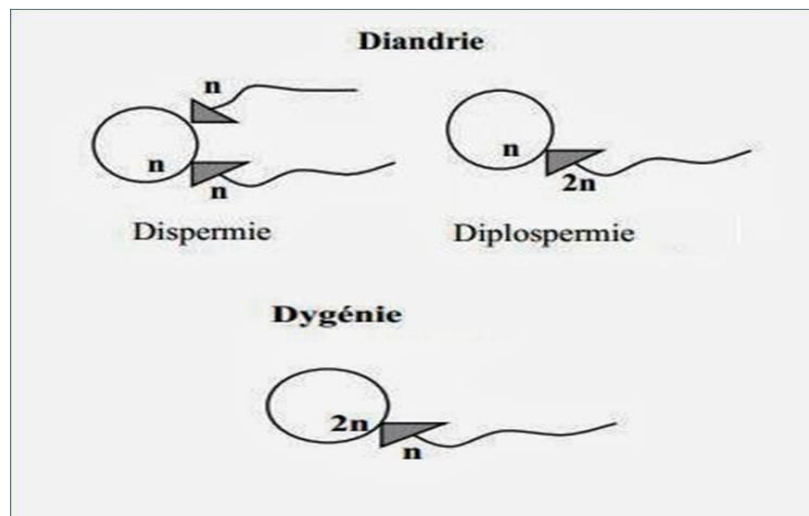
Les polyploïdies présentent un dédoublement naturel ou artificiel de leurs chromosomes suite à :

***Non-disjonction méiotique:** Lors d'une méiose, la non-disjonction de tous les chromosomes homologues d'un parent, produit un gamète $2n$ qui donnera après fécondation un zygote polyploïde.

*** Accidents de la fécondation :** Les triploïdies sont la conséquence fréquente d'accidents lors de la fécondation. On distingue deux mécanismes essentiels:

-**La digynie :** non expulsion du 2ème globule polaire (spermatozoïde $1N$ + ovule $2N$).

-**La diandrie :** fécondation d'un ovocyte normal par 2 spermatozoïdes normaux (spermatozoïde $1N$ + spermatozoïde $1N$ + ovule $1N$).

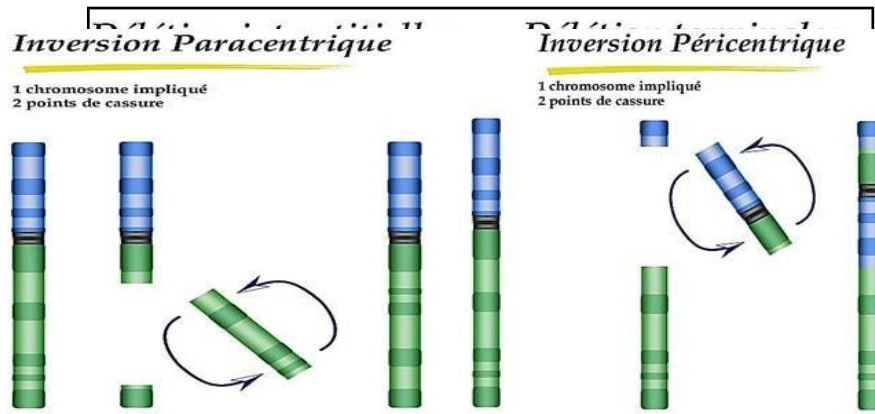


4.3. Variations de structure

4.3.1. Variations portant sur un seul chromosome

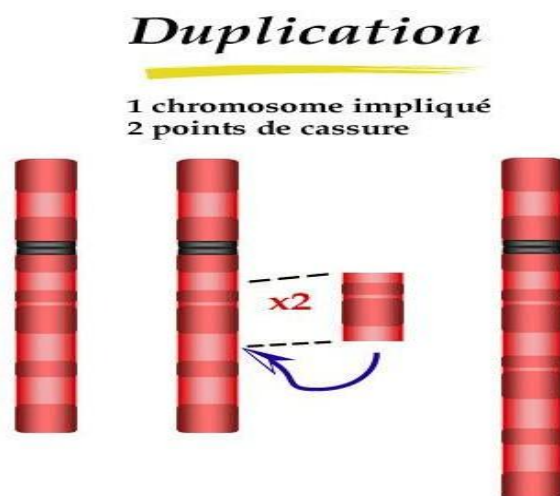
a) Délétion

Perte d'un segment au sein d'un chromosome ce qui implique notamment la perte des gènes portés par ce segment. Cette anomalie est définie comme étant une «monosomie» partielle. Ce remaniement chromosomique est noté **del**. Dans le cas d'une délétion interstitielle, ce sigle est suivi du numéro du chromosome dans une première parenthèse, suivi dans une deuxième parenthèse des 2 points de cassure indiquant la région délétée (exemple: del (3)(q21q34)). Dans le cas où la délétion semble terminale, un seul point de cassure est noté (exemple : del (19)(q23ter)).



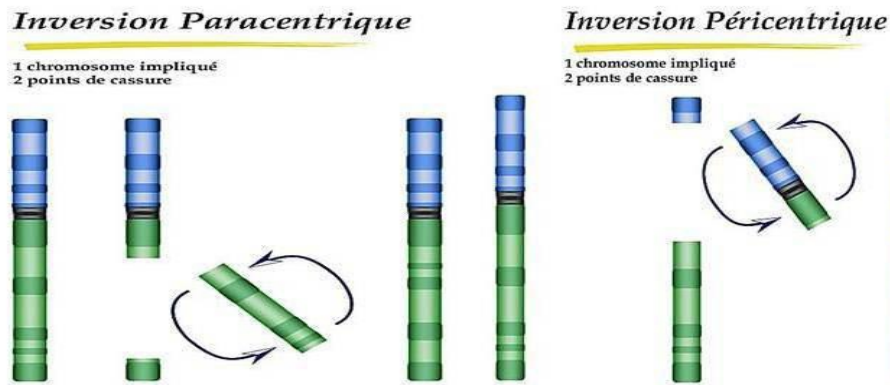
b) Duplication

Lors de ce remaniement, un fragment d'ADN sera répété n fois. Ces répétitions peuvent être en tandem : un segment de chromosome se duplique *insitu* (1 ou plusieurs fois) sur ce chromosome, le fragment dupliqué gardant la même orientation que le fragment original ou sera en miroir ; le fragment dupliqué prend une orientation inverse du fragment original. Le fragment dupliqué pourra également être inséré dans un autre chromosome. Ce remaniement est toujours déséquilibré.



c) Inversion

Les inversions sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après retournement de 180° du segment intermédiaire. Elles sont dites péricentriques quand le centromère est inclus dans le segment intermédiaire et paracentrique, quand les cassures se sont produites dans le même bras.



*Inversion paracentrique

Dans les inversions paracentriques, les deux cassures sont sur le même bras chromosomique et le recollement se produit après inversion du fragment. L'indice centromérique n'est pas modifié. Cette anomalie ne peut être détectée que par la modification des bandes chromosomiques. Remaniement rare et/ou souvent non détecté, les plus fréquemment rencontrées sont celles des chromosomes 3,7 ou 14. Les sujets porteurs d'une inversion paracentrique sont souvent fertiles, les hommes autant que les femmes, leur descendance est pratiquement pour moitié de sujets normaux et pour l'autre moitié des sujets porteurs de l'anomalie.

*Inversion péricentrique

Dans les inversions péricentriques, les deux cassures sont sur le même chromosome, une de chaque côté du centromère. Recollement après inversion du fragment centromérique, avec pour conséquence une modification de l'indice centromérique du chromosome. Certaines inversions péricentriques sont très fréquentes et on les inclut dans les variants chromosomiques (polymorphisme) plutôt que dans les anomalies. À titre d'exemple, inv(9)(p11q13), l'inversion péricentrique du chromosome 9 existe chez un sujet pour 400 environ (fréquence hautement variable en fonction de l'origine ethnique) grandes variations géographiques). Sans conséquence phénotypique, sa totale innocuité est encore controversée. La plus fréquente; inv(Y) existe chez 1 à 2 sujets sur 1000 sujets masculins. Cette inversion péricentrique peut provoquer des fausses couches spontanées, parfois une infertilité chez l'homme, et des anomalies de la recombinaison à la méiose.

d) Isochromosome

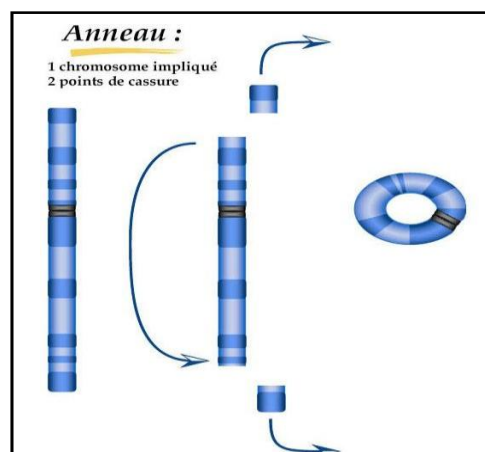
Les isochromosomes sont des chromosomes formés de deux bras identiques (longs ou courts) avec perte de l'autre bras. Le plus fréquemment rencontré chez l'homme est l'isochromosome du bras long du chromosome X (i(Xq)) qui constitue une variante

caryotypique du syndrome de Turner. La perte d'un bras entier d'un chromosome «remplacé» par la duplication de l'autre bras. Techniquement parlant, c'est en quelque sorte l'équivalent d'une monosomie pour un bras et d'une trisomie pour l'autre, et donc c'est un remaniement déséquilibré.

Il est noté i suivi d'une parenthèse indiquant le numéro du chromosome impliqué et la lettre du bras dupliqué. Par exemple: i (17q) si cela concerne le bras long en entier, ou i(17)(q10):perte du bras p et duplication partielle du bras q. Les mécanismes de formation d'un isochromosome sont variés :

- s'ils s'est formé en 1^{ère} division de la méiose, le matériel génétique dupliqué sera hétérozygote ;
- s'il est formé en 2^{ème} division de méiose ou au cours d'une mitose, le matériel génétique dupliqué sera homozygote.
- **Chromosome en anneau**

Les chromosomes en anneau se forment lors d'une cassure des extrémités d'un chromosome suivie d'une fusion des extrémités restantes, entraînant ainsi une monosomie partielle. Il s'agit d'un chromosome de forme circulaire avec toujours une anomalie déséquilibrée. Les délétions plus ou moins étendues, mais qui sont souvent peu importantes, aux deux extrémités d'un chromosome et recollement du segment intermédiaire par absence de télomères, aboutit à une structure annulaire.



Noté: r (ring), suivi du numéro du chromosome dans une parenthèse, suivi éventuellement d'une deuxième parenthèse indiquant les points de cassure, si ceux-ci sont localisables

(exemple : r(13)(p12q33)). Comme les anneaux se réarrangent sans cesse, les points de cassures varient, et leur notation n'est pas forcément pertinente.

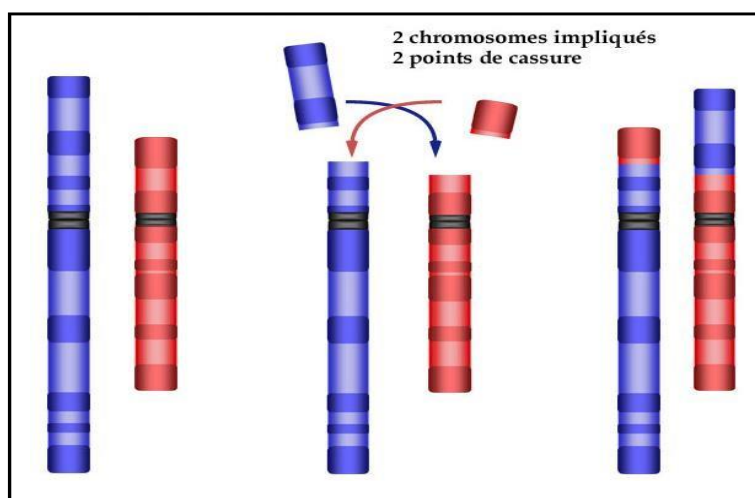
4.3.2. Variations portant sur deux chromosomes

a) Translocation

On distingue deux formes majeures de translocations

**Translocation réciproque*

Il s'agit d'un échange de matériel entre deux chromosomes non homologues après cassure sur chacun des chromosomes impliqués. Si cet échange s'accompagne d'une perte de matériel génétique, il est déséquilibré sinon la translocation est dite équilibrée.



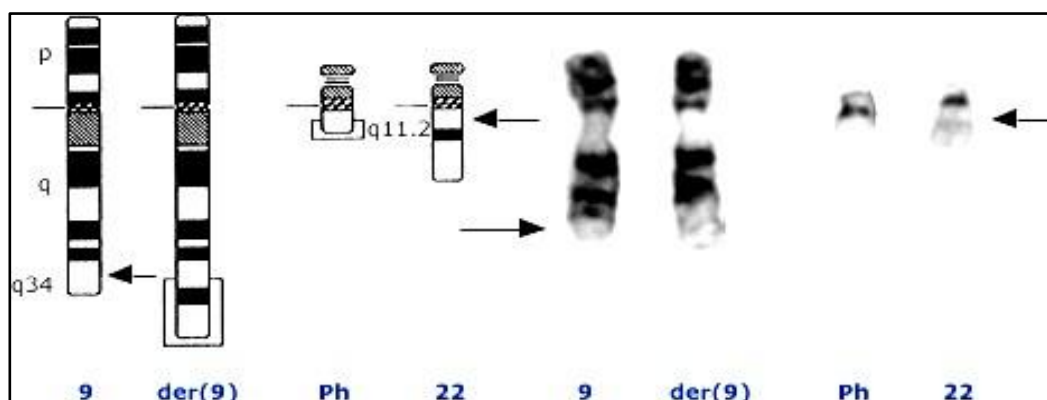
Les translocations réciproques résultent de cassures qui surviennent classiquement au niveau des chromatides de deux chromosomes non homologues, habituellement le point de cassure est en dehors de la région juxta-centromérique, suivi d'un échange segmentaire réciproque entre ces deux chromosomes donnant naissance à deux dérivés. Tous les chromosomes peuvent être concernés par un tel réarrangement. Environ 90% des translocations réciproques sont équilibrées et dans 10% des cas, elles peuvent s'accompagner de micro-délétions et donc interrompre la séquence d'un gène occasionnant ainsi une expression phénotypique anormale. Le sujet porteur de translocations réciproques équilibrées est de phénotype normal. Cependant, ils exposent à des mal-ségrégations lors de la méiose, surtout s'il existe un acrocentrique dans la translocation, ce qui provoque alors un déséquilibre.

Certaines translocations sont dites complexes; le même processus peut s'effectuer avec 3 (ou plus) chromosomes, et des transferts de segments en chaîne entre les chromosomes concernés. Ces translocations ne peuvent être mises en évidence correctement par la

cytogénétique standard. Les techniques de cytogénétique moléculaire ont montré que ces translocations complexes sont relativement fréquentes.

Les translocations réciproques peuvent intervenir à n'importe quel moment au cours de la vie ; elles s'observent assez fréquemment dans les processus cancéreux, particulièrement en onco-hématologie (leucémies et lymphomes).

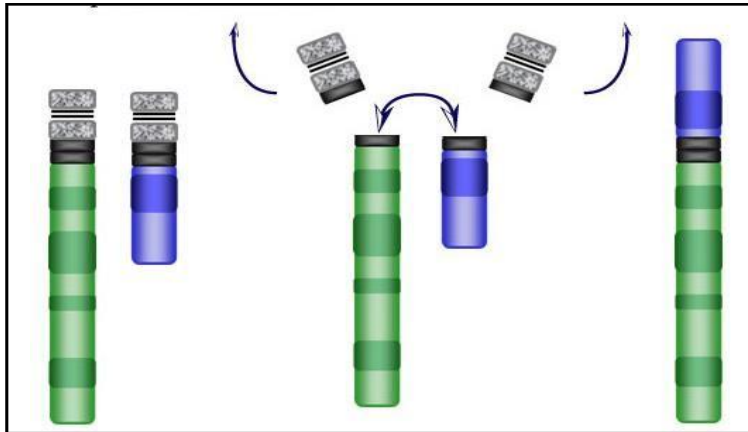
Une translocation est notée t, suivi d'une parenthèse indiquant les numéros des 2 chromosomes impliqués, séparés d'un point-virgule; une deuxième parenthèse indique les points de cassure sur chacun des 2 chromosomes, séparés aussi d'un point-virgule. Exemple: t(9;22)(q34;q11); première anomalie cytogénétique acquise, récurrente et spécifique d'un processus cancéreux, à savoir la leucémie myéloïde chronique.



Translocation Robertsoniennes

Les translocations Robertsoniennes se produisent entre chromosomes acrocentriques ou par fusion centromérique, soit par cassure dans les régions juxta-centromériques. Le caryotype résultant comporte alors 45 chromosomes. Les translocations Robertsoniennes équilibrées peuvent entraîner la formation de gamètes déséquilibrés et sont donc à risque de trisomie pour la descendance (trisomie 13 et trisomie 21).

La fusion de 2 acrocentriques par cassure-recollement à proximité des centromères, plus souvent sur les bras p, engendrant alors un chromosome dicentrique (dic), possédant deux centromères. L'un des deux centromères est généralement inactivé, permettant au chromosome remanié de se comporter comme un monocentrique, sans problème de ségrégation à l'anaphase. Le chromosome remanié comporte dans tous les cas les bras longs des 2 acrocentriques concernés, alors que les bras courts sont généralement perdus. Le caryotype est pourtant dit équilibré, parce que la perte des bras courts de 2 acrocentriques est sans retentissement phénotypique. Le caryotype du porteur à phénotype normal comporte alors 45 chromosomes.



Cette anomalie est notée t, suivi d'une parenthèse indiquant le numéro de chaque chromosome suivi de la notation q (exemple : t (13q22q)).

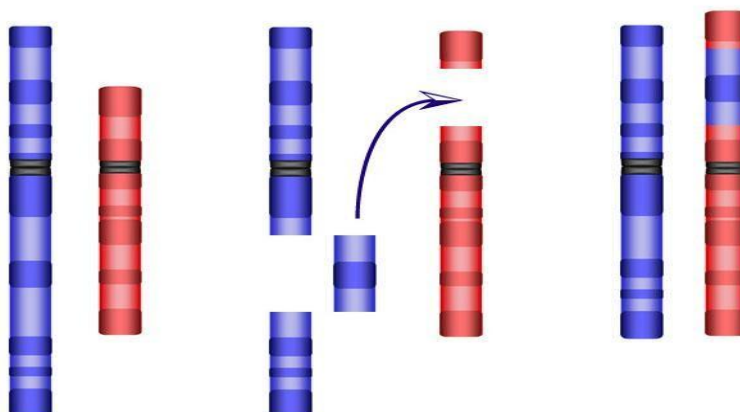
Cette translocation représente l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans la population humaine. Elles peuvent survenir *denovo*, ou être transmises. Elles exposent à la constitution de gamètes déséquilibrés, graves pour les chromosomes 13 et 21 surtout, car viables en trisomie. Toutes les combinaisons entre acrocentriques ne sont pas aussi fréquentes ; la plus fréquente est la t (14q21q).

b) Insertion

Il s'agit de translocations non réciproques très rares, qui correspondent à la perte d'un segment chromosomique qui est ensuite inséré dans un autre chromosome et dans son orientation habituelle ou inversée. Autre cas particulier de translocation où un fragment de chromosome est inséré au sein d'un autre. Cette anomalie nécessite trois points de cassure. Un fragment de chromosome se casse, les régions flanquant ce fragment se recollent (comme dans une délétion), et le fragment se réinsère à un autre endroit, soit sur le même chromosome, soit sur un autre chromosome. Il s'agit d'un remaniement chromosomique équilibré.

Insertion

2 chromosomes impliqués
3 points de cassure



Il est noté **ins**, suivi d'une parenthèse indiquant le numéro du chromosome qui reçoit l'insertion, suivie éventuellement d'un point-virgule indiquant le numéro du chromosome donneur du segment (si ce chromosome n'est pas le même que celui qui reçoit), suivi d'une deuxième parenthèse indiquant le point d'insertion suivi d'un point-virgule seulement si le chromosome donneur est différent, suivi des points de cassure du fragment. À titre d'exemple :

- **ins(2)(p13q31q34)**: le fragment q31q34 d'un chromosome 2 est inséré respectivement en p13 du même chromosome 2.
- **ins(5;2)(p12;q31q34)**: dans ce cas, le fragment q31q34 d'un chromosome 2 est inséré sur un chromosome 5 en p12.

Une insertion peut être :

- **directe (dir ins)**: si le fragment garde son orientation par rapport au centromère (la bande la plus proximale restant la plus proche du centromère).
- **inversée (inv ins)**: si la bande la plus proximale du fragment se retrouve la plus éloignée du centromère. À titre d'exemple si les deux insertions précédentes été des insertions inversées la formule chromosomique serait : **ins (2)(p13q34q31)** et **ins(5;2)(p12;q34q31)**.

L'insertion chromosomique est une aberration peut rester équilibrée et stable dans les cellules somatiques au cours des générations cellulaires. Mais elle est très instable en méiose et conduit à la survenue d'autres anomalies chromosomiques de nombre ou de structure.

c) *Dicentrique ou pseudodicentrique*

Il s'agit d'un chromosome possédant deux centromères issus de mécanismes variés. C'est un remaniement déséquilibré noté **dic**, ou **psudic**(pseudodicentrique), quand l'un des deux centromères s'inactive. Fréquent en cas de translocation Robertsoniennes, ce remaniement est exceptionnel en cas de translocation n'impliquant pas au moins un bras court d'acrocentrique. Rare en tant qu'anomalie acquise.

Du fait que la distance inter-centromérique soit très faible, un dicentrique (autre qu'un chromosome dicentrique résultant d'une translocation Robertsonienne) est hautement instable à moins que l'un des centromères ne s'inactive. Les seules preuves de la présence de deux centromères actifs sont: la visualisation de ponts anaphasiques, la constatation de non-disjonctions, la présence d'isochromosomes de chacun des deux chromosomes concernés. La preuve de l'inactivation d'un centromère est facilement apportée lorsque les deux chromatides, au niveau de ce centromère, sont largement écartées en lieu de la constriction.

