

Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques

Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Damien Sanlaville

Service de Cytogénétique Constitutionnelle, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Lyon,
Université Claude Bernard Lyon1.

Catherine Turleau

Service d'Histo-Embryo-Cytogénétique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I	Épidémiologie	5
I.1	Les anomalies de nombre	6
I.1.1	Trisomies.....	6
I.1.2	Monosomies.....	7
I.1.3	Polypléidies.....	7
I.1.4	Mosaïques.....	7
I.1.5	Mode de formation	7
I.2	Les anomalies de structure.....	13
I.2.1	Anomalies de structure touchant 1 chromosome.....	14
I.2.1.1	Délétions (del)	14
I.2.1.2	Chromosomes en anneau (r)	15
I.2.1.3	Inversions (inv)	18
I.2.1.4	Isochromosomes (i)	23
I.2.1.5	Duplications intrachromosomiques (dup)	24
I.2.1.6	Petits chromosomes surnuméraires (mar)	25
I.2.2	Anomalies de structure touchant 2 chromosomes.....	25
I.2.2.1	Translocations robertsoniennes (rob).....	25
I.2.2.2	Translocations réciproques (t).....	27
I.2.2.3	Les insertions (ins).....	30
I.2.2.4	Chromosomes dicentriques ou pseudodicentriques.....	31
I.3	Remaniements plus complexes ou particuliers.....	31
I.3.1	Remaniements complexes.....	31
I.3.2	Fragilité chromosomique : sites fragiles.....	31
I.3.3	Instabilité chromosomique.....	32
I.4	Les microremaniements chromosomiques.....	32

INTRODUCTION

Introduction

Depuis 1959 date de la mise en évidence de la première anomalie chromosomique chez l'homme, la trisomie 21, l'étude des chromosomes humains a permis de mettre en évidence de très nombreux remaniements chromosomiques.

Ces remaniements chromosomiques peuvent être constitutionnels ou acquis. Les remaniements constitutionnels sont présents dès la conception ou se forment lors des premières divisions du zygote. Les remaniements acquis, sont des remaniements qui vont apparaître au sein d'une cellule au cours de la vie. Dans la majorité des cas ces remaniements acquis sont trouvés dans les cellules tumorales.

Les remaniements chromosomiques sont très nombreux, peuvent toucher tous les chromosomes et être équilibrés ou déséquilibrés. Il est classique de distinguer les anomalies de nombre qui résultent d'une mauvaise répartition des chromosomes lors d'une division cellulaire ou d'une anomalie de la fécondation et les anomalies de structure qui impliquent une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal.

On utilise de préférence le terme de remaniement lorsqu'il n'y a pas de perte ou de gain de matériel chromosomique (équilibré) et d'anomalie chromosomique ou déséquilibre chromosomique lorsque la variation de structure du chromosome est responsable d'un gain ou d'une perte de matériel chromosomique.

L'introduction des techniques de cytogénétique moléculaire, hybridation *in situ* et hybridation génomique comparative sur puces à ADN (ACPA ou array CGH en anglais) a permis la détection de pertes ou de gains cliniquement significatifs répartis sur l'ensemble du génome. Ces déséquilibres souvent de taille submicroscopique peuvent être récurrents et liés à une architecture particulière du génome. C'est le cas des syndromes microdélétionnels et d'un ensemble de pathologies désignées sous le terme de désordres génomiques. Ils seront traités dans un autre chapitre. Les techniques de séquençage du génome ont montré la variabilité du génome humain. Le terme de CNV (Copy Number Variant) a été initialement introduit pour désigner un segment d'ADN de taille supérieure à 1kb dont le nombre de copies varie par rapport à un génome de référence. Actuellement ce terme est utilisé pour désigner toute variation quantitative du génome, incluant aussi bien des répétitions en tandem que des délétions ou des duplications.

I ÉPIDÉMIOLOGIE

Les données dont on dispose pour apprécier la fréquence des anomalies constitutionnelles sont en majorité antérieures à l'apparition des techniques d'identification par bandes des chromosomes et sous-évaluent de ce fait le nombre des anomalies de structure.

Il existe une très forte sélection de la conception à la naissance. En dehors de la monosomie X, cette sélection porte essentiellement sur les anomalies des autosomes. Dans les avortements du 1er trimestre, qui représentent 15% des grossesses reconnues, la proportion d'anomalies chromosomiques est de 60%. Elle n'est plus que de 5% dans les avortements tardifs et chez les enfants mort-nés. A la naissance 0,6 à 0,9% des enfants vivants sont porteurs d'une anomalie chromosomique identifiable par le caryotype classique

La répartition des anomalies chromosomiques est présentée dans le **tableau 1**.

- Les **anomalies de nombre** les plus fréquentes à la naissance sont les dysgonosomies : 47,XXX, 47,XXY et 47,XYY (environ 1p.1000 naissances pour le sexe concerné) et les trisomies autosomiques, surtout du 21 (1,4p.1000 dont 1,2 de tri 21). La généralisation du diagnostic prénatal pour la trisomie 21 a fait diminuer l'incidence à 1 / 2 000. En revanche le taux de conception de fœtus trisomique 21 est un peu plus important du fait de l'augmentation de l'âge de procréation des femmes.
- Les **anomalies de structure** les plus fréquentes sont les translocations équilibrées robertsoniennes (0,9p.1000) et réciproques (0,9 à 1,4p.1000) ; les anomalies de structure non équilibrées sont relativement peu fréquentes dans la population générale mais sont retrouvées majoritairement chez les enfants polymalformés avec déficience intellectuelle.

Tableau 1. Anomalies chromosomiques observées à la naissance

Incidence p.1000 nouveau-nés (sans bandes)

Aneuploïdies (y compris mosaïques) :

·	Chromosomes sexuels	2,03 dont :
	sexe masculin	2,53
	sexe féminin	1,50
·	Autosomes	1,45 dont :
	tri 21	1,21
Anomalies de structure		
·	Équilibrées	2,12 dont :
	t.robertsoniennes	0,99
	t.réciproques	0,91
	inversions	0,22
·	Non équilibrées	0,62 dont :
	t.robertsoniennes	0,06

Total 6,22

Le nombre de nouveau-nés étudiés est d'environ 70 000. L'utilisation d'un marquage en bandes de résolution moyenne fait passer cette fréquence à 9 p.1000 dont 5 p.1000 de remaniements équilibrés.

Ces chiffres globaux ne prennent pas en compte les syndromes microdélétionnels, les microduplications et les anomalies chromosomiques cryptiques mises maintenant en évidence par ACPA. On estime à environ 15 % le nombre de CNV pathogènes, non identifiables sur un caryotype, mis en évidence en ACPA chez les patients présentant un syndrome malformatif avec ou sans déficience intellectuelle.

I.1 LES ANOMALIES DE NOMBRE

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure qui demeure normale. Les plus fréquentes sont les aneuploidies c'est à dire la perte ou le gain d'un ou quelques chromosomes. Les polyploïdies désignent un nombre anormal de lots haploïdes entiers.

I.1.1 Trisomies

Une trisomie correspond à la présence d'un chromosome supplémentaire. Le nombre de chromosomes est donc de 47 et non plus de 46. Tous les chromosomes peuvent être impliqués, mais seulement trois trisomies autosomiques sont viables à l'état homogène dans l'espèce humaine :

- Trisomie 21 (Syndrome de Down)
- Trisomie 13 (Syndrome de Patau)
- Trisomie 18 (Syndrome d'Edwards)

D'autres trisomies peuvent être observées en mosaïque, pour le 8 ou le 9 par exemple
Le gain d'un chromosome peut également concerner les gonosomes :

- Trisomie X (Syndrome Triple X) :
- Le syndrome de Klinefelter : L'individu possède deux chromosomes X et un chromosome Y (XXY).
- Le Syndrome de Jacob : l'individu possède un chromosome Y en double exemplaire, et un chromosome X (XYY)

Le nombre de chromosomes surnuméraires peut être supérieur. Des trisomies multiples peuvent également être observées.

I.1.2 Monosomies

Une monosomie correspond à la perte d'un chromosome. Le nombre de chromosome est donc de 45. Aucune monosomie autosomique constitutionnelle n'est viable (élimination dès les premiers stades de la vie embryonnaire). Pour ce qui concerne les chromosomes sexuels, la monosomie X est responsable du syndrome de Turner, il s'agit de la seule monosomie homogène viable dans l'espèce humaine.

I.1.3 Polyploïdies

Elles correspondent à un nombre anormal de lots haploïdes entiers. Normalement chaque individu est constitué d'un lot haploïde maternel (n) et d'un lot haploïde paternel (n) soit $2n$. Chez l'homme ont été décrit des :

- triploïdie ($3n$) : 69 chromosomes
- tétraploïdie ($4n$) : 92 chromosomes

Concernant les triploïdies on distingue les triploïdies avec deux lots haploïdes d'origine maternelle des triploïdies avec deux lots haploïdes d'origine paternelle. Les polyploïdies homogènes sont habituellement létales, mais peuvent être viables en mosaïque.

I.1.4 Mosaïques

Les anomalies de nombre peuvent être homogènes, présentes dans toutes les cellules de l'organisme, ou en mosaïque. Une mosaïque se définit par la coexistence chez un même individu d'au moins deux populations cellulaires (clones) de composition génomique différente issues du même zygote. Les mosaïques résultent d'accidents post zygotiques. Exceptionnellement, il peut coexister chez un même individu deux populations cellulaires issues de deux zygotes différents. On parle alors de chimère. Elles sont dues à des accidents de la fécondation proprement dite, tels que la double fécondation.

I.1.5 Mode de formation

Lorsqu'elles sont homogènes les aneuploïdies résultent le plus souvent d'une non-disjonction méiotique et peuvent se traduire par une trisomie (présence d'un chromosome normal surnuméraire) ou une monosomie (perte d'un chromosome). Une non-disjonction est définie par le fait que deux chromosomes migrent vers le même pôle lors de l'anaphase et passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une cellule fille. Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle. Elle peut concerner deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique (**figure 1**), ou deux chromatides-sœurs, lors de la deuxième division méiotique (**figure 2**). Dans le premier cas le gamète reçoit un chromosome de chacun des parents (maternel et paternel) et dans le second, deux exemplaires d'un même chromosome

parental (maternel ou paternel). Ces deux copies ne seront cependant pas génétiquement identiques du fait des recombinaisons qui se produisent en début de méiose.

Figure 1 : Non disjonction en méiose 1

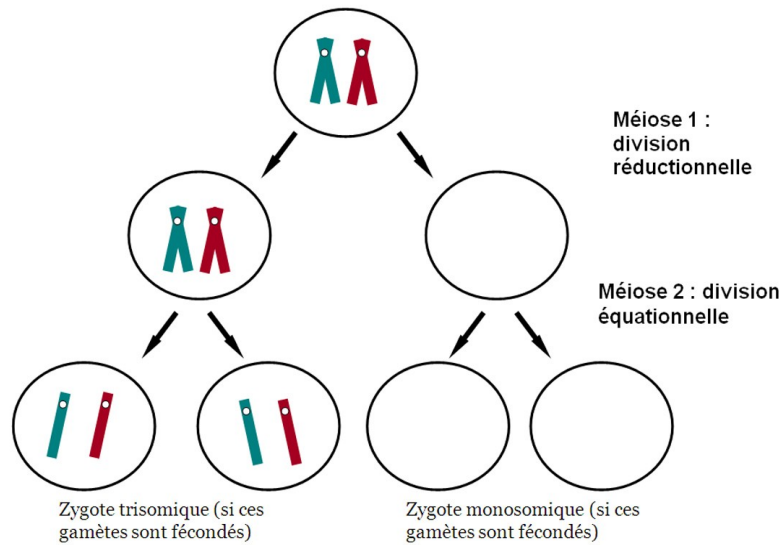
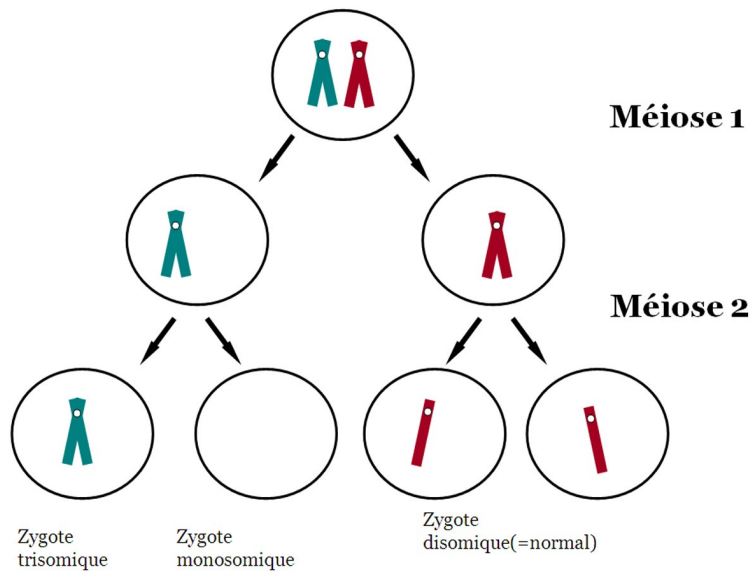


Figure 2 : Non disjonction en méiose 2



L'étude des polymorphismes de l'ADN permet dans la majorité des cas de distinguer entre les différentes possibilités, et a montré le rôle majeur des non-disjonctions d'origine maternelle (**tableau 2**). L'âge maternel est en effet le principal et le seul facteur étiologique favorisant les non-disjonctions reconnu actuellement.

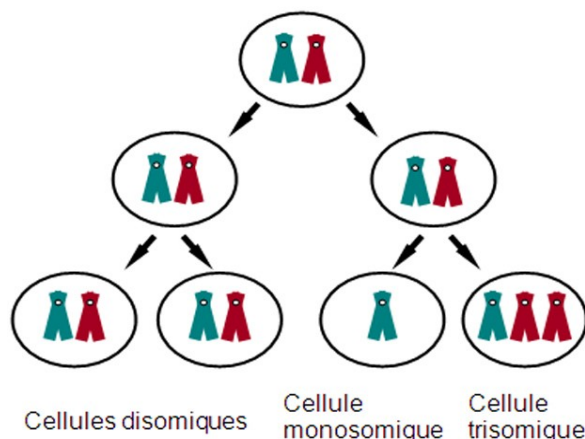
Tableau 2 : Origine parentale et moment de survenue des non disjonctions méiotiques

ANOMALIES DE NOMBRE				
	mat	MI	MII	pat
Trisomie 21	91%	75%		
Trisomie 18	93%		60%	
Trisomie 13	88%			
Trisomie 14	83%			
Trisomie 15	88%			
Trisomie 16	100%	100%		
47,XXX	90%	75%		
47,XXY	53%			47%
47,XYY				100%
45,X				80%

Des mutations dans des gènes impliqués dans le contrôle de la division mitotique, en particulier lors de l'anaphase ont été mise en évidence comme des mutations dans le gène *BUB1R*. Des mutations sur les 2 allèles de ce gène (récessif) sont à l'origine du syndrome mosaïc variegated aneuploidy (MVA). L'étude des chromosomes de ces patients met en évidence des anomalies de nombre des chromosomes nombreuses et différentes selon les cellules.

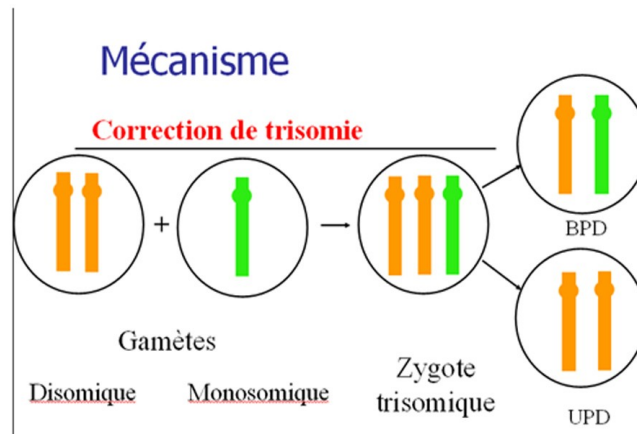
Les anomalies de nombre en mosaïque, bien que moins fréquentes que les anomalies de nombre homogènes sont particulièrement fréquentes pour les chromosomes sexuels. Elles résultent d'une non-disjonction post-zygotique (Figure 3).

Figure 3 : Non disjonction post zygotique



Le zygote d'origine peut être porteur d'une anomalie de nombre. Dans ce cas, la correction d'une monosomie ou d'une trisomie peut être à l'origine d'une disomie uniparentale (Figure 4).

Figure 4 : Mécanisme de formation d'une Disomie Uniparentale. (UPD en anglais) par correction de trisomie. BPD : Bi Parental Disomy



Une disomie uniparentale (DUP) correspond à la présence chez un individu de deux chromosomes hérités d'un même parent pour une même paire chromosomique. Par exemple les deux chromosomes 15 sont hérités de la mère, sans contribution paternelle pour le chromosome 15. On distingue les isodisomies (correction d'une monosomie) où les deux chromosomes sont issus d'un même parent et identiques, des hétérodisomies (correction d'une trisomie) : les deux chromosomes sont issus d'un même parent mais l'un est d'origine grand paternelle et l'autre grand maternelle. Lorsque le chromosome concerné est soumis à un phénomène d'empreinte (cf chapitre spécifique), la présence d'une DUP peut être responsable d'une pathologie.

I.2 LES ANOMALIES DE STRUCTURE

Selon la définition classique, les anomalies de structure sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux. Plus récemment les progrès de la cytogénétique moléculaire ont conduit à proposer trois grands modèles pour expliquer les remaniements du génome humain. La recombinaison homologue non-allélique (non allelic homologous recombination ou NAHR) est le premier mécanisme important de remaniement chromosomique reconnu comme responsable de désordres génomiques. Elle survient pendant la méiose ou la mitose et nécessite deux répétitions segmentaires (low copy repeats ou LCR) ou duplions, d'une longueur suffisante et avec un haut degré d'homologie, qui agissent comme substrats moléculaires de recombinaison. En raison de leur haut degré d'identité de séquence, les copies non-alléliques de répétitions segmentaires peuvent parfois être alignées en méiose ou en mitose à la place des copies aux positions alléliques habituelles. Ce phénomène, appelé « mésappariement » peut entraîner des remaniements chromosomiques dans les cellules filles. Les copies non-alléliques agissent donc comme des médiateurs (les substrats moléculaires) des recombinaisons homologues. Lorsque les deux répétitions segmentaires se situent sur le même chromosome en orientation directe, une recombinaison homologue non-allélique entre ces derniers

entraîne une duplication et/ou une délétion. Si elles se situent sur le même chromosome mais en orientation inverse, une recombinaison homologue non-allélique induit l'inversion du fragment qu'elles encadrent. La plupart des remaniements récurrents, dont l'exemple le plus fréquent est la microdélétion 22q11, résultent de recombinaisons homologues non alléliques: ils partagent une taille commune, des points de cassure groupés, et se retrouvent chez différents individus.

A l'inverse la taille et la localisation des remaniements non-récurrents varie d'un patient à l'autre. Des séquences répétées présentant un haut degré d'homologie (les éléments Alu et LINE par exemple) pourraient induire certaines recombinaisons homologues non alléliques rares responsables de certains remaniements non-récurrents, mais la majorité des remaniements non-récurrents sont expliqués grâce aux modèles de jonction d'extrémités non homologues (non homologous end joining ou NHEJ), qui est un mécanisme de réparation des cassures d'ADN double-brin qui ne nécessite que de très courtes séquences de microhomologie, et celui d'interruption de la fourche de réplication et commutation de la matrice (Fork Stalling and Template Switching ou FoSTeS). Le mécanisme de FoSTeS est différent de la recombinaison homologue non-allélique et de la jonction d'extrémités non homologues, principalement parce qu'il s'agit d'une voie de remaniement basée sur la réplication qui ne nécessite pas forcément la survenue d'une cassure double brin.

Les anomalies de structure peuvent affecter un chromosome ou deux chromosomes, homologues ou non homologues, parfois davantage ; elles peuvent être équilibrées ou non équilibrées. Les remaniements équilibrés n'entraînent pas de perte ou de gain de matériel chromosomique et n'ont habituellement pas d'effet phénotypique.

Une situation très particulière est celle où la cassure en interrompant un gène au niveau d'un des points de cassure, entraîne une maladie génétique par un phénomène d'haploinsuffisance.

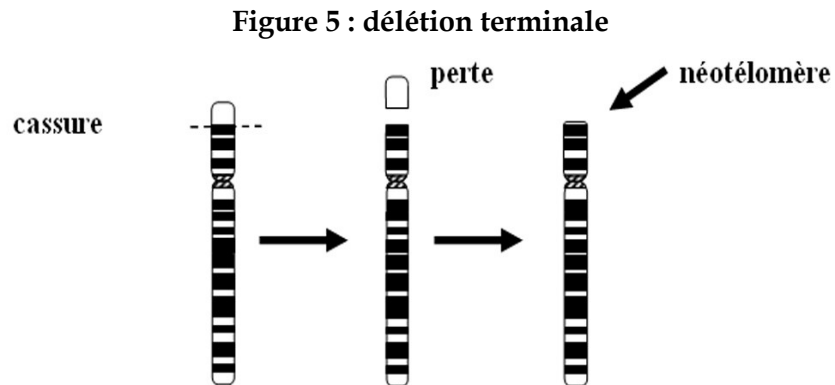
Les remaniements équilibrés peuvent entraîner, lors de la méiose, la formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes anormaux, ce qui se traduira par la survenue d'avortements ou par la naissance d'enfants porteurs d'anomalies congénitales. Les anomalies non équilibrées peuvent survenir *de novo* (délétions, translocations non équilibrées, ou autres) ou être la conséquence d'un remaniement parental équilibré.

On différencie les anomalies de structure touchant un seul chromosome des anomalies de structure touchant 2 chromosomes qui impliquent un échange de matériel génomique.

I.2.1 Anomalies de structure touchant 1 chromosome

I.2.1.1 Délétions (del)

Les délétions résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale), ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (délétion intercalaire). Les délétions terminales supposent un mécanisme de restitution d'un télomère pour assurer la stabilisation du chromosome (Figure 5).

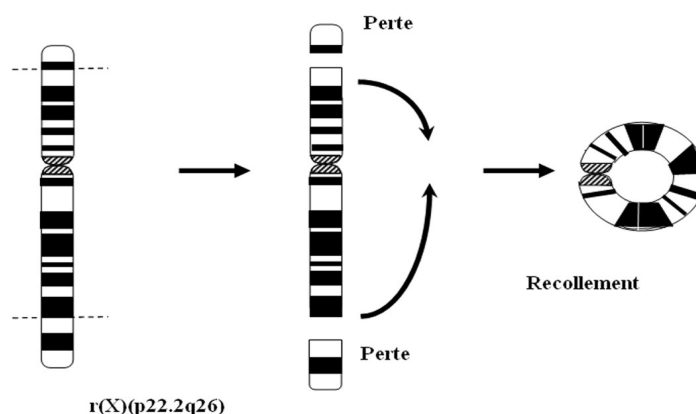


Les délétions surviennent le plus souvent *de novo*. Dans le cas des délétions terminales, une minorité (10 à 15%) résulte de la malségrégation d'une translocation parentale équilibrée ; elles s'accompagnent généralement dans ce cas d'une trisomie pour un autre chromosome (on parle de duplication/déficience).

I.2.1.2 Chromosomes en anneau (r)

Les anneaux résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie par un recollement avec perte des segments distaux (Figure 6). Ils sont donc assimilables à une double délétion.

Figure 6 : Mécanisme de formation d'un anneau chromosomique



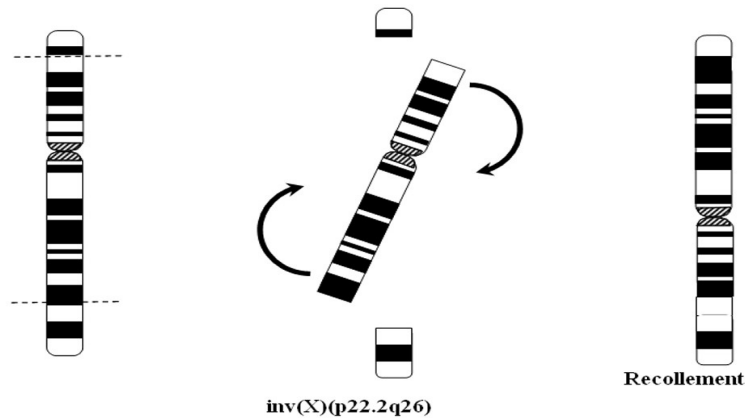
Exceptionnellement un anneau peut dériver de plusieurs chromosomes.

Les chromosomes en anneau sont instables lors de la mitose. Les échanges mitotiques entre chromatides-soeurs engendrent des dérivés complexes avec duplications/déficiences, ce qui complique l'interprétation du phénotype.

I.2.1.3 Inversions (inv)

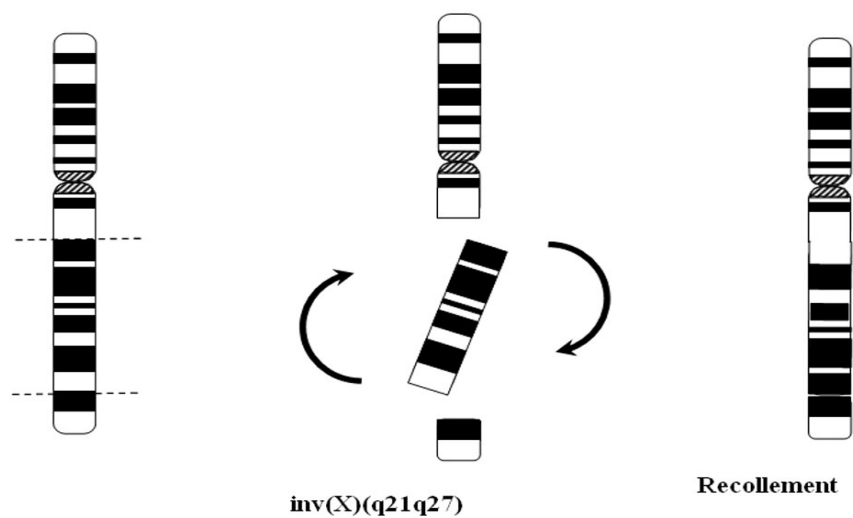
Les inversions sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après inversion du segment intermédiaire. Elles sont dites péricentriques si le centromère est compris dans le segment intermédiaire (**Figure 7**).

Figure 7 : Mécanisme de formation d'une inversion péricentrique



Elles sont dites paracentriques si les deux cassures se sont produites sur le même bras chromosomique (**Figure 8**).

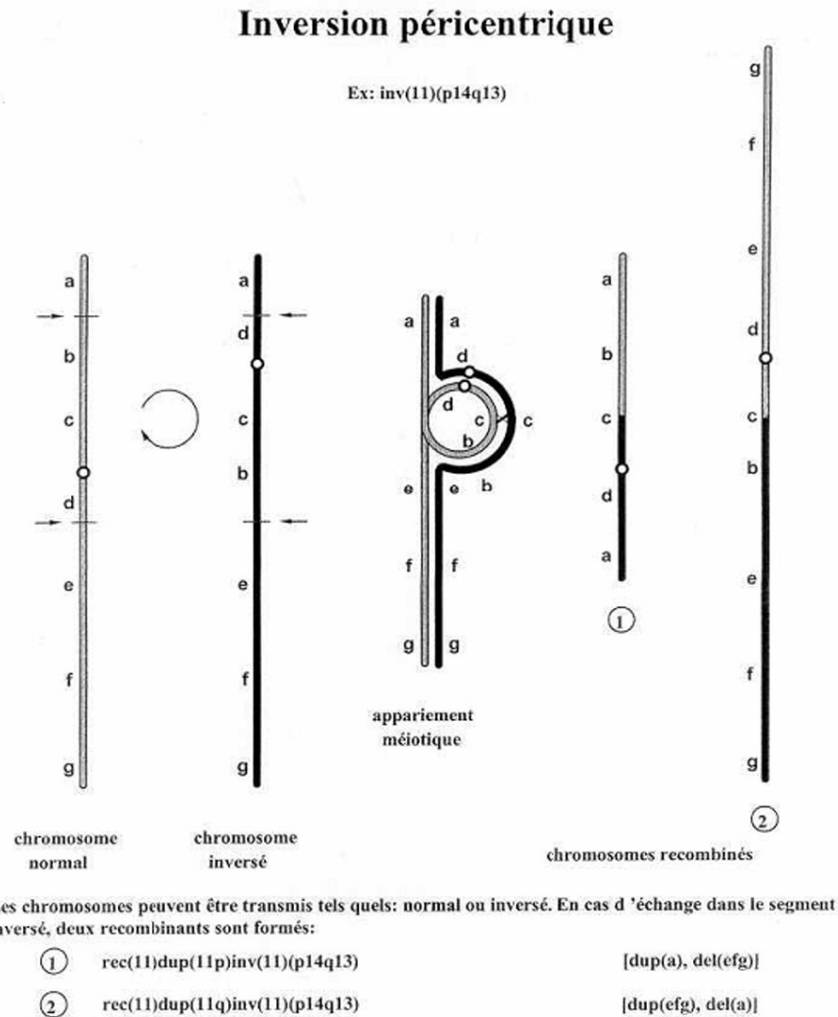
Figure 8 : Mécanisme de formation d'une inversion paracentrique



Ces inversions sont des remaniements équilibrés mais elles entraînent au moment de la méiose des difficultés d'appariement. Il y a le plus souvent formation d'une boucle d'appariement. La survenue d'une recombinaison dans le segment inversé entraîne la formation de gamètes anormaux par duplication/déficience.

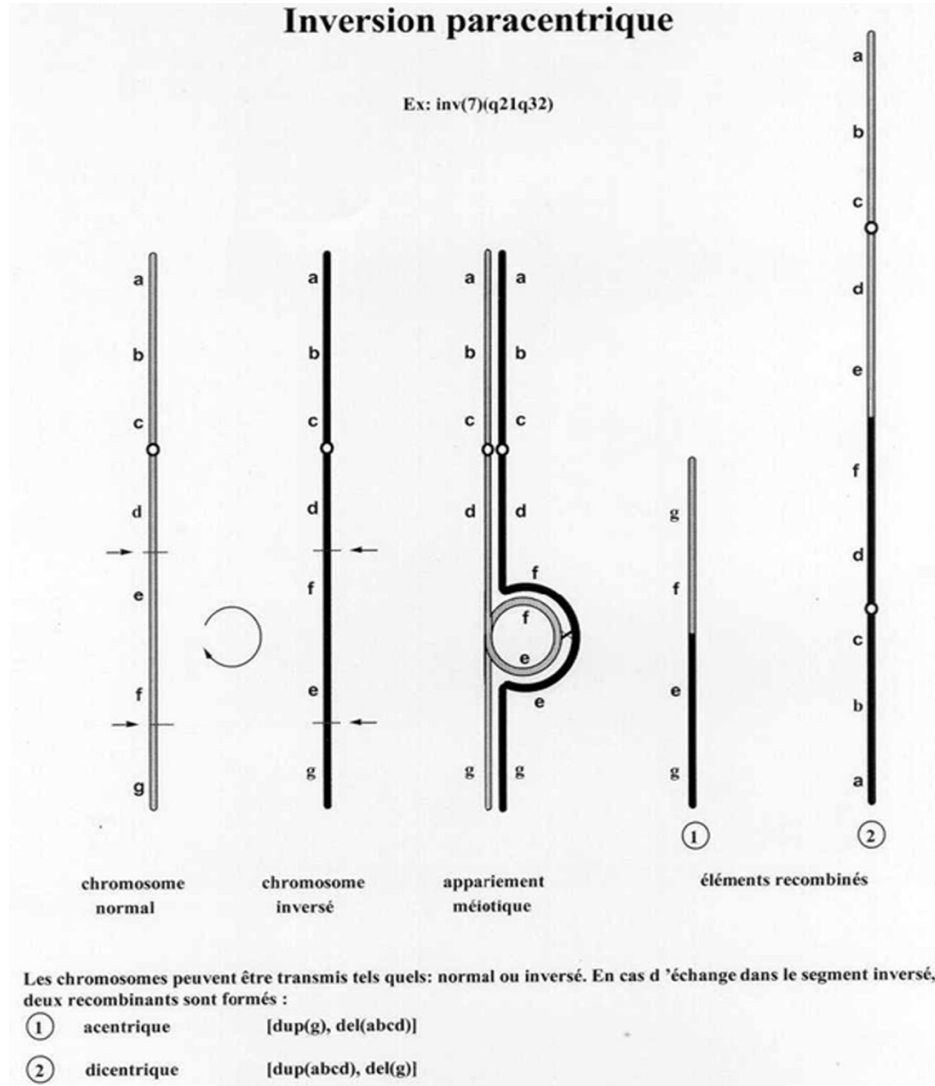
Ces duplications/déficiences portent sur les segments distaux par rapport aux points de cassure (**Figure 9**).

Figure 9 : Recombinaison méiotique d'une inversion péricentrique (Priour et Turelau)



Plus ces segments sont grands, plus grande est la létalité ; le risque de voir naître un enfant malformé viable est alors très faible. Pour les inversions paracentriques, les segments en duplication/déficiences incluent le centromère : les chromosomes recombinés seront dicentriques ou acentriques, et donc peu susceptibles de donner un zygote viable (**figure 10**). En effet ces chromosomes sont instables au cours des divisions mitotiques.

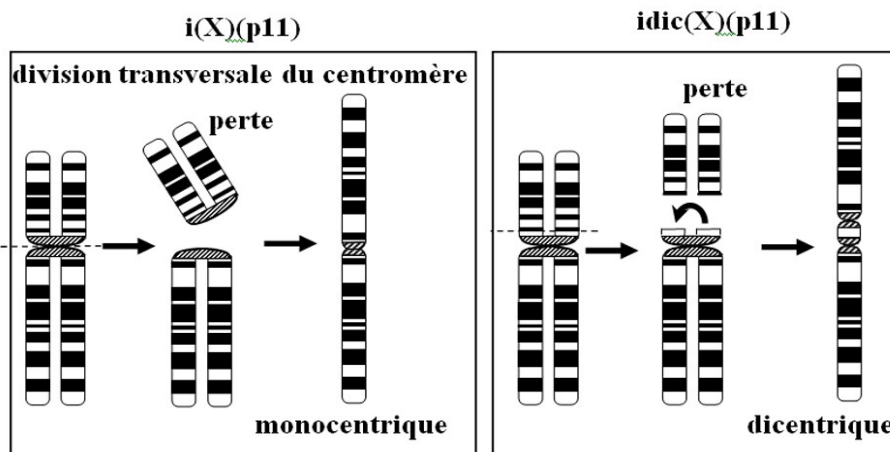
Figure 10 : Recombinaison méiotique suite à la présence d'un inversion paracentrique



I.2.1.4 Isochromosomes (i)

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras (Figure 11).

Figure 11 : Mécanisme de formation d'un isochromosome

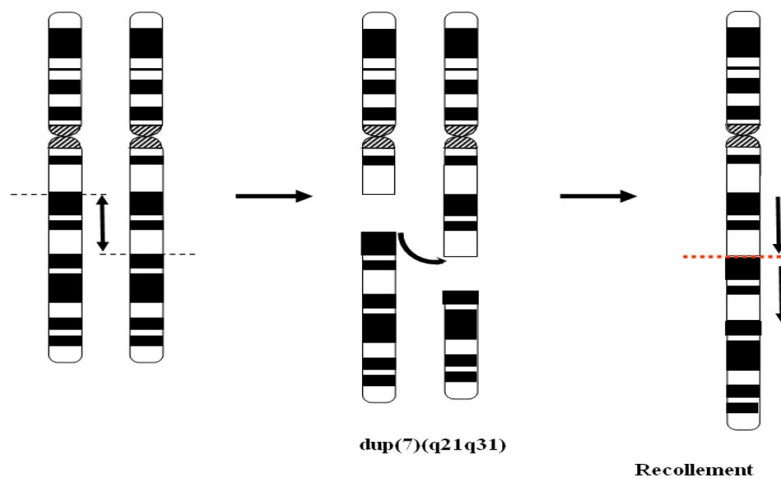


Un isochromosome peut être monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation. L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner. Un isochromosome peut remplacer un chromosome normal, ou coexister avec les deux chromosomes normaux de la même paire réalisant alors une tétrasomie pour le bras dupliqué. L'exemple le plus connu est la tétrasomie 12p secondaire à la présence d'un isochromosome 12p responsable du syndrome de Pallister Killian.

I.2.1.5 Duplications intrachromosomiques (dup)

Les duplications intrachromosomiques sont des remaniements rares aboutissant à des trisomies pures. Les duplications chromosomiques peuvent se produire, soit en tandem, soit en miroir (Figure 12).

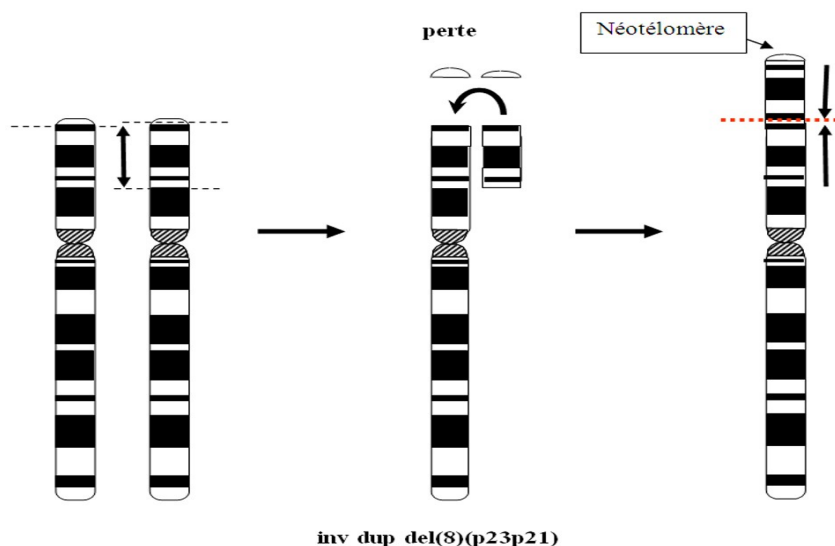
Figure 12 : Mécanisme de formation d'une duplication en tandem



Les duplications en miroir terminales peuvent s'accompagner de la perte de l'extrémité distale du chromosome (duplication/déficience) (Figure 13).

Figure 13 : Mécanisme de formation d'une duplication en miroir.

Noter la perte de la région 8p terminale



Ces duplications terminales avec perte de la fraction télomérique sont généralement secondaires à des recombinaisons non homologues entre régions dupliquées du génome localisées sur un même bras chromosomique. L'explication précise de ces mécanismes sort du périmètre de ce chapitre.

I.2.1.6 Petits chromosomes surnuméraires (mar)

Les petits chromosomes surnuméraires correspondent à des structures chromosomiques de taille inférieure à la taille d'un chromosome 20 humain dont on ne connaît pas l'origine. Il existe donc un gain de matériel chromosomique générant une trisomie partielle pour une région du génome. Le problème est de connaître le contenu génétique de ces marqueurs. Leurs conséquences cliniques seront très variables en fonction de celui-ci. Ces marqueurs sont souvent en mosaïque, mais peuvent alors être transmis à l'état homogène.

I.2.2 Anomalies de structure touchant 2 chromosomes

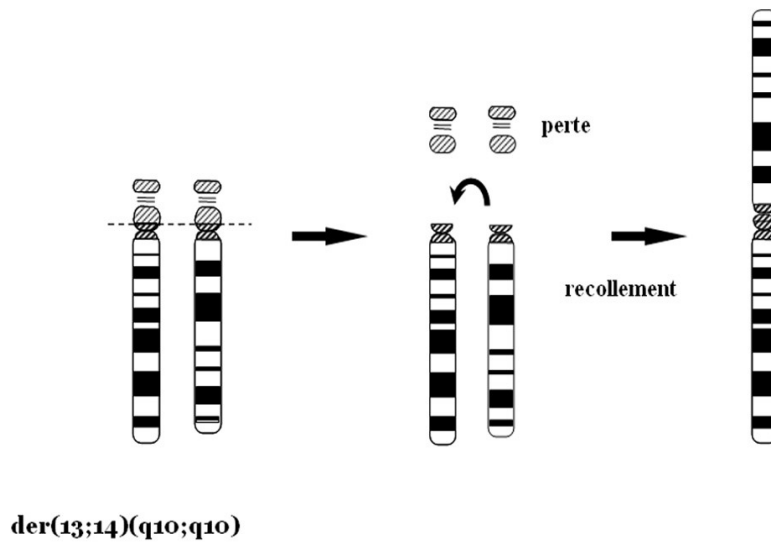
Il s'agit essentiellement de translocations. Une translocation est caractérisée par deux cassures sur deux chromosomes différents, le plus souvent non-homologues, et recollement après échange des segments distaux. On distingue deux formes majeures de translocations : les translocations robertsoniennes et les translocations réciproques. Ces translocations peuvent être équilibrées ou non équilibrées. Elles peuvent survenir *de novo* ou être transmises.

Les insertions sont plus rares. Elles résultent de deux cassures sur un bras chromosomique avec insertion du segment intercalaire au niveau d'un troisième point de cassure en un point quelconque du génome.

I.2.2.1 Translocations robertsoniennes (rob)

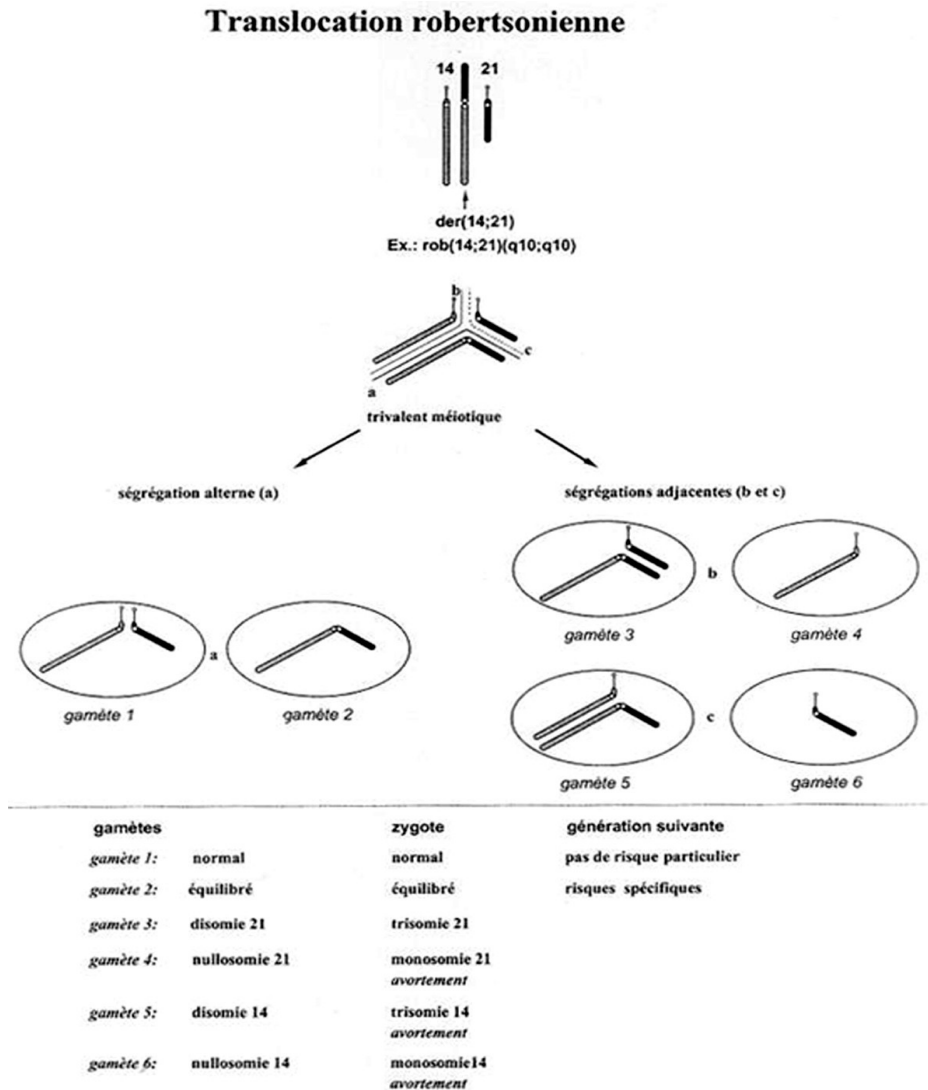
Elles se produisent entre chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) par fusion centrique ou, le plus souvent, par cassures dans les régions juxtacentromériques (**Figure 14**).

Figure 14 : Mécanisme de formation d'une translocation robertsonienne entre un chromosome 13 et un chromosome 14



Les patients porteurs d'une translocation robertsonienne ont un caryotype à 45 chromosomes. En effet comme montré sur la figure 13, le fragment centrique composé des bras courts des acrocentriques est perdu. La perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas de traduction clinique. Lors de la méiose, Il existe un risque de formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes trisomiques ou monosomiques pour la totalité d'un chromosome (**Figure 15**). Les translocations robertsoniennes sont responsables de la majorité des formes familiales de trisomie 21 et 13.

Figure 15 : Possibilités de ségrégation d'une translocation robertsonienne 14 ;21

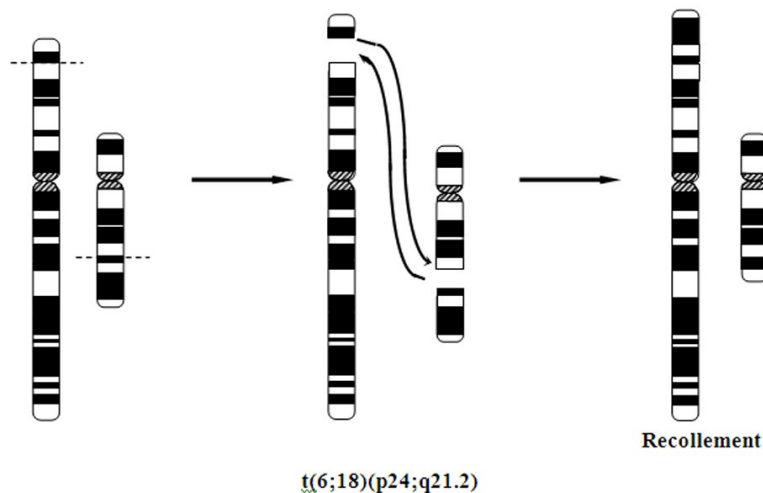


Lorsque deux acrocentriques homologues sont impliqués, seuls des gamètes déséquilibrés peuvent être formés ; les polymorphismes de l'ADN montrent qu'il s'agit le plus souvent d'isochromosomes, et non de translocations robertsoniennes proprement dites. Ces isochromosomes s'accompagnent d'un risque élevé de disomie uniparentale.

I.2.2.2 Translocations réciproques (t)

Ces translocations sont dues à des échanges de segments chromosomiques entre deux chromosomes, les points de cassure s'étant produits ailleurs que dans les régions juxtapacentromériques des acrocentriques (Figure 16).

Figure 16 : Mécanisme de formation d'une translocation réciproque entre le bras court d'un chromosome 6 et le bras long d'un chromosome 18



Les patients porteurs de ces translocations n'ont pas de phénotype particulier en dehors de troubles de la fertilité.

Lors de la méiose, la formation des bivalents ne peut pas s'effectuer normalement et il y a formation de tétravalent. Lors de la ségrégation différentes possibilités peuvent exister générant la formation de gamètes normaux ou équilibrés ou de gamètes déséquilibrés.

Brièvement il existe 3 grands types de ségrégation qui sont par ordre de fréquence :

- Les ségrégations de type 2 :2 : deux chromosomes sont transmis dans chaque gamète
- Les ségrégations de type 3 :1 : 3 chromosomes sont transmises dans un gamète alors qu'un seul est transmis dans l'autre
- Les ségrégations de type 4 :0 : 4 chromosomes dans un gamète, 0 dans l'autre.

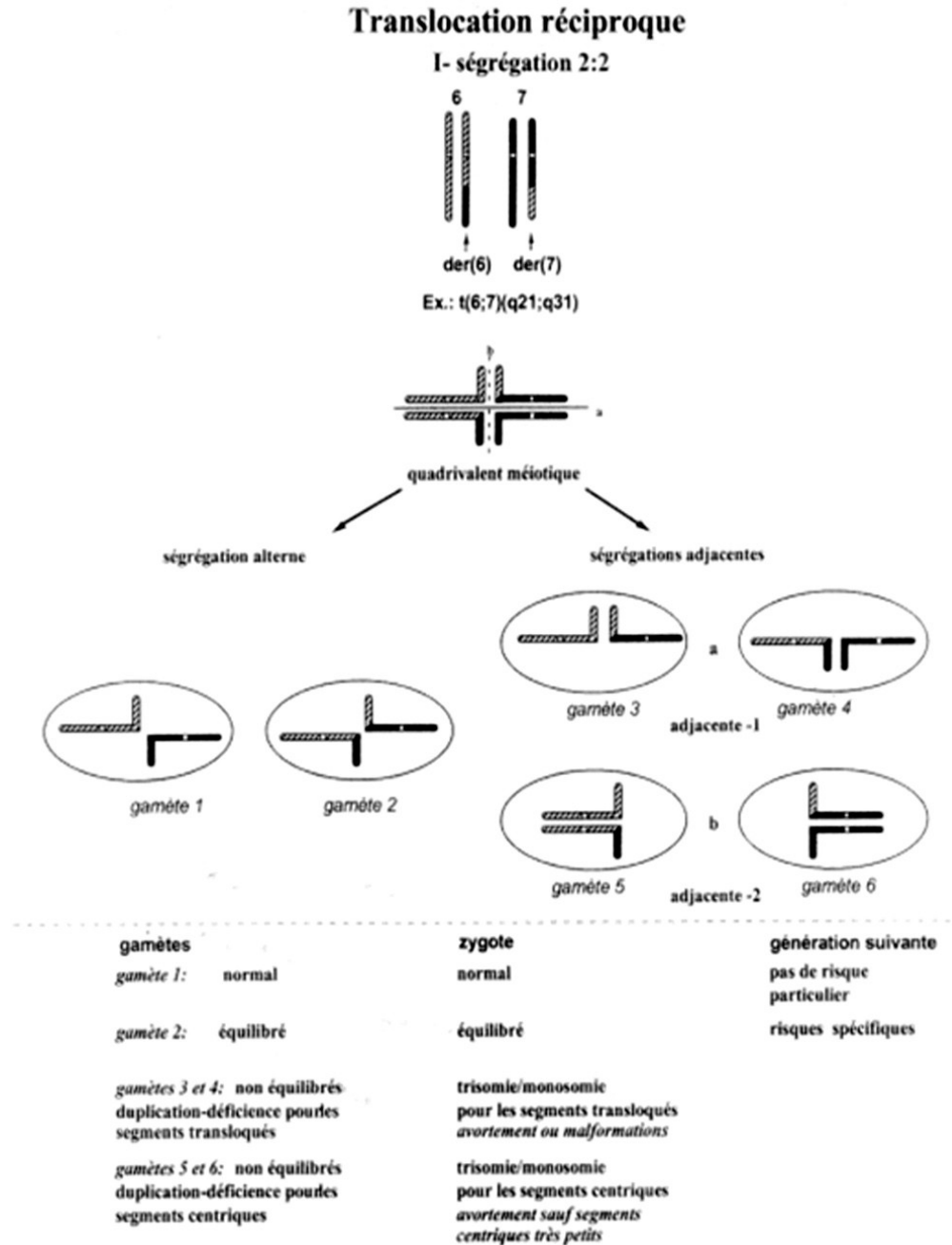
Nous ne détaillerons ici que les ségrégations de type 2 :2 qui peuvent être alterne ou adjacente avec deux sous types de ségrégation adjacente : le type 1 et le type 2.

Les ségrégations méiotiques de type alterne sont les plus fréquentes. Elles produisent des gamètes équilibrés ou normaux. Les ségrégations de type adjacent sont responsables de la formation de gamètes non équilibrés (**Figure 17**) :

- le type adjacent-1 : l'un des deux chromosomes remaniés est transmis avec l'homologue normal de l'autre chromosome. Il en résulte une duplication de l'un des segments transloqués et une monosomie de l'autre segment. Les deux combinaisons réciproques sont bien entendu possibles.

- le type adjacent-2 : il est exceptionnel. L'un des deux chromosomes remaniés est transmis avec son propre homologue. Il existe alors une duplication/déficiences des segments centriques des chromosomes remaniés, sans déséquilibre des parties transloquées.

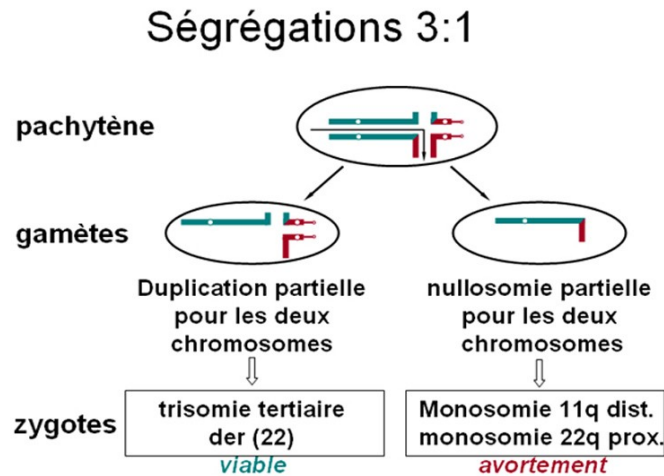
Figure 17 : Ségrégation de type 2:2 d'une translocation réciproque



Ces deux types de ségrégation donnent des zygotes non équilibrés ayant 46 chromosomes.

Les ségrégations de type 3 :1 sont rares et les zygotes qui en résultent ont 45 ou 47 chromosomes (**Figure 18**). Les deux chromosomes remaniés peuvent être transmis avec un homologue normal, ou un seul chromosome remanié est transmis avec les deux homologues normaux.

Figure 18 : Exemple d'une ségrégation de type 3:1 d'une translocation réciproque (11;22)



A noter que cette ségrégation donne un caryotype à 47 chromosomes avec deux chromosomes 11 normaux, deux chromosomes 22 et le dérivé 22 responsable d'une trisomie 11 et d'une trisomie 22 partielle ayant pour conséquence un syndrome malformatif avec déficience intellectuelle. Les 3 autres possibilités sont responsables d'avortement.

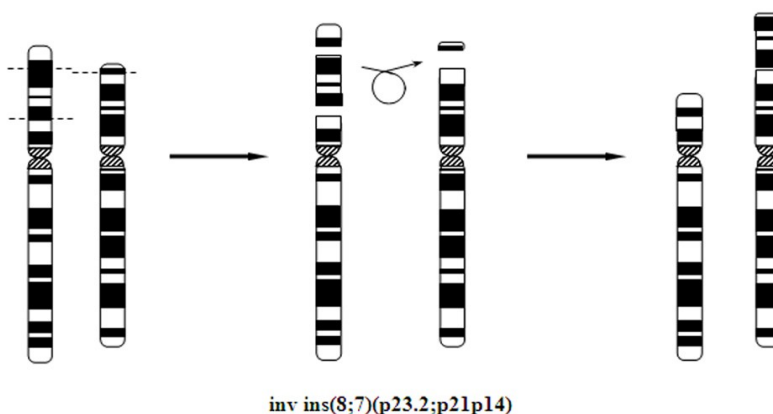
Les facteurs favorisant les non-disjonctions de type adjacent-2 ou de type 3:1 sont : l'implication d'un acrocentrique au moins dans la translocation ; des segments centriques courts ou porteurs d'une constriction secondaire, celle du 9 en particulier ; le fait que le parent porteur de la translocation équilibrée soit la mère.

Les translocations par échange de bras entiers sont des cas particuliers de translocation réciproque. Ces translocations peuvent donner à la méiose des gamètes disomiques pour un bras chromosomique et nullisomiques pour l'autre. Les zygotes sont rarement viables. Ce type de translocation s'observe plutôt en cas d'avortements à répétition ou de stérilité.

I.2.2.3 Les insertions (ins)

Les insertions se traduisent par le transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur d'un autre bras chromosomique (Figure 19).

Figure 19 : Mécanisme de formation d'une insertion



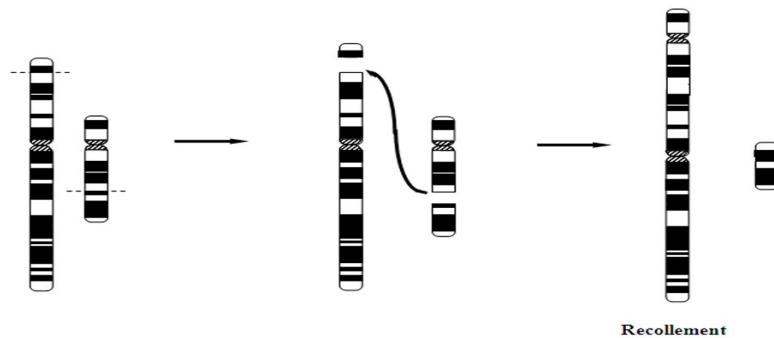
Elles résultent d'un mécanisme à trois cassures, deux sur le chromosome donneur et une sur le chromosome receveur. Les chromosomes donneur et receveur peuvent être un seul et même chromosome (insertion intrachromosomique). Le segment inséré peut conserver son orientation par rapport au centromère ou prendre une orientation inverse.

Lors de la méiose, on peut observer la formation de gamètes monosomiques ou trisomiques pour le segment inséré.

I.2.2.4 Chromosomes dicentriques ou pseudodicentriques

Ces chromosomes résultent de la fusion, souvent dans les régions télomériques, de deux chromosomes homologues ou non homologues. Lorsque les deux centromères sont suffisamment éloignés, l'un d'entre eux perd sa fonction, formant un pseudodicentrique (Figure 20).

Figure 20 : Mécanisme de formation d'un chromosome dicentrique



I.3 REMANIEMENTS PLUS COMPLEXES OU PARTICULIERS

I.3.1 Remaniements complexes

Les remaniements chromosomiques complexes sont des anomalies de structure impliquant au moins trois chromosomes et trois points de cassure ou plus.

I.3.2 Fragilité chromosomique : sites fragiles

On observe chez certains individus une zone de fragilité constitutionnelle localisée sur un autosome donné. Ces zones de fragilité se transmettent comme un caractère dominant et n'ont pas d'effet phénotypique connu.

Les autosomes et les sites les plus souvent observés sont : 2q11, 10q23, 10q25, 11q13, 16p12, 16q22, 17p12, 20p11.

Le cas du chromosome X est particulier avec l'existence d'un site fragile en Xq27.3. Ce site fragile a été observé chez des garçons avec une déficience intellectuelle syndromique, d'où

le nom du syndrome de l'X fragile. La transmission est celle d'une pathologie récessive liée à l'X. Le phénotype chez les femmes porteuses est variable.

I.3.3 Instabilité chromosomique

Dans certains cas particuliers on observe sur plusieurs mitoses des cassures chromatidiennes, des images triradiales ou quadriradiales. Ces figures sont le reflet d'une instabilité chromosomique liée en général à des altérations géniques perturbant la phase de réparation des anomalies nucléotidiques. Il faut utiliser des techniques particulières pour observer ces remaniements chromosomiques. La recherche d'une instabilité chromosomique est par exemple recherchée en cas de suspicion d'anémie de Fanconi.

I.4 LES MICROREMANIEMENTS CHROMOSOMIQUES

Il s'agit de délétion ou duplication dont la taille est inférieure à 5 Mb, niveau de résolution du caryotype. Ces microdélétions ou microduplications sont nombreuses et pourraient concerner 1 naissance sur 1 000. Elles sont traitées dans le chapitre microdélétions. Par ailleurs, la technique d'ACPA permet de mettre en évidence des variations de nombre de copies ou CNV (perte ou gain de matériel chromosomique) avec un niveau de résolution de l'ordre de 50-100 kb. De nombreux CNV sont actuellement découverts et de nouveaux syndromes chromosomiques sont décrits. Cependant, nous sommes tous porteurs de CNV et la distinction entre un CNV pathogène et un CNV bénin peut être difficile. De plus, certains CNV sont maintenant connus pour être des facteurs de prédisposition, avec pénétrance et/ou expressivité variable.