

## Les maladies chromosomiques

### Objectifs spécifiques:

Au terme de ce cours l'étudiant doit être capable de :

- Lister les différentes aberrations chromosomiques les plus fréquentes

### I-Généralités :

- Les maladies chromosomiques sont des maladies dues à des anomalies des chromosomes, il s'agit soit d'anomalies de nombre ou de structure
- Elles sont responsables de plus de 50% d'avortements du 1er trimestre.
- La plupart des anomalies chromosomiques sont accidentelles (98 %). Cependant, certaines sont en rapport avec un remaniement chromosomique hérité d'un des parents (2 %).
- Le caryotype contribue au diagnostic des anomalies chromosomiques.
- Chez l'enfant ou l'adolescent, le caryotype est réalisé devant :
  - un retard psychomoteur,
  - un retard statural important sans cause précise (osseuse ou hormonale)
  - un retard pubertaire associé notamment à des difficultés scolaires et/ou à des troubles du caractère.
  - L'association d'une dysmorphie faciale ou de malformations mineures est une indication supplémentaire.

### II-Les maladies autosomiques de nombre

Sont des maladies dues à des anomalies touchant le nombre des autosomes

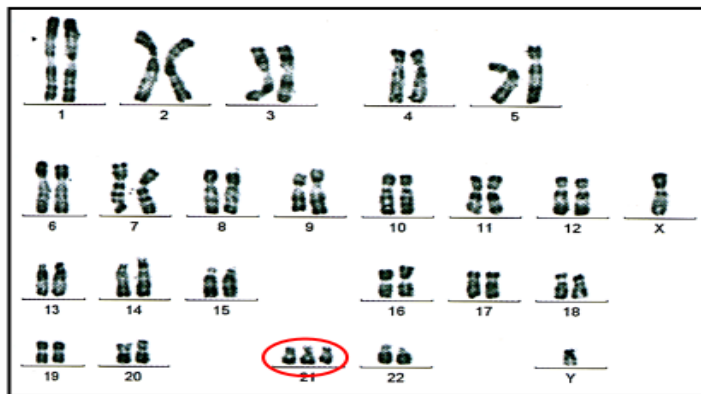
## 1- La trisomie 21 (syndrome de DOWN)

La plus fréquente des aneuploïdies compatibles avec la vie. Décrit cliniquement par LONGDON DOWN en 1866 caractérisée par l'existence d'un chromosome en triple exemplaire au lieu de deux et le caryotype Compte 47 chromosomes.

- Le chromosome supplémentaire étant un petit chromosome acrocentrique Désigné depuis, comme le chromosome 21

**LE Caryotype : 47, XY, +21 ou 47, XX, +21.**

Caryotype d'un enfant présentant une trisomie 21



- **Dépistage prénatal :**
  - **Des anomalies échographiques** peuvent être décelées au cours du 2ème et 3ème trimestre : des malformations cardiaques, digestives, rénales, un retard de croissance intra-utérin, et une anomalie de quantité du liquide amniotique
  - **dépistage prénatal non invasif (DPNI)** ou analyse de l'ADN libre fœtal : détecter l'acide désoxyribonucléique (ADN) fœtal dans le sang de la mère ce test est utilisé pour diagnostiquer un risque accru de syndrome de Down.
- **Après la naissance:**

l'apparence physique du nourrisson et confirmé par des analyses du sang du nourrisson (le caryotype)

- **Facteurs de risque :** le risque augmente avec l'âge maternel
- **Sur le plan clinique :**

Il existe des variations considérables dans l'aspect des individus. Mais le diagnostic est souvent posé à la naissance devant :

### **Le syndrome dysmorphique évocateur:**

#### **Phénotype :**

- un crane petit et rond
- visage large et rond (lunaire)
- les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors, leur angle interne est masqué par des épicanthus (excès de peau)
- la distance entre les deux yeux semble augmentée et donne une apparence d'**hypertélorisme**
- une racine du nez basse, large du fais de l'hypoplasie de l'os propre du nez
- les orifices nasaux sont largement ouverts en avant
- des oreilles petites et parfois hyper plissées.
- La nuque est courte, plate et large avec un excès de peau
- parfois l'iris comporte de petites taches blanchâtres dites **taches de Brushfield**
- la dentition est irrégulière d'apparition tardive
- La langue est parfois grosse Elle est associée à un tonus musculaire faible au niveau du visage, cela cause souvent les enfants à garder la bouche ouverte.

#### **- Des anomalies des membres**

- hypotonie marquée constante ; hypotonie musculaire et articulaire
- mains courtes aux doigts courts avec 1 seul pli palmaire avec une clinodactylie (déviation) du 5e doigt, qui n'a souvent que 2 phalanges
- pieds larges, petits et plats peuvent être retrouvés.

#### **-les malformations**

Plusieurs malformations peuvent être associées :

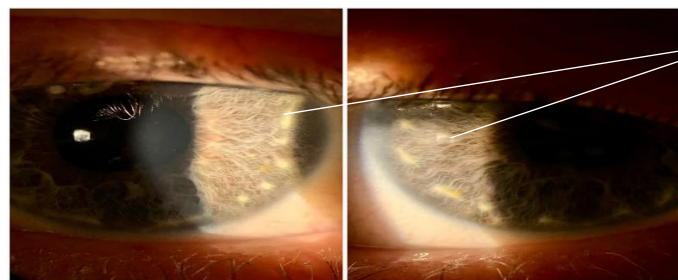
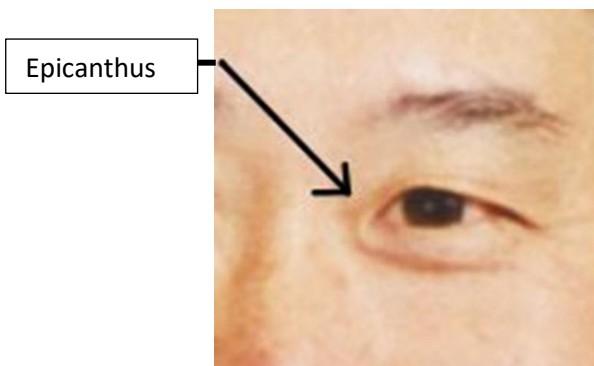
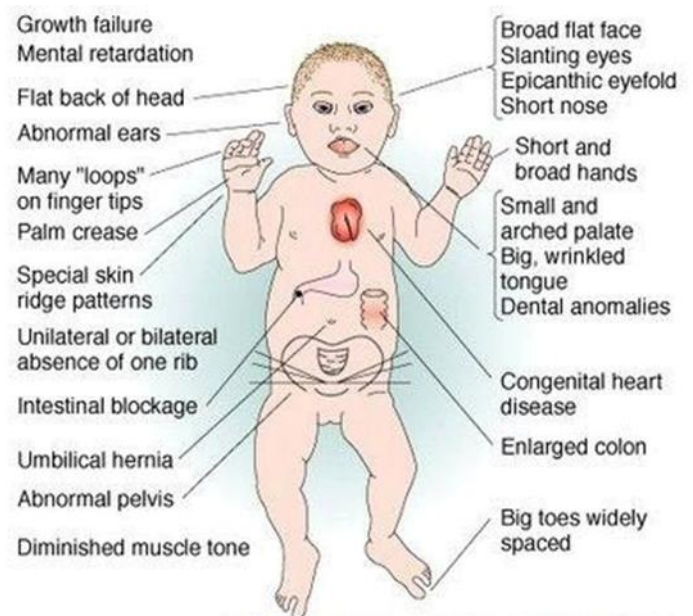
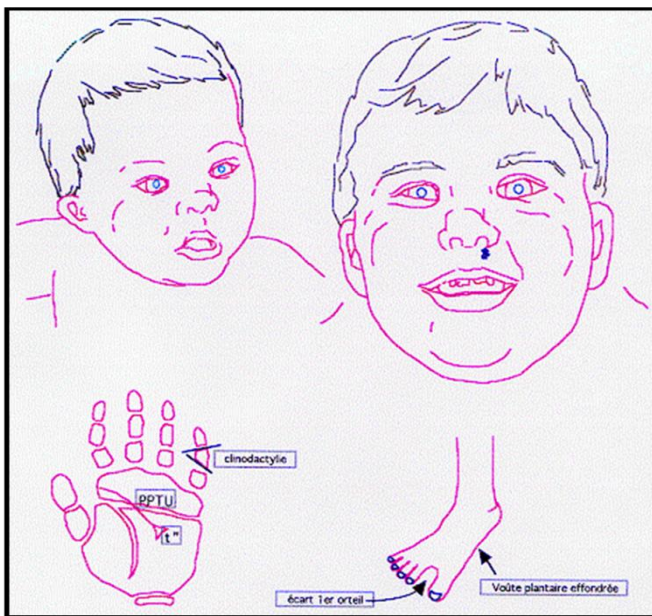
Des malformations cardiaques (50% des cas)

Des malformations digestives: sténose duodénale++

Des malformations ostéo-articulaires

## Profil psychologique

-le retard mental ne devient évident qu'après à la fin de la première année, souvent les enfants trisomiques sont heureux et autonomes malgré ces limites. Si une éducation est appropriée est instituée le trisomique qui a besoin d'une grande affection s'intègre facilement dans la société



### Le pronostic :

- Les problèmes médicaux observés chez les enfants entraînent une diminution de leur durée de vie.
- Actuellement, il est estimé que 80% des enfants souffrant du syndrome de Down survivront jusqu'à l'âge de 10 ans, et qu'environ la moitié d'entre eux survivra jusqu'à l'âge de 50 ans.
- Le mosaïsme est observé dans 2 à 4%des cas.

### 2. La trisomie 18 ou syndrome d'Edwards :

- Est la seconde trisomie autosomique la plus fréquente.
- Se caractérise par la présence du chromosome 18 en triple exemplaire :  
le caryotype 47, XY, +18 ou 47, XX, +18

### Diagnostic

#### Avant la naissance:

#### -Les tests sérologiques de dépistage :

du 2ème trimestre de la grossesse permettent d'identifier (60 à 75 %) des trisomies 18. Ces tests sont caractérisés par :

- Un taux bas d'alpha-fœtoprotéine
- Un taux bas HCG, à l'inverse de la trisomie 21.
- Un taux bas d'œstriol.
- Un taux bas d'Inhibin A protein.
- échographie fœtale : épaissement de la clarté nucale, des anomalies du cerveau fœtal (dans 30% des cas), des anomalies de la face
- analyses du sang de la mère
- prélèvement des villosités choriales, amniocentèse ou les deux

#### Après la naissance:

L'apparence physique du nourrisson et des analyses du sang du nourrisson (caryotype)

### Le phénotype clinique :

#### Un aspect de la face caractéristique

Petite tête, microcéphalie.

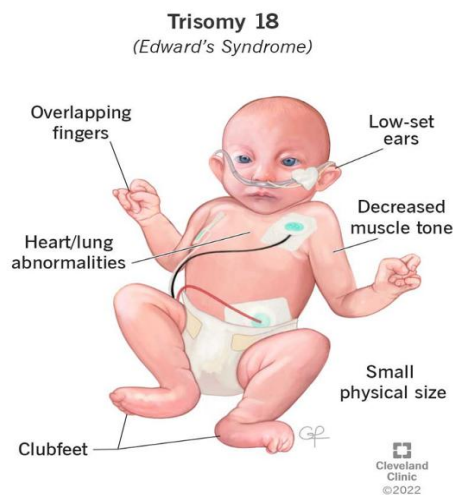
Micrognathie (petite bouche difficile à ouvrir).  
Insertion basse des oreilles qui ont une petite taille.  
Microphthalmie  
Hypertélorisme.  
Fente labiale ou fente palatine.

### Les membres

Un poing fermé avec l'index recouvrant le 3e et le 4e doigt est fréquent  
Croissance lente avant la naissance et faible poids à la naissance  
Un pelvis étroit et un petit sternum sont fréquents  
Pieds malformés

### Les malformations

Les malformations cardiaques sont toujours sévère responsables du décès au cours des premiers mois, musculo-squelettiques et digestive



### Facteur de risque :

Age maternel avancé

### Pronostic

- 50% des nourrissons atteints ne survivent pas au-delà de la 1ère semaine de vie et seulement 5% d'entre eux sont encore vivants à l'âge de 12 mois.
- Certains enfants ont survécu à l'adolescence, mais avec de graves problèmes



### 3. La trisomie 13 ou Syndrome de Patau :

- Se caractérise par la présence du chromosome 13 en triple exemplaire :  
Le caryotype 47, XY, +13 OU 47, XX, +13
- Un syndrome malformatif sévère associé à un âge maternel avancé

#### Phénotype

Se distingue principalement par:

- des fissures orofaciales.
- une microphthalmie ou anophthalmie
- Ulcération du cuir chevelu

#### Des membres

- polydactylie constante au niveau des mains et des pieds
- un pli palmaire transverse unique

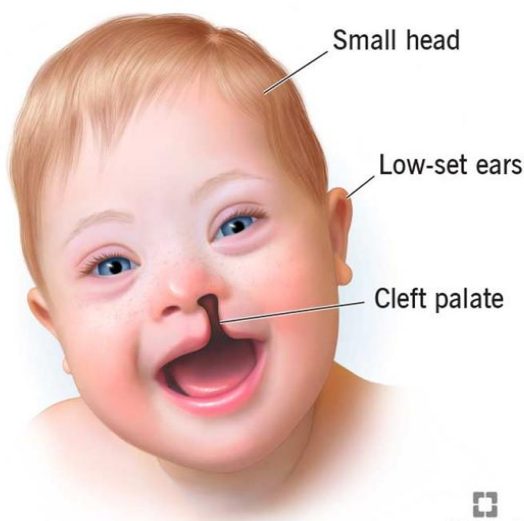
#### Des malformations

- des malformations du système nerveux central, cardiaques, digestif et uro-génitales

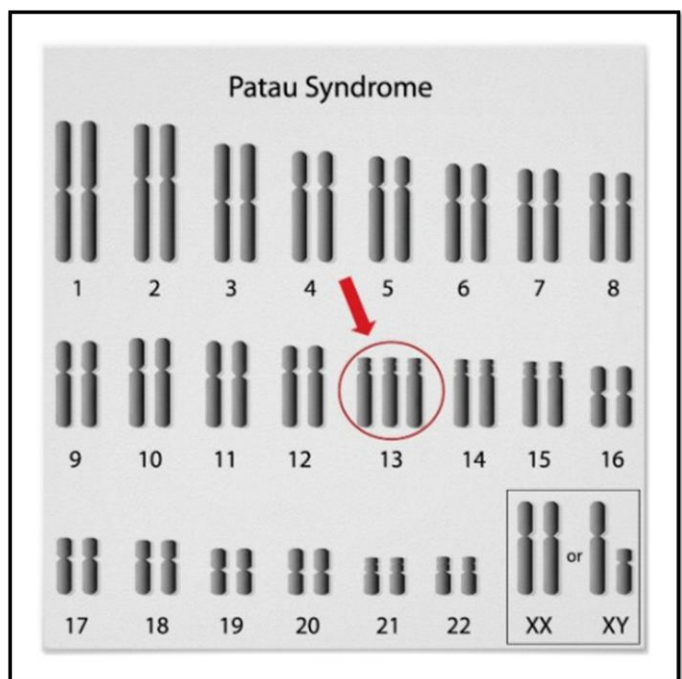
#### Pronostic :

Près de la moitié des enfants meure au cours du premier mois

Trisomy 13



Cleveland  
Clinic  
©2022



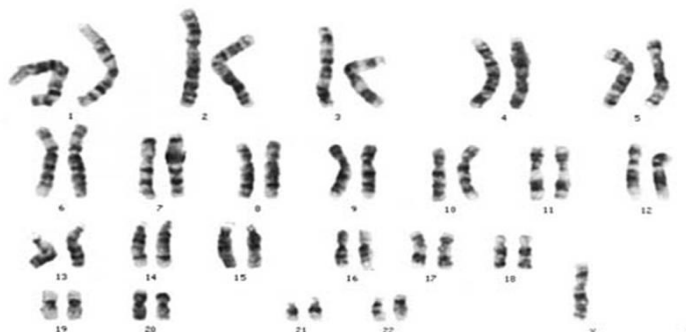
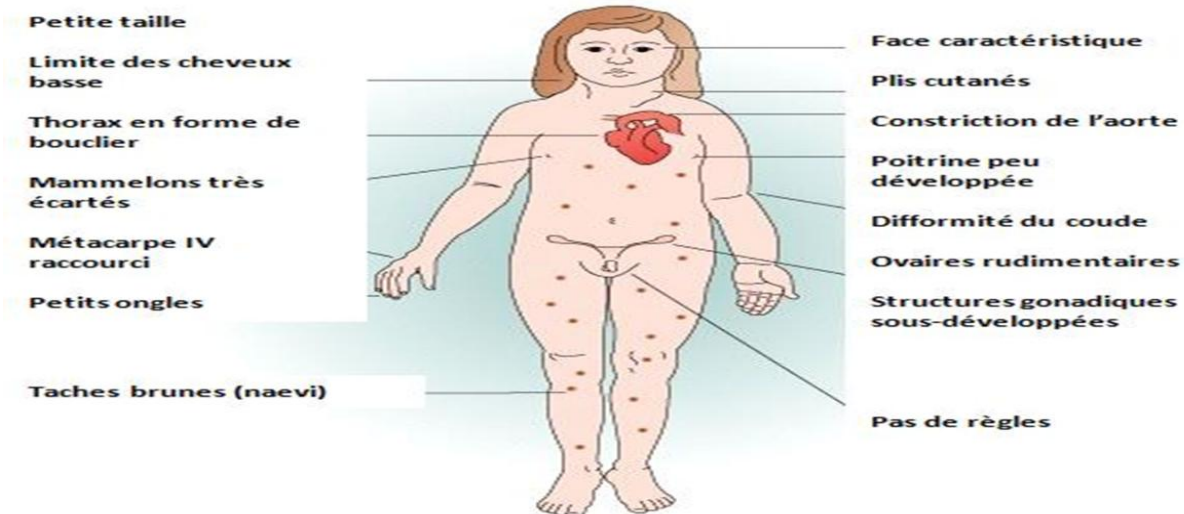
### III-Les aneuploïdies des chromosomes sexuels (gonosomiques)

A l'exception d'une absence complète de matériel chromosomique X, à peu près toutes les aneuploïdies des chromosomes sexuels sont compatibles avec la vie.

#### 1- LE SYNDROME DE TURNER (la monosomie X)

- C'est une affection chromosomique liée à l'absence complète ou partielle d'un chromosome X. le caryotype : 45, X
- Les formes partielles ou en mosaïque) peuvent avoir des conséquences plus modérées.
- c'est une affection concerne le nouveau-né de sexe féminin
- présente une cause très fréquente des fausses couches du 1 et 2 trimestre
- Les circonstances de diagnostic sont soit en prénatal soit à la naissance

#### Phénotype :





## **2-SYNDROME DE KLINEFELTER :**

un ensemble d'anomalies chromosomiques caractérisées chez l'humain par la présence d'au moins un chromosome sexuel X supplémentaire. Ce syndrome concerne un individu de sexe masculin .Le caryotype : 47, XXY

### **Le facteur de risque**

L'âge maternel avancé

### **Son diagnostic en prénatal**

Est ainsi fortuit, notamment dans le cadre du dépistage chromosomique.

### **Phénotype :**

Habituellement de grande taille

Stérilité fréquente

Parfois Gynécomastie

Les testicules sont petits

Atrophie hyaline des tubes séminifères

La pilosité des membres, du tronc de la barbe est peu fournie

Cet hypogonadisme primaire est parfois associé à un déficit mental et troubles de psychique

### **BIOLOGIE :**

À la puberté augmentation du taux plasmatique de FSH

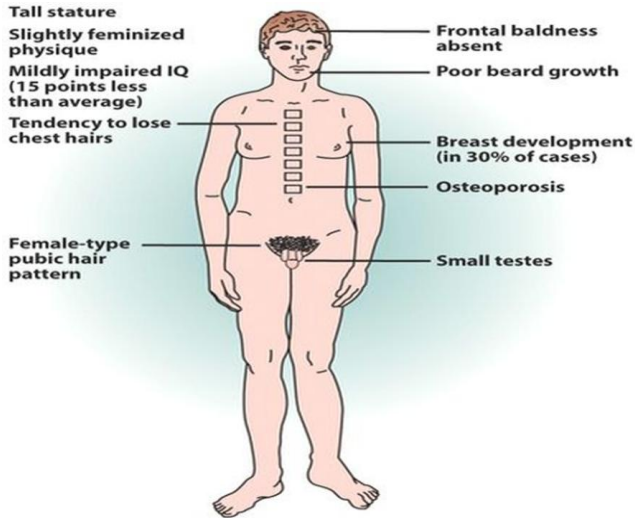
Testostéronémie basse et élévation du taux de LH

Le spermogramme montre une oligospermie sévère voire une azoospermie

Une stérilité constante

La biopsie testiculaire montre une atrophie et hyalinisation des tubes séminifères et hyperplasie des cellules de LEYDIG

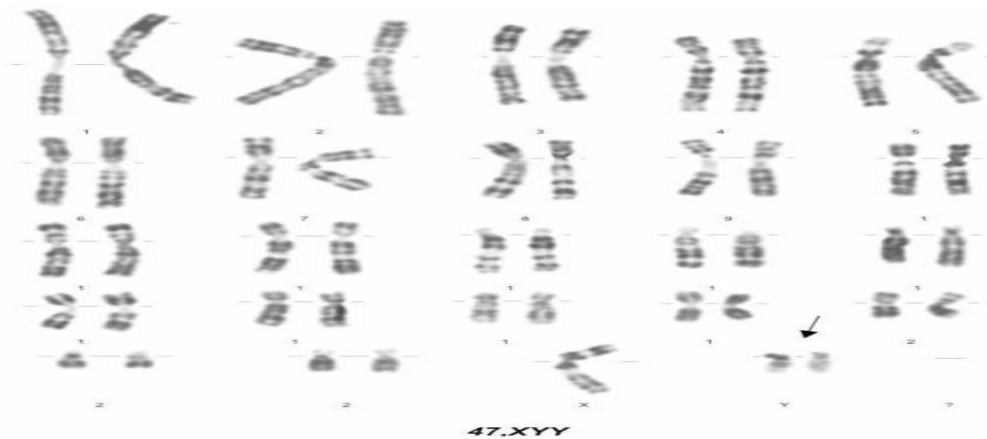
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES  
 Dr. HABBATI. H



### 3-SYNDROME DE JACOB: (47, XYY)

-Les garçons atteints d'un syndrome XYY sont généralement grands et ont des troubles du langage. Leur quotient intellectuel (QI) est souvent légèrement inférieur à celui des autres membres de la famille. Ils présentent souvent des troubles de l'apprentissage, un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, et des troubles mineurs du comportement peuvent se développer.

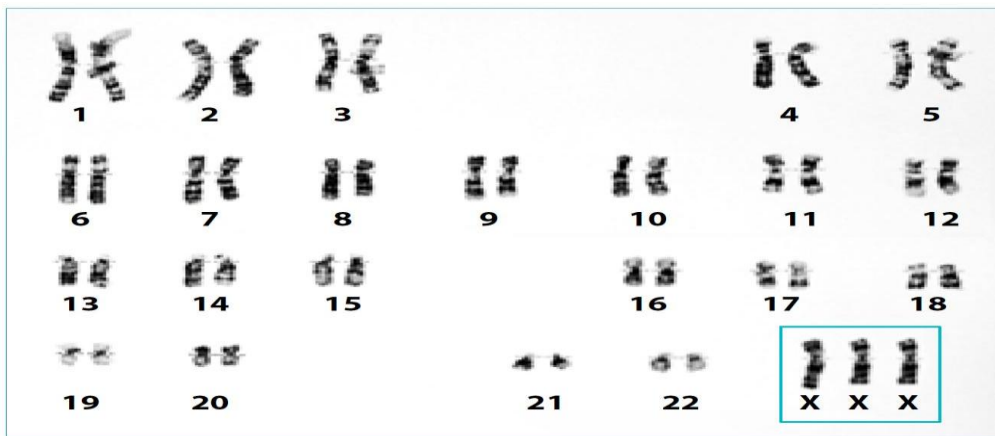
-Dans le passé, le syndrome XYY était considéré comme responsable de comportements criminels agressifs et violents ; mais cette théorie a été démentie.



### 4-LA TRISOMIE XXX

-Dans la trisomie X, le chromosome X supplémentaire est en général transmis par la mère. Le risque de survenue de ce syndrome chez le fœtus augmente avec l'âge de la mère

-La trisomie X entraîne rarement des anomalies physiques visibles. Les filles souffrant de trisomie X peuvent présenter une intelligence légèrement inférieure à la normale, de moindres capacités verbales et une scolarité plus difficile que leurs frères et sœurs. Parfois, le syndrome provoque des règles irrégulières et une stérilité. Cependant, certaines femmes souffrant de trisomie X donnent naissance à des enfants physiquement sains, dotés d'un nombre de chromosomes normal.



#### IV- Les anomalies chromosomiques de structure :

- . Elles peuvent être déséquilibrées
- . Les anomalies chromosomiques équilibrées n'ont aucune conséquence phénotypique, mais ont un risque de déséquilibre dans la descendance.
- . Les anomalies déséquilibrées peuvent provoquer de graves maladies chez le sujet porteur ou dans sa descendance.
- . Le chromosome remanié est appelé dérivé (der), il porte le numéro du chromosome dont il possède le centromère.

**Équilibrées :** elles 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.

**Non équilibrées :** elles peuvent survenir de novo c'est-à-dire de façon accidentelle (délétions, translocations non équilibrées de novo, etc.) ou être la conséquence d'un remaniement parental équilibré.

Ces anomalies sont caractéristiques voire pathognomoniques dans les leucémies et les sarcomes, dans la leucémie myéloïde chronique, dans le rhabdosarcome alvéolaire).

## 1-La délétion

- Est une perte d'un segment chromosomique conduisant à un déséquilibre chromosomique.
- Les conséquences cliniques dépendent de la taille du segment délété.
- Révélée par des techniques d'analyse en haute résolution.

### - Syndrome du cri du chat :

Est la délétion la plus fréquente résultant d'une délétion de taille variable de l'extrémité du bras p du chromosome 5 incluent souvent des pleurs caractéristiques, qui sont aigus et rappellent le miaulement d'un chaton

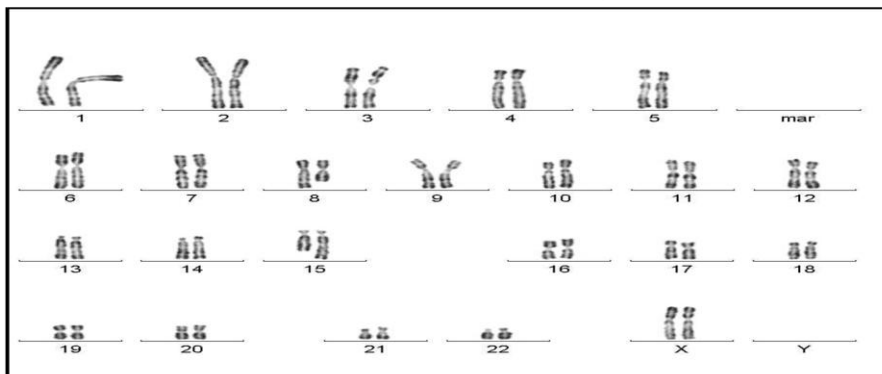
- Déficience intellectuelle,
- retard de développement,
- microcéphalie et de dysmorphie faciale.

## 2 – la translocation

Est un échange de matériel génétique entre des chromosomes non homologues. Elle constitue l'une des aberrations chromosomiques les plus fréquentes.

**Réiproques** : Lorsque les cassures se produisent dans 02 chromosomes différents et que le matériel est mutuellement échangé.

- Le porteur de la translocation n'est pas affecté
- La descendance peut présenter des duplications ou des délétions de matériel génétique.



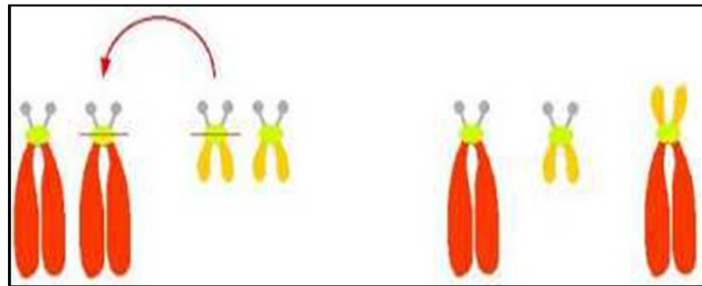
## Le chromosome Philadelphie

Associé à la leucémie myéloïde chronique (LMC)

### ROBERTSONNIENNE :

Les bras courts de 02 chromosomes non homologues sont perdus et les bras longs fusionnent au niveau du centromère pour former un chromosome unique.

Ce type de translocation est limité aux chromosomes 13,14 15, 21 et 22.



### 3- Les syndromes microdélétionnels :

Les syndromes microdélétionnels correspondent à des délétions terminales ou interstitielles non visibles sur un caryotype standard.

#### Syndrome de l'X fragile :

Le syndrome de l'X fragile est la cause héréditaire la plus souvent diagnostiquée de déficit intellectuel, et les garçons sont plus souvent atteints que les filles. Chez les garçons, le syndrome de l'X fragile est la deuxième cause de déficit intellectuel après le syndrome de Down.

- est dû à la perte d'expression d'un gène FMR1. situé sur le chromosome Xq27.3
- Son inhibition empêche la production normale d'une protéine, FMRP ("Fragile X mental retardation protein"), qui joue un rôle dans la transmission de nombreux messagers chimiques dans le cerveau.
- Les personnes atteintes possèdent un nombre excessif de copies (plus de 200) d'un petit segment d'acide désoxyribonucléique (ADN). On considère que les personnes qui possèdent entre 55 et 200 copies supplémentaires présentent une prémutation, car même si elles ne sont pas atteintes du syndrome, leurs enfants présentent un risque accru d'en être atteints
- **Le syndrome peut provoquer des troubles physiques, intellectuels et comportementaux.**

- **Les femmes qui présentent une préménopause peuvent avoir une ménopause précoce, parfois au milieu de la trentaine.**
- le syndrome de l'X fragile peut être dépisté par des analyses ADN réalisées après la Naissance
- Le diagnostic du syndrome de l'X fragile est généralement posé plus tard, après 6 ans ou à l'adolescence. Il est recommandé de rechercher le syndrome de l'X fragile chez les garçons atteints d'autisme et d'un déficit intellectuel, en particulier si la mère a des parents qui ont des problèmes similaires.

#### **V- Les références bibliographiques :**

1. Abdelali M. Génétique Humaine. Office des Publications Universitaires, 2006.
2. Cunin R. Variation de la structure et du nombre de chromosomes. L'essentielle de la génétique, Pierce, 2012, 67-192.
3. Hartmann L, Lejeune J. Techniques d'analyses chromosomiques. Biologie génétique, 1977, 5-12.
4. Jorde L, Carey C, Bamshad M. Génétique Médicale. Campus référence. Elsevier 2003.
5. Robert JM, Plauchu H, Giraud f et coll. Génétique et Cytogénétique cliniques.
6. Thompson M, Mac Innes R, Willard H. Base chromosomique de l'hérédité. Génétique Médicale, 1995, 13-30.
7. Merck & Co. Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Copyright © 2024