

Le caryotype normal

1. La cytogénétique :

La cytogénétique est une branche de la génétique qui étudie les chromosomes, leur nombre (en 1956), leur structure pour détecter des éventuels troubles structuraux par exemple : les translocations, les délétions ou les duplications de segments chromosomiques), leur fonction et leur comportement dans les cellules. Elle examine la relation entre les gènes et les chromosomes et comment les anomalies chromosomiques peuvent entraîner des maladies génétiques ou des troubles de développement. Elle peut être utilisée dans différents domaines, comme le diagnostic des maladies génétiques tel le syndrome de Down en 1959, par Lejeune, Turpin et Gauthier, syndrome de Turner en 1959 par Charles Ford, les tests prénataux, ou encore dans l'étude des cancers où des modifications chromosomiques peuvent être impliquées. Les techniques utilisées incluent des méthodes comme le caryotypage, la fluorescence in situ hybridization (FISH) et le séquençage génétique.

2. Le caryotype humain normal :

Le caryotype est la représentation obtenue par microphotographie de l'aspect morphologique de l'ensemble des chromosomes d'une cellule en métaphase. C'est donc la configuration chromosomique d'un sujet ; Etant l'examen clé de la cytogénétique, c'est aussi le seul examen d'analyse globale du génome permettant la détection des anomalies du nombre et de la structure des chromosomes. Cependant, du fait de sa résolution, cette technique ne détecte pas les déséquilibres génomiques inférieurs à 5 mégabases. La morphologie et le nombre des chromosomes sont constants et caractéristiques de l'espèce considérée. Le caryotype humain normal comprend "46 chromosomes". Il est dit euploïdie avec 44 autosomes (chromosomes non sexuels) et deux gonosomes ou chromosomes sexuels (XY chez l'homme, XX chez la femme). Le caryotype normal d'un homme se traduit ainsi par la formule chromosomique 46, XY. Le caryotype normal d'une femme est 46, XX.

3. L'intérêt et indications de l'établissement d'une formule chromosomique :

L'établissement d'une formule chromosomique est d'un grand intérêt dans plusieurs domaines de la biologie et de la médecine. Voici quelques-uns des principaux intérêts :

Diagnostic des anomalies chromosomiques :

Le caryotype permet de détecter des anomalies chromosomiques telles que les trisomies (ex : trisomie 21), les monosomies, les délétions, les duplications, les translocations, et les inversions. Ces anomalies peuvent être responsables de maladies génétiques ou de troubles du développement.

Conseil génétique :

Pour les couples ayant des antécédents familiaux de maladies génétiques ou ayant eu un enfant atteint d'une anomalie chromosomique, le caryotype des parents peut aider à évaluer les risques de transmission de ces anomalies à leur descendance.

Diagnostic prénatal :

Le caryotype peut être réalisé sur des cellules fœtales obtenues par amniocentèse ou prélèvement de villosités chorales pour détecter d'éventuelles anomalies chromosomiques chez le fœtus.

Étude de la fertilité :

Certaines anomalies chromosomiques peuvent être à l'origine de problèmes de fertilité chez l'homme ou la femme. Le caryotype peut aider à identifier ces anomalies et à orienter les traitements ou les techniques de procréation médicalement assistée.

Recherche en génétique :

Le caryotype est un outil fondamental en recherche génétique pour étudier la structure et l'organisation des chromosomes, ainsi que pour comprendre les mécanismes des maladies génétiques.

Diagnostic de certains cancers :

Certains cancers sont associés à des anomalies chromosomiques spécifiques. Le caryotype peut aider à identifier ces anomalies et à orienter le diagnostic et le traitement.

Identification du sexe chromosomique :

Le caryotype permet de déterminer le sexe chromosomique (XX pour les femmes et XY pour les hommes) et de détecter d'éventuelles anomalies liées aux chromosomes sexuels (ex : syndrome de Turner, syndrome de Klinefelter).

4. Techniques de réalisation du caryotype :

Les chromosomes ne sont visibles que pendant une courte période du cycle cellulaire, lors de la division cellulaire (mitose ou méiose).

Toutes les techniques cytogénétiques visent donc à obtenir un maximum de cellules bloquées à ce stade.

A- Culture cellulaire :

Pour cela, il est nécessaire d'avoir des cellules en phase de multiplication active, soit spontanément (cas des villosités chorales ou de certaines cellules tumorales), soit par une culture préalable le plus souvent (fibroblastes, tout type cellulaire capable de se diviser) parfois associée à une stimulation (lymphocytes sanguins). La durée de cette culture est variable en fonction du type cellulaire considéré et de la quantité de matériel biologique disponible au départ :

-les lymphocytes sanguins (cellules les plus utilisées) : le sang total recueilli stérilement sur un tube hépariné est incubé 48 à 72 heures dans un milieu de culture contenant une lectine à fort pouvoir mitogène (phytohémagglutinine) ainsi que des antibiotiques pour éviter la pullulation microbienne.

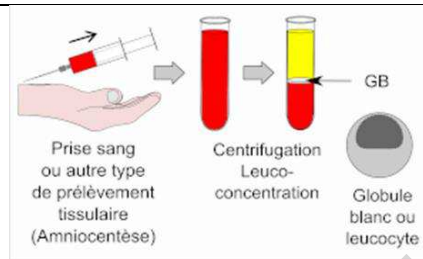


Figure 1.1

-les **fibroblastes** : obtenues après biopsie cutanée le plus souvent nécessitant une culture cellulaire d'une à trois semaines.

-Les **cellules de la moelle osseuse** : une culture de 24 à 48 heures en fonction de la pathologie étudiée.

-Le **caryotype fœtal** réalisable sur :

* Cellules amniotiques (amniocentèse) : culture de 10 à 15 jours, prélèvement entre la 15ème et 17ème SA.

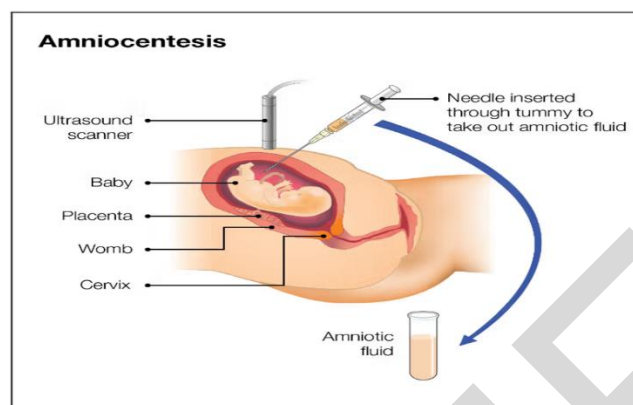


Figure 1.2

* Villosités chorales (choriocentèse) : ne nécessitant pas de culture. Entre la 8ème et la 10ème semaine d'amenorrhée (SA)

* Cellule du trophoblaste

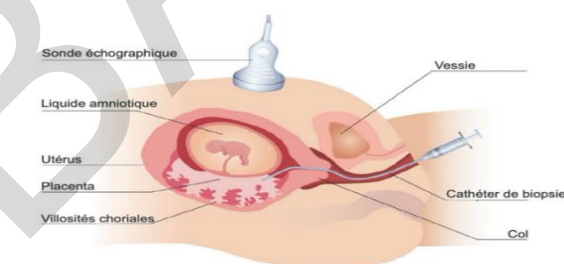


Figure 1.3

* Cellule fœtales en circulation par cordocentèse vers la 20ème SA

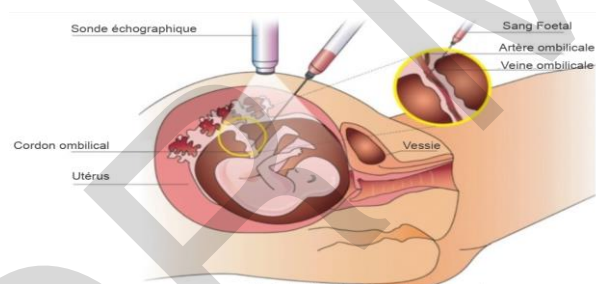


Figure 1.4

B- Blocage des cellules en métaphase :

L'étape suivante consiste à bloquer les cellules en métaphase afin de pouvoir observer les chromosomes. Pour cela, on utilise un poison du fuseau de division la "Colchicine" ou son équivalent synthétique la Colcémide qui empêche la progression de la mitose vers l'anaphase en bloquant la polymérisation des tubulines dans les microtubules.

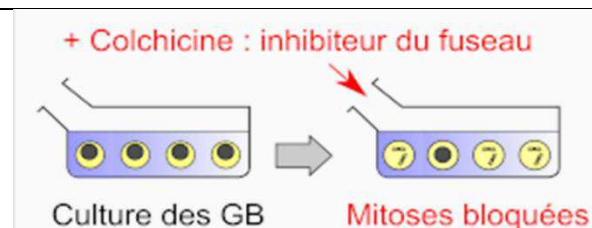


Figure 2

C- Choc hypotonique:

Les cellules sont alors plongées dans une solution hypotonique ce qui entraîne leur gonflement suivi de l'éclatement de membrane nucléaire et la dispersion des chromosomes. Cette étape est indispensable à l'obtention d'un étalement correct des chromosomes.

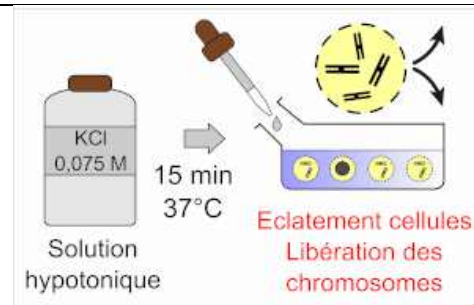


Figure 2.1

D- Fixations/ Etalement :

Enfin, la dernière étape consiste en une fixation par un mélange d'alcool et d'acide acétique. Cette acidification du milieu permet l'arrêt du choc cellulaire. La répétition des fixations élimine les débris cellulaires avec un bon lavage des lymphocytes. La préparation est alors étalée en laissant tomber quelques gouttes de la suspension cellulaire sur une lame propre.

Cas particulier : certains types cellulaires comme les fibroblastes adhèrent au support lors de la culture. On peut obtenir des métaphases à partir de ces cellules sans les détacher de leur support, toutes les étapes précédentes étant réalisées directement sur la surface de culture (sauf l'étalement qui est bien sûr inutile dans ce cas).

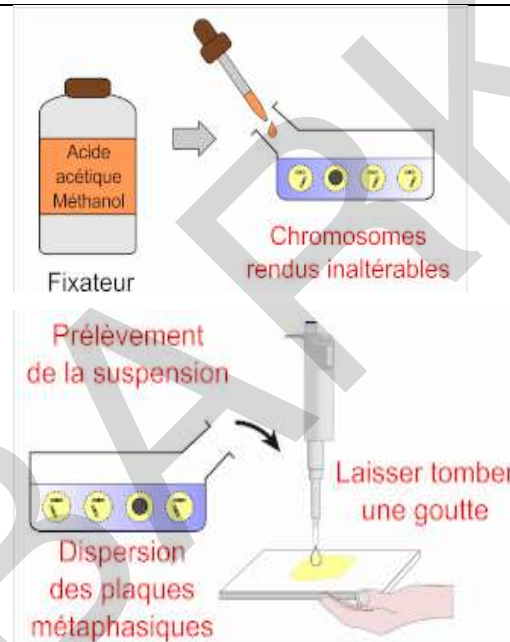


Figure 2.2

E- Vieillessement des lames :

Les lames étalées sont séchées à l'air libre puis remises à l'étuve à 37°C pour parfaire la fixation et permettre une meilleure dénaturation.

F- Dénaturation /Coloration :

Pour reconnaître spécifiquement chaque paire chromosomique, on utilise donc des techniques de marquage particulières qui permettent d'obtenir une coloration inhomogène des chromosomes par le Giemsa et l'apparition de bandes. C'est la succession de bandes sombres et claires le long d'un chromosome, identique chez tous les individus pour un chromosome donné, qui en permet l'identification précise, selon le même principe qu'un « code à barres ». La coloration des chromosomes en bande ou « banding », font apparaître le long des chromosomes une alternance de bandes transversales sombres et claires spécifique à chaque paire de chromosome homologues normaux. Il existe différentes techniques de banding :

Les bandes Q (Q pour quinacrine) : la quinacrine est un dérivé fluorescent de la quinine qui est un agent intercalant avec une grande affinité pour les paires A-T. Cette technique a été mise au point par *Caspersson*, elle utilise la quinacrine qui permet, en lumière Ultra-Violette (UV), de distinguer sur chaque chromosome des régions qui se subdivisent en bandes caractéristiques d'un chromosome donné.

Les bandes G (G pour Giemsa) : obtenues par digestion trypsique modérée des chromosomes. La technique a été mise au point par *Seabright et Summer*, les chromosomes sont soumis à l'action de la trypsine ; une enzyme protéolytique non spécifique, puis colorés avec le Giemsa. Après digestion, certaines parties absorbent fortement le colorant, d'autre l'absorbent beaucoup moins : c'est ce qu'on appelle l'affinité tinctoriale. Le profil de bande obtenu est identique à celui des bandes Q : on dit que les bandes G et Q sont superposables.

Les bandes R (R pour Reverse) : obtenues par dénaturation thermique ménagée. La technique a été mise au point par *Dutrillaux et Lejeune*, les bandes R sont obtenues par dénaturation thermique à 85°C suivie d'une coloration au Giemsa. Cette technique marque les télomères en sombre à l'inverse des bandes Q et G, avec lesquelles les télomères sont pâles. Le profil de bande obtenu est l'inverse de celui obtenu par les bandes G : on dit que les bandes R sont complémentaires aux bandes G/Q.

D'autres techniques de marquage complémentaires existent qui permettent d'analyser certaines régions particulières du génome :

Les bandes C (C pour Centromérique) : cette coloration par le Sulfate de Baryum permet de mettre en évidence l'hétérochromatine constitutive, qui correspond à des régions non codantes du génome comme les centromères de tous les chromosomes, les régions juxta centromériques des chromosomes 1, 9 et 16 ainsi que la moitié distale du bras long du chromosome Y.

NOR (Nucleolar Organizer Region) : cette technique consiste en un dépôt de nitrate d'argent qui met en évidence les organisateurs nucléolaires. Ces structures correspondent aux régions du génome contenant les gènes codants pour les ribosomes.

Bandes T (T pour terminal bands) : une dénaturation thermique poussée suivi d'une coloration au Giemsa ne laisse persister le marquage qu'au niveau des télomères. En effet, ces régions sont très riches en GC et sont donc résistantes à l'action de la chaleur.

Observation microscopique et acquisition des métaphases

Les lames sont ensuite analysées au microscope spécifique à contraste de phase, afin d'estimer le nombre et la qualité des chromosomes. Les métaphases sont photographiées et acquises par la caméra et l'ordinateur annexés au microscope. Les chromosomes sont classés automatiquement grâce à un logiciel particulier de caryotypage.

N.B : Les bandes chromosomiques sont caractéristiques de chacune des paires. Le nombre de bandes visibles est variable d'une mitose à l'autre et dépend du niveau de condensation du chromosome. Plus les chromosomes sont condensés, moins on peut observer de bandes et moins l'analyse permet de dépister des anomalies de petite taille.

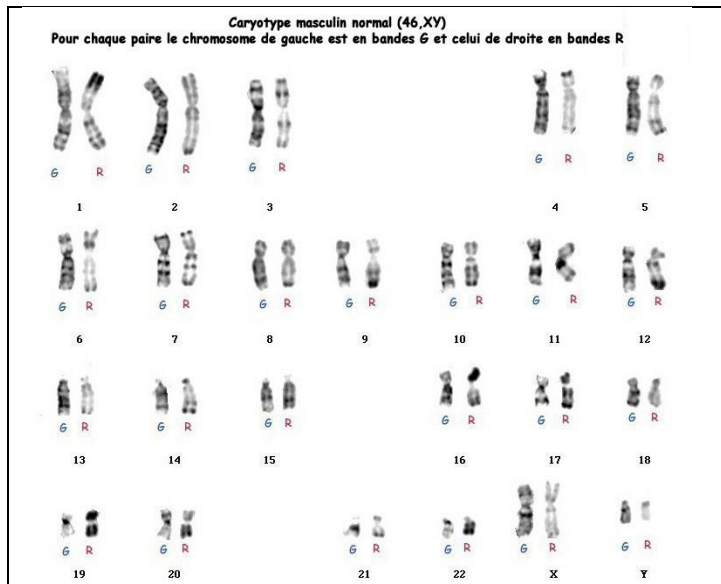


Figure 3 : Caryotype humain normal de sexe masculin en bandes R et G

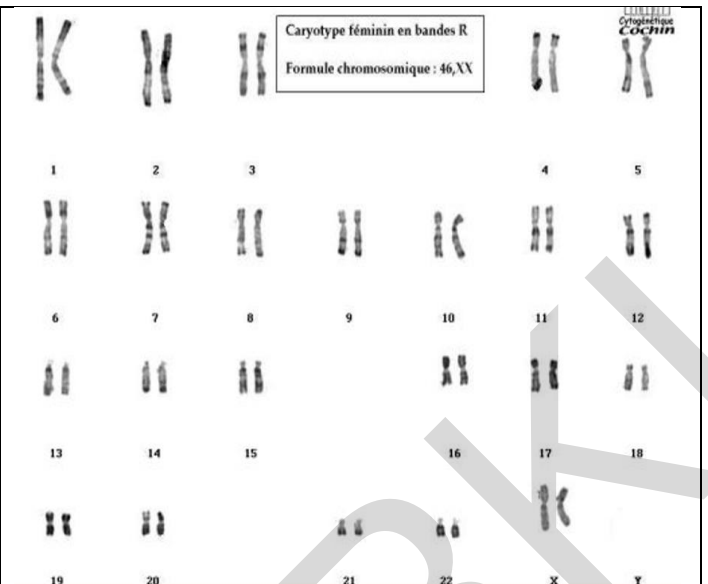


Figure 4 : Caryotype humain normal de sexe féminin en bandes R.

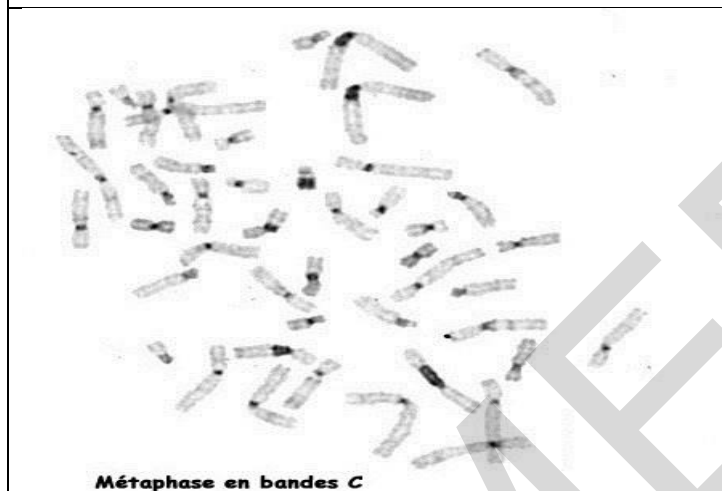


Figure 5 : Caryotype humain normal en bandes C.

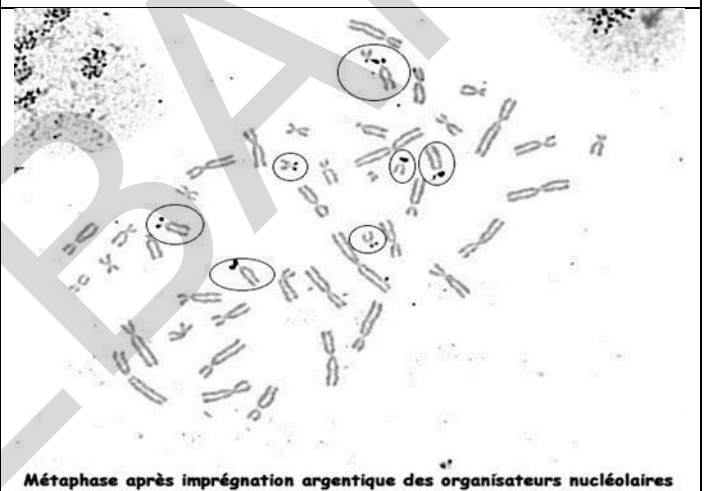


Figure 6 : Caryotype humain normal en coloration NOR.

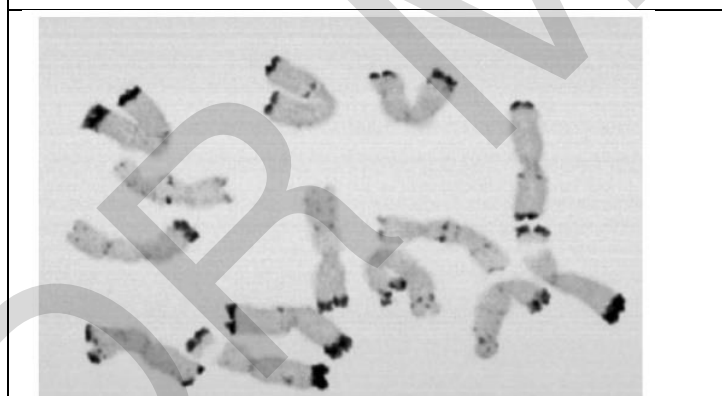


Figure 7 : Caryotype humain normal en bandes C.

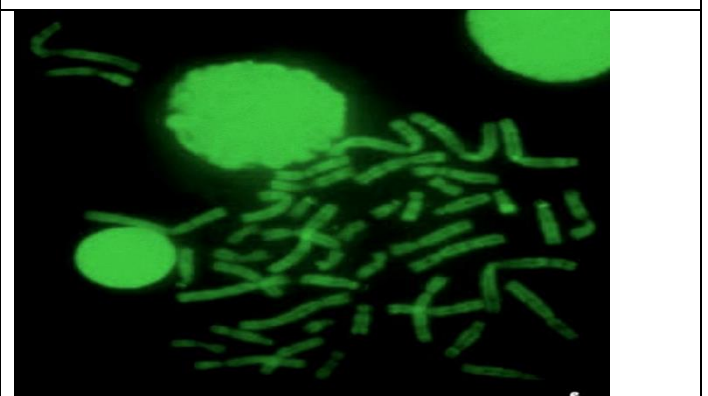


Figure 8 : Caryotype humain normal en bandes Q.

5. Classification des chromosomes :

5.1. Morphologie du chromosome au cours de la métaphase :

Sa longueur est comprise entre 03 et 10 μ chaque chromosome est constitué de deux chromatides.

Le chromatide : représente une des deux molécules d'ADN identiques issues de la réplication en phase "S".

Ces deux chromatides sont reliés par un centromère ou constriction primaire ; repère qui permet de séparer le chromosome en deux régions principales :

- Un bras court : au-dessus du centromère. "P"
- Un bras long : en dessous du centromère. "Q"

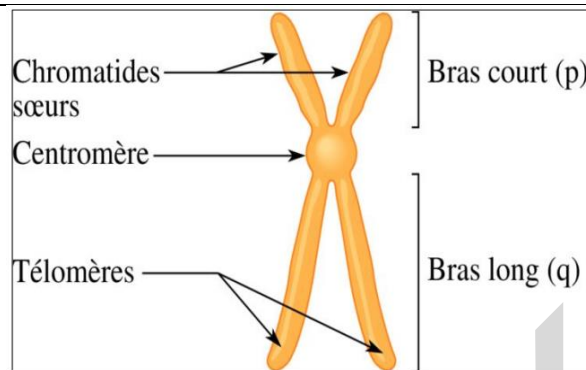


Fig 9 : Morphologie du chromosome au cours de la métaphase

*Le centromère : zone d'étranglement sur le chromosome. Constriction primaire, elle sépare les chromatides en deux bras. Ce sont des zones hétérochromatine constitutive contenant des séquences répétitives non codantes. Ce sont des structures responsables de l'accrochage des chromosomes au fuseau mitotique.

*Les télomères : situé sur les extrémités des chromosomes. Ils assurent leur protection en évitent leur effilochement et leur soudure avec d'autre chromosomes ; Ils sont constitués d'une répétition d'une dizaine de kilobase(s) d'une séquence de type (5'-TTAGGG-3'). Leurs longueurs liées au vieillissement cellulaire.

Télomérase : c'est des transcriptase inverse ; assurent la réplication des télomères.

5.2. Classement des chromosomes métaphasiques :

Dans un caryotype, on peut distinguer les différents chromosomes selon deux critères :

1. La taille : par convention, les chromosomes sont classés du plus grand au plus petit.

2. L'indice centromérique (IC) : De part et d'autre du centromère, un chromatide présente 2 bras : le bras court ou bras p, placé en haut sur un caryotype, et le bras long (bras q) placé en dessous du centromère. L'indice centromérique c'est le rapport entre la longueur du bras court et la longueur totale du chromosome : $p/p+q$. Cet indice permet de reconnaître trois familles de chromosomes :

1. les chromosomes métacentriques (médiants)

Dont les deux bras ont une taille à peu près équivalente.

2. les chromosomes sub-métacentriques (submédiants)

Qui ont un bras franchement plus petit que le bras long.

3. les chromosomes acrocentriques

Dont le bras court est quasi inexistant.

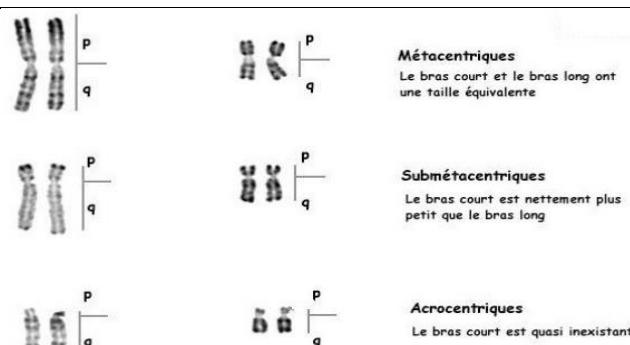


Figure 10 : Aspects morphologiques des chromosomes en fonction de l'indice centromérique.

Ces critères de classification permettent de distinguer 7 groupes de chromosomes :

- Le groupe A : Les grands médians et submédians 1, 2, 3.
- Le groupe B : Les grands distaux 4, 5.
- Le groupe C : Les médians et submédians moyens 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et X.
- Le groupe D : Les grands acrocentriques 13, 14 et 15.
- Le groupe E : Les petits submédians 16, 17 et 18.
- Le groupe F : Les petits médians 19, 20.
- Le groupe G : Les petits acrocentriques 21, 22 et Y.

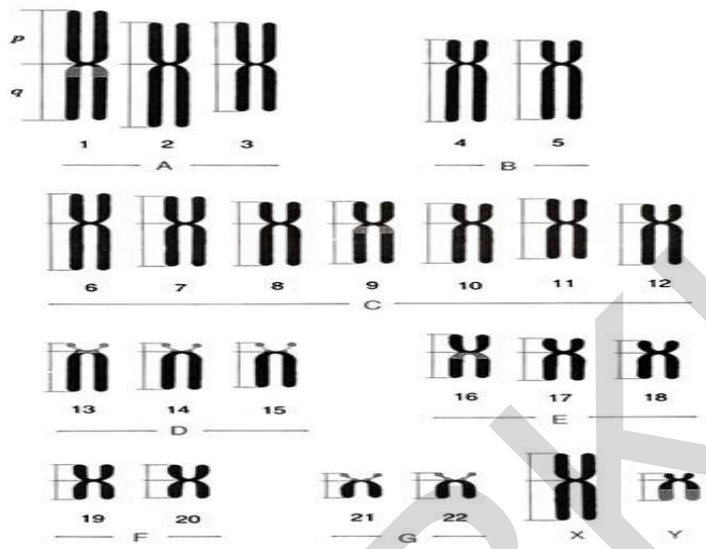


Figure 11 : les groupes des chromosomes en fonction de la taille et l'indice centromérique.

5.3. Nomenclature :

Il existe une nomenclature internationale (ISCN 2020 : International System for human Cytogenetic Nomenclature) permettant de définir précisément la constitution chromosomique d'un sujet.

La formule chromosomique normale de l'homme : 46, XY.

La formule chromosomique normale de la femme : 46, XX.

Chaque bras chromosomique est divisé en régions numérotées de 1, 2, 3..., chaque région est divisée en bandes numérotées, et certaines bandes en sous bandes.

Donc pour la précision d'une zone sur un chromosome, il faut écrire :

1. le n° du chromosome,
2. le symbole du bras (p ou q),
3. le numéro de la région,
4. le numéro de la bande dans cette région +/- le n° de la sous-bande et de la sous-sous-bande

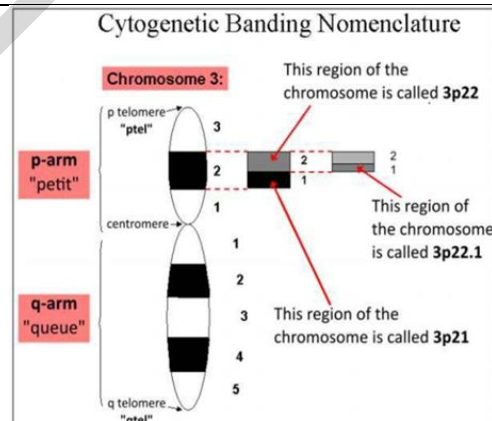


Figure 12 : Nomenclature des bandes.

6. Etablir une formule chromosomique d'une personne :

Voire les figures 3 et 4.

7. Lire un caryotype :

Cette lecture suit les étapes suivantes :

1. Vérifier le nombre total de chromosomes : Normalement 46 (23 paires) : euploïde. Anomalies : trisomie (47), monosomie (45) : aneuploïde.

2. Identifier le sexe chromosomique : XX = femme, XY = homme. Anomalies possibles : Turner (X), Klinefelter (XXY).
3. Détecter des anomalies structurales : Délétions, duplications, translocations, inversions.
4. Interpréter selon la notation standard : Exemple 47,XX,+21 pour une trisomie 21.

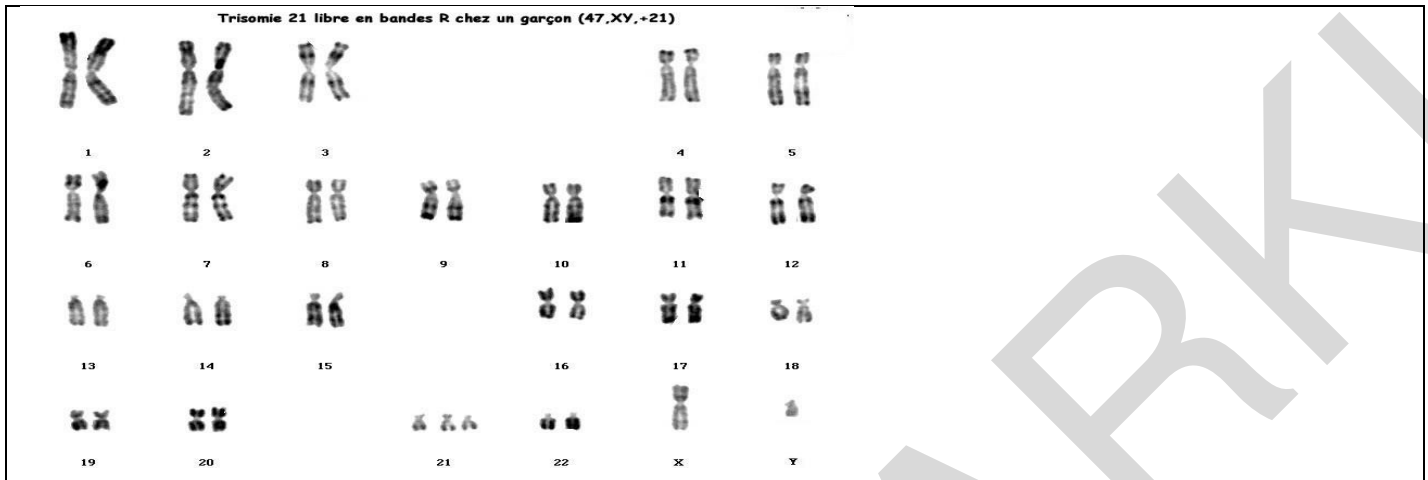


Figure 13: Caryotype anormal avec un chromosome en plus (trisomie 21).

8. Conclusion :

L'établissement d'une formule chromosomique est un outil essentiel pour le diagnostic, le conseil génétique, la recherche et la compréhension des maladies génétiques et des anomalies chromosomiques.

Références bibliographiques

Abdelali. Génétique Humaine.

Mebarki. La cytogénétique médicale.

Hon Fong L. Mark Medical Cytogenetics.

W. Gorczyca Cytogenetics, FISH and molecular testing in hematologic malignancies.

Cummings, C. Spencer Concepts of Genetics 10th Ed. - W. Klug, M. (Pearson)

Iscn 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature 2020.

LES ANOMALIES DU CARYOTYPE

I-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.

-Une anomalie chromosomique peut être

Constitutionnelle ou **acquise**.

Homogène ou **mosaïque**

Équilibrée ou **déséquilibrée**

Les anomalies chromosomiques constitutionnelles

Sont présents dès la conception ou se forment lors des premières divisions du zygote. Les différents organes ont la même anomalie. L'accident chromosomique existait déjà chez l'embryon; il s'est produit avant la fécondation, dans l'un des gamètes, ou bien lors des premières divisions du zygote

Les anomalies chromosomiques acquises:

Un seul organe est touché, les autres organes sont normaux. L'accident chromosomique s'est produit au cours de la vie de l'individu; il est acquis par rapport au caryotype constitutionnel (né avec un caryotype normal). Le sujet est porteur d'un processus cancéreux sur l'organe impliqué.

HOMOGENE :

. L'anomalie chromosomique est dite homogène si toute les cellules de l'organisme portent la même anomalie

MOSAIQUE:

L'anomalie chromosomique est dite en mosaïque si une partie des cellules de l'individu portent l'anomalie alors que d'autres sont normales.

Un individu en mosaïque est constitué de deux (ou plus de deux) populations à contenu chromosomique différent, mais provenant du même zygote

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

Anomalies déséquilibrée «non équilibrées » :

S'accompagne d'une perte ou gain de matériel génétique (visible au caryotype classique) dont la conséquence est décelable au niveau du phénotype.

Anomalies équilibrées :

On ne constate ni une perte ni un gain de matériel génétique.

Habituellement, ces anomalies n'ont pas d'effet phénotypique (sauf lorsqu'il s'agit d'une anomalie de structure, qui entraîne la cassure du chromosome au niveau d'un gène indispensable au développement normal).

- Les anomalies chromosomiques constitutionnelles se divisent classiquement en :
 - Anomalies de nombre
 - Anomalies de structure.

II- LES ANOMALIES DU NOMBRE :

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure qui demeure normale. On distingue

- **les aneuploïdies**
- **Les polyploïdies.**

1-Les aneuploïdies :

- les plus fréquentes
- c'est la perte ou le gain d'un ou quelques chromosomes
- Peuvent intéresser les autosomes ou les gonosomes
- résultent le plus souvent d'une non-disjonction méiotique
- le caryotype est toujours déséquilibré lors d'une anomalie de nombre.

A- La trisomie

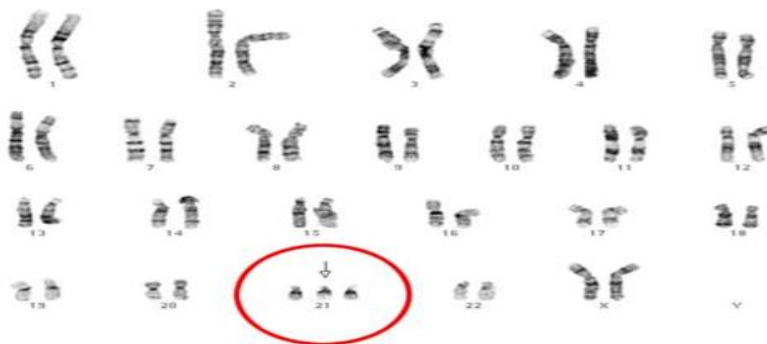
- Une trisomie correspond à la présence d'un chromosome supplémentaire. Le nombre de chromosomes est donc de 47
- Tous les chromosomes peuvent être impliqués mais

Seulement trois trisomies autosomiques sont viables à l'état homogène dans l'espèce humaine

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

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

-Le reste ne sont pas viables et involuent très précocement, ou sous forme de fausses couches spontanées. D'autres trisomies peuvent être observées en mosaïque, par exemple pour le 8 ou le 9

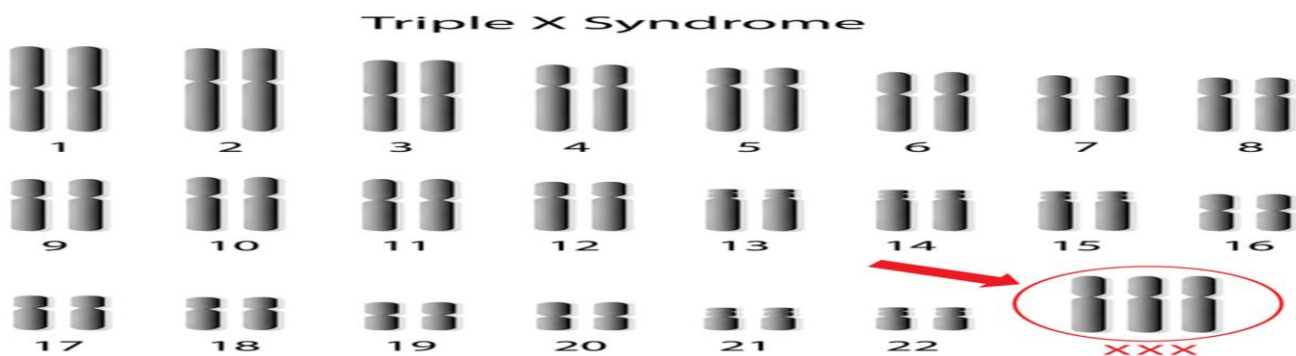


CARYOTYPE D'UNE FILLE atteinte du trisomie 21

-Le gain d'un chromosome peut également concerner les gonosomes

Trisomie X (Syndrome Triple X) :

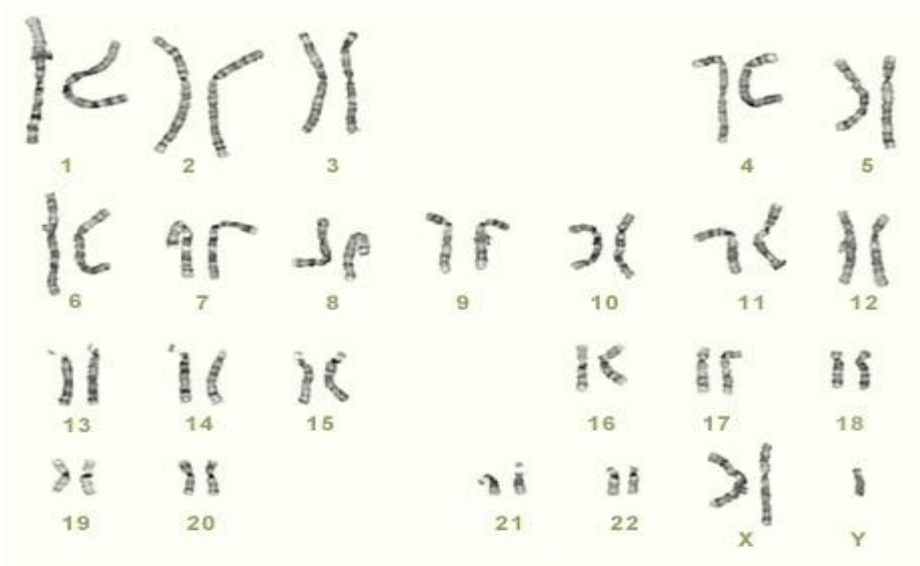
L'individu atteint est une femme présentant un chromosome X supplémentaire



Le syndrome de Klinefelter : XXY

L'individu atteint est un homme présentant un chromosome X supplémentaire.

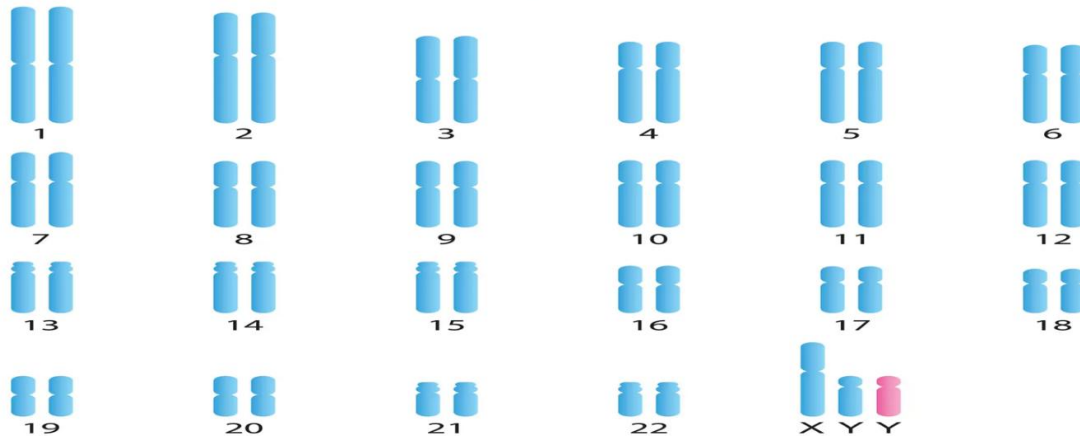
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H



Le Syndrome de Jacob : XYY

L'individu atteint est un homme, présentant un chromosome Y supplémentaire.

XYY Syndrome



B- La Monosomie :

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.

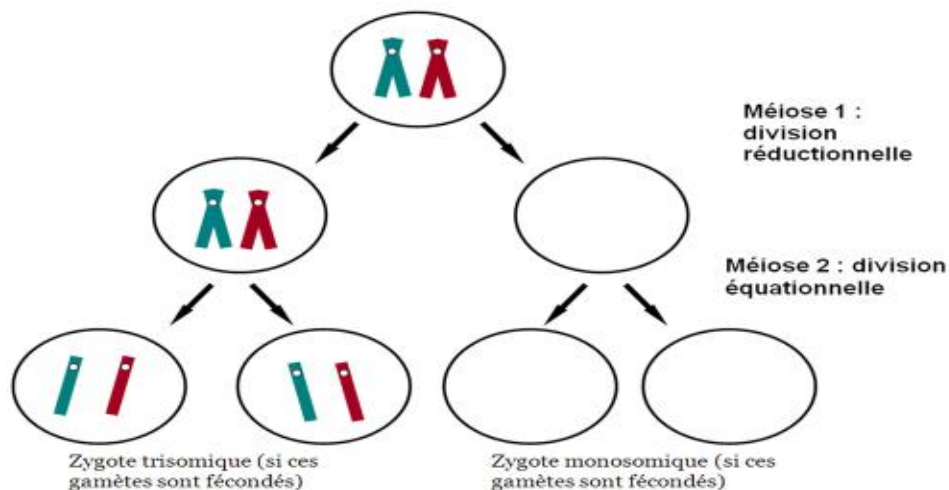
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
 Dr. HABBATI. H

Turner Syndrome



C- Mécanisme de formations des aneuploïdies :

- une non disjonction en première division
- produit 4 gamètes déséquilibrés.
- Les gamètes possédant un autosome en excès produisent un zygote trisomique
- Les gamètes nullosomiques produisent des monosomies



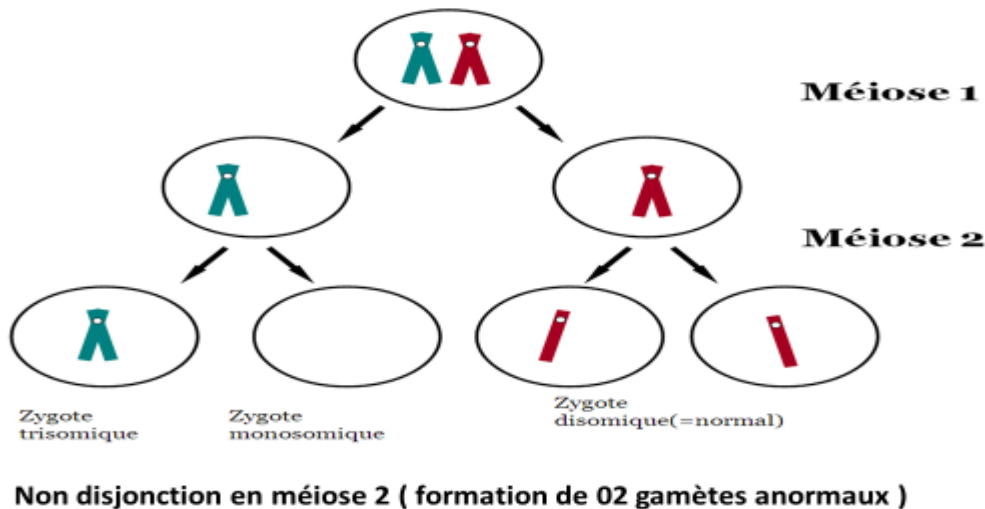
Non disjonction en méiose 1(formation de 04 gamètes anormaux)

- une non disjonction en deuxième division

- produit 2 gamètes déséquilibrés et 2 gamètes normaux.

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
 Dr. HABBATI. H

- Elle peut concerner deux chromatides-sœurs, lors de la deuxième division méiotique



2- les Polyploïdies :

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.
 Chez l'homme ont été décrit des :

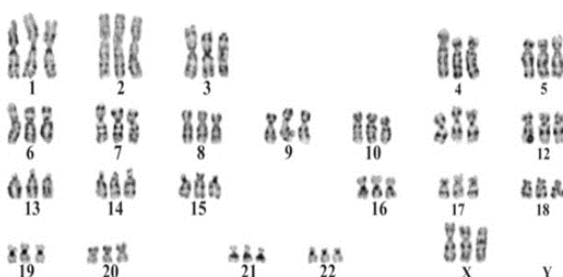
- triploïdie (3n) : 69 chromosomes

Présentes dans 20 % des fausses couches spontanées, elles peuvent aboutir à la naissance d'enfants vivants, qui meurent cependant très rapidement.

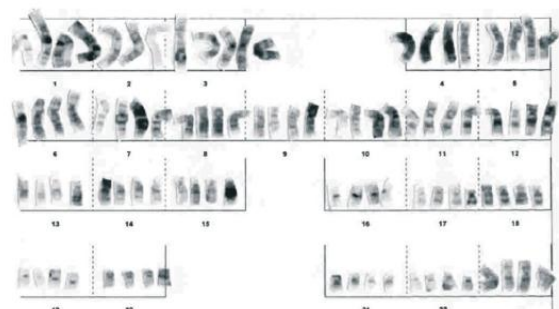
-tétraploïdie (4n) : 92 chromosomes

Très rares naissances vivantes décrites, rapidement fatales.

Les polyploïdies homogènes sont habituellement létales mais peuvent être viables en mosaïque.



Caryotype d'un fœtus triploïde.



Caryotype avec tétraploïdie 92,xxxx

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

Mécanisme de formations des polyploïdies :

-Par anomalie de fécondation (le plus fréquent)

-Le mécanisme de formation des triploïdies est double:

1. la digynie: non expulsion du 2ème globule polaire.

2. la diandrie: fécondation d'un ovocyte I par 2 spermatozoïdes.

-La diandrie est 4 fois plus fréquente que la digynie.

Triploïdie par diandrie

-Le lot de chromosomes surnuméraires provient du père, deux mécanismes se présentent :

- La diplopermie : fécondation de l'ovule haploïde ($1n$) par un spermatozoïde diploïde ($2n$).

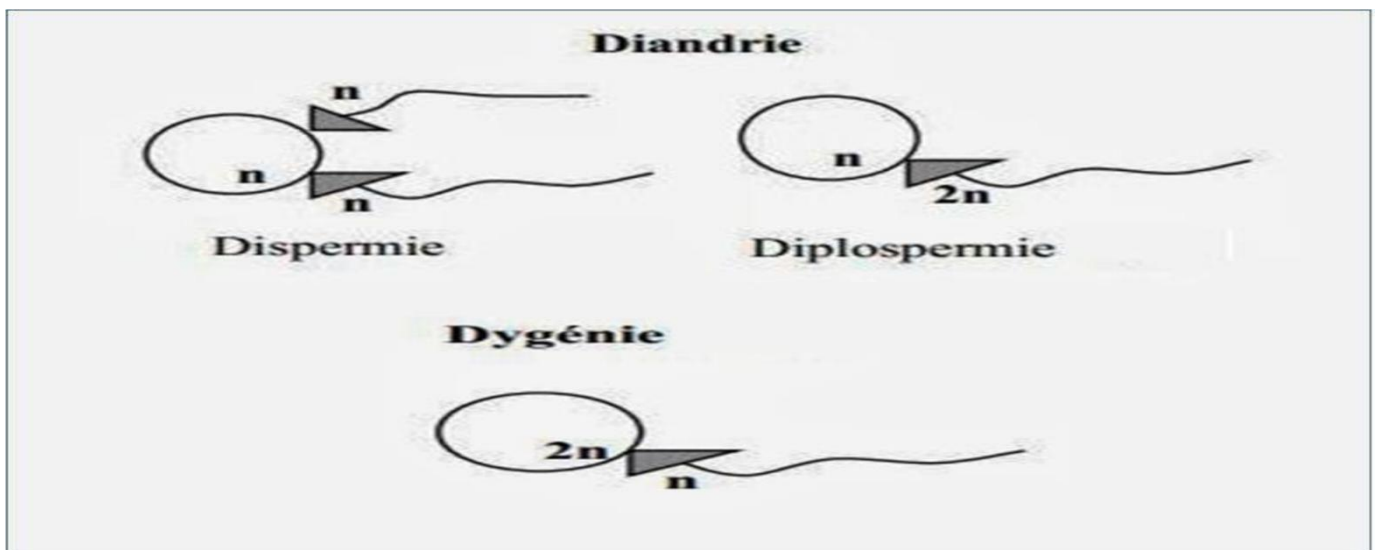
- La dispermie : fécondation d'un ovocyte I par 2 spermatozoïdes haploïdes (n)

Triploïdie par digynie

-Le lot de chromosomes excédentaires est d'origine maternelle ;

-cette situation résulte souvent de l'absence d'émission du premier ou du deuxième globule polaire, aboutissant à la formation d'un ovocyte diploïde ($2n$)

-sa fécondation avec un spermatozoïde normal (n) donne un zygote triploïde ($3n$)



III- Anomalie de structure :

- les anomalies de structure sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux
- Ces cassures peuvent affecter tous les chromosomes, y compris les bras courts des acrocentriques.
- peuvent affecter un chromosome ou deux chromosomes homologues ou non homologues
- On différencie les anomalies de structure touchant un seul chromosome des anomalies de structure touchant 2 chromosomes qui impliquent un échange de matériel génomique

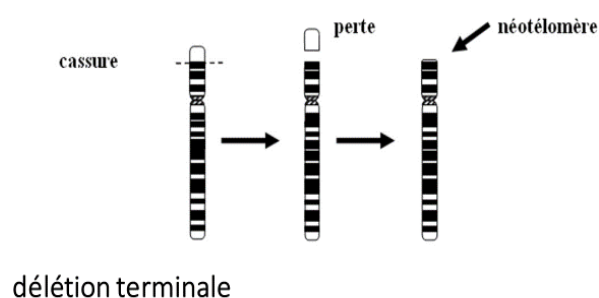
1-Les Anomalies de structure touchant 1 chromosome :

- les Délétions :

Résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal **s'il s'agit d'une délétion terminale**

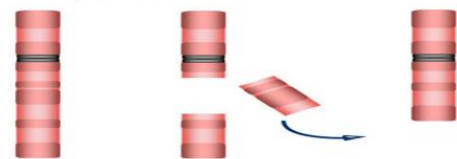
Ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire **s'il s'agit d'une délétion intercalaire**

-Les délétions terminales supposent un mécanisme de restitution d'un télomère pour assurer la stabilisation du chromosome



Délétion interstitielle :

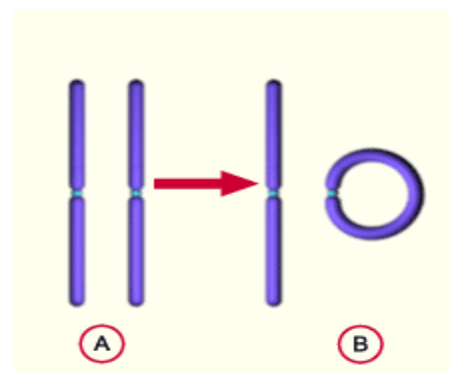
1 chromosome impliqué
2 points de cassure



Délétion intercalaire (interstitielle)

-Chromosomes en anneau :

Il s'agit d'un chromosome anormal de forme circulaire résulte d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie par un recollement avec perte des segments distaux (les télomères) Ils sont donc assimilables à une double délétion.



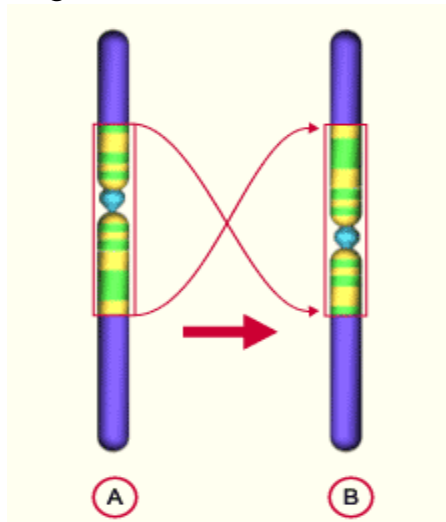
A : Paire de chromosomes normaux
B : Chromosome en anneau

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
 Dr. HABBATI. H

Les Inversions :

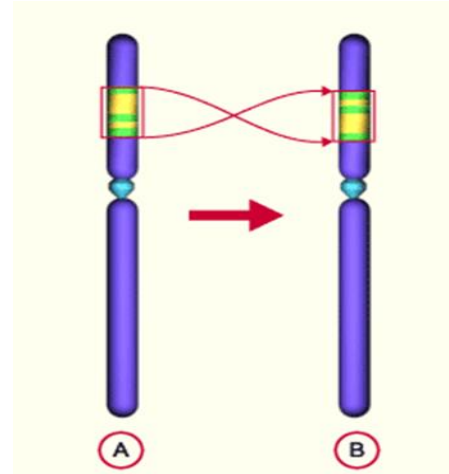
- Une inversion résulte de la cassure d'un fragment de chromosome, suivie d'une rotation de 180° de ce même fragment, puis de sa réintégration dans le même chromosome
- On distingue **les inversions péricentriques** et **les inversions paracentriques**

-Elle est dite péricentrique si le centromère est compris dans le segment intermédiaire



A : Chromosome normal
 B : Chromosome avec une inversion péricentrique

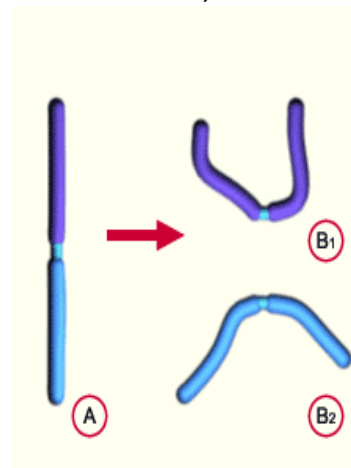
-Elles sont dites paracentriques si les deux cassures se sont produites sur le même bras chromosomique



A : Chromosome normal
 B : Chromosome avec une inversion Paracentrique

Les isochromosomes :

- Un isochromosome est un chromosome anormal résulte de la division transversale et non pas longitudinale.
- Constitué soit de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras
- Peut être monocentrique (un seul centromère) ou dicentrique

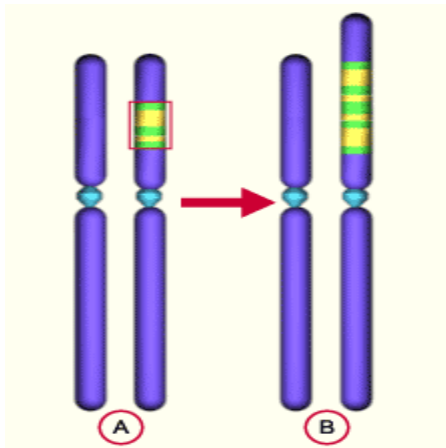


Chromosome X normal
 Isochromosome X Iso (petits bras)
 Isochromosome X Iso (bras longs)

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

La duplication:

Une duplication désigne un fragment chromosomique dédoublé



A : Paire de chromosomes normaux
B : Chromosome avec une duplication

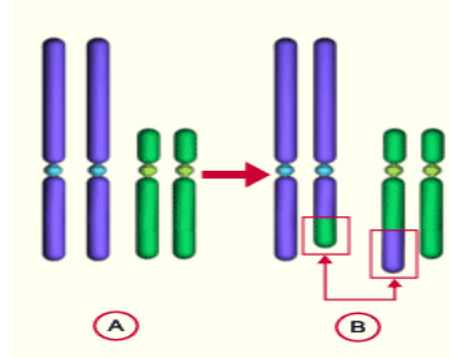
2-Les Anomalies de structure touchant 2 chromosomes

Les 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 robertsoniennes** et **réciroques**

Translocation réciproque

Une translocation réciproque est un échange de fragments chromosomiques entre 2 chromosomes non homologues.

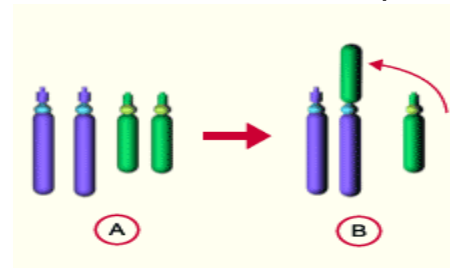


A : 2 paires de chromosomes non homologues
B : Translocation réciproque

Translocation robertsonienne

Elle se produit entre deux chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) par fusion centrique ou, le plus souvent, par cassures dans les régions juxta-centromériques

- Le chromosome qui en résulte comporte les bras longs des 2 acrocentriques fusionnés, alors que leurs bras courts sont perdus.



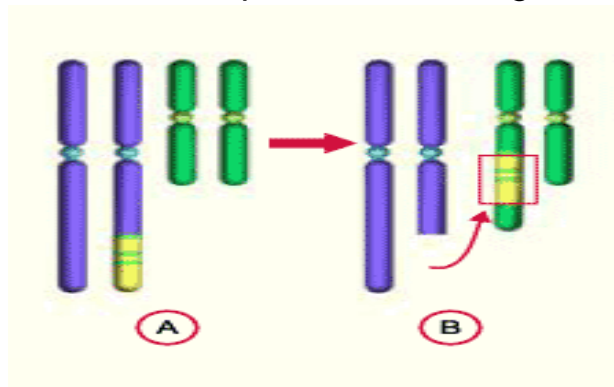
A : Paire normale de chromosomes
B : Fusion centrique de 2 chromosomes non homologues

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H

- Les patients porteurs d'une translocation robertsonienne ont un caryotype à 45 chromosomes.
- La perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas de traduction clinique.

-les insertions :

Une insertion résulte de l'intégration d'un fragment de chromosome à un autre endroit que son lieu d'origine.

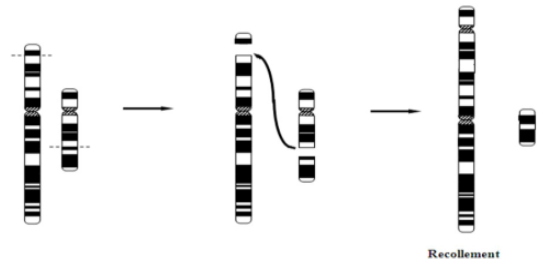


A : 2 paires normales de chromosomes
B : Insertion dans un autre chromosome d'un fragment provenant d'un chromosome de la première paire

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



Mécanisme de formation d'un chromosome dicentrique

3- les remaniements plus complexes (particuliers)

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

Fragilité chromosomique : sites fragiles

Zones de fragilité constitutionnelle présentent sur certains chromosomes. Ces zones sont le siège de cassures chromosomiques récurrentes

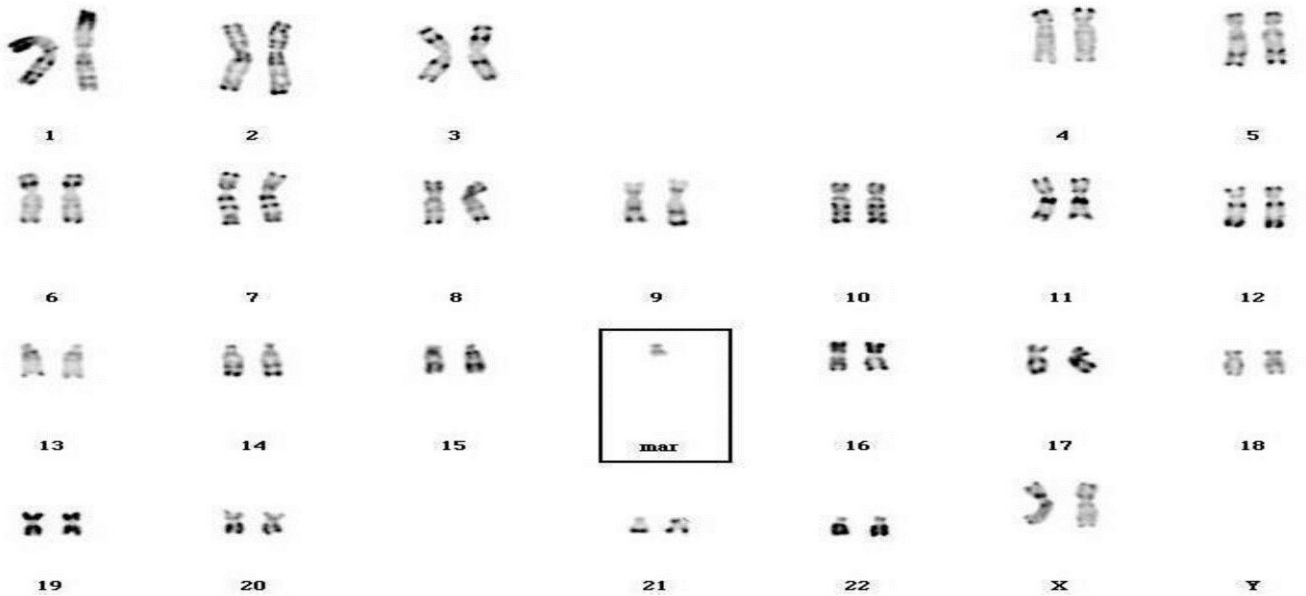
Chromosomes marqueurs :

Elément chromosomique non reconnaissable, noté Mar

- Soit petit élément supplémentaire au caryotype constitutionnel, avec ou sans retentissement phénotypique

- Soit élément de taille variable, souvent importante, présent dans un processus cancéreux.

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES
Dr. HABBATI. H



IV-BIBLIOGRAPHIE

Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Hematology. Association ARMGHM - Atlas Génétique des Cancers .IBSAL Institute for Biomedical Research of Salamanca .2025. ISSN 1768-3262

Collège National des Enseignants et Praticiens de génétique Médicale (CNEPGM). Génétique Médicale : formelle, chromosomique, moléculaire, clinique. Masson, 2004. ISBN : 2-29400812-x

Cours aberrations chromosomiques et géniques. Dr Franziska Schöni-Affolter traduit en français par Dr Chantal Wicky. Université de Fribourg. Campus virtuel suisse. 2005