



Tutorat 2023-2024



FORMATION EN SOINS INFIRMIERS

PREFMS CHU DE TOULOUSE

Rédaction 2022-2023

UEC 8

Embryologie-Génétique

UE Verte

Les principales anomalies chromosomiques

Ce cours vous est proposé bénévolement par le Tutorat Les Nuits Blanches qui en est sa propriété. Il n'a bénéficié d'aucune relecture par l'équipe pédagogique de la Licence Sciences pour la Santé et de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne subsiste pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.

Rédigé par Sourd Dorian à partir du cours de C.LE CAGNEC présenté le 5/10/2022.

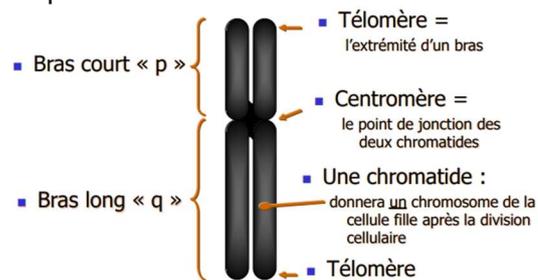
Les principales anomalies chromosomiques

Objectifs du cours :

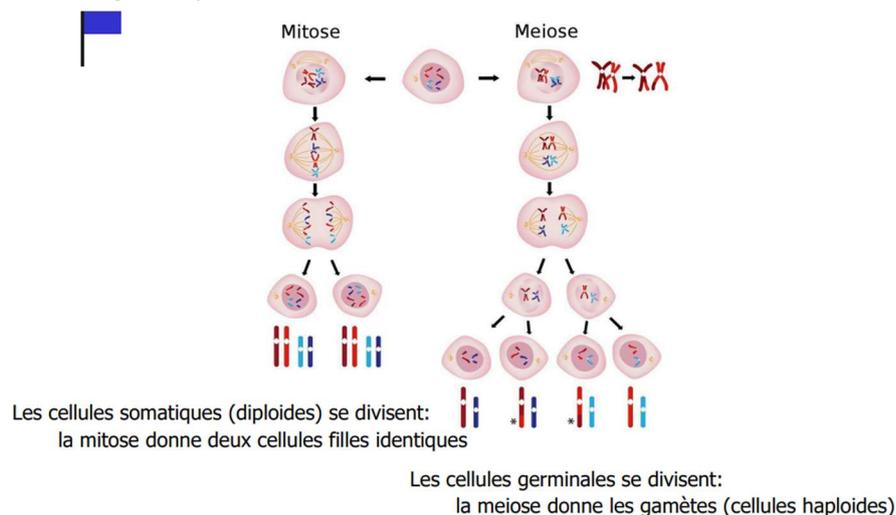
- Caryotype normal, rappel :
 - o Connaître la structure et le nombre de chromosomes
- Anomalies chromosomiques : notions générales
 - o Savoir expliquer la survenue d'une anomalie chromosomique
- Exemple d'aneuploïdie : la trisomie 21
 - o Décrire la présentation clinique d'un enfant trisomique 21
 - o Savoir expliquer le mécanisme chromosomique expliquant la trisomie 21
 - o Connaître l'analyse permettant le diagnostic biologique de la trisomie 21
 - o Savoir expliquer le risque de récurrence d'une trisomie 21
- Exemple d'anomalie de structure visible au caryotype : la monosomie
 - o Décrire la présentation clinique d'un enfant porteur d'une monosomie 5p
 - o Savoir expliquer le risque de récurrence d'une monosomie 5p
 - o Connaître l'analyse permettant le diagnostic biologique d'une monosomie 5p
- Exemple de syndrome microdélétionnels : microdélétion 22p11.2
 - o Décrire la présentation clinique d'un enfant porteur d'une microdélétion 22q11.2
 - o Savoir expliquer le risque de récurrence d'une microdélétion 22q11.2
 - o Connaître l'analyse permettant le diagnostic biologique d'une microdélétion 22q11.2

I. Introduction

a. Anatomie d'un chromosome



b. La transmission génétique se fait de deux manières



A la fin de la méiose, les cellules sont haploïdes : 1 jeu de 23 chromosomes alors que pour la mitose ce sont des cellules diploïdes. (voir cours terminale).

c. Définitions

Cytogénétique : Etude morphologique du matériel génétique se présentant sous forme de chromosomes dans les cellules eucaryotes

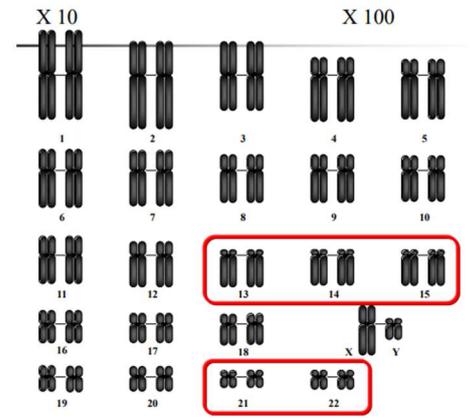
Caryote : dénombrement et identification de tous les chromosomes d'une cellule. L'analyse s'effectue le plus souvent sur des cellules en métaphase. C'est à ce moment que le matériel génétique est le plus condensé. Il apparaît sous forme de chromosomes se prêtant à l'étude morphologique.



II. Le caryotype normal

a. Classement en fonction de la taille

Il est composé de 46 chromosomes : 22 paires d'autosomes et 1 paire de gonosomes (XX ou XY). Ils sont classés en fonction de leur taille. Il y a 5 paires de chromosomes acrocentriques : 13, 14, 15, 21 et 22. Ces chromosomes sont petits et sont constitués d'ADN répété au niveau des bras courts qui n'entrent pas dans la constitution cellulaire : s'il y a anomalie, il n'y a pas de conséquences phénotypique (y compris intellectuel).



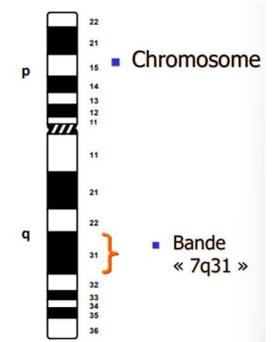
b. Marquage en bandes

Par dénaturation thermique des métaphases + coloration, il apparaît des bandes en raison de la composition en nucléotide de l'ADN.

c. Nomenclature internationale (ISCN)

1) Formule chromosomique

Les bandes qui apparaissent après marquage sont numérotés d'après leur distance au centromère. On peut ainsi repérer près de 400 bandes sur un caryotype standard.



III. Anomalies du caryotype

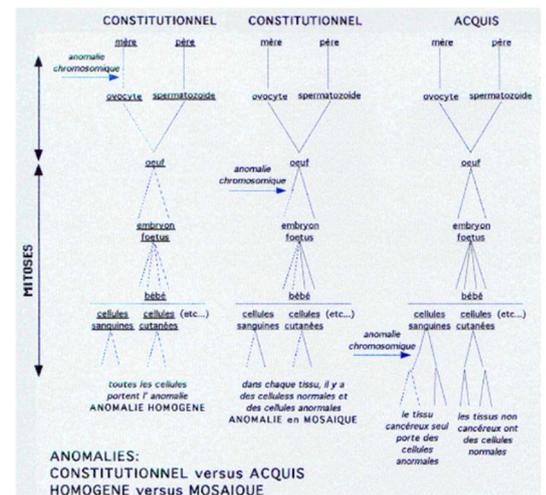
a. Anomalies chromosomiques

Il existe une très forte sélection de la conception à la naissance. Parmi les fausses couches au premier trimestre, 60% sont des anomalies chromosomiques et lors de fausses couches tardives, c'est 5% d'anomalies chromosomiques. A la naissance, 0,6 à 0,9% des enfants ont des anomalies chromosomiques.

Il y a des anomalies constitutionnelles (trisomie 21 par ex) et acquises (ex : leucémie). On s'intéresse aux constitutionnelles.

Ces anomalies peuvent être homogènes : dans toutes les cellules du corps ; ou bien en mosaïque : sur quelques cellules.

Ces anomalies peuvent aussi être des anomalies de nombre : un chromosome en plus ou en moins causant un déséquilibre. Il y a aussi des anomalies de structure : la structure du chromosome changée causant un déséquilibre ou non.

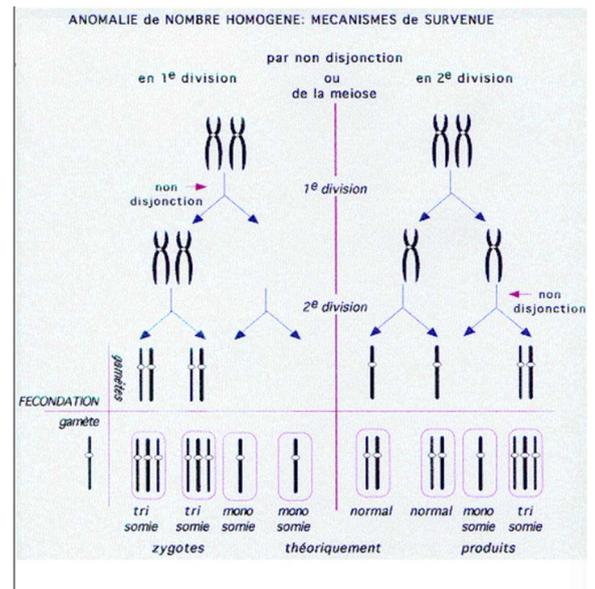
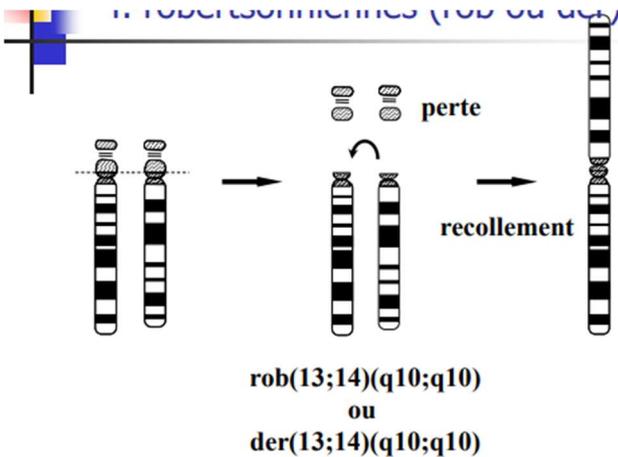


1) Anomalies Constitutionnelles de nombre

Anomalies par non disjonction méiotique :

Elles concernent les autosomes : trisomies 21, 18 et 13. Et les Gonosomes (non détaillé).

La disjonction méiotique est la migration des chromosomes au cours de la méiose. On a donc des chromosomes qui ne partent pas au bon endroit.



2) Anomalie par translocation Robertsonienne

Elle se fait entre deux chromosomes acrocentriques homologues ou non. Il y a la perte des bras courts et on arrive à un caryotype de 45 chromosomes ce qui donne des conséquences méiotiques. Cela se produit car il y a un recollement des deux chromosomes de la paire.

Cela donne en revanche des phénotypes normaux mais lors de la naissance, il va y avoir des problèmes.

IV. Trisomie 21 (ou syndrome de Down)

a. Epidémiologie

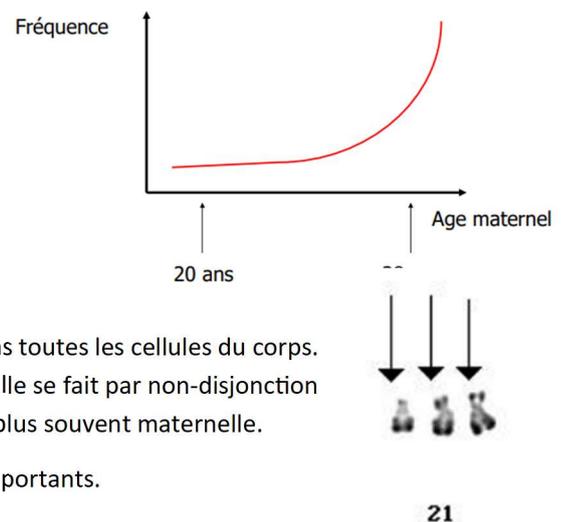
Elle touche à l'identique tous les groupes ethniques et socio-économique. La fréquence est de 1/700 naissances il y a 30 ans et maintenant 1/1500. En France, 300-500 enfants trisomiques naissent chaque année.

Le facteur de risque principal est l'âge maternel.

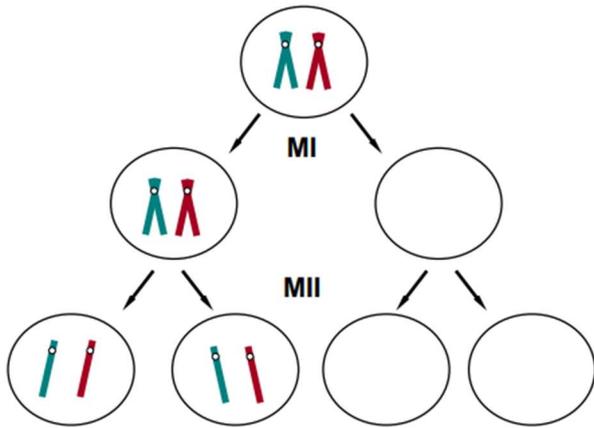
b. Diagnostic en cytogénétique

Le caryotype est indispensable pour confirmer le diagnostic. Dans la plupart des cas elle est libre et homogène dans 92% des cas. Homogène veut dire dans toutes les cellules du corps. Libre veut dire que les chromosomes sont indépendants des uns des autres. Elle se fait par non-disjonction des chromosomes 21 lors de la première ou la seconde division méiotique le plus souvent maternelle.

La trisomie 21 est viable car le chromosome 21 n'a pas beaucoup de gènes importants.



non disjonction méiotique Méiose I



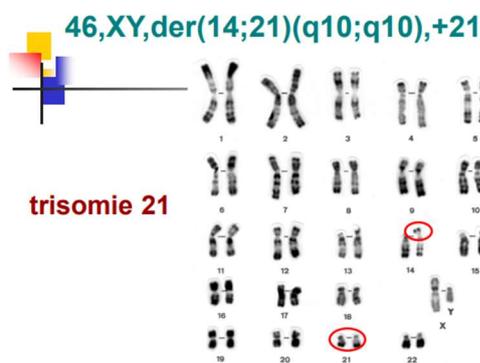
- 47,XX+21 pour les filles
- 47,XY,+21 pour les garçons

Le plus souvent accidentelle et le risque de récurrence est de 1%.

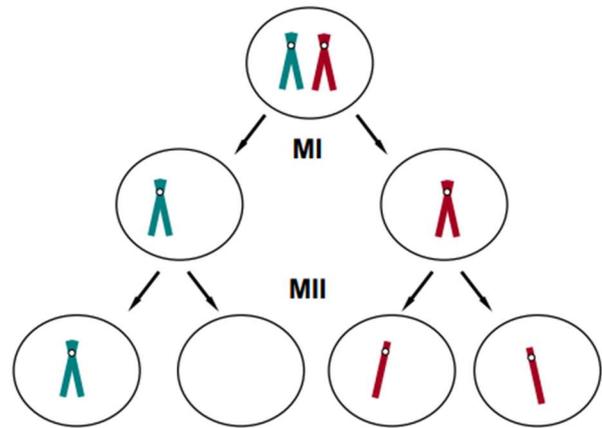
La trisomie 21 par translocation Robertsonienne apparaît dans 5 % des cas :

- Le plus souvent trisomie 14 et 21
- Hérité par des parents dans 45% des cas (qui ont la translocation robertsonienne équilibrée)
- Ex : 45,XY,rob(14 ;21)(q10;q10)

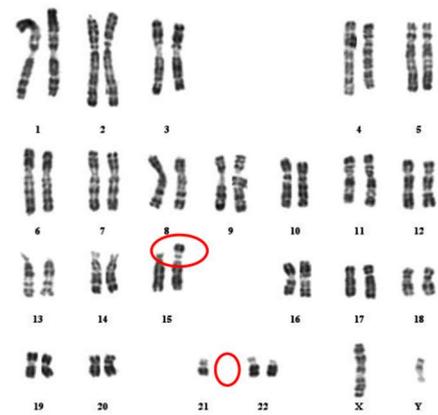
Le risque pour la descendance est la trisomie 21 : l'enfant sera 46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21



non disjonction méiotique Méiose II



45,XY,rob(14;21)(q10;q10)



V. Monosomie 5p Maladie du cri du chat

a. Diagnostic clinique à la naissance

- Cri caractéristique
- Microcéphalie
- Visage lunaire
- Hypertélorisme
- Malformations rares
- Encéphalopathie extrême
- Survie à long terme

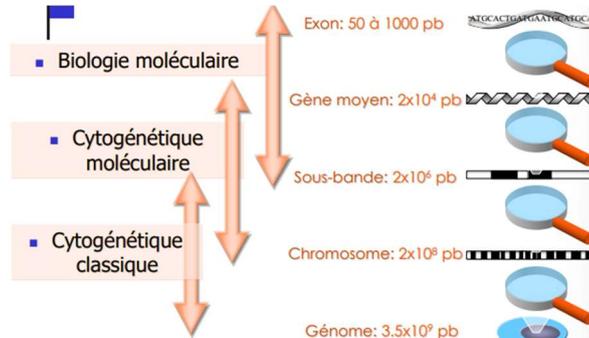
b. Cytogénétique

C'est une délétion de novo dans 90% des cas et une translocation réciproque déséquilibrée plus rarement.



c. Cytogénétique moléculaire

Génome humain = 3 millions de paires de bases



La cytogénétique moléculaire permet le diagnostic d'anomalies chromosomiques trop petites pour l'étude d'un caryotype classique.

permet le diagnostic d'anomalies

1) L'hybridation in situ en fluorescence (FISH)

On colore un gène (double brin) avec une molécule fluorescente. Cela devient la sonde. On chauffe pour dénaturer l'ADN et la sonde et on dépose notre sonde sur la métaphase. Il y a association de l'ADN en métaphase et de la sonde

2) Principaux syndromes microdélétionnels

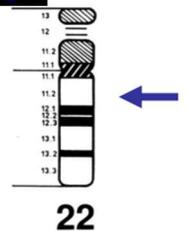
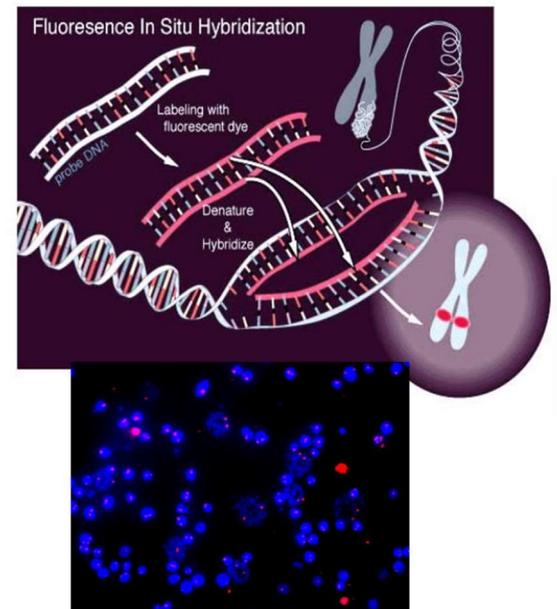
C'est un petit morceau en moins sur le chromosome :

- Microdélétion 22q11.2
- Syndrome WAGR
- Syndrome de Williams
- Syndrome de Prader-Willi/Angelman

3) Délétion 22q11.2

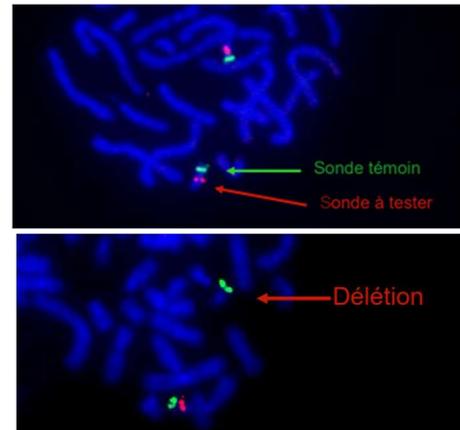
On a une partie en moins sur la partie longue du chromosome 22. L'incidence de cette délétion est estimée de 1/4000. Il y a une extrême variabilité d'expression inter et intra-familiale.

- Syndrome vélocardiofacial
 - o Dysmorphie craniofaciale
 - Visage rond
 - Racine du nez large avec pointes bulbeuse
 - Fentes palpébrales étroites
 - ...
 - o Cardiopathie conotruncale
 - o Fente palatine ou insuffisance vélaire
 - o Troubles de l'apprentissage



Confirmation du diagnostic :

- Caryotype + FISH
 - o 94% de délétions de novo
 - o 6% de délétions héritées
 - o Examen des parents+++
- Risque de récurrence
 - o 50% si parent atteint
 - o <1% si de novo



Gènes de la région :

Nombreux : environ 25. Le gène important est le TBX1 (T-Box 1).

B vrai, E vrai, A vrai, D faux, B vrai

VI. Syndrome de WAGR

Passé

VII. Les puces à ADN (microarrays)

a. La technique CGH micro-array

Elle est entre la cytogénétique et la biologie moléculaire. La résolution est supérieure au caryotype et elle permet l'étude quantitative et non morphologique.

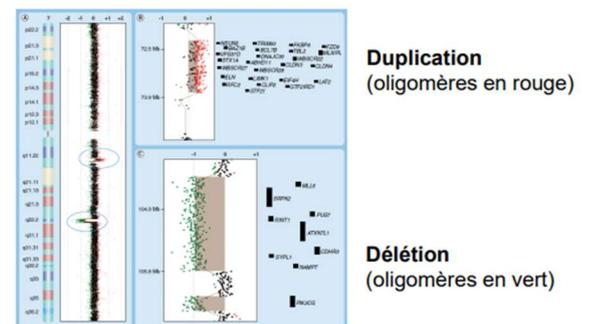
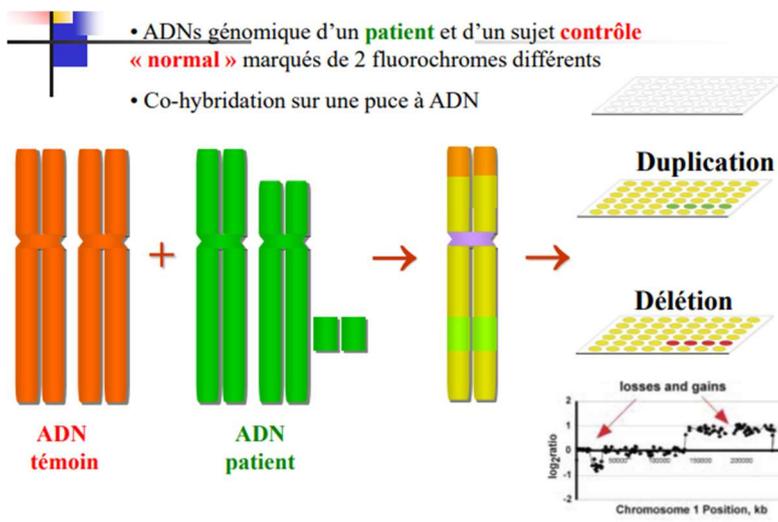
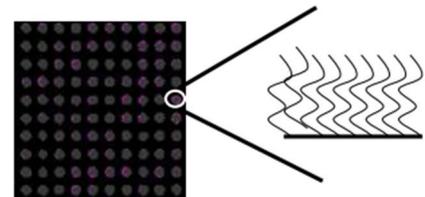
L'objectif est de détecter des délétions et des duplications chromosomiques sur tout le génome. Chaque spot contient des séquences d'ADN spécifiques d'un gène.

Principe général :

En premier il y a la cohybridation est le chauffage de l'ADN

génomique du patient et du sujet contrôle permettant à chaque séquence de venir s'hybrider sur un spot particulier. Dans un cas normal, il va y avoir autant d'ADN du patient (vert) que d'ADN témoin (orange) sur un même spot (donnant du jaune). En cas d'anomalie, il n'y aura pas 50/50 ce qui donne une couleur différente. Le tout est ensuite traduit par des graphiques.

Array:
puce à ADN



Exemple délétion: arr [GRCh37] 7q22,2(104105201_105798354)x1

On teste 244 000 régions en seule fois : plus efficace et montre plus de choses que FISH.

VIII. Patients avec déficience intellectuelle associée ou non à des malformations congénitales

On s'aperçoit que l'origine peut se faire de novo sur une petite anomalie chromosomique grâce à cette technique (alors que ça n'était pas possible avant).

IX. Découverte d'un nouveau type de variation du génome : Importance du polymorphisme de grande taille

Il y a des variations génomiques chez l'homme :

- Anomalies microscopiques visibles en cytogénétique
- SNP (Single Nucleotide Polymorphisms → un seul nucléotide qui diffère)
- CNV (Copy Number Variability → variabilité du nombre de copies d'un gène au sein d'une population)
 - o Segment d'ADN > 1kb présent en un nombre variable de copies en comparaison d'un génome de référence.

Fonctions géniques :

- Enrichissement
 - o Adhésion cellulaire
 - o Odorat
 - o Processus neurophysiologiques
- Appauvrissement
 - o Prolifération cellulaire
 - o Signalisation cellulaire
 - o Kinases

