

## I. Généralités

Le génome peut être remodelé à plus grande échelle, à la suite de modifications de la structure des chromosomes ou de changements du nombre de copie des chromosomes dans une cellule. On appelle ces variations des anomalies chromosomiques, pour les désigner des mutations géniques.

### 1. Distinction anomalies constitutionnelles et acquises

#### 1.1 Les anomalies constitutionnelles

Elles sont présentes dès la conception ou se forment lors des premières divisions du zygote et sont présentes dans tous les tissus (font partie de la constitution de l'individu)

#### 1.2 Les anomalies acquises

Les anomalies acquises sont des anomalies somatiques qui apparaissent secondairement durant la vie. Acquis par rapport au caryotype constitutionnel. En général liée à un processus de transformation maligne et **limité** à l'organe concerné.

### 2. Classification des anomalies chromosomiques

On distingue classiquement les anomalies de nombre qui résultent d'une anomalie de la fécondation ou d'une mauvaise répartition des chromosomes lors d'une division cellulaire, et les anomalies de structure qui impliquent une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal.

#### 2.1 Les anomalies numériques

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure. Les changements du nombre de chromosomes sont de deux sortes : les changements du jeu complet de chromosomes (aboutissant à une **euploïdie aberrante**) et les changements d'une partie du jeu de chromosomes (conduisant à une aneuploïdie).

##### 2.1.1 Anomalie de nombre de lots chromosomiques (euploïdie aberrante) :

- Triploïdie à 69 chromosomes avec 3 lots chromosomiques (résulte le plus souvent d'une anomalie de fécondation (**polyspermie**). Au moment de la fécondation : la fécondation de l'ovocyte par deux spermatozoïdes par exemple va aboutir à un œuf triploïde.

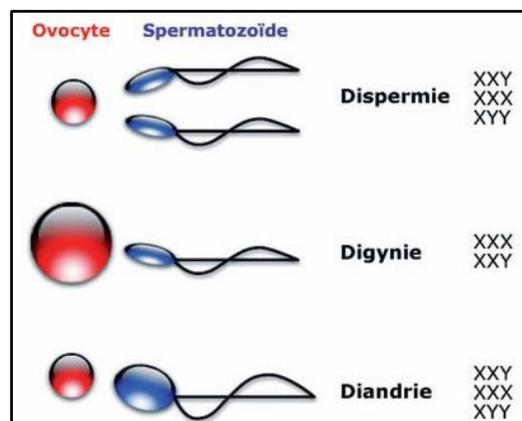


Figure 1: Mécanisme de formation des triploïdies

- Tétraploïdie à 92 chromosomes avec 4 lots chromosomiques (**résulte d'une duplication précoce de l'ensemble des chromosomes**)

### **2.1.2 Anomalie du nombre de chromosomes au niveau d'une seule paire de chromosomes (L'aneuploïdie)**

Un aneuploïde est un organisme dont le nombre de chromosomes diffère du type normal (sauvage) par **une partie du jeu de chromosomes**. Généralement, le jeu de chromosomes aneuploïde diffère du type sauvage seulement par un chromosome ou par un petit nombre de chromosomes. L'aneuploïde peut comporter un nombre de chromosomes supérieur ou inférieur à celui du type sauvage.

- **Anomalie par excès**: ex : trisomie ( $2n+1$ )
- **Anomalie par défaut** : ex : monosomie du chromosome X, seule monosomie complète viable, la monosomie complète d'un autosome étant létale ( $2n-1$ ).

Les anomalies numériques de type trisomie / monosomie résultent toujours d'un mécanisme de malségrégation méiotique ou mitotique (ex : trisomie 21, 13, 18, Turner, Klinefelter etc....).

Dans la très grande majorité des cas les anomalies chromosomiques sont uniques (**pures**). Dans des cas rares des doubles aneuploïdies peuvent être observées (ex : trisomie 21 + klinefelter, trisomie 21 + turner, trisomie 18 = anomalie gonosomique).

### **2.1.3 La non-disjonction**

La cause de la plupart des états aneuploïdes est la **non disjonction** au cours de la mitose ou de la méiose. La disjonction désigne la ségrégation normale des chromatides ou des chromosomes homologues vers les pôles opposés lors des divisions mitotique ou méiotique. La non disjonction est un défaut de ce processus et les deux chromosomes ou chromatides gagnent un pôle tandis qu'aucun ne gagnent l'autre.

- Les non disjonctions surviennent lors de la formation des gamètes et sont donc des accidents survenant avant la fécondation (accidents pré-zygotiques) conduisant à des gamètes aneuploïdes qui s'ils sont fécondés ou fécondants engendrent des zygotes aneuploïdes porteurs **d'anomalies chromosomiques homogènes**.

- Les non-disjonctions mitotiques sont des accidents survenant après la fécondation (**accident post-zygotiques**) conduisant à des zygotes aneuploïdes porteurs d'anomalies chromosomiques dites en mosaïque compte tenu de la coexistence de **2 lignées cellulaires** à caryotype différent, une lignée normale et une lignée porteuse d'une anomalie chromosomique.

### **2.1.4 Non disjonctions méiotiques (anomalies chromosomiques de nombre homogènes)**

La non-disjonction méiotique peut se produire lors d'une division méiotique **maternelle ou paternelle**. Elle peut concerner deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique, ou deux chromatides-sœurs.

Les accidents de première division de l'ovocyte sont de loin les plus fréquents (2/3 des cas) pour les trisomies autosomiques et pour la trisomie X.

#### **2.1.4.1 Non disjonction en première division (cas des autosomes « 21 »)**

Non disjonction en 1<sup>ère</sup> division et disjonction normale en 2<sup>ème</sup> division.

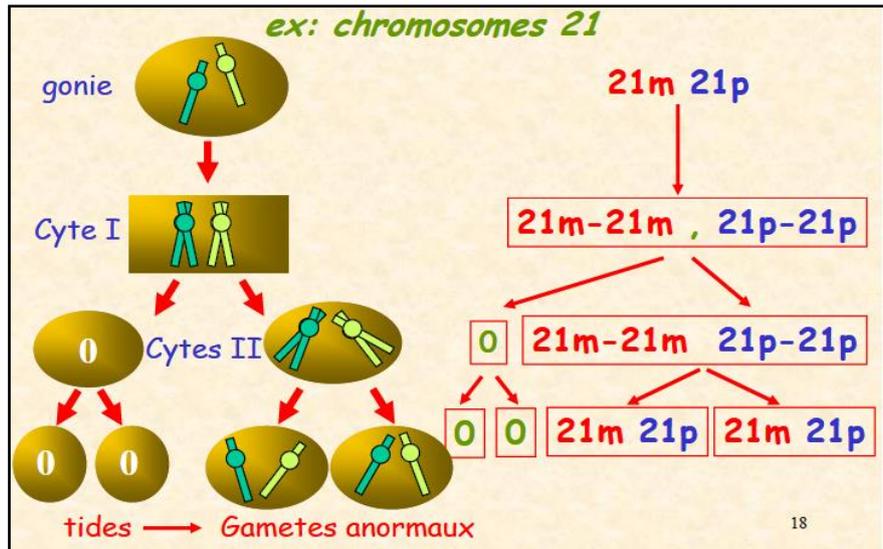


Figure 2 : Représentation schématique et littérale de la non disjonction en méiose 1

**Conséquences zygotiques**

- Gamète disomique (issu de la non disjonction) + gamète normal (du conjoint) = Trisomie 21 libre et homogène
- Gamète nullosomique (issu de la non disjonction) + gamète normal = monosomie 21 non viable.

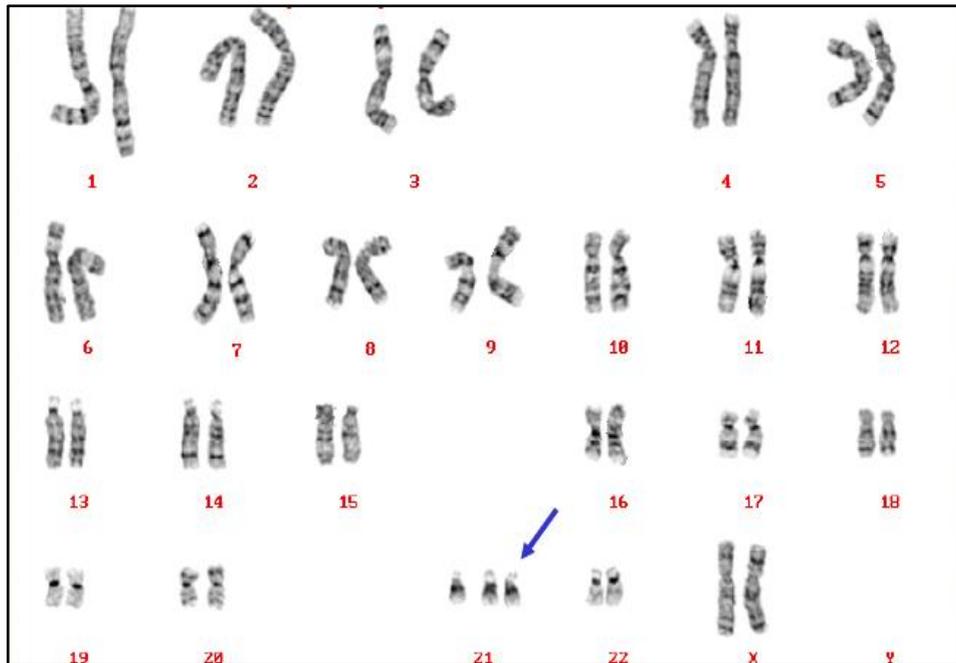


Figure 3 : Caryotype 47,XX,+21 (GTG)  
 (<http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/22427/ch01.html>)

**2.1.4.2 Non disjonctions méiotiques en deuxième division (Cas des autosomes « 18 »)**

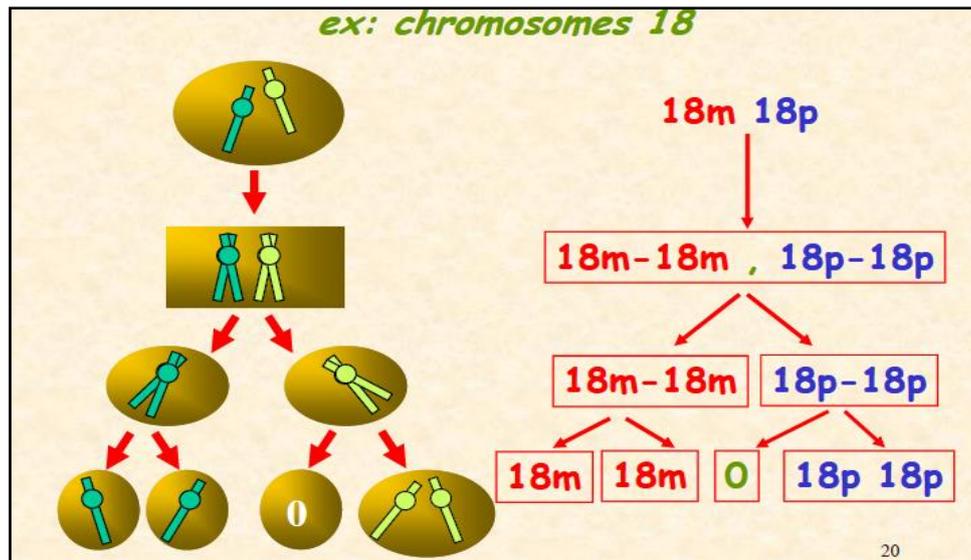


Figure 4 : Représentation schématique et littérale de la non disjonction en méiose 2

### Conséquences zygotiques

La ségrégation anormale d'un chromosome peut conduire à la formation d'un gamète à 22 ou d'un gamète à 24 chromosomes ; lorsqu'ils fusionnent avec un gamète normal, ils vont donner respectivement un œuf monosomique et un œuf trisomique

- Gamète disomique (24) + gamète normal (23) = Trisomie 18 libre et homogène
- Gamète nullosomique (22) + gamète normal (23) = monosomie 18 non viable

#### 2.1.4.3 Non disjonctions méiotiques (Cas des chromosomes sexuels) :

Les anomalies numériques des chromosomes sexuels peuvent être toutes viables (ex Turner : 45,X0 ; Klinefelter : 47,XXY, etc...). Par ailleurs le phénotype se caractérise pour les anomalies viables, essentiellement par des troubles de taille et de reproduction.

##### A. Non disjonctions méiotiques au cours de la spermatogénèse

Dans le sexe masculin il existe un dysmorphisme sexuel dans la mesure où les chromosomes X et Y sont de morphologie différente. Chez un sujet masculin le chromosome X est toujours d'origine maternelle, le chromosome Y toujours d'origine paternelle.

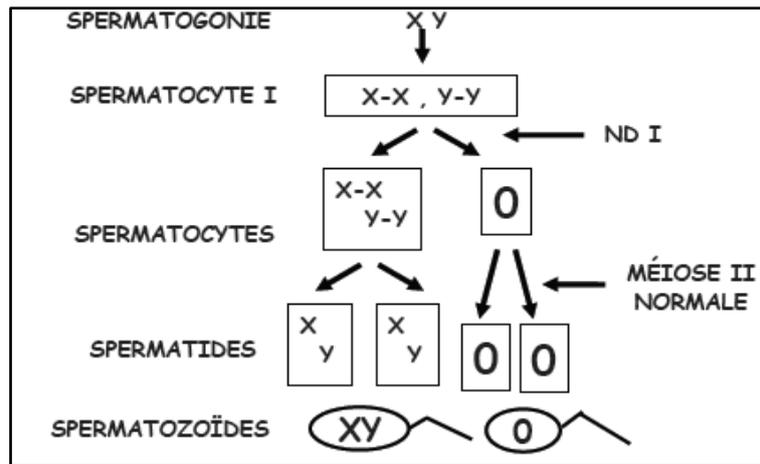


Figure 5 : Représentation schématique de la non disjonction en méiose 1 de la spermatogénèse

**Conséquences zygotiques**

- Spermatozoïde disomique (XY) + ovule normal (X) = XXY (syndrome de Klinefelter)
- Spermatozoïdenullosomique (0 copie pour les chromosomes sexuels) + ovule normal = 45,X0 (syndrome de Turner)

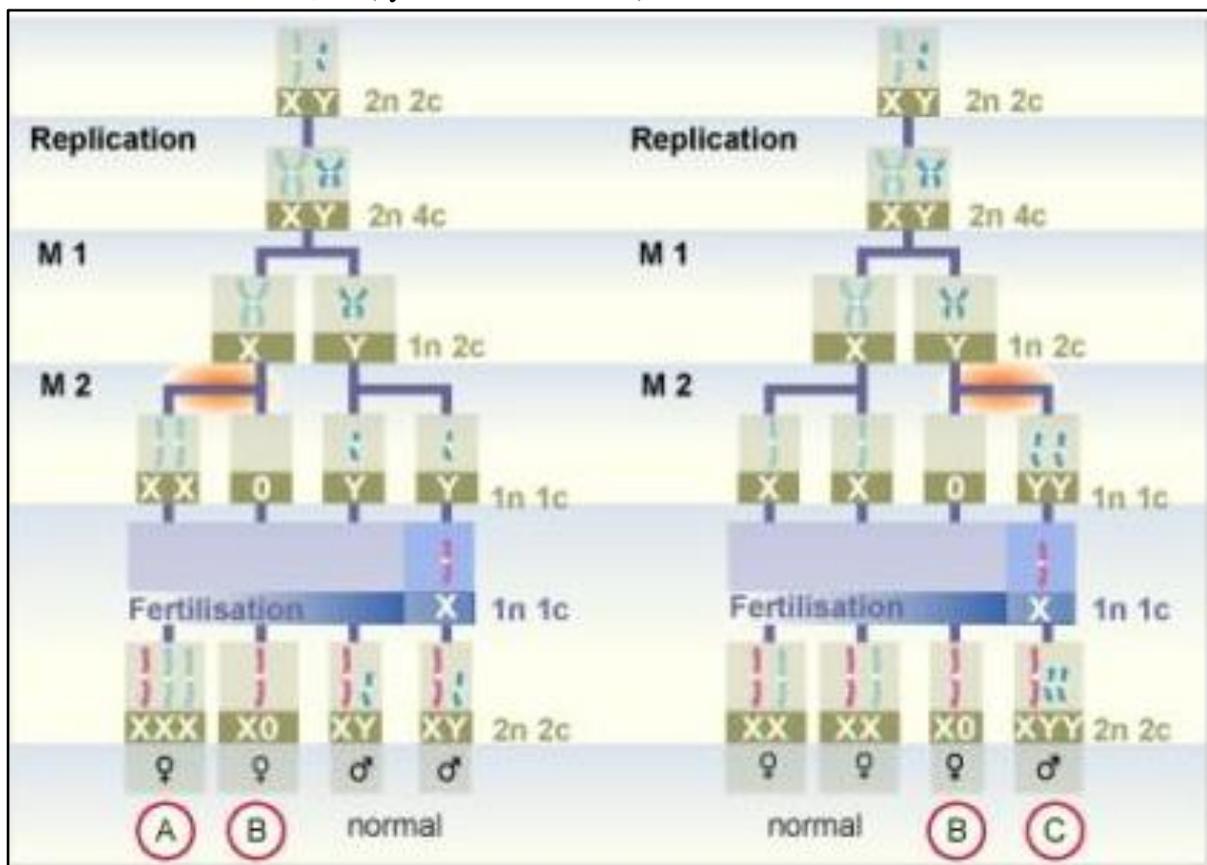
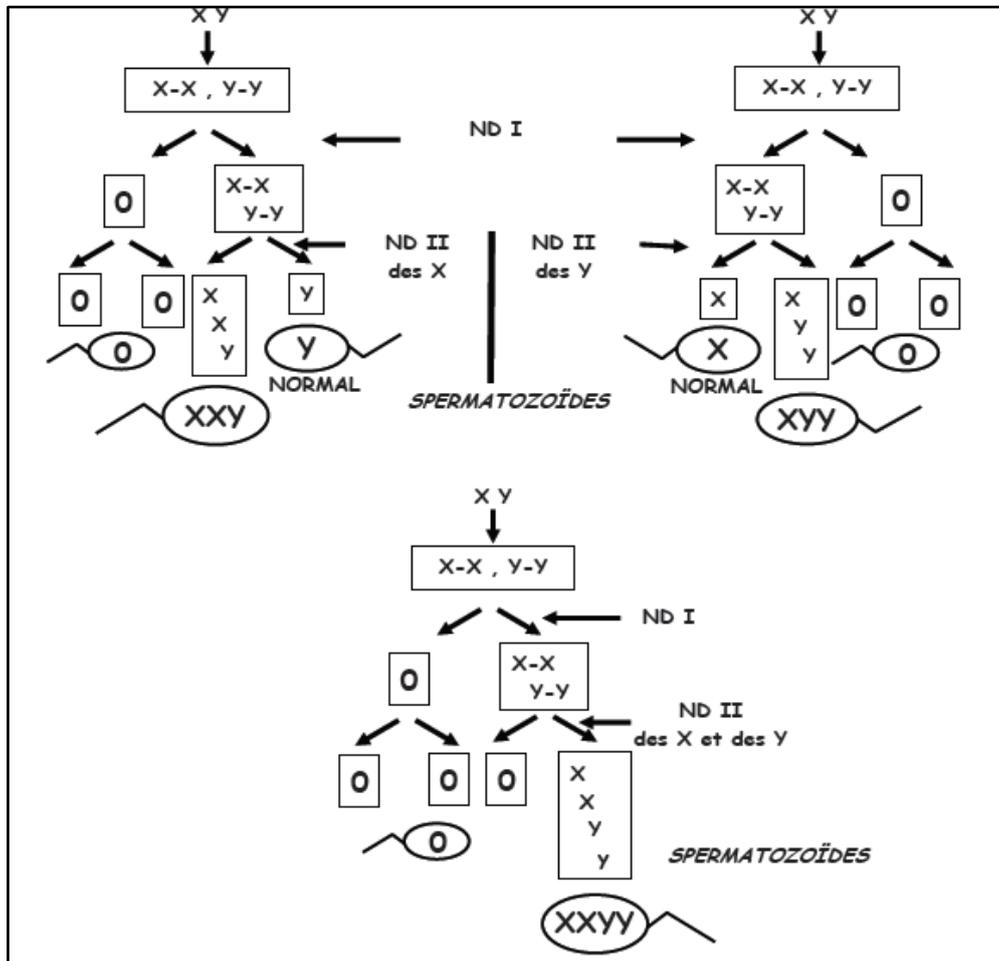


Figure 6 : Représentation schématique du non disjonction en méiose 2 de la spermatogénèse (<http://svt.cpf.edu.lb/mapage34/index.html>)

### Conséquences zygotiques

- Gamète disomique (XX) + ovule normal = 47,XXX (triplo X)
- Gamète disomique (YY) + ovule normal = 47,XYY (double YY)
- Gamète nullosomique (0) + ovule normal = 45,X0 (Turner)



**Figure 7 : Représentation schématique de la non disjonction en première et en deuxième division de la spermatogénèse**

### Conséquences zygotiques

- Gamète trisomique (XXY) + ovule normal = 48,XXXY (variante du syndrome de Klinefelter)
- Gamète trisomique (XYY) + ovule normal = 48,XXYY (variante du syndrome du double Y)
- Gamète tétrazomique (XXYY) + ovule normal = 49,XXYY

### **B. Non disjonctions méiotiques au cours de l'ovogenèse**

Il n'existe pas de dysmorphisme sexuel dans le sexe féminin, les deux chromosomes X étant de morphologie identique. On distingue donc chez un sujet féminin, un chromosome X d'origine maternelle ( $X_m$ ) et un chromosome X d'origine paternelle ( $X_p$ ).

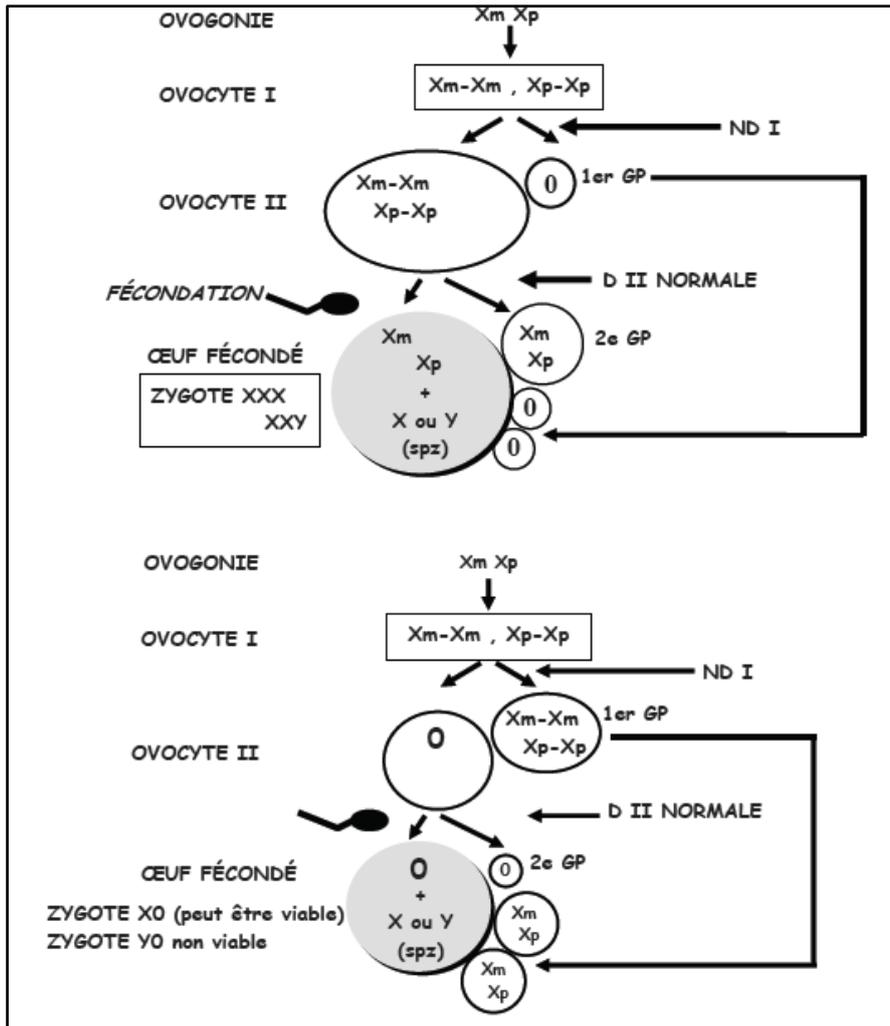
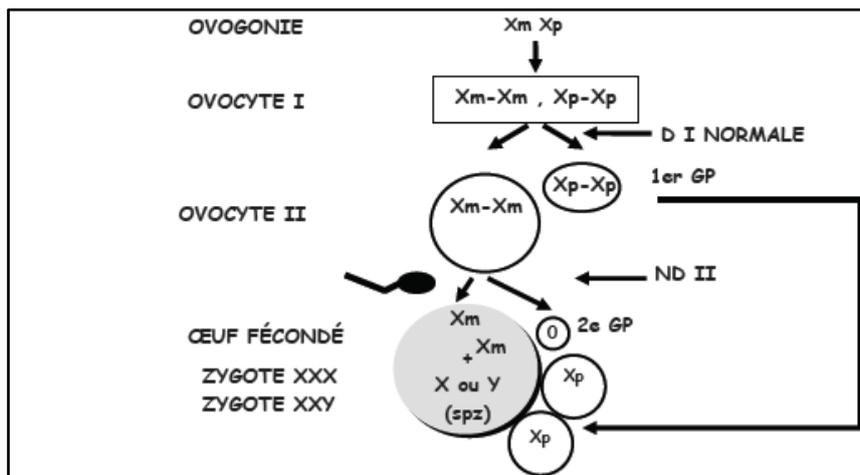


Figure 8 : Non disjonction en méiose 1 au cours de l’ovogénèse



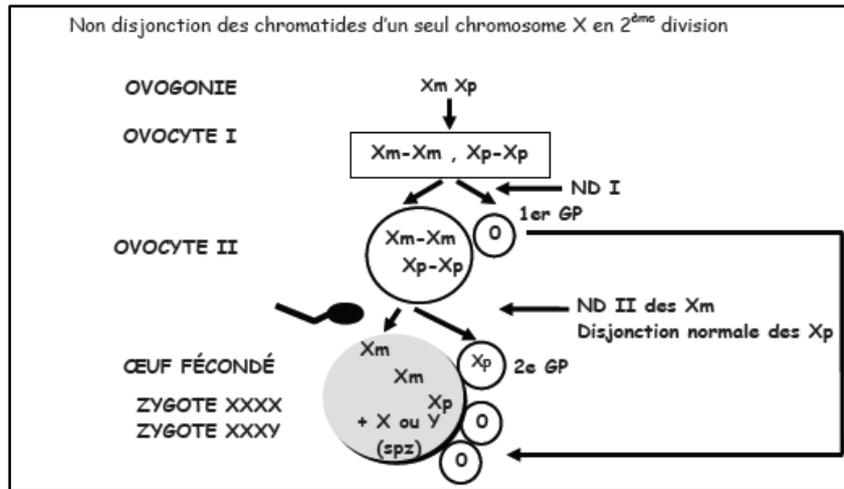


Figure 9 : Représentation schématique de la non disjonction en méiose 2 au cours de l'ovogenèse

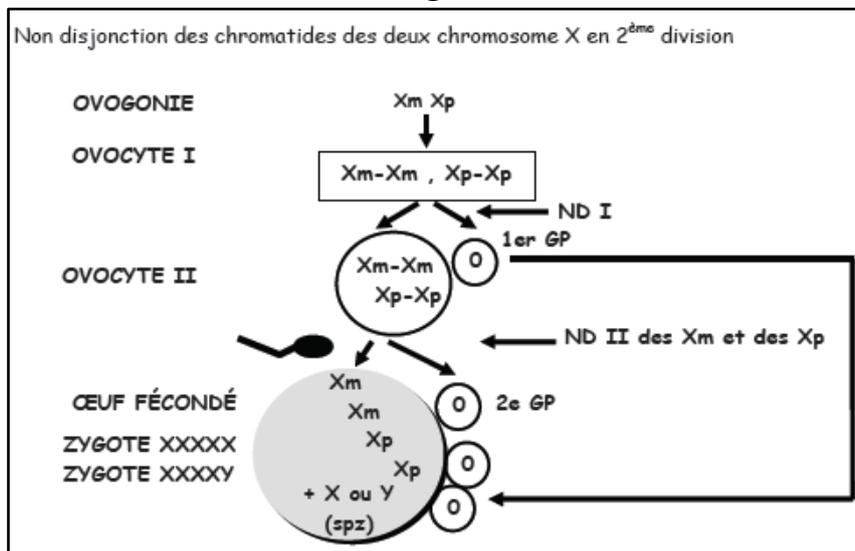
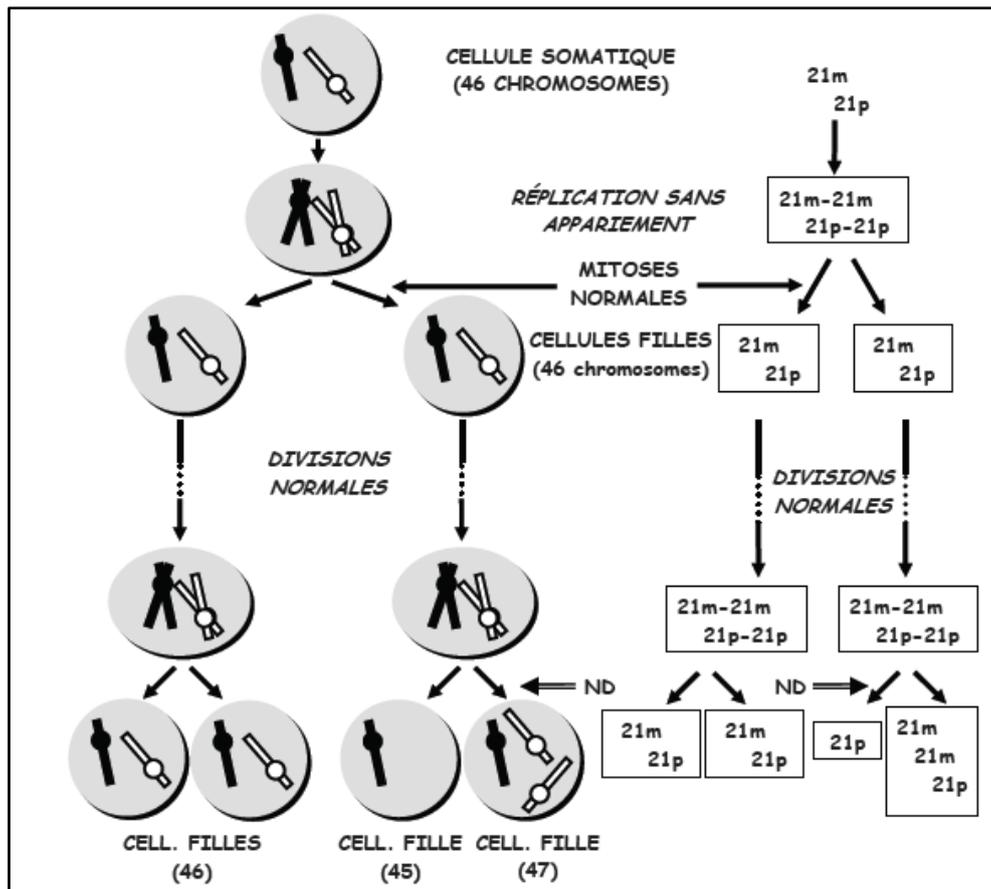


Figure 10 : Représentation schématique de la non disjonction en première et en deuxième division au cours de l'ovogenèse

2.1.5 Non disjonctions mitotiques

Au cours des premières divisions de l'œuf : des erreurs de ségrégation d'un chromosome au cours des premières mitoses vont aboutir à **des mosaïques** c'est à dire des œufs qui auront plusieurs populations cellulaires de formules chromosomiques différentes, normales ou anormales.

### 2.1.5.1 Cas des autosomes



**Figure 11 : Représentation schématique du non disjonction mitotique (cas des autosomes 21)**

Des mitoses normales engendrent des cellules filles normales à 46 chromosomes, disomiques 21. Une non séparation des chromatides fait apparaître une cellule à 45 chromosomes monosomique 21 et une cellule à 47 chromosomes trisomique 21.

La cellule fille à 45 chromosomes présente donc une **monosomie autosomique complète** (monosomie 21 complète) et **va dégénérer**. La cellule à 47 chromosomes trisomique 21 complète va engendrer par mitoses normales d'autres cellules filles trisomiques 21.

La coexistence de lignées cellulaires à caryotype différent définit l'existence d'une mosaïque et permet de dater l'accident qui a conduit à l'anomalie comme étant postzygotique.

### 2.1.5.2 Non disjonctions mitotiques des gonosomes (cas d'une cellule XY)

Une non disjonction des chromatides d'un ou des 2 chromosomes sexuels se produit au cours d'une division de segmentation.

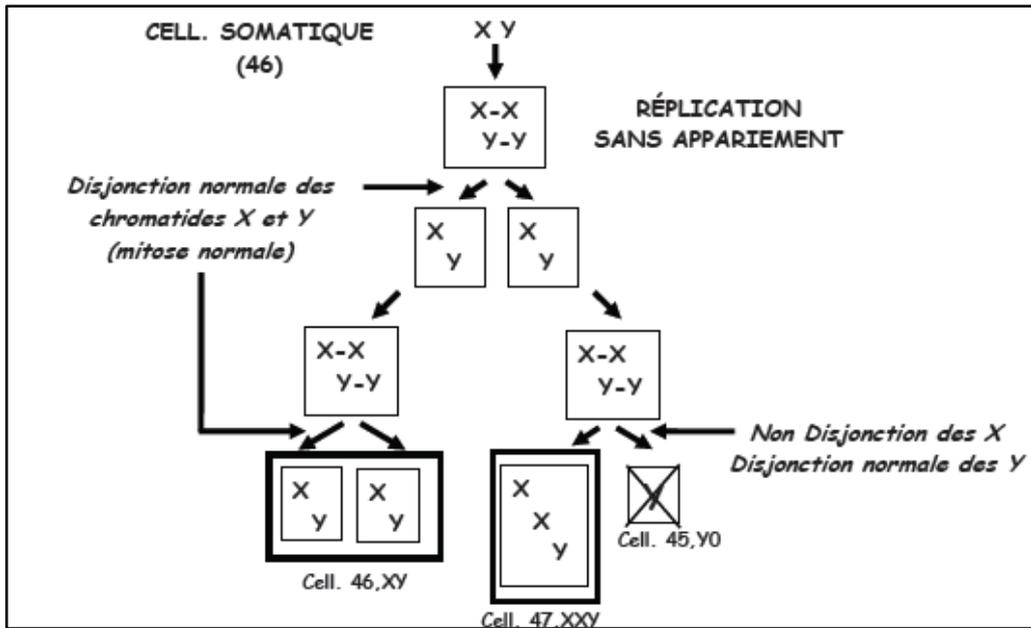


Figure 12: Représentation schématique du non disjonction mitotique des X ( cas d'une cellule XY)

La cellule 45,Y0 dégénère rapidement, ne pouvant se maintenir (une cellule pour être viable doit avoir au moins un chromosome X). Il existera donc un syndrome de klinefelter en mosaïque

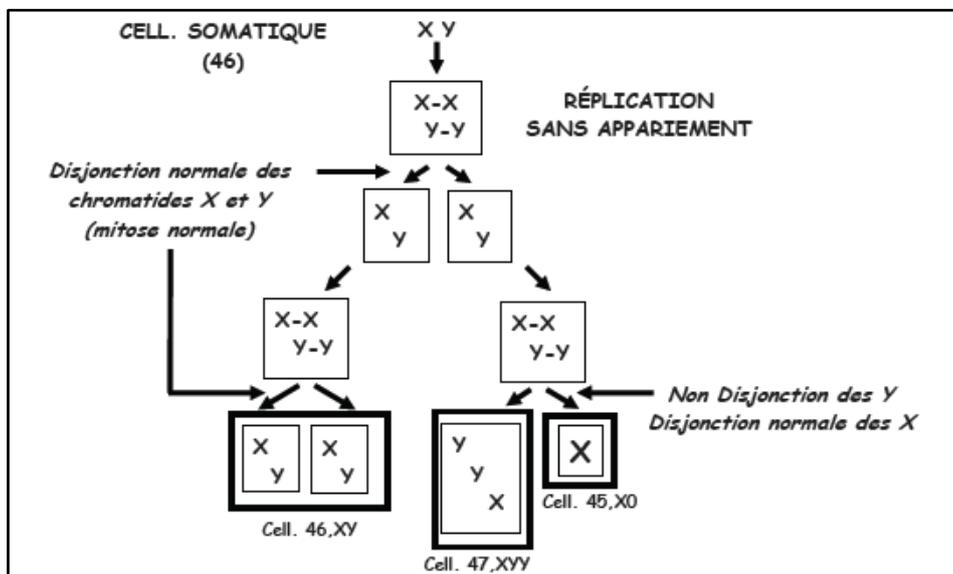


Figure 13: Représentation schématique du non disjonction mitotique des Y ( cas d'une cellule XY)

La cellule 45,X0 ayant un chromosome X, peut se maintenir. Il existera donc une mosaïque : 45,X/46,XY/47,XY

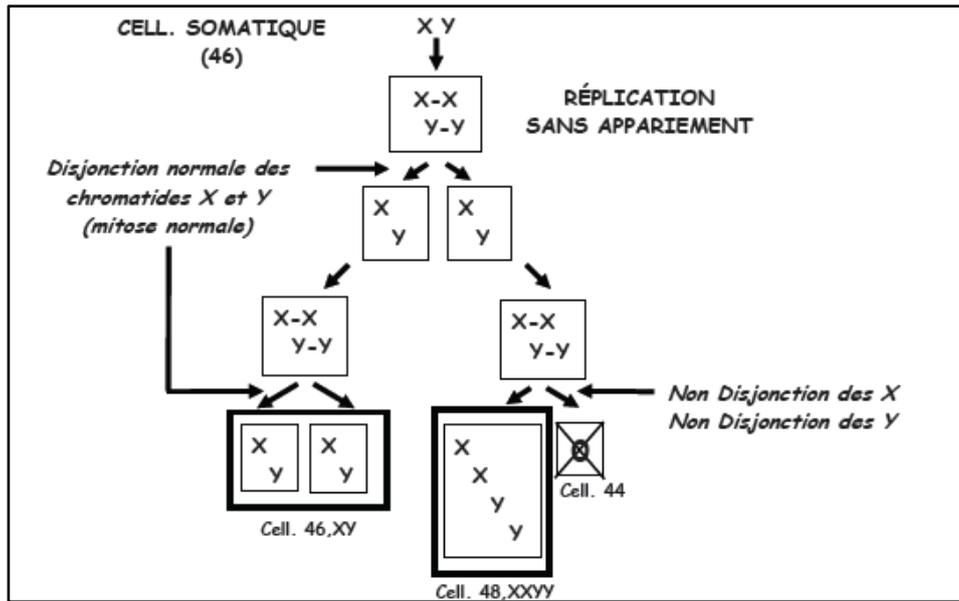


Figure 14: Représentation schématique du non disjonction mitotique des X et des Y (cas d'une cellule XY)

La cellule à 44 chromosomes sans gonosome dégénère rapidement, ne pouvant se maintenir. Il existera donc une mosaïque : 46,XY/48,XXYY

2.1.5.3 Non disjonctions mitotiques des gonosomes (cas d'une cellule XX)

Une non disjonction des chromatides d'un ou des 2 chromosomes sexuels se produit au cours d'une division de segmentation.

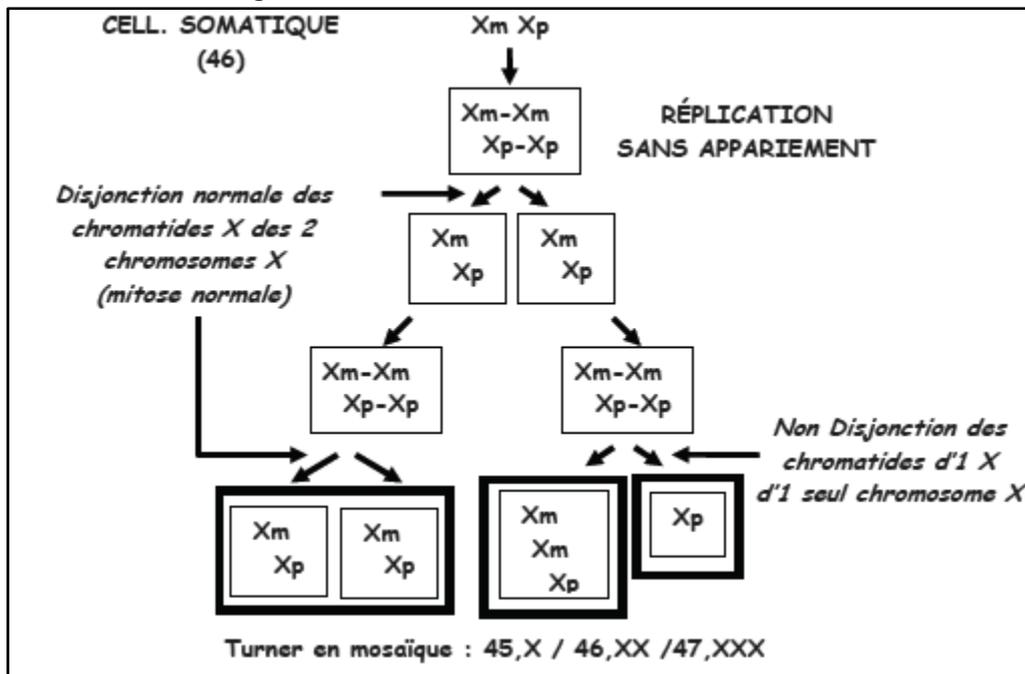


Figure 15 : Représentation schématique de non disjonctions mitotiques des gonosomes X (cas d'une cellule XX)