

CHAPITRE

# 6 ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

**I. CLASSIFICATION DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES**

Les anomalies chromosomiques sont des mutations rares qui entraînent des changements du nombre ou de la structure des chromosomes.

La classification des anomalies chromosomiques se fait:

- **Selon leur nature :**

- **Les anomalies de nombre :** affectent le nombre des chromosomes.
- **Les anomalies de structure :** impliquent une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'une perte ou d'un réarrangement (recollement anormal) d'une partie du matériel génétique.

- **Selon l'époque de leur apparition :**

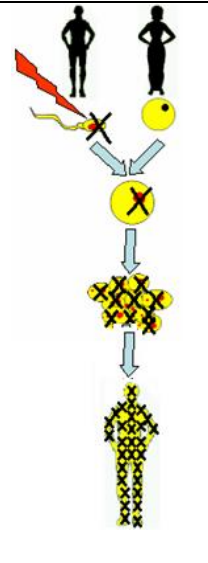
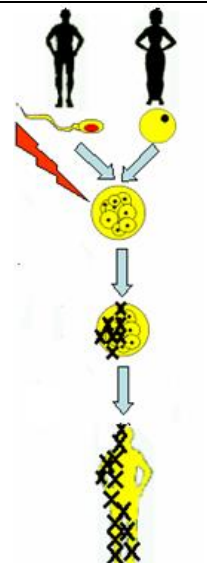
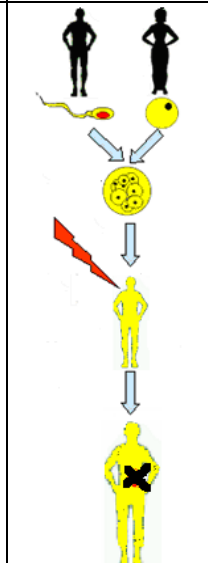
- **Les anomalies constitutionnelles:** se produisent avant la fécondation, dans l'un des gamètes des parents, ou bien lors des premières divisions du zygote.
- **Les anomalies acquises:** l'anomalie chromosomique se produit au cours de la vie d'un individu qui est né avec un caryotype normal.

- **Selon leur répartition dans l'organisme:**

- **Les anomalies homogènes** sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme.
- **Les anomalies en mosaïque** ne touchent qu'une partie des cellules de l'individu.

- **Selon les modifications apportées au phénotype:**

- **Anomalies «non équilibrées» :** 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. La conséquence est une maladie génétique correspondante (→ = **anomalie équilibrée à phénotype anormal**).

Anomalie constitutionnelle homogène	Anomalie constitutionnelle en mosaïque	Anomalie acquise en mosaïque
		
Toutes les cellules de l'organisme portent l'anomalie	Dans chaque tissu, il y a des cellules normales et des cellules anormales	Le tissu cancéreux seul porte l'anomalie les autres cellules sont normales
On remarque qu'une anomalie constitutionnelle peut être homogène ou en mosaïque, alors que toutes les anomalies acquises sont obligatoirement en mosaïque.		

**II. ANOMALIES DE NOMBRE**

Les anomalies de nombre affectent le nombre de chromosomes, on distingue :

- L'aneuploïdie
- L'euploïdie

**1. Aneuploïdie**

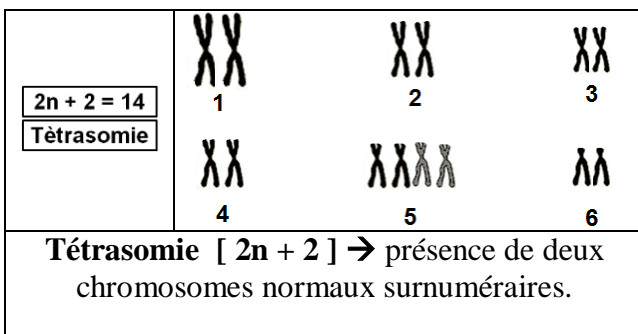
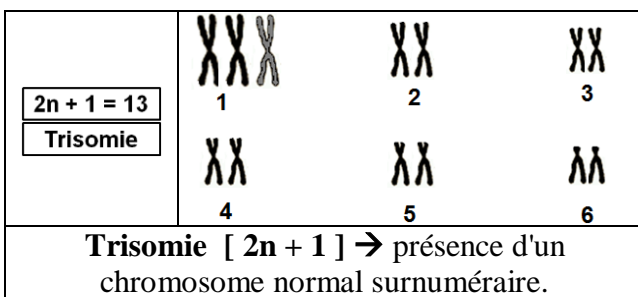
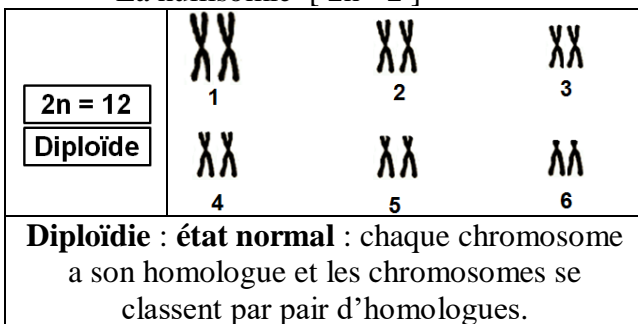
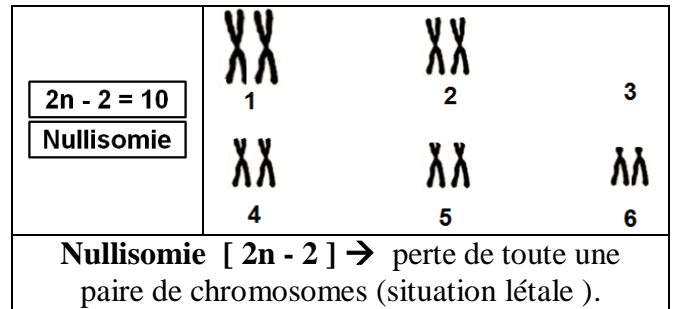
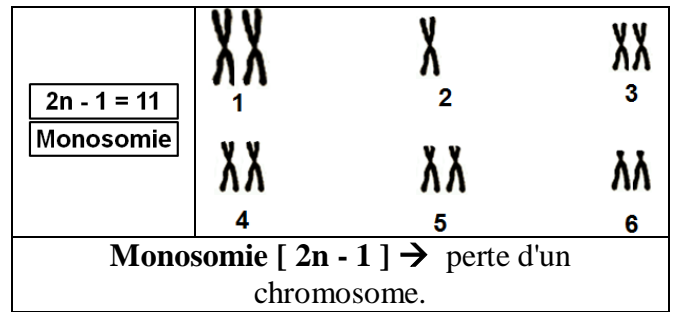
L'aneuploïdie est caractérisée par la présence de chromosomes en plus ou en moins dans une paire de chromosomes. Le nombre de chromosomes dans les autres paires reste inchangé. On distingue :

**L'aneuploïdie par excès :** qui correspond à un gain de chromosomes

- La trisomie [  $2n + 1$  ]
- La tétrasomie [  $2n + 2$  ]
- La pentasomie [  $2n + 3$  ]...etc.

**L'aneuploïdie par défaut :** qui correspond à une perte de chromosomes

- La monosomie [  $2n - 1$  ]
- La nullisomie [  $2n - 2$  ]



**1.1. Fréquences des aneuploïdies**

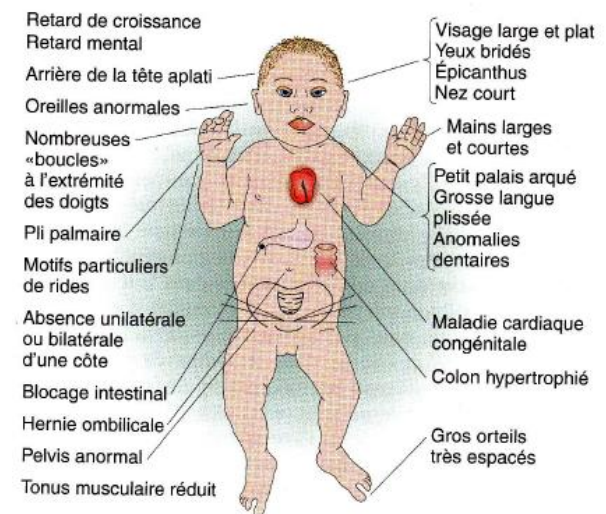
**1.1.1. Fréquence des aneuploïdies autosomiques**

Chez les humains les trisomies

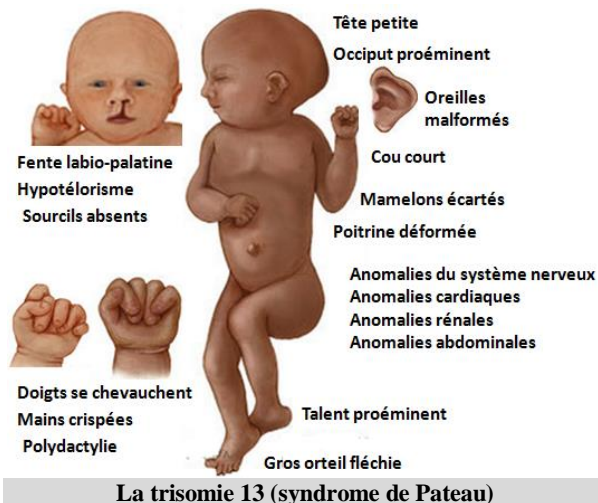
**autosomiques** complètes peuvent exister pour n'importe quel chromosome, mais elles sont rarement compatibles avec la vie

Les anomalies les plus fréquentes à la naissance sont :

- La trisomie 21 (**syndrome de Down**)
- La trisomie 18 (**syndrome d'Edward**)
- La trisomie 13 (**syndrome de Patau**)



**La trisomie 21 (Syndrome de Down)**



### 1.1.2. Fréquence des aneuploïdies gonosomiques

Beaucoup plus fréquentes que les aneuploïdies autosomiques, elles peuvent concerner aussi bien le chromosome X que le chromosome Y.

Chez les humains, les principales anomalies rencontrées à la naissance sont :

- **Le syndrome Triplo X (47, XXX)**  
L'individu atteint est une femme présentant un chromosome X supplémentaire.
  - **Le syndrome de Klinefelter (47, XXY)**  
l'individu atteint est un homme présentant un chromosome X supplémentaire.
  - **Le syndrome du double Y (47, XYY)**  
l'individu atteint est un homme, présentant un chromosome Y supplémentaire.
  - **La monosomie X** est responsable du **syndrome de Turner (45, XO)**, la personne atteinte est une femme ne possédant qu'un seul chromosome X.
  - On peut également avoir des anomalies de nombre plus importantes : 48,XXXX, 49,XXXXX ...etc.
- À noter que le retard mental est proportionnel au nombre d'X (surtout après 3).

### 1.2. Effets phénotypiques des aneuploïdies

Les effets des aneuploïdie dépendent de la taille du chromosome concerné et de sa nature : autosome ou gonosome.

#### 1.2.1. Effets phénotypiques des aneuploïdies autosomiques

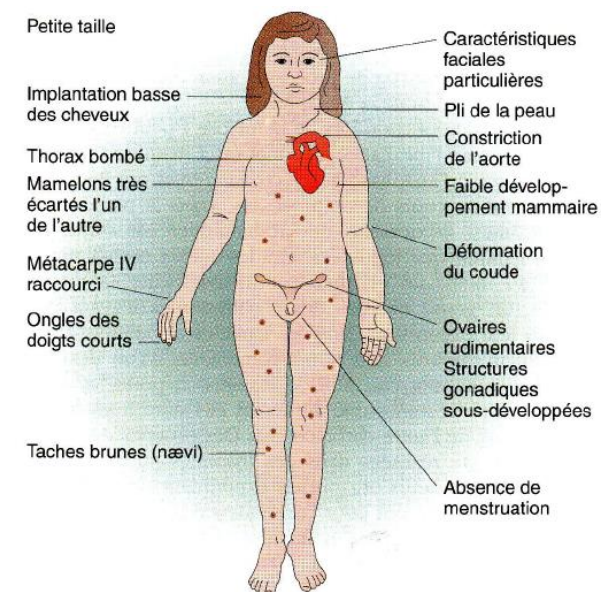
Les aneuploïdies autosomiques ont toujours un effet grave sur le phénotype ; elles entraînent des malformations importantes. Chez les humains, les seules trisomies observables à la naissance (13 ; 18 ; 21) concernent des chromosomes de petite taille. Les trisomies impliquant des chromosomes de grandes tailles entraînent la mort précoce de leurs porteurs ; car un chromosome de grande taille est porteur d'un grand nombre de gènes, dont l'expression entrain d'importants déséquilibres dans l'organisme.

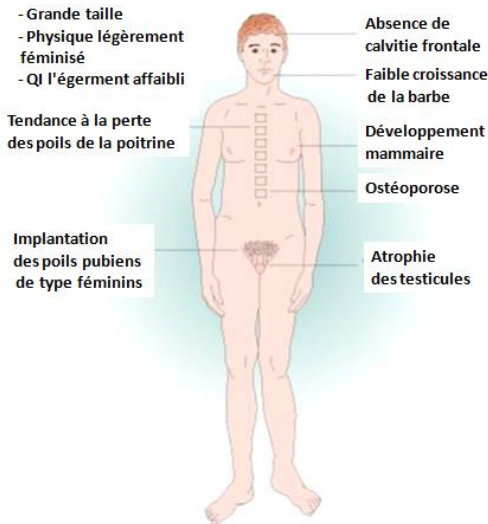
-**Les monosomies autosomiques** complètes sont incompatibles avec la vie, elles sont éliminées très tôt dans la vie embryonnaire.

#### 1.2.2. Effets phénotypiques des aneuploïdies gonosomiques

Les conséquences des aneuploïdies gonosomiques sur le phénotype sont habituellement moins importantes, cela s'explique par :

- La petite taille du chromosome Y qui ne contient que très peu de gènes.
- Le principe de l'inactivation de tous les chromosomes X sauf un.





Homme 47,XXY (Syndrome de Klinefelter)

**2. Euploïdie**

- On parle d'**euploïdie**, lorsque le nombre de chromosomes est augmenté ou diminué, mais l'équilibre entre lots de chromosomes homologues est conservé.

On peut théoriquement rencontrer des individus **monoploïdes** ou **polyploïdes**.

- **Monoploïdie** (1n) : état d'une cellule ou d'un organisme possédant le lot chromosomique de base où chaque chromosome est présent en un seul exemplaire.

- **Polyplôïdie** → état d'une cellule ou d'un organisme possédant plus de deux chromosomes dans chacun de ses lots de chromosomes homologues.

On peut rencontrer des individus :

- **Triploïde** (3n) [2n + n]
- **Tétraploïde** (4n) [2n + 2n]
- **Pentaploïde** (5n) [2n + 3n]
- **Hexaploïde** (6n) ; **heptaploïde** (7n) ; **octoploïde** (8n) ...etc.

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">2n = 12</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Diploïde</div>			
	1	2	3
	4	5	6
<p><b>Diploïdie</b> : état normal : chaque chromosome a son homologue et les chromosomes se classent par paires d'homologues</p>			

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">n = 6</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Monoploïde</div>			
	1	2	3
	4	5	6
<p><b>Monoploïdie</b> : il n'existe qu'un seul exemplaire de chaque chromosome ; chaque chromosome a perdu son homologue.</p>			

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">3n = 18</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Triploïde</div>			
	1	2	3
	4	5	6
<p><b>Triploïdie</b> : un chromosome supplémentaire est rajouté à chaque paire : les chromosomes se classent par lot de <b>trois</b> chromosomes homologues.</p>			

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">4n = 24</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Tétraploïde</div>			
	1	2	3
	4	5	6
<p><b>Tétraploïdie</b> : 2 chromosomes supplémentaires sont rajoutés à chaque paire ; les chromosomes se classent par lot de <b>quatre</b> chromosomes homologues</p>			

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">5n = 30</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Pentaploïde</div>			
	1	2	3
	4	5	6
<p><b>Pentaploïdie</b> : 3 chromosomes supplémentaires sont rajoutés à chaque paire ; les chromosomes se classent par lot de <b>cinq</b> chromosomes homologues</p>			

Il existe des cas particuliers d'**endoploïdie** où seulement certaines cellules sont polyploïdes au sein d'un organisme diploïde, exemple : chez l'homme les cellules hépatiques (foie) contiennent 4n, 6n, ou 8n chromosomes. La duplication plusieurs fois de tout le génome permet d'augmenter le produit de certains gènes.



### 2.1. Fréquence des euploïdies

**Chez les végétaux :** la polyploïdie est très fréquente.

**Chez les animaux :** la polyploïdie viable est rare, à l'exception de quelques cas rencontrés chez certains lézards, amphibiens et poissons. Les cas de polyploïdies chez les autres espèces sont **incompatibles avec la vie** : la majeure partie des cas meurent *in utero*, alors que de très rares grossesses polyploïdes aboutissent à la naissance d'individus vivants qui meurent au cours des premières heures ou jours de la vie, à cause de multiples malformations congénitales.

- La **monoploïdie** existe chez certains insectes parthénogénétiques tels que l'abeille et la fourmi où les mâles monoploïdes sont issus de gamètes non fécondés.

### 2.2. Effets de la polyploïdie sur le phénotype

On distingue deux conséquences majeures des polyploïdies :

**La stérilité :** les spécimens présentant un nombre impair de lots de chromosomes ( $3n$  ;  $5n$  ;  $7n...$ ) sont généralement stériles, ils fournissent un petit nombre de gamètes normaux, alors que la majorité de leurs gamètes ne sont pas viables.

**Effet de gigantisme :** les spécimens euploïdes présentent un **gigantisme** cellulaire et morphologique.

Ces deux effets expliquent le grand intérêt des polyploïdes en agronomie. Les cellules des plantes polyploïdes sont plus grosses, ce qui se traduit par :

- Une augmentation de la taille de ces plantes avec des feuilles, fleurs, fruits plus développés.
- Une amélioration de la texture de leurs fruits, qui ont plus de contenu cellulaire et moins de paroi.

Par ailleurs, la stérilité associée à la triploïdie est utile pour produire des fruits sans graines qui sont plus facile à manger et ont meilleur goût (banane, cornichon).

### 3. Mécanisme d'apparition des anomalies de nombres

#### 3.1. Mécanisme d'apparition des aneuploïdies

Les aneuploïdies résultent d'une **non-disjonction méiotique** ou **mitotique**. Une non-disjonction est la situation dans laquelle deux chromosomes (ou chromatides) homologues ne se séparent pas lors de l'anaphase, mais passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une cellule fille.

Une non-disjonction méiotique produit des anomalies homogènes, alors qu'une non-disjonction mitotique produit des anomalies en mosaïque.

##### 3.1.1. Non-disjonction méiotique

Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle. Elle concerne deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique (anaphase I) ; ou deux chromatides-sœurs, lors de la deuxième division méiotique (anaphase II)

##### a) Non disjonction au cours de l'anaphase de la 1<sup>er</sup> division méiotique

→ Deux chromosomes homologues migrent ensemble vers un même pôle cellulaire = un gamète reçoit toute une paire de chromosomes homologues (un chromosome paternel et son homologue maternel).

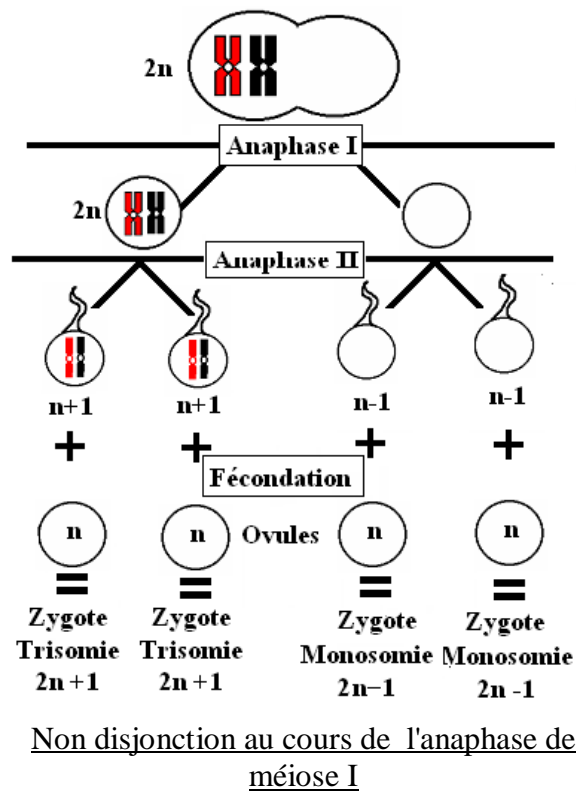
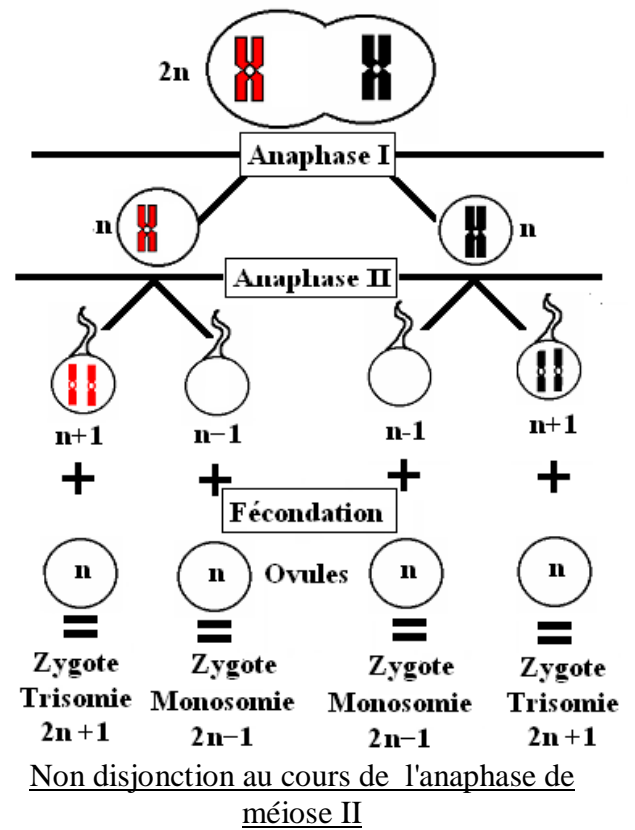
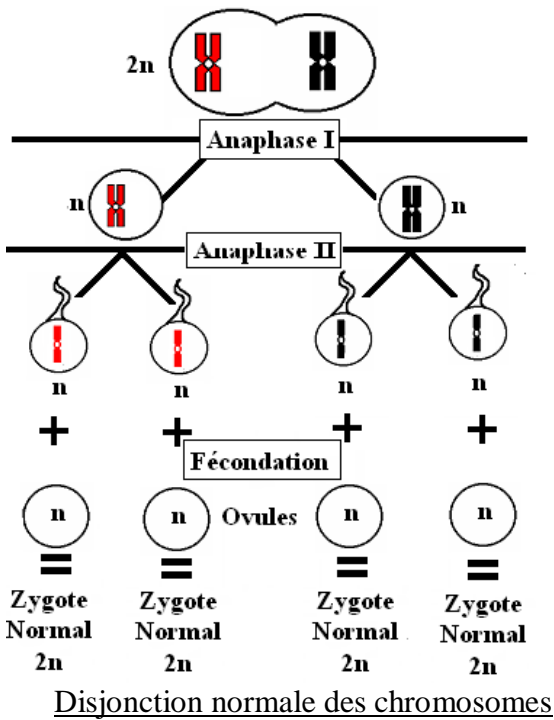
##### b) Non disjonction au cours de l'anaphase de la 2<sup>ème</sup> division méiotique

→ Deux chromatides-sœurs migrent ensemble vers un même pôle cellulaire = un gamète reçoit les deux chromatides d'un même chromosome parental (maternel ou paternel).

Dans les deux types de non disjonction :

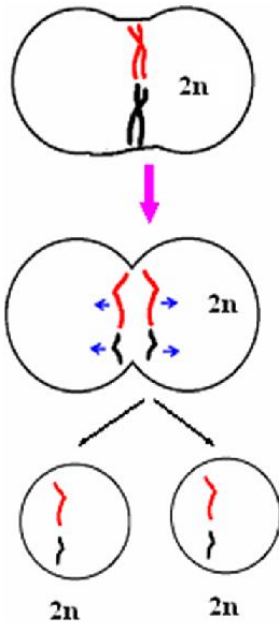
- Les gamètes possédant un chromosome (ou une chromatide) en excès produisent un zygote trisomique ;

- Les gamètes possédant un chromosome (ou une chromatide) en moins produisent un zygote monosomique.

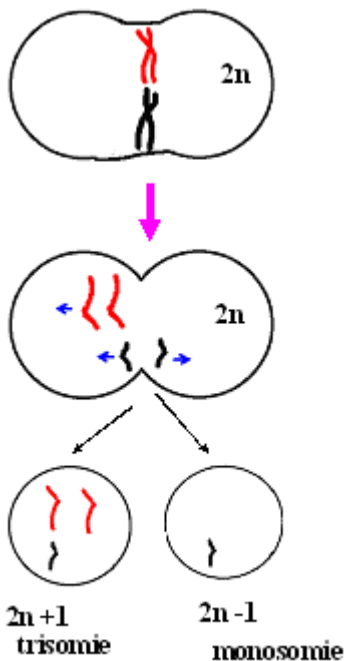


### 3.1.2. Non-disjonction mitotique

Lors de l'anaphase d'une mitose anormale, deux chromatides sœurs (appartenant à un même chromosome) migrent ensemble vers un même pôle cellulaire. La cellule fille qui reçoit les deux chromatides (une chromatide normale + une chromatide en excès) sera trisomique [ $2n + 1$ ]. L'autre cellule fille qui ne reçoit pas la chromatide du chromosome en question sera monosomique [ $2n - 1$ ].



Disjonction normale au cours de la mitose



Non disjonction au cours de la mitose

**3.2. 1. Mécanismes d'apparition des polyploïdies**

Les polyploïdies présentent un dédoublement naturel ou artificiel de leurs chromosomes suite à :

- la non-disjonction méiotique ;
- les accidents de la fécondation.

**a) Non-disjonction méiotique**

Lors d'une méiose, la non-disjonction de tous les chromosomes homologues d'un parent, produit un gamète **2n** qui donnera après fécondation un zygote polyploïde.

**b) Accidents de la fécondation**

Les triploïdies sont la conséquence fréquente d'accidents lors de la fécondation.

On distingue deux mécanismes essentiels:

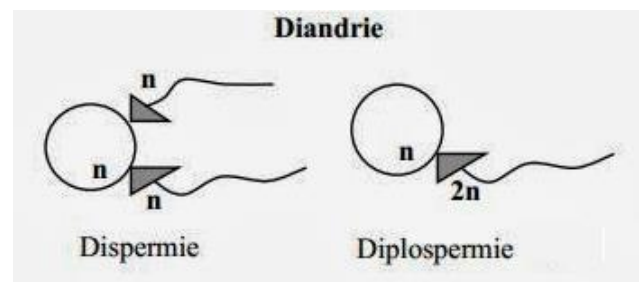
- La diandrie
- la digynie

La triploïdie par diandrie est plus fréquente (80 % des cas).

• **Triploïdie par diandrie**

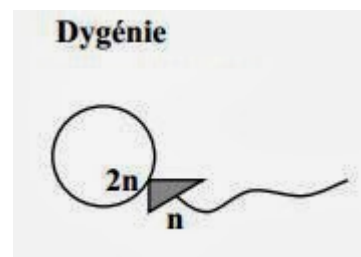
Le lot de chromosomes surnuméraires provient du père, deux mécanismes se présentent :

- **La diplospermie** : 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. ANOMALIES DE STRUCTURE**

**1. Mécanisme d'apparition**

Les anomalies de structure sont des mutations qui résultent de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux. Elles peuvent affecter un chromosome ou deux chromosomes, parfois davantage.

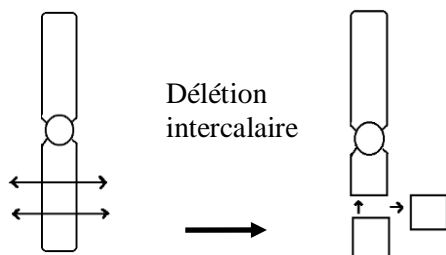
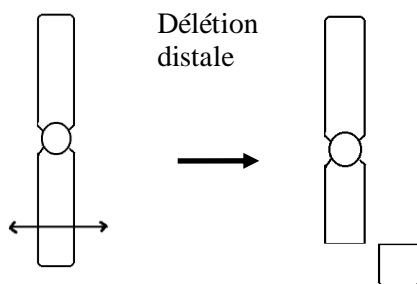
**2. Anomalies portant sur un seul chromosome**

**2.1. Délétion (del)**

On distingue :

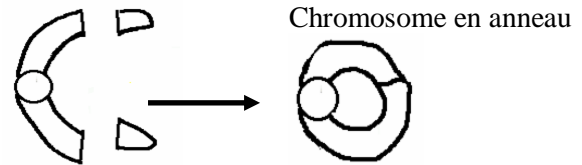
**La délétion terminale :** elle résulte d'un seul point de cassure entraînant la perte d'un segment distal du chromosome.

**Délétion intercalaire :** elle résulte de deux points de cassures sur un même bras chromosomique entraînant la perte du segment intercalaire.



**2.2. Chromosome en anneau (r) (ring en anglais)**

Il s'agit d'un chromosome anormal de forme circulaire qui résulte de la délétion des segments distaux du chromosome, suivi d'une fusion des extrémités libres du bras court et du bras long (par absence de télomères).



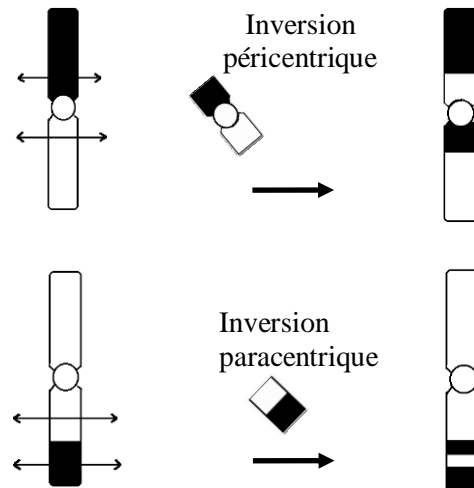
**2.3. Inversion (inv)**

Elle est due à deux cassures sur un même chromosome, suivies du recollement après inversion du segment intermédiaire.

On distingue :

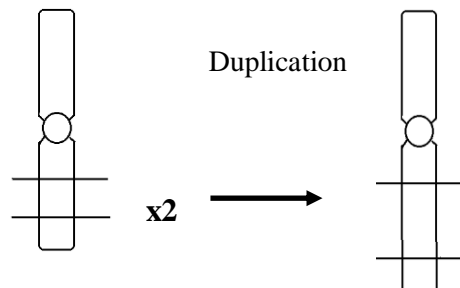
- **Inversions péricentrique :** les deux cassures se produisent de part et d'autre du centromère.

- **Inversions paracentrique :** les deux cassures se produisent sur le même bras chromosomique.



**2.4. Duplication intrachromosomique (dup)**

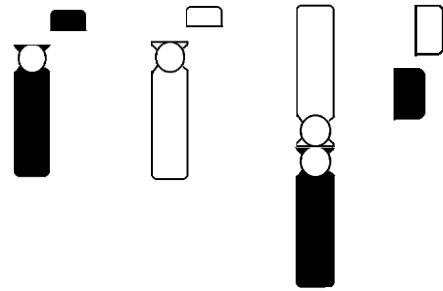
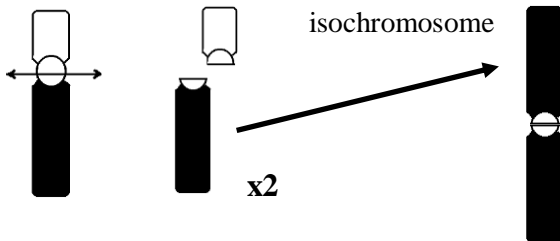
La duplication d'un segment de chromosome une ou plusieurs fois.





**2.5. Isochromosome (i)**

Chromosome qui a perdu l'un de ses bras qui sera "remplacé" par la duplication de l'autre bras. Ainsi un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome.



Les bras courts des chromosomes acrocentrique sont de très petite taille, et ils ne codent que pour des gènes répétés. Leur perte au cours de la translocation robertsonienne n'entraîne aucune conséquence clinique directe pour l'individu porteur.

**3. Anomalies portant sur deux chromosomes**

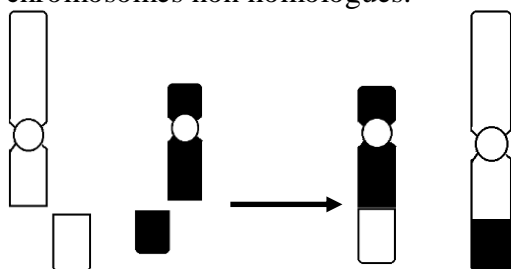
**3. 1. Translocation**

On distingue deux formes majeures de translocations :

- Translocation réciproque
- Translocation robertsonienne

**→ Translocation réciproque (t)**

Échanges de segments distaux entre deux chromosomes non homologues.

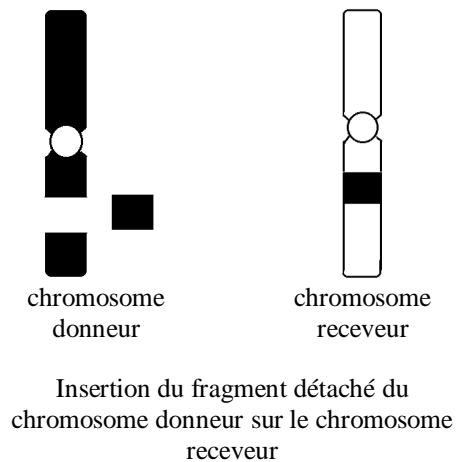


**→ Translocation robertsonienne (rob)**

Fusion de deux chromosomes acrocentriques à proximité des centromères. Le chromosome qui en résulte comporte les bras longs des 2 acrocentriques fusionnés, alors que leurs bras courts sont perdus. On obtient alors un chromosome dicentrique (dic), possédant 2 centromères. L'un des 2 centromères est généralement inactivé afin d'éviter les problèmes de ségrégation lors de l'anaphase.

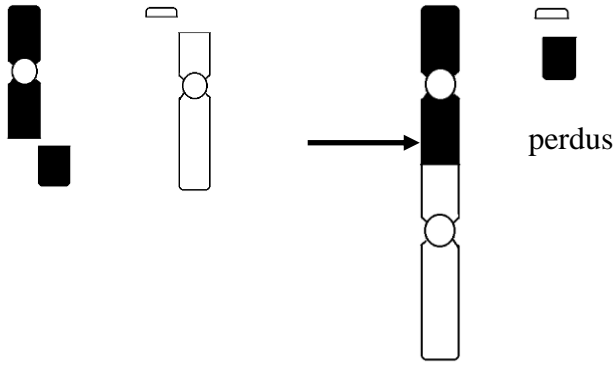
**3. 2. Insertion (ins)**

Un fragment de chromosome se casse et se réinsère à un autre endroit, soit sur le même chromosome (**insertion intrachromosomique**), soit sur un autre chromosome



**3. 3. Chromosomes dicentriques ou pseudodicentriques**

Chromosomes possédant deux centromères qui résultent le plus souvent de la fusion, entre deux chromosomes au niveau de leurs régions télomériques. Lorsque les deux centromères sont suffisamment éloignés, l'un d'entre eux perd sa fonction.



**Exemple :** le chromosome X humain est caractérisé par la présence d'un site fragile en Xq27.3. Ce site fragile a été associé à un syndrome de déficience intellectuelle chez les garçons (syndrome de l'X fragile).

**4. Autres anomalies**

**4.1. Sites fragiles**

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

**4.2. Chromosomes marqueurs (mar)**

Tout fragment chromosomique anormal dont on ne peut identifier l'origine.

Il s'agit :

- soit de petits éléments supplémentaires au caryotype normal, avec ou sans conséquences sur le phénotype ;
- soit des chromosomes hautement remaniés, comportant des segments de chromosomes variés observés lors des cancers.

**EXERCICES**

**Exercice 1**

Un organisme **diploïde (2n)** présente 26 chromosomes → **2n = 26**

Quel est le nombre de chromosomes présents chez les différents spécimens indiqués dans ce tableau :

	Nombre de chromosomes
- Triploïde	
- Ttrisomique	
- Double trisomique	
- Tétraploïde	
- Tétrasomique	
- Nullisomique	
- Monosomique	
- Pentaploïde	

**Exercice 2**

Le triticales est une céréale synthétique résultant de l'hybridation du blé et du seigle. Cette hybridation a permis d'obtenir des formes hexaploïdes, octoploïdes et tétraploïdes.

Si le triticales hexasploïde a 42 chromosomes. Combien de chromosomes trouve-t-on chez le triticales octoploïde ?

**Exercice 3**

Chez les humains indiquer le sexe ainsi que les caryotypes probables d'individus viables :

- 1) possédant 47 chromosomes ;
- 2) possédant 45 chromosomes.

**Exercice 4**

Parmi les anomalies chromosomiques de structure énumérées ci-dessous, quelles sont les anomalies qui entraînent un déséquilibre du matériel génétique

- a) les inversions
- b) les duplications
- c) les isochromosomes
- d) les délétions
- e) les chromosomes en anneau

**Exercice 5**

L'examen du caryotype d'un homme normal a révélé la présence d'une anomalie de structure équilibrée affectant l'un de ses autosomes. Parmi les anomalies suivantes lesquels attendez-vous à trouver chez cet homme ?

- a) Une inversion
- b) Une délétion

- c) Un chromosome en anneau
- d) Une translocation réciproque
- e) Une duplication

**Exercice 6**

La séquence normale de 9 gènes d'un chromosome de la drosophile est

1 2 3 -C- 4 5 6 7 8 9.

Où le -C- représente le centromère.

Des aberrations touchant ce chromosome entraînent les nouvelles séquences suivantes :

- a) 1 2 3 -C- 4 5 66 7 8 9 →  
.....
- b) 1 2 3 -C- 4 6 5 7 8 9 →  
.....
- c) 1 2 3 -C- 4 6 7 8 9 →  
.....
- d) 1 6 5 4 -C- 3 2 7 8 9 →  
.....

Donner le nom de chaque type d'aberration.