



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLE EMC



## Anomalies chromosomiques<sup>☆</sup>

S. Dimassi<sup>a,b,c</sup>, M. Tilla<sup>a</sup>, D. Sanlaville<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de génétique, hospices civils de Lyon, GHE, CBPE, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

<sup>b</sup> Université Claude-Bernard-Lyon-1, 43, boulevard du 11-Novembre-1918, 69100 Villeurbanne, France

<sup>c</sup> CRNL, équipe TIGER, CRNL Inserm U1028, CNRS-UMR5292, centre hospitalier Le-Vinatier, bâtiment 452, 95, boulevard Pinel, 69675 Bron cedex, France

### MOTS CLÉS

Anomalies  
chromosomiques ;  
Caryotype ;  
Trisomie ;  
ACPA/CGH array ;  
Conseil génétique

**Résumé** La cytogénétique médicale est née à la suite de la mise en évidence de la première anomalie chromosomique chez l'homme en 1959, la trisomie 21. Depuis, de nombreuses anomalies chromosomiques ont été identifiées dans différents contextes : syndrome malformatif, déficience intellectuelle, fausses couches à répétitions, petite taille, tumeurs, etc. Il est possible de distinguer trois grands types d'anomalies chromosomiques : les anomalies de nombre des chromosomes, les anomalies de la structure des chromosomes qui peuvent être équilibrées ou déséquilibrées et les anomalies chromosomiques rares comme les fragilités chromosomiques. Les anomalies chromosomiques peuvent être constitutionnelles ou acquises. Pour les pathologies constitutionnelles, les anomalies chromosomiques sont présentes dès la conception où elles se forment lors des premières divisions du zygote. Les anomalies chromosomiques acquises sont, quant à elle, des remaniements qui vont apparaître au sein d'une cellule au cours de la vie. Dans la majorité des cas, ces anomalies acquises sont trouvées dans les cellules tumorales. On utilise de préférence le terme de remaniement lorsqu'il n'y a pas de perte ou de gain de matériel chromosomique (équilibré), et d'anomalie chromosomique ou déséquilibre chromosomique lorsque la variation de structure du chromosome est responsable d'un gain ou d'une perte de matériel chromosomique. Les remaniements chromosomiques sont très nombreux et peuvent toucher tous les chromosomes. Le premier examen qui a permis d'analyser les chromosomes est le caryotype. Le principal inconvénient de cette technique est son niveau de résolution qui ne dépasse pas cinq millions de bases (Mb). Au cours des années 1980, puis

<sup>☆</sup> Grâce au partenariat mis en place en 2010 entre le Journal de pédiatrie et de puériculture et l'EMC, les articles de cette rubrique sont issus des traités EMC. Celui-ci porte la mention suivante : S. Dimassi, M. Till, D. Sanlaville, anomalies chromosomiques – EMC – Pédiatrie-Génétique 2016 [Article 4-002-L-55]. Nous remercions l'auteur qui a accepté que son texte, publié initialement dans les traités EMC, puisse être repris ici.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [damien.sanlaville@chu-lyon.fr](mailto:damien.sanlaville@chu-lyon.fr) (D. Sanlaville).

1990 ont été développées de nouvelles technologies alliant les techniques de cytogénétique et de génétique moléculaire permettant d'identifier des anomalies chromosomiques jusqu'à 100 fois plus petites. On parle de techniques de cytogénétique moléculaire au premier rang desquelles l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) ou CGH array.

© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS.

## Introduction

La cytogénétique est une discipline qui a pour objet l'étude de la physiopathologie des chromosomes (condensation, recombinaison, réparation, ségrégation, transmission) et de la chromatine (organisation et rôle dans la régulation de l'expression des gènes).

La cytogénétique médicale a pour but de détecter les anomalies chromosomiques constitutionnelles ou acquises grâce à des techniques microscopiques (techniques de bandes, techniques de cytogénétique moléculaire) ou de biologie moléculaire afin d'établir un diagnostic biologique et d'assurer un conseil génétique.

En 1956, Tjio et Levan établissent à 46 le nombre de chromosomes dans l'espèce humaine [1]. En 1959, Lejeune, Gauthier et Turpin associent un handicap connu à une anomalie chromosomique : la trisomie 21 [2]. C'est le début de la cytogénétique humaine et médicale, permettant la description et la connaissance des anomalies chromosomiques.

Les anomalies chromosomiques concernent le nombre et/ou la structure des chromosomes et le nombre et/ou la nature des gènes qu'ils portent. Elles sont dites déséquilibrées quand elles s'accompagnent de perte ou de gain en matériel génétique codant ; elles sont dites équilibrées quand tous les gènes sont présents en deux exemplaires, il s'agit alors d'une anomalie de la distribution des gènes dans ou entre les chromosomes.

Les anomalies chromosomiques constitutionnelles sont des maladies génétiques fréquentes en pathologie humaine, elles peuvent être responsables de troubles de la reproduction (avortements spontanés, hypo- ou infertilité), de malformations congénitales associées ou non à une déficience intellectuelle et/ou à des troubles du comportement. Les différentes catégories d'anomalies chromosomiques et leur mécanisme de survenue sont décrits dans ce chapitre.

Les progrès de la génétique ont permis d'individualiser plusieurs de ces anomalies chromosomiques qui peuvent être reconnues cliniquement, certaines seront décrites, mais, pour beaucoup d'entre elles, il n'y a que peu ou pas d'observation identique décrite et seule une meilleure connaissance des gènes impliqués dans le remaniement peut permettre d'en connaître les conséquences phénotypiques.

Des progrès techniques récents remarquables (*comparative genomic hybridization* [CGH] array sur puce ou analyse chromosomique sur puce à ADN [ACPA]) permettent maintenant d'atteindre la résolution de la taille d'un seul gène avec une couverture de tout le génome.

Il est expliqué ici l'importance de réaliser un conseil génétique lors du diagnostic de remaniements

chromosomiques, permettant de proposer un diagnostic prénatal lorsqu'un risque augmenté d'anomalie chromosomique est identifié, et de faire une enquête familiale pour dépister les porteurs de remaniements équilibrés qui ont un risque augmenté d'anomalies déséquilibrées dans leur descendance.

Les anomalies chromosomiques acquises sont, elles, caractéristiques des pathologies cancéreuses et ne sont donc présentes que dans les tissus tumoraux, elles ne seront pas traitées dans ce chapitre.

## Chromatine, chromosome, gène : quelques rappels sur notre patrimoine génétique

Les chromosomes sont des structures nucléoprotéiques constituées d'acide désoxyribonucléique (ADN) et de protéines au premier rang desquelles les histones. L'unité de base est le nucléotide. Chaque nucléotide est composé d'une base azotée purique, l'adénine (A) ou la guanine (G), ou pyrimidique, la cytosine (C) ou la thymine (T), d'un sucre à cinq carbones (un pentose), le désoxyribose et d'un phosphate sur le carbone 5'. On parle donc d'acide désoxyribonucléique (ADN). Cet ADN est une molécule double hélice. Les bases nucléotidiques s'apparient entre elles. L'adénine s'associe à la thymine par une double liaison hydrogène, et la cytosine à la guanine par une triple liaison. La succession de ces nucléotides correspond à notre code génétique.

Chaque chromosome est représenté par une molécule d'ADN associée à des histones. Cet ensemble forme ce que l'on dénomme la chromatine. En fonction du cycle cellulaire, la chromatine est décondensée ou condensée. La phase de condensation extrême de chaque molécule d'ADN se déroule au moment du stade métaphase de la mitose [3]. C'est à ce moment que chaque molécule d'ADN est visualisable sous forme de chromosomes (Fig. 1). Un chromosome est constitué d'une chromatide mère et d'une chromatide sœur correspondant à la réplication au cours de la phase S de la chromatide, permettant ainsi une transmission à l'identique de notre patrimoine génétique dans la cellule fille. Les deux chromatides sont réunies au niveau du centromère, qui est un élément essentiel à la bonne séparation des chromatides. C'est lui qui se fixe sur le fuseau mitotique. En fonction de la position du centromère, on définit au niveau des chromatides des bras courts (p) et des bras longs (q). Enfin les extrémités des chromosomes sont nommées « télomères » et correspondent à une structure permettant la stabilité des chromosomes. Elle est commune à tous les

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8813003>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8813003>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)