

Université PARIS VI
UFR SAINT ANTOINE

ELEMENTS DE COURS DE
GENETIQUE

DCEM I

Professeur Jean- Louis TAILLEMITE



Reproduction même partielle interdite

08/10/2004

TRANSMISSION DES CARACTERES.

I- Transmission des allèles.

-Les caractères normaux ou pathologiques peuvent se transmettre d'une génération à l'autre.
-Cette transmission est assurée par la gamétogenèse suivie de fécondation.

La gamétogenèse est fondamentale puisque c'est à son niveau que se fera la réduction du nombre des chromosomes permettant d'obtenir des cellules haploïdes ayant n chromosomes et non 2n comme les cellules somatiques normales et assurant ainsi la ségrégation des allèles portés par les chromosomes homologues.

Chaque gamète haploïde peut contenir l'un ou l'autre des chromosomes d'une paire chromosomique, donc l'un ou l'autre des allèles d'un locus considéré. Ainsi le nombre possible d'assortiment chromosomique d'un gamète (mâle ou femelle) est-il considérable = 2^{23} . Pour un couple le nombre de combinaisons génétiques résultantes dans le zygote est de $(2^{23})^2$. Ainsi des frères et sœurs sont-ils différents à de nombreux locus.

Deux phénomènes peuvent encore augmenter le nombre de combinaisons observables.

a- L'un normal = la survenue de crossing over .

Au cours de la prophase de la 1^{ère} division méiotique se produit un brassage considérable des gènes de l'individu.

Grâce au phénomène de crossing over ou enjambement se produit un échange nécessaire et fondamental des gènes d'origine paternelle et maternelle du sujet considéré.

b- L'autre pathologique = l'apparition de mutation transformant un allèle normal en un allèle muté. Ce phénomène est très rare pour chaque locus (10^{-4} ou 10^{-5}) mais le nombre de gènes portés par les chromosomes est grand.

1. Si l'on s'intéresse à la transmission d'un couple d'allèles, il y a **ségrégation indépendante des allèles**. Le mariage d'un sujet AB avec un sujet 00, donne 50% d'enfants de phénotype A et 50% d'enfants de phénotype B mais jamais de phénotype AB (sauf phénotype 0, Bombay hh). Il y a bien ségrégation indépendante des allèles, c'est la loi de pureté des gamètes 1^{ère} loi de Mendel. Un gamète du sujet AB porte l'allèle A, l'autre porte B.

2. Si l'on s'intéresse à deux locus, et donc à deux couples d'allèles, on peut rechercher si leur transmission se fait indépendamment ou en liaison.

- En règle, il y a transmission indépendante des allèles des deux locus considérés.

- De façon exceptionnelle, on peut observer dans certaines familles la transmission simultanée de deux caractères. Ceci met en évidence l'existence d'une liaison entre deux loci. On dit qu'il y a linkage entre ces deux loci. Ces loci sont situés sur le même chromosome et sont très proches l'un de l'autre, ce qui empêche la survenue de crossing over entre eux.

On a ainsi mis en évidence certaines liaisons géniques (ou linkage) entre deux locus.

Exemple - locus du groupe sanguin ABO et celui de l'ostéo-onycho-dystrophie.

- liaison entre myotonie et le caractère sécréteur.

- liaison entre HLAB et 21 hydroxylase.

L'étude simultanée de transmission des allèles et d'anomalies chromosomiques dans des familles humaines a abouti à l'établissement d'une carte factorielle humaine et à la localisation de nombreux loci sur les chromosomes humains.

Actuellement la situation de très nombreux loci sur les chromosomes est acquise, qu'il s'agisse des autosomes ou du chromosome X.

II- Transmission des caractères monofactoriels.

Ces caractères sont gouvernés par l'expression des allèles situés à **un** locus.

1- Caractère dominant autosomique. (DA)

Ils peuvent être normaux ou surtout pathologique ce que nous étudierons ici.

A- Un caractère dominant est conditionné par l'existence d'un (gène) allèle qui s'exprime à l'état hétérozygote (A allèle pathologique – a allèle normal). Le caractère considéré domine celui qui serait déterminé par l'autre allèle. Par extension, on parle de gène dominant, en fait c'est le caractère qui est dominant.

Le gène s'exprimant à l'état hétérozygote est dominant.

Un caractère dominant se transmet de génération en génération. Il est transmis par un des parents à l'un de ses enfants. Les critères permettant de reconnaître un caractère dominant sont les suivants :

- 1/ un des deux parents atteint,
- 2/ un enfant sur deux est atteint,
- 3/ les enfants normaux sont indemnes de la tare et leur descendance est saine,
- 4/ les enfants atteints ont également un enfant atteint sur deux,
- 5/ les deux sexes sont atteints.

Exemple le plus classique : l'achondroplasie.

Maladie généralement déterminée par un gène muté unique , comportant des troubles ostéoarticulaires avec nanisme et déformation de la face et des membres avec intelligence normale et fécondité normale.

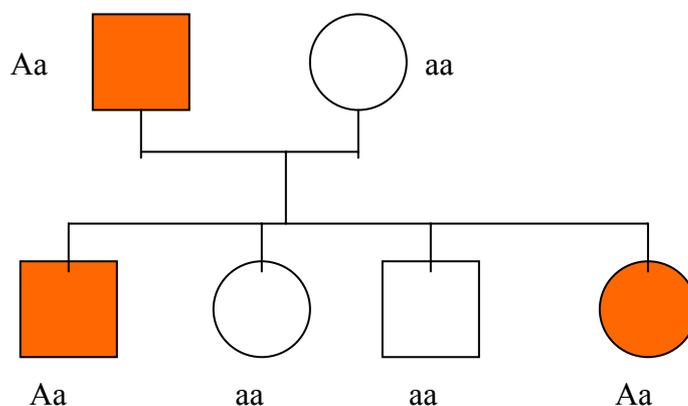
Le génotype des sujets atteints est : Aa.

Leur phénotype est [A] achondroplase.

1/ Le sujet atteint est Aa.

Il épouse un sujet sain (aa) – **Cas général**. Ce mariage donne ; deux types d'enfants : sains (aa) ou présentant une achondroplasie (Aa).

L'arbre généalogique serait le suivant :

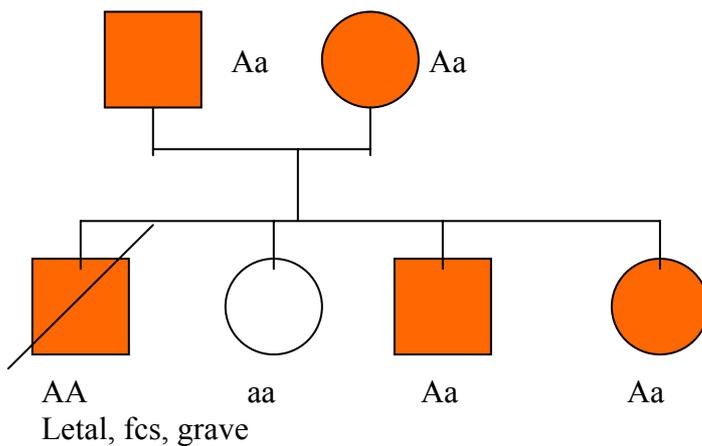


P	\boxed{A}	a
M		
a	Aa	aa
a	Aa	aa
	1/2	1/2

2/ De façon plus rare le sujet atteint peut épouser un autre sujet atteint. Il y a alors trois types possibles de zygotes : AA, aa, enfin Aa.

Dans cette situation, il est habituel de constater que le zygote AA (homozygote pour le gène anormal) n'est pas viable. Ceci traduit le fait que ce gène s'exprime habituellement à l'état hétérozygote, puisque l'état homozygote est létal. Dans d'autres cas, l'homozygote pour le gène dominant présente une malformation beaucoup importante que l'hétérozygote.

Arbre généalogique.



P	\boxed{A}	a
M		
\boxed{A}	AA	Aa
a	Aa	aa

On voit ici que deux enfants sur trois seront atteints, qu'un enfant sur trois est sain, les deux parents ayant le gène muté, enfin, une grossesse sur quatre donnera lieu à une fausse couche ou à la naissance d'un mort-né malformé ou d'une forme grave de l'anomalie.

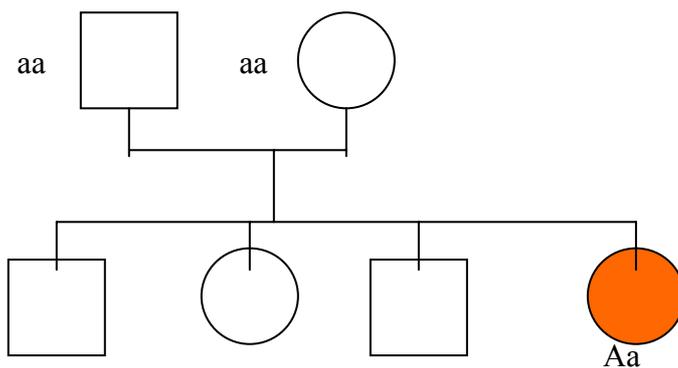
Ces caractères dominants pathologiques concernent fréquemment des anomalies morphologiques malformatives.

- Exemples : - absence de clavicule,
 - turicéphalie (Crouzon),
 - syndrome de Waardenburg (WS)
 - ostéogénésis imperfecta
 - sclérose tubéreuse de Bourneville
 - polydactylie isolée
 - pince de homard
 - maladie de Marfan
 - Achondroplasie.

Parfois, il s'agit d'anomalies biologiques :

- Exemple : - Maladie de Minkowski-Chauffard
 - Anémie hémolytique avec microsphéro-cytose.

3/ Un enfant atteint d'un caractère DA peut naître de parents sains non atteints par ce caractère : on parle alors de **néomutation**, mutation qui vient d'apparaître lors de la gamétogénèse de l'un des deux parents (si l'on est sûr qu'ils ne sont pas atteints).



M et P réellement aa ??? ou Aa non repéré ??:
 défaut pénétrance, expressivité faible ???

Rechercher une forme fruste de l'affection. Examens complémentaires +++

B- Les caractères dominants sont ceux où se manifestent deux notions importantes : celle de pénétrance du gène et celle d'expressivité du gène.

a- La pénétrance : elle traduit de façon mathématique le fait qu'un génome anormal ne s'exprime pas toujours. Si le gène dominant se manifeste chaque fois qu'il est présent on dit que la pénétrance est de 1. On peut formuler la pénétrance de la façon suivante :

$$P = \frac{\text{Nombre total de sujets de phénotype A}}{\text{Nombre total de sujets ayant le gène A dans leur génotype}} = \frac{N [A]}{N \text{ sujets } Aa}$$

La pénétrance varie d'un caractère à l'autre.

Elle est nettement inférieure à 1 pour la polydactylie. Elle est de 1 pour achondroplasie. Ce fait a une implication considérable dans l'appréciation du taux de mutation au locus considéré. Par exemple, pour l'achondroplasie, puisque le gène muté s'exprime toujours: tout sujet achondroplase né de parents sains est le témoin de la survenue d'une mutation à ce locus lors de la gamétogenèse de l'un des parents.

b- L'expressivité: cette notion témoigne du fait que tous les éléments d'un syndrome héréditaire malformatif ou non, ne se retrouvent pas forcément réunis chez tous les sujets porteurs du gène atteint.

Ainsi l'expressivité du gène de la polydactylie est-elle variable.

Dans une même famille certains sujets auront une polydactylie aux mains et aux pieds, d'autres, aux mains seulement, d'autres enfin, à une seule main ou un seul pied.

Ces deux notions d'expressivité et pénétrance peuvent gêner l'analyse généalogique, et surtout la mise en évidence de gènes pathologiques jusque là non détectés. Il existe en effet de nombreuses anomalies DA ayant une **expressivité variable voire fruste** et des sujets porteurs peuvent passer inaperçus de ce fait. Il est donc essentiel de rechercher par tous les moyens des formes frustes chez les parents d'un enfant atteint d'une maladie DA. L'appréciation du risque de récurrence en dépend.

c- notion de pléiotropie: indique le fait qu'une mutation donnant un caractère dominant autosomique peut entraîner des symptômes sur des organes d'origine embryologique différente. Exemple: maladie de Marfan: signes oculaires, cardiaques, osseux.

MALADIE DE STEINERT

DYSTROPHIE MUSCULAIRE AVEC MYOTONIE

Tableau clinique de **gravité variable**

***le plus souvent **début à l'âge adulte**

déficit moteur, amyotrophie, tableau de myopathie

lenteur à la décontraction musculaire: myotonie

calvitie, cataracte, hypogonadisme,

anomalies de la conduction cardiaque

**** rares Formes **congénitales**

essentiellement transmises par les **mères atteintes**

début chez le **nouveau né**

hypotonie majeure, paralysie faciale

détresse respiratoire à la naissance, difficulté d'alimentation

retard du développement moteur et mental

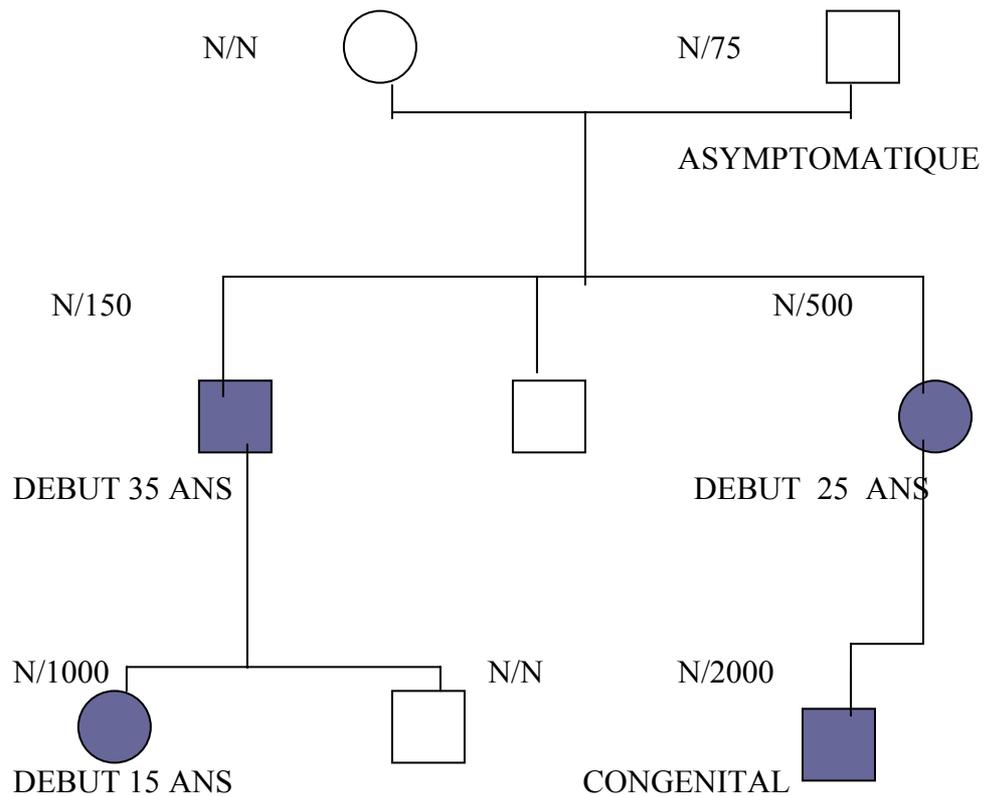
TEMOIN: d'une EMPREINTE MATERNELLE

et d'une ANTICIPATION:

aggravation avec les générations

Maladie par mutation instable: expansion de triplets CTG

EXEMPLE FORME FAMILIALE STEINERT



2- Caractère récessif autosomique (RA).

. Un caractère récessif n'est manifeste que chez un sujet homozygote (aa) pour le gène pathologique a.

. Nous n'envisagerons ici que les caractères récessifs déterminés par les gènes portés sur les autosomes (chromosomes non sexuels).

. Les caractères récessifs autosomiques sont extrêmement nombreux. Ils peuvent réaliser des tableaux malformatifs souvent complexes, soit des anomalies biologiques par trouble inné du métabolisme (Garrod, 1910).

Critères permettant de reconnaître une maladie récessive autosomique.

1/ Les parents sont sains : leur phénotype est normal. Ils sont tous les deux porteurs d'un allèle pathologique. Leur génotype est Aa.

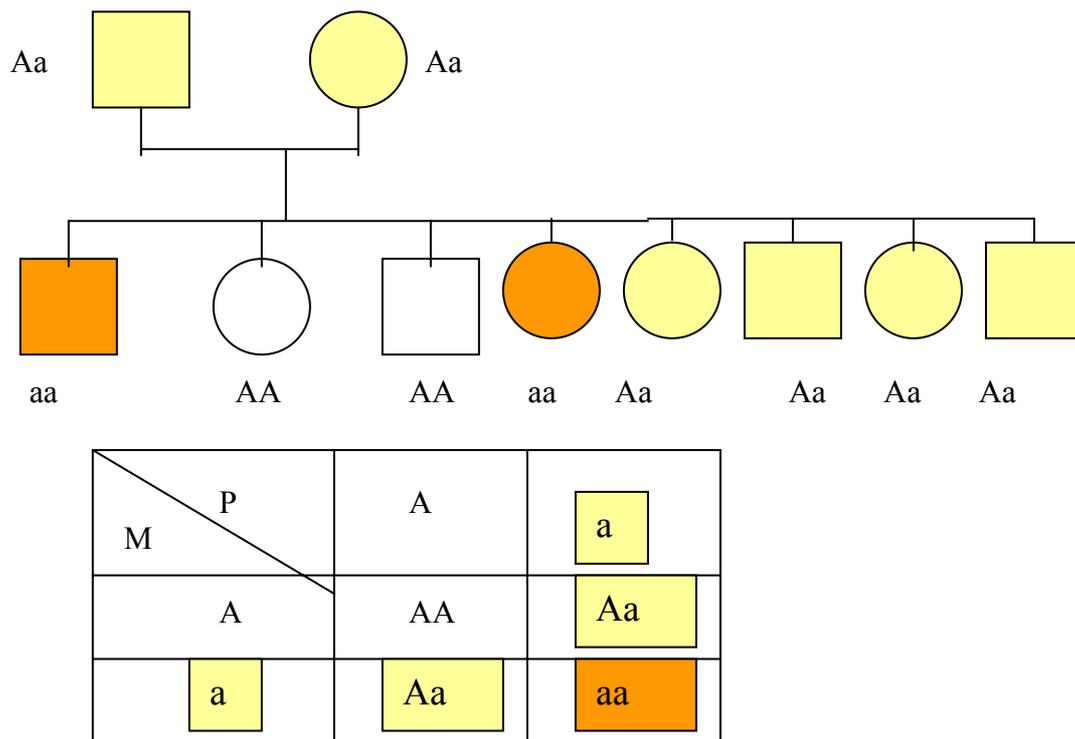
2/ un enfant sur quatre est atteint de la maladie.

3/ Les enfants sains ont habituellement des enfants sains.

4/ Les enfants atteints ont habituellement des enfants sains.

5/ ce qui est important : le taux de consanguinité des enfants atteints est plus élevé que celui de la population générale.

L'arbre généalogique est le suivant :



. Ainsi dans ce type de situation lorsqu'un enfant est atteint d'une maladie dont on sait qu'elle est récessive autosomique, le risque de récurrence est de 1/4 pour chaque grossesse.

Remarques concernant les maladies récessives autosomiques :

- La définition du mode de transmission d'une maladie ou d'une anomalie ne peut être effectuée que par une étude à grande échelle.

- L'étude de quelques familles est totalement insuffisante pour dire que l'on est en présence d'une maladie RA.

En effet, 1/ la taille des fratries est trop courte (2 enfants).

2/ des couples hétérozygotes auront surtout des enfants normaux et ne seront pas recensés, puisque $\frac{3}{4}$ des enfants sont sains.

3/ ces faits vont augmenter de façon artificielle le nombre de famille ayant un enfant ou deux enfants atteints, et peuvent faire penser à une tare dominante et non récessive (en principe si DA un parent atteint, mais défaut de pénétrance).

- Enfin, la détermination du mode de transmission d'une maladie génétique nécessite de connaître la descendance des sujets malades. Ils ne sont pas toujours féconds, dans ce cas il n'est pas possible de trancher sur le mode de transmission.

Exemple de maladie recessive autosomique

LA MUCOVISCIDOSE

Maladie RA la plus fréquente, un enfant sur 2000 à 2500, Gradient de fréquence nord sud, pays celtes.

Manifestations cliniques très variées :

Anténatales rares : Hyperéchogénicité intestinale

Enzymes intestinales éffondrées

Néonatales : ileus méconial occlusion du grêle

Infantiles : troubles du transit

troubles respiratoires dilatation des bronches

Adultes : respiratoires, problèmes de fertilité chez l'homme

Evolution souvent grave (greffe cœur poumon)

Fibrose kystique du pancréas atteinte de la fonction exocrine du pancréas ;

Cystic Fibrosis (C F)

Gene localisé 7q 31.2 **CFTR**

Code pour une proteine qui est un canal chlore

Deux elements intriqués à la membrane cellulaire

Deux domaines de fixation des nucléotides

Une séquence régulatrice centrale

Les mutations :

Soit défaut de production de la proteine

Défaut de glycosylation

Trouble de la fonction régulatrice

Perturbations de la fonction de conduction du canal chlore

Une mutation très fréquente : ΔF 508

Beaucoup d'autres mutations

Diagnostic

clinique : test de la sueur

Biologique : mise en évidence des mutations

ENFANT :

Homozygotes ; soit mutations identiques

soit mutations différentes (dits heterozygotes composites)

PCR pour delta F 508, PCR multiplex pour 8 mutations les plus fréquentes

Technique OLA pour 31 mutations les plus courantes

Recherche des autres mutations très difficile longue et couteuse

PARENTS :

Analyse chez les deux parents et recherche des mutations trouvées chez l'enfant

Analyse chez les apparentés des parents à la recherche des mutations connues dans cette famille et repérage des couples à risque de 25 % car tous les deux hétérozygotes

Mise en place d'un diagnostic anténatal DIRECT si la ou les mutations ont été trouvées

3- Caractères codominants.

Les différents allèles ne sont pas forcément récessifs ou dominants. Certains allèles sont toujours détectables et exprimés, alors le nombre de phénotypes donne le nombre de génotypes.

-Ainsi pour le groupe sanguin MN.

Les caractères M et N sont tous les deux détectables. Il s'agit des deux allèles de ce locus. Les trois génotypes possibles MM, NN et MN peuvent être précisés par l'étude des groupes sanguins dans ce système.

On dit que M et N sont codominants.

Il y a trois phénotypes [M] [N] et [M N].

La transmission des caractères codominants est facile à étudier puisque ces allèles s'expriment tous. Il s'agit d'une transmission mendélienne simple, fonction de la ségrégation méiotique des allèles.

4-L'hérédité intermédiaire.

Les maladies récessives autosomiques ne s'observent que chez le sujet homozygote pour le gène muté. L'hétérozygote est habituellement sain. En fait, il n'en est pas toujours ainsi et parfois l'hétérozygote pour un gène récessif est lui-même atteint.

Il peut en effet exister dans certains cas des manifestations **cliniques** chez l'hétérozygote. Pour d'autres locus existent parfois des manifestations **biologiques** décelables.

1/ Manifestations cliniques chez l'hétérozygote.

Ce sont des maladies où l'homozygote (aa) est gravement atteint, mais où l'hétérozygote (Aa) n'est pas indemne de troubles et présente une forme mineure de la maladie.

L'exemple le plus classique est la □ thalassémie. Dans cette anomalie existe une modification de l'ADN amenant à un défaut de synthèse total ou partiel de la chaîne □ de l'hémoglobine.

L'homozygote présente une maladie gravissime forme majeure de la thalassémie (maladie de Cooley). Il n'y a pas de synthèse d'hémoglobine A chez lui, mais formation d'hémoglobine A2 et d'hémoglobine fœtale d'où un tableau d'anémie grave.

A côté de cette forme majeure existent des formes mineures de thalassémie qui sont le fait des hétérozygotes. Ici il existe une synthèse d'HbF qui représente environ 20% de l'hémoglobine totale.

2/ Manifestations biologiques chez l'hétérozygote.

a- on peut envisager que ces manifestations, existent chez tous les hétérozygotes, mais ne sont pas connues ou repérables.

b- en revanche, il n'est pas rare que les hétérozygotes pour un gène codant pour une enzyme présentent des manifestations non pas cliniques mais biologiques.

En effet dans beaucoup de maladies héréditaires par anomalie du métabolisme, le taux enzymatique du sujet hétérozygote est intermédiaire entre celui du sujet normal et celui du sujet homozygote malade.

Ainsi, schématiquement, l'homozygote sain AA a un taux enzymatique de 100%, le sujet malade (aa) de 0%. Le taux enzymatique du sujet hétérozygote qui ne présente aucun signe clinique est de 50%.

Il s'agit toujours de maladie récessive autosomique avec deux parents hétérozygotes, et un quart des enfants de ce couple atteint par la maladie.

Une conséquence majeure de ce phénomène réside dans le fait que l'on peut, dans ce type de situation, identifier les hétérozygotes porteurs sains du gène pathologique.

Le dépistage des hétérozygotes est un aspect fondamental de ces observations . Pour qu'il soit possible il faut :

1- qu'il s'agisse d'une maladie récessive autosomique ; on sait qu'il en existe environ 2.000.

2- que le mécanisme biochimique de l'affection soit connu et qu'il existe une enzyme ou une protéine à doser et que l'on sache effectuer ce dosage.

3- que la technique de dosage soit suffisamment sensible pour différencier à coup sûr le sujet normal, l'hétérozygote et le malade.

4- Actuellement de nombreux hétérozygotes peuvent être dépistés au moyen des techniques de **biologie moléculaire** qui analysent directement le gène muté et permettent de repérer ses mutations.

Application :

Cette notion de dépistage des hétérozygotes prend tout son intérêt lorsque :

a- l'on est en présence d'un gène fréquent dans une population, donc où beaucoup de sujets sont malades ou hétérozygotes (thalassémie en pays méditerranéen, autres hémoglobinopathies) .

b- au niveau du conseil génétique dans les familles de sujets atteints pour définir les risques de maladie et pouvoir les chiffrer (dépistage des hétérozygotes).

c- enfin au niveau du diagnostic prénatal. En effet un certain nombre d'enzymopathies ont une traduction dans les cellules fœtales du trophoblaste, et peuvent être détectées sur ce matériel. Il devient alors possible de différencier les sujets hétérozygotes ou normaux, des sujets atteints.

Actuellement il n'y a qu'une centaine de maladies génétiques métaboliques pour lesquelles un tel diagnostic prénatal est possible.

Il s'agit toujours de maladies gravissimes, au-dessus de tout traitement curatif, et pour lesquelles un dosage fiable est possible sur les cellules fœtales.

Exemples :

- glycogénose type II
- sphingolipidose (Nieman-Pick, Gaucher)
- leucodystrophie (Krabbe)
- gangliosidoses (Tays-Sachs, Sandhoff)
- mucopolysaccharidose (Hurler, Hunter)

Ces méthodes explorant le phénotype sont parfois remplacées par des techniques d'analyse **moléculaire** du génotype.

5-Maladies récessives liées au sexe.

Le sexe de l'enfant à naître est déterminé par le gonosome contenu dans le spermatozoïde. En effet, l'ovocyte II apporte toujours un X . Le spermatozoïde apporte soit un X et la fécondation donne alors naissance à une fille (46, XX) ; soit un Y et l'enfant sera de sexe masculin (46, XY) .

. Le sujet masculin est dit hémizygote car à l' X correspond le chromosome Y, on ne peut donc parler d'hétérozygote.

.Le sujet féminin est homozygote pour le gonosome puisqu'il existe deux chromosomes X.

. Le chromosome Y est dépourvu de gènes pathologiques, il porte des gènes de différenciation testiculaire sur le bras court (SRY) .

. Le chromosome X porte un nombre considérable de gènes intervenant sur différents appareils. Ces gènes peuvent être normaux ou pathologiques. Par exemple, un gène code pour la synthèse du facteur antihémophilique A . Ce gène peut être muté, l'allèle muté entraîne une synthèse faible ou nulle de facteur antihémophilique.

On conçoit - qu'une femme ayant un gène muté sur ses deux chromosomes X pourra présenter l'anomalie.

- qu'une femme ayant un seul allèle muté sur deux n'aura pas de trouble clinique.
- et qu'en revanche, un garçon qui a reçu un chromosome X porteur d'un gène muté présentera une hémophilie, puisque le gène muté ne sera pas « complété » par un autre gène codant pour le facteur antihémophilique.

Ainsi le garçon porteur du gène est-il hémophile alors que la femme hétérozygote pour ce gène (porteuse) ne présente aucune manifestation clinique.

Un certain nombre de mutations pathologiques peuvent être observées sur le chromosome X. Il s'agit en règle de caractères qui se comportent comme des caractères récessifs liés à l' X.

Citons - le daltonisme, gène pathologique très répandu.

- le déficit en G6PD très répandu dans certain pays.
- l'hémophilie A et B (F VIII) (F IX).
- la myopathie de Duchenne.
- certains déficits immunitaires (Gitlin, Wiskott-Aldrich, Agammaglobulinémie de Bruton).

Tous se comportent comme des gènes récessifs liés au sexe : c'est-à-dire que les garçons sont atteints et les femmes sont conductrices. En fonction de la fréquence du gène on pourra observer des femmes homozygotes pour le gène anormal et donc atteintes (Daltonisme).

Deux situations :

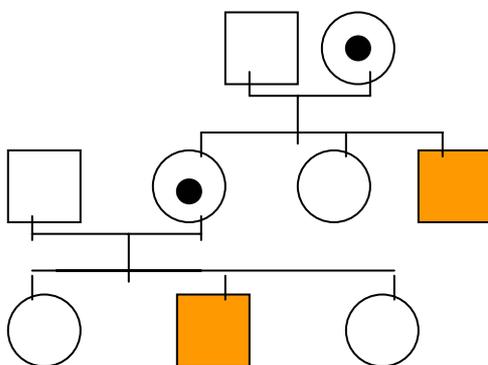
A- Forme familiale

1- Mère transmettrice (porteuse du gène), situation la plus habituelle.

. Les deux parents sont indemnes

. Un garçon sur deux est atteint. Il reçoit obligatoirement, son Y de son père et un X de sa mère. Une fois sur deux l'X transmis est celui qui porte la mutation.

. Un garçon sain a une descendance normale.



Un garçon atteint aura des filles toutes conductrices (elles ont reçu l'X muté de leur père) et des garçons sains (ils reçoivent l'Y du père).

2- En fonction de la gravité de la maladie engendrée par la mutation porté par le chromosome X on peut voir une descendance des sujets mâles atteints (exemple hémophilie, daltonisme D qui ne gênent pas la reproduction du mâle porteur).

Un homme est atteint XDY

- Il donne son Y à ses fils, il n'aura donc que des garçons normaux.
- Il donne obligatoirement son X à ses filles qui seront toutes hétérozygotes conductrices.

3- Les filles peuvent être atteintes.

a- Les filles peuvent être atteintes d'une maladie récessive liée au sexe si le gène est fréquent dans la population (D) c'est-à-dire si leur mère et leur père sont porteurs du gène pathologique.

- un garçon sur deux est malade
- une fille sur deux est malade, l'autre étant porteuse hétérozygote.

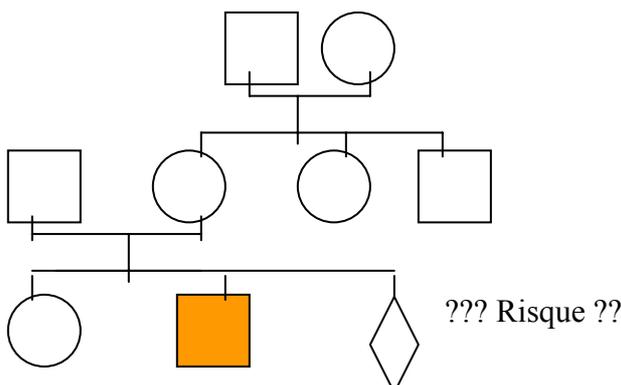
b- Très à part il convient de signaler certains faits rarissimes.

1. Une femme hétérozygote pour le gène de l'hémophilie A peut avoir des manifestations hémorragiques par Lyonisation défavorable de l'X.
2. Des sujets de phénotype féminin peuvent présenter des maladies récessives liées au sexe.

En fait, elles ne sont féminines qu'en apparence et leur génotype ne comporte qu'un seul chromosome X. C'est le cas du syndrome de Turner (45, X), du syndrome de « féminisation testiculaire » par insensibilité aux androgènes (46, XY), avec phénotype féminin.

B- Cas isolé . Un seul garçon est malade dans la famille

- soit la mère est hétérozygote et porteuse de la mutation (2/3)
- soit elle n'est pas porteuse (1/3) de cette mutation ce qui rend le risque de récurrence négligeable (sauf mosaïque germinale)
- ceci indique que le taux de néomutation sur l'X est élevé



EXEMPLES DE MALADIES LIEES A L'X

HEMOPHILIE

Affection hémorragique constitutionnelle liée au déficit d'un facteur de coagulation soit F VIII (hémophilie A : $\frac{3}{4}$ des hémophilies) soit F IX (hémophilie B). Les gènes codant pour ces facteurs ont été clonés, ils sont portés par le chromosome X. La transmission obéit aux lois d'un caractère récessif lié à l'X. L'incidence de la maladie est de 1 garçon pour 5 à 10 000 naissances masculines. Environ 5 000 hémophiles en France.

Il existe une très grande hétérogénéité génétique du fait de mutations de nature très diverse expliquant la très grande hétérogénéité clinique et donc une sévérité variable de l'affection. On distingue des hémophilies :

sévères Fraction coagulante (F VIIIc ou F IXc)	inférieure à 1%
modérées	entre 1 et 5%
bénignes	entre 5 et 30%

Point capital, dans une famille donnée d'hémophilie, la gravité est toujours la même. Environ 1/3 des hémophiles sont la traduction d'une néomutation.

Les types de mutation.

Hémophilie A

Le gène du facteur VIII est localisé en Xq28 (il est distal par rapport au gène du FIX).

Très grand gène de 186 kb, avec 26 exons dont le 14^e et le 26^e sont de grande taille (3Kb, 2 Kb)

ARN m mesure 9 Kb, sa structure est entièrement connue, il code pour une protéine de 2351 acides aminés.

Le facteur VIII proprement dit comprend 2332 acides aminés et comporte 5 domaines ayant des homologies entre eux : A1, A2, A3, B, C1, et C2, il est activé par clivage de la thrombine et comporte alors A1, A2, et A3, C1, C2.

-Les délétions sont rares 4%

-Les mutations ponctuelles fréquentes 45% , très diverses et propres à une famille

-Une inversion segmentaire intéressant l'intron 22 est responsable de 45 à 50% des cas d'hémophilie sévère.

Hémophilie B

Le gène du facteur IX est localisé en Xq 27, il s'étend sur 34 Kb, comporte 8 exons.

L'ARNm mesure 2, 8 Kb et code pour une protéine de 461 acides aminés qui après clivage par activation forme deux chaînes : légère et lourde unies par un pont disulfure.

Les Délétions sont rares

Les Mutations ponctuelles très variables, majoritaires.

Détection des hétérozygotes.

- Il s'agit de repérer les femmes conductrices du gène pathogène dans les familles atteintes.
- Il s'agit de confirmer le caractère sporadique et donc la néomutation dans les hémophilies isolées.
- Le corollaire étant de montrer que certaines femmes sont non conductrices et donc de pouvoir indiquer qu'elles n'ont pas de risque et ne doivent pas entreprendre de diagnostic anténatal.

Formes familiales

Hémophilie A.

Détection de 75% des conductrices par **analyse phénotypique** : dosage de F VIII coagulant, dosage de facteur von Villebrandt, étude du rapport F VIII c / vW Ag. Si le rapport est inférieur à 0,8 – 0,9 la femme est conductrice.

15% des cas : dosages normaux ne permettant pas d'exclure le statut de conductrice.

Analyse génotypique.

Doit être effectuée à partir de prélèvements de sang de toute la famille dont les sujets atteints, les femmes à tester conductrices potentielles.

- Recherche de l'inversion paracentrique
- Etude directe de la mutation exceptionnelle.
- Etude de RFLP dans le gène mais non témoins de la mutation.

Ces études permettent de repérer les marqueurs du chromosome X qui ségrégent en même temps que la mutation de F VIII et donc de différencier les deux X des femmes explorées. (Par exemple un marqueur intragénique (A) repéré par Bcl I et un marqueur extragénique (2) repéré par ST 14 sont notés chez un hémophile, Chaque sujet ayant reçu l'haplotype A/2 présente une hémophilie si c'est un garçon ou est une femme conductrice dans la famille de cet hémophile).

Hémophilie B.

Analyse phénotypique par dosage du facteur IX c et du facteur IX ag et étude du rapport FIXc/FIX ag. Un rapport inférieur à 0,7 indique une conductrice. 60% des conductrices peuvent être diagnostiquées par ce test.

Analyse génotypique fait appel

- aux RFLP intragéniques repérés par une sonde du FIX après action de divers ER.
 - aux RFLP repérés par sondes anonymes localisées près du locus de FIX (DXS 102).
- Il existe un taux de recombinaison d'environ 2% entre DXS102 et le FIX.

Les cas sporadiques.

-Lorsqu'il n'existe aucune atteinte familiale et qu'un seul sujet masculin est atteint on peut envisager l'existence d'une néomutation survenue dans la gamétogenèse de la mère. Ceci est d'autant plus plausible que le statut phénotypique de la femme est normal et qu'un tiers des hémophilies seraient des néomutations.

- Il convient alors de pouvoir étudier la mutation chez le proposant et de définir la lésion génétique en cause. L'utilisation de PCR dans les zones fonctionnellement importantes du gène, associée à un séquençage des produits d'amplification peuvent parfois permettre de définir la mutation en cause. Celle-ci peut ensuite être recherchée chez la mère du sujet. Si elle est retrouvée, la mère est en fait conductrice, la mutation s'est produite lors de la gamétogenèse de l'un des parents. Si elle n'est pas retrouvée dans l'ADN maternel on peut conclure à une néomutation chez elle et éliminer tout risque pour une autre grossesse. Cependant, dans ces situations, des récurrences ont été rapportées ce qui a amené à soulever l'hypothèse d'une mosaïque germinale : certains ovocytes auraient la mutation qui n'est pas présente sur l'ADN somatique de la femme. Ainsi l'état de conductrice ne peut être défini avec une totale certitude.

Le diagnostic anténatal.

L'hémophilie sévère (F VIII ou F IX < 1%) est souvent invalidante, l'apparition d'anticorps peut gêner considérablement le traitement, ceci amène les couples à demander un diagnostic anténatal.

Ce diagnostic n'est envisagé qu'en cas de forme sévère et après confirmation du statut de conductrice.

Il comportera deux temps : un diagnostic de sexe puis un diagnostic d'atteinte d'un éventuel fœtus masculin .

On peut envisager deux situations :

1- étude familiale impossible ou non réalisée ou non informative en biologie moléculaire.

2- étude familiale réalisée et informative.

1- Etude familiale effectuée et haplotype pathologique ou mutation définie, on peut proposer :

- Biopsie de trophoblaste à 11 SA

- Diagnostic de sexe par caryotype fœtal sur le trophoblaste

- Diagnostic d'atteinte si embryon masculin par étude de l'ADN recherche de la mutation sur trophoblaste,

- si embryon atteint interruption

- si embryon non atteint poursuite de la grossesse (et contrôle sur sang fœtal à 18-20 SA en raison du risque de recombinaison si utilisation de marqueurs extragéniques).

2- Etude familiale non réalisée, femme vue trop tard, défaut d'informativité des sondes intra et extragéniques.

- Diagnostic de sexe par échographie à 17 SA

- Si garçon prélèvement de sang fœtal, contrôle du caryotype masculin et dosage des facteurs FVIII ou IX sur sang fœtal, si atteinte une IMG peut être envisagée.

MYOPATHIE DE DUCHENNE

Touche 1 garçon sur 3500, caractère récessif lié à l'X. C'est une dystrophie musculaire débutant vers l'âge de 3 ans, progressive, fatale notamment par atteinte du muscle cardiaque, dont le gène est présent sur le bras court de l'X (Xp21), gène énorme de 2400 Kb. Il comporte 60 exons, un ARN m de 14 Kb qui code pour une protéine du cytosquelette de la cellule musculaire : la **dystrophine**. Cette protéine de 427 Kb, comporte 4 domaines différents dont l'un est formé d'un grand nombre de répétitions d'un motif de 109 acides aminés.

Les mutations en cause.

Délétions surtout, dans plus de la moitié des cas, de taille variable d'une famille à l'autre, pouvant concerner la totalité du gène. Le gène délété empêche la synthèse de la protéine qui n'est pas retrouvée sur la biopsie des malades. (Le gène remanié peut parfois donner lieu à une dystrophine plus courte, responsable de la forme de Becker (1 garçon sur 35000) de début plus tardif et d'évolution beaucoup plus lente).

Mutations ponctuelles rares, très grande variabilité.

Inversions dans le gène

Dépistage des hétérozygotes.

Phénotypique par dosage des CPK chez les mères et femmes de la famille. Le dosage est informatif chez deux porteuses obligatoires sur trois (phénomène de lyonisation).

Génotypique.

Etude de l'ADN par prélèvement de sang chez l'enfant atteint et les divers membres de la famille dont le père de l'enfant.

** Mise en évidence de délétion chez le malade et recherche de celle-ci chez les apparentées, par PCR multiplex.

**Mutations ponctuelles

Par analyse des RFLP intragéniques et de STR intragéniques, par séquençage de produits de PCR d'exons du gène.

Définition de l'haplotype pathologique pour la famille. Nécessité d'une informativité chez les femmes pour pouvoir différencier les deux X et définir celui qui est porteur de la mutation.

Environ 1/3 de néomutation. Cependant des récurrences ont été observées évoquant l'existence de mosaïques germinales chez des mères qui avaient été considérées comme non conductrices.

Souvent impossible si le sujet atteint est décédé et que l'ADN n'a pas été conservé.

Diagnostic anténatal.

Aucun diagnostic phénotypique possible.

Diagnostic génotypique uniquement.

Réservé aux femmes conductrices.

Prélèvement de trophoblaste à 11 SA.

Diagnostic de sexe fœtal par caryotype sur trophoblaste.

Diagnostic d'atteinte si embryon masculin par analyse du DNA du trophoblaste.

a- si forme délétionnelle

recherche de la délétion sur l'ADN du fœtus

diagnostic fiable.

b- si forme non délétionnelle

- recherche de la mutation ponctuelle si elle a été définie

- sinon utilise les marqueurs STR ou de type RFLP à la recherche de l'hapotype connu comme pathologique
comporte un risque de recombinaison, nécessité de calcul de risque tenant compte de la probabilité de recombinaison.

SYNDROME DE L' X FRAGILE FRA X q 27

Deuxième cause de retard mental chez l'enfant après la trisomie 21

Un garçon sur 2500 Une fille sur 5000

Description tableau clinique : Lubs 1969

syndrome de Martin et Bell, Fragilité de l'X décrite en cytogénétique par Sutherland 1977

Clinique : Tableau de retard mental chez des garçons ,
 avec troubles du langage et tendance psychotique
 syndrome dysmorphique, macroorchidie post pubertaire
 atteintes familiales masculine cependant

Particularité de la transmission :

Paradoxe de Sherman :

1 - 20% des hommes transmetteurs sur le plan généalogique n'ont aucun trouble clinique ni cytogénétique: les transmetteurs normaux

2 - 30 % des femmes transmettrices ont un handicap mental.

3 - mais le retard mental est très rare chez les filles d'hommes transmetteurs normaux

4 - le tableau clinique complet ne se voit que dans la descendance de femmes

5 - on observe une aggravation de la symptomatologie avec les générations

Explication

A - On propose qu'il y ait deux types de mutation:

l'une dite prémuation qui ne donne pas de troubles cliniques

l'autre dite mutation complète qui donne les troubles cliniques et dont la manifestation complète apparaît uniquement si la transmission est maternelle

B - Démonstration de la réalité de deux types de mutation

La mutation est réalisée par une amplification d'une succession de triplet CGG située dans un îlot riche en CpG lui-même localisé en 5' du gène FMR1.

** On trouve normalement une série de moins de 50 triplets CGG (le plus souvent 29 triplets).

** La **prémuation** correspond à une amplification du nombre de ces triplets qui se situe entre **50 et 200 CGG**

** La **mutation complète** correspond à une amplification beaucoup plus importante de cette zone avec **plus de 200 CGG**

En outre il existe une **méthylation anormale** de la zone riche en CpG en 5' du gène (hyperméthylation sur l'X porteur de la mutation complète qu'il soit l'X inactif ce qui est habituel ou actif ce qui est anormal). Ceci entraîne un défaut de synthèse de la protéine FMRP.

Enfin certains sujets malades ou certaines femmes porteuses présentent un tableau qualifié de mosaïque car on observe chez eux les caractéristiques de la prémutation et de la mutation complète.

On peut concevoir les difficultés d'interprétation dans les zones frontières: près de 200 triplets s'agit -il d'une mutation complète?
près de 50 triplets est-ce ou non une prémutation avec son risque d'amplification à la méiose et d'apparition d'une forme complète avec retard mental grave?

Enfin des mutations dans le gène FMR1 ont été décrites sans qu'il y ait l'amplification et aboutissent à un tableau clinique typique.

Conclusions:

La Mutation complète n'apparaît pas dans la descendance d'hommes prémutés

La mutation complète n'est observée que dans la descendance de femme prémutées ou mutées

Le passage de prémutation à mutation complète ne se fait que par une transmission féminine

Il ne semble pas y avoir de retour de la forme mutée complète à la forme prémutée

Pas de notions sur la descendance de sujets masculins ayant la mutation complète

L'analyse au niveau des spermatozoïdes montre une forme prémutée chez des hommes ayant la mutation complète: ceci évoque le fait que la mutation complète se met en place en post zygotique.

CYTOGENETIQUE

La fragilité est observée au caryotype constitutionnel sur culture de lymphocytes, sous forme d'une cassure sans perte du fragment à l'extrémité de l'X en q27. Le % de mitoses avec fragilité varie d'un sujet à l'autre et dans une même fratrie et diminue avec l'âge. L'utilisation de milieux de culture spéciaux favorise la visualisation de l'anomalie. Elle n'est pas présente chez les sujets porteurs de la prémutation moléculaire.

La fragilité est très difficile à mettre en évidence chez les mères de sujets atteints de syndrome clinique complet et ne concerne qu'un des deux X. Le % de mitose l'exprimant est faible. Elle témoigne d'une mutation complète.

Le diagnostic cytogénétique est important à deux titres:

1 Il permet souvent de faire le diagnostic de Fra X dans les cas typiques

2 Il permet d'éliminer une autre cause chromosomique de retard mental +++

3 si l'examen est normal ceci n'élimine pas le diagnostic mais impose le recours aux techniques d'analyse de l'ADN. Seules celles ci pourront repérer une forme avec prémuation.

C- LE CONSEIL GENETIQUE.

Le conseil génétique définit le risque d'atteinte de l'enfant à naître. Ce risque s'exprime en terme de **probabilité**.

Différentes circonstances peuvent être envisagées.

- 1- Définition du risque pour une grossesse faisant suite à la naissance chez le couple considéré d'un enfant ayant une maladie génique caractérisée.

En fonction du diagnostic porté chez le 1^{er} enfant atteint (ou proposant) on peut définir le risque pour une autre grossesse.

- . risque de 1/4 en cas de couple hétérozygote pour une maladie récessive autosomique.
- . risque de 1/2 si un sujet est porteur d'un caractère dominant autosomique.
- . risque d'un garçon atteint sur deux si une femme est porteuse d'un gène pathologique porté par le chromosome X
- . anomalie polygénique.

2- S'il n'existe pas de tare dans la famille, l'appréciation du risque implique de connaître la fréquence des gènes pathologiques et des différents génotypes dans la population.

La génétique des populations s'intéresse à cette répartition des gènes et des phénotypes, et étudie la fréquence d'apparition des mutations, toutes notions indispensables pour établir un conseil génétique.

- 3- Certaines populations à risque doivent être vues en consultation de conseil génétique.

. sujets apparentés : qui doivent être informés du risque avant le mariage, ou avant le début d'une grossesse.

. couples stériles ou couples ayant eu des fausses- couches à répétition et ou un enfant mort-né malformé.

Dans ces situations un caryotype du couple est souhaitable. Rappelons que lorsqu'il y a un enfant mort-né malformé, il est essentiel d'avoir examiné cet enfant mort-né. Chaque fois que ceci se produit il paraît souhaitable de faire des photographies, des radiographies du squelette complet, un examen anatomo-pathologique, un éventuel prélèvement de peau ou de sang pour étude du caryotype, éventuel prélèvement de foie pour examens biochimiques. L'ensemble de ces investigations permettra alors de classer l'anomalie de l'enfant et de préciser son mode de déterminisme et donc le risque de récurrence d'un tel accident.

4- Enfin le conseil génétique s'exprime toujours et de toute façon en terme de probabilité ou de risque. Dans certains cas l'anomalie fœtale peut être repérée par des examens prénataux, il s'agit du diagnostic prénatal qui fournit des certitudes et non des probabilités.

GENETIQUE CHROMOSOMIQUE

Il s'agit d'un aspect de la génétique humaine. On s'intéresse ici directement aux chromosomes et à leur aspect.

Fait capital, en étudiant les chromosomes, on ne peut voir les gènes qui sont présents au niveau de la molécule d'ADN, c'est donc une étude à une toute autre échelle que celle des gènes.

Pour réaliser une étude chromosomique il faut nécessairement faire une culture de cellules, en effet les chromosomes ne sont analysables qu'au stade de la mitose du cycle cellulaire, plus précisément lors de la métaphase.

I- LE CARYOTYPE HUMAIN , LES CHROMOSOMES.

-Le caryotype humain normal a été décrit en 1956 par Tijo et Lewan. Ces auteurs ont montré la présence de 46 chromosomes dans le noyau de toutes les cellules humaines répartis en 23 paires = 22 paires d'autosomes et 1 paire de gonosome XX chez la femme, XY chez l'homme. Les cultures de cellules utilisées pour étudier le caryotype humain peuvent être des cultures de fibroblastes (obtenues par culture de tendon, d'aponévrose ou surtout de biopsie cutanée), mais surtout de lymphocytes (réalisées en prélevant quelques ml de sang chez le sujet dont on veut étudier le caryotype). Le sang est mis en culture en présence d'un mitogène la phytohémaglutinine.

Après différentes étapes techniques, il est possible d'établir le caryotype du sujet.

-Le classement des chromosomes se fait grâce à deux éléments :

1/ d'une part la taille (décroissante de 1 à 22) et l'indice centrométrique (rapport de la taille du bras court sur la longueur totale du chromosome).

2/ d'autre part des techniques de marquage des chromosomes permettent une identification parfaite de chacune des paires chromosomiques. Ces techniques dites de banding comprennent :

a-l'action de la chaleur ou dénaturation thermique ménagée qui donne des bandes R après coloration des préparations,

b-la digestion enzymatique par la trypsine qui donne des bandes G après coloration,

c-action sur les préparations de produits fluorescents et observations en lumière U.V. donnant des bandes Q sur les chromosomes.

-Les chromosomes sont répartis en 7 groupes :

groupe A comprenant les paires 1, 2 et 3 ; groupe B : 4 et 5 ; groupe C : 6-7-8-9-10-11-12 et X ; groupe D : 13-14-15 ; groupe E : 16-17-18 ; groupe F : 19-20 ; groupe G : 21-22-et Y.

-Chaque chromosome contient d'une part une molécule d'ADN dont certains segments sont les gènes et d'autre part des protéines (surtout histones). L'organisation spatiale du chromosome n'est pas encore complètement élucidée. La chaîne d'ADN s'associe aux histones pour réaliser des ensembles appelés nucléosomes qui sont les unités élémentaires de

la chaîne et sont disposées le long de la molécule, comme le montre l'étude en microscopie électronique.

-Après coloration standard, les métaphases révèlent l'existence de deux types de segments chromosomiques :

- . les segments euchromatiques bien colorés
- . les segments hétérochromatiques peu colorés.

Ces segments hétérochromatiques contiennent un ADN dont la structure est répétitive. Ils existent au niveau des centromères, au niveau du bras long des chromosomes 1-9-16 ; au niveau du bras court des acrocentriques (13-14-15, 21-22) ainsi qu'à l'extrémité du bras long du chromosome Y. Il s'agit ici de l'hétérochromatine constitutive présente chez tous les sujets.

Ces segments peuvent être plus ou moins importants d'un sujet à l'autre et présentent donc des variations d'un individu à l'autre. Ces variants chromosomiques sont assez fréquents et n'ont pas de retentissement sur le phénotype du sujet.

Très différente est l'hétérochromatine dite facultative ; elle ne s'observe que dans les noyaux de cellules féminines en interphase et correspond à un des deux X inactivé en interphase.

La formule chromosomique d'un sujet s'écrit en indiquant le nombre total des chromosomes contenus dans le noyau, suivi de la formule gonosomique. Un homme normal a un caryotype : 46, XY, une femme normale : 46 ; XX.

Les anomalies chromosomiques sont de deux ordres :

- il peut s'agir d'anomalies de la structure des chromosomes,
- il peut s'agir d'anomalie de nombre des chromosomes. La première anomalie de nombre a été décrite par Lejeune et coll. En 1959 : il s'agit de la trisomie 21.

II- ANOMALIES DE NOMBRE

A- Excès d'un ou plusieurs génomes.

Il s'agit de triploïdie(3 N), de tétraploïdie (4 N). Anomalies non viables(quelques exceptions).

Causes : anomalie de fécondation. Fécondation retardée, ovule vieilli, ou surmaturité ovulaire.

Triploïdie : Deux mécanismes : polyspermie, ou non expulsion du 2° globule polaire (GP2).

La triploïdie comporte 69 chromosomes. Les formules gonosomiques sont XXY, XXX, XYY ;

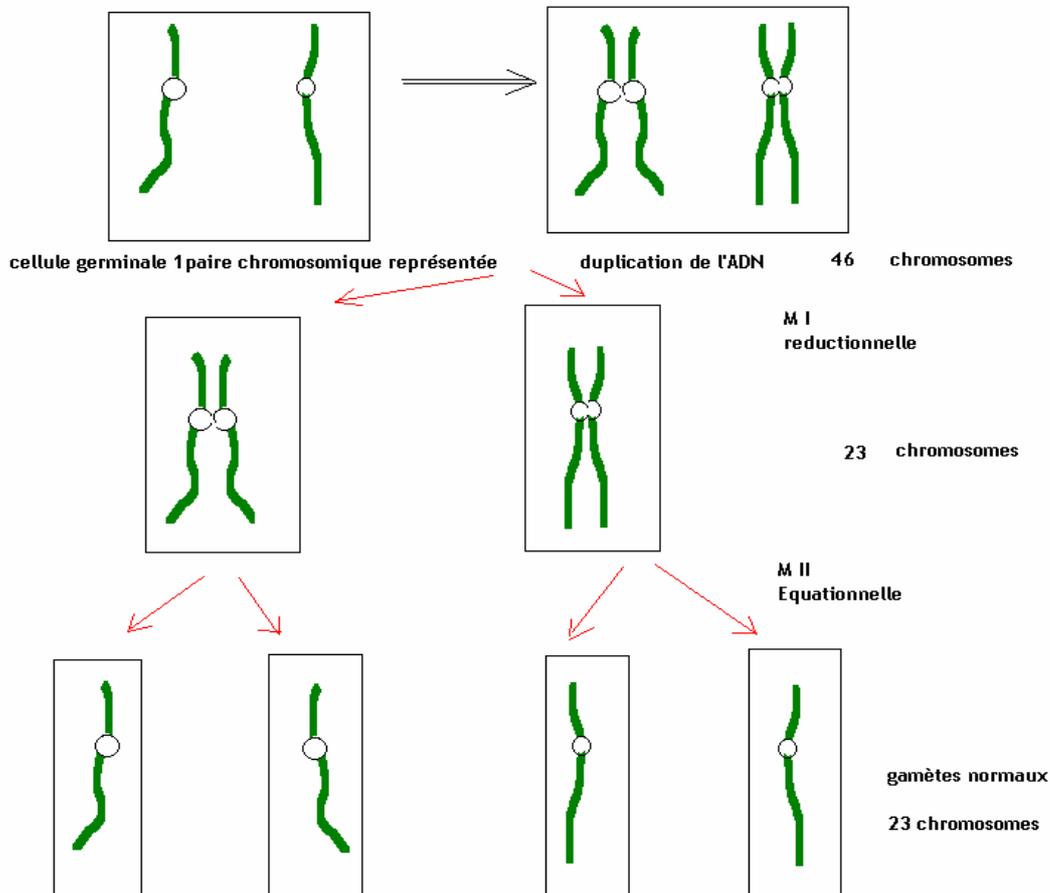
La tétraploïdie comporte 92 chromosomes.

Ces œufs sont éliminés très précocement sous forme de fausse-couche spontanée.

B-Malségrégation méiotique.

Formation d'une trisomie ou d'une monosomie pour tout un chromosome par non disjonction ou malségrégation méiotique.

1. Méiose normale

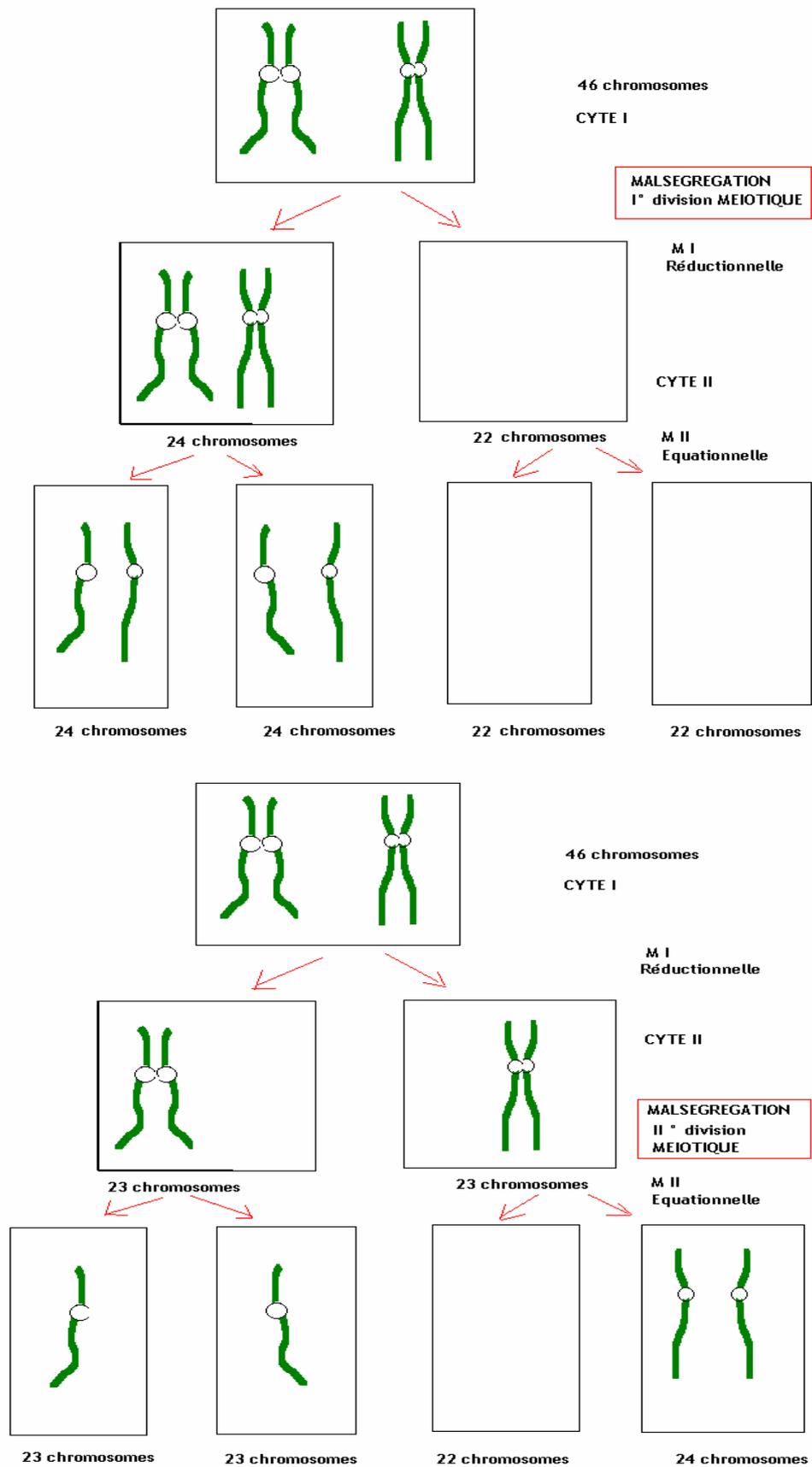


2. Les malségrégations méiotiques

La malségrégation méiotique est un phénomène très important et semble-t-il fréquent. Il peut survenir en (M II) 2^{ème} division de méiose ou surtout en MI ou 1^{ère} division de méiose. Il aboutit à la formation de gamètes anormaux ayant soit un chromosome en trop (ayant alors 24 chromosomes) soit ayant perdu un chromosome (le gamète a alors 22 chromosomes au lieu de 23).

Ce phénomène concerne n'importe quelle paire chromosomique, aussi bien les grands que les petits chromosomes, les autosomes que les chromosomes sexuels. Après malségrégation, il y a formation de gamètes anormaux. Si un gamète ayant 24 chromosomes est fécondé par un gamète normal on aboutit à un œuf à 47 chromosomes présentant une trisomie. En revanche un gamète à 22 chromosomes sera à l'origine d'un œuf à 45 chromosomes ayant une monosomie de tout un chromosome. (La situation habituelle aboutit à la formation d'un œuf à 46 chromosomes donc à la disomie pour la paire concernée). La majorité des œufs trisomiques s'élimine sous forme de fausse-couche spontanée, seules certaines trisomies arrivent à terme (trisomie 21, 13, 18) et les trisomies concernant les chromosomes sexuels.

Les monosomies sont toutes éliminées, souvent de façon très précoce, sauf parfois la monosomie X qui est responsable du syndrome de Turner.



C-Formation d'une mosaïque

1 .accidents mitotiques, post zygotiques après la fécondation.

Soit -non disjonction mitotique soit - perte de chromosome

Donc formation de trois populations cellulaires le plus souvent :

- monosomique = s'élimine non viable (sauf 45,X)
- trisomique = à 47 chromosomes plus ou moins viable et plus ou moins importante.
- normale = à 46 chromosomes plus ou moins importante.

La répartition tissulaire peut être variable notamment au niveau du territoire gonadique.

2 .formation de mosaïque si il existe une anomalie de structure d'un chromosome dans le zygote. Le chromosome anormal remanié se transmet mal lors des mitoses. Il se forme une population cellulaire à 45 chromosomes ayant perdu ce chromosome. Exemple : - chromosome en anneau - isochromosomes.

3 .notion sur les jumeaux monozygotes hétérocaryotes.

Les deux jumeaux dérivent d'un même zygote, mais les blastomères à l'origine de l'un d'eux ont une formule chromosomique différente de celle des blastomères qui ont servi à réaliser l'autre.

D- Aberrations chromosomiques et avortements spontanés.

-La fréquence des avortements spontanés est estimée à environ 10% des grossesses déclarées . En fait, il semble que beaucoup d'interruptions se fassent de façon très précoce dans les deux premiers mois voire dans la 1^{ère} quinzaine de la grossesse.

-Les avortements précoces ont très souvent une origine chromosomique. Les travaux de Boué et coll. ont montré l'existence d'une anomalie chromosomique dans 60% des cultures de produits d'avortement.

En fonction du stade d'arrêt de la grossesse, le taux varie :

-75% d'anomalies pendant les 6 premières semaines, 23% de la 8^{ème} à la 12^{ème} semaine.

-ensuite le taux diminue et interviennent les causes infectieuses, métaboliques (diabète, HTA), anatomique : béance du col.

-Plusieurs faits ont été notés grâce à ces travaux.

a- Certaines aberrations observées sur les œufs, sont inconnues en pédiatrie, car toujours létales.

-trisomie : A, B, C, et E. (toutes trisomies = 52%, la trisomie 16 est la plus fréquente.)

-triploïdies (29%) et tétraploïdies (6%).

-doubles trisomies autosomiques (1,7%).

Pour beaucoup la mort de l'œuf est très précoce et l'embryon est inexaminable.

b- D'autres peuvent se voir en clinique humaine à terme trisomie 13-18-21.

c- Particulièrement frappante est la fréquence de la mort des œufs 45X.

Ils représentent 15% du total des aberrations observées. Donc beaucoup meurent et très peu arrivent à terme. On ne sait expliquer pourquoi certains caryotypes donnent lieu à une fausse couche et d'autres vont à terme. Par contre très peu de 47, XXY dans les avortements.

d- les **anomalies de structure** représentent environ 4% des anomalies observées dans les FCS.

-Les facteurs favorisant les FCS par anomalie chromosomique.

1/ l'âge maternel favorise les malségrégations de façon très nette, notamment celles qui peuvent aller à terme 21-13-18-X , mais non les autres trisomies ni les triploïdies.

l'âge paternel joue un rôle, mais très très peu important en comparaison.

2/cycles longs et irréguliers à ovulation tardive évoquant une surmaturité de l'ovule, de même que fécondation retardée, délai ovulation fécondation = favorise les accidents de triploïdie.

En tout cas, les avortements spontanés apparaissent comme un phénomène de régulation biologique salulaire.

III- ANOMALIES DE LA STRUCTURE DES CHROMOSOMES

A / Les cassures chromosomiques.

Les anomalies de la structure des chromosomes se produisent pendant la gamétogénèse. Elles supposent toutes la survenue de cassures et la formation de ce fait d'un gamète porteur de l'anomalie.

Les cassures chromosomiques peuvent être induites expérimentalement en culture de cellule par des irradiations (radiations ionisantes, UV) par des virus, par des produits chimiques (antimitotiques notamment). Ces cassures chromosomiques sont habituellement sans conséquence car la réparation de la chromatine se fait spontanément. A titre exceptionnel, la réparation peut ne pas se faire où se faire de façon anormale, aboutissant si cette anomalie intéresse la gamétogénèse à la formation de gamètes dont le nombre de chromosomes est normal mais où existe une anomalie de structure.

B/ Différents types d'anomalies de structure ont été décrits :

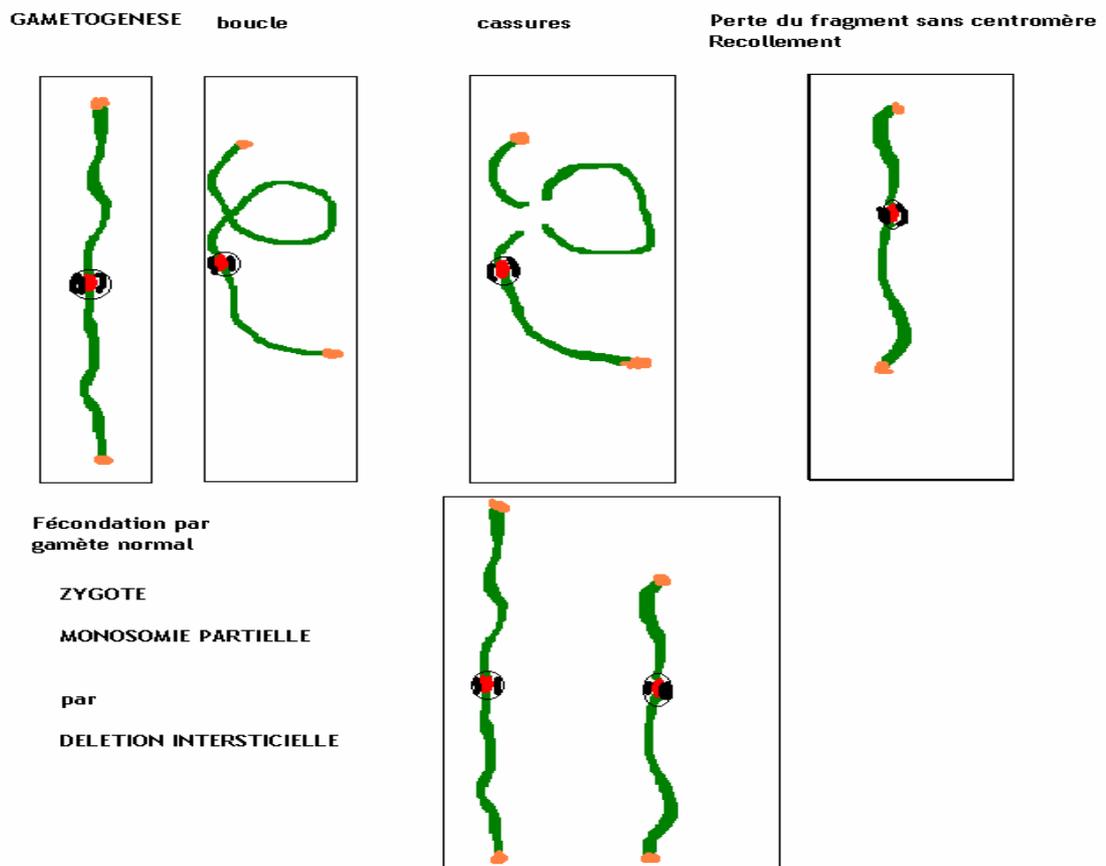
1. Déléation partielle d'un chromosome

Il s'agit de la perte d'un segment de chromosome. Elle nécessite la survenue de deux cassures, l'élimination du segment entre ces deux cassures (en effet, les fragments acentriques disparaissent au cours des divisions cellulaires) et enfin la reconstitution (par soudure des fragments restants) d'un chromosome plus petit.

Le zygote porteur de ce chromosome présentera une **monosomie partielle** (qui peut être viable). Il existe en règle des troubles importants chez le sujet ayant une délétion autosomique et cette anomalie ne se transmet pas, le sujet étant le plus souvent incapable de se reproduire.

Si la délétion est de faible importance, le chromosome remanié peut se transmettre à la génération suivante.

Formation d'une délétion



Certaines délétions sont d'assez grande taille pour être repérables sur le caryotype après marquage ; c'est le cas le plus fréquent. Des délétions de tous les chromosomes ont été décrites.

Ainsi des délétions 5p-, 4p- etc...Xq-, Xp-, Yq- etc... ont été observées.

Certaines délétions sont de petite taille et souvent non repérables au caryotype. La mise en évidence de ces délétions est réalisée grâce aux techniques d'hybridation in situ avec sondes fluorescentes locus spécifiques. Ainsi on observe l'absence du signal attendu sur un chromosome alors qu'il est noté sur le chromosome homologue en cas de délétion de petite taille. On parle alors de **microdélétion**. De nombreux syndromes cliniques en rapport avec une microdélétion ont été décrits. On peut citer :

le syndrome de Prader Willi et d'Angelman par microdélétion en 15q11,

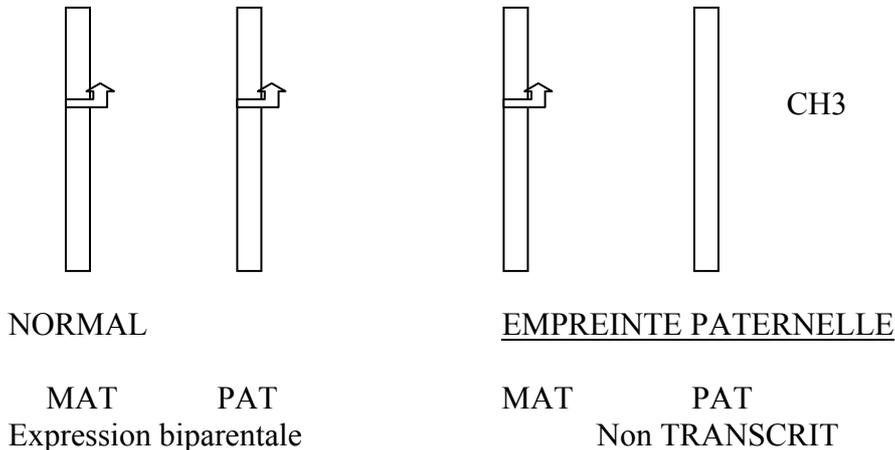
le syndrome de DiGeorge et apparenté par microdélétion en 22q11

Certains syndromes microdélétionnels ont permis de mettre en évidence le phénomène d'empreinte parentale.

L'EMPREINTE PARENTALE

Si un gène est soumis à empreinte son expression dépend du sexe du parent qui transmet le gène (paternel ou maternel). L'origine parentale est le déterminant de l'expression ou non du gène soumis à empreinte.

En situation habituelle les deux allèles du gène sont fonctionnels, en situation d'empreinte seul l'allèle non soumis à empreinte est exprimé. L'empreinte correspond à la non expression d'un allèle.



UNE SEULE COPIE DU GENE EST ACTIVE : MONOALLELISME

Peut varier dans le temps : embryon adulte

L'expression du gène est monoallelique, ceci peut induire des conséquences pathologiques quand le seul allèle fonctionnel est absent ou non fonctionnel, il y aura alors des troubles cliniques dans deux situations :

I PERTE DE L'EXPRESSION DU SEUL ALLELE ACTIF

1 par deletion du gène actif

2 par mutation dans le gène actif

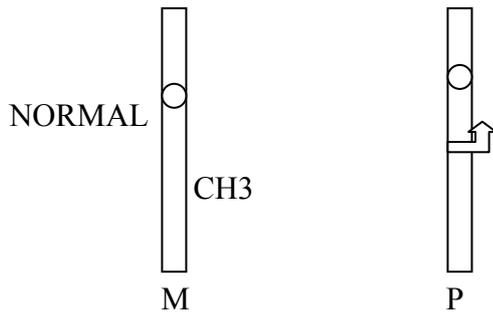
3 par duplication du gène inactif en raison d'une disomie uniparentale

4 par anomalie du centre de l'empreinte qui ne peut assurer la modification épigénétique sur le locus (rend inactif le gène normalement actif)

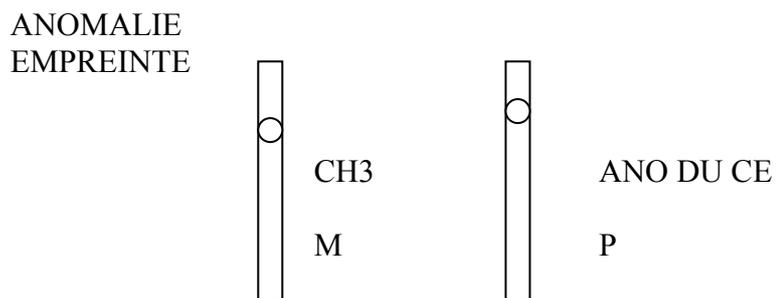
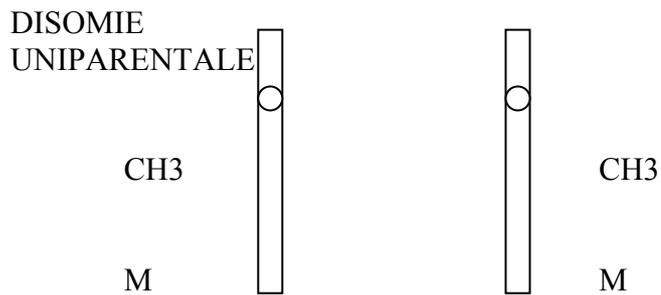
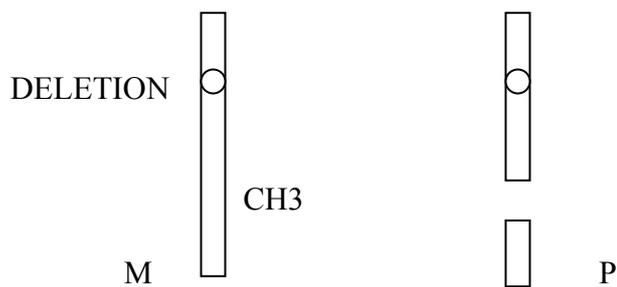
II PERTE DE L'EMPREINTE SUR LE GENE NORMALEMENT INACTIF QUI SE TROUVE ACTIF

Hyperexpression du gène effet de dosage génique

EXEMPLE : EMPREINTE PARENTALE **MATERNELLE**



EXPRESSION EN PATHOLOGIE



Le syndrome de PRADER et WILLI (PWS)

Tableau de **retard mental** touchant garçons et filles.

Au retard mental s'associent :
une obésité, un front étroit, des mains et pieds petits
une hypopigmentation.

Chez le garçon un hypogénitalisme : scrotum petit, testicules ectopiques.

L'histoire clinique permet de noter : des mouvements fœtaux diminués, une hypotonie néonatale, des difficultés d'alimentation, puis une hyperphagie et l'**obésité** débutant vers 2 ans.
Ce tableau clinique est attribué à une deletion 15q par Ledbetter en 1981. Cependant celle ci n'est pas toujours présente.

Deux situations donnent le syndrome :

- 1/ Une microdeletion 15q11-13 retrouvée dans **70 %** des cas
cette **microdeletion** mise en évidence par hybridation in situ fluorescente concerne toujours le chromosome 15 **Paternel**
- 2/ Une **disomie uniparentale Maternelle** de cette région du 15 retrouvée dans **30 %** par analyse de marqueurs moléculaires de l'ADN de cette région.

Le gène snRPN est probablement en cause il est exprimé uniquement par le 15 paternel.

Le syndrome d'ANGELMAN (AS)

Tableau de **retard mental** touchant garçons et filles, décrit en 1965 et rattaché à une deletion 15q en 1987.

Au retard mental s'associent :
Motricité saccadée, accès de rire, comportement joyeux, ataxie, microcéphalie apparue vers un an, brachycéphalie, prognathisme, tire la langue, peau claire, cheveux clairs.
Epilepsie dans 80 % des cas avec tracé EEG caractéristique

Trois situations donnent le syndrome :

- 1/ Une microdeletion 15q11-13 retrouvée dans **50-70 %** des cas
cette **microdeletion** mise en évidence par hybridation in situ fluorescente concerne toujours le chromosome 15 **Maternel**
- 2/ Une **disomie uniparentale Paternelle** de cette région du 15 retrouvée dans **5 %** par analyse de marqueurs moléculaires de l'ADN de cette région.
- 3/ **anomalie de l'empreinte** avec anomalie de la methylation dans **25 à 30 %** des cas

Le gène Ube3A est probablement en cause il est exprimé uniquement par le 15 maternel.

La région 15q 11-13 est une région soumise à empreinte. Il existerait un centre gouvernant cette empreinte qui se fait de façon opposée : expression paternelle de snRPN près du centromère du 15, expression maternelle de Ube3A qui est plus distal.

2. Inversion péricentrique

Une inversion péricentrique se produit par la survenue de deux cassures, l'une dans le bras court et l'autre dans le bras long d'un chromosome. Le segment ainsi isolé tourne autour du centromère. La reconstitution du chromosome se fait par union du segment distal du bras court avec la partie juxtacentromérique du bras long, et union du segment du bras court juxtacentromérique avec la partie distale du bras long. Ce chromosome n'a perdu aucun matériel, il est donc fonctionnellement normal. L'indice centromérique est souvent modifié, une partie du bras long étant maintenant dans le bras court et vice versa.

Cette anomalie peut se transmettre à la génération suivante sans changement. L'enfant peut bien sûr recevoir le chromosome normal du porteur. Il est donc habituel de noter une descendance saine.

Mais on peut observer l'apparition de remaniement du chromosome inversé, présentant alors une duplication-déficience (aneusomie de recombinaison). Le zygote résultant sera monosomique partiel et trisomique partiel pour le chromosome concerné ce qui aura des conséquences graves sur le phénotype de l'enfant.

3. Chromosomes en anneau

-Il s'agit d'une anomalie rare.

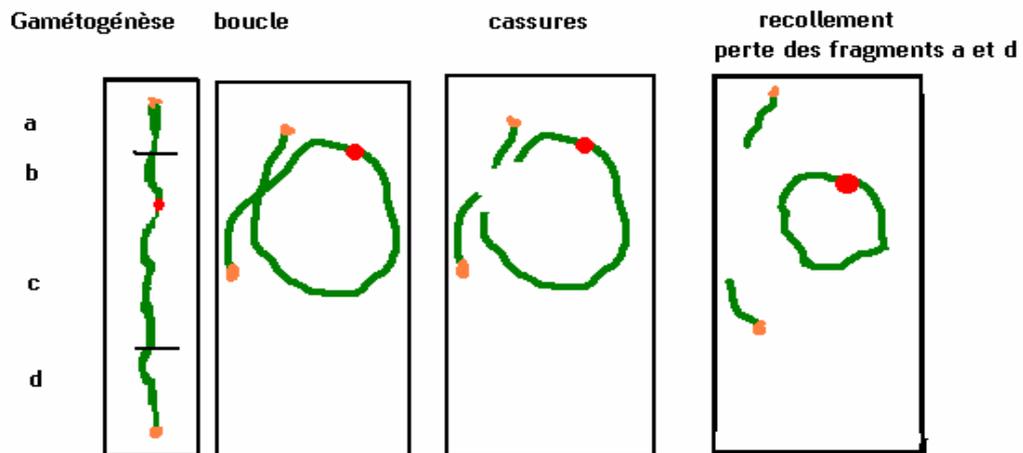
-Elle concerne surtout les chromosomes sexuels mais peut intéresser aussi tous les autres groupes.

L'anneau est un accident méiotique secondaire à la survenue d'une cassure sur chacun des bras du chromosome concerné. Les segments distaux de p et de q se perdent n'ayant pas de centromère. En revanche, la réunion des extrémités du fragment intermédiaire, libéré par les cassures, réalise un chromosome circulaire en anneau (ring).

Le zygote qui reçoit ce chromosome en anneau va se développer. Or l'anneau est très instable et subit des remaniements multiples, aboutissant à la formation de cellules ayant un anneau de taille différente de celle de l'anneau de départ (anneaux plus petits ou plus grands voire doubles). Ces accidents amènent à la perte de l'anneau dans certaines cellules, qui ont alors une monosomie complète pour le chromosome, ceci aboutit à la formation d'une mosaïque (par exemple : $46, X rX / 45, X$).

Habituellement le chromosome en anneau ne se transmet pas à la génération suivante en raison des troubles qu'il engendre chez le sujet porteur d'un anneau autosomique.

Formation d'un chromosome en anneau

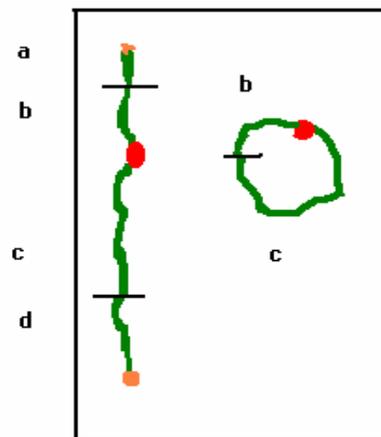


Fécondation avec
gamète normal

ZYGOTE
avec

ANNEAU

MONOSOMIE p(a) et q (d)



4. Les translocations

Les translocations sont des remaniements de structure qui se produisent pendant la gamétogénèse. Il s'agit d'un transfert de matériel d'un chromosome d'une paire à un chromosome d'une autre paire. Leur survenue suppose l'existence de cassures des chromosomes et le recollement des segments isolés dans la cellule germinale qui aboutit à la formation du gamète.

Il existe deux types de translocation

1/ Les translocations par fusion centrique ou Robertsoniennes.

Elles sont spécifiques des chromosomes acrocentriques. La plus fréquente est la translocation 14-21 que nous prenons comme exemple, mais le mode de formation et les conséquences de l'apparition de ce type de translocation sont identiques quels que soient les chromosomes concernés.

-Mode de formation.

Il y a survenue de cassure près du centromère des deux chromosomes. Pour une translocation 14~21 une cassure survient sur le bras court du 14 et sur le bras long du 21 très près du

centromère. Le bras long du 21 vient de souder à la place du bras court du 14 réalisant ainsi un chromosome qui porte le matériel du 14 et du 21.

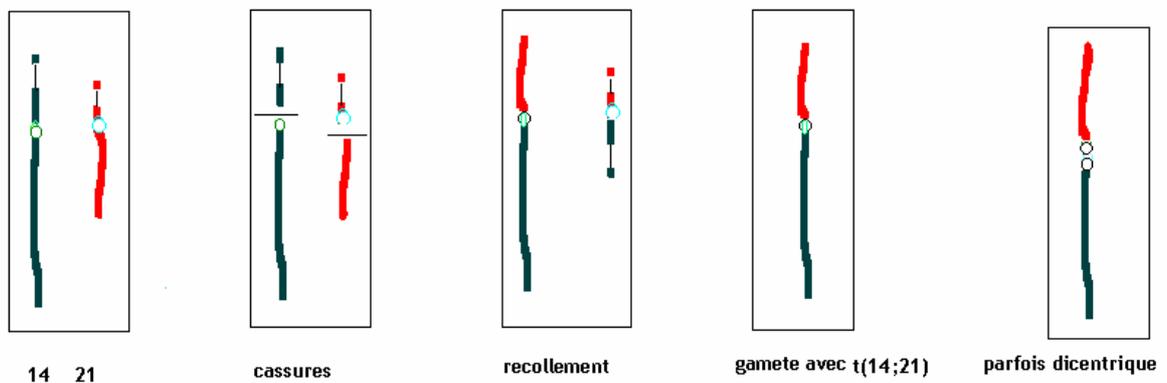
Si les chromosomes ainsi remaniés se trouvent participer à la fécondation, il y a formation d'un zygote à 46 chromosomes. Au cours des divisions le petit élément formé des seuls bras courts est perdu et n'est pas retrouvé dans les cellules de l'individu. La perte de ces bras courts et du centromère n'a pas de conséquence car il s'agit surtout de segments hétérochromatiques.

Le phénotype du sujet est normal, et tout se passe comme s'ils s'agissait d'une translocation équilibrée. Il y a donc en règle que 45 chromosomes dans les cellules du sujet, mais l'un d'eux comporte le matériel du 14 et du 21. Il semble s'être produit une fusion au niveau des centromères de ces deux chromosomes.

Ce type de translocation est bien toléré et ne comporte aucun trouble au niveau du phénotype. Seule la gamétogénèse du sujet porteur peut être perturbée et aboutir à la formation de gamètes puis de zygotes anormaux. Ceci sera envisagé avec la trisomie 21.

Formation d'une translocation par fusion centrique : Exemple : translocation entre un 14 et un 21

GAMETOGENESE

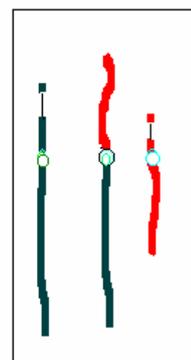


FECUNDATION avec gamète normal

ZYGOTE avec t(14;21)

45 Chromosomes

perte du petit élément



Des translocations par fusion centrique peuvent se produire entre n'importe quels acrocentriques. Le mode de formation est identique, ces translocations sont « équilibrées » et s'accompagnent d'un **phénotype normal**.

La plus fréquente est la translocation 14-21 prise pour exemple, mais il peut aussi s'agir de translocations 13-21 ; 15-21 ; ou de translocations 22-21 ou encore 21-21. Toutes menacent la

descendance du sujet porteur de trisomie 21 avec une référence particulière pour la translocation 21-21.

D'autres translocations peuvent s'observer concernant le 13, notamment la translocation 13-14 la plus fréquente, mais aussi 13-15. Enfin plus rarement on peut trouver des 15-22 ou 14-22 etc...

2 / Les translocations réciproques équilibrées

Les translocations réciproques peuvent intéresser n'importe quelle paire chromosomique (acrocentriques et non acrocentriques et même les gonosomes).

Elles sont différentes des translocations par fusion centrique par leur mode de formation.

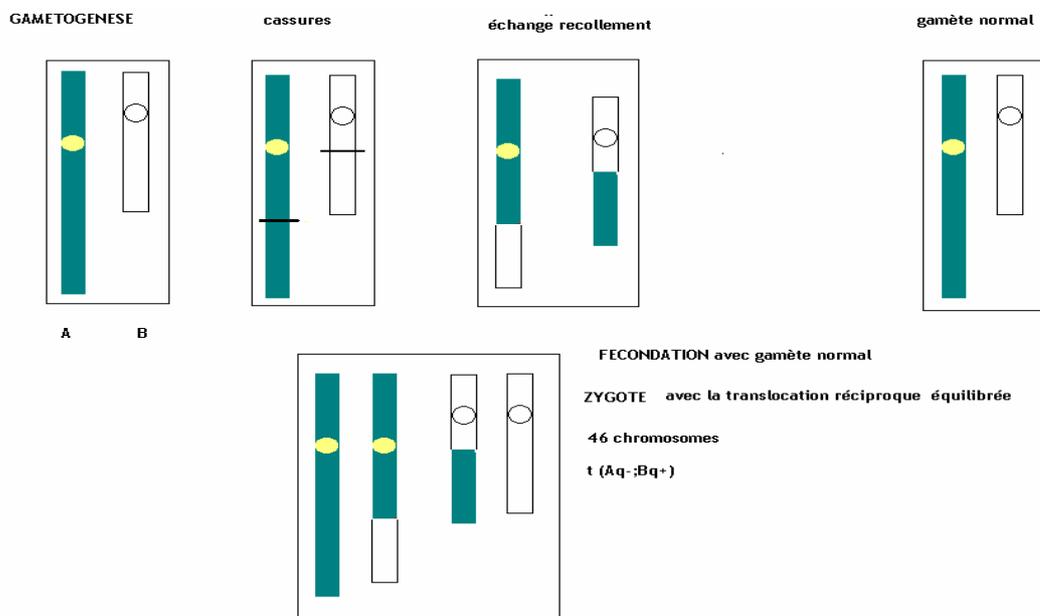
- mode de formation.

Il s'agit d'un échange réciproque de segments chromosomiques entre deux chromosomes de paires différentes survenant après cassure de ces chromosomes et recollement des fragments isolés, dans une cellule germinale.

Si cet échange comporte une perte de matériel chromosomique, il s'agit d'une translocation réciproque déséquilibrée qui pourra avoir un grave retentissement phénotypique après la fécondation. Ceci est très rare.

Dans la majorité des cas, il n'y a pas de perte décelable de matériel on parle alors de **translocations réciproques équilibrées** (TRCP). Si cet échange de matériel équilibré se produit dans une cellule germinale et si cette cellule participe à la formation d'un zygote, alors la translocation sera présente dans toutes les cellules du sujet. Il n'y aura aucune conséquence sur le phénotype de cette translocation qui sera donc totalement méconnue, sa révélation se faisant par la survenue d'accidents de la reproduction.

Formation d'une translocation réciproque équilibrée



Prévalance des translocations réciproques équilibrées

L'existence d'une TRCP équilibrée n'est pas un évènement exceptionnel. On peut estimer la fréquence à 1/ 500 (un sujet porteur sur 500) dans la population générale. Tantôt le sujet chez qui la translocation est repérée est seul à en être porteur, tantôt il s'agit d'une translocation familiale transmise par un des deux parents du sujet. La découverte d'une TRCP impose d'étudier le caryotype des deux parents du sujet.

Si l'un des parents est porteur il faut étudier les frères et sœurs du sujet et effectuer une enquête familiale complète. Le but de cette enquête étant de définir les sujets porteurs dans la famille et ainsi de pouvoir prévoir et éviter les accidents en rapport avec cette translocation au niveau de la descendance.

Conséquences des translocation réciproque équilibrée :

aucune conséquence sur le phénotype

en fait , la conséquence essentielle est le risque de formation de gamètes déséquilibré chez le sujet porteur qui peut aboutir à la formation de zygotes également déséquilibrés.

La ségrégation d'une TRCP au cours de la méiose peut se faire de deux façons

A/ Il s'agit en règle de ségrégation amenant à la formation de zygotes à 46 chromosomes

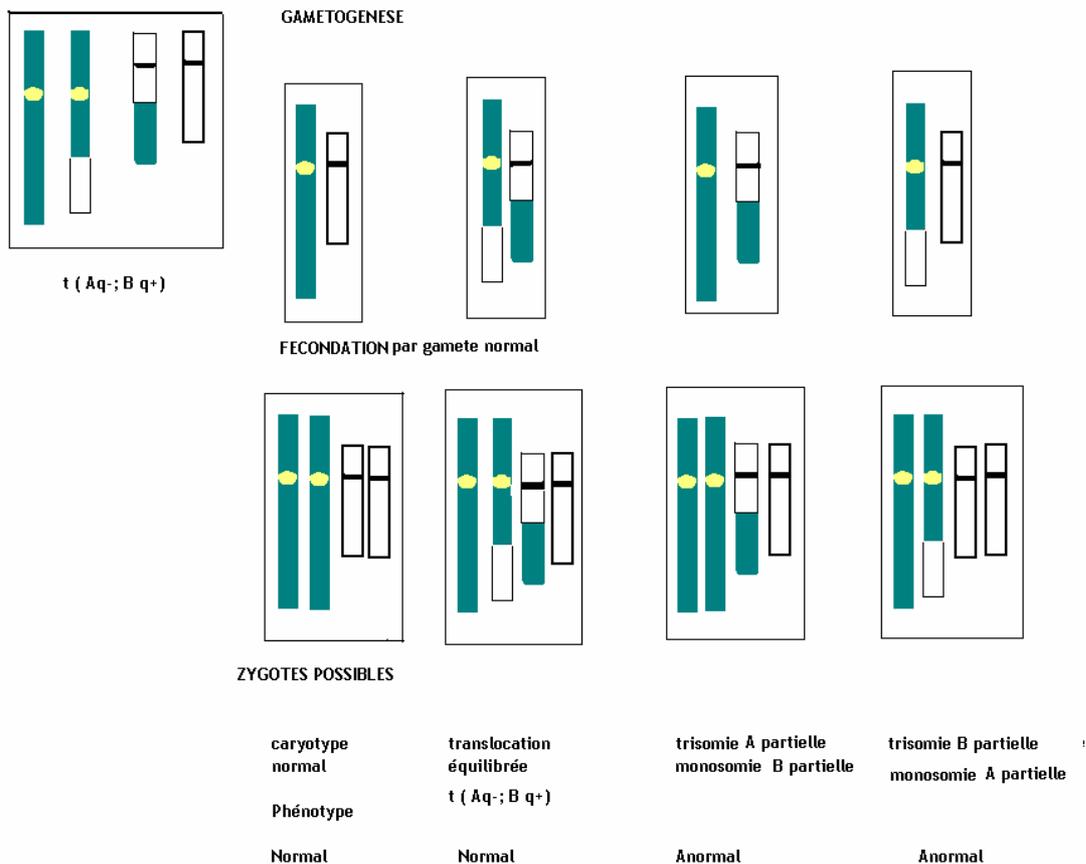
(ségrégation dite 2/2)

Quatre types de zygotes sont possibles

Zygote normal chromosomes normaux ; Zygote ayant la translocation réciproque équilibrée

Zygote déséquilibré ayant une trisomie partielle de l'un des chromosomes (A) et une monosomie partielle de l'autre chromosome (B) ;

Zygote déséquilibré ayant une trisomie partielle de l'un des chromosomes (B) et une monosomie partielle de l'autre chromosome (A)



B/ Beaucoup plus rarement , il peut y avoir formation de zygotes ayant 47 chromosomes ou parfois 45 chromosomes par ségrégation inhabituelle (dite 3 /1) de la translocation.

Ceci concerne surtout les translocations intéressant un chromosome de petite taille (F ou G) et où les segments échangés sont de petite taille.

Quelque soit le mode de ségrégation, on voit qu'il y a possibilité de formation de zygotes déséquilibrés.

De tels zygotes déséquilibrés peuvent amener à la naissance d'enfants anormaux ayant une dysmorphie et ou des malformations et un retard psychomoteur plus ou moins marqué. C'est le genre d'accident qu'il faut éviter en ayant recours au diagnostic chromosomique prénatal lorsqu'une grossesse survient chez un couple dont un des membres est porteur d'une translocation réciproque équilibrée.

Un grand nombre de ces zygotes déséquilibrés n'arrivent pas à terme et donnent lieu à une fausse couche spontanée. La proportion d'enfants anormaux à terme est donc beaucoup plus faible que ne le veut la théorie (50%) ; on observe environ 10% de caryotypes fœtaux déséquilibrés au 3^o mois de la grossesse lorsque le caryotype fœtal est réalisé après amniocentèse.

La survenue de fausse couche spontanée répétées peut donc témoigner de l'existence d'une translocation réciproque équilibrée. Il s'agit d'une indication à l'étude du caryotype des couples. Cet examen est souhaitable si deux ou plusieurs fausse-couches spontanées sont survenues associées ou non à la naissance d'enfants morts nés ou malformés et aussi d'enfants normaux. Cette étude objective l'existence d'une translocation chez environ 4% des couples dans ces conditions. Ces translocations peuvent être notées aussi bien chez l'homme que chez la femme.

IV LES ANOMALIES DES AUTOSOMES

A TRISOMIE 21

La trisomie 21 ou « mongolisme » est la plus fréquente des anomalies chromosomiques. Elle intéresse une grossesse sur 700 et ceci sous toutes les latitudes et dans toutes les ethnies.

Si la description clinique du « mongolisme » est ancienne, c'est en 1959 que Lejeune et coll. montrèrent qu'elle est due à une trisomie du chromosome 21. Il s'agissait alors de la description de la première aberration chromosomique dans l'espèce humaine.

Cette affection est plus souvent observée chez des garçons que chez des filles.

Il s'agit en règle d'un accident unique dans une famille mais l'on sait depuis longtemps que quelques cas de récurrence ont été observés dans certaines familles.

CLINIQUE

Le diagnostic est en règle facile dans le cas typiques. Il repose sur l'observation et la présence simultanée de différents éléments, aucun d'entre eux n'ayant une valeur suffisante pour faire le diagnostic pris isolément.

a/ La dysmorphie faciale est évocatrice

Le faciès est arrondi et aplati. La peau est lâche au niveau du cou. Le crâne est petit sphérique, l'occiput souvent très plat.

-fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, épicanthus, paupières minces, cils rares, hypertélorisme, taches de Brushfield blanchâtres, iris bleus.

Le nez est court, épaté ; aplatissement de la racine par hypoplasie des os propres, narines ouvertes vers l'avant.

La bouche est petite, entrouverte, lèvres épaisses et fendillées, langue grosse, plicaturée souvent en protusion, le palais est oval.

Les oreilles sont petites, molles, arrondies, avec conduit auditif étroit.

La peau est mate et sèche, avec des marbrures fréquente surtout chez le tout petit.

La dysmorphie faciale est souvent évidente chez le nourrisson en revanche elle est parfois difficile à reconnaître chez le nouveau-né.

b/Tronc

-abdomen proéminent, distendu, diastasis des droits, hernies fréquentes.

-bassin large, ailes iliaques écartées.

c/Membres.

-les membres sont courts donnant une petite taille.

-les mains sont plus ou moins larges et courtes.

Doigts épais et courts surtout le pouce et le V

.brachymesophalangie du V et clinodactylie.

.pli palmaire transverse est fréquent.

-les pieds sont larges et courts : écart entre I et II avec sillon profond.

d/Les malformations viscérales sont fréquentes.

-cardiaques : 50% ont une malformation cardiaque = canal atrioventriculaire (50% des malformations) ;communication interauriculaire ou interventriculaire.

-digestives : . sténose duodénale (atrésie ou diaphragme) 1/3 des sténoses duodénales se voient chez des trisomies 21.

. mégacolon, atrésie anale, prolapsus rectal.

e/ Troubles neuropsychiques

L'hypotonie et un signe fondamental

-surtout évidente chez le nouveau-né et le nourrisson. L'hypotonie axiale est le seul signe neurologique chez le nouveau-né.

-c'est un élément de grande valeur pour le diagnostic.

EVOLUTION

-Avec l'âge le syndrome dysmorphique s'atténue progressivement.

-L'hypotonie axiale et périphérique persiste. Cependant les acquisitions motrices vont se faire progressivement mais toujours avec retard par rapport à la normale. L'enfant se tient assis, puis debout, la marche est enfin acquise.

-Progressivement le retard intellectuel sera de plus en plus évident. C'est bien sûr le phénomène le plus grave sur le plan du pronostic de cette maladie. Le quotient intellectuel est en moyenne de 50 . Certains sujets ont un Q.I. inférieur, quelques autres atteignent des chiffres de 70 à 80 . Rien ne permet a priori de savoir si le nouveau-né aura un quotient très faible ou subnormal. Toutes les fonctions sont atteintes surtout la possibilité de raisonnement abstrait, en revanche l'affectivité et la sociabilité sont relativement bien conservées.

-Le développement staturo-pondéral est retardé et insuffisant (la taille adulte est de 1,50 m environ).

-La mortalité est fréquente dans les premiers mois et est fonction de l'existence de malformations viscérales, cardiaques notamment ; sensibilité aux infections virales, respiratoires, mais aussi apparition d'hémopathies. Les leucémies aiguës sont 20 fois plus fréquentes chez les mongoliens que chez les enfants normaux. L'espérance de vie moyenne est de 16 ans. Très peu de sujets atteignent ou dépassent cinquante ans. Le vieillissement est précoce et rapide.

-La puberté est retardée mais se fait de façon normale. Il n'y a pas de cas de paternité connus chez les garçons trisomiques. En revanche, les filles peuvent être enceintes ; la moitié des enfants est trisomique 21, l'autre moitié est normale.

DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE.

Les sujets mongoliens ont le matériel de trois chromosomes 21 dans leurs cellules.

Trois formes peuvent être décrites.

1/ Trisomie 21 libre.

-L'enfant possède 47 chromosomes. Il existe trois chromosomes 21 indépendants dans toutes les cellules.

-Il s'agit de la forme habituelle, observée dans 92% des cas. Cette trisomie se produit par malségrégation méiotique essentiellement en première division de méiose. C'est dans cette forme libre que l'âge maternel intervient. Le caryotype des parents est habituellement normal. De façon exceptionnelle (1% des cas) on peut observer soit une mosaïque très faible de trisomie 21 chez l'un des parents, soit une anomalie de structure (à type de translocation n'intéressant pas le chromosome 21).

Une prévention de certaines de ces naissances est possible en proposant un diagnostic chromosomique prénatal systématique chez les femmes âgées de 38 ans et plus.

47, XX, +21 ou 47, XY, +21

2/ Trisomie 21 par translocation.

-L'enfant trisomique a 46 chromosomes. Il existe deux chromosomes 21 indépendants, le troisième 21 étant transloqué sur un autre acrocentrique (le plus souvent 14, mais aussi 13 ou 15 ou encore 21 ou 22).

-Le tableau clinique est en tout point semblable à celui de la trisomie 21 libre, le pronostic en est identique.

-Les formes par translocation représentent environ 5% des mongolismes.

-Il est ici impératif de faire le caryotype des deux parents :

-soit il est normal, (la moitié des cas), on parle alors de translocation de novo.

-soit il existe une translocation par fusion centrique chez l'un des parents (t 14~21 ou 21~22) on parle alors de translocation familiale.

-Le risque de récurrence en cas de translocation parentale varie en fonction du sexe du parent porteur.

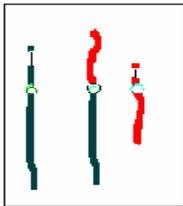
Si le père est porteur le risque de récurrence est de 1/50

Si la mère est porteuse, en revanche, le risque est de 1/5

La découverte de la translocation chez l'un des parents implique de faire le caryotype des frères et sœurs du proposant.

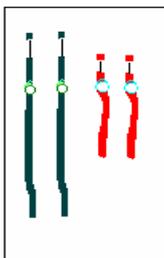
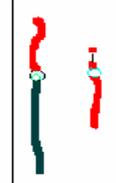
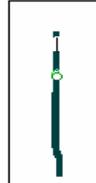
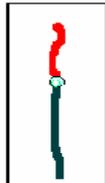
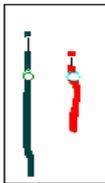
Descendance d'un sujet ayant une translocation par fusion centrique.

t(14q ;21q) 45,XX, -14-21, +t (14q ; 21q)

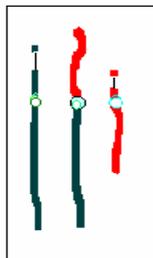


Sujet porteur d'une t(14q; 21q)

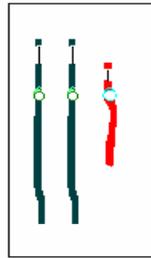
Différents types de gamètes



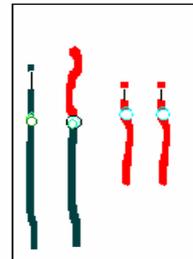
ZYGOTES
caryotype Normal
Phénotype Normal



t(14q;21q)
Phénotype Normal



Monosomie 21
Létal



Trisomie 21 par t(14q;21q)
Phénotype anormal

Cas particulier = trisomie 21 par translocation 21~21. Il existe 46 chromosomes, 2 chromosomes 21 transloqués et 1 chromosome 21 indépendant.

Si l'on observait la translocation équilibrée 21~21 au caryotype parental, il y aurait un risque de 100% de récurrence de trisomie 21 (les seuls gamètes possibles sont en effet soit disomiques donnant une trisomie 21, soit nullosomique 21 aboutissant à une monosomie 21 non viable).

3/ Trisomie 21 en mosaïque.

-Il existe chez l'enfant des cellules normales et des cellules ayant une trisomie 21 libre (3% des trisomies).

-La dysmorphie faciale est parfois moins accentuée mais le pronostic psychique semble être assez semblable à celui de la forme homogène.

-Il s'agit ici d'accident post zygotique survenant tantôt sur un zygote trisomique tantôt sur un zygote normal, la malségrégation mitotique aboutit à la mise en place de cellules trisomiques, et de cellules monosomiques (qui sont éliminées) à côté de cellules normales.

4/ Enfin, on a décrit des trisomies partielles du 21. Elles sont le fait de ségrégation de translocations réciproques intéressant le 21. (Le tableau réalisé est celui d'un mongolisme si le segment distal du bras long du 21 est présent en 3 exemplaires).

Décrite par Patau en 1960. Il s'agit d'une anomalie gravissime et rare (1/5000 à 1/10.000) Il existe une influence de l'âge maternel dans son apparition.

-La sex ratio est normale.

-La grossesse est normale. L'accouchement à terme ou préterme, le poids de naissance est faible.

CLINIQUE

La dysmorphie domine la symptomatologie.

I. face

- . bec de lièvre bilatéral avec fente palatine (gueule de loup) 71%.
- . hypotélorisme au maximum cyclopie.
- . microcéphalie très marquée parfois méningocèle, fréquemment il existe une aplasie du vertex.
- . malformations oculaires. Surtout microphthalmie bilatérale, +ou - diverses malformations : colobome, cataracte, dysplasie rétinienne.
- . oreilles mal ourlées ; hélix martelé.

II. membres

- . mains : polydactylie pratiquement constante, doigts souvent en flexion permanente.
- . pieds : polydactylie -pied en piolet aspect caractéristique -pied bot
- . tronc : diastasis des droits -hernies - spina bifida.

III. Malformations viscérales.

constantes et sévères

1. Cerveau : jamais normal
 - arhinencéphalie (absence ou hypoplasie des bulbes olfactifs)
 - cyclocéphalie, holoprosencéphalie
 - absence d'hypophyse.
 - hypotonie considérable, absence des réflexes archaïques.
2. Malformations cardiovasculaires
 - constantes et graves sans types caractéristiques, souvent associés.
3. Urinaires : (50%)
 - kystes rénaux, hydronéphrose, mégauretère, hypoplasie rénale.
4. Génitales à peu près constantes.
 - utérus bifide -pénis très petit, ectopie bilatérale.
5. Digestives
 - malrotations -hernies.

En outre, présence d'hémoglobine Gower 2 ($\alpha 2 \epsilon 2$).

EVOLUTION

- . mort très fréquente dans les heures qui suivent la naissance ; survie moyenne inférieure à 3 mois.
- . développement psychomoteur nul ; hypotrophie.

DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE

Trisomie libre 47,XX, +13 ou 47,XY, +13, présence de 3 chromosomes 13 indépendants dans les cellules.

Très rares translocations de novo ou familiales, malségrégation d'une Dq~Dq en règle t (13q ;14q). En cas de t (13~13) = 100% de malségrégation comme pour 21~21.

Formes décrites en mosaïque, forme de trisomie partielle.

A noter par ailleurs : fréquence anormale de trisomie 21 libre dans la descendance des sujets ayant une translocation D~D.

C/ TRISOMIE 18

Décrite par Edwards en 1960. Fréquence :1/8000 naissances. L'augmentation de l'âge maternel joue un rôle dans son apparition. Plus de filles que de garçons atteints. Petit poids de naissance (2200 g) hydramios fréquent.

CLINIQUE

I. Tête.

- . crâne : petit, aplati transversalement, saillie occipitale exagérée en chignon, fontanelles très ouvertes.
- . nez : court, fin, bien formé.
- . oreilles : implantées bas, obliques en haut et en arrière, peu ourlées, partie supérieure du pavillon pointue, lobe adhérent, réalise une oreille de faune.
- . hypoplasie du maxillaire inférieur.
- . parfois fente palatine ou labionarinaire.

II. Membres.

- . position du « suppliant »des bras, doigts en flexion permanente, II° et V° recouvrent III° et IV°, arches digitales, absence de pli de flexion distal des doigts, pli palmaire transverse.
- . pieds : bots, varus équin quelquefois .

III. Tronc.

- . thorax étroit, mamelons écartés, sternum court.
- . abdomen hypotonique
- . bassin étroit.

III. Malformations viscérales, constantes et graves.

1. Malformations cardiovasculaires constantes.
2. Malformations urinaires, reins en fer à cheval (1/3 des cas).
3. Malformations génitales
 - ectopie -hypertrophie clitoridienne
4. Digestives : plus rares, hernies très nombreuses
5. Osseuses fréquentes : clavicule courte, spina bifida, luxation de la hanche.

TROUBLES PSYCHOMOTEURS.

-Hypotonie, parfois hypertonie qui se prolonge réflexes archaïques absents.

EVOLUTION.

-mort très rapide , surtout chez les garçons par rapport aux filles d'où sex ratio.

-développement psychomoteur nul.

DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE.

-trisomie 18 libre. 47, XX, +18 ou 47, XY, +18.

D/ MALADIE DU CRI DU CHAT (5p-)

Décrite par Lejeune et coll en 1963. Fréquence mal précisée (1/50.000 ?).

- atteint plus les filles que les garçons
- âge maternel indifférent
- poids de naissance : 2500 g.

CLINIQUE.

I. Tête.

- microcéphalie constante nette.
- hypertélorisme très considérable obliquité en bas et en dehors, épicanthus, strabisme divergent fréquent.
- micrognathisme très impotent.
- oreilles implantées bas, obliques en haut et en arrière, tubercules prétragien.

II. Cri faible, aigu, plaintif : miaulement du chaton, dû à lésion anatomique du larynx.

III. En règle, pas de malformation viscérale majeure d'où survie prolongée.

IV. Hypotonie importante, réflexes archaïques faibles et qui persistent.

EVOLUTION

- hypotrophie staturo pondérale
- surtout arriération considérable, quotient intellectuel varie entre 20 à 50, (quelquefois inférieur à 20).
- quelquefois cardiopathie.
- le cri anormal a tendance à disparaître avec l'âge.

DIAGNOSTIC

-Délétion partielle du bras court d'un chromosome 5 plus ou moins importante. 46,XX, 5p- ou 46,XY,5p- . ou del(5p)
-généralement simple

-Examen chromosomique systématique des deux parents.

-Car parfois la monosomie 5p peut être liée à la ségrégation déséquilibrée d'une translocation familiale intéressant le chromosome 5 (dont le bras court est transféré sur un autre chromosome).

Ainsi certaines familles ont été décrites ayant une translocation réciproque intéressant le bras court du 5 . Dans leur descendance on a noté l'existence d'enfant ayant une trisomie partielle du 5 et d' autres ayant une maladie du cri du chat par monosomie partielle du 5.

V LES ABERRATIONS DES CHROMOSOMES SEXUELS

Nous envisagerons successivement les particularités concernant les gonosomes puis les différentes aberrations gonosomiques.

I Les gonosomes.

Il existe une grande disparité entre les chromosomes sexuels de l'homme.

A. Le chromosome Y.

C'est un chromosome de petite taille (groupe G) . Il comprend deux parties différentes :

a- une zone euchromatique qui correspond au bras court et à la majeure partie du bras long. C'est la portion fixe de ce chromosome. A son niveau se trouvent les gènes de la différenciation testiculaire : SRY localisé en Yp. En effet une délétion de p entraîne un trouble du développement testiculaire. SRY est le gène essentiel du développement de la gonade primitive en testicule. Le testicule intervient ensuite pour permettre la suite de la différenciation. Au niveau du bras long se trouvent des gènes essentiels pour la mise en œuvre et le maintien de la spermatogenèse (AZF a,b et c. , DAZ).

b- une portion hétérochromatique. Il s'agit du segment très fluorescent (en bandes Q) situé à l'extrémité du bras long. Cette zone est sujette à variation. Des variations existent en effet d'un sujet à l'autre et d'une race à une autre. Certains Y sont ainsi très petits, d'autres très grands en fonction de la taille de cette zone hétérochromatique. Son rôle n'est pas défini.

Ainsi l'Y est nécessaire et suffisant pour assurer l'évolution vers le testicule de la gonade primitive. Le testicule fœtal est ensuite responsable de la masculinisation des voies génitales mâles (les canaux de Wolff se développent grâce aux androgènes testiculaires, le canal de Muller régresse sous l'effet du facteur antimullerien d'origine testiculaire).

B. Le chromosome X.

C'est un chromosome beaucoup plus grand que l'Y, il fait partie du groupe C. Il est présent en un seul exemplaire chez l'homme.

A l'inverse du chromosome Y, il est porteur de très nombreux gènes somatiques (et de différenciation sexuelle).

Ainsi la paire de gonosomes est-elle très différente des autres paires chromosomiques du fait de la taille différente des chromosomes, de l'inégalité du nombre de gènes portés . En outre il convient de rappeler qu'il n'y a pas d'appariement en prophase entre l'X et l'Y lors de la méiose masculine, cependant ces chromosomes sont appariés sur un court segment à l'extrémité du bras court de l'X et de l'Y dit zone pseudoautosomique et forment le bivalent sexuel qui est inclus dans la vésicule sexuelle.

Par ailleurs la monosomie X peut être viable, donc un seul X est suffisant pour la viabilité, en revanche, deux X sont nécessaires pour qu'il y ait un développement génital féminin normal. La formule 45,X est létale.

II Le phénomène d'inactivation d'un chromosome X chez la femme.

La théorie de l'inactivation d'un X en interphase dans les cellules féminines a été proposée par Mary Lyon.

Selon cette théorie, tout X en plus de un est inactif du point de vue génique en interphase, mais se duplique normalement lors de la mitose.

Ainsi chez l'homme, l'X présent en un seul exemplaire est actif. En revanche chez la femme, un des deux X s'inactive.

Ce phénomène a une traduction cytologique et une traduction clinique et biochimique.

A. Traduction cytologique.

A avant tout le corpuscule de Barr ou chromatine sexuelle.

Le corpuscule de Barr est une petite masse de chromatine nucléaire collée contre la membrane du noyau et visible dans les cellules féminines (hétérochromatine facultative). Toutes les cellules féminines ont un corpuscule sauf les cellules sanguines, mais celui-ci n'est pas toujours visible dans le noyau. On étudie le sexe chromatinien sur frottis de la muqueuse jugale. Le sexe chromatinien est positif chez la femme normale (10 à 20% de cellules avec corpuscule). Il est négatif chez l'homme normal.

Un autre argument en faveur de la théorie de Mary Lyon est tiré de la pathologie.

En effet, un sujet turnérien (45,X) ayant un seul X, a un phénotype féminin mais n'a pas de corpuscule de Barr. En revanche un sujet atteint de Klinefelter (47,XXY) a un sexe chromatinien positif ce qui est tout à fait anormal chez un homme. Enfin chez un sujet ayant une formule 48, XXXY on peut noter la présence de deux corpuscules dans certaines cellules. Ainsi le nombre de corpuscule de Barr est égal au nombre d'X moins un.

B l'incorporation à une culture de cellules de bromodesoxyuridine

(BrDU) ou de thymidine tritiée met en évidence une différence d'incorporation dans l'ADN entre les deux X. L'un est fortement marqué, l'autre est beaucoup moins marqué dit à réplification tardive. Il y a donc une différence entre les deux, et un asynchronisme lors de la réplification de l'ADN. L'X a réplification tardive est l'X inactif et son aspect est différent de celui de l'X actif ce qui permet de les reconnaître.

B. Traduction clinique et biochimique.

a- Le gène codant pour la glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) est porté par le chromosome X.

1. un homme normal ayant un seul X a un taux semblable à celui d'une femme normale (100%) qui possède pourtant deux X. (On pouvait s'attendre à trouver un taux double chez la femme).

2. un homme atteint du déficit (B-) a un taux de G6PD de 0%, de même qu'une femme atteinte (B-B-).

3. en revanche, une femme hétérozygote (B-B+) a en moyenne un taux de 50%. Ceci est un argument en faveur de l'inactivation au hasard de l'X.

Enfin en fonction de la distribution préférentielle de l'inactivation sur l'X muté ou sur l'X normal, on pourra observer chez la femme hétérozygote des taux de G6PD allant de 100 à 0%, donc une grande variabilité d'une femme à l'autre.

Conséquences.

1. Il y a une très grande difficulté à dépister les hétérozygotes pour une tare portée par l'X, l'individu étant formé d'une juxtaposition de cellules qui ont une fonction normale et de cellules dont la fonction est nulle.

2. On conçoit que l'on puisse observer des accidents hémorragiques chez des hétérozygotes pour l'hémophilie par lyonisation défavorable entraînant une chute du taux de facteur antihémophilique.

b- L'albinisme oculaire rétinien, gène porté par le chromosome X. Il entraîne chez l'homme atteint un albinisme total au fond d'œil ; en revanche, chez une femme hétérozygote on notera une juxtaposition de taches colorées et non colorées au fond d'œil.

L'inactivation d'un X se fait très tôt (3^e semaine de la vie intra-utérine). Ainsi il n'y a pas de corpuscule de Barr pendant les 20 premiers jours suivant la fécondation, l'inactivation est secondaire. Les deux X sont actifs et nécessaires au bon développement embryonnaire. Chez les sujets 45,X la présence d'un seul X amènerait au développement anormal de la gonade.

Cette inactivation est partielle.

Elle intéresse la majeure partie du bras long et une portion du bras court de l'X. Une partie du bras court ne subirait pas d'inactivation et peut donner lieu à des synthèses enzymatiques en interphase (sulfatase).

Lorsqu'il existe un remaniement de structure d'un X on observe une modification du corps de Barr : délétion du bras long de l'X = pas de corpuscule ; isochromosome pour le bras long de l'X = présence de corpuscule plus volumineux que normalement .

C'est un phénomène stable qui se transmet aux cellules filles.

Ce phénomène est réversible à l'occasion la méiose.

Il est mis en jeu grâce à l'existence d'une centre de l'inactivation situé sur le bras long de l'X (Xq 13) . Ce centre est capable de compter le nombre d'X présent dans la cellule. A son niveau intervient un gène qui est transcrit à partir de l'X qui va être inactivé. Ce gène XIST est transcrit en un ARN m non traduit et qui diffuse le long du chromosome et l'inactive. L'X ainsi inactivé aura une méthylation des C dans les gènes et les zones inactivées. Certaines régions de l'X notamment de l'X p ne sont pas inactivées on dit qu'elles échappent à l'inactivation. L'inactivation ne concerne pas l'extrémité du bras court de l'X qui est homologue de l'extrémité du bras court de l'Y. Cette zone prend le nom de zone pseudo autosomique (PAR1). Un tel segment existe beaucoup plus petit à l'extrémité du bras long de l'X et de l'Y (PAR2). PAR 1 comporte notamment un gène essentiel dans la croissance staturo pondérale appelé SHOX qui est exprimé par les deux X de la femme et par l'X et l'Y chez l'homme.

III Le syndrome de Turner.

- . La nature chromosomique de cette anomalie, dont la description clinique a été faite par Turner en 1938, fut précisée par Ford en 1959.
- . Sa fréquence est de 0,4 / 1000 filles.
- . La symptomatologie est dominée par les conséquences de la dysgénésie gonadique.

Forme typique.

- La dysmorphie est évidente.

Elle comprend :

- a- petite taille.

Visible souvent dès la naissance, réalisant un tableau de retard de croissance intra-utérin . A ce stade peut exister un lymphoedème prédominant au dos des pieds et des mains (Bonnievie Ullrich) qui disparaît secondairement. Ce tableau est évocateur surtout si s'associent d'autres dysmorphies.

La taille définitive adulte est de 1,40 à 1,45 m.

- b- pterygium colli : palmure allant de la mastoïde à l'épaule. La nuque est large avec excès de peau.

- c- implantation basse des cheveux sur la nuque.

- d- thorax large, mamelons petits et trop écartés.

- e- un cubitus valgus est présent chez la moitié des sujets.

- f- genu valgum par écrasement du plateau tibial interne(signe de Kosowicz).

- g- brièveté des métacarpiens surtout du IVème

- h- ostéoporose

- i- les naevi pigmentaires sont fréquents.

- Les malformations viscérales.

- a-malformation cardiovasculaire serait présente chez 20 à 30% des sujets. L'anomalie de loin la plus fréquente est la **coartation aortique**.

- b-malformation urinaire présente dans environ la moitié des cas (rein en fer à cheval, dédoublement urétéral, ectopie etc....)

- Psychisme.

Le quotient intellectuel est variable. Très souvent normal. On note fréquemment une baisse de l'acuité auditive.

- Les anomalies génitales sont fondamentales.

- En effet très souvent la dysmorphie n'est pas évidente ou est négligée. Le diagnostic n'est fait qu'à l'âge de la puberté devant une **absence de puberté**.

1. il n'y a pas de croissance en taille, pas de développement des seins, pas de développement de la pilosité et aménorrhée primaire.

2. à l'âge adulte les organes génitaux externes sont souvent infantiles avec hypertrophie clitoridienne.

-En l'absence de traitement : pas de développement des seins, pilosité axillaire nulle, pubienne très réduite. Il n'y a pas de menstruation.

-En cœlioscopie, trompes et utérus sont infantiles surtout il existe une dysgénésie gonadique. Les ovaires sont atrophiques, remplacés par une bandelette fibreuse(streak).

Il n'y a pas d'ovulation et donc **stérilité**. La stérilité est parfois le symptôme qui entraîne la consultation.

Sur le plan biologique, on note un taux faible d'œstrogène et de pregnandiol, alors qu'il existe une forte augmentation de la FSH.

-Le traitement.

-consiste à administrer des oestrogènes . Ceux-ci entraînent un développement mammaire et pileux satisfaisant. Le traitement permet habituellement l'apparition des règles. Les règles disparaissent dès que le traitement est interrompu. En revanche, la stérilité est définitive.

-ce traitement transforme bien entendu le tableau clinique décrit plus haut.

-Diagnostic chromosomique.

-il existe dans toutes les cellules (forme homogène) une monosomie X : 45,X . L 'X est surtout d'origine maternelle.

-le sexe chromatinien est négatif, on n'observe pas de corpuscule de Barr.

Formes cliniques.

Un syndrome de Turner peut être réalisé par une anomalie en mosaïque, ou par une anomalie de la structure du chromosome X.

A- Formes létales.

45,X entraînant un avortement spontané (15% des avortements spontanés précoces). Ainsi le Turner vrai : 45, X est rare.

B -Les mosaïques.

. Elles sont le reflet d'accidents mitotiques post zygotiques. Se produisent soit par perte d'un X : réalisant une mosaïque 46,XX/45,X.

soit par malségrégation mitotique avec présence de trois populations cellulaires : 47,XXX/ 46,XX / 45,X.

. On conçoit que le sexe chromatinien puisse être positif, mais faiblement positif, ce qui amène à pratiquer un caryotype.

. Le tableau clinique peut être plus ou moins complet.

. Le pronostic dépendra de la proportion de cellules monosomiques par rapport aux cellules normales.

On essaiera de se faire une idée de la répartition et de la proportion de ces types cellulaires en faisant un examen sur différents tissus(sang, peau, prélèvement gonadique).

C- Les anomalies de structure de l' X.

Toutes les anomalies de structure de l' X, qui sont des accidents méiotiques, peuvent entraîner l'apparition d'une population de cellules turnériennes (45,X) par perte du chromosome remanié. On observe alors une mosaïque au caryotype

a- délétions.

. soit du bras court de l' X avec petite taille, possibilité de règle spontanées.

. soit du bras long. Taille plus ou moins normale dysmorphie turnérienne peu nette s'il n'y a pas de mosaïque.

Dans l'un et l'autre cas, l'existence d'une population de cellules à 45 chromosomes augmente nettement les dysmorphies et entraîne un phénotype d'autant plus turnérien que la proportion de cellules 45,X est plus grande.

b- isochromosomes.

. il s'agit d'une anomalie de structure qui apparaît pendant la 2^e division de méiose. Théoriquement le chromosome se casse au niveau du centromère. Le néochromosome est formé soit du matériel de deux bras courts: iso (Xp), soit du matériel de deux bras long : iso(Xq).

. l'isochromosome pour le bras long de l' X est la forme la plus fréquemment observée.

- Le sujet est féminin. Dans son caryotype existe un chromosome X normal, et un chromosome médian portant le matériel de 2 bras longs. Il y a donc monosomie pour le bras court de l' X et trisomie pour le bras long.

- Il existe une petite taille, une dysmorphie turnérienne assez nette, une aménorrhée primaire avec stérilité.

Le sexe chromatinien est positif dans les formes homogènes, les corpuscules de Barr sont plus volumineux que chez une femme normale.

- Il existe des formes en mosaïque 46,Xi(Xq)/ 45,X.

a- chromosome X en anneau.

Cette anomalie de structure se produit pendant la méiose. Lors de la constitution de l'anneau il y a perte d'un fragment du bras court et d'un fragment du bras long. Le zygote est donc monosomique partiel pour p et q de l'X. Au cours des divisions successives apparaissent des remaniements de l'anneau (anneaux plus petits ou plus grands (doubles)), mais également la perte de celui-ci dans certaines cellules .

Il y a donc pratiquement toujours des cellules 45,X chez les sujets ayant un anneau de l'X. (46, X rX / 45, X).

La symptomatologie clinique est souvent atténuée avec possibilité de menstruations spontanées, voire de grossesses.

Deux situations cliniques très différentes doivent être envisagées.

- Certains sujets, ayant parfois une ambiguïté sexuelle, ont des cellules turnériennes 45, X majoritaires mais aussi des cellules masculines 46, XY au caryotype. Cette entité est très différente car il s'agit au départ de zygotes masculins. Il s'est produit ensuite une perte de l'Y au cours des divisions de segmentation. L'Y est souvent un Y anormal.

Il existe ici une dysgénésie gonadique avec fréquemment un aspect de testicule rudimentaire, ainsi que l'association de dérivés wolffiens et mullériens à la laparotomie : une gonadectomie devra être réalisée chez ces sujets pour éviter une tumeur germinale maligne (gonadoblastome).

Il est donc nécessaire de rechercher des cellules ayant un Y chez des sujets féminins et ayant un caryotype apparemment 45, X. (augmenter le nombre de cellules analysées recherche par biologie moléculaire de séquences de l'Y).

- Le syndrome de Noonan.

Il s'agit d'une anomalie génique autosomique dominante entraînant chez des garçons ou des filles un tableau clinique de « Turner », avec fréquemment des malformations des vaisseaux pulmonaires et parfois des anomalies génitales. Le caryotype ici est normal.

IV D'autres anomalies de nombre intéressant le chromosome X ont été décrites chez des femmes.

1. Certains sujets féminins ont 47 chromosomes et trois X (triple X ou trisomie X).

Cette anomalie est assez bien tolérée. La morphologie est pratiquement normale. Ces femmes ont des règles et peuvent avoir des enfants normaux. Cependant on a noté chez certaines d'entre elles l'existence d'irrégularité des règles, le fait que les ovaires contiennent peu de follicules et donc une ménopause plus précoce que la normale, enfin et surtout des troubles psychiques sont fréquents (1 cas sur 2) pouvant amener à l'hospitalisation en milieu psychiatrique.

2. On a décrit des formules 48, XXXX.

-Il existe une dysmorphie faciale évoquant un mongolisme, parfois des anomalies osseuses.

-Il existe une nette altération du quotient intellectuel.

-Les seins sont bien développés mais il y a des anomalies des règles. On a décrit des grossesses.

-Le sexe chromatinien est positif chez ces sujets.

. En cas de formule 47,XXX. on note la présence de deux corpuscules de Barr dans certains noyaux.

. En cas de formule 48,XXXX. on peut trouver des cellules ayant trois corpuscules

V Le syndrome de Klinefelter.

Décrit en 1942 par Klinefelter et coll., cette anomalie est rapportée à un trouble des chromosomes par Ford en 1959 : 47, XXY.

Nettement plus fréquent que le syndrome de Turner il s'observe chez 1,2 garçons pour mille. L'augmentation de l'âge maternel favorise cette anomalie.

CLINIQUE.

a- dans l'enfance.

- Le diagnostic de Klinefelter est très rarement fait dans l'enfance.

- Il pourrait éventuellement être fait s'il existe un petit retard intellectuel, devant des anomalies des organes génitaux. Celles-ci sont rares : hypospadias, ectopie testiculaire.

- En fait le diagnostic n'est habituellement fait qu'à l'âge adulte.

b- à l'âge adulte, après la puberté.

- La morphologie générale est normale. Classiquement, ces sujets sont grands, macroskèles. En réalité toutes les tailles peuvent se voir.
- Les caractères sexuels secondaires sont peu développés. Pilosité pubienne de type féminin, axillaire rare. La barbe est peu abondante.
- Une gynécomastie est assez fréquente mais non constante.
- Les organes génitaux externes sont anormaux :
 - . non pas la verge qui est normale
 - . mais les testicules , les testicules sont petits mous indolores. Il s'agit du seul signe constant et indispensable de ce syndrome.

Le psychisme peut être normal, parfois baisse du quotient intellectuel. On a décrit une certaine irritabilité, instabilité, et agressivité chez ces sujets.

Bilan hormonal.

- taux de 17 ceto stéroïdes est bas ou normal.
- taux de FSH et de LH est augmenté après la puberté.

Spermogramme

Montre une azoospermie, beaucoup plus rarement la présence de quelques spermatozoïdes.

La biopsie testiculaire si elle est pratiquée montre une sclérohyalinose des tubes séminifères, qui sont totalement dépourvus de lignée germinale (exceptionnellement quelques cellules germinales évoluant parfois à maturité). Il s'associe une hyperplasie leydigienne.

. Ces anomalies testiculaires expliquent la stérilité de ces sujets.

- . La pauvreté du tableau clinique explique ce soit bien souvent en raison d'une stérilité du couple ou d'une azoospermie que ces sujets sont examinés.

DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE.

- . présence de 47 chromosomes dans toutes les cellules avec deux X d'origine maternelle et un Y.
- . positivité du sexe chromatinien chez ces sujets à phénotype masculin.

FORMES CLINIQUES.

- . Ce sont des formes en mosaïque, associant une population de cellules normales 46, XY à une population 47, XXY, apparaissant soit par non disjonction post zygotique soit par malségrégation méiotique et mitotique. Dans ces formes, il peut y avoir une certaine spermatogenèse, ne permettant pas cependant une fertilité normale.

. Exceptionnellement, formule 48,XXYY.

Les troubles du caractère seraient ici plus marqués.

- . Enfin, formes plus complexes de mosaïque avec triple population cellulaire.

VI Certaines anomalies gonosomiques beaucoup plus rares peuvent atteindre des sujets masculins.

1. Formules 48,XXXY ou encore 49,XXXXY.

- Le sexe chromatinien peut montrer plusieurs corpuscules par cellules.
- La débilité mentale est d'autant plus marquée que le nombre d'X est plus grand.

- La morphologie est ici anormale : aspect gynoïde, gynécomastie très fréquente, atrophie des organes génitaux externes : verge atrophique et testis rudimentaires, stérilité. Des anomalies osseuses ont été décrites, notamment des synostoses radiocubitales.
- Les formules peuvent être homogènes ou en mosaïque.

2. Certains sujets de phénotype masculin ont un caryotype 46,XX.

Le symptôme majeur est l'azoospermie avec stérilité.

L'origine de cette anomalie n'est pas totalement élucidée.

a-il peut s'agir d'une anomalie génique perturbant la différenciation gonadique

b-il peut s'agir d'une insertion dans l'un des X d'un segment Y non décelable au caryotype standard mais comportant le gène SRY , responsable de la différenciation d'un testicule , mais insuffisant pour que la fonction testiculaire se fasse normalement (absence du bras long de l'Y).

3 . Très à part, les sujets ayant un double Y.

Certains sujets ont 47 chromosomes, dont un X et deux Y comme formule gonosomique.

Ils seraient grands, longilignes.

Leur fertilité et leur descendance sont normales.

Parmi ces sujets un grand nombre ont un comportement et une intelligence normale, certains ont un quotient intellectuel un peu bas et présentent une agressivité et une délinquance marqués.

VII Indications du caryotype dans les anomalies gonosomiques.

Les anomalies gonosomiques que nous venons de décrire justifient un certain nombre d'indications du caryotype.

. Bien souvent un sexe chromatinien sera réalisé dans un premier temps. En cas de résultat anormal, ou discordant avec la clinique il sera complété par un caryotype.

. Les anomalies du développement pubertaire chez les filles associées parfois à une petite taille, et à une anomalie du sexe chromatinien constituent une indication de caryotype. Ceci permettra de dépister les différentes formes de syndrome de Turner. On découvrira parfois un syndrome de « testicule féminisant »(aménorrhée primaire, taille normale, morphotype féminin, seins normaux, mais défaut de pilosité, caryotype masculin 46,XY) en rapport avec une mutation du récepteur cytosolique des androgènes (dont le gène est localisé en Xq 13).

. Les anomalies importantes de la spermatogenèse sont également une indication. Une azoospermie sécrétoire avec FSH élevée peut être le fait d'un Klinefelter ou d'une formule 46, XX chez un homme.

Les oligozoospermies importantes avec tératospermie sont parfois associées à une translocation réciproque ou par fusion centrique et justifient un contrôle du caryotype.

VI LE DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE PRENATAL.

Les anomalies chromosomiques sont relativement fréquentes chez le nouveau-né. On observe en effet une anomalie des autosomes chez 3,87/1000 nouveau-nés (équilibrées ou non) ; par ailleurs, 2,16/1000 nouveau-nés ont une anomalie des gonosomes. Pour tenter de réduire la fréquence de ces accidents on peut recourir au diagnostic chromosomique prénatal. Cette technique ne peut être utilisée systématiquement mais doit être proposée aux couples où le risque d'anomalie chromosomique est augmenté et atteint ou dépasse le risque du prélèvement.

Tout diagnostic prénatal chromosomique doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique.

Le coût des examens est pris en charge par l'assurance maladie après établissement d'une entente préalable. Les indications d'une analyse du caryotype fœtal prises en charge sont très précises.

A- AMNIOCENTÈSE

Pour établir le caryotype fœtal, il faut avoir recourt à une amniocentèse précoce. Celle-ci est réalisée par un obstétricien entraîné à ce geste à la 17^e semaine d'aménorrhée (en fait de 15 à 20 SA ou plus), après échographie qui vérifie le terme, la vitalité fœtale et la position du placenta. On recueille stérilement, sous contrôle échographique, par la ponction 20 à 25 ml de liquide amniotique.

Ce prélèvement permet :

1- de faire s'il est besoin un dosage de l'alpha-foeto-protéine ou la recherche d'acetyl cholinestérase.

2- d'établir plusieurs cultures de cellules pour chaque prélèvement.

La ponction n'est pas dénuée d'incidents (liquide sanglant gênant la culture, risque d'immunisation d'une femme Rh - dont le conjoint est Rh+ justifiant une injection de gamma globulines anti D, possibilité de ponction blanche), ni de complications : la complication essentielle est l'interruption de grossesse. On observe une fausse-couche chez 0,5 % des femmes qui ont eu une amniocentèse.

Après 12 à 21 jours de culture on peut avoir une formule chromosomique précise du fœtus et décider alors de l'attitude à avoir vis-à-vis de la grossesse. En principe une anomalie observée au caryotype fœtal dont le retentissement chez l'enfant est grave amène à interrompre la grossesse. On observe un échec de culture dans 1 % des cas.

Les indications prises en charge sont très précises.

1- Avant tout l'augmentation de l'âge maternel, est l'indication essentielle (représente 90% des diagnostics prénatals). Il paraît logique de proposer une amniocentèse à toute femme enceinte à 38 ans ou plus. Le taux de caryotype anormaux est de 3,5% dans ces conditions. Parmi les anomalies observées, la trisomie 21 libre vient en tête, mais on observe aussi les autres malségrégations méiotiques viables (trisomie 13, 18, Klinefelter, triple X, etc.).

2- L'existence d'une anomalie de structure au caryotype d'un des parents, constitue une indication impérative en raison de l'importance du risque d'anomalie fœtale.

. en cas de translocation réciproque, le risque fœtal théorique est de 50%. En pratique on observe 10% de caryotypes déséquilibrés qui amènent à interrompre la grossesse.
. en cas de translocation par fusion centrique (par exemple 14~21), le risque d'anomalie fœtale est différent si le père est porteur (risque de 5%) ou la mère (le risque est alors supérieur de l'ordre de 15%).
. en cas d'inversion péricentrique on observe environ 5% de caryotype fœtaux normaux.

3- Une autre indication est la survenue d'une anomalie chromosomique à une grossesse antérieure. Il s'agit surtout de rassurer le couple car après une trisomie 21 libre, par exemple, le risque de récurrence d'un problème chromosomique est faible (il a été estimé à 1%) et tient surtout à l'âge de la femme.

4 – Signes d'appel découverts à l'échographie fœtale :

Devant une pathologie de la grossesse (anomalie du volume du liquide amniotique, retard de croissance fœtale, malformation ou association de ces signes) une amniocentèse tardive sera discutée cas par cas. La proportion d'anomalies chromosomiques observées dans ces conditions atteint 10%. Le résultat est important pour l'attitude à adopter à la naissance de l'enfant et pour le conseil génétique ultérieur. Lorsque le terme est trop tardif (après 30 semaines d'aménorrhée) le taux d'échec de culture augmente de façon importante, il est alors logique de recourir à un prélèvement de sang fœtal.

5- Analyse des marqueurs sériques de trisomie 21 (HCG, uE3, AFP) donnant un risque supérieur à 1/ 250 d'anomalie fœtale.

Il est capital de noter que l'examen chromosomique garantit sur le risque chromosomique mais ne permet pas d'affirmer que l'enfant sera normal. Il peut exister une anomalie génique, ou une malformation alors que le caryotype fœtal est normal.

B- BIOPSIE DE TROPHOBLASTE

L'autre alternative pour réaliser un examen chromosomique prénatal est de recourir à la biopsie de trophoblaste. Le prélèvement se fait à la 10^e semaine d'aménorrhée. Par voie cervicale ou transabdominale on prélève stérilement un fragment du trophoblaste qui est constitué de tissu fœtal. Le prélèvement est guidé par échographie. Le trophoblaste a une activité mitotique spontanée importante qui permet d'obtenir des mitoses sans culture. Le résultat est donc plus rapidement obtenu qu'après amniocentèse.

Ce type de prélèvement comporte un risque de fausse couche de 2 % environ.

Les indications en sont donc limitées aux grossesses comportant un risque important d'atteinte chromosomique fœtal :

translocations à haut risque (14-21 par exemple)

femmes enceintes après 40 ans, femmes ayant eu une ou plusieurs césariennes.

La découverte à l'échographie de 12 SA d'une augmentation de la clarté nucale ou d'un hygroma colli est une indication à une biopsie du trophoblaste en raison du taux élevé d'anomalie chromosomique lors de ces grossesses.

En revanche ce type de prélèvement est indiqué lorsqu'un diagnostic anténatal est possible sur l'ADN fœtal ou lors d'une maladie métabolique récessive autosomique .

Le risque d'atteinte fœtale est de 25%. Un dosage enzymatique peut être réalisé sur le trophoblaste permettant de repérer le fœtus atteint de façon précoce dans la grossesse.

De même s'il s'agit d'une maladie liée à l'X la biopsie de trophoblaste permettra de déterminer le sexe fœtal (soit par caryotype, soit par biologie moléculaire) et d'effectuer sur le même prélèvement les examens permettant d'affirmer l'atteinte d'un fœtus mâle. Le diagnostic d'atteinte pouvant faire intervenir des dosages enzymatiques ou l'étude de marqueurs de l'ADN si une exploration familiale a été réalisée avant le début de la grossesse.

C- PRELEVEMENT DE SANG FCETAL

Une équipe entraînée peut prélever quelques millilitres de sang fœtal au niveau de la veine ombilicale du cordon. Cette pratique permet d'analyser de nombreux paramètres du sang du fœtus (NFS, recherches virales et d'anticorps, dosages enzymatiques ou de protéines) mais aussi le caryotype du fœtus.

Cet examen sera discuté devant des signes d'appel échographiques au 3^o trimestre de la grossesse en remplacement de l'amniocentèse souvent en échec à ce terme. Ce sera aussi un fort élément d'appréciation de l'atteinte fœtale en cas de mosaïque découverte au caryotype sur amniocentèse.