

fréquente est la triploïdie qui comporte 3 lots de chromosomes ($3n$) 69,XXX, 69,XXY, 69,XYY. Les triploïdies sont dues à des non-disjonctions méiotiques (diplospemie, ou digynie) ou à des accidents de fécondation (dispermie). Les tétraploïdies ($4n$) sont parfois observées à la naissance (92,XXXX, 92,XXYY). Ces polyploïdies sont parfois associées en mosaïque ou avec des clones normaux. Le nombre de lots haploïdes peut être plus important dans les tumeurs.

Les anomalies de structure (AS) (figure 6.1)

Les AS concernent la modification de la succession de plusieurs loci sur les chromosomes et peuvent affecter un chromosome ou plusieurs, homologues ou non, et survenir ou non *de novo*. Par définition, les trisomies et monosomies partielles résultent de remaniements de structure. Si le réarrangement ne s'accompagne ni de perte ni de gain de matériel génétique,

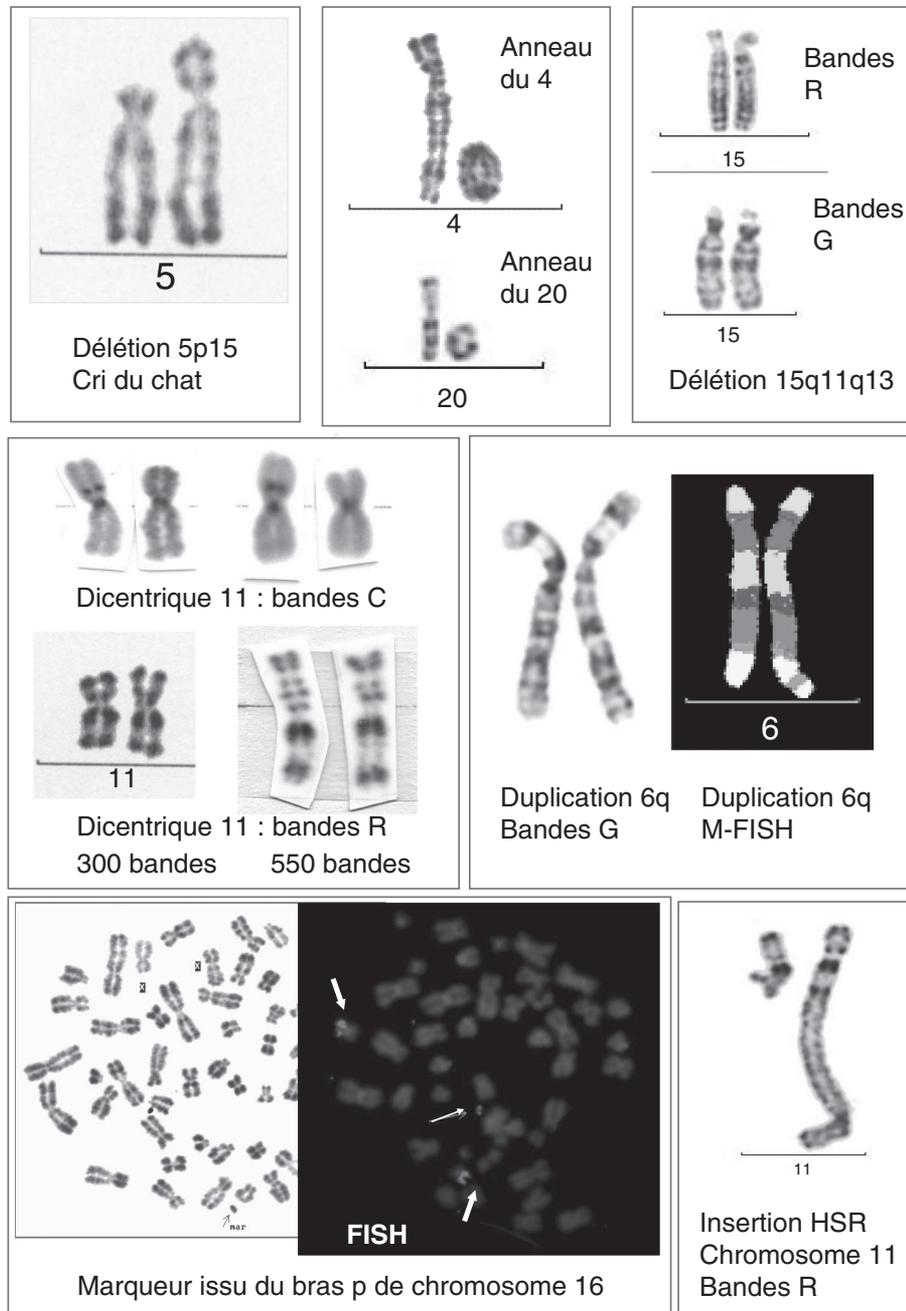


Figure 6.1
Anomalies de structure.

il est dit «équilibré» et n'a habituellement pas de traduction clinique; dans le cas contraire, l'anomalie est déséquilibrée, avec des manifestations cliniques d'autant plus marquées que la taille du déséquilibre est importante. Dans le cas des CNV, les AS n'ont pas toujours de traduction clinique à l'inverse; parfois, dans un remaniement équilibré, un point de cassure interrompt un gène et entraîne une maladie génique en rapport.

Mécanismes

Selon la définition classique, les AS sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer la survenue des cassures. Les progrès de la cytogénétique moléculaire ont conduit à proposer trois grands modèles pour expliquer les remaniements du génome humain (voir chapitre 7, «Cytogénétique moléculaire»). La recombinaison homologue non-allélique (*non-allelic homologous recombination* ou NAHR). Elle survient pendant la méiose ou la mitose et nécessite deux répétitions segmentaires (*low copy repeats*), parfois alignées à la place des copies alléliques. Les recombinaisons dans ces mésappariements ou NAHR peuvent entraîner des duplications et/ou délétions ou des inversions. Elles génèrent des remaniements récurrents chez des individus différents, avec une taille et des points de cassure communs, dont l'exemple le plus fréquent est la microdélétion 22q11. À l'inverse, la taille et la localisation des remaniements non récurrents varient d'un patient à l'autre.

Ils peuvent s'expliquer par le modèle de jonction d'extrémités non homologues (*non homologous end-joining* ou NHEJ). C'est un mécanisme de réparation des cassures d'ADN double-brin qui nécessite de très courtes séquences de micro-homologie. Le 3^e est celui de l'interruption de la fourche de réplication et commutation de la matrice (*fork stalling and template switching* ou FoSTeS); il s'agit de remaniements basés sur la réplication.

Conséquences

Les aberrations ou remaniements peuvent porter sur un ou plusieurs chromosomes.

Si l'anomalie est équilibrée, il n'y a généralement pas de conséquence clinique pour le sujet porteur, mais elles peuvent entraîner la formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes anormaux à l'origine d'avortements ou de la naissance d'enfants porteurs d'anomalies congénitales.

Au cours de la méiose, les chromosomes homologues de chaque paire s'apparient pour former des *bivalents* (ou tétrades). Cet appariement s'accompagne de recombinaisons génétiques

entre les génomes parentaux. Puis, les bivalents se séparent et chacun des homologues migre dans une cellule fille différente. En cas d'anomalie chromosomique, l'appariement des régions homologues peut être altéré, les chromosomes remaniés s'associent de manière plus ou moins complexe et reproduisent la figure de l'événement qui a généré les cassures. Ainsi, dans le cas d'une translocation réciproque, on observe des tétrades comprenant les quatre chromosomes (deux paires) impliqués. La ségrégation sera équilibrée si les deux chromosomes non remaniés migrent ensemble vers un pôle et les deux remaniés vers l'autre. Un gamète sera normal et l'autre porteur de la translocation équilibrée (voir figure 6.3). Mais parfois deux homologues migrent ensemble ou trois chromosomes partent vers le même pôle cellulaire. Le gamète résultant sera déséquilibré et donnera un embryon avec un fragment chromosomique en triple exemplaire et un fragment manquant.

En fonction du déséquilibre, la grossesse évoluera ou non. Quand le déséquilibre est grand, la grossesse se termine par une fausse couche spontanée qui peut survenir avant tout retard de règle. La possibilité de survie est plus élevée en cas de déséquilibre de petite taille. Il y a alors un risque de retentissement clinique associant déficience intellectuelle et malformations.

Pour toutes les translocations, différents types de ségrégation coexistent avec des fréquences variables en fonction de la taille des chromosomes impliqués et de la localisation des points de cassure.

Si l'anomalie est déséquilibrée, les conséquences cliniques dépendent du nombre et du rôle des gènes du segment chromosomique en excès ou défaut. Il existe des déséquilibres en perte ou gain bénins et de taille supérieure à 5 Mb, néanmoins les gains sont moins délétères que les pertes pour un segment donné.

Les AS touchant un seul chromosome diffèrent des AS touchant deux chromosomes qui impliquent un échange de matériel génomique.

Aberrations survenant sur un seul chromosome

Délétion(s)

Les délétions résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale), ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (délétion interstitielle). Elles surviennent le plus souvent *de novo* mais dans 10 à 15 % des délétions terminales, la délétion résulte de la mauvaise ségrégation d'une translocation parentale équilibrée avec une trisomie partielle pour un autre chromosome.