

Hérédité non mendélienne

Licence Sciences pour la Santé – UE de génétique
4 novembre 2025

Dr Nicolas CHATRON

Service de génétique médicale, Groupement Hospitalier Est
nicolas.chatron@chu-lyon.fr



3 types d'hérédité discutées

- **Hérédité chromosomique**
- **Hérédité mitochondriale**
- **Empreinte génomique**

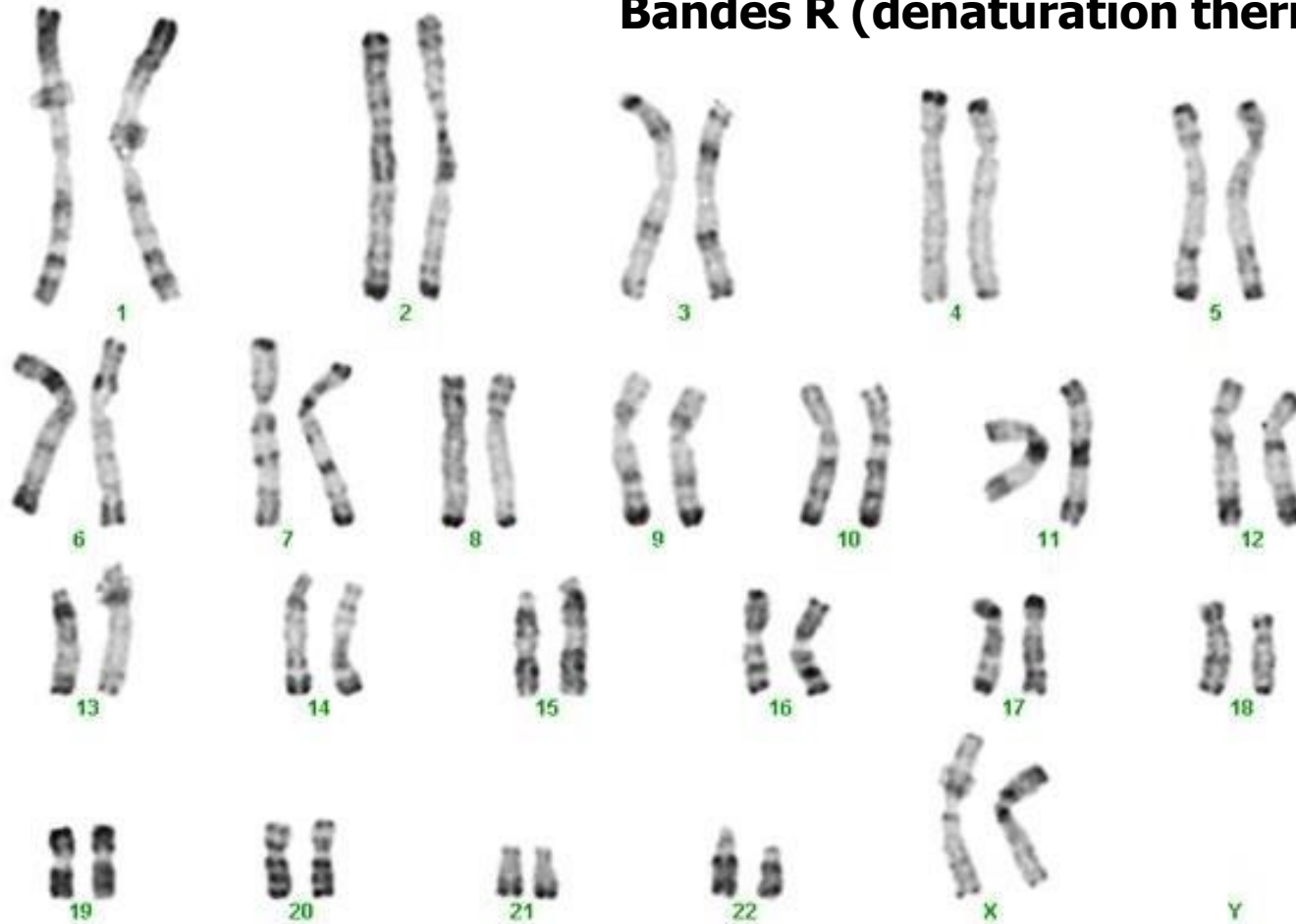
1/ Hérité chromosomique

Rappels

- 46 chromosomes
 - 23 paires
 - 22 paires d'autosomes
 - 1 paire de gonosomes (XX / XY)
- Structure
 - bras court (**p**)
 - bras long (**q**)
 - centromère
- Techniques d'analyses
 - Cytogénétique classique : caryotype standard, FISH
 - Cytogénétique moléculaire : ACPA

Caryotype standard

Bandes R (dénaturation thermique)



Caryotype standard

- Résolution ~ **10 Mb**
- 2 types d'anomalies :
 - De **nombre**
 - De **structure**
 - Équilibrées
 - Déséquilibrées

NB : on ne voit pas les gènes et encore moins un SNV (single nucleotide variant) sur un caryotype !

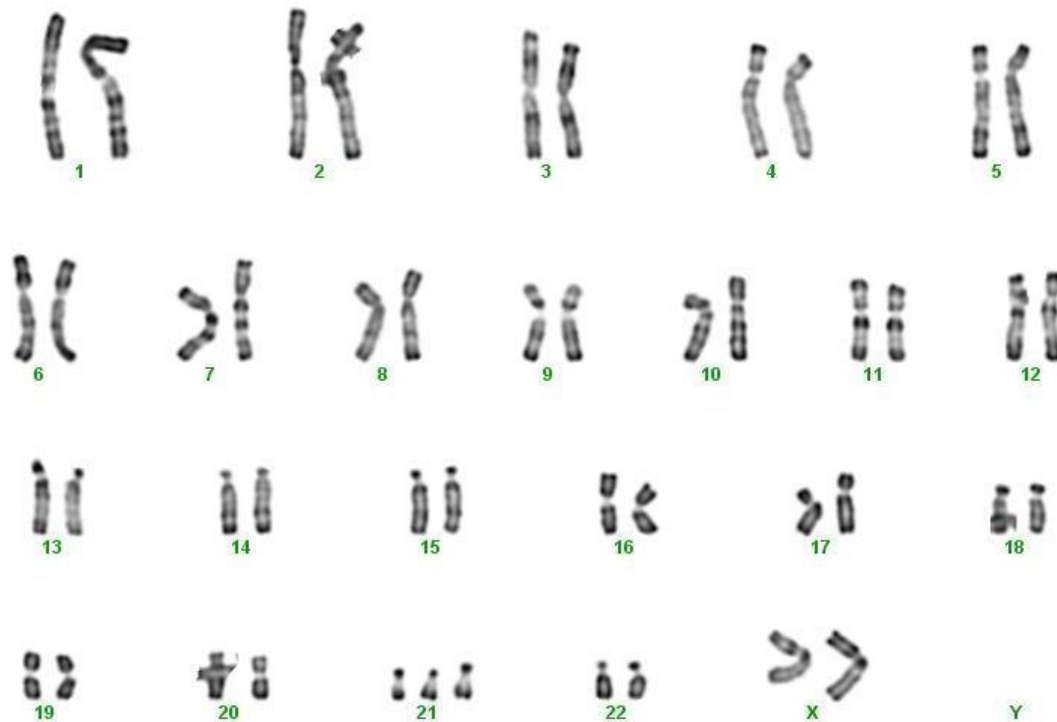
Anomalies du nombre de chromosomes

- **Aneuploïdie** : anomalie du nombre de chromosomes caractérisée par la **présence d'un chromosome en plus ou en moins du jeu chromosomique diploïde normal**
- **Trisomie** : excès d'un chromosome → 47 chr.
- **Monosomie** : perte d'un chromosome → 45chr.

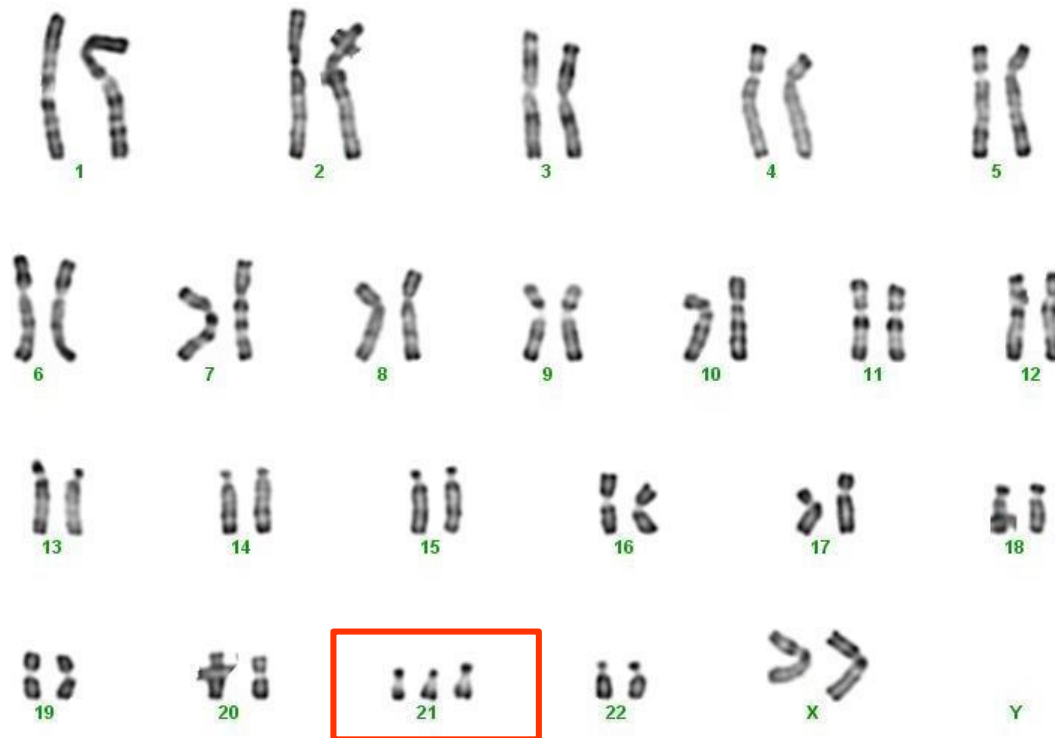
Aneuploïdies

Trisomie		Monosomie
<u>Autosomes</u>	3 trisomies viables à l'état homogène : 13 18 21 → 1,45 naissances / 1000	Non viable
<u>Gonosomes</u> (1 naissance / 1000)	47, XXY = syndrome de Klinefelter 47, XXX 47, XYY	45, X = syndrome de Turner

Exemples d'aneuploïdies

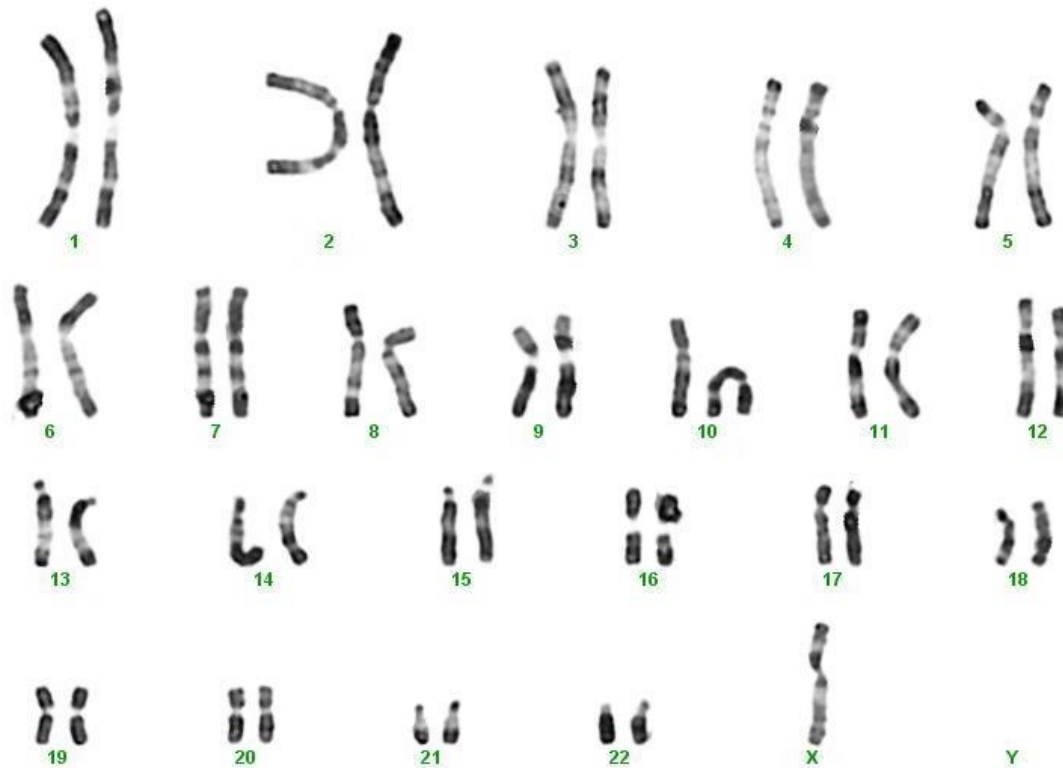


Exemples d'aneuploïdies

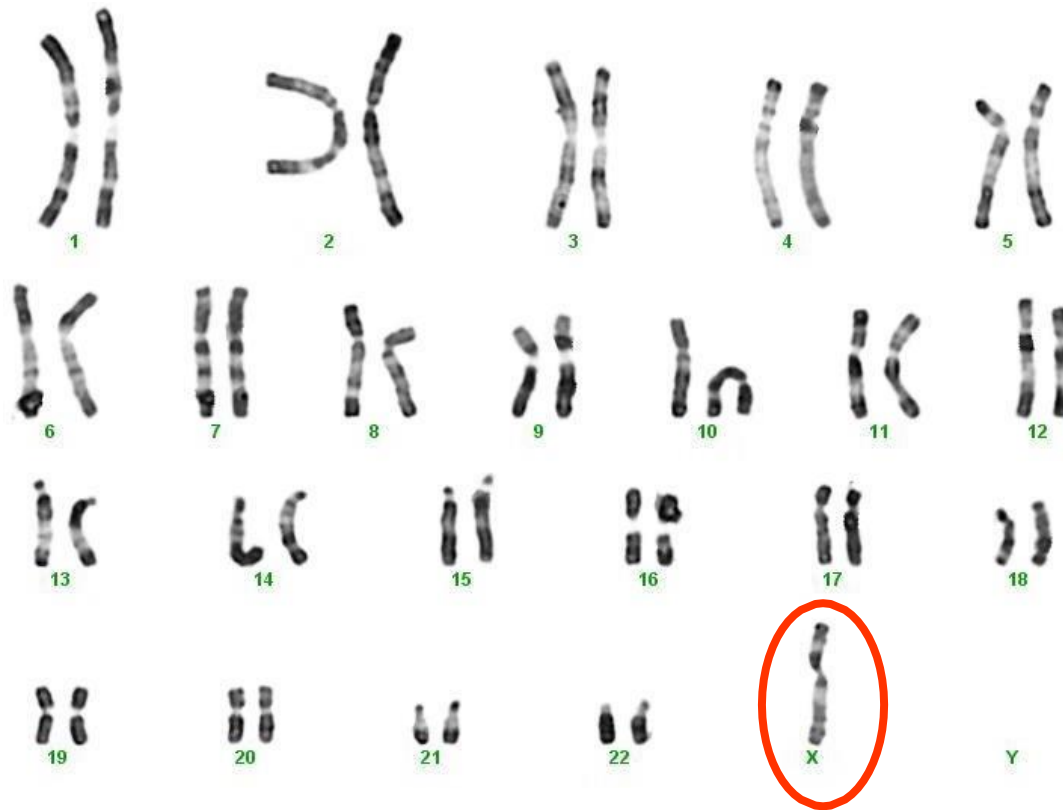


47,XX,+21

Exemples d'aneuploïdies



Exemples d'aneuploïdies



45,X

Mécanisme de formation des aneuploïdies

Mécanisme de formation des aneuploïdies

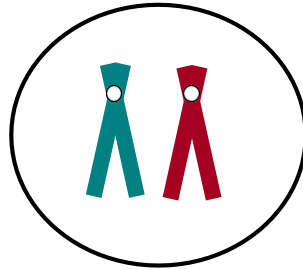
- **Non-disjonction** : anomalie de la ségrégation d'une paire de chromosomes homologues

Mécanisme de formation des aneuploïdies

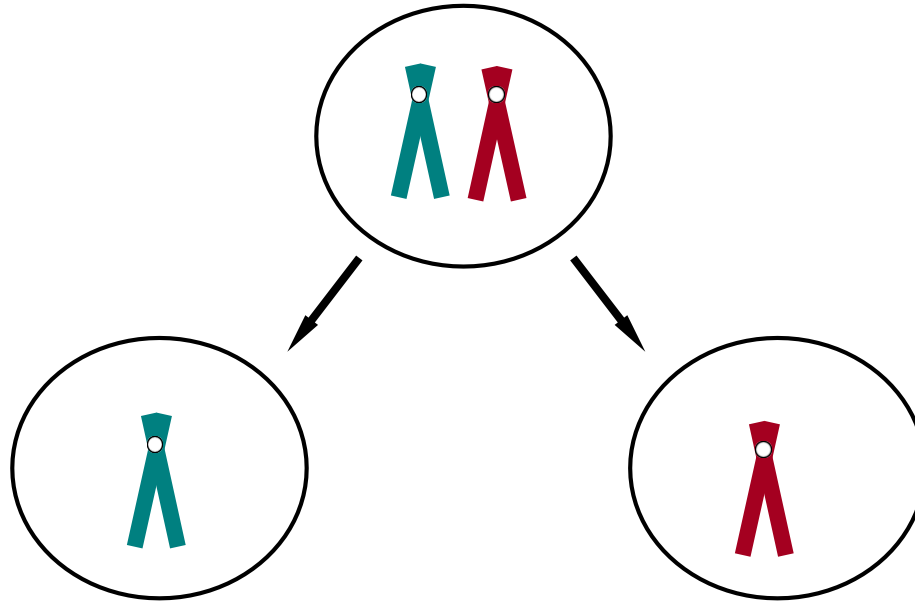
- **Non-disjonction** : anomalie de la ségrégation d'une paire de chromosomes homologues
- Non disjonction **méiotique** (pré-zygotique)
 - anomalie **homogène** = présente dans toutes les cellules de l'organisme

NB : phénomène favorisé par l'âge maternel

Rappels : la méiose

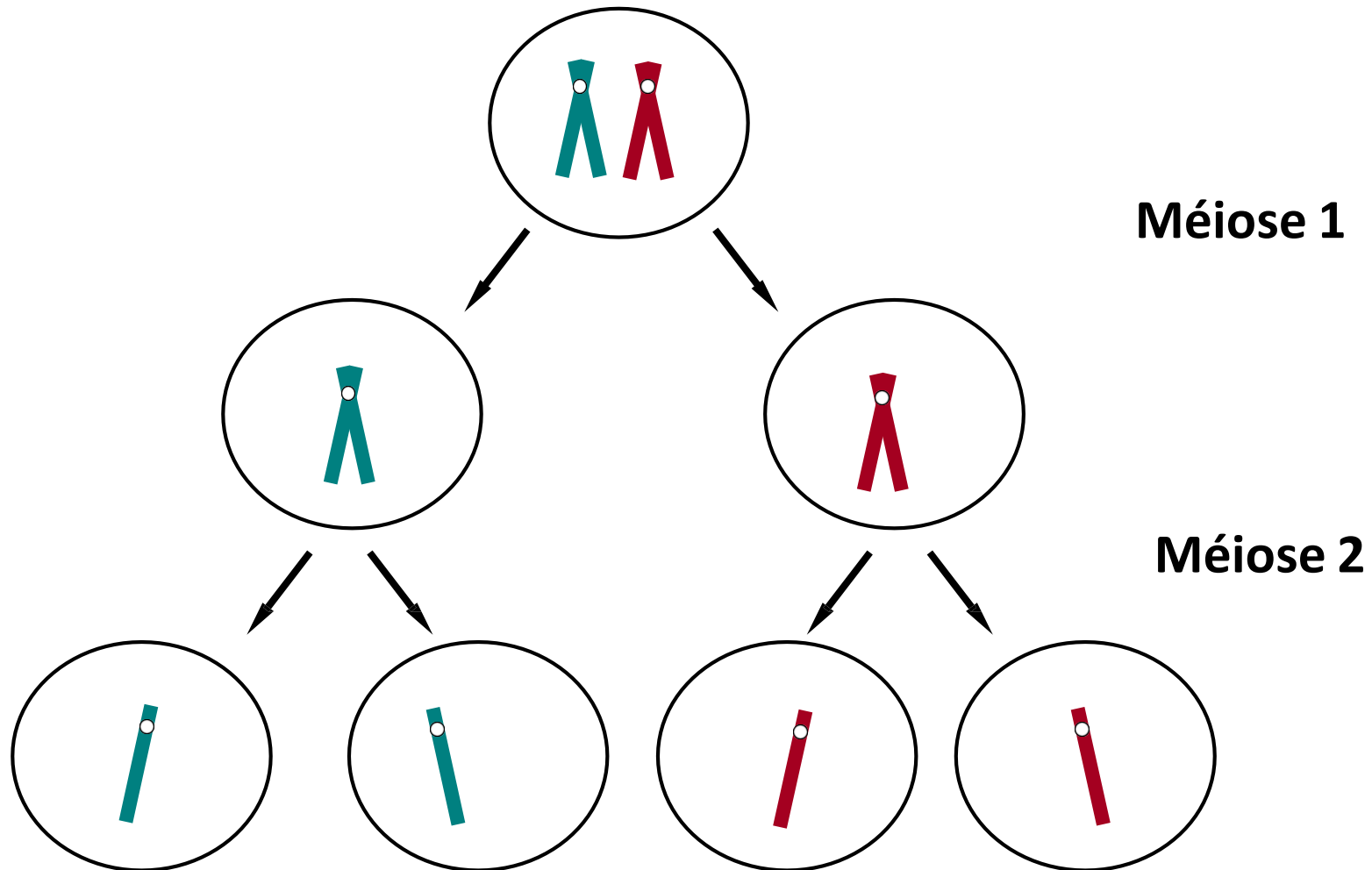


Rappels : la méiose

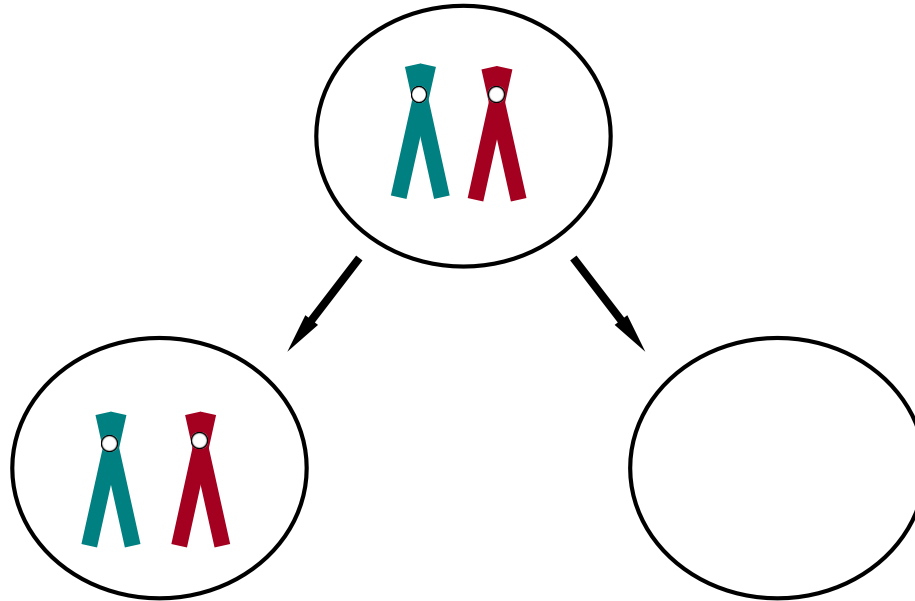


Méiose 1

Rappels : la méiose

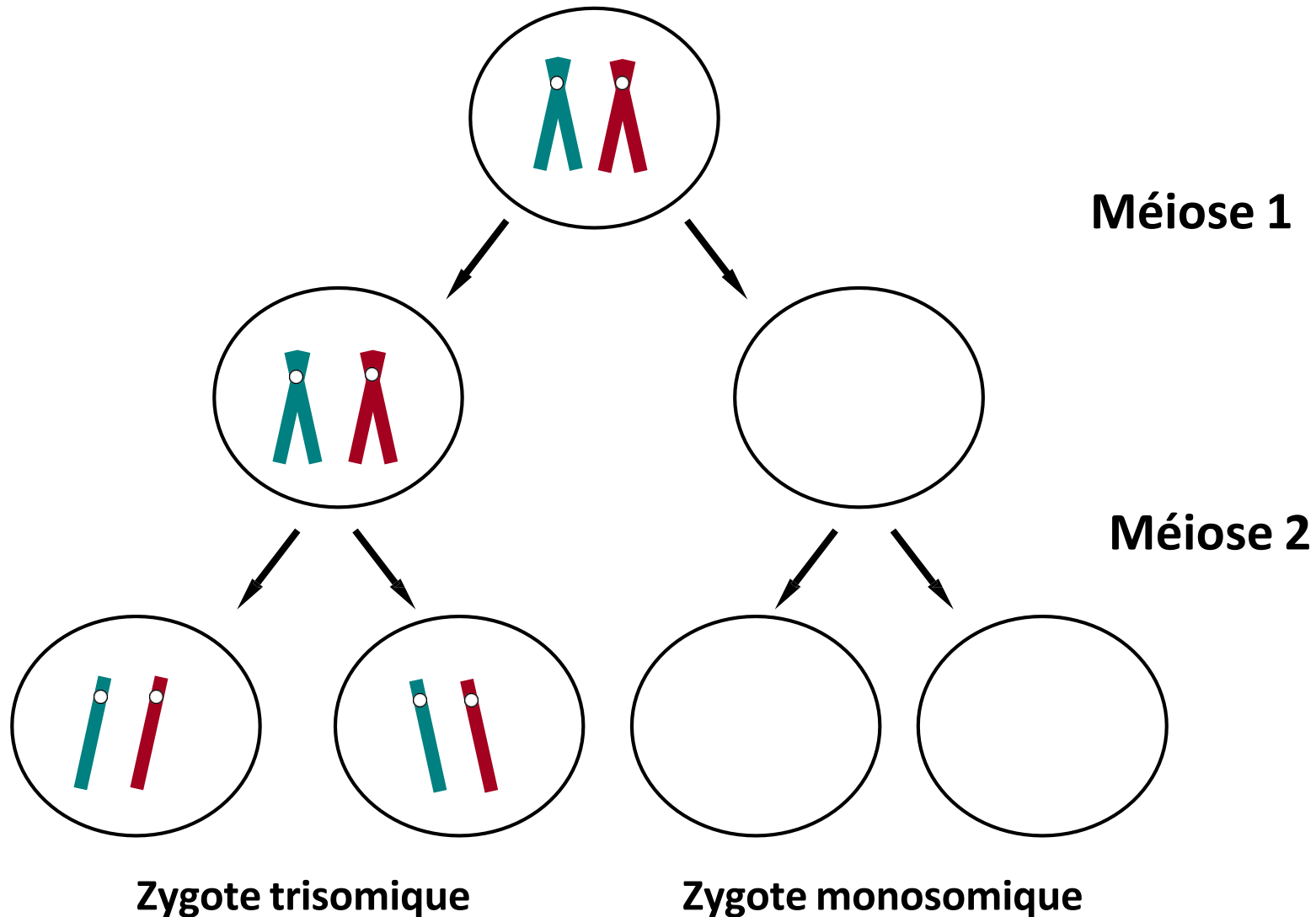


Non-disjonction méiotique en méiose 1

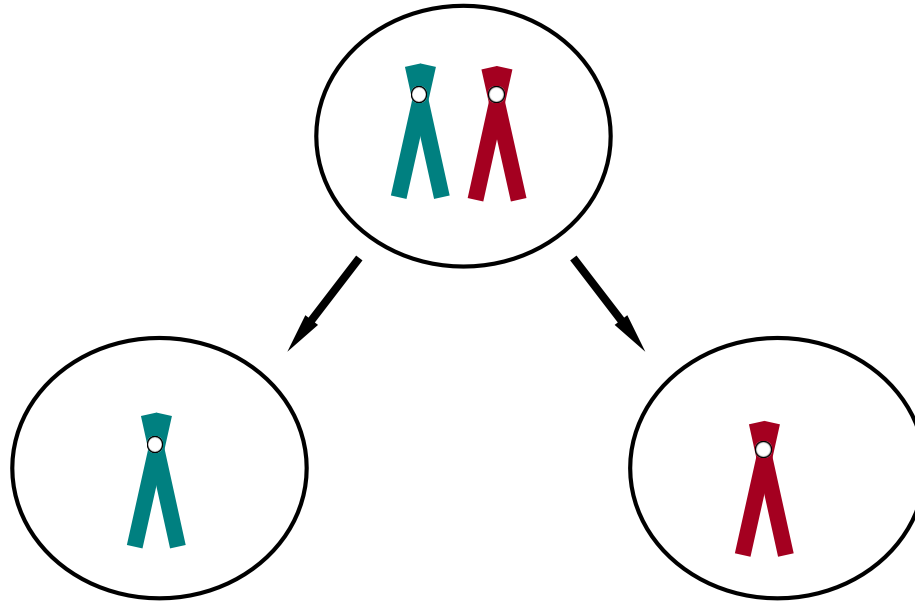


Méiose 1

Non-disjonction méiotique en méiose 1

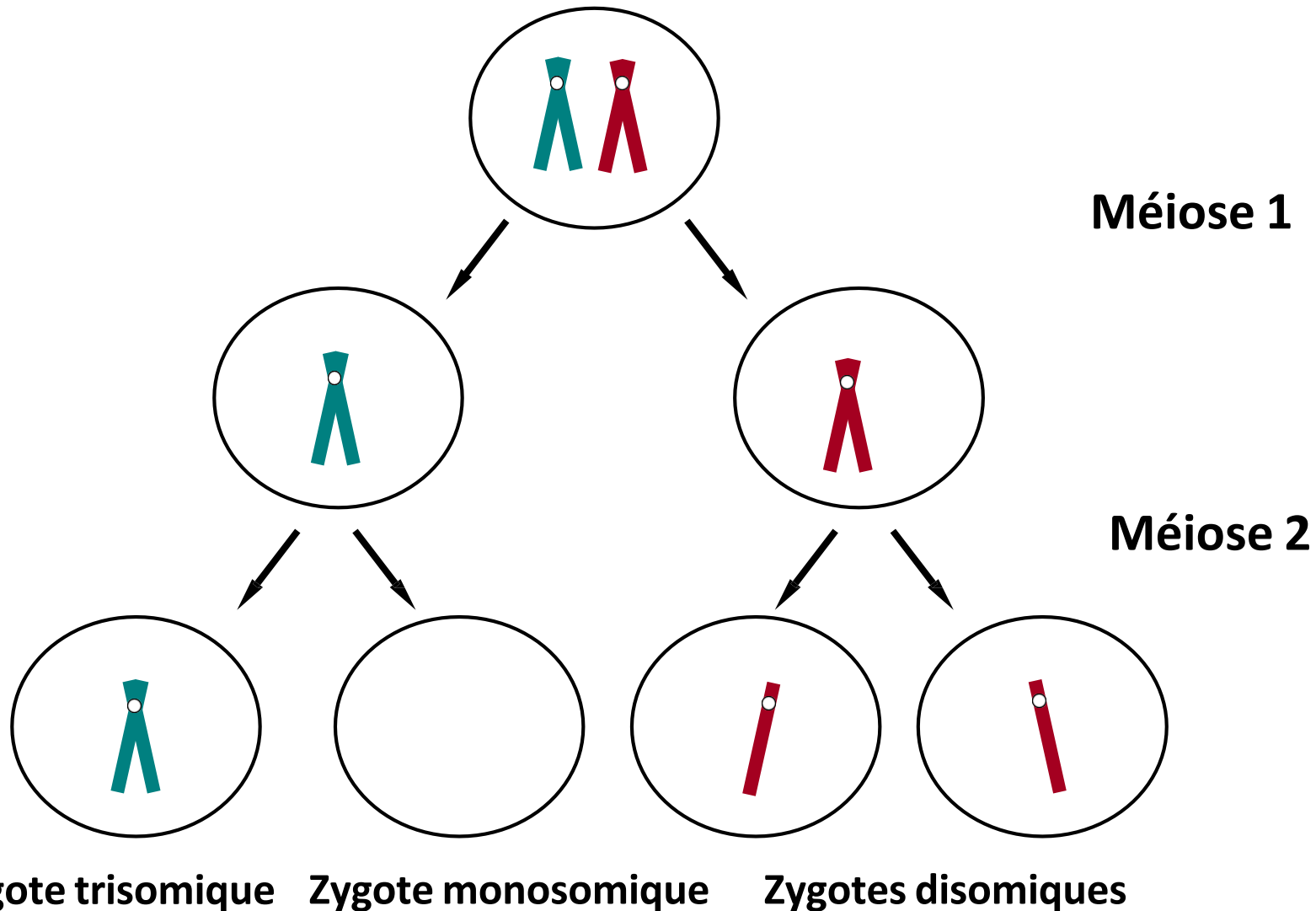


Non-disjonction méiotique en méiose 2



Méiose 1

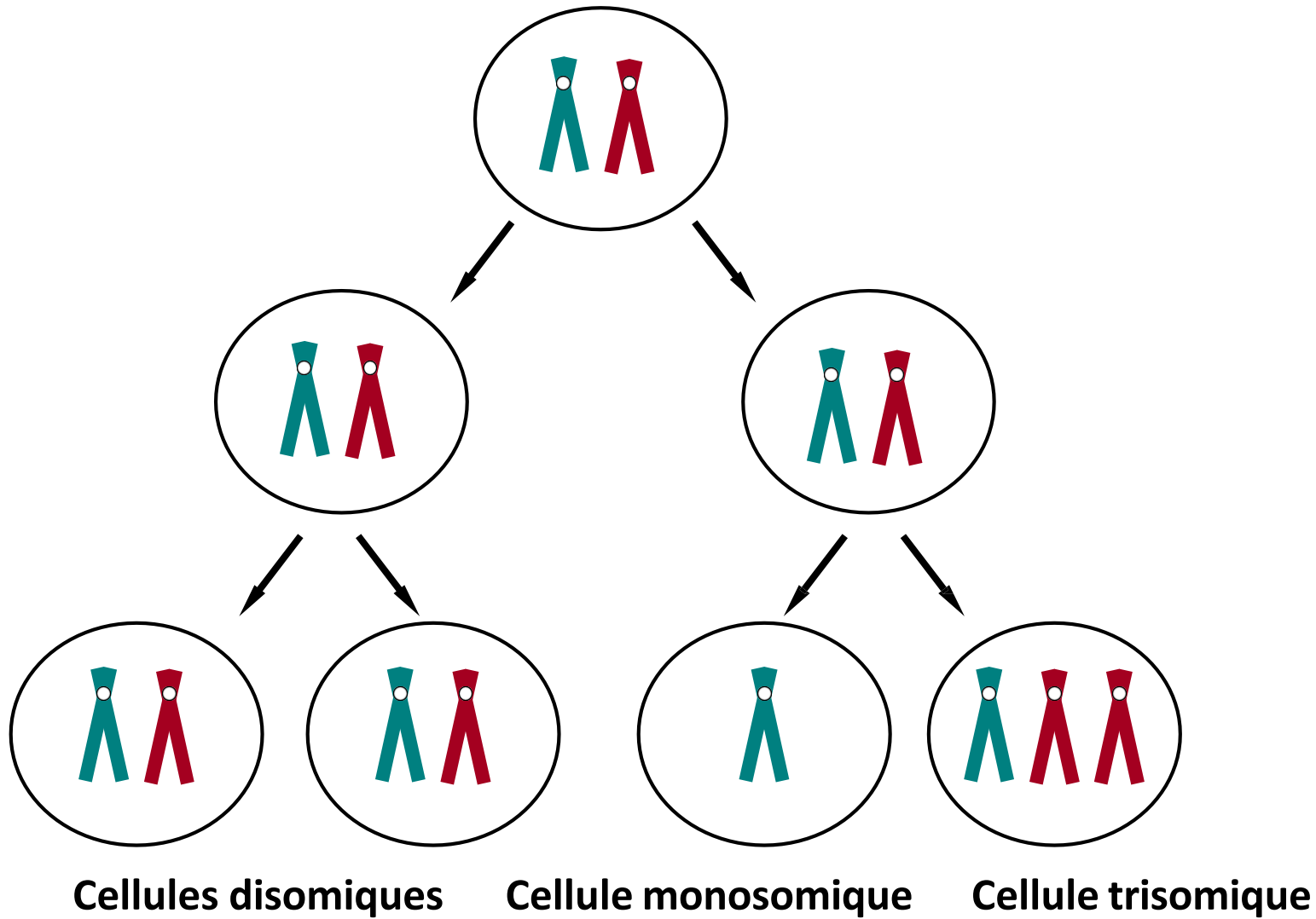
Non-disjonction méiotique en méiose 2



Mécanisme de formation des aneuploïdies

- **Non-disjonction** : anomalie de la ségrégation d'une paire de chromosomes homologues
 - Non-disjonction **méiotique** (pré-zygotique)
 - anomalie **homogène** = présente dans toutes les cellules de l'organisme
 - NB : phénomène favorisé par l'âge maternel*
 - Non-disjonction **mitotique** (post-zygotique)
 - anomalie en **mosaïque** = présente dans une proportion des cellules (coexistence de ≥ 2 clones cellulaires issus du même zygote)

Non-disjonction mitotique



Anomalies du nombre de chromosomes

- **Aneuploïdie** : anomalie du nombre de chromosomes caractérisée par la **présence d'un chromosome en plus ou en moins du jeu chromosomique diploïde normal**
 - **Trisomie** : excès d'un chromosome → 47 chr.
 - **Monosomie** : perte d'un chromosome → 45chr.
- **Polyploïdie** : **nombre anormal de lot haploïde entier**
 - Exemples :
 - triploïdies = 3×23 chr ; 69,XXX ou 69,XXY ou 69,XYY ; 17% des FC
 - tétraploïdies = 4×23 chr ; 6% des FC
 - Mécanisme de formation : accident de fécondation

Exemples de polyploïdie



Exemples de polyploïdie



69,XXX

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
 - Chromosome en anneau
 - Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
 - Isochromosome
 - +/- dicentrique
 - Duplication
 - En tandem
 - En miroir
 - Petit marqueur surnuméraire

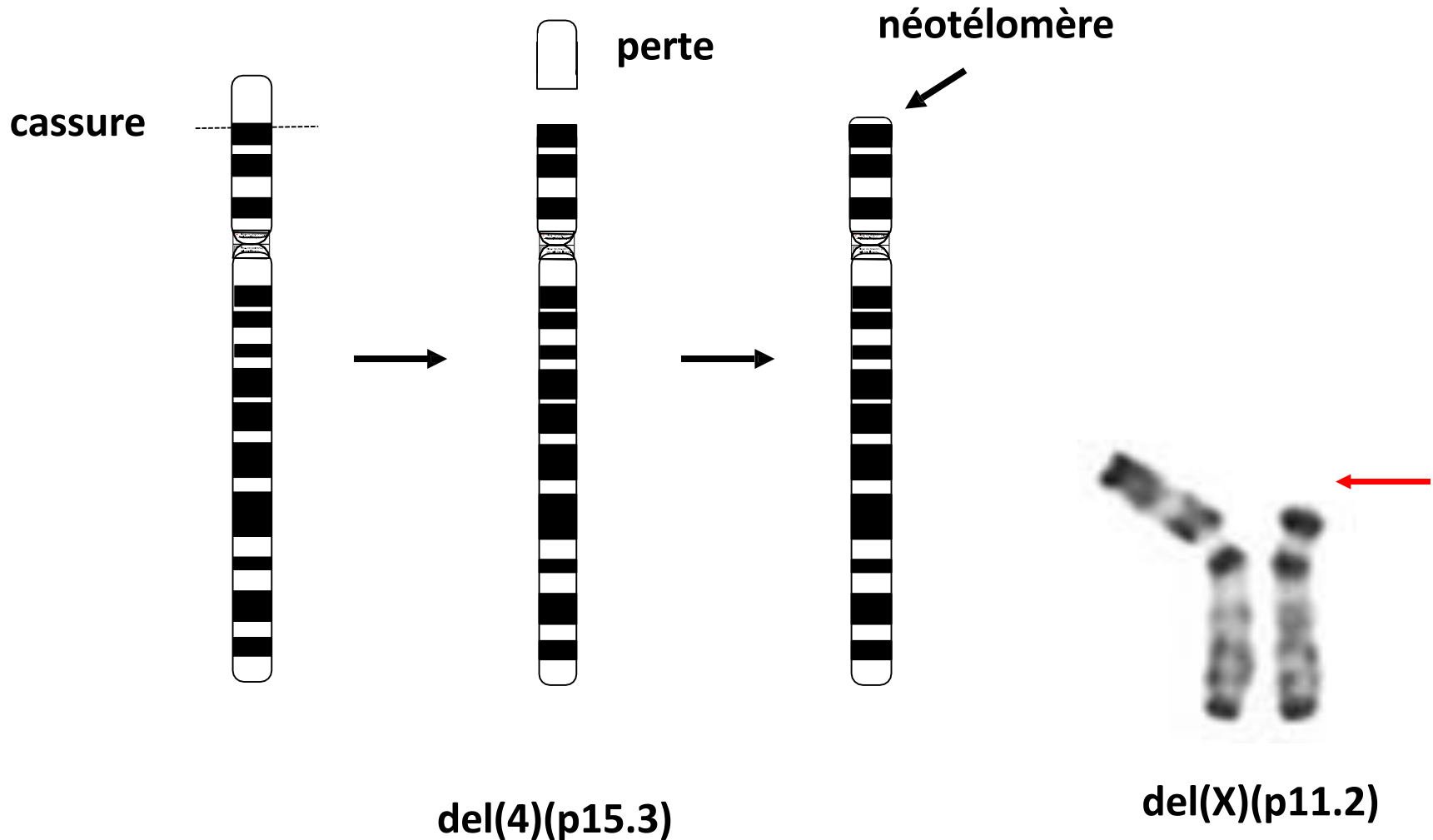
Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
 - Chromosome en anneau
 - Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
 - Isochromosome
 - +/- dicentrique
 - Duplication
 - En tandem
 - En miroir
 - Petit marqueur surnuméraire

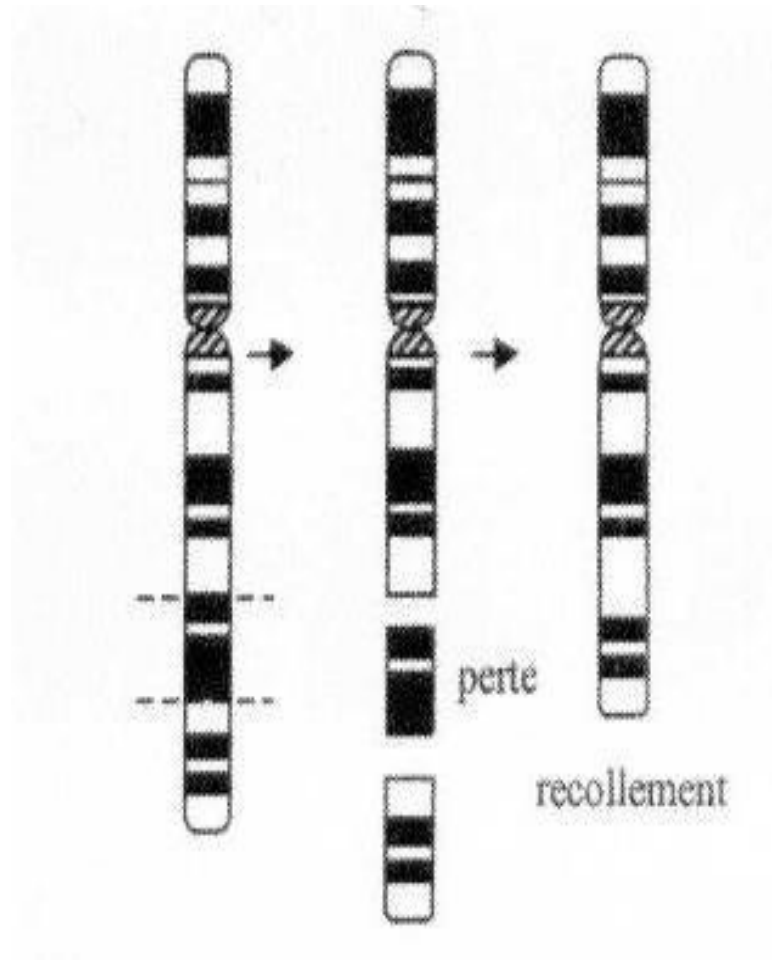
Anomalies de structure : del

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion (del)
 - **Terminale** : cassure suivie de la perte du segment distal
 - **Interstitielle** : 2 cassures suivies par la perte du segment intercalaire

Anomalies de structure : del terminale

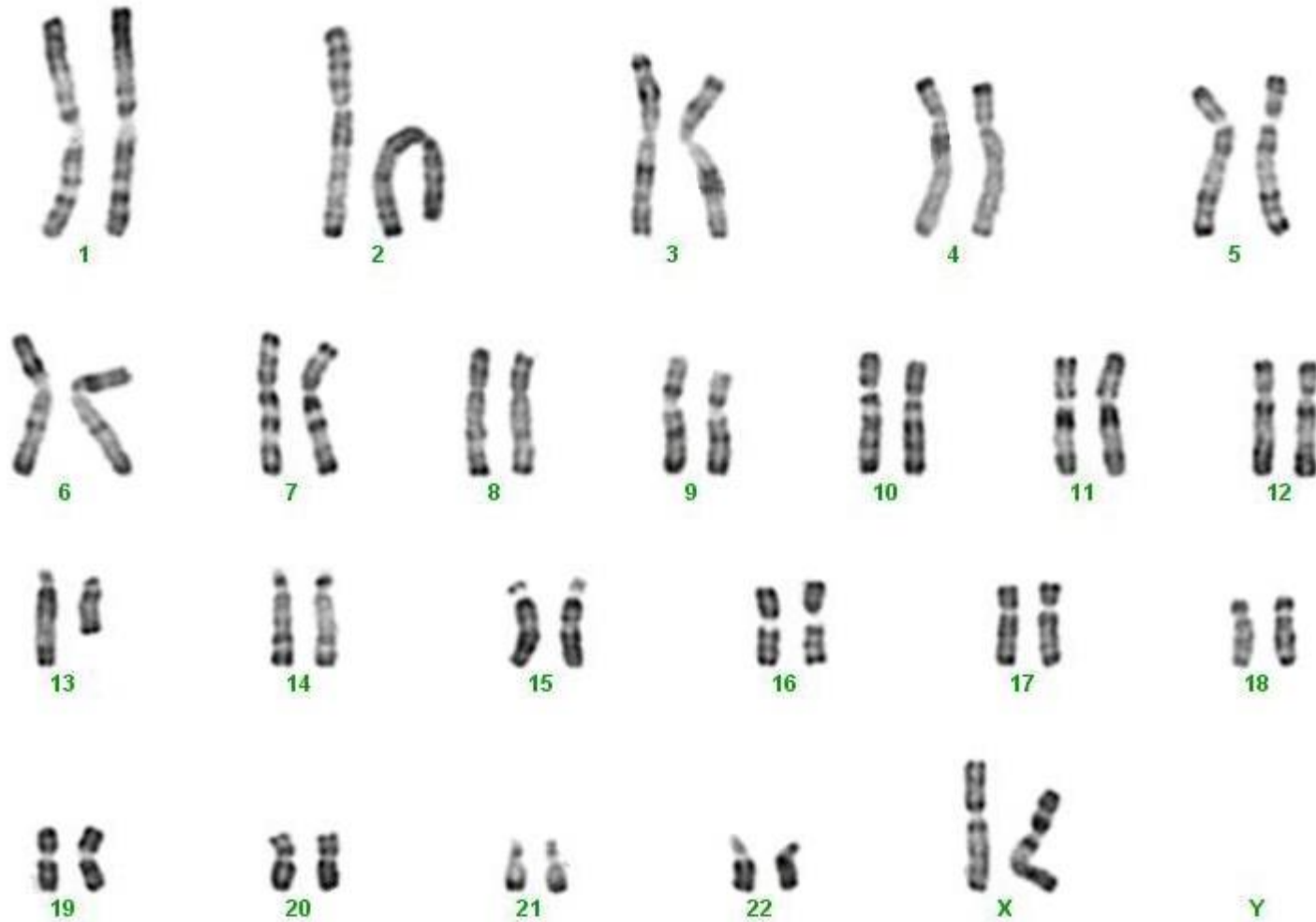


Anomalies de structure : del interstitielle



del(7)(q31.1q32)

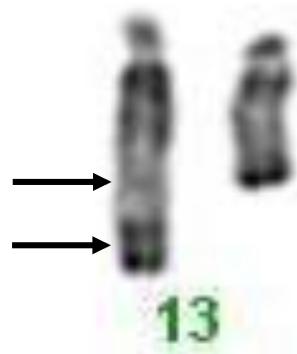
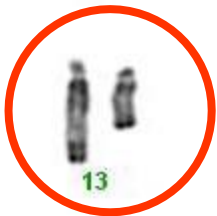
Anomalies de structure : del interstitielle



Anomalies de structure : del interstitielle



Anomalies de structure : del interstitielle



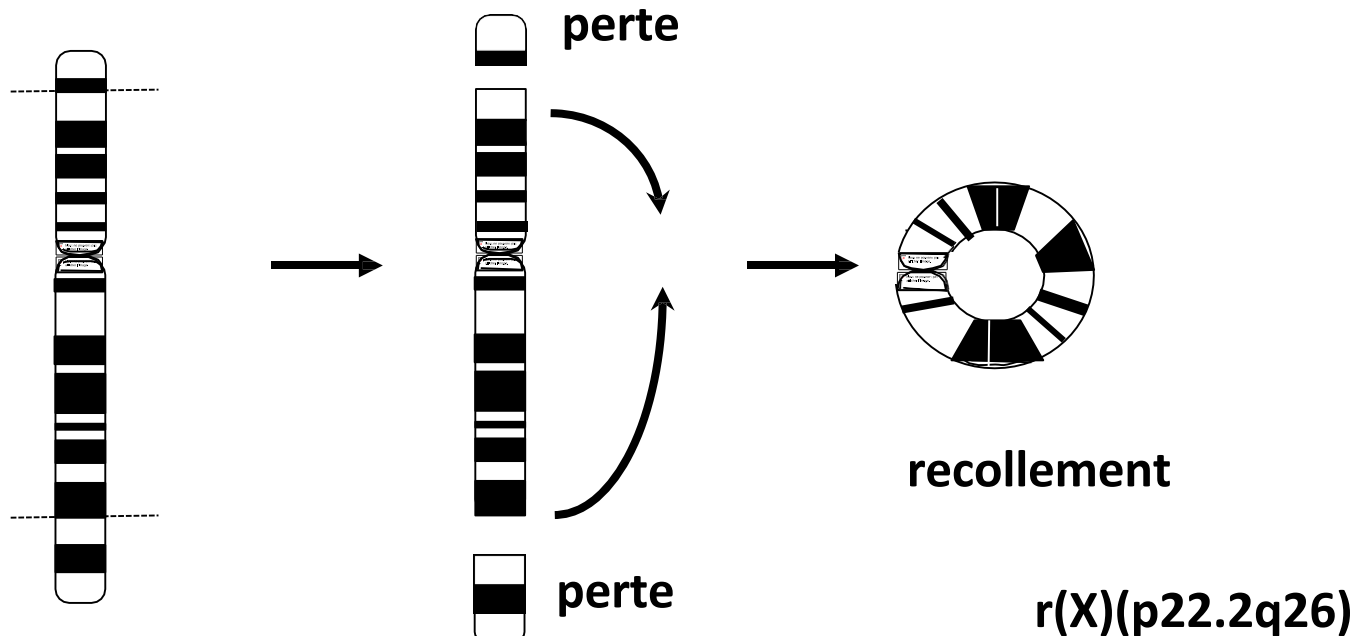
46,XX,del(13)(q21q33)

Anomalies de structure

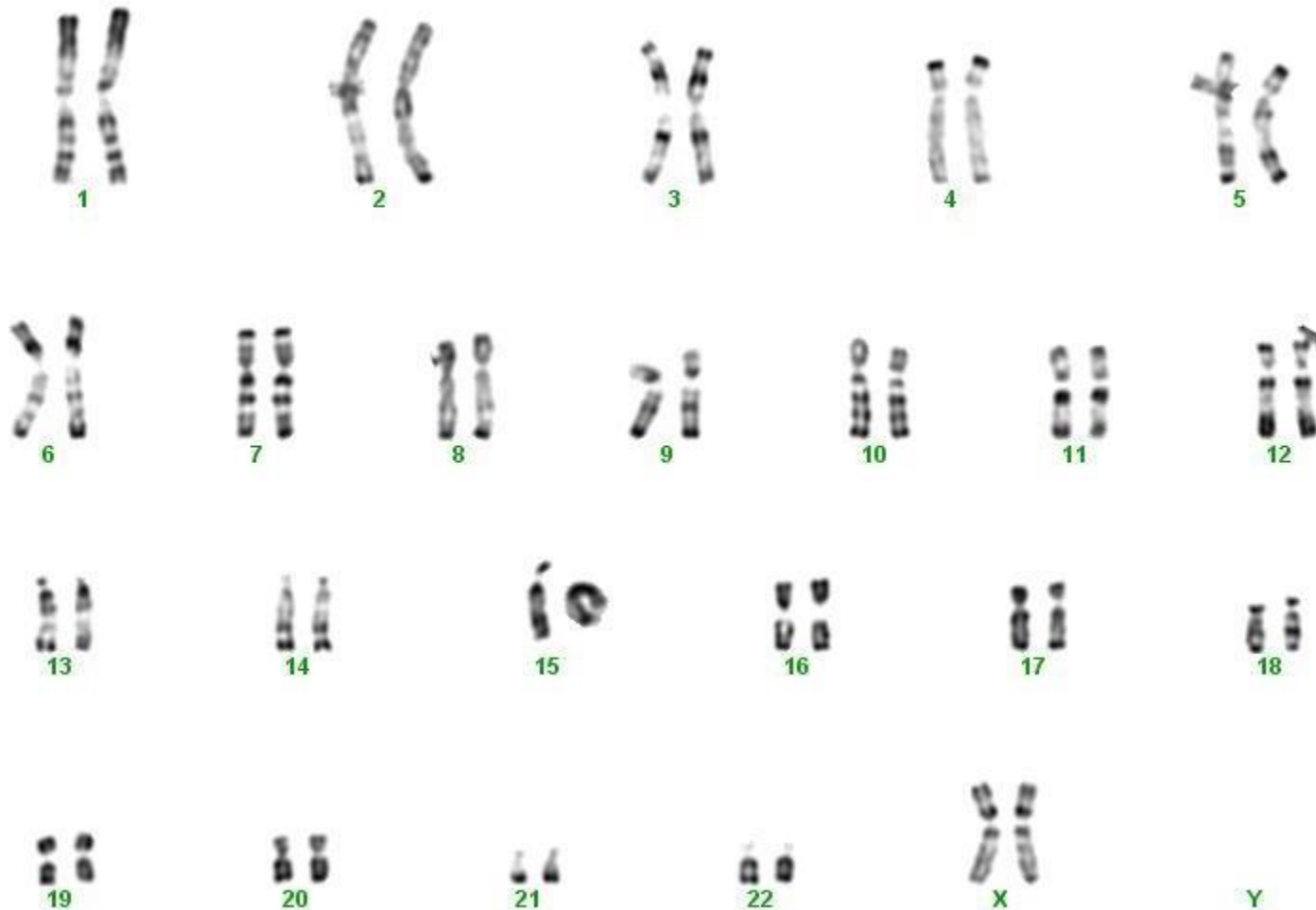
- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
 - Chromosome en anneau
 - Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
 - Isochromosome
 - +/- dicentrique
 - Duplication
 - En tandem
 - En miroir
 - Petit marqueur surnuméraire

Anomalies de structure : ring

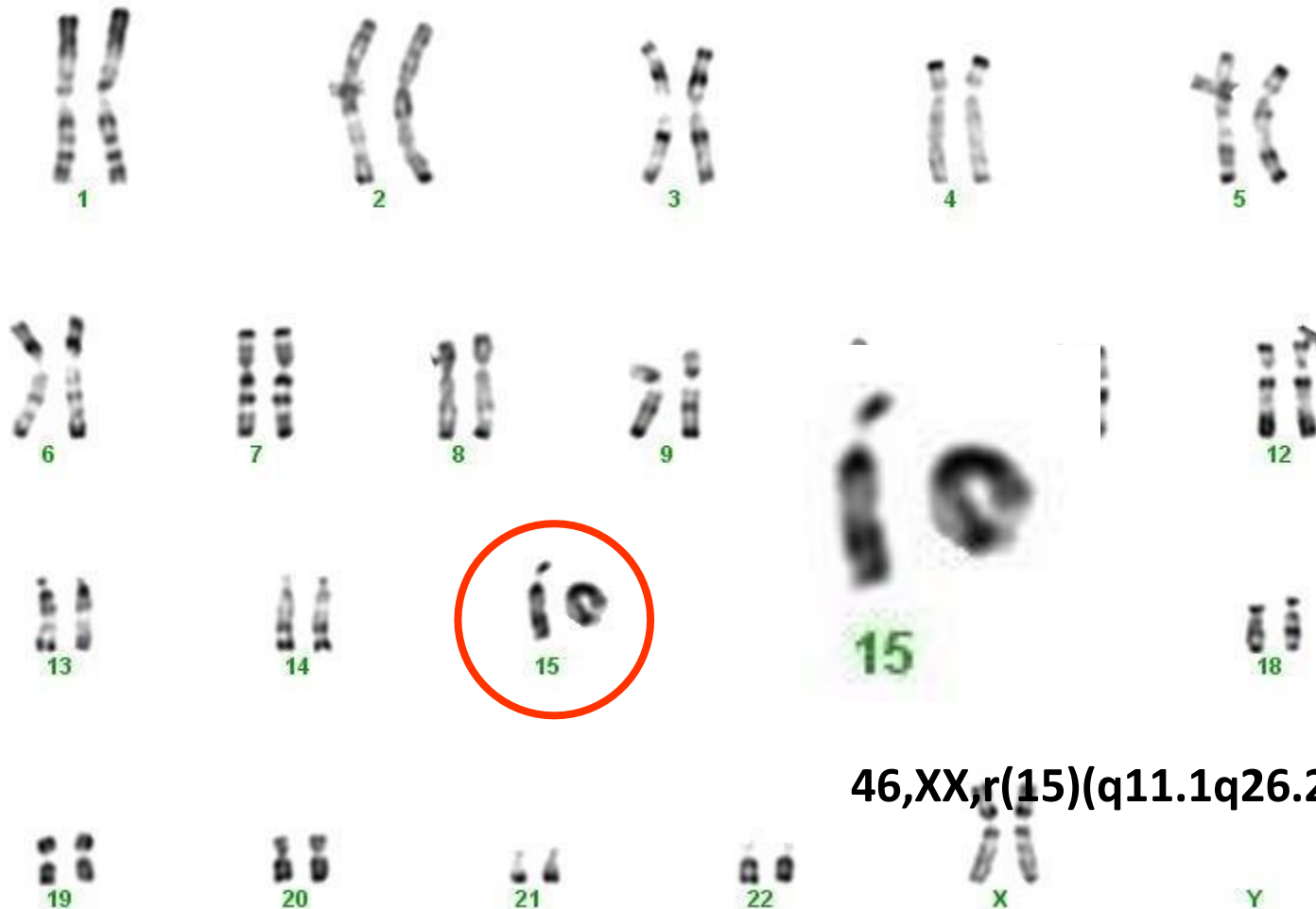
- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Chromosome en **anneau** (r) : cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivi du recollement et de la perte des segments distaux



Anomalies de structure : ring



Anomalies de structure : ring



46,XX,r(15)(q11.1q26.2)

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome

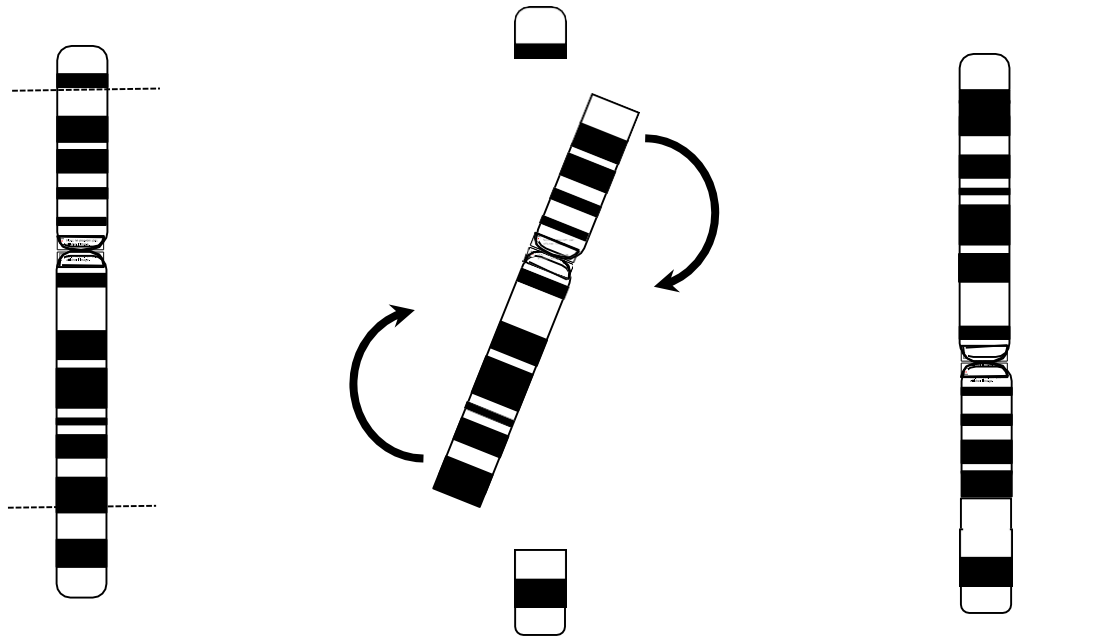
- Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
- Chromosome en anneau
- Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
- Isochromosome
 - +/- dicentrique
- Duplication
 - En tandem
 - En miroir
- Petit marqueur surnuméraire

Anomalies de structure : inv

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - Inversion (inv)
 - **Péricentrique** : deux points de cassure **de part et d'autre du centromère**
→ **changement de l'indice centromérique***
 - **Paracentrique** : deux points de cassure **sur le même bras**
→ **conservation de l'indice centromérique***

* *Indice centromérique* = $p / (p+q)$

Anomalies de structure : inv péricentrique



inv(X)(p22.2q26)

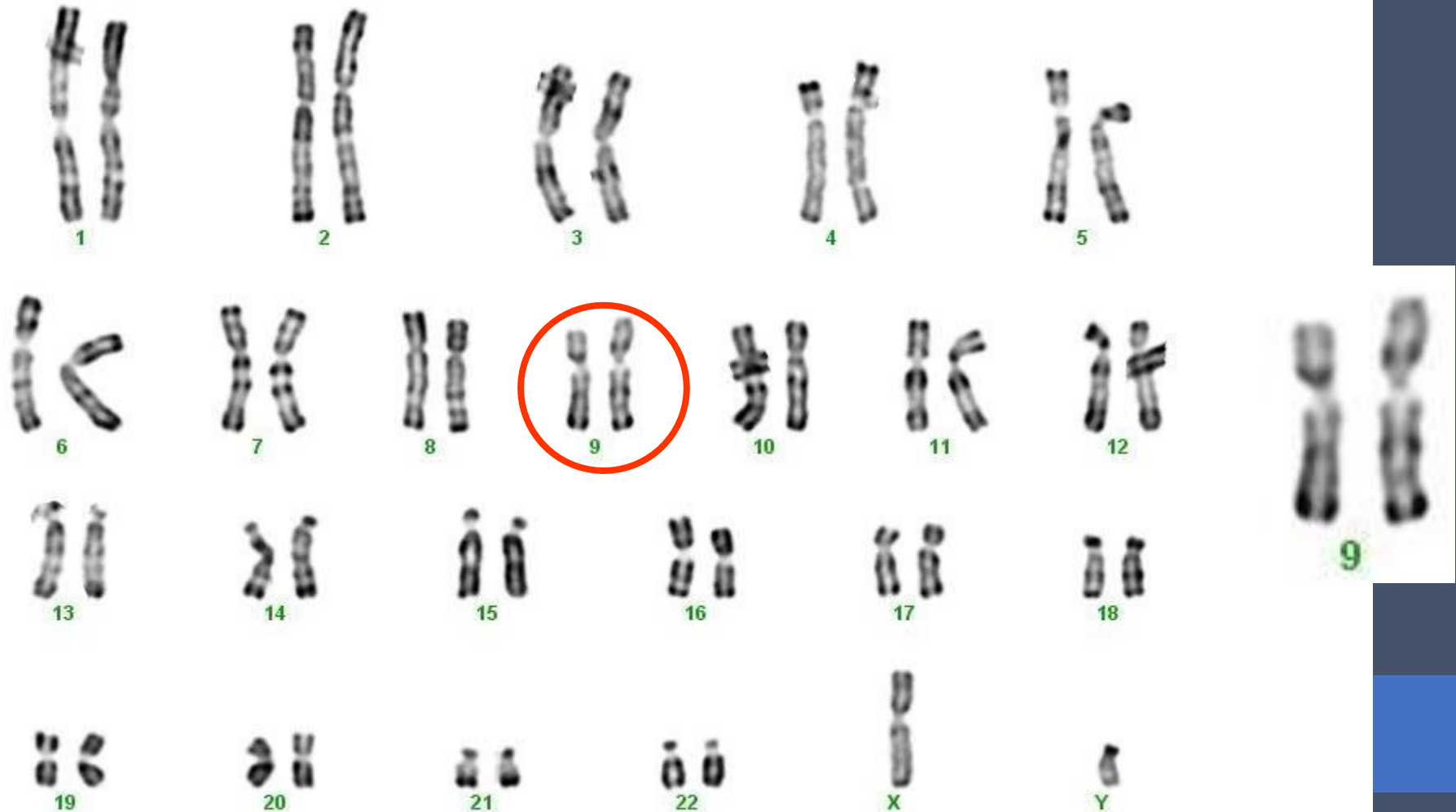
recollement

Anomalies de structure : inv péricentrique



46,XY,inv(10)(p15.3q23.2)

Anomalies de structure : inv péricentrique



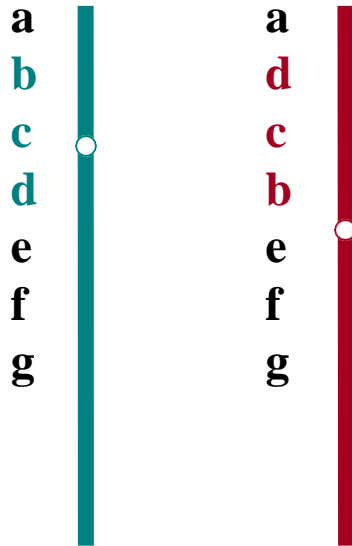
46,XY,inv(9qh)

Anomalies de structure : inv péricentrique

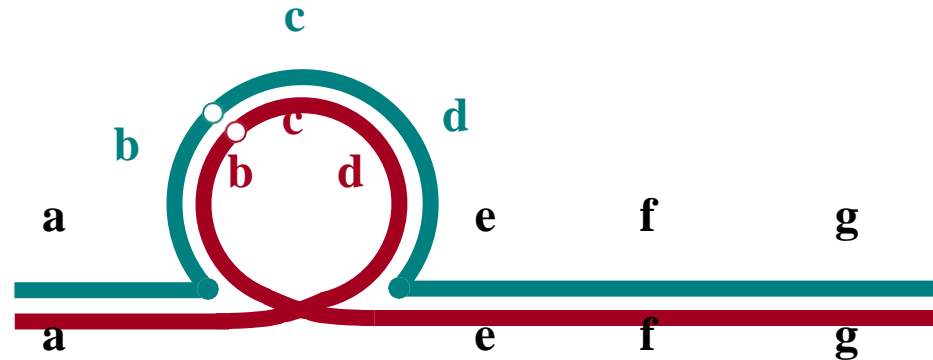
- pas d'effet phénotypique
- risque de formation de gamètes déséquilibrés
***aneusomie** : anomalie chromosomique résultant d'une délétion ou d'une duplication partielle d'un segment chromosomique, due à une réorganisation anormale lors de la méiose*
- circonstances de découverte:
 - Fausses Couches Spontanées
 - naissance(s) d'enfant(s) polymalformé(s)
 - stérilité masculine ou hypofertilité
 - découverte fortuite (transmission sans manifestation sur plusieurs générations)

Anomalies de structure : inv péricentrique

observation

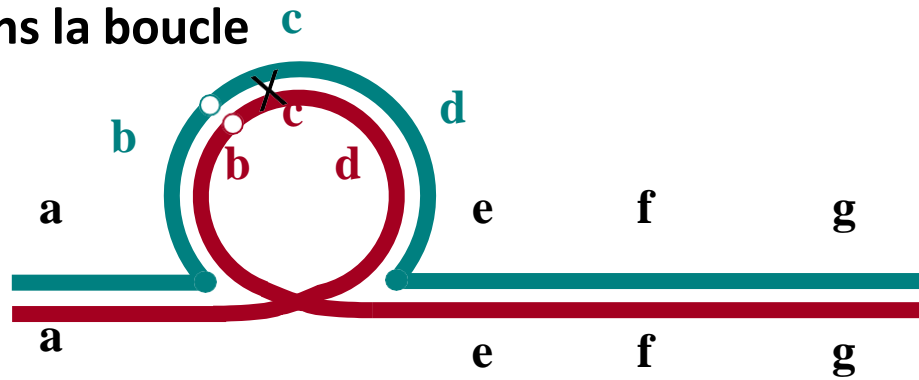


pachytène



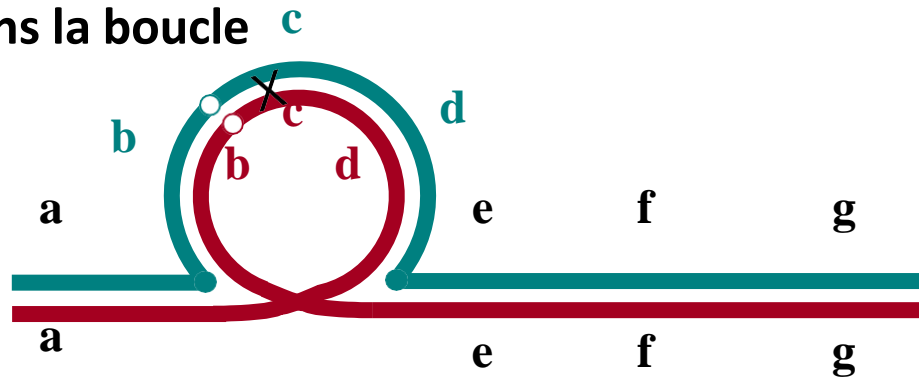
Anomalies de structure : inv péricentrique

crossing-over dans la boucle c

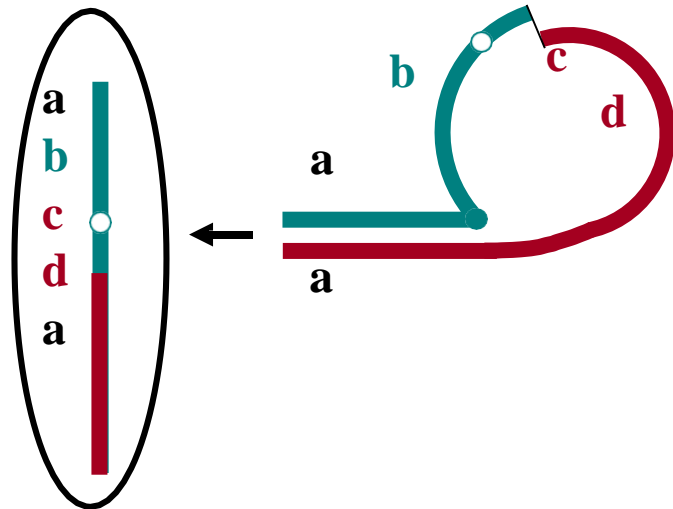


Anomalies de structure : inv péricentrique

crossing-over dans la boucle c



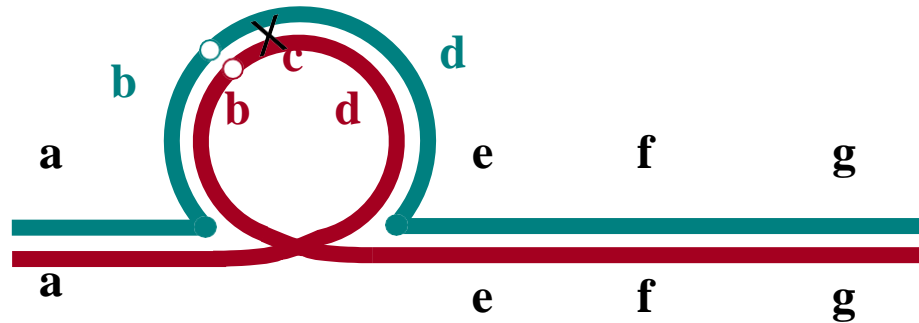
gamète



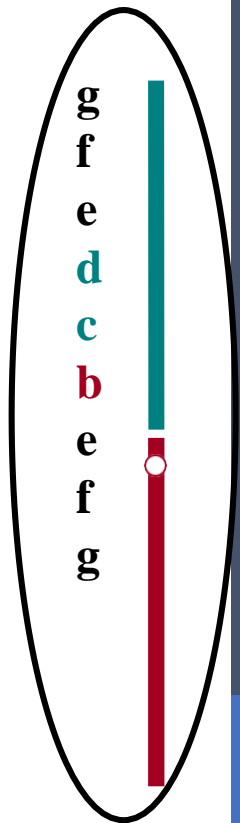
dup(a)
del(e,f,g)

Anomalies de structure : inv péricentrique

crossing-over dans la boucle c

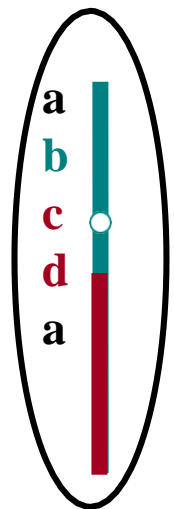


gamète



dup(e,f,g)
del(a)

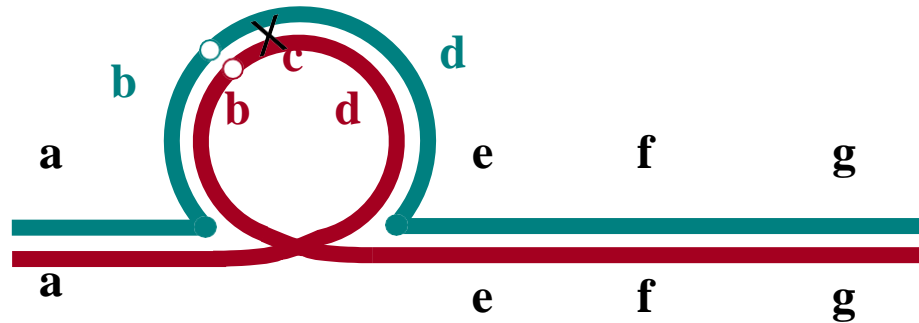
gamète



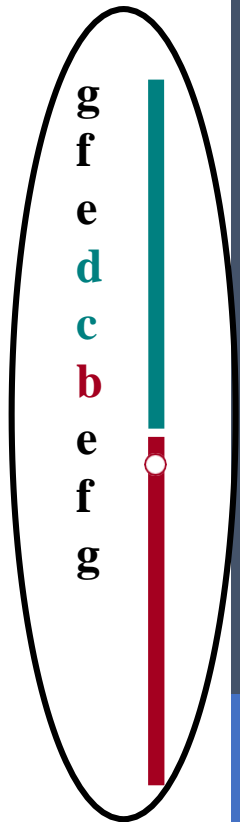
dup(a)
del(e,f,g)

Anomalies de structure : inv péricentrique

crossing-over dans la boucle c



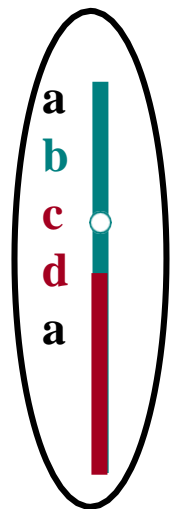
gamète



dup(e,f,g)
del(a)

**aneusomie de
recombinaison**

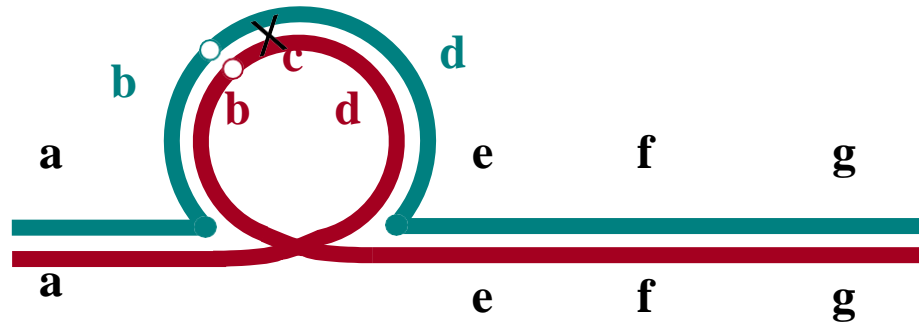
gamète



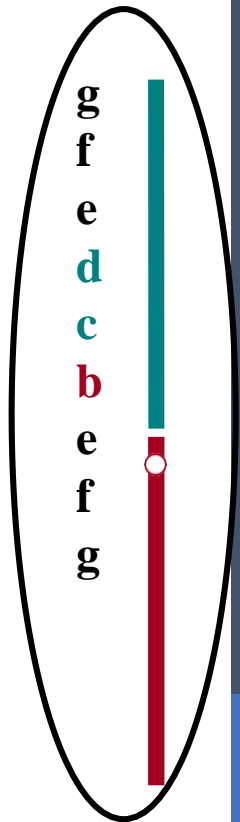
dup(a)
del(e,f,g)

Anomalies de structure : inv péricentrique

crossing-over dans la boucle c

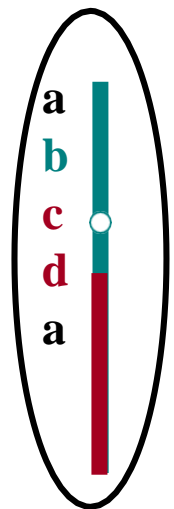


gamète



dup(e,f,g)
del(a)

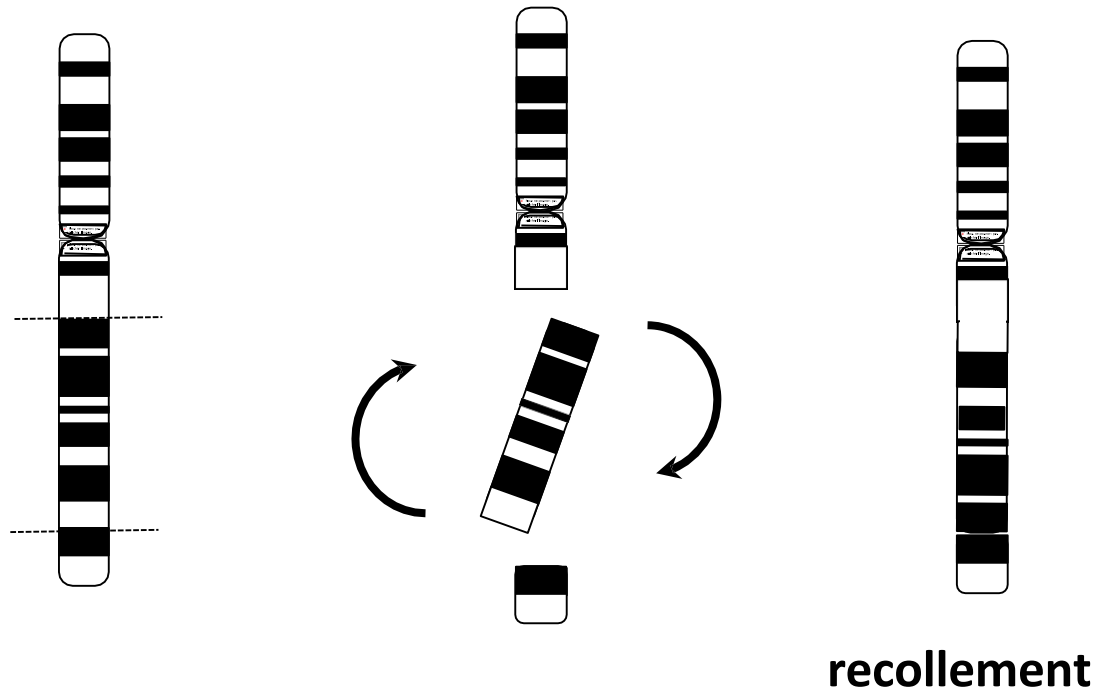
gamète



dup(a)
del(e,f,g)

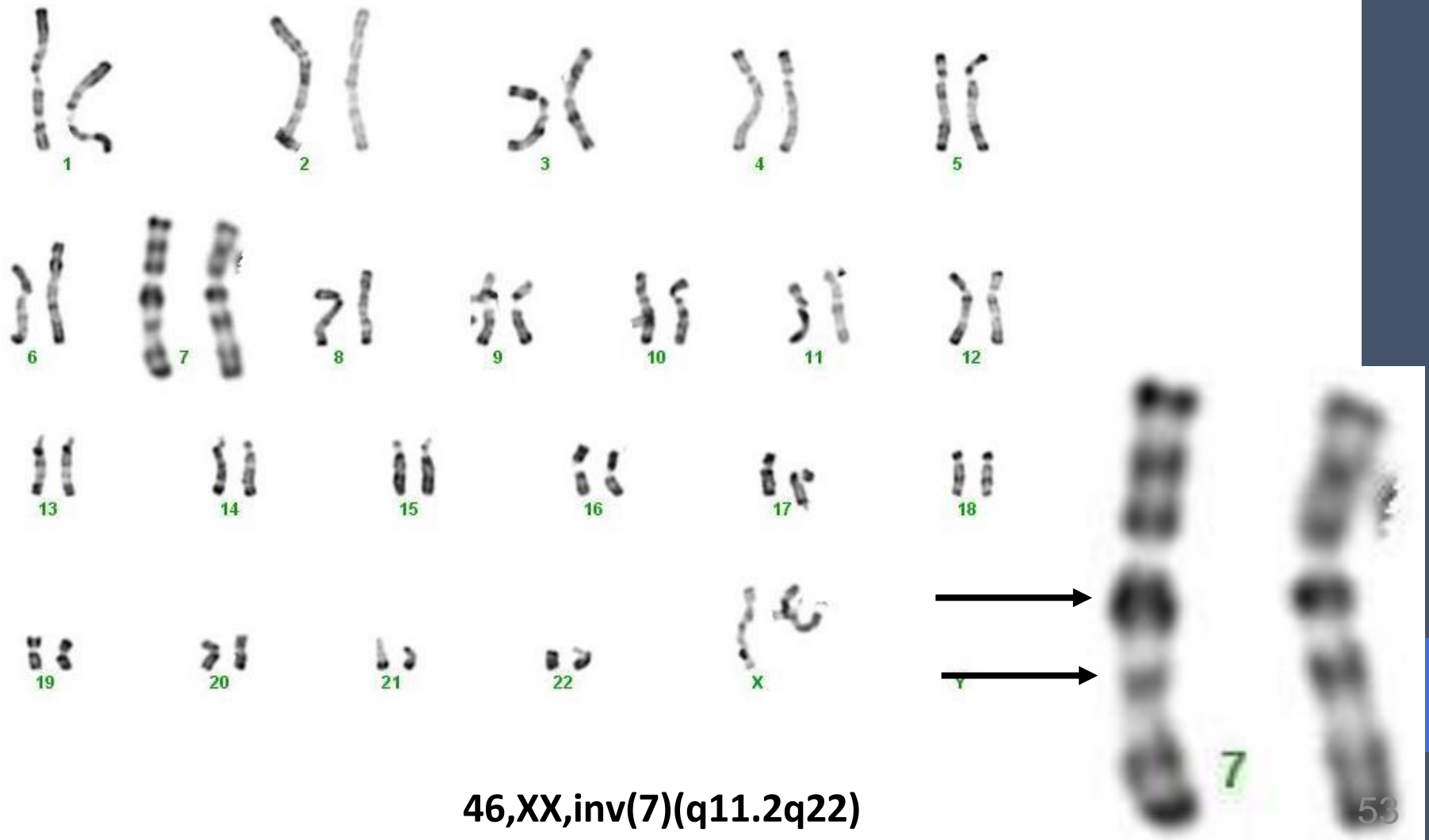
**aneusomie de
recombinaison**

Anomalies de structure : inv paracentrique



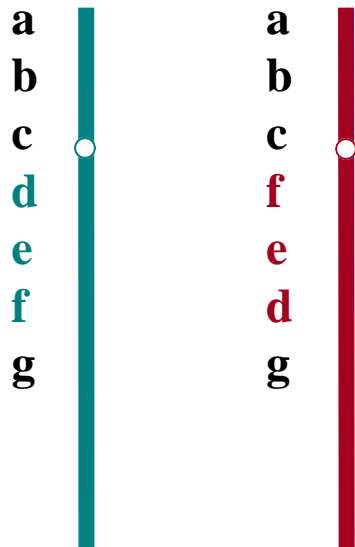
inv(X)(q21q27)

Anomalies de structure : inv paracentrique

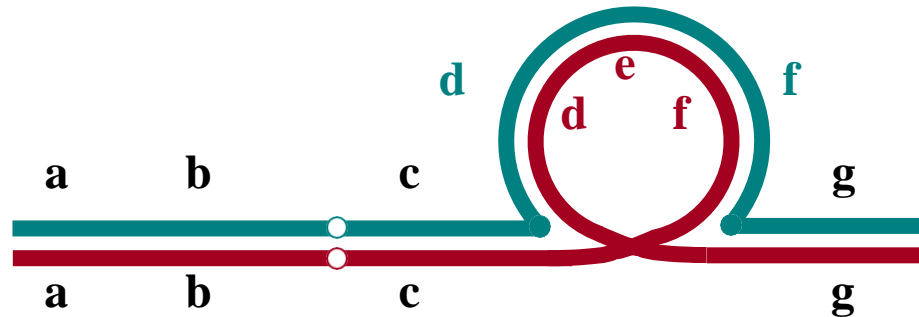


Anomalies de structure : inv paracentrique

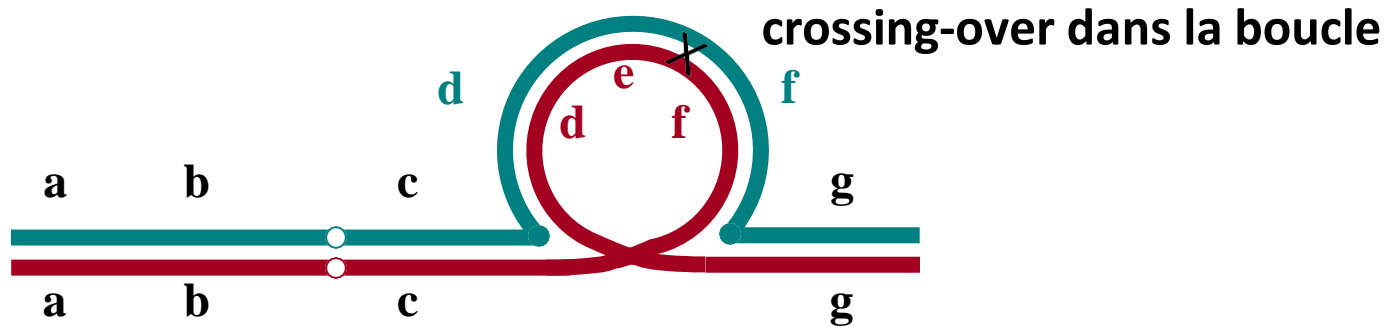
observation



pachytène

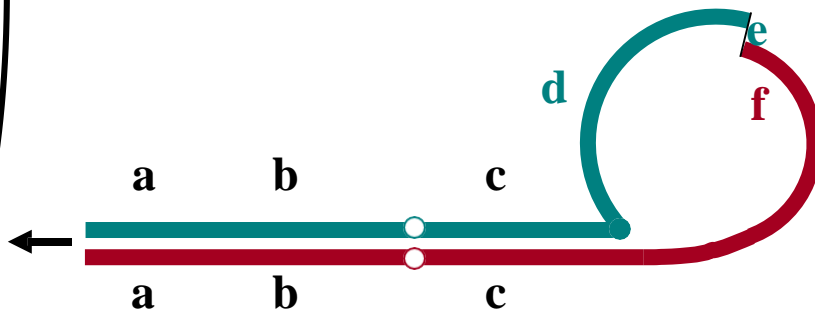
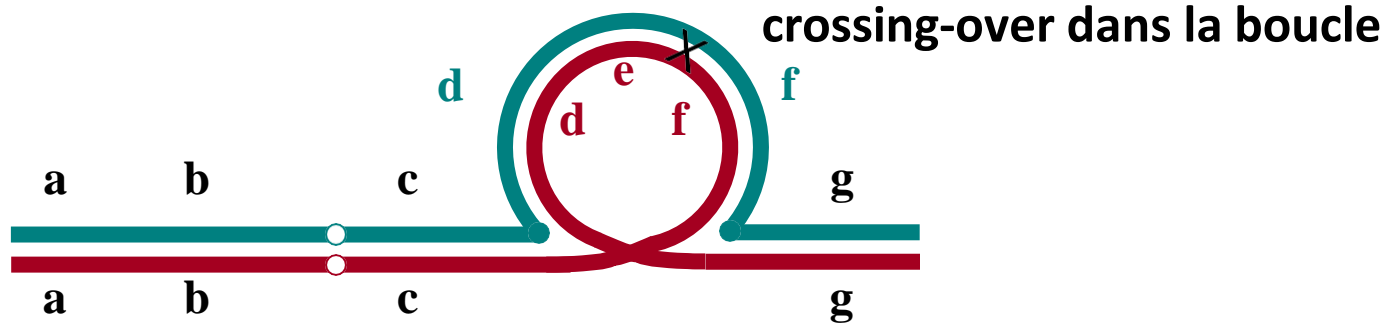


Anomalies de structure : inv paracentrique



Anomalies de structure : inv paracentrique

gamète

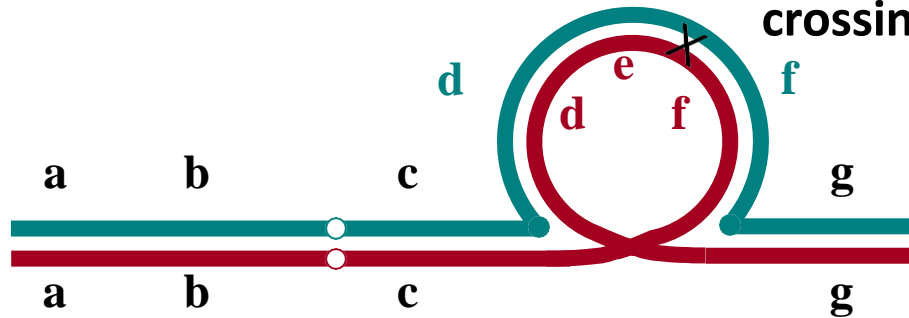


dicentrique
dup(a,b,c)
del(g)

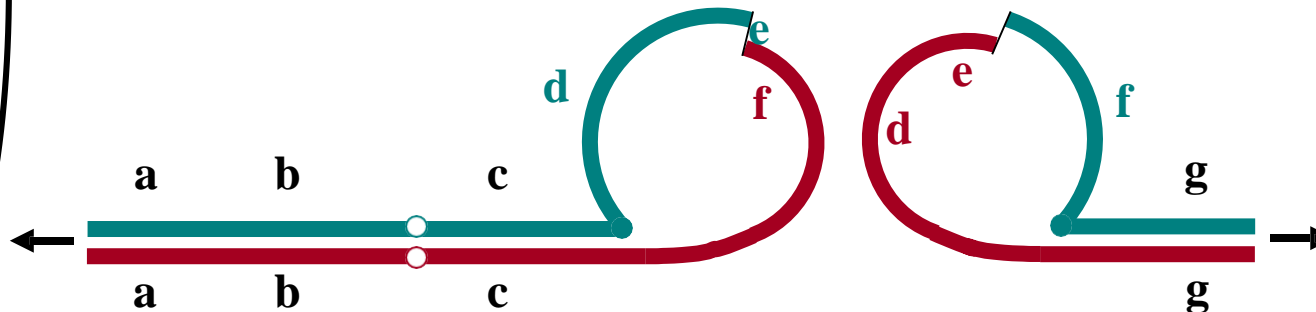
Anomalies de structure : inv paracentrique

gamète

crossing-over dans la boucle



gamète

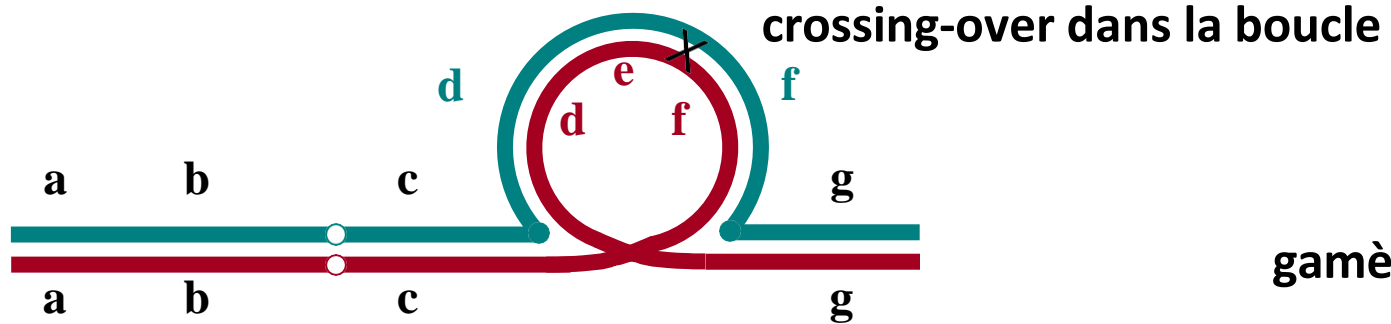


dicentrique
dup(a,b,c)
del(g)

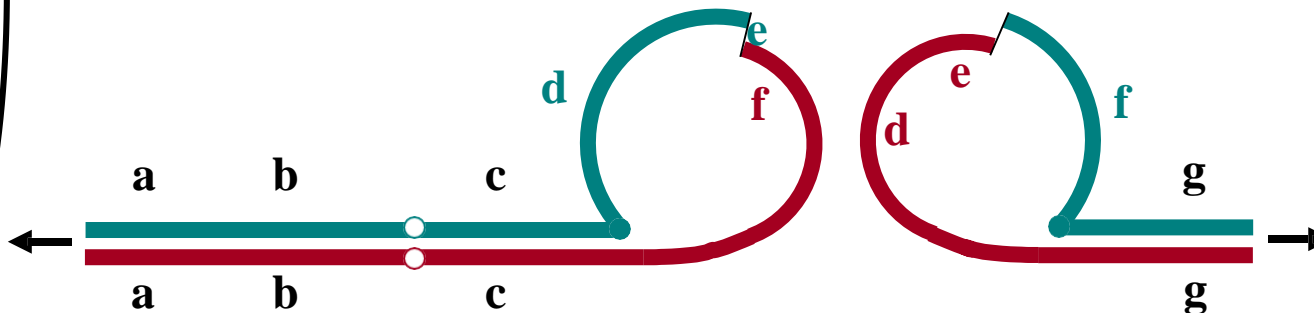
acentrique
del(a,b,c)
dup(g)

Anomalies de structure : inv paracentrique

gamète



gamète



dicentrique
dup(a,b,c)
del(g)

**aneusomie de
recombinaison**

acentrique
del(a,b,c)
dup(g)

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome

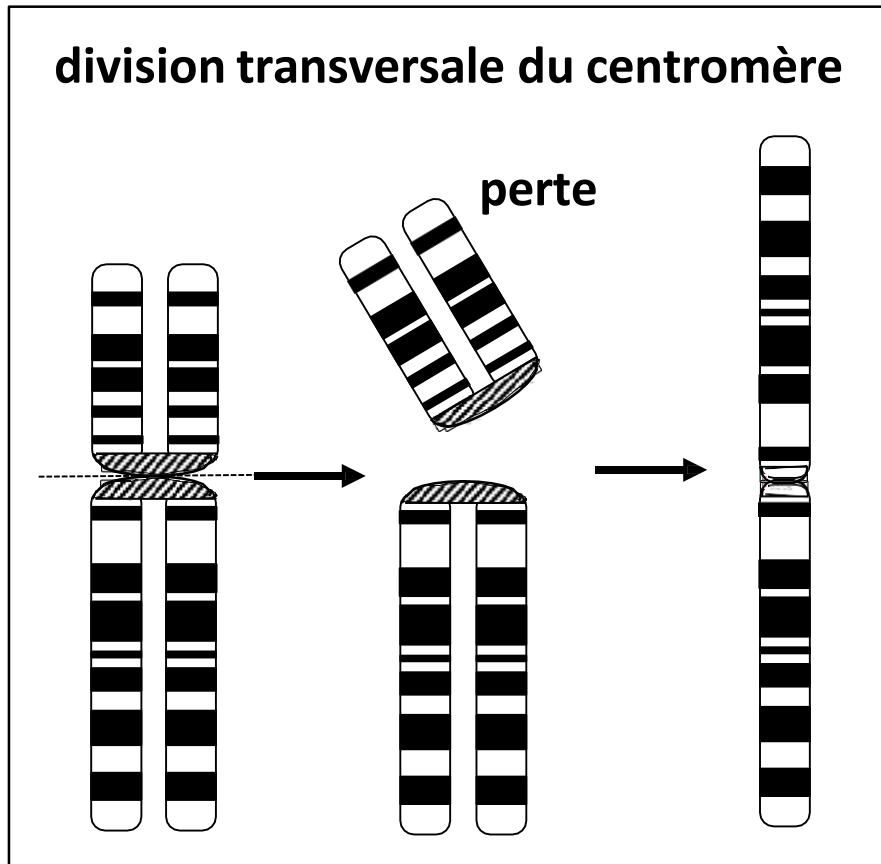
- Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
- Chromosome en anneau
- Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
- Isochromosome
 - +/- dicentrique
- Duplication
 - En tandem
 - En miroir
- Petit marqueur surnuméraire

Anomalies de structure : i

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - **Isochromosome** (i) : chromosome formé de 2 bras longs ou de 2 bras courts avec perte de l'autre bras

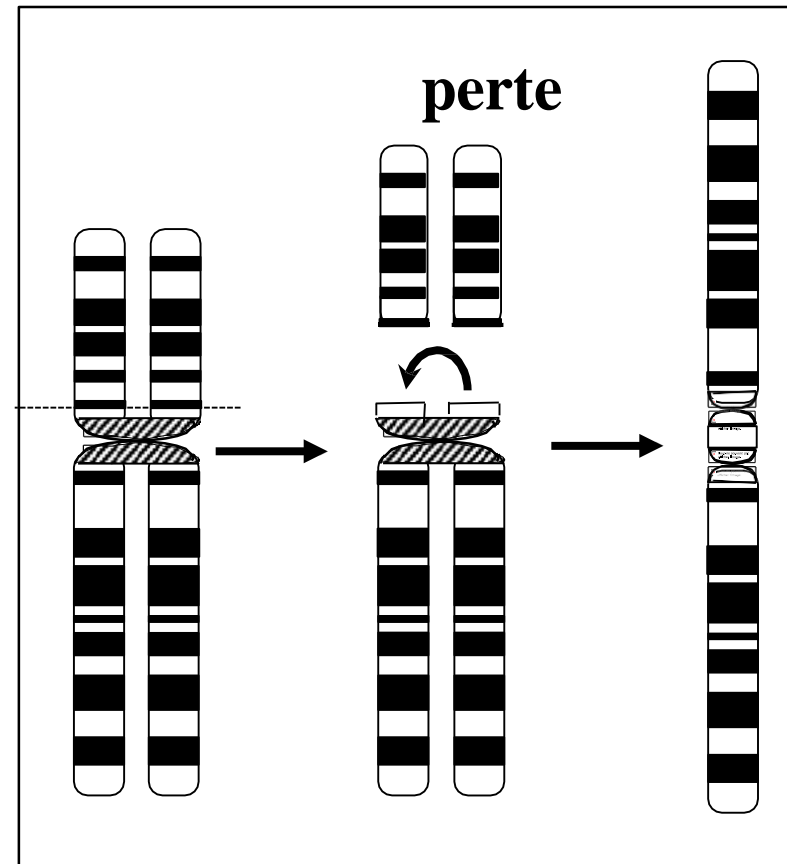
Anomalies de structure : i

monocentrique



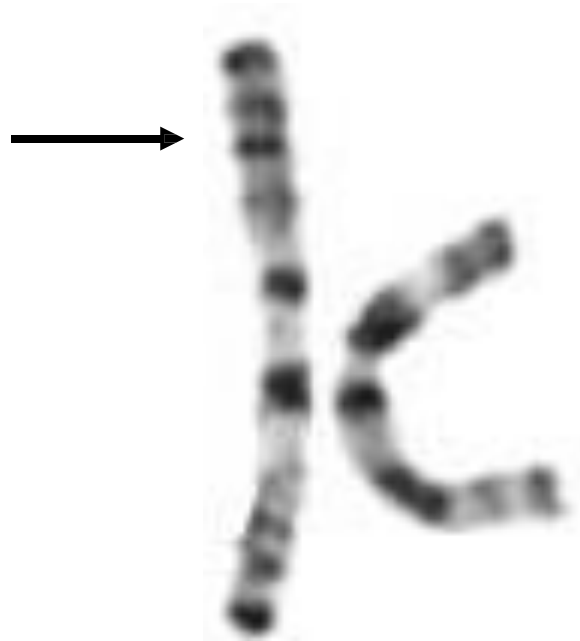
$i(X)(p11)$

dicentrique (dic)



$idic(X)(p11)$

Anomalies de structure : i

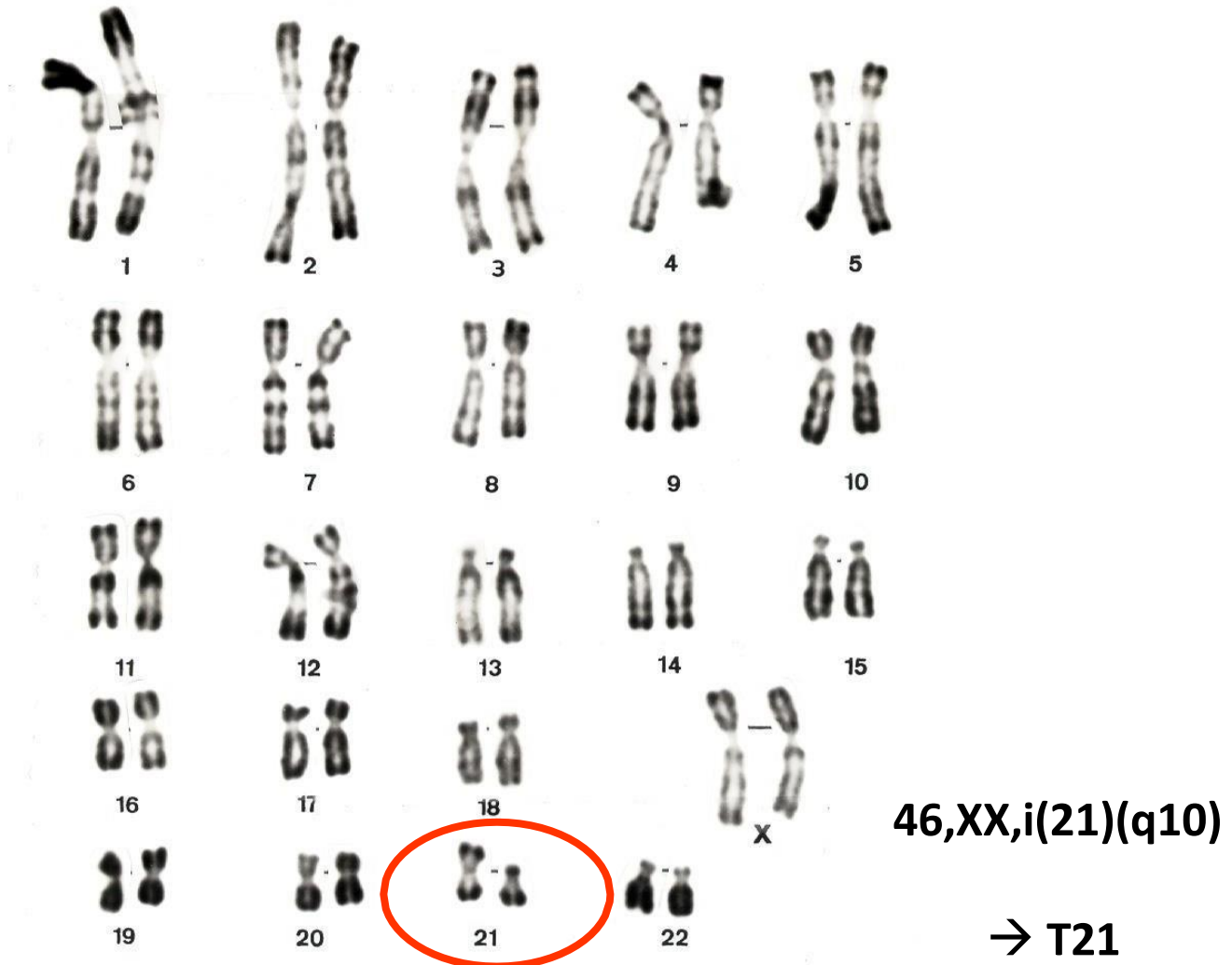


i(X)(q10)

Anomalies de structure : i



Anomalies de structure : i



Anomalies de structure

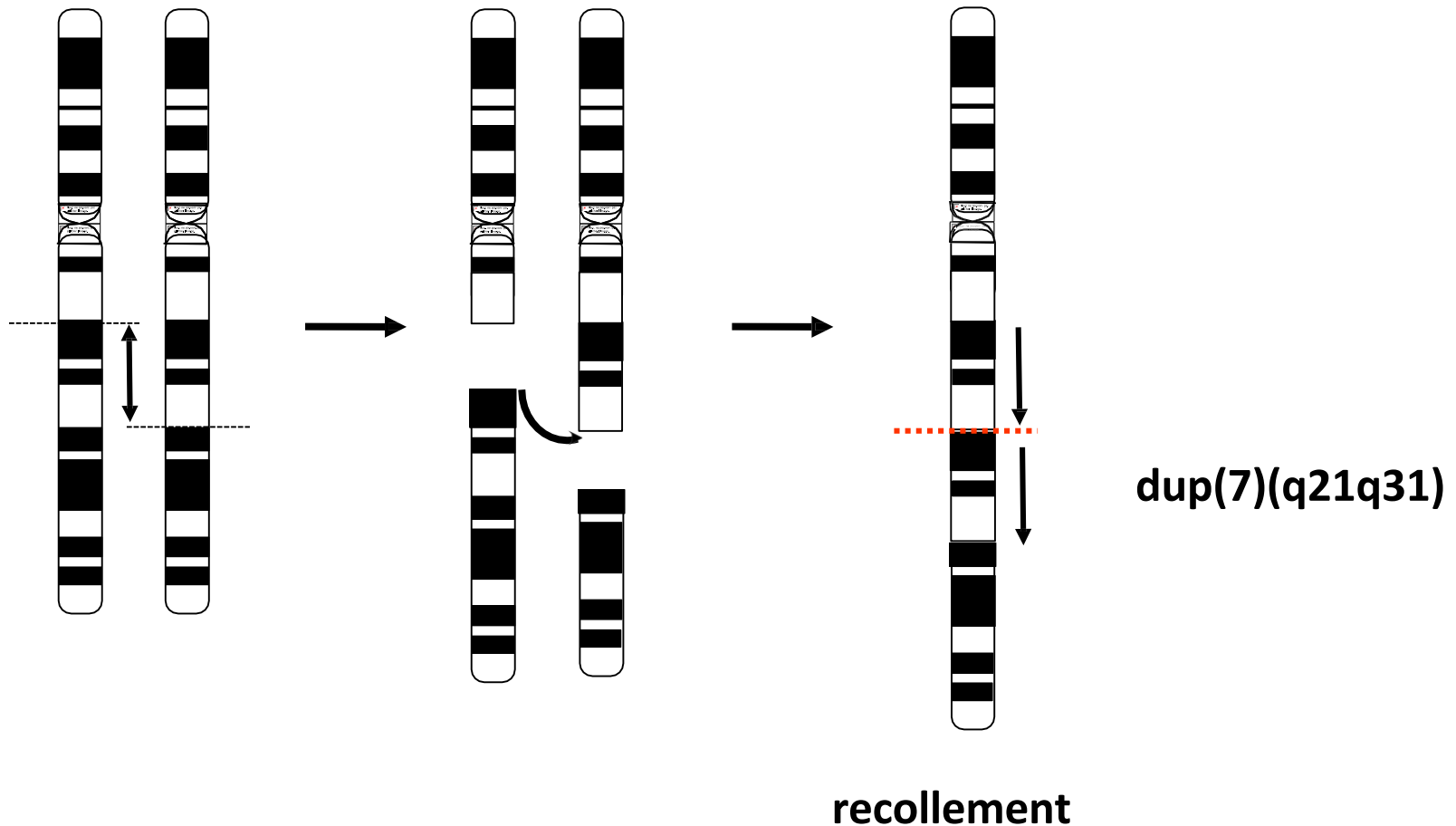
- Aberrations portant sur 1 chromosome

- Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
- Chromosome en anneau
- Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
- Isochromosome
 - +/- dicentrique
- Duplication
 - En tandem
 - En miroir
- Petit marqueur surnuméraire

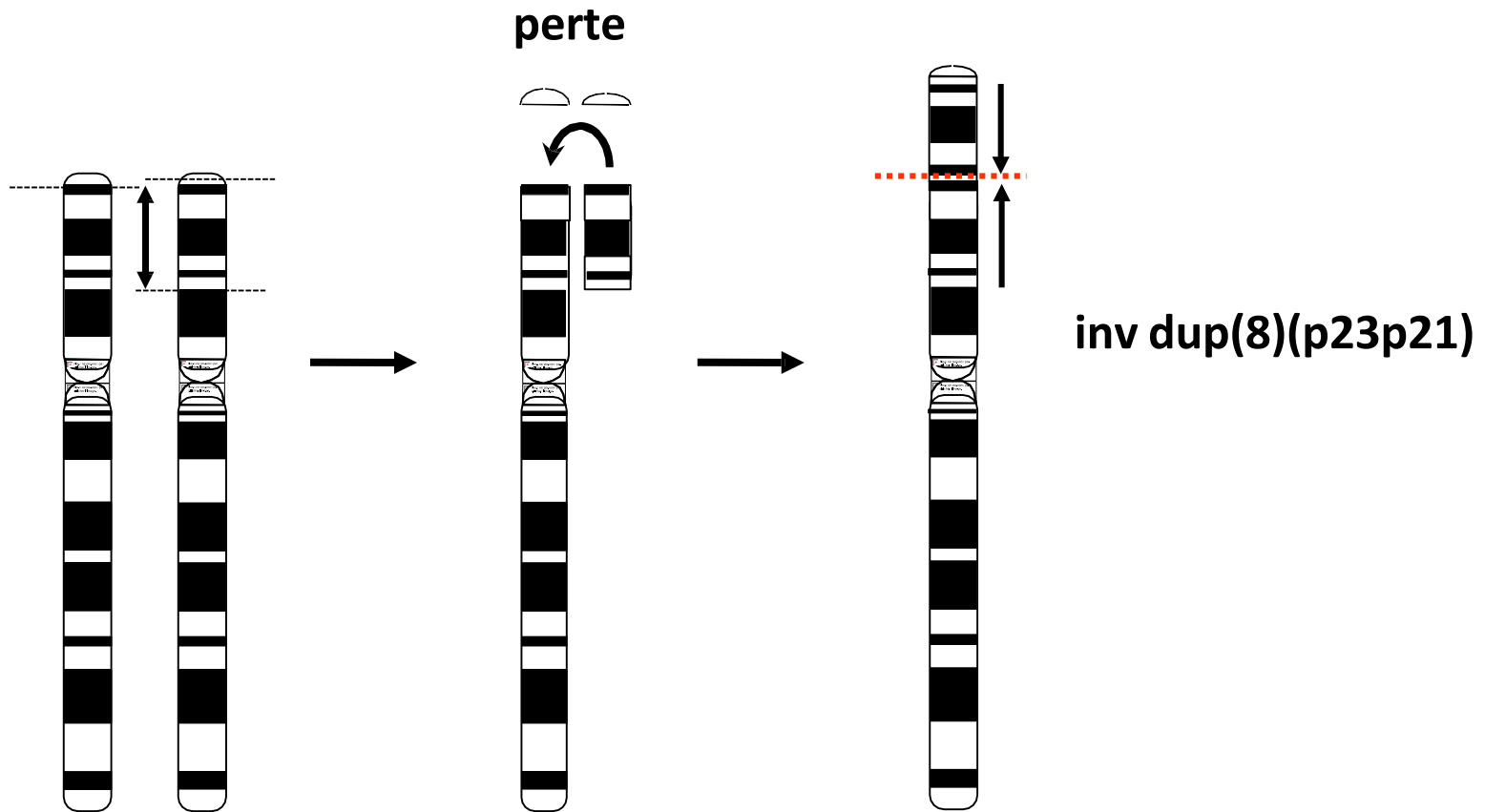
Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - **Duplication :**
 - En **tandem** : même orientation
 - En **miroir** : orientation inverse

Anomalies de structure : dup en tandem



Anomalies de structure : dup en miroir



Anomalies de structure : dup en miroir



46,XY,dup(15)(q11q12)

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosome

- Délétion
 - Terminale
 - Interstitielle
- Chromosome en anneau
- Inversion
 - Péricentrique
 - Paracentrique
- Isochromosome
 - +/- dicentrique
- Duplication
 - En tandem
 - En miroir
- Petit marqueur surnuméraire

Anomalies de structure : mar

- Aberrations portant sur 1 chromosome
 - **Petit marqueur surnuméraire (mar) :** présence d'un **fragment chromosomique surnuméraire**
 - sa conséquence dépend de son contenu génique

Anomalies de structure : mar



47,XY,+mar

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 2 chromosomes
 - Translocation
 - Réciproque
 - Robertsonienne
 - Insertion

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 2 chromosomes
 - Translocation
 - Réciproque
 - Robertsonienne
 - Insertion

Anomalies de structure : t

- Aberrations portant sur 2 chromosomes

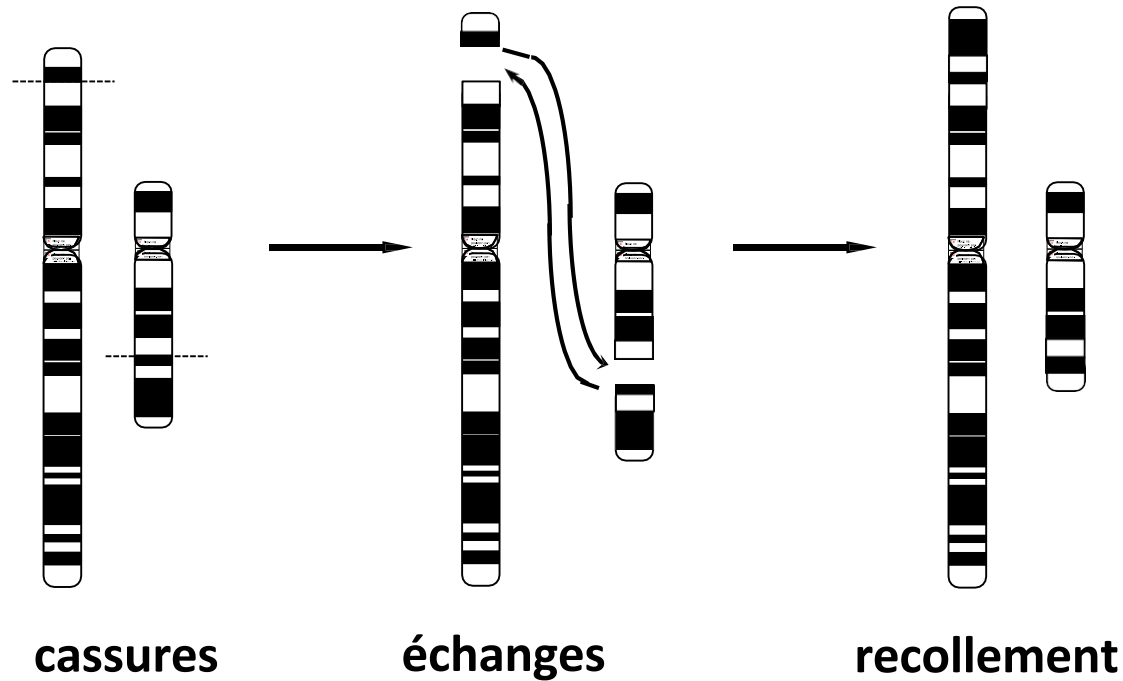
- Translocation (t)

- **Réiproque** : cassures puis échanges des segments distaux entre 2 chromosome non homologues
 - **Robertsonienne** (rob) : translocation **impliquant 2 chromosomes acrocentriques*** (homologues ou non), dues à une cassure juxta-centromérique avec accolement des bras longs, perte des bras courts, et perte apparente d'un centromère

* 13, 14, 15, 21, 22

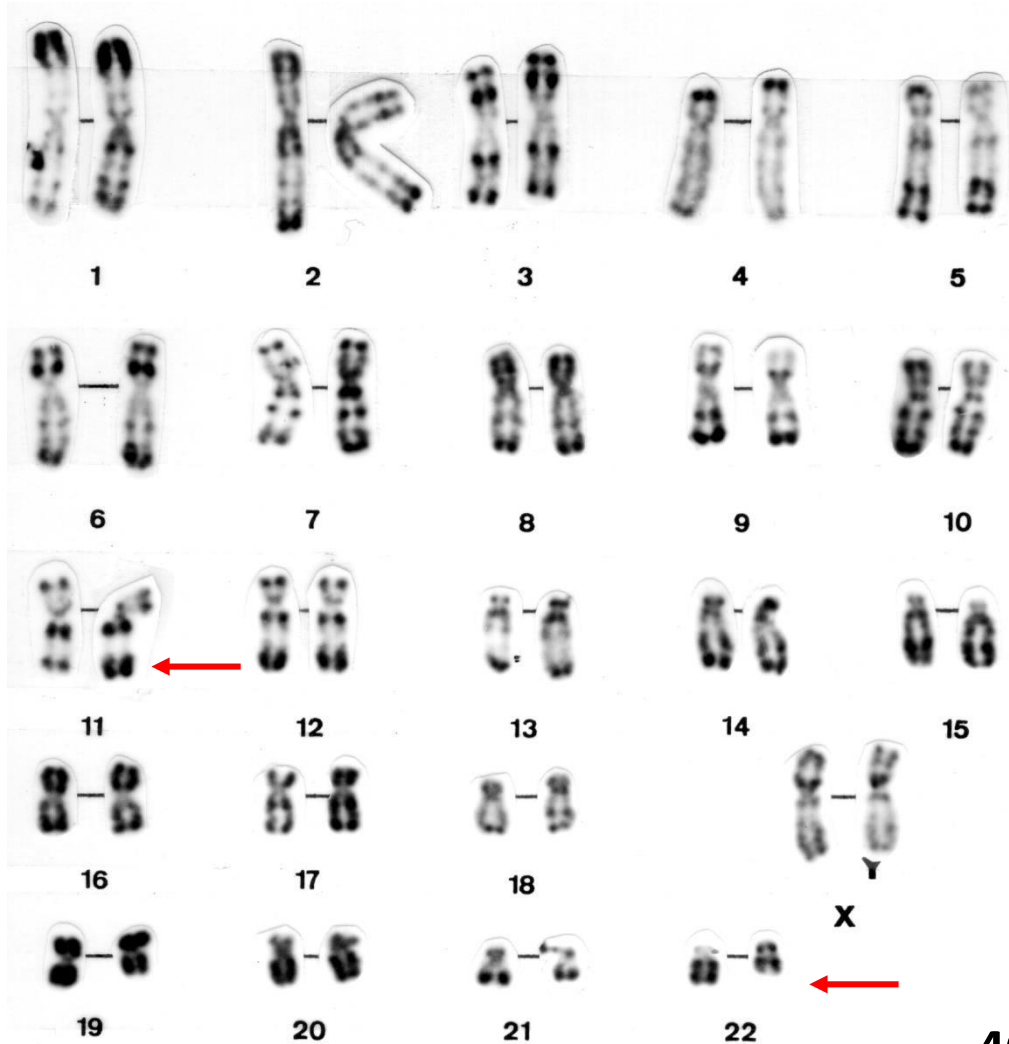
- rob les plus fréquentes : t(13;14) et t(14;21) → /!\ risque de T13 ou T21 pour la descendance

Anomalies de structure : t réciproque



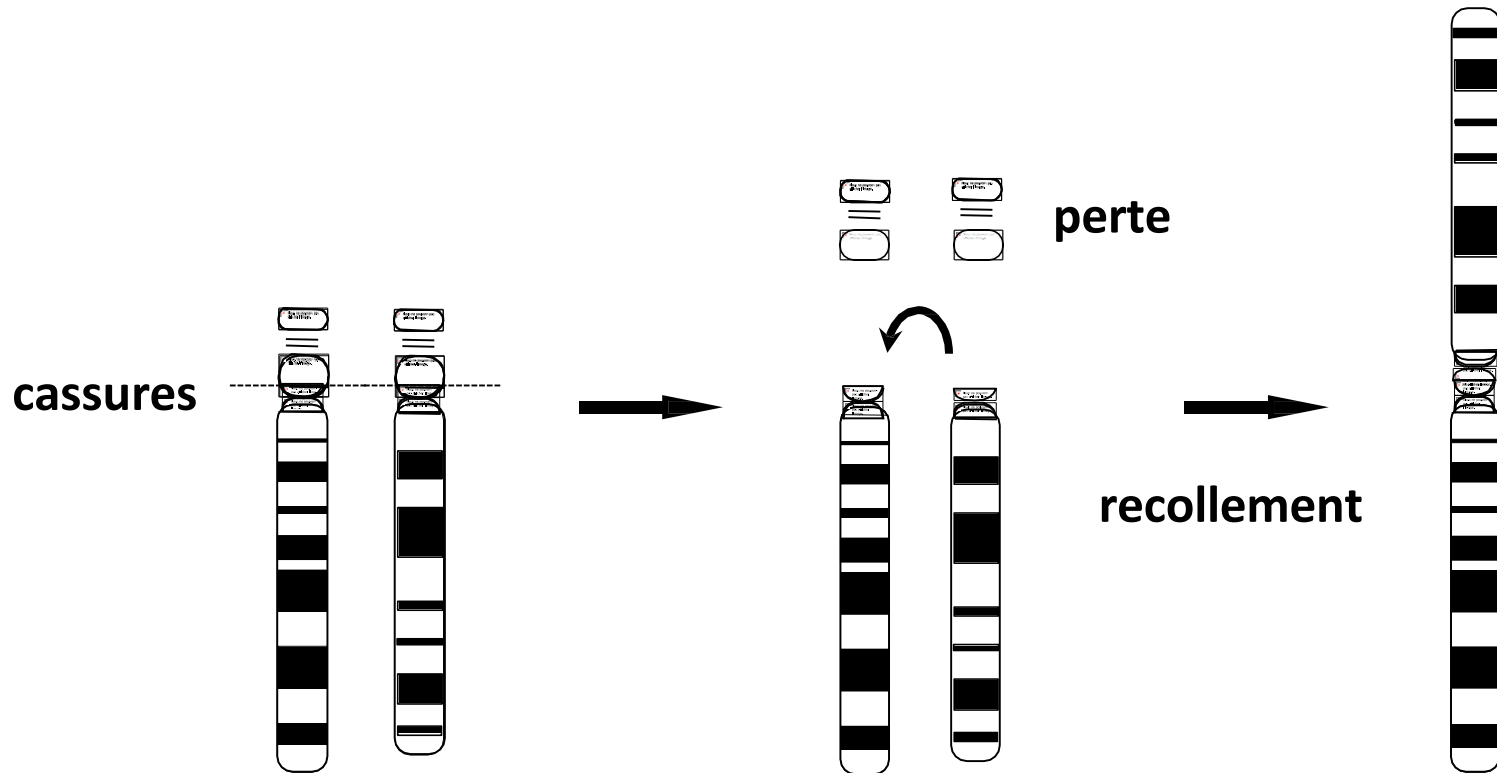
t(6;18)(p24;q21.2)

Anomalies de structure : t réciproque



46,XX,t(11;22)(q23.3;q11.2)

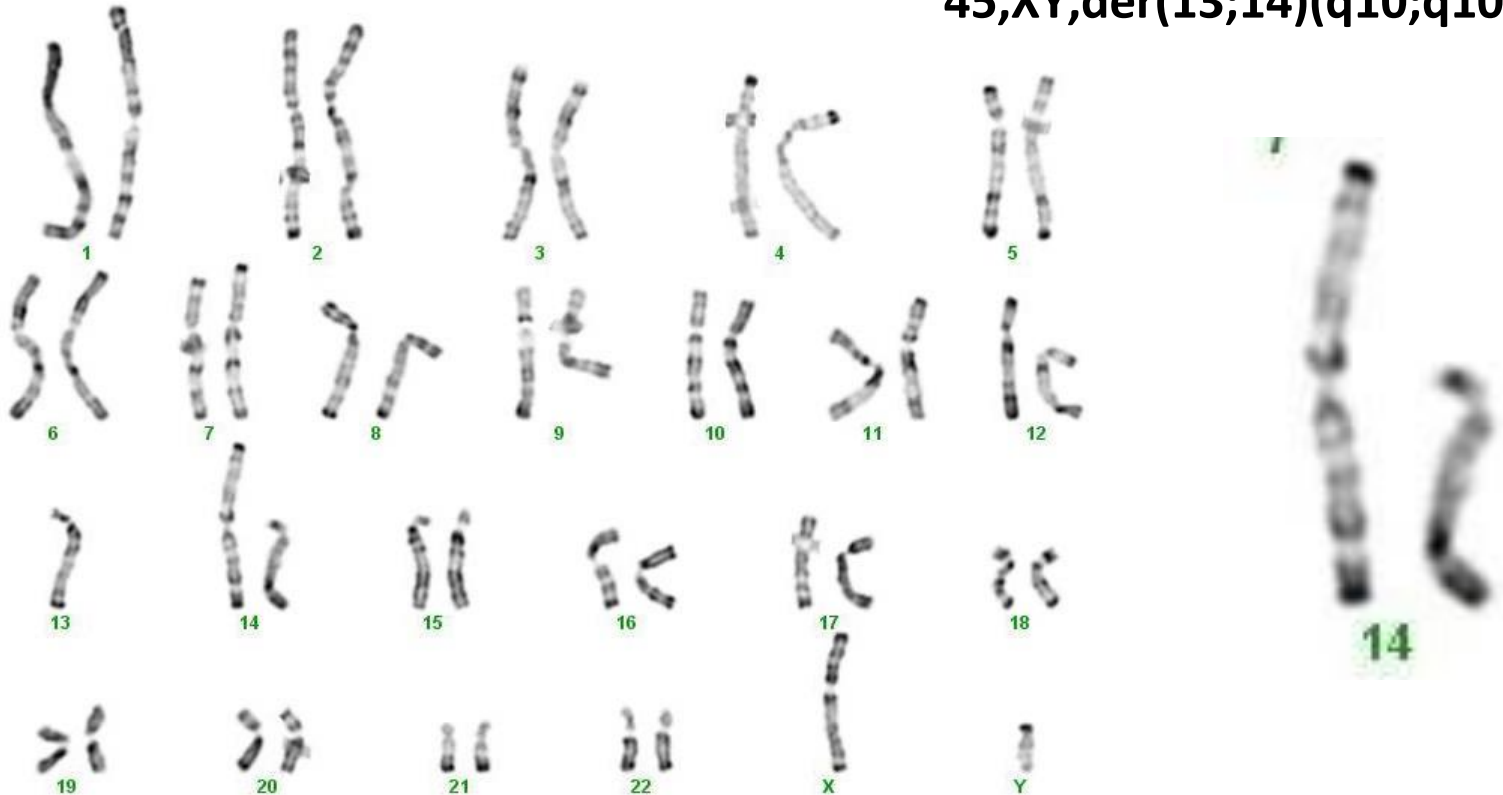
Anomalies de structure : rob



rob(13;14)(q10;q10) ou der(13;14)(q10;q10)

Anomalies de structure : rob

45,XY,der(13;14)(q10;q10)



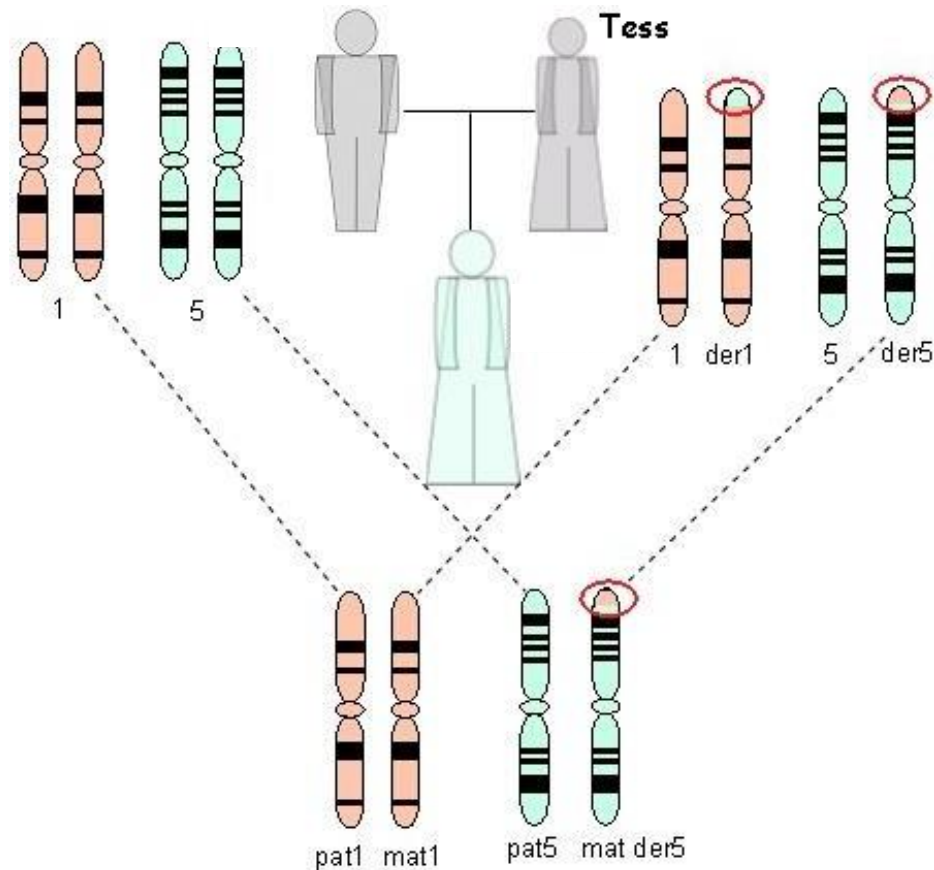
Formule équilibrée à 45 chromosomes,
mais **risque de déséquilibre** dans la descendance /\

Anomalies de structure : t réciproque

- Absence de phénotype en cas de translocation **équilibrée**
 - Hypothèses en cas de **phénotype associé à une translocation apparemment équilibrée** :
 - Cassure d'un gène
 - Microdélétion
 - Microduplication
- Pathologie du point de cassure**

Anomalies de structure : t

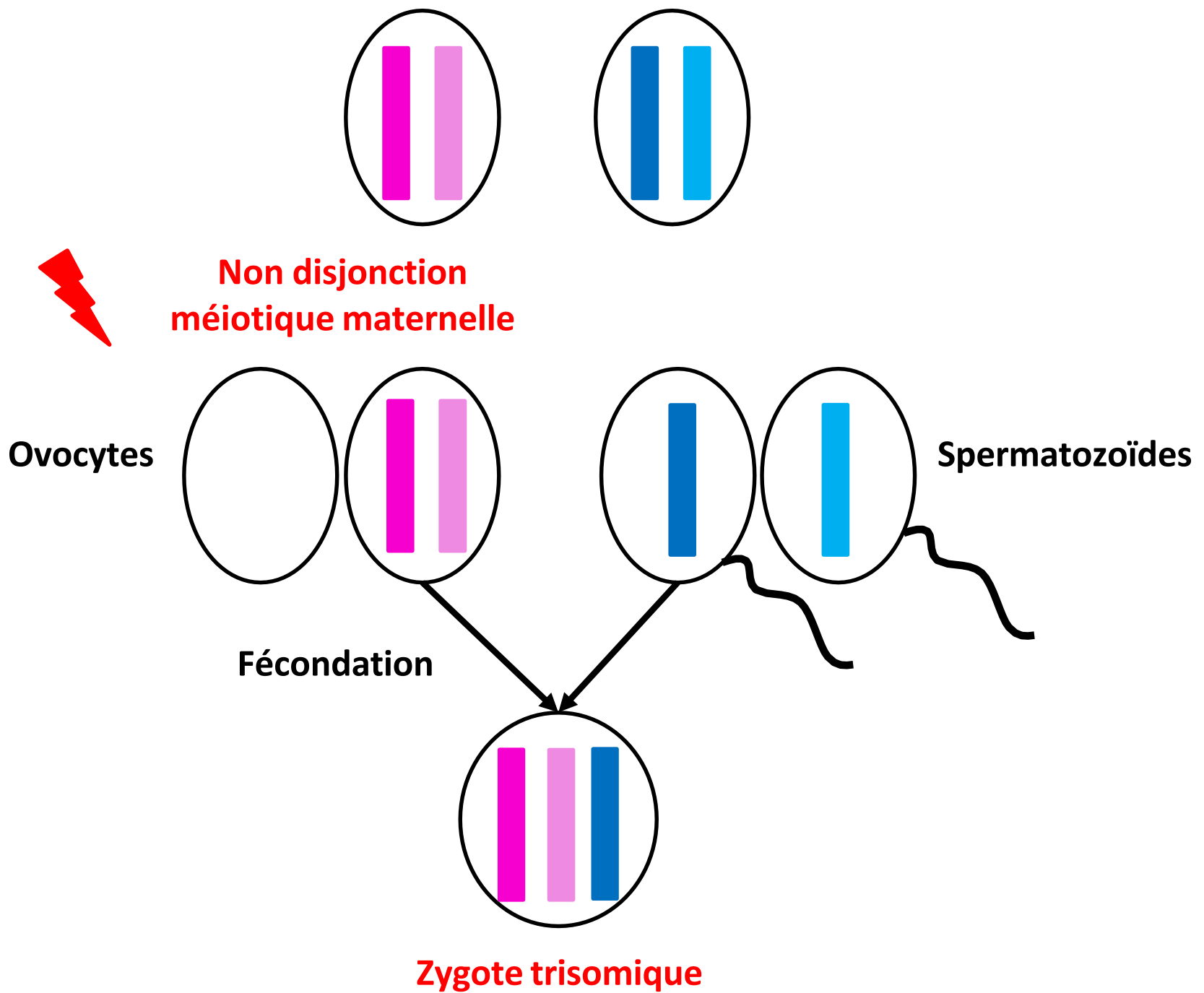
- **Conséquences méiotiques** et risque de déséquilibre dans la descendance /!\



Transmission et risques de récurrence : exemple de la T21

Transmission et risques de récurrence : exemple de la T21

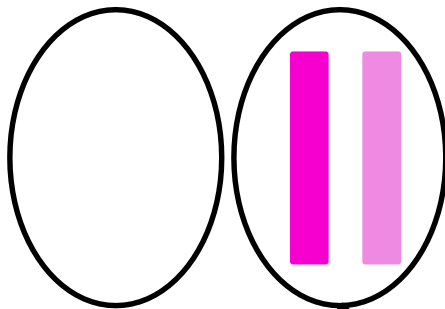
- Trisomie 21 libre
- Trisomie 21 par translocation



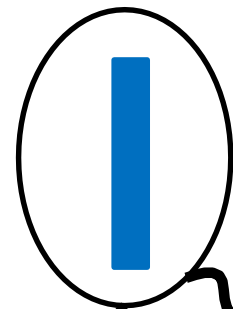
Accident

Non disjonction
méiotique maternelle

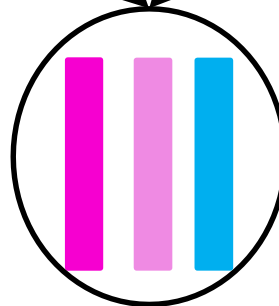
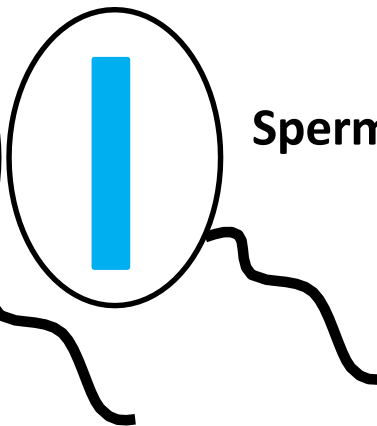
Ovocytes



Fécondation



Spermatozoïdes

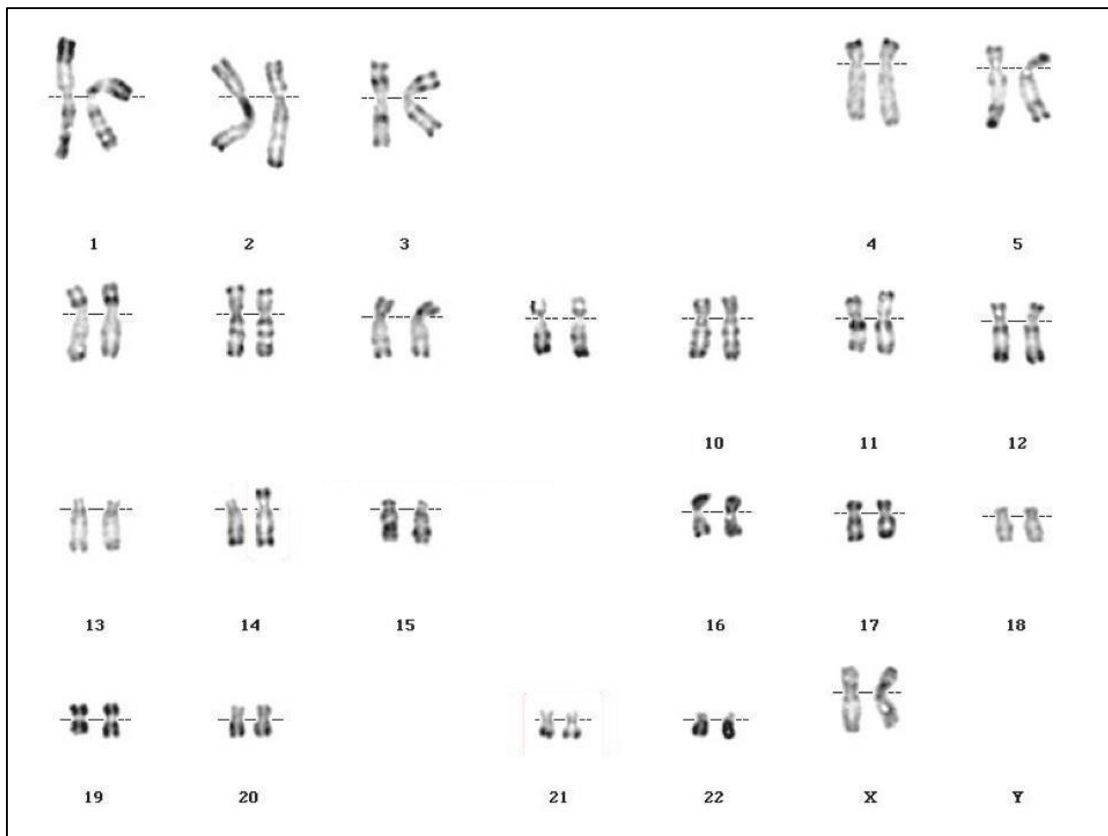


Zygote trisomique

→ risque de
récurrence = 1 %

Autre situation

Une patiente enceinte vous explique qu'un DPNI lui a été proposé et qu'il est « revenu positif ». Un caryotype fœtal a été réalisé par la suite. La patiente vous donne une image de ce caryotype.

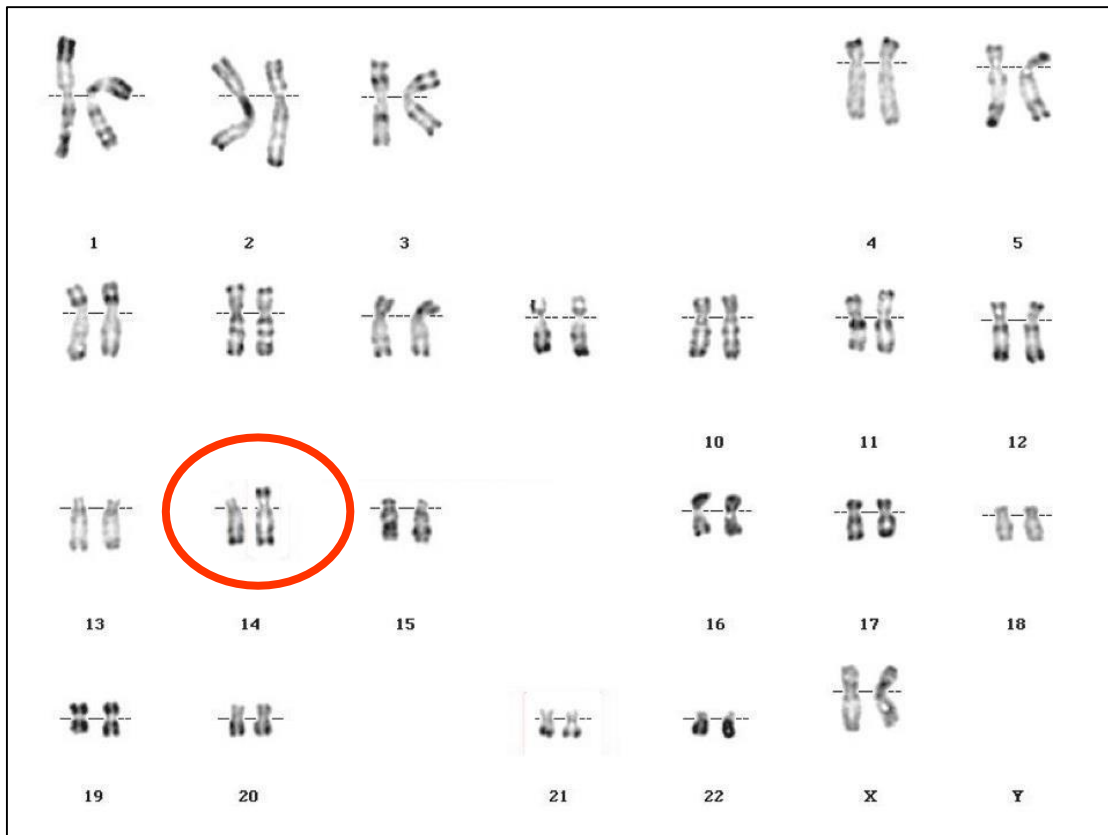


Cette analyse permet de conclure à :

- A) Un caryotype féminin normal
- B) Une trisomie 21 libre
- C) Une trisomie 14
- D) Une trisomie 21 par translocation (14;21)
- E) Une délétion 4q

Autre situation

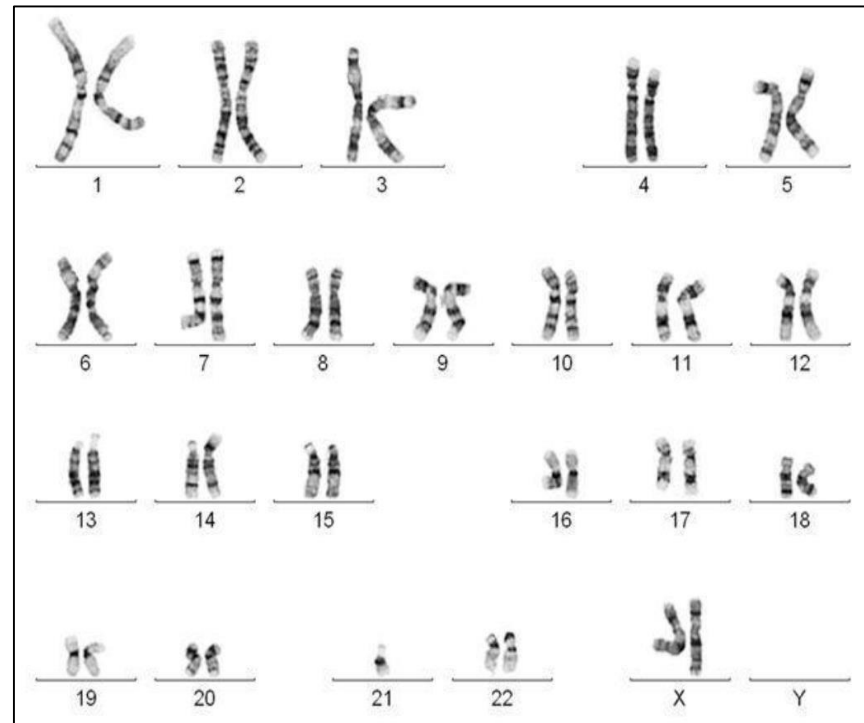
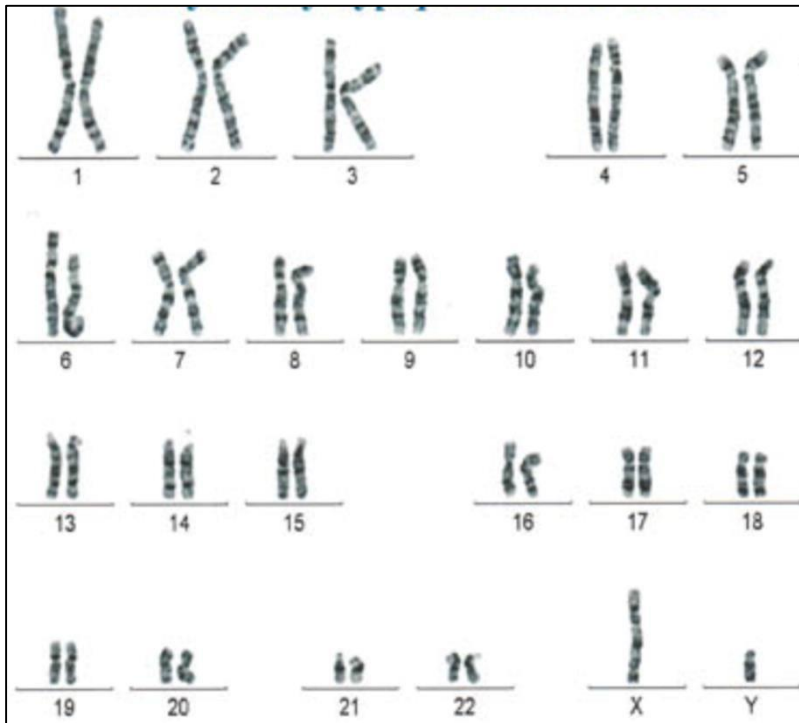
Une patiente enceinte vous explique qu'un DPNI lui a été proposé et qu'il est « revenu positif ». Un caryotype fœtal a été réalisé par la suite. La patiente vous donne une image de ce caryotype.



Cette analyse permet de conclure à :

- A) Un caryotype féminin ~~normal~~
- B) Une trisomie 21 ~~libre~~
- C) Une trisomie 14
- D) Une trisomie 21 par translocation (14;21)
- E) ~~Une délétion 4q~~

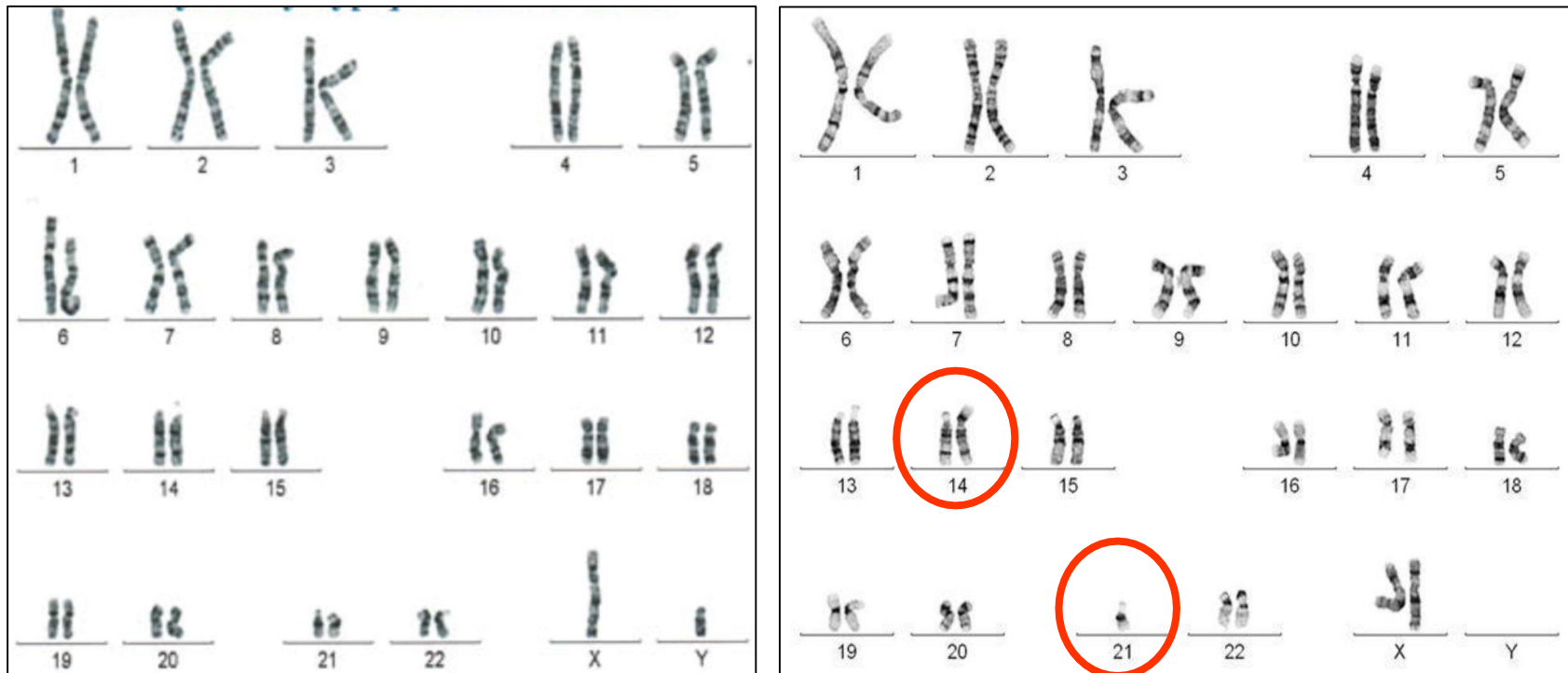
Dans le cadre du conseil génétique, vous prélevez la patiente et son conjoint, et obtenez les résultats suivants :



Ces résultats permettent de conclure que :

- A) Les caryotypes du père et de la mère sont normaux
- B) La mère a une monosomie 21
- C) La mère a une translocation robertsonienne (14;21)
- D) Le père a une translocation robertsonienne (14;21)
- E) La mère a une translocation réciproque (14;21)

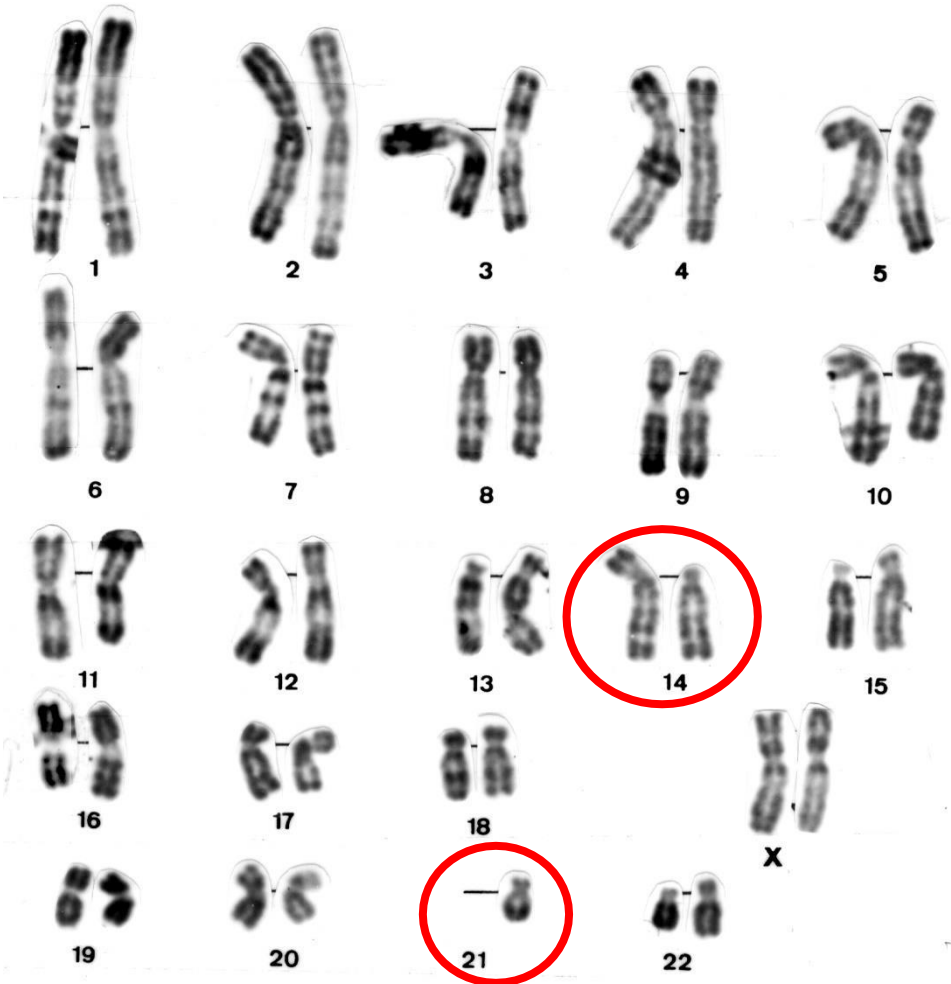
Dans le cadre du conseil génétique, vous prélevez les parents et obtenez les résultats suivants :



Ces résultats permettent de conclure que :

- A) Les caryotypes du père et de la mère sont ~~normaux~~
- B) La mère a une ~~monosomie~~ 21
- C) La mère a une **translocation robertsonienne (14;21)**
- D) Le ~~père~~ a une translocation robertsonienne (14;21)
- E) La mère a une translocation ~~réci~~proque (14;21)

Rob(14;21)(q10;q10)



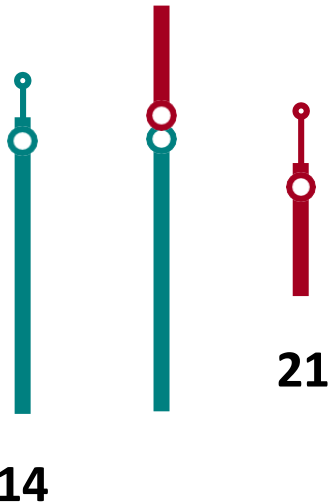
- Perte des bras courts du chr 14 et du chr 21
- **Phénotype normal**

Risque pour la descendance ?

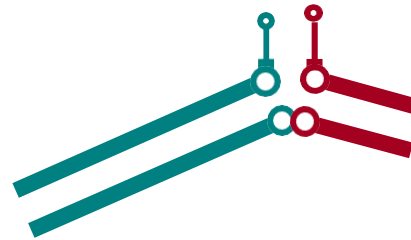
Risque pour la descendance ?

observation

der(14;21)(q10;q10)

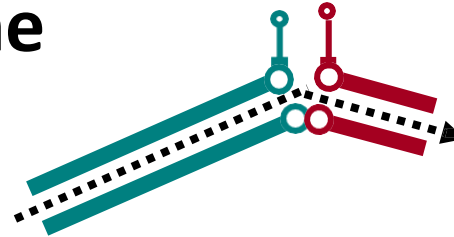


pachytène



Risque pour la descendance ?

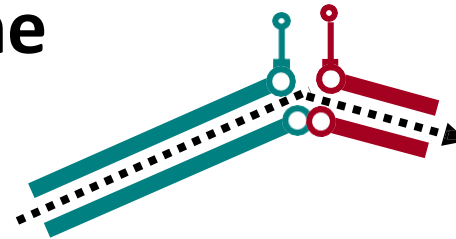
pachytène



Ségrégation alterne

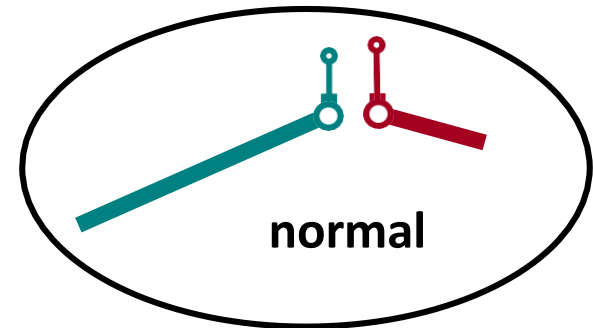
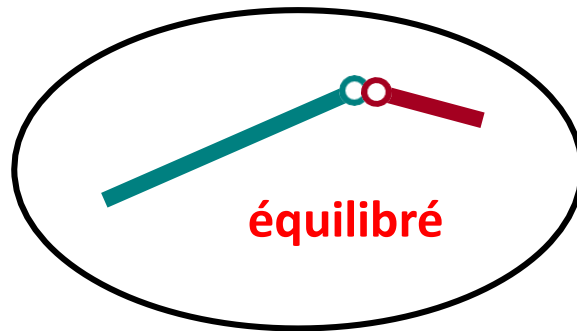
Risque pour la descendance ?

pachytène



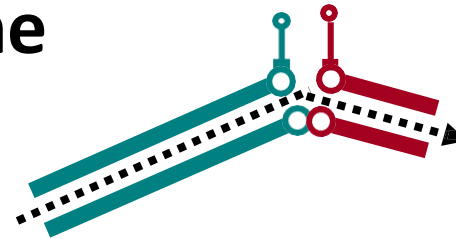
Ségrégation alterne

GAMETES



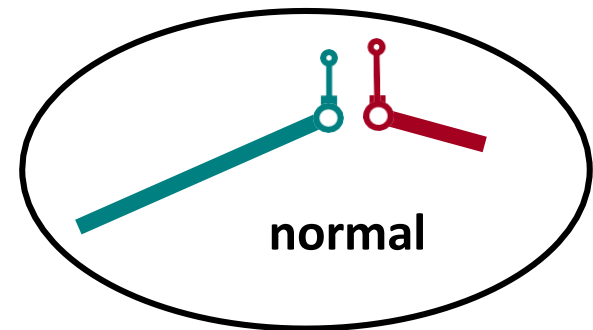
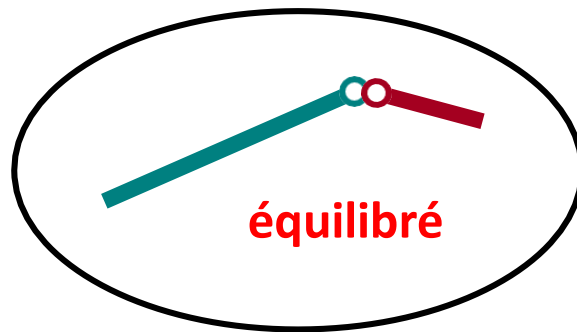
Risque pour la descendance ?

pachytène



Ségrégation alterne

GAMETES



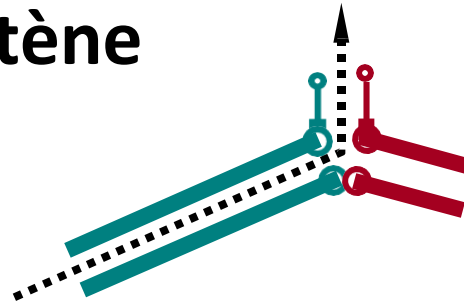
ZYGOTES

équilibré

normal

Risque pour la descendance ?

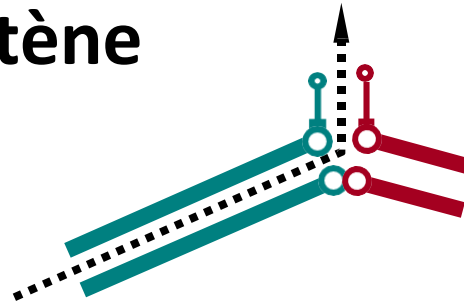
pachytène



Ségrégation adjacente

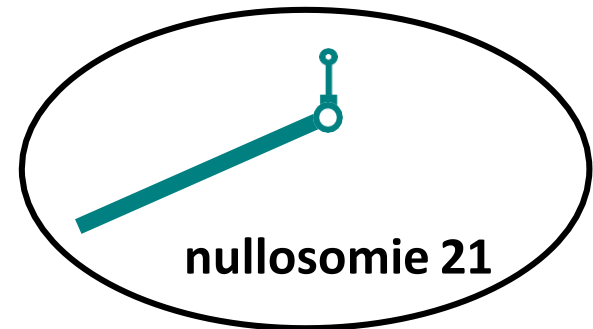
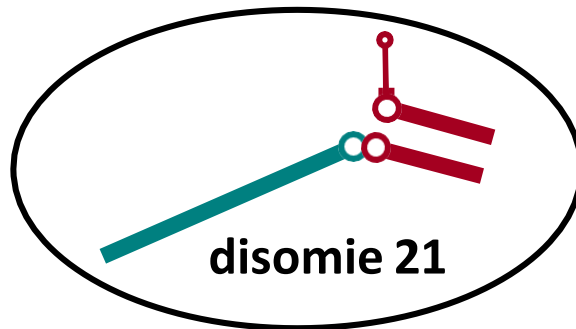
Risque pour la descendance ?

pachytène



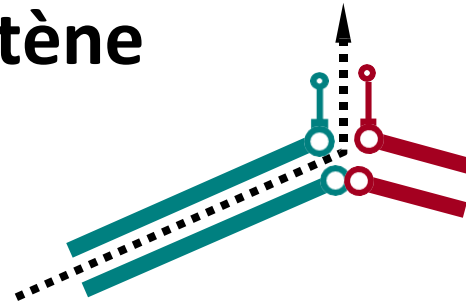
Ségrégation adjacente

GAMETES



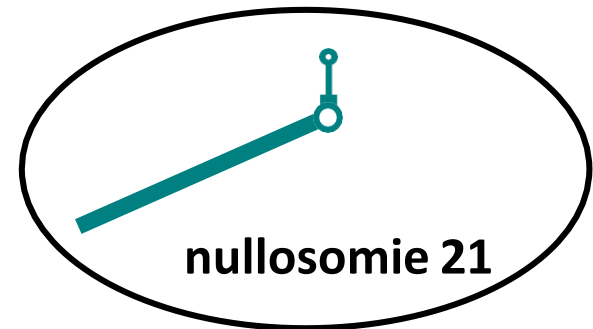
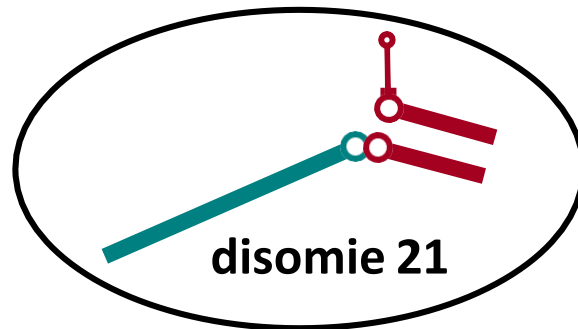
Risque pour la descendance ?

pachytène



Ségrégation adjacente

GAMETES

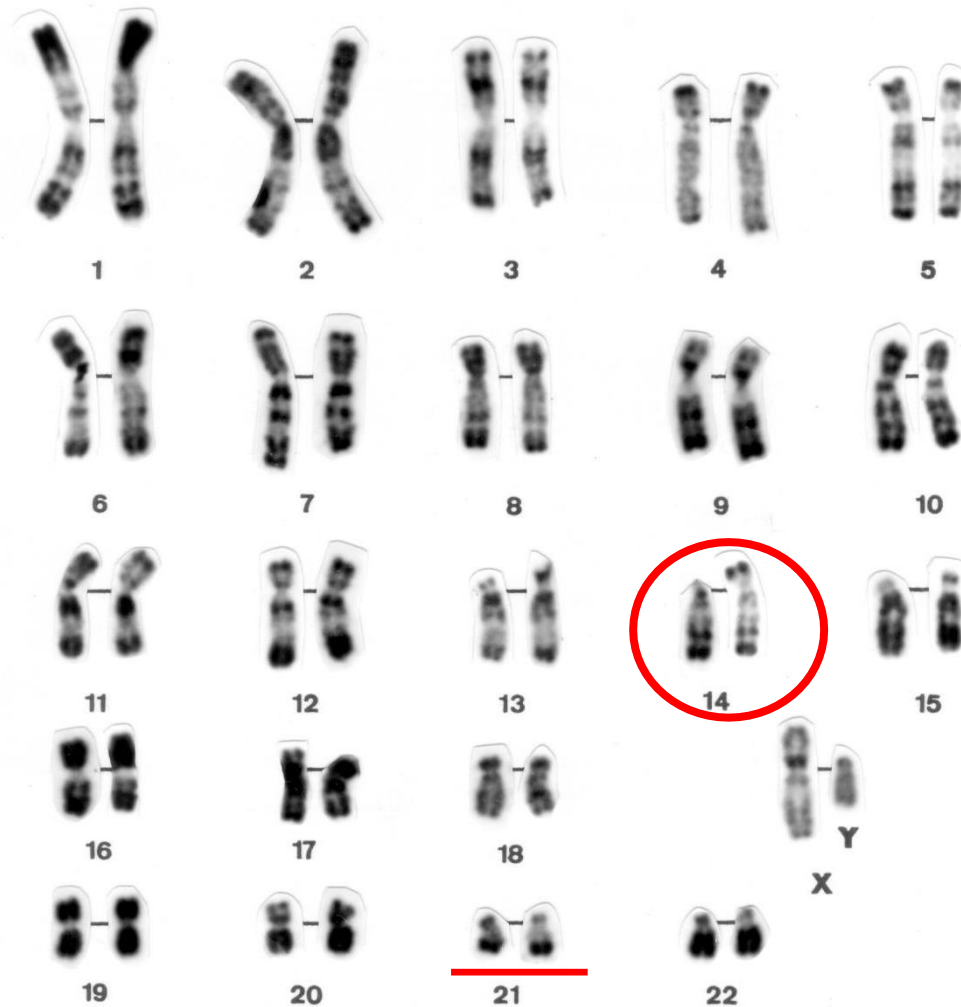


ZYGOTES

trisomie 21

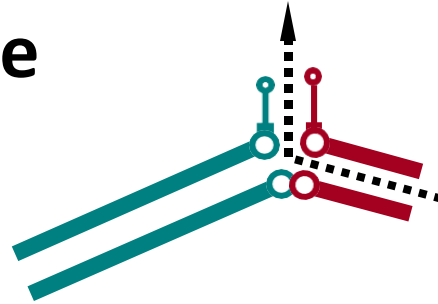
monosomie 21
→ fausse-couche

46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21



Risque pour la descendance ?

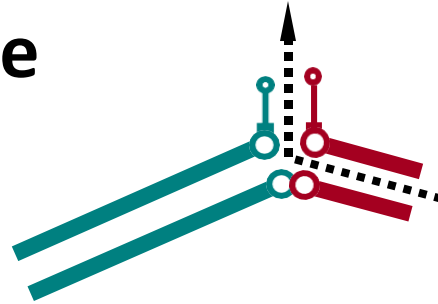
pachytène



Ségrégation adjacente

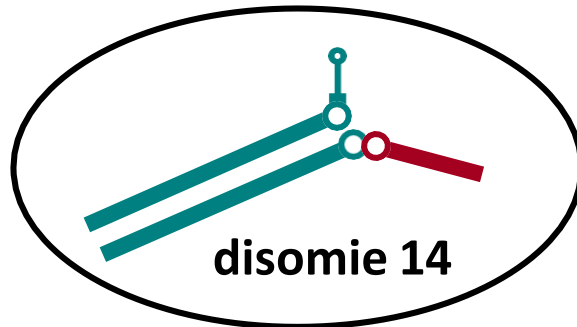
Risque pour la descendance ?

pachytène



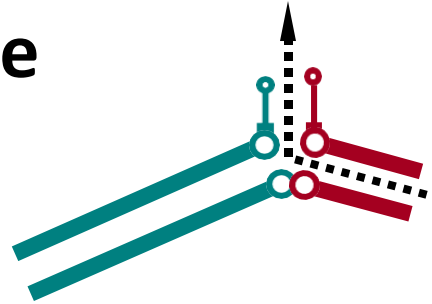
Ségrégation adjacente

GAMETES



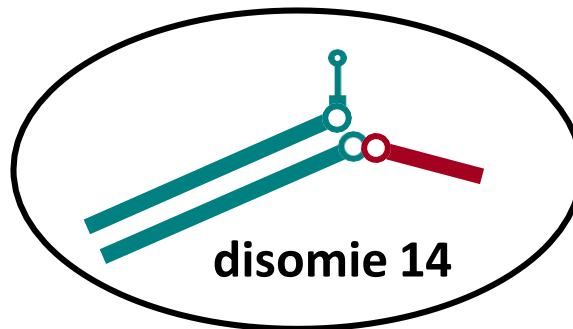
Risque pour la descendance ?

pachytène



Ségrégation adjacente

GAMETES



ZYGOTES

trisomie 14
→ fausse-couche

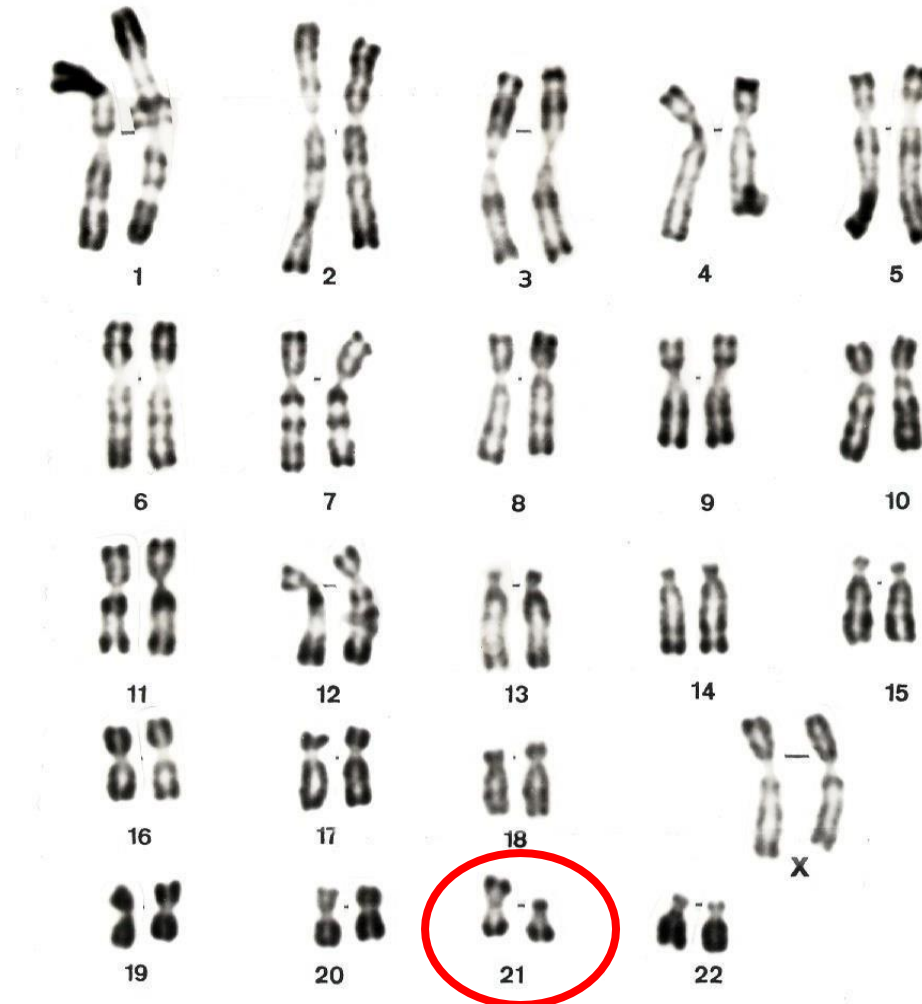
monosomie 14
→ fausse-couche

Risque pour la descendance ?

→ 6 possibilités de ségrégation

- **non équiprobables**
- 3 ne sont pas viables
- 3 sont viables
 - Non transloqué
 - Transloqué
 - Trisomie 21
 - **15 % de risque si rob(14;21) d'origine maternelle**
 - **5 % de risque si rob(14;21) d'origine paternelle**

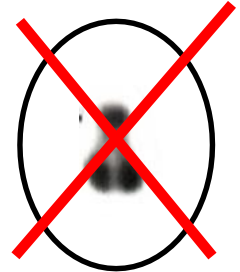
Cas de la T21 par translocation (21;21)



46,XX,i(21)(q10) 104

Der(21;21)(q10;q10)

- Isochromosome 21 *de novo*
- Très rare à l'état équilibré
- **Risque de T21 dans la descendance = 100%**
- Produits de la méiose :
 - 1 gamète avec nullosomie 21 → zygote monosomique 21 = non viable
 - 1 gamète avec disomie 21 → zygote trisomique 21



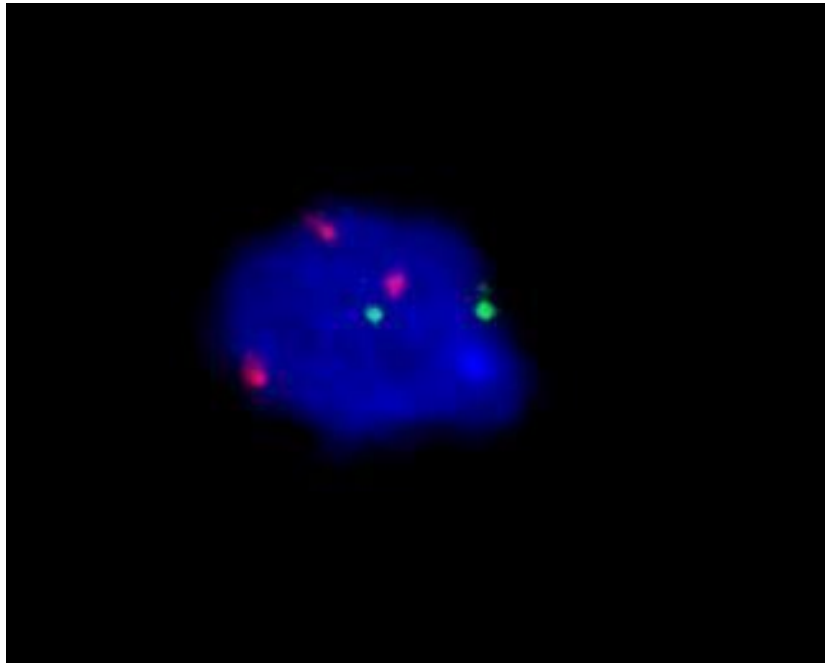
Transmission et risques de récurrence : exemple de la T21

- Trisomie 21 libre
- Trisomie 21 par translocation

→ risque de récurrence = **1 à 100%** selon le mécanisme

Présentation d'un cas exceptionnel de T21

FISH sur noyaux en interphase : chr13 / chr21



→ Suspicion de T21

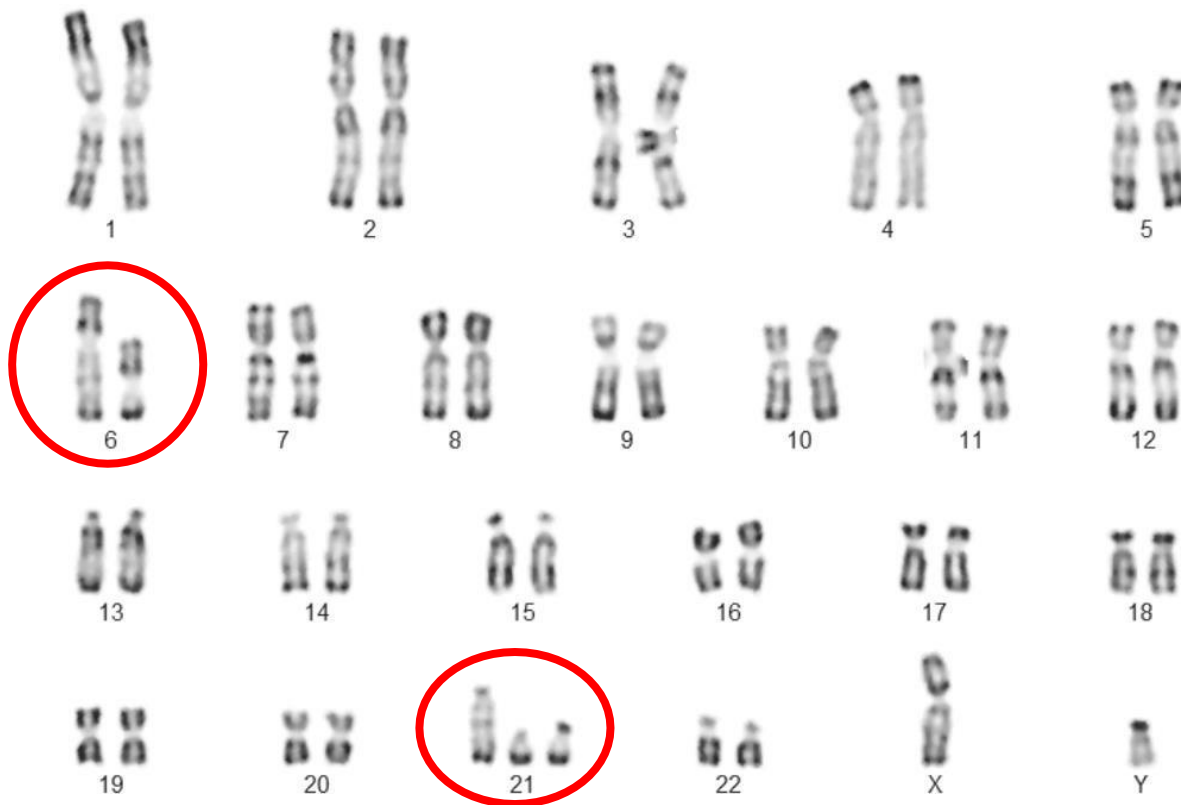
Présentation d'un cas exceptionnel de T21

Caryotype constitutionnel



Présentation d'un cas exceptionnel de T21

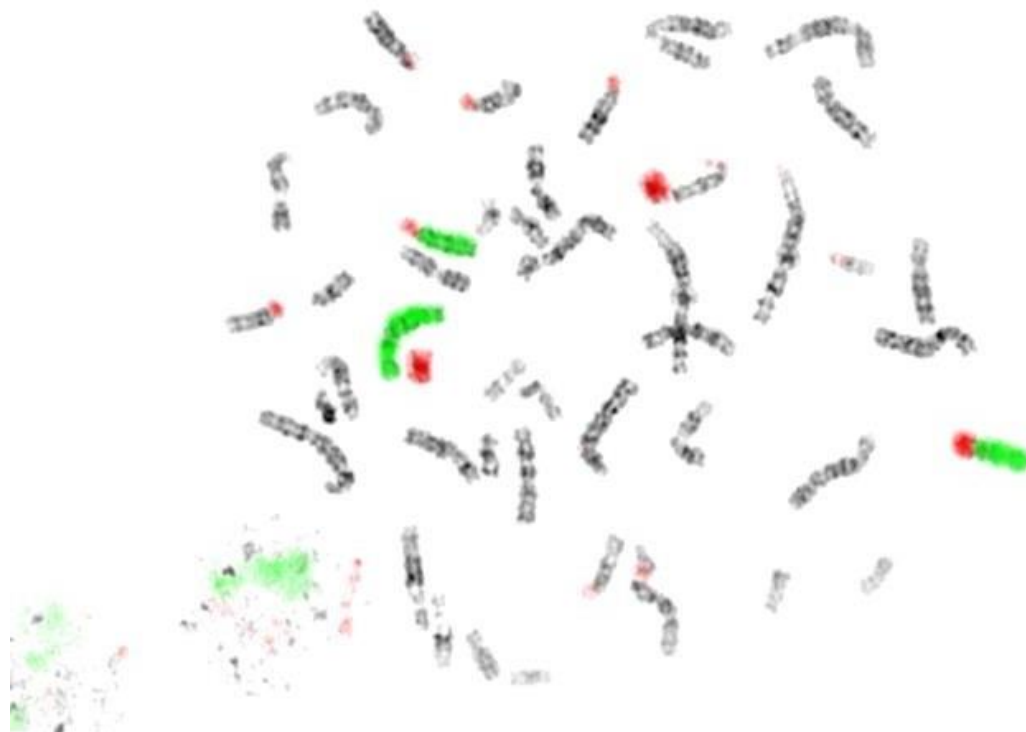
Caryotype constitutionnel



→ t(6;21) et +21

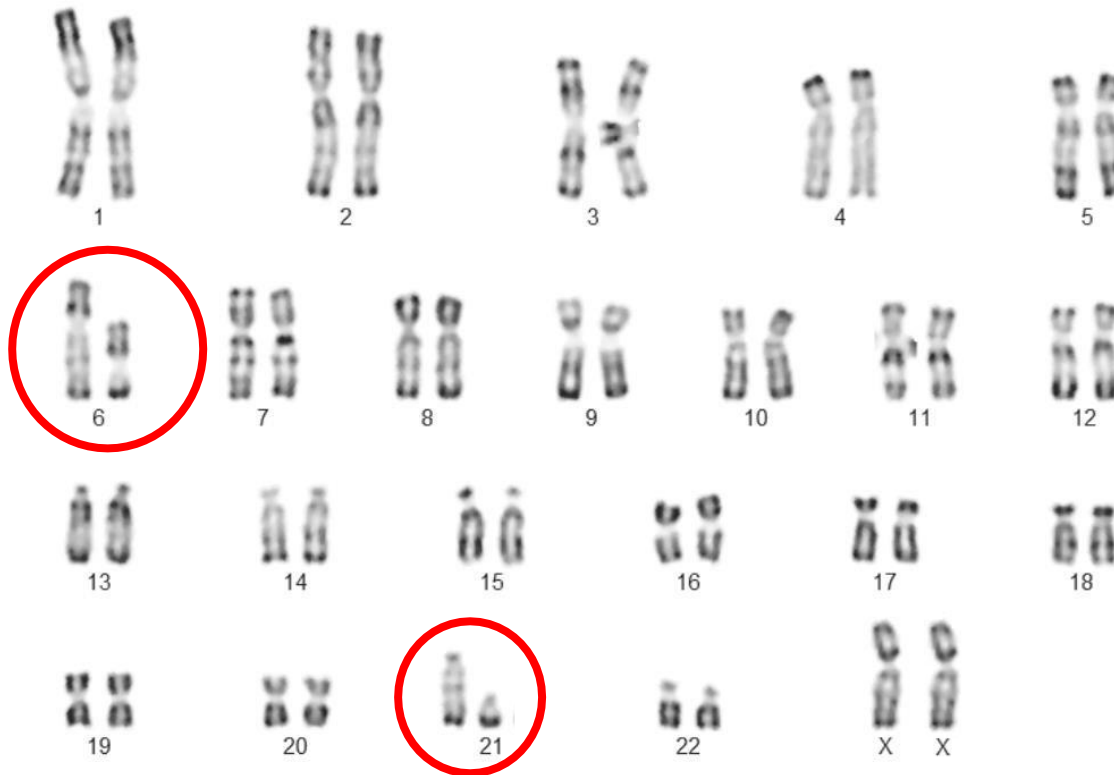
Présentation d'un cas exceptionnel de T21

FISH sur mitoses avec sondes de peinture chromosomique :
chr6 / **chr21**



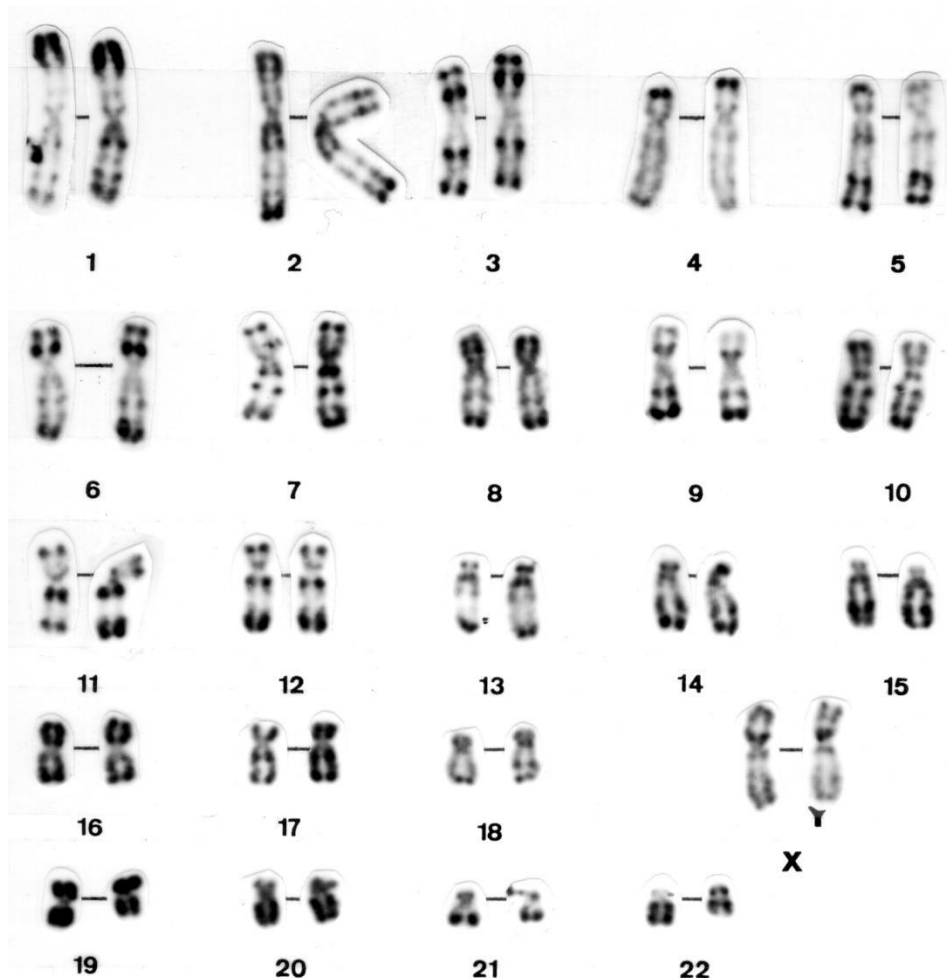
Présentation d'un cas exceptionnel de T21

Caryotype constitutionnel maternel



→ t(6;21) équilibrée

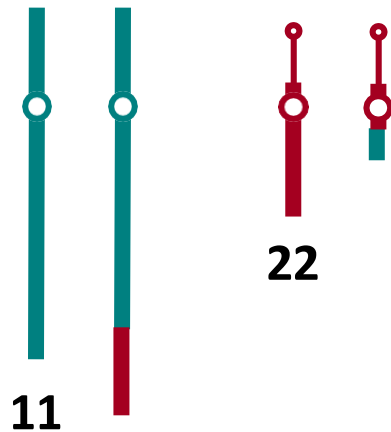
Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)



46,XX,t(11;22)(q23.3;q11.2)

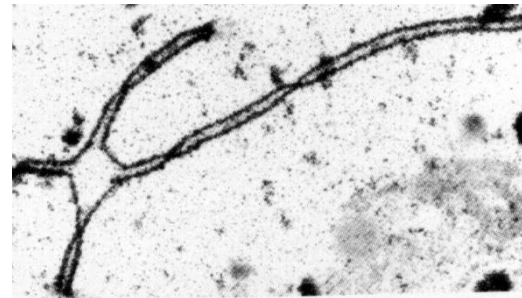
Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

observation



t (11;22)(q23.3;q11.2)

pachytène



tétravalents au stade
pachytène en ME

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Différents types de ségrégations :



- ségrégations **2:2**

- **alterne**
- **adjacente 1**
- **adjacente 2**

- ségrégations **3:1**

- 4 possibilités

- ségrégation **4:0**

→ 16 gamètes possibles théoriquement, mais **non équiprobables**

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Différents types de ségrégations :



- ségrégations **2:2**

- **alterne**

- adjacente 1

- adjacente 2

- ségrégations **3:1**

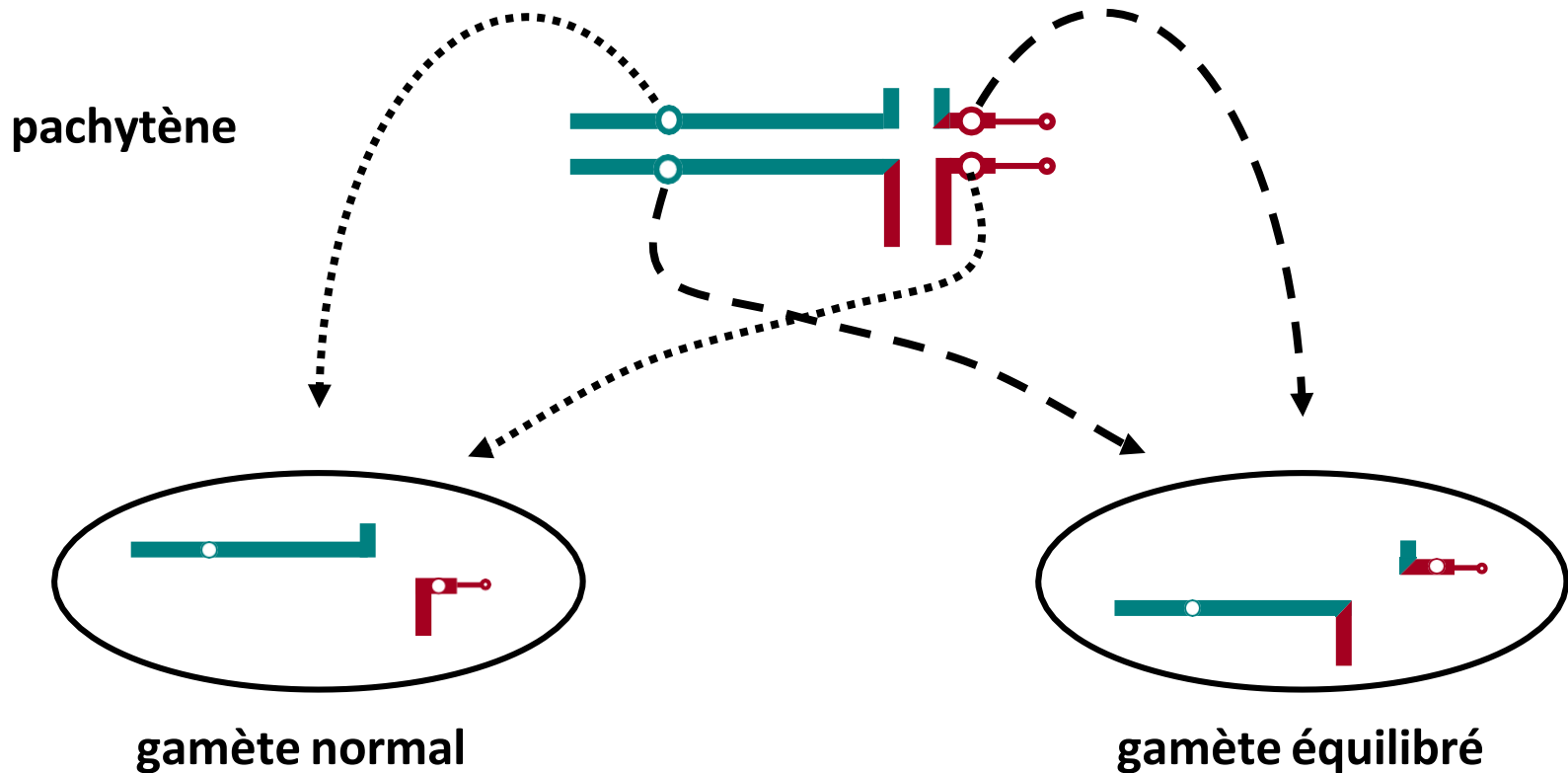
- 4 possibilités

- ségrégation **4:0**

→ 16 gamètes possibles théoriquement, mais **non équiprobables**

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation alterne



Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Différents types de ségrégations :



- ségrégations **2:2**

- alterne

- **adjacente 1**

- adjacente 2

- ségrégations **3:1**

- 4 possibilités

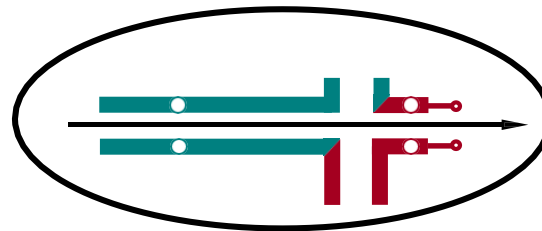
- ségrégation **4:0**

→ 16 gamètes possibles théoriquement, mais **non équiprobables**

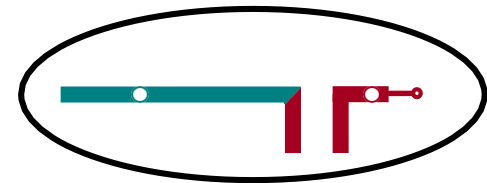
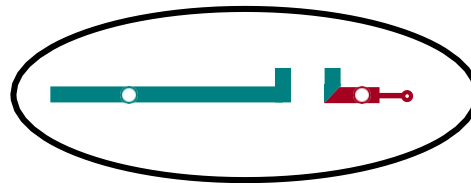
Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation adjacente 1

pachytène



GAMETES



Duplication-déficiencia
pour les segments transloqués



ZYGOTES

trisomie 11q dist.
monosomie 22q dist.

trisomie 22q dist.
monosomie 11q dist. 118

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Différents types de ségrégations :



- ségrégations **2:2**

- alterne
- adjacente 1
- **adjacente 2**

- ségrégations **3:1**

- 4 possibilités

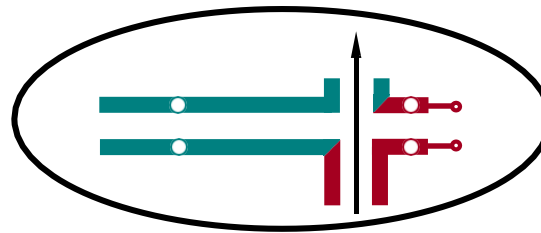
- ségrégation **4:0**

→ 16 gamètes possibles théoriquement, mais **non équiprobables**

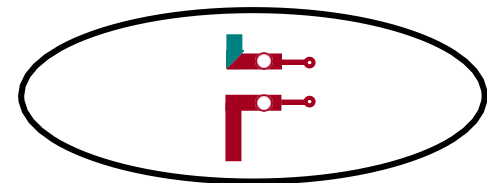
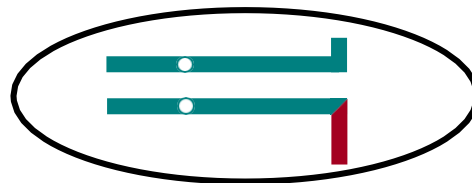
Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation adjacente 2

pachytène



GAMETES



Duplication-déficiance pour les segments centriques
(sans déséquilibre des segments transloqués)



ZYGOTES

trisomie 11q prox.
monosomie 22q prox.

trisomie 22q prox.
monosomie 11q prox.

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Différents types de ségrégations :



- ségrégations **2:2**

- alterne

- adjacente 1

- adjacente 2

- ségrégations **3:1**

- 4 possibilités

- ségrégation **4:0**

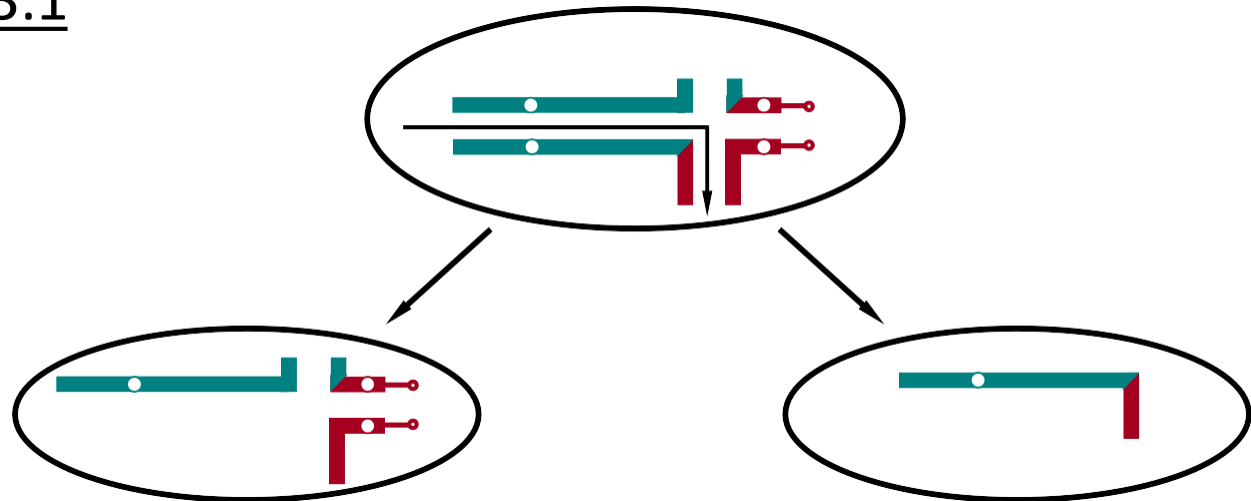
→ 16 gamètes possibles théoriquement, mais **non équiprobables**

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation 3:1

pachytène

GAMETES



**duplication partielle
pour les 2 chr**

**nullosomie partielle
pour les 2 chr**

ZYGOTES

**trisomie tertiaire
der (22)
= viable**

**monosomie 11q dist.
monosomie 22q prox.
→ fausse-couche**

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

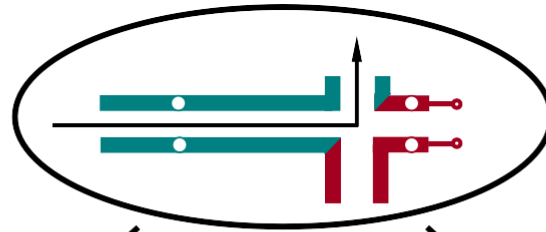


47,XX,+der(22)t(11;22)mat

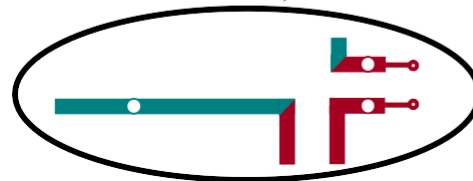
Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation 3:1

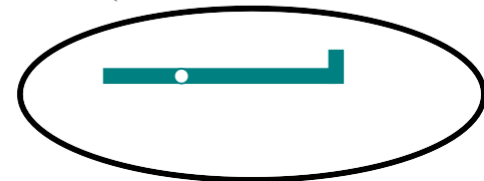
pachytène



GAMETES



Disomie pour le chr 22
avec translocation



Nullosomie pour
le chr 22



trisomie 22
avec échange
→ fausse-couche



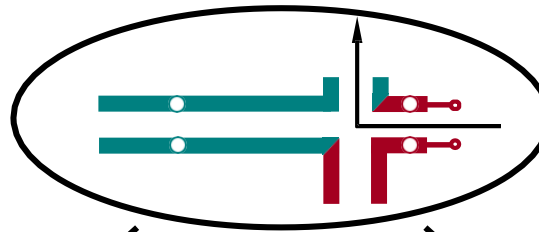
monosomie 22
→ fausse-couche

ZYGOTES

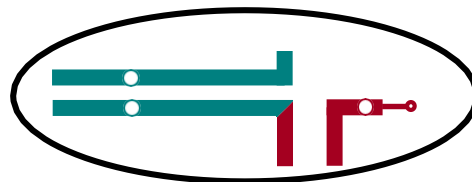
Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation 3:1

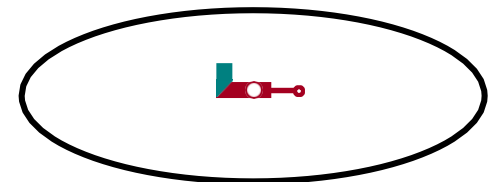
pachytène



GAMETES



Disomie partielle
pour les 2 chr



Nullosomie partielle
pour les 2 chr

ZYGOTES

Trisomie tertiaire
+ der(11)
→ fausse-couche

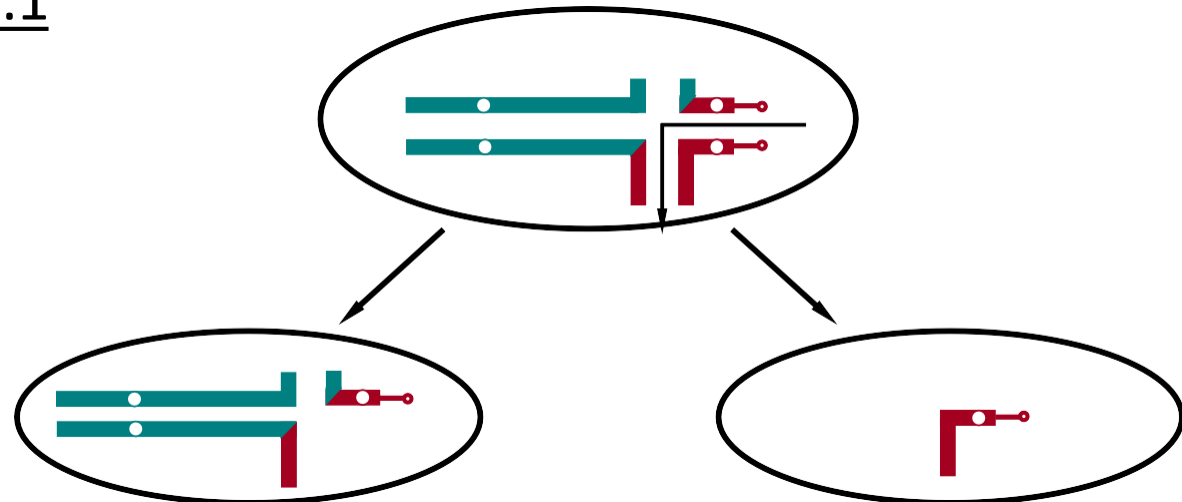
Monosomie 11q prox.
Monosomie 22q dist.
→ fausse-couche

Conseil génétique en cas de translocation : exemple d'une t(11;22)

- Ségrégation 3:1

pachytène

GAMETES



Disomie 11 complète
avec translocation

Nullosomie 11



ZYGOTES

Trisomie 11
avec échange
→ fausse-couche

Monosomie 11
→ fausse-couche

Conseil génétique

- Importance de la **sélection post-zygotique** (fausse-couches)
- Appréciation du déséquilibre
- **Taille** des segment transloqués et des segments centriques
- Type de déséquilibre: monosomie ou trisomie
 - NB : à **taille égale la monosomie est moins bien supportée** que la trisomie
- **Chromosomes en cause : contenu génique**
- Importance de l'**arbre généalogique**

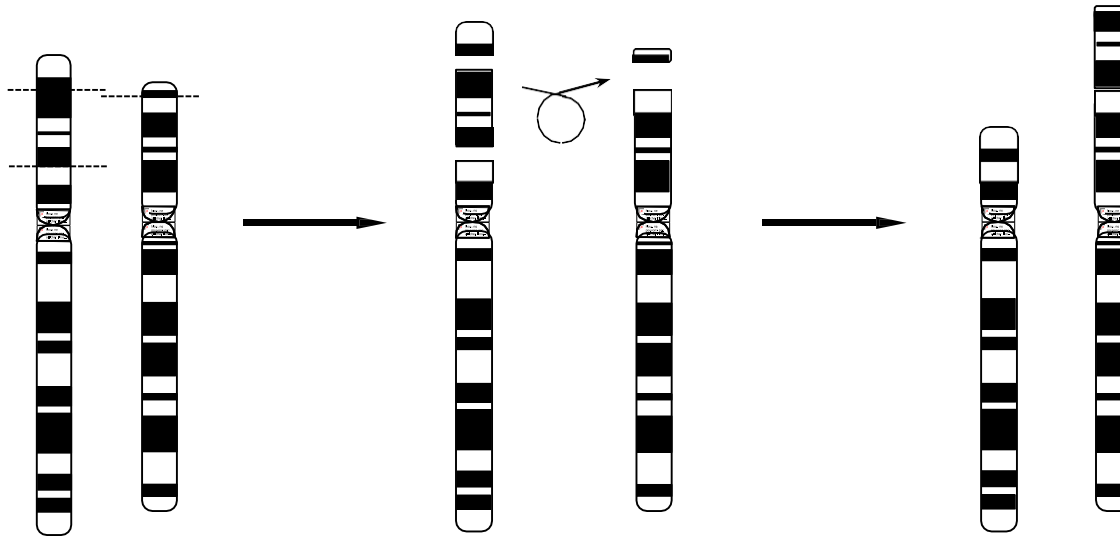
Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 2 chromosomes
 - Translocation
 - Réciproque
 - Robertsonienne
 - Insertion

Anomalies de structure

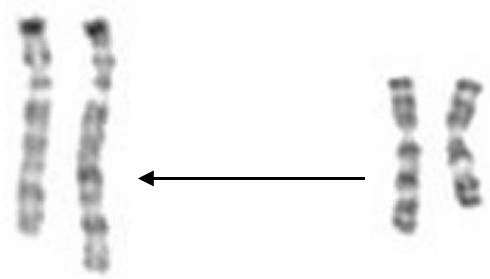
- Aberrations portant sur 2 chromosomes
 - **Insertion** (ins) : transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur d'un bras d'un autre chromosome
 - implique **3 cassures** chromosomiques
 - Le segment peut s'insérer de façon **directe** ou **inversée** (inv)

Anomalies de structure : ins

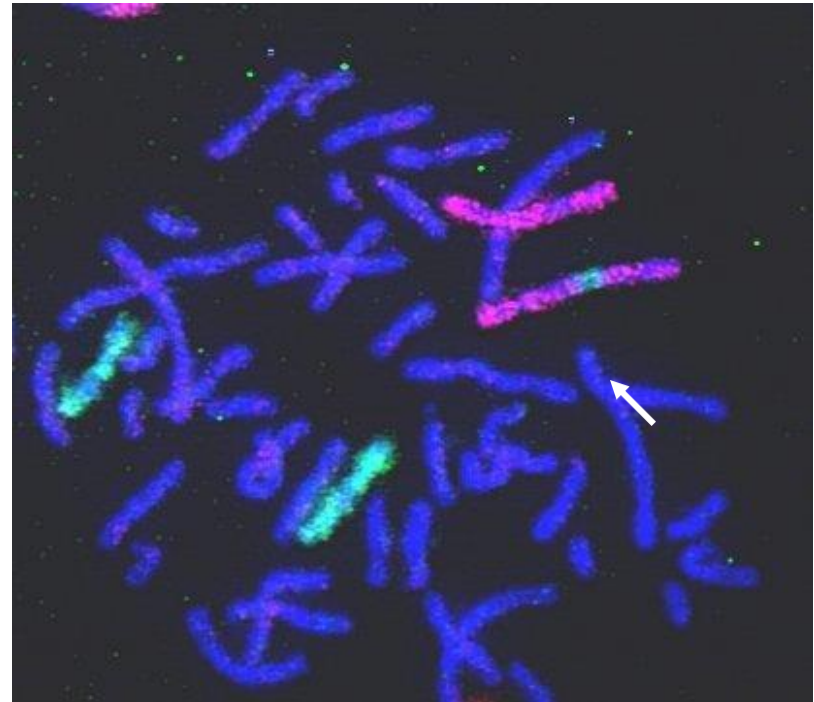


inv ins(8;7)(p23.2;p21p14)

Anomalies de structure : ins



Chromosome 4 Chromosome 7



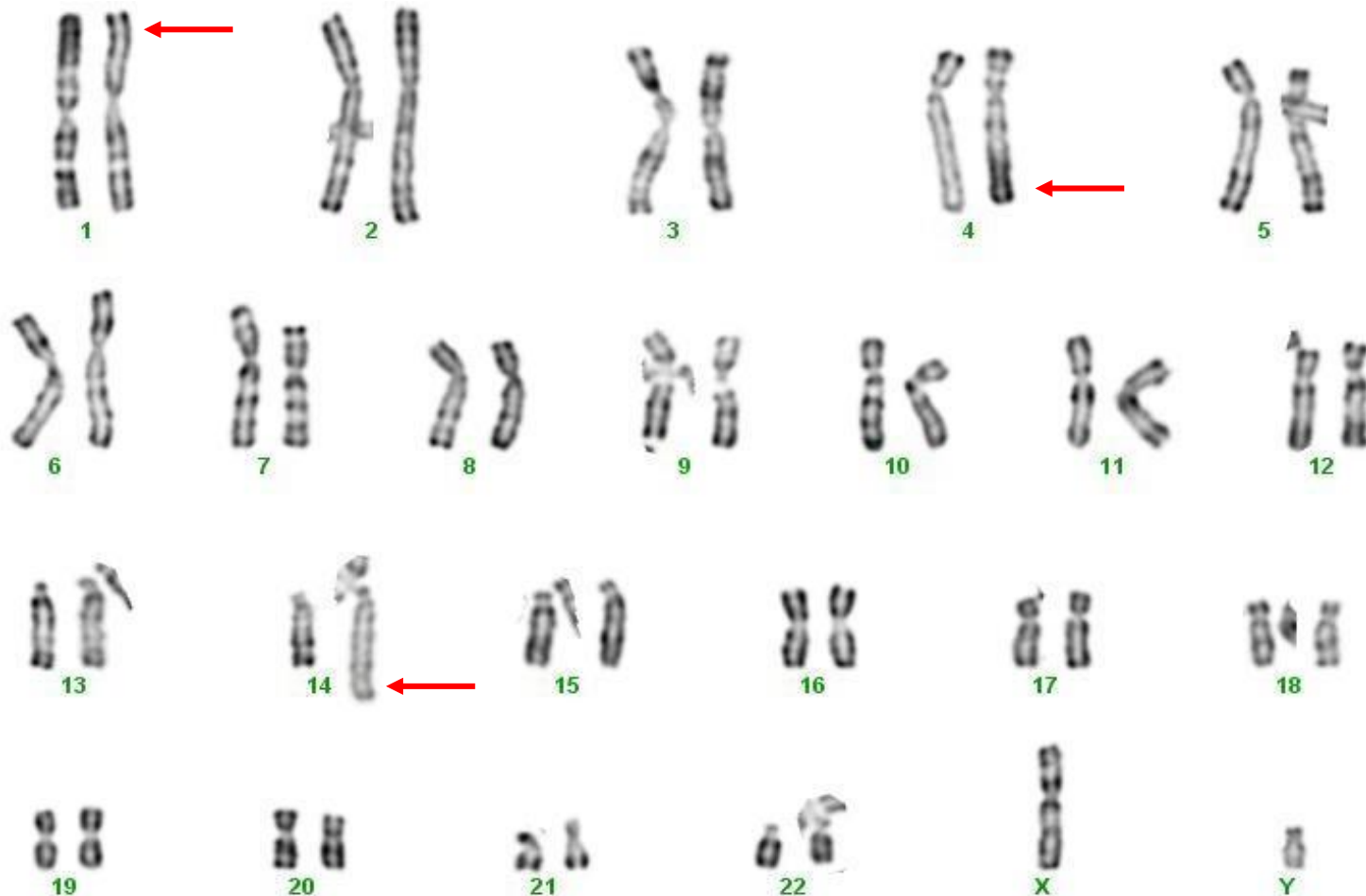
*FISH (Hybridation In Situ en Fluorescence)
avec sondes de peinture chromosomique*

46,XX,inv ins(4;7)(q25;q31.3q21.3) de novo

Anomalies de structure

- Aberrations portant sur 1 chromosomes
- Aberrations portant sur 2 chromosomes
- **Réarrangements chromosomiques complexes**
 - Remaniements chromosomiques impliquant **> 3 points de cassures**

Anomalies de structure : remaniements chromosomiques complexes

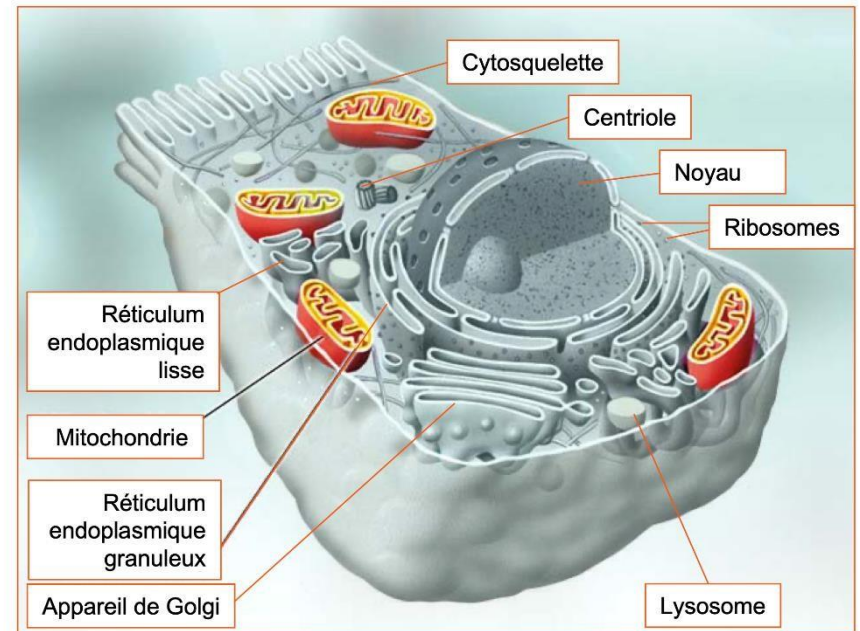


46,XY,t(1;4;14)(p13.3;q11;q11.2)

2/ Hérité mitochondriale

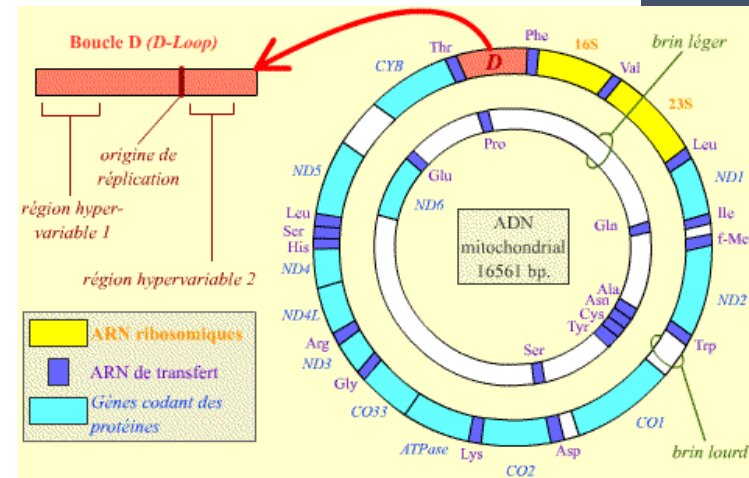
Mitochondries

- Présentes dans toutes les cellules des organismes **eucaryotes** (présence d'un noyau)
- De 0 (globule rouge) jusqu'à **plusieurs milliers / cellule** (300-2000)
- Proviennent de l'endosymbiose d'une α -protéobactérie il y a environ 2 milliards d'années
- Présence d'une **double membrane**
- Rôle primordial dans la **production d'énergie**, la vie et la mort cellulaire



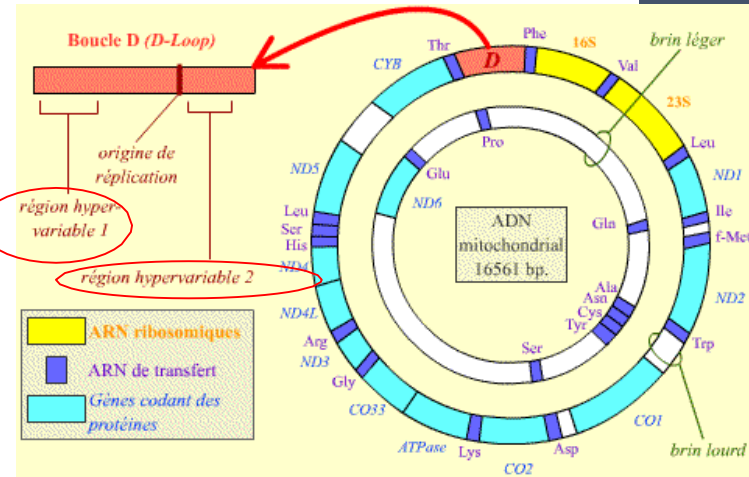
Génome mitochondrial (ADNmt)

- Circulaire (**épisode**)
- Possède **2 brins** (lourd et léger)
- Composé de **16 569 paires de bases**
- **1% de l'ADN cellulaire total**
- **37 gènes** (sans intron)
 - 13 gènes codant des **ARNm** (production d'énergie)
 - Cytochrome oxydase, ATP synthase, NADH déshydrogénase
 - 22 gènes pour des **ARNt**
 - 2 gènes pour des **ARNr**
- Code génétique différent de celui de l'ADN nucléaire



Génome mitochondrial (ADNmt)

- Circulaire (**épisode**)
- Possède **2 brins** (lourd et léger)
- Composé de **16 569 paires de bases**
- **1% de l'ADN cellulaire total**
- **37 gènes** (sans intron)
 - 13 gènes codant des **ARNm** (production d'énergie)
 - Cytochrome oxydase, ATP synthase, NADH déshydrogénase
 - 22 gènes pour des **ARNt**
 - 2 gènes pour des **ARNr**
- Code génétique différent de celui de l'ADN nucléaire



Police scientifique

ADNmt vs ADN nucléaire

	ADNmt	ADN nucléaire
Taille	16,6 kb	~3 Gb
Présence d'introns	Non	Oui
Nombre de gènes	37	~ 26000
Densité en gènes	1/0,45 kb	> 1/120 kb
Recombinaison	Non	Oui
Hérédité	Maternelle	Mendélienne

Génome mitochondrial (ADNmt)

- **5 – 10 copies / mitochondrie**

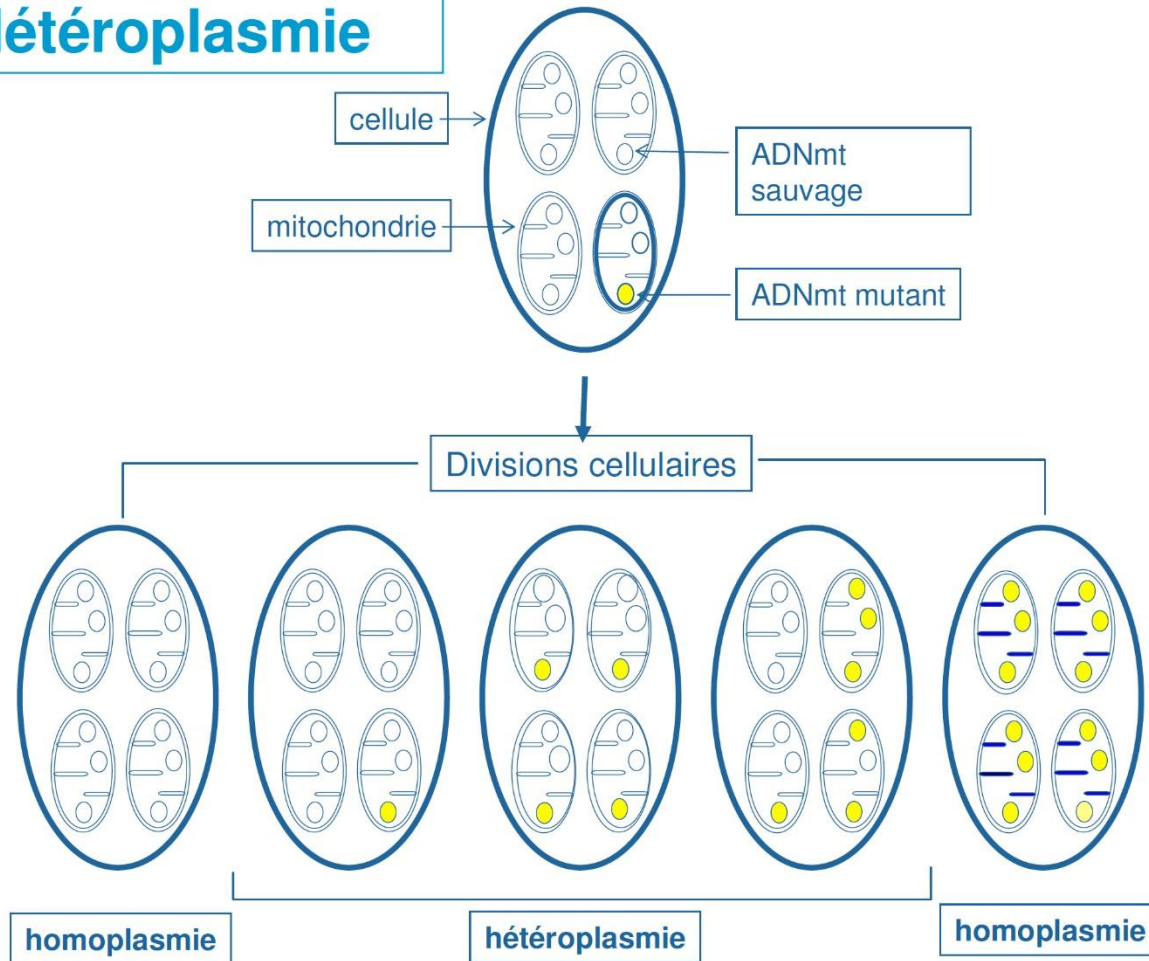
→ phénomène d'**hétéroplasmie**

- présence dans la même cellule de mitochondrie wild-type et « mutées »

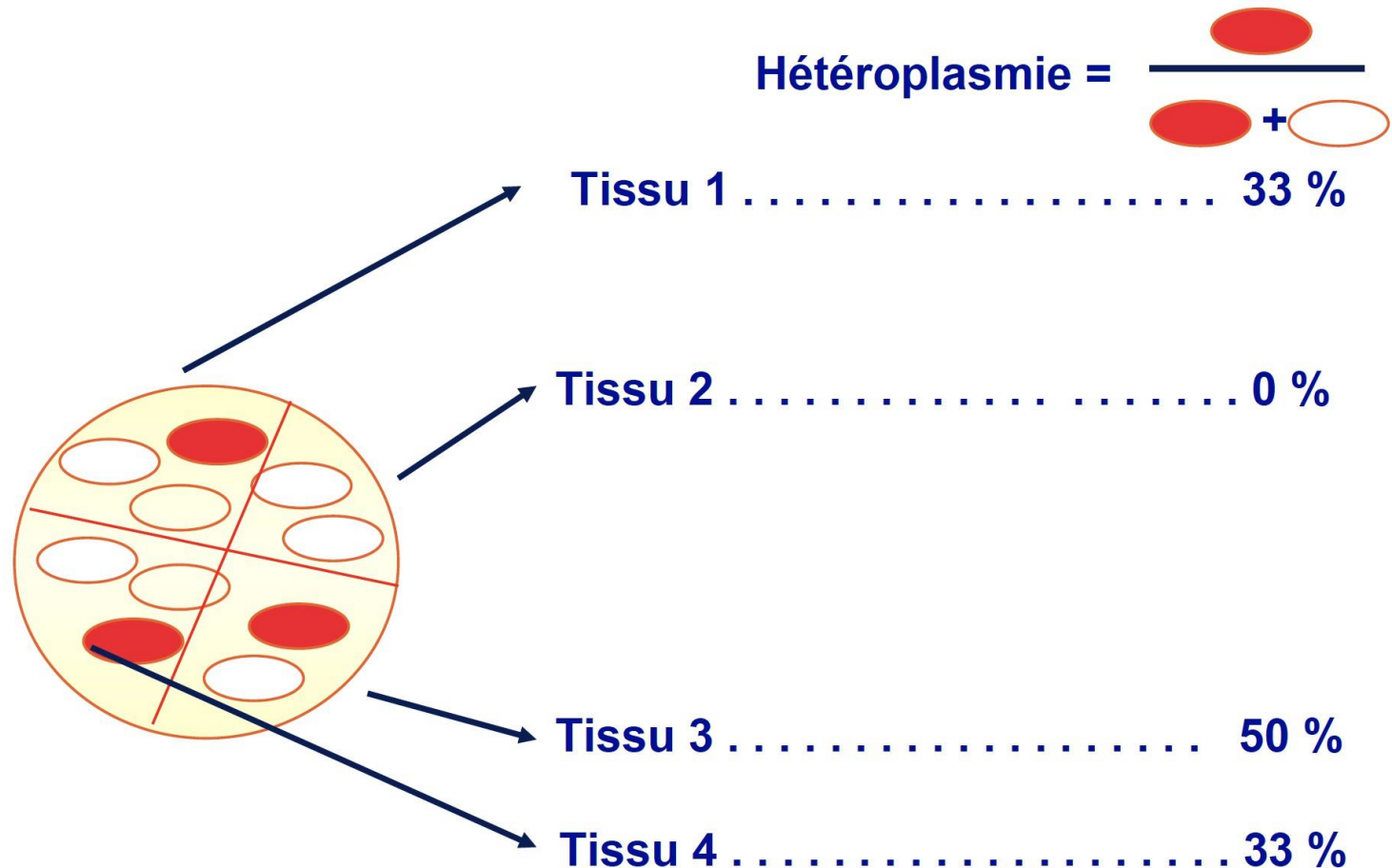
→ l'expression du caractère mutant dépend de la quantité de mitochondries « mutantes » dans les cellules

Hétéroplasmie

Hétéroplasmie



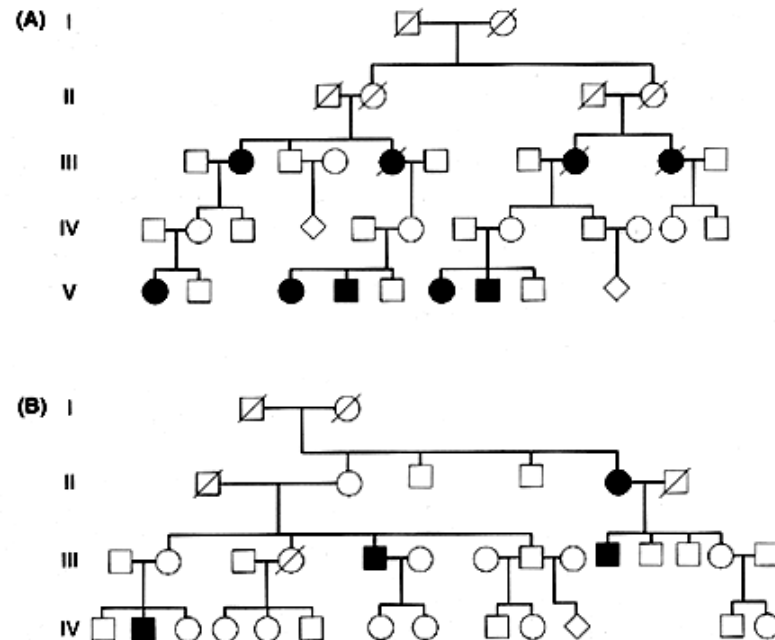
La ségrégation de l'ADN mt au cours de l'embryogénèse.



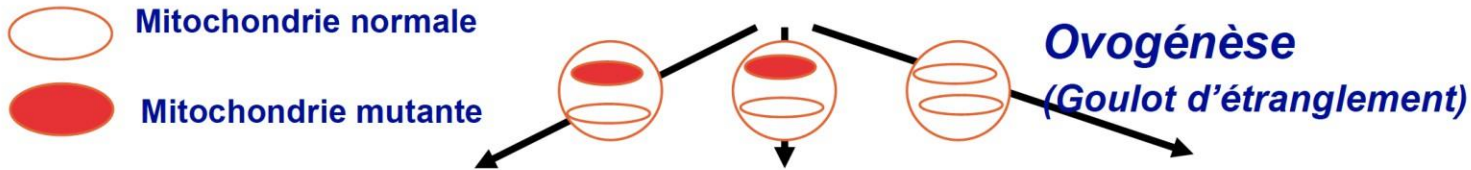
Aspect mosaïque des mutations mitochondriales.

Génome mitochondrial (ADNmt)

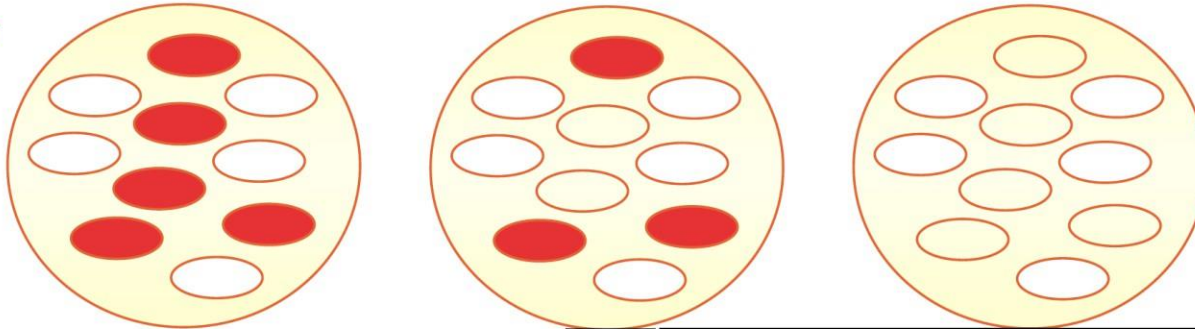
- Transmission uni-parentale, **maternelle**
 - Tous les enfants d'une femme atteinte sont atteints, quel que soit leur sexe, mais avec phénotypes de sévérité variable
 - Un homme atteint ne transmet pas la pathologie à ses enfants



Hérédité maternelle : Ségrégation des mitochondries (mère-enfant)



Ovocytes

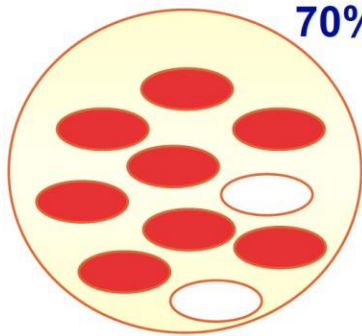


Lors de la division cellulaire, chaque cellule fille obtient le même ADNn mais des quantités d'ADNmt mutés différentes.

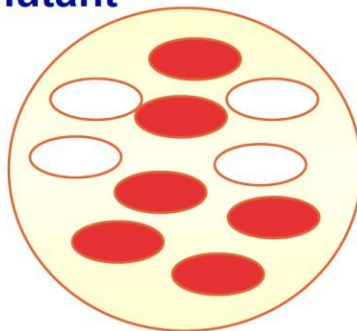
Tissus

Seuil

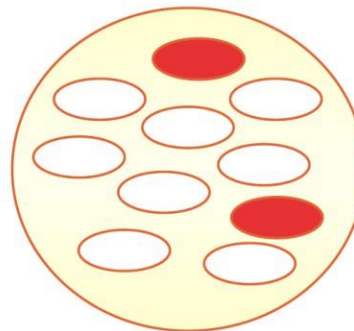
70% mutant



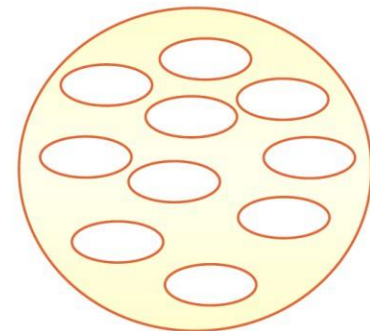
80% mutants
PATHOLOGIQUE



60% mutants
NORMAL



20% mutants
NORMAL



0% mutant
NORMAL

Scheffler

3 / L'empreinte parentale

Rappels

- Diploïdie → 2 génomes :
 - Génome d'origine **maternelle**
 - 23 chromosomes dont un chromosome X
 - Génome d'origine **paternelle**
 - 23 chromosomes dont un chromosome X ou Y

Influence de l'origine du génome ?

- Génome maternel = génome paternel ?
 - Oui :
 - 23 chromosomes
 - Structures chromosomiques identiques
 - Non :
 - Variants nucléotidiques différents
 - expression parfois différente en fonction de l'origine parentale de l'allèle
 - **gène soumis à empreinte parentale** = un seul des deux allèles est exprimé dans les cellules somatiques
 - les 2 génomes, maternel et paternel, ne sont pas fonctionnellement identiques

Exemple chez l'animal

- Croisement
âne + jument

=

mulet



- Croisement
ânesse + cheval

=

bardot



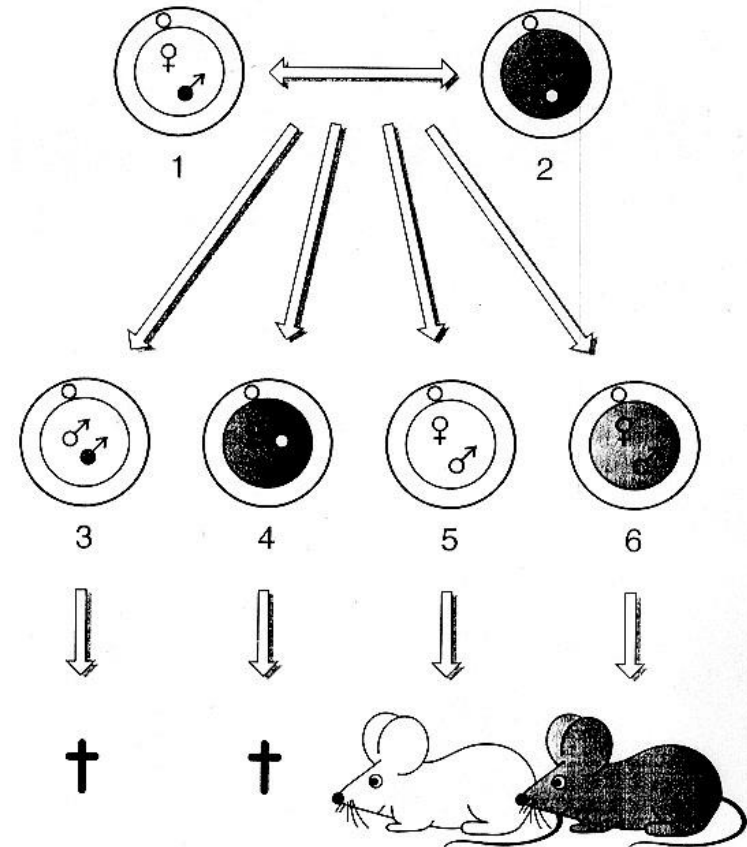
→ Patrimoines génétiques similaires mais phénotypes différents

Exemple chez l'animal

- Transplantations nucléaires chez la souris :

- Embryon gynogénote non viable
- Embryon androgénote non viable

→ **Complémentarité des génomes parentaux indispensable pour le développement embryonnaire**

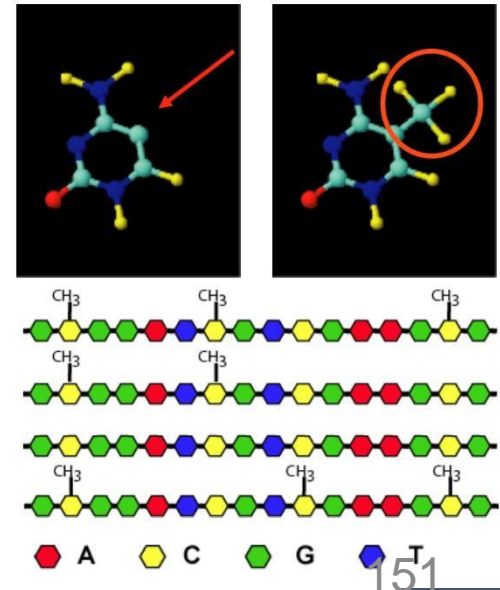


Chez l'homme

- Triploïdies : 69,XXX ou 69,XXY ou 69,XYY
 - 2 génomes paternels et 1 maternel → môle hydatiforme, embryon malformé
 - 2 génomes maternels et un paternel → hypo-développement des annexes embryonnaires, et fœtus de petite taille

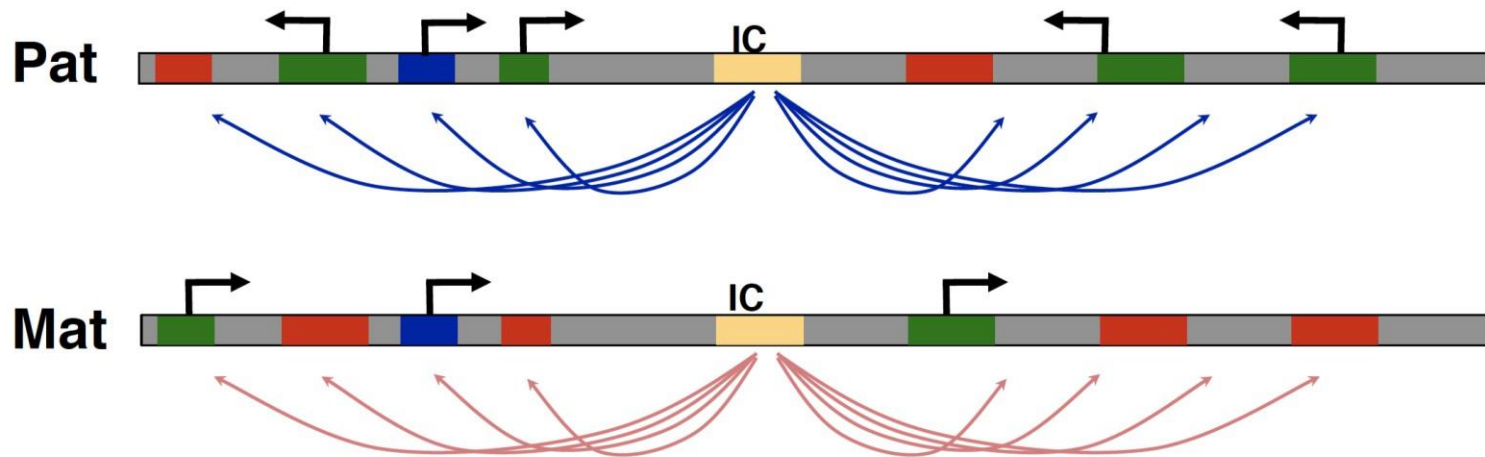
Mécanisme de l'empreinte

- Mécanisme **physiologique d'inactivation** de l'un des 2 allèles en fonction de son origine parentale → hémizygotie fonctionnelle
 - **Pas de modification de la séquence nucléotidique** mais modification **épigénétique**
 - **Méthylation de l'ADN**, au niveau des ilots CpG
 - Modification des histones
- **modification de l'expression génique**

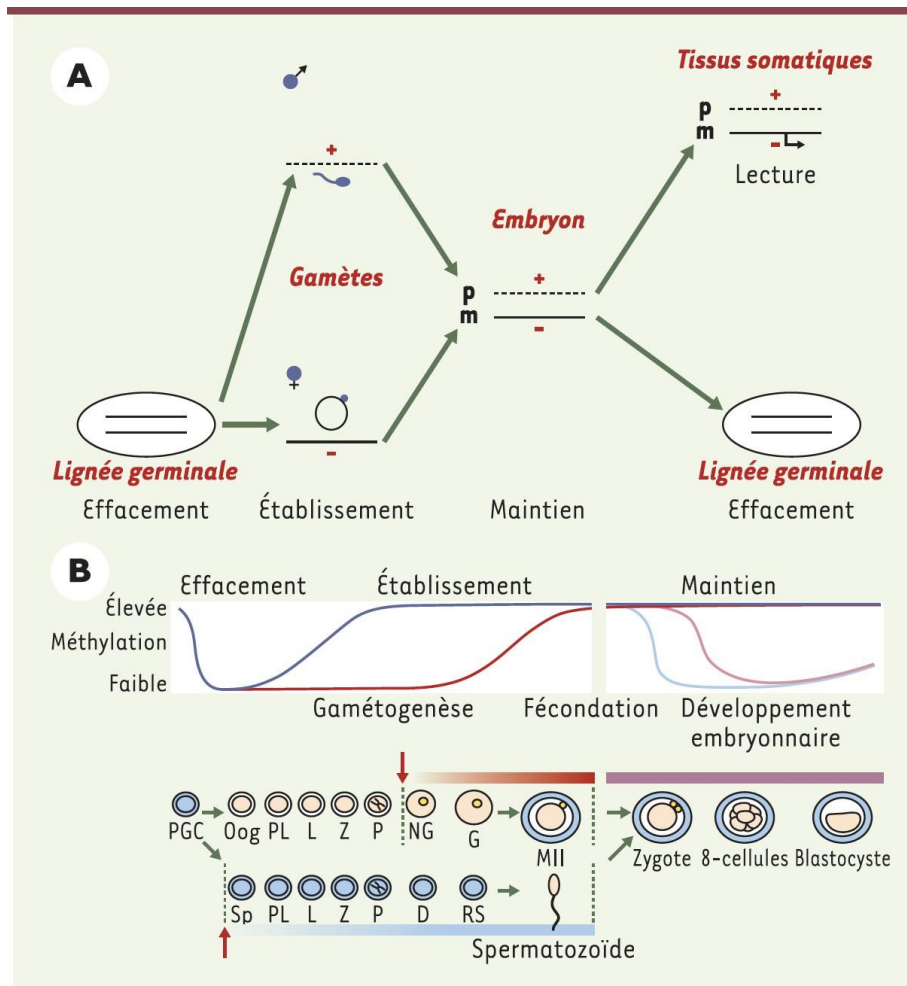


Mécanisme de l'empreinte

- Notion de **centre de l'empreinte** (IC)



Mise en place de l'empreinte



Implications de l'empreinte en pathologie humaine

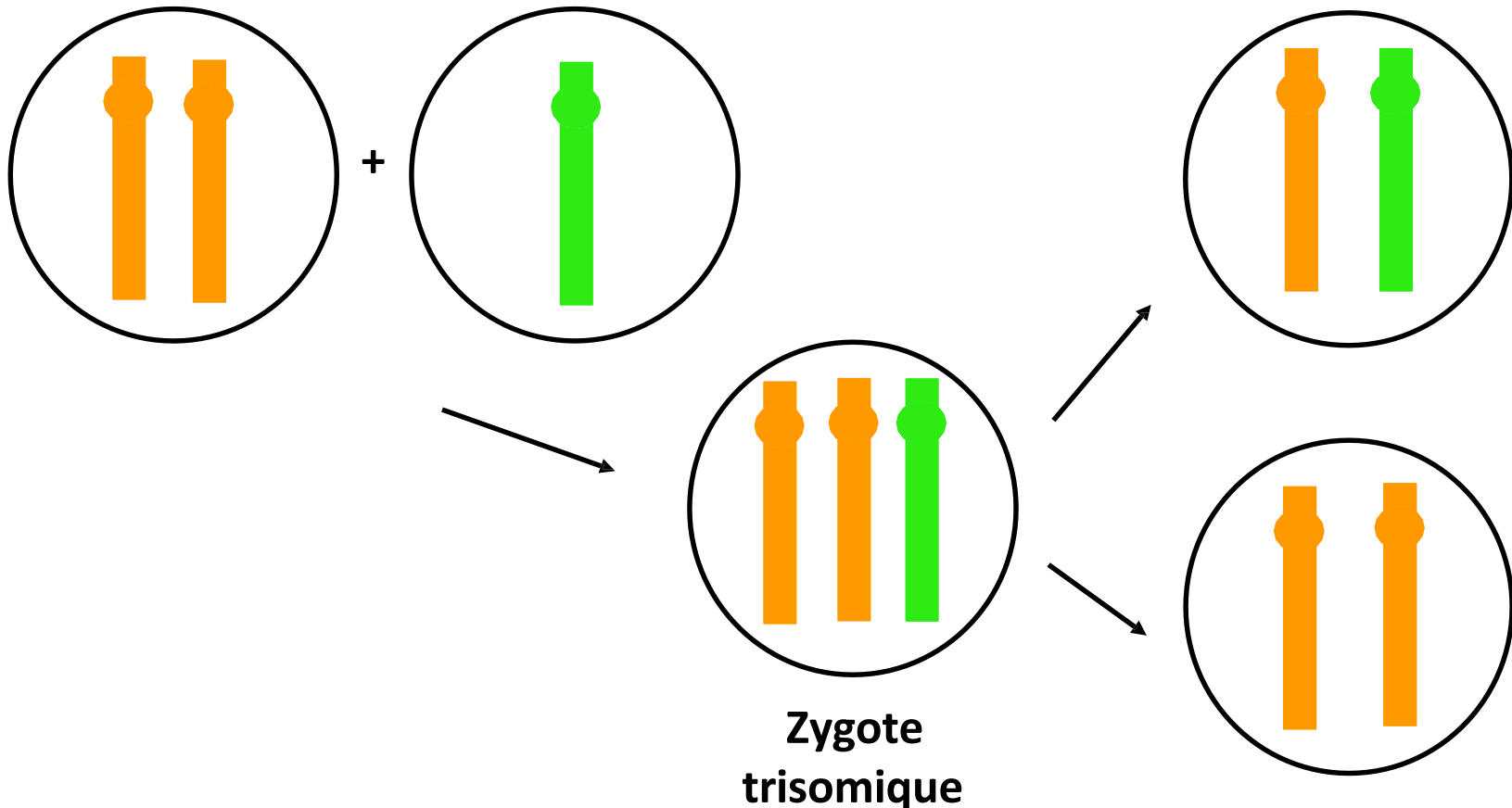
- Plusieurs pathologies humaines sont liées à l'empreinte génomique
- Hérité variable selon le mécanisme impliqué
 - **Correction de trisomie / monosomie**
 - **Mutation du centre de l'empreinte**
 - ...

Correction de trisomie

gamète
disomique

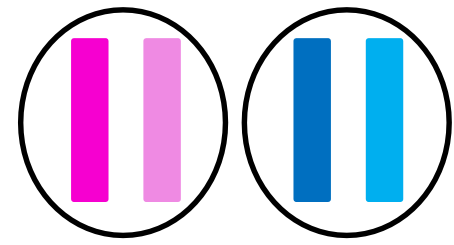
gamète
monosomique

disomie biparentale

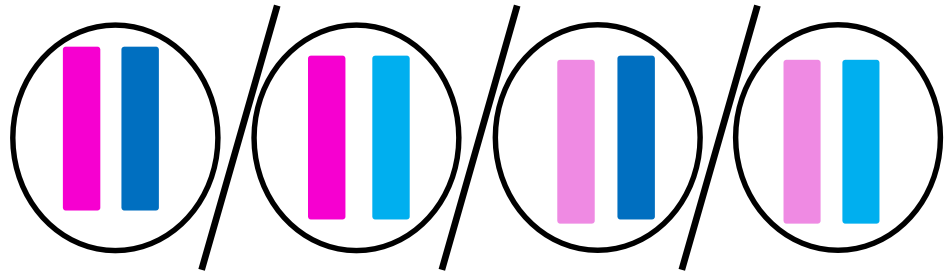


disomie uniparentale 155

Disomie

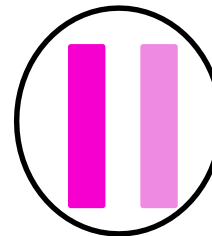


- Disomie biparentale = physiologique

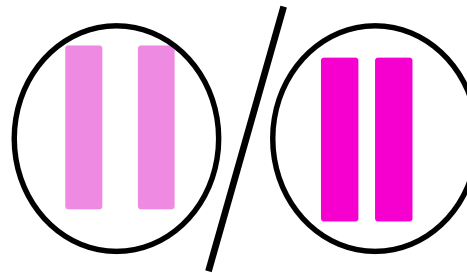


- Disomie uniparentale = lorsque les 2 chromosomes homologues sont hérités du même parent

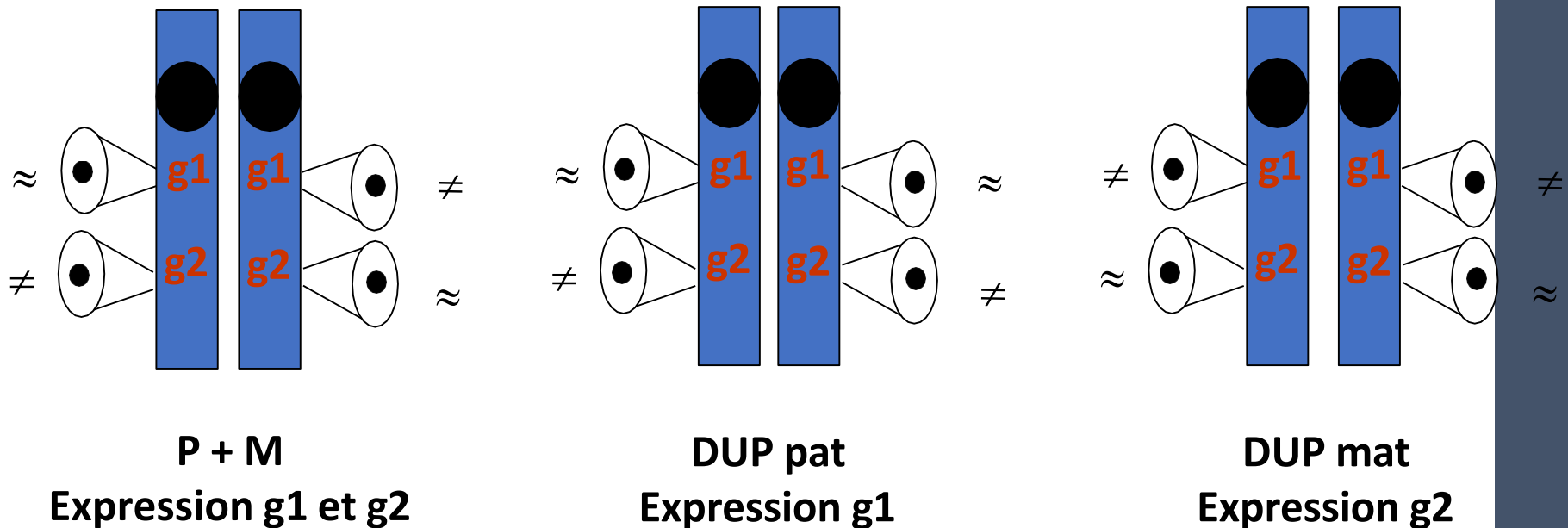
- **Hétérodisomie** uniparentale



- **Isodisomie** uniparentale

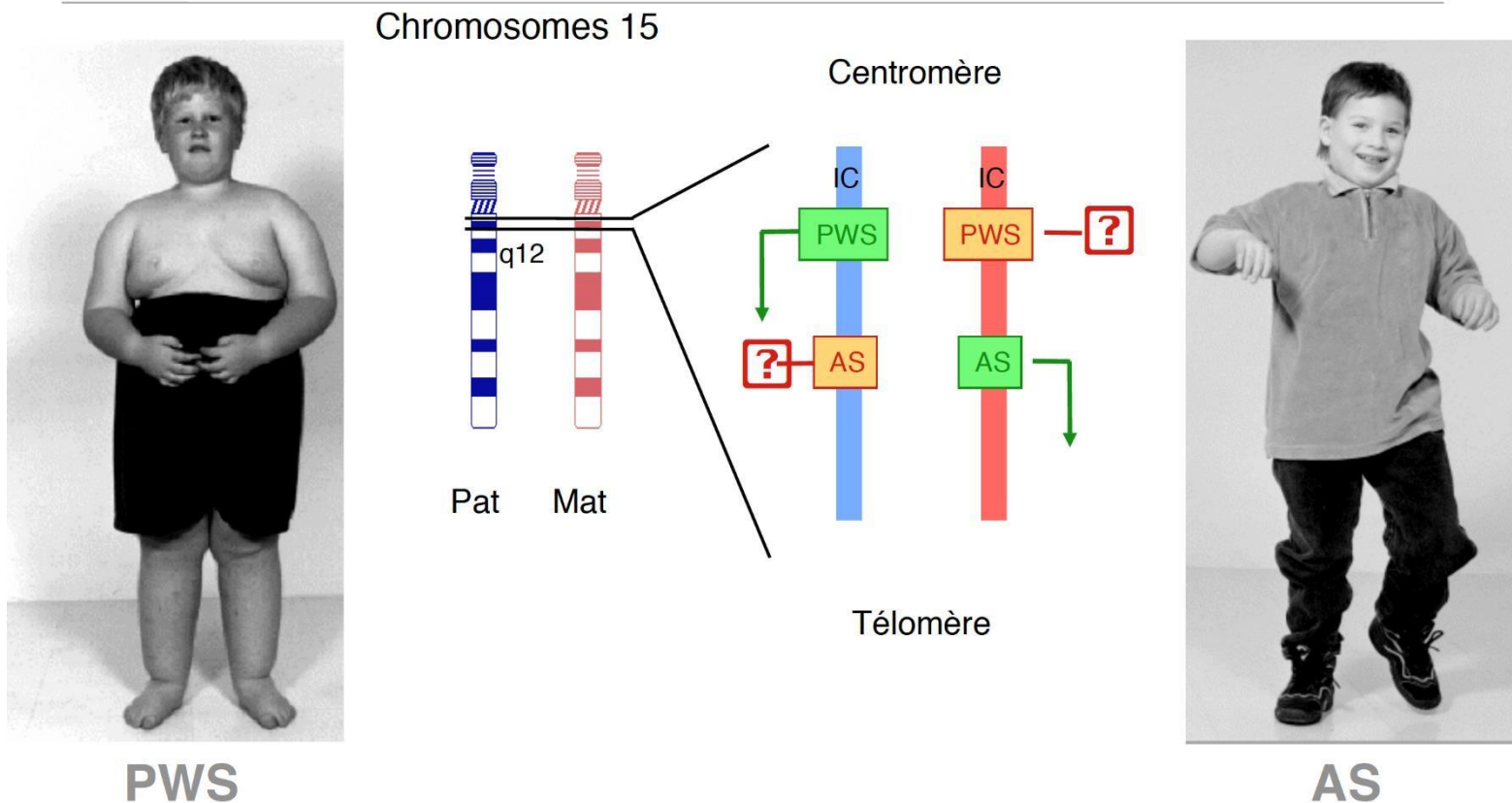


Implications de l'empreinte en pathologie humaine



Implications de l'empreinte en pathologie humaine : chromosome 15

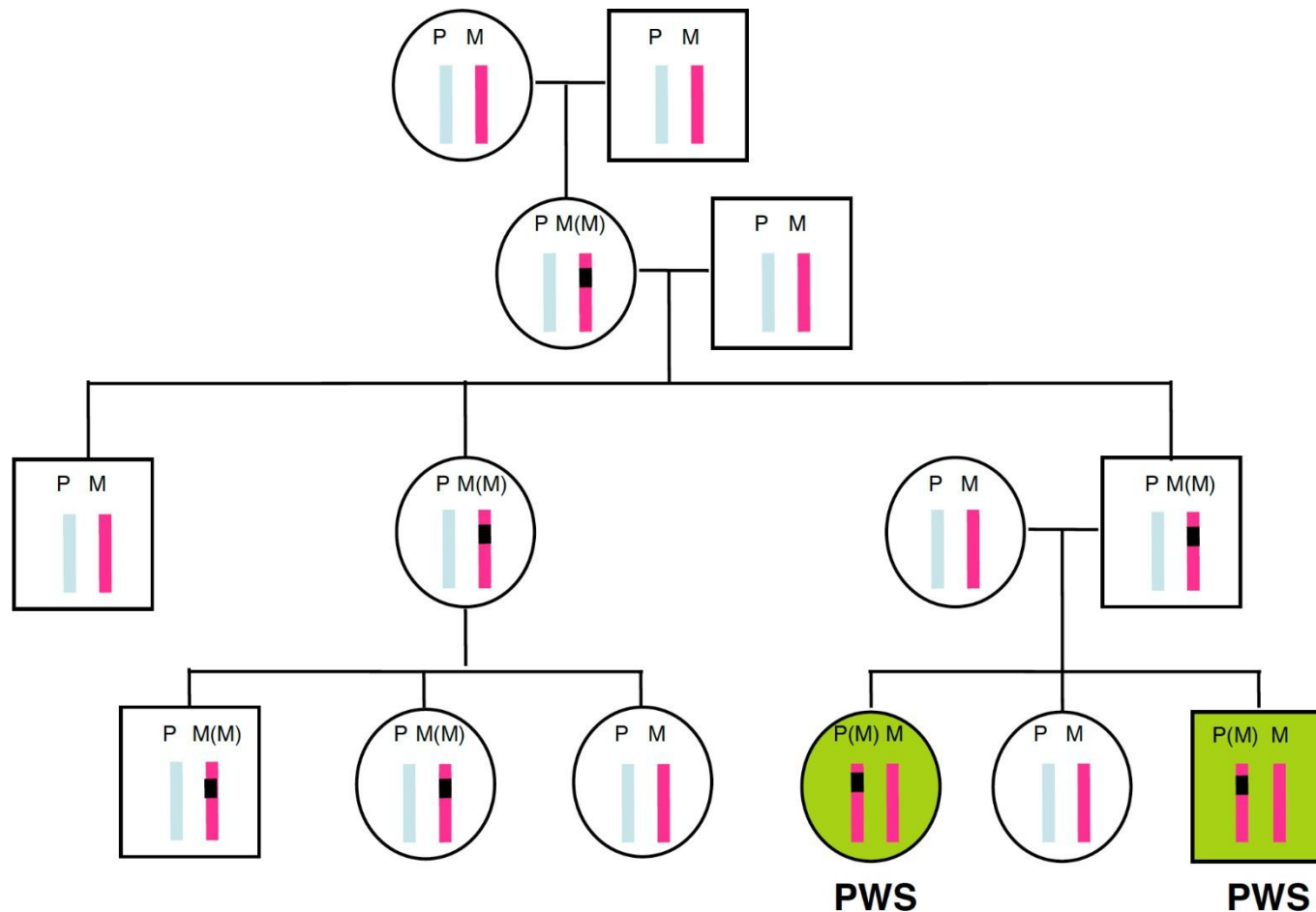
Syndromes de Prader Willi / Angelman



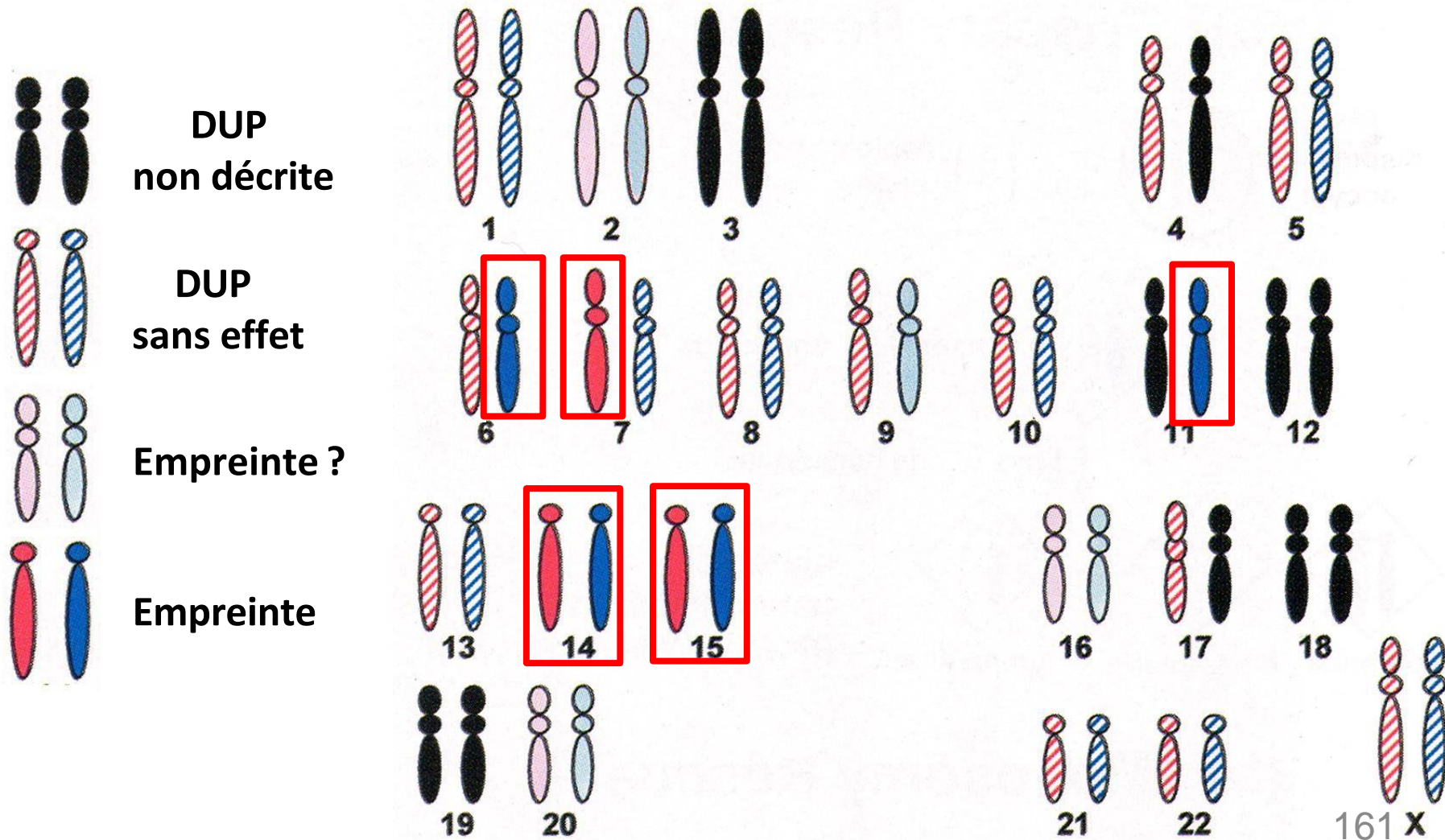
Implications de l'empreinte en pathologie humaine : chromosome 15

- **Syndrome de Prader-Willi :**
 - **Absence de contribution paternelle**
(allèle maternel soumis à l'empreinte → silencieux)
- **Syndrome d'Angelman :**
 - **Absence de contribution maternelle**
(allèle paternel soumis à l'empreinte → silencieux)

Mutation du centre de l'empreinte



Carte de l'empreinte



À quoi sert l’empreinte parentale ?

- **Pression de sélection positive**
 - Parade pour prévenir la parthénogenèse
 - Prévient le risque d’augmentation d’homozygotie et donc de pathologies AR
- **Hypothèse du conflit d’intérêt parental / gènes soumis a empreinte souvent impliqués dans la croissance fœtale**
 - gènes paternels = facteurs de croissance
 - gènes maternels = facteurs de régulation négative de la croissance

Merci pour votre
attention