



UNIVERSITE Félix Houphouet BOIGNY
COCODY-ABIDJAN



UFR BIOSCIENCES
LABORATOIRE DE GENETIQUE

TRAVAUX DIRIGES L3 DE GENETIQUE

UNITE D'ENSEIGNEMENT GENE 2113

TD License 3 DE GENETIQUE

Cytogénétique Humaine

Responsable de l'UE (Unité d'Enseignement) :

Dr COULIBALY FOUNGOTIN HAMIDOU

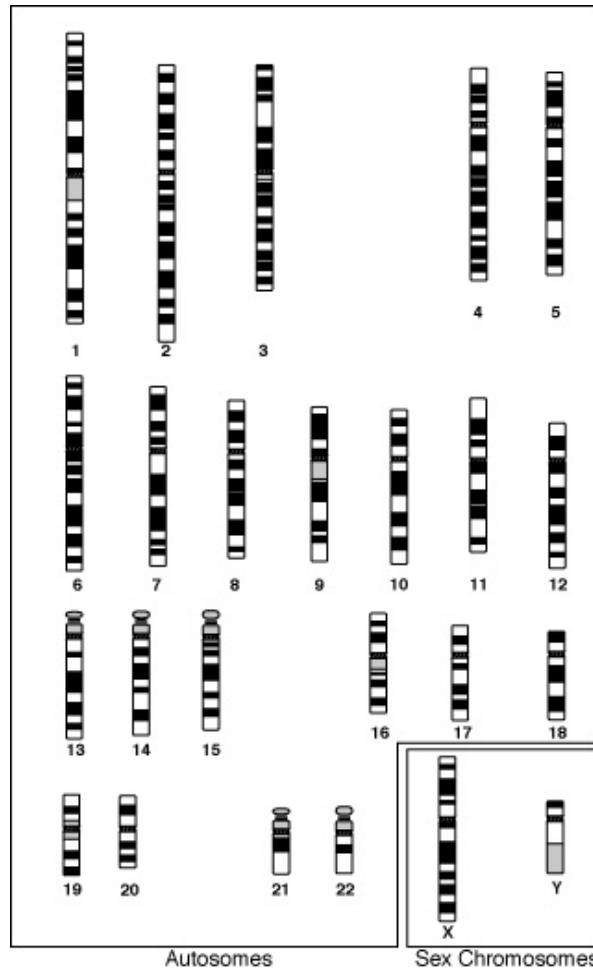
Spécialités : *Génétique Humaine*
Biologie de la Procréation
Cytogénétique
Spermiologie
Essais Cliniques

Site web : www.criafrique.net

E-mail : info@criafrique.net

TRAVAUX DIRIGES DE CYTOGENETIQUE HUMAINE

INTRODUCTION : Les Chromosomes Humains



Chromosome 1

- Le chromosome 1 est le plus grand des chromosomes long de 246 millions de paires de base.
- Il représente 8% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 1 est compris entre 2100 et 2500
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 1
- Chaque personne a deux chromosomes 1 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 2

- Le chromosome 2 est long de 243 millions de paires de base.
- Il représente 8% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 2 est compris entre 1400 et 1800
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 2

Chromosome 3

- Le chromosome 3 est long de 200 millions de paires de base.
- Il représente 6,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 3 est compris entre 1100 et 1500
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 3
- Chaque personne a deux chromosomes 3 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 4

- Le chromosome 4 est long de 191 millions de paires de base.
- Il représente 6% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 4 est compris entre 800 et 1100
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 4
- Chaque personne a deux chromosomes 4 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 5

- Le chromosome 5 est long de 180 millions de paires de base.
- Il représente environ 6% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 5 est compris entre 900 et 1300
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 5
- Chaque personne a deux chromosomes 5 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 6

- Le chromosome 6 est long de 170 millions de paires de base.
- Il représente entre 5,5% et 6% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 6 est compris entre 1100 et 1600
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 6
- Chaque personne a deux chromosomes 6 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 7

- Le chromosome 7 est long de 158 millions de paires de base.
- Il représente entre 5% et 5,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 7 est compris entre 1000 et 1400
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 7
- Chaque personne a deux chromosomes 7 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 8

- Le chromosome 8 est long de 146 millions de paires de base.
- Il représente entre 4,5% et 5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 8 est compris entre 700 et 1000

- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 8
- Chaque personne a deux chromosomes 8 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 9

- Le chromosome 9 est long de 136 millions de paires de base.
- Il représente entre 4 et 4,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 9 est compris entre 800 et 1200
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 9
- Chaque personne a deux chromosomes 9 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 10

- Le chromosome 10 est long de 135 millions de paires de base.
- Il représente entre 4 et 4,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 10 est compris entre 800 et 1200
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 10
- Chaque personne a deux chromosomes 10 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 11

- Le chromosome 11 est long de 134 millions de paires de base.
- Il représente entre 4 et 4,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 11 est compris entre 1300 et 1700
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 11
- Chaque personne a deux chromosomes 11 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 12

- Le chromosome 12 est long de 132 millions de paires de base.
- Il représente entre 4 et 4,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 12 est compris entre 1000 et 1300
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 12
- Chaque personne a deux chromosomes 12 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 13

- Le chromosome 13 est long de 113 millions de paires de base.
- Il représente entre 3,5% et 4% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 13 est compris entre 300 et 700
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 13
- Chaque personne a deux chromosomes 13 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 14

- Le chromosome 14 est long de 105 millions de paires de base.
- Il représente entre 3 et 3,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 14 est compris entre 700 et 1200
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 14
- Chaque personne a deux chromosomes 14 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 15

- Le chromosome 15 est long de 100 millions de paires de base.
- Il représente entre 3 et 3,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 15 est compris entre 700 et 900
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 15
- Chaque personne a normalement deux chromosomes 15 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 16

- Le chromosome 16 est long de 90 millions de paires de base.
- Il représente un peu moins de 3% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 16 est compris entre 850 et 1200
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 16
- Chaque personne a deux chromosomes 16 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 17

- Le chromosome 17 est long de 81 millions de paires de base.
- Il représente entre 2 et 2,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 17 est compris entre 1200 et 1500
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 17
- Chaque personne a deux chromosomes 17 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 18

- Le chromosome 18 est long de 76 millions de paires de base.
- Il représente 2,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 18 est compris entre 300 et 400
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 18
- Chaque personne a deux chromosomes 18 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 19

- Le chromosome 19 est long de 63 millions de paires de base.
- Il représente entre 2 et 2,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 19 est compris entre 1300 et 1700

- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 19
- Chaque personne a deux chromosomes 19 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 20

- Le chromosome 20 est long de 63 millions de paires de base.
- Il représente entre 2 et 2,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 20 est compris entre 600 et 800
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 20
- Chaque personne a deux chromosomes 20 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 21

- Le chromosome 21 est long de 47 millions de paires de base.
- Il représente 1,5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 21 est compris entre 200 et 400
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 21
- Chaque personne a deux chromosomes 21 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome 22

- Le chromosome 22 est long de 49 millions de paires de base.
- Il représente entre 1,5% et 2% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome 22 est compris entre 500 et 800 (545 exactement)
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome 22
- Chaque personne a deux chromosomes 22 (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)

Chromosome X

- Le chromosome X est long de 153 millions de paires de base.
- Il représente 5% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome X est de 1098
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome X
- Les femmes ont deux chromosomes X (un d'origine paternelle et 1 d'origine maternelle)
- Les hommes ont un chromosome X d'origine exclusivement maternelle

Chromosome Y

- Le chromosome Y est long de 50 millions de paires de base.
- Il représente entre 1,5% et 2% de l'ADN nucléaire
- Le nombre total de gènes du chromosome Y est compris entre 70 et 300
- Beaucoup de maladies sont en relation avec le chromosome Y
- Les femmes n'ont aucun chromosome Y
- Les hommes ont un chromosome Y d'origine exclusivement paternelle

EXERCICES I : CAS CLINIQUES

CAS CLINIQUE I

Mélanie est une petite fille de 3 jours pour laquelle on demande un avis diagnostique car elle présente un oedème du dos des pieds. Vous envisagez la possibilité d'un diagnostic de syndrome de Turner.

- 1) Quel examen demandez-vous ?
- 2) Quelles sont les différentes anomalies chromosomiques que l'on peut voir dans le syndrome de Turner ?
- 3) Le syndrome de Turner peut-il donner des signes échographiques pendant la grossesse ? Quelle est l'évolution habituelle d'un syndrome de Turner pendant la grossesse ?
Le diagnostic est confirmé et les parents inquiets vous demandent des renseignements sur les difficultés qui peuvent apparaître chez Mélanie.
- 1) Y a-t'il un risque de découvrir des malformations chez Mélanie ? Si oui, lesquelles ?
- 2) Les difficultés scolaires sont elles possibles ? Le retard mental fait-il partie du syndrome de Turner ?
- 3) Mélanie pourra-t-elle avoir des enfants ?
- 4) La mère de Mélanie est âgée de 39 ans et se demande si son âge avancé est un facteur de risque pour le syndrome de Turner. Que lui répondez-vous ?

CAS CLINIQUE II

Madame X., âgée de 39 ans, est enceinte pour la quatrième fois. Elle a dans ses antécédents trois avortements spontanés précoces. L'échographie du premier trimestre mesure une épaisseur de nuque de 3 mm. Les marqueurs sériques maternels estiment le risque de trisomie 21 fœtale à 1/150. Le caryotype fœtal réalisé sur le liquide amniotique prélevé par amniocentèse à 16 SA porte un diagnostic de « trisomie

21 ». Le couple bénéficie d'une consultation de génétique pendant laquelle il reçoit des informations complètes concernant la trisomie 21.

Suite à cette consultation, le couple formule une demande d'interruption de grossesse pour raison médicale qui est acceptée par le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal. L'enquête familiale réalisée lors de la consultation de génétique révèle une infertilité chez un cousin maternel de Mme X.

- 1) Quelles sont les principales formules chromosomiques pouvant correspondre à cette trisomie 21 fœtale ?
- 2) Quels sont les éléments de l'histoire clinique qui orientent vers une trisomie 21? Lesquels sont plus en faveur de l'une ou de l'autre des formes cytogénétiques de trisomies 21? Pourquoi?
- 3) En fonction des différentes formules chromosomiques à qui faut-il proposer un caryotype ?
- 4) Il n'y a pas eu de caryotype fœtal et Mme X a accouché d'un enfant de 3,2 kg à terme après une surveillance échographique qui n'a pas révélé de particularité fœtale. Quels sont les principaux éléments cliniques permettant de suspecter le diagnostic de trisomie 21 à la naissance ? Les principales malformations pouvant exister ? Décrire brièvement l'évolution des enfants avec une trisomie 21.

CAS CLINIQUE III

Madame Y, âgée de 23 ans, est enceinte pour la première fois. Elle est le deuxième enfant d'une fratrie de 3. Sa mère a perdu en période néonatale, un enfant avec une cardiopathie. Son oncle paternel a un petit garçon, âgé de 3 ans, avec un retard mental et une malformation rénale, chez lequel il n'a pas été porté de diagnostic étiologique. Mme Y a une sœur de 27 ans qui a deux enfants en bonne santé, ainsi qu'un frère cadet. Pour cette première grossesse, la nuque fœtale est mesurée à 1,2 mm à l'échographie du premier trimestre et les marqueurs sériques maternels estiment le risque de trisomie 21 fœtale à 1/2500. La surveillance échographique de la morphologie et de la biométrie fœtale au cours des 2 et 3 trimestres reste sans particularité. Mme Y accouche en milieu rural d'un bébé eutrophique et apparemment en bonne santé. À 10 mois de vie, un retard dans les acquisitions motrices et un retard de croissance deviennent apparents et le couple est adressé en consultation de génétique. Le généticien constate quelques éléments dysmorphiques et prescrit un caryotype qui montre une formule à 46 chromosomes, avec un marquage anormal de l'extrémité terminale du bras long d'un chromosome 11.

- 1) Une amniocentèse était-elle indiquée pendant la grossesse de Mme Y ? Si oui, pourquoi ? Quelles sont les indications de réalisation d'un caryotype fœtal reconnues
- 2) Quoi, dans l'histoire clinique avant la naissance de l'enfant de Mme Y, aurait pu faire prescrire un caryotype et à qui ?
- 3) Que convient-il de faire suite à la découverte de cette anomalie au caryotype du bébé de Madame Y ?
- 4) Expliquer comment la sœur de Mme Y a pu avoir deux enfants sains. Faut-il envisager des examens chez la sœur et ses enfants ? Faut-il envisager des examens chez d'autres membres de la famille ?

EXERCICES II : ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

A) Parmi les anomalies chromosomiques suivantes, lesquelles sont des anomalies acquises :

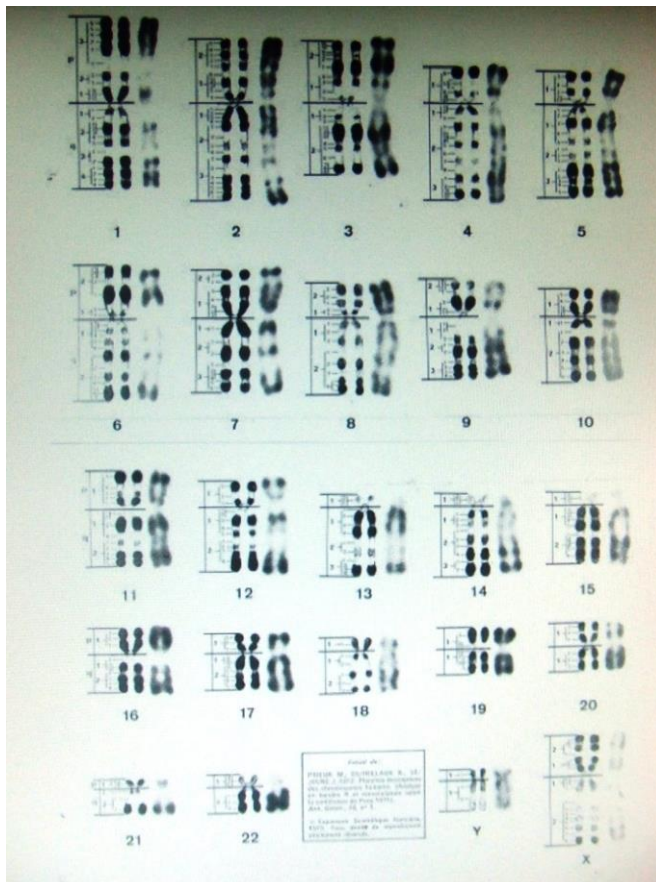
- 1) t(9;22) au cours d'une leucémie myéloïde chronique
- 2) une formule 47, XY, +21 découverte au caryotype d'une culture de peau
- 3) une formule 47, XXX/46, XX découverte au caryotype sanguin
- 4) une formule 45, X découverte au caryotype sur liquide amniotique

B) Vrai ou faux

- 1) La polyploïdie est une aneuploïdie
- 2) La tétraploïdie est fréquente dans les avortements spontanés du 1^{er} trimestre
- 3) Les monosomies X sont fréquentes dans les avortements du 1er trimestre
- 4) Les trisomies sont mieux supportées que les monosomies
- 5) La trisomie 21 homogène est en général un accident mitotique
- 6) Certaines tétrasomies des autosomes sont compatibles avec la survie
- 7) Un homme 48, XXXY a deux X fonctionnelles
- 8) L'âge maternel est un facteur de risque important dans les triploïdies

C) Ci-joint la planche descriptive des chromosomes humains selon Dutrillaux et Lejeune (1973):

- 1) Une simple coloration des chromosomes a été réalisée
- 2) On a réalisé une technique de dénaturation thermique suivie d'une coloration au Giemsa
- 3) Son analyse permet de mettre en évidence des mutations géniques
- 4) Cette technique permet de détecter des anomalies de nombre et/ou de structure
- 5) Il s'agit d'une dénaturation enzymatique



D) Pour réaliser un caryotype :

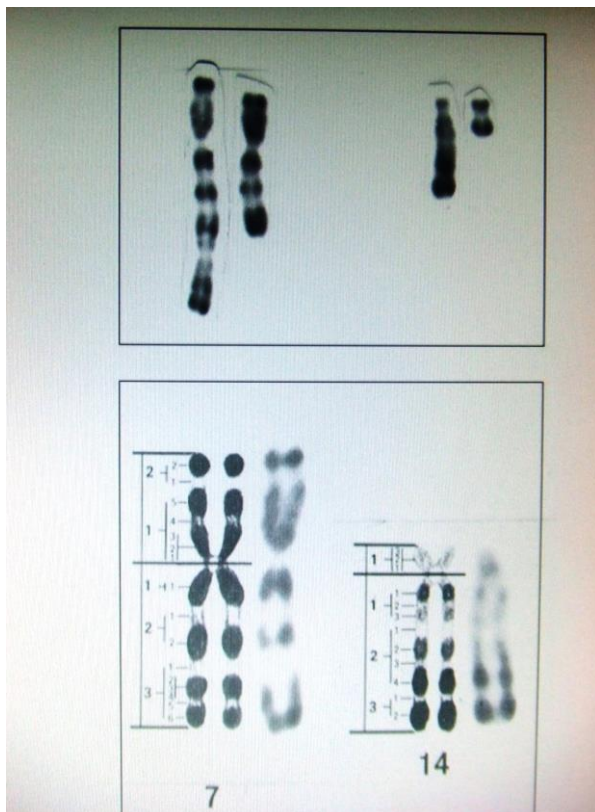
- 1) différents types de prélèvements peuvent être utilisés (sang, fibroblastes, moelle osseuse...)
- 2) on peut utiliser des agents mitogènes pour stimuler la croissance cellulaire.
- 3) l'étude des chromosomes se fait directement après la culture cellulaire.
- 4) la durée de culture est toujours de 72 heures.
- 5) on utilise un poison du fuseau pour faire éclater la membrane cytoplasmique

E) Parmi les situations suivantes, indiquez celles qui constituent une indication de réalisation d'un caryotype ?

- 1) Il doit être réalisé chez un couple après deux fausses couches spontanées ou un antécédent d'une mort in-utéro inexplicée.
- 2) Il doit être réalisé chez les parents d'un enfant porteur d'une anomalie chromosomique
- 3) Enfant de 10 ans avec un diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique
- 4) Femme de 25 ans dont le frère est porteur d'une trisomie 21 libre et régulière désirant une grossesse
- 5) Il est réalisé lorsqu'il existe une infertilité chez un couple

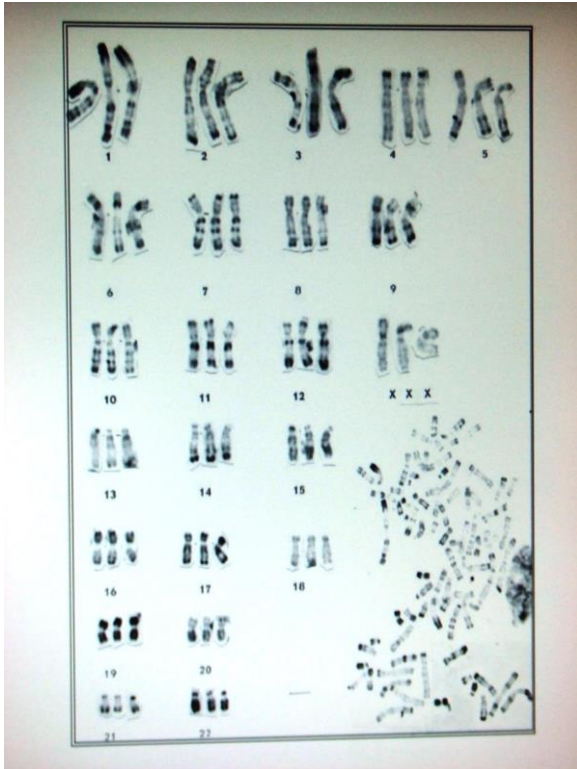
F) Voici une anomalie chromosomique et la planche descriptive des 2 chromosomes impliqués :

- 1) Il s'agit d'une translocation entre un chromosome 7 et un chromosome 14.
- 2) Le point de cassure sur le chromosome 7 est situé sur la portion « q » du chromosome.
- 3) Le point de cassure sur le chromosome 14 est situé en 14 q 11
- 4) Il est impossible de préciser les bandes chromosomiques impliquées dans cette translocation.
- 5) Le point de cassure sur le chromosome 7 est situé en 7



G) A propos du caryotype ci-dessous, quels sont les items exacts ?

- 1) Il s'agit d'une trisomie 21.
- 2) Il s'agit d'un caryotype en bandes C.
- 3) Il s'agit d'une polyplôidie qui peut être responsable d'une fausse couche spontanée.
- 4) La formule chromosomique est : 46, XXX.
- 5) Il s'agit d'une triploïdie.

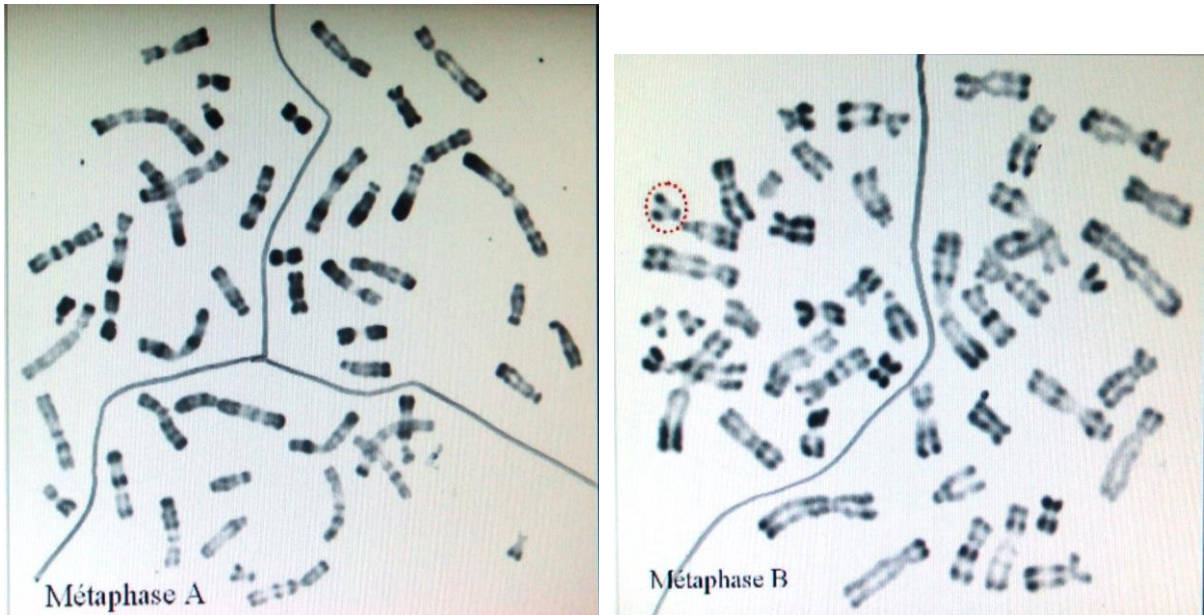


H) Concernant les aneuploïdies et les polyplôidies constitutionnelles, quels sont les items exacts?

- 1) Les sujets présentant un caryotype avec une monosomie homogène, impliquant la totalité d'un chromosome ne sont jamais viables.
- 2) Les sujets porteurs d'aneuploïdies des gonosomes (par exemple 45, X ou 47,XXY) ou de trisomie 21 sont viables à long terme.
- 3) Les trisomies dites « libres » sont consécutives à l'existence de translocations robertsoniennes équilibrées chez la mère ou le père.
- 4) La plupart des monosomies X aboutissent à des fausses couches spontanées.
- 5) Les polyplôidies ne sont jamais viables à long terme

I) Quels sont les items exacts concernant les deux métaphases (A et B) suivantes?

- 1) La métaphase A est réalisée par la technique en bandes R et la métaphase B est réalisée par la technique en bandes G.
- 2) Pour la métaphase A, un choc hypotonique a été réalisé alors que pour la métaphase B aucun choc hypotonique n'a été réalisé.
- 3) Ces deux métaphases sont caractérisées par une aneuploïdie.
- 4) La métaphase A est à 47 chromosomes
- 5) Sur la métaphase B, un chromosome 21 est entouré de rouge : Après analyse de la métaphase B, vous pouvez conclure que le chromosome 21 est en double exemplaire.

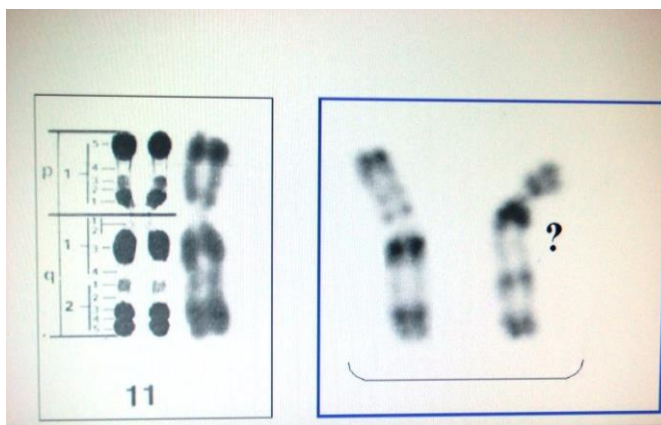


J) Parmi les anomalies chromosomiques de structure énumérées ci-dessous, quelles sont celles qui correspondent à un état déséquilibré du génome ?

- 1) les inversions
- 2) les duplications
- 3) les isochromosomes
- 4) les délétions
- 5) les chromosomes en anneau

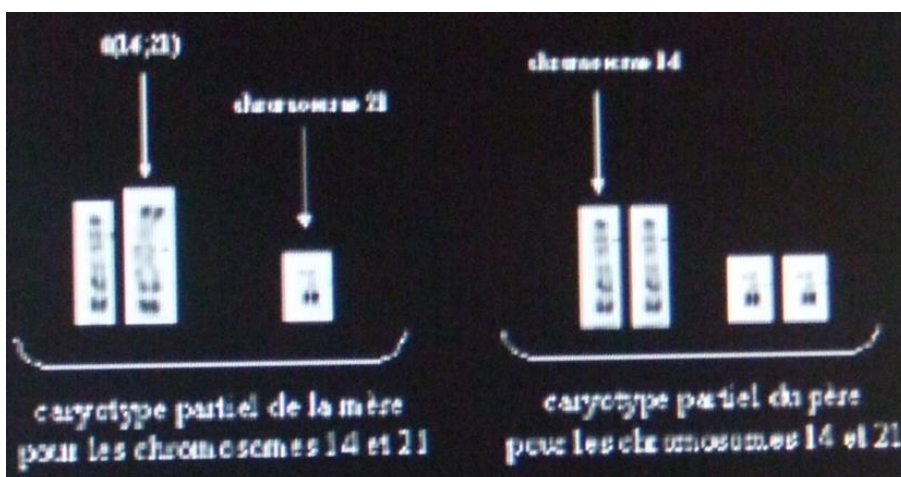
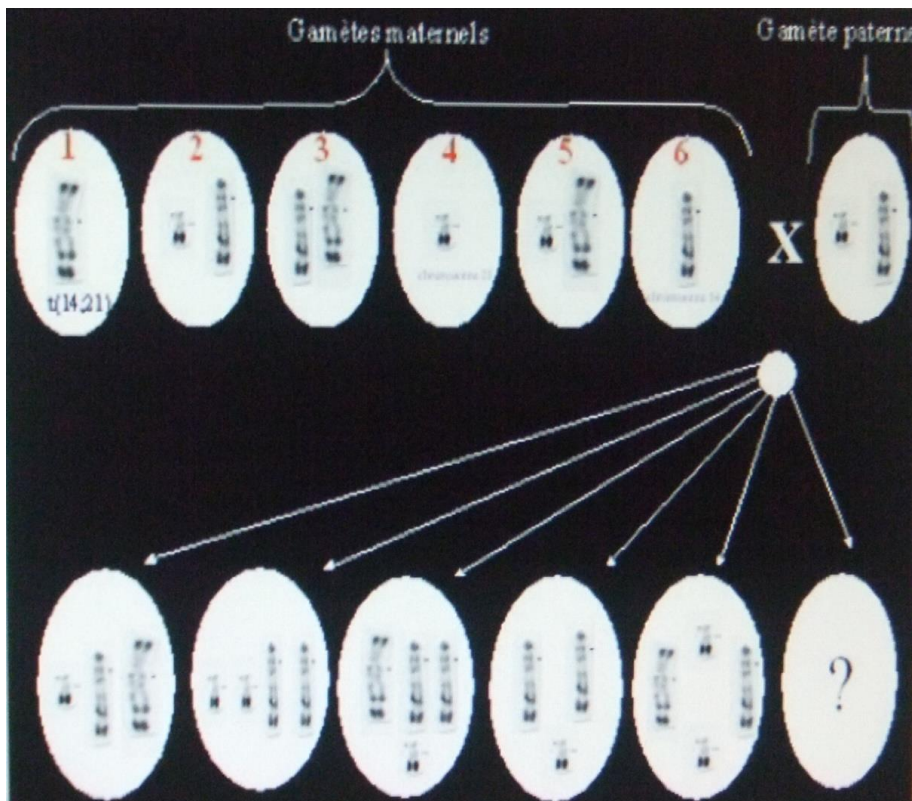
K) En ce qui concerne l'anomalie de structure qui vous est présentée comme exemple sur ce caryotype partiel, quels sont les items exacts ?

- 1) Il s'agit d'une anomalie déséquilibrée.
- 2) Cette anomalie de structure ne concerne qu'un seul chromosome
- 3) Dans une inversion péricentrique, les points de cassure sont situés de part et d'autre du centromère, c'est le cas sur l'iconographie présentée.
- 4) Elles peuvent être transmises à la descendance sans conséquence phénotypique.
- 5) A la méiose, il y a formation d'une boucle d'inversion qui peut être à l'origine de gamètes déséquilibrés



L) Une femme est porteuse d'une translocation équilibrée entre le chromosome 14 et le chromosome 21. Son époux a un caryotype normal : 46,XY. Les résultats des caryotypes partiels de la mère et du père vous sont présentés ci dessous (schéma 1). Un schéma de ségrégation méiotique est également réalisé (schéma 2).

- 1) 1 et 2 représentent des gamètes équilibrés
- 2) 3, 4, 5 et 6 représentent des gamètes équilibrés
- 3) le gamète 1 est porteur d'une translocation
- 4) dans le gamète 5, il existe du matériel du chromosome 21 en 2 exemplaires
- 5) le gamète 6 aboutira à un zygote normal



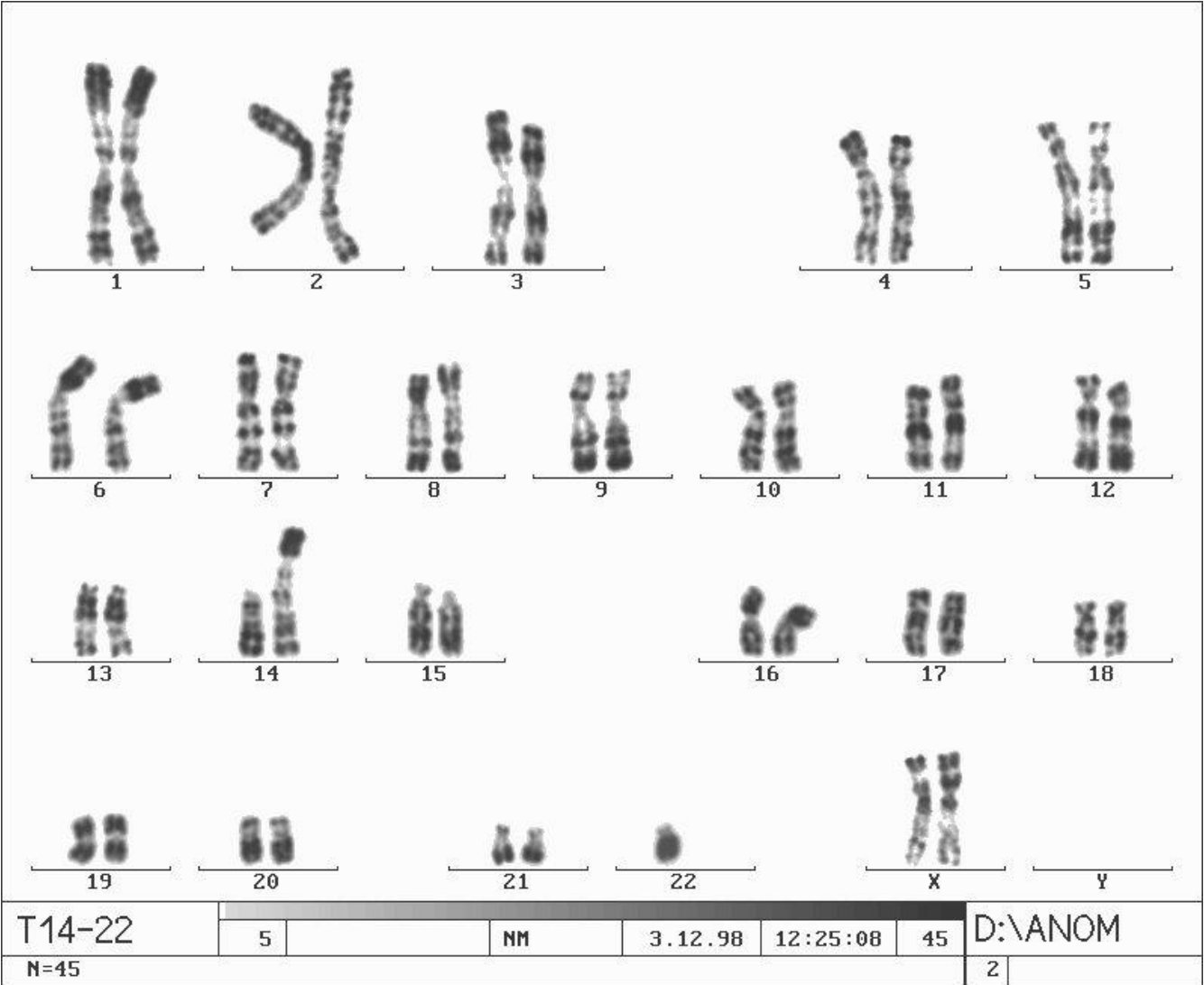
M) Le caryotype d'un nouveau-né dysmorphique est réalisé. Quels sont les items exacts concernant cette anomalie ?

- 1) Elle est toujours héritée
- 2) Le couple peut avoir des enfants normaux
- 3) Le couple peut présenter des fausses couches spontanées à répétition
- 4) Le couple ne peut avoir que des enfants trisomiques 21 si un des parents est porteur de la même anomalie
- 5) Cette anomalie survient après un accident méiotique

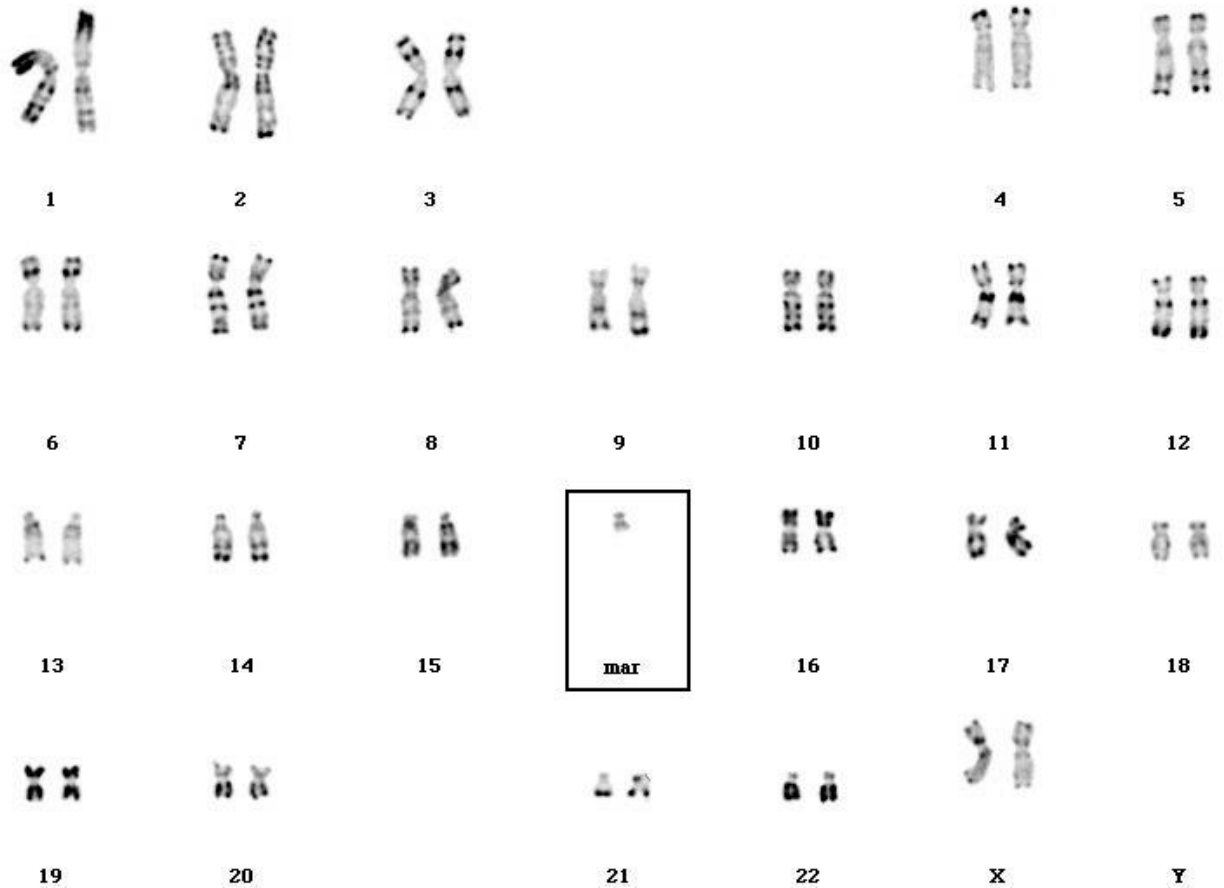
EXERCICES III : ETUDES DES CARYOTYPES



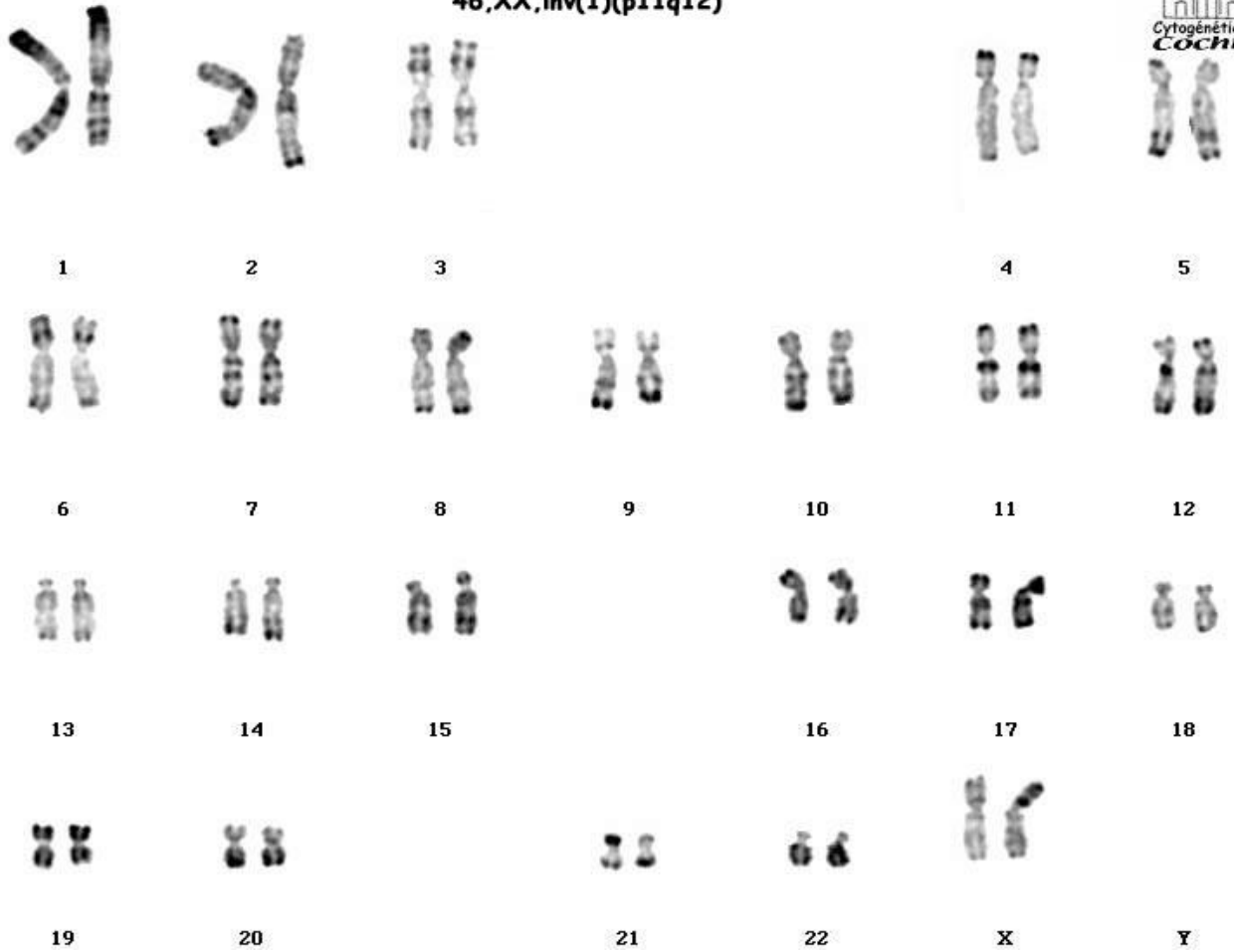
| | | | | | | |
|--------|---|----|---------|----------|----|---------|
| T14-22 | 5 | NM | 3.12.98 | 12:28:32 | 40 | D:\ANOM |
| N=45 | | | | | | 2 |



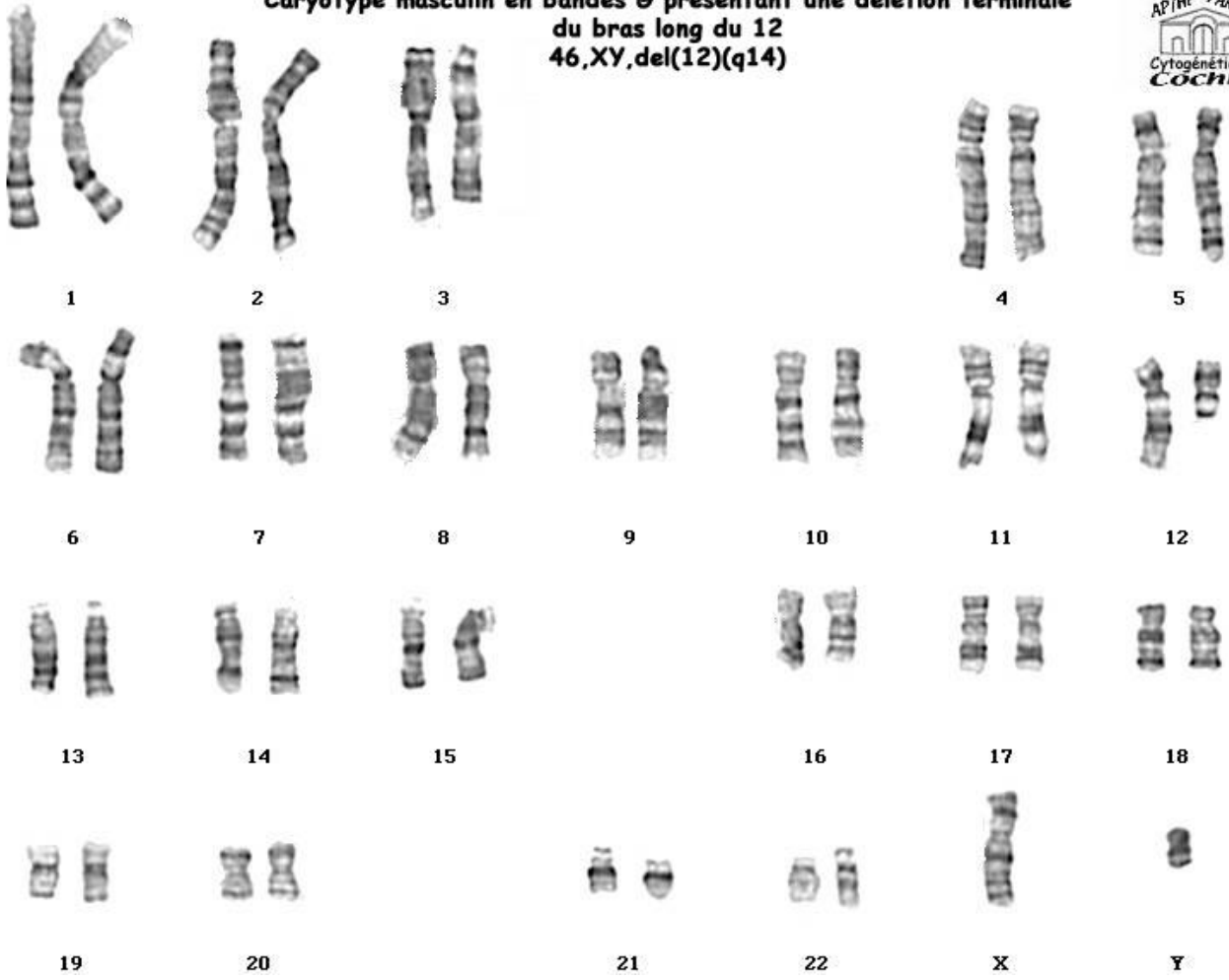
Caryotype féminin en bandes R présentant un petit chromosome marqueur surnuméraire d'origine inconnue (47,XX,+mar)



**Inversion péricentrique du chromosome 1 en bandes R
46,XX,inv(1)(p11q12)**



**Caryotype masculin en bandes G présentant une délétion terminale
du bras long du 12
46,XY,del(12)(q14)**



En vous inspirant des exemples de mitoses et de caryotypes précédents, établissez des caryotypes avec les différentes mitoses suivantes en découpant et en classant les chromosomes. Identifiez, pour chaque métaphase de mitose et après en avoir déterminé le caryotype, l'anomalie chromosomique en cause en précisant la formule chromosomique, et les manifestations cliniques.







