



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Génétique Moléculaire Appliquée

Polycopie de cours.

Matière : Cytogénétique.

Destiné aux étudiants L3, GENETIQUE

Présenté par

MESSAL DJELTI Ahlem Nora.

Maitre de conférences B

Année universitaire 2020/2021.

PREFACE

Ce polycopié est le support de cours de la matière Cytogénétique (unité d'enseignements fondamentale 2, UEF 3.2.2 : Génétique Humaine et Cytogénétique) destiné aux étudiants de troisième année licence LMD académique Génétique présentant un volume horaire semestriel de 72 heures pour 15 semaines d'enseignements. Cette formation permettra aux étudiants de reconnaître les chromosomes humains et de les classer en un caryotype, comprendre les mécanismes cytogénétiques, résoudre les problèmes cytogénétiques, maîtriser des techniques d'explorations, mettre en évidence les anomalies et proposer des thérapies adéquates.

Le présent document a pour but de détecter les anomalies chromosomiques constitutionnelles ou acquises grâce à des techniques microscopiques techniques de coloration standards, techniques de bandes, afin d'établir un diagnostic biologique et d'assurer un conseil génétique. Ces anomalies peuvent être de nombre (plus ou moins de 46 chromosomes), de structure (modification dans la succession de plusieurs locus) ou de réparation ou cassures chromosomiques.



Semestre : 6 Unité d'enseignement

Méthodologie

Matière : Cytogénétique

Crédits : 5 Coefficient :

Objectifs de l'enseignement :

- **Reconnaître les chromosomes humains et les Classer en un caryotype**
- **Comprendre les mécanismes cytogénétiques**
- **Résoudre les problèmes cytogénétiques**
- **Maitrise des techniques d'explorations**
- **Mettre en évidence les anomalies et proposer des thérapies adéquates** **Connaissances préalables recommandées** **Notions de biologie moléculaire et de génétique (programme de L2)**



Liste des figures :

Figure 1 : Différents types de division cellulaire.....	10
Figure 2 : Illustration de la Prophase.....	11
Figure 3 : Illustration de la Métaphase.....	13
Figure 4 : Illustration de l'Anaphase.....	13
Figure 5 : Illustration de la Télophase.....	13
Figure 6 : Illustration de la Cytodierèse.....	14
Figure 7: Illustration des quatre phases du cycle cellulaire et la phase G0.....	15
Figure 8: Anatomie du chromosome.....	16
Figure 9 : Chromosomes métacentriques.....	17
Figure 10 : Chromosomes submetacentriques.....	17
Figure 11 : Chromosomes submetacentriques.....	18
Figure12 : Régions d'ADN répété non codant qui forment l'hétérochromatine constitutive.....	19
Figure13 : Représentation schématique d'un nucléotique et d'un polynucléotide.....	20
Figure14 : Représentation schématique d'une double hélice.....	21
Figure 15: Compaction de l'ADN au sein de la chromatine. De gauche à droite : l'ADN, le nucléosome, le nucléofilament, la fibre de 30 nm et le chromosome métaphasique....	22
Figure16 : Organisation de l'ADN centromérique.....	23
Figure17 : Structure du télomère chez le chromosome humain.....	23
Figure 18 : Structure des chromosomes humains.....	30
Figure 19: Alternance de bandes claires et sombres dans le banding G.....	32
Figure 20: Mécanisme de la non disjonction pendant la méiose I ou la méiose II.....	33
Figure21 : Mécanisme de formation d'une inversion paracentrique.....	35
Figure 22 : Mécanisme de formation d'une inversion péricentrique.....	35
Figure 23: Schéma d'un chromosome en anneau.....	36
Figure 24 : Mécanisme de formation d'une duplication en tandem.....	37
Figure 25 : Mécanisme de formation d'une translocation réciproque.....	37
Figure 26 : Mécanisme de formation d'une translocation robertsonienne entre un chromosome 13 et un chromosome 14.....	38
Figure 27: Mécanisme de formation d'un isochromosome.....	29
Figure 28 : Mécanisme de formation du chromosome Philadelphie.....	42
Figure 29: Structure cristalline de la c-myc.....	43
Figure 30: Résumé des mécanismes causant le rétinoblastome héréditaire et non héréditaire.....	44
Figure 31 : Différentes mutations causant le Rétinoblastome.....	45
Figure 32: Structure du chromosome Y.....	48



Figure 33 : Recombinaison génétique entre hétérosomes, chez l'homme.....49
Figure34: Différenciation mâle événements en cascade.....51
Figure 35: Modèle de détermination du sexe chez les Mammifères.....52
Figure 36 : Caryotype après fécondation avec un ovule.....54
Figure 37: Différents corpuscules de Barr.....57

Liste des tableaux

Tableau1 : Tableau récapitulatif des groupes chromosomiques avec leurs caractéristiques.....30



Contenu de la matière

Chapitre I

: I- Introduction à la cytogénétique

- **Mitose et méiose**
- **Structure des chromosomes**
- **Structure de l'ADN**
- **Organisation de l'ADN en chromatine**
- **Structure intime d'un chromosome**
- **Généralité**
- **Centromère**
- **Télomère**

Chapitre II

II- Maladies chromosomiques

- **Introduction**
- **Caryotype normal**
- **Techniques d'obtention du caryotype**
- **Classification des chromosomes humains**
- **Techniques de banding**
- **Anomalies chromosomiques constitutionnelles**
- **Anomalies de nombre de chromosome**
- **Polyploidies**
- **Aneuploidies**
- **Anomalies chromosomiques de structure**
- **Réarrangements équilibrés**
- **Réarrangements déséquilibrés**

Chapitre III

III- Mécanique chromosomique

- **Introduction**
- **Mécanique chromosomique intéressant un chromosome.**
- **Délétion**
- **Duplication**
- **Inversion**
- **Isochromosome**



- Chromosome en anneau
- Mécanisme chromosomique intéressant plusieurs chromosomes.
- Les insertions
- Translocation réciproque
- Translocation robertsonienne
- Anomalies chromosomiques acquises
- Introduction
- Quelques anomalies chromosomiques des cancers
- Leucémie myéloïde chronique
- Le lymphome de Burkitt
- Le rétinoblastome.
- Nomenclature cytogénétique (ISCN 1995).

Chapitre IV

IV- Mécanisme génétique de la détermination et de la différenciation sexuelle

- Introduction
- Détermination du sexe
- Différenciation du sexe
- Stérilité
- Inactivation du chromosome X



Sommaire

Chapitre 1

I. Introduction à la cytogénétique :.....	11
Division cellulaire	11
a/ Mitose.....	11
b/ Méiose	12
II. Phases du cycle de division cellulaire.....	13
• L'interphase,	13
a) La prophase	14
b) Métaphase,.....	14
c) L'anaphase	15
d) La télophase	15
e) Cytodièrèse :	16
• Le cycle cellulaire	17
III. Chromosomes.....	18
1. Structure des chromosomes humains	18
IV.2. Morphologie des chromosomes en microscopie optique.....	19
IV.2.1. Chromosomes métacentriques	20
IV.2.2. Chromosomes submétacentriques,.....	20
IV.2.3. Chromosomes acrocentriques,	20
V. Structure de l'ADN	22
V. 1. Constitution de l'ADN : les nucléotides.....	22
V. 2. Organisation de l'ADN en chromatine.....	24
V. 3. Structure intime d'un chromosome	25
• Centromère	25
• Télomère.....	26
IV. Maladies chromosomiques	27
IV .1. Principaux syndromes cytogénétiques.....	27
• Syndrome de down	27
• Syndrome d'Edwards	28
• Syndrome de Patau	28
• Syndrome Triple-X	28
• Syndrome de Turner.....	29
• Syndrome de klinefelter.....	29
• Délétion 4p ou Syndrome de Wolf-Hirschhorn	30
• Délétion 5p ou maladie du Cri du Chat	30
V. Caryotype normal	31
V. 1. Définition.....	31
V. 2. Indications du caryotype.....	31
V. 3. Techniques d'obtention du caryotype	32
V. 4. Classification des chromosomes humains.....	32
V. 5. La formule chromosomique	33

V. 6. Techniques de banding	34
• Techniques de marquage en bandes (banding)	34
VII. Anomalies chromosomiques constitutionnelles	35
VII.1. Anomalies de nombre de chromosome	35
• Polyploidies	35
• Aneuploidies	35
• Non-disjonction.....	36
VII.2. Anomalies chromosomiques de structure	37
VII.2. 1. Mécanique chromosomique	37
VII.2. 1.1. Mécanique chromosomique intéressant un chromosome.....	37
. A/ Inversions (inv).....	37
VII.2. 1. Aberrations portant sur un chromosome	38
VII.2. 1.2. Réarrangements déséquilibrés.....	38
• Délétions	38
• Chromosomes en anneau (r)	39
• Duplications intrachromosomiques	40
VII.2. 2. Mécanique chromosomique intéressant plusieurs chromosomes.	40
A/ Réarrangements équilibrés.....	40
• Translocation réciproque	40
• Translocation robertsonienne	41
• Duplications intrachromosomiques	41
VII.2. 2. Mécanique chromosomique intéressant plusieurs chromosomes.	41
b/ Réarrangements déséquilibrés.....	41
• Isochromosome	41
• Les insertions	42
• Duplications intrachromosomiques	42
VII.3. Anomalies chromosomiques acquises	42
VII.3. 1. Homogène.....	42
VII.3. 2. En mosaïque.....	43
VIII.4. Quelques anomalies chromosomiques des cancers	43
a/ Leucémie myéloïde chronique	43
• Chromosome de Philadelphie (Ph)	43
• Points de cassure géniques	43
• Le néogène BCR/ABL.....	44
• Variantes.....	44
• Le lymphome de Burkitt	45
• Causes.....	45
• Rétinoblastome.....	46
• a/Rétinoblastome unilatéral.....	46

- **b/ Rétinoblastome bilatéral.....46**
- **Strabisme.....46**
- **Hérédité de la maladie.....46**
- IX. Nomenclature cytogénétique (ISCN 1995).....48**
- IX. 1. Introduction.....48**
- IX.1.2. Règles générales.....48**
- Anomalies de structure (exemples).....48**
- X. Mécanisme génétique de la détermination et de la différenciation sexuelle.....49**
- X.1. Détermination du sexe.....49**
- X.2. Mise en place de structures sexuelles indifférenciées : le sexe génétique.....50**
- X.2. 1.Détermination du sexe51**
 - **Chromosome Y le gène SRY.....51**
 - **Autres gène intervenant dans la détermination sexuelle53**
 - **Le gène DSS53**
 - **Le gène SOX 9.....53**
 - **Modèle du développement du sexe.....53**
- X.2.2. Différenciation du sexe.....54**
- A/ Syndrome de persistance de canaux de muller.....55**
- B/ Syndrome d'insensibilité d'androgène testostérone55**
- C/ Les inversions sexuelles.....56**
- D/ Stérilité57**
 - **Stérilité associée à un phénotype féminin57**
 - **Stérilité associée à un phénotype masculin58**
- X.2.3. Inactivation du chromosome X.....59**
 - **Signature cytologique, le corpuscule de Barr.....60**



Chapitre I

I. Introduction à la cytogénétique :

La cytogénétique est une science récente, née à la fin du 19^{ième} siècle, et qui étudie les chromosomes et leurs anomalies. Elle est basée sur l'observation et l'analyse des chromosomes des cellules en métaphase ou en prométaphase. Ces anomalies chromosomiques peuvent être constitutionnelles ou acquises. La cytogénétique humaine, concerne particulièrement le processus d'apparition des anomalies chromosomiques de nombre ou de structure qui sont des causes majeures du retard mental, du retard psychomoteur, du syndrome dysmorphique, du syndrome polymalformatif, des malformations congénitales, du cancer, de l'infertilité et des avortements spontanés.

II. Division cellulaire :

La **division cellulaire** est le mode de multiplication de toute cellule. Chaque cellule mère se divisant en cellules-filles (deux le plus souvent). C'est donc un processus fondamental dans le monde vivant, puisqu'il est nécessaire à la régénération de tout organisme. La division cellulaire est un processus essentiel au développement embryonnaire, mais également vital pendant toute la vie de l'organisme adulte. Tous les jours un milliard de cellules doivent être renouvelés, pour remplacer les cellules qui sont perdues de façon continue, en particulier au niveau de la peau, du tube digestif et du système hématopoïétique. Ce mécanisme de division cellulaire est extrêmement complexe et régulé par un grand nombre de protéines intervenant très transitoirement et dans un ordre précis, permettant ainsi la succession précise des différentes étapes du cycle cellulaire.

Chez les Eucaryotes (caractérisés principalement par des cellules qui possèdent un noyau) on distingue deux types de division cellulaire :

a/ Mitose

La mitose ou multiplication asexuée; elle permet la régénération d'un organe, et aussi la croissance. Elle permet la division des cellules somatiques. La mitose est un processus de division cellulaire qui permet d'obtenir deux cellules filles identiques à partir d'une cellule mère. Elle est caractérisée par un ensemble de quatre phases successives appelées **prophase, métaphase, anaphase et télophase**.

b/ Méiose

- La méiose qui permet la reproduction sexuée. Concerne les cellules germinales qui donneront les gamètes. C'est une division réductionnelle puisque les cellules qui en découlent ont leur nombre de chromosomes réduits. Chaque cellule va donc séparer son patrimoine génétique (contenu dans des chromosomes) en deux afin de ne transmettre que la moitié de ses gènes aux cellules filles. Elle se déroule en plusieurs étapes formant un ensemble de deux divisions cellulaires, successives et inséparables.

La première division méiotique est dite réductionnelle car elle permet de passer de $2n$ chromosomes doubles à n chromosomes doubles.

La seconde est dite équationnelle car elle conserve le nombre de chromosomes : on passe de n chromosomes doubles à n chromosomes simples.

La méiose permet ainsi la formation de 4 cellules filles haploïdes (ou gamètes)

- Chez les procaryotes, la division cellulaire se fait par scissiparité. Ces cellules ont généralement un seul chromosome qui se réplique avant que les deux chromosomes s'écartent et que le reste de la cellule se divise à son tour.

Des dérèglements des **divisions cellulaires** peuvent être à l'origine de tumeurs et de cancers. La prolifération cellulaire anarchique est à distinguer de la régénération normale des cellules. Afin de comprendre les mécanismes sous-jacents à cette division, de nombreuses espèces modèles ont été étudiées parmi lesquelles les levures *Schizosaccharomyces pombe* et *Saccharomyces cerevisiae*, mais aussi le développement embryonnaire du xénope (Amphibien il s'agit du crapaud sud-africain *Xenopus laevis* système modèle en Biologie cellulaire et biologie du développement en raison, d'une part, de sa facilité d'élevage et, d'autre part, de la grande taille de ses embryons. Ces embryons produits en grande quantité se développent rapidement dans le milieu externe à la température ambiante.) **Figure 1** .

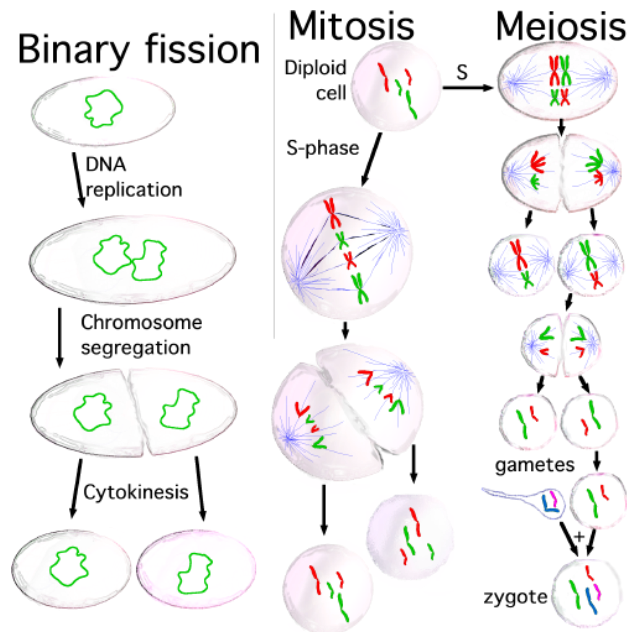


Figure 1 : Différents types de division cellulaire.

« https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Division_cellulaire&oldid=1 »

II. Phases du cycle de division cellulaire

Les cellules ont un fonctionnement cyclique nécessaire à la prolifération ou au renouvellement du tissu auxquelles elles appartiennent : un cycle aboutit à la division de la **cellule-mère** en deux **cellules-filles**. Au cours du cycle, l'ADN de la cellule-mère doit être copié avec une fiabilité maximale afin que les deux cellules-filles soient des clones parfaits, au cours du processus de la **mitose**.

Chaque cellule est génétiquement programmée pour effectuer un nombre maximal de divisions. Lorsque ce nombre est atteint, la cellule échappe au cycle cellulaire classique et entre dans une phase qui aboutira à son autodestruction : c'est l'**apoptose**, ou suicide cellulaire.

Une cellule peut également sortir du cycle pour acquérir une spécialisation en rapport avec le tissu auquel elle appartient, elle se transforme alors au cours de la différenciation cellulaire.

Lorsqu'elles ne se divisent pas les cellules sont dites en quiescence ou aussi en phase G0.

Sous l'effet de signaux mitogènes, elles entament un cycle de division

Un cycle cellulaire comporte deux étapes : l'interphase et la mitose.

- **L'interphase**, pendant laquelle la cellule ne se divise pas, est constituée de trois périodes : la phase **G1**, durant laquelle la cellule grandit ;

- la phase **S**, durant laquelle la cellule se prépare à se diviser, en dupliquant son information génétique ;



- la phase **G2**, caractérisée par une intense activité de synthèse protéique.
- **La mitose**, pendant laquelle la cellule se divise, donne naissance à deux cellules-filles. La mitose est un phénomène continu dont la durée est variable selon les cellules (quelques heures en général). On la divise en quatre phases, correspondant à un comportement repérable des chromosomes, et semblables chez toutes les cellules eucaryotes.

a) La prophase est marquée par :

- l'individualisation des chromosomes, dont la chromatine se condense ;
- la disparition de l'enveloppe nucléaire et des nucléoles ;
- l'apparition de fibres protéiques formant un fuseau de division **Figure 2**.

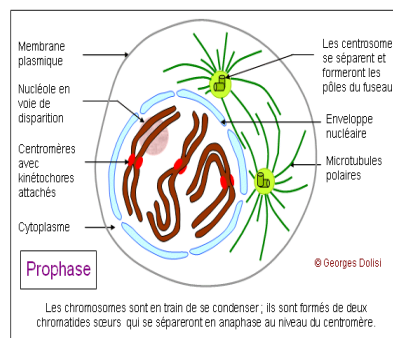


Figure 2 : Illustration de la Prophase.
http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/05meta_ana.htm

b) Métaphase,

Pendant laquelle les chromosomes présentent leur état de condensation maximum et se disposent dans le plan équatorial de la cellule. Chaque chromosome se fixe par son centromère à une fibre du fuseau et apparaît alors constitué de deux chromatides. Chaque chromosome est maintenu au niveau de la plaque équatoriale par les kinétochores appariés et leurs fibres associées dirigées vers les pôles opposés du fuseau.

« **Kinétochores** » : en fin de prophase, des structures spécialisées à trois couches appelées kinétochores, formés de complexes protéiques spécialisés, se développent et s'attachent dans la région du centromère. Il y a un kinétochore pour chaque chromatide. Ils vont jouer un rôle primordial au moment de la séparation des chromatides. Les microtubules kinétochoriens, insérés dans le kinétochore se développent progressivement et, dans la prophase tardive (entre



prophase et prométaphase), ils vont progressivement s'attacher aux microtubules du fuseau ou microtubules polaires **Figure 3**.

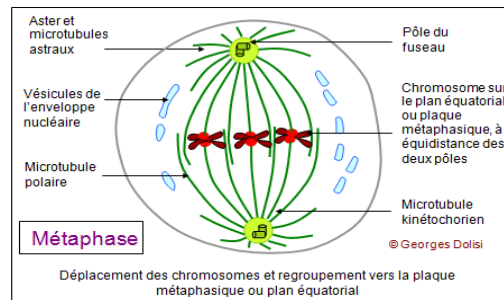


Figure 3 : Illustration de la Métaphase.

http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/05meta_ana.htm.

c) L'**anaphase** est caractérisée par la fission du centromère de chaque chromosome. Les chromatides de chaque chromosome se séparent. Elles sont entraînées par les fibres du fuseau, qui se rétractent, et elles migrent vers les pôles opposés de la cellule. On parle d'ascension polaire. Chaque cellule-fille recevra ainsi les mêmes chromosomes que ceux de la cellule-mère **Figure 4**.

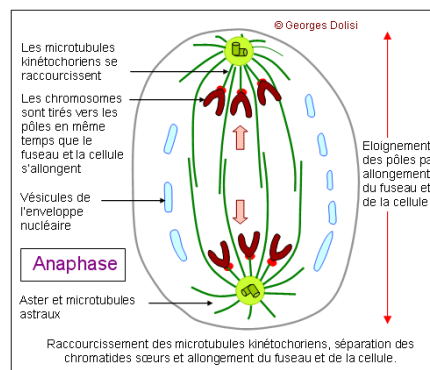


Figure 4 : Illustration de l'Anaphase.

http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/05meta_ana.htm.

d) La **télophase** permet :

- la reconstitution de l'enveloppe nucléaire ;
- la disparition des chromosomes qui se décondensent et redeviennent invisibles au microscope optique ;
- la division du cytoplasme en deux parties égales ; les deux jeunes cellules-filles apparaissent **Figure 5**.

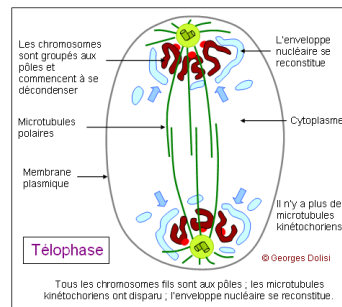


Figure 5 : Illustration de la Télophase.

http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/05meta_ana.htm.

e) **Cyodièrèse** : La mitose est terminée et la cellule entreprend son processus de clivage. La plus visible des modifications est l'invagination progressive de la membrane plasmique, autour du centre de la cellule et dans le plan équatorial. Un anneau contractile s'est formé et c'est lui qui est responsable de cette déformation. Le sillon de division ainsi créé se creuse de plus en plus, jusqu'à la séparation complète des deux cellules filles.

* L'anneau contractile : il est essentiellement constitué de filaments d'actine et de myosine, deux protéines qui interagissent pour produire une contraction comme dans les muscles. En chaque point de sa circonférence, cet anneau contient un faisceau constitué d'environ 20 filaments d'actine.

* Le corps intermédiaire : juste avant la séparation, il ne reste plus entre les deux cellules que le corps intermédiaire qui contient les restes des microtubules polaires et une structure matricielle dense.

La mitose est donc une forme division cellulaire qui, à partir d'une cellule diploïde ($2n$ chromosomes) donne naissance à deux cellules filles diploïdes elles aussi, et au patrimoine génétique strictement identique **Figure 6**.

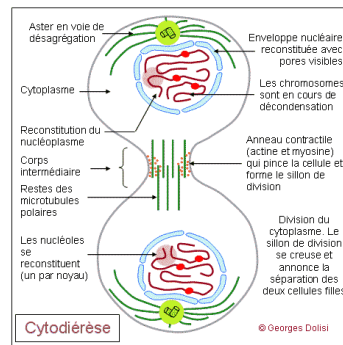


Figure 6 : Illustration de la Cytodierèse.

http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/05meta_ana.htm.

- **Cycle cellulaire**

Le cycle cellulaire est donc divisé en quatre phases, **G1**, **S**, **G2**, **M**. Au cours de la phase **G1** (de « Gap », intervalle), les cellules passent par le point de restriction, une sorte de point de non-retour à partir duquel le cycle est irréversiblement engagé et l'entrée en division ne dépend plus de la présence des facteurs mitogènes.

La phase **G1** est préparatrice à la phase **S** au cours de laquelle l'ADN est répliqué. La phase **G2** précède la phase **M**, ou mitose, au cours de laquelle les chromosomes dédoublés sont répartis dans les deux cellules-filles, grâce au fuseau de division.

Cette phase **M** est classiquement découpée en cinq périodes : la prophase (terminée par la rupture de l'enveloppe nucléaire ; (NEBD, « nuclear envelope breakdown »), la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase. La cytokinèse (est la division du cytoplasme dans les dernières phases de la méiose et de la mitose, pour former des cellules filles) achève la division de la cellule. Lorsque les cellules cessent toute prolifération, sous l'effet de signaux anti-mitogènes ou suite à la disparition des agents mitogènes, elles quittent le cycle cellulaire et retournent en phase de quiescence

Figure 7.

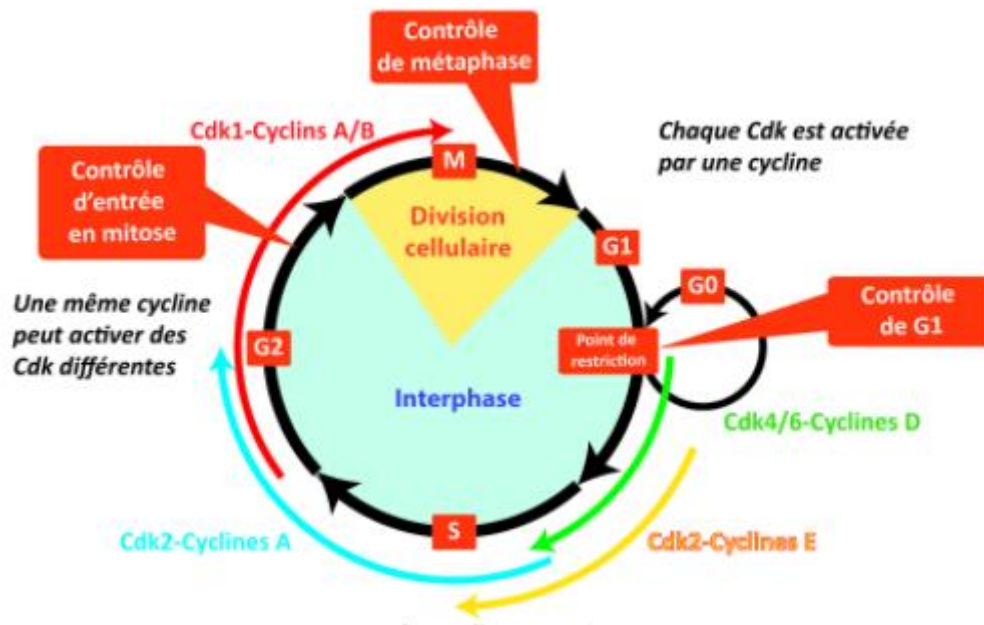


Figure 7: Illustration des quatre phases du cycle cellulaire et la phase G0.
https://rnbio.upmc.fr/bio-cell_cycle-cellulaire_introduction.

VI. Chromosomes

VI.1. Structure des chromosomes humains

Les chromosomes sont de petits organes en forme de bâtonnets constitués par de longues molécules d'ADN double brin associés à deux types de protéines, des protéines de type basiques ou protéines histones et des protéines de type acides ou protéines non histones. Cette ensemble complexe d'ADN et de protéines est susceptible de changer de structure au fil du temps .C'est ainsi qu'en dehors de la division cellulaire (mitose ou méiose), les chromosomes changent de structure pour former la chromatine. Le DNA dans la chromatine n'est pas libre , mais il est intégré dans des structures faite à base de nucléosomes . Les nucléosomes sont des boules de 100 Å de diamètre régulièrement entourées et régulièrement espacées par un fil de 20 Å de diamètre ou ADN double brin.

Dr K Sifi Dr K Sifi

Dans le génome humain, les chromosomes se présentent sous différentes tailles. Le chromosome le plus petit est le chromosome 21. Il possède environ 50 millions de paires de bases, tandis que le plus grand chromosome ,c'est le chromosome 1. Il peut

atteindre jusqu'à 250 millions de paires de bases. On appelle cytogénétique l'étude des chromosomes, de leur structure et de leur transmission. v L'établissement d'une formule chromosomique d'une espèce permet de détecter d'éventuelles anomalies de structure ou de nombre des chromosomes.

Le caryotype humain normal comporte 46 chromosomes répartis en 23 paires : -22 paires de chromosomes identiques chez l'homme et la femme nommés autosomes numérotés de 1 à 22, en fonction de leur taille décroissante. -La dernière paire restante est représentée par les chromosomes sexuels nommés gonosomes : XX chez la femme et XY chez l'homme. v La nomenclature d'un caryotype se fait comme suit : Il faut maitre le nombre total de chromosome suivie d'une virgule, les chromosomes sexuels suivies d'une virgule, l'anomalie chromosomique de structure ou de nombre quand elle existe. v 46,XY v 47,XX,21 v 45,X0.

VI.2. Morphologie des chromosomes en microscopie optique

Les premières observations des chromosomes remontent à la fin du XIXe siècle, mais il a fallu attendre les années 60 pour que les techniques de préparation permettent de les analyser en détail individuellement.

Le chromosome métaphasique est constitué de deux chromatides, chaque chromatide représentant une des deux molécules d'ADN identiques issues de la réplication en phase S. Ces deux chromatides sont étroitement associées au niveau du centromère, qui constitue la constriction primaire du chromosome et correspond à la zone de fixation sur les fibres du fuseau de division **Figure 8.**

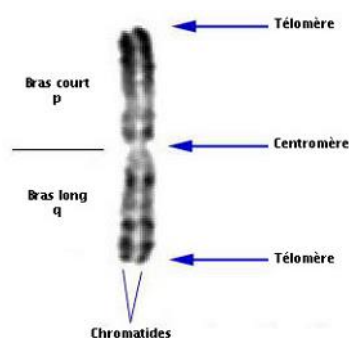


Figure 8: Anatomie du chromosome.

<https://www.universalis.fr/encyclopedie/eucaryotes-chromosome-des/3-morphologie-du-chromosome/>



La constriction centromérique est un repère qui permet de séparer le chromosome en deux régions principales : un bras court et un bras long

Les extrémités des bras chromosomiques sont des régions possédant une architecture particulière sur le plan moléculaire et sont appelés télomères

VI.2.1. Chromosomes métacentriques dont les bras courts et longs sont de taille semblable. L'index centromérique (rapport de la taille du bras court sur la taille du bras court + la taille du bras long) est autour de 0,5. Exemples : chromosomes 1, 2, 3, 16, 19, 20, X **Figure 9**.



Figure 9 : Chromosomes métacentriques.

<https://www.universalis.fr/encyclopedie/eucaryotes-chromosome-des/3-morphologie-du-chromosome/>

VI.2. 2. Chromosomes submétacentriques, dont les bras courts sont franchement plus courts que les bras long. L'index centromérique est très inférieur à 0,5. Exemples : chromosomes 4, 5, 6 à 12,17,18,Y **Figure 10**.



Figure 10 : Chromosomes submétacentriques.

<https://www.universalis.fr/encyclopedie/eucaryotes-chromosome-des/3-morphologie-du-chromosome/>

VI.2.3. Chromosomes acrocentriques, dont le bras court est peu ou pas visible. L'index centromérique est proche de 0. La particularité essentielle de ce groupe de



chromosomes est qu'ils hébergent les mêmes gènes sur leur bras courts, qui ont tous une structure identique. Il s'agit des gènes responsables de la synthèse des ARN ribosomiques, présents à plusieurs centaines d'exemplaires dans la cellule. Exemple : chromosomes 13, 14, 15, 21, 22 **Figure 11.**



Figure 11 : Chromosomes submétacentriques.

<https://www.universalis.fr/encyclopedie/eucaryotes-chromosome-des/3-morphologie-du-chromosome/>

Le nombre et l'aspect général des chromosomes sont caractéristiques de chaque espèce, et sont donc identiques chez tous les individus d'une espèce donnée. Il existe cependant certaines régions dont la morphologie peut présenter des variations de taille non pathologiques, appelés polymorphismes. Ces variations sont liées à la présence de séquences répétées en nombre variable, non codantes, ce qui explique l'absence de retentissement clinique. En dehors de ces zones polymorphes, les régions d'ADN répété non codant qui forment l'hétérochromatine constitutive se retrouvent également au niveau des centromères de tous les chromosomes **Figure 12.**

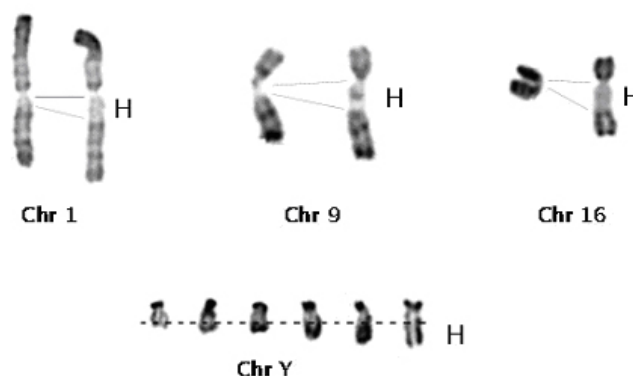


Figure 12 : Régions d'ADN répété non codant qui forment l'hétérochromatine constitutive.

<https://www.universalis.fr/encyclopedie/eucaryotes-chromosome-des/3-morphologie-du-chromosome/>



V. Structure de l'ADN

L'ADN est une molécule présente dans les cellules de tous les êtres vivants. Elle contient le matériel génétique qui se transmet de génération en génération.

L'ADN est une double hélice d'environ 2 nm de diamètre. C'est un polymère très stable de 4 différents nucléotides. Ce polymère, principalement chargé négativement, peut avoir une très grande longueur, de l'ordre du cm chez l'homme ou le Xénope. Il existe plusieurs formes d'hélices d'ADN. Les conditions du milieu environnant (ex : salinité) et/ou la séquence nucléotidique peuvent affecter la forme de l'hélice.

V.1. Constitution de l'ADN : les nucléotides

L'ADN est une grande molécule formée d'un grand nombre de nucléotides.

Le nucléotide de l'ADN est constitué de trois éléments principaux :

- un groupe phosphate,
- un sucre à 5 carbones (pentose) : le désoxyribose
- une base azotée qui peut être soit : la **cytosine (C)**, la **thymine (T)**, l'**adénine (A)** et la **guanine (G)**

Il existe donc 4 types de nucléotides qui se lient l'un à la suite de l'autre et forme un polynucléotide (**Figure 13**).



► L'ADN est un polynucléotide.

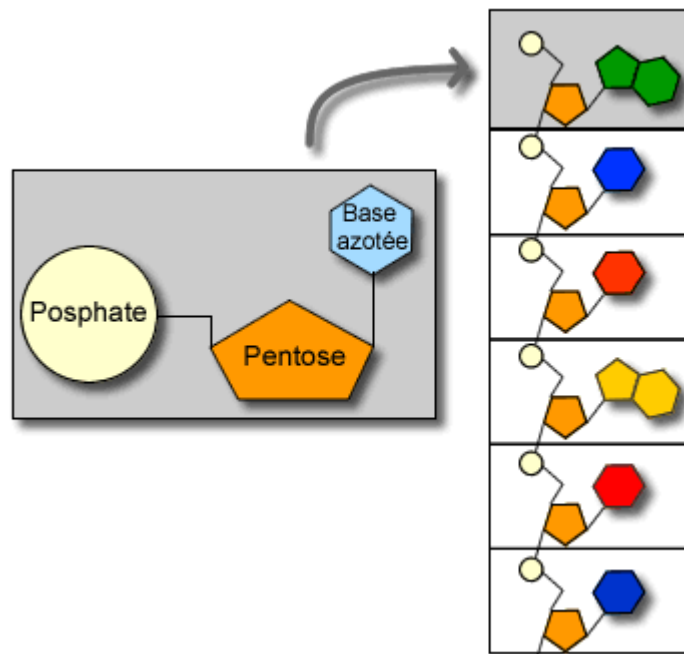


Figure13 : Représentation schématique d'un nucléotide et d'un polynucléotide.

<https://fr.sawakinome.com/articles/molecular-biology/difference-between-oligonucleotide-and-polynucleotide.html>

V.2. Structure de l'ADN : double hélice

L'ADN est constituée de deux brins : le squelette (en gris) pentose-phosphate forment les bordures extérieures de l'hélice. A l'intérieur se trouvent les bases azotées qui sont liées de manière complémentaires deux à deux, c'est à dire que **Figure 14**:

- L'adénine ne peut se lier qu'à la thymine
- la cytosine ne peut se lier qu'à la guanine

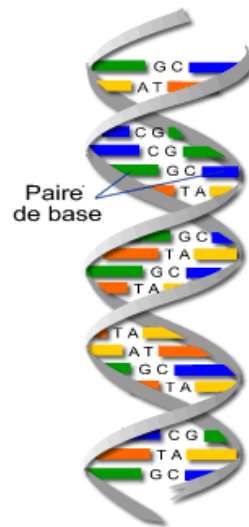


Figure14 : Représentation schématique d'une double hélice.

<https://fr.sawakinome.com/articles/molecular-biology/difference-between-oligonucleotide-and-polynucleotide.html>

V.3.Organisation de l'ADN en chromatine

La **chromatine** est la structure au sein de laquelle l'ADN se trouve empaqueté et compacté dans le volume limité du noyau des cellules eucaryotes. La chromatine est constituée d'une association d'ADN, d'ARN et de protéines de deux types : histones et non-histones. C'est le constituant principal des chromosomes eucaryotes.

En microscopie, on distingue deux types de chromatine correspondant à des niveaux différents de compaction :

- L'euchromatine correspond à une chromatine moins condensée dans laquelle les gènes, plus accessibles, voient leur expression facilitée.
- L'hétérochromatine correspond à une chromatine plus dense avec un ADN moins facilement accessible.

Outre l'information génétique codée exclusivement sur l'ADN, la chromatine transmet également de l'information épigénétique, portée à la fois par l'ADN dont certaines bases peuvent être modifiées par méthylation, et par les histones qui sont sujettes à de nombreuses formes de modifications réversibles (méthylation, acétylation, phosphorylation, ubiquitinylation...). Comme l'information génétique portée par l'ADN, l'information épigénétique est transmissible lors de la réplication du génome et au cours des divisions cellulaires (**Figure 15**).

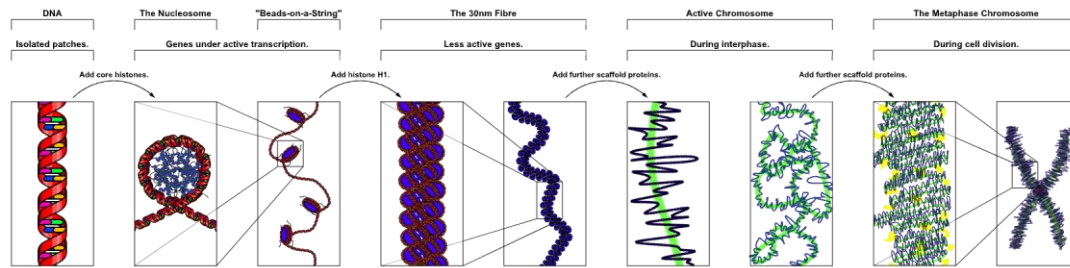


Figure 15: Compaction de l'ADN au sein de la chromatine. De gauche à droite : l'ADN, le nucléosome, le nucléofilament, la fibre de 30 nm et le chromosome métaphasique. (Ya Belyaev *et al.*, 1997).

V3. 1 Structure intime d'un chromosome

• Centromère

Le **centromère** est la région de contact des deux chromatides d'un chromosome.

Il existe deux types de centromères.

Les centromères des chromosomes monocentriques sont des centromères « régionaux », occupant une région précise au sein d'un chromosome. Ils sont généralement visibles sous la forme d'une constriction sur le chromosome métaphasique. La taille de cette région varie entre les espèces, de 125 pb chez *S. cerevisiae* jusqu'à plusieurs mégabases pour les centromères humains. On ne compte normalement qu'un centromère régional par chromosome (d'où le terme « monocentrique »), mais des réarrangements chromosomiques peuvent conduire à deux centromères sur un même chromosome (on parle alors de chromosome dicentrique).

Les centromères des chromosomes holocentriques s'étendent sur toute la longueur des chromosomes. Peu fréquents chez les espèces couramment étudiées (à l'exception de *C. elegans*), jamais observés chez les vertébrés, les chromosomes holocentriques sont néanmoins répandus chez les protozoaires, plusieurs phylums d'invertébrés et quelques plantes **Figure 16**.

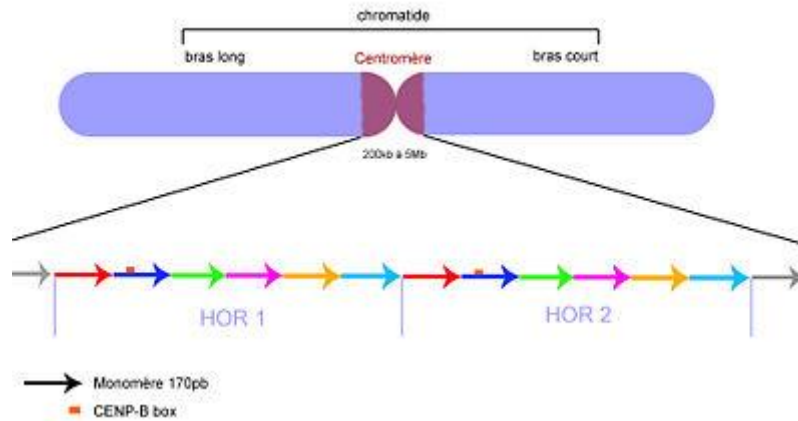


Figure16 : Organisation de l'ADN centromérique (Guerra et al., 2010).

• Télomère

Le télomère est l'extrémité d'un chromosome dans une cellule eucaryote. Il ne code pas pour une information précise mais intervient dans la stabilité du chromosome et dans les processus de vieillissement cellulaire. Les télomères servent à protéger les chromosomes et participent à l'intégrité du patrimoine génétique (Figure 17).

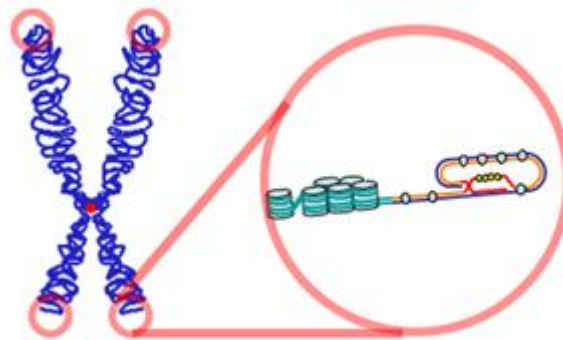


Figure17 : Structure du télomère chez le chromosome humain (Guerra et al., 2010).

Un télomère est une région hautement répétitive, donc *a priori* non codante, d'ADN à l'extrémité d'un chromosome. À chaque fois qu'un chromosome en bâtonnet d'un eucaryote est répliqué, lors de la réplication, qui précède la mitose (division cellulaire), le complexe enzymatique de l'ADN polymérase s'avère incapable de copier les derniers nucléotides : l'absence de télomère signifierait la perte rapide d'informations génétiques nécessaires au fonctionnement cellulaire. De récents travaux suggèrent



cependant que l'ADN répétitif des télomères pourrait être transcrit en ARN répétitifs qui joueraient un rôle dans la stabilisation du télomère.

Les télomères raccourcissent avec l'âge, l'inflammation et le stress. Des études ont montré que des télomères courts sont associés à un risque plus élevé de maladies liées à l'âge.

VI. Maladies chromosomiques

• Introduction

Une anomalie chromosomique (ou aberration chromosomique quand elle survient sur des cellules chargées de la reproduction) est une altération d'un chromosome, sur lequel un gène est absent ou au contraire surnuméraire (anomalie de structure), ou une altération du caryotype, avec un chromosome entier absent ou présent plusieurs fois (anomalie de nombre).

VI. 1. Principaux syndromes cytogénétiques

VI. 1. 1. Principales pathologies chromosomiques

• Syndrome de down

Le syndrome de down est un trouble du développement découlant d'une embryogenèse incomplète à la suite d'une copie supplémentaire du chromosome 21.

Ce chromosome supplémentaire est dérivé d'une surexpression du matériel génétique en raison d'un triplement du nombre de gènes. Le caryotype d'un individu porteur d'une trisomie 21 s'écrit 47, XX, +21 pour le sexe féminin ou 47,XY,+21 pour le sexe masculin.

Ce syndrome produit des troubles structurels et fonctionnels du système nerveux central, des anomalies cardiovasculaires, des dysfonctionnements du système musculo-squelettique, des troubles du système digestif ainsi que des troubles métaboliques, des carences nutritionnelles, une fonction immunitaire anormale, perturbation endocrinienne (axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien) et déficience intellectuelle. Les enfants atteints ce syndrome ont des capacités cognitives déficientes et dans la plupart des cas ont une déficience intellectuelle légère à modérée.

- **Syndrome d'Edwards**

Décrit pour la première fois en 1960 par le généticien John Edwards, le syndrome est causé par une division chromosomique incomplète pendant la production de spermatozoïdes ou d'ovocytes et généralement dû à un chromosome supplémentaire sur la 18ème paire est également appelée trisomie 18. Le caryotype d'un individu porteur d'une trisomie 18 s'écrit 47, XX, +18 pour le sexe féminin ou 47, XY, +18 pour le sexe masculin .

Plus rarement, il est causé par un type de mosaïsme, c'est une maladie génétique grave qui affecte les fonctions cellulaires fœtales, le développement des tissus et l'organogenèse.

- **Syndrome de Patau**

La trisomie 13 a été décrite pour la première fois comme la cause d'un syndrome clinique distinct en 1960 par le Dr Patau et ses collaborateurs (Williams et Brady 2020). Le syndrome est généralement dû à un chromosome supplémentaire sur la 13ème paire est également appelée trisomie 13 (Jorde Lynn et al. 2004). Le caryotype d'un individu porteur d'une trisomie 13 s'écrit 47, XX, +13 pour le sexe féminin ou 47, XY, +13 pour le sexe masculin.

Ce phénomène produit des troubles caractéristiques tels que des anomalies cérébrales, une anophtalmie apparente, une fente palatine, une lèvre de lièvre, des plis simiens, des pouces de déclenchement, une polydactylie et des hémangiomes capillaires ; le syndrome de Patau est diagnostiqué soit avant la naissance, soit à la naissance.

- **Syndrome Triple-X**

Le syndrome Triple-X (47, XXX ; aussi le syndrome triple-X, trisomie X) a été décrit pour la première fois en 1959 par Jacobs et ses collaborateurs.

Il s'agit d'une aneuploïdie chromosomique sexuelle relativement courante chez les femmes, avec une incidence d'environ 1 sur 1000 nouveau-nés femmes (Nielsen et Wohlert, 1990). Les filles avec triple-X ont été signalées par un retard ainsi que des difficultés de développement linguistique ainsi d'apprentissage.

- **Syndrome de Turner**

Le syndrome de Turner, touche environ 1/2500 naissances féminines vivantes. La totalité des embryons atteints de ce syndrome est éliminée in utéro et représente 10 à 20% des avortements spontanés précoces.

Les anomalies chromosomiques observées chez les filles souffrant d'un syndrome de Turner sont assez variables. 50% de ces patientes ont un caryotype 45,X dans leurs lymphocytes périphériques. Au moins 30 à 40 % sont des mosaïques, le plus souvent de type 45,X/46,XX et moins fréquent 45,X /46,XY. Environ 10 à 20 % des patientes présentent des anomalies de structure du chromosome X, notamment une délétion d'une partie ou de la totalité du bras court. Cette variété des anomalies chromosomiques contribue à expliquer les différences phénotypiques considérables observées dans ce syndrome.

Des études moléculaires ont montré qu'environ 60 à 80% des cas de monosomie du chromosome X sont provoquées par l'absence du chromosome sexuel provenant du père, la descendance reçoit un chromosome X exclusivement de la mère (Jorde Lynn et al. 2004). On estime que le caryotype 45,X est présent dans 1 à 2% des conceptions, alors que le syndrome de Turner n'est observé que chez une fille née vivante sur 2000 à 3000. Ainsi la grande majorité (plus de 99%) des conceptions à caryotype 45,X avortent en période prénatale.

- **Syndrome de Klinefelter**

Le syndrome de Klinefelter est associé au caryotype 47,XXY. Il appartient aux polygonosomies, anomalies par excès de matériel génétique intéressant les chromosomes sexuels. Il est observé dans approximativement une naissance masculine sur 500 à 1000. Les traits physiques associés au syndrome peuvent inclure de petits testicules, un corps moins musclé, moins de poils du visage et du corps, des hanches plus larges et une augmentation du tissu mammaire. Ce contexte physiologique et les traits associés peuvent générer des questions relatives à l'identité de genre et une proportion de personnes atteintes ne s'identifieront pas comme des hommes, mais plutôt comme des femmes, des personnes non binaires.

C'est l'anomalie chromosomique sexuelle la plus fréquente après le syndrome de Klinefelter, se produisant dans environ 1 sur 1000 naissances vivantes de sexe masculin.

La non-disjonction parentale à la méiose II résultant en un chromosome Y supplémentaire produit un caryotype (47, XYY), chez la progéniture affectée. En cas mosaïque (46, XY / 47, XYY) la non-disjonction parentale pendant la division cellulaire après mitose postzygotique peuvent entraîner l'ajout du chromosome Y supplémentaire au début du développement embryonnaire.

- **Délétion 4p ou Syndrome de Wolf-Hirschhorn**

Le syndrome du Wolf-Hirschhorn est une anomalie chromosomique résultant d'une délétion de taille variable de l'extrémité du bras court du chromosome 4 (4p-).

Elle a été décrite en 1965 par Wolf et Hirschhorn indépendamment. Cette délétion survient de novo dans 85% des cas mais peut être héritée d'un remaniement parental équilibré. Les signes constants sont un retard de croissance sévère à début anténatal et une microcéphalie associée à une dysmorphie faciale, un hypertélorisme, une hypoplasie orbitaire, une exophtalmie, la glabella est large avec parfois un hémangiome, les fentes palpébrales horizontales ou obliques en haut et en dehors et un nez aux bords rectilignes et parallèle.

- **Délétion 5p ou maladie du Cri du Chat**

Le syndrome du Cri du Chat est une anomalie chromosomique résultant d'une délétion de taille variable de l'extrémité du bras court du chromosome 5 (5p-). Cette délétion survient de novo dans 90% des cas mais peut être héritée d'un remaniement parental équilibré. Sa caractéristique clinique la plus remarquable est l'existence d'un cri chez le bébé monochromatique présent à la naissance, évoquant le miaulement d'un chat qui a donné son nom à cette maladie. Ce cri anormal est lié à une anomalie laryngé, il disparaît spontanément dans les premières semaines de vie.

Ceci oriente vers la recherche des autres signes très évocateurs et constants : une microcéphalie associée à une dysmorphie faciale Elle associe une arête nasale large et plate, un hypertélorisme, un épicanthus, une micro-gnathie. Ces enfants présentent un retard psychomoteur important. Les malformations sont rares. A l'âge adulte, le retard mental est sévère. On note une absence de langage avec une compréhension qui semble meilleure. Ils ont une autonomie réduite. La dysmorphie à cet âge se modifie avec un allongement du visage et l'apparition d'un prognathisme.



VII. Caryotype normal

VII. 1/ Définition

Le caryotype consiste en l'étude des chromosomes. Les chromosomes ne sont visibles que dans les cellules en division, au stade métaphasique.

VII. 2. Indications du caryotype

Chez le nouveau-né

Syndrome malformatif connu, Trisomie 21, 13, 18,

Suspicion d'un syndrome microdélétionnel

Syndrome malformatif complexe

Ambiguïté sexuelle

Mort-né

Chez l'enfant

Retard mental

Retard de croissance

Chez l'adolescent

Retard de croissance

Retard pubertaire

Chez l'adulte

Anomalie chromosomique familiale

Antécédents de morts fœtales ou malformations récurrentes

Antécédents de fausses couches

Bilan d'infertilité avec PMA

Azoospermie ou oligospermie sévère

Aménorrhée ou ménopause précoce

En période prénatale

Acquis

Hémto

Tumeurs malignes.



VII. 3. Techniques d'obtention du caryotype

Le caryotype se réalise sur des cellules nucléées capables de se diviser in vitro, comme suit :

- Prélèvement du sang veineux (lymphocyte).
- Mise en culture dans un milieu contenant RPMI (Roswell Park Memorial Institute medium) + sérum de veau + un agent mitogène : phytohémagglutinine + ATB, dans une asepsie rigoureuse, de même il faut tenir compte du milieu de culture (T° 37 $^{\circ}$ c, le PH).
- Incubation de 72heures.
- Blocage des divisions en métaphase(les chromosomes sont condensés au maximum) par la colchicine.
- Réalisation d'un choc hypotonique par une solution diluée de KCL qui provoque le gonflement et la lyse des lymphocytes induisant la libération des chromosomes métaphasiques.
- Fixation des chromosomes.
- Etalement sur lame et coloration par Giemsa dans le cas d'une coloration simple.
- Marquage des chromosomes dans le cas d'un banding
- Lecture des lames au microscope.
- Classification des chromosomes selon la convention de DENVER.

VII. 4. Classification des chromosomes humains

Le caryotype humain comporte 46 chromosomes répartis en 23 paires ,22 paires sont identiques chez l'homme et chez la femme et sont nommés autosomes, la paire restante est représenté par les chromosomes sexuelles nommés gonosomes qui sont les chromosomes XX chez la femme ou les chromosomes XY chez l'homme.

La classification de ces chromosomes repose sur deux critères qui sont : -La taille des chromosomes. -L'indice centromérique $IC=P / P+q$.

De ce fait les chromosomes sont classés en sept groupes par ordre de taille décroissante de 1 à 22 (**Tableau 1**) (**figure18**).



Tableau1 : Tableau récapitulatif des groupes chromosomiques avec leurs caractéristiques.

Groupes	Chromosomes	Description
Groupe A :	1-3	Grands métacentriques (1, 3) et submétacentrique (2).
Groupe B :	4,5	Grands submétacentriques.
Groupe C :	6-12,X	Moyens métacentriques et submétacentriques.
Groupe D:	13-15	Grands acrocentriques.
Groupe E :	16-18	Petits métacentriques (16) ou submétacentriques(17 et 18).
Groupe F:	19,20	Touts petits métacentriques.
Groupe G :	21,22,Y	Petits acrocentriques.

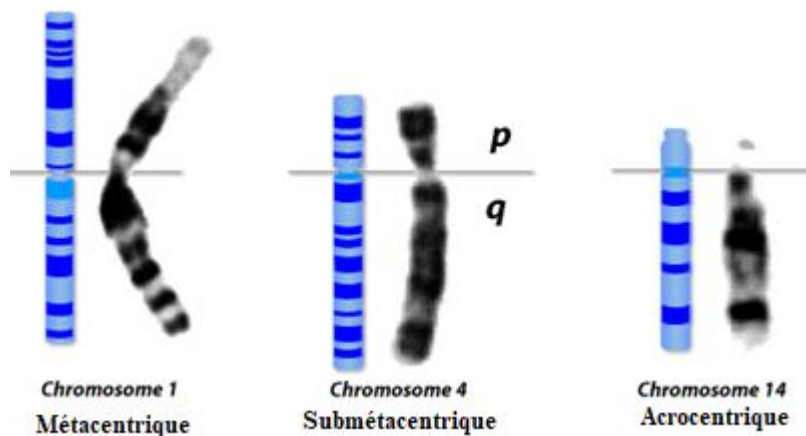


Figure 18 : Structure des chromosomes humains (Guerra et al., 2010).

VII. 5. Formule chromosomique

La formule chromosomique est écrite selon une nomenclature internationale (ISCN international System for Human Sytogenetic). Le principe général est le suivant : nombre total de chromosomes de la cellule, gonosomes normaux présents, anomalies ou variants présents.

VII. 6. Techniques de banding

- **Techniques de marquage en bandes (banding)**

La technique de coloration simple, permet de retrouver les sept classes des chromosomes, mais des ambiguïtés reste au moment de distinguer individuellement les chromosomes.

- Afin de résoudre ce problème, on réalise un Banding, basé sur une fixation préférentielle du colorant sur certains segments des chromosomes, qui apparaissent alors striés de bandes.
- Le nombre et la taille de ces stries diffère d'une paire de chromosomes homologues à l'autre. De plus ce type de technique permet de repérer facilement au niveau des chromosomes des échanges, des additions, des délétions ou des inversions de segments chromosomiques.
- Un certain nombre de techniques de Banding diffèrent essentiellement par le principe de coloration, citons comme exemple : Bandes G, Q et R.
- Bandes G : Les chromosomes sont traités par la trypsine pour dénaturer les protéines, puis colorés au Giemsa d'où l'appellation Bandes G. Chaque paire de chromosomes homologues est alors caractérisée par une certaine distribution de bandes sombres et claires.
- Bandes Q : Les chromosomes sont colorés par une substance la 'quinacrine', et examinés au microscope en fluorescence. On observe là aussi des bandes, qui brillantes qui sont équivalentes (à peu près) aux bandes sombres du banding G.
- Bandes R : La bande R est une technique cytogénétique qui produit l'inverse de la coloration de la bande G sur les chromosomes. La bande R est obtenue en incubant les lames dans du tampon phosphate chaud, puis un traitement ultérieur de colorant giemsa. Les motifs chromosomiques résultants montrent des bandes R sombres (**Figure 19**), le complément des bandes G.
- Les chromosomes sont traités par la chaleur avant d'être colorés. Les bandes sombres et claires obtenues ont une distribution inverse de celle observées pour les bandes G et Q.



Figure 19: Alternance de bandes claires et sombres dans le banding G.
<https://embryologie.medecine.parisdescartes.fr/cytogen/1-2.htm#comment>.

VIII. Anomalies chromosomiques constitutionnelles

VIII. .1. Anomalies de nombre de chromosome

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre de chromosomes et non leur structure qui demeure normale. L'espèce humaine possède 46 chromosomes et est caractérisée d'une diploïdie à l'état normal : deux lots haploïdes.

• Polyploidies

Les polyploïdies correspondent à un nombre anormal de lots haploïdes entiers. Le plus fréquent est la triploïdie, caractérisée par la présence de trois lots haploïdes de chromosomes : 69,XXX ou XXY ou XYY. Elles sont rares chez l'enfant vivant et fréquent dans les avortements spontanés. Les polyploïdies sont dues à des accidents de la fécondation : une digynie ou une diandrie.

• Aneuploidies

Les aneuploïdies peuvent être homogènes, présentes dans toutes les cellules de l'organisme, ou en mosaïque. Lorsqu'elles sont homogènes, elles résultent le plus

souvent d'une non-disjonction méiotique et peuvent se traduire par une trisomie (présence d'un chromosome normal surnuméraire) ou une monosomie (perte d'un chromosome).

- **Non-disjonction.**

Une non-disjonction est définie par le fait que deux chromosomes migrent vers le même pôle lors de l'anaphase et passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une cellule fille **Figure 20**.

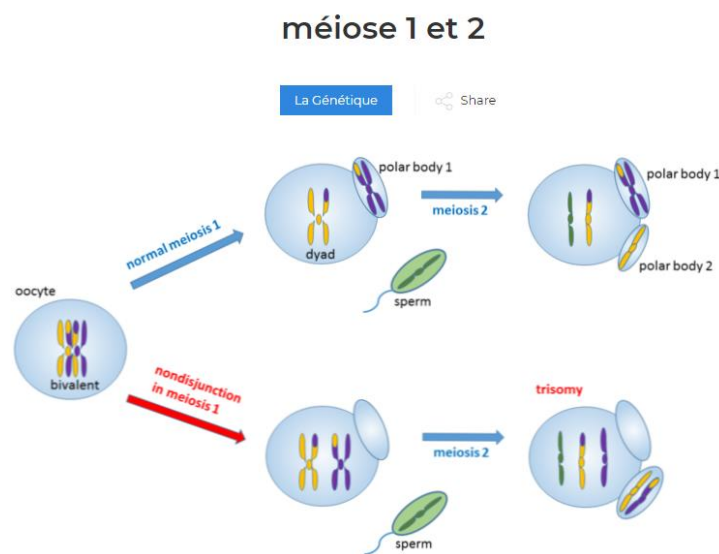


Figure 20: Mécanisme de la non disjonction pendant la méiose I ou la méiose II.
<https://fr.sawakinome.com/articles/genetics/difference-between-nondisjunction-in-meiosis-1-and-2.html>

Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle. Elle peut concerner deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique, ou deux chromatides sœurs. Dans le premier cas, le gamète reçoit un chromosome de chacun des parents (maternel et paternel) et dans le second deux exemplaires d'un même chromosome parental (paternel ou maternel). Ces deux copies ne seront cependant pas génétiquement identiques du fait des recombinaisons qui se reproduisent en début de la méiose.

Les monosomies autosomiques sont rarement observées à la naissance du fait, sans doute, de leur élimination dès les premiers stades de la vie embryonnaire. Pour ce qui concerne les chromosomes sexuels, la monosomie X est responsable du syndrome de Turner. Les anomalies de nombre en mosaïque sont particulièrement fréquentes dans le cas des chromosomes sexuels. Elles sont caractérisées par la présence d'au moins deux clones différents et résultent d'une non-disjonction post-zygotique. Le zygote

d'origine peut être porteur d'une anomalie de nombre. Dans ce cas, la correction d'une monosomie ou d'une trisomie peut être à l'origine d'une disomie uniparentale.

VIII. 2. Anomalies chromosomiques de structure

Les anomalies de structure sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux.

Par définition, les trisomies et les monosomies partielles résultent de remaniements de structure. Les anomalies de structure peuvent affecter un chromosome ou deux chromosomes, homologues ou non homologues, parfois davantage.

Elles peuvent être équilibrées ou non équilibrées.

Les anomalies équilibrées n'entraînent pas de déséquilibre du matériel chromosomique et n'ont habituellement pas d'effet phénotypique.

Une situation très particulière est celle où la cassure en interrompant un gène entraîne une maladie génétique correspondante.

Les anomalies équilibrées peuvent entraîner, lors de la méiose, la formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes anormaux, ce qui se traduira par la survenue d'avortements ou par la naissance d'enfants porteurs d'anomalies congénitales.

VIII. 2.1. Mécanique chromosomique

VIII. 2.1. 1. Mécanique chromosomique intéressant un chromosome.

a/ Réarrangements équilibrés

- **Inversions (inv)**

Elles sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies d'une rotation de 180° puis recollement après du segment intermédiaire. Elles sont dites péricentriques si le centromère est compris dans le segment intermédiaire. Elles sont dites paracentriques si les deux cassures se sont produites sur le même bras chromosomique. Ces inversions sont des remaniements équilibrés mais elles entraînent au moment de la méiose des difficultés d'appariement (**Figure 21; 22**).

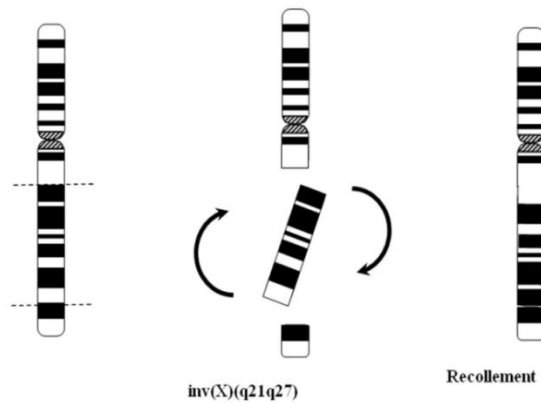


Figure 21 : Mécanisme de formation d'une inversion paracentrique.

http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_19/site/html/1_12_121_1212_1.html.

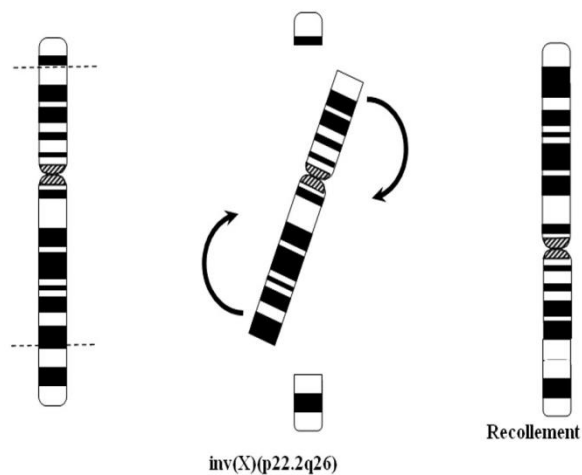


Figure 22 : Mécanisme de formation d'une inversion péricentrique.

http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_19/site/html/1_12_121_1212_1.html.

VIII. 2.1. 1 Aberrations portant sur un chromosome :

b/ Réarrangements déséquilibrés

- **Délétions**

Elles 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 intercalaire). Les délétions terminales supposent un mécanisme de restitution d'un télomère pour assurer la stabilisation du chromosome. Les délétions surviennent le plus souvent de novo. Une minorité (10 à 15 %) résulte de

la malségrégation d'un remaniement parental équilibré ; elles s'accompagnent généralement dans ce cas d'une trisomie pour un autre chromosome (duplication/déficience).

- **Chromosomes en anneau (r)**

Ils résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie d'un recollement avec perte des segments distaux.

Les structures en anneau sont assimilables à une double délétion, mais les échanges mitotiques entre chromatides sœurs engendrent des dérivés complexes avec duplication/déficiences, ce qui complique l'interprétation du phénotype **Figure 23**.

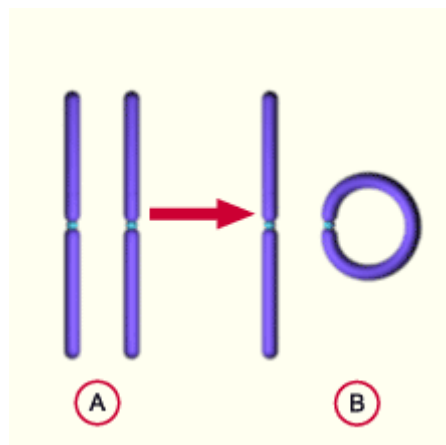


Figure 23: Schéma d'un chromosome r en anneaux.

<http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PolyMecaFr.html>

Il y a plus souvent formation d'une boucle d'appariement. La formation d'une recombinaison dans le segment inversé entraîne la formation de gamètes anormaux par duplication/déficience.

Ces duplications/déficiences portent sur les segments distaux par rapport aux points de cassure. Plus ces segments sont grands, plus grande est la létalité ; le risque de voir naître un enfant malformé viable est alors très faible. Pour les inversions paracentriques, les segments en duplication/déficience incluent le centromère : les chromosomes recombinés seront dicentriques ou monocentriques, et donc peu susceptibles de donner un zygote viable.



- **Duplications intrachromosomiques**

Ce sont des remaniements rares aboutissant à des trisomies pures. Les duplications chromosomiques peuvent se produire, soit en tandem, soit en miroir. Les duplications en miroir terminales s'accompagnent généralement de la perte de l'extrémité distale du chromosome (duplication/déficience) **Figure 24**.

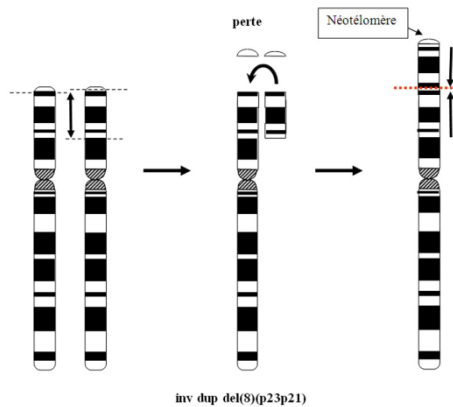


Figure 24 : Mécanisme de formation d'une duplication en tandem.
<https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Duplication-genetique-page-3.html>

VIII. 2.2. Mécanisme chromosomique intéressant plusieurs chromosomes.

a/ Réarrangements équilibrés

- **Translocation réciproque**

Translocation réciproque est définie comme un échange de matériel entre deux chromosomes non homologues après cassure sur chacun des chromosomes impliqués **Figure 25**.

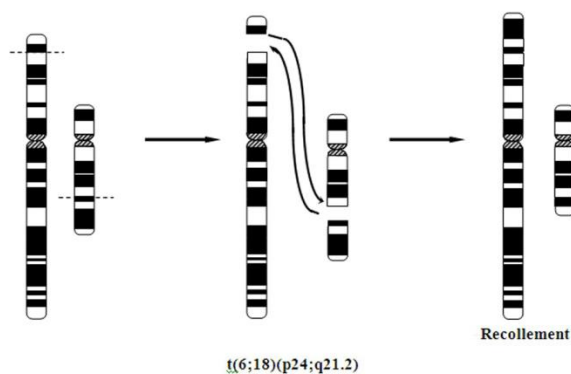


Figure 25 : Mécanisme de formation d'une translocation réciproque.
http://campus.cerimes.fr/genetiquemedicale/enseignement/genetique_19/site/html/1_12_122_1221_1.h

tml

- **Translocation robertsonienne**

La translocation robertsonienne considérée comme un cas particulier de translocation impliquant deux chromosomes acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22) . La translocation consiste en une fusion des chromosomes avec perte des bras courts, sans aucune conséquence clinique directe pour le sujet porteur.

Ces mécanismes cités précédemment pouvant causer d'autres syndromes

Figure 26.

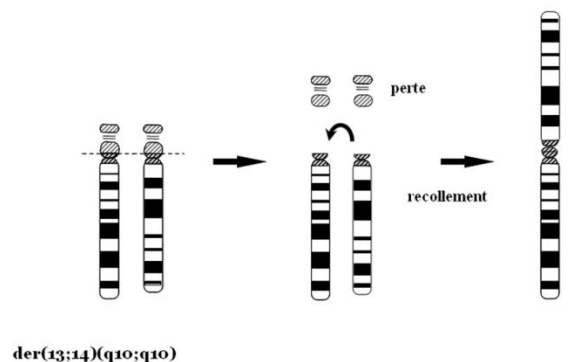


Figure 26 : Mécanisme de formation d'une translocation robertsonienne entre un chromosome 13 et un chromosome 14. http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_19/site/html/1_7.html.

VIII. 2.2. Mécanisme chromosomique intéressant plusieurs chromosomes.

b/Réarrangements déséquilibrés

- **Isochromosome**

Isochromosomes : Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras [29]. Il peut être monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation. L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long de l'X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner [6, 29]. Dans notre étude, on a trouvé 3 cas d'isochromosome : • 45,X/46,X,I(Xq) • 45,X/46,XX,i(X)(q10) • 46,Xi(X)(q10)/45,X **Figure 27.**

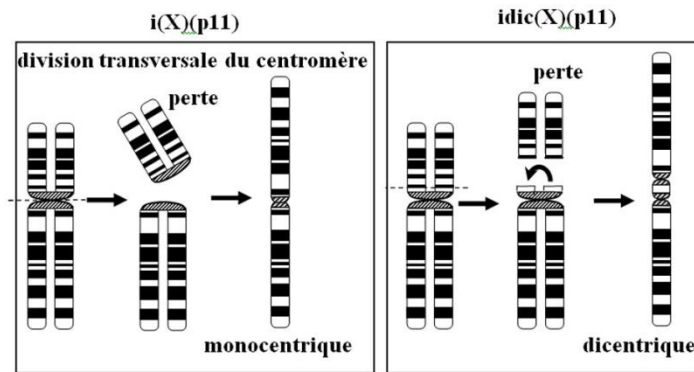


Figure 27: Mécanisme de formation d'un isochromosome.

http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_19/site/html/1_5.html

- **Les insertions**

Elles résultent de deux cassures sur un bras chromosomique avec insertion du segment intercalaire au niveau d'un troisième point de cassure en un point quelconque du génome

VIII.3. Anomalies chromosomiques acquises

- **Introduction**

Un seul organe est touché, les autres organes sont normaux. L'accident chromosomique s'est produit au cours de la vie de l'individu; il est acquis par rapport au caryotype constitutionnel. Le sujet est porteur d'un processus cancéreux sur l'organe impliqué.

* *Une anomalie chromosomique peut être:*

VIII.3..1. Homogène: Si toutes les cellules du tissu examiné portent la même anomalie.

- exemple 1: une anomalie constitutionnelle survenue chez un gamète parental (ex: + 21) se retrouvera chez toutes les cellules de l'enfant descendant (ex: trisomie 21 homogène).
- exemple 2: une anomalie acquise survenue lors d'une leucémie peut être présente sur toutes les cellules sanguines étudiées chez cet individu (si les cellules sanguines normales sont suffisamment inhibées pour que l'on n'en retrouve aucune en mitose (ex: t(9;22) dans la leucémie myéloïde chronique (LMC)).

VIII.3. 2. En mosaïque: si certaines cellules du tissu examiné portent l'anomalie alors que d'autres sont normales (notion de clone).

exemple 1: une anomalie constitutionnelle survenue chez le zygote après plusieurs divisions cellulaires (ex: +21) ne touchera qu'une partie des cellules de l'embryon puis de l'enfant (ex: 46, XY/47, XY, +21).

exemple 2: une anomalie acquise, dans une leucémie, peut n'être présente que sur une partie des mitoses si des cellules normales entrent en division; un clone supplémentaire peut porter des anomalies additionnelles (ex: 46, XY/46, XY, t(4;11)/46, XY, t(4;11) i(7) dans une leucémie aiguë lymphoblastique).

VIII.4. Quelques anomalies chromosomiques des cancers

a/ Leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une prolifération myéloïde monoclonale sans blocage de maturation prédominant sur la lignée granuleuse au niveau médullaire et splénique.

Dans l'espèce humaine, elle fait partie des 4 grands syndromes myéloprolifératifs (avec la maladie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la splénomégalie myéloïde). Elle touche surtout l'adulte entre 30 et 50 ans et est favorisée par l'exposition au benzène et aux rayons ionisants.

• Chromosome de Philadelphie (Ph)

c'est un chromosome 22 raccourci sur son bras long, résultat le plus souvent d'une translocation réciproque t(9;22)(q34;q11) dite standard. Il est présent, sous cette forme ou d'autres, dans plus de 90 % des cas.

• Points de cassure géniques :

situé sur le chromosome 9 (où on note un gain de longueur sur le bras long), dans le grand intron 1 du gène ABL qui, par son produit, nucléaire et cytoplasmique, contrôle, avec ATM, RB1 et p53, la multiplication cellulaire, notamment si des lésions de l'ADN requièrent réparation ;

Et sur le chromosome 22, entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4, dans les quelques kb de la zone M-bcr du gène BCR, où les points d'impact de toutes les maladies sont groupés (**Figure 28**).

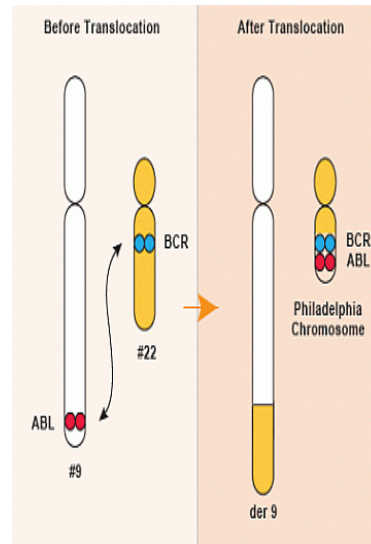


Figure 28 : Mécanisme de formation du chromosome Philadelphie.

<http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/popupchromaber/02abweichende/mfphilainterak/01.html>.

- **Le néogène BCR/ABL :**

Un néogène chimérique se forme : BCR/ABL. La partie initiale de BCR, avec son promoteur, restée sur le chromosome 22, est mise en continuité avec le fragment d'ABL, représentant la presque totalité du gène, venu du chromosome 9.

Le messager est traduit en une protéine hybride, p210 Bcr-Abl (de 210 kDa). Elle domine largement, associée à une faible quantité d'une forme plus courte, p190, provenant ici d'un épissage alternatif du messager (isolée, elle caractérise les leucémies aigües lymphoblastiques).

- **Variantes**

Les translocations complexes (un peu moins de 10 % des cas) impliquent un ou plusieurs chromosomes en plus du chromosome 9 et du chromosome 22, mais ont toujours pour résultat la production de protéines b2/a2 ou b3/a2. Chez 5 % des patients, BCR/ABL peut être mis en évidence alors que le caryotype est normal. Dans ces LMC Ph- BCR/ABL+, d'aspect et d'évolution habituels, c'est le seul marqueur de la population maligne et on doit recourir à la biologie moléculaire (et/ou l'hybridation in situ) pour identifier ces cas et les suivre. L'influence respective de ces diverses espèces protéiques reste controversée. Il existe

de rares formes, à p230, dites à polynucléaires, avec souvent aussi une hyperplaquetose d'évolution plus lente et une entité myélomonocytaire, rare, agressive, à p190.

- **Le lymphome de Burkitt**

Le **lymphome de Burkitt** ou leucémie de Burkitt, est une tumeur (lymphome non hodgkinien) qui provient de l'évolution maligne et de la prolifération de cellules lymphoïdes de type B. Elle est souvent d'origine virale. Classiquement, on définit trois variantes cliniques¹ : la forme endémique, la forme associée à l'immunodéficience et la forme sporadique.

Il s'agit du cancer le plus agressif à ce jour. En effet, les cellules infectées peuvent doubler toutes les 24h amenant le patient à observer une dégradation très rapide de son état. La prise en charge doit être la plus rapide possible.

- **Causes**

Le virus Epstein-Barr est associé aux trois formes de lymphome de Burkitt, de manière constante dans la forme endémique, de manière inconstante dans les deux autres formes. L'infection précède le développement tumoral. Le mécanisme de la transformation tumorale n'est pas clair. Plusieurs protéines synthétisées par le génome du virus Epstein-Barr seraient impliquées, entraînant des altérations au niveau de l'ADN de la cellule contaminée.

Le lymphome de Burkitt est généralement associé à une translocation du gène c-myc (le gène MYC fut d'ailleurs découvert pour la première fois chez des patients atteints du lymphome de Burkitt). Cette translocation est souvent provoquée par l'oncogène viral EBV **Figure 29**.

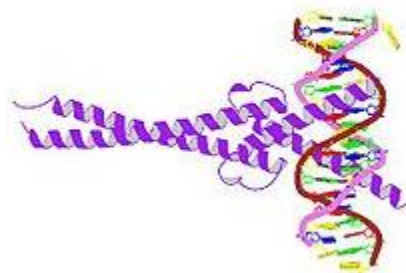


Figure 29: Structure cristalline de la c-myc.
<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01877916/document>.



•Rétinoblastome.

Le rétinoblastome est un cancer rare de la rétine qui se développe à l'intérieur de l'œil et touche essentiellement les nourrissons et les jeunes enfants avant l'âge de 4 ans.

"C'est la première tumeur dont on a été certain qu'elle était d'origine génétique". Avant de préciser : "Il y a des mutations qui sont à l'origine de cette tumeur sur le chromosome 13 au niveau du gène du rétinoblastome. Il y a une mutation constitutionnelle c'est-à-dire que quand l'embryon se forme dans les toutes premières divisions, il y a une mutation sur ce gène. Cette mutation va être présente dans toutes les cellules de l'organisme. Dans ces cas-là, ça donne souvent des formes bilatérales sur les deux yeux. Quand l'enfant naît, l'exposition des yeux à la lumière fait que très rapidement la rétine se développe et que, les cellules rétinienne se multiplient et il peut y avoir une erreur dans le code génétique et une deuxième mutation qui fait que la tumeur va se développer."

a/ Rétinoblastome unilatéral

Le rétinoblastome est unilatéral quand la tumeur ne touche qu'un seul œil. Cela représente 60% des cas en France. "Dans ce cas, pour la majorité des enfants, les deux mutations sont toutes dans la cellule rétinienne il n'y a pas de prédisposition génétique dans le reste de l'organisme" précise la spécialiste.

b/ Rétinoblastome bilatéral

Le rétinoblastome est bilatéral quand les deux yeux sont touchés par la tumeur. Cela représente 40% des cas. "On sait ici qu'il y a une mutation prédisposante qui touche toutes les cellules de l'organisme, ça peut donner d'autres cancers mais le plus fréquent c'est le cancer de la rétine qui survient chez les bébés."

• Strabisme

Un strabisme à la naissance ou qui apparaît plus tardivement, peut cacher un rétinoblastome.

• Hérité de la maladie

Le Rb est un exemple de la manière dont l'observation clinique d'une maladie peut aboutir à une hypothèse de transmission génétique qui, plus tard, sera confirmée par des analyses moléculaires. En 1971, Knudson postule son *paradigme des «deux*

événements» (*Two-hit hypothesis*), pour expliquer la survenue des deux types de Rb, héréditaire et non héréditaire. Dans une étude statistique sur quarantehuit cas de Rb, il montre qu'un événement somatique unique suffit au développement d'un Rb bilatéral (toujours héréditaire) alors que deux événements sont nécessaires pour le Rb unilatéral (dans la majorité non héréditaire). Il a été démontré que l'oncogenèse du Rb suit un mode récessif du fait de la perte d'hétérozygotie observée dans la tumeur **Figure 30**.

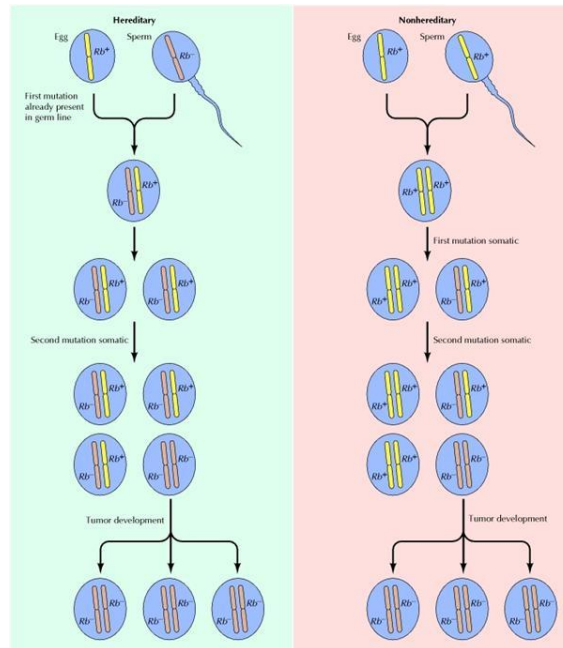


Figure 30: Résumé des mécanismes causant le rétinoblastome héréditaire et non héréditaire.
<https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/retinoblastoma/retinoblastoma/?region=on>

Selon le paradigme des deux mutations, dans le Rb héréditaire, la première mutation (M1) survient dans la lignée germinale d'un des parents et se retrouve par conséquent présente dans toutes les cellules de l'enfant. La deuxième mutation (M2) initie une oncogenèse rétinienne uniloculaire ou multiloculaire suivant le nombre de cellules touchées. Par contre, dans le Rb non héréditaire, M1 et M2 ont pour cible une seule et même cellule somatique de la rétine. Ceci est représenté dans la figure 31 :

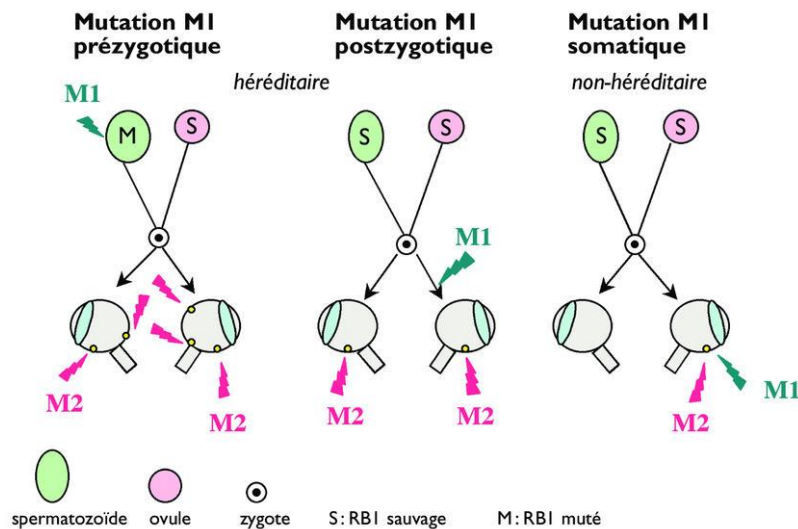


Figure 31 : Différentes mutations causant le Rétinoblastome.
Pathologic Basis of Disease, Robbins and Cotran & The Cell, Alberts, 2016.

IX. Nomenclature cytogénétique (ISCN 1995).

IX.1. Introduction

Le ISCN (International System for human Cytogenetic Nomenclature) a élaboré en 1995 une nomenclatures pour décrire les anomalies de nombre et de structures. Ce comité a fait une refonte de ISCN de 1985 et de 1991.

IX.2. Règles générales

La formule chromosomique comporte toujours en premier le nombre total de chromosome (chromosomes sexuels compris) suivi d'une virgule, puis sans espace, de l'énumération des chromosomes sexuels.

Les anomalies des chromosomes sexuels sont présentées en premier, suivies par les anomalies des autosomes (répertoire par ordre croissant des numéros des chromosomes).

Dans la formule chromosomique les anomalies de nombre sont placées avant les anomalies de structures. La formule chromosomique est écrite d'un seul tenant, sans espace, ponctuée par des virgules.

- **Anomalies de structure (exemples)**

- 46,XY,del (4)(p15.1) délétion d'une partie du bras court du chromosome 4, avec le point de cassure dans la bande p15.1.

- 46,XX,del(5)(q13q33) délétion intercalaire cassure et réunion des bandes 5q13 et 5q33.
- 46,XX,dup(2)(p14p23) duplication directe du segment p14p23.
- 46, XY,inv(2)(p13p24) inversion paracentrique au niveau du bras 'p'
- 46,XX,ins(2)(p13q21q31) insertion directe du segment 2q21-2q31 au niveau de la bande p13 en conservant la même orientation.
- 45,XX,rob(14q;21q) : translocation robertsonienne équilibrée.
- 46,XX,rob(14q;21q),+21 : trisomie 21 avec translocation.
- 46,XY,t(2;5)(q21;q31) : échange des segments 2q21-qter et 5q31qter. Le chromosome dont le numéro est le plus bas est écrit en premier dans la première parenthèse.
- 46,X,t(X;13)(q27;q12) : lorsque un des chromosome X est impliqué dans la translocation, il est noté en premier dans la première parenthèse. Le chromosome X normal reste seul dans la formule des gonosomes. Chez un sujet masculin la formule serait : 46,Y,t(X;13)(q27;q12).
- **Anomalies de nombre (exemples)**
- 45,XX,-7 correspond à une monosomie du chromosome 7.
- 46,XY,-7,+21 correspond à une monosomie du chromosome 7 et une trisomie du 21.
- 45,X correspond à une monosomie de l'X
- 47,XXX correspond à une trisomie de l'X

X. Mécanisme génétique de la détermination et de la différenciation sexuelle

X.1. Détermination du sexe

La détermination du sexe englobe toutes les étapes conduisant une gonade indifférenciée à donner naissance à un testicule ou un ovaire. La différenciation sexuelle quant à elle, comprend l'ensemble des événements permettant la réalisation d'un phénotype sexuel mâle ou femelle (Organes génitaux interne et externe, caractères secondaires), une fois que la gonade fonctionnelle est en place.

Des travaux récents montrent que la présence des testicules embryonnaires oriente la différenciation vers un caractère masculin, alors que leur absence donne un phénotype féminin il a été démontré que deux hormones produites par le testicule fœtal, la testostérone et l'hormone anti mullérienne, sont impliquées dans la différenciation sexuelle male, en revanche l'absence des testicules ou la présence des ovaires permet

l'apparition du phénotype féminin. On peut donc assimiler la détermination sexuelle à la détermination des testicules à partir des gonades indifférenciées

X.2. Mise en place de structures sexuelles indifférenciées : le sexe génétique.

Le déterminisme du sexe d'un individu est exclusivement génétique. Dans l'espèce humaine, les cellules somatiques mâles comportent $2n = 44$ autosomes + XY, les cellules somatiques femelles $2n = 44$ autosomes + XX. Ce déterminisme est réalisé au moment de la fécondation.

Chez l'Homme, la première ébauche d'organe reproducteur (gonade) apparaît à la 5^{ème} semaine de développement embryonnaire. La gonade est initialement constituée de cellules somatiques puis elle est envahie par des cellules sexuelles appelées gonocytes primordiaux

A ce stade, on ne peut pas distinguer la différence entre le mâle et la femelle.

L'appareil génital, en relation avec l'appareil excréteur, se construit très lentement et de façon identique pour les 2 sexes.

On aboutit vers la 7^{ème} semaine à un état indifférencié comprenant

- une paire de gonades indifférenciées ;
 - un conduit urogénital pair, les canaux de Wolff, à vocation masculine ;
 - un conduit génital pair, les canaux de Müller, à vocation féminine ;
- un sinus urogénital, à l'origine des organes génitaux externes.

Ainsi il s'est mis en place une ébauche de conduits génitaux potentiellement double (mâle et femelle). Jusqu'à la 7^{ème} voire la 8^{ème} semaine de développement embryonnaire, les individus présentent un phénotype sexuel indifférencié, seul un caryotype permet de déterminer le sexe génétique de fœtus.

Ainsi il existerait un facteur permettant d'orienter la gonade indifférenciée vers la voie testiculaire aux dépend de la voie ovarienne.

Ce facteur a été nommé facteur de détermination des testicules ou TDF.



Des observations des caryotypes normaux ou pathologiques ont montré qu'il existe une corrélation entre la présence du chromosome Y et le phénotype masculin indépendamment du nombre de chromosome X

- Ex : 46, XY 47, XXY 47, XYY ont un phénotype masculin
- 46,XX 47,XXX 45,X ont un phénotype féminin.

X.2.1. Détermination du sexe

▪ Chromosome Y le gène SRY

Le chromosome Y est l'un des plus petits chromosomes chez l'homme

Une petite partie télomérique sur son bras court présente une homologie parfaite avec un fragment télomérique du bras court du chromosome X

Dans cette portion dite pseudo-autosomique se produit un crossing over obligatoire lors de la méiose masculine **Figure 32**.

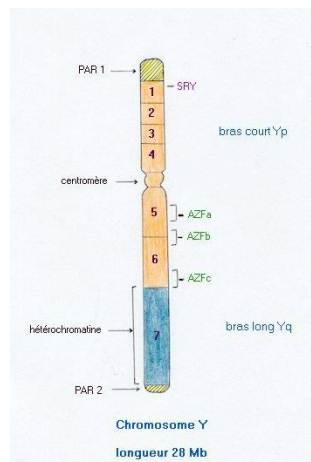


Figure 32: Structure du chromosome Y (Rozen S et al. al. ; 2003).

Le taux de recombinaison décroît du télomère jusqu'à une région riche en séquence ALU, qui sera la frontière de la région pseudo-autosomique. Cette région correspond à la région TDF qui fait 35Kb.

Le chromosome y possède dans la partie terminale de son bras long une grande région d'hétérochromatine colorée par le Giemsa ou la quinacrine.

Le chromosome Y porte peu de gènes, certains sont dans la région pseudo-autosomique, d'autres sont dans les régions euchromatine restantes. Cette région correspond à la région TDF (Facteur de détermination des testicules) qui fait 35Kb.

L'exploration de la séquence déplacée par le CO chez des sujets présentant une inversion sexuelle a montré que cette région correspond au TDF qui était constitué de séquence avec un cadre de lecture fermé sauf une séquence baptisée SRY (sex determining region Y chromosome) (**Figure 33**).

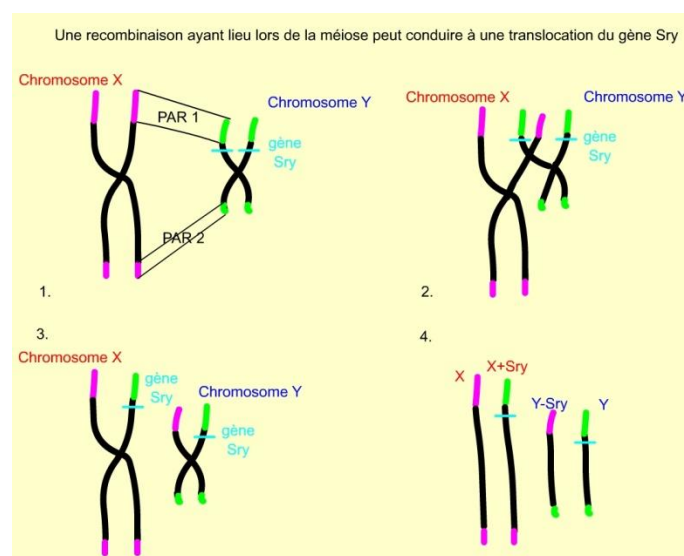


Figure 33 : Recombinaison génétique entre hétérosomes, chez l'homme.
(Kellenberger Get al., 1961).

Il a été remarqué que le gène SRY est la région minimale présentée pour donner un phénotype masculin chez tous les mammifères, de plus on observe une expression majeure de ce gène au moment de la formation du tissu testiculaire.

Le gène SRY produit une protéine qui se fixe sur une région particulière du génome A/TAACAAA/T(région particulière où se fixe la protéine).

Elle a une structure très proche des facteurs de transcription et pourrait donc favoriser l'expression de certains gènes. L'ARNm du gène SRY a été trouvé au moment précis précédant le début de la différenciation en testicule la 6^{ème} semaine du développement embryonnaire.

- **Autres gène intervenant dans la détermination sexuelle :**
- **Le gène DSS :**

Il est impliqué dans l'hypoplasie congénitale surrénale tel que l'androgène. Cette maladie est liée à l'X. Les surrénales sont le siège de synthèse d'hormones Androgène. Cependant, les malades présenteraient un effondrement du taux de ces hormones. Il est supposé que le gène SRY présente une action directe ou indirecte sur le gène DSS qui contrôle la synthèse normale des hormones en particulier les androgènes.

- **Le gène SOX 9**

C'est un gène se trouvant sur le chromosome 17 en 17q24 responsable lorsqu'il muté sur l'inversion sexuelle, beaucoup d'autres gènes se trouvant sur l'X ou bien sur des autosomes sont impliqués dans la détermination du sexe d'un sujet.

Mais ils sont tous sous l'indépendance du gène SRY directe ou indirecte, le gène SRY les, contrôle.

- **Modèle du développement du sexe**

La détermination du sexe semble être successive à des événements impliquant dans le gène SRY en association avec d'autres gènes.

Un modèle de détermination du sexe a été proposé, basé sur l'existence d'un gène désigné par Z se transmettant selon un mode récessif autosomique ou lié à l'X, ce gène agirait par son produit comme inhibiteur de la voie du développement du sexe masculin. Par contre chez les femmes XX ou les sujets XY ne présentant pas SRY, l'action inhibitrice du gène Z empêche les gènes spécifiques des gènes masculin (SRY) de fonctionner **Figure 34**.

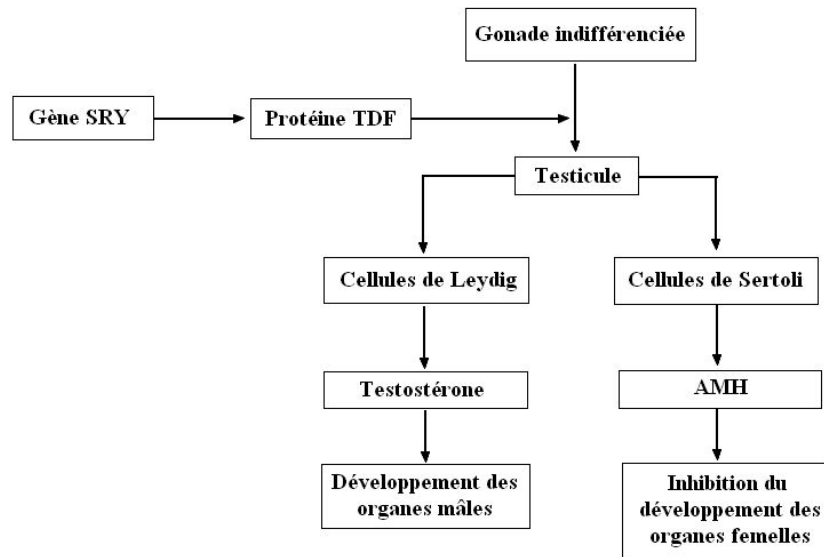


Figure34: Différenciation mâle événements en cascade.

Une perte de l'activité totale (Z^-/Z^-) ou partielle du gène Z (Z^+/Z^-) expliquerait l'apparition du phénotype masculin plus au moins ambiguë chez les sujet XX.

Le gène Z ayant une expression récessif, agirait essentiellement en 2 doses et positionner en Xp21.

La détermination du sexe masculin selon le modèle proposé serait obtenu par

-inhibition du gène hypotitique Z ou bien par son absence

-Le gène Z inhibe le sexe masculin

-Le gène ZRY inhibe la fonction du gène Z.

X.2.2. Différenciation du sexe :

- La différenciation sexuelle est un événement régit par une synthèse d'hormone masculine ou féminine, les pathologies de la différenciation sont liées à un dysfonctionnement hormonale chez le sujet **Figure 35**.

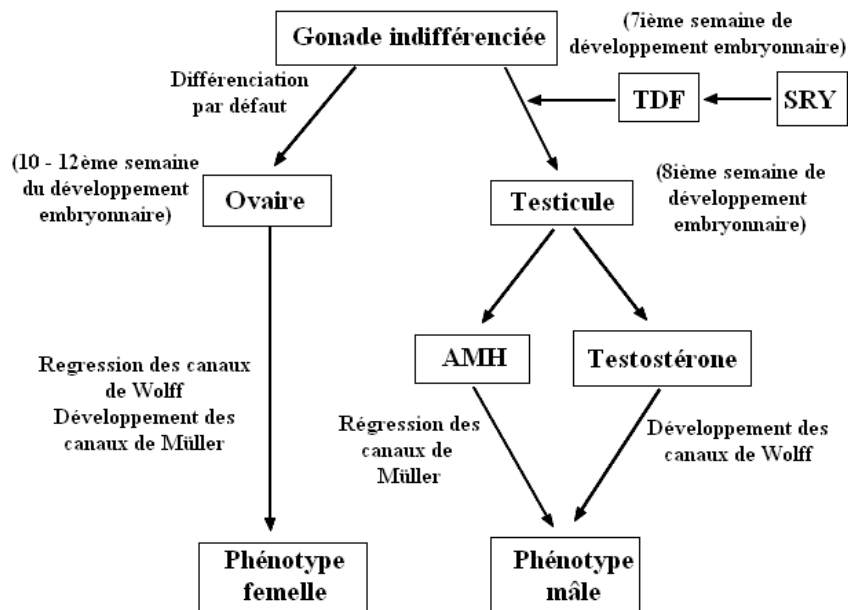


Figure 35: Modèle de détermination du sexe chez les Mammifères.

a/ Syndrome de persistance de canaux de muller.

L'hormone anti mullerienne AMH est secrété par les cellules de Sertoli du tissu testiculaire.

Cette hormone induit une régression des canaux de muller=(ébauche embryonnaire de l'utérus, de trompe et la partie supérieure du vagin).

Les sujets masculins présentant des mutations au niveau du gène AMH, ils sont pourvus d'utérus, de trompes et une partie du vagin (pas complètement formé) avec un déterminisme masculin ambiguë.

Certaines études supposeraient que le gène AMH est sous le contrôle du gène de la détermination du sexe masculin qui est le gène SRY.

b/ Syndrome d'insensibilité d'androgène testostérone

L'hormone la plus fréquente est la testostérone.

CE syndrome est une anomalie des hormones masculines les cellules cibles de ces hormones sont des cellules présentant le caryotype 46, XY. Dans ce cas les sujets malades masculins présenteraient un défaut d'expression des récepteurs de ces

hormones. Les sujets sont masculins avec un taux d'hormone androgène normal mais avec des mutations au niveau du gène du récepteur des hormones, ce gène a été localisé en Xq11-q12.

c/ Les inversions sexuelles

On observe parfois, dans l'espèce humaine, la naissance d'individus dont le phénotype sexuel (basé, à la naissance, sur l'observation des organes génitaux externes et, plus tard, sur celle des caractères sexuels secondaires) ne correspond pas aux chromosomes sexuels observables dans leurs caryotypes, ce sont des cas « d'inversion sexuelle ».

- XX : mâle XX stérile ; fréquence 1/20 000 naissances ;
- XY : femelle XY stérile ; fréquence 1/10 000 naissances.

On explique ce phénomène par des événements de mutation ou de translocation. En effet, les chromosomes X et Y présentent, aux extrémités de leur bras, des régions homologues : régions pseudo-autosomiques PAR 1 sur le bras court et PAR 2 sur le bras long. Les inversions sexuelles proviendraient donc, en fait, d'une translocation d'un facteur au niveau de la région PAR 1, lors de la méiose, par crossing-over entre les chromosomes X et Y. Ce facteur a été nommé « facteur de détermination testiculaire » (TDF/ *Testis Determining Factor*) et localisé juste en dessous de PAR1.

Les chromosomes X et Y possèdent deux courtes régions identiques (régions pseudo-autosomales PAR 1 et PAR 2), représentées en vert (chromosome Y) et en mauve (chromosome X) sur ce schéma. Le gène SRY est situé à proximité de la région PAR 1 du chromosome Y.

2 : Évènement de crossing-over entre X et Y, lors de la prophase I de méiose chez l'homme, permis par l'appariement des régions PAR 1 et PAR 2.

3 : Chromosomes sexuels obtenus suite au crossing-over. La suite de la méiose permet la séparation des chromatides.

Les quatre chromatides obtenues suite à la méiose. Chaque gamète formé hérite d'une de ces chromatides (**Figure 36**).

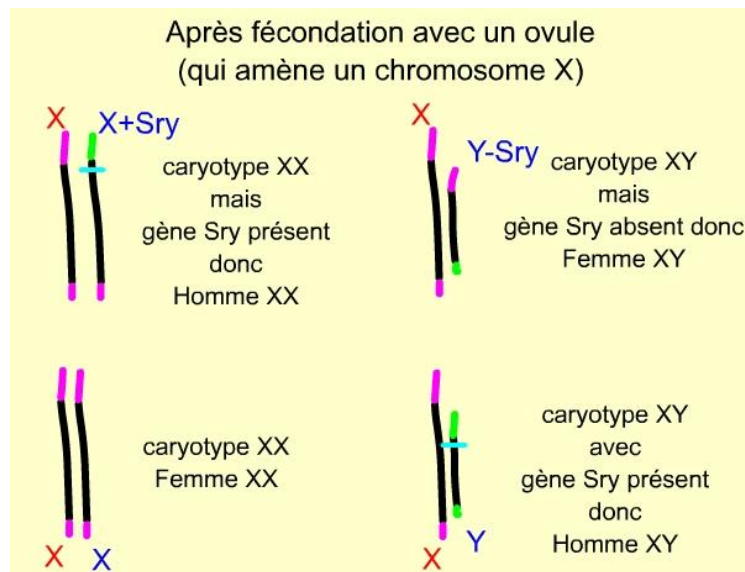


Figure 36 : Caryotype après fécondation avec un ovule.

La fécondation avec un ovule (qui amène un chromosome X) aboutit à 4 zygotes diploïdes, de génotypes différents. La présence de *SRY* conduit à un phénotype masculin, quel que soit le caryotype : XX ou XY.

Par la suite, il a été possible de démontrer que le TDF était en réalité un seul gène, appelé *SRY* (*Sex-determining Region of Y chromosome*). Ce gène s'exprime lors du développement sexuel des gonades chez l'homme. Dans les cas de translocation, il serait donc absent sur le chromosome Y et présent sur le chromosome X. De même, des mutations dans le gène *SRY* (le rendant non fonctionnel) conduisent à l'obtention d'individus XY de phénotype féminin.

d/ Stérilité

Les anomalies de la détermination du sexe sont invariablement associées avec une stérilité : un mauvais développement de la gonade est fatal à la survie des cellules germinales. De plus, toute anomalie des gonosomes semble inhiber systématiquement une méiose normale

- **Stérilité associée à un phénotype féminin**

Le syndrome de Turner est la seule monosomie viable. Les patientes atteintes de ce syndrome présentent un caryotype 45,X, fréquemment mosaïque. Le phénotype se

caractérisée par une petite taille, une série d'anomalies somatiques et une dysgénésie gonadique. Deux hypothèses ont été avancées.

La première postule l'existence, sur le chromosome X, d'un gène codant un facteur nécessaire au développement de l'ovaire et dont l'activité requiert deux copies fonctionnelles (échappant, par exemple, à l'inactivation de l'X). La deuxième privilégie un effet plus mécanique des gonosomes.

L'absence d'un chromosome sexuel jouerait un rôle inhibiteur sur la méiose, provoquant une dégénérescence des ovocytes. La gonade évolue en tissu fibreux non différencié. Le gonadoblastome est une tumeur gonadique retrouvée presque exclusivement dans les gonades fibreuses de femmes XY atteintes de dysgénésie gonadique. L'apparition de cette tumeur a été corrélée avec la présence de fragments du chromosome Y, notamment chez des individus mosaïques, 45,XX/ 46,XY.

Le bras long du chromosome Y pourrait abriter un gène nommé GBY, responsable de la survenue de gonadoblastome. GBY pourrait être un gène s'exprimant normalement dans le testicule et dont l'expression ectopique dans la gonade rudimentaire des femmes XY aurait un effet tumorigène.

- **Stérilité associée à un phénotype masculin**

Les hommes xx sans ambiguïté génitale possèdent des testicules, c'est-à-dire qu'ils produisent des hormones testiculaires (AMH et testostérone) capables de les masculiniser, mais ils sont stériles à l'âge adulte.

La même observation est faite sur les souris XX transgéniques pour Sry qui possèdent un phénotype male normal mais sont également stériles. Dans les cas humain et murin, les cellules germinales sont présentes pendant la période fœtale mais finissent par mourir. Là encore deux phénomènes entrent en jeu.

Chez l'homme, des délétions du bras long du chromosome Y peuvent être la cause d'azoospermie. L'intervalle 6 du chromosome Y renferme un ou plusieurs facteurs importants pour la spermatogenèse. Une famille de gènes à domaine de liaison à l'ARN a été identifiée comme candidat pour le ou les gène(s) de l'azoospermie (AZF).

Certains gènes de la spermatogenèse portés par le chromosome Y ont été identifiés chez la souris, tel que *Spy*, nécessaire pour la prolifération des spermatogonies. Ces gènes portés par le chromosome Y sont absents chez les individus XX et semblent indispensables à la survie des cellules germinales. La fertilité des souris est également dépendante d'un crossing-over se produisant dans les régions pseudoautosomiques des chromosomes X et Y.

Cet appariement est nécessaire pour le développement des cellules germinales et à lieu systématiquement pendant la méiose masculine. Le cas des individus Klinefelter peut être expliqué par un tel mécanisme. Ces patients sont des hommes présentant dans la majorité des cas un caryotype 47,XXY, ayant des testicules de taille réduite et stériles. De même qu'un seul chromosome X est insuffisant pour réaliser une méiose normale chez les individus Turner, la présence de trois chromosomes sexuels (XXY) pourrait être le facteur néfaste à la méiose et à la survie germinale.

X.2.3. Inactivation du chromosome X

Le concept d'inactivation de l'X, nommé aussi Lyonisation en hommage à Mary Lyon qui l'a initialement développé, rend compte du fait qu'il n'y a pas de différence phénotypique apparente pour les gènes à effets non sexuel portés par l'X, en dépit de la différence du nombre de chromosomes dans les deux sexes. Si, par exemple, l'activité du gène sauvage codant la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est la même dans des cellules XX et XY, il faut admettre qu'une seule copie de chromosome X est active dans les cellules XX.

Il a en effet été montré que l'inactivation de l'un des chromosomes X est acquise très tôt au cours du développement embryonnaire et que l'X inactive est d'origine paternelle ou maternelle selon les cellules.

L'inactivation s'effectuant au hasard et persistant dans les cellules filles, on peut donc admettre que l'X actif est, pour la moitié des cellules, d'origine paternelle, et pour l'autre moitié d'origine maternelle. Il en résulte, chez une femme hétérozygote pour une mutation d'un gène porte par l'X, que la moitié de ses cellules exprime l'allèle sauvage et l'autre moitié l'allèle muté. C'est dans ce sens que l'on a pu affirmer que les cellules XX sont des mosaïques fonctionnelles pour les caractères qu'elles portent à l'état hétérozygote.



Le gène Xist, localisé en Xq 13, est responsable de l'initiation de l'inactivation de l'X. Le mécanisme n'est pas encore entièrement élucidé, mais on suppose que la méthylation pourrait en être au moins partiellement la cause.

Il existe à l'extrémité du bras court de l'X une région pseudo-autosomique qui ne subit pas l'inactivation comme le reste du chromosome.

- **Signature cytologique, le corpuscule de Barr**

Entre deux divisions cellulaires et en dehors du ou des nucléoles, dont la chromatine est suffisamment condensée, la chromatine est trop diffuse pour être visible au microscope optique. A l'exception aussi, chez les femelles de Mammifères placentaires et marsupiaux, d'un autre corpuscule, généralement localisé en bordure de la membrane nucléaire, qui est appelé corpuscule de Barr (cb) **Figure 37**.

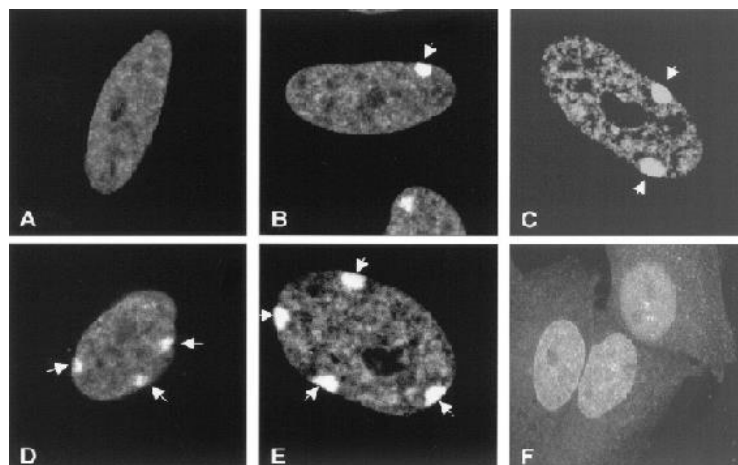


Figure 37: Différents corpuscules de Barr.

<https://www.universalis.fr/encyclopedie/barr-corpuscule-chromatinien/>

Les corpuscules de Barr ont été dénombrés dans des cellules au caryotype atypique car contenant un nombre variable de X, ce qui donne les relations suivantes dans l'espèce humaine.

- Individus A : 46 chromosomes dont XY, 0 cb;
- Individus B : 46 chromosomes dont XX, 1 cb;
- Individus C : 47 chromosomes dont XXX, 2 cb;
- Individus D : 48 chromosomes dont XXXX, 3 cb;



- Partant du fait que :
- d'une part, il n'y a pas de cb chez les cellules mâles XY, dont on sait par ailleurs que l'X est activé,
- d'autre part, chez les cellules femelles il y a systématiquement un cb de moins que de X totaux.

Références bibliographiques

- Abramson DH, Frank CM, Chantada G, A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1999;106:1947–50.
- Abramson DH, Frank CM, Susman M, Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998;132:506–8.
 - Abramson DH, Frank CM. Second non-ocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma : A possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology*
- Abramson DH, Melson MR, Dunkel IJ, et al. Third (fourth and fifth) nonocular tumors in survivors of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2001;109:1868–76.
- Abramson DH. Second non-ocular cancers in retinoblastoma : A unified hypothesis. The Franceschetti Lecture. *Ophthalmic Genet* 1999;20:193–204.
- Adaptation de (en) Gary Ritchison, « Avian Reproduction : Anatomy and the Bird Egg » [archive], Department of Biological Sciences, Eastern Kentucky University.
- Attila Németh et Gernot Längst, « Chromatin higher order structure: opening up chromatin for transcription », *Brief. Funct. Genomic Proteomic*, vol. 2, n° 4, 2004, p. 334-343 (PMID 15292447)
- Balasubramanya R, Pushker N, Bajaj MS, Visual outcome in macular retinoblastoma treated with primary chemotherapy. *Ophthalmologica* 2003;217:417–21.
- Balmer A, Gailloud C, Munier F, Retinoblastoma. Unusual warning and clinical signs. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1993;14:33–8.
- Balmer A, Munier F, Gailloud C, Nouvelles tumeurs rétinienne dans le rétinoblastome héréditaire. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995;206:328–31.
- Baud O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. *Clin Genet* 1999;55:478–82.
- Beaverson K, Abramson DH, Lee TC, Retinoblastoma : Presentation and outcome. Xth International Congress of Ocular Oncology, Amsterdam, 2001:202.
- Bellan C, Lazzi S, De Falco G, Nyongo A, Giordano A, Leoncini L, « Burkitt's lymphoma: new insights into molecular pathogenesis », *J Clin Pathol*, vol. 56, n° 3, 2003, p. 188–92. (PMID 12610094, PMCID PMC1769902, DOI 10.1136/jcp.56.3.188, lire en ligne [archive])
- Blach LE, McCormick B, Abramson DH, Trilateral retinoblastoma : Incidence and outcome : A decade of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 9:729–33.
- Bo Hong, Peter Reeves, Barbara Panning, Maurice S. Swanson et Thomas P. Yang. Identification of an autoimmune serum containing antibodies against the Barr body (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 8703-8708.

- Bojinova RI, Schorderet DF, Addor MC, Further delineation of the facial 13q14 deletion syndrome in 13 retinoblastoma patients. *Ophthalmic Genet* 2001;22:11–8.
- Buckley EG, Heath H. Visual acuity after successful treatment of large macular retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992;29:103–6.
- Bull. "Evolution of environmental sex determination from genotypic sex determination", *Heredity*, Vol. 47 (1981), 173-184.
- Burkitt D, « A sarcoma involving the jaws in African children », *The British journal of surgery*, vol. 46, n° 197, 1958, p. 218–23 (PMID 13628987, DOI 10.1002/bjs.18004619704)
- Cavane WK, Dryja TP, Philips RA, Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. Somatic inactivation of genes on chromosome 13 is a common event in retinoblastoma. *Nature* 1983; 305:779–84.
- Chan HS, Gallie BL, Munier FL, et al. Chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmology Clinics of North America* 2005;18:55–63.
- Chene A, Donati D, Orem J et al. *Endemic Burkitt's lymphoma as a polymicrobial disease: new insights on the interaction between Plasmodium falciparum and Epstein-Barr virus* [archive], *Semin Cancer Biol*, 2009;19:411-420
- Coats DK, Paysse EA, Chu Y, Obtaining maximal optic nerve length during enucleation procedures. *Arch Ophthalmol* 2000;118:70–3.
- Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD, et al., « A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 43, n° 3, août 2006, p. 276–82 (PMID 16804839, DOI 10.1086/505400, lire en ligne [archive])
- Donald E. Olins et Ada L. Olins, « Chromatin history: our view from the bridge », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 4, n° 10, 2003, p. 809–814 (PMID 14570061, DOI 10.1038/nrm1225)
- Dossier en ligne de l'Inserm : Des maladies épigénétiques.
- Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma : A study by the Société Française d'Oncologie pédiatrique. *J Clin Oncol* 1995;13:902–9.
- Dunkel I, Aledo A, Kernan N, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000;15:2117–21.
- Eden Fussner, Reagan W. Ching et David P. Bazett-Jones, « Living without 30nm chromatin fibers. », *Trends Biochem Sci.*, vol. 36, n° 1, janvier 2011, p. 1-6 (PMID 20926298, DOI 10.1016/j.tibs.2010.09.002).
- Edith Heard et Christine M. Disteché. Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the X chromosome (2006) *Genes & Development* 20:1848-1867.
- Epstein MA, Achong BG, Barr YM. « Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma » *Lancet* 1964;1(7335):702-3. PMID 14107961 [archive]
 - Eri Iwata, Yukiko Nagai, Mai Hyoudou, and Hideaki Sasaki, "Social Environment and Sex Differentiation in the False Clown Anemonefish by Amphiprion ocellaris", 2008, *Zoological Science*, 123-128.
 - Eric Charnov et James Bull "When is the sex environmentally determined ?" *Nature*, volume 266, 28 avril 1977.
- Eric S. Haag, Alana V. Doty. Sex Determination across Evolution: Connecting the Dots. 2005
- Ferry JA, « Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis », *Oncologist*, vol. 11, n° 4, avril 2006, p. 375–83 (PMID 16614233, DOI 10.1634/theoncologist.11-4-375, lire en ligne [archive])

- Fletcher O, Easton D, Anderson K, Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:357–63.
- Frequency of lymphoid neoplasms. (Source: Modified from WHO Blue Book on Tumour of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 2001, p. 2001.) »
- Fujita S, Buziba N, Kumatori A, Senba M, Yamaguchi A, Toriyama K, « Early stage of Epstein-Barr virus lytic infection leading to the "starry sky" pattern formation in endemic Burkitt lymphoma », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 128, n° 5, mai 2004, p. 549–52 (PMID 15086279, lire en ligne [archive])
- G. E. Heimpel et J. G. De Boer, « Sex determination in the hymenoptera », *Annual Review of Entomology*, vol. 53, 2008, p. 209-230.
- Godbout R, Dryja TP, Scquire J, Somatic inactivation of genes on chromosome 13 is a common event in retinoblastoma. *Nature* 1983;304:451–3.
- Guerra M., Cabral G., Cuacos M., González-García M., González-Sánchez M, Vega J et Puertas M, « Neocentrics and holokinetics (holocentrics): chromosomes out of the centromeric rules », *Cytogenet. Genome Res.*, vol. 129, n° 1-3, 2010, p. 82–96.
- Hall LS, Ceisler E, Abramson DH. Visual outcomes in children with bilateral retinoblastoma. *J Aapos* 1999;3: 138–42.
- Hernandez JC, Brady LW, Shields CL, Conservative treatment of retinoblastoma. The use of plaque brachytherapy. *Am J Clin Oncol* 1993;16:397–401.
- Ignacio Marin and Bruce S. Baker. The Evolutionary Dynamics of Sex Determination. 1998.
- Igor Ya Belyaev, Yevgeny D Alipov et Mats Harms-Ringdahl, « Effects of zero magnetic field on the conformation of chromatin in human cells », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, vol. 1336, n° 3, octobre 1997, p. 465–473 (DOI 10.1016/S0304-4165(97)00059-7, lire en ligne [archive], consulté le 21 octobre 2020)
- Imhof SM, Mourits MP, Hofman P, Quantification of orbital and midfacial growth retardation after megavoltage external beam irradiation in children with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1993;103:263–8.
 - Janzen & P. C. Phillips. "Exploring the evolution of environmental sex determination", especially in reptiles. *Journal of evolutionary biologie*, nov. 2006, 1775-1784.
 - Jeanine M. Refsnider, Fredric J. Janzen. Biological Conservation. Behavioural plasticity may compensate for climate change in a long-lived reptile with temperature-dependent sex determination. 2012
 - Jean-Paul A. Hobbs, Philip L. Munday and Geoffrey P. Jones, "Social induction of maturation and sex determination in a coral reef fish", *Biological Sciences*, Vol. 271, No. 1553 (Oct 2004), pp. 2109-2114.
- 1. Julie Chaumeil, Patricia Le Baccon, Anton Wutz et Edith Heard. A novel role for Xist RNA in the formation of a repressive nuclear compartment into which genes are recruited when silenced. (2006) ref 5 06/08pubheard Xist RNA role exclus° of RNA pol and transc factors *Genes & Development* 20:2223-2237.
- Kafuko GW, Burkitt DP *Burkitt's lymphoma and malaria* [archive], *Int J Cancer*, 1970;6:1-9

- Kaiser PK, Murray TG, O'Brien JM. Laser photocoagulation of choroidal and retinal tumors. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:59–78.
- Kamranvar SA, Gruhne B, Szeles A, Masucci MG, *Epstein-Barr virus promotes genomic instability in Burkitt's lymphoma* *Oncogene* 2007;26:5115-5123
- Karolin Luger, Armin W. Mäder, Robin K. Richmond, David R. Sargent et Timothy J. Richmond, « Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution », *Nature*, vol. 389, n° 6648, septembre 1997, p. 251–260 (PMID 9305837, DOI 10.1038/38444)
- Kaste SC, Chen G, Fontanesi J, Orbital development in long-term survivors of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1183–9.
- Kivelä T. Trilateral retinoblastoma: A meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1829–37.
- Knudson AG. Mutation and cancer : Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820–3.
- Kremens B, Wieland R, Reinhard H, High-Dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplantation* 2003;31:281–4.
- Krenfli M, Hug EB, Adams JA, Proton radiation therapy for retinoblastoma : Comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;61:583–93.
- Laura Hake et Clare O'Connor, « Genetic Mechanisms of Sex Determination », *Nature Education*, 2008.
- Le chromosome X maître du silence. (2005) *La Recherche* 385(avril).
- Lee EY, Lee WH. Molecular cloning of the human esterase D gene, a genetic marker for retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:6337–41.
- Lev Fishelson, "Protogynous Sex Reversal in the Fish *Anthias squemipinis* (Teleostei, Anthidae) regulated by the presence or absence of a male fish", *Nature* vol 227, juillet 1970.
- Lincoff H, McLean J, Long R. Cryosurgical treatment of intraocular tumors. *Am J Ophthalmol* 1967;63:389.
- Littmann H. Der Zeiss-Lichtkoagulator nach Meyerchwikerath mit Xenon-Hochdrucklampe. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 1957;61:311–4.
- Liu D, Shimonov J, Primanneni S, Lai Y, Ahmed T, Seiter K, « t(8;14;18): a 3-way chromosome translocation in two patients with Burkitt's lymphoma/leukemia », *Mol. Cancer*, vol. 6, 2007, p. 35 (PMID 17547754, DOI 10.1186/1476-4598-6-35)
- Loïc Mangin. Sexe à rebondissements. (2006) *Pour la Science*. 346(aout):p24.
- Matsubara H, Makimoto A, Higa T, A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose chemotherapy for metastatic retinoblastoma without CNS involvement. *Bone Marrow Transplantation* 2005;35:763–6.

- Max Kollman, « Le déterminisme du sexe chez l'homme : Discussion de quelques théories », *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris*, vI, t. 4, fascicule 2, 1913, p. 238-254.
- McGaugh, R.M. Bowden, C. Kuo, F.J Janzen. *Evolutionary Ecology Research*, 13, pp75-90. Field-measured heritability of the threshold for sex determination in a turtle with temperature-dependent sex determination. 2011.
- Mendelsohn ME, Abramson DH, Madden T, et al. Intraocular concentrations of chemotherapeutic agents after systemic or local administration. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1209–12.
- Messmer EP, Sauerwein W, Heinrich T, New and recurrent tumor foci following local treatment as well as external beam radiation in eyes of patients with hereditary retinoblastoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 426–31.
- Moll AC, Imhof SM, Bleeker-Wagemakers EM, Incidence and survival of retinoblastoma in The Netherlands : A register based study 1862-1995. *Br J Ophthalmology* 1997;81:559–62.
- Molyneux EM, Rochford R, Griffin B. *et al.* « Burkitt's lymphoma » [archive] *Lancet* 2012;379(9822):1234-44. PMID 22333947 [archive]
- Mukai S, Munzenrider JE, Tarbell N. Proton radiotherapy in intraocular retinoblastoma after chemotherapy. Xth International symposium on retinoblastoma. Lauderdale, Florida. 2001.
- Murphree AL, Munier FL. Retinoblastoma, in Ryan SJ, Odgen TE, Schachat AP, (eds): *Retina* (ed 2). St Louis : Mosby, 1994;571–626.
- Murphree LA. Intraocular retinoblastoma : The case for a new group classification. *Ophthalmology clinics of North America* 2005;18:41–53
- Murray TG, Ciciarelli N, O'Brien JM, Subconjunctival carboplatin therapy and cryotherapy in the treatment of transgenic murine retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1286–90.
- Namouni F, Doz F, Tanguy ML, High-Dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma : A SFOP and SFGM Study. *Eur J Cancer* 1997;33:2368–75.
- Nelson M, Perkins SL, Dave BJ. *et al.* « An increased frequency of 13q deletions detected by fluorescence in-situ hybridization and its impact on survival in children and adolescents with Burkitt lymphoma: results from the Children's Oncology Group study CCG-5961 » [archive] *Br J Haematol.* 2010;148:600-10. PMID19895612 [archive]
- Neri A, Barriga F, Inghirami G *et al.* *Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma* [archive], *Blood*, 1991;77:1092-1095
- O'Connor GT, Davies JN. « Malignant tumors in African children. With special reference to malignant lymphoma » [archive] *J Pediatr.* 1960;56:526-35. PMID14428045 [archive]
- Paulino AC. Trilateral retinoblastoma: Is the location of the intracranial tumor important ? *Cancer* 1999 86:135–41.

- R. F. A. Lattorf, S. Moritz et H. M. G. Fuchs, « A single locus determines thelytokous parthenogenesis of laying honeybee workers (*Apis mellifera capensis*) », *Heredity*, vol. 94, 2005, p. 533-537.
- Reese AB, Ellsworth R. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1963;67:164–72.
- Rike B. Stelkens and Claus Wedekind. *Molecular Ecology* 19, 627–646. Environmental sex reversal, Trojan sex genes, and sex ratio adjustment: conditions and population consequences. (2010)
- Robert R. Warner, *TREE* vol.3, n°6. "Sex change and the Size advantage model". Juin 1988.
- Rodriguez-Galindo C, Wilson M, Haik BG, Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology* 2003; 110:1237–40.
- Roxani Angelopoulou, Giagkos Lavranos and Panagiota Manolakou. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10:13. " Sex determination strategies in 2012: towards a common regulatory model?" (2012).
- Rozen, S., et al. al. (2003) Conversion génique Abondant entre les bras de palindromes dans les chromosomes Y humains et grands singes. *Nature*, 423 873-876.
- Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. Retinoblastoma in Great-Britain 1969-1980 : Incidence, treatment, and survival. *Br J Ophthalmol* 1988;72:576–83.
- Sandrine Cabut, *Le Figaro.fr*, 5 janvier 2010
- Sant M, Capocaccia R, Badioni V. Survival for retinoblastoma in Europe. *Eur J Cancer* 2001;37:730–5.
- Schoeftner, S., and M. A. Blasco. 2007. Developmentally regulated transcription of mammalian telomeres by DNA-dependent RNA polymerase II. *Nat. Cell Biol.* 10:228-236
- Shields CL, Santos MC, DinizW, Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:885–93.
- Shields JA, Shields CL. Treatment of retinoblastoma with photocoagulation. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1990;42:951–4.
- Sokal EM, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C. *et al.*, « Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults », *J. Infect. Dis.*, vol. 196, n° 12, décembre 2007, p. 1749–53 (PMID 18190254, DOI 10.1086/523813, lire en ligne [archive])
- TamboliA, Podgor MJ, Horm JW. The incidence of retinoblastoma in the United States : 1974 through 1985. *Arch Ophthalmol* 1990;108:128–32.
- Turgeon, Mary Louise, *Clinical hematology : theory and procedures*, Hagerstown, MD, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 4^e éd., 570 p. (ISBN 978-0-7817-5007-3, LCCN 2004017961, lire en ligne [archive]), p. 283

- Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. Arch Ophthalmol 2001;119:41–8.
 - viral cancers : EBV [archive] sur le site de l'OMS
 - Wong FL, Boice JD, Abramson DH, Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. JAMA 1997;278:1262–7.
 - Ya Belyaev gor, Yevgeny D Alipov et Mats Harms-Ringdahl, « Effects of zero magnetic field on the conformation of chromatin in human cells », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, vol. 1336, n° 3, octobre 1997, p. 465–473
- Pathologic Basis of Disease, Robbins and Cotran & The Cell, Alberts, 2016
- Karin Jegalian et Bruce Lahn, « L'étonnant Chromosome Y », *Pour La Science Fr*, 1^{er} avril 2001.
 - Kellenberger G., Zichichi, M.L., Weigle., « Exchange of DNA in the recombination of bacteriophage lambda » », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, n° no 47, 1961, p. 869-878

Références internet

- <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PolyMecaFr.html>
- http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_19/site/html/1_12_122_1221_1.html
- http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_19/site/html/1_7.html
- http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_19/site/html/1_5.html
- <http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/popupchromaber/02abweichende/mfphilainterak/01.html>
- http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/05meta_ana.htm.
<https://fr.sawakinome.com/articles/genetics/difference-between-nondisjunction-in-meiosis-1-and-2.html>
<https://fr.sawakinome.com/articles/molecular-biology/difference-between-oligonucleotide-and-polynucleotide.html>
- https://rnbio.upmc.fr/bio-cell_cycle-cellulaire_introduction.
- <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/retinoblastoma/retinoblastoma/?region=on>
- <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Duplication-genetique-page-3.html>
<https://www.universalis.fr/encyclopedie/barr-corpuscule-chromatinien/>
<https://www.universalis.fr/encyclopedie/eucaryotes-chromosome-des/3-morphologie-du-chromosome/>
- https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Division_cellulaire&oldid=183430556 ».
-