



# **TRANSLOCATIONS**

Marguerite Prieur, retraitée

Necker Enfants Malades

ATC 2008 Nantes

# Translocations

## **Définition:**

**passage d'un segment chromosomique  
sur un autre chromosome**

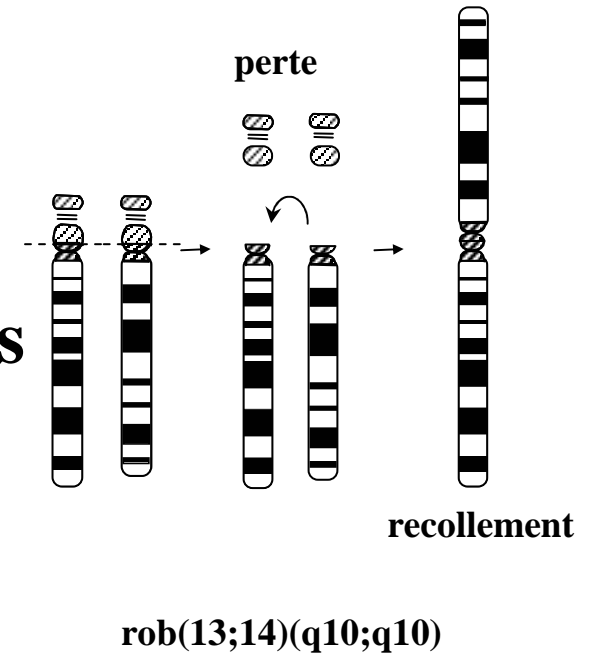
# remaniements portant sur 2 chromosomes

- **2 points de cassure :**
  - **proches du centromères sur acrocentriques:**  
**translocations robertsoniennes** par fusion centrique  
**translocations de bras entiers**
  - **ailleurs avec échange des segments distaux :**  
**translocations réciproques**
- **3 points de cassure:**
  - **insertions interchromosomiques**

# **Translocations robertsoniennes**

# Translocations robertsoniennes

- chromosomes acrocentriques  
(13, 14, 15, 21 et 22)
- cassures dans la région péricentromérique et fusion des bras longs  $\Rightarrow$  **dicentrique** (95% des cas)
- cassures au niveau du centromère  $\Rightarrow$  monocentrique
- perte des bras courts
- perte apparente d'un centromère  $\Rightarrow$  le caryotype équilibré est à **45 chromosomes**
- $\approx$  1/1000 nouveaux-nés (**50% de novo**)



# Translocations robertsoniennes

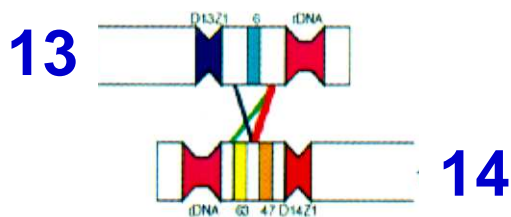
- **Le plus souvent entre acrocentriques non-homologues**
- **toutes les combinaisons peuvent se voir:**  
 $n(n-1) / 2 = 10$  **combinaisons + 5 entre homologues**
- **85% des t. rob. :**
  - **t(13;14)(q10;q10)                   ⇒ trisomie 13**
  - **t(14;21)(q10;q10)                   ⇒ formes familiales de trisomie 21**
  - **points de cassure récurrents (ADN satellite III)**
- **se forment le plus souvent au cours de l'ovogenèse**

# Mécanismes de formation

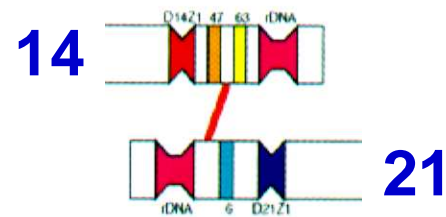
*Page 1996* **56 cas de t rob** :

- points de cassure au niveau des bras courts  
⇒ **dicentriques**

**23 rob (13;14)**



**8 rob (14;21)**



**mêmes points de cassure**

- **25 autres rob moins fréquentes: points de cassure très variables surtout sur le 14**

# Mécanismes de formation

**Hypothèse pour les rob les plus communes:**

- **recombinaison entre des séquences homologues sur le 13, le 14 et le 21**
- **séquences en orientation inverse sur le 14?**
- **le centromère du 14 serait le centromère actif**  
**(Sullivan 1994)**



# Mécanismes de formation

**Hypothèse pour les autres rob :**

- **cassures double brin**
- **recombinaison illégitime favorisée par une étroite proximité (nucléole)**

# *rob de novo*

## moment de survenue, origine parentale

	Nb de cas	mat/mat	pat/pat	mat/pat
<b>rob(13;14)</b>	<b>23</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>rob(14;21)</b>	<b>31</b>	<b>31</b>		
<b>autres rob</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>total</b>	<b>64</b>	<b>57</b>	<b>4</b>	<b>3</b>

**⇒ Survenue pendant l'ovogénèse**

# Translocations robertsoniennes entre homologues

- équilibrées : très rares
  - *de novo*
  - 1/2 rob
  - 1/2 isochromosomes : UPD mat le plus souvent
- non équilibrées :
  - isochromosomes de formation mitotique
    - ⇒ trisomies avec 46 chromosomes

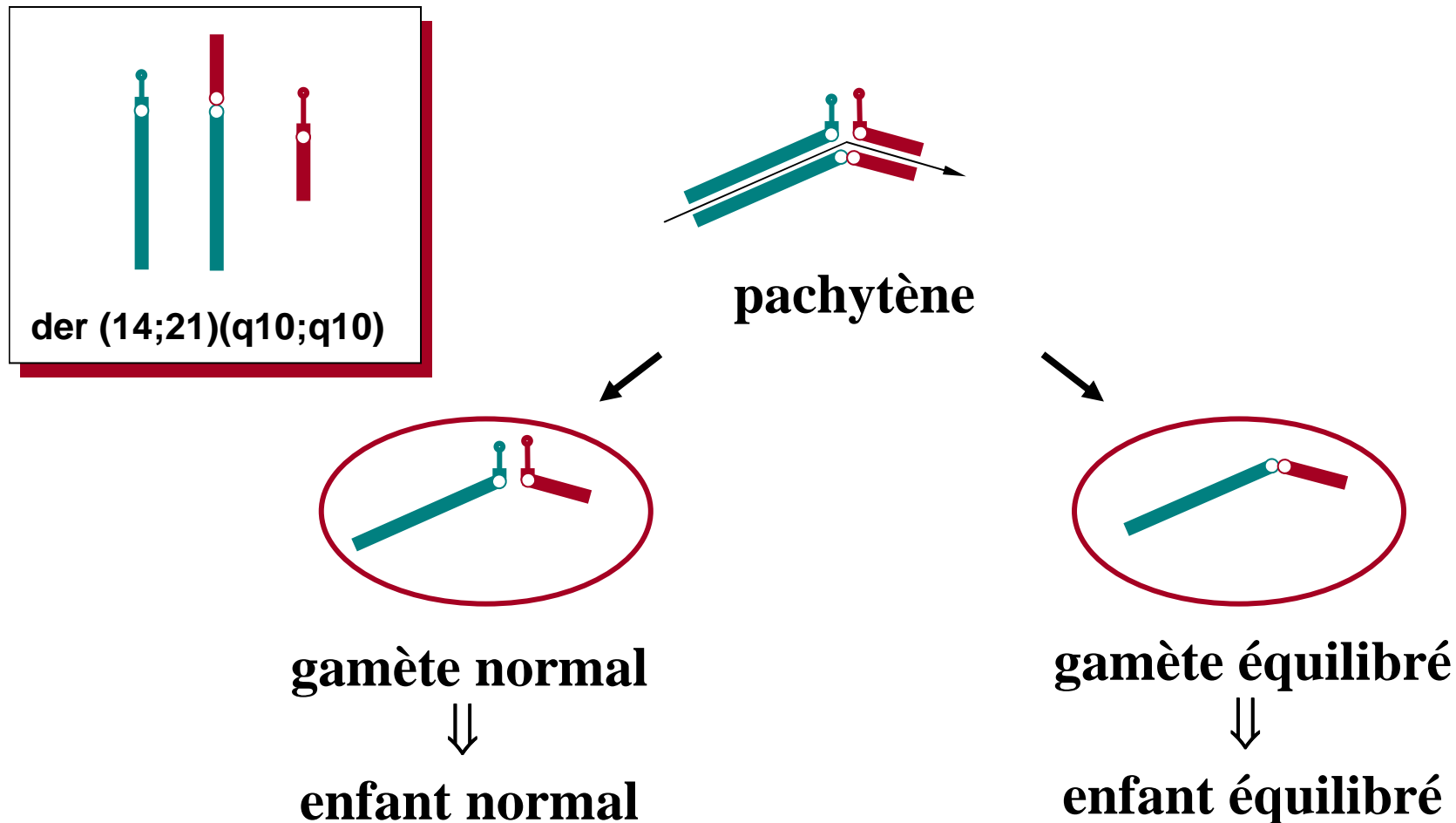
# **Modes de ségrégation**

# diagramme au pachytène

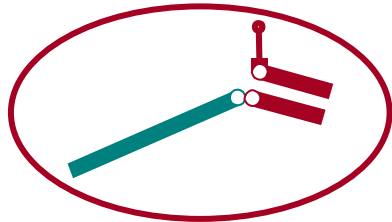
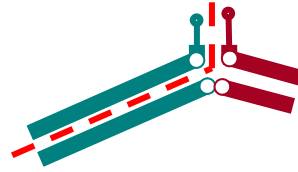
- **pachytène (prophase de la méiose): appariement des chromosomes homologues  $\Rightarrow$  bivalents**
- **translocation robertsonienne  $\Rightarrow$  figure à trois rayons ou **trivalent****
- **diagramme au pachytène : représentation schématique du trivalent tel qu' il peut être observé au cours d' une méiose mâle**

# I- ségrégation alterne

La plus favorable : enfant de phénotype normal



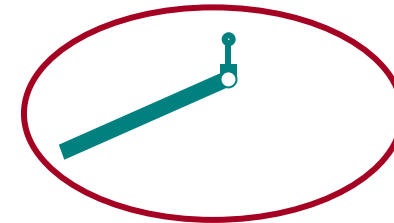
## II- ségrégations adjacentes



**Gamète déséquilibré**



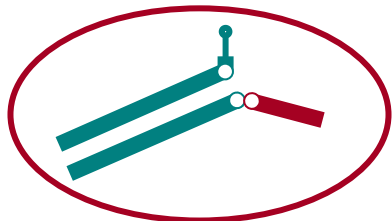
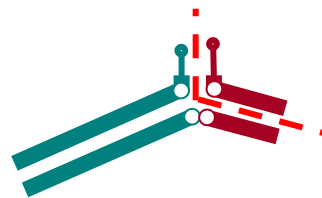
**trisomie 21**



**Gamète déséquilibré**



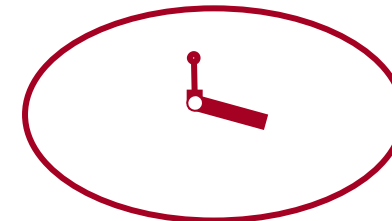
**monosomie 21 non viable**



**Gamète déséquilibré**



**trisomie 14 non viable**



**Gamète déséquilibré**



**monosomie 14 non viable**

# Risques de déséquilibre

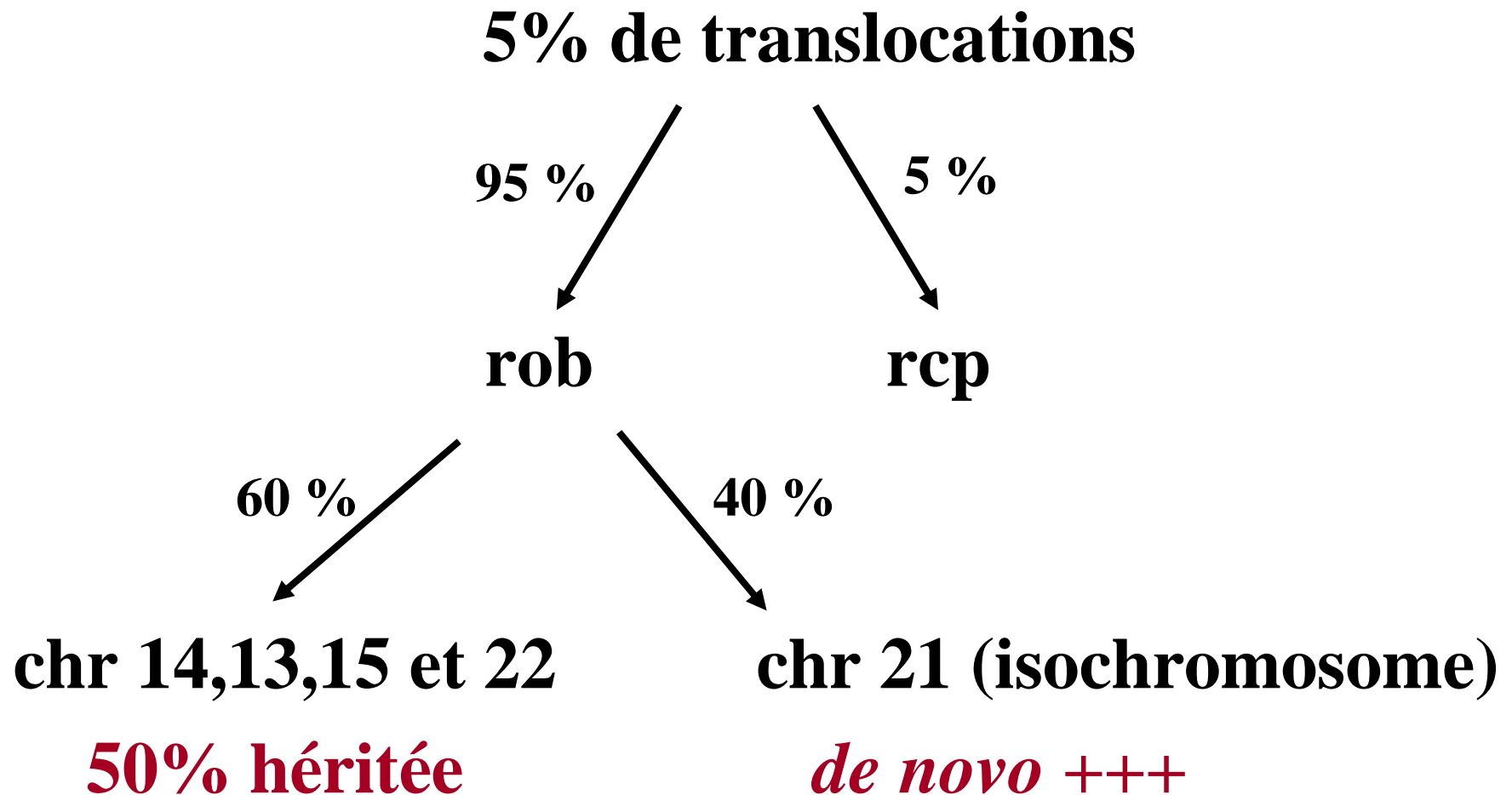
- études de spermatozoïdes (Honda 2000)  
ségrégation alterne: 90% (74 à 96% )  
ségrégations adjacentes: 10% (3 à 26%)
- étude de la descendance des sujets porteurs

⇒ différences selon le sexe

	Mère		Père	
	FCS	déséq	FCS	déséq
13;14	22%	1%	13%	1%
14;21	24%	10-14%	33%	2%



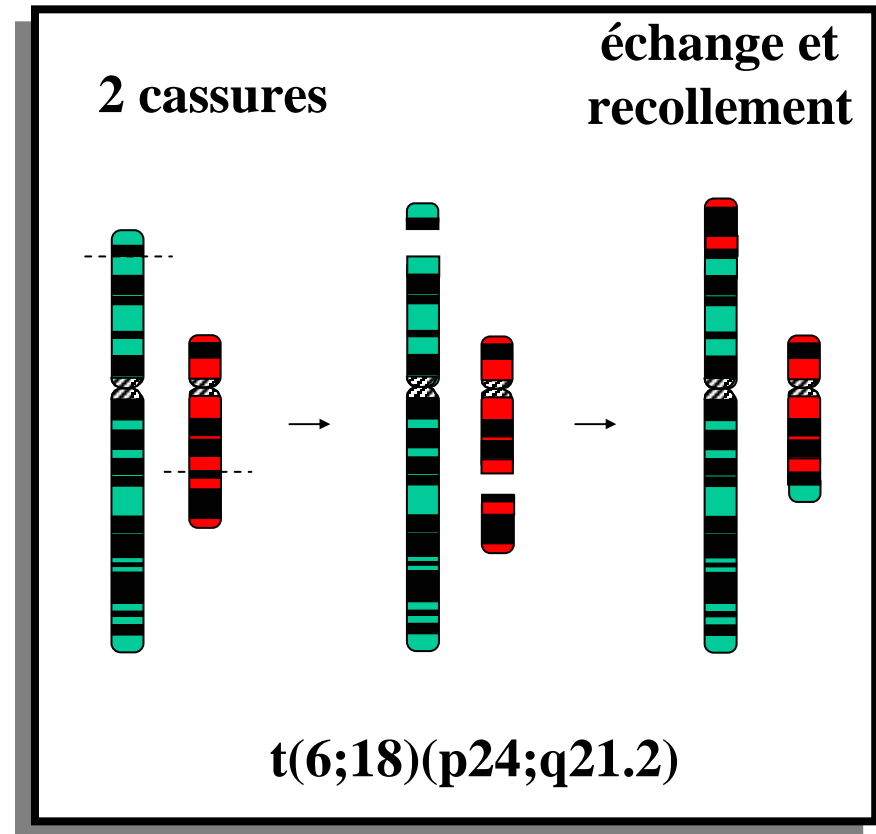
# Trisomie 21 par translocation



# **Translocations réciproques**

# Translocations réciproques

- 2 cassures + échange des fragments distaux
- les 2 chromosomes sont porteurs d'anomalies complémentaires
- caryotype équilibré à 46 chromosomes



- ≈ 1 p.1000 nouveaux-nés (sans bandes)
- ≈ 1.4 p.1000 nouveaux-nés (avec 400 bandes)

# Translocations réciproques

- entre n'importe lesquels des 46 chromosomes
- points de cassure variables et aléatoires d'une translocation à l'autre
- **Au moins 2 exceptions** liées à des séquences particulières
  - **t(11;22)(q23;q12)**
  - **t(4;8)(p16;p23)**

# Translocations réciproques

- **pas d'effet phénotypique**
- **risque de formation de gamètes déséquilibrés**
- **circonstances de découverte:**
  - **FCS**
  - **naissance(s) d'enfant(s) polymalformé(s)**
  - **stérilité masculine ou hypofertilité**
  - **découverte fortuite (transmission sans manifestation sur plusieurs générations)**

# Translocations réciproques

## Plusieurs modes de ségrégation:

- 4 chromosomes
- $p$  = prob. qu'un chromosome soit transmis
- $q$  = prob. qu'un chromosome ne soit pas transmis

$$\text{avec } p+q=1$$

toutes les combinaisons possibles sont exprimées par:

$$(p+q)^4 = p^0q^4 + 4pq^3 + 6p^2q^2 + 4pq^3 + p^4q^0$$

**⇒ 16 types de gamètes possibles mais pas équiprobables  
sans tenir compte des CO**

# Translocations réciproques

- ségrégation 2:2

- alterne

} **90%** ⇒ **enfants normaux ou équilibrés**

- adjacent-1     ≈ 65%

- adjacent-2     5-10%

} **10%** ⇒ **enfants non équilibrés**

- ségrégation 3:1   25-30%

- tertiaire ou avec échange

- ségrégation 4:0

**% moyens**

**Variations +++ d'une translocation à une autre**

# Diagramme au pachytène

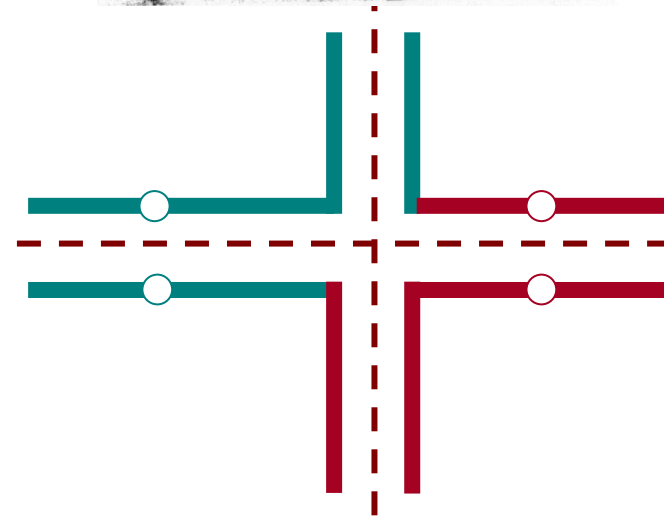
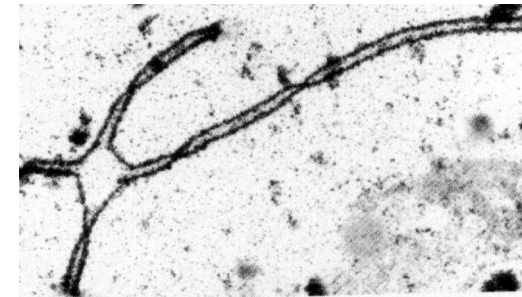
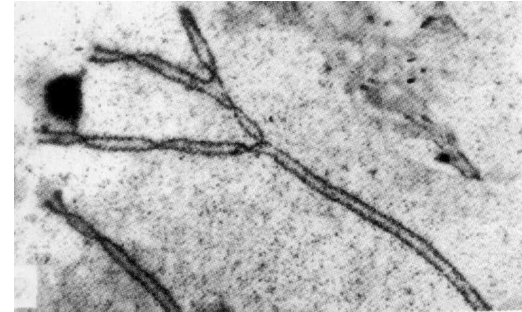
- **méiose**: appariement des régions homologues  
⇒ formation d'une figure en croix, ou **tétravalent**
- le diagramme au pachytène :  
représentation schématique du tétravalent tel qu'il peut être observé au cours d'une méiose mâle
- permet d'envisager toutes les ségrégations possibles avec ou sans C.O.



# Diagramme au pachytène

Par convention :

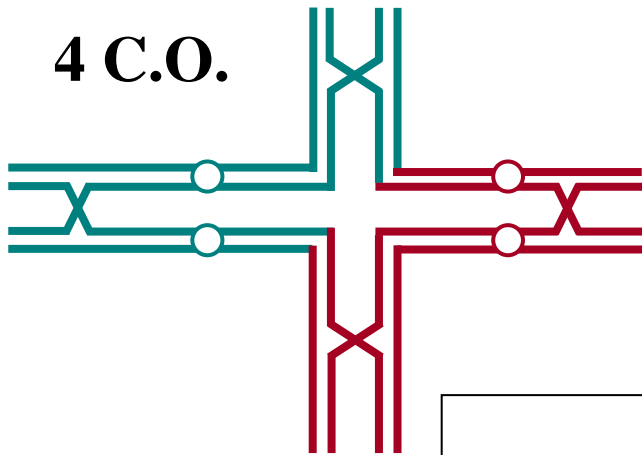
- segments centriques horizontaux
- segments transloqués verticaux
- en pointillés les lignes de ségrégation ( séparation à l'anaphase)



# Du pachytène à la diacinèse

ségrégation alterne

4 C.O.

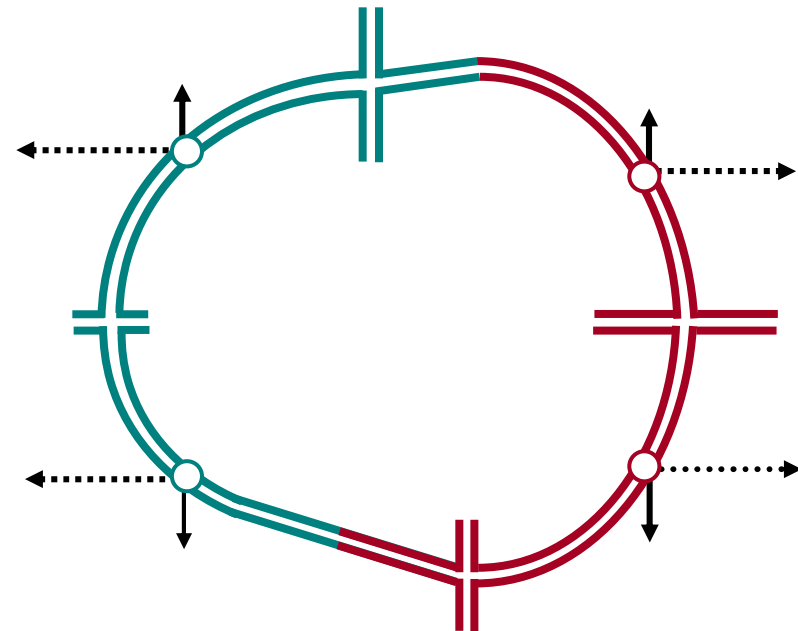
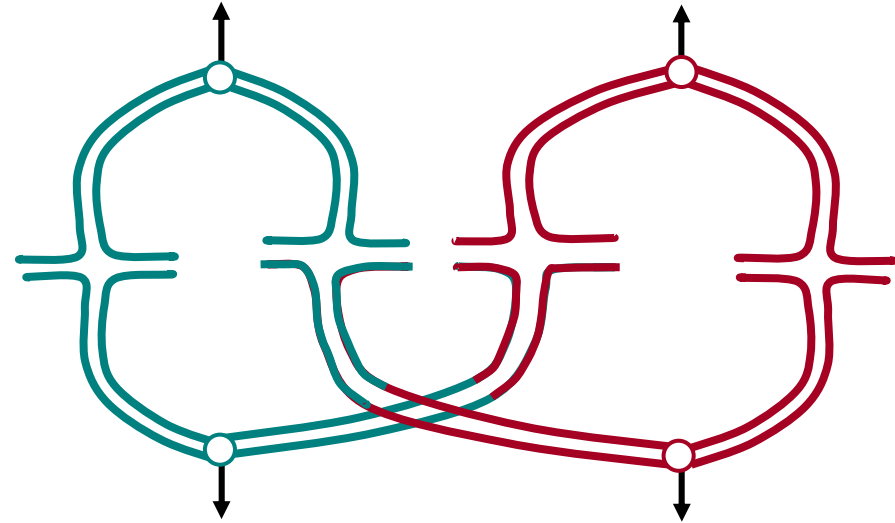


adjacente I

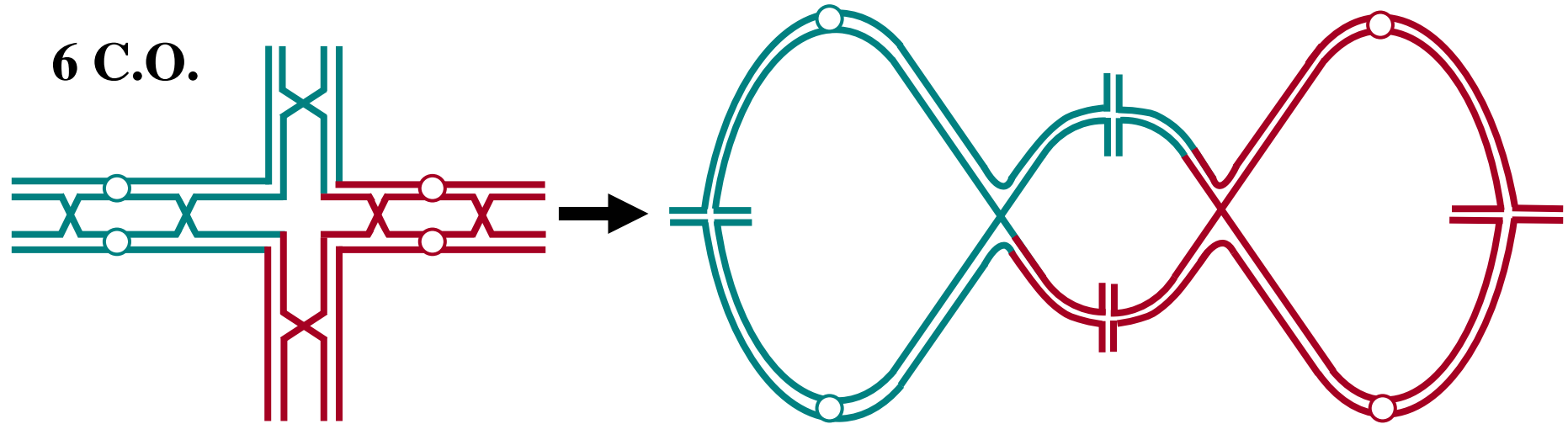


ségrégations

adjacente II

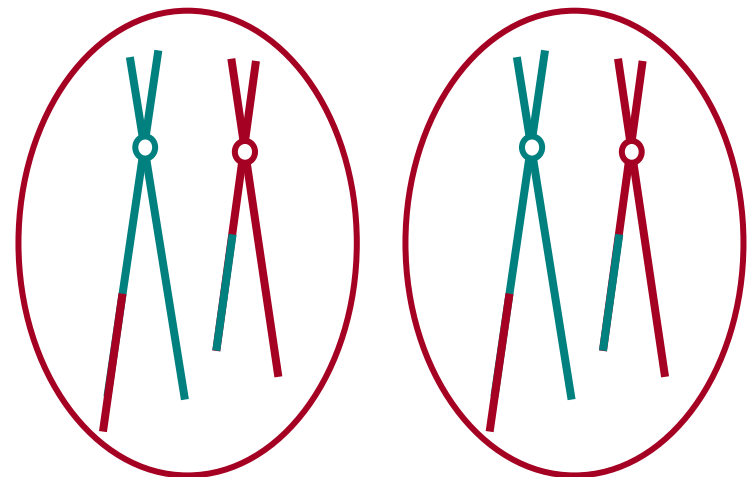


# Du pachytène à la diacinèse



**C.O. dans les segments interstitiels = diades asymétriques en MII**

**ségrégation alterne ou adjacente 1**



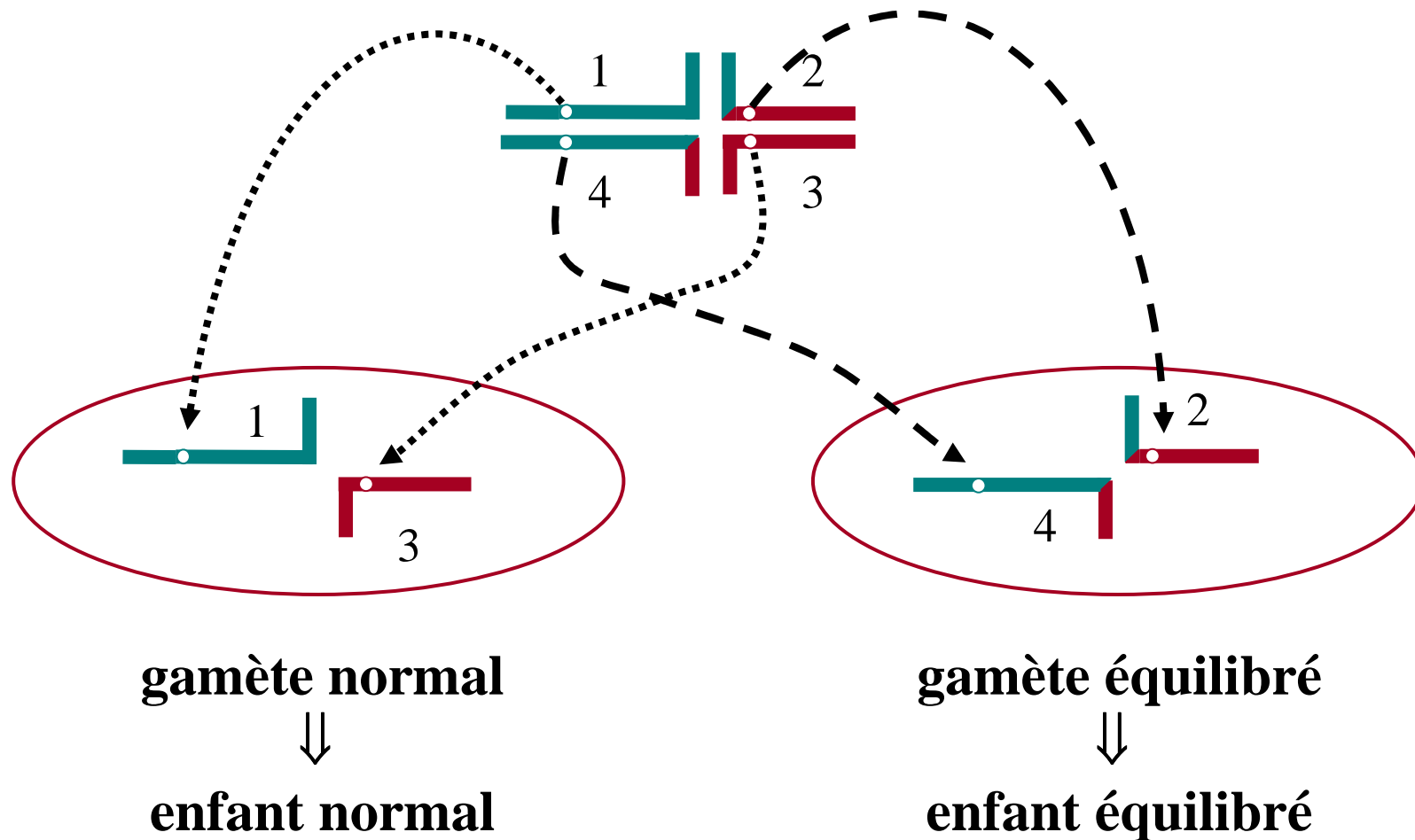
# RÉSULTATS DES DIFFÉRENTES SÉGRÉGATIONS

**raisonnement simplifié:  
1 chromatide par chromosome  
pas de C.O.**

# **Disjonction 2:2**

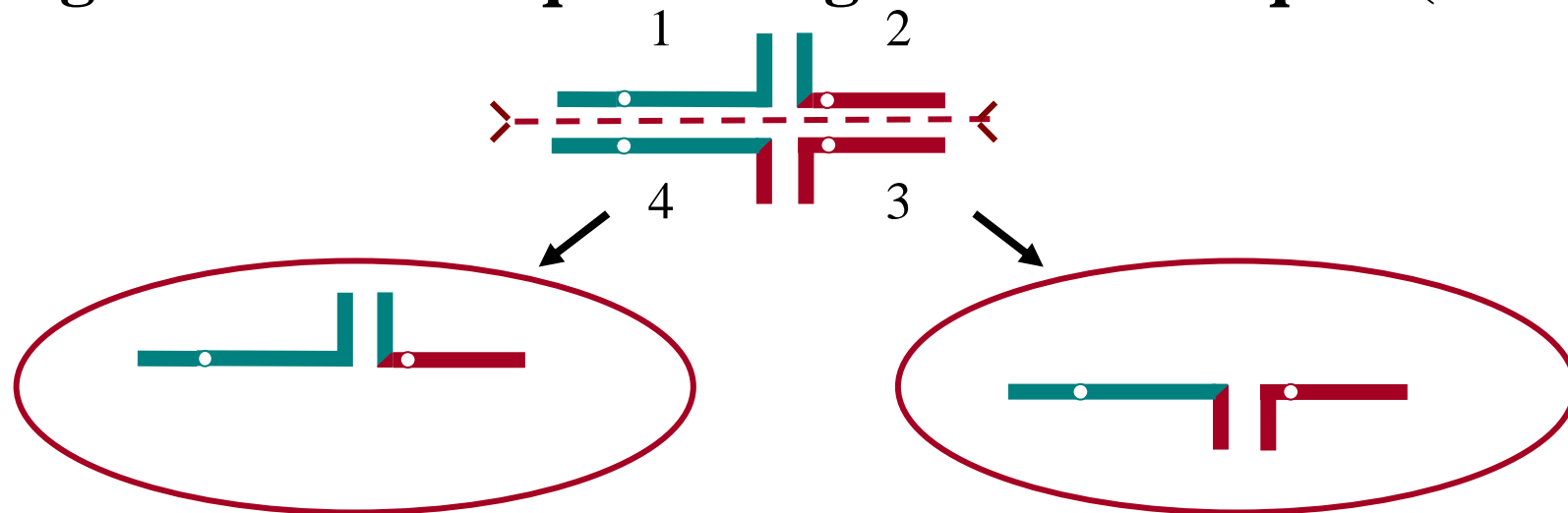
# Ségrégation alterne

La plus favorable : enfant de phénotype normal



# Ségrégation adjacente-1

- la plus fréquente des malségrégations
- **séparation** des centromères **homologues**
- segments transloqués < segments centriques (souvent)



gamète déséquilibré



**trisomie** / **monosomie** partielle  
pour les segments transloqués

gamète déséquilibré

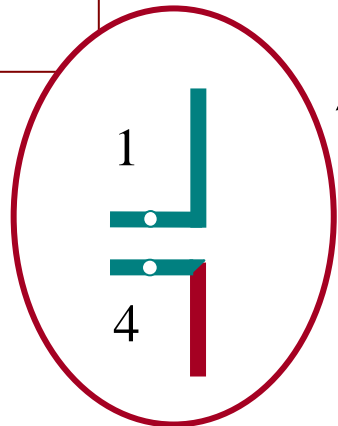


**monosomie** / **trisomie** partielle  
pour les segments transloqués

# Ségrégation adjacente-2

- la plus rare des malségrégations
- **pas de séparation** des centromères **homologues**
- segments centriques < segments transloqués

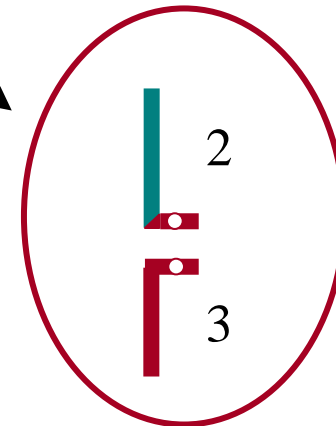
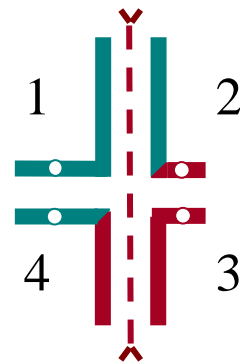
Acrocentriques  
18



gamète déséquilibré



**trisomie** / **monosomie** partielle  
pour les segments **centriques**



gamète déséquilibré



**monosomie** / **trisomie** partielle  
pour les segments **centriques**



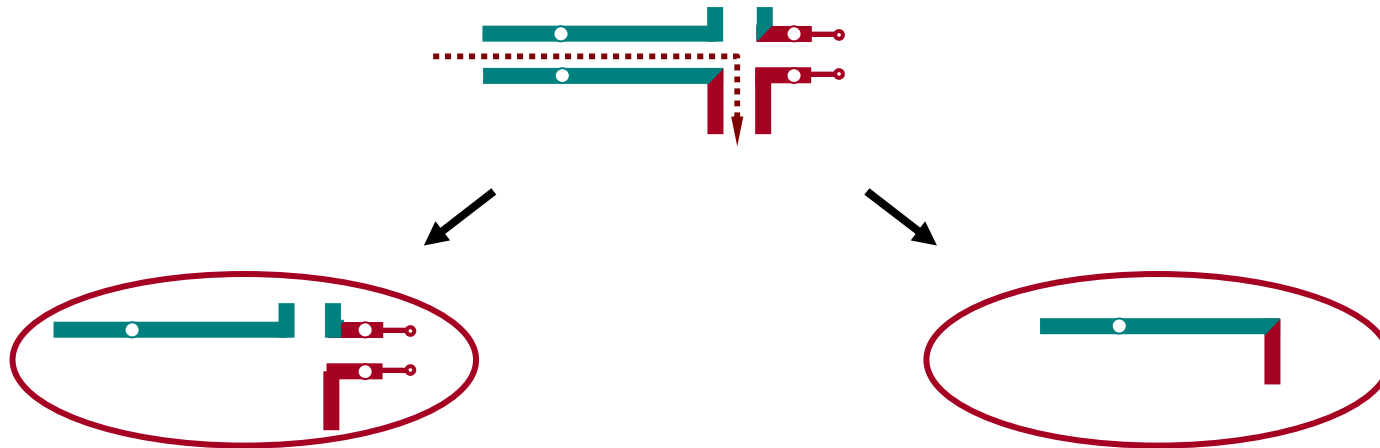
# **Disjonction 3:1**

**1 der de petite taille : acrocentriques, bras court du 9**

# Ségrégation 3:1

## a- déséquilibres tertiaires:

les 2 chromosomes normaux vont dans le même gamète



gamète déséquilibré



trisomie tertiaire  
pour le petit dérivé

gamète déséquilibré

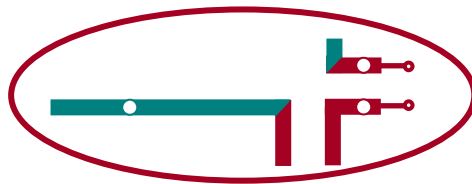
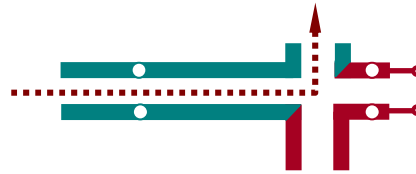


monosomie tertiaire  
correspondante

# Ségrégation 3:1

b - déséquilibres avec échange:

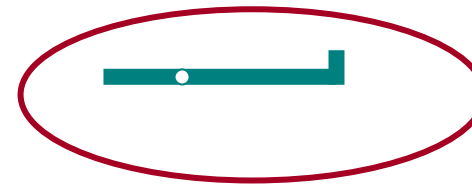
les 2 chromosomes transloqués vont dans le même gamète



gamète déséquilibré



trisomie pour  
l'un des chromosome normaux  
( 21, 13, 18 )



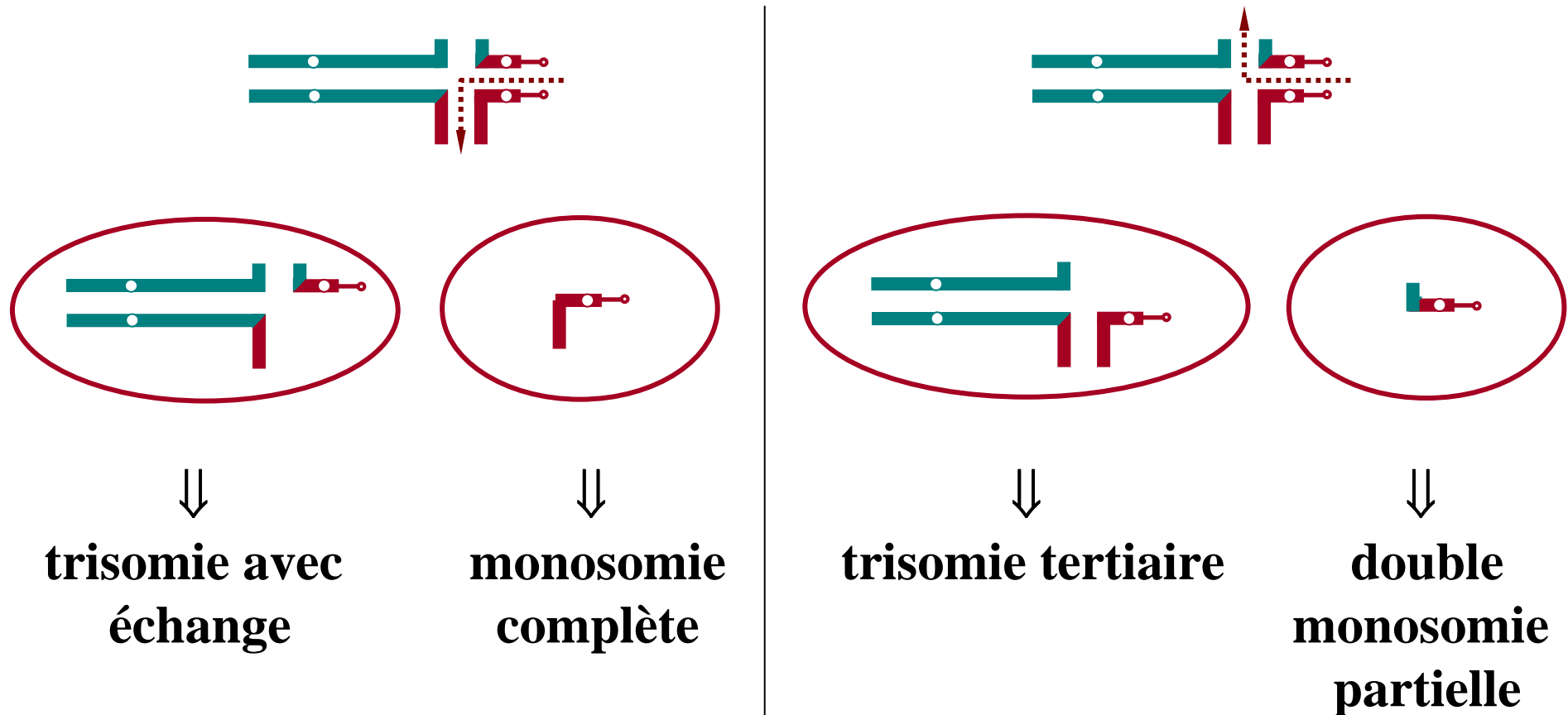
gamète déséquilibré



monosomie pour  
l'un des chromosome normaux

# Ségrégation 3:1

4 autres déséquilibres possibles  
en miroir des précédents ( non viables? )



# Ségrégation 4:0

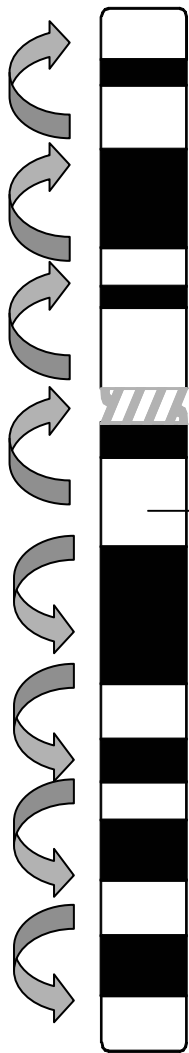
- **observée au niveau des gamètes**
- **exceptionnellement compatible avec un développement embryonnaire**

# **Cas particuliers**

## **Les translocations X;autosomes**

# translocations X; autosomes

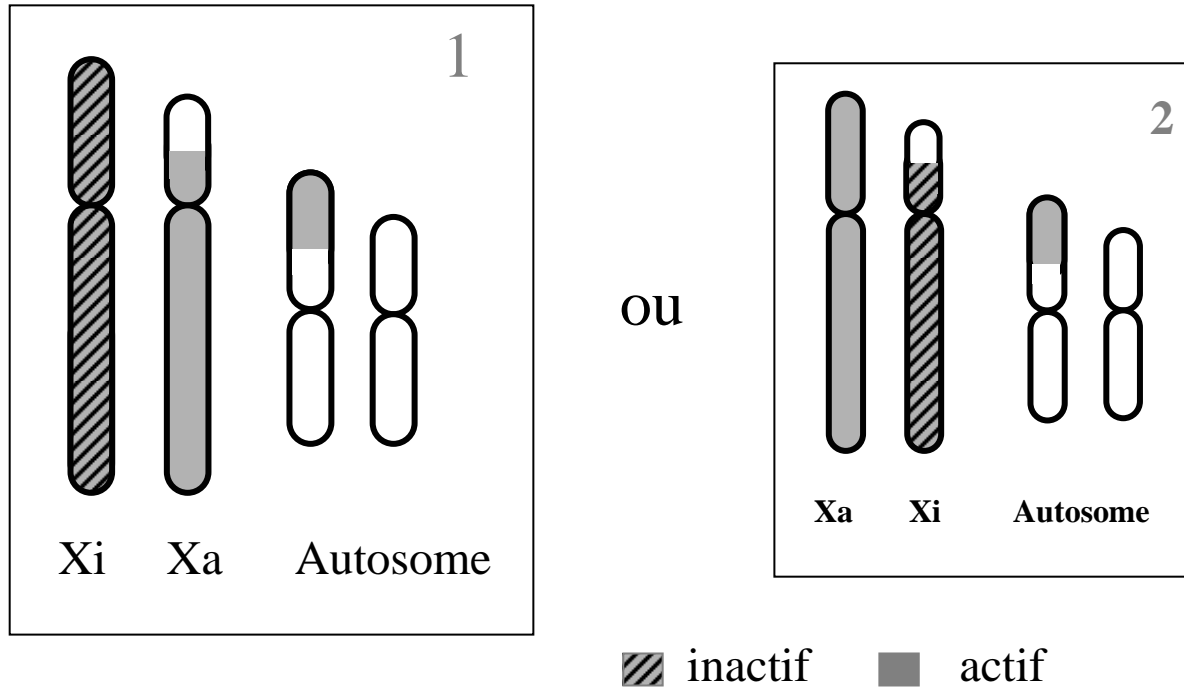
## Le centre d'inactivation



**XIC  
q13**

- **contient les éléments essentiels à l'inactivation**
- **XIST X inactive specific transcript**  
⇒ ARN de grande taille (17kb), pas de protéine
- **propagation en cis**
- **éléments-relais (LINES)**

# translocations X-autosome équilibrées



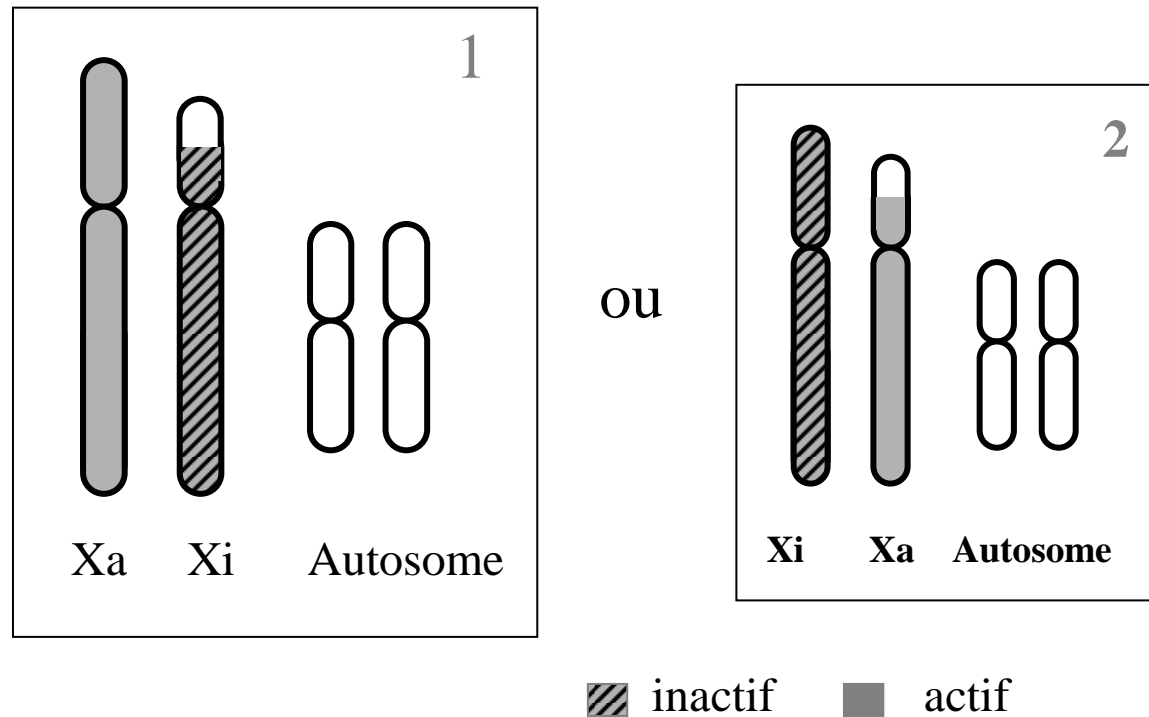
l' **X inactivé** est presque toujours l' **X normal** (1).



phénotype normal, avec dysgénésie  
gonadique dans certains cas



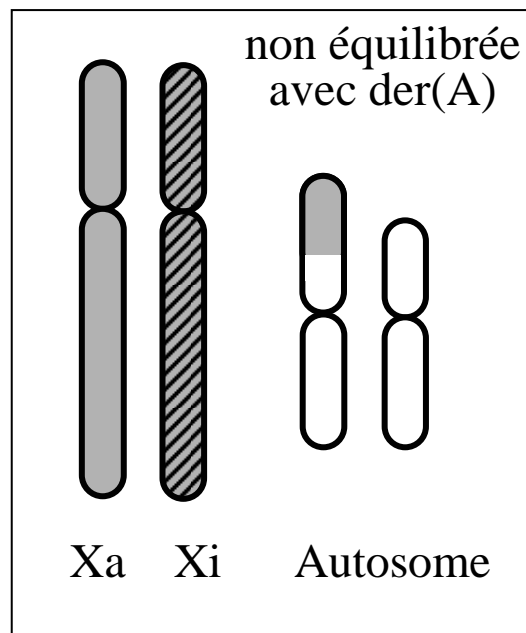
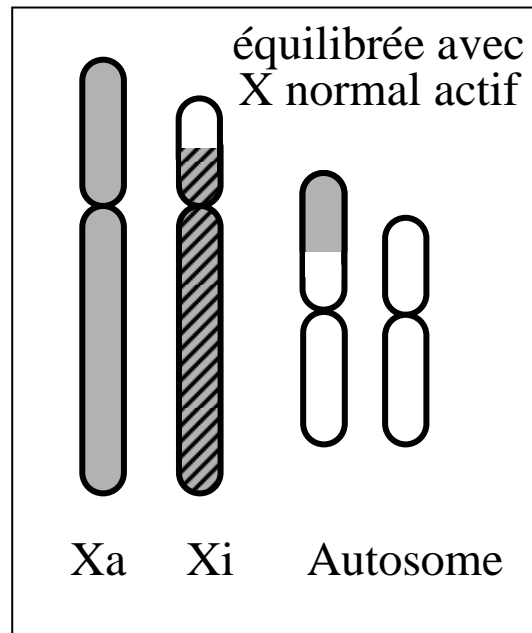
# translocations X-autosome non équilibrées



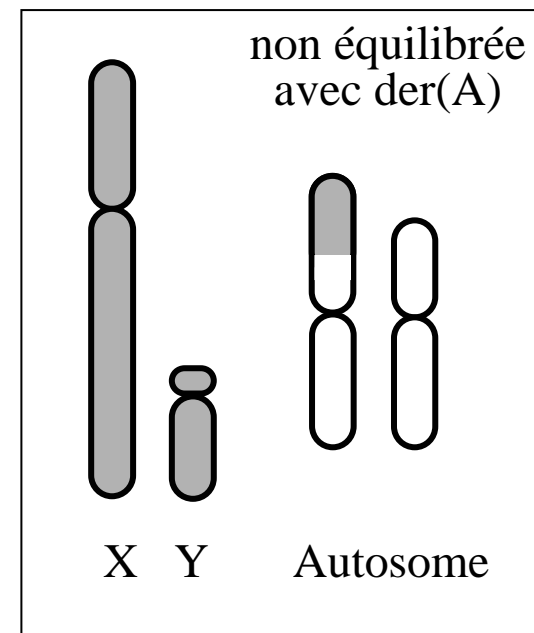
**l' X inactivé est presque toujours l'X transloqué (1).**  
**L' inactivation peut s'étendre au segment d'autosome transloqué**

# translocations X-autosome et disomie fonctionnelle

*Chez la fille*



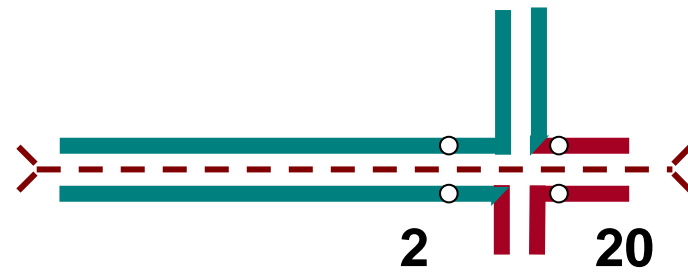
*Chez le garçon*



# **Exemples concrets**

**différents types de déséquilibre en relation  
avec le mode de recensement**

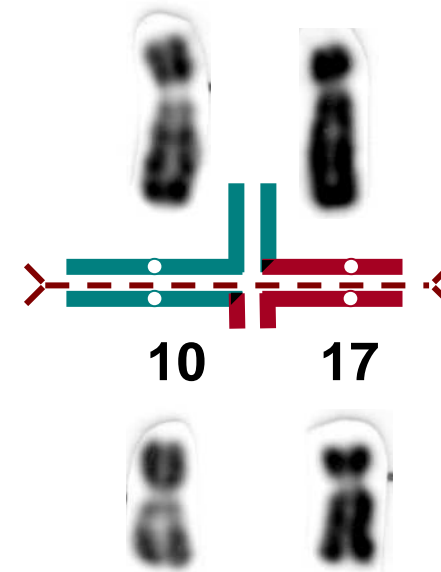
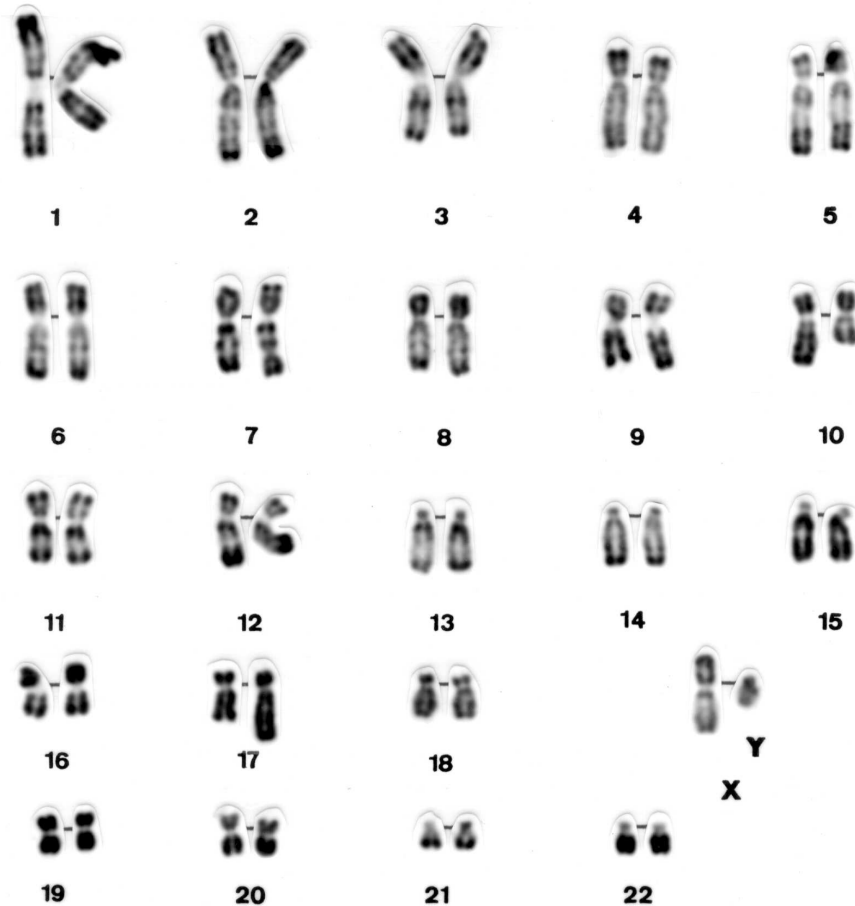
# t(2;20)(p13;q112)



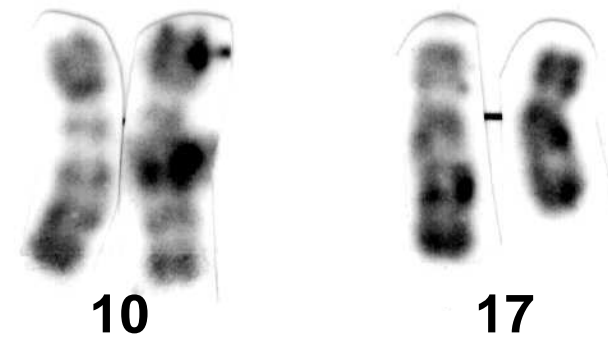
ségrégation adjacente 1 :

**FCS**

# t(10;17)(q23;q24)

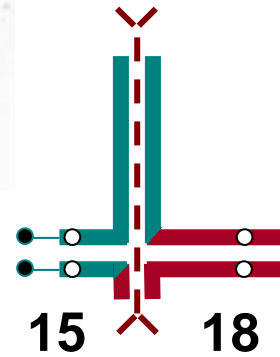
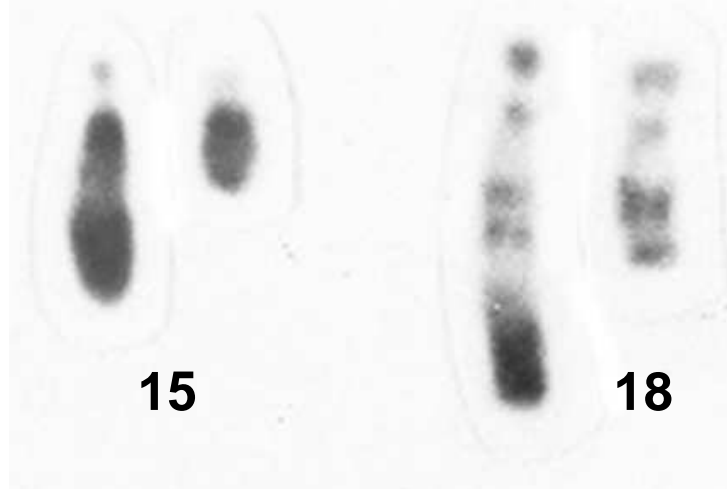


ségrégation **adjacente 1** observée

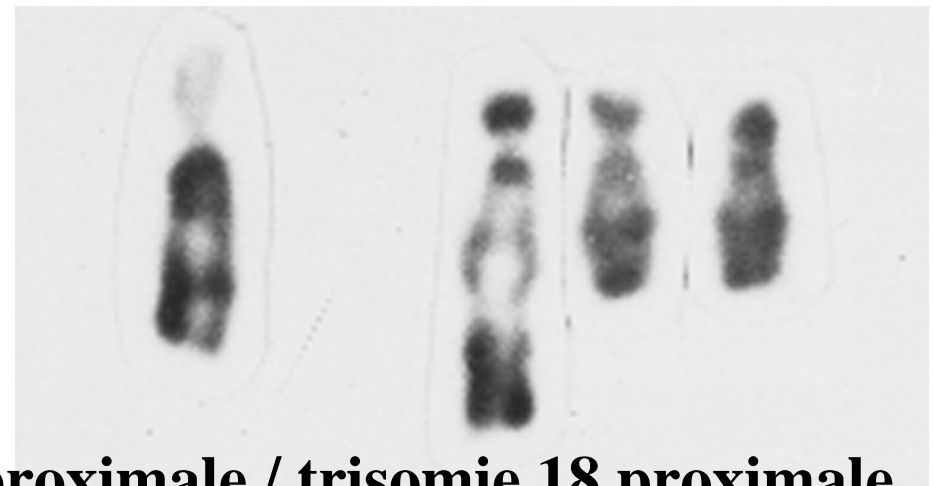


enfant malformé avec retard mental  
trisomie 10q / monosomie 17q

**t(15;18)(q14;q22)**

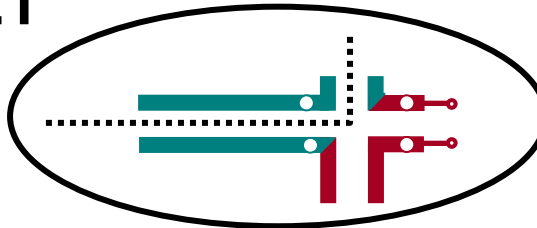
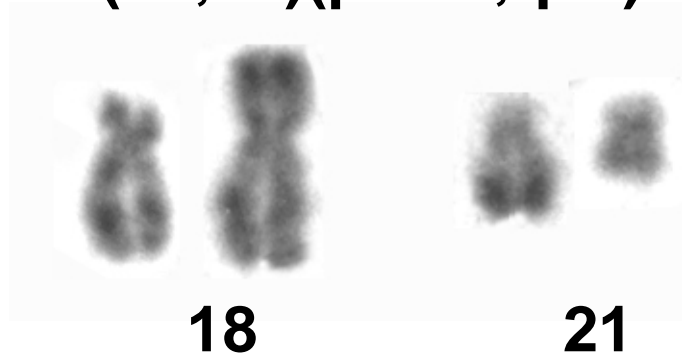


ségrégation **adjacente 2** observée

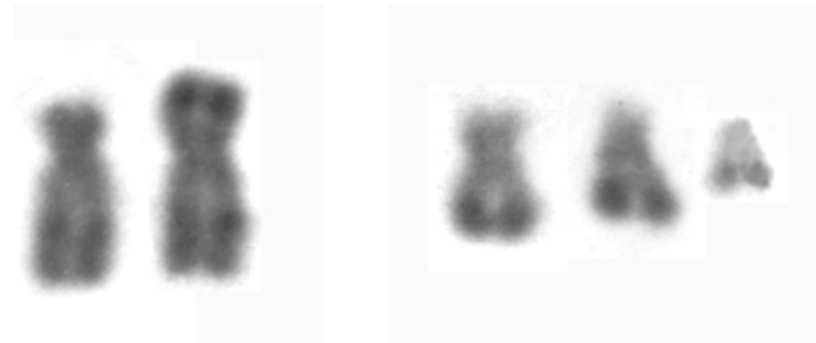


**monosomie 15 proximale / trisomie 18 proximale**

**t(18;21)(p11.2;q21)**

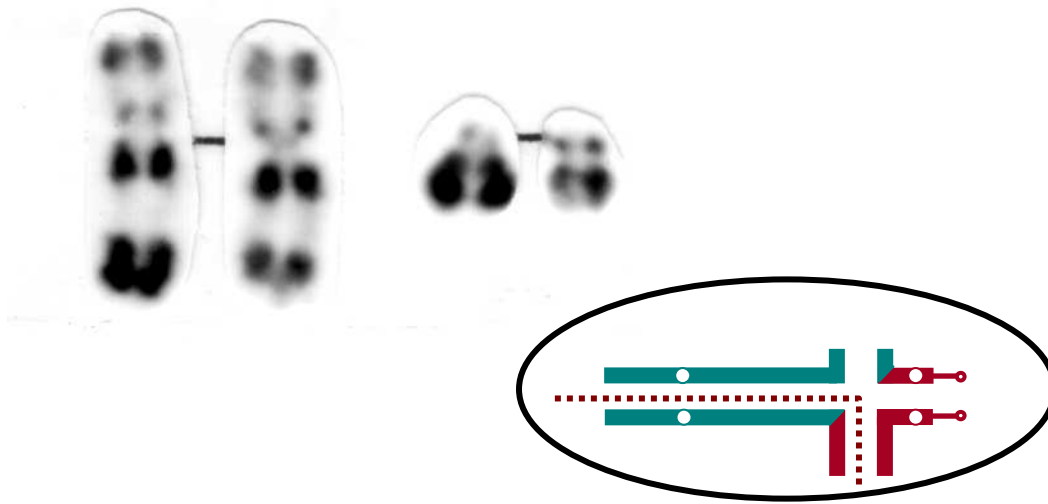


ségrégation **3:1** observée

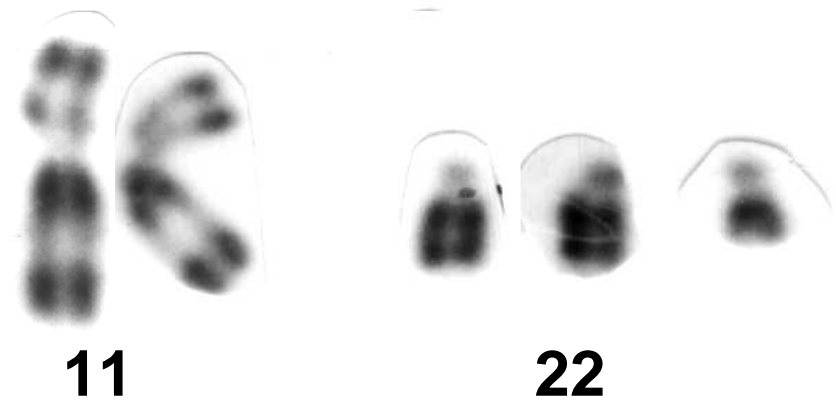


**18** **21**  
trisomie avec **échange**

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



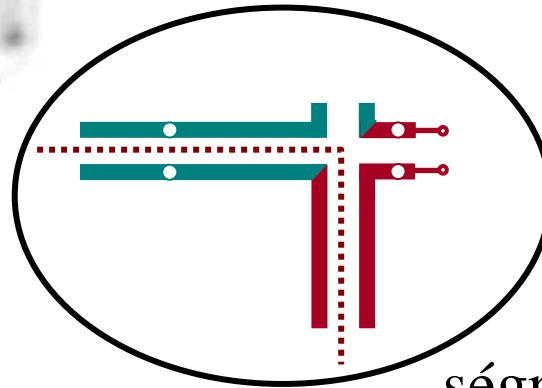
ségrégation **3:1** observée



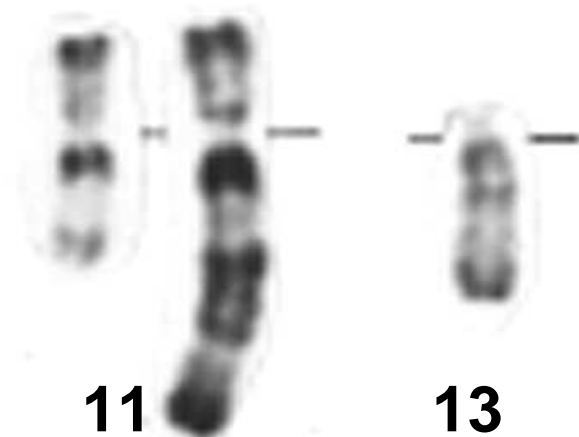
trisomie **tertiaire**



# t(11;13)(q25;q12)



ségrégation 1:3 observée

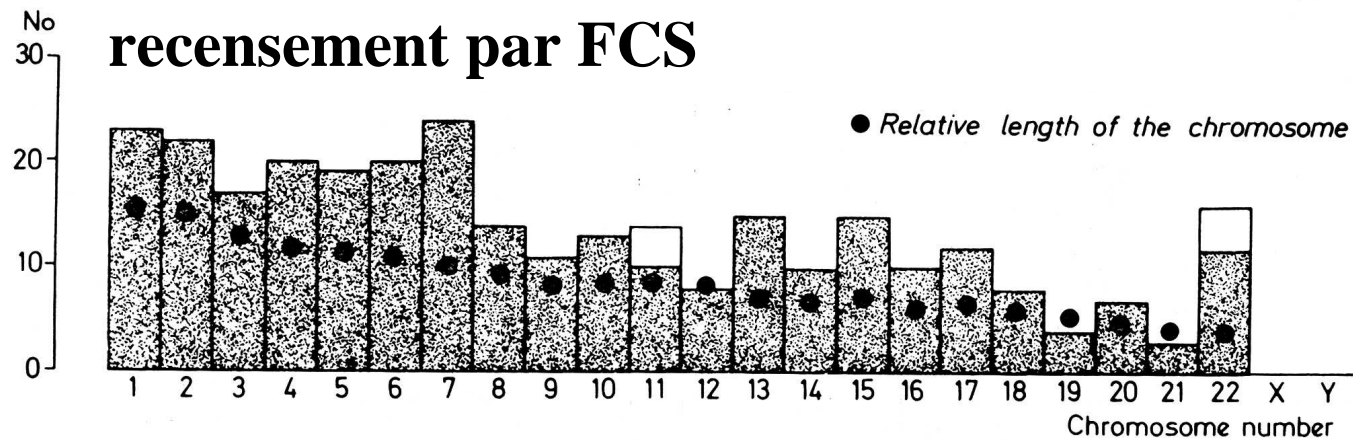
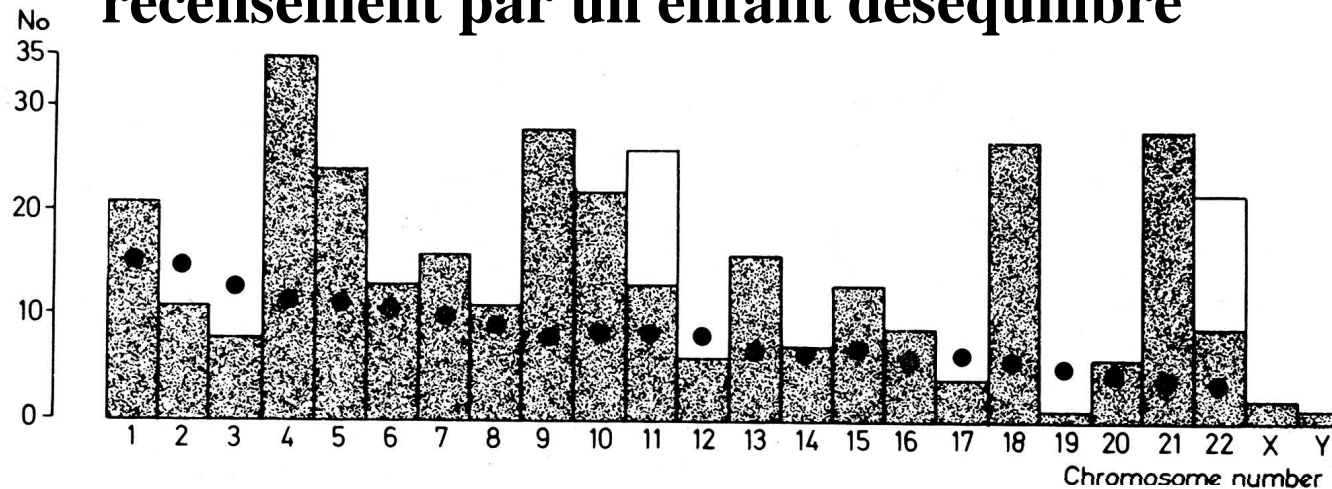


monosomie 11 distale  
monosomie 13 proximale

# Étude des ségrégations des t rcp dans les spermatozoïdes

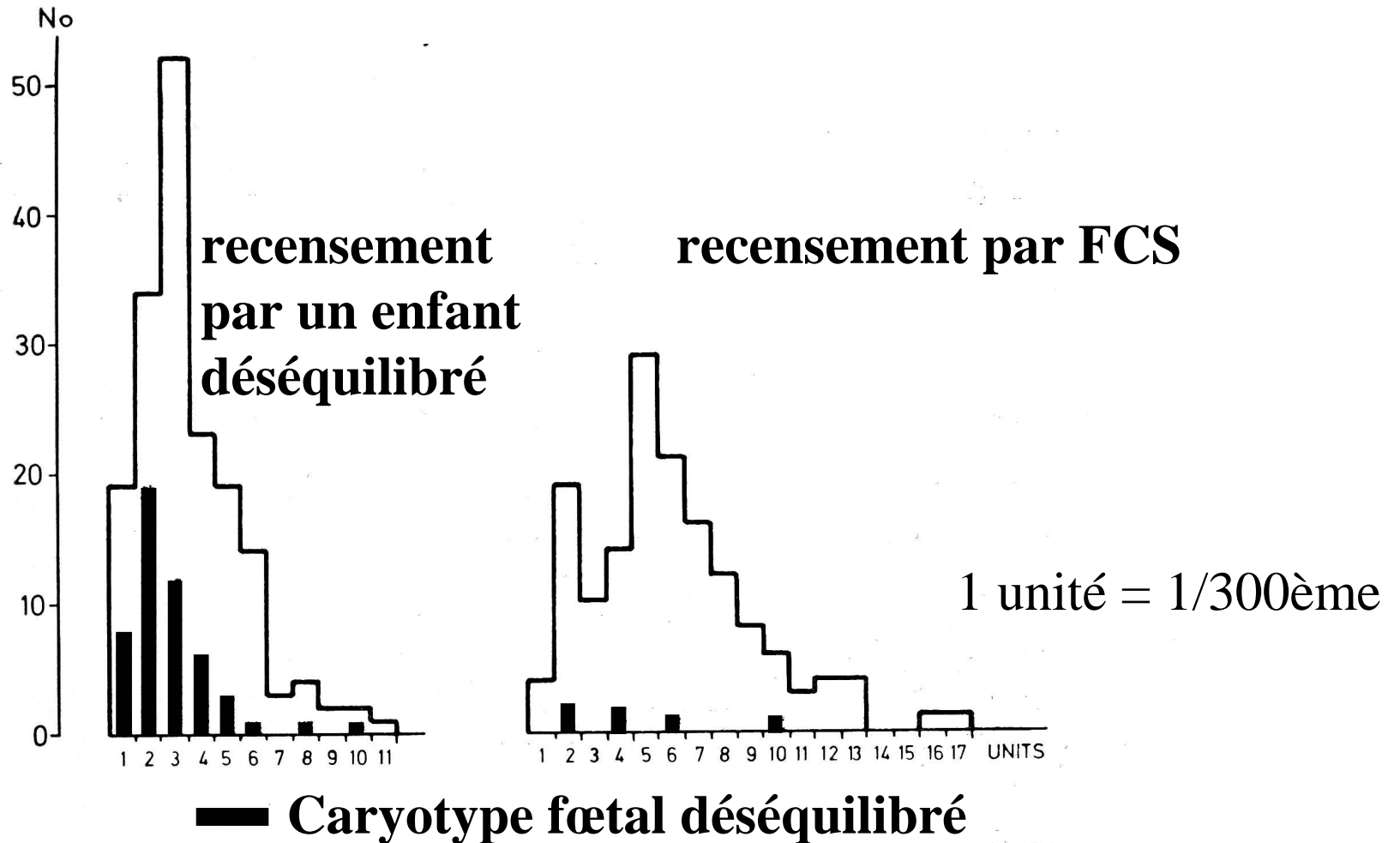
- grande variabilité selon le type
- fonction du sujet étudié

# Diagnostic prénatal: comparaison des chromosomes impliqués recensement par un enfant déséquilibré

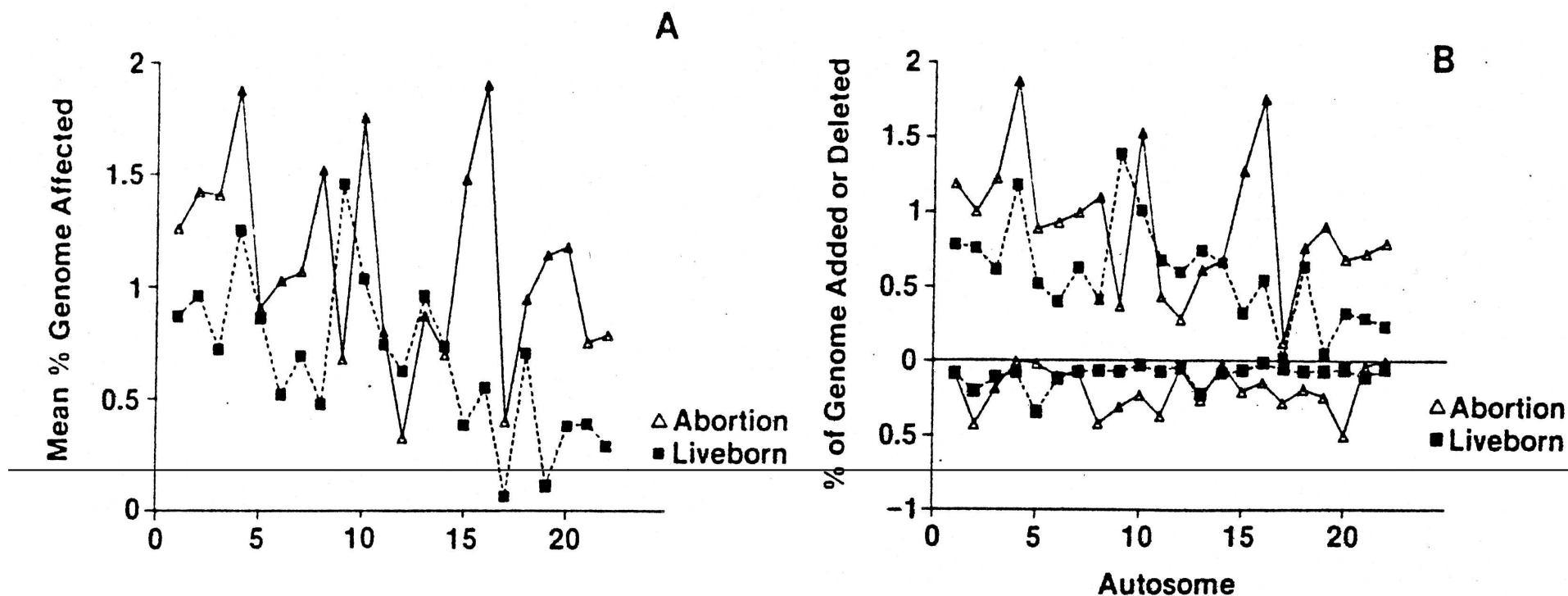


**certains chromosomes ( 4, 5, 9,10, 18 et 21) sont plus souvent intéressés par les t recensées à partir d' un enfant déséquilibré**

# Diagnostic prénatal: taille du déséquilibre

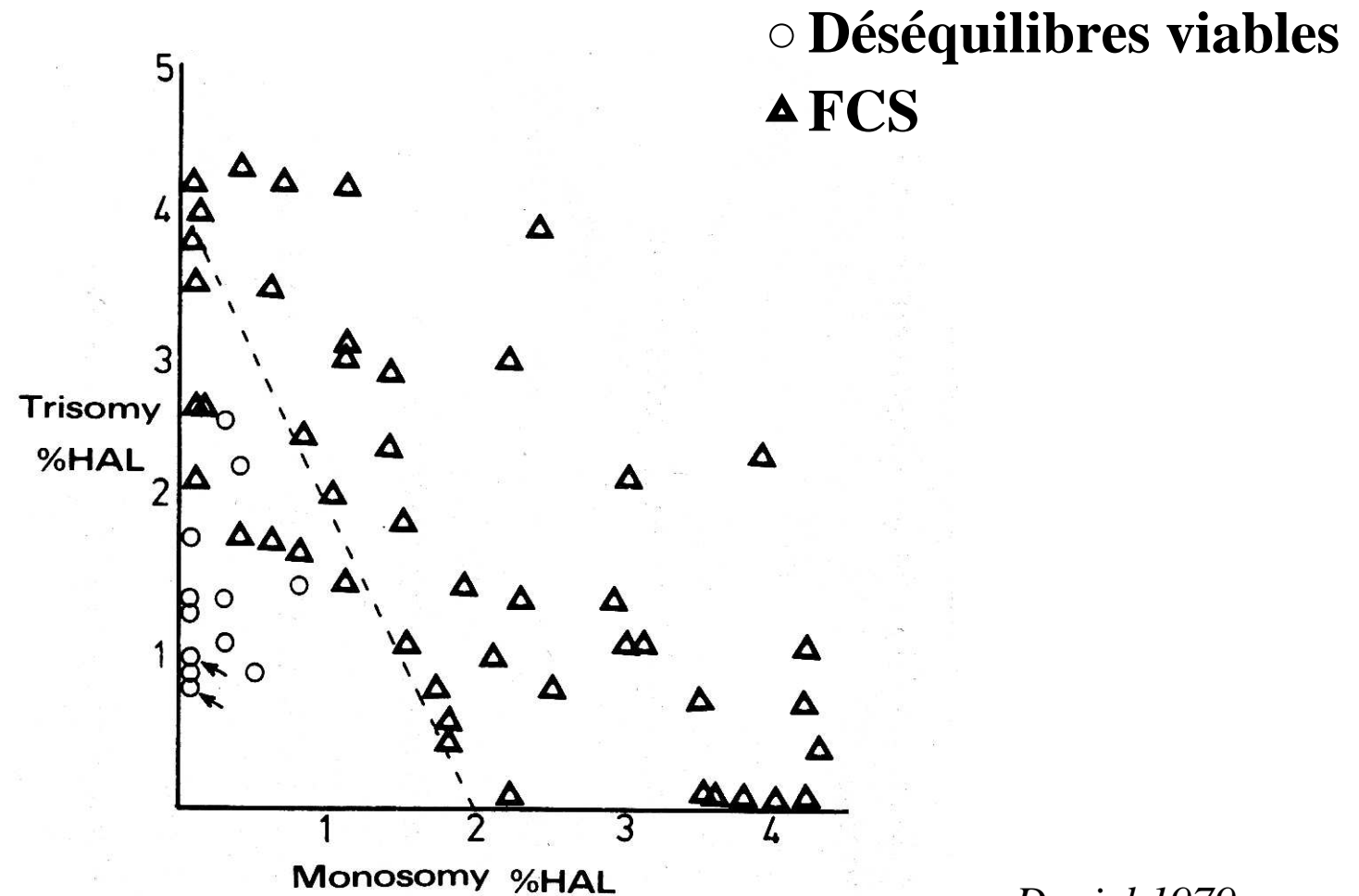


# Comparaison des déséquilibres pour chaque chromosome et selon le recensement FCS/ enfant déséquilibré



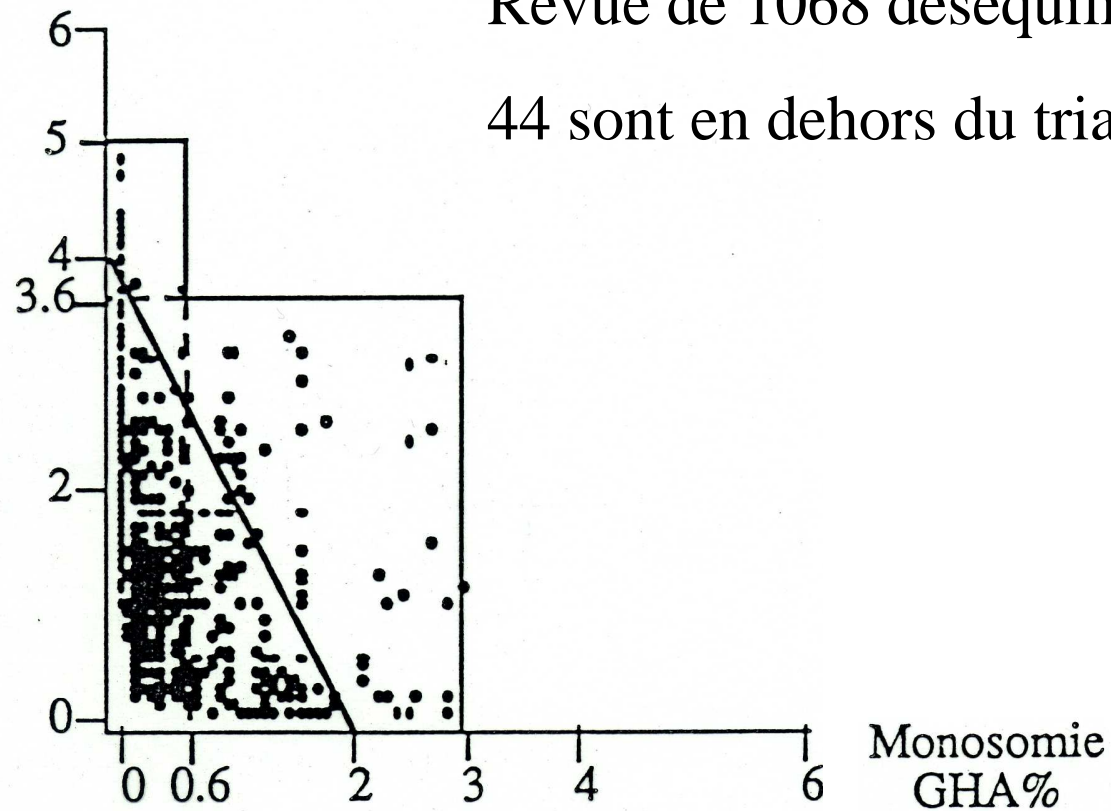
**Fig. 4.** Mean genomic imbalance in the two groups. A: Absolute imbalance of trisomy and monosomy. B: Mean trisomic imbalance above line zero, mean monosomic below.

# Taille du déséquilibre trisomie / monosomie



Daniel 1979

Trisomie  
GHA %

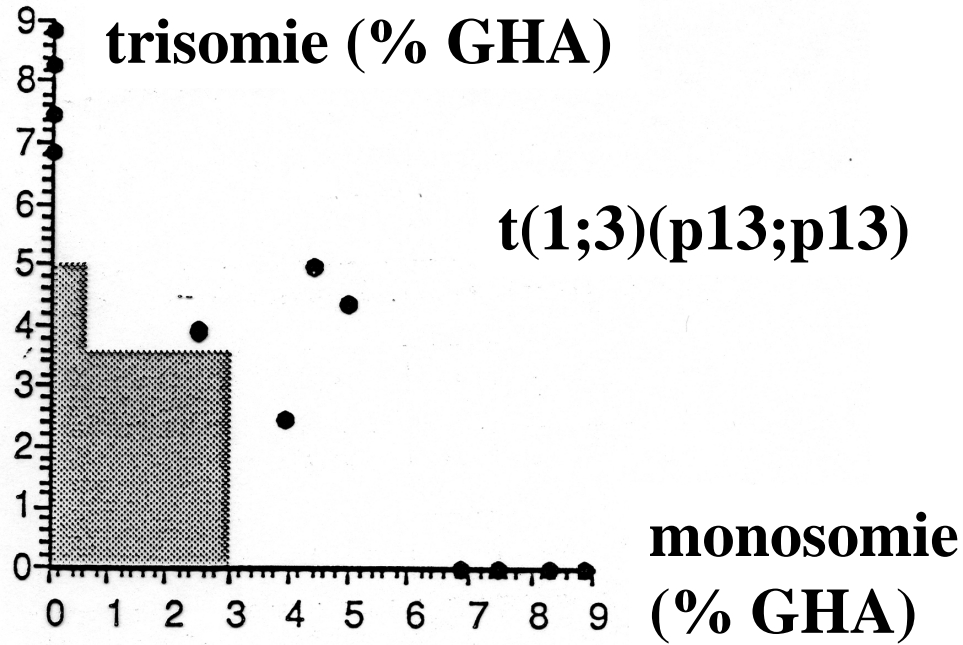


**Les déséquilibres sont potentiellement viables si l'une de 2 conditions suivantes est respectée:**

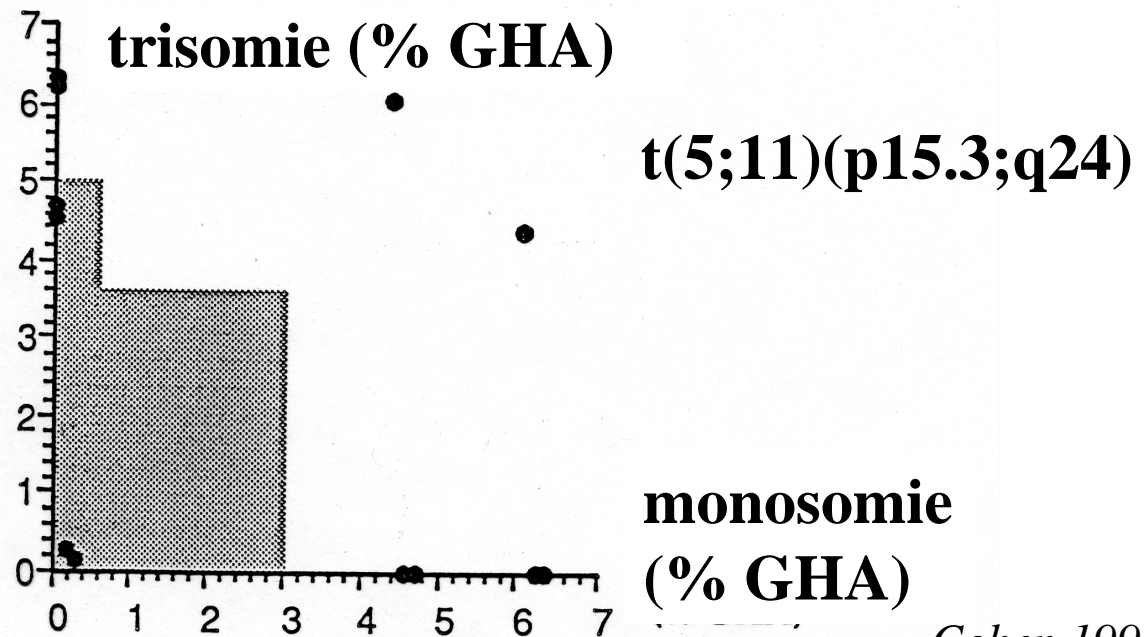
- **monosomie <3% et trisomie <3,6%**
- **monosomie <0,6% et trisomie <5%**

*Cohen 1994*

**translocation à  
risque nul de  
déséquilibre à  
terme**



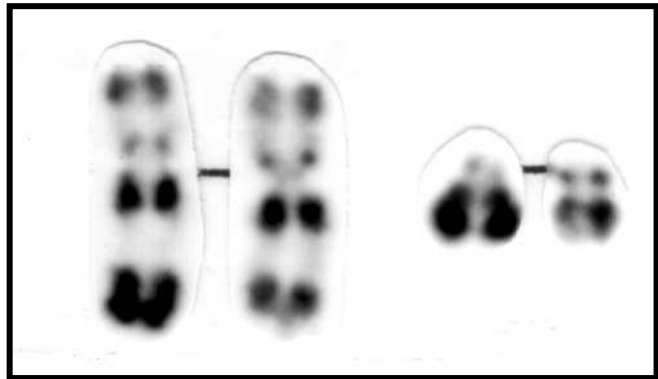
**Translocation à  
risque élevé de  
déséquilibre à  
terme**





Ségrégation préférentielle?

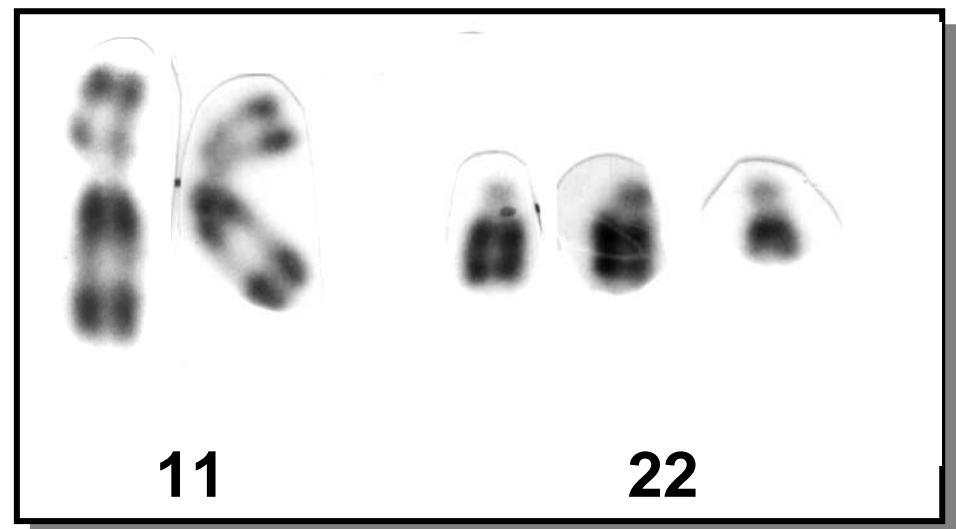
**t(11;22)(q23.3;q11.2)**



ségrégation 3:1

observée

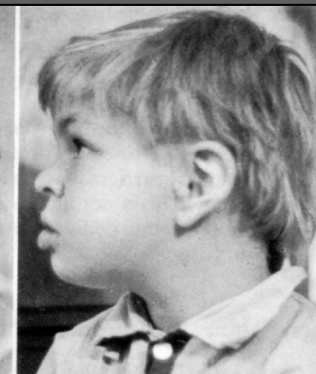
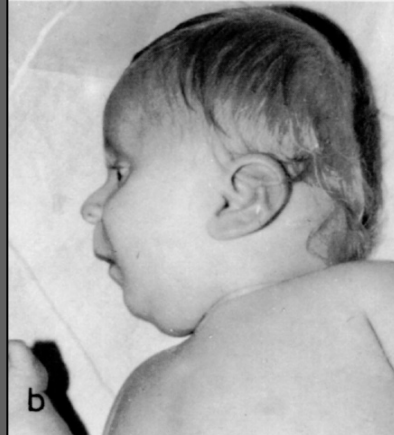
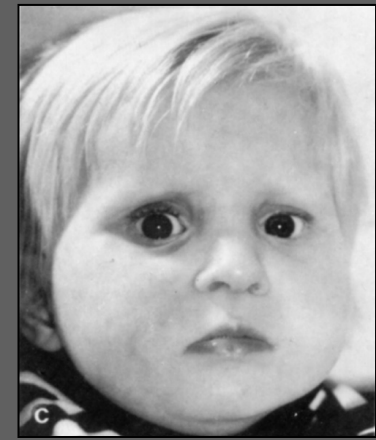
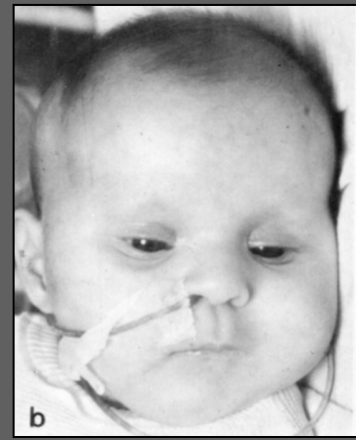
trisomie **tertiaire**



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

- **recensement**
  - **enfant malformé avec retard mental**  
**32 proposants: 31 d 'origine maternelle**  
**1 d'origine paternelle**
  - **porteur équilibré : infertilité ou FCS à répétition**
- **évaluation du risque**
  - **5,6% si mère porteuse**
  - **4,3% si père porteur**

# Phénotype + der(22)



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

## **45 diagnostics prénatals**

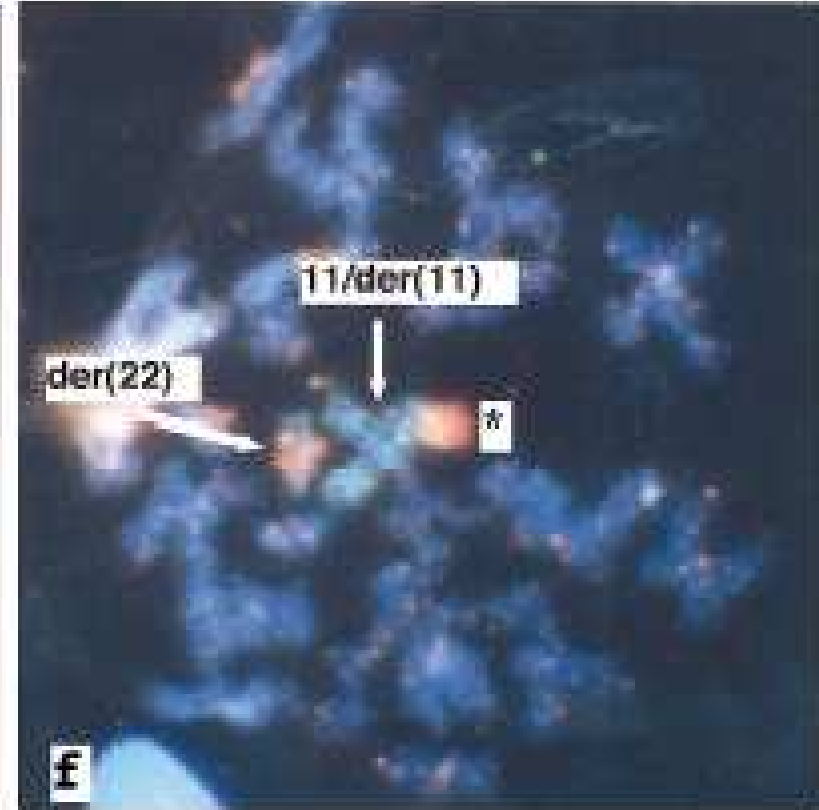
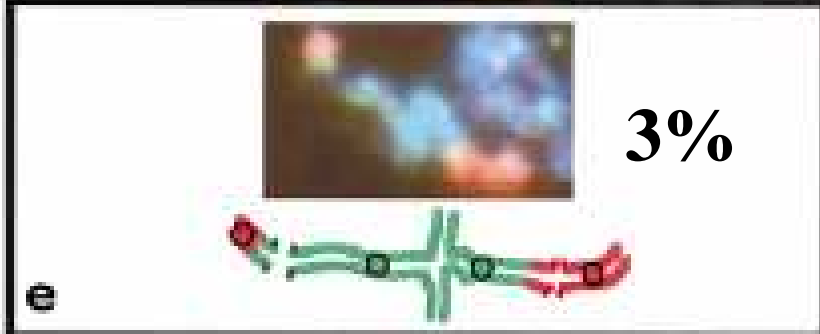
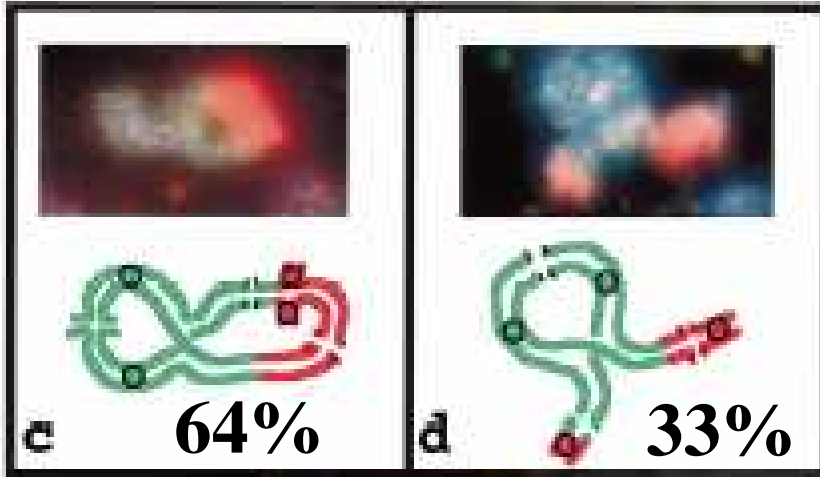
- **73.3% équilibrés**
- **20% normaux**
- **6,6% déséquilibrés avec +der(22)**

*Daniel 1989*

# **Le seul déséquilibre observé est 47,+ der (22)**

**- malségrégation 3:1 préférentielle du fait de l'asymétrie de la configuration du pachytène ?**

**- absence de CO sur le petit segment intercalaire du bras long du chromosome 22 produisant un der(22) univalent ségrégeant au hasard en MI?**



# Ségrégations observées en

## MII

Déséquilibres attendus

40%

MII observés

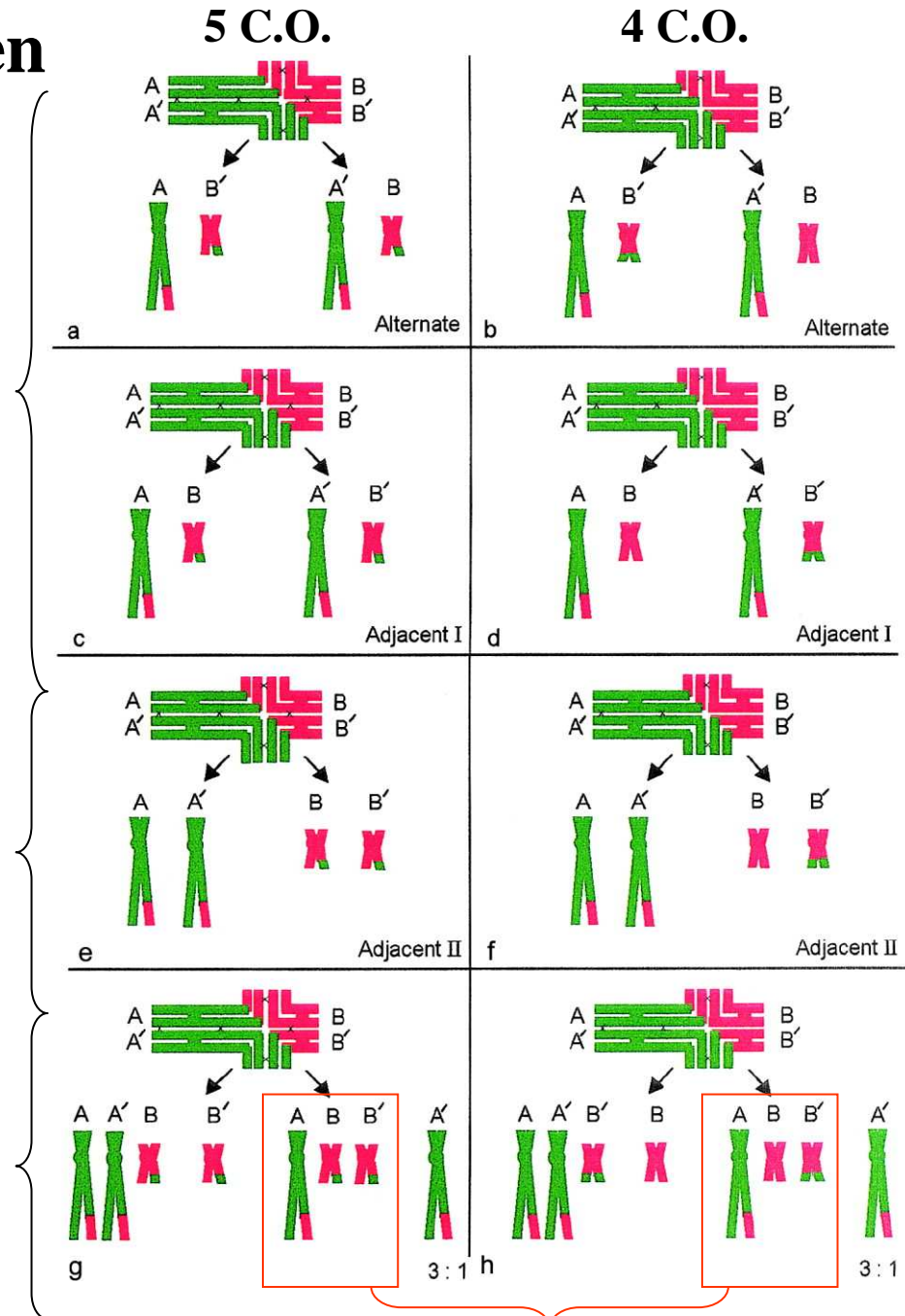
80%

9%

9%

11%

11%



**+der(22)**

*Armstrong 2000*



- **pas de ségrégation préférentielle**
- **sélection postzygotique**

# Conseil génétique

**Principe : évaluer la viabilité des déséquilibres**

- **Prédiction du déséquilibre**
  - **chromosomes en cause et points de cassure**
  - **taille des segments transloqués**
  - **segments centriques vs segments transloqués**
  - **monosomie vs trisomie**
  - **diagramme au pachytène**
- **Arbre généalogique et indication**
- **Données de la littérature**