

Les mutations chromosomiques

I- Généralités

- Les mutations chromosomiques appelées aussi les aberrations chromosomiques sont dues à des changements (modifications) qui touchent le nombre ou la structure des chromosomes.
- Ces mutations peuvent s'observer de manière constitutionnelle, elles sont alors présentes dès la naissance, accident avant la fécondation (au niveau des gamètes) ou dans les premières divisions du zygote.
- Soit de manière acquise, il s'agit d'une mutation somatique qui apparaît secondairement durant la vie. En général liée à un processus de transformation maligne et limité à l'organe concerné.
- On reconnaît par ailleurs les mutations dites homogènes (quand toutes les cellules examinées portent la modification). Les mutations en mosaïque quand une fraction seulement des cellules est porteuse de la modification.

II- Les changements dans le nombre des chromosomes

A- Aneuploïdie

1) Aneuploïdie homogène

- la perte d'un chromosome entier = monosomie.
- la présence d'un ou de plusieurs chromosomes surnuméraires : trisomie, tétrasomie, pentasomie.
- Sont dus à une anomalie de la disjonction au cours de la méiose (accident de ségrégation en méiose I ou II).

a- Les monosomies

- Les monosomies des autosomes sont non viables et provoquent des fausses couches du premier trimestre.

- Pour les chromosomes sexuels, seule la monosomie 45, XO est viable (syndrome de Turner).

b- Les trisomies

- Les trisomies des autosomes : exemple : 47, XX, +21 ou 47, XY, +21 (Syndrome de Down).

- Les trisomies des gonosomes : sont beaucoup plus fréquentes

47, XXX (Syndrome Triple X)

47, XXY (Syndrome de Klinefelter)

c- Les tétrasomies et les pentasomies

Elles ne sont viables que pour les chromosomes sexuels.

2) Aneuploïdie en mosaïque

Autosomes : trisomies mosaïques 21, 13, 18, 8, 9, 20, 22,... sont compatibles avec la survie.

Gonosomes : trisomies, tétrasomies, pentasomies X et Y sont compatibles avec la survie.

B- Polyplôidie

1) Les triploïdies : sont dues à des accidents de la fécondation, la plus fréquente des polyplôidies est caractérisée par la présence de 3 lots haploïdes ($3n$) : 69, XXX ou 69, XYY ou 69, XXY. Les triploïdies sont rares chez l'enfant vivant et fréquentes dans les avortements spontanés.

2) La tétraploïdie : $4n=92$ chromosomes (non viable). Survient lors de la duplication de l'ADN non suivie d'une division cellulaire cytoplasmique.

III- Les changements dans la structure des chromosomes

- Ces changements touchent un, deux ou plusieurs chromosomes (remaniements chromosomiques complexes). Elles résultent d'une cassure de l'ADN, suivie d'une réparation anormale (échange, perte, inversion,...).

- Cette réparation produit un recollement anormal (translocation, délétion, inversion,...).

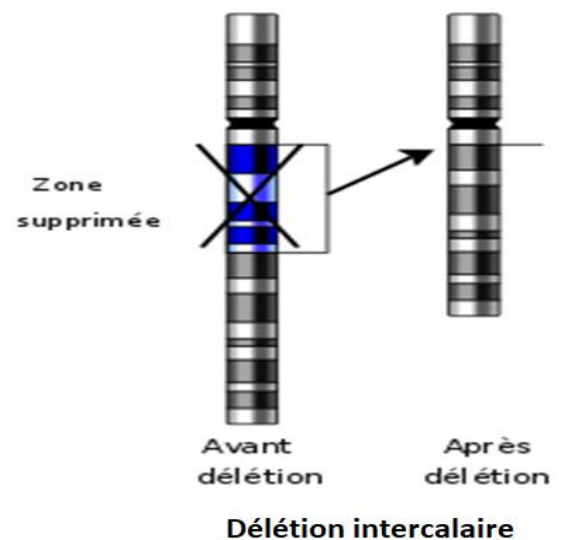
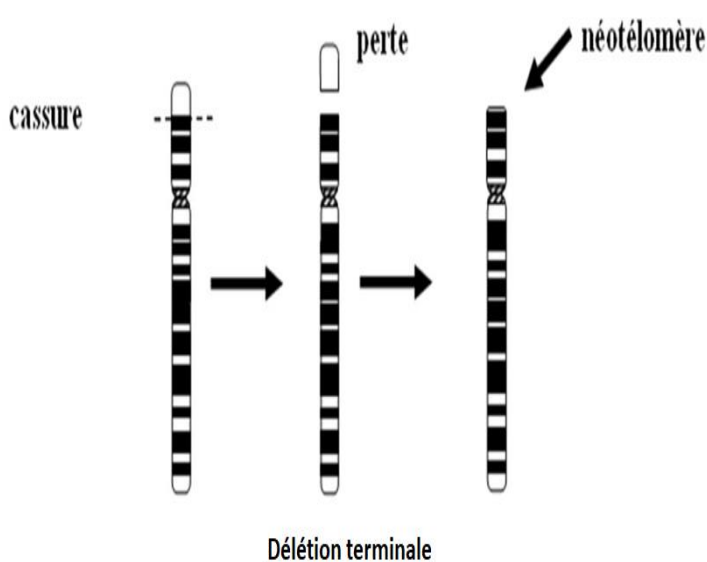
- Cette cassure est aléatoire mais il existe certaines régions préférentielles.

- Ces changements sont la conséquence d'un réarrangement du matériel chromosomique.
- Si le réarrangement ne s'accompagne ni de perte ni de gain de matériel génétique, le changement est dit équilibré et n'a habituellement pas de traduction clinique.
- Dans le cas contraire, on parle de changement déséquilibré, qui s'accompagne le plus souvent de manifestations cliniques d'autant plus marquées que le déséquilibre est important.

A) Les types et mécanismes des changements de structure touchant un (1) chromosome

1) Délétion :

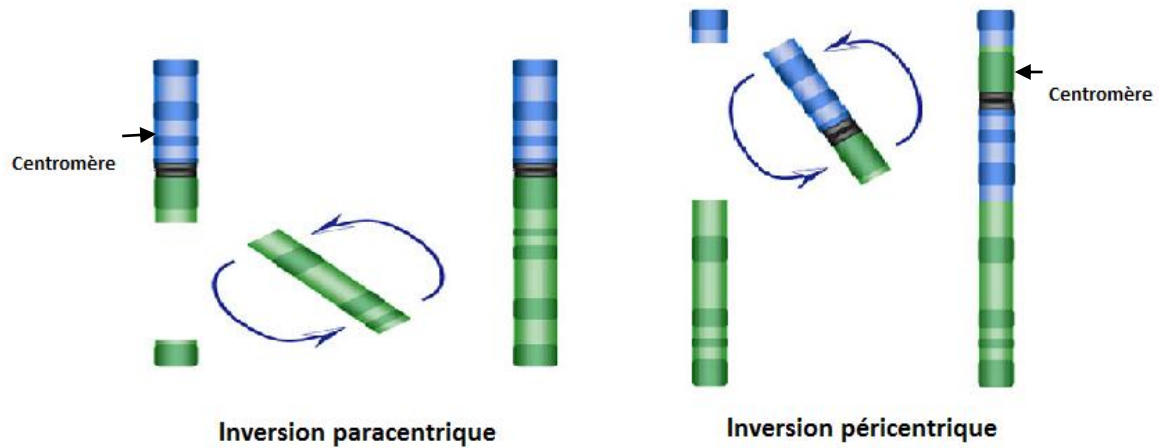
- Une délétion résulte d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal : **délétion terminale.**
- Ou de deux (2) cassures sur un même bras avec perte du segment intercalaire : **délétion intercalaire.**



2) Inversion :

- Une inversion résulte de deux (2) cassures sur un même chromosome suivies de recollement après inversion du segment intermédiaire.
- **L'inversion est paracentrique** si les points de cassure sont localisés sur un même bras chromosomique.

- **L'inversion est péricentrique** si les points de cassure sont localisés de part et d'autre du centromère.

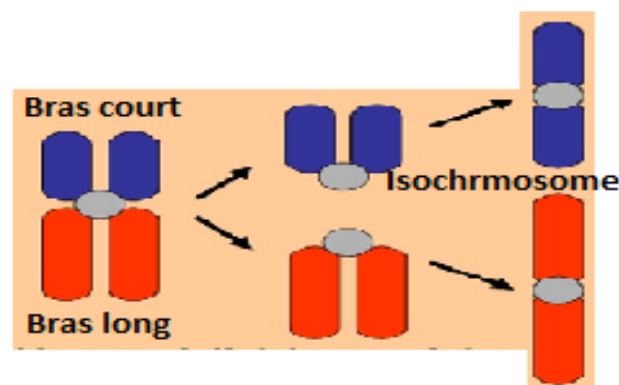


3) Duplication :

- Une duplication se définit comme la répétition une ou plusieurs fois d'un segment de chromosome. Le segment dupliqué peut être :
- Dans la même orientation que le segment d'origine c'est une **duplication directe** (en tandem).
- Inversé à 180° par rapport au segment d'origine. C'est une **duplication indirecte** (en miroir).

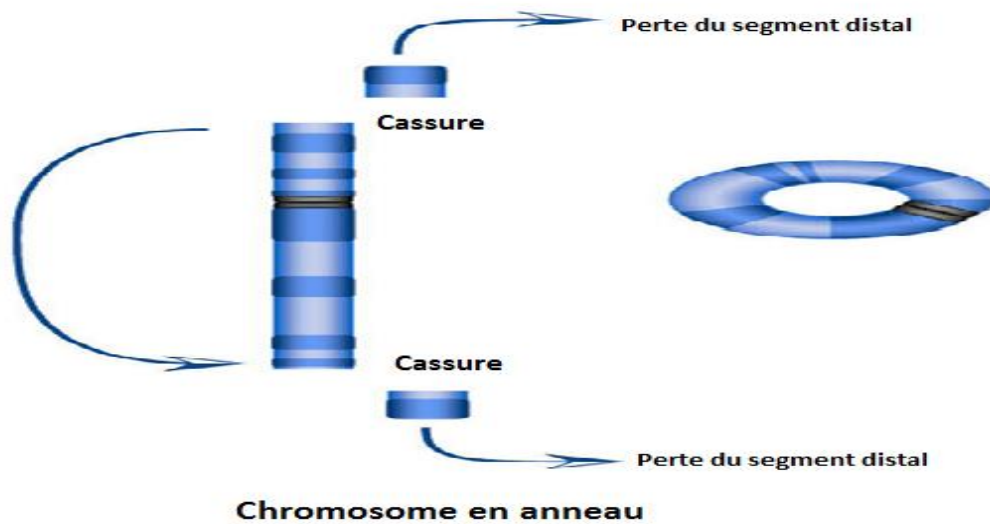
4) Isochromosome :

Il est formé de deux (2) bras longs ou de deux (2) bras courts d'un même Chromosome avec perte de l'autre bras.



5) Chromosome en anneau :

Il résulte d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie par un recollement avec perte des segments distaux. Un anneau est une structure instable en mitose et lors de la gamétogenèse.

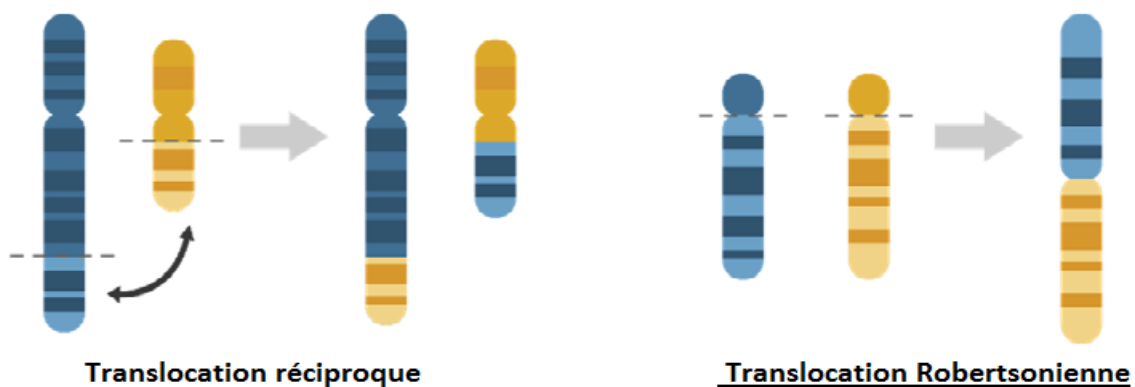


B) Les types et mécanismes des changements de structure touchant deux (2) ou plusieurs chromosomes

1) Translocation réciproque : Caractérisée par deux (2) cassures sur deux (2) chromosomes différents et recollement après échange des segments distaux.

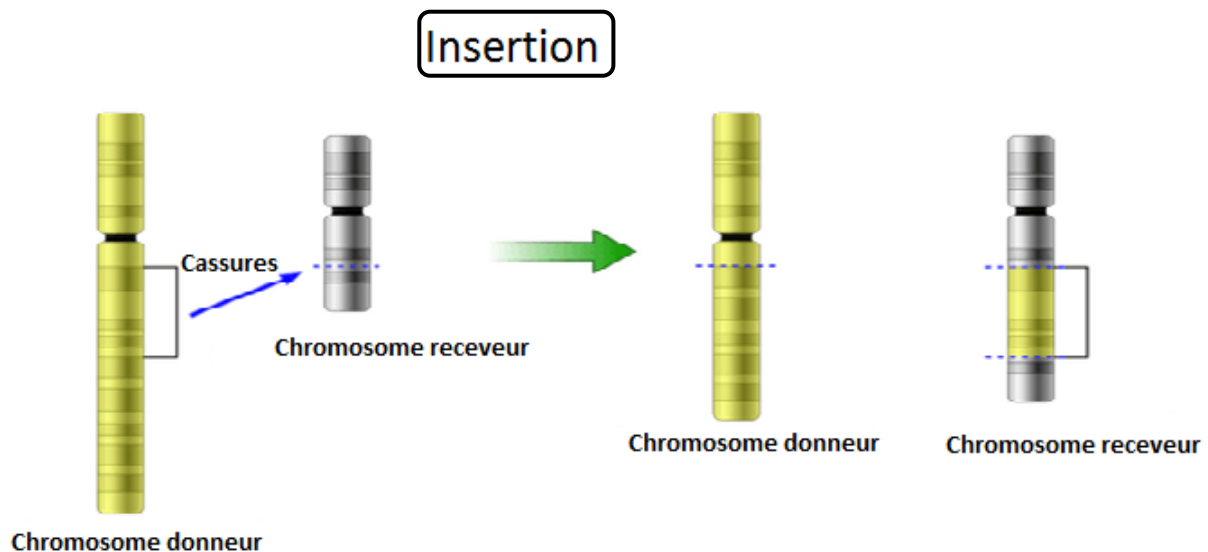
2) Translocation Robertsonienne :

- Se définit comme la fusion centrique de deux (2) chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21, 22). La translocation porte les deux (2) bras longs des chromosomes impliqués (séquences codantes) avec la perte d'une partie des bras courts.



3) Insertion :

- Elle résulte d'un mécanisme à trois (3) cassures, deux (2) sur le chromosome donneur et une (1) sur le chromosome receveur. Le chromosome donneur et receveur peuvent être un seul et même chromosome (insertion intrachromosomique).
- Le segment inséré peut conserver son orientation par rapport au centromère ou prendre une orientation inverse.



Bibliographie:

- 1- Griffiths, Anthony.J.F.Miller, Jefferey. H. SUZUKI, DAVIDT. 3éd.Introduction à l'analyse génétique. Paris: de boeck; 2002,
2. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:81. doi:10.1186/1750-1172-7-81
- 3- Kamalakar A, Harris JR, McKelvey KD, Suva LJ. Aneuploidy and Skeletal Health. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):376-382. doi:10.1007/s11914-014-0221-4
- 4- Macias G, Riley C. Trisomy 13: Changing Perspectives. *Neonatal Network.* 2016;35(1):31-36. doi:10.1891/0730-0832.35.1.31
- 5- Williams GM, Brady R. Patau Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538347/>. Accessed April 16, 2020.