

## **LE CARYOTYPE HUMAIN ET SES ANOMALIES**

*Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI*

### **PLAN**

#### **INTRODUCTION**

#### **PRINCIPE ET TECHNIQUE DE CARYOTYPE**

#### **CARYOTYPE HUMAIN NORMAL :**

- I- Structure du ch. métaphasique**
- II- Structure du ch. métaphasique**
- III- Nomenclature**

#### **PRINCIPALES ANOMALIES DU CARYOTYPE EN PATHOLOGIE HUMAINE :**

- I- Anomalies de nombre :**
  - A- La polyploïdie**
  - B- Les aneuploïdies**
- II- Les anomalies de structure :**
  - A- Les anomalies portant sur un chromosome**
  - B- Les anomalies portant sur les 2 chromosomes**

#### **INDICATIONS DU CARYOTYPE :**

- I- Période néonatale**
- II- Le nouveau-né et l'enfant**
- III- L'adulte**

#### **CONTRES INDICATIONS**

#### **CONCLUSION**

# LE CARYOTYPE HUMAIN ET SES ANOMALIES

*Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI*

## INTRODUCTION :

- Le caryotype est l'identification et le classement des chromosomes d'un individu. C'est donc la configuration chromosomique d'un sujet.
- Les chromosomes sont la forme de regroupement que prend la chromatine nucléaire lors de toute mitose, afin d'être facilement distribué aux 2 cellules filles et de façon équitable.
- La morphologie et le nombre de ch. Sont constants et caractéristiques de l'espèce considérée. Notre espèce possède 46 chromosomes disposés en 23 paires.
- Le caryotype révèle un grand intérêt notamment en cytogénétique dont il est l'examen clef.
- Son étude permet de diagnostiquer les anomalies ou aberrations chromosomiques.
- Il s'agit d'une analyse relativement lourde et onéreuse. En conséquence, les indications doivent être soigneusement réfléchies.

## PRINCIPE ET TECHNIQUE DE CARYOTYPE :

- Les chromosomes ne sont visibles que dans les cellules en division, au stade de la métaphase.
- On fait donc appel à :
  - \* soit à des cellules à haute indice de division : cellules cancéreuses, cellules de la moelle hématogène, cellules des villosités chorales. En fait, l'étude de ces dernières est réservée à des indications particulières.
  - \* soit à des cellules en culture (bas indice de division) : on utilise en routine : les lymphocytes sanguins stimulés par la phytohéماغglutinine (PHA). On peut aussi utiliser des fibroblastes cutanés, cellules amniotiques ou cellules tumorales.
- Les modalités techniques :
  - \* mise en culture (après prélèvement veineux) de 5 à 10 gouttes + sérum + un mitogène (PHA) + antibiotique.
  - \* Blocage des cellules en métaphase par la colchicine, après 2 – 3 jours de culture à 37°C.
  - \* Choc hypotonique : pour disperser les chromosomes (KCl).
  - \* Fixation par un mélange Alcool – Ac. acétique.
  - \* Etalement sur une lame.
  - \* Observation au microscope optique après marquage en bandes (=coloration).
  - \* Les meilleurs mitoses sont photographiées et les ch. Sont alors découpés et classés par paires.
- Les techniques de marquage par bandes : permettent de mettre en évidence 400 à 500 bandes de topographie constante et caractéristiques d'une paire chromosomique donnée :
  - \* Les bandes G (Giemsa) : obtenues par digestion trypsinique modérée des ch. suivie d'une coloration au Giemsa. Elles sont les plus utilisées en raison de leur facilité d'obtention.
  - \* Les bandes Q : obtenues après coloration par la moutarde de Quinacrine. Sous UV les ch. Présentent des bandes fluorescentes, de même que les bandes G.
  - \* Les bandes R (reverses) : obtenues après dénaturation thermique ménagée des ch. puis Giemsa.
  - \* D'autres techniques de bandes : sont réservées à des indications plus spécialisées :
    - Les bandes C : correspondent à l'hétérochromatine centromérique (1, 9, 16, Yq).
      - technique de haute résolution : analyse des ch. en prométaphase. A ce stade les ch. sont étirés et la résolution est plus que doublée (800 – 1000 bandes / caryotype).

## CARYOTYPE HUMAIN NORMAL :

### I- Structure du ch. métaphasique :

- En métaphase, les chromosomes sont faits de 2 chromatides sœurs, réunies par le centromère (ou

constriction primaire). Ce qui définit : un bras court : p, et un bras long : q.

- La position du centromère définit l'indice centromérique :  $p / (p+q)$  = longueur du bras court sur la longueur totale du chromosome.

- On peut individualiser 3 groupes :

\* Chromosomes métacentriques : ( $IC = 1/2$ ) : centromère au milieu : 1, 3, 16, 19, 20.

\* Chromosomes acrocentrique : ( $IC \approx 0$ ) : centromère terminal : 13, 14, 15, 21, 22 (D+G).

\* Chromosomes submétacentriques : ( $0 < IC < (1/2)$ ) : centromère en position intermédiaire : les restants.

## II- Structure du ch. métaphasique :

- Le caryotype normal comporte 46 chromosomes, répartis en /

\* 29 paires d'autosomes de 1 à 22, par ordre de taille décroissante.

\* 1 paire de ch. sexuels ou gonosomes : XY chez l'homme et XX chez la femme.

- Jusqu'à ces dernières années, comme il n'y avait pas de techniques de coloration en bandes qui permettent l'identification précise de chaque ch., on les classait en fonction de leur taille et de la position du centromère. On a donc 7 groupes :

\* Le groupe A : 1, 2, 3.

\* Le groupe B : 4, 5.

\* Le groupe C : 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et X.

\* Le groupe D : 13, 14 et 15.

\* Le groupe E : 16, 17 et 18.

\* Le groupe F : 19, 20.

\* Le groupe G : 21, 22 et Y.

## III- Nomenclature :

- La formule chromosomique normale de l'homme : 46, XY.

La femme : 46, XX.

- Chaque bras de ch. est divisé en régions numérotées de 1 à 3, chaque région est divisée en bandes numérotées, et certaines bandes en sous bandes.

- Donc pour la précision d'une zone sur un ch. on utilise : le numéro du ch., bras court ou bras long, région, bande, sous bande.

Exp. : Xq 2, 7, 3 : bras long du ch. X, région 2, bande 7, sous bande 3.

## PRINCIPALES ANOMALIES DU CARYOTYPE EN PATHOLOGIE HUMAINE :

- Une anomalie chromosomique peut être :

\* soit homogène : présente dans toutes les cellules de l'individu. Elle se produit durant la méiose paternelle ou maternelle (gamétogenèse).

\* soit en mosaïque : n'intéresse qu'une partie de la cellule de l'individu. Elle se produit lors des 1ères divisions de l'œuf fécondé.

- Une anomalie chromosomique peut survenir :

\* soit « de novo » (durant la gamétogenèse ou des 1ères divisions zygotiques) : dans ce cas, le caryotype parental est normal et le risque de récurrence lors des grossesses ultérieures est faible.

\* soit elle est héritée de l'un des parents, lui-même porteur d'un remaniement chromosomique. Dans ce cas, il existe pour une grossesse ultérieure et voire même la descendance d'apparentés, un risque de récurrence variable.

- Les anomalies du caryotype sont de 2 ordres :

## **I- Anomalies de nombre :**

- Toutes les cellules sont diploïdes, sauf les gamètes qui sont haploïdes :

### **A- La polyplôidie :**

- Déf. : le nombre total des ch. est un multiple entier  $> 2$ , du lot haploïde.
- Causes : sont dues à un accident de la fécondation.
- Exemples : \* triploïdie : 69, XXX ou XXY ou XYY, dus soit à une dispermie (2 lots paternels + 1lot maternel), soit à une digynie (2 lots maternels + 1lot paternel).
  - \* tétraploïdie :  $4n$  chromosomes + 92.
- Ces anomalies sont létales (svt in utéro).

### **B- Les aneuploïdies :**

- Déf. : le nombre total de ch. est anormal, mais différent d'un multiple entier du lot haploïde. Les plus fréquentes sont :

- \* Les trisomies : présence d'un ch. en 3 exemplaires, le nombre total = 47.
  - Autosomiques : exp : T21= Sd de Down, T13, T18.
  - Gonosomiques : exp : 47, XXY : Sd de klinefelter.
    - 47, XYY : homme de grande taille, agressif...
    - 47, XXX : le phénotype peut être normal.
- \* Les monosomies : l'absence d'un ch. donné, nombre total = 45.
  - Autosomiques : svt létales conduisant à des fausses couches.
  - Gonosomiques : Sd de turner : 45, X0.

- Les aneuploïdies sont dues à une non disjonction chromosomique, soit durant la méiose de la gamétogenèse, soit lors des 1ères divisions zygotiques (=mosaïque).

## **II- Les anomalies de structure :**

- Il s'agit de cassures suivies ou non d'un recollement aberrant.
- Elles sont équilibrées : si la quantité du matériel génétique demeure normale, et non équilibrées : s'il y'a perte ou gain de matériel génétique, et dans ce cas sont susceptibles d'entraîner un phénotype pathologique.
- Elles sont soit transmises, et dans ce cas, même une anomalie équilibrée chez l'un des parents, peut ségréger sous forme d'une anomalie déséquilibrée chez un descendant, avec risque de récurrence dans les grossesses ultérieures, soit de novo.
- Les principales anomalies de structure sont :

### **A- Les anomalies portant sur un chromosome :**

#### **1- Les délétions :**

- Perte d'un segment de ch. notée : Del.
- exp. : Sd du cri de chat : 5p-, Sd de wolf : 4p-, rétinoblastome : Del 13q 1.4

#### **2- Les anneaux :**

- Cassure aux 2 extrémités d'un ch., avec réunion circulaire du segment intermédiaire, et perte des segments distaux. Noté : ring.
- Exp. : Anneau de X dans le Sd de turner (XO).

#### **3- Les inversions :**

- Après 2 cassures sur un ch., il y'a recollement, avec une rotation de  $180^\circ$  du segment intermédiaire. Elles sont soit :
  - \* péricentriques : se produisent de part et d'autre du centromère exp: inv9p1 1q13.

\* paracentriques : se produisent sur un même bras chromosomique.

- Les inversions sont pfs sans traduction phénotypique et sont considérées comme polymorphisme, mais exposant à un risque malformatif chez la descendance càd anomalie de reproduction.

**4- Les isochromosomes :** ch. constitué de 2 bras courts ou de 2 bras longs. Il résulte d'une division horizontale du ch. à la place d'une division verticale. Le plus fréquent : 46X, i (Xq) : isochromosomie du bras long du ch. X du Sd de Turner.

#### **5- Autres anomalies :**

- Duplication : dédoublement d'un segment du ch. ou d'un ch. entier, en tandem ou en miroir.

- Sites fragiles : région chromosomique sujettes à des cassures fréquentes. Exp. Sd de l'X fragile (Xq27.3) : retard mental, touche les garçons.

- Insertions : 2 cassures sur un bras chromosomique, suivies de l'insertion du segment intermédiaire sur l'autre bras.

- Les petits chromosomes surnuméraires : svt composés d'hétérochromatine et n'ont habituellement pas d'expression phénotypique. La présence de séquences codantes par contre est svt associée à une expression phénotypique.

## **B- Les anomalies portant sur les 2 chromosomes :**

**1- Les translocations Robertsoniennes :** Fusion de 2 ch. acrocentriques, soit directement par leurs centromères, soit après cassure près du centromère, suivi de recollement aberrant, donnant un caryotype à 45 chromosomes.

- Elles sont équilibrées : sans retentissement phénotypique.

- Mais les gamètes sont anormales, avec risque de monosomie ou de trisomie pouvant avoir un caractère familial.

- Ce qui justifie : \* la recherche de translocation chez les apparentés du porteur.

\* Diagnostic prénatal à chaque grossesse, pour les couples dont l'un des membres est porteur.

- Les plus fréquentes : t (13,14) et t (14,21).

- Cas particulier : translocation entre homologues t (21,21) : tous les enfants sont viables, trisomiques 21 (les monosomies → fausse couche).

#### **2- Les translocations réciproques :**

- Concernent tous les ch., 2 ch. non homologues sont affectés chacun d'un point de cassure, et les segments détachés sont échangés entre eux.

- Équilibrées dans 90% des cas (pas de traduction phénotypique), mais exposent la descendance du porteur à des déséquilibres chromosomiques (monosomies et trisomies partielles) à l'origine de : stérilité, fausses couches à répétition, ou enfant viable malformé.

- Déséquilibrées : dans 10% des cas : microdélétions, interruption de la continuité d'un gène exp: Leucémie myéloïde chronique LMC = ch. Philadelphie = ch.22 raccourci délété avec t (22,9).  
Lymphome de Burkitt : t (8,14) ou t (8,22) ou t (8,2).

## **INDICATIONS DU CARYOTYPE :**

### **I- Période néonatale :**

- Antécédents d'anomalies chromosomiques.

- Anomalie chromosomique de structure équilibrée chez un parent.

- Age maternel avancé.

- Signes d'appel échographiques.

- Risque élevé aux tests sériques.

### **II- Le nouveau-né et l'enfant :**

- Ambiguïté sexuelle.

- Polymalformations.

- Retard mental.
- Dysmorphie (surtout avec retard mental).
- Retard de croissance chez une fille.
- Impubérisme.
- maladies cassantes.
- Leucémies.

### **III- L'adulte :**

- Aménorrhée.
- Anomalies du spermogramme.
- Hypogonadisme d'origine basse.
- Maladie abortive.
- Leucémies.
- Bilan d'une procréation médicalement assistée PMA.

### **CONTRES INDICATIONS:**

- Les maladies monogéniques.
- Les malformations uniques.
- Les unions sanguines.

### **CONCLUSION :**

- L'étude des ch. est d'un grand apport en médecine. Elle a permis de résoudre une partie des maladies génétiques : les aberrations chromosomiques, de rechercher les anomalies présentées au sein des cellules cancéreuses en vue d'élucider les mécanismes d'oncogénèse.
- La pratique du caryotype est l'exemple même du progrès biologique accompli en 1<sup>er</sup> chez l'homme à des fins d'applications cliniques et dont les utilisations en recherche fondamentale sont apparues ensuite.

\*  
\*\*