

CARYOTYPE CONSTITUTIONNEL

DEFINITION

Le caryotype est le classement des chromosomes d'une cellule en cours de division. Le terme caryotype constitutionnel est utilisé pour définir les particularités non acquises des chromosomes d'un individu. Le caryotype constitutionnel d'un individu est identique en périodes prénatale et postnatale. La distinction classique entre caryotypes prénatal et postnatal repose sur les différents types d'obtention des cellules analysées avant la naissance (liquide amniotique, biopsie de villosités choriales, sang fœtal) et après la naissance (sang, biopsie d'un tissu riche en fibroblastes).

RÔLE PHYSIOLOGIQUE

Le chromosome est une structure composée de nombreuses protéines et d'une molécule d'ADN. En tant que support du matériel génétique, le chromosome connaît de nombreuses modifications morphologiques au cours du cycle cellulaire. Lors de la division cellulaire, le chromosome condensé devient visible et analysable au microscope. Dans l'espèce humaine, les chromosomes sont normalement au nombre de 46. Les 22 paires d'autosomes sont énumérées de 1 à 22. Les gonosomes sont appelés X et Y et servent à définir le sexe chromosomique.

PRINCIPALES INDICATIONS DU CARYOTYPE

■ INDICATIONS D'UN DIAGNOSTIC PRÉNATAL

- Anomalie chromosomique parentale
- Antécédent pour le couple de grossesse(s) avec caryotype anormal
- Diagnostic de sexe (maladies liées au sexe chromosomique)
- Signes d'appel échographique
- Risque des marqueurs sériques de la trisomie 21 supérieur ou égal à 1/250.

■ INDICATIONS CHEZ L'ENFANT

- Hypotonie néonatale
- Syndrome polymalformatif
- Dysmorphie faciale
- Ambiguïté sexuelle
- Retard mental
- Troubles du comportement
- Retard de croissance/bilan d'une petite taille
- Anomalie du développement des caractéristiques sexuelles

- Observation clinique évoquant un syndrome chromosomique connu.

■ INDICATIONS CHEZ L'ADULTE

- Enquête pour une anomalie chromosomique découverte chez un membre de la famille
- Fausses couches à répétition
- Infécondité
- Bilan avant Assistance Médicale à la Procréation
- Aménorrhée prolongée
- Ménopause précoce
- Azoospermie/oligospermie sévère
- Transsexualisme.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

En France, la réalisation du caryotype est soumise à des dispositions réglementaires précises. L'article R.2131-1 du décret 2006-1661 du 22 décembre 2006 précise pour le diagnostic prénatal que la prescription médicale, une fiche de renseignements cliniques, une attestation de consultation et le consentement écrit de la femme enceinte doivent être fournis au laboratoire réalisant l'analyse. Pour le diagnostic postnatal constitutionnel, le décret n° 2008-321 du 04 avril 2008 précise que le médecin prescripteur doit fournir au laboratoire outre la feuille de prescription, une attestation de consultation et une fiche de renseignements cliniques.

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

METHODE D'ANALYSE

Le principe général repose sur la réalisation d'une culture cellulaire pour l'obtention de cellules en division. Le blocage de cellules au stade de la division (métaphase ou prométaphase) est le plus souvent obtenu par l'adjonction de colchicine en fin de culture. Les cellules sont ensuite placées dans une solution hypotonique, puis dans une solution de fixation à base d'alcool et d'acide acétique. Après séchage des lames contenant la préparation cellulaire à étudier, des techniques de marquage des chromosomes sont réalisées pour permettre l'identification et l'analyse des chromosomes. L'analyse des chromosomes se fait en fonction de la succession des bandes qui les caractérisent. Les techniques de marquage les plus utilisées permettent l'analyse du caryotype par les bandes Q, G et R. D'autres techniques complémentaires permettent de repérer l'hétérochromatine constitutive (bandes C) ou les régions où les gènes des ARN ribosomiques sont actifs (NOR). L'analyse chromosomique conventionnelle peut être complétée par une analyse de cytogénétique

moléculaire. L'analyse la plus utilisée est alors l'hybridation *in situ* permettant une meilleure définition de certains remaniements chromosomiques complexes, l'identification des chromosomes marqueurs, la mise en évidence de microremaniements chromosomiques.

RESULTAT ATTENDU

Dans l'espèce humaine, le caryotype comporte normalement 46 chromosomes. Les paires d'autosomes sont identiques pour l'homme et la femme. Le caryotype féminin normal comporte deux chromosomes X. Le caryotype masculin normal comporte un chromosome X et un chromosome Y.

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

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS NORMALES

Il existe des variations normales de la position, de la taille, et du nombre des régions d'hétérochromatine et des régions des bras courts des chromosomes acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15, 21, et 22).

Il existe également des sites fragiles qui ne sont associés à aucune maladie ni aucun phénotype spécifique.

■ ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Les anomalies peuvent concerner le nombre total des chromosomes (aneuploïdies), autosomes ou gonosomes. Il existe de très nombreux types de remaniements de la structure chromosomique pouvant concerner un ou plusieurs chromosomes : addition de matériel d'origine inconnue, association télomérique, chromosome dicentrique, chromosome en anneau, chromosome marqueur, délétion, dérivé unique d'une translocation impliquant deux chromosomes, duplication, fission, insertion, inversion, isochromosomes, translocation de bras entiers, translocation réciproque, translocation Robertsonienne.

Les techniques d'hybridation *in situ* avec des sondes spécifiques sont particulièrement utiles pour la mise en évidence de microdélétions ou de microduplications. Les principaux syndromes microdélétionnels pour lesquels des sondes sont disponibles sont :

- Le syndrome de microdélétion 1p36
- Le syndrome de Wolf-Hirschhorn (délétion 4p16)
- Le syndrome du Cri-du-Chat (délétion 5p15.2)
- Le syndrome de Williams (délétion 7q11.23)
- Les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman (délétion 15q11.2)

- Le syndrome de Smith-Magenis (délétion 17p11.2)
- Le syndrome de Miller-Dieker (délétion 17p13.3)
- Les syndromes de Di George et de VCF (délétion 22q11.2)
- Le syndrome de Kallmann (délétion Xp22.3).

POUR EN SAVOIR PLUS

- Schinzel A., *Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man*, Berlin: Walter De Gruyter, 2001.
- Mitelman F., (ed). ISCN (1995): *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel: S. Karger, 1995.