

## Cytogénétique

La cytogénétique a pour objet l'étude cytologique des chromosomes. Leur analyse est effectuée au cours d'un stade du cycle cellulaire, le plus souvent la métaphase mitotique, où les chromosomes sont bien individualisés et visibles à l'examen microscopique.

L'étude de la méiose est également possible et, plus récemment, grâce à des techniques d'hybridation *in situ* utilisant des sondes d'ADN non radioactives, s'est développée celle des noyaux en interphase.

### I- Introduction et intérêt d'établissement d'un caryotype

On désigne sous le nom de caryotype, l'ensemble des caractéristiques des chromosomes d'un individu ou d'une espèce; comprenant le nombre, la forme, la position du centromère et les dimensions qui permettent d'identifier la garniture chromosomique. Il est généralement effectué sur des cellules normales pour dépister d'éventuelles aberrations chromosomiques, ou bien sur des cellules anormales pour détecter des dysfonctionnements cellulaires spécifiques comme dans les cancers ou les leucémies.

### II- Indication du caryotype

Les principales indications du caryotype sont :

#### II.1- Chez l'enfant

- Phénotype évocateur d'un syndrome chromosomique courant
- Hypotonie néonatale / dysmorphie/ malformations
- Ambiguïté sexuelle
- Retard mental/ troubles du comportement/ dysmorphie/ malformations
- Troubles du développement sexuel et de la croissance
- Phénotype d'un syndrome avec microdélétion/ duplication

#### II.2- Chez l'adulte

- Femmes enceintes de plus de 35 ans.
- Parents/ famille d'enfants porteurs d'une anomalie de la structure chromosomique.
- Couple ayant déjà un enfant avec une aberration chromosomique.
- Femme ayant eu plusieurs fausses couches spontanées.
- Aménorrhée/ ménopause précoce
- Azoospermie ou oligospermie sévère

#### II.3- En cancérologie

L'indication majeure du caryotype est le diagnostic de pathologie cancéreuse en particulier les hémopathies malignes.

### III- Caryotype humain normal

Le caryotype humain normal comporte 46 chromosomes, soit 22 paires d'autosomes et une paire d'hétérochromosomes : deux chromosomes X dans le sexe féminin et un X et un Y dans le sexe masculin. Le caryotype normal : 46, XX ou 46, XY. Le caryotype s'écrit en indiquant avant la virgule le nombre total des chromosomes, et après la virgule la formule sexuelle.

Les spécialistes de la caryologie humaine ont classé les 23 paires de chromosomes humains en 7 groupes morphologiques différents A à G, par leur taille décroissante et leur indice centromérique (figure 1).

A (1 à 3) : Gros chromosomes métacentriques.

B (4 à 5) : Gros chromosomes submetacentriques.

C (6 à 12) : Chromosomes moyens et submetacentriques.

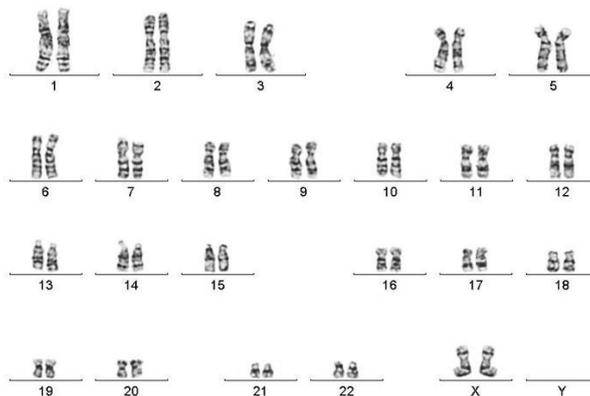
D (13 à 15) : Chromosomes moyens et acrocentriques portant un satellite.

E (16 à 18) : Chromosomes courts métacentriques.

F (19 et 20) : Petits chromosomes presque métacentriques.

G (21 et 22) : Chromosomes acrocentriques très courts.

Les techniques de marquage identifient chaque paire chromosomique par le motif des bandes claires et sombres. Les bandes sont répertoriées dans une nomenclature internationale. Chaque bras chromosomique est divisé, selon sa taille, en une à quatre régions; chaque région en bandes numérotées du centromère au télomère. Par exemple, la dénomination 6p12 désigne la deuxième bande de la région 1 des bras courts du chromosome 6.



**Figure 1** : Caryotype normal d'une femme

#### IV- Caryotype humain pathologique

Un caryotype pathologique se traduit par des anomalies dues à la duplication ou la déficience d'un segment chromosomique donné, et une anomalie du nombre de chromosomes correspondant à des syndromes souvent stéréotypés. En général les anomalies des autosomes ont des conséquences graves et diffuses et associent : une dysmorphie cranio-faciale, des troubles du tonus, un retard mental, des anomalies des dermatoglyphes et des malformations viscérales fréquentes mais peu spécifiques.

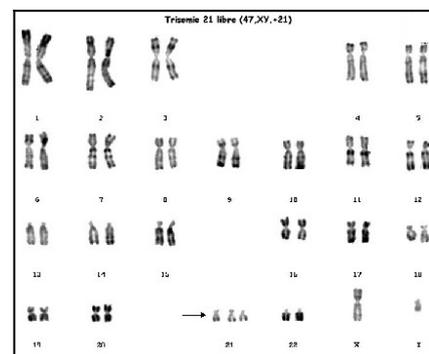
Parmi les syndromes présentant un caryotype anomal, on peut citer :

##### IV.1- Syndrome du cri du chat

C'est une anomalie chromosomique tirant son nom du fait que les sujets qui en sont atteints connaissent un développement anormal du larynx, qui leur fait émettre des sons semblables aux miaulements d'un chat. Décrite par Jérôme Lejeune en 1963, la maladie du cri du chat provoque un retard de croissance et un retard mental sévère. Ce syndrome est dû à une délétion du bras court du chromosome 5.

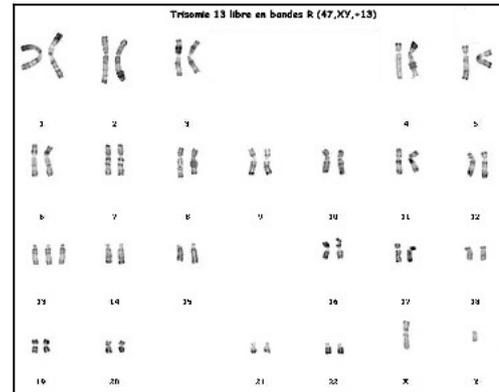
##### IV.2- Syndrome de Down

C'est le type d'aneuploïdie le plus connu. Les enfants atteints de trisomie 21 souffrent de déficience mentale et présentent de nombreuses anomalies physiques: une petite stature, une brachycéphalie (c'est-à-dire une tête large et courte), un nez plat, de petites oreilles présentant de curieux replis et des mains courtes. Il peut aussi y avoir des malformations cardiaques.



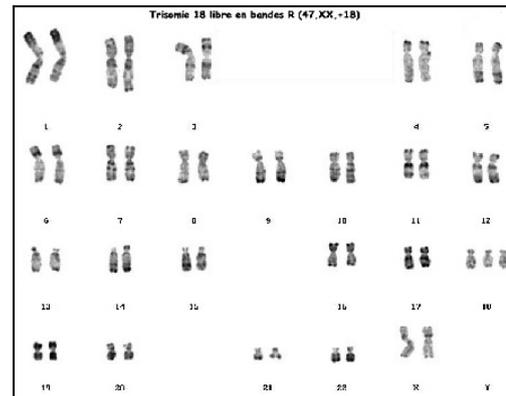
**IV.3- Trisomie 13 (syndrome de Patau)**

Ce syndrome cause des anomalies physiques et mentales graves. Le phénotype général de la trisomie 13 comprend un bec-de-lièvre, une tête petite et mal formée et une dysplasie des pieds. L'enfant ne vit pas plus de 3 mois.



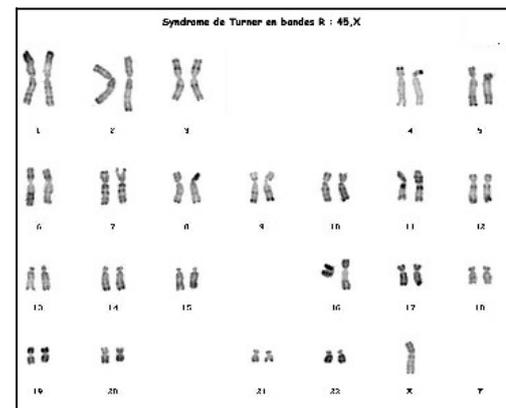
**IV.4- Trisomie 18 (syndrome d'Edward)**

Le phénotype de la trisomie 18 comporte des oreilles pointues, une petite mâchoire et une dysplasie des pieds. L'enfant atteint de ce syndrome vit moins de 6 mois.



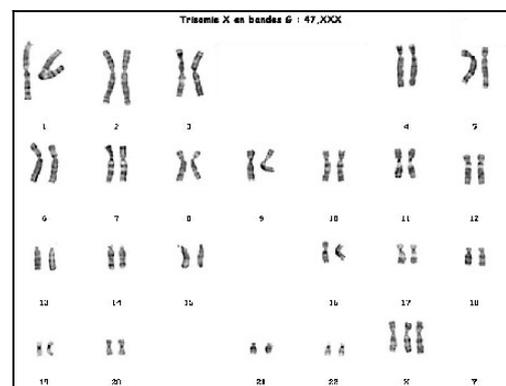
**IV.5- Syndrome de Turner**

Un cas sur 5 000 environ. Filles ayant une petite stature, un corps massif et trapu, un thorax large et cou court. Leurs seins sont peu développés et très écartés l'un de l'autre. Deux replis de peau joignent les épaules à la tête donnant au cou un aspect triangulaire. Leurs ovaires sont sclérosés et non fonctionnels. Elles ont une intelligence normale mais on note parfois des troubles d'apprentissage et d'orientation.



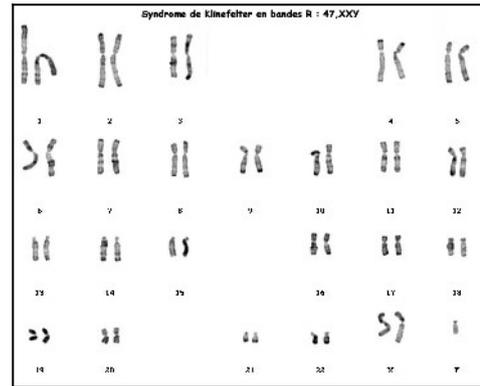
**IV.6- Trisomie X (47,XXX)**

Les femmes atteintes de cette anomalie sont normales physiquement et mentalement. Elles ne présentent pas d'anomalies physiques. On peut voir deux corpuscules de Barr dans le noyau de leurs cellules. Donc, comme toute femme normale, un seul X est actif.



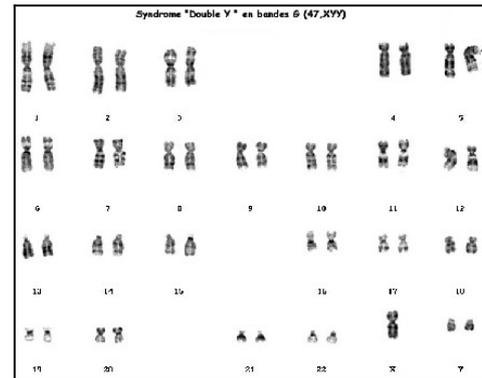
#### IV.7-Syndrome de Klinefelter (47, XXY)

Un cas sur 700 environ. Les hommes atteints de ce syndrome ont les symptômes suivants : les bras et les jambes généralement allongés de façon disproportionnée, atrophie des testicules. Parfois, présence de caractères sexuels secondaires féminins (les seins peuvent être apparents, les hanches larges). Ils ont une intelligence généralement normale, mais on note parfois des difficultés d'apprentissage.



#### IV.8- Non-disjonction mâle – XYY

Ce sont des mâles plus grands ayant une intelligence normale. Autre fois, on pensait que ces hommes avaient des tendances criminelles, mais aujourd'hui il n'y a pas de preuve pour cette théorie.



#### V- Réalisation du caryotype

Le caryotype humain est réalisé à partir des lymphocytes, mais peut aussi se faire sur les cellules amniotiques, les villosités chorionales (trophoblastes), sur les fibroblastes ou sur les cellules germinales en division. La technique est la suivante:

- ✓ Mise en culture (après prélèvement veineux) des lymphocytes sanguins stimulés par la Phytohémagglutinine (PHA) : 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. Les chromosomes ne sont visibles que dans les cellules en division, au stade de la métaphase.
- ✓ 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 chromosomes sont photographiés, puis 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 trypsique modérée des chromosomes, 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 chromosomes présentent des bandes fluorescentes, de même que les bandes G.
- Les bandes R (reverses) : obtenues après dénaturation thermique ménagée des chromosomes, puis coloration au Giemsa, et montre une distribution de bandes inverse à celle des bandes G.