

B. Bouraoui (1), Y. Elaribi (1), M. Lajimi (1), S. Hizem (1), M. Mkadmini (1), M. Merida (1), S. Blibech (2), I. Selmi (3), H. Jilani (1), L. Ben Jemaa (1)

1 : Service de génétique, Hôpital Mongi Slim, La Marsa, Tunis, Tunisie.; (2) Service de néonatalogie, hôpital militaire de Tunis; (3) Service de pédiatrie, hôpital Mongi Slim, La Marsa

Introduction

Les marqueurs chromosomiques surnuméraires (MCS) sont des chromosomes additionnels, de structure anormale, dont l'origine et la composition ne peuvent être déterminées que par les techniques de cytogénétique moléculaire, notamment l'hybridation in situ fluorescente (FISH) et l'hybridation génomique comparative (CGH array). Les MCS sont associés à un phénotype très variable selon leur contenu en euchromatine [1]. L'objectif de notre travail était de rapporter les caractéristiques cliniques et cytogénétiques des MCS chez une série de patients.

Méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive portant sur une série de patients porteurs d'un MCS caractérisé par FISH et/ou CGH array colligés au service de génétique de l'hôpital Mongi Slim La Marsa sur une période de neuf ans de Septembre 2015 à Mai 2024.

Résultats

- ❖ 4129 caryotypes standards sur lymphocytes sanguins ont été réalisés
- ❖ Nous avons identifié un MCS chez huit patients, soit 0,19 % des cas.
- ❖ Les principaux signes cliniques étaient des troubles du neurodéveloppement avec ou sans dysmorphie faciale (5/8), une cardiopathie congénitale (1/8), un syndrome malformatif (1/8) et une infertilité (1/8).
- ❖ Une étude complémentaire par FISH ou CGH array a été réalisée dans cinq cas et a permis de déterminer l'origine du MCS :

- ❖ du chromosome 15 (3/5) (figure 1)
- ❖ tétrasomie 18p (1/5) (figure 2)
- ❖ complexe (1q et 8p) (1/5) (figure 3)

- ❖ L'étude des caryotypes des parents a été faite dans deux cas. Le MCS était hérité dans un cas.

❖❖ Caryotype standard

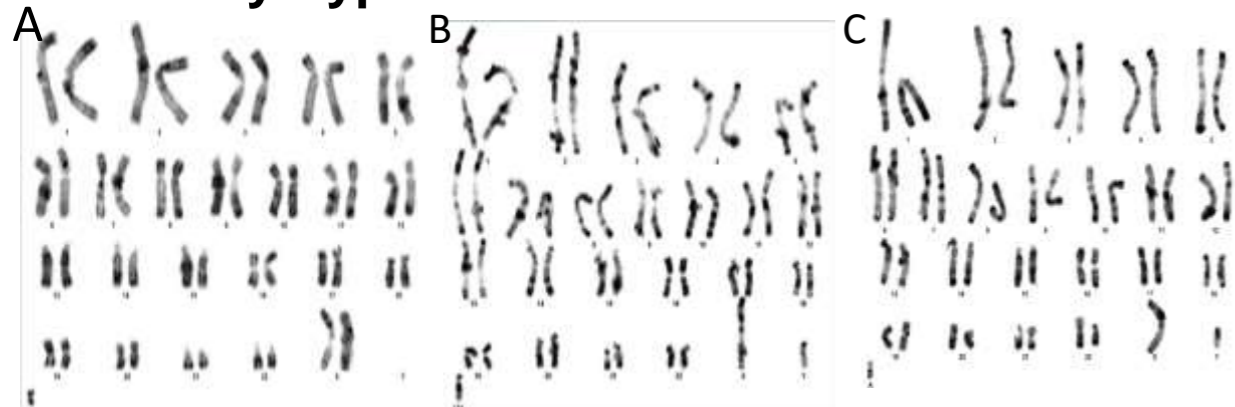


Figure 1: Caryotypes de trois patients ayant un MCS; A: Patiente ayant une tétrasomie 18p; B: Patient ayant une inversion duplication du chromosome 15; C: Patient ayant un MCS d'origine chromosome 15

❖❖ Hybridation *in situ* fluorescente (FISH)

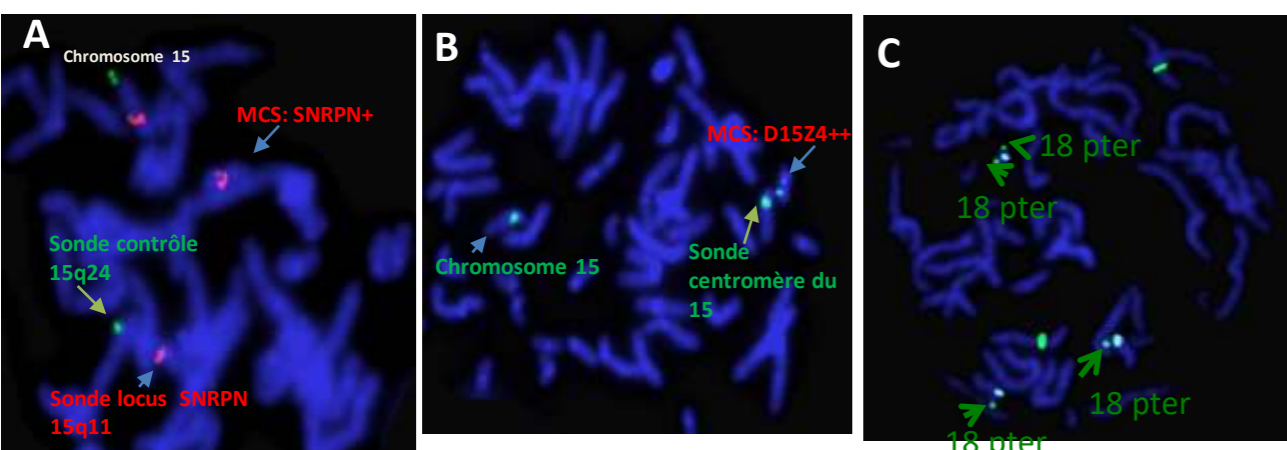


Figure 2: Images de FISH de trois patients ayant un MCS

A: Image de FISH du patient P5, obtenue après hybridation de la sonde SNRPN (rouge en 15q11.2), montrant deux signaux rouges en place sur les deux chromosomes 15 et un troisième signal sur le MCS; B: Image de FISH du patient P4, obtenue après hybridation de la sonde du centromère du chromosome 15 (signal vert D15Z4) montrant la présence de deux centromères du chromosome 15 au niveau du MCS; C: Image de FISH de la patiente P6, obtenue après hybridation de la sonde 18pter (signal vert) montrant deux signaux en place au niveau des deux chromosomes 18 et deux autres signaux sur le MCS.

Tableau I: Caractéristiques cliniques et génétiques des huit patients porteurs de MCS.

Signes cliniques	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Sexe	M	M	M	F	M	F	F	F
Motif de consultation	Hypotonie axiale, dysmorphie faciale	Azoospermie	Hypotonie axiale	3 grossesses arrêtées	TSA, DI	Syndrome polymalformatif	Cardiopathie congénitale de type CIV	Retard psychomoteur, dysmorphie faciale, retard de croissance
Age	7 mois	34 ans	1 mois	32 ans	6 ans	2 mois	2 mois	4 ans
Examen physique	DF, RC, bourses hypoplasiques, hypotonie axiale manifeste	normal	DF, arachnodactylie, hypotonie généralisée, hypotrophie	normal	DF, brachydactylie, RPM, pectus excavatum	DF, camptodactylie des 3 ^{ème} et 4 ^{ème} doigts gauches, implantation basse des gros orteils	DF	Dolichocéphalie, DF, brachydactylie, pectus excavatum
Formule chromosomique finale	47,XY,+mar	47,XY,+mar, ish der(15)	mos47,XY,+mar[26]/46,XY[9]	47,XX,+mar,ish idic(15)(D15Z4+), SNRPN(-)	47,XY,+mar,ish idic(15)(D15Z4+),SNRPN(++)	47,XX,+mar,arr 18p11.32p11.21(142,096-14,929,854)x4	47,XX,+mar, Gain de 8.7 MB en 1q21.1q21.3 et gain de 991 kb en 8p23.3	Mos47,XX,+mar[11]/46,XX[8]
Caryotypes des parents	Non faits	Non faits	Non faits	Oui Hérité du père	Non faits	Oui normaux	Oui normaux	Oui normaux

TSA: trouble du spectre de l'autisme; DI: déficience intellectuelle; DF: dysmorphie faciale;

❖❖ CGH array

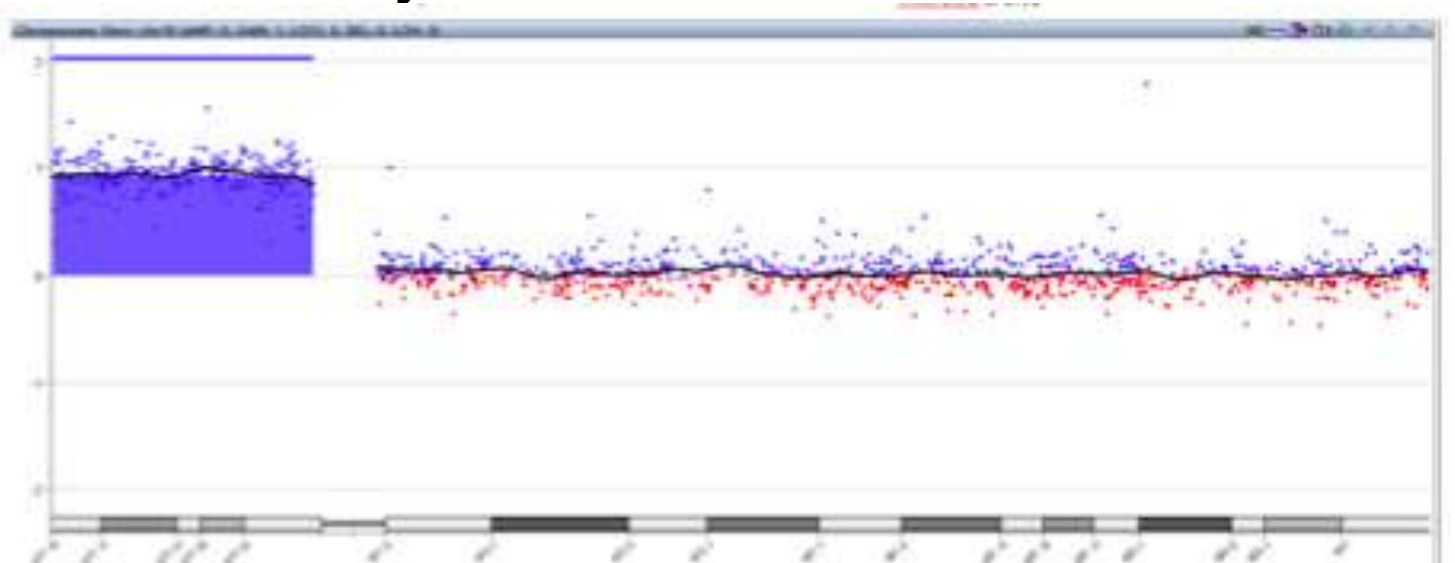


Figure 3: Profil de CGH array du chromosome 18 montrant une amplification du bras court 18p

Discussion

- Un petit marqueur chromosomique surnuméraire (MCS) est trouvé dans 0,044 % de la population générale [1].
- La moitié des cas de MCS sont dérivés du chromosome 15 [2]. Plus rarement, il peut s'agir du syndrome de Pallister-Killian (i(12p)), du syndrome d'Emanuel (der(22)), du syndrome des yeux de chat (inv dup(22)) ou du syndrome de l'isochromosome 18p [1].
- Les MCS sont *de novo* dans 60 à 70 % des cas. Le phénotype dépend de la taille, de l'origine et de la composition de ces MCS. L'excès du matériel hétérochromatique et/ou euchromatique pourrait perturber la gamétogenèse et augmenter les non-disjonctions méiotiques [3].
- Les MCS sont retrouvés chez 0,125 % des sujets hypofertiles et sont 7,5 fois plus fréquents chez les hommes que chez les femmes infertiles [3]. Ces MCS ne contiennent pas d'euchromatine, impliquant essentiellement les régions péri-centromériques et les régions satellites des bras courts des chromosomes acrocentriques.

Conclusions

Notre étude souligne l'apport des techniques de cytogénétique moléculaire dans la caractérisation des MCS afin de pouvoir établir une corrélation génotype-phénotype plus précise et de donner un conseil génétique adéquat.

Références:

- [1]:Lier T, Weise A. Frequency of small supernumerary marker chromosomes in prenatal newborn, developmentally retarded and infertility diagnostics. *Int J Mol Med.* 2007 May;19(5):719-31.
 [2]: Crolla JA. FISH and molecular studies of autosomal supernumerary marker chromosomes excluding those derived from chromosome 15: II. Review of the literature. *Am J Med Genet.* 1998 Feb 3;75(4):367-81.
 [3]: Douet-Guilbert N, Basinko A, Le Bris MJ, Herry A, Morel F, De Braekeleer M. [\[Strategies to identify supernumerary chromosomal markers in constitutional cytogenetics\]](#). *Pathol Biol (Paris).* 2008 Sep;56(6):362-7.