

Laboratoire de Cytogénétique
Constitutionnelle - Hôpital de la Timone



Place du caryotype foetal dans la prise en charge des signes d'appel échographiques

A propos d'un cas clinique

Présentation du cas clinique

Mme C... adressée au CPDPN de l'Hôpital de la Timone (Marseille) pour expertise d'une tétralogie de Fallot découverte à l'échographie du 2ème trimestre

- Grossesse de 23 SA (DDG : 08/08/2025)
- Amniocentèse réalisée le 06/01/2026
- Examens demandés :
 - *QF-PCR (Quantitative Fluorescent PCR)
 - *ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN)
 - *Caryotype

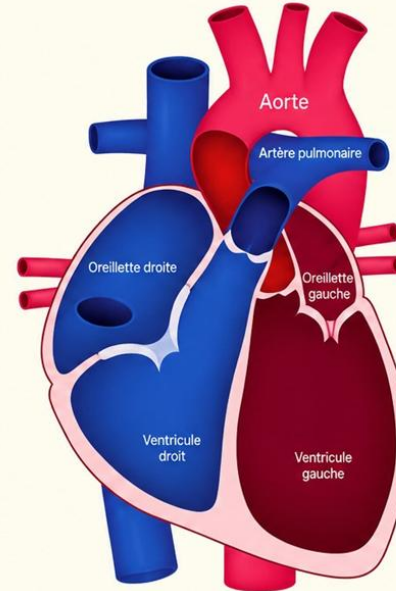


Tétralogie de Fallot

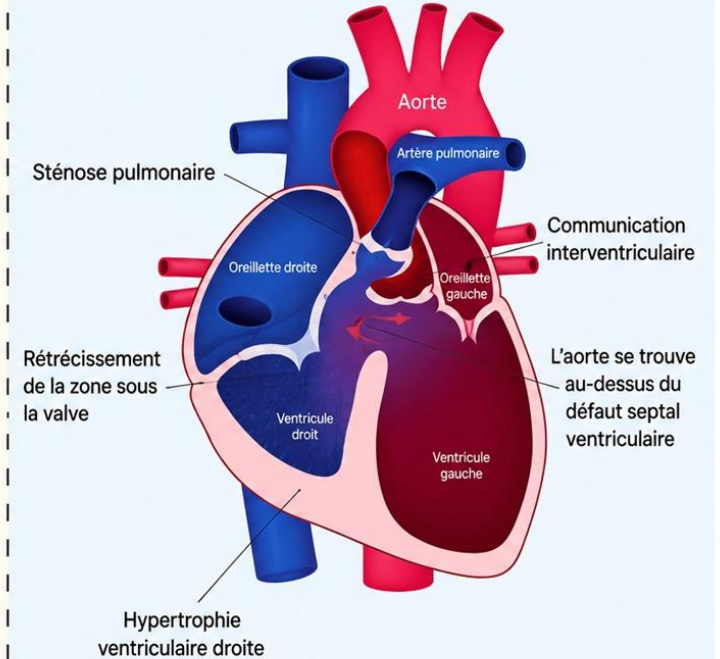
Malformation cardiaque congénitale caractérisée par la présence de **4 anomalies** spécifiques au niveau du cœur :

- Sténose pulmonaire
- Communication interventriculaire
- Hypertrophie ventriculaire droite
- Position antérieure de l'aorte

Cœur normal



Tétralogie de Fallot



QF-PCR (kit Devyser)

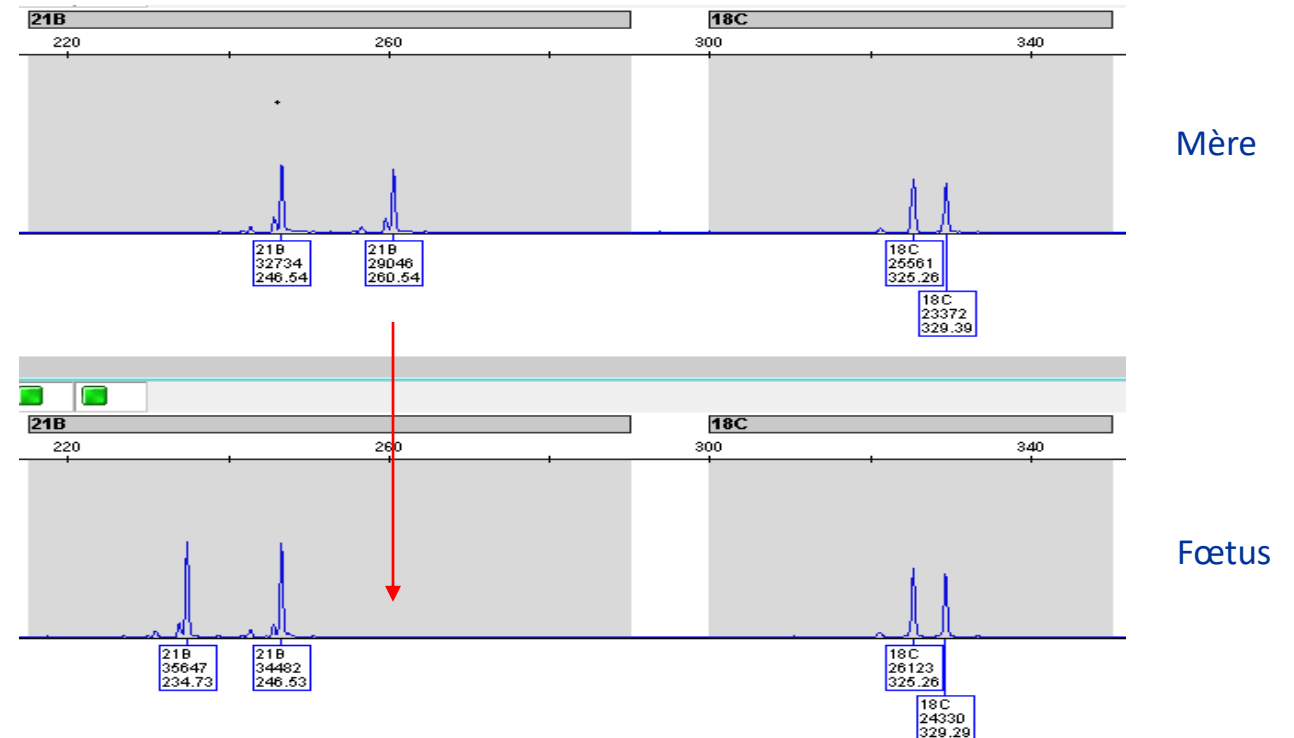
PRINCIPE :

PCR quantitative utilisant des amorces **fluorescentes** pour détecter et quantifier des **régions chromosomiques spécifiques** :

- **Amplification multiplex** de **marqueurs microsatellites** ciblant les **chr 13, 18, 21, X et Y**
- Analyse simultanée du fœtus et de la mère
- **Electrophorèse capillaire** (séparation des fragments amplifiés en fonction de leur taille)
- Analyse quantitative des pics obtenus

RESULTATS :

- ADN foetal concordant avec l'ADN maternel
- Absence de contamination maternelle
- Fœtus de sexe féminin
- Absence de T13, T18, T21
- Absence d'anomalie des gonosomes



ACPA foetale : plateforme Agilent

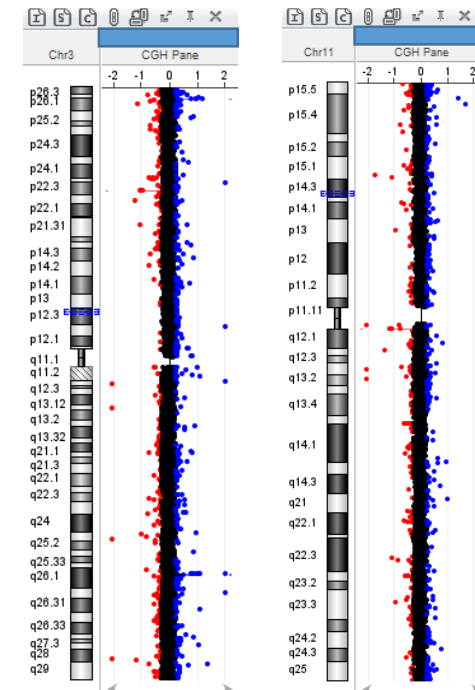
PRINCIPE :

Met en évidence des **déséquilibres génomiques de petite taille** non visibles sur un caryotype standard = **CNV** (variations du nombre de copies)

- **Marquage** compétitif entre l'ADN du patient et un ADN témoin du même sexe (chacun marqué par un fluorochrome différent)
- **Co-hybridation** P+T sur une **puce à ADN** de format 4x180k
- **Lavages** de la puce pour éliminer l'excès de fluorescence
- Analyse du **rapport de fluorescence** par un scanner
- **Interprétation** des profils sur le logiciel **Cytogenomics**

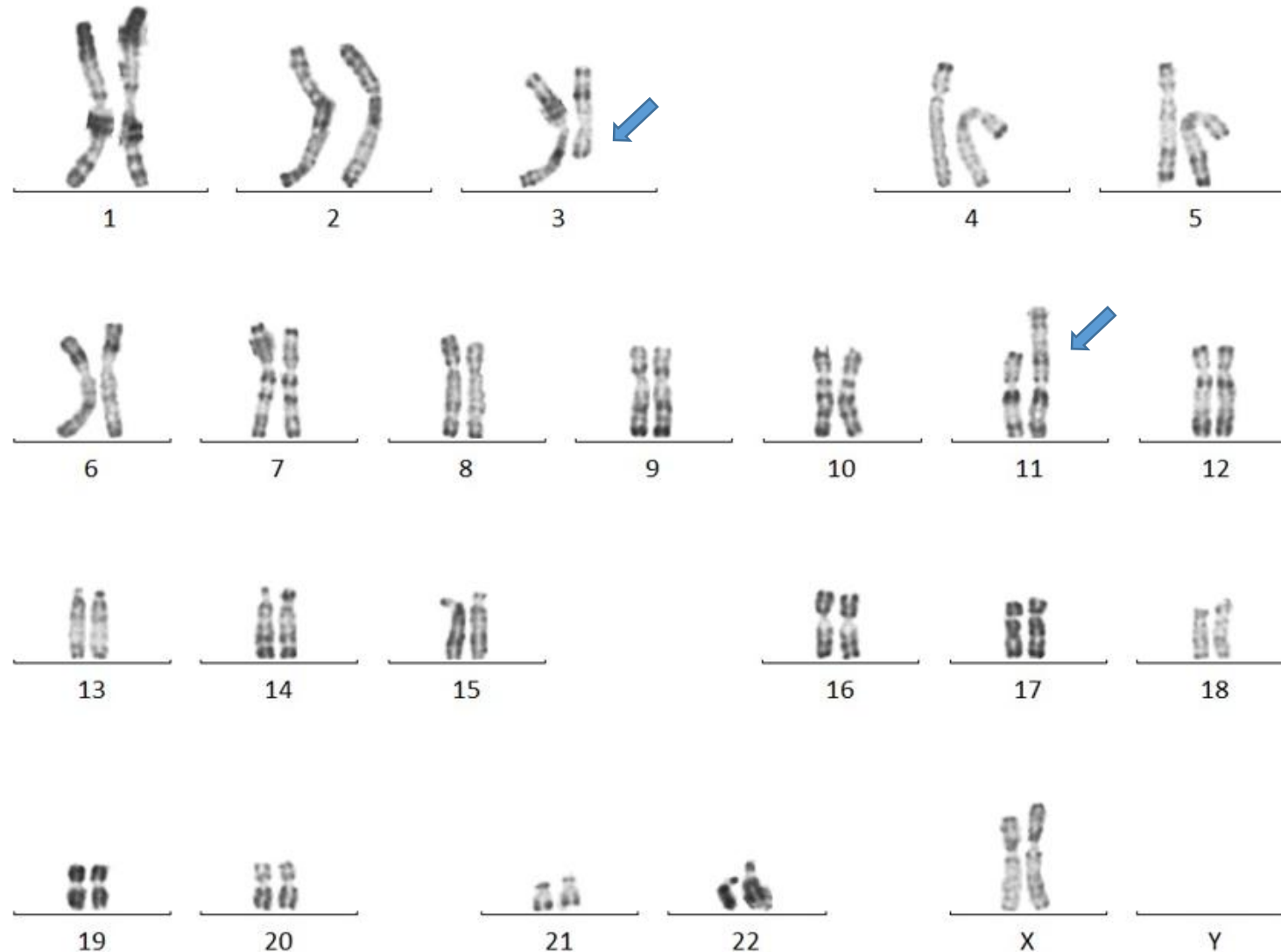
RESULTAT :

Absence de déséquilibre génomique cliniquement significatif



Profil ACPA du
fœtus pour le
chr3 (gauche) et
le chr11 (droite)

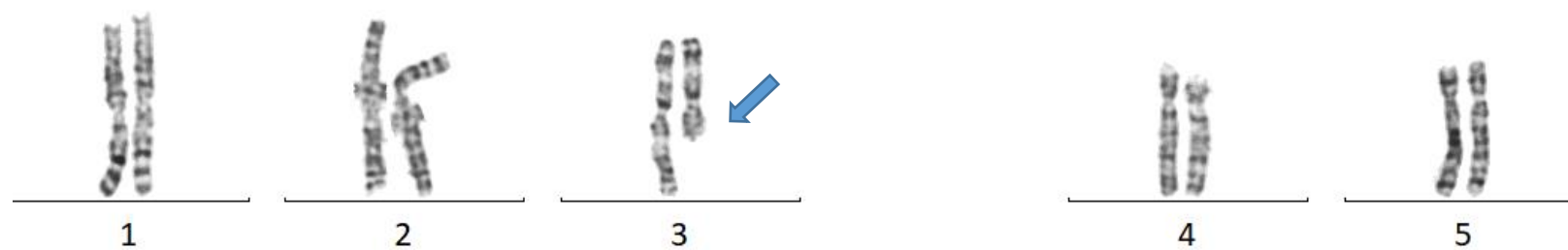
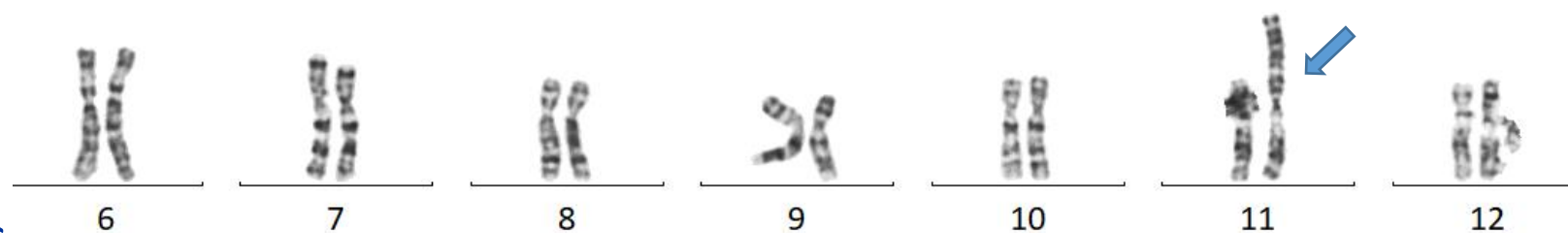
Caryotype foetal



Marquage Bandes RHG

RESULTAT :

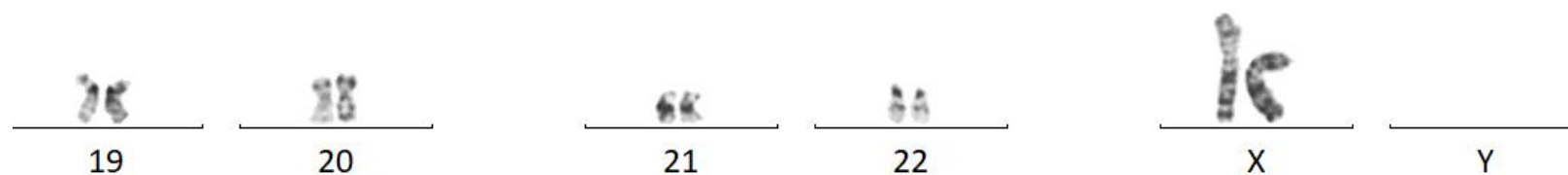
46,XX,t(3;11) (q13;p15)



Marquage Bandes GTG

RESULTAT :

46,XX,t(3;11) (q13;p15)



FISH : Hybridation fluorescente *in situ*

PRINCIPE :

2 sondes MetaSystems utilisées :

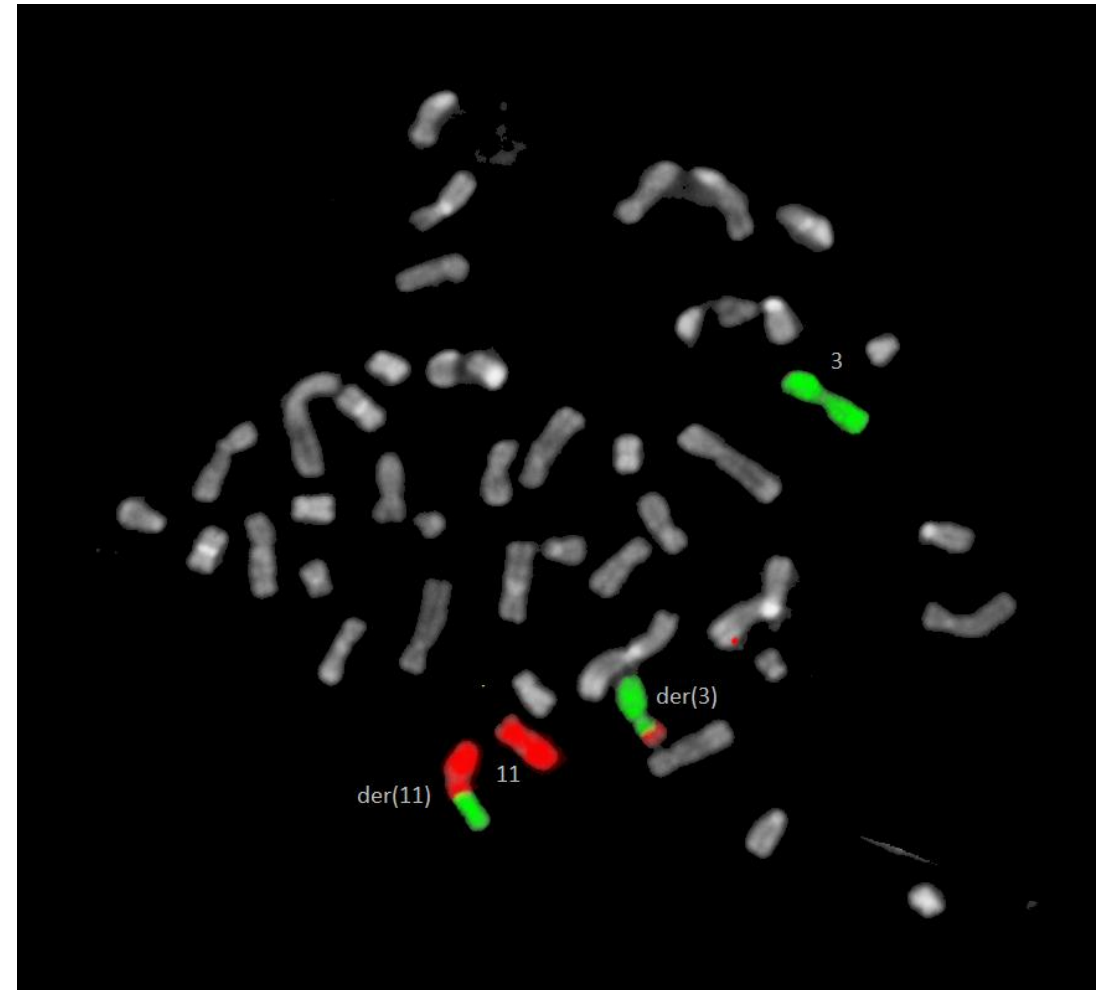
- XCP 3 (peinture du chr 3) **spectrum green**
- XCP 11 (peinture du chr 11) **spectrum orange**

RESULTAT :

t(3;11)(q13;p15).ish

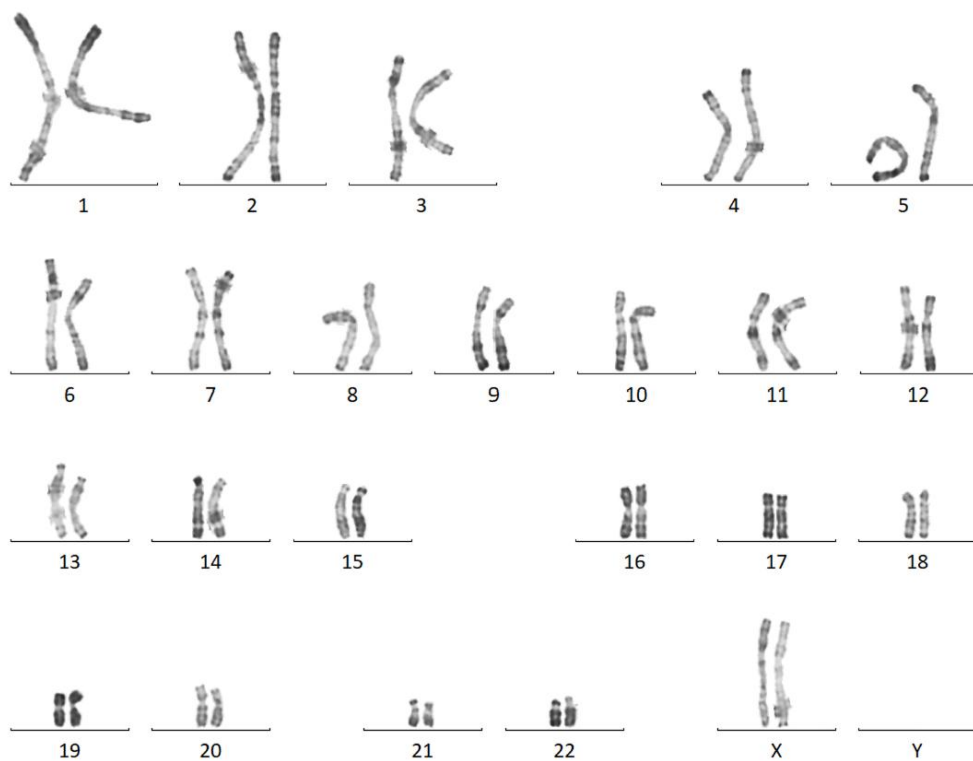
t(3;11)(wcp3+,wcp11+;wcp3+,wcp11+)

➡ **Translocation réciproque équilibrée à ce niveau de résolution**

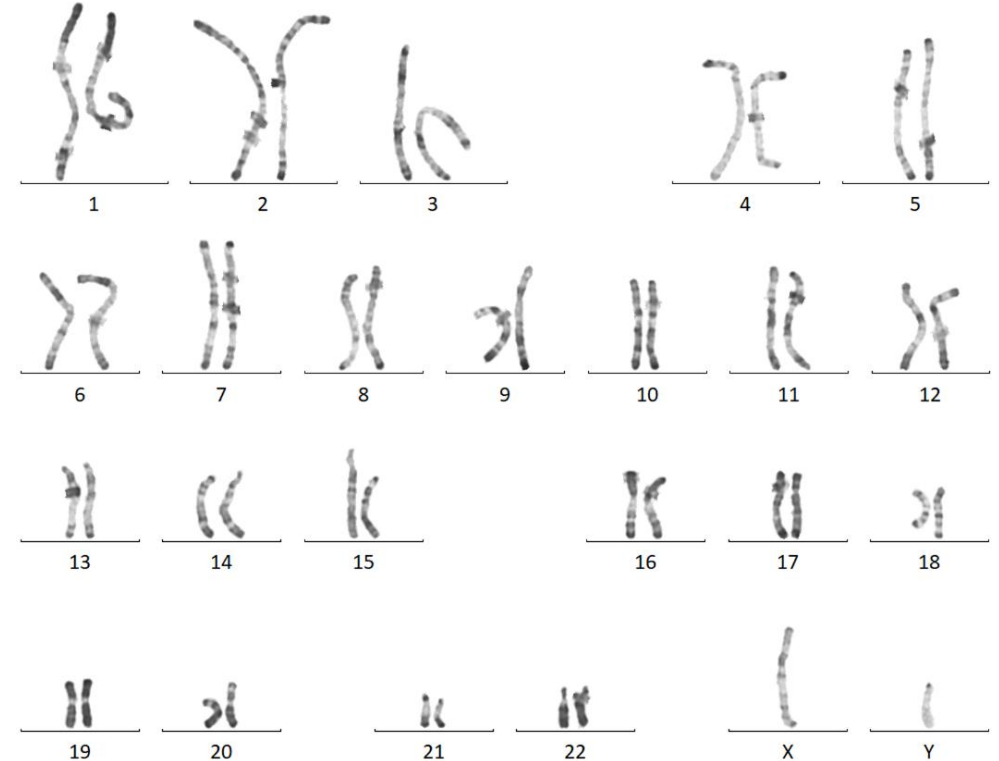


Enquête familiale

Caryotype réalisé chez les parents :



Mère : 46,XX



Père : 46,XY

Conclusion : translocation *de novo*

Et maintenant ? Quelle est la marche à suivre ?

- Translocation visible au caryotype et confirmée par FISH
- Translocation équilibrée d'après l'ACPA
- Anomalie *de novo*



Mais Tétralogie de Fallot toujours inexpliquée

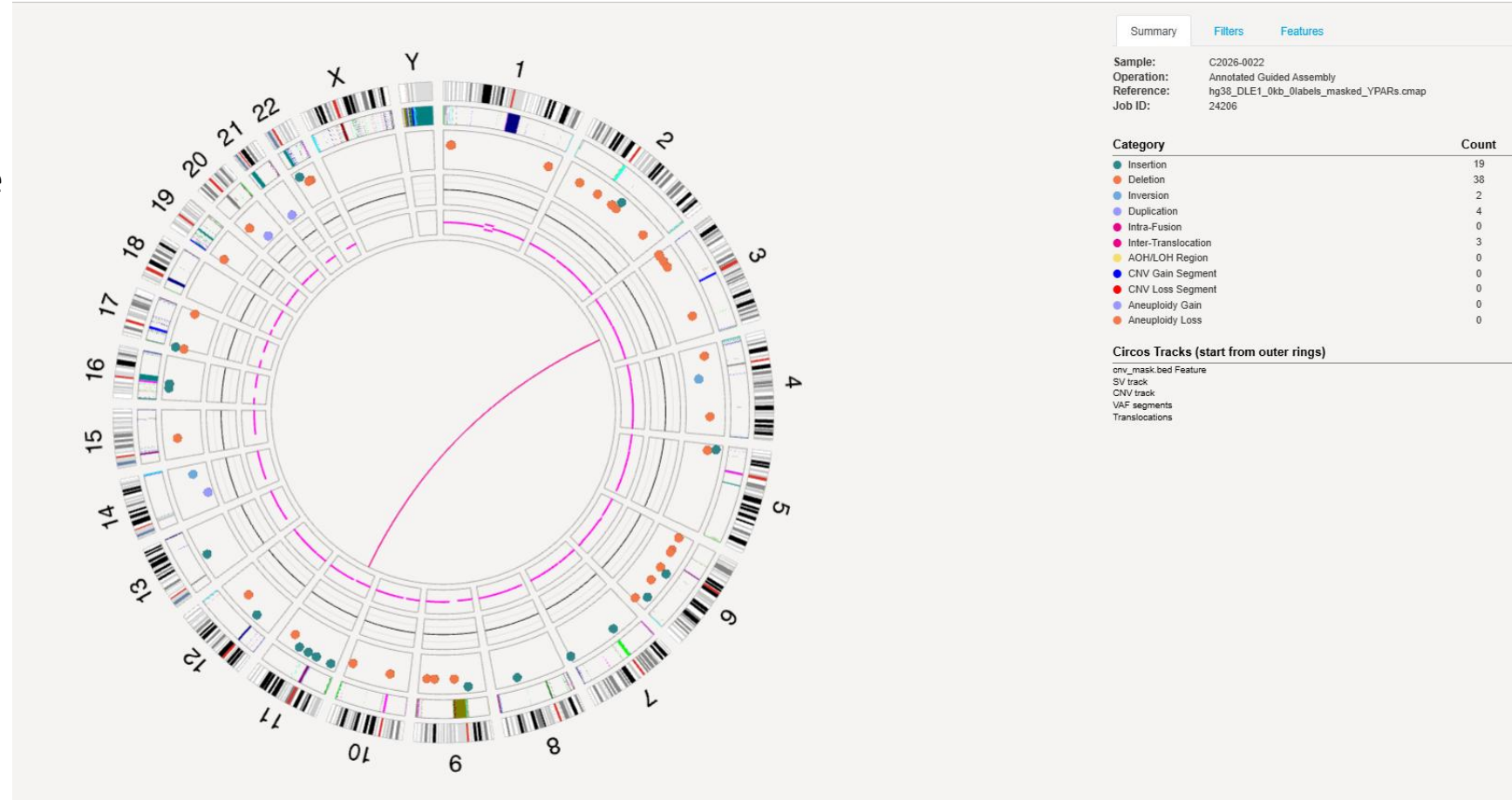
Au vu de l'ensemble des résultats obtenus, on décide de préciser les points de cassure afin de déterminer si un gène est interrompu.

- ➡ Bionano (cartographie optique du génome)
- ➡ Séquençage long-read (Lyon) - technique Nanopore

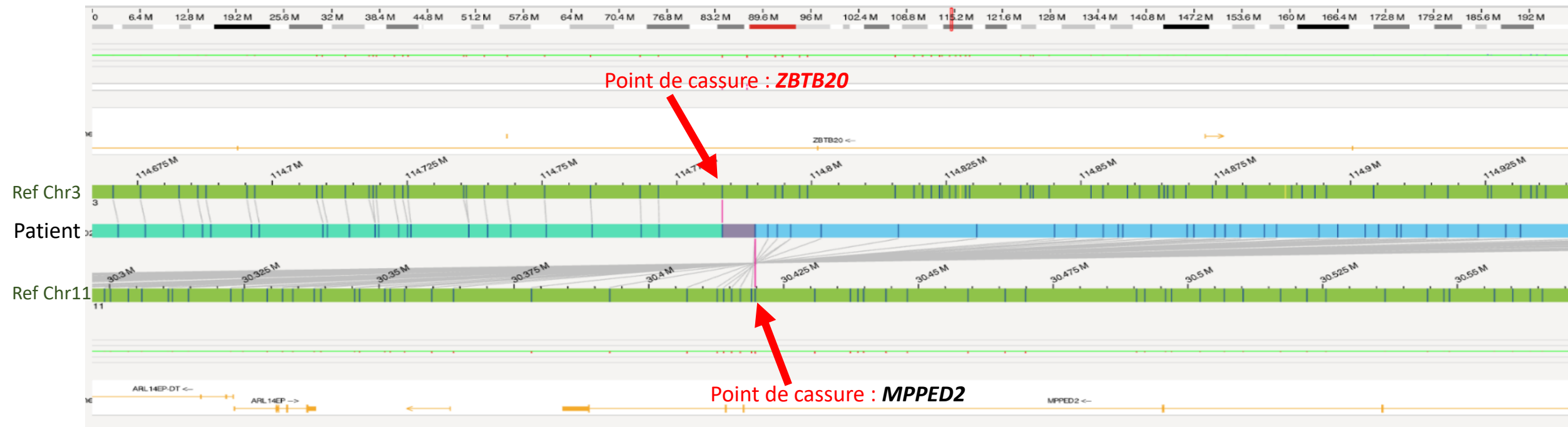
Cartographie Optique du Génome (Bionano)

PRINCIPE :

- Marquage de l'ADN du patient (haut poids moléculaire) avec une enzyme couplée à un fluorochrome.
- L'ADN marqué est comparé à une référence.
- Technique permettant d'identifier des anomalies de nombre, de structure équilibrées/déséquilibrées et CNV.
- Interprétation des profils sur le logiciel Bionano Access.



Circos plot



RESULTAT :

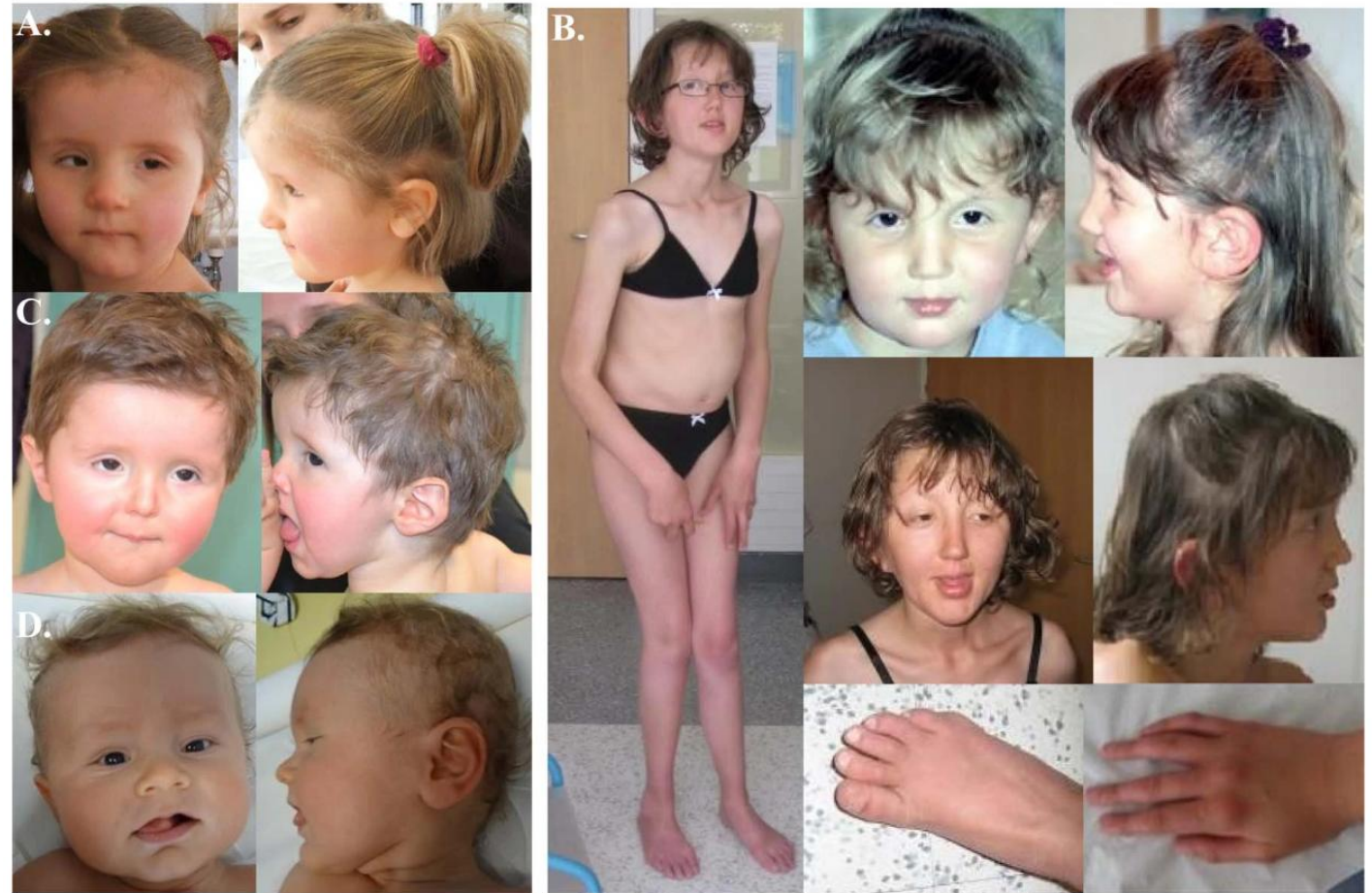
Confirmation de la translocation équilibrée entre le bras long du chromosome 3 et le bras court du chromosome 11.

Points de cassure :

- Chromosome 3, localisation 3q13.31 entre 114,783,454 et 114,788,047 interrompant le gène **ZBTB20** au niveau de l'intron 5 (NM_001348800), gène associé au **Syndrome de Primrose**.
- Chromosome 11, localisation 11p14.1 entre 30,419,758 et 30,425,869 interrompant le gène **MPPED2** au niveau de l'intron 4. Ce gène n'est pas associé à une pathologie connue.

Syndrome de Primrose

- Maladie génétique rare caractérisée par une **macrocéphalie**, une **déficiência intellectuelle**, un **retard** global du développement, une **calcification** du pavillon de l'oreille et une **myopathie** distale
- Causée par des mutations du gène **ZBTB20** (autosomique dominant) : gène ayant un rôle clé dans le développement cérébral et le métabolisme



Primrose syndrome: a phenotypic comparison of patients with a ZBTB20 missense variant versus a 3q13.31 microdeletion including ZBTB20, Juven et al, 2020, European Journal of Human Genetics

CONCLUSION

SAE : Tétralogie de Fallot

QF-PCR +
ACPA

Pas
d'anomalie
détectée

Stratégie du laboratoire:
maintien du caryotype

Caryotype

- t(3;11)
- Enquête familiale

Tétralogie de Fallot inexpliquée

OGM +
séquençage

- Points de
cassure
- *ZBTB20*

Gène associé au
Syndrome de Primrose

Décision : IMG

Remerciements:



Nous remercions sincèrement :

- Les **organiseurs de l'ATC** pour nous avoir permis de présenter ce sujet aujourd'hui.
- Le **laboratoire de Cytogénétique Constitutionnelle prénatale et postnatale**, des Dr MISSIRIAN Chantal et Dr BOUDJARANE John.
- Les **équipes cliniques** partenaires pour leur confiance et leur collaboration.
- Le **laboratoire UM de Cytogénétique et UM de Génétique Moléculaire du Développement de Lyon** des Dr CHATRON Nicolas, PUJALTE Mathilde et TARDY Charlotte sous la direction du Pr SANLAVILLE Damien.

Merci!