

LE CARYOTYPE HUMAIN ET SES ANOMALIES

par Y. RUMPLER

Les chromosomes, ou support morphologique des gènes, sont situés dans le noyau de la cellule, où ils n'apparaissent qu'au moment de la division cellulaire. Dans l'intervalle des divisions cellulaires, les chromosomes sont entièrement despiralés et invisibles au microscope optique. L'étude chromosomique ne peut donc être faite que sur des cellules en mitoses et les cytogénétiens ont dû faire appel à des techniques de culture de tissu. Lorsque les fragments de tissu mis en culture (cellules sanguines selon la technique de FORD ou cellules conjonctives selon la technique de LEJEUNE) sont le siège d'une multiplication cellulaire importante, les mitoses sont bloquées au stade de la métaphase par l'adjonction de Colchicine.

Toutes les cellules en division s'accablent alors au stade de plaque équatoriale. Ces chromosomes sont ensuite dispersés dans la cellule par un choc hypotonique avant leur fixation et coloration. Les préparations favorables sont photographiées (fig. 1) et l'étude cytogénétique s'effectue sur des agrandissements photographiques. Elle comporte le dénombrement, le découpage et l'appariement par paires homologues des chromosomes (fig. 2). Sur ces caryotypes il est alors possible de détecter des anomalies numériques ou structurales.

I. — LE CARYOTYPE HUMAIN NORMAL

Dans l'espèce humaine, le nombre des chromosomes est de 46. Leur taille et leur forme sont variables. Il existe des chromosomes *médio-centriques* dont le centromère est en position médiane, des chromosomes *submédiants* dont le centromère est plus près de l'une des extrémités que de l'autre (le chromosome possède alors des bras longs et des bras courts) et des chromosomes *acrocentriques* dont le centromère est à l'une des extrémités (ces chromosomes ne possèdent alors que des bras longs).

En tenant compte des différences de taille et de forme des chromosomes, il est possible de les classer en 22 paires d'autosomes et 1 paire de gonosomes.



Fig. n° 1

Reproduction d'une minophotographie de plaque équatoriale de cellule sanguine en mitose après 72 heures de culture.



Fig. n° 2

Caryotype féminin normal 44 A + XX effectué à partir de la mitose représentée sur la fig. n° 1.

Les autosomes ont été répartis en 7 groupes :

- le groupe A comprenant les paires 1, 2 et 3 ;
- le groupe B les paires 4 et 5 ;
- le groupe C les paires 6, 7, 8, 9, 10, 11 et 12.
- le groupe D les paires 13, 14 et 15 ;
- le groupe E les paires 16, 17 et 18 ;
- le groupe F les paires 19 et 20 ;
- le groupe G les paires 21 et 22.

Les gonosomes sexuels sont constitués par deux chromosomes X chez la femme et par un chromosome X et un chromosome Y chez l'homme. Le caryotype féminin s'écrit 44A+XX (fig. n° 2) et le caryotype masculin 44A+XY.

II. — LES ANOMALIES DU CARYOTYPE

Dans un certain nombre de syndromes cliniques, il est possible de rattacher les anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'individu à des altérations du caryotype. Les anomalies portent soit sur le nombre des chromosomes (chromosomes en excès ou en moins), soit sur leur structure.

Une trisomie est caractérisée par la présence d'un chromosome en trois exemplaires au lieu de deux. *Une monosomie* est au contraire caractérisée par la présence d'un seul des deux chromosomes d'une paire déterminée. *Une délétion* est la perte d'une partie d'un chromosome. *Une translocation* est une cassure d'un chromosome suivie de l'accolement du fragment libre sur un autre chromosome. *Une mosaïque* est caractérisée par l'existence de plusieurs populations cellulaires, à caryotype différent dans un même organisme.

Il n'est pas possible de mentionner toutes les anomalies chromosomiques jusqu'ici décrites et nous nous bornerons à ne citer que les plus fréquentes et les mieux connues.

A. — ANOMALIES DES AUTOSOMES

1. — Par excès

a) *La trisomie G (ou 21)* caractérisée par la présence de trois exemplaires d'un chromosome du groupe G. Les principaux signes cliniques de cette affection sont : — des anomalies de la face (faciès rond, hypoplasie de la racine du nez, épicanthus, obliquité en haut et en dehors des fentes palpébrales) — une macroglossie, des anomalies des extrémités (doigts courts, pli palmaire transverse, triradius en position médio palmaire, boucle cubitale, orientation transversale des crêtes), des malformations internes (malformations cardiaques) — une hypotonie généralisée, un retard psychomoteur important, une

diminution de l'index de lobulation des polynucléaires (2,2 au lieu de 2,7 à 3) — et une augmentation du taux des phosphatases alcalines leucocytaires (1,5 au lieu de 1).

La trisomie peut être masquée par la translocation du chromosome 21 supplémentaire sur un chromosome du groupe D ou G. Le nombre total des chromosomes est alors de 46 au lieu de 47, mais le matériel génétique porté par le chromosome 21 est quand même en triple exemplaire au lieu de double.

b) *La trisomie F (ou 18)*. Les anomalies sont plus importantes que dans la trisomie 21 et peuvent se résumer en : des malformations du crâne et de la face (occiput saillant, oreilles implantées bas et mal ourlées à l'hélix, rétrognathie ou micrognathie inférieure), des anomalies des extrémités (doigts courts avec un seul pli de flexion distal, un triradius en position anormale, une prédominance des arches sur la pulpe des doigts) un retard psychomoteur considérable.

c) *La trisomie D (ou 13-15)*. Les anomalies morphologiques sont plus importantes et la survie de l'enfant est courte. On note essentiellement des anomalies du crâne et de la face (aplatissement de la région temporale, cébocéphalie, microphthalmie ou anophthalmie, bec de lièvre uni ou bilatéral, fente palatine), des anomalies des extrémités (doigts surnuméraires, triradius en position médio palmaire, grande fréquence des arches sur la pulpe des doigts), des malformations internes (en particulier cérébrales).

2. — Par défaut

a) *Deletion des bras courts du 5 (maladie du cri du chat)*.

Les stigmates de cette anomalie chromosomique sont des malformations de la face (microcéphalie, faciès lunaire, minognathie inférieure, épicanthus, oreilles implantées bas), des anomalies des extrémités (pli palmaire transverse, triradius en position t', anomalies du pli de flexion distal des doigts), un cri particulier rappelant le miaulement d'un chat, une importante débilité mentale.

b) *Deletion des bras courts du 18*. Les signes cliniques sont essentiellement une hypocéphalie, un hypertélorisme, un ptosis palpébral et une débilité mentale importante.

c) *Deletion des bras longs du 18*. Ce syndrome est caractérisé par des anomalies de la face (rétraction de l'étage moyen de la face, fentes palpébrales réduites, bouche tombante, menton très développé, oreilles très développées avec hélix ourlé, anthélix saillant et fossette scaphoïde profonde), des malformations des extrémités (doigts longs et fuselés, fréquence des tourbillons sur la pulpe des doigts), un retard psychomoteur.

d) *Monosomie 21*.

La monosomie 21 est probablement létale. Par contre on connaît des individus présentant une monosomie 21 à l'état de mosaïque : à côté de cellules normales à 46 chromosomes diplo 21 existent des cellules

à 45 chromosomes haplo 21. Dans l'aspect morphologique de ces malades, on trouve plus ou moins le contre-type de la trisomie 21. Les anomalies phénotypiques sont les suivantes : petite taille, hypertonie, nuque fine, grandes oreilles, épicanthus à l'angle externe de l'œil, diminution du taux des phosphatases alcalines leucocytaires.

Toutes les anomalies autosomiques par excès ou par défaut se traduisent par l'association de malformations morphologiques et d'une débilité mentale importante.

B. — ANOMALIE DES GONOSOMES

1. — Par excès

a) *Individus à phénotype masculin.* — Les chromosomes en excès sont soit des X soit des Y.

Le syndrome de Klinefelter est caractérisé par la présence de 47 chromosomes : 44 A + XXY. Il existe dont un X supplémentaire chez un individu de sexe mâle.

Ces malades sont stériles et se présentent cliniquement soit comme des individus longilignes avec un bassin de forme gynoïde, soit à l'inverse comme des individus adipeux. Leur verge est bien développée mais les testicules présentent une atrophie plus ou moins importante. La chromatine sexuelle est positive : présence d'un corpuscule de Barr.

Le syndrome XXXY diffère peu du syndrome de Klinefelter. Il existe néanmoins quelques anomalies en plus, telles qu'une synostose radio-cubitale et une débilité mentale plus importante. — L'étude de la chromatine sexuelle montre la présence de deux corpuscules de Barr.

Le syndrome XXXXY. — Dans ce syndrome, les signes sont peu différents des précédents, mais on assiste encore à une aggravation de la débilité mentale et à l'apparition d'autres anomalies somatiques (malformations cardiaques). Le nombre des corpuscules de Barr est de trois.

Dans toutes ces anomalies chromosomiques caractérisées par un excès numérique de chromosomes X, les chromosomes X supplémentaires n'arrivent pas à annuler le pouvoir masculinisant du Y. Les individus porteurs de ces anomalies ont toujours un phénotype nettement masculin.

Le syndrome XYY. La présence de deux chromosomes YY ne perturbe pas grandement le développement somatique et sexuel de ces malades. Cependant, outre une débilité mentale très légère, on note une augmentation de la stature et un comportement agressif très développé.

b) *Individus de phénotype féminin*

Le syndrome XXX (triplo X ou « superfemelles »).

La morphologie de ces individus est pratiquement normale. Ces femmes ne sont pas stériles et ne présentent que peu de troubles de la gamétogénèse. Le quotient intellectuel est légèrement diminué. Dans les cellules de frottis existent deux corpuscules de Barr.

Le syndrome XXXX ou XXXXX. Ce sont des femmes présentant 48 ou 49 chromosomes $44A + XXXX$ ou $44A + XXXXX$, chez lesquelles se manifestent quelques anomalies au niveau de la face et des extrémités, ainsi qu'une débilité mentale importante. Le nombre des corpuscules de Barr est de 3 dans les cellules à 48 chromosomes et de 4 dans les cellules à 49 chromosomes.

2. — Par défaut

a) *Absence d'un chromosome X : syndrome de Turner.*

Ce syndrome se caractérise par l'absence d'un chromosome X. Le caryotype ne contient que 45 chromosomes : $44 + XO$. Il n'y a pas de corpuscule de Barr. Les principaux signes cliniques de cette anomalie chromosomique sont : la diminution de la taille, le ptérygium coli, l'absence de seins, l'écartement des mamelons, l'absence de pilosité pubienne, le cubitus valgus. Il existe des anomalies internes : ovaires fibreux, organes génitaux internes de type infantile, malformations vasculaires (coarctation de l'aorte) et rénales. Ces femmes ont une aménorrhée primaire. Leur quotient intellectuel est légèrement diminué.

b) *Anomalie de structure des gonosomes*

La deletion des bras courts de l'un des chromosomes X se traduit cliniquement par un syndrome de Turner. Chez ces individus la chromatine sexuelle est cependant positive.

La deletion d'une partie des bras longs de l'un des X se manifeste cliniquement par un syndrome peu différent de syndrome de Stein-Loewenthal. La chromatine sexuelle est positive.

C/ — MOSAIQUES

La plupart des anomalies chromosomiques existent à l'état de mosaïques. La coexistence de cellules pathologiques et de cellules normales entraîne une diminution de l'intensité des signes de l'affection. Des mosaïques complexes à 3 ou 4 populations cellulaires peuvent exister : $(XO/XY ; XO/XX ; XO/XX/XXX ;$ ou $XO/XY/XXY$ pour ne citer que les plus fréquents).

La comparaison des anomalies autosomiques et gonosomiques permet de faire les constatations suivantes :

— l'excès ou le défaut de gonosome perturbe beaucoup moins le développement de l'individu que l'excès ou le défaut d'autosome ;

— quel que soit le nombre de chromosome X, la présence d'un chromosome Y suffit à orienter la différenciation sexuelle dans le sens mâle ;

— le nombre des corpuscules de Barr est toujours égal au nombre de chromosomes X moins 1 (nombre de X — 1) : l'homme normal n'en possède aucun, la femme normale en possède 1, les superfemelles 2, etc...

C'est à partir de ces constatations qu'a été élaborée la théorie de la chromatine sexuelle. Dans toutes les cellules intercinétiques, les autosomes sont despiralés et invisibles au microscope optique. C'est sous cette forme qu'ils peuvent exprimer leurs potentialités génétiques. Chez l'homme, les chromosomes X et Y suivent la même évolution. Chez la femme, un seul chromosome X se despirale, l'autre au contraire se ramasse en une petite motte de chromatine : le corpuscule de Barr. Le chromosome X donnant naissance à ce corpuscule n'est pas fonctionnel et n'exprime pas ses potentialités.

Le nombre de corpuscule de Barr étant égal au nombre de X — 1, il n'y aura donc toujours qu'un seul chromosome X despiralé et fonctionnel. C'est la raison pour laquelle l'excédent de chromosome X, sous forme de corpuscules de Barr, ne perturbe que faiblement le fonctionnement cellulaire.

Les anomalies morphologiques et fonctionnelles dues à ces aberrations des gonosomes, bien que faibles par rapport à celles entraînées par les anomalies des autosomes, existent cependant. Elles sont dues au fait que jusqu'aux environs de la 3^e semaine du développement embryonnaire, il n'y a pas de chromatine sexuelle. C'est-à-dire que jusqu'à cette date tous les chromosomes X expriment leurs potentialités. Les troubles du fonctionnement cellulaires de ces trois premières semaines, consécutifs à des anomalies du nombre ou de la structure des X retentissent sur tout le développement ultérieur du fœtus.

CHROMOSOME ET NÉOPLASME

Dans les leucémies myéloïdes chroniques, il existe dans le sang une population cellulaire pathologique à 47 chromosomes, le chromosome supplémentaire étant probablement un fragment de chromosome 21. Ces cellules pathologiques disparaissent du sang circulant en période de rémission de la maladie, mais persistent toujours dans la moelle.

Dans les tumeurs, la forme des chromosomes est fortement remaniée et leur nombre est considérablement augmenté (quelques centaines par cellule). Actuellement il existe des remaniements chromosomiques caractéristiques de certaines tumeurs (tumeurs ovariennes entre autre) et les cyto-généticiens cherchent à saisir les formes de passage du caryotype normal au caryotype monstrueux des cellules cancéreuses. Le passage de la mole hydatiforme au chorio-épithélioma s'accompagne également d'anomalies chromosomiques.

CONCLUSION

A l'origine des anomalies congénitales ou des avortements spontanés existent fréquemment des anomalies du caryotype. A l'heure actuelle seuls quelques syndromes sont clairement isolés et il reste encore un grand nombre d'anomalies chromosomiques à individualiser. D'une manière générale sont susceptibles d'être porteurs d'une anomalie *chromosomique autosomique* tous les enfants malformés présentant un retard psychomoteur, ainsi que tous les enfants morts-nés ou les avortons spontanés (selon les différentes statistiques 25 à 40 % des avortements spontanés ont à leur origine des anomalies chromosomiques).

Les anomalies des gonosomes retentissent essentiellement sur la sphère génitale et ce sont donc toutes les femmes présentant des aménorrhées primaires associées ou non à d'autres anomalies des caractères sexuels secondaires ainsi que les hommes hypogonadiques qui sont justiciables d'un examen cytogénétique.

(Travail du Laboratoire d'Histologie et d'Embryologie,
Ecole Nationale de Médecine, Tananarive)