

les publications du C.T.N.E.R.H.I.
centre technique national d'études
et de recherches
sur les handicaps et les inadaptations
27, quai de la tournelle 75005 paris

UNE EXPERIENCE DE 15 ANNEES
EN CONSEIL GENETIQUE

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES CONSTITUTIONNELLES
COMMENT LES INTERPRETER ?

Docteur Johannès NIELSEN

Traduit par le Dr. Luc NOEL

Laboratoire de Cytogénétique
de Chambéry

*Je tiens à remercier vivement l'ASSOCIATION FAMILIALE
DEPARTEMENTALE DE L'ISERE POUR L'AIDE AUX ENFANTS INFIRMES MENTAUX
(A.F.I.P.A.E.I.M.) , son PRESIDENT Bernard QUETIN, son CONSEILLER
MEDICAL le Docteur RICHARD et son DIRECTEUR GENERAL Jean LOBROT , sans
les efforts desquels cet ouvrage n'aurait pu être publié.*

Docteur Bernard NOEL

SOMMAIRE

S O M M A I R E

	Page
PREFACE	1
INTRODUCTION	3
<u>CHROMOSOMES ET HEREDITE</u>	5
- Chromosomes et acide desoxyribonucléique (ADN)	
- Chromatine sexuelle et le chromosome X	
- Le chromosome Y	
- Héritéité et Environnement	
- L'héritéité autosomique	
- L'héritéité liée au sexe	
<u>ORIGINE ET FREQUENCE DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES</u>	15
- Origine des aberrations chromosomiques	
- Fréquence des aberrations chromosomiques	
<u>ABERRATIONS DES CHROMOSOMES SEXUELS OU GONOSOMES</u>	25
- Fréquence des aberrations des chromosomes sexuels	
- Diagnostic des aberrations des chromosomes sexuels	
- Le syndrome de Klinefelter	
- Les hommes 46,XX	
- Les hommes à deux chromosomes Y	
- Constitution triplo X	
- Le syndrome de Turner	
- Les femmes à chromosome Y	
<u>COMPORTEMENT ET IDENTITE SEXUELS DANS LES ABERRATIONS DES CHROMOSOMES SEXUELS</u>	39
<u>TRAITEMENT HORMONAL DES ABERRATIONS DES CHROMOSOMES SEXUELS</u>	43
- Le syndrome de Klinefelter	
- Le syndrome de Turner	
- Le syndrome triplo X	
- Les hommes à deux Y	
<u>COMMENT CONSEILLER LES PORTEURS D'ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES</u>	45
- Conseils aux parents d'enfants présentant une anomalie des chromosomes sexuels	
- Conseils aux adultes porteurs d'aberrations des chromosomes sexuels	
- Conseil génétique, lors de la découverte d'une aberration des chromosomes sexuels, à l'examen prénatal du liquide amniotique	

ABERRATIONS DES CHROMOSOMES AUTOSOMIQUES

53

- Fréquence des aberrations des chromosomes autosomiques
- Diagnostic des aberrations des chromosomes autosomiques
- Le syndrome de Wolf, délétion du bras court du n° 4
- Le syndrome du "Cri du chat", délétion du bras court du n° 5
- Syndrome de la Trisomie 8
- Délétion du bras court du n° 9
- Le syndrome de Rêthoré, Trisomie du bras court du n° 9
- Le syndrome du Pateau, Trisomie du n° 13
- Délétion du bras long du n° 13
- Le syndrome d'Edwards, Trisomie du n° 18
- Délétion du bras long du n° 18
- Délétion du bras court du n° 18
- La Trisomie 21 (Syndrome de Down)
- La Monosomie 21, contretypé de la Trisomie 21
- Trisomie chromosomique en général
- Les translocations
- Les chromosomes en anneaux
- Syndrome de l'X fragile (mise à jour)
- Les nouveaux syndromes chromosomiques (mise à jour)

RECOMMANDATIONS AUX PARENTS D'ENFANTS AVEC ANOMALIES DES CHROMOSOMES AUTOSOMIQUES

87

EXAMEN SYSTEMATIQUE DU SEXE CHROMATINIEN ET DU CARYO-TYPE A LA NAISSANCE

89

- Examen du caryotype des cellules foetales
- Technique de l'examen prénatal
- Indications de l'examen du liquide amniotique
- Intérêt de l'examen du liquide amniotique
- L'amniocentèse précoce (mise à jour)

AVORTEMENTS ET ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

105

- Carte génique de l'homme (mise à jour)

APPENDICE

109

- Répartition souhaitable des laboratoires de Cytogénétique
- Diagnostic prénatal et le Conseil génétique en France
- Structure d'accueil des handicapés chromosomiques
- L'U.N.A.P.E.I. (Union Nationale des Associations de Parents d'Enfants Inadaptés)

ILLUSTRATIONS

	<u>Fig.</u>	<u>Page</u>
Diagramme des chromosomes humains	1	6
Caryotype de la femme normale	2a	7
Caryotype de l'homme normal	2b	9
Coloration pour technique Da Dapi	2c	9
Structure moléculaire de l'ADN	3	9
Les chromosomes sexuels et les corpuscules chromatinien sexuels	4	10
Arbre généalogique lors d'une affection dominante autosomique	5	12
Arbre généalogique lors d'une affection récessive autosomique	6	12
Arbre généalogique lors d'une affection récessive liée au sexe	7	13
Division cellulaire normale et anormale	8	16
Schéma de la Mitose	8b	17
Schéma de la Méiose	8c	18
Formation des translocations. Délétions et chromosomes en anneaux	9	19
Inversion et duplication chromosomiques	10	20
Variants chromosomiques	11	22
Fréquence des aberrations chromosomiques	11b	23
Courbe de croissance dans le syndrome de Turner	12	27
Volume de la gonade mâle	13	28
Caryotype du syndrome de Klinefelter	14	29
Caryotype des hommes YY	14b	29
Caryotype et chromatine sexuelle chez les femmes porteuses de trois ou quatre chromosomes X	15 et 16	35
Différents types de délétions chromosomiques	17	59
Caryotype du syndrome d'Edwards, trisomie 18	18	63
Caryotype de la trisomie 21	19	63
Translocation entre les chromosomes n° 1 et 17	20	64

	<u>Fig.</u>	<u>Page</u>
Translocation entre les chromosomes n° 13 et 14	21	70
Translocation entre les chromosomes n° 14 et 21, 21 et 21	22	70
Généalogie des familles avec différents types d'aberrations chromosomiques transmises	{ 23, 24, 25 26, 27, 28	72 à 75
Photographie d'une Meiose dans le syndrome l'oeil du chat	28b	77
Photographie d'une Mitose avec un X fragile	28t	78
L'amniocentèse	29	93
Examen du liquide amniotique chez les femmes de plus de 35 ans	30	96

PETIT LEXIQUE

Aberrations structurales chromosomiques - Délétions, duplications, inversions et translocations (voir définition).

A.D.N. - (acide desoxyribonucléique) - Molécule qui, associée à certaines protéines, constitue la partie essentielle des chromosomes et transmet l'information génétique.

Amniocentèse - Prélèvement du liquide amniotique dans la cavité foetale pendant la gestation.

Anabolisants - Hormones qui stimulent la synthèse des protéines.

Autosomes - Sur les 46 chromosomes que possède l'homme, 2 sont dits sexuels et 44 dits autosomes.

Caractères sexuels secondaires - Attributs caractéristiques de l'un ou de l'autre sexe (différents des organes génitaux) comme : les seins, la barbe, la pilosité, la distribution des graisses.

Centromère - Point d'union de deux chromatides dans un chromosome. Le centromère divise le chromosome en un bras long et un bras court.

Chromatides - Chaque moitié symétrique de chromosome, au stade de la division cellulaire appelée métaphase, est une chromatide. Les deux chromatides sont génétiquement identiques et se séparent au stade de la division cellulaire pour gagner respectivement les deux cellules filles.

Chromosome - Formation filiforme principalement constituée d'ADN (acide desoxyribonucléique). Les chromosomes se trouvent dans le noyau cellulaire et deviennent visibles au stade de la division cellulaire appelée métaphase.

Chromosome en anneau - Après délétion et perte de matière au niveau des extrémités d'un chromosome, un chromosome, en forme d'anneau peut se former.

Clinique - L'ensemble des aspects morphologiques, fonctionnels et psychiatriques en pathologie.

Cytogénétique - Investigation de l'hérédité par l'étude des cellules.

Délétion - Cassure et perte d'une partie de chromosome.

Développement sexuel - Développement des organes sexuels internes et externes ainsi que de ce que l'on appelle les caractères sexuels secondaires.

Diagnostic - Identification d'un type de maladie.

Down - John Down, médecin anglais qui, en 1866, décrivit un syndrome (Mongolisme) représentant la trisomie 21.

Duplication - Doublement d'une partie de chromosome.

Enzyme - Substance protéique, dans les sécrétions glandulaires et dans les sérosités ou dans les cellules, qui permet la dégradation ou la synthèse de composés chimiques dans l'organisme.

Fertilité - Pouvoir d'enfanter, d'être le père d'un enfant.

Frottis buccal - Cellules desquamées prélevées sur la muqueuse buccale et étalées sur une lame pour examen microscopique.

F.S.H. - Hormone stimulante folliculaire qui provoque la sécrétion de certaines hormones des gonades mâle et femelle. C'est une gonadotrophine.

Gènes - Molécules d'ADN qui codent la synthèse des protéines dans l'organisme.

Génotype - La totalité de l'information génétique d'un individu.

Gonades - Les testicules, chez l'homme ; les ovaires chez la femme.

Gonadotrophines - Hormones produites par l'hypophyse antérieure qui stimulent la production hormonale des glandes sexuelles.

Gonosomes ou chromosomes sexuels - Les deux chromosomes X de la femme et les chromosomes X et Y de l'homme.

Hérédité dominante - se dit d'un caractère génétique exprimé par le phénotype, bien que codé par un seul chromosome d'une paire donnée.

Hérédité liée au sexe - Caractère transmis, généralement lié au chromosome X. Par exemple, des gènes liés au sexe sont connus pour la vision des couleurs, l'hémophilie et certaines dégénérescences musculaires.

Hérédité récessive - Se dit d'un gène devant figurer sur les deux chromosomes d'une même paire pour donner un phénotype caractéristique.

Hermaphrodite - Un individu dont les glandes sexuelles renferment à la fois du tissu mâle et femelle.

Hétérochromatine - Segments limités des chromosomes prenant des colorations particulières comme, par exemple, la région voisine des centromères des n° 1, 9 et 16 et certains segments des chromosomes sexuels.

Hormones progestatives - Hormones nécessaires au cycle menstruel et au maintien de la gestation.

Identité sexuelle - L'acceptation d'un sexe reconnu comme étant le sien.

Inversion - Rotation de 180° d'un segment chromosomique.

Klinefelter - Harry Klinefelter, médecin américain qui, en 1942, avec Reigenstein et Albright a décrit un syndrome portant son nom.

Examen du liquide amniotique - Analyse cytogénétique et chimique du liquide amniotique prélevé vers la 14ème semaine de gestation.

Malformation du tube neural - Absence de fermeture du tube neural, par exemple sous forme d'une hernie du tube neural (Spina Bifida).

Méiose - Division de la cellule et des chromosomes aboutissant aux cellules germinales ne comptant que 23 chromosomes. (cf. fig. 8c)

Ménopause - Arrêt définitif des menstruations de la femme.

Métaphase - Stade du processus de la division cellulaire (mitose) où les chromosomes sont observables sous forme de 2 chromatides unies par le centromère.

Mitose - Division de la cellule somatique et de ses chromosomes. Après replication complète des 46 chromosomes, ceux-ci se répartissent exactement entre les deux cellules filles qui reçoivent ainsi des gènes identiques à ceux de la cellule mère. (cf. fig. 8c)

Molécule - Le plus petit élément de matière qui peut être fractionné tout en gardant ses caractères chimiques.

Monosomie - Perte de l'un des deux chromosomes d'une paire.

Motricité - Concerne le mouvement et sa coordination.

Mutation - Modification spontanée et durable de l'information génétique, soit en un point localisé de l'ADN, soit par une modification touchant tout ou partie d'un chromosome.

Non-disjonction - Les deux copies identiques d'un même chromosome ne se séparent pas, si bien que les cellules soeurs ont un chromosome en moins ou en plus ; il en résulte une aberration chromosomique.

Oestrogènes - Hormones sexuelles femelles nécessaires au cycle menstruel.

Orchiomètre de Prader - Modèles de différentes tailles pour évaluer le volume des testicules.

Ovaires - Gonades femelles.

Phénotype - Caractères observables d'un individu à un moment donné ; exprime le génotype dans un environnement donné.

Pli palmaire transverse - Pli unique, ou pli simien, traversant la paume de la main, contrairement à ce qui est habituellement observé ; se soit dans la trisomie 21 et d'autres aberrations autosomiques, plus rarement chez des personnes à caryotype normal.

Puissance sexuelle - Pouvoir d'érection du pénis et d'éjaculation du sperme.

Rôle sexuel - Comportement sexuel d'un individu.

Satellite - Appendices pédonculés sur les bras courts des chromosomes n° 13, 14, 15, 21 et 22.

Somatique - qui concerne le corps, par opposition à germinale.

Syndrome - Groupement de signes cliniques caractéristiques d'un tableau pathologique ou d'aberration génétique comme les syndromes de Klinefelter et de Turner, la trisomie 21, etc...

Testicules - Gonades mâles

Testostérone - L'hormone mâle produite en majeure partie dans les testicules.

Translocation - Echange de matériel chromosomique entre deux chromosomes ou plus.

Translocation équilibrée - Echange de matériel chromosomique entre deux ou trois chromosomes, généralement sans perte ni gain de matériel.

Transsexuel - Un individu qui se considère comme appartenant au sexe opposé.

Travesti - Une personne qui préfère s'habiller et se comporter comme le sexe opposé.

Trisomie - Présence de trois chromosomes semblables au lieu de deux normalement.

Turner - Henry Turner, médecin américain qui, en 1937, décrit le syndrome qui porte son nom.

Variante chromosomique - Variation de taille ou de coloration d'un segment chromosomique sans conséquence évidente pour le phénotype.

Ce livre est né de l'expérience acquise par le laboratoire de Cytogénétique de Risskov au Danemark, Pays qui, dans le cadre de la Communauté Européenne, sert de modèle par plusieurs de ses réalisations médico-sociales.

Depuis la première publication de cette Monographie, le nombre des maladies chromosomiques individualisées s'est accru : plus de trente syndromes nouveaux en cinq ans. Ces syndromes sont rares et c'est grâce à leur étude qu'il a été souvent possible de localiser les gènes sur les chromosomes. Le nombre de localisations géniques a doublé dans le même temps.

Les techniques cytogénétiques ont fait de grands progrès qui permettent de reprendre certains dossiers pour mieux en préciser les anomalies.

La coopération du patient et du cytogénéticien demeure un essentiel facteur de progrès de nos connaissances et par là de nos possibilités thérapeutiques.

La responsabilité morale des biologistes deviendrait, aujourd'hui, énorme, démesurée, s'ils n'acceptent pas d'informer le plus complètement, le plus objectivement possible leurs contemporains. C'est ce que s'efforce de faire le Docteur Johannès NIELSEN dans cet ouvrage qu'il a écrit avec toute sa conviction personnelle.

Il doit être clair que la documentation présentée ici sur les anomalies chromosomiques et la description du diagnostic chromosomique anténatal n'apportent pas une ligne de conduite mais suggèrent plutôt la tentation angoissante et, pour certains, les raisons lucides d'interrompre la vie quand elle est trop oblitérée par le hasard au départ.

Ce dilemme ne se pose heureusement pas avec les anomalies des gonosomes pour lesquelles l'auteur exclut résolument l'avortement, après le diagnostic prénatal, proposant implicitement une information, des conseils aux parents et à l'intéressé, voire une thérapeutique où le médecin joue pleinement son rôle.

Il n'en est pas de même pour les anomalies des autosomes, les défauts du tube neural et les erreurs innées du métabolisme. Le handicap majeur de l'enfant, la souffrance vécue des parents, les dépenses de survie imputées à la société semblent alors être des arguments suffisants pour proposer l'avortement. Même si une recommandation n'est jamais une obligation, il paraît difficile de résister à une telle incitation.

Pourtant, fixer une limite entre qui devrait avorter et qui ne devrait pas, est contestable et permet de comprendre les positions opposées extrêmes sur ce problème. Il demeure aussi que l'avortement du fœtus est, pour la médecine, l'aveu d'une défaite et reconnaître in utero l'anomalie chromosomique ne fait, en aucun cas, progresser notre connaissance de la maladie afin de mieux la combattre, même si l'avortement est aussi considéré comme thérapeutique et revient, pour certains, à enlever un organe malade.

Il n'y a plus aucun doute aujourd'hui "qu'à la conception, un nouvel être humain est créé, avec toutes ses caractéristiques propres, héritées aussi bien de son père que de sa mère".

Il a, comme tout être humain, un droit inaliénable à la vie, sans aucune discrimination.

Mais il n'y a pas de droit sans responsabilité humaine et sans protection effective de l'enfant à naître et de la mère, dépositaire de la vie de cet enfant.

Dans l'attente de cette prise de responsabilité individuelle et collective devant la conception, la Science médicale aurait pour devoir de développer les méthodes d'investigations, d'informer les parents et de rechercher comment guérir.

*B. NOEL,
Laboratoire de Cytogénétique,
Chambéry*

INTRODUCTION

Ce livre est né d'une expérience de 15 années au Laboratoire de Cytogénétique du Centre Psychothérapique d'Aarhus au Danemark.

Puisse cet ouvrage répondre au désir d'information des patients et de leurs familles.

Puisse-t-il être un apport utile à tous ceux qui s'intéressent à ces problèmes, tout particulièrement les médecins, les psychologues et les professions paramédicales concernées.

On y trouvera schématisé, ce que nous savons de l'origine des aberrations chromosomiques, leurs conséquences, le conseil génétique et la thérapeutique applicable et, discuté, la possibilité de recourir à l'examen du liquide amniotique pour diminuer le nombre des enfants porteurs d'aberrations chromosomiques entraînant un handicap mental grave et des malformations.

Nous souhaitons que cet ouvrage permette de mieux comprendre l'intérêt de l'examen prénatal et, contrairement à l'opinion, nous espérons montrer que l'on peut aider valablement les porteurs d'aberrations chromosomiques.

Une liste de références complémentaires est donnée pour ceux qui voudraient approfondir leurs connaissances.

CHROMOSOMES ET HEREDITE

CHROMOSOMES

Les caractères héréditaires sont transmis de la mère et du père à leurs enfants par les chromosomes. Avant 1956, le nombre des chromosomes dans les cellules humaines était incertain.

En 1956, TJIO et LEVAN, en Suède, ont montré que l'homme avait 46 chromosomes dans chaque cellule de son corps. Des colorations spéciales, depuis 1970, permettent d'identifier chaque chromosome. Il y a 22 paires d'autosomes et 1 paire de chromosomes sexuels (gonosomes) dans les cellules somatiques. Les chromosomes sexuels de la femme sont deux chromosomes X, l'homme a un chromosome X et un chromosome Y.

Les cellules germinales ont 23 chromosomes ; 22 autosomes et un chromosome X dans la cellule germinale femelle (ovule) et 22 autosomes et un chromosome X ou Y dans la cellule germinale mâle (spermatozoïde). Le chromosome sexuel du spermatozoïde détermine normalement le sexe de l'enfant. Si un spermatozoïde à 22 autosomes et 1 chromosome Y s'unit à l'ovule possédant 22 autosomes et 1 chromosome X, l'enfant sera un garçon ; par contre, si le spermatozoïde a un chromosome X ce sera une fille. (fig.1, fig.2 a+b).

CHROMOSOMES ET ACIDE DESOXYRIBONUCLEIQUE (ADN)

WATSON et CRICK, en 1953, ont découvert la composition chimique des chromosomes, ce qui leur valut le prix Nobel.

Les chromosomes sont formés principalement d'acide desoxyribonucléique (ADN) qui est une molécule formée de desoxyribose, phosphate et de quatre bases appelées thymine, cytosine, adénine et guanine. L'ordre des bases et de leurs rapports déterminent l'information héréditaire du chromosome, que l'on appelle gène. Une fonction importante de l'ADN est de se recopier exactement au moment de la division cellulaire, ce qui assure dans

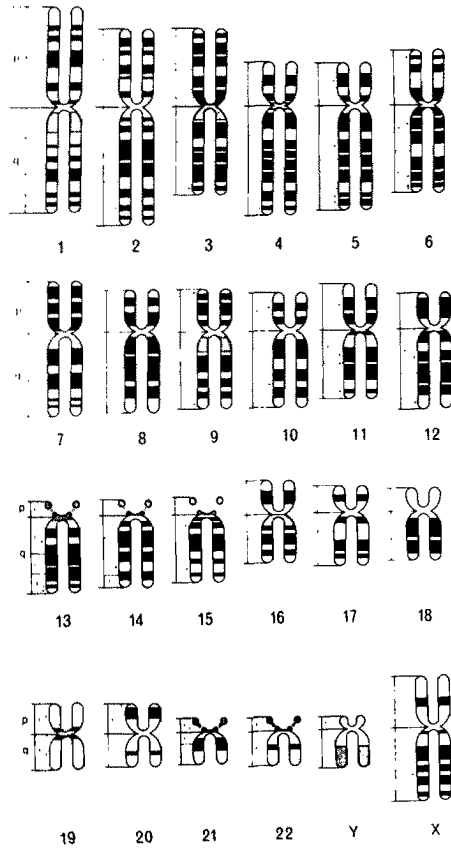


Fig. 1

Diagramme des chromosomes montrant différentes bandes produites par différentes colorations. On peut distinguer les chromosomes par la répartition des bandes. Le chromosome comporte deux chromatides maintenues réunies au niveau du centromère. Les bras les plus courts sont désignés par p et les plus longs par q. Les régions du chromosome sont désignés numériquement à partir du centromère.

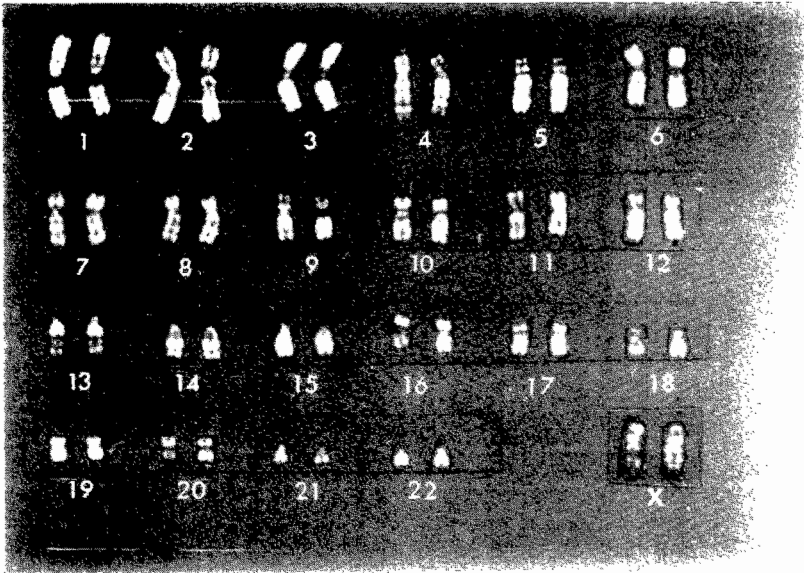


Fig. 2 a

Chromosomes d'une femme normale, caryotype 46, XX, après addition du BrdU et coloration à l'acridine orange.

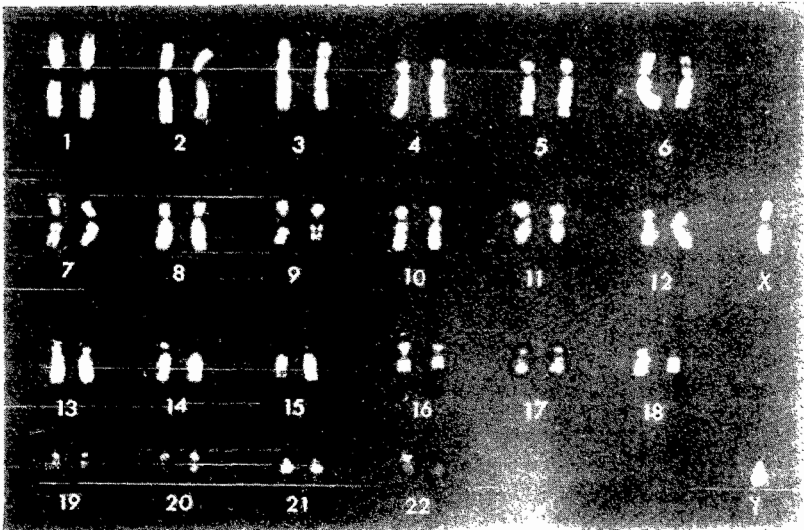


Fig. 2 b

Chromosome d'un homme normal, caryotype 46, XY, coloration à la quinacrine

les nouvelles cellules les mêmes gènes, la même information génétique que dans la cellule originelle. Les gènes ont pour fonction essentielle la régulation du métabolisme cellulaire, la production de protéine et d'enzymes. (fig. 3).

Les chromosomes sont ceux de lymphocytes qui ont été cultivés pendant 48 heures à 37° C dans un milieu spécial. La croissance des cellules est stimulée par un extrait du haricot appelé phytohémagglutinine (PHA). Cette croissance est arrêtée par un poison cellulaire, la colchicine, qui bloque la division cellulaire ; les chromosomes, après un choc hypotonique, sont alors visibles en métaphase. Les cellules sont fixées plusieurs fois dans un mélange d'acide acétique glacial et d'alcool méthylique, centrifugées et colorées par un colorant fluorescent, la moutarde de quinaçrine. Les cellules sont alors photographiées, à un grossissement de 400 fois, en microscopie de fluorescence. Le décompte et l'analyse des chromosomes se font sur une projection photographique qui grossit environ 1200 fois. Les chromosomes peuvent être découpés et classés, ce qui donne le caryotype. Les numéros des chromosomes sont attribués selon une convention internationale tenant compte de la taille et de la position du centromère, à l'union des deux chromatides soeurs. Finalement, les bandes permettent une identification précise, la localisation et le contraste positif ou négatif des bandes varie avec les méthodes utilisées par exemple : banques Q ici ou bandes R, C ou G.

LA CHROMATINE DU CHROMOSOME X

En 1949, les canadiens BARR et BERTHRAM montrèrent que, chez la femme, l'un des deux chromosomes X apparaissait comme une petite masse sombre dans le noyau cellulaire. A l'exception d'un chromosome X par noyau, tout chromosome X supplémentaire se trouve condensé et est appelé corps de Barr. Les femmes possédant trois chromosomes X ont deux corpuscules chromatinien dans leurs cellules et les femmes n'en possédant qu'un seul, n'en ont pas. L'homme normal, qui n'a qu'un chromosome X, n'a pas de corpuscule chromatinien, tandis que dans le syndrome de Klinefelter, où il y a deux chromosomes X et un chromosome Y, on observe la présence d'un corpuscule chromatinien. On peut donc déterminer le nombre de chromosomes X dans les cellules par simple examen des cellules d'un frottis buccal.

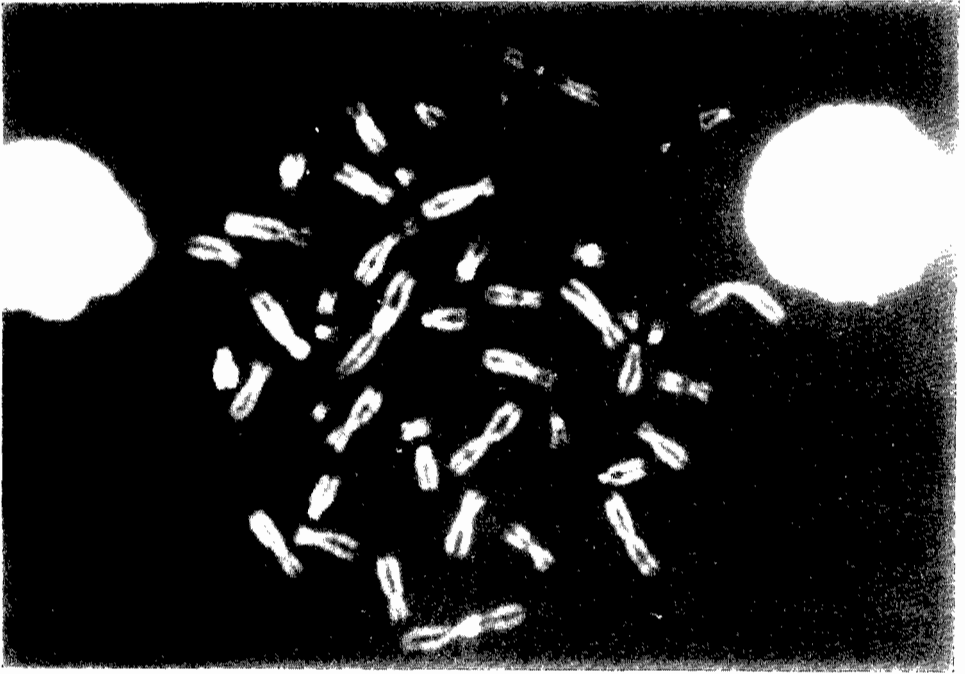


Fig. 2c

Mitose colorée par la technique du Da Dapi.
La coloration Da Dapi met en évidence l'hétérochromatine, en particulier du n° 15 et de l'Y.

(Laboratoire de Cytogénétique de Chambéry)

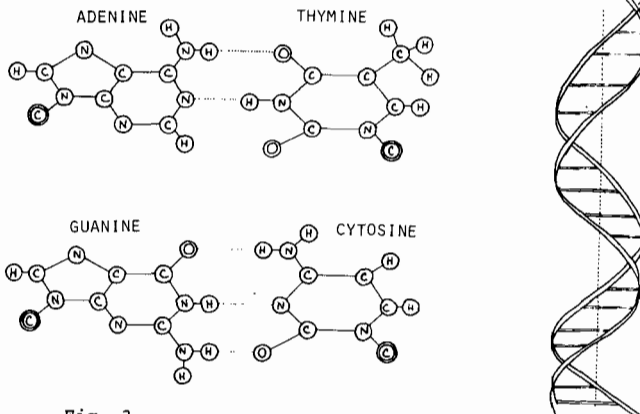


Fig. 3

La molécule d'ADN a une forme d'escalier en colimaçon dont les marches sont faites des bases adénine-thymine et guanine-cytosine, figurées sur le diagramme. Ces bases reliées par liaisons chimiques représentent le code donnant la composition en acides aminés et par là la structure générale des protéines.

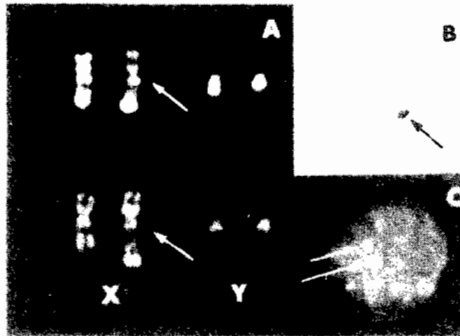


Fig. 4

Diagramme montrant comment sont identifiés (A) les chromosomes sexuels XX et YY colorés par BrdU Orangé d'Acridine dans un caryotype 48, XXYY. La flèche indique le chromosome X inactif que l'on voit en (B) sous forme d'un corps de Barr dans une cellule buccale colorée au Feulgen. La partie distale des bras longs des deux chromosomes Y qui présente une fluorescence faible en A correspond aux deux corpuscules Y fortement fluorescents dans les cellules buccales colorées à la quinacrine en (C).

La méthode de coloration utilisée combine le traitement de la culture cellulaire par un dérivé bromé en phase terminale et une coloration en fluorescence par l'Orangé d'Acridine. Cette technique de coloration permet de distinguer les deux types de chromosomes X. L'un d'eux est dit actif car ses gènes sont activés pendant toute la vie, et l'autre chromosome est inactif (indiqué par une flèche) pour la plupart de ses gènes sauf, par exemple, certains gènes au voisinage du centromère à partir du 13ème jour de la vie foetale. En règle générale, tous les chromosomes X sont inactifs, sauf un seul X chez l'homme et chez la femme, ce qu'on peut vérifier par la présence de corps de Barr sur le frottis buccal.

Ce corpuscule, qui représente l'X inactif, fait à peu près 1/1000 mm de diamètre, en forme de croissant de lune accolé à la membrane nucléaire.

La partie des bras longs du chromosome Y qui apparaît faiblement colorée dans la partie A du montage est inactive génétiquement.

C'est une structure d'1/10 000 mm dans le noyau cellulaire, rendu fluorescente par la quinacrine et indiqué par deux flèches dans la partie C de l'illustration.

LA CHROMATINE DU CHROMOSOME Y

En 1970, PEARSON proposa une méthode de coloration pour identifier le corpuscule Y dans les cellules. Ce corpuscule correspond au chromosome Y. Les hommes à caryotype normal n'ont qu'un corpuscule Y alors qu'il y en a deux chez les hommes possédant deux chromosomes Y (47, XYY). Ainsi, le nombre de corpuscules Y observés correspond au nombre de chromosomes Y de la cellule. Il y a donc une différence avec la chromatine X, le nombre de corps de Barr observés correspondant au nombre de chromosomes X moins un.

HEREDITE ET ENVIRONNEMENT

Le développement de l'homme est influencé à la fois par ses gènes et par l'environnement. Les gènes passent de génération en génération sans être modifiés par l'environnement, sauf lors de mutations. La constitution génétique d'un individu s'appelle génotype. Le génotype représente le développement potentiel de l'individu. L'environnement en perpétuel changement pourra modifier le développement de l'être de diverses façons. La résultante de l'interaction entre le génotype d'un individu et l'environnement s'appelle son phénotype.

HEREDITE AUTOSOMIQUE

Un moine autrichien Gregor MENDEL découvrit les principes fondamentaux de l'hérédité en 1865. Il avait choisi d'étudier l'hérédité des petits pois en notant le résultat des croisements entre plants différant par un caractère comme, par exemple, l'aspect de l'enveloppe.

Ainsi, on obtenait toujours un aspect lisse quand on croisait des pois de lignée pure, respectivement lisses et ridés. MENDEL qualifia le caractère lisse de dominant et le caractère ridé de récessif. Ces termes, dominant et récessif, résument l'hérédité selon les lois de MENDEL.

De nombreux caractères humains suivent les lois de MENDEL, c'est-à-dire sont dominants ou récessifs. Cependant, il faut garder à l'esprit que de nombreux caractères suivent des règles plus compliquées que les lois de MENDEL, à savoir, l'hérédité dite polygénique.

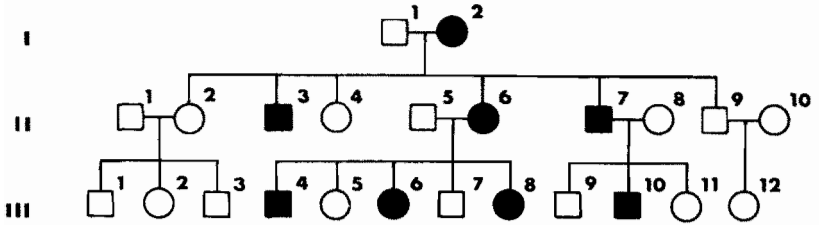


Fig. 5

Le signe □ représente un homme et le signe ○ une femme.

Les chiffres romains indiquent les générations.

Arbre généalogique d'une famille qui présente une affection héréditaire autosomique dominante. Elle se manifeste chez les personnes marquées ■ ou ● . La moitié des enfants environ d'une mère touchée par cette affection dominante sont atteints. C'est aussi le cas des enfants des parents de la IIème génération marqués ■ ou ● , tandis que ceux qui ne présentent pas cette affection ne la transmettront pas à leurs enfants.

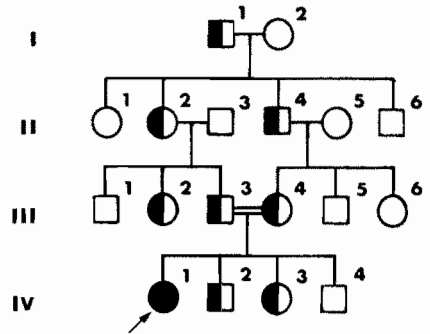


Fig. 6

Arbre généalogique d'une famille présentant une affection récessive autosomique. Les personnes marquées ■ ou ● sont des porteurs sains de l'affection. Par mariage consanguin dans la génération III de deux cousins germains porteurs de cette affection héréditaire, un quart des enfants recevant le gène récessif à la fois de leur père et de leur mère présentent cette affection. La moitié des enfants sont porteurs d'un gène récessif ■ ou ● et le quart restant □ ou ○ ne portent pas ce gène récessif ; ils ne sont pas touchés et ne transmettent pas l'affection.

HEREDITE RECESSIVE LIEE AU SEXE

Si le chromosome X d'un homme porte le gène récessif d'une affection héréditaire, celle-ci se manifestera. Par contre, le même gène récessif chez la femme ne se manifestera pas à moins qu'il ne se trouve aussi sur l'autre chromosome X ou que celui-ci, pour une raison particulière, soit inactif. En général, l'homme donc, parce qu'il ne possède qu'un seul chromosome X et un chromosome Y, exprimera un gène récessif sur l'X et la femme, parce qu'elle possède deux chromosomes X n'exprimera pas un gène récessif porté sur l'un d'eux.

Un père qui présente une affection liée au sexe, transmettra ce gène à toutes ses filles, qui seront dites porteuses de cette affection. Les filles ne présentent généralement pas cette affection parce qu'elles ont le gène dominant normal hérité de leur mère. Quand elles ont à leur tour des enfants, la moitié des garçons présenteront probablement la même affection que leur grand père, tandis que les autres garçons qui reçoivent un X normal seront sains. La moitié des filles hériteront d'un chromosome X porteur du gène récessif et transmettront l'affection.

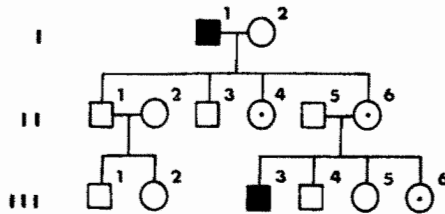


Fig. 7

Arbre généalogique d'une famille présentant une affection

héréditaire liée au sexe. Les hommes affectés transmettent leur chromosome X à toutes leurs filles qui deviennent porteuses de l'affection. Les filles transmettent l'affection par le chromosome X reçu de leur père à la moitié de leurs garçons, tandis que la moitié des filles sont porteuses de l'affection. ■ indique les hommes présentant l'affection liée au sexe.

⊙ indique les femmes porteuses.

ORIGINE ET FREQUENCE DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

ORIGINE DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Les anomalies chromosomiques se produisent pendant la division cellulaire. Elles peuvent donc survenir pendant la division des cellules somatiques (mitose) ou pendant la division des cellules germinales (méiose). Les anomalies chromosomiques se produisent également avec les autosomes et les gonosomes. L'absence de séparation des chromatides à la division cellulaire ajoute un ou plusieurs chromosomes dans une cellule fille germinale ou somatique. On appelle cette anomalie une non-disjonction. Il peut en résulter ainsi l'absence d'une partie ou de la totalité d'un chromosome dans une autre cellule fille. Les aberrations chromosomiques peuvent naître d'un échange de matériel chromosomique entre deux ou plusieurs chromosomes, ou bien du retournement de 180° d'un segment chromosomique. On appelle ces anomalies des translocations et des inversions. Lorsqu'une partie de chromosome est perdue dans la division cellulaire, on parle de délétion. Peut aussi se produire la duplication d'un petit segment ou bien la cassure d'un chromosome à ses deux extrémités qui, ensuite, fusionnent pour former un anneau. (fig. 8, 9, 10).

En règle générale, une division chromosomique défectueuse donne une division inégale du matériel chromosomique et provoque des modifications du développement physique et mental de l'individu.

Par contre, il n'y a, en général, pas d'anomalie du développement lorsque la position des gènes dans le chromosome se voit modifiée comme dans les translocations équilibrées ou les inversions.

La perte ou l'excès de matériel autosomique implique généralement d'importantes malformations physiques ou mentales, par exemple, l'arriération mentale ; tandis que, lorsque ce type d'anomalie touche les gonosomes, il s'ensuit des malformations physiques mineures et rarement un retard mental.

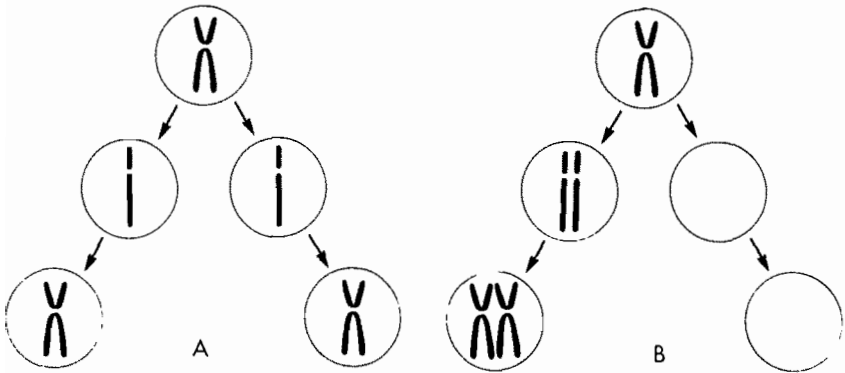


Fig. 8

A
Division normale d'une
cellule somatique

B
Division inégale d'une cellule
somatique (non disjonction)

A/ Diagramme schématique d'une division normale d'une cellule somatique. Un chromosome est formé de deux chromatides. Quand la division cellulaire se produit, une chromatide se trouve dans chacune des deux nouvelles cellules. Cette chromatide sera exactement répliquée, porteuse des mêmes gènes, reconstituant un chromosome tel qu'il était avant la division.

B/ Diagramme schématique d'une division inégale ou non-disjonction. Les deux chromatides se retrouvent dans la même cellule et donnent naissance à deux chromosomes identiques.

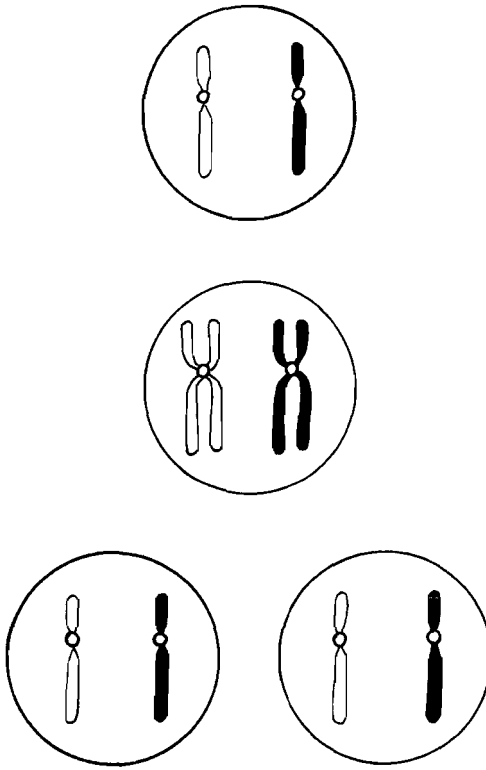


Fig. 8b

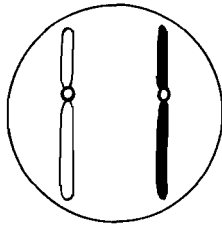
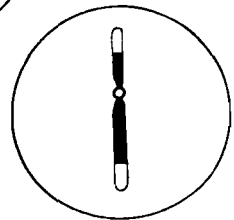
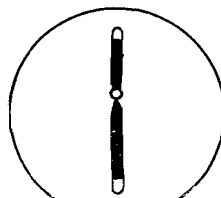
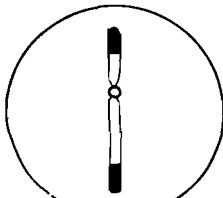
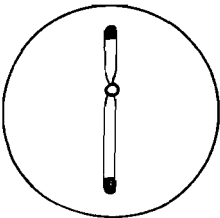
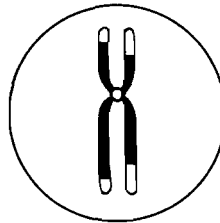
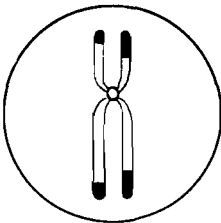
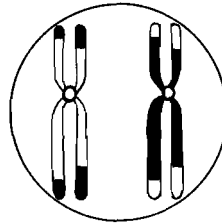
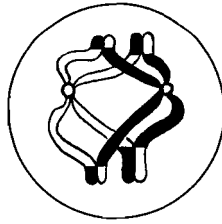
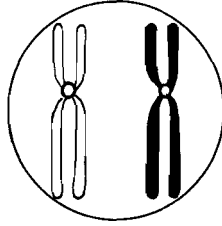


Fig. 8c



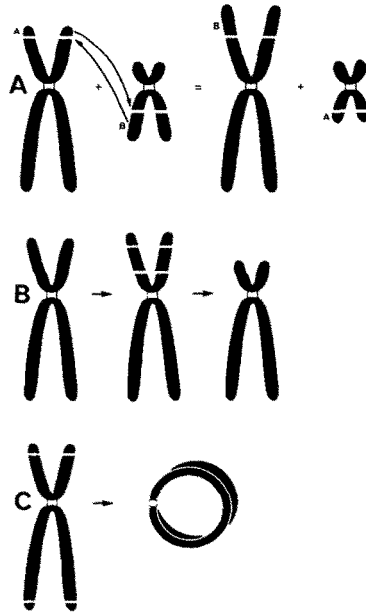


Fig. 9

A/ Diagramme schématique d'une translocation réciproque par laquelle, après cassures, un segment chromosomique est échangé entre deux chromosomes. L'un d'eux est devenu plus grand et l'autre plus petit, mais la quantité de matériel chromosomique dans la cellule est inchangée. Généralement, une translocation équilibrée n'entraîne pas de malformations génétiques.

B/ Diagramme schématique d'une délétion par laquelle un morceau de chromosome est perdu après cassure ; ce chromosome est alors devenu plus court qu'auparavant. De telles anomalies chromosomiques modifient le phénotype.

C/ Diagramme schématique de la formation d'un anneau après cassure d'un chromosome à ses deux extrémités et réunion, entraînant une perte du matériel chromosomique. L'anneau est plus petit que le chromosome initial. Ces anomalies chromosomiques modifient le phénotype.

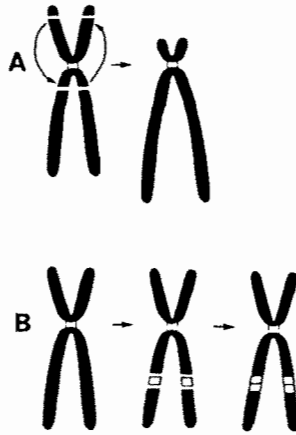


Fig. 10

A/ Diagramme schématique d'une inversion par laquelle, entre deux cassures, un segment chromosomique tourne de 180° et se fusionne à nouveau dans la continuité du chromosome. La quantité de matériel chromosomique reste inchangée et, habituellement, une telle anomalie ne provoque pas de malformations génétiques.

B/ Diagramme schématique d'une duplication par laquelle, après double cassure, un segment chromosomique se trouve doublé. Le chromosome concerné est devenu plus grand. De telles anomalies influencent le phénotype.

Des variations de taille et d'affinité tinctoriale de certaines parties hétérochromatiques des chromosomes 1, 9, 13, 14, 15, 16, 21, 22 et Y sont héritées sur un mode dominant et n'ont, habituellement, aucune influence sur le phénotype. Mais nos connaissances sur l'importance génétique de ces "variantes chromosomiques" communs est encore très incomplète.

FREQUENCE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Un tableau montre la fréquence des anomalies tant des gonosomes que des autosomes ainsi que des variants dans une population de 54.749 nouveaux-nés en Ecosse, au Canada, aux U.S.A., en Russie et au Danemark. La fréquence des anomalies est calculée en partant de l'examen chromosomique systématique des enfants consécutifs nés vivants. Dans ces divers pays, la fréquence des différentes aberrations est très semblable. En conséquence, on peut penser que chaque année naissent au Danemark à peu près 150 enfants avec anomalie des gonosomes. En outre, on estime à 10.000 personnes pour une population de 5 millions d'habitants (Danemark) le nombre de ceux qui ont une anomalie des gonosomes.

Les fréquences des garçons avec syndrome de Klinefelter (47, XXY), avec deux chromosomes Y (47, XYY) et des filles triplo X (47, XXX) sont à peu près les mêmes ; il y a environ 3.000 individus de chaque catégorie au Danemark. (Pour connaître le nombre en France, il suffit de multiplier par 10). En ce qui concerne les aberrations des autosomes, on peut estimer que 300 enfants naissent au Danemark chaque année porteurs de ces anomalies. Le nombre total de Danois avec aberrations autosomiques est difficile à préciser en raison de la mortalité mal connue pour ces différentes anomalies. Le nombre total dépasse probablement 12.000 et le total des Danois avec une aberration autosomique ou gonosomique ou les deux à la fois peut atteindre 20 à 25.000. On ne peut donc considérer ces anomalies comme rares.

Les indications concernant les variants chromosomiques, données dans le tableau I, sont calculées en tenant compte de l'examen chromosomique systématique de 14.307 nouveaux-nés à Winnipeg, Moscou et Aarhus.

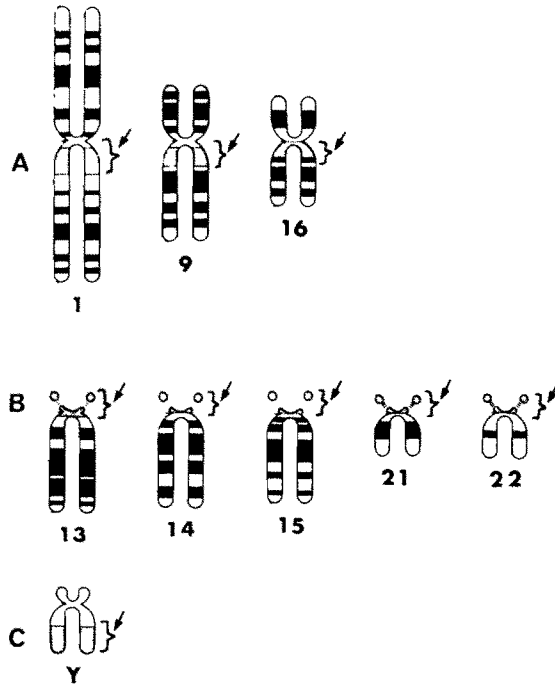


Fig. 11

Les variants chromosomiques résultent de variations de taille des segments, marqués d'une flèche. Les porteurs de tels variants n'ont généralement pas de malformations génétiques.

A/ Exemple de variants chromosomiques. L'allongement des zones d'hétérochromatine pour les chromosomes 1, 9 et 16 correspond aux variants 1 qh+, 9 qh+ et 16 qh+ .

B/ Des satellites particulièrement grands, fortement fluorescents ou bien des bras courts allongés, pour les chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22 correspondent à des variants désignés s+ ou p+ précédés du n° chromosomique par exemple : 13 s+ ou 13p+ .

C/ Un allongement d'une partie des bras longs du chromosome Y est qualifié de variant Yq+ .

Fig. 11b

Aberration chromosomique	Fréquence pour 100.000 nouveaux-nés (A)
Syndrome de Klinefelter : 47, XXY	113
Syndrome YY : 47, XYY	102
Autres aberrations des gonosomes chez l'homme	35
Triplo X : 47, XXX	118
Syndrome de Turner : 45, X	39
Total des anomalies gonosomiques	216
Syndrome de Wolf, délétion du bras court du n° 4	12
Syndrome du Cri du chat, délétion du bras court du n° 5	
Syndrome de Patau, + 13'	20
Syndrome d'Edwards, + 18'	
Trisomie 21 : + 21	115
Autres aberrations avec chromosome surnuméraire	35
Délétions et inversions	22
Translocations	195
Total des anomalies autosomiques	399

(A) - Les chiffres donnés sont obtenus à partir de l'examen systématique de 11.680 nouveaux-nés à Edimbourg, 2.081 " " en Ontario, 13.939 " " à Winnipeg, 9.048 " " à Boston, 4.353 " " à New Haven, 2.500 " " à Moscou et 11.148 " " à Aarhus.

La fréquence des aberrations des gonosomes (syndrome de Klinefelter, Syndrome YY et autres anomalies chez l'homme), se rapporte au nombre de garçons examinés, tandis que la fréquence des syndromes triplo X et de Turner se rapporte au nombre des filles. La fréquence totale de 216 pour 100.000 nouveaux-nés est aussi obtenue par rapport au nombre total observé et n'est pas l'addition des différentes fréquences.

- + 13', + 18', + 21' veut dire que dans ces aberrations chromosomiques il y a présence d'un chromosome 13, 18 et 21 surnuméraire.

Bien que la définition d'un variant chromosomique soit encore imprécise, on peut estimer que naissent chaque année au Danemark 1.000 enfants avec une telle anomalie et qu'il y a probablement 60.000 Danois porteurs de variants chromosomiques.

ABERRATIONS DES CHROMOSOMES SEXUELS

Il n'y a généralement pas d'arriération mentale pour les aberrations des gonosomes, contrairement à ce qui se passe pour les aberrations autosomiques. Cependant, le retard mental se rencontre dans le syndrome de Klinefelter avec deux ou trois chromosomes X surnuméraires (48, XXXY et 49, XXXX et 49, XXXXX).

FREQUENCE DES ABERRATIONS GONOSOMIQUES

A partir de l'examen chromosomique de 54.749 nouveaux-nés, la fréquence observée d'aberrations gonosomiques est de 2 à 3 pour 1000. Ce qui signifie que 150 enfants naissent chaque année au Danemark avec une telle aberration et qu'il y a près de 10.000 Danois et 100.000 Français avec une aberration gonosomique.

DIAGNOSTIC DES ABERRATIONS GONOSOMIQUES

Si on se reporte aux données fournies par les laboratoires de cytogénétique au Danemark, 6% seulement des 10.000 personnes avec aberrations gonosomiques ont été identifiées en 1976. Le pourcentage varie selon la catégorie, ainsi 1% des triplo X, 2% des hommes YY, 10% des syndromes de Klinefelter, et 23% des syndromes de Turner.

L'absence de diagnostic pour les syndromes triplo X et YY tient au fait que ces aberrations ne causent pour ainsi dire pas d'anomalies physiques, si bien qu'il est difficile de les diagnostiquer sans un examen chromosomique.

Par contre, les syndromes de Klinefelter et de Turner présentent des malformations physiques qui permettent souvent un diagnostic clinique. Une meilleure connaissance de la dysmorphie des syndromes de Turner et de Klinefelter ferait poser ce diagnostic plus fréquemment. Un examen approfondi par le médecin scolaire de toutes les filles de 14 à 16 ans de taille inférieure à la normale dépisterait pratiquement tous les syndromes de Turner. Ce dépistage s'impose en médecine scolaire.

Le laboratoire de cytogénétique de Risskov, en collaboration avec la médecine scolaire, les services de médecine infantile et d'autres laboratoires de cytogénétique au Danemark, a procédé à l'examen de 360.000 écolières entre 7 et 17 ans et a trouvé 104 syndromes de Turner. Ce chiffre correspond à la fréquence attendue pour le syndrome de Turner, soit: 1 pour 3000 filles dans une population générale féminine. (Fig. 12)

En ce qui concerne le syndrome de Klinefelter, presque tous les garçons Klinefeltériens pourraient être reconnus si le médecin scolaire se servait de l'orchiomètre de Prader pour mesurer la dimension des testicules des garçons de 14 à 16 ans. Il suffirait alors d'un examen de la chromatine sexuelle sur frottis buccal chez tout garçon dont les testicules ont un volume de moins de 6 ml. Il s'agit d'une méthode facile et peu coûteuse pour diagnostiquer le syndrome de Klinefelter, qui devrait être utilisée en routine par le médecin scolaire. (Fig. 13)

LE SYNDROME DE KLINEFELTER

Les hommes avec le syndrome de Klinefelter ont plus de deux chromosomes X dans toutes ou une partie de leurs cellules. La caryotype le plus fréquent chez ces hommes est 47, XXY, soit deux chromosomes X et un chromosome Y (48, XXXY et 49, XXXXY). La fréquence du syndrome de Klinefelter est légèrement supérieure à 1 pour 1000 sujets masculins. Ainsi, il y a environ 3000 Klinefeltériens au Danemark. (Fig. 14)

A la naissance, les garçons avec syndrome de Klinefelter ont une apparence normale ; il n'est pas possible, par l'examen clinique, de suspecter que ces garçons ont une aberration chromosomique.

Cependant, pendant l'enfance, leurs membres inférieurs deviennent généralement longs et leur stature plus élancée que celle des garçons normaux. Le développement pubertaire est retardé et la plupart des Klinefeltériens ont une barbe très peu fournie. Chez un adulte avec syndrome de Klinefelter, le rasage n'est nécessaire qu'une fois ou deux par semaine. Une fois sur trois, la toison pubienne ne dépasse pas le pubis à l'inverse de l'homme normal où elle s'étend jusqu'à l'ombilic. Un tiers des Klinefeltériens ont des épaules étroites et un bassin large, des masses adipeuses analogues à celles de la femme.

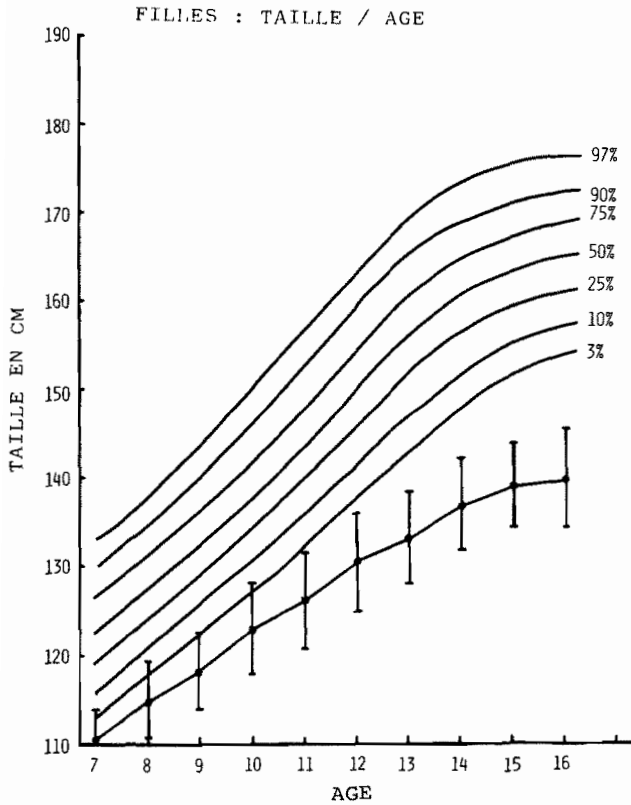


Fig. 12

Les courbes indiquent la distribution de la croissance staturale des danoises âgées de 7 à 16 ans. La courbe inférieure concerne 30 filles avec syndrome de Turner du même âge. Les lignes verticales montrent les variations extrêmes autour de la moyenne. A noter que la taille des filles avec syndrome de Turner est considérablement plus petite que la taille des filles normales. La plupart des danoises de plus de 16 ans mesure plus de 150 cm alors que les Turnériennes ont moins de 140 cm.

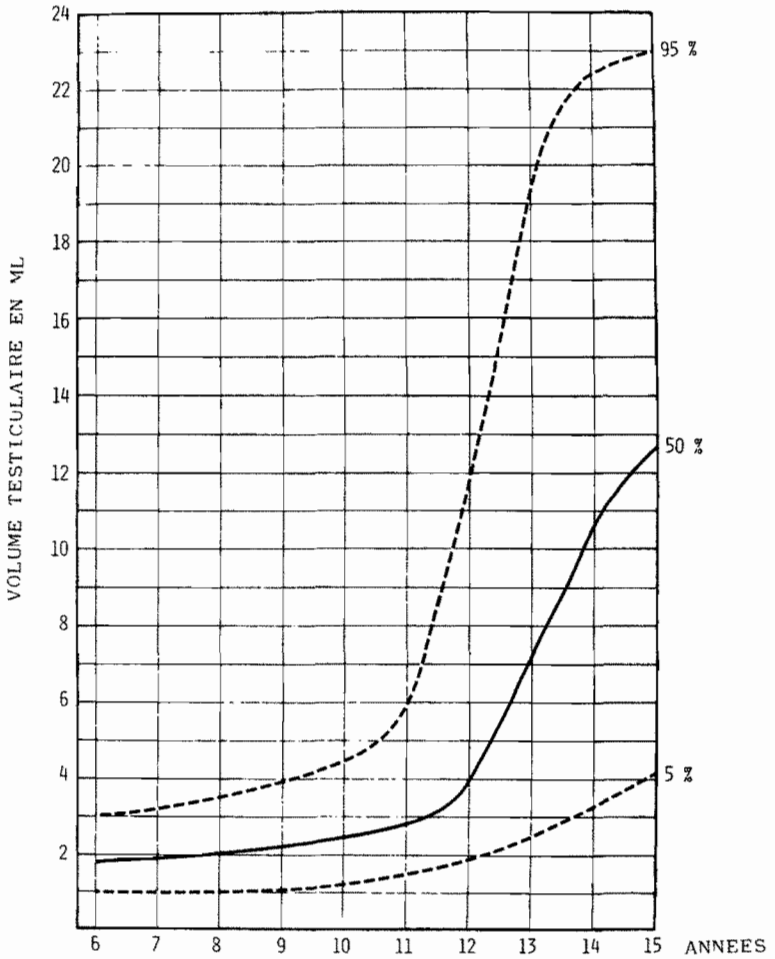


Fig. 13

Courbe du volume testiculaire en fonction de l'âge établi pour 1.395 garçons danois âgés de 6 à 16 ans. La mensuration est faite par comparaison avec les modèles de l'orchiomètre de Prader. Pour 90 % des garçons, le volume des testicules est compris entre les courbes en pointillé.

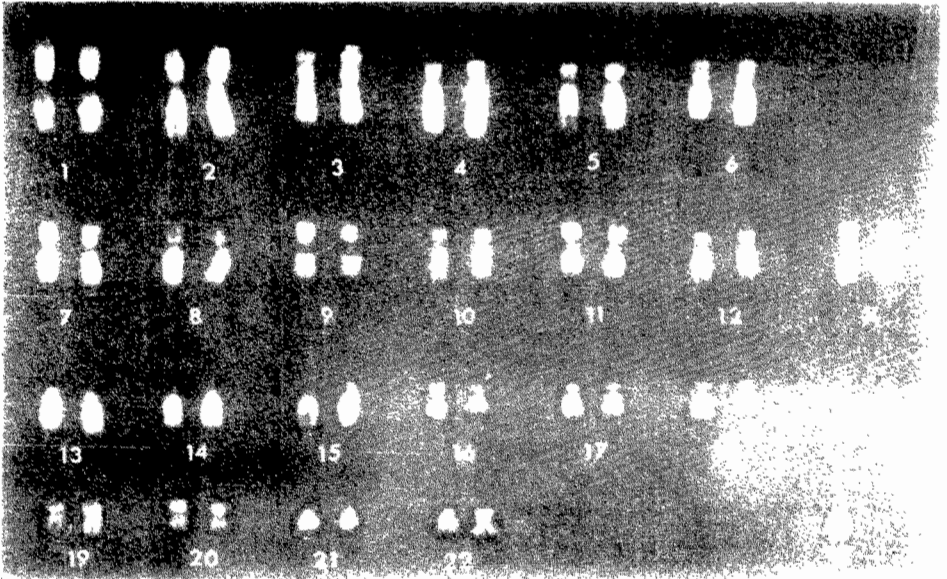
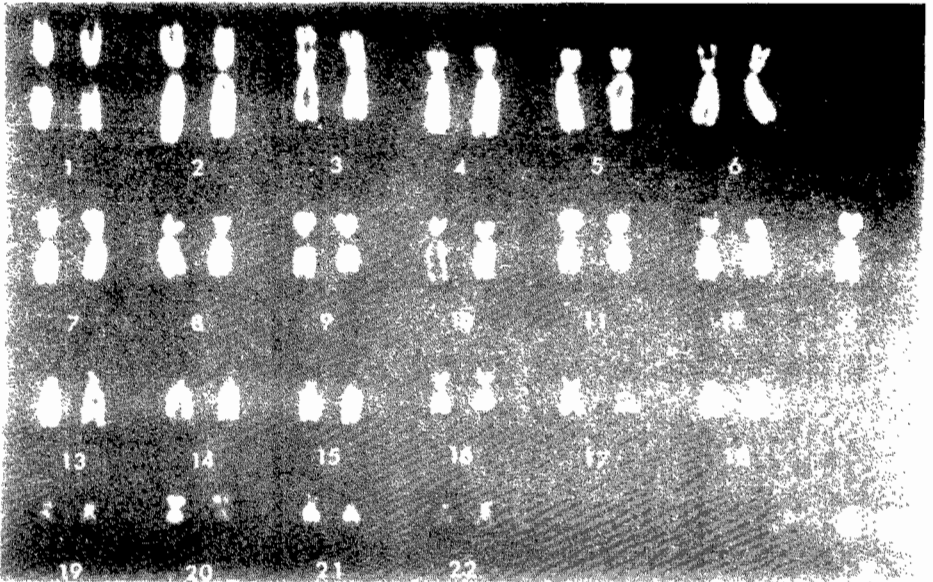


Fig. 14

Caryotype d'un homme avec 2 chromosomes X et
1 chromosome Y,
c'est-à-dire un syndrome de Klinefelter : 47, XXY.

Caryotype d'un homme avec 1 chromosome X et
2 chromosomes Y,
soit : 47, XYY.



Les seins sont développés chez 50% des hommes avec syndrome de Klinefelter. Le risque de cancer du sein est accru chez ces hommes. Par ailleurs, cette gynécomastie pose des problèmes psychologiques. Pour ces raisons, on peut conseiller l'ablation chirurgicale des glandes mammaires, qui doit être pratiquée selon les règles de la chirurgie plastique afin de laisser une cicatrice peu visible ; ce serait, autrement aussi pénible psychologiquement pour le Klinefelterien que leur conservation.

Les testicules sont très petits dans le syndrome de Klinefelter. Les testicules d'hommes adultes normaux mesurent plus de 3 cm d'un pôle à l'autre, mais chez les Klinefelteriens, cette dimension est toujours inférieure à 2 cm. La meilleure technique d'appréciation est l'orchiomètre de Prader. Le volume du testicule de l'homme normal est de 12 à 25 ml, tandis que dans le syndrome de Klinefelter, les testicules sont compris entre 4 et 10 ml. Un examen clinique trop sommaire explique que si peu de syndrome de Klinefelter soient diagnostiqués. L'étude histologique des testicules des Klinefelteriens met en évidence des anomalies cellulaires qui rendent très difficiles pour ces hommes d'avoir des enfants.

Les garçons avec syndrome de Klinefelter sont souvent passifs, calmes et les nourrissons faciles à élever. De tels enfants ont tendance à se mettre à l'écart des activités de groupe et à être moins actifs que leurs frères et soeurs ou les enfants de leur âge. La période habituelle d'opposition est moins marquée que pour les autres enfants. Ils peuvent avoir quelque retard du développement de la motricité, du langage, de l'émotivité, une tendance aussi pour des problèmes scolaires et psychiques pendant l'enfance. Ils ont souvent des difficultés d'apprentissage et, pour certains, un niveau intellectuel légèrement plus bas que celui de leurs frères et soeurs, bien que la majorité des Klinefelteriens se trouvent dans les limites de l'intelligence normale. Quelques uns ont même une intelligence de niveau élevé.

L'examen psychologique d'un grand nombre d'hommes avec syndrome de Klinefelter met en évidence des difficultés fréquentes de concentration d'esprit ; ils apparaissent émotionnellement quelque peu immatures avec sentiment d'infériorité et une certaine hésitation dans leur identité sexuelle.

Angoisse, sentiment d'inadaptation et périodes dysphoriques sont plus fréquentes qu'il n'est habituel.

Ils ont tendance à se sentir isolés et paraissent ne pas savoir se garder facilement des amis. Le risque de psychopathie est quelque peu augmenté chez les Klinefelteriens par rapport aux hommes de caryotype normal.

LES HOMMES 46, XX

Le caryotype de l'homme normal comporte un chromosome Y. Des gènes situés sur les bras courts du chromosome Y sont nécessaires au développement de la gonade mâle ou testicule et à la sécrétion de l'hormone sexuelle mâle, la testostérone, dans le testicule, dès le début de la vie foetale. C'est la condition nécessaire pour que le foetus devienne un garçon normal. On peut donc s'attendre à ce que les hommes à caryotype féminin (46, XX) aient un chromosome Y ou, pour le moins, en aient une partie dans certaines cellules pendant les premiers mois de la vie foetale jusqu'au développement complet du foetus dans le sens mâle.

Ainsi, les hommes 46, XX semblent être génétiquement des femmes, mais physiquement et psychologiquement ce sont des hommes normaux. Pendant l'enfance, ils ne diffèrent pas des garçons, mais, à partir de la puberté, ils ressemblent à plusieurs égards aux Klinefelteriens. Les hommes 46, XX ont de petits testicules, sont infertiles et peuvent avoir une gynécomastie. Mais, contrairement aux Klinefelteriens, ils ne sont pas longilignes et ont une musculature normale. Leur développement mental, leur niveau d'intelligence et d'adaptation sociale sont généralement meilleurs, de même que leur libido et leur puissance sexuelle.

LES HOMMES 47, XYY

Les hommes à 2 chromosomes Y ont un caryotype 47, XYY dans tout ou partie de leurs cellules. Un peu moins de 1 pour 1000 hommes ont 2 chromosomes Y. Il y en a environ 2500 au Danemark. Les garçons YY ont un aspect normal et ne sont pas plus sensibles à quelque maladie que ce soit. A partir de la puberté, la taille moyenne des hommes 47, XYY au Danemark est d'environ 183 cm pour une taille moyenne de l'homme normal de 176 cm.

Près de 90% des hommes YY dépassent 180 cm (A). La fréquence des hommes YY est de 5 pour 1000 parmi les hommes de plus de 180 cm, 30 pour 1000 parmi ceux de plus de 190 cm et de 100 pour 1000 parmi ceux de plus de 200 cm. La fréquence plus grande de deux chromosomes Y chez les hommes de grande taille tient à ce que le chromosome Y porte des gènes qui influencent la stature au même titre que certains gènes portés par le chromosome X. Pratiquement, tous les hommes YY ont des caractères sexuels secondaires normaux et un aspect masculin normal. Cependant, la fertilité de ces hommes peut être diminuée et plusieurs ont des difficultés à avoir des enfants. L'examen histologique des testicules des hommes YY étudiés a montré des anomalies cellulaires chez 80% d'entre eux et souvent la lignée spermatique reste au niveau du développement d'un enfant de 12-13 ans. La dimension des testicules est généralement normale.

L'intelligence de la plupart des hommes YY peut être à un niveau normal sinon supérieur. Pourtant, les capacités intellectuelles moyennes des hommes YY sont probablement légèrement inférieures au niveau moyen de la population générale. Des études psychologiques des hommes à 2 chromosomes Y montrent qu'ils sont plus immatures et ont une plus grande tendance à être impulsifs et labiles sur le plan émotif que les hommes à caryotype normal.

(A) - Sur une série de 53 hommes YY adultes en France (population générale : 23 - Service de sûreté : 30) ; respectivement 12 et 15 sujets ont une taille supérieure à 1 m 80, soit : 50%.
(Laboratoire de Cytogénétique de Chambéry (73011)).

Les hommes YY ont souvent besoin de contact humain qui leur semble difficile à satisfaire. Ils semblent avoir des problèmes d'adaptation sociale et peuvent manquer de patience. Comparés à leurs frères et soeurs, les garçons YY font souvent preuve d'une forte activité. S'ils grandissent dans un environnement qui considère un tel débordement d'activité comme bon et s'ils se voient offrir la possibilité de canaliser cette activité convenablement, ce caractère peut être très positif pour ces garçons. Par contre, s'ils grandissent dans un environnement restrictif avec inhibition de leur besoin d'activité et peu de possibilités de le canaliser dans une dépense physique importante, ce besoin devient un facteur négatif dans leur développement.

Un environnement restrictif dû à des contraintes psychologiques, sociales, économiques ou d'habitation peuvent avoir des effets négatifs sur ces garçons.

Les garçons YY ont davantage de difficultés scolaires que leurs frères et soeurs, en particulier lorsqu'il s'agit d'apprendre, de s'adapter, de se comporter avec d'autres enfants. Le terme "problème de comportement" semble utilisé à l'école plus souvent pour les garçons YY. Ces derniers ont presque toujours été notés plus remuants, moins concentrés, plus difficiles à faire travailler à l'école que leurs frères.

Les garçons YY quittent généralement les études un peu plus tôt que leurs frères et soeurs. Il leur arrive de changer plus fréquemment d'activité professionnelle en raison peut être de leur instabilité et de leurs besoins de contact, de leur anxiété et de leur impulsivité.

Les hommes YY ont apparemment souvent plus de difficulté à créer des contacts émotionnels satisfaisants et stables avec d'autres, ce qui est une cause d'angoisse pour eux. Chez les hommes YY, la maîtrise de soi peut être réduite, laissant libre cours à des impulsions et à une attitude agressive. Néanmoins, il est faux de croire que les hommes YY sont particulièrement agressifs. Au contraire, ils ont souvent une attitude très amicale, tranquille et réservée dans leur cadre social.

Il apparaît clairement que le déroulement de leur enfance et l'environnement jouent un rôle aussi important sur le développement de leur personnalité et de leur comportement que sur celui des hommes à caryotype

normal. Personnalité, comportement et intelligence des hommes YY sont influencés de la même façon que pour les autres hommes par interférence entre le génotype et l'environnement. L'effet d'un chromosome Y surnuméraire ne se manifeste sur l'intelligence, le développement de la personnalité et le comportement que pour quelques hommes YY en leur rendant plus difficile un développement analogue à celui d'enfants à caryotype normal qui grandissent dans le même milieu socio-économique.

CONSTITUTION 47, XXX

Ces femmes ont 47 chromosomes (dont 3 chromosomes X) dans tout ou partie de leurs cellules. Le plus souvent, le caryotype est 47, XXX, mais aussi rarement 48, XXXX et 49, XXXXX. La fréquence des femmes triplo X est légèrement plus de 1 pour 1000 ; ainsi, plus de 3000 femmes présentent cette anomalie chromosomique au Danemark. (Fig. 15 et 16).

Les nouveaux-nés de sexe féminin avec 3 chromosomes X ont souvent un aspect normal ; il est impossible d'en faire le diagnostic sans un examen chromosomique. Il est également difficile de déceler cette aberration chez la femme adulte car elle n'a pas de caractères physiques particuliers, si ce n'est une taille moyenne légèrement plus élevée que la normale. Leur fertilité semble normale en ce sens qu'elles sont fécondées et ont des enfants aussi facilement que les femmes à caryotype normal. Cependant, nombre d'entr'elles voient s'installer la ménopause à l'approche de la quarantaine.

Les filles triplo X, à l'âge préscolaire, semblent particulièrement passives, avoir plus de difficulté à établir des contacts émotionnels et ainsi rester à l'écart des activités de groupes à la différence des autres membres de leur fratrie ou d'autres enfants du même âge. Le développement du langage, de la coordination motrice et de l'émotivité paraît retardé chez les filles ayant trois chromosomes X ou davantage. Leur niveau d'intelligence semble légèrement abaissé sans qu'il y ait retard mental. Ces filles ont un risque un peu accru d'avoir des problèmes scolaires, ce qui est en rapport avec leur développement plus lent.

On sait peu de choses sur le développement mental des adultes à constitution triplo X ; cependant, il semble qu'il y ait un risque légèrement plus grand de psychopathie.



Fig. 15

A

B

A/ Photographie des chromosomes X d'une femme à caryotype 47, XXX.

Trois chromosomes X peuvent se rencontrer chez un homme de caryotype 48, XXXY (48 chromosomes dont 3 chromosomes X et un chromosome Y), ce qui est une variante du syndrome de Klinefelter. Un seul chromosome X est considéré comme l'X actif. Les deux chromosomes X marqués d'une flèche sont inactifs.

B/ Photographie de deux chromosomes X vus sous forme de corps de Barr ou de corpuscules chromatinien dans le noyau cellulaire d'un frottis buccal: La technique de coloration utilisée pour les chromosomes en bande R est le BrdU-acridine orange et celle de Feulgen pour les corpuscules chromatinien.

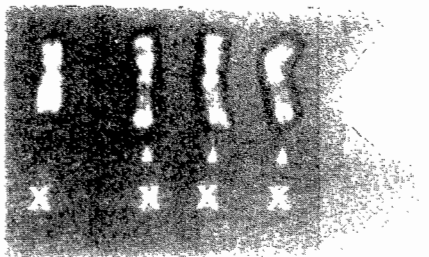


Fig. 16

Photographie des chromosomes X d'une femme possédant 4 chromosomes X et le caryotype 48, XXXX. Un seul chromosome X est actif et les trois autres (marqués d'une flèche) sont inactifs.

Les chromosomes X inactifs apparaissent comme trois corpuscules chromatinien dans une cellule d'un frottis buccal.

SYNDROME DE TURNER

Chez une femme avec syndrome de Turner, manque un chromosome X dans tout ou partie des cellules. Le caryotype de ces femmes s'écrit : 45, X. La fréquence du syndrome de Turner est d'environ 1 pour 3000 femmes ; ainsi il y aurait au Danemark 1000 femmes avec cette aberration chromosomique. Comparativement aux constitutions triplo X, aux Klinefelters et aux hommes YY, la fréquence est faible, ce qui s'explique par un taux plus élevé d'avortements spontanés des foetus avec syndrome de Turner. A la naissance le nouveau-né avec syndrome de Turner peut ne présenter aucune dysmorphie tandis qu'un autre aura une implantation basse des cheveux, des plis cutanés du cou et un oedème du dos de la main et des pieds. Cet oedème disparaît sans traitement. Pendant l'enfance, la croissance des filles avec syndrome de Turner est retardée et la poussée de croissance à la puberté ne se produit pas. La taille définitive dans le syndrome de Turner s'établit entre 135 et 157 cm avec une moyenne à 146 cm. Leur taille dépassant rarement 155 cm, les turnériennes ont une stature bien au-dessous de la distribution normale des tailles pour leur groupe d'âge. Il y a d'autres anomalies du développement physique chez ces femmes : des plis cutanés de chaque côté du cou, une angulation dans l'axe du bras en extension, au niveau du coude, un raccourcissement de certains os de la main, éventuellement des reins doubles ou en fer à cheval. Le risque de rétrécissement aortique est augmenté, mais cette éventualité est assez rare et, le plus souvent, ne cause pas un handicap important.

Chez les turnériennes, le développement des ovaires est régressif et peu de ces femmes ont une menstruation spontanée. Leurs gonades sont généralement anormalement minces, en forme de bandelettes fibreuses avec quelques rares cellules germinales susceptibles de fécondation ; ces dernières peuvent manquer complètement. De ce fait, la plupart des femmes porteuses du syndrome de Turner ne peuvent avoir de grossesse, bien qu'il y ait quelques exceptions avec gestation menée à terme.

On peut dire que la fertilité de ces femmes est inférieure à 1%. Parmi 1000 femmes Danoises turnériennes, seulement 3 ont donné naissance à un enfant. Les femmes turnériennes développent peu ou pas du tout leurs seins et la pilosité pubienne ; mais, par traitement hormonal, on peut provoquer le développement des seins, la croissance de la pilosité et leur donner une forme féminine.

L'intelligence des femmes turnériennes se situe dans la zone normale, mais leur performance dans les tests d'intelligence non verbaux est plus faible que leur performance dans les tests verbaux qu'elles exécutent sans difficulté. La différence de performance entre exercices verbal et non verbal ne paraît pas réduire leur capacité intellectuelle car elles réussissent en général aussi bien que leurs soeurs.

Lorsque les turnériennes ne sont pas aidées et stimulées par leur environnement, leur développement, jusqu'à l'âge adulte de maturité émotionnelle, est généralement retardé, comparé à celui de leurs soeurs. Néanmoins, il est habituellement aisé, pour les turnériennes, d'établir le contact avec d'autres en raison peut être de leur bonne humeur et de leur stabilité. Ces femmes sont souvent diligentes, méticuleuses, consciencieuses et secourables.

L'attitude des parents à l'égard de leur fille turnérienne doit se rapporter à leur âge et à leur niveau de développement mental plutôt qu'à leur stature relativement petite ou au retard de développement physique comme c'est souvent le cas. Une superproduction et la tendance à maintenir trop longtemps ces filles turnériennes dans un rôle d'enfant augmente les risques d'immaturité émotionnelle et conduit souvent à l'anxiété et à des sentiments d'insécurité.

LES FEMMES A CHROMOSOME Y

Le caryotype normal d'une femme (46, XX) comporte 46 chromosomes dont 2 chromosomes X. Cependant, certaines femmes ont un caryotype 46, XY dans toutes leurs cellules ou partie. La présence du chromosome Y chez la femme conduit aux trois types de développement anormal suivants :

1. - Dans le premier cas, ces femmes, 46, XY ne sont pas réglées par absence ou développement insuffisant de gonades fonctionnelles. Leurs seins ne sont pas développés et elles n'ont pas une morphologie féminine. Le traitement hormonal par oestrogènes et progestatifs peut rétablir les menstruations normales et des proportions féminines à leur corps, mais échoue à les rendre fertiles. Leur développement mental et comportemental, leur libido et leur affectivité sont semblables à ceux de femmes à caryotype 46, XX. Elles peuvent avoir des relations conjugales normales, adopter des enfants et connaître une vie normale.

2. - Un autre type de développement est observé chez des femmes 46, XY qui possèdent des testicules en position inguinale ou abdominale. Ces femmes ne sont pas réglées et ne peuvent être enceintes ; cependant leurs seins sont habituellement développés normalement et leur corps a des proportions féminines. Il s'agit du syndrome de féminisation testiculaire ou syndrome de Morris. En raison du risque de cancérisation des testicules il est important d'en faire l'ablation.
3. - Un troisième type de développement est rencontré chez certaines femmes qui ont le caryotype du syndrome de Turner (45, X) dans une partie de leurs cellules et 46, X plus un chromosome Y (ou une partie de ce chromosome) dans les autres cellules. Ces femmes évoquent physiquement et mentalement le syndrome de Turner, mais sont souvent plus grandes sous l'action probable des gènes du chromosome Y. Elles ne sont ni réglées, ni fertiles mais peuvent acquérir des proportions féminines normales par un traitement oestro-progestatif.

Les femmes à chromosome Y n'ont pas de handicap mental particulier. Leur rôle et leur identité sexuels sont clairement féminins et la plupart des observations concluent que ces femmes réussissent intellectuellement et socialement aussi bien que leurs soeurs.

COMPORTEMENT ET IDENTITE SEXUELS DES PERSONNES PORTEUSES

D'ANOMALIES DES GONOSOMES

La différenciation sexuelle est principalement déterminée par les gènes situés sur les gonosomes. Pendant les six premières semaines de la vie foetale, il n'est pas possible de distinguer un foetus masculin d'un foetus féminin. Le développement gonadique se fera en testicules s'il y a un chromosome Y intact ou, pour le moins, les bras courts du chromosome Y qui portent les gènes du développement gonadique.

Dans de rares cas (un sur 20.000 environ) le foetus a un chromosome Y et pourtant se développe comme une fille ayant des testicules dans la région inguinale ou abdominale. Ce phénomène est dû à un déficit enzymatique d'origine génétique qui entraîne une absence de réaction cellulaire à l'hormone mâle pendant la vie foetale. Le foetus devient une fille normale avec testicules à la place d'ovaires. C'est la féminisation testiculaire ou syndrome de Morris décrit page 38. Aussi rarement (1 sur 20.000) un foetus avec 2 chromosomes X, mais sans chromosome Y, se développe en garçon avec testicules. Même s'il n'y a pas de chromosome Y ou de matériel chromosomique de l'Y décelable, il devait être présent pendant les premières semaines ou mois de la vie foetale, ou bien, comme cela a été suggéré récemment, une partie de l'Y reste fixée au bras court de l'un des chromosomes X.

Ces petites insertions ou translocations restent très difficiles à mettre en évidence par les techniques actuelles de cytogénétique. Les hommes à 2 chromosomes X se développent d'une façon similaire aux hommes avec syndrome de Klinefelter décrits à la page 26.

Pendant le deuxième et le troisième mois de la grossesse, les testicules foetaux sécrètent d'importantes quantités d'hormones mâles qui masculinisent le foetus. Si cette sécrétion ne se produit pas, bien que le foetus ait un chromosome Y et des testicules, il se développera en prenant

l'apparence et les organes génitaux externes d'une fille. Il peut aussi arriver qu'un traitement d'androgènes administré à la mère, au début de la grossesse pour quelque raison, modifie un fœtus féminin dans le sens mâle. L'enfant aura alors des organes génitaux externes et l'aspect d'un garçon mais un caryotype 46, XX.

Ainsi, à un stade précoce du développement foetal, peuvent apparaître des anomalies de la différenciation sexuelle même si les chromosomes sont normaux.

On appelle rôle sexuel le type de comportement adopté par l'individu. L'identité sexuelle est le sexe qu'il se reconnaît comme le sien. Si l'on s'en tient au rôle et à l'identité sexuelle, la constitution chromosomique, la différenciation biologique et les sécrétions hormonales sont d'importance mineure. C'est l'environnement qui a la plus grande influence.

Le facteur primordial du développement du rôle comme de l'identité sexuelle est l'assignation d'un sexe à l'enfant à la naissance et pendant la petite enfance. Si, par exemple, des parents décident en raison de l'ambiguïté des organes génitaux externes de leur enfant qui s'avérera génétiquement une fille, de le traiter en garçon, il acquerra alors le rôle et l'identité sexuelle d'un garçon normal en dépit d'un génotype et d'une morphologie féminine.

De même, si les parents décident d'élever un garçon comme une fille, celui-ci adoptera un rôle et une identité sexuelle de fille.

John MONEY, un Américain qui s'est livré à une étude approfondie de ces cas, a établi que les premiers mots prononcés à la naissance d'un enfant ("c'est un garçon" ou "c'est une fille") sont les facteurs les plus importants de la détermination du rôle sexuel de l'enfant et de son identité sexuelle plus tard dans la vie.

La très grande majorité des enfants acceptent le rôle que leurs parents leur assignent dès la naissance, même s'il y a de grandes variations. Des filles peuvent être garçons dans leur comportement et leurs jeux et des garçons quelque peu efféminés sans que l'on pense à quelque chose d'anormal.

Aussi,

- Un travesti refuse le rôle sexuel qui lui est attribué.
- Un transsexuel, en voulant chirurgicalement modifier ses organes génitaux externes en ceux du sexe opposé, est convaincu qu'on lui a assigné une fausse identité biologique.
- L'homme homosexuel est biologiquement normal et le plus souvent assume un rôle et une identité sexuels masculins, mais il est amoureux des hommes et les choisit comme partenaires sexuels.

Ils ont pratiquement toujours un caryotype normal et une sécrétion hormonale, par conséquent un sexe mâle biologique normal et ils ont, en général, des organes génitaux externes et internes normaux.

Il en est de même pour les lesbiennes qui ont presque toujours un sexe biologique féminin normal, des organes génitaux externes et internes normaux, une sécrétion hormonale normale, un rôle et une identité de femme.

- Les hermaphrodites sont des individus qui possèdent à la fois des tissus mâles et femelles testicules et ovaires ; on trouve généralement un parfait accord entre le rôle et l'identité sexuels qu'ils développent une fois adultes et le sexe, plus ou moins justifié, qui leur a été assigné à la naissance. Ceci est observé dans de nombreux cas même si l'éducation et le rôle sexuel ne sont pas conformes au sexe génétique, aux organes génitaux internes et externes, à la sécrétion hormonale.

L'hésitation devant un enfant hermaphrodite ou aux organes génitaux externes ambigus conduit parfois à lui assigner plus tard un autre sexe que celui accepté à la naissance.

En général, ce changement ne doit pas intervenir après le dix-huitième mois : l'enfant commence alors à parler et fixe rapidement son identité sexuelle. Après cet âge critique, de 18 mois à 2 ans, si le sexe est changé par exemple en modifiant chirurgicalement les organes génitaux externes, des complications peuvent apparaître :

- . Tout rappel du rôle sexuel peut être refusé ou réprimé ; l'enfant devient hypersensible avec le risque de devenir psychopathe.

Le nouveau sexe et son rôle peuvent parfois se mélanger avec le précédent. L'identité psychosexuelle devient confuse et ambivalente ce qui peut aussi conduire à une psychopathie.

Enfin, il se peut que le nouveau sexe soit rejeté, l'identité sexuelle originale restant intacte, et qu'ainsi soit provoquée une sorte d'homosexualité artificielle ou de travestisme.

TRAITEMENT HORMONAL DANS LES ABERRATIONS DES

CHROMOSOMES SEXUELS

SYNDROME DE KLINEFELTER

En tenant compte des observations faites actuellement du traitement hormonal dans le syndrome de Klinefelter, il y a toujours indication d'un traitement d'essai par la testostérone. Une préparation peut en être donnée chaque jour en suppositoires ou par injections toutes les deux, trois ou quatre semaines. Le meilleur moment pour commencer le traitement hormonal est probablement à l'âge de 12/14 ans, quand la production de l'hormone stimulant la folliculine (FSH) dépasse le niveau normal. Le traitement hormonal peut alors faciliter un développement pubertaire normal et dans certains cas semble améliorer les difficultés d'apprentissage ou les troubles du comportement des garçons klinefeltersiens.

Le diagnostic de syndrome de Klinefelter étant fait chez des adultes, il est conseillé d'essayer un traitement par la testostérone avant l'âge de 30 ans. Dans plusieurs observations, ce traitement donne aux klinefeltersiens plus de vigueur physique, diminue la fragilité émotionnelle et confère parfois une puissance sexuelle plus équilibrée. Il contribue à développer la musculature, la pilosité de la barbe et du corps et, dans une certaine mesure, empêche la décalcification osseuse à l'origine de douleurs dorsales. Quelquefois, la testostérone n'a aucun effet remarquable. Elle ne doit pas être poursuivie inconsidérément dans le syndrome de Klinefelter.

SYNDROME DE TURNER

Deux types de traitement hormonal sont indiqués pour les filles avec syndrome de Turner. De 11 à 14 ans et parfois plus tard, il faut donner une hormone favorisant la synthèse des protéines (stéroïdes anabolisants) afin de stimuler au maximum la croissance en taille. L'oxandrolone, hor-

mones appartenant au groupe des stéroïdes anabolisants, ainsi que d'autres substances du même type, permettent une meilleure croissance des turnériennes à la puberté et un gain moyen de 6 à 7 cm pour la taille définitive.

L'augmentation de la taille peut être d'une grande importance psychologique pour une turnérienne, souvent fort angoissée que sa taille ne dépasse pas 150 cm.

Quand on a obtenu une taille maximale grâce à l'oxandrolone, après un à deux ans de traitement, on peut commencer une thérapie combinée par progestatifs et oestrogènes. Ce traitement procurera un développement harmonieux des seins et du corps féminin, ainsi que des menstruations régulières.

En général, il n'y a aucune raison de continuer le traitement hormonal plus de deux ans. Sa raison première est de donner à la turnérienne un corps féminin harmonieux avec des seins et une pilosité normale du traitement hormonal. Cependant, pour ces jeunes filles, il n'est pas important psychologiquement d'être réglées, en particulier quand elles comprennent que cette menstruation dépend du traitement hormonal et n'augmente en aucun cas la possibilité de grossesse. A ce sujet, il doit être signalé qu'une turnérienne est devenue enceinte immédiatement après l'arrêt du traitement hormonal, ce qui a été vérifié dans une ou deux autres observations. Il est peut être indiqué d'essayer de stopper le cycle du traitement oestrogène/progestatif chez les turnériennes au moment où elles souhaitent une grossesse.

Le traitement par l'hormone de synthèse protéique, oxandrolone, dans le but d'augmenter leur taille définitive est plus important pour les turnériennes que le traitement hormonal cyclique menstruel.

Le retard de croissance est une situation particulièrement angoissante dans le syndrome de Turner, surtout en dessous de 150 cm.

LES FEMMES TRIPLO X ET LES HOMMES YY

Il n'y a pas de modifications hormonales notables chez les femmes triplo X et les hommes YY, et donc pas d'indication d'une thérapie hormonale.

RECOMMANDATIONS DANS LES ABERRATIONS DES CHROMOSOMES SEXUELS

CONSEILS AUX PARENTS D'ENFANTS AVEC ABERRATIONS DES GONOSOMES

De l'expérience acquise au laboratoire de cytogénétique de Risskov, où les investigations ont porté sur plus de 400 consultants pour diverses aberrations des gonosomes, nous pouvons conclure que l'information leur a fait défaut pendant les périodes de leur développement où ils en avaient le plus besoin. Les parents d'enfants avec anomalies des gonosomes diagnostiquées tard dans l'enfance, nourrissent un sentiment de culpabilité lorsque le développement mental de leur enfant avec aberration des gonosomes dévie notablement de celui de ses frères et soeurs. De tels sentiments de culpabilité peuvent être prévenus au mieux, ou éliminés, par une information approfondie et réaliste et des conseils aux parents tant que l'enfant est petit. Il en résulte un effet positif stabilisant et préventif pour le développement mental de l'enfant et les relations parents-enfant en général.

Nous nous sommes rendus compte, à Risskov, par l'étude des klinefelters dans les hôpitaux psychiatriques, que très souvent les mères de ces garçons étaient surprotectrices et angoissées. Pour une grande part cela est dû à un manque d'information concernant leur fils, les causes du retard de son développement émotionnel, de son langage ou de sa coordination motrice et de son développement mental en général.

Il apparaît important de faire donner un traitement hormonal aux garçons avec syndrome de Klinefelter et aux filles avec syndrome de Turner. Information et conseils concernant le traitement hormonal et l'anomalie chromosomique doivent être apportés aux parents et, plus tard, aux patients eux-mêmes au moment opportun, pour ceux qui ont une aberration de gonosomes, dès l'annonce de la puberté. L'expérience des adultes et des enfants avec aberration des chromosomes sexuels, se trouvant dans des établissements psychiatriques, montre que le diagnostic de l'aberration aussi précoce que possible dans l'enfance, l'information et les conseils aux parents, ont une valeur préventive exceptionnelle pour les risques

de déviance du comportement, du développement mental et les psychopathies observées chez les klineféliens et, quelques fois, les garçons YY, les filles triplo X (mais pas chez les turnériennes).

Il est bon de recommander aux parents d'enfants avec aberration des gonosomes, d'user de toutes leurs possibilités de stimulation de leur enfant. Ceci s'entend aussi pour les établissements fréquentés par l'enfant : jardins d'enfants, centres de jeux, écoles maternelles, etc...

Il faut parler avec les parents de l'importance d'utiliser les enfants du voisinage, parfois même, lorsque les occasions de jeu avec d'autres enfants sont inexistantes, il faut conseiller aux parents de déménager là où ces possibilités existent.

Il est fortement recommandé que l'enfant avec aberration chromosomique soit mis dans une crèche ou un jardin d'enfant à temps partiel dès l'âge de 1-3 ans. Si cela pose des difficultés pratiques, il ne faut pas hésiter à demander instamment l'aide des services sociaux pour qu'une place soit assurée à cet enfant en raison de ses besoins particuliers de stimulation et de contact avec d'autres enfants.

Dans plusieurs cas, on a pu constater une amélioration sensible chez les enfants avec retard du langage et du développement moteur et émotionnel. De plus, on a observé une conversion de l'hyperactivité et de l'excitation à un niveau organisé plus acceptable pour l'âge de l'enfant de même qu'un meilleur contact entre l'enfant et ses parents après une période de stimulation dans les jardins d'enfants.

De tous les enfants avec aberration des gonosomes, les klineféliens et les filles triplo X sont ceux qui bénéficient le mieux, pour l'amélioration du langage et de la sociabilité, de l'émulation au contact d'autres enfants au jardin d'enfants, à la maternelle ou, dans de bonnes conditions, à la maison.

Les garçons YY et les turnériennes ont aussi grand besoin d'être reçus le plus tôt possible dans des organisations communautaires, certainement davantage que leurs frères et soeurs de constitution chromosomique normale.

Il est important que les travailleurs sociaux et les maîtres de tels établissements se rendent compte du besoin de stimulation de ces enfants et de l'influence éducative bénéfique qu'ils peuvent leur procurer en donnant une priorité à ces enfants.

Les observations ne manquent pas ; par exemple de cette fille triplo X très passive, retardée tant pour le langage que pour son développement moteur et émotionnel qui, après quelques mois au jardin d'enfants, corrigea ses problèmes de comportement.

On rapporte la même chose de Klinefelteriens et de garçons YY.

Pour un tiers des enfants avec aberration des gonosomes, en particulier : syndromes de Klinefelter, triplo X et quelques garçons YY, on est obligé de recourir à un orthophoniste pour préciser et, éventuellement, rattraper un retard de langage. Parents, maîtres et pédagogues doivent être conscients que de tels enfants sont à examiner le plus tôt possible afin d'être conseillés et éduqués sans retard.

Dans tous les cas, il faut conseiller aux parents de mettre leurs enfants à l'école maternelle dès que possible et de ne pas attendre l'âge scolaire obligatoire. On peut parfois prolonger l'éducation préscolaire pour rattraper un retard de langage ou de maturité émotionnelle, ou pour réduire les difficultés dues aux structures plus rudes que l'enfant trouvera à l'école primaire.

Il faut conseiller aux parents d'enfants avec anomalies gonosomiques de créer autour d'eux un climat de relation affectueuse et stable et, avant tout, insister sur les possibilités concrètes, pratiques de stimulation du développement émotionnel de l'enfant, de son langage et de ses activités physiques.

Par exemple, il est important pour les garçons 46, XYY d'essayer de canaliser leur débordement physique dans des activités exigeantes, variées, acceptées et entreprises avec les parents, avec d'autres enfants ou seuls.

Selon notre expérience, les parents sont presque toujours intéressés par nos conseils qu'ils suivent et s'efforcent de réaliser.

On peut conclure qu'avec des parents ayant des ressources adéquates pour faire face aux problèmes que posent les enfants porteurs d'anomalies des gonosomes, c'est-à-dire des personnalités équilibrées, raisonnablement instruites, dans des conditions de vie satisfaisante, ces enfants se développent généralement bien et normalement.

RECOMMANDATIONS AUX ADULTES PORTEURS D'ABERRATIONS GONOSOMIQUES

Les adultes porteurs d'aberrations des gonosomes doivent absolument bénéficier d'une information et de conseils aussi pertinents que réalistes et obtenir un soutien pour régler les problèmes qu'ils rencontrent. Ils doivent être instruits de tout ce qui concerne leurs conditions hormonales, la thérapeutique substitutive, les situations sexuelles, les possibilités d'adoption, etc..

Ne pas omettre d'expliquer aux klinefelteriens que, par le fait d'un sperme relativement pauvre, ils n'ont guère de possibilités de devenir pères. Il est psychologiquement regrettable et inexact de leur dire qu'ils n'ont aucune possibilité d'être père ou qu'ils ne peuvent produire du sperme. Tout en leur faisant part des possibilités réduites d'être père, il faut insister sur le fait que cela ne signifie pas qu'ils doivent renoncer au mariage et à avoir des relations sexuelles satisfaisantes et normales.

Les klinefelteriens ont le plus souvent une libido normale et une puissance sexuelle relativement bonne ; en particulier, s'il leur est donné un traitement hormonal et une bonne information.

Conseiller des klinefelteriens sur des problèmes de relation sexuelle ou de fertilité veut dire leur donner une information réaliste. S'ils parlent de mariage ou de vivre avec une femme, on doit les avertir de leur faible chance d'être père et, si possible en présence de la femme, leur donner des conseils pour l'insémination artificielle avec donneur ou pour l'adoption.

Avant le mariage ou peu après, il est bon de proposer d'introduire une demande d'adoption ou de pratiquer les examens nécessaires en vue d'une insémination avec donneur inconnu. Bien montrer comment une adoption, correctement envisagée ou une insémination par donneur, acceptée par les deux parents, garantit un résultat aussi bon et normal pour l'enfant que s'ils étaient ses parents biologiques.

Ne pas hésiter à les aider dans leur demande d'adoption en raison des difficultés rencontrées du fait de leur anomalie chromosomique ou de problèmes hormonaux.

Il ne faut pas craindre de dire que le mariage avec un homme 46, XXY, en pleine connaissance préalable de sa stérilité et décision prise d'insémination artificielle ou d'adoption prochaine, ne se révèle pas plus aléatoire que les autres mariages ; tandis que l'avenir est sombre pour un klinefelterien qui cherche à cacher qu'il est probablement stérile ou bien ne se fait connaître qu'après le mariage, tardivement.

On sait que les klinefelteriens sont particulièrement sensibles et facilement blessés ; le médecin ou tout professionnel entré en rapport avec ces hommes doivent leur apporter tout le réconfort souhaité.

Toute affection morbide ou traumatisme impliquent des soins et une réhabilitation diligente et aussi complète que possible car ces hommes sont, en général, plus fragiles en face de l'adversité que d'autres.

Les parents des filles avec syndrome de Turner doivent comprendre que la surprotection est tout à fait inadéquate pour compenser leur petite taille, leur immaturité émotionnelle, leur dépendance et leur développement physique insuffisant. Dans presque tous les cas de psychopathie des turnériennes, une relation semble établie entre surprotection à la maison et les problèmes mentaux ultérieurs dans la vie. Au lieu d'être surprotégées, les turnériennes doivent être stimulées et soutenues dans leur développement émotionnel et leurs efforts d'indépendance. Il faut toujours les considérer en fonction de leur âge et non de leur taille.

Faut-il insister sur l'information donnée aux turnériennes et à leurs parents de ne pas considérer la petite taille comme un empêchement à suivre les études souhaitées par l'intéressée ? Les turnériennes réussissent aussi bien que leurs soeurs dans toutes les branches éducatives et le commerce. Malheureusement parents, amis, médecins, leur conseillent parfois de ne pas se lancer dans les études qu'elles veulent entreprendre, sous prétexte de leur petite taille, de leur aberration chromosomique, de l'absence de menstruation et du fait qu'elles ne peuvent pas avoir d'enfants !

A l'âge de la puberté, lorsque les autres filles ont leurs premières règles, il faut prévenir les turnériennes qu'on peut les traiter avec une hormone de croissance comme l'Oxandrolone, en espérant un accroissement de taille de 6 à 7 cm. Après ce traitement, on pourra donner une thérapeutique oestro-progestative qui activera les menstruations, le développement des seins et donnera des formes féminines.

En même temps qu'on informe sur les menstruations, le traitement hormonal et les faibles chances d'avoir un enfant, il faut insister et expliquer convenablement que les turnériennes ont une libido normale, sont capables de relations sexuelles normales, de se marier et d'adopter des enfants.

Comme pour les klinefeltersiens, il faut expliquer la procédure pratique et les aspects positifs de l'adoption, leur donner le soutien et les conseils nécessaires quand elles rencontrent des problèmes avec les offices d'adoption qui peuvent mettre en question leur aptitude du fait de l'aberration chromosomique, du problème hormonal ou d'autres conditions propres au syndrome de Turner.

Le mariage des turnériennes ne pose pas plus de problèmes sexuels que celui des autres femmes.

Les hommes YY et les femmes triplo X n'ont pas besoin de traitement hormonal et sont fertiles ; cependant, les hommes YY ont une fertilité réduite et la ménopause apparaît plus tôt chez les femmes triplo X.

COMMENT INTERPRETER LA DECOUVERTE D'UNE ABERRATION DES GONOSOMES CHEZ UN FOETUS

Lorsque, par examen du liquide amniotique, un foetus est trouvé porteur d'une aberration des gonosomes, les parents doivent recevoir l'information la plus exacte et la plus complète sur le développement probable, tant mental que physique, de l'enfant. Actuellement, nos connaissances sont encore insuffisantes et des recherches sont nécessaires pour préciser le devenir mental des enfants avec diverses aberrations des gonosomes. C'est notre conviction que le risque quelque peu accru de déviance dans le développement de l'intelligence et de la personnalité des individus avec aberrations des gonosomes ne doit pas faire décider une interruption volontaire de la grossesse dès leur mise en évidence par l'examen du liquide amniotique.

Cette conviction repose sur ce qui a déjà été exposé dans cet ouvrage, à savoir que les études prospectives récentes des enfants porteurs de diverses aberrations des gonosomes indiquent la nécessité d'un diagnostic précoce, d'une bonne information et d'un soutien éclairé. Une stimulation initiale de ces enfants et un traitement hormonal secondaire permettent de leur assurer, en général, un développement mental normal.

En conseillant les parents d'un foetus avec aberration des gonosomes, le médecin peut en toute conscience affirmer que s'ils veulent bien réunir les conditions favorables à leur enfant et suivre les recommandations importantes pour son développement, ils peuvent raisonnablement espérer que l'enfant se développera comme les enfants à caryotype normal. C'est, bien entendu, aux parents, une fois informés, de prendre ou non la décision d'un avortement. On se souviendra aussi que les études complémentaires sont nécessaires pour préciser nos connaissances concernant le développement de ces enfants.

LES ABERRATIONS AUTOSOMIQUES

Les anomalies chromosomiques touchant un seul ou plusieurs des 44 chromosomes autosomes avec addition ou perte de matériel chromosomique ont presque toujours comme conséquence une arriération mentale et diverses dysmorphies.

Les seules exceptions sont des modifications survenant au niveau des bras courts et des satellites des chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22 ainsi qu'au niveau de l'hétérochromatine des bras longs des chromosomes 1, 9 et 16.

FREQUENCE DES ABERRATIONS AUTOSOMIQUES

La fréquence des aberrations autosomiques parmi les enfants nouveaux-nés est d'environ 5 pour 1000, c'est-à-dire qu'environ 300 d'entre eux naissent chaque année au Danemark.

Comme leur mortalité est plus grande que pour les enfants de la population générale, leur fréquence dans cette population ne se calcule pas de la même manière que pour les aberrations gonosomiques.

- On sait que la trisomie 21 a une fréquence au Danemark d'environ 5 à 6 pour 10.000, ce qui veut dire que pour une population de 5 millions d'habitants, il y a entre 2500 et 3000 trisomies 21.
- La fréquence des porteurs de translocations dites équilibrées dans cette population est probablement la même que la fréquence à la naissance, soit un peu plus de 2 pour 1000, donc, approximativement, il y a au Danemark 10.000 personnes avec une translocation équilibrée et dix fois plus en France. La plupart de ces gens ont un risque accru d'avoir un enfant avec une translocation équilibrée et, par conséquent, arriéré mental. Ainsi, il est souhaitable de diagnostiquer leur anomalie chromosomique pour leur donner un conseil génétique et proposer un examen du liquide amniotique en cas de grossesse.

DIAGNOSTIC DES ABERRATIONS AUTOSOMIQUES

Lors d'une étude faite en 1976 au Registre Cytogénétique Central du Danemark, on a trouvé que 1400 trisomiques 21 seulement avaient été diagnostiqués, ce qui correspond à peu près à la moitié du nombre attendu de trisomiques 21 au Danemark. Il n'y a pas de doute qu'il faut faire le caryotype de tout trisomique 21, ne serait-ce que pour mettre en évidence un risque accru pour les parents d'avoir un autre enfant trisomique 21 ou d'autres aberrations autosomiques associés à l'arriération mentale. Il s'impose de faire un caryotype à tout trisomique 21 et à toute personne retardée mentale.

Le dépistage systématique des anomalies chromosomiques chez les retardés mentaux devrait être assumé par des laboratoires de cytogénétique. Ainsi, un nombre important de familles à risque seraient découvertes. Elles sont porteuses d'anomalies héréditaires de la structure chromosomique, les translocations, qui risquent d'être transmises sous forme déséquilibrée à la descendance en produisant des enfants arriérés mentaux.

Dans de telles familles, tous les membres susceptibles de transmettre l'aberration structurale équilibrée peuvent bénéficier d'un examen du liquide amniotique et échapper au risque d'avoir des enfants arriérés mentaux par aberration chromosomique déséquilibrée. Comme il a été dit plus haut, cela concerne 10.000 personnes au moins au Danemark (100.000 en France) porteuses d'aberrations de la structure chromosomique avec le risque d'avoir un enfant à caryotype déséquilibré, arriéré mental et souvent dysmorphique.

Cela peut être évité par l'étude du caryotype des cellules foetales dans le liquide amniotique et l'avortement thérapeutique si le foetus se révèle aneuploïde, c'est-à-dire présente une aberration chromosomique déséquilibrée.

- La fréquence des autres aberrations chromosomiques ne peut être évaluée car leur mortalité est mal précisée. Presque tous les enfants avec un chromosome surnuméraire n° 13 (syndrome de Patau) et n° 18 (syndrome d'Edwards) meurent dans la petite enfance. La mortalité pour les autres aberrations autosomiques déséquilibrées est variable, mais de toute façon plus élevée que pour les enfants à caryotype normal.

LE SYNDROME DE WOLF

Ce syndrome a été décrit en 1965 par Wolf. Il correspond à l'absence de la totalité ou d'une partie des bras courts d'un chromosome de la paire n° 4, c'est-à-dire une délétion du bras court du chromosome 4. Les enfants avec cette anomalie chromosomique ont, en général, un faible poids de naissance (inférieur en moyenne à 2000 g) bien qu'ils naissent à terme. Nourrissons, ils se développent mal et leur mortalité, pendant la première année de la vie, est considérablement plus élevée que celle des enfants normaux. Ces enfants sont retardés dans leur développement moteur et mental et ont, en commun, avec presque tous les enfants ayant du matériel génétique autosomique en trop ou en moins, d'être arriérés mentaux. Leur périmètre crânien est relativement petit, ce qu'on appelle une microcéphalie. L'implantation des oreilles est basse et elles sont souvent mal formées, alors que l'ensellure nasale est large et plutôt aplatie. La moitié environ de ces enfants présentent un bec de lièvre et une fente palatine ; plusieurs d'entre eux ont une cardiopathie congénitale, le plus souvent sous forme d'une absence de développement de la cloison entre les oreillettes. Des malformations du cerveau sont aussi observées relativement fréquemment chez ces enfants.

LE SYNDROME DU CRI DU CHAT

Le syndrome du cri du chat a été décrit en 1963 par J. LEJEUNE. Ce syndrome est dû à l'absence de la totalité ou partie du bras court d'un chromosome de la paire n° 5. La raison de la désignation "cri du chat" pour ce syndrome vient du fait que les nourrissons portant cette aberration chromosomique pleurent d'une façon qui ressemble aux miaulements d'un chaton. La cause en est probablement une modification anatomique des cordes vocales et du larynx. Ce cri du chat anormal disparaît habituellement vers l'âge de 3-4 ans.

Les enfants atteints sont mentalement retardés ; ils se développent mal et présentent souvent des infections respiratoires. Ils ont souvent un petit périmètre crânien (microcéphalie), des oreilles malformées, bas implantées et des fentes palpébrales antimongoloïdes orientées en sens contraire de celles du trisomique 21. L'ensellure nasale est aplatie et large et on observe : bec de lièvre, fente palatine et cardiopathie congénitale.

SYNDROME DE LA TRISOMIE 8

Décrit en 1971 par de GROUCHY, ce syndrome correspond à un chromosome n° 8 surnuméraire.

Les patients trisomiques 8 ont un retard mental, certes, mais pour quelques uns moins prononcé que dans la plupart des anomalies autosomiques. Ceci est particulièrement vrai pour ceux qui n'ont le chromosome surnuméraire que dans une partie de leurs cellules, c'est-à-dire en mosaïque. De façon caractéristique, ces patients ont souvent un front bombé, la lèvre inférieure épaisse et éversée, une implantation basse des cheveux et des oreilles souvent malformées. Leurs mouvements articulaires sont gênés et cela s'aggrave avec l'âge. Ils présentent des anomalies du développement osseux de la colonne vertébrale, des côtes surnuméraires ou fusionnées. Très particuliers et propres à la trisomie 8 sont les sillons cutanés profonds observables sur les paumes et les soles plantaires surtout chez le nourrisson.

Ces patients éprouvent des difficultés de langage et un décalage entre ce qu'ils sont capables de comprendre et ce qu'ils peuvent exprimer.

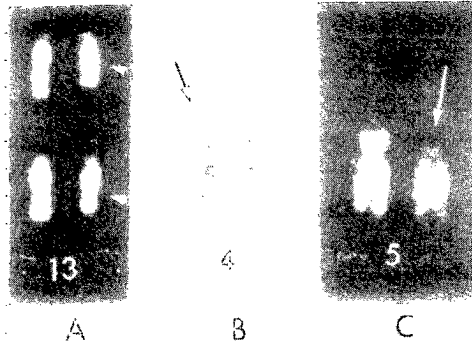


Fig. 17 - Photographie de trois types différents de délétion, c'est à dire perte de matériel chromosomique.

A - Délétion dite interstitielle du chromosome n° 13. Un segment chromosomique manque dans le bras long du chromosome (de q 21 à q 31)

Le caryotype s'écrit : 46, XX, del (13) (q 21 q 31)

B - Délétion d'une partie des bras courts du chromosome n° 4 (syndrome de Wolf) -

Le caryotype s'écrit : 46, XX, del (4) (p 13)

C - Délétion du bras court d'un chromosome n° 5 (syndrome du "Cri du Chat").

Le caryotype s'écrit : 46, XY, del (5) (p 13)

.../...

DELETION DU BRAS COURT DU 9

Ce syndrome décrit en 1973 par ALFI est l'absence de la totalité ou d'une partie du bras court du chromosome n° 9. Les enfants portant ce syndrome sont retardés mentaux. Ils ont un faible poids de naissance, un périmètre crânien réduit, des arcades sourcilières saillantes. Les fentes palpébrales d'orientation mongoloïde présentent comme dans la trisomie 21 un pli cutané interne appelé épicanthus. Les yeux sont plus écartés que normalement. L'ensellure nasale est aplatie et large et la distance entre le nez et la bouche est allongée. Les sujets atteints sont susceptibles de présenter des malformations sévères, cardiaques et cérébrales.

LE SYNDROME DE RETHORE OU TRISOMIE DU BRAS COURT DU 9

Ce syndrome est décrit pour la première fois en 1970 par Odile RETHORE.

Le caryotype montre un couple supplémentaire de bras courts du chromosome n° 9, généralement transloqués sur un autre chromosome. Les patients avec ce syndrome sont retardés mentaux, souvent leur périmètre crânien est relativement petit, la base du nez est aplatie, l'extrémité en est volumineuse et l'écartement des yeux est exagéré. Au contraire des trisomiques 21, les fentes palpébrales sont orientées en bas et en dehors, les coins de la bouche sont tombants et les oreilles grandes et décollées. Ils ont aussi un pli palmaire transverse (pli simien).

SYNDROME DE PATAU OU TRISOMIE 13

Ce syndrome comportant un chromosome surnuméraire n° 13 a été décrit en 1960 par PATAU. Les enfants atteints meurent habituellement nourrissons. Leur espérance de vie moyenne est de 1 à 1 mois 1/2. Ils se développent difficilement à partir de la naissance et présentent toujours des malformations comme des cardiopathies, des anomalies des yeux, du rein et du cerveau, quelquefois une "gueule de loup", avec fentes palatines ainsi que des malformations des doigts et des orteils, en particulier une polydactylie.

DELETION DU BRAS LONG DU CHROMOSOME 13

Ce syndrome correspond à l'absence de la totalité ou d'une partie du bras long du chromosome 13.

Les sujets atteints ont un quotient intellectuel très abaissé. Ils présentent un retard de croissance avec un faible poids de naissance. Leur crâne est petit, mal développé, l'ensellure nasale est absente, les yeux sont écartés. Les anomalies oculaires sont fréquentes, la plus grave et la plus spécifique étant une tumeur maligne de la rétine, le rétinoblastome. D'autres malformations sont fréquemment observées : absence ou hypoplasie d'un doigt au pied ou à la main, cardiopathie, malformation cérébrale entre autres.

SYNDROME D'EDWARDS OU TRISOMIE 18

Décrit d'abord en 1960 par EDWARDS, l'anomalie chromosomique est un chromosome 18 surnuméraire. Le poids à la naissance est faible en raison de nombreuses malformations congénitales. La plupart des enfants atteints meurent pendant les 2 ou 3 premiers mois de la vie ; seuls quelques uns vivent plus d'un an. Comme chez les porteurs du syndrome de PATAU (trisomie 13), les malformations touchent plusieurs organes ; entre autres : le coeur, les reins, le tube digestif. Les oreilles et les extrémités sont, en général, malformées chez les sujets dont la constitution autosomique est déséquilibrée. Les trisomiques 18 se caractérisent par un chevauchement des doigts des mains et des pieds bot en "piolet".

SYNDROME DE DELETION DES BRAS LONGS DU 18

Une partie des bras longs du chromosome 18 manque dans ce syndrome décrit par de GROUCHY en 1964. Les porteurs sont retardés mentaux. De même que dans d'autres anomalies autosomiques, le poids à la naissance est faible et en rapport avec la longueur du corps. Ces enfants ont une microcéphalie et un visage remarquable avec des yeux enfoncés et une ensellure nasale aplatie et large. Les oreilles souvent bas implantées et malformées. Les angles de la bouche sont dirigés vers le bas, doigts et pieds sont malformés de même que les organes génitaux externes.

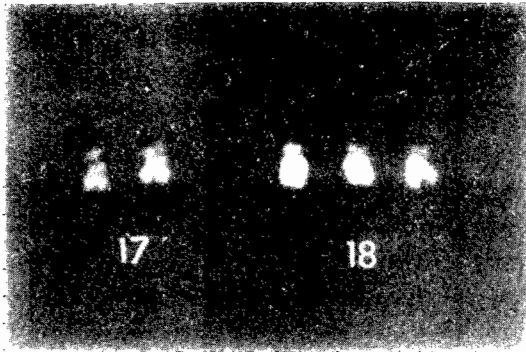


Fig. 18 - Le cliché montre deux chromosomes 17 normaux et trois chromosomes 18 chez un enfant avec syndrome d'Edwards, c'est à dire une trisomie 18. Pour les garçons avec syndrome d'Edwards, le caryotype est $47, XY, +18$ et pour les filles $47, XX, +18$.

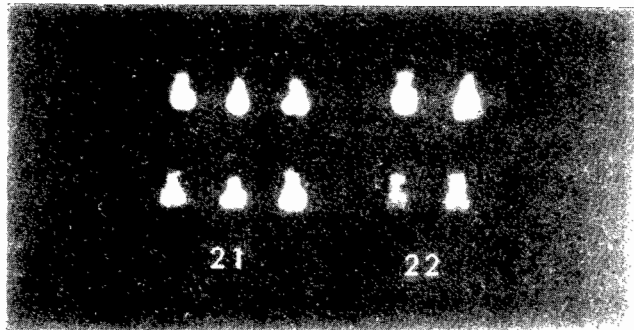


Fig. 19 - Le cliché présente les deux chromosomes 22 et trois chromosomes 21 d'un enfant trisomique 21. Le caryotype d'un garçon est :

$47, XY, + 21$ et celui d'une fille : $47, XX, + 21$

La coloration BrdU - Acridine Orange est utilisée pour la rangée du haut et la coloration à la Quinacrine pour la rangée du bas.

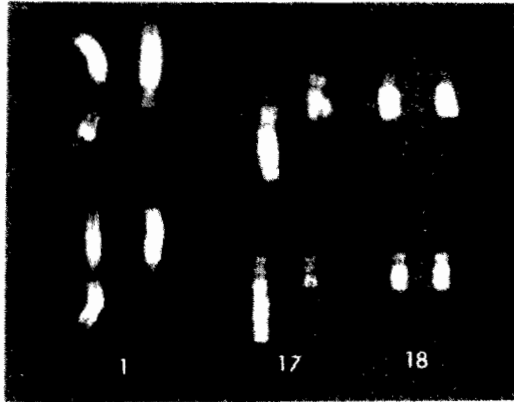


Fig. 20 - Chromosomes n° 1, 17 et 18 , colorés à la quinacrine d'une personne porteuse d'une translocation dite équilibrée avec échange de matériel chromosomique entre un chromosome de la paire n° 1 et un autre de la paire n° 17. Le caryotype s'écrit : 46, XX, t (1;17)(q 12 ; q 25) ;

.../...

Dans cette famille, la translocation équilibrée entraîne le risque d'être porteur de la translocation une fois sur deux. On ne connaît pas exactement le risque pour un porteur d'avoir un enfant présentant une des deux combinaisons possibles non équilibrées qui se traduit par une arriération mentale, mais il est probablement entre 2 et 10%. Comme dans tous les cas de translocations autosomiques équilibrées, c'est une indication d'examen chromosomique du liquide amniotique, l'avortement pouvant être proposé si le fœtus se révèle avoir une des deux combinaisons déséquilibrées possibles soit avec excès, soit avec défaut de matériel chromosomique.

DELETION DES BRAS COURTS DU 18

Ce syndrome décrit par de GROUCHY correspond à l'absence des bras courts d'un chromosome de la paire n° 18. Les enfants atteints sont retardés mentaux. Ils sont de petite taille. Leur visage est rond avec des paupières tombantes, la base du nez aplatie. Les oreilles, larges et décollées, sont bas implantées, la bouche, souvent grande, avec des coins tombants. Le développement du langage est retardé, en relation avec la débilité mentale.

LA TRISOMIE 21 OU SYNDROME DE DOWN

Le syndrome décrit par DOWN en 1866, a été rapporté par LEJEUNE en 1959 à un chromosome surnuméraire n° 21.

Les enfants trisomiques 21 sont toujours retardés mentaux mais à des degrés très différents. D'une façon caractéristique, leurs fentes palpébrales sont dirigées en haut et en dehors d'où la dénomination de mongolien. Leur visage est rond, avec un profil et une ensellure nasale aplatis, de même que l'occiput. Les nouveaux-nés trisomiques 21 sont très hypotoniques, les plis cutanés de la nuque sont abondants et les oreilles petites, mal développées. Les paumes présentent généralement le pli simien, un pli palmaire unique qui, au lieu de s'incurver vers l'index, traverse toute la paume. La langue est souvent volumineuse et la bouche petite, entrouverte.

Près de la moitié des trisomiques 21 ont une cardiopathie congénitale et ils sont plus fréquemment atteints de leucémie que les enfants normaux.

La cause de ce syndrome est un chromosome 21 surnuméraire. Dans 3% des cas il y a translocation, c'est-à-dire que le chromosome 21 supplémentaire (ou une partie) a fusionné avec un chromosome 13, 14, 15, 21 ou 22. Comme

il sera dit dans le chapitre consacré au diagnostic génétique prénatal (page 102), des parents sains d'enfants trisomiques 21 peuvent avoir une translocation du chromosome 21 sur un autre chromosome sans avoir de matériel chromosomique en excès ou en défaut et donc aucune malformation physique ou mentale. Dans de telles circonstances, le risque est grand d'avoir un enfant trisomique 21.

Dans la translocation la plus commune 14/21, le risque est de 10% lorsque la mère est transloquée et de 3% lorsque c'est le père.

Le risque d'avoir un enfant trisomique 21 chez des porteurs de translocation peut être prévenu par examen du liquide amniotique et avortement du fœtus à chromosome 21 surnuméraire. Ainsi, le dépistage de la trisomie 21 est fait par examen du liquide amniotique.

MONOSOMIE 21 OU ANTIMONGOLISME

Ce syndrome fut décrit par LEJEUNE en 1964 à propos d'un enfant qui avait un chromosome 21 normal, l'autre en anneau. Il correspond à l'absence d'une partie ou de la totalité d'un des deux chromosomes 21. Les sujets atteints présentent une débilité mentale. Leur phénotype est un contre-type de celui de la trisomie 21. Les nouveaux-nés présentent un retard de croissance, une hypertonie. Le crâne est petit, l'occiput et la racine du nez saillants. Les fentes palpébrales sont dirigées en bas et en dehors au contraire de la trisomie 21 ; les oreilles sont grandes et malformées. On note des anomalies osseuses et cardiaques ainsi que diverses malformations congénitales.

LE TRIPLOÏDE

Cette anomalie a été décrite en 1960 par BOOK^{****} et SANTESSON : il y a 69 chromosomes au lieu de 46, chaque autosome est présent en 3 exemplaires et il y a 3 gonosomes au lieu de 2.

La plupart des enfants qui ont toutes leurs cellules triploïdes meurent en l'espace de quelques heures ou de quelques jours. Lors de mosaïcisme, c'est-à-dire quand coexistent une lignée cellulaire à caryotype normal (46 chromosomes) et une autre lignée à 69 chromosomes, ils peuvent survivre quelques années, mais ils seront toujours gravement retardés mentaux et malformés.

Ces enfants ont des malformations du cerveau, une microcéphalie, un écartement des yeux important avec diverses malformations oculaires. Les oreilles malformées sont bas implantées. Doigts et orteils surnuméraires souvent malformés sont fréquemment observés. On trouve enfin des anomalies des glandes surrénales, des poumons et d'autres viscères.

LES TRANSLOCATIONS

Les translocations dites équilibrées sont des anomalies chromosomiques qui ne comportent pas, généralement, de modification de la quantité de matériel chromosomique et, pour cette raison, n'ont pas de retentissement physique ni mental.

Les translocations équilibrées peuvent être complexes et comporter plusieurs cassures sur plusieurs chromosomes mais, le plus souvent, il s'agit de deux ou trois cassures sur deux chromosomes avec échange de matériel chromosomique de l'un à l'autre, ainsi que montré fig. 20.

Dans une telle constitution accidentelle, une telle anomalie chromosomique

sera transmise héréditairement. Elle est mise en évidence chez la moitié environ des membres de la famille comme on peut le voir sur l'arbre généalogique de la page 72, figure 23.

Il y a un risque certain que les enfants d'un parent, qui a une translocation équilibrée, héritent de l'une des deux combinaisons possibles non équilibrées, soit le chromosome avec excès de matériel chromosomique, soit le chromosome avec perte de matériel. Dans les deux éventualités, l'enfant naîtra arriéré mental et dysmorphique. Dans tous les cas de grossesse, lorsque le père ou la mère est porteur d'une translocation équilibrée, l'examen du liquide amniotique est recommandé et un avortement pourra être décidé si le fœtus est trouvé victime d'une combinaison déséquilibrée.

Les risques de donner naissance à un tel enfant varient d'un type de translocation à l'autre ; comme les cassures peuvent apparaître à différents niveaux d'un chromosome donné, il est certain qu'un grand nombre de possibilités existent dont nous ne savons pas exactement le risque qu'elles comportent. Avec les données actuelles, on peut évaluer ce risque dans un intervalle de 0 à 10%. L'arbre généalogique (fig. 23) montre une famille nombreuse avec une translocation équilibrée chez près de la moitié de ses membres, mais aucun enfant avec un caryotype non équilibré.

Au contraire, l'arbre généalogique (fig. 24) représente une famille avec deux cas de translocation déséquilibrée, ce qui veut dire deux enfants retardés mentaux dans la même fratrie. On aurait pu éventuellement par examen du liquide amniotique et avortement, éviter la naissance de ces deux enfants.

Un type particulier de translocation est celui qui porte sur deux chromosomes entiers, c'est-à-dire spécialement entre deux des chromosomes acrocentriques n° 13, 14, 15, 21 ou 22 ainsi qu'il est montré fig. 21. Dans ces conditions, il y a toujours perte de matériel chromosomique au niveau des bras courts et des satellites et, quelquefois, au niveau des centromères. Il s'agit là d'un matériel chromosomique qui peut être absent sans provoquer apparemment de conséquences sur le développement physique et mental. D'une façon identique, ce type de translocation se rencontre chez la moitié des membres de la famille ainsi qu'il est montré sur l'arbre généalogique fig. 25.

Dans les translocations d'un chromosome 21 sur les chromosomes n° 13, 14, et 15, le risque qu'une porteuse de la translocation ait un enfant de caryotype déséquilibré (trisomique 21) est, comme on le sait, de l'ordre de 10%, tandis que pour un conducteur mâle, il n'est que d'environ 3%. Dans les deux éventualités de translocations équilibrées (que l'homme ou la femme soit porteur), subsiste l'indication d'un examen chromosomique du liquide amniotique, qui peut permettre à cette famille d'éviter la naissance d'un enfant trisomique 21 par translocation.

Une description plus détaillée des translocations et des malformations qui en résultent ne peut être donnée dans ces pages, en particulier pour les translocations rares et complexes, les lecteurs trouveront des informations complémentaires dans l'ouvrage en 2 volumes d'HAMERTON, intitulé : "Human Cytogenetics" et de GROUCHY, intitulé : "Atlas des maladies chromosomiques".

INVERSIONS

Les inversions sont dues à deux cassures chromosomiques avec retournement de 180° du segment intermédiaire comme il est montré fig. 10. Comme les translocations équilibrées, les inversions sont héritées par environ la moitié des enfants, ce qu'on peut vérifier sur l'arbre généalogique d'une famille (fig. 28). En général les inversions n'impliquent pas de perte ou de gain de matériel chromosomique et, par conséquent, d'anomalies du développement physique ou mental. Mais elles sont parfois susceptibles de provoquer des erreurs dans la séparation des chromosomes d'une même paire lors de la méiose. Les gamètes qui en résultent ont un matériel génétique déséquilibré et peuvent rarement être à l'origine d'enfants anormaux.

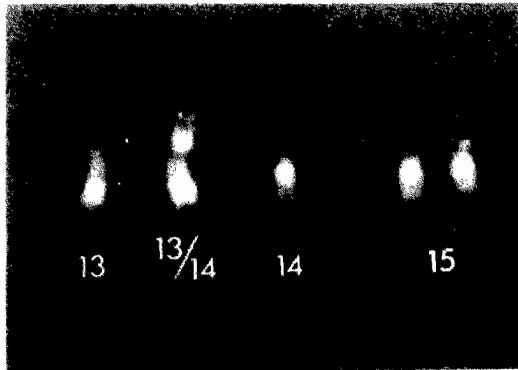


Fig. 21 - Le cliché montre les chromosomes 13, 14 et 15 d'un porteur d'une translocation entre deux chromosomes n° 13 et 14. Le caryotype s'écrit : 45, XX, t (13q 14q). Le porteur, comme les porteurs de translocations dites équilibrées, est sain, sans aucune malformation congénitale. Il y a un risque possible mais faible que le porteur ait un enfant avec un chromosome 13 surnuméraire. Ce risque n'est pas bien déterminé mais probablement inférieur à 2%.

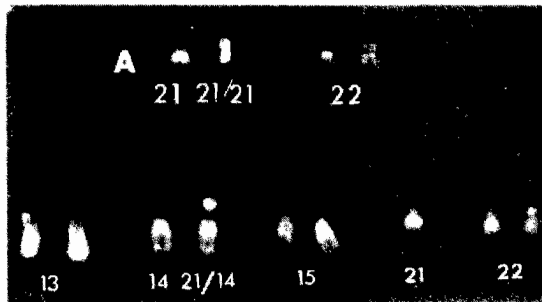


Fig. 22 - A. Ce cliché montre un chromosome normal n° 21 et deux chromosomes 21 fusionnés par leurs extrémités avec perte de substance et ne formant plus qu'un seul chromosome. L'enfant, qui a ce caryotype : 46, XX, - 21, + t (21q 21q), présente une trisomie 21 identique à celle due à un chromosome 21 surnuméraire. Tous les enfants d'un porteur sain de cette translocation seront trisomiques 21.

B. Le cliché représente la translocation entre les chromosomes 21 et 14 d'un porteur sain. Les porteurs d'une telle translocation sont normaux, mais les femmes ont un risque de 12% de donner naissance à un enfant trisomique 21 et les hommes ont un risque de 3% environ d'être père d'un enfant trisomique 21. Il est important de dépister ces personnes dans la population et de leur faire connaître la possibilité d'un examen du liquide amniotique pendant la grossesse et de l'avortement éventuel d'un foetus trisomique 21.

LES CHROMOSOMES EN ANNEAUX

La formation du chromosome en anneau se fait par perte, après cassure, de matériel chromosomique aux deux extrémités suivie de leur fusion. Les chromosomes en anneau ont généralement un déficit en matériel chromosomique et, s'il s'agit d'un autosome, ceci provoque arriération mentale et dysmorphie.

Avoir décrit translocations, inversions et chromosomes en anneaux avec les anomalies autosomiques ne signifie pas que ces anomalies ne se voient pas avec les gonosomes.

Ainsi, lorsque des aberrations structurales causent un gain ou une perte de matériel a un niveau des chromosomes X ou Y, on observe des symptômes analogues à ceux cités dans les anomalies des gonosomes.

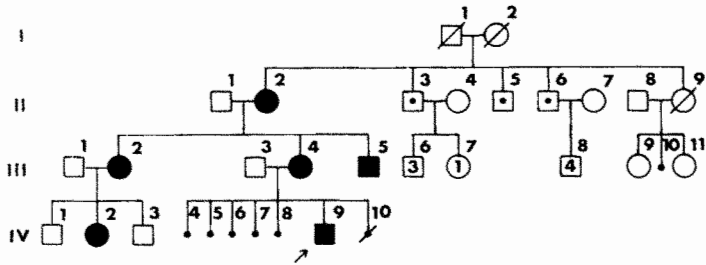


Fig. 23 - 28 -

Fig. 23 : Arbre généalogique d'une famille avec translocation dite équilibrée entre les chromosomes 1 et 16. Les signes □ désignent un homme, et ○ une femme. Lorsqu'ils sont barrés, cela signifie qu'ils sont décédés au moment de l'étude. Les avortements spontanés sont indiqués par • et par / si provoqués. Tous les porteurs ■ ou ● de la translocation sont normalement développés et sains.

On notera quatre avortements spontanés IV 4, 5, 6 et 7 et un provoqué IV 10 Il se peut que ces avortements spontanés correspondaient à une aberration chromosomique non équilibrée. Cette étude familiale montre clairement l'intérêt de l'examen du liquide amniotique lors de la grossesse des conductrices ou d'épouses de conducteurs d'une telle translocation chromosomique.

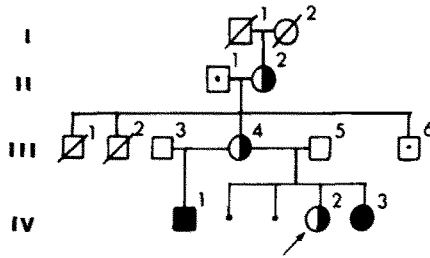


Fig. 24 : Arbre généalogique d'une famille présentant une translocation dite équilibrée entre les chromosomes 4 et 13. La grand-mère maternelle II 2, la mère III 4 et sa fille IV 2 toutes saines et normalement développées sont porteuses de la translocation ; les deux enfants IV 1 et 3 ont hérité d'une forme déséquilibrée de la translocation. Ils ont un excédent de matériel chromosomique pour l'un des deux chromosomes et un déficit pour l'autre . Ces enfants sont retardés mentaux . Si le caryotype de la mère avait été connu au moment de la fécondation, leur naissance aurait pu être évitée par interruption de la grossesse après examen du liquide amniotique.

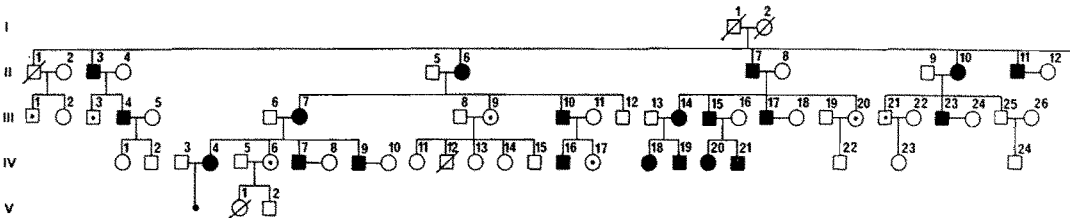


Fig. 25 : Arbre généalogique d'une famille présentant une translocation entre chromosomes 13 et 14. Tous les membres de la famille marqués ■ et ● sont porteurs de la translocation qui ne se traduit par aucune anomalie physique ni mentale. Dans une telle famille, il y a un faible risque de naissance d'un enfant avec un chromosome 13 surnuméraire. Ce qu'on peut prévenir par examen du liquide amniotique et un avortement si le fœtus possède le chromosome supplémentaire.

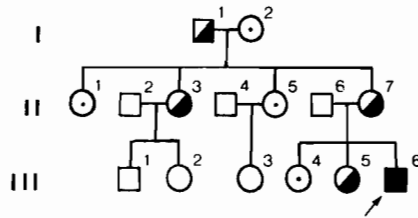


Fig. 26 : Arbre généalogique d'une famille présentant une translocation entre chromosomes 13 et 14. Les ~~suivants~~ ^{suivants} indiqués ■ et ● ont cette translocation. Tous sont sains alors que l'enfant III 6 ■ porte la translocation mais aussi un chromosome 13 surnuméraire, ce qui implique le syndrome de Patau avec malformations graves et arriération mentale.

Si l'aberration chromosomique de la mère avait été connue au moment de la fécondation, un examen du liquide amniotique et un avortement auraient pu être proposés.

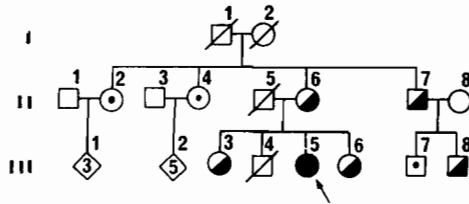


fig. 27 : Arbre généalogique d'une famille présentant une translocation entre chromosomes 21 et 14. Les deux enfants II 6 et 7 ■ et ● sont sains et porteurs de la translocation, de même que les enfants III 3, 6 et 8 tandis que l'enfant III 5 ● possède en plus de la translocation (14;21) deux chromosomes 21, c'est-à-dire le chromosome 21 surnuméraire de la trisomie 21. La naissance d'un tel enfant aurait pu être prévenue par l'examen du liquide amniotique et un avortement si, à la fécondation, le caryotype de la mère avait été connu.

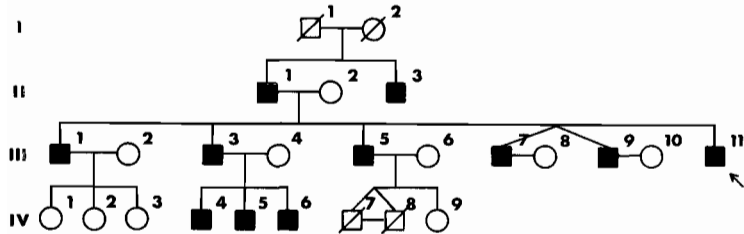


Fig. 28 : Arbre généalogique d'une famille présentant ce qu'on appelle une inversion du chromosome Y. Elle est présente chez tous les sujets mâles de cette famille. / désigne les sujets décédés au moment de l'examen. L'inversion du chromosome Y ou de tout autre chromosome n'implique généralement pas un risque particulier d'anomalies congénitales.

DEBILITE MENTALE ET FRAGILITE DE L'X (q28) ou (q27)

H.A. LUBS décrit, en 1968, l'association d'une débilité mentale liée au chromosome X, ce chromosome présentant à son extrémité distale une cassure donnant une impression de satellite semblable à ceux des chromosomes acrocentriques.

Toutes les débilités mentales liées au sexe n'ont pas cette zone fragile du chromosome X.

Sa mise en évidence exige des conditions particulières de culture, le milieu de culture devant être pauvre en folate. Cette condition étant remplie, il est possible de retrouver dans les anciens dossiers de cytogénétique ce signe méconnu alors d'un syndrome de l'X fragile.

La fréquence de l'X fragile chez les garçons serait de 1,8 pour 1000, plus grande donc que la fréquence de la trisomie 21. Le syndrome complet comporte une dysmorphie cranio-faciale du volume testiculaire. L'arriération mentale est moyenne avec souvent une touche psychotique.

L'anomalie se transmet selon un mode récessif lié au sexe. Les conductrices sont généralement apparemment normales, leur dépistage et le diagnostic prénatal restent encore un problème difficile. L'amélioration de cet état par l'acide folique entr'ouvre timidement nos espérances thérapeutiques des affections chromosomiques.

Selon J. LEJEUNE [▲], l'expérimentation sur des cultures de lymphocytes confirme que la fourniture de monocarbonés diminue la fragilité de l'X. Les produits actifs étant d'usage courant en médecine.

▲ - Institut de Progénèse, 15 rue de l'Ecole de Médecine - 75270 PARIS
CEDEX 06.



Fig. 28bis

*Photographie d'une meiose dans le syndrome
de l'oeil de chat*

Laboratoire de cytogénétique de Chambéry

Après des traitements allant de 8 jours à plusieurs mois, on observe les effets suivants :

- a) une diminution hautement significative de la fréquence de la lacune du site fragile Xq27,
- b) une amélioration des troubles du comportement.

Fig. 28 ter



Mitose présentant un chromosome X fragile
Laboratoire de Cytogénétique de CHAMBERY

INFORMATION SUR LES NOUVEAUX
SYNDROMES CHROMOSOMIQUES INDIVIDUALISES

selon l'Atlas des Maladies chromosomiques,
2^e édition - J. de GROUCHY et C. TURLEAU

Les nouvelles maladies chromosomiques sont présentées successivement dans l'ordre numérique ; les indications complémentaires désignent le segment chromosomique intéressé par l'anomalie.

Trisomie 1q32 q ter (c'est-à-dire à partir du trait de cassure sur le bras long q32 jusqu'à l'extrémité terminale).

1q23 ou 5 q ter

1q25 q32

Fontanelles larges, visage triangulaire, micrognathie sévère, diverses malformations viscérales.

Monosomie 1q4

Microbrachicéphalie, épicanthus, micrognathie.

Trisomie 2p2 (p pour bras court, segment 2)

Front haut, hypertelorisme, micrognathie, enfant longiligne, arachnodactylie.

2q3

Hypertelorisme, nez court, narines anteversées, lèvre supérieure mince, lèvre inférieure éversée, micrognathie.

Trisomie 3q2

Évoque le syndrome de Cornelia de Lange, hirsutisme, synophrys.

Trisomie 3p2

Saillie des bosses frontales et indentation temporale, bouche grande, menton petit.

Monosomie 4p

Hypotrophie sévère, encéphalopathie profonde, microcéphalie, aspect du visage en casque de guerre grec.

Trisomie 4p

Aplasia des os propres du nez. Nez de boxeur chez l'adulte.

Trisomie 4q2 - 3

Absence d'ensellure nasale, bouche en cul-de-poule.

Monosomie 4q3

Forme anormale du crâne, nez court avec racine plate, fente palatine et labiale, micrognathie, troubles oropharyngés.

Monosomie 5p

Chez le nourrisson, cri ressemblant au miaulement du chat, microcéphalie, visage humain, hypertelorisme.

Chez le grand enfant, visage étroit, petite mandibule, effacement des angles de la mâchoire.

Trisomie 5p

Microcéphalie, grands yeux, bouche petite de carpe.

Trisomie 6p2

Blépharophimosis, nez bulbeux, bouche petite.

Trisomie 6q2

Visage plat, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, coins de la bouche tombants, cou court et palmé.

Trisomie 7q3

Microbrachycéphalie, fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, tissu sous-cutané épais.

Trisomie 7p2

Béance des fontanelles et sutures crâniennes, hypertelorisme, joues pleines.

Monosomie 7p2

Craniocynostose, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, hypotélorisme, déformations articulaires.

Trisomie 8

Visage long, lèvre inférieure épaisse et éversée, anomalies ostéo-articulaires.

Trisomie 8q2

Front saillant, angle naso-frontal émoussé, microrétrognathie.

Trisomie 8p

Front haut et saillant, lèvre inférieure charnue et éversée.

Monosomie 8p2

Crâne petit, nez court, bouche petite.

Trisomie 9p

Bracéphalie, nez grossier et volumineux, rictus unilatéral, air anxieux.

Monosomie 9p2

Trigonocéphalie, fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, lèvre supérieure longue.

Trisomie 9q3

Microcéphalie, enophtalmie, microrétrognathie, anomalies ostéo-articulaires et viscérales.

Trisomie 10q2

Front haut et bombé, visage large et plat, fentes palpébrales étroites, hyperlaxité ligamentaire.

Trisomie 10p

Hypotrophie sévère, dolichocéphalie, bouche de tortue, anomalie ostéo-articulaire.

Trisomie 11q2

Philtrum long, lèvre inférieure rétractée, microrétrognathie, contractures en flexion des membres.

Trisomie par translocation t (11,22)

Philtrume long, lèvre inférieure rétractée, microrétrognathie, tubercules préauriculaires; anomalies anales.

Monosomie 11q2

Trigonocéphalie, traits grossiers, bouche grande, coins tombants.

Monosomie 11p13

Aniridie, retard mental et retard de développement, ambiguité des organes génitaux, néphroblastome ou gonadoblastome.

Trisomie 12p

Gros bébés, turricéphalie, visage plat.

Monosomie 12p

Hypotrophie, microcéphalie, front étroit, nez pointu, micrognathie.

Trisomie 12q2

Crâne relativement volumineux, membres courts.

Trisomie 13

Gueule-de-loup, microphthalmie, hexadactylie, mort précoce.

Monosomie 13q3

Microcéphalie, profil grec, "dents de lapin", agénésie de l'axe radial.

Trisomie 14q1

Nez prééminent, bouche caractéristique.

Trisomie 15q1

Visage ovale, pommettes hautes, orbites profondes, convulsions.

Trisomie 15q2

Microdolichocéphalie, fentes palpébrales étroites, piliers du philtrum saillants, micrognathie.

Trisomie 16p

Crâne petit et rond, saillie des maxillaires supérieurs, micrognathie, anomalies de l'axe radial.

Trisomie 17q2

Yeux plissés, grande bouche brachyrhizomélie, hexadactylie.

Trisomie 18

Oreilles faunesques, micrognathie, saillie occipitale, chevauchement des doigts, fréquence élevée d'arches, bassin étroit, pieds en piolet, hypotrophie importante, mort précoce.

Trisomie 18q2

Visage ovale, racine du nez saillante, microrétrognathie, excès d'arches.

Trisomie 18p et q1

Tête d'oiseau, microrétrognathie, oreilles faunesques, létalité moindre que pour la trisomie complète.

Monosomie 18p ou Syndrome 18p

Petite taille, visage rond, oreilles larges et décollées, bouche large, anomalies dentaires.

Monosomie 18q2 ou Syndrome 18q

Rétraction de l'étage moyen de la face, bouche de carpe, oreilles très ourlées, fréquence élevée de tourbillons.

Trisomie 19q

Microbrachycéphalie, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, bouche en "gueule de poisson".

Trisomie 20p

Développement staturo-pondéral normal, pommettes saillantes, yeux en amandes.

Trisomie 21

Hypotonie, visage rond et plat, obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors, tâches de Brushfield, oreilles petites, nuque plate.

Chromosome 21 en anneau : r (21)

Hypertonie, racine du nez saillante, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, occiput saillant, oreilles grandes.

Monosomie 21q1

Dysmorphie discrète.

Syndrome de l'oeil de chat (fig. 28bis)

Le syndrome complet comprend les signes suivants :

- . Un retard mental modéré,
- . Un ensemble de malformations congénitales : atrésie anale, colobome oculaire, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, microphtalmie, fistules, sinus ou tragus prétragien, cardiopathie (CIA, CIV, en particulier), anomalies du tractus urinaire, anomalies squelettiques.

Chromosome 22 en anneau : r (22)

Oeil de biche, sourcil implantés bas.

Les esprits soucieux d'en savoir plus sur les affections chromosomiques pourront consulter l'Atlas des Maladies chromosomiques de J. de GROUCHY et C. TURLEAU (Réf. Expansion scientifique, 487 pages - 1982) dont la deuxième édition parue en 1982 fait le point de nos connaissances dans ce domaine. Les anomalies observées pour chaque chromosome sont présentées successivement, trisomies et monosomies en syndromes partiels individualisés, abondamment illustrés.

En complément de cet atlas sont données des indications utiles sur les techniques utilisées, les dermatoglyphes, les types et mécanismes de formation des aberrations chromosomiques, la nomenclature des chromosomes et la carte génique de l'homme.

Un classement des signes cliniques et de leur spécificité sert d'index à cet ouvrage et sert d'appel à la recherche de syndromes souvent méconnus.

RECOMMANDATIONS AUX PARENTS D'ENFANTS
AVEC ANOMALIES DES CHROMOSOMES AUTOSOMIQUES

Une excellente étude de ces problèmes a été publiée récemment par Annelise Dupont au Danemark.

Information et conseils aux parents d'un nouveau-né atteint de trisomie 21 ou d'autre anomalie avec retard mental doivent être donnés dès la naissance ou dans la petite enfance par les médecins, assistantes sociales ou éducateurs spécialisés dans ce domaine.

Il est capital que les parents reçoivent une information complète et pratique sur les possibilités de soutien social, psychologique et médical s'ils décident de garder l'enfant retardé mental chez eux.

Savoir encourager et développer les possibilités physiques comme intellectuelles de l'enfant arriéré mental est extrêmement important. Il faut que les parents en aient compris le bien fondé et qu'ils soient bien conscients de leurs propres possibilités pour donner le meilleur stimulant possible à leur enfant retardé mental.

Ils doivent être informés de l'aide qui peut leur être apportée, que ce soit par une assistante pédagogique à la maison ou par une institution, école ou atelier ouverts aux handicapés mentaux.

En particulier, il faut faire connaître aux parents les possibilités et les expériences en cours concernant l'insertion des enfants retardés mentaux dans le système scolaire normal.

Pour que les enfants retardés mentaux se développent au mieux, s'impose une stimulation physique et mentale précoce, bien conduite, intensive et variée ; c'est aussi important qu'ils trouvent leur place dans leur famille comme membre actif dans les limites de leur développement mental et physique.

EXAMEN SYSTEMATIQUE DU SEXE CHROMATINIEN
ET DU CARYOTYPE A LA NAISSANCE

On peut mettre en évidence toutes les anomalies chromosomiques en prélevant un peu de sang du cordon ombilical à la naissance des enfants : c'est ce que nous avons réalisé pour 11.000 nouveaux-nés à la maternité d'Aarhus de 1969 à 1974. Si cet examen systématique était fait dans tous les services obstétricaux, on pourrait reconnaître tous les enfants porteurs d'aberrations chromosomiques et, éventuellement, dépister toutes les familles porteuses d'aberrations chromosomiques structurales héréditaires comportant un risque accru d'avoir un enfant atteint de trisomie 21 ou d'un autre déséquilibre du matériel génétique. L'examen chromosomique prénatal est alors indiqué dans les futures grossesses et, éventuellement, l'avortement si le fœtus a une aberration chromosomique qui conduit à une arriération mentale et à des malformations congénitales.

Le dépistage des aberrations des chromosomes sexuels est possible sur les cellules des membranes amniotiques du placenta dès la naissance. Cette analyse est peu coûteuse et plus facile que l'établissement du caryotype. Par la recherche des chromatines X et Y dans ces cellules chez tous les nouveaux-nés, on peut reconnaître les enfants avec aberration des chromosomes sexuels et développer alors un effort préventif d'information et de conseil aux parents, aux individus handicapés eux-mêmes lors de la puberté puis à l'âge adulte en proposant un traitement hormonal dans les syndromes de Turner et de Klinefelter.

Ces deux examens ne sont pas encore systématiques au Danemark, par insuffisance de laboratoire de cytogénétique. Il n'est pas douteux que l'examen du caryotype sur le sang du cordon ombilical de tous les nouveaux-nés est souhaitable dans l'avenir. Ce sera possible dès qu'il y aura un service de cytogénétique dans chacune des 15 provinces danoises.

CONSIDERATIONS ETHIQUES

Le diagnostic des aberrations des gonosomes chez les enfants à la naissance, l'information et les conseils à prodiguer aux parents à intervalles de temps régulier, ont été le sujet de nombreuses discussions au niveau international.

Certains pensent que cela est immoral et dangereux et, selon leur opinion, peut conduire à des résultats négatifs pour le développement mental de ces enfants ; de plus, les parents deviendraient surprotecteurs et angoissés car ils savent que leur enfant a une anomalie chromosomique et ce que cela implique.

Le groupe qui, aux Etats-Unis, Canada, Ecosse et Danemark, a systématiquement pratiqué le caryotype des nouveaux-nés et assuré l'information, le conseil et le soutien des parents d'enfant atteint, est unanime à considérer, par expérience, que cet examen systématique des nouveaux-nés est à généraliser.

De l'expérience de ce groupe de travail, on peut retenir que l'information, le conseil et le soutien des parents d'enfants porteurs d'aberration des gonosomes permet d'abaisser et, peut-être, de prévenir complètement le risque de déviance du développement mental et de psychopathie.

Le diagnostic doit aussi être suffisamment précoce pour permettre un traitement hormonal, au moment opportun.

L'EXAMEN GENETIQUE PRENATAL

Dans le rapport établi à la demande du Ministère danois de l'Intérieur en 1977 sur le diagnostic génétique prénatal, il est souligné que le but de l'examen prénatal est de donner la possibilité de prévenir la nais-

sance d'enfants victimes d'anomalies congénitales graves reliées aux désordres métaboliques, aux aberrations chromosomiques et aux défauts du tube neural.

Ces trois groupes d'aberrations conduisent souvent à une invalidité physique et/ou à un retard mental avec hospitalisations répétées et placement définitif dans un établissement de soins spécialisés. Dans plusieurs cas, ils causent la mort pendant l'enfance ou peu de temps après la naissance. Jusqu'à présent, dans la plupart de ces aberrations, il n'y a pas de thérapeutique valable, c'est pourquoi il importe de donner aux parents la possibilité du diagnostic génétique prénatal et d'une interruption éventuelle de la grossesse.

Le diagnostic génétique prénatal peut, certes, éviter de terribles tragédies humaines. De plus, les dépenses qu'entraînent ce diagnostic sont bien moins élevées que celles engagées pour le maintien en milieu institutionnel des arriérés mentaux.

PRATIQUE DE L'EXAMEN GENETIQUE PRENATAL

Depuis les années soixante, la détermination du caryotype foetal peut être réalisée sur les cellules du liquide qui baigne le foetus dans l'utérus. Après localisation échographique préalable du foetus, le liquide amniotique est obtenu par amniocentèse, c'est-à-dire prélèvement du liquide amniotique foetal dans la cavité utérine de la femme enceinte.

Lorsque la technique est correctement réalisée, en particulier avec l'aide de l'échographie, le prélèvement est sans danger pour le foetus, le risque de provoquer un avortement par amniocentèse n'étant guère plus élevé que le risque d'avortement d'une grossesse en général.

Dans le rapport officiel sur le diagnostic prénatal mentionné ci-dessus, il est écrit que "les complications de l'amniocentèse sont rares, exceptionnelles pour la mère, extrêmement rares pour le foetus". Cependant, il est clair que l'amniocentèse ne devra être pratiquée que s'il y a bien un risque réel d'anomalie chromosomique, de trouble métabolique ou d'un dé-

faut du tube neural tel que l'enfant à naître aura un handicap sévère avec des malformations congénitales, des désordres métaboliques graves et/ou une arriération mentale.

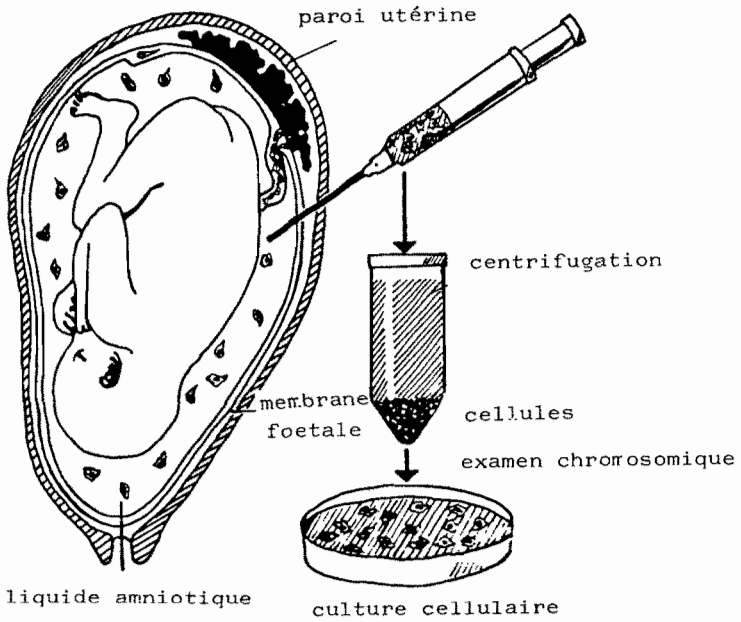
L'échantillon est prélevé comme montré figure 29. L'aiguille pénètre à travers la peau et la paroi utérine, dans la plupart des cas, sans anesthésie locale car l'expérience a appris que ce n'est pas plus douloureux que l'injection préalable de l'anesthésique local.

Le liquide amniotique est prélevé entre la 14^{ème} et la 15^{ème} semaine de gestation, le plus souvent vers le 100^{ème} jour après le premier jour des dernières règles. La raison pour laquelle on ne prélève pas le liquide amniotique plus tôt est que sa quantité est insuffisante (100-200 ml) jusque vers la 14^{ème}/15^{ème} semaine de gestation, où il est possible de prélever 15 ml de liquide sans risque.

On localise le fœtus, le placenta et le liquide amniotique par échographie ultrasonique. La ponction est faite là où se trouve le liquide amniotique, dans la cavité utérine, entre la paroi utérine et le fœtus. L'aiguille peut être suivie sur l'écran afin de prévenir tout dommage au fœtus ou au placenta. On recueille environ 15 ml de liquide amniotique et la totalité de l'opération, y compris l'échographie, n'a pas demandé plus de 15 minutes. L'examen peut se faire en externe, sans hospitalisation. Habituellement la patiente quitte le service 15 à 20 minutes après le prélèvement du liquide amniotique.

Les cellules de ce liquide amniotique proviennent à la fois de la membrane foetale et du fœtus lui-même. Elles sont mises en culture dans un milieu spécial à 37°C ; plus tard, des préparations en sont faites pour examen au microscope et agrandissement photographique. Les chromosomes peuvent être comptés, mesurés et étudiés pour déceler toute anomalie chromosomique. Les cellules peuvent être aussi cultivées et multipliées dans le but d'en obtenir une quantité suffisante pour des études biochimiques à la recherche d'un désordre métabolique. Dans le liquide amniotique, on peut encore déterminer le taux d'une protéine appelée alpha-foeto-protéine. Celui-ci est augmenté dans les défauts du tube neural et les arrêts de développement du cerveau.

Fig. 29



Ce schéma montre la technique utilisée pour prélever le liquide amniotique, 100 jours environ après le premier jour des dernières règles, pour culture des cellules, examen chromosomique et souvent d'autres investigations biochimiques.

En règle générale, il faut attendre 2 à 3 semaines pour qu'à partir du liquide amniotique prélevé, il soit possible de connaître le caryotype du foetus. Il faut 3 à 6 semaines, dans les troubles métaboliques, pour obtenir des résultats interprétables. Dans quelques rares cas, on n'obtient pas la croissance cellulaire à partir du liquide amniotique et une nouvelle tentative doit être faite ; la ponction peut être refaite une semaine après la première.

Il faut bien souligner que l'examen des cellules foetales à partir du liquide amniotique ne peut servir qu'à déterminer les types d'anomalies congénitales et d'arriération mentale recherchés. Cet examen ne pourra exclure la présence d'autres anomalies congénitales. Jusqu'à présent, le liquide amniotique ne permet que le dépistage d'aberrations chromosomiques, de défauts du tube neural ou de certains désordres métaboliques. Il est possible qu'ultérieurement, l'échographie foetale permette de reconnaître les malformations cardiaques, rénales et des membres.

Lorsque le foetus a une aberration chromosomique, un désordre métabolique ou un défaut du tube neural qui se traduit par un handicap physique sévère et/ou une arriération mentale, un avortement peut être proposé. Celui-ci est habituellement réalisé par injection d'une hormone (prostaglandine) qui déclenche l'expulsion du foetus.

Après l'avortement certaines femmes peuvent sombrer dans une dépression mentale du fait que le foetus ait présenté une affection héréditaire ; ceci est surtout vrai s'il s'agit de la première grossesse.

Pour cette raison, il faut que le conseil génétique donné avec le diagnostic foetal d'aberration conduisant à un avortement montre bien aux parents que le foetus avec aberration chromosomique, désordre métabolique ou défaut du tube neural, n'est en aucun cas un monstre. Il est aussi important d'expliquer aux parents leurs chances réelles d'avoir un enfant normal à la prochaine grossesse. En tout cas, il est sage de s'assurer qu'ils connaissent la probabilité d'avoir un enfant normal et le risque d'une nouvelle gestation d'un foetus malformé.

La mère qui ne souhaiterait pas l'avortement d'un foetus avec désordre métabolique, aberration chromosomique ou défaut du tube neural, doit recevoir une information précise sur l'aide qu'elle peut obtenir dans l'avenir

en sorte que l'enfant handicapé qui va naître puisse, selon ses possibilités, avoir le meilleur développement.

Les parents doivent savoir qu'un soutien ne leur sera pas ménagé s'ils décident de laisser la grossesse suivre son cours, en dépit du diagnostic d'aberration chromosomique du fœtus par l'examen génétique prénatal.

DONNEES SUR LA PRATIQUE ACTUELLE DE L'EXAMEN GENETIQUE PRENATAL

Pour une population de 5 millions d'habitants au Danemark, il y eut :

- 8 examens prénataux en 1979,
- 31 en 1971,
- 2154 en 1978,

soit au total depuis 1970 : plus de 5000.

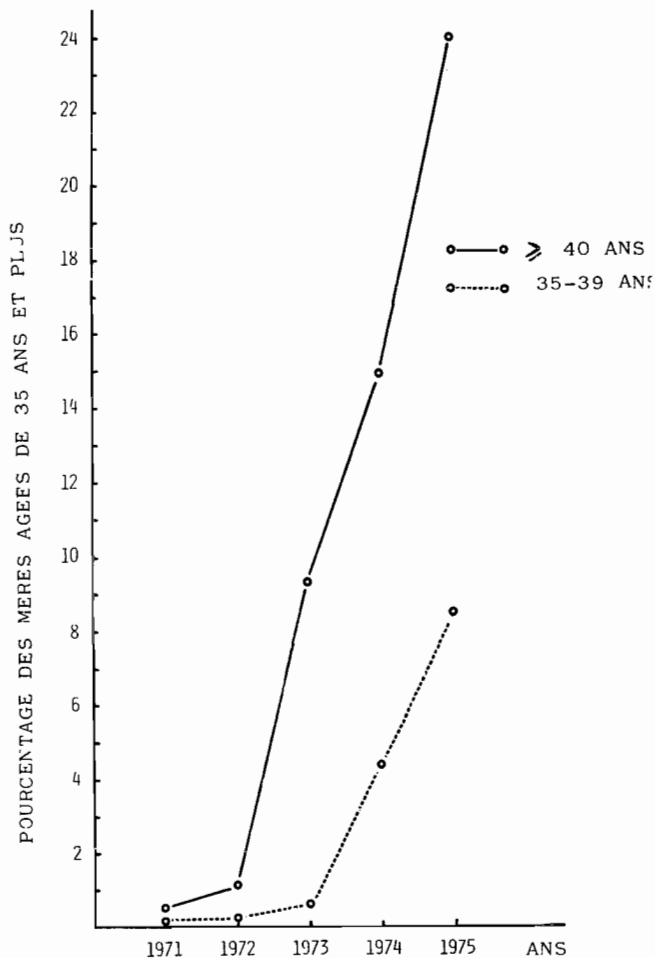
Une aberration chromosomique donnant une arriération mentale a été trouvée chez 1,5% des fœtus, avec une fréquence de 2,5% pour les mères qui avaient déjà eu un enfant trisomique 21, 1,5% pour les femmes de 35 à 39 ans et 5% pour les femmes de 40 ans et plus. Ces fréquences sont en bonne corrélation avec les chiffres donnés dans d'autres Pays. A la suite des examens cytogénétiques prénataux effectués aux Etats-Unis et en Europe, le risque moyen d'avoir un enfant avec aberration chromosomique a été établi à 1,5% pour les mères âgées de 35 à 39 ans et 5% pour les mères âgées de 40 ans et plus.

Qui est concerné par l'examen cytogénétique ou biochimique prénatal ?

- 1/ Les mères de 35 à 39 ans, avec un risque de 1,5% d'avoir un enfant avec aberration chromosomique et les mères de 40 ans et plus pour lesquelles le risque est de 5%. Lorsque le père a plus de 50 ans, le risque de trisomie 21 est légèrement augmenté et, comme pour les mères de 35 ans et plus, il y a indication d'un examen génétique prénatal.
- 2/ Lorsqu'il y a eu précédemment un enfant trisomique 21, le risque d'en avoir un second est augmenté. L'examen prénatal est indiqué. De même le risque est légèrement accru pour les parents qui ont eu préalablement

Fig. 30

Ces courbes montrent l'évolution entre 1971 et 1975 du pourcentage des femmes enceintes dans les deux classes d'âge : 35-39 et 40 ans et plus, qui ont bénéficié de l'examen chromosomique prénatal indiqué par leur âge.



Quand on sait qu'à 40 ans et plus le risque d'avoir un enfant porteur d'une aberration chromosomique est entre 5 et 6%, on conçoit que, bien qu'entre 1971 et 1975, le pourcentage des examens prénataux dans cette classe d'âge soit passé de 0,5 à 24%, il reste à faire un effort d'information et d'équipement pour l'examen prénatal.

un enfant avec une aberration autosomique donnée comme, par exemple, les syndromes de Patau ou d'Edwards (pages 61 et 62), l'examen prénatal est alors indiqué.

- 3/ Lors d'une aberration structurale chromosomique chez l'un des parents il y a indication d'un examen chromosomique prénatal.

Il s'agit, le plus souvent, d'une translocation équilibrée avec échange de matériel chromosomique entre deux chromosomes ou de fusion en un seul de deux chromosomes différents.

Une personne avec une telle translocation équilibrée n'a pas d'anomalies physique ni mentale, mais présente un risque accru d'être le père d'un enfant ou de donner naissance à un enfant avec une aberration chromosomique non équilibrée, c'est-à-dire avec excès ou défaut de matériel chromosomique.

Dans presque tous les cas, cela conduit à la naissance d'un enfant retardé mental avec différentes malformations congénitales.

- 4/ Lorsque l'un des parents est porteur d'une mosaïque chromosomique, l'examen chromosomique prénatal est indiqué. Dans une mosaïque, une partie des cellules du corps, ne serait-ce quelques pour cent, ont un excès ou un défaut de matériel chromosomique ; le reste des cellules est de caryotype normal. Si le déséquilibre n'est présent que dans très peu de cellules, cela n'a aucune influence sur le développement physique et mental du porteur, mais il en va tout autrement si l'ovule ou le spermatozoïde qui sera fécondé présente cette anomalie chromosomique, l'enfant qui naîtra aura cette aberration dans toutes ses cellules. Autosomiques, ces aberrations entraînent une arriération mentale et l'avortement peut être proposé.

- 5/ Après concertation avec le laboratoire cytogénétique, un examen chromosomique prénatal peut s'imposer devant d'autres anomalies chromosomiques que celles déjà mentionnées.

- 6/ La crainte extrême de pouvoir avoir un enfant avec une anomalie chromosomique ou des malformations congénitales est parfois admise comme suffisante pour justifier l'examen chromosomique prénatal.

EXAMEN PRENATAL DANS LES AFFECTIONS HEREDITAIRES LIEES AU SEXE

Pour les mères conductrices d'une affection héréditaires dite liée au sexe, comme l'hémophilie, la dystrophie musculaire de Duchenne et autres désordres qui n'apparaissent que chez les garçons et sont transmises par les femmes, ainsi qu'il a été montré page 13, on peut utiliser l'examen chromosomique prénatal pour déterminer si le foetus est un garçon ou une fille. Lorsque c'est un garçon, les parents peuvent considérer la possibilité d'avortement.

Récemment, la foetoscopie et des dosages immunologiques ont permis le diagnostic d'hémophilie in utero rendant ainsi possible de discuter un éventuel avortement sélectif des garçons hémophiles.

EXAMEN PRENATAL DANS LES ERREURS METABOLIQUES INNEES

Parmi les symptômes les plus souvent rencontrés dans les désordres métaboliques innés figurent : l'arriération mentale, la paralysie cérébrale (lésion cérébrale), la cécité, la surdité, les lésions chroniques du foie et des reins. Ces affections mènent souvent à une invalidité physique et/ou mentale et à la mort durant les premiers jours ou mois de la vie.

Des 600 affections métaboliques congénitales environ dont on connaît aujourd'hui l'erreur métabolique de base, à peu près 60 sont décelables par l'analyse biochimique des cultures cellulaires obtenues à partir du liquide amniotique, mais contrairement aux aberrations chromosomiques, certaines de ces maladies peuvent être traitées, par exemple, en suivant un régime comme pour la phénylcétonurie (Maladie de Folling). Cette maladie se rencontre chez 1 nouveau-né pour 10.000. Si ces enfants sont soumis très tôt à un régime contenant très peu d'un acide aminé, la phénylalanine, ils se développent normalement ou presque.

Lorsqu'une femme a donné naissance à un enfant qui est peut être atteint d'une affection métabolique, il est important de l'examiner d'une façon approfondie afin de déterminer le type d'erreur innée du métabolisme dont il s'agit. C'est indispensable pour savoir si un examen biochimique prénatal est nécessaire pour les grossesses suivantes.

Le conseil génétique doit être donné à toutes les femmes qui ont eu un enfant atteint d'une affection métabolique ou qui connaissent une telle affection dans leur parenté.

C'est seulement la connaissance précise du diagnostic obtenu par l'étude des sujets atteints et parfois de leurs parents qui permettra de savoir s'il est raisonnable de recourir au diagnostic prénatal en fonction du risque de donner naissance à un enfant porteur d'un désordre métabolique de malformations congénitables et/ou d'une arriération mentale.

EXAMEN PRENATAL DANS LE CAS D'UNE ANOMALIE POSSIBLE DU TUBE NEURAL

Quand on suspecte le foetus d'avoir une malformation du tube neural, c'est-à-dire un développement incomplet du cerveau ou un défaut du tube neural, on prélèvera un échantillon du sang de la mère et du liquide amniotique afin d'en déterminer la teneur en alpha-foeto-protéine. Un taux élevé de cette protéine est trouvé chaque fois que le foetus présente une telle malformation et, dans cette éventualité, l'avortement peut être proposé.

La fréquence à la naissance des enfants avec un défaut du tube neural est de 1 pour 1000 et, après la naissance d'un enfant atteint, le risque est de 5% pour l'enfant suivant. Si deux enfants sont nés avec un défaut du tube neural, le risque pour le troisième est de 10%.

Les lecteurs concernés par l'une des catégories mentionnées ci-dessus devraient en parler avec leur médecin de famille, leur obstétricien ou avec tout médecin, au début de la grossesse afin de savoir s'il faut envisager l'examen prénatal du liquide amniotique. Il faut que la demande pour cet examen soit faite dès que possible pendant la grossesse puisque le prélèvement devra en être fait vers le 100^{ème} jour après le premier jour des

règles. Jusqu'à présent, peu de parents concernés par les catégories mentionnées ont utilisé la possibilité d'un examen prénatal pour éviter d'avoir un enfant retardé mental ou/et avec des malformations graves dues à une aberration chromosomique, une erreur métabolique ou un défaut du tube neural.

Il est particulièrement important de faire l'examen prénatal des femmes âgées de 40 ans et plus, de celles qui ont eu précédemment un trisomique 21 ou un enfant avec une quelconque anomalie autosomique et lorsque l'un des parents est porteur d'une anomalie chromosomique structurale héréditaire le plus souvent une translocation.

Comme précisé ci-dessus, d'autres indications existent, telles les affections héréditaires liées au sexe, le risque de défaut du tube neural, les maladies métaboliques congénitales, les mères âgées de 35 à 39 ans et les pères de 50 ans et plus. Une information complète sur les possibilités du diagnostic prénatal diffusée aux médecins et à la population en général semble indispensable.

ETUDE DU RAPPORT COÛT-BENEFICE DU DIAGNOSTIC PRENATAL

Il est détestable de discuter de l'intérêt économique, pour la société, du dépistage prénatal du foetus, susceptibles de grandir avec des malformations graves et une arriération mentale.

Il vaudrait mieux, naturellement, envisager ces investigations du point de vue des parents, à seule fin de leur épargner l'épreuve psychologique que représente, dans presque tous les cas, le fait d'élever un enfant arriéré mental et atteint de malformations congénitales graves.

En tenant compte de l'extension nécessaire des services de cytogénétique dans chaque région et des dépenses relativement élevées des examens cytogénétiques et biochimiques, il est certainement utile de savoir si cet effort est économiquement rentable pour la société. De ce point de vue, il suffit de comparer le coût de l'amniocentèse et de l'examen chromosomique, au total : 1700 couronnes danoises (Kr), plus l'avortement : 1100 Kr, soit en francs français de l'ordre de 3.000 frs, avec les dépenses néces-

saires au maintien d'un enfant arriéré mental qui sont 25 fois plus élevées, soit : 75.000 Kr par an, en sachant qu'un trisomique 21 a actuellement une espérance de vie de 30 à 40 ans.

Les études récentes du rapport coût/bénéfice du diagnostic prénatal publiées au Danemark montrent que la société diminue ses dépenses en proposant un examen chromosomique à toutes les femmes de 40 ans et plus. C'est d'ailleurs vrai aussi pour les femmes de 35 à 39 ans.

Selon Margareta MIKKELSEN, l'examen prénatal des 3500 femmes enceintes de 35 ans et plus au Danemark chaque année pourrait prévenir éventuellement la naissance de 21 trisomiques 21. Elever ces enfants coûterait à la société environ 13 millions de couronnes, alors que les dépenses pour l'examen prénatal s'élèveraient à 9 millions de couronnes, d'où une épargne de 4 millions de couronnes.

A l'âge de 40 ans et plus, l'examen chromosomique prénatal des 600 femmes enceintes de ce groupe par an, pourrait économiser à la société 3 millions de couronnes.

L'AMNIOCENTESE PRECOCE

L'amniocentèse précoce permet de diagnostiquer certains handicaps graves de l'enfant avant la naissance. Les examens sont effectués directement sur le liquide amniotique prélevé par amniocentèse afin de détecter une erreur métabolique ou bien après culture des cellules foetales qu'il contient afin de reconnaître une anomalie chromosomique.

L'amniocentèse précoce est réalisée par un obstétricien entraîné, après une échotomographie, à la 17^{ème} semaine de grossesse.

Les accidents sont rares. Ce peut être la survenue d'une fausse couche dans 0,5% des grossesses ponctionnées. Cet examen doit être réservé cependant aux femmes chez qui existe un risque important d'anomalie foetale et la recommandation d'une consultation génétique avant toute amniocentèse précoce.

Les indications :

1/ Dans 90% des diagnostics est recherchée une anomalie chromosomique foetale.

Une prise en charge par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs salariés permet la gratuité de cet examen dans certaines situations.

- a) Chez les femmes ayant 38 ans et plus à la date de la ponction, 3,5% des caryotypes anormaux sont observés.
- b) L'existence d'un remaniement de la structure des chromosomes chez l'un des parents, le taux d'anomalie du caryotype foetal est de l'ordre de 10%. (A)
- c) La survenue à une grossesse antérieure d'une anomalie chromosomique par malségrégation lors de la méïose (par exemple trisomie 21), le risque de récurrence est d'environ 1%.

- 2/ Les antécédents de maladies récessives liées à l'X. Le sexe foetal est établi par le caryotype. Il s'agit ensuite de différencier le foetus mâle atteint d'un foetus mâle sain.
- 3/ Les anomalies de fermeture du tube neural. Après la naissance d'un enfant présentant une anencéphalie ou un spina bifida ouvert, le risque de récurrence d'une telle anomalie est de l'ordre de 3 à 5%. On peut faire le diagnostic de cette récurrence en dosant les alpha foeto protéines dans le liquide amniotique. Cependant le taux des alpha foeto protéines dans le sérum maternel suffit pour faire le diagnostic.
- 4/ Le diagnostic de certaines maladies métaboliques par culture des cellules foetales et dosage du déficit enzymatique.

Cet examen a eu le mérite le plus souvent de vérifier la normalité du caryotype et donc de permettre des grossesses normales chez des couples inquiets qui n'auraient peut être jamais eu d'enfants.

AVORTEMENTS ET ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Près de 30% de tous les ovules fécondés sont perdus par avortement spontané ; dans de nombreux cas, l'avortement se produit peu après la nidation de l'oeuf fécondé dans l'utérus et ne peut être perçu par la femme. Environ 17% des grossesses se terminent par une fausse couche spontanée reconnue et déclarée.

Il y a près de 8000 avortements spontanés au Danemark. Dans la moitié de ces avortements, on met en évidence une aberration chromosomique et l'échec de la grossesse est, bien sûr, dû, pour une grande part, à l'anomalie chromosomique. Près de 25% de ces aberrations chromosomiques sont les foetus avec syndrome de Turner, par absence d'un chromosome X dans le caryotype. C'est pratiquement la seule anomalie des gonosomes observée dans les produits d'avortement spontané. Le reste (soit 75%) est presque entièrement représenté par des aberrations autosomiques.

Dans ces cas, le foetus serait soit mort-né, soit né avec des malformations congénitales et une arriération mentale. Un généticien, HAMERTON, a calculé que 60% des foetus trisomiques 21 disparaissent en avortement spontané et, pour de nombreuses aberrations des autosomes, la fréquence des avortements est de l'ordre de 90 à 100%. Ainsi, la grande majorité des foetus avec aberration des autosomes et une grande partie des foetus avec syndrome de Turner évoluent vers l'avortement ou sont morts-nés. Dans ces conditions, la fréquence des aberrations chromosomiques parmi les enfants nés vivants est seulement de 0,6% comparée à 9% si l'on tient compte des avortements enregistrés.

Le fait que près de la moitié des avortements spontanés présentent des aberrations chromosomiques est une donnée importante à considérer lorsqu'un couple consulte pour une menace d'avortement.

Le risque est de 50% pour le fœtus menacé d'avortement, d'avoir une aberration chromosomique et lorsqu'il s'agit du premier avortement le risque d'avortement à la prochaine grossesse est de 20%. Après deux avortements successifs, le risque d'avortement de la grossesse suivante est de 40% et après le troisième le risque monte à 70%.

Après deux avortements et plus, il est bon d'examiner les deux parents, car une aberration chromosomique structurale peut être responsable. Si elle est découverte, un examen chromosomique prénatal est indiqué à la prochaine grossesse pour dépister un fœtus porteur d'une aberration chromosomique non équilibrée responsable d'arriération mentale et de malformations congénitales graves.

CONSEIL GENETIQUE ET ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

L'information préventive et le conseil génétique sont appelés à jouer un rôle de plus en plus grand dans le secteur de la santé. Ceci est particulièrement mis en valeur au Danemark dans le rapport de 1977 concernant les méthodes de diagnostic génétique prénatal et celui du Ministère de la Santé en 1978, portant sur l'opportunité du Conseil génétique aux parents lors de grossesse à risque d'aberrations et malformations congénitales. Dans chaque région devrait se trouver un laboratoire de cytogénétique et une équipe d'information comprenant des représentants des services de cytogénétique, d'obstétrique, de gynécologie, de pédiatrie, des institutions médico-pédagogiques et psychiatriques.

Les généralistes devraient pouvoir trouver auprès d'eux la possibilité de consultations spécialisées et le centre de documentation et de formation continue indispensable pour diminuer les risques d'affection héréditaire par le conseil génétique et le diagnostic prénatal.

Le Conseil génétique requiert de celui qui l'exerce beaucoup de temps, de patience, d'expérience et de doigté à se mettre à la portée du demandeur.

Les parents qui cherchent information et conseil lorsqu'il y a risque d'avoir un enfant malformé et/ou arriéré mental sont angoissés et particulièrement sensibles. Ils doivent, autant que possible, d'abord être tranquilisés pour suivre et comprendre l'information. Celle-ci doit être donnée par écrit comme de vive voix ; ils pourront ainsi en reprendre l'examen à la maison. Le Conseil génétique devrait comporter deux entretiens consécutifs en présence des deux parents chaque fois. Donné par un praticien, pressé par de nombreux consultants et des charges multiples, il ne peut que mener à des malentendus, faute de prendre le temps d'expliquer le problème génétique.

En somme, il est souhaitable d'avoir un entretien avec votre médecin ou tout autre spécialiste dans le but d'écarter toute aberration chromosomique ou erreur innée du métabolisme qui conduisent à la naissance d'un enfant malformé et/ou arriéré mental :

- 1/ lorsque vous avez 35 ans et plus,
- 2/ lorsque vous avez eu antérieurement un enfant retardé mental,
- 3/ lorsque vous ou le père de l'enfant est porteur d'une aberration chromosomique,
- 4/ lorsque vous avez eu un ou plusieurs avortements spontanés,
- 5/ lorsque vous avez antérieurement eu un ou plusieurs enfants morts nés,
- 6/ s'il y a deux cas ou plus de retard mental parmi vos parents proches ou ceux de votre mari,
- 7/ s'il y a une myopathie, hémophilie ou autre affection liée au sexe dans votre famille,
- 8/ s'il y a plusieurs cas de malformations congénitales parmi vos parents et,
- 9/ si vous avez eu un ou plusieurs enfants avec des malformations congénitales.

CARTE GENIQUE DE L'HOMME

(d'après l'Atlas des Maladies chromosomiques)

Localiser le code d'un enzyme à un segment chromosomique précis n'a été possible que grâce à une étude menée en coopération avec les familles, les porteurs d'une anomalie chromosomique.

L'activité de ces enzymes peut être dosée, elle sera triplée lors d'une trisomie ou bien diminuée de moitié lors d'une délétion du segment chromosomique correspondant. C'est ce qu'on appelle un effet de dosage génique. Inversement un résultat anormal de l'activité enzymatique désignera le chromosome portant la localisation génique. Nous donnons ici le nom de l'enzyme et le numéro du chromosome qui le code.

chromosome n° 1	{FH	fumarate hydratase
	{GUK	guanylate kinase
" n° 2	ACPI	phosphatase acide 1
" n° 7	GUSB	bêta-glucuronidase
" n° 8	GSR	glutathione réductase
" n° 9	{GALT	galactose-1-phosphate uridyl transférase
	{AK1	adénylate kinase 1
" n° 10	{HK1	hexokinase 1
	{GOT1	glutamate oxaloacétate transaminase soluble
" n° 11	{CAT	catalase
	{LDHA	lactate déhydrogénase A
" n° 12	{GAPD	glycéraldéhyde-3-phosphate déhydrogénase
	{TPI	triosephosphate isomérase
	{LDHB	lactate déhydrogénase B
" n° 13	ESD	estérase D
" n° 14	NP	nucléoside phosphorylase
" n° 15	PK3	pyruvate kinase-3
" n° 16	APRT	adénine phosphoribosyltransférase
" n° 18	PEPA	peptidase A
" n° 20	ADA	adénosine deaminase
" n° 21	SOD1	superoxyde dismutase

Le déséquilibre constaté de l'équilibre génique laisse poindre l'espoir d'une correction thérapeutique efficace.

APPENDICE

NECESSITES ET IMPLANTATION DES LABORATOIRES DE CYTOGENETIQUE

De l'étude de la distribution géographique des cas diagnostiqués d'aberrations chromosomiques au Danemark, tant pour le syndrome de Klinefelter (avec un chromosome X supplémentaire) que pour le syndrome d'Edwards (trisomie 18) ou pour le syndrome de Patau (trisomie 13) inscrits au Registre Central de la Cytogénétique danoise, il apparaît que la probabilité de diagnostiquer ces aberrations chromosomiques est inversement proportionnelle à la distance de l'hôpital au plus proche laboratoire de cytogénétique. On peut dire que dans un rayon de 100 km autour du laboratoire où l'hôpital coopère activement, les diagnostics sont obtenus bien plus fréquemment que dans les hôpitaux plus éloignés ou peu coopératifs.

Pour le diagnostic prénatal, le facteur distance est encore bien plus évident que pour les simples caryotypes. A moins de 50 km du laboratoire de cytogénétique, la fréquence des examens chromosomiques prénataux est, au Danemark, de 30 pour 100.000 habitants, entre 50 et 100 km : 14 pour 100.000 et au-delà de 100 km : 8 pour 100.000 habitants.

Il ne fait pas de doute que les hôpitaux, en particulier les services de pédiatrie et d'obstétrique et les institutions pour handicapés mentaux doivent travailler en étroite collaboration avec le laboratoire de cytogénétique afin d'approfondir les aspects cliniques des recherches cytogénétiques. Idéalement, il faudrait un laboratoire de cytogénétique par région.

Le Danemark, par exemple, possède sept laboratoires de cytogénétique : à Copenhague et dans deux régions du Jutland, mais ils font défaut dans d'autres parties du pays.

Dans tous les pays, existe le besoin de faciliter l'accès aux examens cytogénétiques, que ce soit pour les nouveaux-nés avec de possibles anomalies chromosomiques, pour dépister les familles à risques, porteuses d'aberrations chromosomiques structurales héréditaires, ou pour déterminer les anomalies chromosomiques des arriérés mentaux.

Les centres de cytogénétique de ce type pourront conseiller les parents d'enfants atteints, traiter, mais aussi conseiller et aider les personnes victimes d'aberrations chromosomiques. Il faut ajouter le besoin en conseil génétique pour toutes les affections héréditaires, en enseignement et en information pour les praticiens, les services sociaux et la population générale sur les possibilités de mesures préventives en génétique, d'examen prénatal cytogénétique aussi bien que biochimique.

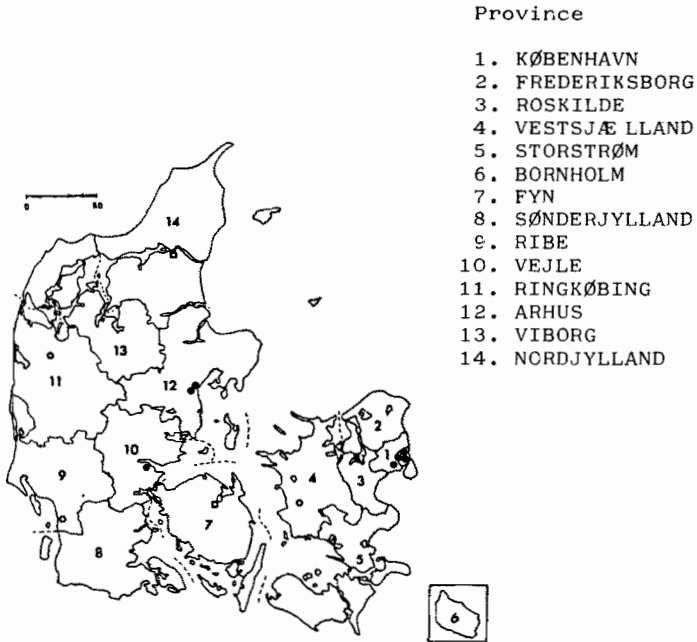
Fig. 31

D'une étude au Registre Central de Cytogénétique danois portant sur le niveau socio-économique des mères qui ont bénéficié d'un examen cytogénétique prénatal jusqu'en 1975, il apparaît un biais en faveur des mères de milieux aisés qui ont plus souvent bénéficié du diagnostic prénatal que celles des milieux plus défavorisés. Dans les classes sociales aisées, la fréquence des mères qui eurent un examen cytogénétique prénatal était de 90 % comparé à 63 % attendu ; dans la classe la plus pauvre, la fréquence n'était plus que de 10 % alors qu'on attendait 37 %.

Ces constatations amènent à penser que l'information n'est pas assez répandue, en particulier celle accessible, quelles que soient l'instruction et la profession. Les possibilités actuelles d'examen chromosomique prénatal demandent à être mises à la disposition des généralistes, des spécialistes et autres praticiens de diverses disciplines ; de même que la grande presse et la télévision devraient les faire connaître d'une façon raisonnable et avant tout responsable.

Fig. 31

- Laboratoires de cytogénétique actuels
- □ Suggestion d'implantation de nouveaux laboratoires de cytogénétique
- Villes universitaires nécessitant de nouveaux laboratoires de cytogénétique.



Répartition des laboratoires actuels de cytogénétique au Danemark et des villes universitaires ou autres où l'implantation de nouveaux laboratoires de cytogénétique serait nécessaire.

LE DIAGNOSTIC PRENATAL
ET
LE CONSEIL GENETIQUE EN FRANCE

La fréquence des maladies génétiques pouvant être transmises est estimée à environ 1 à 2% des naissances. Il ne faut donc pas s'inquiéter outre mesure. Cependant des couples ou des personnes peuvent s'interroger sur les risques éventuels encourus par la descendance qu'ils pourraient avoir. En effet, un ou les deux membres du couple peuvent être porteurs d'une maladie, d'un handicap, d'une malformation qu'ils redoutent de transmettre à leur enfant. Cette maladie peut aussi avoir atteint un ou plusieurs collatéraux ou des ascendants, quelquefois les futurs parents appartiennent à la même famille, peuvent être cousins par exemple et avoir des ancêtres communs plus ou moins proches.

Ces couples doivent s'ouvrir à leur médecin traitant de ces préoccupations avant toute grossesse et le médecin leur donnera toutes les indications nécessaires pour les orienter vers une consultation de génétique.

Dans d'autres cas, alors qu'il n'y avait pas d'antécédents particuliers, un couple a eu un enfant mort-né, malformé ou la femme a présenté une ou plusieurs fausse-couches inexplicables ; là encore une information doit être demandée au généticien avant la prochaine grossesse.

On sait enfin que le risque d'anomalie chromosomique et en particulier de trisomie 21 (Mongolisme), augmente avec l'âge et qu'à partir de 38 ans ce risque est suffisamment important pour envisager un diagnostic prénatal par amniocentèse à la 14ème semaine de grossesse. Cet examen consiste à prélever à l'aide d'une seringue, un peu de liquide amniotique dans lequel baigne le fœtus. Les cellules de l'enfant que contient le liquide sont étudiées au laboratoire pour savoir si celui-ci est ou non porteur d'une anomalie des chromosomes.

Après la naissance on peut dépister au 5ème jour deux affections relativement rares : la Phénylcétonurie et l'Hypothyroïde qui ne donne aucun signe à la naissance mais peuvent être dépistées par l'examen du prélèvement de quelques gouttes de sang recueillies au talon du nouveau-né. Si l'enfant est porteur de ces maladies il peut, grâce à ce dépistage systématique précoce, être traité rapidement et l'on peut éviter ainsi les complications cérébrales redoutables qu'entraînent inévitablement ces affections. Cet examen est maintenant pratiqué systématiquement et pratiquement sur tous les nouveaux-nés.

Professeur R. BOSCHETTI

L'U.N.A.P.E.I.

L'Union Nationale des Associations de Parents d'Enfants Inadaptés fondée en 1960, reconnue d'utilité publique en 1963, regroupe actuellement 648 associations totalisant 63.000 adhérents (parents et amis) répartis sur tout le territoire français.

SES BUTS

- . Unir, Fédérer, Promouvoir les associations de parents de personnes handicapées mentales.
- . Assurer la protection et la défense des intérêts des personnes handicapées.
- . Apporter aux familles l'appui matériel et moral dont elles ont besoin.
- . Représenter, chaque fois qu'une action collective doit être exercée, les personnes handicapées et les parents auprès des pouvoirs publics et de l'opinion publique.

SES MOYENS

UN SERVICE JURIDIQUE

Il étudie et suit les questions d'ordre législatif, statutaire, réglementaire et administratif concernant les associations et les établissements, anime et coordonne les associations tutélaires, conseille les familles adhérentes.

UN SERVICE DE DROIT SOCIAL

Il étudie les documents juridiques et législatifs, informe et conseille, assure le suivi de la loi d'orientation, gère les dons et legs aux associations.

UN SERVICE DE "PRESTATIONS"

Il gère un contrat groupe d'assurance sur la vie destiné aux parents et une mutuelle complémentaire.

UN SERVICE DE DOCUMENTATION TECHNIQUE ET SOCIALE

Il réalise et gère les documents sur l'U.N.A.P.E.I. et le handicap destiné aux adhérents et au grand public.

UN SERVICE DE FORMATION-VIE ASSOCIATIVE

Il assure la formation des bénévoles des associations ainsi que l'animation de celles-ci.

Pour tous renseignements ou documentation : U.N.A.P.E.I.

15, rue Coysevox
75018 PARIS

Tél. 263.84.33, Poste 209

BIBLIOGRAPHIE CONCERNEE

- ECHAVIDRE (B.)
Débile toi-même
Paris : Fleurus, 1979.-167 p.
- GROUCHY (J.de)
Atlas des maladies chromosomiques
Paris : Masson, 1977.
- GROUCHY (J.de) et TURLEAU (C.)
Atlas des maladies chromosomiques
2ème éd.
Paris : Expansion scientifique
française, 1982.-489 p.
- LAMY (M.)
Génétique médicale
Paris : Masson, 1975.-264 p.
- L'HERITIER (Ph.)
Génétique
Paris : Masson, 1975.-314 p.
- MATHIEU (M.H.)
Mieux vaut allumer une lampe
que maudire l'obscurité
Och, 1981.-184 p.
- ROBERT (J.M.)
L'hérédité racontée aux parents
Paris : Le Seuil, 1978
- ROBERT (J.M.), PLANCHER (H.), GIRAUD (F.) et MATTEI (J.F.)
Génétique et cytogénétique clinique
Paris : Flammarion, 1977
- RUFFIE (J.)
Éléments de génétique générale et humaine
Paris : Masson, 1974.-104 p.
- TURPIN (R.) et LEJEUNE (J.)
Les chromosomes humains
Paris : Gauthier-Villars, 1965.-535 p.
-

CONSULTATIONS DE CONSEIL GENETIQUE

ILE DE FRANCE

Paris

Pr. J. FREZAL, Dr. M.L. BRIARD, Dr. J. KAPLAN, Dr. M. LE MERRER (Clinique de Génétique Médicale) (Pr. FREZAL) Hôpital des Enfants Malades - 149, Rue de Sèvres - 75730 Paris Cédex 15 - Tél. : 55.92.80, p. 3411

Pr. J. LEJEUNE, Dr. A. AURIAS, Dr. M. PRIEUR, Dr. O. RAOUL, Dr. M.O. RETHORE, Dr. P.M. SINET (Chaire de Génétique Fondamentale) Hôpital des Enfants Malades - 149, rue de Sèvres 75730 Paris Cédex 15 - Tél. 555.92.30, p. 3218

Dr. J. de GROUCHY - Laboratoire de Cytogénétique - Hôpital des Enfants malades - 149, rue de Sèvres - 75730 Paris Cédex 15
Tél. 555.92.80, p. 3353

Pr. J. LAFOURCADE, Dr. M.O. RETHORE Clinique de Pédiatrie - Hôpital de la Salpêtrière - 47-83, Bd de l'Hôpital - 75013 Paris - Tél. 584.14.12

Pr. Ch. ROUX, Pr. Agr. J.L. TAILLEMITE - Service d'Embryologie-pathologie et de Cytogénétique - Hôpital Saint-Antoine - 184, rue du Fg St-Antoine - 75571 Paris Cédex 12
Tél. 344.33.33, p. 2471, 2991

Pr. A. BOUE, Dr. J. BOUE - Centre International de l'Enfance - Château de Longchamp - Bois de Boulogne - 75016 Paris
Tél. 506.53.17

Dr. M.L. BRIARD - Maternité de Port Royal (Pr. R. HENRION) - 123, Bd de Port Royal - 75014 Paris
Tél. 329.21.21, p. 215

Dr. J. KAPLAN - Centre de Planning Familial M.G.E.N. - 34, Place Raoul Dautry - 75014 Paris
Tél. 329.12.12, p. 750

Créteil

Dr. M. LE MERRER - Service d'Obstétrique (Pr. GAUTRAY) - Centre Hospitalier Intercommunal - 36/40, Avenue de Verdun - 94010 Créteil Cédex - Tél. 898.91.80, p. 1194

Lévallois

Dr. M.O. RETHORE - Service de Pédiatrie (Pr. BOISSIERE) - Hôpital Notre-Dame du Perpétuel Secours 2, rue Kléber - 92309 LEVALLOIS-PERRET - Tél. 577.55.60

Saint-Germain-en-Laye

Dr. C. MISSIRLIU - Service de Pédiatrie (Dr. BONNETTO) - Centre Hospitalier - 4, rue de la Baronne Gérard - 78104 St-Germain-en-Laye - Tél. 973.92.01, p. 635

Versailles

Dr. M. POISSONNIER - Service de Pédiatrie - Pavillon Roland Bouchard Centre Hospitalier - 1, rue Richaud 78000 Versailles - Tél. 950.92.33, p. 432

ALSACE

Strasbourg

Pr. Agr. C. STOLL - Institut de Puériculture - Hôpital Civil - 43, rue de la Porte de l'Hôpital - 67000 Strasbourg - Tél. (88) 36.71.71, p. 3048

AQUITAINE

Bordeaux

Pr. J. BATTIN - Clinique de Pédiatrie et de Génétique médicale - Hôpital des Enfants - 168, Cours de l'Argonne 33000 Bordeaux - Tél. (51)90.92.21, p. 378

AUVERGNE-LIMOUSIN

Clermont-Ferrand

Pr. Agr. G. MALPUECH - Clinique Médicale Infantile - Hôtel Dieu - B.P. 69 63003 Clermont-Ferrand Cédex - Tél. (73) 26.83.25, p. 4435

BRETAGNE

Rennes

Pr. B. LE MAREC - Consultation de Génétique (Sc du Pr. SENECAI) - Hôpital Pontchaillou - 35000 Rennes - Tél. (99) 59.16.04, p. 723

Brest

Dr. L. TOUDIC - Consultation de Génétique (Sc du Pr. CASTEL) - Centre Hospitalier C.H.R. Hôpital Morvan 29000 N Brest

BOURGOGNE

Dijon

Mme le Dr. A. NIVELON-CHEVALIER - Consultation de Génétique - Hôpital des Enfants - Le Bocage - 10, Bd Mal. de Lattre de Tassigny - 21034 Dijon Cédex - Tél. (80)65.81.23, p. 3185

CENTRE

Tours

Pr. Ch. MORAINÉ - Unité de Génétique C.H.R. Bretonneau - 2, Bd Tonnelé 37044 Tours Cédex - Tél. (47)66.15.15, p. 3055

Nevers

Mme le Dr. A. NIVELON-CHEVALIER - Sc du Dr. KORMAN - Centre Hospitalier 1, Av. Colbert - 58000 Nevers
Tél. (86) 57.81.81

FRANCHE-COMTE

Besançon

Pr. Agr. A. NOIR - Clinique de Pédiatrie (Sc du Pr. RAFFI) C.H.R. - 2, Place St-Jacques - 25000 Besançon
Tél. (81) 82.80.23

LANGUEDOC-ROUSSILLON

Montpellier

Pr. H. BONNET, Dr. J. JALAGUIER - Service de Pédiatrie Néonatale - Hôpital St-Charles - 9, rue Auguste broussonnet - 34000 Montpellier - Tél. (67) 63.91.64, p. 663

LORRAINE

Nancy

Pr. M. PIERSON, Dr. S. GILGENKRANTZ, Service de Pédiatrie "B" - C.H.R. 29, Av. du Ml. de Lattre de Tassigny 54000 Nancy - Tél. (28) 24.69.89, p. 368

Pr. P. VERT, Dr. J. VIGNERON - Service de Médecine et de Réanimation Néonatales - Maternité Régionale "A. Pinard", rue du Dr. Heydenreich 54042 Nancy Cédex (F) - Tél. (8) 337.65.33

MIDI-PYRENEES

Toulouse

Pr. Agr. P. ROCHICCIOLI - Service de Pédiatrie et Génétique Médicale - Hôpital de Rangueil - Chemin de Val-lon - 31054 Toulouse Cédex
Tél. (61) 53.11.33; p. 3221

Pr. Agr. P. COLOMBIES - Centre de Transfusion Sanguine d'Hématologie et de Génétique Humaine - C.H.U. de Purpan - 31052 Toulouse Cédex
Tél. (61) 49.35.55, p. 275

NORMANDIE

Caen

Pr. R. VENEZIA - Consultation de Génétique - C.H.R. - Parc des Hospices 14033 Caen Cédex - Tél. (31)93.48.65

Rouen

Pr. Ph. TRON - Pavillon de Pédiatrie C.H.R. - Bd Gambetta - 76031 Rouen Cédex - Tél. (35) 88.81.81

NORD-PICARDIE

Lille

Pr. G. FONTAINE, Pr. J.P. FARRIAUX, Dr. R. WALBAUM, Dr. M.P. VANDELVE Clinique Pédiatrique et Génétique Médicale (Pr. G. FONTAINE) Service de Génétique et Maladies Héritaires du Métabolisme de l'enfant (Pr. J.P. FARRIAUX) - 6° Est - Hôpital Régional - 1, place de Verdun - 59017 Lille Cédex - Tél. (20) 51.92.80, p. 3425

Amiens

Pr. Ch. PIUSSAN - Pédiatrie I - C.H.R. - B.P. 3006 - 80030 Amiens Cédex - Tél. (22) 91.80.51, p. 3512

PAYS-DE-LA-LOIRE

Angers

Pr. L. LARGET-PIET - Unité de Génétique - Centre Robert Debré - Service Pédiatrie "A" C.H.U., 1, Avenue de l'Hôtel Dieu - 49000 ANGERS Tél. (41) 88.69.51, p. 4190

Nantes

Pr. F. GILLOT, Pr. P. de BERRANGER Clinique Médicale Infantile - Pavillon de la Mère et de l'Enfant - C.H.U. - Quai Moncoussu - 44035 Nantes Cédex - Tél. (40) 48.33.33, p. 3642

POITOU-CHARENTES

Poitiers

Dr. R. METTEY - Clinique Médicale Infantile (Sce du Pr. HOPPELER) - Hôpital Jean Bernard - B.P. 577 - 86021 Poitiers Cedex - Tél. (49) 46.65.50, p. 4190

PROVENCE-CÔTE D'AZUR

Marseille

Pr. F. GIRAUD, Pr. Agr. J.F. MATTEI, Dr. M. AUGET, Dr. A.M. FRANCES, Dr. H. MEYNAUD - Centre de génétique Médicale - Hôpital de la Timone - Bd J. MOULI. - 13385 MARSEILLE Cédex Tél. (91) 34.36.84, p. 4685

Toulon

Pr. F. GIRAUD - Service Consultation Externe - Centre Hospitalier Général 1208, Avenue du Colonel Picot - 83056 Toulon Cédex Tél. (94) 27.91.50

Manosque

Pr. Agr. J.F. MATTEI - Dispensaire P.M.I. - Consultation externe - 04100 Manosque - Tél. (92)72.03.18

Nice

Dr. J.C. LAMBERT, Dr. W. CHIARAMELLO Service de Pédiatrie (Pr. MARIANI) Hôpital de Cimiez - Avenue Victoria 06000 Nice - Tél. (93) 81.25.25, p. 338

RHONE-ALPES

Lyon

Pr. J.M. ROBERT, Pr. R. BOSCHETTI, Dr. M.P. CORDIER, Dr. M.J. JOLIVET, Dr. H. PLAUCHU - Service de Génétique Hôpital Dieu - Place de l'Hôpital - 69002 Lyon - Tél. (7) 842.70.80, p. 307

Pr. Agr. P. GUIBAUD - Hôpital Debrousse - 29, rue Soeur Bouvier 69322 Lyon Cédex - Tél. (7) 853.81.11, p. 4537

Pr. R. BOSCHETTI - Clinique Médicale Infantile - Hôpital Sainte-Eugénie 69230 Saint-Genis-Laval Tél. (7) 850.51.10, p. 306

Dr. H. PLAUCHU - Pavillon K - Hôpital Edouard Herriot - 5, Place d'Arsonval 69003 Lyon - Tél. (7) 853.81.11, p. 4537

Saint-Etienne

Pr. Agr. B. LURAS - Service de Pédiatrie, Pav. 11 - Hôpital Bellevue, Bd Pasteur - 42000 St-Etienne Tél. (77) 57.23.45

Grenoble

Pr. P. JALBERT, Dr. PISON, Dr. SELE Laboratoire de Génétique et de Cytogénétique - Hôpital des Sablons 38700 La Tronche- Tél. (75) 42.81.21 p. 4552

Dr. A. JOANNARD -Clinique Médicale Infantile, Pav. Latreille-C.H.R. 38700 La Tronche - Tél. (75) 42.81.22, p. 4873

Annecy

Mme le Dr. LE FRANCOIS - Centre Hospitalier, 1, Av. de Trésum - 74000 Annecy - Tél. (50) 52.81.21

Bourg-en-Bresse

Dr. AYRAL - Centre Hospitalier - 01000 Bourg-en-Bresse - Tél. (74) 21.22.07

Chambéry

Pr. R. BOSCHETTI - Centre Hospitalier - 7, square Massalaz 73000 Chambéry - Tél. (79) 62.93.70

Valence

Dr. CROTTON - Centre Hospitalier - Place de Laënnec - 26000 Valence Tél. (75) 43.45.00

