

Évolution des chromosomes en anneau chez l'homme

(à propos de 8 observations)

J.B. SAVARY et M. DEMINATTI.

L'étude en culture cellulaire d'une série de chromosomes en anneau dans l'Espèce Humaine met en évidence une instabilité des structures annulaires qui se traduit par des variations numériques et morphologiques des chromosomes r. Ces variations résultent d'accidents évolutifs classés en accidents de réplication (accidents « physiologiques ») et en accidents de disjonction (accidents « mécaniques »).

INTRODUCTION

Le chromosome normal est constitué d'un bras court et d'un bras long, réunis au niveau du centromère. D'après les considérations classiques (10), le chromosome en anneau (r = ring) résulte de 2 cassures affectant chacune, les bras chromosomiques, suivies de soudure entre les extrémités isolées par les cassures, tandis que les fragments acentriques dégèrent (cf. fig. 1). Dans ces conditions, le chromosome r, déficient pour une certaine portion du bras court et du bras long du chromosome originel, a une longueur inférieure à celle du chromosome homologue.

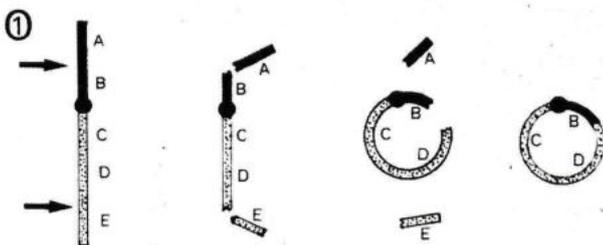


Fig. 1. — Formation théorique des chromosomes r. Le chromosome r résulte de cassures (→) sur chaque bras chromosomique, suivies de soudure entre les extrémités isolées par les cassures (B et D). Le chromosome r est, dans ces conditions, déficient pour la portion A du bras court, et pour la portion E du bras long du chromosome originel.

Parmi les remaniements chromosomiques, les chromosomes r occupent une position particulière due à leurs possibilités évolutives lors des cycles mitotiques (8, 9, 10). En effet, la réplication des chromosomes r ne se fait pas toujours sans accident et il arrive fréquemment que les structures annulaires soient l'objet de remaniements divers qui conduisent chez un même individu à une population d'anneaux de taille, de nombre et de structure variables. Par ailleurs, hormis les cas de chromosomes D en anneau (13r, 14r, 15r), (11), l'hétérogénéité des tableaux cliniques ne permet pas d'établir un phénotype caractéristique d'un type de chromosome r, et donc, la relation génotype-phénotype reste difficile à établir.

Dans ce travail, nous avons étudié l'évolution de structures chromosomiques annulaires: chromosomes 18r (3 cas), Xr (4 cas), 5r (1 cas). Cette analyse met en évidence une instabilité des structures annulaires qui se traduit par des variations numériques et morphologiques des chromosomes r suivant les cas cliniques, suivant les tissus d'un même individu, suivant les cellules d'un même tissu. Ces variations résultent d'accidents évolutifs que nous pouvons classer en **accidents de réplication** (accidents « physiologiques ») et en **accidents de disjonction** (accidents « mécaniques »).

MATERIEL ET METHODES

Le caryotype a été réalisé à partir de tissus différents (sang, peau, moelle osseuse), selon les techniques classiques (cf. tableau I).

Dans le cas du 5r, nous avons mesuré le chromosome r et comparé sa taille à celle des chromosomes du groupe B (chromosomes 4-5), afin d'établir un rapport de longueur et mettre ainsi en évidence le polymorphisme de taille du chromosome r. Par ailleurs, nous avons appliqué dans le cas du 5r, des techniques plus spécifiques d'identification chromosomiques (6-7).

- cellules à 45 chromosomes avec perte du chromosome r ;
- cellules normales à 46 chromosomes sans chromosome r ;
- cellules à 46 chromosomes sans chromosome r mais caractérisées par un chromosome marqueur (mar) ;
- cellules incomplètes ou hétéroplôides.

1) Variations numériques suivant le type de chromosome r étudié.

Les proportions des différents types cellulaires varient en fonction des cas étudiés (cf. tableau II).

Cas	Propositus				Sang	Moelle	Peau
	Nom	Age	Sexe	Caryotype			
18r	B. Natacha n° 222-68 (3)	7 mois	F	46, XX, 18r	+	—	—
	P. Sylvie n° 343-68 (2)	2 ans	F	46, XX, 18r	+	—	—
	B. Frédéric n° 385-69 (2)	1 an	M	46, XY, 18r	+	—	—
Xr	B. Claudine n° 238-67 (4)	15 ans	F	45, X/46, XXr	+	—	—
	D. Monique n° 114-67 (5)	31 ans	F	46, XX/46, XXr/45, XO	+	—	+
	P. Isabelle n° 822-70 (5)	10 ans	F	45, XO/46, XXr	+	—	+
	D. Mauricette n° 1047-71	22 ans	F	45, XO/46, XXr/46, XX	+	—	—
5r	L. Bruno n° 693 (1)	4 ans	M	46, XY, 5r/45, XY, 5r-/ 47, XY, 5r, 5r+ 46, XY, 5r-, mar.	+	+	+

Tableau I

Tissus examinés et anomalie caryotypique rencontrée chez les différents propositus.

RESULTATS

I. — Variations numériques des chromosomes r.

Sur l'ensemble de nos observations, **801 cellules** ont été analysées et se répartissent en 6 types cellulaires :

- cellules à 46 chromosomes dont 1 chromosome r ;
- cellules à 47 chromosomes dont 2 chromosomes r ;

Seuls les cas de chromosome Xr sont des mosaïcismes :

cellules normales 46, XX, cellules 46, XXr, cellules 45, XO, cellules 45, Xr.

Les cas d'autosomes en anneau (5r et 18r) présentent des cellules à 1 ou 2 chromosomes r ainsi que des cellules à 45 chromosomes sans chromosome r. Par ailleurs, seul le cas 5r fait apparaître des cellules caractérisées par un chromosome marqueur.

Cas	Types cellulaires rencontrés	Proportions des types cellulaires
Xr	Cellules 46, XX	4,7 %
	Cellules 46, XXr	43 %
	Cellules 47, XXrXr	0 %
	Cellules 45, XO	50 %
	Cellules 45, Xr	2,3 %
18r	Cellules normales à 46 chromosomes	0 %
	Cellules à 46 chromosomes dont un 18r	98 %
	Cellules à 47 chromosomes dont deux 18r	1 %
	Cellules à 45 chromosomes (perte du 18r)	1 %
5r	Cellules normales à 46 chromosomes	0 %
	Cellules à 46 chromosomes dont un 5r (46, 5r)	87 %
	Cellules à 47 chromosomes dont deux 5r (47, 5r, 5r +)	4,7 %
	Cellules à 45 chromosomes (perte du 5r : 45, 5r—)	1,4 %
	Cellules à 46 chromosomes sans 5r et caractérisées par un chromosome marqueur (46, mar.)	4 %
	Cellules incomplètes ou hétéropléides	2,9 %

Tableau II
Types cellulaires, rencontrés et leurs variations en fonction du cas étudié

2) Variations numériques suivant les tissus d'un même individu et suivant les cellules d'un même tissu.

Seuls les cas Xr et 5r ont été étudiés à partir de tissus différents (cf. tableau III).

Quelque soit le tissu étudié, il n'existe pas parmi les cas Xr, de cellules avec 2 chromosomes r. Par ailleurs, dans ces cas, le type cellulaire le plus important est un clone cellulaire 45, XO.

Dans le cas du 5r, le clone cellulaire 46, 5r prédomine dans tous les tissus étudiés, mais il existe des

Cas	Tissu étudié	Formule chromosomique rencontrée	Proportions des types cellulaires
Xr	Sang	46, XX	5 %
		46, XXr	43 %
		45, XO	47 %
		45, XrO	5 %
Xr	Peau	46, XX	4,5 %
		46, XXr	30 %
		45, XO	61 %
		45, XrO	4,5 %
5r	Sang	46, 5r	72 %
		47, 5r, 5r +	16 %
		45, 5r—	12 %
	Moelle	46, 5r	87 %
		47, 5r, 5r +	13 %
		45, 5r—	0 %
	Peau	46, 5r	95 %
		47, 5r, 5r +	0 %
		45, 5r—	0 %
46, mar.		5 %	

Tableau III
Variations numériques des chromosomes r en fonction des tissus chez un même individu et suivant les cellules d'un même tissu.

cellules sanguines et médullaires à 47 chromosomes dont 2 chromosomes 5r. La perte totale d'un autosome est incompatible avec la vie cellulaire, contrairement à la monosomie de l'X, ce qui explique la différence entre les cas de 5r, 18r et Xr.

II. — Variations morphologiques et structurales des chromosomes r

Dans cette étude, nous avons rencontré des chromosomes r monocentriques et dicentriques. Par ailleurs, les mesures de longueur ont montré que la taille du chromosome r variait d'une cellule à l'autre, ce qui traduit l'existence d'un polymorphisme de taille du chromosome r.

1) Structure mono et dicentrique.

Les chromosomes Xr et 18r ressemblent à un fragment chromosomique dans la majorité des cellules.

Dans de rares cellules, les chromosomes Xr et 18r sont de taille appréciable mettant ainsi en évidence leur aspect circulaire et leur structure mono ou dicentrique, (cf. fig. 2).

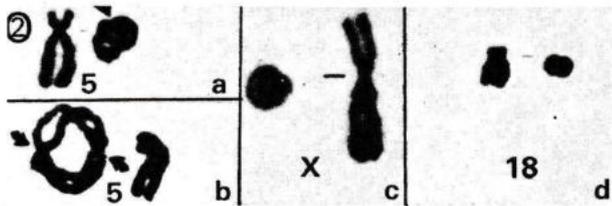


Fig. 2. :
— 2a : Chromosome 5r monocentrique. Sa taille est inférieure à celle du chromosome homologue.
— 2b : Chromosome 5r dicentrique. Les 2 centromères sont diamétralement opposés. La taille du chromosome dicentrique est double de celle du chromosome homologue.
— 2c : Chromosome Xr de petite taille par rapport au chromosome homologue.
— 2d : Chromosome 18r comparable à un fragment chromosomique.

Dans le cas du chromosome 5r, nous n'avons rencontré d'anneaux dicentriques que dans des cultures de sang et de moelle osseuse. Par ailleurs, dans les cellules sanguines avec 2 chromosomes 5r, les 2 chromosomes r ont la même structure mono ou dicentrique.

Quelque soit le cas étudié, les chromosomes r dicentriques ont leurs 2 centromères diamétralement opposés (cf. fig. 2).

2) Polymorphisme de taille du chromosome r.

Les chromosomes r présents chez un même individu, forment une population d'anneaux de taille variable. En effet, dans le cas du chromosome 5r, le calcul du rapport, pour chaque cellule, entre la taille du chromosome 5r et la taille moyenne des 3 chromosomes 4-5 restants, nous a permis de comparer la lon-

gueur des différents chromosomes 5r. Ce rapport de longueur, inférieur à 1 pour les structures monocentriques et supérieur à 1 pour les structures dicentriques, varie d'une cellule à l'autre, quelque soit le tissu étudié.

Dans les cellules avec 2 chromosomes 5r, les 2 structures annulaires ont toujours la même taille.

3) Variation structurale particulière : le chromosome marqueur.

Si dans les cas de 18r et Xr nous n'avons pas mis en évidence d'anomalies caryotypiques autres que le chromosome r, le cas 5r se caractérise par l'apparition dans une culture de fibroblastes à long terme, d'un chromosome marqueur et d'une petite structure annulaire r_2 tandis que disparaissent le chromosome 5r et 1 chromosome du groupe E (chromosomes 17-18) (cf. fig. 3). Une étude par des techniques d'iden-

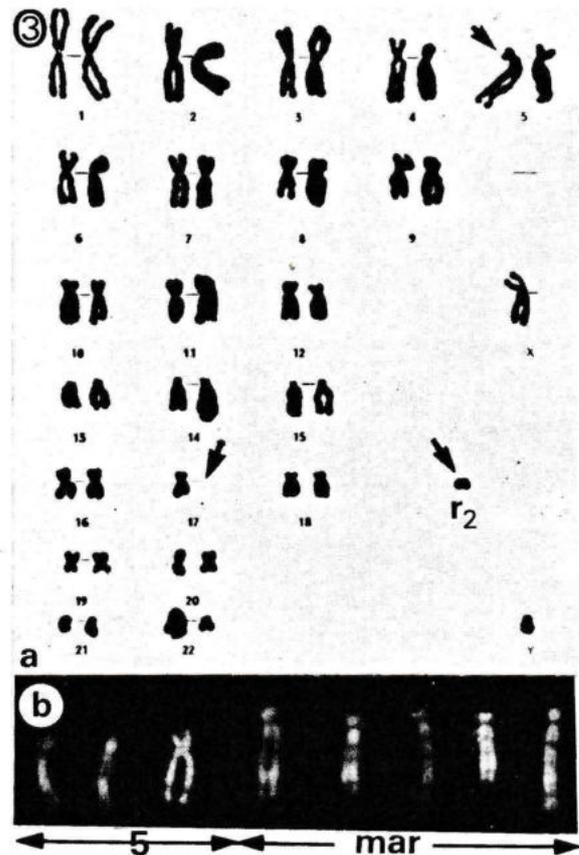


Fig. 3. — Caryotype ordonné dans le cas du 5r (3a), caractérisé par :

- la disparition du 5r
- la disparition d'un chromosome du groupe E
- l'existence d'un chromosome marqueur (mar)
- l'existence d'une structure annulaire de petite taille (r_2).

Des études biométriques et une analyse par des techniques d'identification chromosomique (3b), nous ont permis d'admettre que le chromosome marqueur et la structure r_2 dérivait du 5r.

tification chromosomique, et des mesures de longueur du chromosome marqueur, nous ont permis d'admettre que le chromosome marqueur et la structure annulaire r_2 dérivait du chromosome 5r et correspondaient à une évolution particulière du chromosome 5r (12).

COMMENTAIRES

Au cours de l'étude en culture cellulaire d'une série de chromosomes en anneau dans l'Espèce Humaine, nous avons pu observer des variations évolutives suivantes :

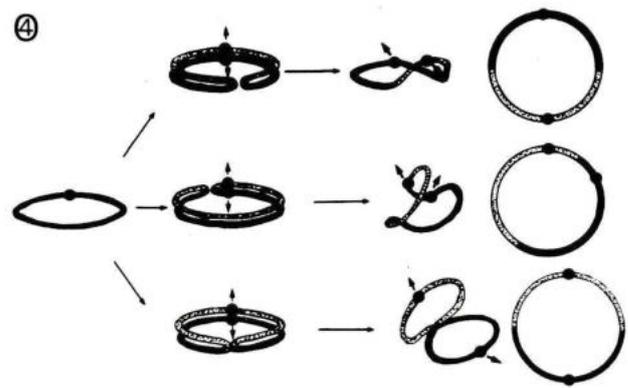
- le nombre de chromosomes r varie suivant les individus, suivant les tissus chez un même individu, suivant les cellules d'un même tissu ;
- la structure mono ou dicentrique du chromosome r, peuvent coexister dans un même tissu ;
- la taille du chromosome r varie d'une cellule à l'autre ;
- l'apparition d'un chromosome marqueur, associée à des remaniements structuraux complexes.

Au cours de la mitose normale, chaque chromosome se réplique et donne une structure formée de 2 chromatides réunies au niveau du centromère. Après la réplication, les chromatides se séparent et cette disjonction normale fait que chaque cellule fille contiendra la copie exacte du chromosome originel.

Dans les cas de chromosomes r, les variations de nombre de taille et de morphologie des chromosomes r, mettent en évidence une instabilité des structures annulaires au cours de la mitose. En effet, le chromosome r, du fait de son aspect circulaire ou du fait de sa position spatiale au niveau du fuseau de division, peut être l'objet de contraintes lors de la réplication ou lors de la disjonction des chromatides, ce qui permet de classer les accidents évolutifs affectant les structures annulaires en accidents de réplication et en accidents de disjonction (12).

1) Accidents de réplication ou accidents physiologiques.

Les recombinaisons de type « crossing-over » sont des phénomènes normaux qui peuvent affecter tous les chromosomes et se produisent régulièrement au cours des cycles mitotiques. Au cours de la réplication d'une structure annulaire, les accidents de duplication sont responsables de la formation d'un chromosome r dicentrique dont les 2 centromères sont diamétralement opposés (cf. fig. 4). Nous avons observé ce type d'accident dans le cas 5r.



FORMATION THEORIQUE DES CHROMOSOMES EN ANNEAU DICENTRIQUES

Fig. 4. — Formation théorique des chromosomes r dicentriques. Le crossing-over est un phénomène normal qui se produit régulièrement au cours de la mitose. En fonction du sens des échanges chromatidiens, le chromosome r dicentrique obtenu aura ou n'aura pas ses 2 centromères diamétralement opposés.

Par ailleurs, la formation d'au moins 2 crossing-over peut aboutir à l'image de 2 anneaux enclavés (cf. fig. 5).

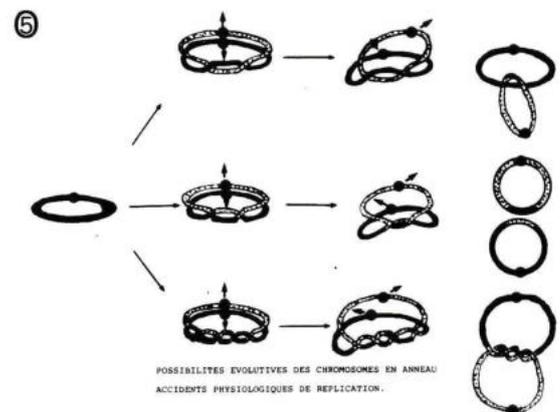


Fig. 5 :

- 5a. — 2 échanges chromatidiens de même pas aboutissent à la réalisation de 2 anneaux enclavés.
- 5b. — 2 échanges de pas contraire conduisent à 2 anneaux qui se séparent lors de l'anaphase.
- 5c. — des échanges multiples et de même pas peuvent se produire lors de la réplication.

2) Accidents de disjonction ou accidents mécaniques

Une disjonction normale implique que le chromosome répliqué soit l'objet de forces mécaniques qui affectent le centromère et les chromatides.

Les accidents de disjonction expliquent les variations numériques des chromosomes r, entraînant l'apparition de cellules à 2 anneaux ou sans anneau.

— accidents intéressant le centromère.

Un phénomène de mal-ségrégation (ou non-disjonction) intéressant un chromosome r simple et répliqué entraîne la migration de l'ensemble vers le même pôle cellulaire. Dans ces conditions, la division cellulaire donne 2 cellules filles dont l'une est à 45 chromosomes sans chromosome r tandis que l'autre est à 47 chromosomes dont 2 chromosomes r (cf. fig. 6).

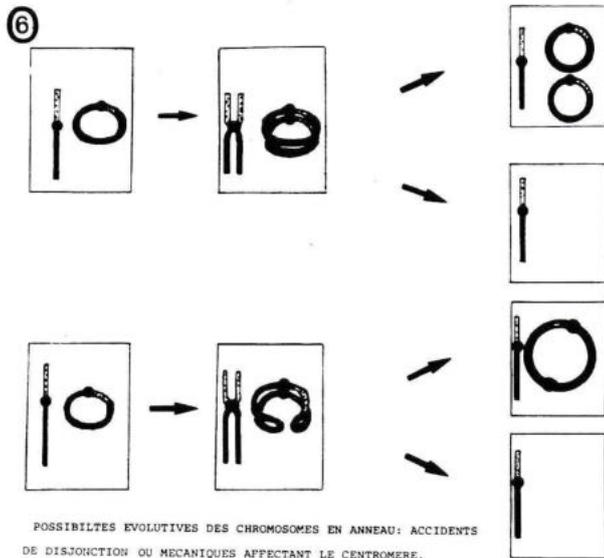


Fig. 6. — Schéma théorique expliquant le phénomène de mal-ségrégation. Dans le cas du $5r$, la non-disjonction des chromatides du chromosome r répliqué aboutit à des cellules à 47 chromosomes contenant 2 chromosomes r , et à des cellules à 45 chromosomes sans chromosome r .

De même, le dérapage d'un des centromères d'un anneau dicentrique, entraîne la migration de l'ensemble au même pôle cellulaire, et la division cellulaire aboutit à 2 cellules filles dont l'une contient la structure dicentrique tandis que l'autre ne contient pas de chromosome r .

De même, lors de la mise en tension d'un chromosome r dicentrique, l'un des 2 centromères peut « déraiper » et la structure dicentrique se retrouve au même pôle (cf. fig. 6).

La configuration spatiale du chromosome r peut également intervenir de sorte que les forces qui s'exercent sur les centromères d'un chromosome r répliqué ont des effets complémentaires et donnent naissance à une cellule à 47 chromosomes dont 2 chromosomes r .

— accidents intéressant les chromatides.

a) Les forces mécaniques lors de la tension anaphasique, peuvent entraîner la rupture des chromatides, suivie de leur soudure. Il apparaît ainsi un an-

neau dicentrique dont les centromères ne sont pas diamétralement opposés, (cf. fig. 4). Nous ne retiendrons pas ce mécanisme comme étant un accident fréquent car, dans notre matériel étudié nous n'avons pas observé de telles structures.

b) La mise en tension d'un chromosome r dicentrique peut entraîner la rupture des chromatides. Il se reconstitue, après cicatrisation, 2 chromosomes r dont les tailles varient suivant la position des cassures (10). De même, l'anneau simple peut subir des cassures en des points quelconques du chromosome et donner naissance à une structure annulaire plus petite, tandis que la portion acentrique dégénère ou se transforme en un chromosome marqueur. Cet accident peut être associé à d'autres remaniements tel qu'une éventuelle translocation sur un autre chromosome (cf. fig. 7).

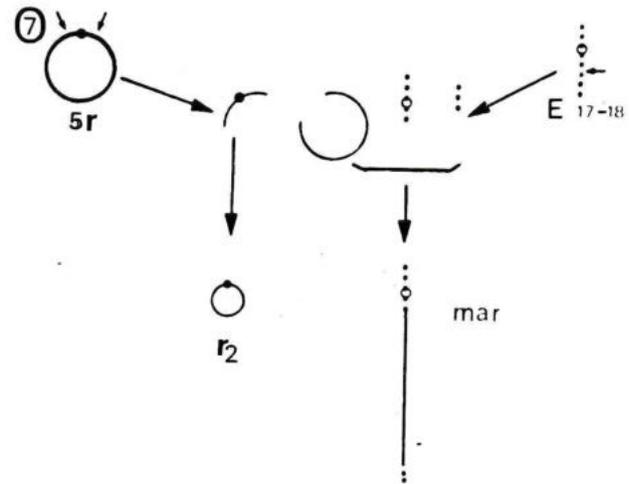


Fig. 7. — Cas du $5r$, schéma théorique permettant d'expliquer l'origine du chromosome marqueur et de la structure annulaire r_2 . Une double cassure (\rightarrow) de part et d'autre du centromère du chromosome r isole un fragment centrique qui par cicatrisation entraîne l'apparition de la structure annulaire de petite taille r_2 . Le fragment acentrique, par une éventuelle translocation sur un chromosome E , peut aboutir à la réalisation du chromosome marqueur.

c) L'enclavement, qui résulte d'un accident de réplification, peut être suivi lors de la tension anaphasique, de cassures des chromatides et il se reconstitue après cicatrisation, 2 anneaux de taille variable.

Dans certains cas, la multiplicité des échanges chromatidiens peut aboutir à la pulvérisation du chromosome r .

L'ensemble de ces accidents est donc responsable de la perte du chromosome r et de l'apparition de cellules trisomiques à 2 r ou par suite de remaniements complexes.

CONCLUSION

La formation théorique des chromosomes r implique une délétion chromosomique partielle. La **relation caryotype-phénotype** doit donc retrouver certains stigmates phénotypiques en rapport avec cette délétion partielle. Il existe en effet dans nos observations de 18r, des signes cliniques caractéristiques du syndrome 18q— (microcéphalie, rétraction de l'étage moyen de la face, déformations labiales, anomalies auriculaires), des signes en rapport avec le syndrome

18p— (anomalies oculaires, micrognathie, implantation haute du pouce). Par ailleurs on retrouve des stigmates de trisomie 18 (cf. tableau IV).

De même, nos observations de chromosomes Xr ont été décrites comme syndrome de Turner (cf. tableau V), tandis que le cas 5r se définit cliniquement comme étant une maladie du cri du chat (cf. tableau VI).

Néanmoins, mis à part le phénotype Dr (11), l'existence de signes cliniques évoquant une délétion

Phénotypes 18 q—, 18 p— et trisomique 18		Cas des chromosomes 18r		
		B. Natacha	P. Sylvie	B. Frédéric
18 q—	Microcéphalie	+	+	+
	Rétraction de l'étage moyen de la face	+	+	—
	Déformations labiales	+	+	+
	Anomalies auriculaires	+	+	+
18 p—	Anomalies oculaires et orbitaires	+	+	+
	Micrognathie	+	+	+
	Implantation haute du pouce	+	—	—
tris. 18	Anomalies auriculaires	+	+	+
	Micro-rétrognathisme	+	+	+
	Bec de lièvre	—	—	—
	Pterygium colli	+	—	—
	Clinodactylie des 2 ^{me} et 3 ^{me} doigt	—	—	—
	Pied bot talus	—	+	+
	Syndactylie ou palmure des doigts ou des orteils	—	—	—
Débilité	+	+	+	

Tableau IV
Phénotypes observés dans les cas de 18r

Stigmates turnériens retrouvés	Cas des chromosomes Xr			
	B. Claudine	D. Monique	P. Isabelle	D. Mauricette
Petite taille	1,41 m	1,52 m	1,20 m	1,34 m
Implantation basse des cheveux	0	+	+	+
Pterygium colli	0	discret	0	discret
Cou court	+	+	+	+
Cubitus valgus	physiologique	important	modéré	modéré
Thorax en bouclier	0	+	+	+
Ecartement mamelonnaire	18 cm	20 cm	17 cm	21 cm
Développement mammaire	+ (traitement)	0	0	0
Aménorrhée primaire	+	+	trop jeune	+

Tableau V
Phénotypes observés dans les cas de Xr

BIBLIOGRAPHIE

Phénotype 5 p— (maladie du cri du chat)	Cas du chromo- some 5r L. Bruno
— Dymorphie cranio-faciale	
microcéphalie	+
hypertélorisme	+
epicanthus	
micro-rétrognathisme	+
implantation basse des oreilles	+
— Hypotrophie staturopondérale	+
— Retard psychomoteur	+
— Cri évoquant le miaulement du chat	+

Tableau VI
Phénotype du 5r

chromosomique, ne permet en aucun cas d'affirmer l'existence d'un chromosome r. En effet, pour un même type de chromosome r, les signes cliniques varient d'une observation à l'autre, ce qui rend difficile l'individualisation d'une entité clinique. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par l'importance variable des délétions lors de la formation du chromosome r, par son instabilité et par les différents accidents qui peuvent l'affecter lors de la réplication ou lors de la disjonction. Ces accidents conduisent à des remaniements du contenu génique et à l'apparition de mosaïques complexes faites de cellules monosomiques et trisomiques pour certains segments chromosomiques.

Service de Génétique (Directeur : Pr. DEMINATTI)
Faculté de Médecine,
1, place de Verdun, 59045 Lille Cedex (France)

- 1) DEMINATTI M., COUSIN J., BOUTU F., SAVARY J.B., JACQUELOOT N. — Maladie du cri du chat par chromosome 5 en anneau. 4^{me} Congrès international de Génétique humaine, Paris, 6-11 septembre 1971.
- 2) DEMINATTI M., DEBEUGNY P., CROQUETTE-BULTEEL M.F., DELMAS-MARSALET Y. — Deux observations de chromosome 18 en anneau. *Ann. de Génét.*, 1970, **13**, 149-155.
- 3) DEMINATTI M., DUPUIS C., MAILLARD E., DELMAS-MARSALET Y., BULTEEL M.F. — Une nouvelle observation de chromosome 18 en anneau. *Ann. de Génét.*, 1969, **12**, n° 2, 126-129.
- 4) DEMINATTI M., MAILLARD E., FOSSATI P., BULTEEL M.F. — A propos d'un cas de chromosome X en anneau. *Ann. de Génét.*, 1968, **11**, n° 1, 56-58.
- 5) DEMINATTI M., MAY J.P., GASNAULT J.P., DELMAS-MARSALET Y., KINE A., JACQUELOOT N., SAVARY J.B. — A propos de 5 cas d'anomalie de structure du chromosome X et d'un cas 45, X, 2 (p+q—). *Lille Médical*, 1971, **16**, 957-968.
- 6) DEMINATTI M., SAVARY J.B. — Techniques actuelles d'identification chromosomique. *Revue de Cytologie Clinique*, 1974, **VII**, n° 1, 25-31.
- 7) DEMINATTI M., SAVARY J.B. — Applications des techniques d'identification chromosomique. *Revue de Cytologie Clinique*, 1975, **VIII**, n° 3, 9-18.
- 8) GRIPENBERG U. — The cytological behaviour of a human ring chromosome. *Chromosoma*, 1967, **20**, 284-289.
- 9) LEJEUNE J. — Modèle théorique de la répartition des duplications et des déficiences dans les chromosomes en anneau. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1967, **264**, 2588-2590.
- 10) LEJEUNE J. — De la duplication des structures circulaires. *Ann. de Génét.*, 1968, **11**, 71-77.
- 11) LEJEUNE J., LAFOURCADE J., BERGER R., CRUVEILLER J., RETHORE M.O., DUTRILLAUX B., ABONYI D., JEROME H. — Le phénotype (Dr.). Etude de trois cas de chromosomes D en anneau. *Ann. de Génét.*, 1968, **11**, 79-87.
- 12) SAVARY J.B. — Evolution des structures annulaires chez l'homme. Diplôme d'études approfondies (mention biologie cellulaire), 1973, Université des Sciences et Techniques de Lille.