Institut royal des Sciences naturelles de Belgique

BULLETIN

Tome XXXVIII, n° 31
Bruxelles, septembre 1962.

Koninklijk Belgisch Instituut voor Natuurwetenschappen

MEDEDELINGEN

Deel XXXVIII, nr 31
Brussel, september 1962.

CONSEQUENCES GENETIQUES DES ANOMALIES DE LA MEIOSE,

par François TWIESSELMANN, André LEGUEBE et Elisabeth DEFRISE-GUSSENHOVEN.

Un des problèmes essentiels de la génétique, et tout particulièrement de la génétique humaine, consiste à mettre en évidence les relations qui existent entre deux ordres d'observations : celles qui enregistrent les phénotypes qu'on peut distinguer et celles qui, à l'échelle de la cellule, sont faites sur les chromosomes. A ce point de vue, les anomalies sexuelles présentent évidemment un intérêt exceptionnel parce qu'elles sont plus directement liées aux hétérosomes. Un grand nombre d'observations a déjà permis d'essayer de dégager les grandes lignes d'une explication théorique du phénomène : SOHVAL (1961, p. 417), HARNDEN (1961, p. 31) et FORD (1961, p. 110) ont dressé l'inventaire des différentes combinaisons des chromosomes X et Y qu'on devait théoriquement rencontrer dans les cas de non-disjonction se produisant lors de la formation des gamètes chez l'un ou chez l'autre des deux parents. HARNDEN envisageant que cette non-disjonction puisse intervenir au cours de la première ou de la seconde division méiotique, il n'est peut-être pas inutile de considérer en détail les origines possibles des différentes combinaisons anormales.

Les définitions qu'on a données de la méiose :

« A specialized type of cell division characterised by a mechanism » which provides for a reduction in the number of chromosomes from » the somatic or diploid number to the haploid number in the sperm » and eggs, fertilization then restoring the somatic number in the » zygote. Meiosis consists of two different types of division » (SOHVAL, 1961, p. 402).

« Meiosis consists of two successive divisions in the course of which » the chromosomes only split once » (WHITE, 1952, p. 223)

rappellent clairement que les deux divisions successives dont se compose une méiose normale, sont de types différents. La première division est réductionnelle puisqu'elle aboutit à la ségrégation des chromosomes homologues contenus dans le spermatocyte ou l'ovocyte de premier ordre. La seconde division, celle qui affecte les spermatocytes et les ovocytes de second ordre, au contraire, est équationnelle et est donc semblable à une mitose puisqu'elle conduit à la division des chromosomes par disjonction des chromatides, chromatides dont on peut cependant déjà déceler la présence au stade diplotène de la première division méiotique (tétrade) (1).

Nous voyons donc que la non-ségrégation lors de la première division de maturation, appelée erronément à notre avis non-disjonction, a nécessairement des répercussions sur le déroulement de la seconde division de maturation. Par exemple, si deux chromosomes homologues, au lieu de se trouver distribués dans deux spermatocytes de second ordre, sont rassemblés dans une seule cellule, il est évident que ce sont les quatre chromatides intéressées par la seconde division qui sont anormalement rassemblées.

On peut aisément établir toutes les combinaisons auxquelles donnent lieu les variantes qui peuvent se présenter au cours de ce double mécanisme de division; elles sont reprises dans les tableaux 1 et 2.

La probabilité qu'a de se réaliser chacune des combinaisons qu'on peut rencontrer dans un gamète, peut facilement s'estimer si on pose que :

p_1, pour les femmes, ou p'_1, pour les hommes, est la probabilité de non-ségrégation à la première division méiotique, c'est-à-dire la probabilité qu'ont les deux chromosomes d'une paire homologue donnée d'être attirés vers le même pôle du fuseau.

p_2, pour les femmes, ou p'_2, pour les hommes, est la probabilité de non-disjonction à la seconde division méiotique, c'est-à-dire la probabilité que le clivage du centromère ne se réalise pas avant l'achèvement de la division.

Ces deux probabilités sont supposées ici indépendantes, ce qui est loin d'être nécessairement conforme à la réalité, puisque un facteur identique pourrait être à l'origine des désordres à chacun de deux stades de la méiose.

Il existe une autre source d'anomalie qui ne nous paraît pas avoir été signalée jusqu'ici. On admet en effet implicitement que, après la seconde division de maturation méiotique, il y a toujours clivage du centromène qui unit deux chromatides-sœurs et que celles-ci donnent toujours lieu à la formation de deux chromosomes distincts. On ne peut cependant pas rejeter l'hypothèse que le non-clivage du centromère ne se réaliserait pas au lieu d'être simplement retardé comme on le suppose dans

(1) La deuxième division n'est pas, au sens strict, équationnelle quand il y a eu crossing-over.

le cas de la non-disjonction. Dans notre travail, il n'a pas été tenu compte de cette possibilité sur la réalité de laquelle seuls les progrès de la cytogénétique pourront nous renseigner.

FREQUENCE DES DIFFERENTS TYPES DE GAMETES.

Formation des ovules (schéma 1).

La première division de maturation se déroule de façon normale avec une probabilité $1 - p_1$. Elle est suivie d'une seconde division, soit normale, avec une probabilité $1 - p_2$, soit anormale avec une probabilité p_2. Dans le premier cas, on obtient des ovules à un seul chromosome X, avec une probabilité $(1 - p_1)(1 - p_2)$. Dans le second cas, on obtient, un ovule soit XX, soit O, l'un et l'autre avec une probabilité $(1 - p_1)\, p_2 \cdot {}^1/_2$, si l'on admet que les anomalies se manifestent indifféremment dans l'ovule ou dans le globule polaire.

Si la première division méiotique est anormale (prob. p_1), elle peut donner naissance à deux types d'ovocytes de second ordre, chacun de probabilité $p_1 \cdot {}^1/_2$. Le premier contient deux couples de chromatides-sœurs X, le second ne contient aucune chromatide X et dans ce cas, que la division soit normale ou non, l'ovule résultant sera dépourvu de chromosome X (prob. $p_1 \cdot {}^1/_2$). L'ovocyte de second ordre avec 4 chromatides X, unies deux à deux par le centromère, peut subir trois types de disjonction :

1°) Une disjonction normale pour chacun des couples de chromatides X avec une probabilité $(1 - p_2)^2$, donnant un ovule XX [Probabilité $p_1 \cdot {}^1/_2 \cdot (1 - p_2)^2$].

2°) Une disjonction normale pour l'un des couples, anormale pour l'autre avec une probabilité $2p_2\,(1 - p_2)$. Les ovules seront, en proportions égales, du type XXX et du type X [probabilité $p_1 \cdot {}^1/_2 \cdot 2p_2\,(1 - p_2) \cdot {}^1/_2$].

3°) Une disjonction anormale pour chacun des couples (prob. p^2_2). Les ovules seront alors XXXX, XX ou O en proportions ${}^1/_4$, ${}^1/_2$, ${}^1/_4$ respectivement (probabilités $p_1 \cdot {}^1/_2\, p^2_2 \cdot {}^1/_4$; $p_1 \cdot {}^1/_2 \cdot p^2_2 \cdot {}^1/_2$; $p_1 \cdot {}^1/_2 \cdot p^2_2 \cdot {}^1/_4$).

Il est alors aisé de calculer la fréquence avec laquelle se présente tel ou tel type d'ovule (tableau 1).

Formation des spermatozoïdes (schéma 2).

La même succession d'une ségrégation, normale ou anormale, et d'une disjonction, normale ou anormale, peut se présenter lors de la formation des spermatozoïdes. Elle aboutit à une plus grande variété des types de spermatozoïdes que ceux observés pour les ovules, parce que deux chromosomes différents, X et Y, sont en cause. Les fréquences des différents types se déduisent directement du schéma 2. Elles sont résumées dans le tableau 2.

TABLEAU 1.

Ovules		
Nombre de chromosomes X contenus dans un ovule ou d'autosomes homologues contenus dans un gamète	Probabilités tirées du schéma 1	Probabilité si l'on ne conserve que la partie essentielle du développement des fonctions de p_1 et p_2
O	$(1 - p_1)\, p_2 \cdot {}^1/_2 + p_1 \cdot {}^1/_2 \cdot p^2{}_2 \cdot {}^1/_4 + p_1 \cdot {}^1/_2$	$(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$
X	$(1 - p_1)\,(1 - p_2) + p_1 \cdot {}^1/_2 \cdot 2p_2\,(1 - p_2) \cdot {}^1/_2$	$1 - p_1 - p_2$
XX	$(1 - p_1)\, p_2 \cdot {}^1/_2 + p_1 \cdot {}^1/_2 \cdot (1 - p_2)^2 + p_1 \cdot {}^1/_2 \cdot p^2{}_2 \cdot {}^1/_2$	$(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$
XXX	$p_1 \cdot {}^1/_2 \cdot 2p_2\,(1 - p_2) \cdot {}^1/_2$	$p_1\, p_2 \cdot {}^1/_2$
XXXX	$p_1 \cdot {}^1/_2 \cdot p^2{}_2 \cdot {}^1/_4$	$p_1\, p^2{}_2 \cdot {}^1/_8$
Total	1	

SCHEMA 1.

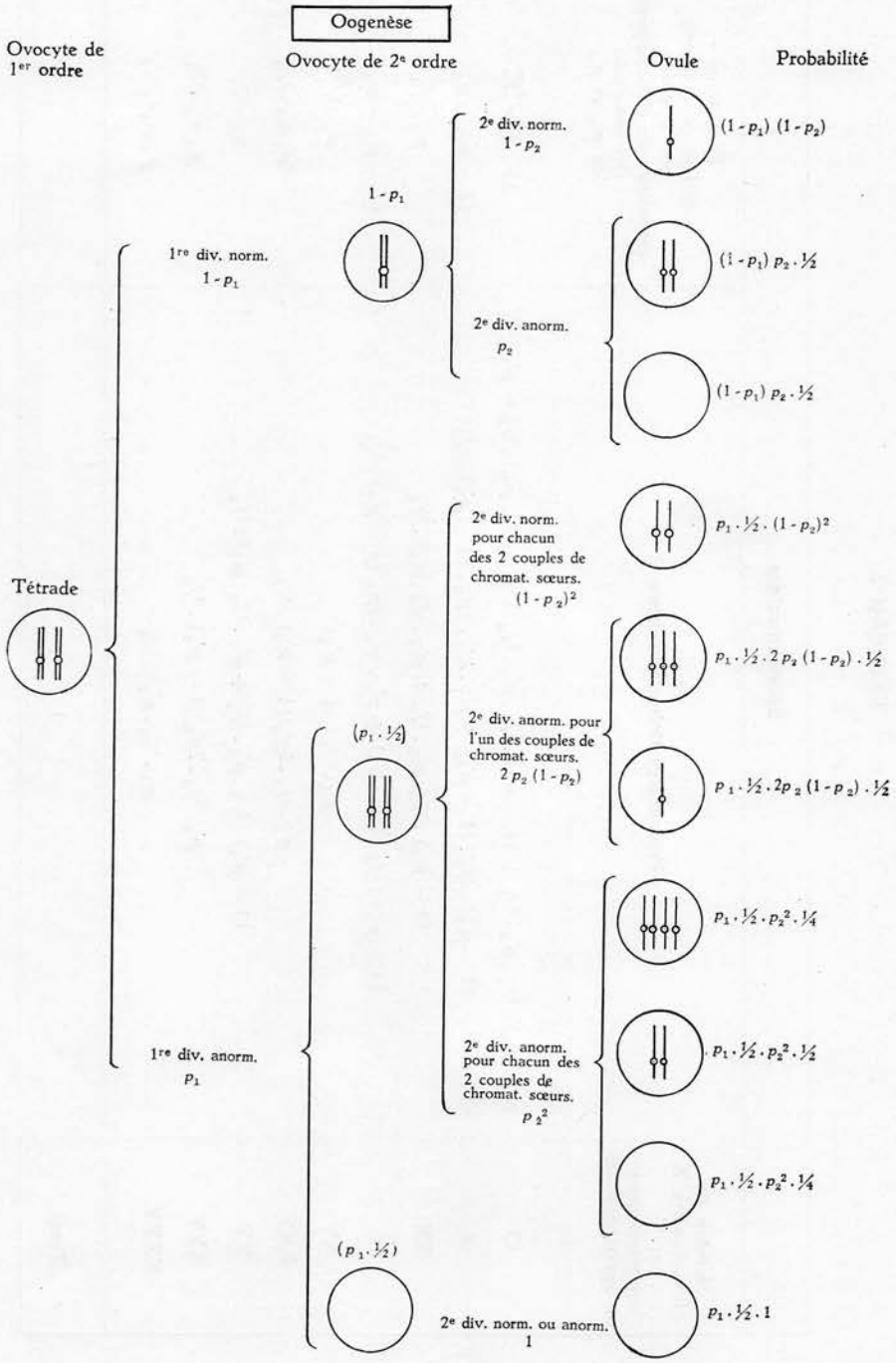
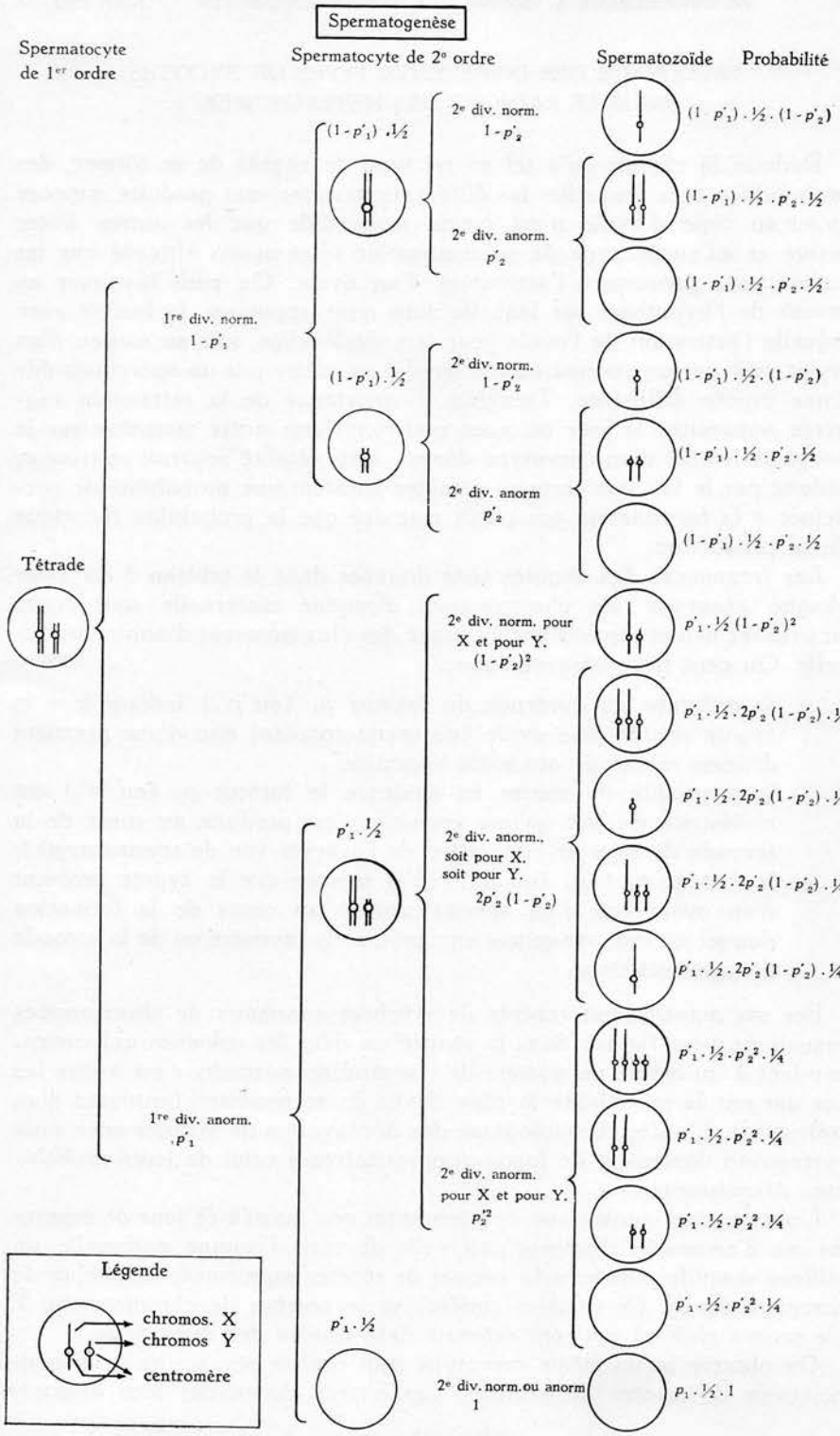

Oogenèse
Ovocyte de 1er ordre
Ovocyte de 2e ordre
Ovule
Probabilité
Tétrade
1re div. norm.
1 - p1
1 - p1
2e div. norm.
1 - p2
(1 - p1) (1 - p2)
2e div. anorm.
p2
(1 - p1) p2 . ½
(1 - p1) p2 . ½
1re div. anorm.
p1
(p1 . ½)
2e div. norm. pour chacun des 2 couples de chromat. sœurs.
(1 - p2)2
p1 . ½ . (1 - p2)2
2e div. anorm. pour l'un des couples de chromat. sœurs.
2 p2 (1 - p2)
p1 . ½ . 2 p2 (1 - p2) . ½
p1 . ½ . 2p2 (1 - p2) . ½
2e div. anorm. pour chacun des 2 couples de chromat. sœurs.
p2 2
p1 . ½ . p2 2 . ¼
p1 . ½ . p2 2 . ½
p1 . ½ . p2 2 . ¼
(p1 . ½)
2e div. norm. ou anorm.
1
p1 . ½ . 1

TABLEAU 2.

Spermatozoïdes		
Nombre de chromosomes X et Y contenus dans un spermatozoïde	Probabilités tirées du schéma 2	Probabilité si l'on ne conserve que la partie essentielle du développement des fonctions de p'_1 et p'_2
O	$(1-p'_1)\cdot{}^1/_2\cdot p'_2\cdot{}^1/_2+(1-p'_1)\cdot{}^1/_2\cdot p'_2\cdot{}^1/_2+p'_1\cdot{}^1/_2\cdot p'^2_2\cdot{}^1/_4+p'_1\cdot{}^1/_2$	$(p'_1+p'_2)\cdot{}^1/_2$
X	$(1-p'_1)\cdot{}^1/_2\cdot(1-p'_2)+p'_1\cdot{}^1/_2\cdot 2p'_2\cdot(1-p'_2)\cdot{}^1/_4$	$(1-p'_1-p'_2)\cdot{}^1/_2$
XX	$(1-p'_1)\cdot{}^1/_2\cdot p'_2\cdot{}^1/_2+p'_1\cdot{}^1/_2\cdot p'^2_2\cdot{}^1/_4$	$p'_2\cdot{}^1/_4$
Y	$(1-p'_1)\cdot{}^1/_2\cdot(1-p'_2)+p'_1\cdot{}^1/_2\cdot 2p'_2\,(1-p'_2)\cdot{}^1/_4$	$(1-p'_1-p'_2)\cdot{}^1/_2$
XY	$p'_1\cdot{}^1/_2\cdot(1-p'_2)^2$	$p'_1\cdot{}^1/_2$
XXY	$p'_1\cdot{}^1/_2\cdot 2p'_2\,(1-p'_2)\cdot{}^1/_4$	$p'_1p'_2\cdot{}^1/_4$
YY	$(1-p'_1)\cdot{}^1/_2\cdot p'_2\cdot{}^1/_2+p'_1\cdot{}^1/_2\cdot p'^2_2\cdot{}^1/_4$	$p'_2\cdot{}^1/_4$
XYY	$p'_1\cdot{}^1/_2\cdot 2p'_2\,(1-p'_2)\cdot{}^1/_4$	$p'_1p'_2\cdot{}^1/_4$
XXYY	$p'_1\cdot{}^1/_2\cdot p'^2_2\cdot{}^1/_4$	$p'_1p'^2_2\cdot{}^1/_8$
Total	1	

SCHEMA 2.


Spermatogenèse
Spermatocyte de 1er ordre
Spermatocyte de 2e ordre
Spermatozoïde
Probabilité
Tétrade
1re div. norm.
1 - p'1
1re div. anorm.
p'1
(1 - p'1) . 1/2
2e div. norm.
1 - p'2
2e div. anorm.
p'2
(1 - p'1) . 1/2 . (1 - p'2)
(1 - p'1) . 1/2 . p'2 . 1/2
(1 - p'1) . 1/2 . p'2 . 1/2
(1 - p'1) . 1/2 . (1 - p'2)
(1 - p'1) . 1/2 . p'2 . 1/2
(1 - p'1) . 1/2 . p'2 . 1/2
p'1 . 1/2
2e div. norm. pour X et pour Y.
(1 - p'2)2
p'1 . 1/2 (1 - p'2)2
2e div. anorm., soit pour X. soit pour Y.
2p'2 (1 - p'2)
p'1 . 1/2 . 2p'2 (1 - p'2) . 1/4
p'1 . 1/2 . 2p'2 (1 - p'2) . 1/4
p'1 . 1/2 . 2p'2 (1 - p'2) . 1/4
p'1 . 1/2 . 2p'2 (1 - p'2) . 1/4
2e div. anorm. pour X et pour Y.
p'22
p'1 . 1/2 . p'22 . 1/4
p'1 . 1/2 . p'22 . 1/4
p'1 . 1/2 . p'22 . 1/4
p'1 . 1/2 . p'22 . 1/4
p'1 . 1/2
2e div. norm. ou anorm
1
p1 . 1/2 . 1
Légende
chromos. X
chromos Y
centromère

FREQUENCE DES DIFFERENTS TYPES DE ZYGOTES SOUS LE RAPPORT DES HETEROSOMES.

Déduire la chance qu'a tel ou tel type de zygote de se former, des probabilités avec lesquelles les différents gamètes sont produits, suppose qu'aucun type d'ovule n'est moins susceptible que les autres d'être activé et qu'aucun type de spermatozoïde n'est moins efficace que les autres pour provoquer l'activation d'un ovule. On peut invoquer en faveur de l'hypothèse sur laquelle nous nous appuyons, la facilité avec laquelle l'activation de l'ovule peut être déclenchée, soit au moyen d'un stylet, soit par un spermatozoïde irradié ou même par un spermatozoïde d'une espèce différente. Toutefois, l'importance de la restriction suggérée apparaîtra le jour où nous pourrons fixer notre attention sur le degré de létalité d'un caryotype donné : cette létalité pourrait se trouver réduite par le fait que certains gamètes auraient une probabilité de participer à la fécondation qui serait moindre que la probabilité théorique de sa production.

Les fréquences des zygotes sont données dans le tableau 3 où, pour chaque génotype, les chromosomes d'origine maternelle sont écrits en premier lieu et séparés par un blanc des chromosomes d'origine paternelle. On peut faire observer que :

1. — la présence en évidence du facteur p_1 (ou p'_1) indique que le zygote résulte d'un ovule (ou spermatozoïde) issu d'une première division méiotique qui a été anormale;
2. — la possibilité de mettre en évidence le facteur p_2 (ou p'_2) est révélatrice du fait qu'une anomalie s'est produite au cours de la seconde division de maturation de l'ovocyte (ou de spermatocyte);
3. — le facteur $p_1 + p_2$ (ou $p'_1 + p'_2$) montre que le zygote provient d'un ovule (ou d'un spermatozoïde) au cours de la formation duquel est intervenue une anomalie de la première ou de la seconde division méiotique.

Les cas actuellement repérés de nombres anormaux de chromosomes sexuels peuvent figurer dans la rangée ou dans les colonnes qui correspondent à au moins un gamète de constitution normale, c'est-à-dire les cas qui ont la probabilité la plus élevée de se produire (entourés d'un trait gras). L'ordre chronologique des découvertes de zygotes anormaux correspond également de façon approximative à celui de leurs probabilités décroissantes.

L'observation cytologique ne permettant pas jusqu'à ce jour de séparer les cas d'anomalies d'origine paternelle de ceux d'origine maternelle, un tableau simplifié (tableau 4) permet de répéter rapidement le nombre de chromosomes X (le premier chiffre) et le nombre de chromosomes Y (le second chiffre) qui sont présents dans chacun des caryotypes.

On observe qu'un même caryotype peut parfois résulter de trois combinaisons différentes de gamètes. Les mêmes caryotypes sont disposés

TABLEAU 3.

	Spermatozoïdes								
Ovules	O $(p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_2$	X $(1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	XX $p'_2 \cdot {}^1/_4$	Y $(1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	XY $p'_1 \cdot {}^1/_2$	XXY $p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_4$	YY $p'_2 \cdot {}^1/_4$	XYY $p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_4$	XXYY $p'_1 p'^2_2 \cdot {}^1/_8$
O $(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$	O O $(p_1 + p_2)\ (p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_4$	O X $(p_1 + p_2)\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_4$	O XX $(p_1 + p_2)\ p'_2 \cdot {}^1/_8$	O Y $(p_1 + p_2)\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_4$	O XY $(p_1 + p_2)\ p'_1 \cdot {}^1/_4$	O XXY $(p_1 + p_2)\ p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_8$	O YY $(p_1 + p_2)\ p'_2 \cdot {}^1/_8$	O XYY $(p_1 + p_2)\ p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_8$	O XXYY $(p_1 + p_2)\ p'_1 p'^2_2 \cdot {}^1/_{16}$
X $1 - p_1 - p_2$	X O $(1 - p_1 - p_2)\ (p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_2$	X X $(1 - p_1 - p_2)\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	X XX $(1 - p_1 - p_2)\ p'_2 \cdot {}^1/_4$	X Y $(1 - p_1 - p_2)\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	X XY $(1 - p_1 - p_2)\ p'_1 \cdot {}^1/_2$	X XXY $(1 - p_1 - p_2)\ p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_4$	X YY $(1 - p_1 - p_2)\ p'_2 \cdot {}^1/_4$	X XYY $(1 - p_1 - p_2)\ p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_4$	X XXYY $(1 - p_1 - p_2)\ p'_1 p'^2_2 \cdot {}^1/_8$
XX $(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$	XX O $(p_1 + p_2)\ (p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_4$	XX X $(p_1 + p_2)\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_4$	XX XX $(p_1 + p_2)\ p'_2 \cdot {}^1/_8$	XX Y $(p_1 + p_2)\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_4$	XX XY $(p_1 + p_2)\ p'_1 \cdot {}^1/_4$	XX XXY $(p_1 + p_2)\ p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_8$	XX YY $(p_1 + p_2)\ p'_2 \cdot {}^1/_8$	XX XYY $(p_1 + p_2)\ p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_8$	XX XXYY $(p_1 + p_2)\ p'_1 p'^2_2 \cdot {}^1/_{16}$
XXX $p_1 p_2 \cdot {}^1/_2$	XXX O $p_1 p_2\ (p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_4$	XXX X $p_1 p_2\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_4$	XXX XX $p_1 p_2 p'_2 \cdot {}^1/_8$	XXX Y $p_1 p_2\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_4$	XXX XY $p_1 p_2 p'_1 \cdot {}^1/_4$	XXX XXY $p_1 p_2 p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_8$	XXX YY $p_1 p_2 p'_2 \cdot {}^1/_8$	XXX XYY $p_1 p_2 p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_8$	XXX XXYY $p_1 p_2 p'_1\ p'^2_2 \cdot {}^1/_{16}$
XXXX $p_1 p^2_2 \cdot {}^1/_8$	XXXX O $p_1 p^2_2\ (p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_{16}$	XXXX X $p_1 p^2_2\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_{16}$	XXXX XX $p_1 p^2_2 p'_2 \cdot {}^1/_{32}$	XXXX Y $p_1 p^2_2\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_{16}$	XXXX XY $p_1 p^2_2 p'_1 \cdot {}^1/_{16}$	XXXX XXY $p_1 p^2_2 p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_{32}$	XXXX YY $p_1 p^2_2 p'_2 \cdot {}^1/_{32}$	XXXX XYY $p_1 p^2_2 p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_{32}$	XXXX XXYY $p_1 p^2_2 p'_1 p'^2_2 \cdot {}^1/_{64}$

TABLEAU 4.

	Spermatozoïdes								
Ovules	O	X	XX	Y	XY	XXY	YY	XYY	XXYY
O	0.0	1.0	2.0	0.1	1.1	2.1	0.2	1.2	2.2
X	1.0	2.0	3.0	1.1	2.1	3.1	1.2	2.2	3.2
XX	2.0	3.0	4.0	2.1	3.1	4.1	2.2	3.2	4.2
XXX	3.0	4.0	5.0	3.1	4.1	5.1	3.2	4.2	5.2
XXXX	4.0	5.0	6.0	4.1	5.1	6.1	4.2	5.2	6.2

sur une diagonale en raison de l'ordre adopté pour écrire les hétérosomes contenus dans le spermatozoïde. Les sujets normaux mâles sont représentés par 1.1, les femelles par 2.0, les « Turner » XO par 1.0 et les « Klinefelter » XXY par 2.1. Des individus avec un caryotype apparemment normal pourraient résulter de l'union de deux gamètes anormaux (O-XX et O-XY), cas rares évidemment.

Les tableaux 5 et 6 résument les différentes combinaisons observées et leur probabilité dans le cas des deux hypothèses extrêmes où il n'y aurait jamais de non-ségrégation à la première division méiotique des gamètes ou jamais de non-disjonction au cours de la seconde division méiotique des gamètes. Dans la première hypothèse (ségrégation toujours normale, $p_1 = p'_1 = O$), les seuls zygotes résultant seraient par ordre de probabilité décroissante, si l'on pose $p_2 = p'_2$:

XX : $^1/_2 - p_2 + {}^7/_8 \cdot p^2_2$

XY : $^1/_2 - p_2 + {}^4/_8 \cdot p^2_2$

XO : $(p_2 - p^2_2) \cdot {}^3/_4$

XXX : $(p_2 - p^2_2) \cdot {}^2/_4$

XXY, YO, XYY : $(p_2 - p^2_2) \cdot {}^1/_4$

OO : $p^2_2 \cdot {}^1/_4$

XXXX, XXYY, YY : $p^2_2 \cdot {}^1/_8$

Si seules des erreurs de ségrégation contribuaient à l'apparition des zygotes anormaux, $p_2 = p'_2 = O$, l'ordre des probabilités décroissantes des zygotes possibles serait, si l'on pose $p_1 = p'_1$:

XX, XY : $^1/_2 - p_1 + {}^3/_4 \cdot p^2_1$

XO, XXY : $(p_1 - p^2_1) \cdot {}^3/_4$

XXX, YO : $(p_1 - p^2_1) \cdot {}^1/_4$

XXXY, O : $p^2_1 \cdot {}^1/_4$

FREQUENCE DES DIFFERENTS TYPES DE ZYGOTES SOUS LE RAPPORT DES AUTOSOMES.

Le même raisonnement que celui qui a été tenu pour les hétérosomes peut parfaitement s'appliquer aux autosomes.

Les fréquences des zygotes sous le rapport des autosomes figurent dans le tableau 7. C'est à ce schéma qu'appartiennent les cas de monosomie et de trisomie et, en particulier, les cas de mongolisme dus à la présence d'un chromosome supplémentaire.

TABLEAU 5.

Première division méiotique toujours normale : $p_1 = p'_1 = O$

	Spermatozoïdes								
Ovules	O $p'_2 \cdot {}^1/_2$	X $(1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	XX $p'_2 \cdot {}^1/_4$	Y $(1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	XY 0	XXY 0	YY $p'_2 \cdot {}^1/_4$	XYY 0	XXYY 0
O $p_2 \cdot {}^1/_2$	O O $p_2 p'_2 \cdot {}^1/_4$	O X $p_2 (1 - p'_2) \cdot {}^1/_4$	O XX $p_2 p'_2 \cdot {}^1/_8$	O Y $p_2 (1 - p'_2) {}^1/_4$	0	0	O YY $p_2 p'_2 \cdot {}^1/_8$	0	0
X $1 - p_2$	X O $(1 - p_2) p'_2 \cdot {}^1/_2$	X X $(1 - p_2) (1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	X XX $(1 - p_2) p'_2 \cdot {}^1/_4$	X Y $(1 - p_2) (1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	0	0	X YY $(1 - p_2) p'_2 \cdot {}^1/_4$	0	0
XX $p_2 \cdot {}^1/_2$	XX O $p_2 p'_2 \cdot {}^1/_4$	XX X $p_2 (1 - p'_2) \cdot {}^1/_4$	XX XX $p_2 p'_2 \cdot {}^1/_8$	XX Y $p_2 (1 - p'_2) \cdot {}^1/_4$	0	0	XX YY $p_2 p'_2 \cdot {}^1/_8$	0	0
XXX 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XXXX 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLEAU 6.

Deuxième division méiotique toujours normale : $p_2 = p'_2 = O$.

	Spermatozoïdes								
Ovules	O $p'_1 \cdot {}^1/_2$	X $(1 - p'_1) \cdot {}^1/_2$	XX 0	Y $(1 - p'_1) \cdot {}^1/_2$	XY $p'_1 \cdot {}^1/_2$	XXY 0	YY 0	XYY 0	XXYY 0
O $p_1 \cdot {}^1/_2$	O O $p_1 p'_1 \cdot {}^1/_4$	O X $p_1 (1 - p'_1) \cdot {}^1/_4$	0	O Y $p_1 (1 - p'_1) \cdot {}^1/_4$	O XY $p_1 p'_1 \cdot {}^1/_4$	0	0	0	0
X $1 - p_1$	X O $(1 - p_1) p'_1 \cdot {}^1/_2$	X X $(1 - p_1) (1 - p'_1) \cdot {}^1/_2$	0	X Y $(1 - p_1) (1 - p'_1) \cdot {}^1/_2$	X XY $(1 - p_1) p'_1 \cdot {}^1/_2$	0	0	0	0
XX $p_1 \cdot {}^1/_2$	XX O $p_1 p'_1 \cdot {}^1/_4$	XX X $p_1 (1 - p'_1) \cdot {}^1/_4$	0	XX Y $p_1 (1 - p'_1) \cdot {}^1/_4$	XX XY $p_1 p'_1 \cdot {}^1/_4$	0	0	0	0
XXX 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XXXX 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLEAU 7.

	Spermatozoïdes				
Ovules	O $(p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_2$	A $1 - p'_1 - p'_2$	AA $(p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_2$	AAA $p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_2$	AAAA $p'_1 p'^2_2 \cdot {}^1/_8$
O $(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$	O O	O A $(p_1 + p_2)\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	O AA	O AAA $(p_1 + p_2)\ p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_4$	O AAAA
A $1 - p_1 - p_2$	A O $(1 - p_1 - p_2)\ (p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_2$	A A	A AA $(1 - p_1 - p_2)\ (p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_2$	A AAA	A AAAA
AA $(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$	AA O	AA A $(p_1 + p_2)\ (1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	AA AA	AA AAA	AA AAAA
AAA $p_1 p_2 \cdot {}^1/_2$	AAA O $p_1 p_2\ (p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_4$	AAA A	AAA AA	AAA AAA	AAA AAAA
AAAA $p_1 p^2_2 \cdot {}^1/_8$	AAAA O	AAAA A	AAAA AA	AAAA AAA	AAAA AAAA

Dans l'hypothèse où $p_1 = p'_1$ et $p_2 = p'_2$, on obtient, rangées par ordre de probabilités décroissantes, les combinaisons suivantes :

AA : $1 - 2(p_1 + p_2)$

A et AAA : $p_1 + p_2$

AAAA : $(p^2_1 + p^2_2 + 6\, p_1 p_2) \cdot {}^1/_4$

O : $(p_1 + p_2)^2 \cdot {}^1/_4$

Les combinaisons A-AA et AA-A encadrées dans le tableau 7, sont évidemment celles qui fournissent la majorité des cas de trisomie. Les cas de monosomie A.O et O.A devraient être théoriquement aussi fréquents que ces derniers, ce qui est en contradiction avec ce qu'on observe, puisque la littérature ne relève aucun cas de monosomie.

TENTATIVE D'ESTIMATION DES PROBABILITES DE NON-SEGREGATION ET DE NON-DISJONCTION.

Si on fait momentanément abstraction du caractère plus ou moins létal de certaines combinaisons, on est conduit à admettre que les fréquences de toutes les anomalies qui correspondent aux caryotypes repris dans le tableau 3, sont unies par un système de relations qui doivent théoriquement se vérifier toutes ensemble et comprennent quatre inconnues.

Les données fournies à l'heure actuelle par les enquêtes permettent au moins de tenter une première estimation des probabilités de non-ségrégation et de non-disjonction. Parmi la masse énorme d'observations (TWIESSELMANN, 1962), nous utiliserons essentiellement celles relatives à la fréquence

1) des cas de syndrome de Klinefelter,
2) des cas d'association du daltonisme et du syndrome de Klinefelter,
3) des cas de syndrome de Turner,
4) des cas de mongolisme.

A. — Syndrome de Klinefelter.

La formule chromosomiale XXY, à laquelle correspond le syndrome de Klinefelter, résulte de trois combinaisons gamétiques différentes :

Spermatozoïde	Ovule	Origine du gamète anormal	Fréquence
XXY	O	paternelle et maternelle	$(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2 \cdot p'_1 p'_2 \cdot {}^1/_4$ très rare
XY	X	paternelle	$(1 - p_1 - p_2) \cdot p'_1 \cdot {}^1/_2$
Y	XX	maternelle	$(1 - p'_1 - p'_2) \cdot (p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4$

Quand $p_1 = p'_1$, $p_2 = p'_2$, c'est-à-dire si les anomalies de division méiotique se présentent avec la même probabilité dans les deux sexes, la fréquence totale des Klinefelter est :

$$^3/_4 \cdot p_1 + p_2 \cdot {}^1/_4$$

De plus, dans le cas où

1) $p_1 = p_2$, c'est-à-dire si les anomalies résultent avec des probabilités égales de la première ou de la deuxième division, les Klinefelter d'origines paternelle et maternelle sont également fréquents.

2) $p_1 < p_2$, les anomalies de la seconde division de maturation étant les plus fréquentes, les Klinefelter d'origine maternelle sont plus nombreux que ceux d'origine paternelle; ces valeurs correspondent à la portion du plan située au-dessus de la bissectrice d'équation $p_1 = p_2$ dans la figure 1.

3) $p_1 > p_2$, les Klinefelter d'origine maternelle sont moins fréquents que ceux d'origine paternelle. Autrement dit, le nombre de cas de Klinefelter d'origine maternelle croît avec la fréquence de la non-disjonction à la seconde division de maturation.

PRADER et al. (1958) et MOORE (1959) respectivement évaluent la fréquence des cas de syndrome de Klinefelter avec chromatine positive à 1 : 1.000 mâles et 1 : 400 mâles.

En admettant que :

1) $p_1 = p'_1$ et $p_2 = p'_2$,

2) le syndrome de Klinefelter n'est frappé d'aucune létalité,

3) les cas de syndrome de Klinefeter à chromatine positive possèdent le caryotype XXY,

on aboutit à deux équations :

$$\text{(a)} \quad (3p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4 = 0{,}0005$$

$$\text{(b)} \quad (3p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4 = 0{,}00125$$

représentées sur la figure 1 par les deux droites (a) et (b). Les vraies valeurs de p_1 et p_2 doivent être comprises entre ces deux droites.

Si $p_1 = p_2$, les valeurs estimées sont :

$p_1 = p_2 = 0{,}0005$ (PRADER).

$p_1 = p_2 = 0{,}00125$ (MOORE).

qui correspondent aux points P et M situés sur la bissectrice (figure 1).

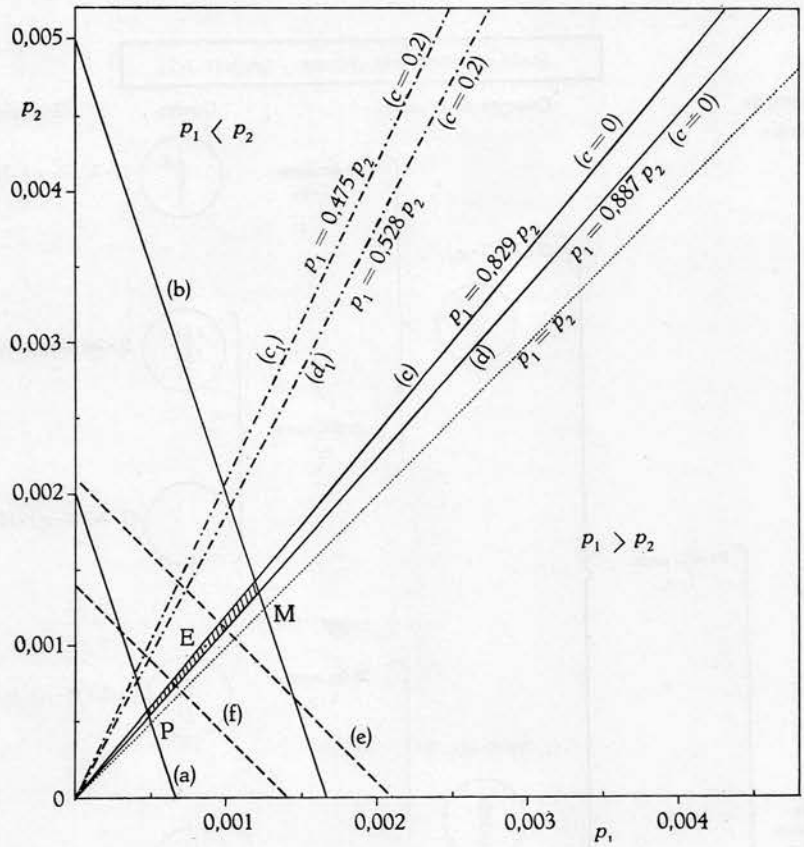


Fig. 1.

Dans quelle mesure l'hypothèse $p_1 = p_2$ est-elle acceptable ? C'est ce que nous allons tenter de préciser en étudiant les cas d'association du daltonisme et du syndrome de Klinefelter.

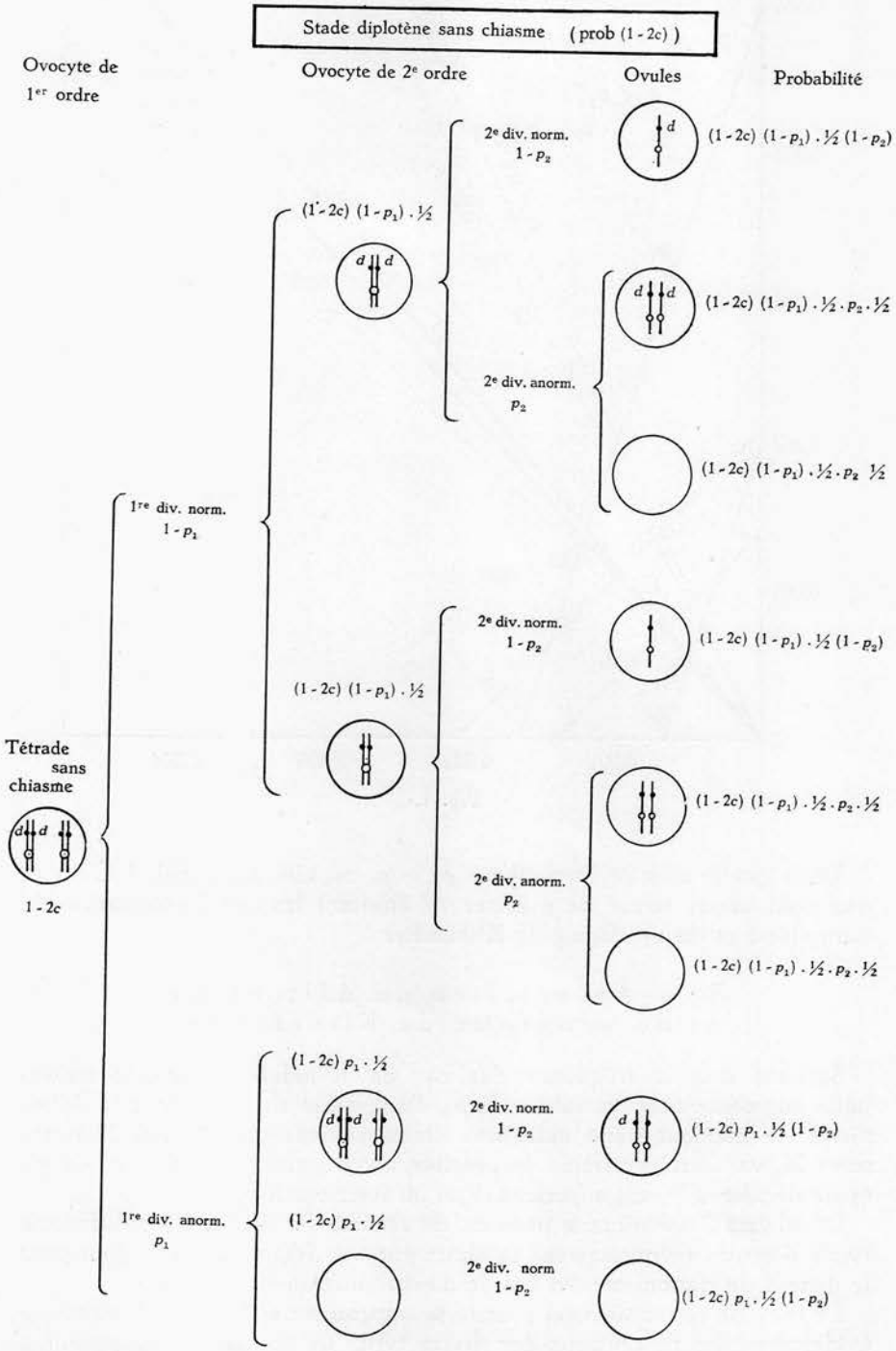
B. — Association du daltonisme et du syndrome de Klinefelter.

Sachant que la fréquence des cas de Klinefelter d'origine maternelle augmente avec la valeur de p_2, l'utilisation du gène pour le daltonisme, le meilleur gène marqueur classiquement connu pour l'hétérosome X, va nous permettre de préciser notre estimation de p_1 et de p_2, et de décider si p_1 est supérieur, égal ou inférieur à p_2.

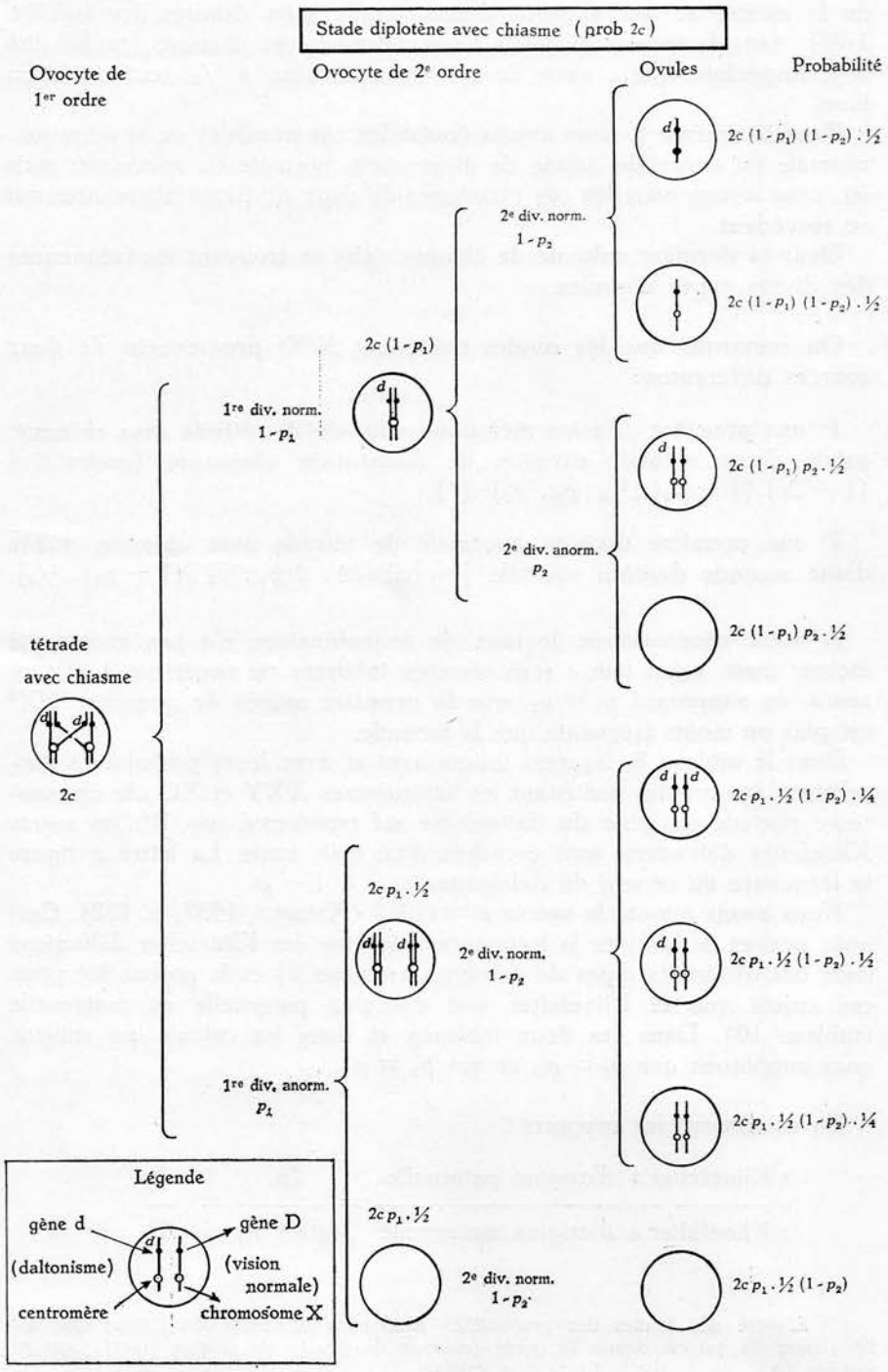
Le schéma 3 constitue le pendant du schéma 1 : il donne les différents types d'ovules théoriquement produits par une femme hétérozygote pour le gène d du daltonisme, en cas de méiose normale ou anormale.

Le taux de recombinaison c entre le centromère et le locus d, influence évidemment les proportions des divers types de gonades; c'est pourquoi

SCHEMA 3 (volet 1).



SCHEMA 3 (volet 2).



le schéma 3 se compose de deux volets : dans le premier, le déroulement de la méiose se fait à partir d'une tétrade sans chiasme (probabilité $1\text{-}2c$), dans le second, à partir d'une tétrade avec chiasme (probabilité $2c$). Rappelons que c varie de o, liaison absolue, à $^1/_2$, recombinaison libre.

Dans le schéma 1, nous avions épuisé les cas possibles de ségrégation, normale ou anormale, suivie de disjonction, normale ou anormale; mais ici, nous avons omis les cas rarissimes de deux divisions aberrantes qui se succèdent.

Dans la dernière colonne de chaque volet se trouvent les fréquences des divers types d'ovules.

On remarque que les ovules contenant X^dX^d proviennent de deux sources différentes :

1° une première division méiotique normale de tétrade sans chiasme, suivie d'une seconde division de maturation aberrante (probabilité $(1 - 2c)\ (1 - p_1) \cdot {}^1/_2 \cdot p_2 \cdot {}^1/_2)$ (*).

2° une première division anormale de tétrade avec chiasme, suivie d'une seconde division normale [probabilité : $2cp_1 \cdot {}^1/_2 \cdot (1 - p_2) \cdot {}^1/_4$].

A notre connaissance, le taux de recombinaison n'a pas encore été estimé; mais, selon que c sera reconnu inférieur ou supérieur à $^1/_3$, on saura, en supposant $p_1 = p_2$, que la première source de gonades X^dX^d est plus ou moins fréquente que la seconde.

Dans le tableau 8, figurent uniquement et avec leurs probabilités respectives, les zygotes contenant les hétérosomes XXY et XO : le chromosome porteur du gène du daltonisme est représenté par X^d; les sujets Klinefelter daltoniens sont encadrés d'un trait épais. La lettre p figure la fréquence du gène d du daltonisme et $q = 1 - p$.

Nous avons adopté la valeur $p = 0{,}082$ (KALMUS, 1957, p. 102). Ceci nous permet de calculer la fréquence théorique des Klinefelter daltoniens issus des différents types de mariages (tableau 9) et la probabilité pour ces sujets que le Klinefelter soit d'origine paternelle ou maternelle (tableau 10). Dans ces deux tableaux et dans les calculs qui suivent nous supposons que $p_1 = p'_1$ et que $p_2 = p'_2$.

En comparant les rapports :

$$\frac{\text{« Klinefelter » d'origine paternelle}}{\text{« Klinefelter » d'origine maternelle}} = \frac{2p_1}{p_1 + p_2} = \frac{A}{B}$$

(*) L'ordre des termes des probabilités restitue la démarche du lecteur qui suit l'évolution du gamète depuis la gonie (colonne de gauche de chaque volet) jusqu'au gamète (colonne de droite de chaque volet).

TABLEAU 8.

	Ovules	Spermatozoïdes											
		Pères génotype normal : X (q)						Pères daltoniens : X^d ($p = 0.082$)					
		O $(p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_2$	X $(1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	XX $p'_2 \cdot {}^1/_4$	Y $(1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	XY $p'_1 \cdot {}^1/_2$	YY $p'_2 \cdot {}^1/_4$	O $(p'_1 + p'_2) \cdot {}^1/_2$	X^d $(1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	X^dX^d $p'_2 \cdot {}^1/_4$	Y $(1 - p'_1 - p'_2) \cdot {}^1/_2$	X^dY $p'_1 \cdot {}^1/_2$	YY $p'_2 \cdot {}^1/_4$
Mères génotype normal : XX (q^2)	O $(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$		OX						OX^d				
	X $1 - p_1 - p_2$	XO				XXY		XO				XX^dY	
	XX $(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$				XXY						XXY		
Mères hétérozygotes : X^dX ($2\,pq$)	O $(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$		OX						OX^d				
	X $(1 - p_1 - p_2) \cdot {}^1/_2$	XO				XXY		XO				XX^dY	
	X^d $(1 - p_1 - p_2) \cdot {}^1/_2$	X^dO				X^dXY		X^dO				$\boxed{X^dX^dY}$	
	XX $p_2 \cdot {}^1/_4 + c\,(p_1 - 2p_2) \cdot {}^1/_4$				XXY						XXY		
	X^dX $p_1 \cdot {}^1/_2 + c\,(2p_2 - p_1) \cdot {}^1/_2$				X^dXY						X^dXY		
	X^dX^d $p_2 \cdot {}^1/_4 + c\,(p_1 - 2p_2) \cdot {}^1/_4$				$\boxed{X^dX^dY}$						$\boxed{X^dX^dY}$		
Mères daltoniennes : X^dX^d (p^2)	O $(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$		OX						OX^d				
	X^d $1 - p_1 - p_2$	X^dO				X^dXY		X^dO				$\boxed{X^dX^dY}$	
	X^dX^d $(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$				$\boxed{X^dX^dY}$						$\boxed{X^dX^dY}$		

TABLEAU 9.

Parents (popul. totale) Père × Mère	Fréquence totale dans la population	$p_1 = p'_1$ $p_2 = p'_2$ Enfants Klinefelter (chromatine positive)			
		Daltoniens		Total	
		fr. théoriques	fr. obs.	fr. théoriques	fr. obs.
Norm. × Norm.	$q\,(q^2 + 2pq)$	$pq^2\,p_2 \cdot {}^1/_4 + cpq^2\,(p_1 - 2p_2) \cdot {}^1/_4$	2	$q\,(q^2 + 2pq)\,(3p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4$	
Norm. × Dalt.	$q\,p^2$	$p^2q\,(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4$	1	$p^2q\,(3p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4$	
Dalt. × Norm.	$p\,(q^2 + 2pq)$	$p^2q\,(2p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4 + cp^2q\,(p_1 - 2p_2) \cdot {}^1/_4$	0	$p\,(q^2 + 2pq)\,(3p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4$	
Dalt. × Dalt.	$p\,p^2$	$p^3\,(3p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4$	0	$p^3\,(3p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4$	
Total	1	$p^2\,3p_1 \cdot {}^1/_4 + p\,p_2 \cdot {}^1/_4 + cpq\,(p_1 - 2p_2) \cdot {}^1/_4$	3	$(3p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4$	106

TABLEAU 10.

Vision	$p_1 = p'_1$ $p_2 = p'_2$ Klinefelter				Total
	origine maternelle		origine paternelle		
Normale	$(p_1 + p_2)\, q \cdot {}^1/_4 + p_1pq \cdot {}^1/_4 - cpq\,(p_1 - 2p_2) \cdot {}^1/_4$		$2p_1\,(pq + q) \cdot {}^1/_4$		$3p_1q \cdot {}^1/_4 + 3p_1pq \cdot {}^1/_4 + p_2q \cdot {}^1/_4 - cpq\,(p_1 - 2p_2) \cdot {}^1/_4$
Daltonienne	$p_1p^2 \cdot {}^1/_4 + p_2p \cdot {}^1/_4 + cpq\,(p_1 - 2p_2) \cdot {}^1/_4$	D	$2p_1p^2 \cdot {}^1/_4$	C	$3p_1p^2 \cdot {}^1/_4 + p_2p \cdot {}^1/_4 + cpq\,(p_1 - 2p_2) \cdot {}^1/_4$
Total	$(p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4$	B	$2p_1 \cdot {}^1/_4$	A	$(3p_1 + p_2) \cdot {}^1/_4$

et

$$\frac{\text{« Klinefelter » daltoniens d'origine paternelle}}{\text{« Klinefelter » daltoniens d'origine maternelle}} = \frac{2p_1 p}{p_1 p + p_2 + cq\,(p_1 - 2p_2)} = \frac{C}{D}$$

on constate que

1) $A \gtrless B$ si $p_1 \gtrless p_2$

2) $C \gtrless D$ si $p_1\,(p - cq) \gtrless p_2\,(1 - 2cq)$.

Nous savons que c ne dépasse pas la valeur $^1/_2$. Mais pour c compris entre $p/q = 0{,}089$ et $^1/_2$, $p - cq$ est négatif et on aura toujours, quelles que soient les valeurs de p_1 et p_2, $C < D$; si le taux de recombinaison excède p/q, les Klinefelter daltoniens d'origine maternelle sont plus nombreux que ceux d'origine paternelle.

Pour $c = o$, $C \gtrless D$ si $p_1/p_2 \gtrless {}^1/p = 12{,}2$.

Pour $o < c < 0{,}089$, $C \gtrless D$ si $p^1/p_2 \gtrless \alpha\,(1 - 2cq)\,(p - cq)^{-1}$, α variant de 12,2 à l'infini

De cette analyse il résulte que, si p_1 et p_2 sont du même ordre de grandeur, les Klinefelter daltoniens d'origine maternelle seront toujours plus nombreux que ceux d'origine paternelle, quelle que soit la valeur de c.

On n'aura $C > D$ que si c est inférieur à 0,089 et p_2, nul ou si petit qu'il est compris plus de α fois dans p_1.

Dans l'hypothèse où $c = o$ et $p_1 = p_2$, les Klinefelter d'origine maternelle étant alors aussi fréquents que ceux d'origine paternelle, les Klinefeter daltoniens d'origine maternelle doivent être 6,6 fois plus fréquents que les Klinefelter daltoniens d'origine paternelle.

Sur un total de 106 Klinefelter à chromatine sexuelle positive (LENNOX, 1961), on a repéré deux garçons daltoniens, fils de parents normaux et un cas de garçon daltonien issu d'un père dont la vision est normale et d'une mère daltonienne, ce qui représente un cas rare, puisque la fréquence observée de femmes daltoniennes n'est que de 0,004.

Si $c = o$, la valeur du rapport p_1/p_2 tirée de ces données est de :

0,887 pour les deux Klinefelter daltoniens issus de parents dont la vision est normale;

0,829 en tenant compte des trois cas de Klinefelter daltoniens.

On doit donc avoir :

$0{,}829 < p_1/p_2 < 0{,}887$.

En rapprochant les relations entre p_1 et p_2 tirées des fréquences du syndrome de Klinefelter dans l'ensemble de la population, on peut estimer les limites entre lesquelles se placent les valeurs probables des fréquences de non-ségrégation et de non-disjonction des deux divisions de maturation : ce sont celles dont les coordonnées correspondent à la zone hachurée de la figure 1, entre les droites (c) et (d) d'équations :

(c) $p_1 = 0{,}829 \,.\, p_2 \;\; (c = o)$;

(d) $p_1 = 0{,}887 \,.\, p_2 \;\; (c = o)$.

E, le point central de cette surface, possède approximativement les coordonnées :

$p_1 = 0{,}00085.$

$p_2 = 0{,}00100.$

qui sont nos estimations provisoires des probabilités de non-ségrégation et de non-disjonction. Comme on n'a pas tenu compte de la létalité éventuelle des zygotes XXY, ces estimations constituent des minima.

Le taux de recombinaison influence évidemment les estimations de p_1 et de p_2.

Admettre pour c une valeur supérieure à 0,36 entraînerait une valeur de p_1 négative; c ne peut donc dépasser 0,36.

En prenant, par exemple, pour c la valeur 0,2, comprise entre 0 et la valeur limite 0,36, on peut estimer p_1/p_2 comme précédemment.

On trouve $\dfrac{p_1}{p_2} = \dfrac{pq^2 - 2cpq^2 - {}^2/_{106}}{3 \,.\, {}^2/_{106} - cpq} = 0{,}528$ pour les deux Klinefelter daltoniens issus de parents dont la vision est normale

et $\dfrac{p_1}{p_2} = \dfrac{p - {}^3/_{106} - 2cpq}{3 \,.\, {}^3/_{106} - 3p^2 - cpq} = 0{,}475$ pour les 3 cas de Klinefelter daltoniens.

On aura donc $0{,}475 < p_1/p_2 < 0{,}528$.

Si nous traçons sur la figure 1 les deux droites d'équation

(c_1) $p_1 = 0{,}475 \; p_2 \;\; (c = 0{,}2)$

(d_1) $p_1 = 0{,}528 \; p_2 \;\; (c = 0{,}2)$

le point du plan dont les coordonnées sont égales aux valeurs réelles de p_1 et p_2 devraient être compris entre les quatre droites (a), (b), (c_1), (d_1).

Nous voyons que, plus c approche de la valeur limite 0,36, plus p_2 croît au détriment de p_1. A la limite, les deux droites c et d seront confondues avec l'axe p_2, correspondant alors à $p_1 = 0$.

Le développement précédent peut présenter un certain intérêt lorsque l'une des trois valeurs, p_1, p_2, ou c sera estimée par d'autres données numériques que celles exploitées ici. D'autre part, si le tableau 9 se rapportait à de plus nombreux cas de Klinefelter daltoniens, on en tirerait 3 équations en p_1, p_2, et c; ces valeurs pourraient alors être estimées par la méthode des moindres carrés ou celle du maximum de vraisemblance.

C. — Syndrome de Turner.

Le « Turner » (XO) peut être soit d'origine paternelle, soit d'origine maternelle selon que c'est le gamète mâle ou le gamète femelle qui ne comporte pas de chromosome sexuel.

Dans l'hypothèse où les probabilités de non-ségrégation et de non-disjonction sont semblables pour les gamètes mâles et femelles, le Turner d'origine paternelle sera deux fois plus fréquent que le Turner d'origine maternelle, soit si

$$p_1 = p'_1$$

$$p_2 = p'_2$$

OX (origine maternelle) : $(p_1 + p_2)\ (1 - p'_1 - p'_2)\ .\ {}^1/_4$

OX (origine paternelle) : $(p'_1 + p'_2)\ (1 - p_1 - p_2)\ .\ {}^1/_2$.

La fréquence totale des « Turner » sera de

$$(p_1 + p_2)\ .\ {}^1/_4 + (p'_1 + p'_2)\ .\ {}^1/_2 - {}^3/_4\ (p_1 + p_2)\ (p'_1 + p'_2)$$

ou plus grossièrement ${}^3/_4\ (p_1 + p_2)$.

Les Turner devraient donc être, théoriquement au moins, plus fréquents que les Klinefelter et non également fréquents comme l'ont affirmé certains auteurs. (SOHVAL, 1961, p. 419; HARNDEN et JACOBS, 1961, p. 211), sauf dans l'hypothèse où $p_1 = p'_1$ et $p_2 = p'_2 = o$, c'est-à-dire lorsque seule interviendrait la non-ségrégation au cours de la première division de maturation.

En introduisant les valeurs estimées de p_1 et p_2 tirées précédemment de la considération de la fréquence des Klinefelter pour $c = o$, on obtient :

$${}^3/_4\ (p_1 + p_2) = 0{,}0014.$$

La seule fréquence du syndrome de Turner que nous ayons relevée dans la littérature est de 0,0001 dans la population (POLANI, 1961) : on peut en conclure qu'au plus un zygote XO sur quatorze survit.

Cette létalité énorme n'est pas étonnante, car on sait que les Turner sont souvent atteints de sévères lésions cardiaques, et que la fréquence du syndrome varie avec les groupes d'âges (POLANI, 1961).

La proportion des Turner d'origine paternelle ou maternelle variera en fonction des probabilités que l'anomalie de la division se produise à la première (non-ségrégation) ou à la seconde division méiotique (non-disjonction).

Selon que $p'_1 + p'_2 \gtrless (p_1 + p_2) \cdot {}^1/_2$ les Turner d'origine paternelle seront plus fréquents, également fréquents ou moins fréquents que ceux d'origine maternelle. En particulier, si les probabilités de non-ségrégation et les probabilités de non-disjonction sont respectivement identiques pour les deux sexes ($p_1 = p'_1$; $p_2 = p'_2$), l'origine paternelle doit être deux fois plus fréquemment invoquée.

Si non-ségrégation et non-disjonction ont pour chaque sexe la même probabilité de se produire ($p_1 = p_2$; $p'_1 = p'_2$) les Turner d'origine paternelle sont plus fréquents que ceux d'origine maternelle sauf si la probabilité de non-ségrégation dans le spermatocyte de premier ordre n'atteint pas la moitié de la probabilité de non-ségrégation dans l'ovocyte de premier ordre ($p'_1 < p_1 \cdot {}^1/_2$).

Le tableau 8 montre que des données sur la fréquence des cas de Turner daltoniens permettraient un recoupement supplémentaire.

D. — Le mongolisme.

Plusieurs valeurs de la fréquence du mongolisme ont été publiées. STEVENSON (1959) cite le chiffre le plus élevé, 0,0021 soit 1/476; PENROSE (1961) relève les résultats de cinq enquêtes faites par des observateurs différents en des endroits variés, soit 1/776, 1/636, 1/666, 1/765 et 1/688 : toutes ces fréquences sont de l'ordre de l'évaluation proposée par FERGUSON-SMITH et LEVAN (FERGUSON-SMITH et JOHNSTON, 1960).

En représentant par p_1 et p_2 les probabilités de non-ségrégation et de non-disjonction de la 21e paire de chromosomes, supposées identiques dans les deux sexes, on a les relations reportées sur la figure 1 :

(e) $p_1 + p_2 = 0{,}0021$ pour la fréquence observée par STEVENSON (1959).

(f) $p_1 + p_2 = 0{,}0014$ pour la moyenne des valeurs des fréquences relevées par PENROSE (1961).

Supposons que ces probabilités soient égales pour les autosomes 21 et pour les hétérosomes et remplaçons p_1 et p_2 par les valeurs estimées 0,00085 et 0,00100 dans l'hypothèse $c = o$, on obtient :

$$p_1 + p_2 = 0{,}00185$$

c'est-à-dire une valeur qui se situe à égale distance des deux fréquences fournies par les données sur le mongolisme.

Il n'est pas sans intérêt de rappeler qu'on ne connaît aucun cas de monosomie 21, alors que la fréquence avec laquelle elle peut se produire, doit être théoriquement aussi élevée que celle de la trisomie. L'absence d'un chromosome de cette paire semble donc liée à une forte létalité qu'on peut mettre en parallèle avec ce qu'on observe dans le cas des caryotypes XO et surtout YO.

La comparaison de la fréquence des trisomies avec la fréquence des XXX sera d'un grand intérêt quand on possèdera des données relatives à cette dernière combinaison qui ne semble pas entraîner de conséquences d'une létalité extrême pour le sujet.

CONCLUSION.

Les estimations de p_1 et p_2 qui ont été proposées n'ont évidemment qu'un caractère provisoire en raison du nombre d'hypothèses que nous avons été contraints d'introduire dans ce modèle.

L'effort de systématisation poursuivi nous a conduits à préciser certaines hypothèses qui n'étaient pas arrivées à la conscience. Certaines de ces hypothèses seraient éclairées par une meilleure mise en relation des caryotypes et des phénotypes et par une extension systématique des observations au niveau de la génétique des populations.

Il est opportun de se souvenir, qu'en principe, les valeurs de p_1 et de p_2 sont propres à une paire de chromosomes donnée et qu'elles peuvent avoir des valeurs différentes pour chacune des paires. Ce n'est toutefois probablement pas par un pur hasard que les données sur le mongolisme coïncident avec celles relatives au syndrome de Klinefelter. D'autre part, le fait que p_1 semble si proche de p_2 pour les hétérosomes, qui forment la paire la plus hétérogène des 23 paires qui constituent l'équipement des cellules humaines, semble favorable à l'idée qu'une même cause intervient de façon prépondérante au cours des deux divisions de maturation.

La létalité de certaines combinaisons est particulièrement bien mise en évidence par le cas du syndrome de Turner et l'absence jusqu'à ce jour d'observations de caryotypes OY ou XYY (*) qui devraient être plus fréquents que XXYY, cas connu.

C'est évidemment à la cytogénétique et à l'observation clinique qu'appartient la mission de rassembler les éléments nécessaires pour aborder la solution de quelques-unes des nombreuses questions qui se posent.

(*) Le mosaïcisme XO/XYY a cependant été signalé par deux auteurs différents (cfr. TWIESSELMANN, 1962).

Résumé.

La méiose se décompose en deux divisions de maturation successives. Les anomalies qui peuvent se produire au cours de son déroulement sont donc de deux types : non-ségrégation des chromosomes lors de la première « division » méiotique et non-disjonction des chromatides-sœurs lors de la seconde division méiotique. Il est possible, à partir des probabilités que ces deux anomalies ont de se présenter, d'établir la liste des différents types de zygotes qui seront formés et de comparer les fréquences théoriques avec les valeurs observées pour le syndrome de Klinefelter, le syndrome de Turner et le mongolisme. La fréquence des cas où le daltonisme se trouve associé au syndrome de Klinefelter permet en outre de tenir compte du taux de recombinaison entre le centromère et le locus du gène pour le daltonisme, et d'aborder la question de la fréquence de l'origine paternelle ou maternelle de cette anomalie.

Summary.

Meiosis is composed of two successive divisions of maturation. Consequently, two types of anomalies must be distinguished : non-segregation of chromosomes during the first meiotic division and non-disjunction of sister-chromatids during the second meiotic division. The probabilities of the occurence of either of those two anomalies allow us to work out a list of the different types of zygotes which can be formed. The frequencies of those abnormal types are not what has sometimes be said. We compare the theoretical with the observed frequencies of the syndrome of Klinefelter, the syndrome of Turner and mongolism. The frequency of the cases where daltonism is associated with Klinefelter's syndrome permit us to take into account the recombination rate between the centromere and the locus of the gene for daltonism, to discuss the question of the frequency of the paternal or the maternal origin of the anomaly and to propose estimations for the probabilities of non-segregation and non-disjunction.

Index bibliographique.

Fergusson-Smith, M. A. et Johnston A. W.

1960. *Chromosome abnormalities in certain diseases of man.* (Ann. Int. Med., 53 : 359.)

Ford, C. E.

1961. *Die Zytogenese der Intersexualität des Menschen, p. 90-121.* (In : Overzier, C., Die Intersexualität, Stuttgart, G. Thieme, 560 p.)

Harnden, D. G.

1961. *The chromosomes.* (In : Penrose, L. S. (edit.), Recent advances in human genetics, London, J. et A. Churchill, p. 19-55.)

1961. *Cytogenetics of normal sexual development.* (Brit. med. Bull., 17 (3) : 206-212.)

KALMUS, H.

1957. *Variation and Heredity*. (London, Routlegde and Kegan, 227 p.)

LENNOX, B.

1961. *Indirect assessment of number of X chromosomes in man*. (Brit. med. Bull., 17 (3) : 196-199.)

MOORE, K. L.

1959. *Sex reversal in new-born babies*. (Lancet, I : 217.)

PENROSE, L. S.

1961. *Mongolism*. (Brit. med. Bull., 17 (3) : 184-189.)

POLANI, P. E.

1961. *Turner's syndrome and allied conditions*. (Brit. med. Bull., 17 (3) : 200-205.)

PRADER, A., SCHNEIDER, J., FRANCÈS, J. M. et ZÜBLIN, W.

1958. *Frequency of the true (chromatin positive) Klinefelter's syndrome*. (Lancet, I : 968.)

SOHVAL, A. R.

1961. *Recent progress in human chromosomes analysis and its relation to the sex chromatin*. (Amer. J. Med., 31 : 397-441.)

STEVENSON, A. C.

1959. *The load of hereditary defects in human populations*. (Radiation Research, suppl. 1 : 306-325.)

TWIESSELMANN, F.

1962. *Les anomalies des chromosomes en pathologie humaine*. (Rev. Med. Bruxelles, 18 : 148-197.)

WHITE, M. J. D.

1952. *Nucleus, chromosomes and genes*. (In : Bourne (edit.), Cytology and cell physiology, p. 183-231.)

LABORATOIRE D'ANTHROPOLOGIE,
INSTITUT ROYAL DES SCIENCES NATURELLES DE BELGIQUE,
CENTRE NATIONAL DE RADIOBIOLOGIE ET DE GÉNÉTIQUE.

AD. GOEMAERE, Imprimeur du Roi, 21 rue de la Limite, Bruxelles-3