

Le mongolisme, maladie chromosomique

DEPUIS sa première description en 1866 par Langdon Down, le mongolisme occupe une place à part dans la pathologie constitutionnelle de notre espèce. Les sujets qui en sont affectés présentent une anomalie générale de l'organisme leur conférant un aspect très particulier. Les caractères les plus frappants sont une taille courte avec aspect trapu, une tête ronde et une face aplatie, la racine du nez étant très peu développée; la nuque elle aussi est large et paraît trop courte. Enfin les fentes palpébrales sont rétrécies, légèrement obliques et soulignées à leur partie interne par un petit repli cutané appelé épicanthus.

C'est sur cette morphologie particulière qui rappelle de façon extrêmement vague certains traits typiques des races mongoles que Langdon Down fonda sa description de ce qu'il appela l'idiotie mongolienne. Ce nom d'idiotie mongolienne ou de mongolisme (qui a prévalu) est d'autant plus regrettable qu'il n'est basé que sur une analogie extrêmement superficielle et que la maladie se rencontre dans toutes les races humaines, blanche, jaune ou noire.

En dehors de l'anomalie morphologique générale, le mongolisme peut s'accompagner d'un grand nombre de malformations, spécialement d'anomalies cardiaques plus ou moins graves allant de l'« enfant bleu » au « simple souffle » parfaitement toléré. Par ailleurs, on note d'autres signes beaucoup moins spectaculaires mais fort précieux pour le diagnostic : langue fissurée, anomalies des crêtes épidermiques des doigts (empreintes digitales) et de la paume des mains et des pieds ainsi que des plis cutanés de la paume : pli palmaire transverse unique, par coalescence des lignes communément dénommées « ligne de tête » et « ligne de cœur ».

Au milieu de ce tableau le signe essentiel reste une débilité mentale profonde. Certes ici aussi il existe des degrés mais l'on peut dire que les moins atteints de ces sujets ne parviennent guère à un âge mental supérieur à celui d'un enfant de 6 à 7 ans, beaucoup d'entre eux restant d'ailleurs à un niveau inférieur.

Au total, ces enfants, quoique marchant et parlant très tard, peuvent mener une vie assez bien adaptée si le milieu familial est particulièrement favorable, mais ils ne peuvent exercer aucune activité sociale malgré une affectivité en général assez développée.

En dépit du très grand nombre de travaux suscités par cette curieuse maladie, on peut dire que son étiologie est restée aussi mystérieuse depuis sa description jusqu'à la toute récente découverte de l'anomalie chromosomique qui en est la cause (Jérôme Lejeune, Marthe Gautier et Raymond Turpin, *Comptes rendus Académie des Sciences*, 26 janvier 1959).

Il est juste cependant de signaler qu'une moisson très riche de faits cliniques a été accumulée au cours des trente dernières années et nous verrons d'ailleurs comment la « trisomie Vh » (cf. *infra*) vient rendre compte de toutes ces particularités.

Les chromosomes humains. — Les chromosomes sont de petits filaments constitués d'acide désoxyribonucléique et de protéines spécifiques situés dans le noyau cellulaire. Ces filaments ont une structure moléculaire fine extrêmement précise et l'on a de très fortes raisons de penser qu'ils portent, gravé en eux-mêmes, une sorte de « code » indiquant à la cellule dans quel sens doivent être dirigées ses fonctions biochimiques. Autrement dit, les chromosomes sont les vecteurs essentiels de l'hérédité et portent les « gènes », linéairement arrangés tout au long du filament.

Ces filaments, invisibles lorsque le noyau de la cellule est au repos, se spiralent progressivement au moment de la division cellulaire (à la manière d'un fil d'acier constituant un res-

sort) et c'est à ce moment qu'ils peuvent être observés au microscope, le ressort étant alors visible, tandis que la fibre élémentaire ne l'est pas.

L'observation microscopique des mitoses ou divisions cellulaires est délicate en raison de la petitesse des chromosomes humains; le plus long d'entre eux mesure au moment le plus favorable à peu près 0,5 μ . de diamètre pour une longueur de 16 à 20 μ . Par ailleurs au moment de leur clivage les chromosomes sont répartis dans toutes les directions de l'espace, ce qui entraîne des superpositions très nombreuses qui rendent les mitoses naturelles quasi indéchiffrables.

Les mitoses en culture de tissus. — Depuis la découverte par Carrel de la possibilité de cultiver les cellules *in vitro*, les cultures de tissus ont permis d'attaquer un très grand nombre de problèmes biologiques. Fait curieux, il fallut attendre 1956 avec Tjio et Levan, pour que cette technique fût appliquée à l'observation des chromosomes humains. Le résultat de cette recherche fut d'ailleurs spectaculaire; il permit aux auteurs de fixer le nombre chromosomique de notre espèce à 46, alors que l'estimation acceptée par tous les traités de génétique à cette date était de 48. Sans qu'il soit d'ailleurs question de critiquer les observateurs anciens, cette erreur pieusement transmise pendant plus de vingt ans montre à quel point les « vérités de la Science » doivent, à chaque moment, être remises en question.

Sans donner ici une description complète de la technique de la culture de tissus, on peut très simplement rappeler les principes de la méthode.

Un fragment de tissu conjonctif est prélevé stérilement et déposé sur une lamelle microscopique enduite de plasma de coq. L'addition d'une goutte d'extrait d'embryon de poulet coagule le plasma et fixe le fragment sur le verre. La lamelle est alors introduite dans un tube à essai comportant une portion aplatie dans laquelle elle vient se loger. Après quelques heures on ajoute le milieu nutritif : 5 gouttes de sérum humain (de groupe sanguin AB de préférence), 5 gouttes de solution de Hanks et 1 goutte d'extrait embryonnaire. Les tubes, hermétiquement bouchés, sont mis dans une étuve à 37° et, après 4 à 6 jours, une couronne de cellules en pleine activité s'étend autour de l'explant qui est alors transféré dans un autre tube.

La croissance de ces cellules entraîne une acidification du milieu dont l'indicateur de pH vire au jaune. A ce moment les mitoses s'arrêtent; il suffit alors de ramener le milieu à la neutralité et d'ajouter 2 à 3 gouttes d'extrait embryonnaire pour obtenir 16 h après une activité mitotique intense.

A ce moment la lamelle est plongée dans une solution hypotonique (sérum humain une partie, eau distillée cinq parties) qui entraîne un gonflement des cellules et une dispersion des chromosomes qui se séparent les uns des autres.

Après fixation, les lamelles sont laissées à l'air libre jusqu'à séchage complet, ce qui aplatit les préparations et permet la répartition sur un même plan de tous les chromosomes d'un noyau, ce qui est indispensable pour la prise de photographies.

La coloration, après hydrolyse douce (7 mn 1/2 dans l'acide chlorhydrique normal), est faite au bleu de Unna qui permet d'obtenir un excellent contraste.

Le résultat obtenu est illustré par la figure 1 qui représente l'équipement chromosomique d'un homme normal. Un examen attentif de cette préparation montre que les chromosomes sont individuellement reconnaissables : d'une part par leur longueur; d'autre part par la position médiane, terminale ou simplement distale du « centromère ». Le « centromère » est le point par lequel les deux chromosomes-fils sont encore accolés l'un à l'autre, alors que les bras sont déjà clairement séparés.

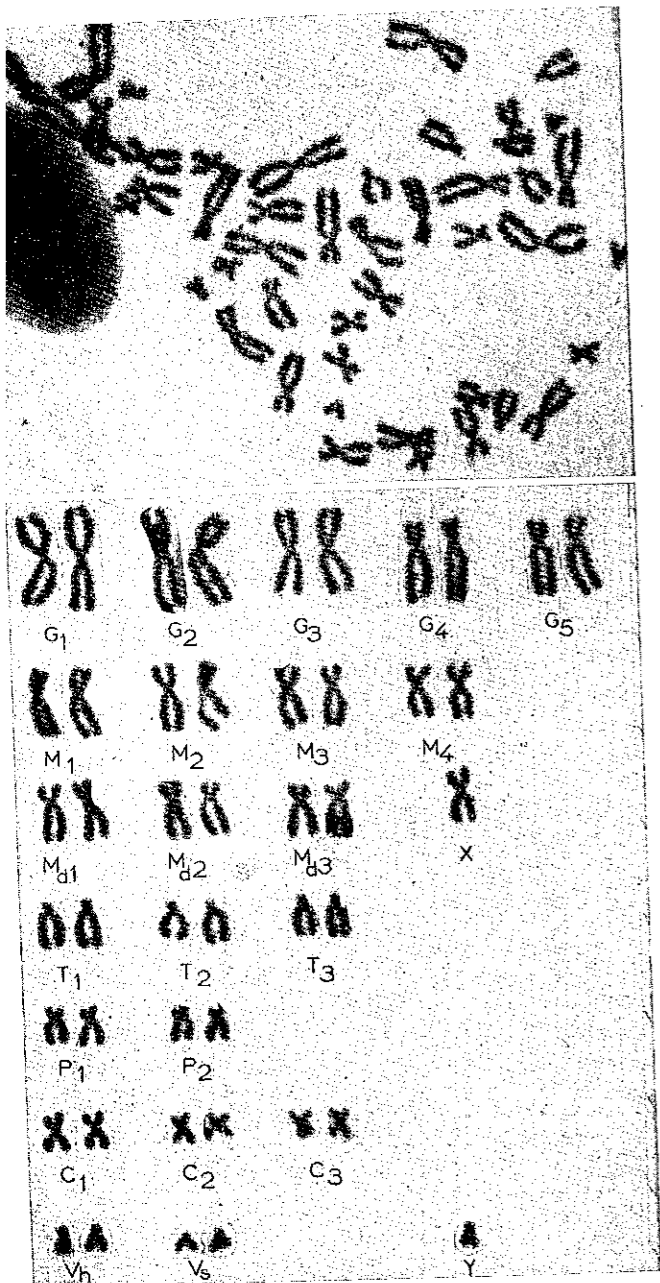


Fig. 1 et 2. — Cellule humaine masculine normale (fibroblaste) après dispersion des chromosomes (en haut) et caryotype après mise en ordre des chromosomes (en bas).
(Photos de l'Institut de Progenèse de la Faculté de Médecine de Paris).

C'est ensuite ce centromère qui s'accrochera sur le fuseau pour répartir chaque chromosome-fils dans l'une ou l'autre des cellules-filles.

Pour reconnaître ces chromosomes, la méthode la plus simple est de les découper sur un positif très agrandi pour tenter de les appairer deux à deux. On sait en effet que la moitié du lot chromosomique venant du père et l'autre moitié de la mère, chaque type de chromosome doit être représenté en deux exemplaires. Le caryotype de la figure 2 montre que cette répartition par paires est clairement réalisable et permet une identification précise : les chromosomes sont classés en 7 catégories bien distinctes et numérotés à l'intérieur de chaque catégorie.

La classification par paires est cependant incomplète car l'on s'aperçoit qu'un chromosome moyen (le chromosome X) et un petit télocentrique (Y) restent isolés. On sait en effet que notre espèce présente un dimorphisme chromosomique, le petit chromosome Y étant l'apanage exclusif du sexe fort.

Chez une femme on observe une classification rigoureusement comparable des 46 chromosomes, mais ici, le chromosome Y est absent, et, par contre, il existe deux chromosomes X. Le diagnostic du sexe par l'étude des chromosomes est d'une sécurité quasi absolue et présente un très grand intérêt dans les cas

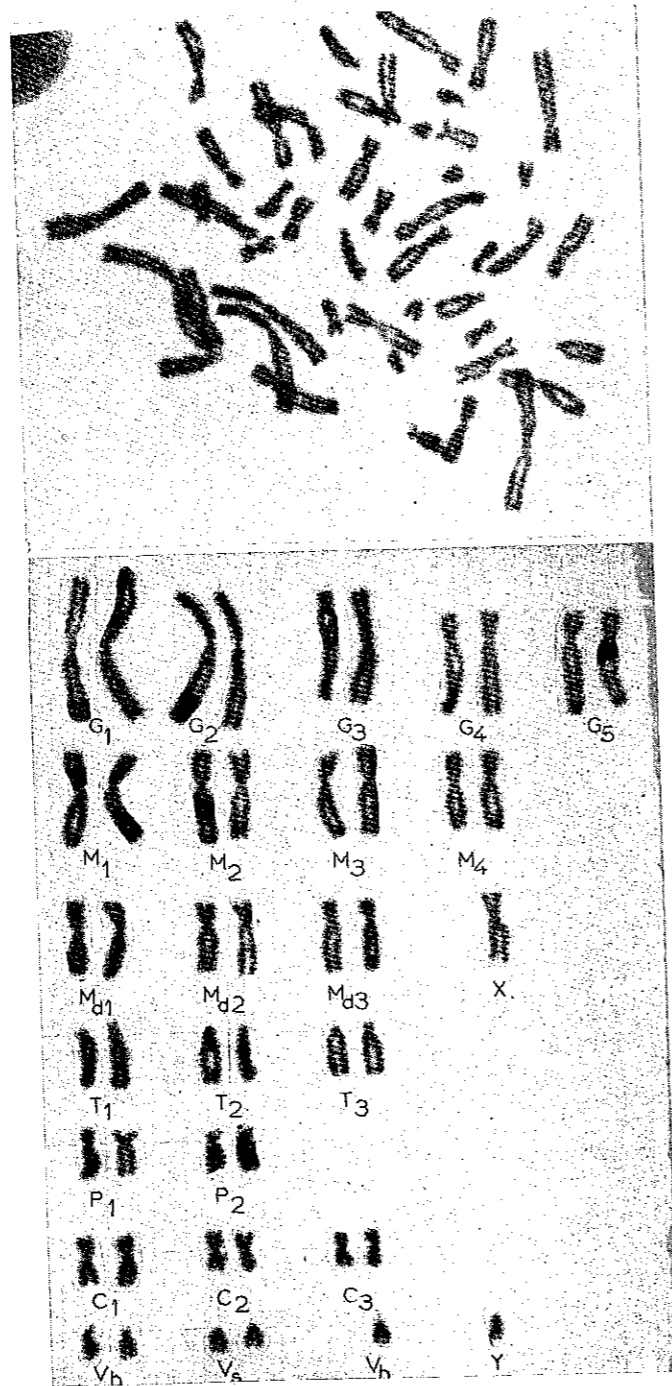


Fig. 3 et 4. — Cellule d'un garçon mongolien après dispersion des chromosomes (en haut) et caryotype après mise en ordre des chromosomes (en bas).

(Photos de l'Institut de Progenèse de la Faculté de Médecine de Paris).

d'anomalies génitales (sujets intersexués), mais ceci sort de notre présent propos.

Le chromosome surnuméraire du mongolien. — Chez les enfants mongoliens, on observe tout d'abord (fig. 3) la présence de 47 chromosomes, soit un de plus que la normale. La mise en ordre des chromosomes (fig. 4) montre que le surnuméraire est un petit télocentrique en forme de V et une étude fine sous le microscope révèle la présence de petits bras hétérochromatiques, c'est-à-dire ayant une coloration différente du reste du caryotype (bleu grisé au lieu de violet pourpre). Cette morphologie est identique à celle de la paire normale V_h, et l'on peut en conclure que cet enfant est porteur d'une trisomie V_h, c'est-à-dire qu'il possède le chromosome V_h en triple exemplaire (au lieu de deux exemplaires normalement). La même constatation peut être faite sur une cellule d'une fille mongolienne.

Ces observations, réalisées dans notre laboratoire (Institut de Progenèse du professeur R. Turpin) en collaboration avec le docteur Marthe Gautier, sur 3, puis 9, puis maintenant 16 cas de mongolisme, ont été très rapidement confirmées en Angleterre (Ford et coll., P. Jacobs et coll., avril 1959) et en Suède (Böök et Fraccaro, mai 1959).

Bien que soupçonnée par certains auteurs (Turpin, 1937) l'anomalie chromosomique qui détermine le mongolisme est la première observation d'un changement structural visible du patrimoine héréditaire déterminant un tableau clinique spécifique.

Son origine peut être recherchée dans une non-disjonction de deux éléments V_h lors de la maturation des cellules reproductrices. On sait qu'à ce moment les deux chromosomes homologues de chaque paire s'accrochent l'un à l'autre, échangeant éventuellement certains segments, puis se séparent pour se diriger chacun vers l'un des pôles du fuseau. Il résulte de cette mitose réductionnelle que le nombre de chromosomes (2n) est réduit à n dans chacune des cellules-filles. On conçoit dès lors fort bien que si les deux chromosomes V_h restent « collés » et montent en bloc vers l'un des pôles, il en résultera un gamète ayant un seul exemplaire de chaque paire chromosomique, mais possédant deux V_h au lieu d'un seul. Dès lors, la fécondation conduira à un œuf porteur de 2n chromosomes + 1 surnuméraire V_h.

Des faits de cet ordre sont d'ailleurs amplement démontrés chez la mouche *Drosophile*.

A ce propos une remarque, faite pour la première fois par Shuttleworth (1909) et amplement confirmée depuis, est que le mongolisme est d'autant plus fréquent que la mère est plus âgée. Comme des cas analogues d'effet de l'âge sur la non-disjonction ont été signalés chez la *Drosophile*, on peut en inférer que c'est probablement dans le gamète femelle que se produit l'« accident de répartition » des chromosomes V_h.

Le gène antagoniste des souris sans poils

De curieuses observations génétiques ont été faites par les Drs. W. F. Hollander et J. W. Gowen, du Collège de l'Iowa, sur une catégorie de souris dites « dénudées ». Ces souris ont la particularité de perdre leurs poils au bout du septième mois de leur existence; elles sont un rameau d'une famille de souris dites « normales » qui gardent leurs poils.

Dans le cas d'union entre souris dénudées, les petits meurent — dans une proportion anormale — au cours des deux semaines qui suivent leur naissance. L'union entre une femelle glabre et un mâle poilu devrait, selon les lois de la génétique, fournir une génération également partagée entre glabres et poilus. Il n'en est rien cependant, car les glabres sont deux fois plus nombreux que les poilus : cela est dû à un taux de mortalité très élevé qui atteint la fraction poilue de la portée.

Un autre fait, la fréquence un peu plus élevée de petits signes de mongolisme (pli palmaire transverse, etc.) chez les parents de mongoliens, permet de supposer que les gènes qui déterminent ces caractères sont situés sur le chromosome V_h.

Enfin la trisomie explique pourquoi les jumeaux monozygotes (issus d'un même œuf fécondé) sont toujours concordants, tous deux normaux ou tous deux mongoliens, alors que les couples dizygotes (issus de deux œufs différents) ne sont pratiquement jamais concordants pour le mongolisme.

De même les très rares cas de reproduction d'une mère mongolienne donnant naissance tantôt à un enfant entièrement normal, tantôt à un enfant mongolien, s'expliquent aisément : les cellules sexuelles de ces femmes comportant trois chromosomes V_h, les gamètes qui en proviennent après division par deux du nombre de chromosomes, se trouvent être porteurs, soit d'un seul V_h (gamète normal), soit de deux V_h (gamète mongolien).

La trisomie V_h, première maladie chromosomique humaine démontrée, ouvre un nouveau champ de recherches à la génétique humaine, celui de la pathologie chromosomique proprement dite. A ce jour, depuis janvier 1959, trois autres maladies ont été reconnues comme ayant une origine analogue : maladie de Klinefelter (Angleterre), maladie de Turner (Angleterre) et polydyspondylie (Paris). Il est impossible de prévoir actuellement le nombre d'entités morbides qui seront dans un proche avenir rattachées à des anomalies chromosomiques décelables. Il s'agit maintenant d'une recherche systématique et les divers laboratoires spécialisés mettront probablement plusieurs années pour passer en revue toutes les maladies constitutionnelles.

Un dernier problème reste en suspens, le plus important en fait pour les médecins : quel rapport ce surdosage génique peut-il avoir avec la débilité mentale des mongoliens ? Il faut reconnaître, hélas, que ce problème reste entier et que si l'étiologie de cette maladie est connue, sa pathogénie reste encore très obscure.

Pourtant cette pathogénie est le point le plus important en ce domaine, puisque une fois connu le mécanisme de la tare mentale qui frappe ces enfants, un traitement efficace pourrait peut-être enfin être institué. Lorsqu'on sait que près d'un enfant sur cinq cents naît affecté de la maladie et que, malgré une mortalité infantile sévère, il y a probablement plus de vingt mille mongoliens vivants en France, on réalise plus clairement l'aspect dramatique de notre actuelle impuissance thérapeutique.

JÉRÔME LEJEUNE,
Maître de recherches au C.N.R.S.

Lorsque, au contraire, c'est le mâle qui est dénudé et la femelle poilue, tout revient à la normale : le nombre des petits se répartit également entre les deux catégories. Le phénomène noté plus haut ne se reproduit pas, ce qui a inspiré aux deux chercheurs américains l'explication suivante : les mères glabres transmettent à leur portée, et spécialement à la fraction poilue, un gène antagoniste qui défavorise sa formation : les petits ont un squelette fragile, une capacité thoracique insuffisante et ne sont pas aptes à survivre.

Il est suggéré qu'un gène antagoniste jouerait un rôle dans le mongolisme humain. Mais cette hypothèse est sans doute rendue inutile par la découverte du chromosome surnuméraire exposée dans l'article précédent.

G. C.