



HAL
open science

Contribution a l'étude des associations spatiales entre chromosomes homologues sur la plaque métaphasique humaine : données fournies par les nouvelles methodes d'identification chromosomique

Bernard Sele

► **To cite this version:**

Bernard Sele. Contribution a l'étude des associations spatiales entre chromosomes homologues sur la plaque métaphasique humaine : données fournies par les nouvelles methodes d'identification chromosomique. Modélisation et simulation. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 1974. Français. NNT : . tel-00284618

HAL Id: tel-00284618

<https://theses.hal.science/tel-00284618>

Submitted on 3 Jun 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 1974

N° d'Ordre

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ASSOCIATIONS SPATIALES ENTRE
CHROMOSOMES HOMOLOGUES SUR LA PLAQUE METAPHASIQUE HUMAINE.
Données fournies par les nouvelles methodes d'identification chromosomique.**

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monsieur Bernard SELE

né à COLOMBES (Seine)

soutenue publiquement le 12 Février 1974 devant la Commission d'Examen :

MM. C. MOURIQUAND

Président

J. M. ROBERT

R. BOUCHEZ

N. GASTINEL

P. JALBERT

JE DEDIE CETTE THESE

A mon épouse Marie-Bernadette

dont l'amour et la présence nous ont apporté un soutien considérable.

A mon grand-père, Monsieur Pierre MARLIER

Son aide matérielle aussi discrète qu'efficace nous a permis d'entreprendre nos études.

Sans lui ce travail n'aurait peut-être jamais vu le jour.

Qu'il soit un témoignage de notre profonde reconnaissance.

A mes parents

L'éducation qu'ils nous ont prodigué reste pour nous un modèle de sagesse.

A mes oncle et tante

Monsieur le Docteur Michel DUGUE

Madame le Docteur Lucie DUGUE

Leur sens profond de l'art médical et leur expérience praticienne ne sont pas étrangers à notre orientation.

A ma belle-mère in memoriam

A mon beau-père et ma belle famille

qui m'ont accueilli si chaleureusement.

A René, Janine et leurs enfants

A Eliane et Jean-Luc

A mes frères

A mon neveu Antoine

A ma famille, mes amis

et... tous ceux qui m'ont entouré et dont la
modestie m'interdit de citer les noms.

A Monsieur le Professeur Jacques-Michel ROBERT

De la Faculté de Médecine de LYON

La rigueur scientifique de ses travaux, ses nombreuses connaissances en font un Maître de haute valeur.

Nous réalisons le grand honneur et le privilège qu'il nous fait en acceptant de juger notre travail.

Nous espérons ne pas le décevoir par cet exposé.

Nous le prions d'accepter l'expression de notre respectueuse admiration.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Claude MOURIQUAND

Par la richesse de son enseignement, il nous a attiré vers l'Histologie dès le début de nos études médicales.

Il nous a accueilli dans son laboratoire où il nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance.

Par ses conseils précieux, nous avons bénéficié de ses vastes connaissances ; nous avons apprécié la rigueur de son expérimentation et de son jugement.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de notre Jury et nous sommes heureux de pouvoir le remercier.

Qu'il nous permette de l'assurer de notre reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Professeur Noël GASTINEL
De la Faculté des Sciences de Grenoble

Il nous a fait bénéficier de la collaboration
d'une équipe d'informaticiens rodés depuis longtemps
aux problèmes de biologie humaine.

Grâce à lui nous avons pu réaliser ce travail
et nous sommes heureux de pouvoir le remercier.

Il nous a fait l'honneur de siéger parmi nos
juges et nous le prions de croire à notre profond
respect.

A Monsieur le Professeur Robert BOUCHEZ

De la Faculté des Sciences de Grenoble

Sa sagacité et son imagination nous ont
frappé dès notre plus jeune âge.

L'étendue de ses connaissances, jointe à
une forte passion pour l'étude du monde vivant,
en font un véritable humaniste.

De nombreuses journées de discussions nous
ont permis d'apprécier la qualité de son jugement
et le bien-fondé de ses suggestions.

Le temps considérable qu'il a consacré à
notre travail nous touche d'autant plus que ses
activités sont multiples.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde gratitude et de notre amitié.

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre JALBERT

La clarté et la simplicité de ses cours de Génétique ont été très remarquées au cours de nos études médicales.

Trois années déjà passées dans le laboratoire de Génétique nous ont permis d'apprécier la richesse de ses connaissances alliée à un sens clinique très sûr.

Il est à l'origine non seulement de notre orientation en cytogénétique, mais également de ce travail qu'il a suivi pas à pas et au cours duquel il a montré une bienveillance remarquable.

Notre respectueuse admiration ne peut cependant pas masquer la profonde amitié que nous lui portons. Qu'il en trouve dans ce travail un humble témoignage.

A Monsieur le Docteur Claude STOLL

Chef de Clinique

à la Faculté de Médecine de Strasbourg

Il nous a réservé un accueil chaleureux dans son laboratoire où il nous a initié à la technique cytogénétique employée pour notre étude.

Il a tenu à nous fournir une grande partie de notre matériel. Sans son concours précieux, nous n'aurions pu réaliser ce travail.

Nous le prions d'accepter nos remerciements sincères.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur Joseph BONNET-EYMARD

Monsieur le Professeur François CALAS

Monsieur le Professeur Jean LEDRU

Monsieur le Professeur Pierre MARTIN-NOEL

Monsieur le Professeur Jean MULLER

Monsieur le Docteur Jacques POUGETOUX

Monsieur le Professeur De ROUGEMONT

A nos Maîtres en Biologie Humaine

Monsieur le Professeur J.C. CZYBA (Lyon)

Monsieur le Professeur Jean FREZAL (Paris)

Monsieur le Professeur D. SCHWARTZ (Paris)

A Madame Hélène JALBERT

Grâce au temps considérable qu'elle a consacré à la technique et au classement, nous avons pu mener à bien ce travail.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre amicale reconnaissance.

A Monsieur Michel LUCAS, assistant en informatique

Nous avons apprécié sa compétence dans l'élaboration des programmes d'enregistrement et d'analyse.

Il y a consacré un temps précieux et nous l'en remercions.

A Monsieur Emile SIBUT

Il a participé à la mise au point des programmes et nous l'en remercions.

Nous remercions Madame BOSSAN, secrétaire d'Histologie, dont les qualités d'organisatrice ne sont un secret pour personne. Elle nous en a fait grandement bénéficier et nous l'en remercions.

Nous remercions Madame FERNANDEZ qui a également assuré le travail dactylographique.

Nous remercions Henry DELPHIN et Anne-Marie ABONNEL pour leur collaboration efficace, assidue et non moins zélée dans le domaine de la photographie.

Enfin nous tenons à ajouter que ce travail n'aurait pu être mené à bien sans l'aide indispensable des techniciennes du laboratoire de Cytogénétique.

Qu'elles trouvent ici l'expression de nos remerciements et de notre sympathie.

AVANT-PROPOS

L'observation journalière de mitoses sous le microscope ou sur des photographies pose le problème de la position relative des chromosomes sur la plaque métaphasique.

Pourquoi rechercher par exemple des associations entre les chromosomes humains sur la plaque métaphasique ? Les chromosomes n'ont-ils pas été profondément déplacés non seulement par le traitement à la colchicine, mais surtout par le choc osmotique si violent qu'il fait éclater la cellule.

Et si l'on observe une association, en sera-t-on plus éclairé sur le mécanisme de la division cellulaire et sur son anomalie essentielle : la non-disjonction des chromosomes ?

L'on peut aborder le problème sous trois aspects différents :

1- Etude des associations entre chromosomes acrocentriques des groupes D et G. Cette étude a déjà été effectuée par de nombreuses équipes.

2- Etude de la répartition des différents groupes de chromosomes sur la plaque métaphasique. Les résultats des travaux entrepris jusqu'ici sont contradictoires.

3- Etude enfin des associations entre chromosomes homologues : c'est l'aspect le moins connu du fait de l'inaptitude des techniques anciennes à individualiser chaque paire de chromosomes homologues.

C'est ce dernier aspect qui fait l'objet de ce travail, nous réservant par la suite de l'étendre aux autres domaines évoqués.

Outre la collaboration du laboratoire de calcul de Saint-Martin-d'Hères utilisant la machine I.B.M. 360 67 qui nous a permis de traiter un plus grand nombre de cellules, nous avons, sur la plupart de nos prédécesseurs, l'avantage d'une technique cytogénétique plus précise qui met en évidence un motif en bandes caractéristiques de chacune des 23 paires de chromosomes homologues.

CHAPITRE I : INTRODUCTION

I - ARGUMENTS CYTOLOGIQUES

- A- Associations entre homologues
 - 1- drosophile et chromosomes polytènes
 - 2- kangourou tasmanien
 - 3- syndrome de BLOOM
- B- Organisateur nucléolaire
- C- Appareil fusorial
- D- Existence de fibres interchromosomiques
- E- Effet interchromosomique
- F- Autres arguments cytologiques

II - ARGUMENTS GENETIQUES

CHAPITRE I : INTRODUCTION

Il existe des arguments en faveur d'un certain ordre dans la répartition des chromosomes à la métaphase.

On peut distinguer des arguments de deux types :

- arguments d'ordre cytologique
- arguments d'ordre génétique.

I - ARGUMENTS CYTOLOGIQUES

A- Associations entre chromosomes homologues

1- Chez la drosophile

Lorsque l'on examine des plaques métaphasiques mitotiques de drosophiles obtenues par la technique d'écrasement ou "squash", et par conséquent sans choc hypotonique, l'on constate de façon constante :

- que la position sur la plaque métaphasique de chaque chromosome est fixe,
- que les chromosomes homologues sont toujours étroitement associés.

De même, les chromosomes polytènes observés à partir de glandes salivaires de larves de drosophile présentent un appariement entre les homologues, avec une correspondance étroite des bandes qui existent naturellement sur ceux-ci.

Chez les plantes et les champignons aucune observation cytologique n'a démontré l'existence de "crossing-over" mitotiques. De même, chez la drosophile. Cependant chez cette dernière l'étude des marqueurs génétiques montre, nous le verrons, l'existence de "crossing-over" au cours du cycle cellulaire somatique, bien qu'aucune "figure chiasmatisque" n'ait été vue.

2- Chez le kangourou tasmanien

L'étude de 1 000 plaques métaphasiques de kangourou tasmanien (33) a permis de sélectionner quelques mitoses remarquables :

- par la présence de figures tétraradiales.

En effet, la souche Pt-K1 utilisée possède 5 paires de chromosomes homologues plus un chromosome unique. Dans quatre mitoses, l'on a trouvé plusieurs figures tétraradiales formées par l'appariement de chromosomes homologues.

- par des associations étroites entre chromosomes homologues résultant d'une affinité siégeant aussi bien dans la région des centromères que dans celle des télomères.

Toutes les paires d'homologues sont associées sauf évidemment le chromosome unique.

Malheureusement, les chromosomes n'ont pas été marqués au tritium et il n'a pas été possible de préciser si ces images étaient la traduction cytologique d'un "crossing-over" mitotique.

3- Chez l'Homme

L'existence de "crossing-over" mitotiques a fait l'objet de nombreuses discussions. Une étude remarquable (31) a été faite sur un échantillonnage très varié de 200 individus comprenant des individus normaux, des malades présentant un syndrome de BLOOM, un carcinome primitif, un hermaphrodisme vrai ou une macroglobulinémie de Waldenstrom.

A partir de cultures de lymphocytes, 21 mitoses présentaient des figures tétraradiales de deux types :

- les unes associant des chromosomes homologues (19 mitoses),
- les autres, plus rares, associant des chromosomes non homologues (2 mitoses).

Notons que ni les patients examinés, ni les cultures de tissu, n'avaient été irradiés. Il s'agissait donc bien de figures spontanées.

B- Nucléole et acrocentriques : "l'organisateur nucléolaire"

Le nucléole est une organelle intranucléaire qui, avec sa chromatine associée, est à l'origine de la synthèse de l'ARN des ribosomes. Ce sont



Exemple de figure quadriradiale entre deux chromosomes homologues de la
paire n° 1, observée chez un sujet présentant un syndrome de Bloom

essentiellement les chromosomes acrocentriques qui participent à cette synthèse et il est bien admis maintenant que les associations, observées en métaphase, entre les chromosomes acrocentriques sont directement liées à cette fonction.

Nous aurons l'occasion de revenir sur ce problème.

C- L'appareil fusorial

Il est constitué de tubules d'origine centriolaire formés de molécules protéiques qui unissent pour certains d'entre eux les centrioles de chacun des deux pôles cellulaires. D'autres, appelés "fibres fusoriales de type chromosomique", unissent les kinétochores aux régions centriolaires.

Ces tubules assurent la mise en place des chromosomes sur la plaque métaphasique. L'on peut se demander s'il existe un ordre dans ce "positionnement".

Notons aussi que ces fibres fusoriales sont certainement très perturbées lors du choc osmotique utilisé pour permettre l'observation des chromosomes. Nous aurons l'occasion d'y revenir à propos de la technique utilisée.

D- Existence de fibres interchromosomiques

Un grand nombre d'observations par microscopie optique et électronique ont mis en évidence l'existence de fibres interchromosomiques sur la plaque métaphasique. Un réseau de fibres interchromosomiques est observé en microscopie optique par DE GROUCHY, 1973 (39) sur des mitoses dont il a prolongé la dénaturation par le SDS et la pronase. Ces fibres semblent partir des bandes de dénaturation.

L'on peut remarquer que le fait de prolonger ainsi la dénaturation représente une agression technique supplémentaire qui n'exclue pas l'apparition d'images "artéfactuelles" ou "parasites".

D'après l'auteur les bandes de dénaturation pourraient correspondre à l'empreinte du réseau de fibres interchromosomiques sur la surface des chromosomes.

Les observations de MOURIQUAND, 1972 (62) en microscopie électronique montrent l'existence de fibres interchromatidiennes et extracentromériques. Il n'est pas rare, indique l'auteur, "d'observer des ponts entre chromatides soeurs, à différentes hauteurs et en fréquence variable". "D'autres fibres se projettent au loin et parfois ce trajet les mènent à un autre chromosome dans lequel elles semblent pénétrer". "La nature nucléoprotéique de ces fibres a pu être déduite des études par dégradation enzymatique". L'on peut donc penser que ce réseau de fibres nucléohistoniennes, joignant aussi bien des chromatides soeurs que des chromosomes, intervient dans la mise en place des chromosomes sur la plaque métaphasique. Les associations observées pourraient être dues à la persistance de résidus de fibres nucléoprotéiques joignant les chromosomes.

EMMERICH, 1973 (20) observe également en microscopie électronique des "connections" entre chromosomes homologues ou non. D'après cet auteur, ces "connections", qui sont probablement reliées à la membrane nucléaire, pourraient être responsables de la mise en place des chromosomes sur la plaque métaphasique.

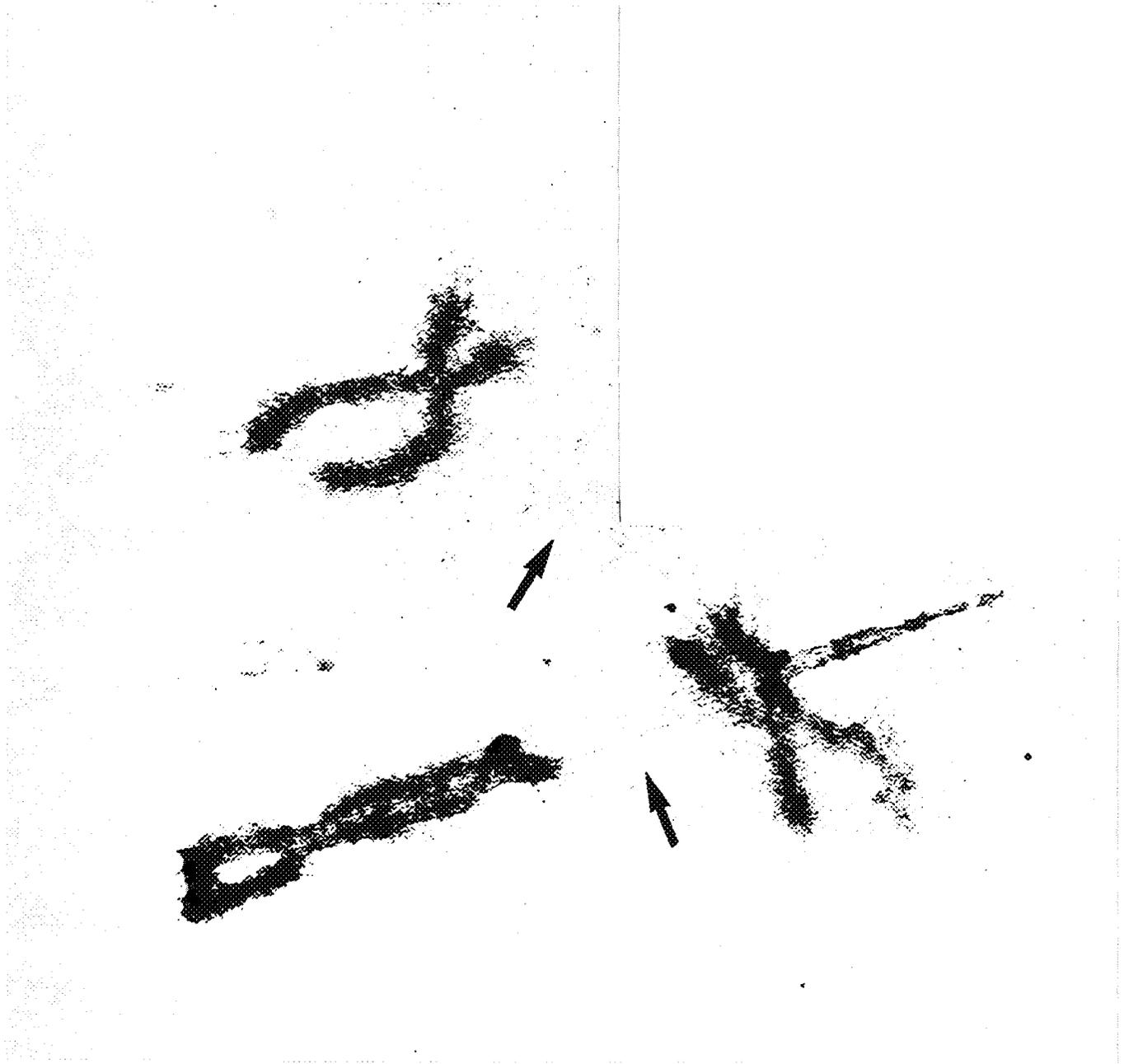
Pour compléter cette argumentation notons que COMINGS, 1970 (14) met en évidence à la métaphase des fragments remaniés d'enveloppe nucléaire, lesquels sont fixés sur les chromosomes.

A l'interphase les fibres de chromatine seraient, d'après COMINGS, reliées à l'enveloppe nucléaire. Au cours de la division cellulaire les chromosomes seraient alors fixés à l'enveloppe nucléaire par leurs télomères, mais aussi par de nombreux autres points formant ainsi une sorte de couronne.

E- L'effet interchromosomique

C'est LEJEUNE (52) en 1964 qui en donne la première définition.

Depuis de nombreux exemples en sont fournis. Avant d'en donner un rappelons qu'une translocation équilibrée est constituée par un échange de matériel entre deux chromosomes quelconques, sans qu'il y ait en excès ou en défaut.



Liaisons entre chromosomes non homologues sous forme de fibres nucleohistoniques. (X 9300)

Une "fusion centrique" ou "translocation robertsonienne" consiste en la fusion de deux chromosomes acrocentriques par leur centromère.

Un exemple d'effet interchromosomique vient d'être décrit par FORABOSCO, 1973 (24) à propos de l'observation d'un enfant présentant une "trisomie 21 libre". Le caryotype pratiqué en dénaturation chez la mère met en évidence une translocation robertsonienne équilibrée 14-22.

L'existence d'une translocation impliquant un chromosome n° 14 et un chromosome n° 22 a donc induit une malségrégation de la paire n° 21.

Ne peut-on donc supposer que cet effet interchromosomique pourrait trouver sa cause dans l'existence de liaisons entre des chromosomes appartenant à des paires non homologues (ici les paires 21 et 22)?

LEJEUNE, 1964 (52) définit ce phénomène de la façon suivante : "L'effet interchromosomique qui détermine la malségrégation d'éléments non intéressés par une translocation, est connu dans de nombreuses espèces et en particulier dans la nôtre. Il consiste en ce que la présence d'une translocation autosomique par exemple, peut gêner l'appariement des chromosomes intéressés par le remaniement. Ces chromosomes non appariés peuvent à leur tour gêner l'appariement d'autres paires et induire de ce fait la malségrégation des éléments de celle-ci".

F- Autres arguments cytologiques

Il est établi depuis longtemps qu'au cours de la prophase de 1ère division de méïose les chromosomes homologues s'associent étroitement pour former des structures particulières qu'on appelle des bivalents. Dans une paire de chromosomes bivalents, peuvent avoir lieu des échanges segmentaires ou "crossing-over" entre les chromatides homologues appartenant à chacun des deux chromosomes.

A la mitose ces paires bivalentes n'ont jamais été vues chez l'Homme. Or, la mitose présente des analogies avec la méïose bien qu'elle soit beaucoup plus simple.

Rappelons que la 1ère division de méïose procède par séparation des chromosomes homologues ; on dit que ceux-ci ségrègent ou se disjoignent.

Au cours de la métaphase de 1ère division, les centromères des chromosomes homologues sont alors disposés de part et d'autre du plan équatorial. La 2ème division de méiose par contre est très différente de la 1ère puisque, comme dans la mitose, elle procède d'une ségrégation des chromatides soeurs. D'autre part, à la métaphase de 2ème division, les centromères sont, comme dans la mitose, tous sur le plan équatorial.

On peut donc penser que la répartition des chromosomes au cours de la mitose n'est pas fondamentalement différente de celle de la méiose, du moins de celle de sa 2ème division dont le mécanisme génétique est assez proche de celui d'une mitose.

Une autre analogie est constituée par l'existence des non-disjonctions qui peuvent survenir aussi bien au cours de la méiose (1ère ou 2ème division) qu'au cours de la mitose, aboutissant ainsi à la constitution de "mosaïques". (On entend par mosaïque la juxtaposition au sein d'un même organisme de plusieurs populations (ou clones) cellulaires différentes dans leur stock chromosomique bien qu'issues d'une même cellule initiale).

Il est donc intéressant de savoir si tous les homologues sont le siège de non-disjonction avec une égale probabilité. Or, jusqu'à une période très récente, l'on ne disposait que de statistiques portant sur des individus trisomiques parvenus à terme.

Les caryotypes effectués sur des produits d'avortements spontanés ont montré l'existence d'anomalies chromosomiques dans un pourcentage de cas très élevé.

Signalons à ce propos les travaux remarquables de A. et J. BOUE, 1973 (10) qui ajoutent cependant que "de toute évidence ces études ne peuvent se faire que dans des avortements cliniquement décelables. Ceci élimine toutes les expulsions correspondant à des arrêts très précoces du développement qui sont sans aucune traduction clinique ou se manifestent seulement par un faible retard des règles".

L'on constate que dans les avortements l'on observe des trisomies de toutes les paires chromosomiques mais avec des fréquences très différentes

Pour expliquer d'une part l'absence des monosomies autosomiques (c'est à dire des chromosomes non sexuels) et d'autre part la faible fréquence de certaines trisomies, l'auteur pense qu'elles entraînent un arrêt du développement très précoce du zygote, son expulsion passant inaperçue.

Pour déterminer la fréquence de monosomies et de trisomies conçues, l'auteur retient une hypothèse qui nous paraît fondamentale et qui peut se résumer de la façon suivante :

"Les non-disjonctions chromosomiques de la méiose (mâle ou femelle) se produisent au hasard, un nombre identique de zygotes devant être conçu avec des monosomies et des trisomies impliquant chaque paire chromosomique". Dès lors on peut également se demander si les associations entre chromosomes homologues ne peuvent pas, elles aussi, être de même probabilité pour toutes les paires d'homologues.

En réalité, si l'hypothèse de l'égale probabilité des non-disjonctions, égale pour toutes les paires, ne reçoit pas d'objection fondamentale, elle n'a pas non plus d'argument décisif et reste entièrement à démontrer. Un comportement identique des 23 paires d'homologues à la métaphase serait un bon argument en sa faveur.

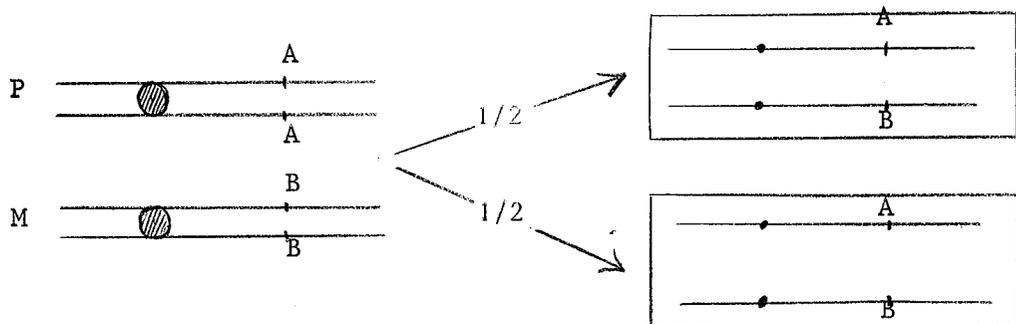
Ces problèmes seraient d'ailleurs partiellement résolus si on avait la possibilité de démontrer l'existence de synapses mitotiques et leur traduction génétique, les "crossing-over".

Or, des "crossing-over" mitotiques ont été observés dans certaines espèces ; cette dernière observation nous conduit à envisager les arguments d'ordre génétique.

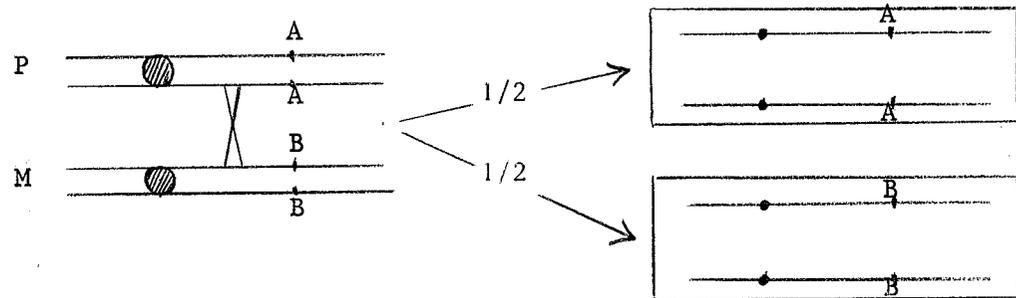
II - ARGUMENTS GENETIQUES

L'existence de "crossing-over" mitotiques a toujours été très discutée. C'est STERN, 1936 (80) qui le premier en a observé l'existence dans certaines espèces et démontré l'intérêt. En effet, si un "crossing-over" intervient en cours de mitose chez un individu hétérozygote pour un certain locus, il aboutit à la constitution de deux clônes cellulaires homozygotes pour chacun des deux allèles.

Déroulement normal de la mitose chez un hétérozygote AB



Crossing-over mitotique :



Il aboutit à la constitution de deux clônes cellulaires homozygotes AA et BB.

Chez l'Homme

De tels "crossing-over" mitotiques n'ont jamais été observés. Bien au contraire un certain nombre d'arguments vont à l'encontre de cette hypothèse ; en particulier, il est permis de se demander quelle serait l'incidence d'un tel phénomène en dehors de l'apparition de clônes homozygotes. En effet dans la méiose le "crossing-over" aboutit à la recombinaison génétique pour les quatre gamètes issus d'une cellule souche.

Il n'en est pas de même au cours de la mitose puisque les cellules filles issues d'une cellule mère contiennent exactement le même patrimoine héréditaire que celle-ci.

Cependant dans la mitose on a la certitude (32) de l'existence d'échanges segmentaires de matériel entre chromatides soeurs. L'interprétation d'un tel échange semble encore plus difficile. Il semble que ces échanges soient liés à l'homologie des séquences nucléotidiques portées par ces chromatides. Dès lors, ne peut-on supposer l'existence de tels échanges entre chromosomes homologues, voir non homologues, du fait de la relative homologie de certains segments. On comprendrait peut être alors mieux la fréquence de certaines translocations particulières entre non homologues.

CHAPITRE II : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I - LES ASSOCIATIONS ENTRE CHROMOSOMES ACROCENTRIQUES

II - REPARTITION GENERALE DES 46 CENTROMERES

A- Position des chromosomes sexuels.

B- Répartition des autosomes

III - ASSOCIATIONS ENTRE CHROMOSOMES HOMOLOGUES

A- Travaux de Londres

B- Travaux de Bruxelles

C- Travaux américains

D- Remarques

CHAPITRE II - REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I - LES ASSOCIATIONS ENTRE CHROMOSOMES ACROCENTRIQUES

Les associations entre chromosomes acrocentriques ont fait l'objet de publications nombreuses (8), (12), (22), (27), 40), (55), (63), (64), (73), (81), (85), (86).

Les chromosomes acrocentriques forment les groupes D et G (classification de DENVER). Leurs bras courts, par définition, sont très peu représentés et formés essentiellement d'un satellite relié à la région centromérique par une constriction secondaire.

Il est maintenant admis que les bras courts (porteurs de satellites) de ces chromosomes constituent ce qu'on appelle "l'organisateur nucléolaire". C'est dire qu'ils contiennent l'ADN qui code pour la synthèse de l'ARN ribosomal, lequel est formé uniquement dans la région nucléolaire. On appelle encore cette chromatine, la "chromatine associée au nucléole" dans la cellule en interphase.

Ainsi les chromosomes acrocentriques jouent un rôle particulier dans le noyau, et, de ce fait, on les retrouve souvent très proches les uns des autres dans la cellule en division sous forme de ce qu'on appelle les associations de satellites.

Un travail remarquable, tant par la richesse de sa documentation que par sa précision, est celui de LUCIANI 1968 (55). Il a trait à l'étude des rapports entre nucléole et chromosomes acrocentriques observés au cours du stade pachytène de la prophase de première division de méiose. Le matériau utilisé est constitué par 200 spermatocytes I. L'auteur note un rapport de contiguité presque constant entre le ou les nucléoles et un type particulier de chromosome dont l'aspect est superposable à celui des chromosomes acrocentriques mitotiques. "Il existe parfois en regard des satellites une dépression cupuliforme au niveau du nucléole et un tronc de cône faiblement colorable unit les satellites à cette dépression". Nous nous souviendrons également, pour la suite de cet exposé, que le nucléole peut contracter des rapports avec d'autres chromosomes non acrocentriques et notamment avec les zones hétérochromatiques de ceux-ci.

Le nucléole d'autre part n'est visible, au cours de la division cellulaire, que pendant la prophase. Certains auteurs (64) étudient parallèlement le nombre d'associations de satellites sur les mitoses et l'existence ou non de nucléoles sur les cellules en interphase à partir de cultures de lymphocytes provenant de sang veineux chez des femmes normales âgées de 18 à 24 ans.

L'examen des lames a alors lieu après, respectivement, 48, 72 et 96 heures de culture.

L'on peut supposer qu'in vitro, après 48 heures de culture, les lymphocytes en sont probablement à leur première division (8). Après 72 heures de culture ils en sont à leur 2^{ème} ou 3^{ème} division et après 96 heures les cellules observées sont issues de divisions plus nombreuses encore.

Il apparaît ainsi que :

- le pourcentage d'associations diminue avec la durée de la culture,
- le nombre de cellules nucléolées diminue également avec la durée de la culture.

L'auteur suggère alors l'existence d'une relation positive entre le nombre d'associations de satellites et la persistance du nucléole.

Ce travail est antérieur à la mise au point des nouvelles techniques d'identification des chromosomes ; par conséquent, ces résultats concernent les groupes D et G de façon globale sans considération d'homologie.

1- La première série de travaux a trait à l'étude des associations de satellites pour des mitoses normales appartenant le plus souvent à des sujets normaux.

C'est FERGUSON-SMITH 1961 (22) qui, le premier, utilise le terme "d'association de satellites".

Il étudie 250 mitoses appartenant à 5 femmes dont 3 normales et 2 présentant une insuffisance gonadique sans anomalie du caryotype.

Il confirme l'existence de satellites sur les chromosomes des groupes D et G, mais surtout il constate que 60% des mitoses présentent des associations de satellites.

Il en conclut que ces associations apparaissent avec une telle fréquence que cela suggère une propriété d'attraction entre les satellites, propriété qui est probablement en relation avec la formation du matériau nucléolaire au niveau de la région des satellites.

L'auteur émet enfin l'hypothèse suivant laquelle la probabilité de translocation réciproque est plus grande entre les chromosomes porteurs de satellites qu'entre les chromosomes sans satellites.

COHEN 1967 (12) reprend le même genre d'étude dans le but de rechercher l'existence ou non de variations pour des sujets normaux appartenant à des groupes ethniques différents.

Son échantillonnage de population est constitué de la façon suivante : 10 mitoses pour chacun des 100 individus masculins normaux examinés, lesquels proviennent de 5 groupes ethniques différents.

Sont alors définies les diverses combinaisons possibles pouvant former des associations. Exemple : 3 chromosomes G ; ou 2 chromosomes D et 1 chromosome G ; ou 2 chromosomes G et 3 chromosomes D ; etc...

Ces diverses combinaisons forment ce qu'il appelle des "types d'associations".

Sans entrer dans le détail, nous retiendrons de cette étude qu'elle montre qu'il n'existe pas de différence significative de fréquence dans les types d'association, non seulement à l'intérieur de mêmes groupes ethniques, mais également entre des groupes ethniques différents.

D'autre part, compte tenu du nombre différent de chromosomes dans les groupes D (6) et G (5 chez l'homme), il apparaît que le nombre global de chromosomes acrocentriques associés par cellule est aléatoire pour les sujets normaux.

PROKOFIEVA 1967 (73) s'attache alors au problème de l'âge des sujets examinés, et des types de cellules utilisées.

Cette étude porte sur 10 embryons de 8 à 12 semaines et 38 individus normaux de la naissance à 92 ans. Au total 1481 mitoses sont examinées.

Il en ressort que :

- les cellules embryonnaires présentent très peu d'associations.
- le nombre d'associations par cellule, aussi bien que le nombre de chromosomes impliqués dans ces associations croît régulièrement de la

naissance jusqu'aux alentours de 50 ans pour décroître ensuite dans les âges avancés.

L'auteur n'en donne pas d'interprétation.

ZANG 1968 (85) enfin reprend la notion d'association et s'attache à en donner une définition morphologique précise à partir d'un échantillonnage constitué de 2 séries :

- une série de 1300 métaphases, obtenues par la technique de macroculture, appartenant à 8 femmes et 5 hommes normaux.

- une série de 1550 métaphases, obtenues par la technique de microculture, appartenant à 31 femmes et 31 hommes normaux.

Les résultats relatifs aux deux séries sont comparables ; par conséquent, la méthode de culture n'influence pas les résultats.

Il ne trouve pas de différence entre les sexes, le chromosome Y n'étant pas impliqué dans les associations. Par contre, la fréquence plus élevée des associations de type G - G est attribuée par l'auteur au fait que les petits acrocentriques sont probablement moins exposés aux influences mécaniques que les grands acrocentriques, simplement du fait de leur taille.

2- La deuxième série de travaux a pour objet l'étude des associations de satellites chez des sujets anormaux.

HANSSON 1970 (40) étudie une population cellulaire de 5 femmes et 1 homme présentant tous une débilité mentale. Le groupe témoin est constitué par 4 femmes et 7 hommes normaux. Sont alors comparés les histogrammes de distribution des pourcentages d'associations par cellule. Les deux échantillons donnent des distributions hétérogènes mais ne sont significativement pas différents l'un de l'autre.

Quelle que soit la population étudiée, il existe donc une variation dans la formation des associations de satellites.

NAKAGOME 1970 (63) s'intéresse aux associations de satellites chez 4 individus appartenant à 2 familles, ces sujets étant porteurs de translocations $t(14q,Gq)$ et $t(13q,14q)$.

Les numéros des paires de chromosomes homologues sont identifiés grâce à la méthode d'autoradiographie. Dans les deux cas présentant la translocation $t(13q,14q)$ les chromosomes du groupe D s'associent au hasard.

Par contre, pour les translocations $t(14q,Gq)$, les chromosomes du groupe D ne s'associent pas au hasard. L'auteur note un excès significatif ($\chi^2 = 9,42$; $p < 0,01$) de chromosomes n° 15 impliqués dans des associations de satellites, et au contraire un défaut de chromosomes n° 13 ($p < 0,005$).

Il pense que ce déséquilibre pourrait exister de façon générale dans les populations cellulaires présentant une aneuploïdie pour les acrocentriques.

On doit rapprocher de cette constatation le fait, d'observation cytologique courante, que les translocations Robertsoniennes amènent habituellement une "hypertrophie compensatrice" des satellites restants.

D'autres auteurs se sont penchés sur le problème des associations de satellites chez des individus trisomiques pour le groupe G et leurs ascendants.

Ainsi, ZELLWEGER 1966 (86) compare un groupe témoin de 11 hommes et 11 femmes (1161 mitoses) à 4 familles dont le proposant est trisomique 21 par translocation de type D - G.

Tous les parents sont normaux cytologiquement sauf une mère qui présente une translocation équilibrée (350 mitoses examinées pour l'ensemble des familles).

Résultats : 3 des enfants atteints et un des parents présentent une augmentation significative ($p < 0,01$) de leurs associations de satellites.

Cet auteur est le premier à émettre les hypothèses suivantes :

- l'augmentation du pourcentage d'associations pourrait être une des causes de translocation.

- cette tendance à l'augmentation des associations pourrait être un caractère familial peut-être hérité.

TASMIROVA 1971 (81) confirme ces résultats.

Son étude porte sur 5 groupes de 15 sujets répartis comme suit :

- 2 groupes témoins, hommes et femmes normaux ayant des enfants normaux.
- 2 groupes de parents d'enfants aneuploïdes.
- 1 groupe formé par ces enfants qui présentent soit un syndrome de Klinefelter (XXY), soit une trisomie 21.

Pour chaque personne 25 mitoses sont examinées. Sont alors établis les histogrammes de répartition des associations.

Il ressort de cette étude que "la tendance à la non-disjonction serait en rapport (de proportionnalité) avec l'augmentation du nombre des chromosomes associés".

Enfin, GALPERIN 1968 (27) rapporte un effet d'associations entre acrocentriques, lié au sexe. L'auteur utilise 100 mitoses de sujets normaux (13 hommes et 14 femmes).

Lorsque l'on fait la somme de toutes les combinaisons possibles d'associations par paires entre chromosomes acrocentriques, il apparaît une différence très nette entre les mitoses masculines et féminines.

Notons à titre d'exemple le nombre moyen d'associations de chaque type par cellule :

- cellules féminines : 3,69
- cellules masculines : 2,13

L'auteur en conclut que "ceci pourrait expliquer, pour une part, le rôle prédominant attribué à la mère dans de nombreux cas de trisomie 21".

Il faut noter que ce n'est pas le chromosome Y qui est responsable de cette différence d'associations entre les sexes, car il a été exclu de l'étude du groupe G.

A la lumière de ces travaux, l'on peut admettre que les chromosomes acrocentriques restent très proches les uns des autres sur la plaque métaphasique sans qu'on puisse toutefois préciser s'il existe des relations

privilégiées à l'intérieur de ce groupe (D + G) entre certaines paires ou entre des chromosomes homologues puisque ces études, répétons-le n'ont pas bénéficié à ce jour des méthodes modernes d'individualisation. Si ce type d'association est certainement lié au rôle particulier d'organisateur nucléolaire, joué par ces acrocentriques, il n'en demeure pas moins vrai qu'il est également en rapport avec la distribution générale des 46 chromosomes sur la plaque métaphasique et c'est ce qui va maintenant retenir notre attention.

II - REPARTITION GENERALE DES 46 CENTROMERES

A- Position des chromosomes sexuels

C'est certainement la position des chromosomes sexuels XY qui a d'abord attiré l'attention.

MORISHIMA 1962 (61) signale que le chromosome X, qui termine sa duplication plus tardivement que les autres dans la cellule féminine, c'est à dire l'X inactif ou X "chaud" ou encore X hétéropycnotique, se trouve, de ce fait, plus fréquemment périphérique.

Rappelons qu'à l'interphase il est, en effet, toujours périphérique (corpuscule de BARR).

KLEISNER DE GALAN 1966 (46) à partir de 564 cellules, infirme cette position périphérique de l'X chez la femme.

MILLER 1963 (58) étudie la position du chromosome Y en évaluant la distance qui le sépare du centre de la cellule déterminé à l'aide d'un compas. 50 mitoses, réparties comme suit, sont examinées :

<u>1ère série</u>	9 métaphases (7 individus normaux)
	13 métaphases (3 sujets XO/XY)
<u>2ème série</u>	15 métaphases (9 individus normaux)
	13 métaphases (trisomiques 21)

La position du chromosome Y est comparée à celle des chromosomes des autres groupes. Il en conclut que le chromosome Y est préférentiellement périphérique sans que ceci soit lié à sa taille puisque les autres chromosomes du groupe G apparaissent plus centraux. Ici encore, l'auteur évoque le fait que le chromosome Y se duplique plus tardivement que les autres.

BOBROW 1971 (9) utilise la méthode de fluorescence. Il localise ainsi le corpuscule Y interphasique. Cette étude porte sur 1197 mitoses appartenant à 8 sujets masculins normaux et sur des fibroblastes d'un sujet Klinefelterien (47 XXY). Chez les sujets normaux, le corpuscule Y est associé au nucléole dans 59,1% des cellules. Chez le malade présentant un syndrome de Klinefelter, les 2 corpuscules Y sont associés au nucléole dans 36% des cellules. L'auteur en conclut que la portion distale des bras longs de l'Y est impliquée dans la fonction nucléolaire.

Nous retiendrons seulement ici que la position du chromosome Y est probablement liée à celle de l'organisateur nucléolaire.

SPENCE 1973 (79), à partir de 75 mitoses de 2 hommes normaux et 1 Klinefelter (47,XXY), apporte la contradiction au résultat énoncé par MILLER. Ses mitoses sont examinées en fluorescence et le chromosome Y, particulièrement fluorescent, n'apparaît pas en moyenne plus périphérique.

Il semble pourtant qu'une localisation périphérique du chromosome Y expliquerait, du moins en partie, sa perte fréquente dans les cellules du vieillard, comme l'a signalé PIERRE 1971 (71) qui ajoute que ce serait un phénomène normal lié à l'âge mais souvent identifiable seulement dans la moëlle osseuse, et NEURATH 1970 (65) qui affirme que la perte des chromosomes avec l'âge est fonction inverse de leur taille et qu'il y aurait un facteur surajouté expliquant la perte plus fréquente du chromosome Y.

B- Répartition des autosomes

Une deuxième série de travaux concerne la répartition de l'ensemble des chromosomes sur la plaque métaphasique.

Pour chaque métaphase, l'on détermine d'abord le centre de gravité C des 46 points-centromères, puis les distances R_i des 46 centromères au centre de gravité avec correction éventuelle de l'effet d'asymétrie pour

une distribution non circulaire (cet effet est faible d'après WARBURTON 1973).

Pour chaque paire (pp') identifiable par la méthode standard, ou pour chaque groupe s'il ne peut identifier les paires, BARTON 1965 (7) calcule alors l'écart $\Delta = (R - \bar{R}) / \sigma$ à la moyenne \bar{R} en prenant comme unité l'écart type σ de la distribution des centromères.

Ces tests sont pratiqués pour 114 cellules. Ils montrent que la paire 20, ainsi que les groupes D et G sont plutôt centraux ; par contre, la paire 6 et les chromosomes sexuels se trouvent plutôt à la périphérie.

A noter que les paires n° 6 et 20 ne sont, à notre avis, pas individualisables par la méthode utilisée.

Trois ans plus tard, ROS 1968 (74) reprend la question mais il calcule les carrés $\Delta^2 = (R_i - \bar{R})^2 / \sigma^2$ des distances qu'il exprime en unités de variance σ^2 .

Les données sont fournies à partir de 51 mitoses et permettent d'établir les histogrammes de répartition des chromosomes 1, 3, Y et du groupe G.

Il apparaît que la distribution n'est pas gaussienne mais une différence significative entre les différentes distributions n'a pu être observée.

GALPERIN 1968 (28) utilise le même procédé d'analyse statistique pour traiter 50 mitoses, dont 33 masculines et 17 féminines (technique standard).

Il en ressort que :

- chez l'homme :

- les groupes ou paires 1, D, G sont centraux
- Y, B et C périphériques.

- chez la femme :

- D, G et F sont centraux
- 2, 3, B et 16 plutôt périphériques.

HOO et CRAMER 1971 (43) reprennent également ce procédé mais ils étudient 100 mitoses appartenant à un homme normal et 100 mitoses appartenant à une femme normale (technique cytogénétique standard mais utilisant cette fois des cultures de fibroblastes).

Les auteurs montrent qu'il existe une corrélation positive ($p < 0,001$)

entre la longueur relative des chromosomes et leur distance au centre de gravité.

Ils précisent que ces résultats ne concernent que les fibroblastes et pensent que les résultats contradictoires enregistrés jusqu'ici peuvent être dus à de nombreux facteurs : type de cellules, stade métabolique, moment du cycle cellulaire, etc...

Enfin, WARBURTON 1973 (82) complète cette étude de façon remarquable. Il étudie d'abord et montre que la transformation circulaire modifie peu les résultats.

Il calcule les carrés $R_i^2 = (x_i - \bar{x})^2 / \sigma_x^2 + (y_i - \bar{y})^2 / \sigma_y^2$ des distances au centre de gravité C en unité de variance.

Il montre, à partir d'un échantillon de 168 mitoses (7 femmes et 4 hommes normaux), examinées en fluorescence U.V., que les distances R_i^2 au centre de gravité sont directement proportionnelles à la longueur relative des chromosomes, les plus petits étant plus centraux et inversement.

Une seule exception : le chromosome X, et surtout le chromosome Y, qui est périphérique malgré sa petite taille.

Nous reviendrons sur ce travail original qui se poursuit avec l'étude des associations entre chromosomes homologues.

III - LES ASSOCIATIONS ENTRE CHROMOSOMES HOMOLOGUES

Dans le cadre général de la répartition des chromosomes sur la plaque métaphasique, la question des relations entre chromosomes homologues, c'est à dire faisant partie d'une même paire, présente un intérêt considérable et a été abordée chronologiquement par trois équipes :

- Equipe de Londres avec BARTON 1962-1964 (3) (4) (5) (7) ; MERRINGTON et PENROSE 1964 (57) ; SCHNEIDERMAN ET SMITH 1962 (76)
- Equipe de Bruxelles avec GALPERIN 1969 (29)
- Equipe américaine (Bethesda-New-York) avec D. et F.E. WARBURTON et NAYLOR 1973 (82).

Nous allons en dégager successivement les principaux résultats.

non corrélation corrélation

TECHNIQUE		STANDART	STANDART		STANDART		STANDART	FLUORES- CENCE	FLUORES- CENCE
AUTEURS		MILLER 1963	BARTON 1965		GALPERIN 1968		ROS 1968	SPENCE 1973	WARBURTON 1973
Nb. MITOSES		50	65	49	33	17	50	75	168
GROUPE DENVER	PAIRE	Nb. de SUJETS		16 XY	XY	XX	7 XY	XY	4 XX
		3 XO/XY Trisomie 21	XY _{an}	XX _{an}	8 XY	5 XX	5 XX	XYY	7 XY
A	1	C	-	C	C	-	répartition	-	P
	2	C	-	P	C	P	non	-	P
	3	-	-	P	-	P	gaussienne	-	P
B	4	-	P	-	P	P	idem	-	P
	5	-	P	-	P	P	idem	-	P
C	6 à 12	-	P	-	P	-	-	-	P
	13	P	C	C	C	C	-	-	C
D	14	C	C	C	C	C	-	-	C
	15	C	C	C	C	C	-	-	C
	16	-	-	P	-	P	-	-	C
E	17	P	-	-	-	C	-	-	C
	18	P	-	-	-	C	-	-	C
F	19	C	-	C	-	C	-	-	C
	20	C	C	C	-	C	-	-	C
G	21	P	C	C	C	C	idem	-	C
	22	C	C	C	C	C	idem	-	C
X	hétéropycnotique	P	P	-	-	-	-	-	P
Y		P	P	-	P	-	-	non périphérique	P

XY : homme normal XX : femme normale
 XY_{an} " anormal XX_{an} " anormale
 C : chromosomes plutôt centraux
 P : chromosomes plutôt périphériques

A- Les travaux de Londres

1- C'est SCHNEIDERMAN et SMITH 1962 (76) qui les premiers s'intéressent à ce problème. Ils disposent de 30 mitoses photographiées, provenant de cultures de lymphocytes de différents sujets mâles et femelles normaux. Seuls certains chromosomes sont identifiables, puisque ces travaux sont antérieurs aux travaux sur la fluorescence ou sur la dénatura-tion des chromosomes.

a- Dans un premier temps sont mesurées sur chacune de ces mitoses, les distances p_i entre les homologues des paires identifiables 1, 2, 3, 16 et le groupe G. Pour chaque mitose, l'on calcule alors la différence d_i entre p_i et la moyenne $\bar{\lambda}$ des distances entre un chromosome quelconque de la paire considérée et un chromosome pris au hasard, ceci étant répété trois fois.

On a donc :

$$d_i = p_i - \bar{\lambda} \quad \text{d'où} \quad \frac{d_i}{\bar{\lambda}} = \frac{p_i}{\bar{\lambda}} - 1 = C_i - 1$$

On calcule la moyenne $\bar{d} = \frac{1}{n} \sum_i d_i$ pour n mitoses et son écart σ , pour faire ensuite le test $t = \frac{\bar{d}}{\sigma}$ pour chaque paire (avec 29 degrés de liberté).

b- Dans un deuxième temps, l'on remplace la distance p_i entre chromosomes homologues par la distance λ entre chromosomes non-homologues de façon à contrôler la méthode. Ces tests de contrôle ont été satisfaisants.

c- Les résultats sont les suivants :

- les homologues des paires 1, mais surtout 3 et 16 sont signi-ficativement plus proches l'un de l'autre que s'ils étaient distribués au hasard.

- les chromosomes du groupe G sont également en moyenne proches les uns des autres.

2- MERRINGTON et PENROSE 1964 (57) reprennent ce même travail, de façon un peu différente, à partir de 62 mitoses.

a- Ils calculent le rapport $C_i = \frac{d_i}{\bar{\lambda}}$ de la distance d_i inter-homologues sur la moyenne $\bar{\lambda}$ des distances entre un membre de la paire et n chromosomes tirés au hasard, n étant fixé par le nombre de distances entrant dans la détermination du numérateur.

On calcule alors à partir des 62 mitoses la moyenne \bar{C}_i et l'écart σ_c correspondant.

Le test $\frac{\bar{C}_i}{\sigma_c}$ est donc équivalent à celui utilisé par SMITH.

b- Les résultats donnent des associations à l'intérieur des groupes D et G, mais ne donnent pas d'association pour les paires 1, 2 et 3 (contrairement aux résultats de SCHNEIDERMAN et SMITH pour les paires 1 et 3).

Les auteurs ajoutent, qu'en ce qui concerne les groupes D et G, les associations mises en évidence peuvent très bien n'être que des associations entre non-homologues, étant donné l'impossibilité de distinguer chaque paire.

B- Les travaux de Bruxelles

Hélène GALPERIN 1969 (29) a étudié, nous l'avons vu, les associations entre chromosomes acrocentriques ainsi que la répartition centrale ou périphérique de chacune des paires de chromosomes homologues.

Pour étudier les associations entre paires homologues, elle utilise 50 mitoses :

- 33 cellules masculines chez 8 individus normaux,
- 17 cellules féminines chez 5 individus normaux.

a- Son analyse statistique utilise le carré D^2 des distances p_i entre chromosomes considérés, exprimé en unité de variance.

$$D_i^2 = \frac{P_i^2}{\sigma_p^2}$$

Une correction est faite pour l'effet d'asymétrie du nuage de points lorsque leur distribution n'est pas circulaire, (cet effet est négligeable d'après WARBURTON 1973 (82)).

Sont alors établis les histogrammes de répartition de D_i^2 pour les 50 mitoses, ceci pour un groupe ou une paire considérée. Un histogramme de référence concerne les distances entre tous les chromosomes de la cellule, pris par paire, ce qui revient à calculer $(46 \times 45) / 2 = 1035$ distances par mitose.

Il faut enfin noter que les calculs sont faits séparément pour les mâles et les femelles de façon à déterminer une éventuelle différence liée au sexe.

b- Les résultats sont :

- chez la femme, associations à l'intérieur des groupes G et surtout D.
- chez l'homme, associations interhomologues pour les paires 17 et 18.
- association entre les chromosomes des paires 1 et 3.
- association pour le groupe C dans le cas des mitoses féminines seulement, ce qui s'explique si l'on veut bien admettre que c'est la paire XX, fortement associée, qui entraîne cette différence globale.

c- Enfin, ce travail est complété par la recherche de liaisons entre distances D_i interhomologues et distances R_i au centre de gravité pour chaque paire.

Pour cette étude, les carrés R_i^2 sont exprimés en unité de variance σ^2 .

Résultats : il existe une relation étroite entre D_i^2 et R_i^2 . Par exemple, la paire n° 1 est très associée du fait qu'elle se trouve préférentiellement au centre de la mitose.

GALPERIN conclut en disant :

"La distribution générale de tous les D_i^2 semble très régulière, tandis que la distribution des D_i^2 entre chromosomes homologues semble ne pas être arbitraire mais spécifique".

C- Les travaux américains : WARBURTON (1973)

Leur originalité est due à l'individualisation de toutes les paires jointe à une analyse statistique précise.

L'individualisation des paires est obtenue par la méthode de fluorescence en lumière U.V., après traitement des préparations par les moutardes azotées.

a- Les calculs sont faits pour 168 mitoses issues de cultures de lymphocytes appartenant à 7 hommes et 4 femmes.

Analyse statistique :

Les coordonnées x_i et y_i d'un centromère i sont transformées en coordonnées réduites X_i et Y_i , par rapport au centre de gravité $C(\bar{x}, \bar{y})$:

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma_x} \quad Y_i = \frac{y_i - \bar{y}}{\sigma_y}$$

\bar{x} , \bar{y} , σ_x , σ_y étant les moyennes et les écarts de x et de y . On calcule alors la distance carré R_i^2 du centromère i au centre de gravité C de la mitose :

$$R_i^2 = X_i^2 + Y_i^2$$

Comme les moyennes \bar{X}^2 et \bar{Y}^2 sont égales à 1, la moyenne \bar{R}^2 pour tous les centromères est nécessairement de 2.

D'autre part, l'on calcule la distance carré D_{ij}^2 entre la paire (i, j) homologue.

$$D_{ij}^2 = (X_i - X_j)^2 + (Y_i - Y_j)^2$$

Dans l'hypothèse où la technique aboutit à un éclatement faisant passer le rayon moyen de la mitose d'une valeur très petite à une valeur beaucoup plus grande, on doit toujours trouver une relation entre R_{ij}^2 et D_{ij}^2 . En effet, 2 centromères ont d'autant plus de chance d'être proches qu'ils sont plus centraux. L'auteur préconise donc de tenir compte dans l'analyse statistique d'une paire, de sa distance (R_i, R_j) par rapport au centre de gravité C . Il propose pour cela, d'utiliser comme paramètre l'angle θ_{ij} sous lequel sont vus les 2 chromosomes homologues i et j à partir du centre de gravité C .

b- Les résultats de cette analyse sont les suivants :

- il existe une relation entre la distance $\frac{\vec{R}_i + \vec{R}_j}{2}$ au centre de gravité et la longueur des chromosomes de la paire (ij) étudiée. Les chromosomes sont d'autant plus périphériques qu'ils sont plus grands.

- pour aucune paire, l'on n'a pu mettre en évidence d'association interhomologue, excepté pour la paire 15, qui est en attraction et la paire 4 qui est au contraire en état de répulsion.

- les acrocentriques sont globalement associés, sans considération d'homologie, mais ceci était connu depuis longtemps.

D- Remarques

Un certain nombre de remarques s'impose tant sur le plan de l'échantillonnage que sur celui de la technique de laboratoire et des tests de comparaison utilisés.

1- L'échantillonnage

Il est constitué d'une façon générale par 50 à 100 cellules appartenant en règle à plusieurs individus normaux. Ces échantillons sont donc hétérogènes. Il en résulte que les résultats contradictoires observés par les auteurs peuvent être dus à des variations individuelles.

Remarquons cependant que GALPERIN a été le premier auteur à étudier séparément les populations cellulaires masculines et féminines ; dans ce cas, il est important de noter que les résultats obtenus ont été différents pour les mâles et pour les femelles.

2- Technique de laboratoire

Un obstacle majeur à cette étude résidait dans le fait qu'un certain nombre de paires ne pouvait pas être individualisé.

Un pas considérable vient d'être franchi avec l'avènement des nouvelles méthodes d'identification individuelle des paires ; ceci a notamment permis à WARBURTON et NAYLOR de faire un travail plus précis.

3- Les tests statistiques utilisés

Il semble d'après ces études que deux impératifs doivent guider le choix des tests.

a- l'éclatement de la mitose et son étalement sont de plus ou moins grande amplitude d'où la nécessité d'utiliser des variables sans

dimensions, telles que :

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma_x} \quad Y_i = \frac{y_i - \bar{y}}{\sigma_y}$$

A partir de ces variables, l'on peut alors étudier la distribution des $R_i^2 = X_i^2 + Y_i^2$, distances des centromères au centre de gravité C de la mitose.

b- Deux centromères ont d'autant plus de chance d'être proches l'un de l'autre qu'ils sont plus centraux.

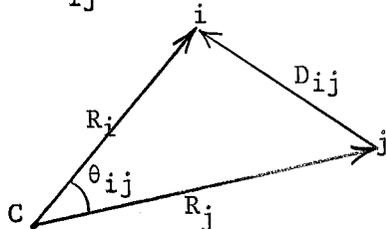
C'est dire que $D_{ij}^2 = p_{ij}^2 / \sigma_{ij}^2$ est fonction d'une part de la distance entre les chromosomes i et j, et d'autre part de la distance de i et j au centre de gravité C de la mitose. D'où le choix de WARBURTON, qui préfère étudier la distribution des valeurs de l'angle θ_{ij} , pour éliminer l'effet de la distance $(\vec{R}_i + \vec{R}_j) / 2$ de la paire au centre C.

En tenant compte de :

$$\vec{D}_{ij} = \vec{R}_i - \vec{R}_j$$

$$\text{d'où } D_{ij}^2 = R_i^2 + R_j^2 - 2R_i R_j \cos \theta_{ij}$$

l'angle θ_{ij} vaut alors :



$$\theta_{ij} = \text{Arc cos } \frac{R_i^2 + R_j^2 - D_{ij}^2}{2R_i R_j}$$

4- En résumé

- Les trois équipes obtiennent des résultats différents (voir tableau B).

- WARBURTON 1973 (82), avec 168 mitoses de 11 sujets n'obtient pas d'association, sauf pour la paire 15 et une répulsion pour la paire 4.

- Le fait d'utiliser de nombreux sujets pour chaque étude peut masquer les associations.

AUTEURS		SMITH	PENROSE	GALPERIN		WARBURTON
		1962 30 mitoses	1964 62 mitoses	1969 50 mitoses		1973 168 mitoses
GROUPES	PAIRES	()	()	33 ♂ (8)	17 ♀ (5)	(7♂; 4♀)
DENVER						
A	1	OUI	NON		OUI	NON
	2	NON	NON		NON	NON
	3	OUI	NON		OUI	NON
B	4	-	-	-	-	répulsion
	5	-	-	-	-	NON
C	6 à 12 (Xcompris)	-	-	NON	OUI	NON
D	13	-	{ OUI	{ ≈ OUI	{ OUI	NON
	14	-				NON
	15	-				≈ OUI
E	16	OUI	-		NON	NON
	17	-	-	OUI	≈ OUI	NON
	18	-	-	OUI	≈ OUI	NON
F	19	-	-	-	-	NON
	20	-	-	-	-	NON
G	21	{ OUI	{ OUI	{ ≈ OUI	{ OUI	NON
	22					NON
Y	Y	-	-	-	-	-

NOTATIONS : () : nombre de sujets entrant dans l'étude.

OUI : existence d'association.

NON : absence d'association.

N.B. : Tous les sujets sont normaux.

CHAPITRE III - TECHNIQUES ET ECHANTILLONNAGE

I - LES TECHNIQUES

A- Cultures et obtention des préparations

- 1- Technique
- 2- Remarques

B- Les méthodes de "dénaturation"

- 1- Méthode de dénaturation ménagée par la chaleur
- 2- Méthode de dénaturation à la trypsine
- 3- Remarques

C- Classification et repérage des centromères

D- Enregistrement et analyse statistique

- 1- L'enregistrement
- 2- L'analyse statistique

II - ECHANTILLONNAGE

CHAPITRE III - TECHNIQUES ET ECHANTILLONNAGE

I - LES TECHNIQUES

A- Cultures et obtention des préparations

1- Nous utilisons la technique de MOORHEAD 1960 (60), modifiée par DE GROUCHY 1963 (38).

Les préparations sont donc obtenues à partir des lymphocytes du sang : 8 à 10 gouttes de sang sont prélevées stérilement soit par piqûre de la pulpe du doigt, soit par ponction veineuse au niveau de pli du coude.

Le sang est immédiatement mélangé au milieu de culture qui comprend :

- 15 ml de milieu 199
- 4 gouttes de phyto-hémagglutinine M
- 6 gouttes de pénicilline G
- 5 gouttes d'héparine
- 5 ml de sérum human AB décomplémenté.

Ce milieu est alors placé à l'étuve à 37°C, pendant 72 heures. L'on adjoint ensuite 2ml de solution à 1µg/ml de colchicine qu'on laisse agir 1H 30 à 37°C.

Après centrifugation à 800 tours/minute, pendant 5 minutes, l'on recueille le culot auquel on adjoint 15 ml de solution hypotonique constituée comme suit :

- eau bi-distillée : 25 ml
- sérum de poulain : 5 ml
- solution de MgCl₂ à 20,33 g/l préparée extemporanément : 5 ml
- hyaluronidase 1,5 ml (soit 75 U.I. diluées dans de l'eau distillée).

La solution est placée à l'étuve pendant 15 minutes.

Après une nouvelle centrifugation identique à la précédente, le culot est recueilli et l'on procède à une double fixation respectivement de 30 et 10 minutes, à température du laboratoire, suivie chacune par une centrifugation.

Les fixateurs utilisés sont les suivants :

- Carmoy I chloroformé 15 ml
 - . alcool éthylique 6 volumes
 - . chloroforme 3 volumes
 - . acide acétique 1 volume
- Carmoy II acétique
 - . alcool éthylique 3 volumes
 - . acide acétique 1 volume

L'étalement, enfin, se fait à partir du culot de centrifugation.

Les lames utilisées doivent être parfaitement propres. Elles sont donc plongées 24 heures dans un mélange sulfo-chromique obtenu comme suit :

- bichromate de potassium 100 mg
- acide sulfurique 500 ml
concentré et pur
- eau distillée 1000 ml

Les lames sont rincées 10 minutes à l'eau courante puis à l'eau distillée. Elles sont replongées 24 heures dans l'eau distillée, puis à nouveau rincées comme précédemment. Elles sont séchées à l'air libre et à l'abri de la poussière, puis placées au frigidaire à + 4°.

L'étalement se fait donc sur des lames froides et propres.

Les 2 ou 3 gouttes de culot qui sont déposées sur la lame diffusent très facilement.

2- Remarques

a- A ce stade de la technique, les mitoses ne sont pas encore observables car non colorées, mais elles sont définitivement fixées sur la lame. La suite de la technique ne change rien à leur disposition.

b- Les mitoses, telles qu'elles existent en culture, subissent au cours de cette technique des remaniements spaciaux très profonds.

Ces remaniements sont déterminés en 3 temps :

- le traitement par la colchicine, qui bloque la mitose à la métaphase, perturbe peut-être l'organisation spatiale de celle-ci mais on ne possède

que peu d'informations sur ce sujet. Cependant, NIKAWA1969 (66) attribue en partie au traitement par la colchicine la diversité des résultats enregistrés par les différents auteurs dans l'étude des fréquences des associations de satellites. Il observe en effet une corrélation positive entre la concentration de colchicine et la fréquence des associations de satellites. Toutefois, cette constatation ne peut pas être étendue à la disposition de l'ensemble des chromosomes étant donné que la région nucléaire présente une "viscosité" particulière.

- le choc hypotonique, qui a lieu en tube à essai, provoque un gonflement de la cellule en division sans faire éclater celle-ci. Il a été établi empiriquement dans le but de désengrèner les chromosomes, suffisamment pour qu'on puisse ensuite observer ces derniers individuellement.

- l'étalement des gouttes sur la lame aboutit, d'une part, pour toutes les cellules, à un mouvement "violent" de translation, d'autre part, pour la plupart d'entre elles, à leur éclatement au contact de la lame. Il faut noter que ce procédé, appliqué à une solution contenant des centaines de cellules en division ou non, gonflées par le choc hypotonique, n'a pas une action identique sur toutes les cellules. L'on peut supposer que les forces mises en jeu sur chaque cellule sont identiques et cependant le résultat en est variable puisque certaines mitoses sont pulvérisées alors que d'autres ne semblent pas être atteintes. Il est donc impossible de contrôler les forces mises en jeu.

On sait que la plaque métaphasique est distribuée sur un plan. En réalité, le noyau en division est constitué, nous l'avons vu, par de nombreux autres éléments, en particulier l'appareil fusorial, qui font que cet ensemble a une structure grossièrement sphérique. Cette sphère, déjà modifiée ou non, arrive donc sur la lame au moment de l'étalement dans n'importe quelle position. Ce que l'on observe n'est donc qu'une projection plane de ces éléments remaniés. Par conséquent nous tenons d'emblée à souligner l'imperfection de cette méthode appliquée à notre étude. Elle n'a pas, pour objectif initial, l'étude des relations spatiales entre chromosomes, mais la mise en évidence de ces chromosomes

Or l'étude des relations spatiales passe nécessairement par la mise en évidence des chromosomes et l'on ne connaît pas de moyen de voir les chromosomes sur une plaque métaphasique dont on aurait respecté la position dans l'espace. On peut cependant espérer que malgré ces remaniements, ce que nous observons est suffisamment proche de la réalité pour que d'éventuelles relations privilégiées entre certains éléments ne nous échappent pas. Remarquons par exemple que les relations entre chromosomes acrocentriques, bien connues actuellement, persistent sur les plaques métaphasiques que nous observons sous la forme d'associations. Ceci nous paraît être un argument en faveur d'une conservation relativement bonne des rapports entre chromosomes.

B- Les méthodes de "dénaturation"

Deux d'entre elles sont utilisées pour cette étude :

- la méthode de "dénaturation ménagée par la chaleur" de DUTRILLAUX 1971 (19).
- la méthode de dénaturation à la trypsine, SEABRIGHT 1971 (77).

1- Méthode de dénaturation ménagée par la chaleur.

La technique a lieu dans les 12 heures qui suivent l'étalement.

La solution dénaturante peut être préparée à l'avance. Elle est constituée par une solution de Earle diluée 1/10 et tamponnée à pH 6,4 par du bicarbonate de soude à 1,4%.

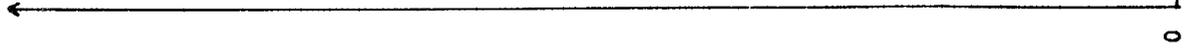
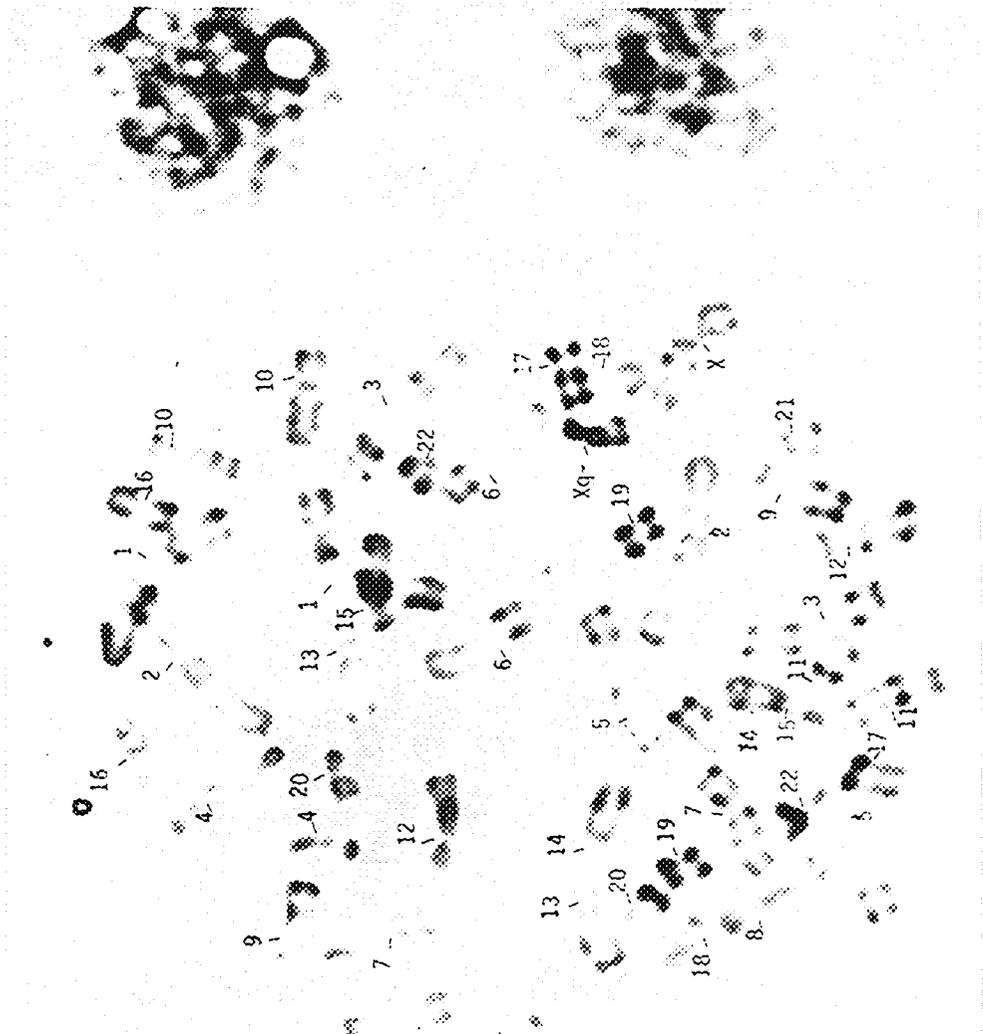
Cette solution est placée dans un bain-marie de sorte que sa température soit amenée à 86°C.

Les lames y sont alors plongées pendant 45 à 60 minutes.

Après rinçage à l'eau, les lames sont colorées 10 minutes par la solution habituelle :

- 4 cc de Giemsa
- 4 cc de tampon phosphate à pH 6,7
- q.s.p. 100 cc d'eau distillée.

Les lames, séchées à l'air libre, sont prêtes à être examinées.



1 - Exemple de mitose masculine obtenue par la technique de dénaturation ménagée par la chaleur de DUTRILLAUX.

2- Repérage des coordonnées des 46 centromères correspondants.

2- La méthode de dénaturation à la trypsine

Elle se fait à partir de préparations datant de 2 ou 3 jours.

L'on utilise pour ce faire le P.B.S. (phosphate basal solution) :

- NaCl	4	g
- KCl	0,1	g
- PO_4HNa_2	0,8	g
- $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$	0,1	g
- eau distillée	400	cc

La "solution dénaturante" dans laquelle les lames sont plongées de 10 à 20 secondes à froid, est constituée par 0,20 g de trypsine (1/250) dans 100 cc de P.B.S.

Après rinçage de quelques secondes dans du P.B.S. seul, les lames sont colorées pendant 10 minutes dans la solution suivante :

- acide citrique hydraté	0,1 M	3 cc
- méthanol		3 cc
- phosphate disodique	0,2 M	7,8 cc
- Giemsa		3 cc
- Eau distillée q.s.q.		100 cc

Les lames sont enfin séchées à l'air libre.

Quelle que soit la technique utilisée les mitoses sont ensuite photographiées au photomicroscope (X 1000).

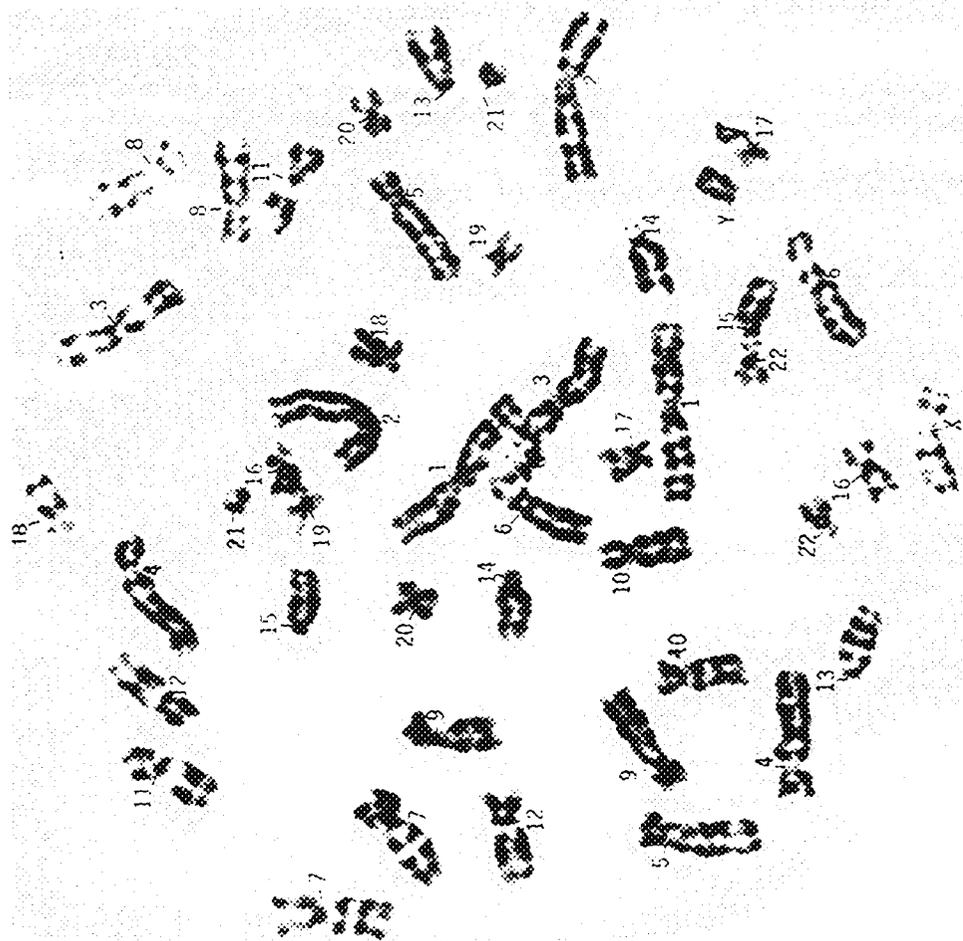
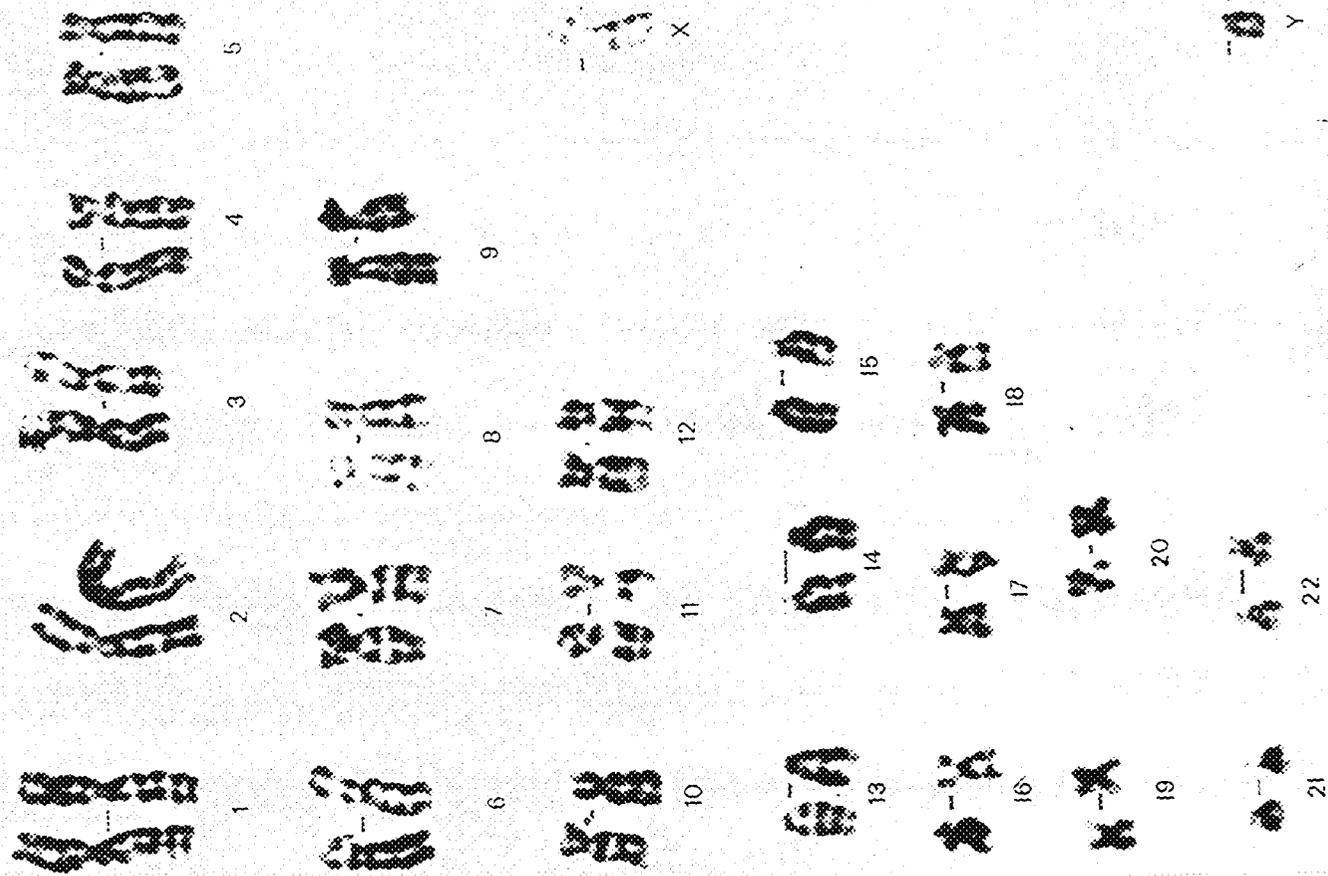
3- Remarques

Ces deux méthodes ne perturbent pas l'ordre des chromosomes sur la plaque métaphasique puisqu'elles interviennent après l'étalement.

Elles ont uniquement pour but l'individualisation de toutes les paires de chromosomes grâce aux motifs en bandes que nous allons envisager.

C- Classification et repérage des centromères

Les méthodes de dénaturation mettent en évidence des motifs en bandes propres à chaque paire de chromosomes homologues, permettant ainsi de les individualiser suivant la classification internationale (IVème congrès international de génétique humaine - Paris 1971).



Exemple de mitose masculine obtenue par la technique de dénaturation par la trypsine.

Repérage des 46 centromères.

La méthode de dénaturation ménagée par la chaleur aboutit à la mise en évidence de bandes R (Reverse) et celle de dénaturation par la trypsine à un motif en bandes G (Giemsa). Comme leur nom l'indique, la disposition des bandes R apparaît grossièrement inverse de celle des bandes G.

Pour une mitose, l'on classe les 46 chromosomes puis l'on procède à la confection d'un calque de la façon suivante : le calque est placé sur la photographie agrandie de la plaque métaphasique. Les 46 points correspondant aux 46 centromères sont repérés et indexés par le numéro de la paire à laquelle ils appartiennent. On trace sur le calque des axes rectangulaires quelconques (0,xy).

D- Enregistrement et analyse statistique

1- L'enregistrement

L'on place le calque (ou la photographie) sur une tablette et les 23 paires de points sont pointées successivement de la 1ère à la 23ème paire avec un stylo magnétique.

Chaque point, indexé par le numéro du centromère correspondant, apparaît sur un écran de télévision. L'ordre dans lequel sont enregistrés les 2 points appartenant à une même paire est indifférent.

Seules les mitoses complètes peuvent être enregistrées et jusqu'au stade de cet enregistrement toute erreur dans le pointage peut être effacée.

Les données occupent donc 92 mémoires numériques par mitose.

2- Analyse statistique

Rappelons qu'il ne s'agit ici que d'une première approche.

Compte tenu des premiers résultats publiés par les auteurs, nous avons établi les programmes d'analyse suivants :

a- Etude des distances entre centromères homologues d'une paire donnée.

Pour chaque mitose l'on détermine le rapport entre la distance pp' des deux centromères homologues considérés et la moyenne $\overline{pp'}$ des distances entre tous les centromères homologues.

L'on détermine alors la moyenne et la variance de ce rapport pour toutes les mitoses étudiées.

L'on établit enfin l'histogramme de la répartition des valeurs prises par ce rapport.

Remarque : on procède de la même façon pour les 23 paires de chromosomes ; l'on obtient ainsi 23 histogrammes.

b- Etude des distances relatives entre centromères homologues et non homologues : exemple tiré de la paire n° 1.

A partir des distances entre centromères non homologues reconnaissables de façon certaine (chromosomes n° 3, 7, 9 et 14), l'on établit les rapports de distance suivants :

$$\frac{1 - 1'}{1 - 3'} ; \frac{1 - 1'}{1 - 7'} ; \frac{1 - 1'}{1 - 9'} \text{ et } \frac{1 - 1'}{1 - 14'}$$

c- Etude des rangs des distances croissantes entre centromères homologues.

Pour chaque mitose l'on établit donc 23 rangs par paire. Ceci est répété pour toutes les mitoses étudiées et permet de dresser l'histogramme des rangs pour une paire donnée.

23 histogrammes sont établis pour chacune des 23 paires.

II - ECHANTILLONNAGE

Nous avons tenu à sélectionner un échantillon homogène.

Cet échantillon est constitué par deux séries :

- Série 1

Cette série nous a été aimablement fournie par le Docteur STOLL, Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Elle est constituée uniquement par des mitoses provenant de sujets qui présentent un caryotype normal.

Toutes ces mitoses ont été obtenues par la technique de dénaturation ménagée par la chaleur.

Cette série se subdivise en deux sous groupes :

- 50 mitoses appartenant à 50 femmes,
- 50 mitoses appartenant à 50 hommes.

- série 2

Cette série provient du laboratoire de Cytogénétique de Grenoble.

Toutes les mitoses ont été obtenues par la technique de dénaturation par la trypsine.

Elles appartiennent à un seul sujet normal masculin.

100 mitoses ont été sélectionnées à partir d'environ 2000 photos, sur le seul critère de la reconnaissance certaine de toutes les paires de chromosomes.

CHAPITRE IV - RESULTATS

I - ANALYSE RELATIVE AUX CHROMOSOMES HOMOLOGUES

II - ANALYSE RELATIVE AUX CHROMOSOMES NON HOMOLOGUES

III - ANALYSE QUALITATIVE DES DISTANCES ENTRE CHROMOSOMES HOMOLOGUES

IV - DISCUSSION

CHAPITRE IV - RESULTATS

I - ANALYSE RELATIVE AUX CHROMOSOMES HOMOLOGUES

En évaluant le rapport $(pp')/(\overline{pp'})$, décrit précédemment, nous avons tenté de faire un début d'analyse quantitative de la variation des distances entre centromères homologues.

L'on a calculé pour chaque paire la moyenne, la variance et l'écart de ce rapport (tableaux 1, 2 et 3) puis l'on a établi les histogrammes des distributions correspondantes (tableaux 4, 5 et 6).

Pour la série 1 :

- les variations de moyenne sont faibles alors que les écarts sont grands (tableaux 1 et 2).

- les histogrammes montrent une répartition hétérogène (tableaux 4 et 5). La loi suivie ne semble pas être de type gaussienne et l'hétérogénéité se traduit par une courbe présentant pour certaines paires, une allure bimodale.

Rappelons que cette série est constituée d'une mitose par individu. Aussi peut-on se demander si cette hétérogénéité traduit ou non des variations de type individuel. C'est ce qui nous conduit à envisager la même analyse pour la série 2 qui provient d'un seul individu.

Pour la série 2 :

- les variations de moyennes sont faibles et les écarts importants comme pour la série précédente (tableau 3).

- les histogrammes de distribution par contre semblent se rapprocher d'une courbe gaussienne et montrent une répartition homogène (tableau 6). L'on ne sait pas si l'on doit attribuer cette différence au fait que l'étude ne porte que sur un seul individu ou à l'augmentation de la taille de l'échantillon (qui passe de $N = 50$ à $N = 100$).

Etude critique :

Ce test statistique est un test solide puisqu'il compare entre elles uniquement des distances inter-homologues. Par contre, il est peu sensible, les variations des moyennes des distances entre plusieurs paires étant beaucoup trop faibles par rapport aux variations enregistrées pour une seule paire.

Aussi nous avons jugé inutile de pratiquer des tests de χ^2 à partir de ces différentes distributions.

II - ANALYSE RELATIVE AUX CHROMOSOMES NON HOMOLOGUES (tableau 7)

Cette analyse est basée sur le principe de celle de SCHNEIDERMAN et SMITH (76).

Nous avons pris pour exemple la paire n° 1. L'on compare successivement la distance entre les homologues de la paire n° 1 et la distance entre un chromosome n° 1 et 4 chromosomes non homologues (3, 7, 9 et 14).

Pour la série 1 :

- la bimodalité réapparaît dans certains cas (comparaison des distances $\frac{1-1'}{1-7'}$ série 50,XX)

- d'une façon plus générale, la courbe de distribution semble être asymétrique avec déviation à gauche ($\frac{1-1'}{1-9'}$ série 50 XX et série 50 XY).

Pour la série 2 :

L'on ne retrouve pas la bimodalité comme pour le test précédent. Par contre, l'asymétrie avec déviation à gauche persiste.

Etude critique et interprétation

- la première question que l'on peut se poser est celle de savoir si l'on a le droit de comparer une distance entre homologues à une distance entre non homologues. Ces deux éléments sont-ils comparables ?

- dans l'affirmative, l'asymétrie serait en faveur de l'existence de distances plus faibles entre homologues qu'entre non homologues.

- enfin, l'on ne peut pas conclure car, comme précédemment, ce test est trop peu sensible. Compte tenu de la valeur élevée des écarts enregistrée, nous n'avons pas pratiqué de tests de χ^2 sur ces répartitions.

III - ANALYSE QUALITATIVE DES DISTANCES ENTRE CHROMOSOMES HOMOLOGUES

Compte tenu des résultats précédents, nous avons cherché à établir un test d'analyse qualitative des distances entre chromosomes homologues.

Pour chaque mitose les 23 distances sont classées par ordre croissant. Cette classification est répétée pour toutes les mitoses étudiées (tableaux 8, 9 10).

Dans le but d'en faciliter l'interprétation, nous avons établi les 23 histogrammes de ces rangs pour les 23 paires de chromosomes homologues (tableaux 11, 12, 13).

Interprétation

Aussi bien pour les 2 séries, ces histogrammes montrent une répartition très dispersée des rangs des distances. L'on peut cependant remarquer une légère prédominance des rangs les plus élevés pour des homologues de grande taille et inversement.

Cependant, les distributions sont telles qu'il est inutile de pratiquer des tests de χ^2 sur ces rangs.

Ultérieurement, nous serons amené à comparer ces distributions à la distribution que l'on déterminerait par un tirage aléatoire des 23 paires d'homologues.

N° PAIRE	MOYENNE	VARIANCE	ECART
1	1.01875	0.20754	0.45557
2	1.14168	0.21504	0.46372
3	1.19769	0.17707	0.42080
4	1.00380	0.19873	0.44580
5	1.09046	0.21137	0.45975
6	1.18062	0.22571	0.47509
7	0.96704	0.24497	0.49494
8	0.91776	0.21798	0.46889
9	1.04333	0.28602	0.53481
10	0.96381	0.21218	0.46063
11	1.04357	0.17648	0.42007
12	0.96192	0.21311	0.46164
13	1.04090	0.21655	0.46535
14	0.96654	0.25310	0.50309
15	0.91580	0.28368	0.53262
16	1.01157	0.31020	0.55695
17	0.96894	0.24440	0.49437
18	0.89129	0.22324	0.47249
19	0.92803	0.18038	0.42471
20	0.84473	0.14914	0.38618
21	0.92712	0.21725	0.46610
22	0.89763	0.20059	0.44788
23	1.07693	0.23466	0.48442

DISTANCES RELATIVES ENTRE CHROMOSOMES HOMOLOGUES

TABLEAU 1 - Série 1 (50 XX)

N° PAIRE	MOYENNE	VARIANCE	ECART
1	1.04128	0.16268	0.40334
2	0.99822	0.24790	0.49789
3	1.06089	0.22256	0.47177
4	1.06698	0.23366	0.48338
5	0.98648	0.19410	0.44057
6	1.06352	0.27365	0.52312
7	1.12423	0.25066	0.50068
8	1.11024	0.22551	0.47488
9	1.01195	0.20917	0.45736
10	0.96896	0.22893	0.47847
11	0.97660	0.28140	0.48104
12	1.01261	0.22034	0.46993
13	0.93621	0.30073	0.54839
14	0.94766	0.32314	0.56845
15	0.86245	0.22406	0.47335
16	1.03642	0.24513	0.49511
17	1.03590	0.22454	0.47385
18	1.01404	0.15186	0.40232
19	0.82800	0.26509	0.51487
20	1.01843	0.19592	0.44263
21	0.83204	0.18028	0.42459
22	0.97701	0.20290	0.45045
23	1.08979	0.18214	0.42678

DISTANCES RELATIVES ENTRE CHROMOSOMES HOMOLOGUES

TABLEAU 2 - Série 1 (50 XY)

N° PAIRE	MOYENNE	VARIANCE	ECART
1	1.04957	0.22698	0.47642
2	1.04705	0.21462	0.46327
3	0.99200	0.21749	0.46636
4	1.11487	0.25312	0.50311
5	1.04776	0.17106	0.41359
6	1.10386	0.21824	0.46716
7	1.05768	0.23545	0.48523
8	1.03518	0.24376	0.49372
9	1.03632	0.26366	0.51348
10	1.02970	0.22747	0.47693
11	0.98902	0.20452	0.45224
12	1.01784	0.20049	0.44776
13	0.92140	0.25851	0.50843
14	0.96284	0.21452	0.46316
15	1.04004	0.20464	0.45238
16	1.00033	0.21827	0.46719
17	1.11378	0.21970	0.46873
18	0.85875	0.20881	0.45696
19	0.94328	0.19613	0.44286
20	0.91045	0.19270	0.43897
21	0.89675	0.19880	0.44587
22	0.95861	0.23632	0.48613
23	0.87278	0.16978	0.41204

DISTANCES RELATIVES ENTRE CHROMOSOMES HOMOLOGUES

TABLEAU 3 - Série 2 (100 XY)

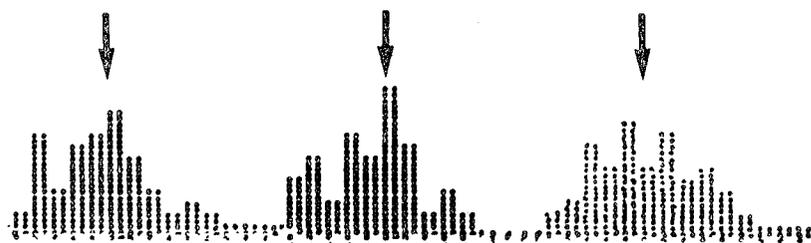
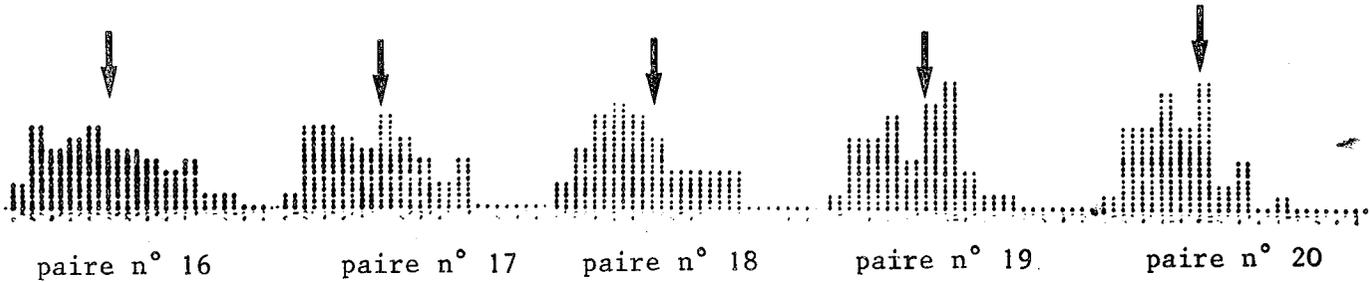
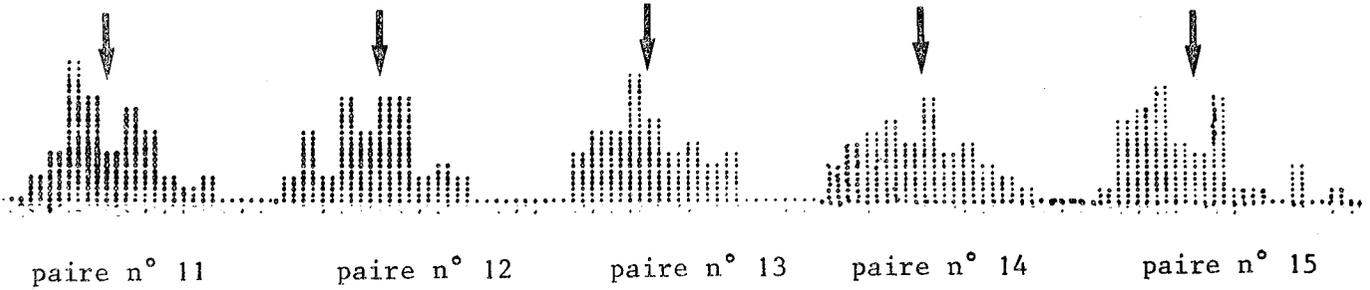
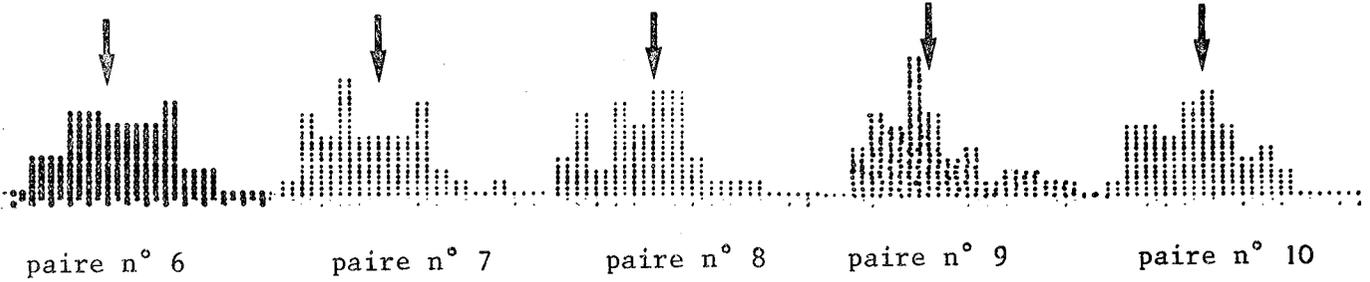
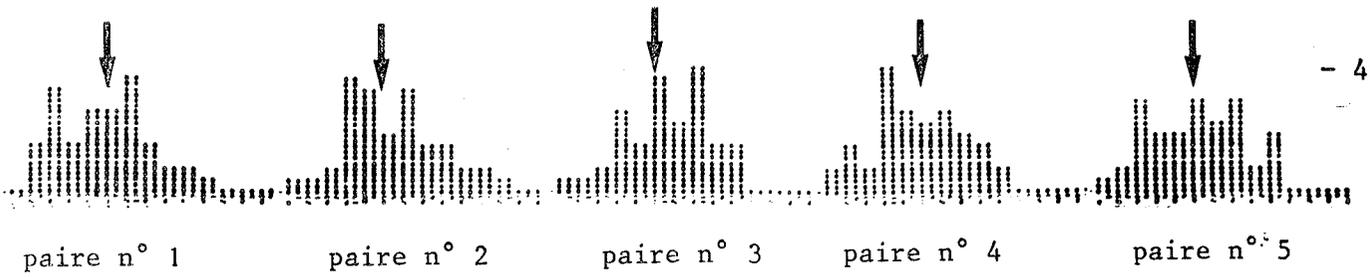


TABLEAU 4 - Série 1 (50 XX)

Histogrammes de répartition
des distances relatives entre
les chromosomes homologues

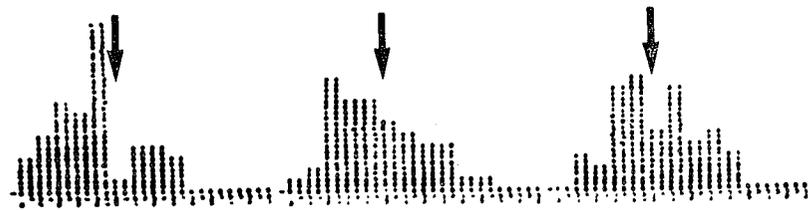
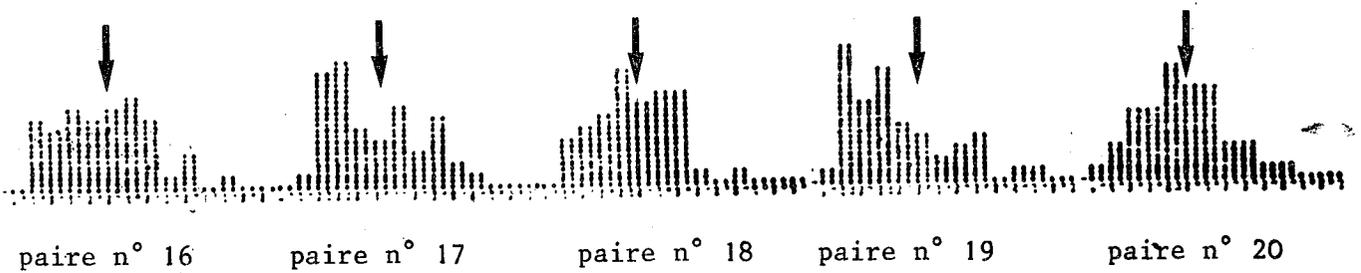
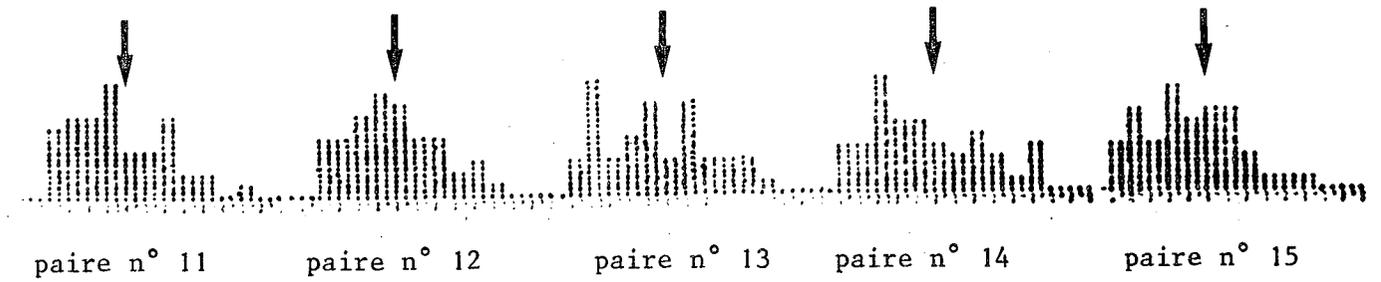
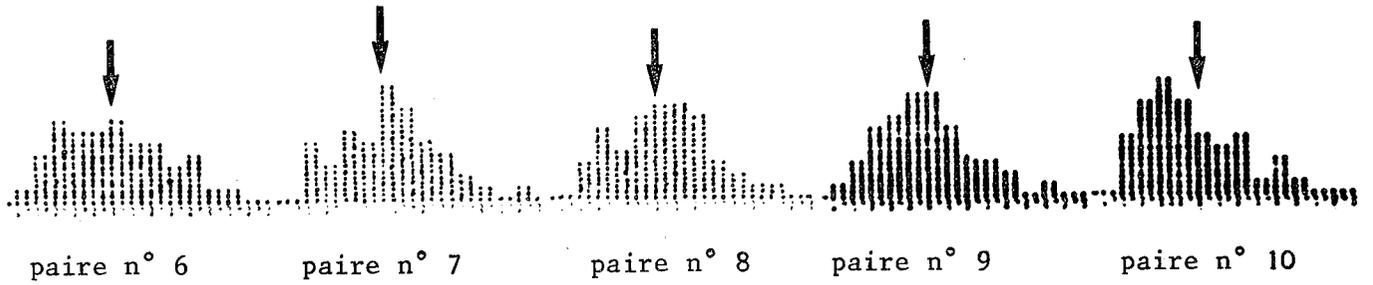
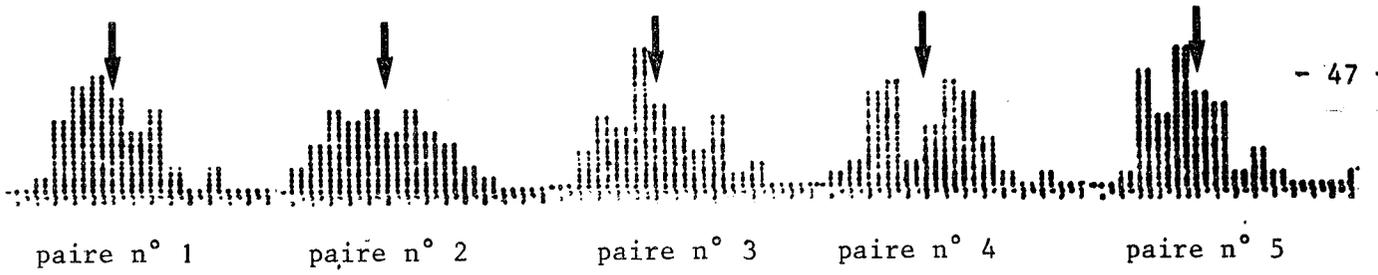
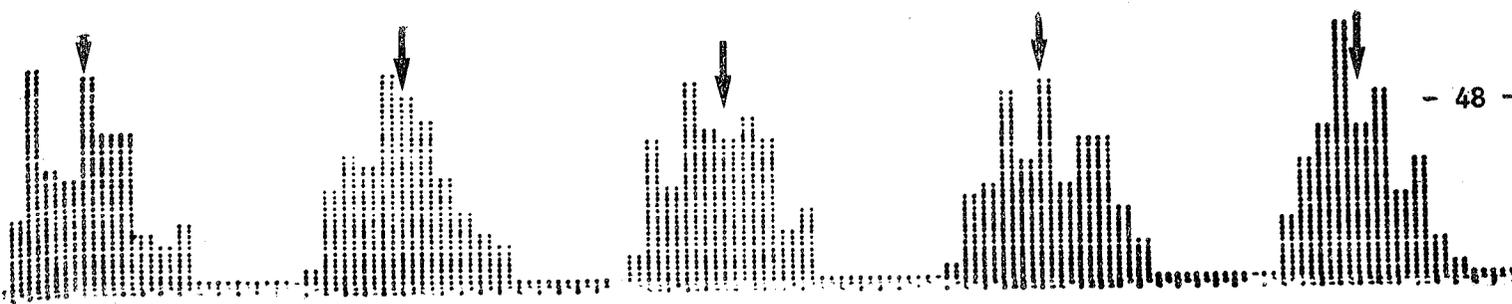


TABLEAU 5 - Série 1 (50 XY)

Histogrammes de répartition
des distances relatives entre
les chromosomes homologues



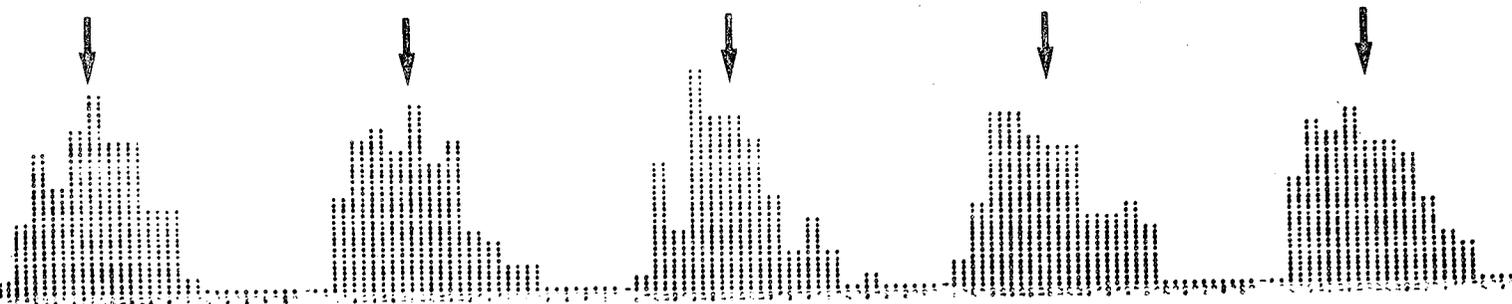
paire n° 1

paire n° 2

paire n° 3

paire n° 4

paire n° 5



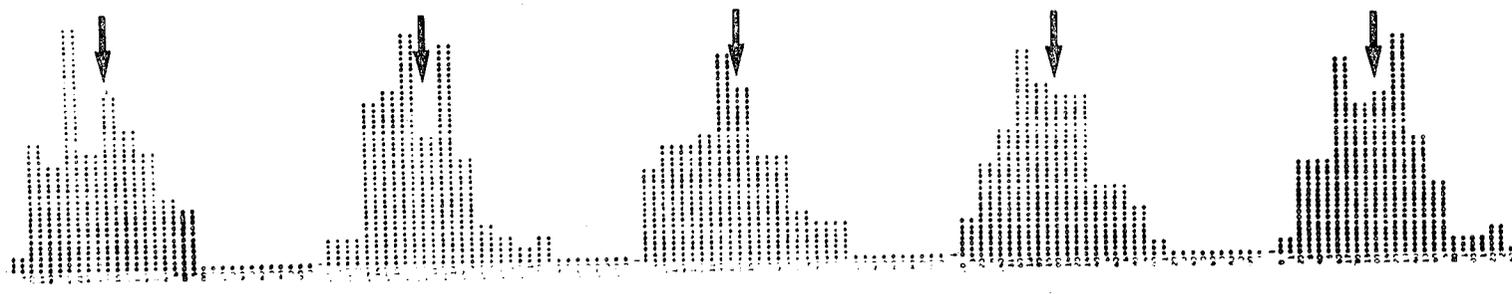
paire n° 6

paire n° 7

paire n° 8

paire n° 9

paire n° 10



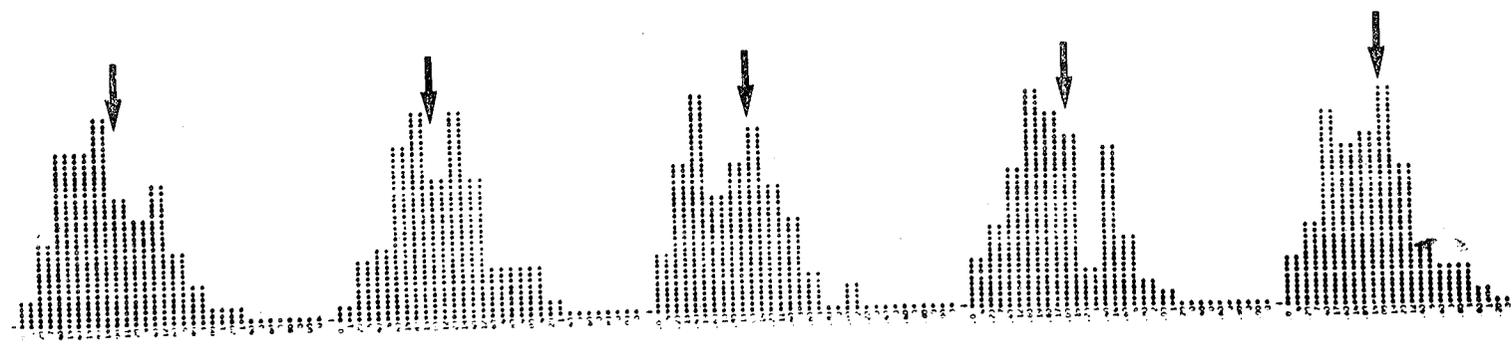
paire n° 11

paire n° 12

paire n° 13

paire n° 14

paire n° 15



paire n° 16

paire n° 17

paire n° 18

paire n° 19

paire n° 20

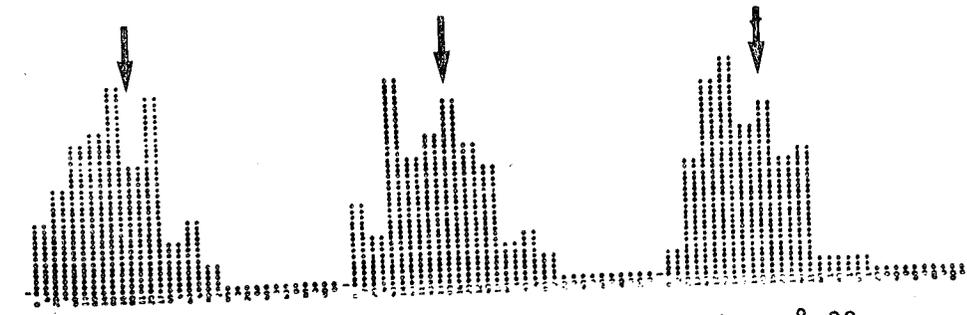
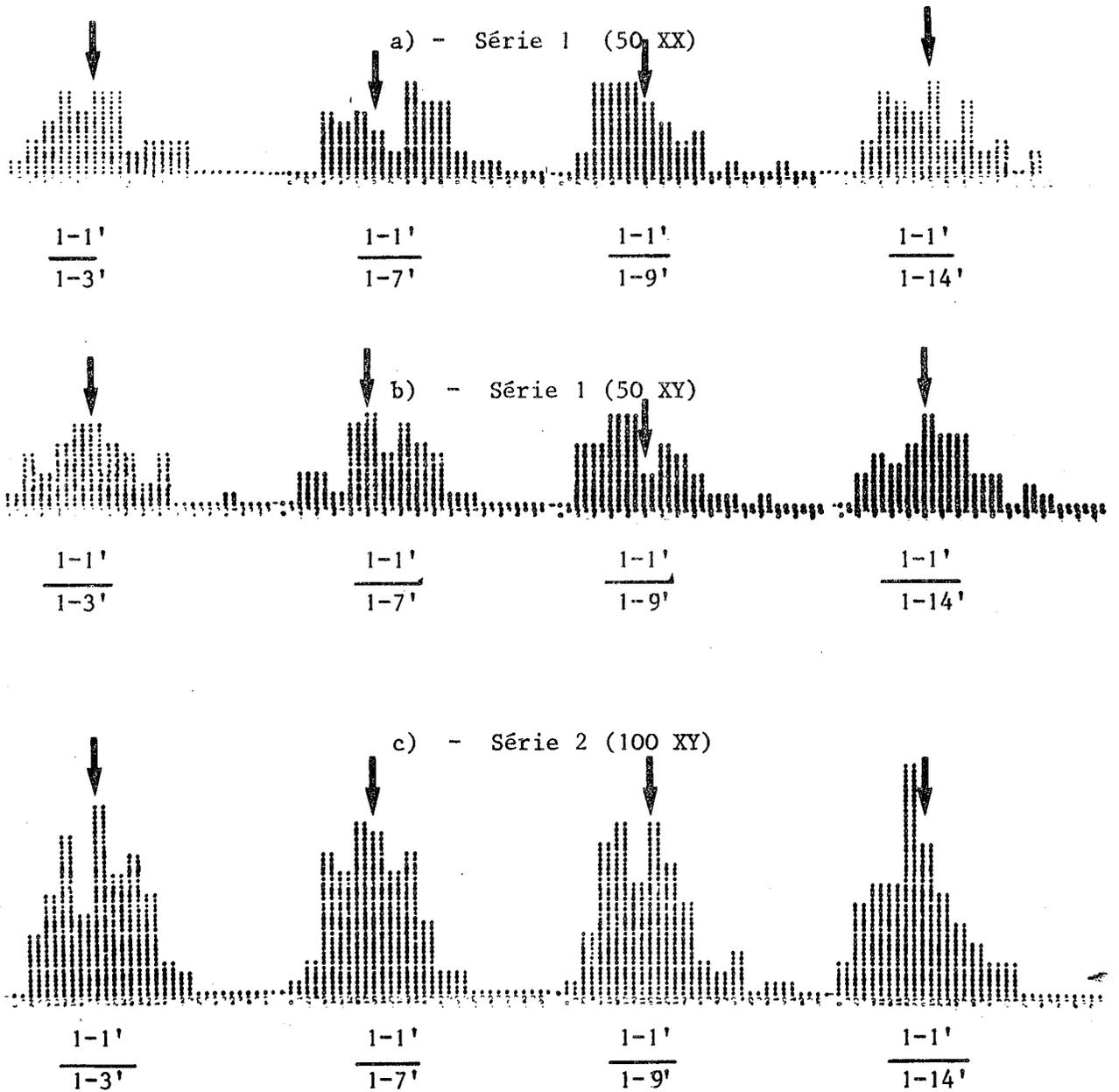


TABLEAU 6 - Série 2 (100 XY)

Histogrammes de répartition des distances relatives entre les chromosomes homologues.



Histogrammes de répartition des distances
relatives entre chromosomes non-homologues
Exemple de la paire n° 1

PAIRES

NUMEROS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1	6	17	3	5	22	4	15	11	18	2	10	8	23	19	12	7	14	5	13	1	20	16	21
2	8	22	18	15	9	21	13	17	15	2	11	3	10	1	12	20	4	6	14	5	23	16	7
3	22	23	19	15	10	4	14	6	13	5	9	21	11	7	18	3	20	4	16	1	12	17	2
4	7	15	14	19	12	17	3	21	5	22	13	19	4	2	5	20	23	1	11	6	9	18	16
5	8	10	12	18	7	11	1	17	15	20	9	22	2	16	23	21	4	19	13	3	14	5	6
6	18	2	13	20	17	10	21	15	23	3	15	6	1	22	14	11	7	5	4	9	12	19	8
7	3	12	20	8	23	22	7	14	16	18	11	19	9	17	1	4	13	2	5	10	15	6	21
8	10	5	21	12	20	3	17	11	6	1	5	4	19	15	9	23	16	2	18	14	13	7	22
9	8	5	19	13	11	10	23	16	14	2	15	9	19	22	3	6	4	20	21	7	12	17	18
10	16	6	1	20	23	14	2	11	22	7	15	12	21	17	18	8	5	10	9	4	3	19	13
11	12	20	18	16	13	5	14	15	7	22	6	2	4	11	9	8	19	21	23	10	1	3	17
12	5	22	17	7	4	16	9	18	10	13	11	23	2	14	21	6	1	20	3	12	19	8	15
13	6	14	23	17	11	5	7	21	9	20	5	15	18	3	22	1	10	19	12	8	13	16	20
14	8	21	19	1	6	14	5	10	11	12	3	13	22	4	20	18	2	23	9	16	17	15	7
15	22	17	16	21	2	15	5	7	18	9	20	1	9	3	14	4	11	6	19	23	10	13	12
16	14	10	23	9	11	20	4	8	15	7	2	21	6	13	22	12	1	19	18	3	17	16	5
17	7	17	6	22	12	10	19	4	13	1	20	16	15	23	14	21	8	3	18	2	5	9	11
18	14	2	10	18	23	12	8	21	15	13	16	20	4	17	19	22	11	7	5	9	1	3	6
19	15	12	14	9	20	19	17	10	18	4	1	6	6	22	21	5	2	7	23	13	11	16	3
20	12	17	18	4	8	2	5	16	21	11	9	19	7	13	14	20	1	3	10	6	23	22	15
21	22	16	15	13	17	4	9	23	14	2	18	12	5	1	6	20	7	3	21	10	19	11	6
22	14	21	4	16	18	13	11	2	9	10	19	3	8	20	7	1	15	12	17	23	5	22	6
23	20	15	16	14	23	17	2	1	6	19	13	8	22	9	3	10	5	21	12	7	18	4	11
24	18	19	22	10	8	1	6	20	14	2	13	23	5	3	17	16	11	12	4	15	7	21	9
25	10	16	18	5	20	9	19	3	12	8	4	1	17	13	22	21	6	15	11	2	7	23	14
26	9	11	5	14	15	21	3	7	4	22	18	13	6	23	10	17	19	2	1	20	3	12	13
27	10	19	1	9	7	21	23	4	16	18	13	20	3	11	12	5	3	22	17	15	6	14	2
28	13	8	14	20	15	7	9	16	3	12	2	21	22	17	19	18	1	4	10	5	11	23	6
29	17	4	21	20	11	18	2	19	23	8	9	6	1	22	14	3	5	12	7	15	16	10	13
30	15	23	20	7	18	2	8	13	16	22	10	9	5	12	14	19	1	11	17	3	6	21	4
31	4	1	15	9	18	7	2	11	14	12	6	21	13	19	20	17	10	16	3	5	22	8	23
32	20	14	1	17	19	9	7	5	8	2	12	13	21	18	22	16	6	11	15	23	10	3	6
33	19	8	10	4	15	1	7	12	22	20	9	21	17	13	5	23	13	11	3	14	6	2	16
34	22	21	20	6	1	5	8	7	4	11	15	13	12	2	18	19	23	14	16	10	3	17	9
35	21	12	17	23	16	11	19	10	20	14	22	8	9	6	15	3	5	1	13	7	2	4	19
36	21	10	20	18	6	1	17	7	8	11	16	15	12	23	4	19	22	2	14	13	5	3	9
37	16	17	15	14	12	19	6	1	2	13	3	20	10	5	21	4	8	22	23	11	7	18	4
38	15	6	11	16	19	2	23	1	7	22	20	10	4	17	21	5	12	6	14	3	5	13	13
39	3	16	1	17	18	19	7	4	10	14	20	21	6	22	13	23	8	12	5	11	15	9	2
40	22	12	5	18	3	13	16	21	10	14	23	17	7	20	11	4	9	1	19	8	15	6	2
41	18	7	17	21	19	15	13	6	9	23	1	16	5	12	4	22	14	8	3	2	11	10	20
42	7	9	19	4	22	17	20	18	15	12	23	8	11	21	10	16	2	3	13	14	6	5	1
43	12	14	8	22	3	18	20	21	9	15	2	4	13	11	19	17	10	6	1	5	7	16	23
44	15	19	14	13	1	6	16	20	7	4	9	22	23	21	3	11	17	2	12	10	5	18	9
45	4	11	21	5	13	3	12	18	17	23	2	7	19	10	20	6	5	15	6	22	14	1	16
46	8	12	5	5	4	20	19	22	1	2	6	19	21	11	14	10	15	23	16	13	7	17	3
47	13	21	19	20	15	18	5	22	23	12	17	10	11	16	8	9	14	7	1	2	3	4	6
48	16	22	1	15	13	11	5	8	20	18	7	10	12	17	9	2	14	15	3	21	6	4	23
49	1	7	15	21	9	10	18	11	22	12	20	5	14	13	2	8	6	19	17	3	4	16	23
50	9	16	15	7	11	22	23	14	4	12	20	1	18	8	21	19	2	17	6	13	10	5	3

HOMOLOGUES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
PHOTOS																								
1	14	7	19	20	21	3	2	10	15	11	17	1	5	22	18	12	23	6	13	9	8	4	16	
2	10	15	3	14	11	19	17	2	9	16	18	1	21	13	22	7	8	12	6	23	20	4	5	
3	15	11	1	4	15	9	5	21	18	23	14	22	10	17	20	16	7	6	3	2	8	12	134	
4	19	13	3	21	11	12	15	6	20	5	1	16	6	7	17	9	22	18	10	2	4	14	234	
5	7	6	10	23	2	13	16	19	14	3	20	18	5	12	11	15	22	21	8	9	17	1	40	
6	10	5	7	19	2	15	4	20	1	14	21	23	12	8	22	9	16	18	11	13	17	3	64	
7	14	11	5	19	15	21	2	17	1	5	22	4	7	6	9	5	10	18	13	20	12	23	164	
8	2	14	13	10	6	9	1	21	19	17	8	3	7	11	20	12	5	4	22	16	16	15	234	
9	12	11	13	3	9	19	6	22	23	14	21	17	2	4	5	7	20	18	15	10	8	15	14	
10	19	4	10	22	20	5	21	2	3	9	11	10	23	14	12	7	6	15	8	13	1	16	174	
11	13	21	6	20	14	19	17	12	15	11	9	18	10	6	1	2	7	4	16	5	22	3	234	
12	11	2	22	14	17	15	16	4	18	21	13	3	10	7	5	12	20	23	1	19	6	9	80	
13	6	15	5	11	23	4	19	6	17	9	14	20	12	10	3	21	13	13	1	7	22	13	24	
14	2	13	20	12	8	9	18	19	1	10	15	5	21	16	23	7	22	4	17	3	11	6	140	
15	20	2	21	15	1	14	10	17	13	19	5	8	11	16	6	7	23	18	22	3	4	12	94	
16	9	11	22	19	17	18	14	7	5	23	16	12	2	15	8	1	4	6	21	13	20	10	34	
17	10	16	11	19	14	9	23	1	3	8	13	22	4	18	17	20	21	15	2	5	6	12	74	
18	21	19	2	10	15	16	4	7	22	3	11	17	6	5	20	9	14	13	8	1	12	23	184	
19	20	5	3	13	18	2	17	16	12	11	23	9	15	3	7	1	21	14	19	22	6	4	104	
20	16	9	21	3	4	14	5	22	12	11	15	10	6	23	17	1	2	13	8	19	13	20	74	
21	13	21	22	19	6	7	4	15	12	10	20	5	18	1	9	14	23	17	16	11	8	3	24	
22	21	5	16	4	22	13	9	19	11	8	12	3	14	18	1	7	2	15	20	23	17	10	64	
23	20	13	19	23	15	6	22	14	1	17	21	12	2	9	16	4	18	10	5	6	3	11	74	
24	22	10	18	19	4	7	2	15	1	5	11	13	12	23	3	20	17	3	6	21	16	6	144	
25	18	11	9	1	14	17	7	16	4	23	12	22	2	19	3	5	20	6	8	10	15	21	134	
26	4	14	12	5	26	21	10	2	11	23	8	17	7	6	3	15	9	18	16	22	13	1	194	
27	12	23	4	11	14	22	16	6	19	7	21	5	20	15	1	18	2	10	9	13	3	17	84	
28	11	16	6	14	23	3	17	5	10	12	18	9	19	1	15	21	13	7	20	4	8	2	224	
29	13	2	7	15	6	8	16	18	3	14	21	5	23	20	1	19	22	11	4	12	9	17	104	
30	12	23	19	3	8	11	17	20	21	13	7	18	22	15	9	5	2	1	4	6	10	14	164	
31	6	8	5	17	10	4	22	9	23	20	21	13	3	12	15	7	11	14	19	1	18	16	24	
32	15	21	16	23	6	22	1	2	7	10	3	12	5	6	20	9	17	4	19	18	11	13	144	
33	16	11	13	22	5	15	18	1	4	19	17	12	20	6	10	7	9	3	2	21	23	8	144	
34	15	16	12	13	14	6	18	1	2	21	5	20	8	10	23	3	4	7	11	9	19	22	174	
35	14	18	15	17	1	21	8	3	11	7	13	4	22	9	2	5	16	23	12	6	19	10	204	
36	13	5	2	22	15	18	19	23	11	7	21	4	5	6	9	6	17	20	16	10	1	12	144	
37	6	19	17	3	4	23	18	15	13	12	8	16	10	1	5	11	20	22	14	21	7	9	24	
38	14	9	23	6	20	17	22	1	2	21	15	19	12	10	6	13	5	18	11	4	16	7	34	
39	7	4	12	17	15	10	6	1	21	16	11	5	19	23	3	2	18	13	14	22	8	20	94	
40	21	6	9	2	19	17	23	1	22	20	3	6	18	13	16	5	4	10	14	7	11	12	154	
41	13	15	9	18	8	12	5	6	21	22	14	10	3	1	11	20	17	23	16	2	4	7	194	
42	7	20	13	21	1	12	9	17	18	10	3	14	8	6	16	22	23	2	19	5	15	11	44	
43	19	4	21	3	1	9	10	22	8	20	14	5	16	18	6	13	11	15	12	7	2	23	174	
44	13	12	21	6	15	10	3	2	23	14	9	8	11	19	20	18	16	22	1	4	7	5	174	
45	19	15	22	18	7	1	10	6	21	9	11	12	2	16	13	26	5	23	4	14	3	17	84	
46	15	19	5	16	4	12	3	10	9	18	22	21	7	20	14	1	2	6	13	23	11	17	64	
47	14	20	16	22	10	19	11	12	21	1	9	18	13	4	23	17	15	6	2	8	3	5	74	
48	4	14	21	22	10	17	7	5	3	13	23	8	12	9	19	15	16	1	11	20	18	2	64	
49	19	15	10	5	22	2	6	20	13	1	3	16	11	9	7	8	17	4	12	18	23	14	214	
50	17	16	19	10	5	8	18	20	21	1	11	2	13	14	12	9	3	15	4	6	23	7	224	

TABLEAU 9 : Rangs des distances croissantes entre chromosomes homologues. Série 1 (50 XY)

PHOTOS

1	#23	5	3	14	10	19	16	20	13	4	22	21	12	17	15	1	9	18	2	7	6	11	8*
2	#13	12	9	21	11	15	4	19	6	2	1	16	7	20	8	14	10	5	3	23	22	17	16*
3	#3	18	13	11	8	14	4	22	16	10	15	12	2	23	5	6	1	20	21	19	17	9	7*
4	#12	6	11	2	13	19	4	20	3	23	18	22	9	21	10	15	7	6	16	1	5	17	14*
5	#13	16	9	21	10	7	3	16	6	17	1	23	22	19	11	20	15	12	5	14	8	2	6*
6	#13	2	6	5	3	22	14	8	23	12	7	19	21	1	4	9	15	16	10	11	18	20	17*
7	#3	22	15	13	4	9	5	10	23	6	2	12	19	21	14	17	11	16	1	18	6	20	7*
8	#18	20	2	8	19	11	15	22	12	21	9	4	10	5	14	6	3	23	7	17	1	13	16*
9	#16	11	20	1	14	15	4	17	18	13	6	21	2	12	19	7	3	22	23	5	6	10	9*
10	#12	21	23	18	7	20	4	19	15	13	16	14	6	22	3	10	5	11	17	1	2	9	8*
11	#18	15	3	13	10	9	11	12	19	22	21	5	14	16	1	17	6	23	7	2	20	4	8*
12	#14	11	20	18	2	23	6	16	15	22	13	1	21	10	9	19	4	17	3	12	5	8	7*
13	#18	4	19	14	20	11	17	3	7	16	9	23	13	15	22	1	21	2	5	10	12	6	8*
14	#13	21	23	2	19	11	14	18	9	17	5	1	10	3	7	15	8	4	22	12	16	20	6*
15	#22	23	13	18	4	8	16	10	1	12	20	14	7	15	17	9	11	5	3	19	2	6	21*
16	#23	13	1	19	4	15	22	16	5	2	21	8	3	20	10	7	17	14	18	9	11	6	12*
17	#8	22	6	3	4	14	2	21	1	23	10	17	19	18	9	5	20	11	16	7	12	13	15*
18	#12	11	6	14	22	2	13	23	18	15	20	5	1	10	16	8	21	7	3	19	4	9	17*
19	#11	18	23	6	7	5	13	4	3	6	9	19	16	15	2	21	20	12	14	1	22	17	10*
20	#18	21	17	23	15	9	11	19	3	4	6	16	10	2	22	5	12	13	8	7	14	1	20*
21	#9	2	23	1	21	5	4	16	14	13	20	3	11	7	22	15	18	8	10	12	6	19	17*
22	#15	16	10	15	1	7	14	17	20	12	6	19	8	21	11	9	2	23	22	5	3	4	18*
23	#4	5	7	21	11	14	22	1	6	17	15	20	18	12	3	16	23	10	9	8	13	2	19*
24	#12	20	3	13	22	5	8	23	7	21	1	14	16	15	18	19	11	17	10	6	2	4	9*
25	#22	18	1	23	8	7	11	2	20	21	13	12	10	6	5	9	17	3	4	14	16	19	15*
26	#19	15	23	2	9	7	10	5	14	6	20	17	11	21	3	16	6	22	13	18	4	1	12*
27	#9	15	21	1	18	11	3	4	10	6	13	14	16	7	20	17	5	23	8	2	19	22	12*
28	#18	3	7	4	13	21	14	1	16	9	15	19	8	20	5	12	23	2	6	10	11	17	22*
29	#16	8	14	21	7	19	22	9	17	3	13	4	15	23	5	1	2	12	20	10	16	11	6*
30	#6	7	10	22	9	1	23	19	17	6	14	12	18	2	5	20	21	15	16	11	5	4	13*
31	#23	22	9	10	16	5	13	17	2	21	20	6	12	7	11	15	18	8	1	3	14	19	4*
32	#19	21	12	20	8	5	18	14	10	11	9	4	23	13	17	15	7	22	1	6	2	16	3*
33	#8	14	12	5	21	11	9	20	23	16	10	2	19	4	15	3	18	6	1	22	17	7	13*
34	#21	7	17	22	2	16	18	20	8	1	6	5	23	13	12	15	3	19	4	10	11	14	9*
35	#22	20	23	19	5	10	16	17	3	13	12	14	6	8	2	21	11	18	7	4	9	15	16*
36	#3	17	8	7	23	10	11	19	2	5	21	13	15	12	20	18	1	22	14	16	9	6	4*
37	#21	10	15	11	20	22	13	5	6	12	17	8	2	1	14	7	18	23	9	19	16	4	3*
38	#18	8	21	14	7	19	22	17	9	3	13	4	15	23	2	5	12	1	10	20	16	11	6*
39	#15	9	6	2	18	21	4	10	11	19	8	15	5	1	23	14	3	12	7	17	16	22	20*
40	#10	16	3	19	20	6	5	4	22	14	23	9	21	17	7	13	18	8	11	12	15	2	14*
41	#17	14	5	21	2	12	11	10	19	23	20	13	7	6	22	4	18	15	1	16	8	3	9*
42	#3	9	6	23	22	10	19	8	4	16	17	18	11	1	14	7	5	21	20	15	13	12	20*
43	#20	21	3	9	19	7	17	12	8	15	11	5	18	13	22	14	6	23	16	4	1	10	20*
44	#13	23	1	10	5	3	12	11	9	14	16	20	4	18	2	21	15	22	8	6	19	7	17*
45	#19	10	16	13	20	18	11	6	15	12	22	3	21	1	5	23	2	14	4	9	17	8	7*
46	#6	9	1	12	21	20	8	18	19	4	10	22	23	2	15	3	17	14	11	13	5	16	7*
47	#15	22	23	16	1	10	5	6	7	13	20	3	9	17	4	18	2	8	12	11	21	14	19*
48	#16	14	18	19	7	20	9	12	21	22	8	10	1	17	13	4	23	11	15	5	6	3	20*
49	#20	16	3	23	8	21	22	5	14	7	2	9	12	17	13	10	18	19	11	1	6	4	15*
50	#20	10	2	7	21	16	18	22	14	19	6	23	13	11	1	15	12	3	17	5	8	9	4*

51	#19	14	10	18	1	20	23	19	15	21	2	4	16	3	8	6	17	12	7	9	22	11	5*	
52	#22	14	20	5	6	1	2	9	18	19	13	23	4	15	3	8	21	7	16	17	11	12	10*	
53	#6	13	5	1	19	12	23	8	20	11	22	2	16	18	21	14	15	7	4	17	3	9	10*	
54	#21	8	23	3	1	15	6	5	20	18	11	17	13	19	10	14	9	7	2	22	4	12	16*	
55	#9	11	14	13	8	3	12	7	16	15	1	6	20	2	22	17	21	18	5	10	4	19	23*	
56	#4	17	10	6	11	16	9	7	3	14	15	5	1	18	21	23	2	20	22	12	19	13	8*	
57	#18	14	16	9	15	22	13	12	10	2	19	4	20	23	7	6	21	17	1	8	5	3	11*	
58	#19	22	11	1	15	18	3	23	12	5	16	14	9	20	6	21	10	7	17	4	8	2	13*	
59	#4	7	1	19	6	16	22	12	8	23	18	9	14	15	13	21	17	20	2	5	3	11	10*	
60	#7	20	18	6	12	17	19	3	10	23	15	5	11	22	4	9	14	1	13	2	21	16	8*	
61	#14	20	16	9	1	12	21	11	15	13	17	6	18	5	22	23	8	3	2	7	19	4	10*	
62	#7	12	23	14	19	21	20	3	2	17	22	5	1	18	4	16	10	11	8	13	15	6	9*	
63	#9	18	16	4	10	3	17	11	14	2	8	13	21	5	23	6	12	22	19	15	7	20	1*	
64	#10	20	18	11	22	14	5	6	23	15	17	2	10	19	12	8	1	4	21	9	7	3	13*	
65	#21	6	11	1	14	20	17	9	18	12	23	22	19	15	10	7	16	2	3	5	4	13	8*	
66	#7	18	21	13	12	22	9	19	23	16	20	17	3	15	8	4	11	1	10	14	6	5	2*	
67	#4	1	9	21	11	7	16	8	17	13	19	3	12	20	2	6	14	15	18	5	23	10	22*	
68	#10	18	16	21	6	1	19	3	13	22	8	12	4	2	9	20	17	5	15	23	7	14	11*	
69	#18	2	14	12	21	16	23	11	7	5	20	9	19	17	3	6	22	1	10	13	15	4	6*	
70	#15	4	21	17	12	10	23	18	2	3	7	6	19	8	20	16	5	22	15	14	11	9	1*	
71	#21	2	5	22	18	4	15	14	9	7	19	5	16	20	17	11	12	10	23	13	1	6	8*	
72	#1	9	23	15	12	4	18	5	13	21	14	7	16	2	11	22	6	10	20	17	8	3	19*	
73	#21	18	20	14	2	10	4	5	12	7	11	15	19	16	1	8	6	13	17	9	22	3	23*	
74	#17	11	23	1	7	12	14	10	16	19	4	8	5	9	3	15	20	2	16	13	21	5	22*	
75	#19	1	4	20	23	14	8	21	12	10	3	16	5	2	22	15	6	17	13	7	11	18	9*	
76	#23	1	14	20	5	9	4	16	6	8	19	11	15	3	12	18	2	17	10	7	22	21	15*	
77	#22	13	8	11	1	18	14	15	6	3	5	21	12	16	7	17	20	23	9	19	4	2	10*	
78	#13	3	7	18	14	22	9	8	16	5	20	19	4	15	6	1	23	10	12	11	17	2	21*	
79	#3	10	2	16	6	17	16	12	7	8	14	1	20	11	22	15	5	9	23	13	19	21	4*	
80	#4	22	2	9	6	14	7	11	21	12	6	16	1	18	20	5	10	23	13	15	3	17	19*	
81	#13	18	11	2	12	20	16	15	23	7	19	9	22	1	6	17	8	14	5	16	4	21	3*	
82	#6	10	19	22	23	15	9	2	14	18	1	5	13	21	12	7	8	5	20	11	17	4	16*	
83	#21	14	23	5	16	13	15	18	4	5	6	7	20	2	1	9	11	19	12	10	22	8	17*	
84	#16	13	10	7	15	1	14	17	20	12	6	21	19	8	11	9	2	23	5	22	5	4	18*	
85	#21	13	19	7	22	5	10	2	11	8	17	23	4	9	15	3	18	12	6	20	16	14	1*	
86	#23	16	19	17	11	20	12	3	22	13	21	5	8	1	14	2	10	9	6	15	7	18	4*	
87	#15	21	16	23	11	7	13	8	20	18	14	17	5	2	4	22	12	6	3	9	10	1	19*	
88	#15	15	23	20	19	6	12	7	21	3	16	18	10	22	8	1	2	11	17	14	9	5	4*	
89	#8	15	5	22	16	1	4	21	17	23	2	10	3	9	20	11	7	15	12	6	14	19	5	18*
90	#15	2	20	1	22	11	8	23	19	9	5	18	14	10	17	12	13	16	21	3	7	4	6*	
91	#19	14	23	5	18	15	3	2	9	21	11	13	8	6	17	16	4	20	12	10	1	22	7*	
92	#19	11	4	2	20	18	10	9	16	1	12	17	8	23	13	22	14	6	21	3	7	15	5*	
93	#4	2	11	1	10	16	3	15	22	13	12	18	8	7	6	23	20	21	9	17	14	19	5*	
94	#8	13	22	1	16	21	17	23	2	10	3	9	20	11	7	15	12	6	14	19	5	18	4*	
95	#4	3	11	20	23	14	15	16	19	5	17	18	2	13	21	6	7	12	10	1	8	9	22*	
96	#22	20	19	13	3	16	9	12	17	11	8	1	5	23	10	18	15	4	6	21	7	2	14*	
97	#22	18	17	12	3	2	23	9	7	15	5	20	8	4	19	6	16	1	11	10	14	21	13*	
98	#1	7	5	20	9	12	18	3	8	21	4	11	13	19	17	2	23	6	15	14	10	22	16*	
99	#8	17	16	18	15	7	14	19	22	11	5	2	9	1	10	12	3	21	20	13	6	23	4*	
00	#19	10	8	11	17	21	23	7	5	2	16	3	4	12	6	13	22	20	14	9	1	18	15*	

TABLEAU 10 - Rangs des distances croissantes entre chromosomes homologues. Série 2 (100 XY)



paire n° 1



paire n° 2



paire n° 3



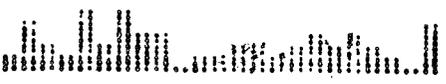
paire n° 4



paire n° 5



paire n° 6



paire n° 7



paire n° 8



paire n° 9



paire n° 10



paire n° 11



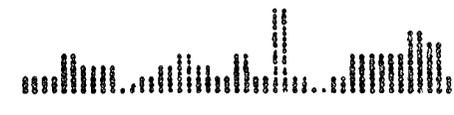
paire n° 12



paire n° 13



paire n° 14



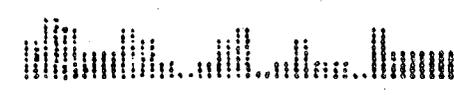
paire n° 15



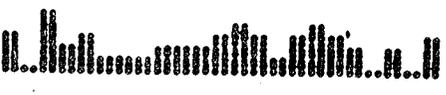
paire n° 16



paire n° 17



paire n° 18



paire n° 19



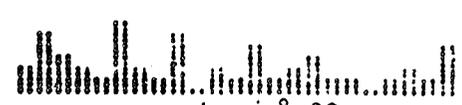
paire n° 20



paire n° 21



paire n° 22



paire n° 23

Histogrammes des rangs des distances croissantes entre chromosomes homologues.



paire n° 1



paire n° 2



paire n° 3



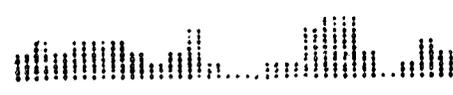
paire n° 4



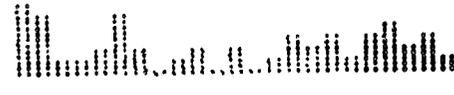
paire n° 5



paire n° 6



paire n° 7



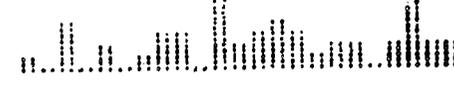
paire n° 8



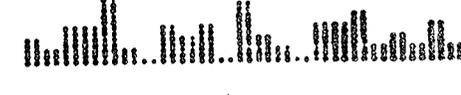
paire n° 9



paire n° 10



paire n° 11



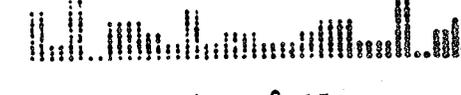
paire n° 12



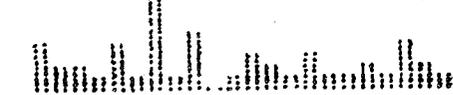
paire n° 13



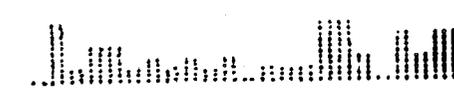
paire n° 14



paire n° 15



paire n° 16



paire n° 17



paire n° 18



paire n° 19

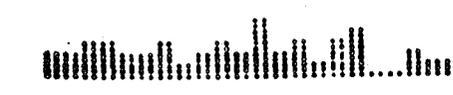


paire n° 20



paire n° 21

TABLEAU 12 - Série 1 (50 XY)



paire n° 22

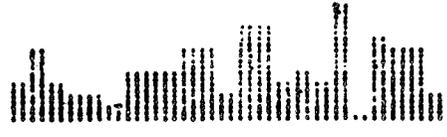


paire n° 23

Histogrammes des rangs des distances croissantes entre chromosomes homologues.



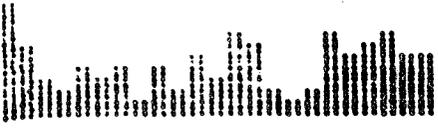
paire n° 1



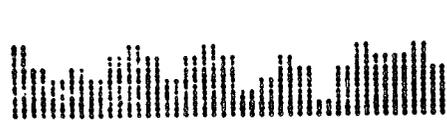
paire n° 2



paire n° 3



paire n° 4



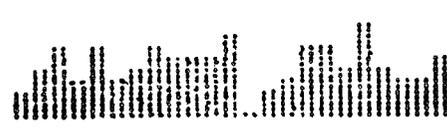
paire n° 5



paire n° 6



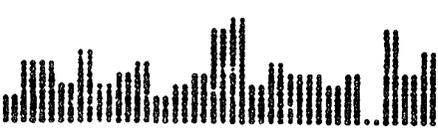
paire n° 7



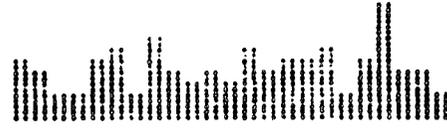
paire n° 8



paire n° 9



paire n° 10



paire n° 11A



paire n° 12



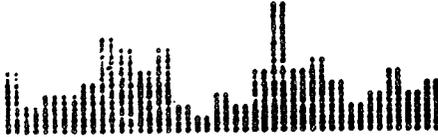
paire n° 13



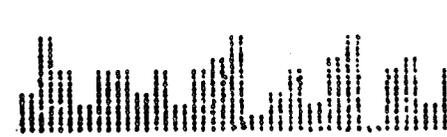
paire n° 14



paire n° 15



paire n° 16



paire n° 17



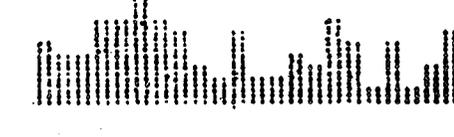
paire n° 18



paire n° 19

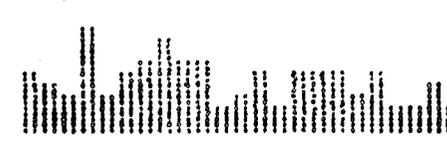
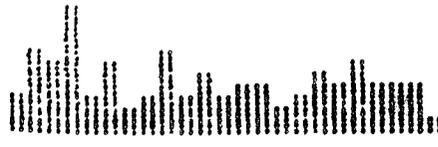


paire n° 20



paire n° 21

TABLEAU 13 - Série 2 (100 XY)



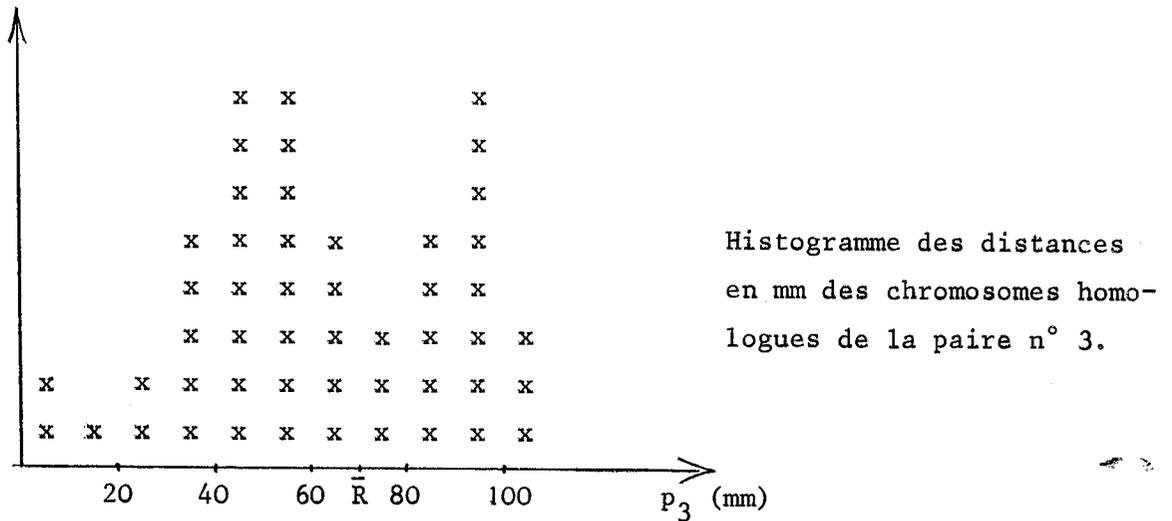
Histogrammes des rangs des distances croissantes entre

IV - DISCUSSION

Ces résultats très partiels confirment cependant ceux que nous avons enregistrés au cours d'un travail préliminaire portant sur 51 mitoses non dénaturées appartenant à 2 femmes normales.

L'on ne s'intéresse qu'aux paires identifiables n° 2; 3 et 16. Pour chaque mitose, l'on mesure la distance p entre homologue (pp') en millimètres et l'on évalue son rayon R . \bar{R} est le rayon moyen calculé à partir des 51 mitoses. L'on trace alors pour chaque paire (pp') l'histogramme des fréquences de distribution des distances p pour les 51 mitoses, en prenant 15 intervalles de 10 mm autour de \bar{R} .

Résultat : nous remarquons alors le caractère hétérogène de ces distributions qui semblent ne pas suivre une loi gaussienne. Nous donnons en exemple l'histogramme correspondant à la paire 3 - 3'.



Il s'agit bien entendu du cumul de résultats relatifs à des populations cellulaires appartenant à des individus différents. L'on remarque l'allure bimodale de cette répartition.

Il suffit alors de tester ces valeurs par rapport à une répartition gaussienne.

$$\chi^2 = 4,5 \sigma^2 \quad \text{d'où} \quad p < 10^{-4}$$

La probabilité pour qu'une telle répartition soit gaussienne est donc très faible. D'où la notion de variations individuelles possibles.

Comme nous l'avons vu, ce résultat semble avoir été confirmé par les études portant sur la série 2 qui ne concernent qu'un seul individu.

CHAPITRE V - CONCLUSIONS

CHAPITRE V - CONCLUSIONS

A la suite de ce travail, plusieurs points nous paraissent fondamentaux et nous allons essayer d'en dégager les grandes lignes :

1- Toute notre attention a été attirée vers la recherche d'associations entre chromosomes homologues étant donné leurs implications sur le plan génétique. Or, il apparaît qu'on ne peut résoudre ce problème sans avoir au préalable résolu celui de la répartition générale des 46 centromères.

2- Le problème de la répartition générale des 46 centromères se pose en ces termes : les 46 chromosomes se disposent-ils "aléatoirement" ou non sur la plaque métaphasique ?

Avant même de procéder à l'analyse de ce que nous observons, il s'agit de définir ce que signifie le terme aléatoire. Autrement dit il nous faut définir un modèle de répartition que l'on qualifiera d'aléatoire. Nous nous sommes aperçus que c'est à ce niveau que l'on rencontrait les plus importantes difficultés.

En effet, aussi bien en ce qui concerne les travaux des différents auteurs, qu'en ce qui concerne nos premiers résultats, il apparaît qu'il a été implicitement admis que le terme "aléatoire" pouvait se définir de la façon suivante : un nuage de points présente une distribution aléatoire dans un plan lorsque les projections de ces points sur deux axes rectangulaires quelconques vérifient la loi de Gauss (ou loi de répartition normale).

Or, non seulement ceci n'a jamais été démontré, mais encore c'est une proposition erronée.

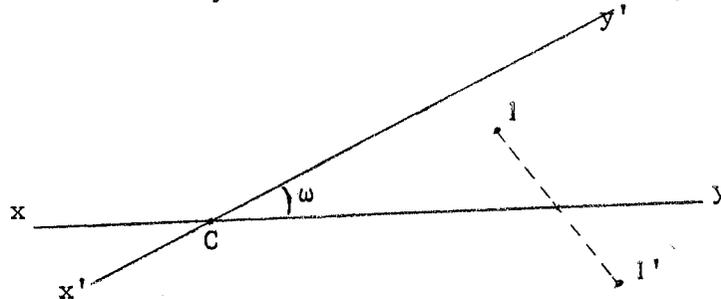
Nous serons donc amenés dans un premier temps à définir l'hypothèse nulle, c'est à dire un modèle théorique de répartition plane aléatoire d'un nuage de points. C'est seulement une fois cette loi et ses propriétés principales établies, que nous pourrons envisager de tester statistiquement l'échantillon de population constitué par 100 ou 200 mitoses.

Il s'agit donc au départ d'un problème de définition purement statistique.

Nous pensons qu'un modèle théorique possible de distribution plane aléatoire peut être défini de la manière suivante :

- Soit C le centre de gravité des 46 points, xy un axe passant par C et par un repère fixe sur chaque modèle (par exemple, le point situé sur le segment de droite joignant les 2 centromères n° 1 et équidistant de ceux-ci).

- Soit x'y' un 2ème axe formant avec xy un angle ω



L'angle ω est un angle aléatoire déterminé par tirage au sort.

On définit alors notre modèle théorique : les projections des 46 points sur l'axe x'y' se répartissent suivant la loi de Gauss. Il ne s'agit que d'une proposition ; elle reste entièrement à démontrer.

Si l'on admet que la principale propriété du modèle théorique de distribution plane aléatoire réside dans l'existence de projections rectangulaires vérifiant la loi de Gauss, alors le test de WARBURTON apporte une réponse certaine au problème de la répartition des centromères.

Nous proposons donc d'utiliser ce test, appliqué à notre échantillon.

La constitution de cet échantillon doit obéir à un certain nombre d'impératifs.

- d'une part, il doit être représentatif de la population générale des mitoses normales pour un individu donné. Ceci peut être résolu si l'on prend le soin d'étudier un nombre suffisamment important de mitoses n'appartenant qu'à un seul sujet.

- d'autre part, il doit être le plus proche possible de la population réelle des mitoses qui n'ont pas subi de remaniements techniques. Ceci est beaucoup plus difficile à respecter dans la mesure où l'on ne connaît pas précisément ces remaniements.

Cependant, il est évident que l'on ne doit retenir pour la constitution de notre échantillon que des mitoses complètes et présentant une cer-

taine symétrie. C'est dire que la variance de la distribution des points, projetés sur l'axe tiré au sort $x'y'$, doit être constante. Nous dirons alors que la variance de rotation est constante.

D'autre part l'observation nous apprend que si la plaque métaphasique vue au microscope a en moyenne un diamètre de l'ordre de 20 ou 30 μ , le noyau (de lymphocyte) en division n'a, à l'origine, qu'un diamètre de l'ordre de 5 μ . Il faut donc tenir compte de l'effet de l'éclatement dans l'établissement du modèle de comparaison.

Ainsi, on peut imaginer comme base de départ un modèle dans lequel la densité de points-centromères par unité de surface serait constante sur tout le cercle.

Or, les différents auteurs ont constaté que si l'on trace des cercles concentriques centrés sur le centre de gravité de la mitose et tels qu'ils déterminent entre eux des aires constantes, la densité des points par unité de surface décroît régulièrement depuis le centre vers la périphérie.

Or, c'est bien l'ensemble des 46 points-centromères qui constitue l'image référence de ce que nous observons. Cette courbe de distribution caractérise donc l'éclatement de la mitose et WARBURTON a proposé une façon de cumuler les effectifs de sorte que l'on transforme cette courbe en une courbe de distribution rectangulaire. C'est elle qui sert de base de comparaison pour étudier ensuite la distribution de chaque paire d'homologues par rapport au centre de gravité. Il ne s'agit là que d'un moyen d'analyse parmi d'autres mais il nous paraît bien refléter la réalité.

Rappelons que pour chaque centromère $i(x_i, y_i)$, l'on calcule les coordonnées normales réduites :

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma_x} \quad \text{et} \quad Y_i = \frac{y_i - \bar{y}}{\sigma_y}$$

par rapport au centre de gravité C des 46 points.

$$\text{D'où : } \sigma_X^2 = 1 = \frac{1}{n-1} \sum (X - \bar{X})^2$$

$$\text{Or, } \bar{X} = 0 \quad \text{d'où} \quad \sigma_X^2 = 1 = \overline{X^2} \quad ; \quad \text{de même } \overline{Y^2} = 1$$

R_i est la distance du centromère i au centre de gravité C de la mitose.

$$R_i^2 = X_i^2 + Y_i^2 \quad \text{d'où} \quad \overline{R^2} = 2$$

Il suffit alors de comparer la moyenne des R_i^2 correspondante aux chromosomes i de toutes les mitoses, à cette moyenne théorique.

D'autre part on compare la distribution des R_i^2 pour chaque paire à la distribution générale de tous les centromères qui, comme nous l'avons vu, a été transformée en distribution rectangulaire.

Ce problème étant résolu il apparait évident que nous sommes obligés de tenir compte de la position centrale ou périphérique d'une paire ij donnée pour étudier la distance entre i et j .

L'étude de l'angle θ_{ij} tel que l'a défini WARBURTON parait être un bon moyen.

Pour le modèle théorique que nous avons défini, l'angle moyen $\bar{\theta}_{ij}$ doit être égal à 90° . Il suffit alors de tester les valeurs moyennes calculées de θ_{ij} par rapport à cette valeur théorique.

En fin de compte, il apparait qu'en regard des problèmes d'analyse et d'interprétation statistiques, les techniques de laboratoire utilisées ne semblent pas pouvoir être améliorées de façon spectaculaire dans le seul but d'étudier la répartition des chromosomes après avoir individualisé ceux-ci ; nous en avons déjà donné les principales raisons.

Nous sommes donc conscient de n'avoir apporté qu'une bien modeste contribution à l'étude d'un problème très vaste, tant sur le plan de la méthodologie que sur celui de ses implications génétiques.

Vu et Permis d'Imprimer

Grenoble, le 3 Janvier 1974

Le Doyen
Professeur M. GEINDRE

Le Président de Thèse
Professeur C. MOURIQUAND

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABBO G., ZELLWEGER H., CUANY R.
Satellite association in familial mosaicism.
Helv. paediat. Acta, 1966, 21, 293

- 2 - ARRIGHI F.F., HSU E.C.
Localization of heterochromatin in human chromosomes.
Cytogenetics, 1971, 10, 81

- 3 - BARTON D.E., DAVID F.N.
The analysis of chromosome patterns in the normal cell.
Ann. hum. Genet. Lond., 1961 b, 25, 323

- 4 - BARTON D.E., DAVID F.N.
The analysis of chromosome patterns in the abnormal cell.
Ann. hum. Genet. Lond., 1963, 26, 347

- 5 - BARTON D.E., DAVID F.N., MERRINGTON M.
Numerical analysis of chromosome patterns.
Ann. hum. Genet. Lond., 1963, 26, 349

- 6 - BARTON D.E., DAVID F.N., MERRINGTON M.
The positions of the sex chromosomes in the human cell.
Ann. hum. Genet. Lond., 1964, 28, 123

- 7 - BARTON D.E., DAVID F.N., MERRINGTON M.
The relative positions of the chromosomes in the human cell in
mitosis.
Ann. hum. Genet., 1965, 29, 139

- 8 - BENDER M.A., PRESCOTT D.M.
DNA synthesis and mitosis in cultures of human peripheral leukocytes.
Exp. Cell Res., 1962, 27, 221

- 9 - BOBROW M., PEARSON P.L., COLLACOTT H.E.A.C.
Paranucleolar position of the human chromosome in interphase nuclei.
Nature, 1971, 232 (5312), 556
- 10 - BOUE J., BOUE A.
Les avortements spontanés humains. Etudes cytogénétiques et
épidémiologiques.
Rev. franç. Gynec., 1973, 68 (11), 625
- 11 - CADOTTE M., FRAZER D.
Study of aneuploidy in blood and bone marrow cultures in relation
to chromosome number, chromosome length and the age and sex.
Union Med., 1970, 99, 2003
- 12 - COHEN M.M., SHAW M.W.
The association of acrocentric chromosomes in 1000 normal human
male metaphase cells.
Ann. hum. Genet. Lond., 1967, 31, 129
- 13 - COMINGS D.E., OKADA T.A.
Association of nuclear membrane fragments with metaphase and anaphase
chromosomes as observed by whole amount electron microscopy.
Exp. Cell Res., 1970, 63 (1), 53
- 14 - COMINGS D.E., OKADA T.A.
Condensation of chromosomes onto the nuclear membrane during prophase.
Exp. Cell Res., 1970, 63 (2-3), 467
- 15 - COOKE P.
Patterns of secondary association between the acrocentric autosomes
of man.
Chromosoma, Berl., 1972, 36, 221
- 16 - DEFRISE-GUSSENHOVEN E.
Generalized distance in genetic studies.
Acta genet., Basel, 1967, 17, 275

- 17 - DIACUMAKOS E.G., HOLLAND S., PECORA P.
Chromosome displacement in and extraction from human cells at
different mitotic stages.
Nature, 1971, 232, 33
- 18 - DU PRAW E.J.
DNA and Chromosome.
New York. Holt, Rinehart and Winston, Inc. 1970
- 19 - DUTRILLAUX B., GROUCHY J. (De), FINAZ C., LEJEUNE J.
Mise en évidence de la structure fine des chromosomes humains
par digestion enzymatique.
C.R. Acad. Sci. (Paris), 1971, 273, 587
- 20 - EMMERICH G., SCHARRER S., STENGEL-RUTKOWSKI S., ZANG K.D.
Elektronenmikroskopische Untersuchung interchromosomaler fädiger
Strukturen an menschlichen Lymphocyten in der Metaphase.
Humangenetik, 1973, 19, 227
- 21 - FERGUSON-SMITH M.A.
Chromosomal satellite association.
Lancet, 1967, 1, 1156
- 22 - FERGUSON-SMITH M.A., HANDMAKER S.D.
Observations on the satellited human chromosomes.
Lancet, 1961, 1, 638
- 23 - FERGUSON-SMITH M.A., HANDMAKER S.D.
The association of satellited chromosomes with specific chromosomal
regions in cultured human somatic cells.
Ann. hum. Genet., 1963, 27, 143
- 24 - FORABOSCO A., DUTRILLAUX B., TONI G., LEJEUNE J.
Enfant trisomique 21 libre et translocation t(14q/22q) maternelle.
Ann. Génét., 1973, 16, 57

- 25 - FRANCESCHINI H.P., FABRIS C., PONZONE A.
Fluorescence et non disjonction.
La Nouvelle Presse Médicale, 1973, 32, 2124
- 26 - GAGNE R.
Association entre le corpuscule fluorescent interphasique correspondant au chromosome Y de l'Homme et le nucléole.
IVème Congr. Hum. Genet. Paris 1971
- 27 - GALPERIN H.
Comparative study of the association of human acrocentric chromosomes in male and female mitoses.
Cytogenetics, 1968, 7, 447
- 28 - GALPERIN H.
Etude de la distribution des 46 chromosomes dans les cellules humaines en métaphase.
Humangenetik, 1968, 6, 118
- 29 - GALPERIN H.
Relative positions of homologous chromosomes or groups in male and female metaphase figures.
Humangenetik, 1969, 7, 265
- 30 - GALPERIN H.
Number of each type of acrocentric association and probability of its occurrence in human male and female metaphase cells.
Cytogenetics, 1969, 8, 439
- 31 - GERMAN J.
Cytological evidence for crossing-over in vitro in human lymphoid cells.
Science, 1964, 144, 298
- 32 - GIANNELLI F.
Monographs in Human Genetics. 5- Human Chromosomes - DNA synthesis.
S. Karger - Basel (Switzerland), 1970

33 - GIBSON D.A.

Somatic homologue association.

Nature, 1970, 227, 164

34 - GOLOMB H.M., BAHR G.F.

Interchromosomal fibers : authentic or artefactual ?

Lancet, 1973, 1, 260

35 - GOODMAN R.M., FECHHEIMER N.S., MILLER F., MILLER R., ZARTMAN D.

Chromosomal alterations in three age groups of human females.

Amer. J. med. Sci., 1969, 258, 26

36 - GRIPENBERG U.

Size variation and orientation of the human Y chromosome.

Chromosoma, Berl., 1964, 15, 618

37 - GROUCHY J. (De).

Données nouvelles sur l'individualisation des chromosomes.

Actualités Gynécologiques - 3ème série - Masson et Cie, 1973

38 - GROUCHY J. (De), LAMY M., ROUBIN M.

Etude du caryotype humain à partir d'une culture de leucocytes.

Ann. Pédiat. 1963, 39, 188

39 - GROUCHY J. (De), CHAVIN-COLIN F.

Correspondance entre les filaments interchromosomiques et les topographies de bandes révélées par le SDS et la pronase.

Ann. Génét., 1973, 16 (N° 3), 215

40 - HANSSON A.

Differences in the satellite association pattern in the human population.

Hereditas, 1970, 66 (1), 21

- 41 - HARRIS J.E., NASJLETI C.E., KOWALSKI C.J.
Discrimination between groups of chromosomes and individual
chromosomes in the normal human karyotype.
Chromosoma, 1973, 40 (3), 269
- 42 - HECHT F., BRYANT J.S., GRUBER D., TOWNES P.L.
The non-randomness of chromosomal abnormalities : association
of trisomy 18 and Down's syndrome.
New Engl. J. Med., 1964, 271, 1081
- 43 - HOO J.J., CRAMER H.
On the position of chromosomes in prepared mitosis figures of
human fibroblasts.
Humangenetik, 1971, 13, 166
- 44 - JACOBS P.A., BRUNTON M., COURT BROWN W.M., DOLL R., GOLDSTEIN H.
Change of human chromosome count distributions with age :
evidence for a sex difference.
Nature, 1963, 197, 1080
- 45 - KHAN M.H., MARTIN H.
Chromosomal satellite association.
Lancet, 1967, 1, 567
- 46 - KLEISNER de GALAN E.H.
Age and chromosomes.
Nature, 1966, 211, 1324
- 47 - KOWARZYK H., STEINHAUS H., SZYMANIEC S.
Arrangement of chromosomes in human cells. I- Associations in
metaphase figures.
Bull. Acad. pol. Sci. biol., 1965, 13, 321

- 48 - KOWARZYK H., STEINHAUS H., SZYMANIEC S.
Arrangement of chromosomes in human cells. II- Distribution in metaphase figures.
Bull. Acad. pol. Sci. biol., 1966a, 14, 401
- 49 - KOWARZYK H., STEINHAUS H., SZYMANIEC S.
Arrangement of chromosomes in human cells. III- Distribution of centromeres and orientation of chromosomes in metaphases.
Bull. Acad. pol. Sci. biol., 1966b, 14, 541
- 50 - KOWARZYK H., STEINHAUS H., SZYMANIEC S.
Arrangement of chromosomes in human cells. IV- Distances between centromeres in the metaphase disc.
Bull. Acad. pol. Sci. biol., 1967a, 15, 21
- 51 - KOWARZYK H., STEINHAUS H., SZYMANIEC S.
Arrangement of chromosomes in human cells. V- Singularities of centromeres distribution.
Bull. Acad. pol. Sci. biol., 1967b, 15, 137
- 52 - LEJEUNE J.
Les conséquences méïotiques des remaniements chromosomiques.
Ann. Génét., 1964, 8 (n°1), 9
- 53 - LEJEUNE J.
Scientific impact of the study of the fine structure of chromatides.
Nobel Symposium 23 - Stockholm - Septembre 1972
- 54 - LICZNERSKI G., LINDSTEN J.
Trisomy 21 in man due to maternal non-disjonction during the first méïotic division.
Hereditas, 1972, 70, 153

55 - LUCIANI J.M.

Recherches sur les chromosomes méïotiques de l'Homme.
Thèse de Doctorat en Médecine. Marseille. 1968

56 - LUTHARDI F.W., PALMER C.G., YU P.L.

Chiasma and univalent frequencies in aging female mice.
Cytogenet. Cell Genet., 1973, 12, 68

57 - MERRINGTON M., PENROSE L.S.

Distances which involve satellited chromosomes in metaphase
preparations.
Ann. hum. Genet., Lond., 1964, 27, 257

58 - MILLER O.J., MUKHERJEE B.B., BREG W.R., GAMBLE A. Van N.

Non-random distribution of chromosomes in metaphase figures
from cultured human leucocytes. I- The peripheral location of
the Y chromosome.
Cytogenetics, 1963, 2, 1

59 - MILLER O.J., MUKHERJEE B.B., BREG W.R., GAMBLE A. Van N.

Non-random distribution of chromosomes in metaphase figures
from cultured human leucocytes. II- The peripheral location of
chromosomes 13, 17-18 and 21.
Cytogenetics, 1963, 2, 152

60 - MOORHEAD P.S., NOWELL P.C., MELLMAN W.J., BATTIPS D.M., HUNGERFORD D.A.

Chromosomes preparations of leucocytes cultured from human periph-
eral blood.
Exp. Cell Res., 1960, 20, 613

61 - MORISHIMA A., GRUMBACH M.M., TAYLOR J.H.

A synchronous duplication of human chromosomes and the origin of
sex chromatin.
Proc. nat. Acad. Sci., Wash., 1962, 48, 756

- 62 - MOURIQUAND C., GILLY C., WOLFF C.
Ultrastructure du chromosome. Données fournies par l'observation
du chromosome entier.
Ann. Génét., 1972, 15, 249
- 63 - NAKAGOME Y., BLOOM A.D.
Satellite associations of D group chromosomes in translocation
carriers.
J. Med. Genet., 1970, 7, 371
- 64 - NANKIN H.R.
In vitro alteration of satellite association and nucleolar persistence
in mitotic human lymphocytes.
Cytogenetics, 1970, 9, 42
- 65 - NEURATH P., DeREMÉR K. , BELL B., JARVIK L., KATO T.
Chromosome loss compared with chromosome size, age and sex of subjects.
Nature, 1970, 225, 281
- 66 - NIIKAWA N., OHTAKI K.
Effects of colchicine, its allied chemicals and hypotonic pretreatment
on the satellite association of human somatic chromosomes.
La Kromosomo, 1969, 77-78, 2497
- 67 - NUR U.
Random arrangement of chromosomes in a radial metaphase configuration.
Chromosoma, 1973, 40 (3), 263
- 68 - OCKEY C.H.
The position of chromosomes at metaphase in human fibroblasts and
their DNA synthesis behaviour.
Chromosoma, 1969, 27, 308

69 - PATAU K.

The origin of chromosomal abnormalities.
Path. Biol., 1963, 11 (N° 21-22), 1163

70 - PENROSE L.S.

The London conference on the normal human karyotype.
Cytogenetics, 1963, 2, 264

71 - PIERRE R.V., HOAGLAND H.C.

45,X cell lines in adult men : loss of Y chromosome, a normal aging phenomenon ?
Mayo Clin. Proc., 1971, 46 (1), 52

72 - PONTECORVO G.

Analysis of mitotic recombination in aspergillus nidulans.
J. Génét., 1954, 52, 226

73 - PROKOFIEVA-BELGOVSKAYA A.A., GINDILIS V.M., GRINBERG K.N., BOGOMASOV E.A.,
PODUGOLNIKOVA O.A., ISAEVA I.I., RADJABLI S.I., CELLARIUS S.PH.,
VESCHNEVA I.V.

Association of acrocentric chromosomes in relation to cell type and age of individuals.
Exp. Cell Res., 1968, 49, 612

74 - ROS Y.

Répartition des chromosomes humains au stade métaphase de la division cellulaire. Répartition des chromosomes 1 et 3 (groupe A) 4 et 5 (groupe B) et des acrocentriques (groupe G + le chromosome Y)
Humangenetik, 1968, 6, 110

75 - SANDBERG A.A., COHEN M.M., RIMM A.A., LEVIN M.L.

Aneuploïdy and age in a population survey.
Amer. J. hum. Genet., 1967, 19, 633

- 76 - SCHNEIDERMAN L.J., SMITH C.A.B.
Non random distribution of certain homologous pairs of normal human chromosomes in metaphase.
Nature, 1962, 195, 1229
- 77 - SEABRIGHT M.
Rapid banding technique for human chromosomes.
Lancet, 1971, 2, 971
- 78 - SEABRIGHT M.
The use of proteolytic enzymes for the mapping of structural rearrangements in the chromosomes of man.
Chromosoma, 1972, 36, 204
- 79 - SPENCE M.A., FRANCKE U., FORSYTHE A.B.
Evidence against the peripheral location of the Y chromosome in human metaphase cells.
Cytogenet. Cell Genet., 1973, 12, 49
- 80 - STERN C.
Somatic crossing over.
Genetics, 1936, 21, 625
- 81 - TASMIROVA O., KLEIN D.
Fréquence et distribution des satellites dans un groupe de personnes atteintes d'anomalies chromosomiques et comparaison avec un groupe d'individus normaux.
J. Génét. hum., 1971, 19, 1
- 82 - WARBURTON D., NAYLOR A.F., WARBURTON F.E.
Spatial relations of human chromosomes identified by quinacrine fluorescence at metaphase. I- Mean interchromosomal distances and distances from the cell center.
Humangenetik, 1973, 18 (4), 297

- 83 - WARBURTON D., NAYLOR A.F., WARBURTON F.E.

Spatial relations of human chromosomes identified by quinacrine fluorescence at metaphase. II- Analyses of variance of inter-centromeric distances.

Humangenetik, 1973, 18 (4), 307

- 84 - WHITEHOUSE H.L.K.

Chromosomes and recombination.

Brookhaven Symposia in Biology. Upton. New-York, 1972, 23, 293

- 85 - ZANG K.D., BACK E.

Quantitative studies on the arrangement of human metaphase chromosomes.

I- Individual features in the association pattern of the acrocentric chromosomes of normal males and females.

Cytogenetics, 1968, 7, 455

- 86 - ZELLWEGER H., ABBO G., CUANY R.

Satellites association and translocation mongolism.

J. med. Genet., 1966, 3, 186

- 87 - ZHDANOVA N.S.

The human satellite chromosome associations in norm and in the case of Down's syndrome.

Tsitologiya, 1971, 13, 42

- S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E -
=====

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

E R R A T A

- Photo faisant suite à la page 34

1 - Lire : Exemple de mitose féminine anormale....