

# Structure et fonction du génome humain : structure des chromosomes ; particularité des chromosomes sexuels ; inactivation du chromosome X

Valérie Malan, Jean-Pierre Siffroi

## PLAN DU CHAPITRE

Généralités sur les chromosomes sexuels	18
Structure des chromosomes sexuels	18
Inactivation du chromosome X	21
Pathologie des chromosomes sexuels	23

## Généralités sur les chromosomes sexuels

Les chromosomes sexuels, ou gonosomes, sont représentés chez les mammifères par les chromosomes X et Y. Par définition, ces chromosomes sont hétéromorphiques dans le sens où ils ont une taille et un aspect différents, permettant ainsi de distinguer un caryotype mâle (XY) d'un caryotype femelle (XX). Dans l'espèce humaine, le chromosome X est un chromosome métacentrique de taille intermédiaire appartenant au groupe C, alors que le chromosome Y est un petit chromosome télacentrique du groupe G, au même titre que les chromosomes 21 et 22. Le polymorphisme de taille du chromosome Y humain fait qu'il peut avoir une taille plus importante.

L'existence de gonosomes à côté des autres chromosomes entraîne la formation de deux types de gamètes chez les mâles (sexe hétérogamétique), 23,X et 23,Y alors que les femelles ne produisent que des gamètes 23,X (sexe homogamétique). Une des caractéristiques des gonosomes, et notamment du chromosome Y, est leur spécialisation dans les fonctions de déterminisme gonadique (testicules ou ovaires) et de reproduction, mais il faut savoir qu'il existe d'autres systèmes de déterminisme chromosomique du sexe dans la nature, comme les chromosomes Z et W chez les oiseaux où ce sont les femelles qui sont hétérogamétiques.

L'hétéromorphisme des gonosomes entraîne un comportement particulier de leur part lors de la méiose masculine puisqu'ils ne peuvent pas s'apparier normalement comme le font les deux chromosomes X pendant la méiose féminine. L'asynapsis qui en résulte devrait normalement conduire à la mort des cellules méiotiques et à une infertilité ou encore à des erreurs de ségrégation chromosomique importantes, mais la méiose masculine arrive quand même à se dérouler grâce à l'inactivation des deux gonosomes au sein d'une structure particulière appelée le corpuscule XY, autrefois vésicule sexuelle, bien visible au stade pachytène [1]. Ce processus d'inactivation transitoire dénommé *meiotic sex chromosome inactivation* (MSCI) se prolonge au-delà de la méiose, notamment pour le chromosome X qui comporte beaucoup plus de gènes. La répression de ce dernier pendant la phase post-méiotique touche principalement les gènes en copie unique, ceux en multiples copies revenant à une expression normale peu de temps après la méiose [2].

## Structure des chromosomes sexuels

### Origine et évolution des gonosomes

Les chromosomes X et Y dérivent d'une paire d'autosomes ancestraux ordinaires mais porteurs d'un locus impliqué dans le déterminisme du sexe. Ces chromosomes ont commencé à diverger l'un de l'autre il y a 250 à 300 millions d'années, la séparation progressive ayant pu se faire en raison de la survenue de quatre inversions sur le futur chromosome Y, chacune d'entre elles supprimant les possibilités de recombinaisons méiotiques dans le segment inversé [3, 4]. En effet, en cas d'inversion, les recombinaisons entre les deux chromosomes ne peuvent plus se produire en raison de défauts d'appariement (asynapsis) du segment inversé à la méiose empêchant tout brassage génique. De plus, en supprimant les possibilités de recombinaisons entre les futurs chromosomes X et Y, ces inversions ont également isolé le chromosome Y sur le plan évolutif, alors que le chromosome X a pu continuer à brasser les gènes qu'il contenait et à s'autoréparer à travers les individus femelles XX.

Le chromosome Y s'est donc mis à évoluer pour son propre compte depuis 200 millions d'années, évolution qui l'a conduit à modifier considérablement sa structure par rapport à l'autosome dont il était issu et à ne conserver que 3 % des gènes ancestraux contre 98 % pour le chromosome X [5]. Cette perte massive de gènes a été interprétée comme un signe de la dégénération progressive et continue du chromosome Y, annonçant par là même sa disparition prochaine. Il n'en est rien et les données actuelles de séquençage montrent que la perte de gènes a eu lieu dans les premiers stades de l'évolution du chromosome Y et qu'elle a atteint ensuite un plancher stable [6]. Cette évolution a même été ponctuée de différences très notables entre espèces relativement proches [7-9].

### Structure des chromosomes X et Y humains

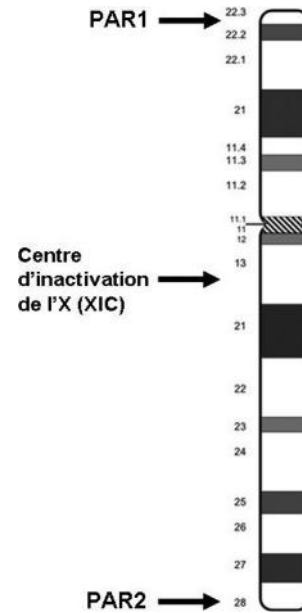
Les deux gonosomes humains sont bornés, à chaque extrémité télomérique, par des régions d'homologie stricte dénommées régions pseudo-autosomiques (*pseudo-autosomal regions* ou PAR). La région PAR1, d'une taille de 2,7 Mb, est située à l'extrémité de leur bras court et est due aux inversions survenues sur le chromosome Y lais-

sant la partie commune d'origine autosomique ancestrale au niveau du télomère. La région PAR2, beaucoup plus petite (330 kb), est située à l'extrémité des bras longs et est d'apparition plus récente puisque provenant de la duplication de matériel de l'X vers l'Y survenue après la séparation humains-chimpanzés (figures 2.1 et 2.2) [10]. Lors de la méiose, à l'intérieur du corpuscule XY, il existe un appariement possible au niveau de ces régions, notamment dans la région PAR1 où ont lieu des recombinaisons méiotiques.

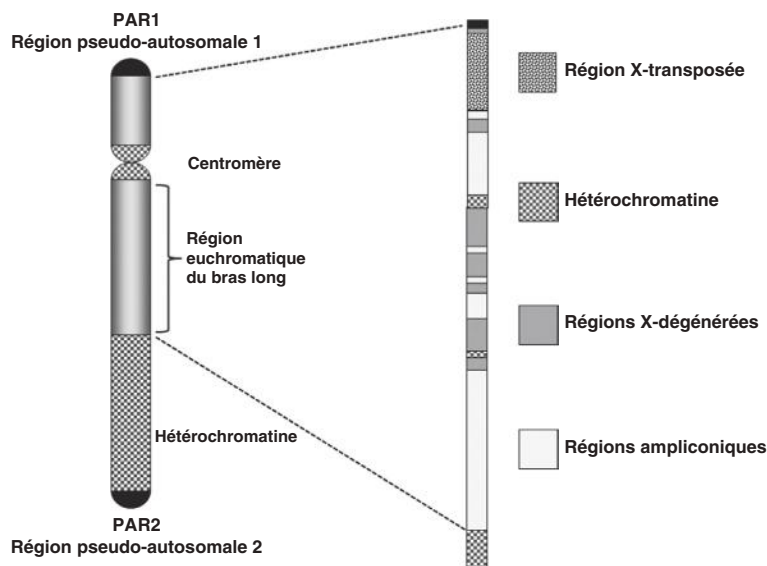
### Particularités du chromosome X

La séquence du chromosome X a été publiée en 2005 [11]. Elle a mis en évidence que ce chromosome, tout en ayant gardé la grande majorité de ses gènes ancestraux, avait une histoire évolutive également complexe. Le chromosome X des mammifères comprend en effet une partie conservée, dénommée XCR (*X-conserved region*), correspondant à son bras long, qui est aussi située sur le chromosome X des marsupiaux mais qui est autosomique chez les monotrèmes. Elle est donc le témoin des premiers stades de l'évolution des gonosomes et notamment de la paire d'autosomes ancestrale dont ils sont issus. Après la séparation avec les marsupiaux il y a 150 millions d'années, la région pseudo-autosomique initiale a fusionné avec un segment d'autosome pour donner la partie XAR (*X-added region*) et son homologue YAR (*Y-added region*) sur l'Y. Chez l'Homme,

ne persiste que la région XAR sur l'X où elle constitue une bonne partie du bras court, alors que la région YAR s'est totalement fragmentée et a disparu en grande partie.



**Figure 2.2**  
**Idéogramme du chromosome X avec les régions PAR1 et PAR2 aux extrémités télomériques.**  
 Le centre d'inactivation de l'X, XIC (*X inactivation center*) se situe en Xq13 chez l'Homme.



**Figure 2.1**  
**Structure du chromosome Y humain.**  
 Chez l'homme, le chromosome Y est borné par les régions PAR1 et PAR2. Il est composé de quatre grandes familles d'ADN : l'hétérochromatine (centromère, région hétérochromatique distale du bras long, séquences interstitielles), la région X transposée spécifique de l'espèce humaine, les régions X dégénérées, traduisant l'origine commune des gonosomes puis leur divergence au cours de l'évolution, et enfin les régions ampliconiques riches en gènes exprimés dans le testicule.

Le chromosome X humain contient un peu plus de 1000 gènes, ce qui est peu eu égard à sa taille. Cette relative pauvreté en gènes se manifeste à l'opposé par une densité accrue en séquences répétées (56 % de la partie euchromatique *versus* 45 % en moyenne pour les autosomes). Parmi celles-ci, les éléments LINE (*long interspersed nuclear elements*) représentent 29 % de la séquence du chromosome X contre 17 % en moyenne dans le reste du génome [11]. Parmi les gènes présents, environ 10 % ont une expression fréquemment exacerbée dans certains types de cancer, alors que leur expression dans les tissus normaux est limitée au testicule. Ces gènes du groupe CT (*cancer-testis*) sont surreprésentés sur le chromosome X par rapport aux autosomes, ce qui traduit le fait qu'ils constituent plus un avantage pour les mâles que pour les femelles.

Les différences très importantes de taille et de contenu en gènes des gonosomes chez les mammifères font que beaucoup de gènes sur le chromosome X se retrouvent en simple copie chez les mâles et en double copie chez les femelles et que les gènes sur l'X chez les mâles ont un niveau d'expression *a priori* deux fois moindre que celui des gènes autosomiques. Des mécanismes de compensation génique ont donc été mis en place concernant d'une part la surexpression de certains gènes sensibles au dosage, par augmentation de leur transcription ou de la durée de vie de leurs ARN messagers, de façon à les mettre au même niveau que les gènes autosomiques et, d'autre part, l'inactivation quasi complète et aléatoire d'un des deux chromosomes X chez les femelles de façon à rétablir l'équilibre avec les mâles [12]. Certains gènes présents sur l'X ont cependant un homologue fonctionnel sur l'Y dont 29 sont retrouvés dans les régions PAR (24 dans PAR1 et 5 dans PAR2). Ces gènes, présents en deux exemplaires dans les deux sexes, ont un niveau d'expression égal et échappent donc au mécanisme d'inactivation de l'X chez les femelles.

### Particularités du chromosome Y

Spécialisés dans les fonctions de déterminisme du sexe et de reproduction mâle, les chromosomes Y des mammifères qui ont été séquencés présentent des différences interspécifiques très importantes : ainsi, le chromosome Y de souris est-il beaucoup plus long, plus euchromatique et plus riche en séquences amplifiées que ceux décrits jusqu'alors [9]. Chez l'Homme, la partie du chromosome Y comprise entre les deux régions PAR était appelée autrefois NRY (*non recombining Y chromosome*) car non recombi-

nante avec le chromosome X pendant la méiose. Les données du séquençage de ce chromosome, terminé en 2003, ont révélé son aptitude à recombinaison avec lui-même et la région NRY est dorénavant appelée MSY (*male specific Y chromosome*) [13].

La région MSY humaine est constituée de blocs d'ADN appartenant à des catégories bien définies (figure 2.1) :

- la première est une vaste région d'hétérochromatine (DYZ1, Z2 et Z18), d'une taille d'environ 40 Mb mais en fait extrêmement variable, située à la partie distale du bras long, avant PAR2;
- la deuxième correspond à la présence sur le bras court d'une région dénommée X-transposée (*X-transposed region* ou XTR) d'une taille de 3,4 Mb mais ne contenant que deux gènes. Cette région provient de l'insertion d'un fragment de bras long de chromosome X (Xq21.3) survenue il y a environ 5 millions d'années, c'est-à-dire après que la lignée humaine s'est séparée de celle des chimpanzés. Cette région n'existe pas en effet sur le chromosome Y de cette espèce;
- la troisième catégorie, dénommée X-dégénérée, est constituée de fragments totalisant une taille de 8,6 Mb répartis tout au long du chromosome Y, sur le bras court comme sur le bras long. Riche en gènes en copie unique, le plus souvent impliqués dans des fonctions de ménage et possédant un homologue sur le chromosome X, elle est le témoin de l'origine commune des deux gonosomes et de l'évolution divergente de l'Y. Le gène de déterminisme testiculaire, SRY, est localisé dans une région de type X-dégénéré située très près de la région PAR1;
- la dernière classe de séquence, très spécifique de l'Y, est dite ampliconique car constituée de blocs d'ADN de tailles variables répétées le long du chromosome avec une très grande similitude. Ces amplicons, d'une taille totale de 10,2 Mb, renferment une soixantaine de gènes, appartenant à neuf familles différentes, qui ont tous une fonction mâle-spécifique et sont exprimés préférentiellement ou exclusivement dans le testicule. La caractéristique de certains amplicons situés sur le bras long est qu'ils sont organisés en palindromes dont il existe huit exemplaires chez l'homme, de longueurs très variables.

Ainsi, le chromosome Y, malgré sa taille modeste, est particulièrement complexe quant à sa structure et sa composition interne. Il s'agit d'un chromosome évoluant rapidement : outre la région XTR, le chromosome Y humain se distingue de celui de notre plus proche voisin le chimpanzé, et encore plus de celui du macaque, par plus d'hétérochromatine mais aussi deux fois plus de gènes ou de familles de gènes [6].

## Inactivation du chromosome X

Chez plusieurs espèces dont l'espèce humaine, la paire de gonosomes X et Y permet la détermination sexuelle. Ainsi, le mâle est hétérogamétique XY alors que la femelle est homogamétique XX et le caractère mâle est déterminé par le chromosome Y comme cela a été vu précédemment.

### L'inactivation de X : un exemple éloquent de régulation épigénétique

Chez les mammifères, afin d'assurer un niveau égal d'expression des gènes de l'X entre le mâle et la femelle, il existe un processus d'inactivation d'un chromosome X qui fait intervenir un locus situé en Xq13 chez l'Homme. Ce locus *XIC* (*X-inactivation center* ou centre d'inactivation de l'X) correspond à une région contenant les séquences nécessaires et suffisantes pour induire l'inactivation d'un chromosome X (figure 2.2). Cette région a pu être identifiée chez l'Homme et la souris grâce à des translocations X-autosomes [14, 15]. Il a pu également être démontré que deux locus *XIC* étaient nécessaires pour que le phénomène d'inactivation de l'X se produise. En effet, cette étape de comptage qui correspond au dénombrement des locus *XIC* dans la cellule est essentielle car un seul chromosome X va rester actif par lot diploïde d'autosomes [16]. Ainsi, dans les situations de polygonosomies, telles que les femmes 47,XXX, deux chromosomes X seront inactivés dans les cellules.

Ce locus *XIC* dont la taille est d'environ 1 Mb comprend de nombreux gènes codants pour des ARN non traduits dont le gène *XIST* (*X-inactive-specific-transcript*) qui est présent uniquement chez les eutheriens. À un stade précoce du développement embryonnaire, le phénomène d'inactivation de l'X est initié par ce gène *XIST* qui génère un long ARN non codant, d'une taille de 19 kb chez l'Homme. Ce transcrit déclenche l'inactivation transcriptionnelle des gènes de l'X en *cis* en recouvrant le futur chromosome X inactif (Xi) [17]. Il induit par la suite de nombreux changements de nature épigénétique comme la déacétylation des histones et la méthylation de l'ADN, ce qui permet une extinction stable des gènes de l'X au cours des divisions cellulaires. Ainsi, l'un des deux chromosomes X chez la femelle passe d'un état actif à un état inactif donc hétérochromatique (on parle d'hétérochromatine facultative par opposition à l'hétérochromatine constitutive). Chez les mammifères eutheriens, cette inactivation se fait au hasard

dans les cellules somatiques. Ainsi, les femelles XX sont mosaïques avec deux populations cellulaires selon que le chromosome X d'origine maternelle ou paternelle est inactivé [18]. À l'inverse, chez les marsupiaux ou au niveau du placenta des souris, l'expression du gène *Xist* est soumise à empreinte et c'est le chromosome X paternel qui est inactivé dans tous les tissus.

Chez les mammifères eutheriens, il est à souligner que l'inactivation transcriptionnelle ne concerne pas tous les gènes de l'X. En effet, il a été démontré chez l'Homme qu'environ 15 % des gènes avaient une expression bi-allélique et échappaient donc au processus d'inactivation de l'X [19, 20, 21]. La plupart d'entre eux se situent dans les régions pseudo-autosomiques PAR1 et PAR2 (localisées aux extrémités télomériques) et ont leur homologue sur le chromosome Y. Le niveau d'expression de ces gènes est donc égal entre les deux sexes [22]. Il existe aussi des gènes échappant à l'inactivation de l'X localisés en dehors des régions PAR1 et PAR2 et qui correspondent probablement à des vestiges des protochromosomes sexuels. Enfin, certains gènes ont une expression à partir des deux chromosomes X mais sans avoir leur homologue sur le chromosome Y. Par ailleurs, Carrel *et al.* ont démontré qu'environ 10 % des gènes de l'X avaient un profil d'expression variable selon les femmes. Ces gènes se situent principalement sur le bras court du chromosome X dans une région correspondant aux régions d'évolution récente [19]. De plus, parmi les gènes échappant à l'inactivation, le niveau d'expression peut être variable puisque certains n'atteignent seulement que 25 % de leur expression complète. Enfin, il est à noter qu'il existe aussi une spécificité tissulaire des gènes échappant à l'inactivation de l'X [23].

## Mise en évidence du chromosome X inactif

### Visualisation du chromosome X inactif : le corpuscule de Barr

Les premières observations cytogénétiques chez l'Homme ont montré que le chromosome Xi était visible dans le noyau interphasique sous la forme d'un petit corpuscule chromatinien situé sous l'enveloppe nucléaire ou près du nucléole appelé corpuscule de Barr ou chromatine sexuelle [24]. Ainsi, le nombre de corpuscules chromatinien est égal à X-1. En cas de dysgonosomies (45,X, 47,XXX...), le diagnostic peut être donc établi par le comptage des corpuscules de Barr à partir d'un simple frottis buccal.

## Mise en évidence du chromosome X inactif par la technique cytogénétique

Cette technique cytogénétique est fondée sur le fait que le chromosome Xi se réplique tardivement au cours des divisions cellulaires. Ainsi, lors de la réalisation du caryotype, il est possible de distinguer les régions chromosomiques à réplication précoce des régions à réplication tardives grâce à l'ajout de BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridine) qui est un analogue de la thymidine. Si l'addition de BrdU est effectuée en milieu de la phase S du cycle cellulaire, il sera incorporé sur toute sa longueur par le chromosome Xi et celui-ci aura un aspect clair sur la préparation chromosomique après un traitement aux ultraviolets. Cette technique est intéressante en routine si l'un des chromosomes X présente une anomalie de structure permettant de le repérer sur les métaphases (figure 2.3).

## Mise en évidence du chromosome X inactif par les techniques de biologie moléculaire

Par des techniques de biologie moléculaire, il est possible de distinguer les deux types de populations cellulaires en fonction du chromosome X qui a été inactivé. Une des techniques utilisées en diagnostic cible le locus du gène du récepteur des androgènes. La région en 5' de ce gène

est méthylée sur le chromosome Xi et non méthylée sur le chromosome X actif (Xa). Une enzyme de restriction sensible à la méthylation (HpaII) est utilisée afin de cliver les séquences non méthylées présentes sur le chromosome Xa. Puis par une étape de *polymerase chain reaction* (PCR), seul l'allèle présent sur le chromosome Xi est amplifié car il sera resté intact après la digestion enzymatique. Un polymorphisme de répétition (triplet CAG) situé dans l'exon 1 du gène permet de distinguer les chromosomes X d'origine paternelle et maternelle. Si l'inactivation s'est produite au hasard dans l'échantillon testé, les deux populations cellulaires (avec l'X paternel inactif et l'X maternel inactif) seront présentes en quantité équivalente. Après séquençage, on obtient un pic pour chaque allèle, pics qui seront donc de même hauteur dans cette situation. En effet, la mesure relative des deux pics donne une estimation de la proportion de cellules ayant l'un ou l'autre X actif.

## Anomalies de structure du chromosome X

Les anomalies de structure du chromosome X sont à l'origine de deux types de conséquences :

- le biais d'inactivation de l'X;
- la disomie fonctionnelle de l'X.

### Biais d'inactivation de l'X

Le biais d'inactivation de l'X correspond à une inactivation préférentielle d'un chromosome X qu'il soit paternel ou maternel dans plus de 90 % des cellules. Il peut être lié au hasard, à l'âge, à l'existence d'un variant de *XIST* ou à des causes géniques et chromosomiques. Plus particulièrement, les anomalies de structure de l'X équilibrées ou déséquilibrées sont le plus souvent à l'origine d'un biais d'inactivation de l'X. Par exemple, en cas de délétion de l'X ou d'isochromosome de l'X, un désavantage sélectif se produit envers les cellules qui auront inactivé l'X normal. Il s'agit d'une sélection secondaire qui survient après l'étape d'inactivation aléatoire d'un chromosome X dans la cellule. Concernant les translocations X/autosomes équilibrées qui n'impliquent pas le locus XIC, c'est le chromosome X normal qui sera inactivé afin d'assurer un niveau égal d'expression des gènes de l'X.

### Disomie fonctionnelle de l'X

Comme nous l'avons vu précédemment, un seul allèle est fonctionnel pour la grande majorité des gènes de l'X. Cependant, il existe des situations pathologiques qui sont

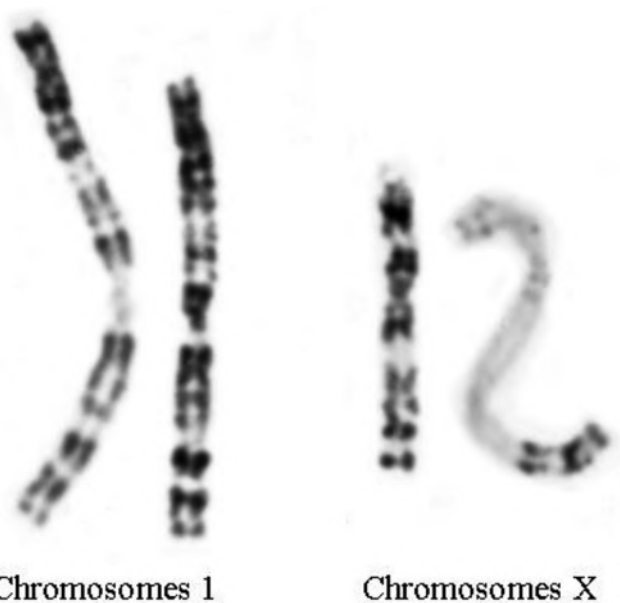


Figure 2.3

Exemple d'une translocation X/autosome déséquilibrée à l'origine d'une trisomie 1qter partielle.

Le chromosome X transloqué est inactif. Il apparaît très clair sur la préparation chromosomique après incorporation de BrdU.

à l'origine d'une expression excessive des gènes de l'X dont l'expression est normalement mono-allélique. C'est ce que l'on appelle la disomie fonctionnelle. Le phénotype associé est habituellement un trouble neuro-développemental comme c'est le cas pour la microduplication Xq28 [25, 26]. Chez le garçon, toute duplication de l'X entraîne obligatoirement une disomie fonctionnelle. Chez les filles, la disomie fonctionnelle porte sur des segments de l'X séparés du centre d'inactivation de l'X du fait d'un remaniement de structure.

## Pathologie des chromosomes sexuels

La pathologie chromosomique liée aux gonosomes diffère radicalement de celle impliquant les autosomes et ceci pour trois raisons. La première est le phénomène d'inactivation du chromosome X qui fait que le déséquilibre génique ne va porter que sur les quelques gènes qui échappent à cette inactivation. *A contrario*, la monosomie fonctionnelle de l'X étant la règle, la formule chromosomique 45,X est potentiellement viable et représente la seule monosomie non létale observable en pathologie humaine. La deuxième, en rapport avec la précédente, concerne l'inactivation préférentielle d'un des deux chromosomes X en cas d'anomalie de structure de l'un d'eux. Ce phénomène, ou biais d'inactivation, peut concerner l'X remanié ou l'X normal selon l'anomalie en cause. Chez un individu XY, toute anomalie de structure du chromosome X entraîne un déséquilibre génique important souvent létal. La troisième raison est l'extrême spécialisation du chromosome Y dans les fonctions de déterminisme du sexe et de reproduction qui fait que les déséquilibres chromosomiques affectant ce chromosome, qu'ils soient de nombre ou de structure, ne s'exprimeront *a priori* que dans la sphère génitale et n'auront que peu ou pas de conséquences sur l'organisme en général.

## Anomalies de nombre des gonosomes

Les dysgonosomies sont des accidents chromosomiques fréquents à la conception. Elles peuvent être diagnostiquées en prénatal ou en période néonatale mais peuvent ne se révéler qu'à la puberté, voire à l'âge adulte devant des troubles de la fertilité. La description clinique précise de ces syndromes a fait l'objet des très nombreuses revues et dépasse le cadre de ce chapitre; seules leurs caractéristiques principales sont donc abordées.

## Syndrome de Turner

La formule chromosomique classique de ce syndrome est la formule 45,X qui fait qu'il est le plus souvent assimilé à la monosomie X. Cependant, il s'agit tout autant si ce n'est plus d'une nullosomie Y, car le chromosome Y porte une douzaine de gènes à expression dosage-dépendante qui sont essentiels à la survie des embryons XY et qui possèdent un homologue échappant à l'inactivation sur le chromosome X [5]. La conséquence directe est que la très grande majorité (> 99 %) des embryons porteurs d'une formule 45,X homogène ne se développent pas. On peut se demander si ceux qui arrivent à terme ne sont pas des mosaïques non détectées.

Décrit cliniquement par Henry H. Turner en 1938 [27], le syndrome qui porte son nom reste inexplicé jusqu'en 1959, année de la découverte de l'anomalie chromosomique qui le caractérise [28]. Affectant environ 1/2500 nouveau-nés de sexe féminin, il peut se présenter à la naissance sous l'aspect d'un syndrome de Bonnevie-Ullrich associant une petite taille, un lymphœdème des mains et des pieds, et un excès de peau au niveau de la nuque (*pterygium colli*). Des malformations cardiaques (coarctation de l'aorte) ou rénales (rein en fer à cheval) peuvent être présentes et repérables à l'échographie anténatale de même que les anomalies au niveau de la nuque (hyperclarté nucale, voire hygroma kystique). Dans l'enfance, ce sont les problèmes de petite taille, due à l'haplo-insuffisance du gène *SHOX* situé dans la région PAR1, qui doivent être repérés et pris en charge. À l'adolescence, une aménorrhée primaire traduira l'existence d'une dysgénésie gonadique pure (*streak gonads*) [29]. Il n'y a pas de déficience intellectuelle dans le syndrome de Turner et seules ont pu être décrites des particularités psychologiques. Chez la femme adulte, des grossesses sont néanmoins possibles après don d'ovocytes mais doivent faire l'objet d'une surveillance cardiovasculaire très rapprochée. Il est à noter que des grossesses spontanées ont été observées chez environ 5 % des patientes turnériennes [30, 31].

Du point de vue chromosomique, outre la formule chromosomique classique 45,X, le syndrome de Turner se caractérise par la fréquence des mosaïques dont la plus courante est de type 45,X/46,XX. Les mosaïques 45,X/46,XY existent également, avec un faible contingent de cellules comprenant un chromosome Y ce qui explique le développement phénotypique féminin. Elles doivent être recherchées systématiquement, par FISH ou par PCR, devant une formule 45,X apparemment homogène dans le sang, car il existe un risque de gonadoblastome (tumeur germinale maligne). Dans cette situation, une gonadectomie peut être

envisagée. À côté des anomalies de nombre, le syndrome de Turner peut être dû à l'existence d'une anomalie de structure d'un des chromosomes X comme un isochromosome X pour le bras long [46,X,i(Xq)] ou encore un anneau de l'X [46,X,r(X)] si la taille de ce dernier lui a fait perdre suffisamment de gènes. Il existe en effet des femmes porteuses d'un très grand anneau de l'X qui sont phénotypiquement normales et même fertiles. Une mention particulière doit être apportée concernant les anneaux de très petite taille qui ont perdu le locus *XIST* et ne peuvent donc plus s'inactiver. Ce sont eux qui donnent les rares cas de syndrome de Turner avec déficience intellectuelle et ils peuvent soulever des problèmes de conseil génétique en prénatal.

### Syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter a été décrit cliniquement en 1942 par Harry F. Klinefelter à partir de neuf sujets présentant une gynécomastie bilatérale, des petits testicules, une aspermatogénèse avec une fonction leydigienne normale ou peu diminuée et une FSH (*follicle stimulating hormone*) augmentée [32]. La formule chromosomique 47,XXY qui le caractérise sera la deuxième anomalie chromosomique humaine publiée, quelques jours après la trisomie 21 [33].

La prévalence du syndrome de Klinefelter dans la population générale est difficile à déterminer avec précision puisque environ deux tiers des sujets atteints ne sont jamais diagnostiqués [34]. Des études déjà anciennes réalisées sur des nombres importants de nouveau-nés non sélectionnés donnent une prévalence du syndrome comprise entre 1/700 et 1/1000 garçons à la naissance [35-37].

Le diagnostic de syndrome de Klinefelter n'est pratiquement jamais porté à la naissance, sauf en cas de diagnostic prénatal fortuit fait pour une tout autre raison. Il faut donc attendre la puberté et l'âge adulte pour trouver des signes cliniques susceptibles d'aboutir à la réalisation d'un caryotype mais la variabilité interindividuelle de ces signes fait que le diagnostic peut être porté plus ou moins tôt. Ce qui caractérise les sujets Klinefelter de façon quasi constante est l'atteinte testiculaire, avec ou sans signe d'hypogonadisme, et surtout le petit volume testiculaire [34]. La cause principale de découverte de ce syndrome reste donc l'infertilité due à une azoospermie et cette anomalie chromosomique est diagnostiquée chez environ 3 % des hommes infertiles non sélectionnés mais chez plus de 10 % de ceux qui présentent une azoospermie sécrétoire [38].

Le syndrome de Klinefelter se caractérise par la fréquence des mosaïques qui, dans ce dernier cas, peuvent atteindre 20 % avec, comme anomalie la plus souvent rencontrée, une formule chromosomique de type 47,XXY/46,XY [39].

L'atteinte testiculaire dépend alors du pourcentage de cellules XXY et de leur localisation, notamment au niveau des gonades. Le diagnostic de ces mosaïques est d'une particulière importance car il conditionne en partie la probabilité de trouver des spermatozoïdes lors de la réalisation de biopsies testiculaires qui peuvent être proposées aux hommes Klinefelter. Il est maintenant en effet acquis que ces hommes, lorsqu'ils arrivent à produire quelques spermatozoïdes, le font à partir de cellules souches normales XY et que, même s'ils sont XXY de façon homogène dans le sang, ce sont en fait des mosaïques au moins au niveau testiculaire [40].

### Autres aneuploïdies gonosomiques : trisomie X et double Y

La formule chromosomique 47,XXX a été décrite également en 1959 chez une femme de 35 ans visiblement atteinte d'insuffisance ovarienne primitive malgré le terme de « super-femelle » qui était alors utilisé [41]. La fréquence de cette anomalie dans la population est difficile à évaluer car la majorité des femmes porteuses ne sont pas diagnostiquées, mais elle doit se situer autour de 1/1000 femmes. Elles sont encore moins diagnostiquées que les hommes atteints du syndrome de Klinefelter. D'une taille souvent au-dessus de la moyenne en raison de l'existence de trois copies du gène *SHOX* situé dans PAR1 et échappant à l'inactivation de l'X, ces femmes ne présentent pas de caractéristiques morphologiques particulières. Leur fertilité est normale, mais elles ont un risque augmenté de développer une insuffisance ovarienne primitive, comme dans le cas *princeps*. Leur descendance est également normale sur le plan chromosomique. Comme pour le syndrome de Klinefelter, il n'y a pas de déficience intellectuelle associée à cette formule chromosomique [42]. Néanmoins, il existe, un peu plus que dans la population générale, des difficultés d'apprentissage qui, alors, doivent être prises en charge précocement.

La constitution chromosomique 47,XYY, ou « double Y », a été décrite en 1961 [43]. Sa fréquence est également estimée à 1/1000 hommes bien que la plupart d'entre eux ne soient jamais diagnostiqués. D'une taille supérieure à la moyenne, toujours en raison de la présence de trois copies du gène *SHOX* mais également des gènes portés par l'Y et impliqués dans la différence de taille entre les hommes et les femmes, les hommes XYY ne présentent pas de morphotype particulier et leur fertilité est le plus souvent normale. La fréquence de ce syndrome est cependant augmentée dans la population des hommes infertiles [44]. Les études en FISH faites sur les spermatozoïdes d'hommes XYY ne