

Chromosome 18 en anneau : Une observation.

Ph.J. PARQUET, J.P. MEURICE, C. SYMOENS*, M. DEMINATTI**, R. CLOQUETTE***

Nous présentons l'observation longitudinale d'un sujet présentant une déficience intellectuelle profonde, un aspect phénotypique caractéristique et porteur d'une anomalie chromosomique rare : le Chromosome 18 en anneau.

The authors present the longitudinal observation of a patient with a mental backward, a characteristic phenotype and a ring 18 chromosome.

Depuis la découverte en 1959 du caryotype (Trisomie 21) du Syndrome de DOWN ou Mongolisme, J. LEJEUNE, M. GAUTHIER et R. TURPIN ont montré que certaines déficiences intellectuelles étaient liées à des anomalies chromosomiques.

Ultérieurement, de nouvelles techniques de marquage chromosomique ont permis une description détaillée des anomalies et de les rattacher pour certaines avec quasi certitude au diagnostic étiologique d'affections de plus en plus nombreuses (notamment les débilités mentales) déterminant avec précision la nature du segment chromosomique anormal.

Le syndrome clinique résultant d'un chromosome 18 en anneau a été observé pour la première fois par WANG et Coll en 1962 (20). Depuis, d'autres observations sont venues enrichir la description initiale de ce syndrome qui reste néanmoins exceptionnel (14 cas publiés).

Nous rapportons l'observation clinique d'un enfant porteur d'une telle anomalie chromosomique : anomalie dépistée à l'âge de 6 mois à l'occasion d'un bilan pour retard d'éveil psychomoteur (1970 par DEMINATTI (5)) et retrouvé de façon fortuite 13 ans plus tard à l'occasion d'un bilan systématique.

Ce bilan mené conjointement par les services de cytogénétique (Professeur DEMINATTI et de psychiatrie Infanto-Juvénile (Professeur PARQUET) du Centre Hospitalier Régional de Lille sur une population d'enfants débiles profonds valides ou grabataires visait à préciser les modifications qualitatives du chromosome X en fonction de certaines conditions de culture (syndrome de l'X fragile qui fera l'objet d'un travail ultérieur).

Chacun des 46 chromosomes humains (22 paires d'autosomes et 1 paire de chromosomes sexuels) sont

Article reçu en juillet 1985. Publiable en janvier 1986.

maintenant bien individualisés, interdisant de les confondre entre eux. D'une part, les diverses techniques de marquage ont permis de mettre en évidence différents systèmes (Bandes Q, G, R etc) toujours très spécifiques d'un chromosome donné, d'autre part, le nombre et la nature des gènes dont ils sont porteurs vont aussi caractériser les chromosomes.

Un autre aspect de la «personnalité» d'un chromosome, peut être le plus important, est la pathologie dont il peut être responsable du fait d'une anomalie de nombre ou de structure (anomalie quantitative ou qualitative).

L'anneau chromosomique (chromosome «r» (ring)) est l'une de ces anomalies qualitatives, en rapport avec soit un accident de replication, soit un accident de dysjonction. Il résulte d'une double fracture de part et d'autre du centromère suivie du recollement aboutissant à une structure annulaire avec perte (délétion) de deux fragments chromosomiques (un fragment du bras long et un fragment du bras cours).

Le degré de délétion dépendra de la distance des cassures par rapport au centromère. Le pool génique restant sera ainsi une combinaison de la délétion d'un fragment du bras long et de la délétion d'un fragment du bras court. Sur le plan du phénotype, on retrouvera donc un mélange de certains des stigmates du syndrome de délétion du bras court (p) aussi bien que ceux du syndrome de la délétion du bras long.

De plus, ce phénotype dépendra aussi des variations numériques. L'analyse des caryotypes met en effet en évidence d'importantes disparités dans le matériel chromosomique des cellules d'un même individu en ce qui concerne les chromosomes annulaires.

A l'heure actuelle, seulement deux localisations géniques ont été démontrées, mais la pathologie de ces gènes est très riche (site de la peptidose A ; site de la gondotrophine chorionique).

La pathologie du chromosome 18, remarquable, est représentée par la Trisomie 18, deuxième trisomie décrite chez l'homme ; la délétion du bras court, première délétion décrite chez l'homme (par DE GROUCHY en 1963 (10)) la monosomie partielle 18 qui s'accompagne d'un phénotype très caractéristique, enfin l'anneau du chromosome 18 (18 r).

14 cas seulement ont à l'heure actuelle été recensés et décrits. D'une manière générale, le syndrome clinique du chromosome 18 r ne possède pas de symptomatologie spécifique. Néanmoins, le diagnostic est évoqué lorsque coexistent chez un même patient des

signes appartenant aux syndromes 18 p- (délétion du bras court), 18 q- (délétion du bras long) et trisomie 18.

La délétion du bras long (18 q-) observée pour la première fois en 1964 par DE GROUCHY est responsable d'une syndrome dysmorphique bien défini associant au niveau de la face une rétraction de l'étage moyen et un développement important de la mandibule. Le nez est court, rectiligne. L'hélix est très ourlé, l'anthélix anormalement développé. Les membres inférieurs sont en permanence en hyperabduction, l'implantation des orteils y est anarchique, l'hypotonie est importante.

La trisomie 18 est, elle, responsable d'un ensemble dysmorphique caractéristique (microcéphalie, hypoplasie du premier arc branchial, microrétrognathisme, implantation basse des oreilles de type faunesque) associé à des malformations viscérales sévères entraînant le décès rapidement.

La délétion du bras court (18 p-) beaucoup moins bien définie est responsable d'un hypertelorisme, d'un ptosis palpébral et d'un décollement des oreilles.

OBSERVATION

Notre observation, étude longitudinale (à notre connaissance la première) d'un sujet porteur d'un chromosome 18 r permet de préciser l'évolution sur le plan physique d'une part mais aussi et surtout sur le plan du développement psychomoteur, intellectuel et affectif.



Frédéric B. est né le 6 janvier 1969 de parents tous deux bien portants, aux caryotypes normaux, âgés respectivement de 21 et 19 ans. On ne note pas de consanguinité, ni d'exposition aux radiations ionisantes. Un frère est né en 1971 normal.

La grossesse s'est déroulée sans particularité hormis la prise d'un traitement sédatif. L'accouchement nécessita la mise en place de forceps. L'enfant né à terme pesait 3 kg 100 g.

Frédéric est hospitalisé pour la première fois à l'âge de 6 mois pour correction de pieds bots bilatéraux. A cette époque, il pèse 5 kg 500 g et mesure 61 cm. Le retard staturo-pondéral est donc évident (Normale : 7 kg 580 et 66,4 cm soit - 2 DS sur les courbes de M. SEMPE et G. PEDRON) mais reste harmonieux et équivalent au développement d'un enfant de 3 mois.

L'examen clinique met en évidence :

- une dysmorphie faciale avec nez court, dont la base est aplatie, microrétrognathie, palais ogival, grande bouche dont la lèvre supérieur est arquée, les commissures labiales abaissées, le sillon nasogénien marqué, hypertelorisme modéré (espace intercaronculaire : 19 mm) avec épicanthus bilatéral et strabisme divergent, fentes palpébrales légèrement obliques en haut et en dehors ; oreilles étroites dont l'anthélix est saillant, l'hélix ourlé et la conque profonde ;
- une microcéphalie (périmètre crânien : 39,8 cm) ;
- un ptérygium colli
- des anomalies des membres inférieurs avec pied plat convexe à droite, pied talus avec varus de l'avant-pied gauche ;



- les organes génitaux sont normaux, de même que le reste de l'examen clinique.

Les dermatoglyphes montrent des plis palmaires normaux, un indice de GUMMINS à 32 à droite, à 27 à gauche, un angle de Penrose inférieur à 45 degrés. Le retard d'éveil psychomoteur apparaît déjà. En effet, si Frédéric sourit et commence à gazouiller, il ne suit pas les objets du regard normalement à partir de 4 semaines) - et ne tient pas la tête (normalement acquis à 12 semaines). L'analyse chromosomique montre la présence d'un chromosome 18 en anneau. Sur 240 cellules analysées, on retrouve 236 cellules 46 XY 18 r ; 2 cellules 45 XY 18 r et une cellule 47 XY 18 r/18 r+. En octobre 1977, Frédéric alors âgé de 8 ans est admis dans un centre spécialisé. A son entrée, Frédéric ne marche pas, ne communique pas, mais répond parfois par le sourire ; dans les premiers temps de cette admission, des épisodes diarrhéiques et anorexiq-ues ont été compris comme des équivalents dépressifs et traités comme tels (Altilev* et Laroxyl*).

Au cours de son séjour, Frédéric a bénéficié de prises en charge pluridisciplinaires. C'est ainsi qu'à l'âge de 11 ans (en 1980), l'automatisme de la marche est acquis. Frédéric peut faire quelques pas s'il est tenu par les mains mais ne marche pas seul. Il existe toujours une hypotrophie musculaire malgré les améliorations au niveau de la motricité, dues à la kinésithérapie. L'autonomie alimentaire est acquise : Frédéric mange seul mais «salement» et rapidement. Il aime néanmoins être aidé. Par contre, il ne sait ni s'habiller ni se déshabiller seul, ni se laver (il a peur de l'eau). La propreté n'est pas acquise ni de jour ni de nuit. L'enfant est intestable, le langage est nul, la compréhension quasi nulle (il réagit néanmoins à l'appel de son nom), les activités spontanées restent très pauvres, limitées seulement à quelques manipulations élémentaires. Sur le plan affectif, Frédéric témoigne d'un certain intérêt pour la compagnie d'autres enfants et aime être entouré par le personnel. Il manifeste son opposition lorsqu'il n'a pas ce qu'il désire, où qu'un autre enfant l'ennuie, sous forme d'activités autoagressives.

Frédéric est revu à l'âge de 14 ans au cours d'une hospitalisation dans le Service de Psychiatrie Infanto-Juvénile du Centre Hospitalier Régional de Lille (service du Professeur PARQUET). Une évaluation complète a pu de nouveau être réalisée à cette occasion.

C'est un enfant d'allure chétive, se tenant le plus souvent dans une chaise roulante, assis en hyperabduction des membres inférieurs. Il mesure 1 m 25 et pèse 28 kg, ce qui le situe dans la moyenne haute du rapport poids/taille mais très en retard sur les normales de l'âge (1 m 60 et 48 kg), soit -5DS pour la taille et -3DS pour le poids sur les courbes de J.M. TANNER et R.H. WHITEHOUSE. Sa tête apparaît petite, ce qui est confirmé par la mesure du périmètre crânien (50 cm) réduit par rapport à la taille (-2DS) mais surtout par rapport à l'âge chronologique.

Le retard staturo-pondéral reste donc important avec

cependant toujours une relative harmonie de croissance, comparable à celle d'un enfant de 9-10 ans, hormis le périmètre crânien.

Cette microcéphalie est d'autant plus remarquée qu'il persiste toujours une dysmorphie faciale importante avec le nez court dont la base est aplatie (18 q-), la mandibule inférieure peu développée recouverte par une lèvre éversée en sa partie supérieure (18 p-) la lèvre supérieure un peu tombante sur une bouche toujours ouverte laissant apparaître des malpositions dentaires (il existe par ailleurs une hypersialie permanente) ; l'hypertélorisme avec épicanthus bilatéral (18p-) qui n'a pas régressé au cours de la croissance ; les fentes palpébrales horizontales avec un strabisme divergent et des pupilles décentrées par rapport au cercle irien ; l'oreille un peu allongée dans son axe longitudinal avec l'anthélix saillant, l'hélix ourlé et la conque profonde (trisomie 18 et 18 P-).

Les membres présentent des anomalies au niveau de leurs extrémités avec implantation haute du pouce (18 p-) au niveau de la main et pied plat à droite opéré à l'âge de 6 mois et pied talus avec varus à gauche ne permettant qu'un appui instable (trisomie 18) ; les orteils sont implantés de façon anarchique.

Les organes génitaux sont normalement développés en rapport avec l'âge chronologique (puberté débutante) mais donc en décalage par rapport au développement staturo-pondéral posant le problème d'une éventuelle macro-orchidie.

Le reste de l'examen apparaît normal et notamment pas d'atteinte viscérale. L'examen neurologique ne montre ni déficit focalisé ni irritation pyramidale importante. On note simplement une asymétrie du tonus au détriment de la droite.

Les examens radiologiques dont les résultats sont compatibles avec l'évolution chronologique montrent un âge osseux de 13 ans et 6 mois, révèlent une spinabifida minime, une coxavalgia modérée, et une scoliose comprimée sans rotation des axes vertébraux. La tomodensitométrie cérébrale ne met pas en évidence de malformations spécifiques mais révèle une atrophie diffuse avec dilatation globale des ventricules. Le bilan biologique se situe dans les limites de la normale. Il montre qu'il n'existe aucune perturbation particulière quant aux examens standards. Il existe cependant un abaissement du fer sérique (52 mcg/100 ml) ainsi qu'un taux abaissé de folicémie (2,3 ng/ml) ; une élévation isolée de l'ornithine dans l'étude sérique des acides aminés. Le bilan hormonal ne montre pas d'anomalie du fonctionnement thyroïdien (TSH 400 U T3 0,9 ng/ml, T4 95 ng/ml, Capt. 13 : 38%, ITL 3,61).

Le dosage de testostérone et du DHA (0,91 mole/l) révèle une puberté débutante, en rapport avec l'aspect clinique et très en dessous des taux observés dans les cas de macroorchidie liée à la fragilité du chromosome X.

Les taux sériques de HCG (0,35 g/l) sont apparemment situés dans la normale basse mais il n'existe pas de repère significatif permettant de tirer de conclusions en rapport avec l'existence ou non du site génique. Le bilan urinaire est normal.

	Syndrome auquel appartient le siège												
	WANG et Collaborateurs. [58]												
	GENET et Coll. [15]												
	LUCAS et Coll. [39]												
Sexe	M	F	F	M	M	M	F	M	F	M	F	F	
Age	23			5A	Mt-né	10A	IM	6A	Mt-né	12A	5,5A	4M	
Age maternel				27	26	26	22	25	23	25	24	17	
Age paternel				37	27	29	19	33	22	29	21	25	
Poids naissance				3,23	2,3	3,97	2,46	3	1,72	3,6	3,8	1,46	
Encéphalopathie ou retard psychomoteur	C	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	?	13/15
Comitotilie	C	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	3/9
Hypotrophie/hypotonie	C			-	+	+	+	+	+	?	+	+	9/10
Microcéphalie	18q-			+	+	+	+	+	+	+	+	+	11/12
Hypertélorisme oculaire	18p-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	9/12
Epicanthus	C	+		+	+	+	+	+	-	+	+	?	9/11
Obliquité des fentes polpéra- ciliaires				-	+	+	-	+	-	-	-	+	-
Strobisme	18q-			-	-	-	+	-	-	-	+	-	3/9
Cheveux implantés bas	18p-			+	+	+	-	-	-	-	-	+	3/6
Anomalies lobiales	C*			-	-	+	+	+	+	+	+	+	8/9
Vouée palatine ogivale												+	3/5
Fissure palatine - Bec de lièvre	T18		+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	2/6
Oreilles basses	T18 18 p-			-	+	+	-	+	+	+	+	+	9/12
Oreilles malformées	C*	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	8/14
Surdité-atrézie de l'oreil- le moyenne	18q-	+	+	-	-	-	?	-	-	-	-	-	2/6
Ptérigium collis	18p-			+	-	+	+	-	-	-	-	+	2/5
Ecart intermamelonnaire augmen- té	Del			+	-	+	+	-	-	+	-	+	5/7
Fossette acromiale	18q-			-	-	-	-	-	?	-	-	-	-
Moins . doigts courts	18p-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	4/10
. fusiformes	18q-			-	-	-	-	+	-	-	-	+	2/7
Implantation haute du pouce	18p-			-	+	-	+	+	-	+	-	+	5/9
Pli palmaire unique				-	+	-	-	-	-	-	-	-	1/9
Tourbillons/10	18q-			8	6	5	1	7	9	4	10	6	1
Position du triradius				t't'	t t	t t	t't'	t"t"	t t	t t	t't'	t't'	t't'
Flexion anormale des doigts	T18			-	-	+	-	-	-	-	-	-	1/5
Pieds-bots	T18	+		-	+	+	+	-	-	-	-	+	7/10
Luxation congénitale de la hanche	T18		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/5
Malformations cardiaques	T18		-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	5/9
- rénales	T18		-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	1/5
				-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/7
													?

Enfin, et surtout Frédéric présente une restriction sévère de ces possibilités d'autonomie et d'efficience le situant d'emblée dans le champ de l'arriération mentale profonde. Assis en quasi permanence dans un fauteuil roulant, jambes en hyperabduction (18q-), on note une absence totale d'initiatives et une incapacité de mener une existence indépendante.

Spontanément, Frédéric apparaît assez apathique, ne manifestant rien pendant de longs moments. Parfois, il se déplace avec des mouvements de reptation ou reste fixe en équilibre, hissé sur les mains. A d'autres moments, il peut jouer avec ses mains. Le regard n'est pas fuyant mais Frédéric fixe peu et de manière altérée du fait du strabisme divergent important. Il ne parle pas mais parvient néanmoins à manifester son état émotionnel par des cris, des grognements ou des éclats de rire, adaptés à la situation et en rapport avec l'environnement. L'intonation de la voix, l'appel de son nom semble le calmer. L'humeur reste adaptée et syntone. A l'occasion de différentes sollicitations Frédéric rit aux éclats. Il peut alors tendre les bras, ébaucher quelques pas de marche, saisir un objet qu'il porte immédiatement à la bouche ou relance ébauchant ainsi par la répétition une séquence de jeux. A ce moment, le regard est fixe sur l'objet et le strabisme diminue. Les gestes sont coordonnées et adaptées mais la pince est radioplanaire (due soit à la non acquisition de la pince radio-digitale, soit à l'implantation haute du pouce). Dans ses contacts avec l'adulte, Frédéric reste assez passif, fixant rarement son interlocuteur, ne donnant jamais les objets mais son attention peut être captée quelques brefs instants. Frédéric est néanmoins très sensible aux caresses et aux cajolements de la main et dans ces circonstances où l'attention est centrée sur lui, il peut monter spontanément sur les genoux. Face aux autres enfants, Frédéric ne manifeste aucun intérêt mais réagit par des cris et des automutilations s'ils deviennent par trop intrusifs. L'alimentation est satisfaisante avec une certaine autonomie. La propreté n'est toujours pas acquise ni de jour ni de nuit et les épisodes diarrhéiques émaillent toujours les changements de situation. Frédéric ne sait ni s'habiller ni se déshabiller ni se laver seul. Lors de l'endormissement, les rythmies sont constantes et l'attitude durant le sommeil est particulière, la tête posée sur les jambes repliées, en équilibre sur le bas du dos.

Le comportement marqué par la limitation importante des possibilités de Frédéric rend impossible toute évaluation psychométrique par les tests habituels. Le niveau «d'acquisition intellectuelle» évalué à partir du langage, de la mimique, des jeux se situe aux alentours de 8 mois.

Les acquisitions de la motricité correspondent à cet âge d'éveil. Le retard apparaît donc global et harmonieux, situant Frédéric aux alentours d'un âge mental de 8 à 9 mois. Aucun élément ne permet de retenir une éventuelle psychotisation secondaire. Sur le plan affectif et thymique, Frédéric semble être parvenu à une phase de développement un peu en retrait par rapport

à cet éveil psychomoteur. Il est en effet capable d'attachement préférentiel mais ne manifeste pas de réactions particulières au contact de personnes étrangères. Il existe néanmoins des phénomènes digestifs pouvant être interprétés comme expression somatisée d'une angoisse de séparation.

En conclusion, l'arriération mentale de type débilité profonde avec microcéphalie, dysmorphie faciale, retard staturo-pondéral est harmonieuse, simple et sans processus pathologique greffé notamment sans signe de psychose. Comparée aux données de la littérature, l'observation de Frédéric confirme le syndrome génotypique qu'il porte, à savoir l'absence de symptomologie spécifique.

Il existe des anomalies correspondant aux syndromes 18 p - et 18 q - à l'exception du membre supérieur qui ne présente que l'implantation haute du pouce. Il n'existe qu'un des signes de la trisomie 18, les pieds bots (cf. tableau)

CONCLUSION

Nous avons présenté l'observation d'un sujet porteur d'un chromosome 18 en anneau dont nous avons pu suivre l'évolution de 6 mois jusqu'à 14 ans.

Un portrait phénotypique précis, venant s'ajouter aux autres données de la littérature, confirme l'absence de spécificité clinique de cette anomalie.

La variabilité de la clinique témoigne de délétions d'inégales importances. L'accumulation patiente des observations et l'association de plus en plus rigoureuse génotype-phénotype permettront une typologie des délétions contribuant ainsi à l'élaboration de la carte génique, à partir de la notion de type et de contretypes proposée par LEJEUNE.

La multiplicité des descriptions conduit d'autre part à une progressive épuration de la clinique de ces aberrations chromosomiques permettant une meilleure et surtout précoce reconnaissance de ce syndrome.

Enfin, l'étude longitudinale de Frédéric a permis de mesurer les potentialités évolutives et d'acquisitions, certes extrêmement modestes sur le plan psychomoteur et intellectuel. Aucun travail jusqu'à maintenant n'avait abordé la description de cette aberration chromosomique sur ce plan.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAIN A.D., GAULD I.K. Multiple congenital abnormality associated with ring chromosome. Lancet, 1963, 2, 304
2. BERNARD R., STAHL A., GIRAUD F., HARTUNG H., BRUSQUET Y. Encéphalopathie avec dysmorphie complexe et chromosome 17-18 en anneau. Ann. Paediat. (Basel) 1966, 42, 2129
3. BORGONKAR D.S., BIAS W.B., SCOTT C.J., WADIA R.S., BORKOW S. IgA and abnormal chromosome 18. Lancet 1969, 206
4. COCO R., BARREIRO C.Z., PENCHAS ZADEH W.B. Case of ring 18 chromosome in a sibling with multiple spontaneous abortions. Ann. Génét. 1975, 18, 2, 136-137
5. DEMINATTI M., DEBEUNY P., CROQUETTE BULTEEL M.F., DELMAS MARSALET Y. Deux observations de chromosome 18 en anneau. Ann. Génét. 1970, 13, 3, 149-155
6. DEMINATTI M., DUPUIS C., MAILLARD E., DELMAS MARSALET Y., BULTEEL M.F. Une nouvelle observation de chromosome 18 en anneau. Ann. Génét. 1979, 12, 126-129
7. GENEST P., LECLERC R., AUGER C. Ring chromosome and partial translocation in a same coll. Lancet 1963, 1426
8. GROUCHY J. DE, DANION F. Etudes des IgA et M dans cinq cas de délétion partielle du chromosome 18. Ann. Génét. 1969, 12, 99-101
9. GROUCHY J. DE, HERRAULT A., COHEN SOLAL J. Une observation de chromosome 18 en anneau (18r). Ann. Génét. 1968, 11, 33
10. GROUCHY J. DE, LAMY M., THIEFFRY S., ARTHUIS M., SALMON C. Dysmorphie complexe avec digiphénie, délétion des bras courts d'un chromosome 17-18. CR. Acad. Sci. (Paris) 1963, 256, 1028
11. LEJEUNE J. De la duplication de structures circulaires. Ann. Génét. 1968, 11, 71
12. LEJEUNE J., RETHORE M.O., BERGER R., BAHEUX G., CHABRUN J. Sur un cas de chromosome en anneau. Ann. Génét. 1966, 9, 173
13. LUCAS M., KEM N.N., ELLIS J.R., MARSHALL R. A small autosomal ring chromosome in a femal infant with congenital malformation. Ann. Hum. Génét. 1963, 27, 189
14. NEU R.L., WATANARE M., GARDNER L.I., CALVIS A.G. A single nasal orifice and severe intra uterine growth retardation in a case of 46 XX 18r. Ann. Génét. 1971, 14, 2, 139-142
15. PALMER Q.G., FAZEE N., MERRITA D. Ring chromosome 18 in a patient with multiple anomalies. J. Med. Genet. 1967, 4, 117
16. PETIT P., PONCELET R. Un nouveau cas de chromosome 18 en anneau (18r). Ann. Génét. 1967, 10, 134
17. RICHARD R.B., HENKES J.H. IgA and ring 18 chromosome. Lancet, 1968, 1466
18. SAVARY J.B., DEMINATTI M. Evolution des chromosomes en anneau chez l'homme à propos de 8 observations. Lille Médical 1977, 22, 3, 150-157
19. SAVARY J.B. Evolution des structures annulaires chez l'homme. Diplôme d'études approfondies (mention biologie cellulaire) 1973, Université des Sciences et Techniques de Lille
20. WANG H.G., MELNYCK J., Mc DONALD L.T., UCHIDA I.A., CARR D.H., GOLDBERG B. Ring chromosome in human beings. Nature 1962, 195, 733

ÉDITION MÉDICALE



LARC MEDICAL : 19, rue d'Inkermann
59000 LILLE - Tél. 20 57 67 06 - B.P. 1089

- *Périodiques*
- *Ouvrages médicaux*
- *Thèses, Mémoires, Plaquettes...*

**N'HESITEZ PAS A NOUS
CONTACTER**