

# La cytogénétique, histoire de quelques pionniers dans une discipline en pleine mutation\*

*Cytogenetics: some pioneers in a rapidly evolving discipline*

par Simone GILGENKRANTZ \*\*

De son origine en 1956 à nos jours, la cytogénétique humaine n'a cessé de progresser. Mais, aujourd'hui, elle se voit supplantée par des techniques de biologie capables de discerner les anomalies d'une seule paire de base, grâce à des séquenceurs toujours plus performants et à la mise en place de nouvelles plateformes génomiques. En France, douze plateformes à très haut débit sont prévues dans les cinq années à venir. Désormais, cette discipline presque obsolète fera bientôt partie du domaine de l'histoire de la médecine. Il m'appartient donc ici d'entrer « dans le difficile chemin à parcourir entre le souvenir et la représentation historique » qu'évoquait Paul Ricoeur dans son livre *La Mémoire, l'histoire, l'oubli*. Je me limiterai à l'évocation de quelques personnages essentiels, en privilégiant certaines figures féminines longtemps ignorées et passées sous silence, tout en excluant Rosalind Franklin, la *dark lady* de l'ADN, dont la mémoire a été largement réhabilitée (1).

---

\* Séance de janvier 2019.

\*\* 9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brénon.

### **Nettie Maria Stevens (1861-1912)**

Née à Cavendish dans le Vermont (USA), elle est la troisième enfant d'une famille aisée. Son père construit des maisons à charpente de bois très demandées après la période de la guerre de sécession, ce qui accroît sa prospérité.

#### *Être une fille et faire des études*

Avec ses sœurs, elle fait de bonnes études à la *Westfield normal school* (Massachusetts), une école normale où sont acceptées les filles. Elle devient donc institutrice en 1880, puis bibliothécaire à Westford. Mais elle souhaite parfaire sa culture. Aussi elle économise assez d'argent, car elle tient à rester financièrement indépendante et, en 1895, décide de partir à l'Université de Stanford en Californie. Cette université, de création récente et dont la réputation est excellente, accepte les filles. Ainsi à 35 ans, elle entame son cursus de biologie. Puis, elle retourne sur la côte Est, en Pennsylvanie, cette fois dans une école réservée aux filles, le Bryn Mawr College. L'enseignement y est excellent : Edmund Wilson y avait enseigné et Thomas Morgan, généticien de renom, lui a succédé ; il est devenu professeur au moment où Nettie s'y inscrit.

#### *Recherche d'un travail rémunéré*

En 1901, elle obtient une bourse qui lui permet de se rendre en Europe où elle réalise le rêve de nombreux étudiants de l'époque : travailler à la station zoologique de Naples, et à Wurtzbourg chez le professeur Boveri, chef de file des travaux sur la spermatogenèse chez l'ascaris et les œufs d'oursin (2). Il y accueille d'autant plus volontiers des étudiants des États-Unis que les échanges se font en anglais, car Boveri a épousé une biologiste américaine, Marcella O'Grady, venant elle aussi du Bryn Mawr College. A son retour, Nettie se passionne surtout pour les recherches en zoologie. Mais, à 40

ans, étant peu rémunérée, et ayant parfois des difficultés à obtenir des subsides, il lui arrive d'hésiter entre un poste mieux payé et la poursuite de son travail. Dans ses démarches pour obtenir des fonds auprès de la *Carnegie Institution* de Washington, elle écrit une phrase que, malheureusement, bien des chercheurs d'aujourd'hui pourraient reprendre à leur compte : « I heard rumor... for research work in which the members were to receive salaries and give their time to investigation. That is exactly I should like, an opportunity to devote my time to research work and freedom from anxiety over the money question ». En réponse, le 27 juin 1903, on lui fait savoir que les crédits sont épuisés. Ce n'est qu'en mars 1904, un an plus tard, qu'elle obtiendra des subsides avec, en contrepartie, la publication de son travail.

#### *Découverte du chromosome Y*

Elle écrit alors une monographie sur les chromosomes de *Tenebrio molitor*, coléoptère vivant dans des denrées sèches, farines, céréales. Ses conclusions vont à l'encontre des travaux d'Edward O. Wilson qui supervise ses recherches : pour lui, le sexe dépend plus de l'environnement que d'une détermination génétique : « sex as such is not inherited » (3). De son travail, Nettie tire des conclusions très claires sur les gonosomes déterminant la différenciation sexuelle, XY pour les mâles et XX pour les femelles : « Puisque les cellules somatiques des larves femelles contiennent 20 grands chromosomes alors que le mâle en contient 19 plus un petit, il semble clair que la détermination sexuelle se fait, non pas par un chromosome « accessoire », mais par cette différence observée dans la paire chromosomique des spermatocytes de premier ordre : les spermatozoïdes qui contiennent le petit chromosome déterminent le sexe mâle et ceux qui contiennent le grand chromosome déterminent le sexe femelle » (4). On ne

saurait être plus clair, et on s'aperçoit que ces constatations s'appliquent à d'autres insectes.

*Une découverte qui reste inconnue*

Pendant les huit années qui lui restent à vivre, Nettie continuera l'analyse des hétérochromosomes d'une cinquantaine d'insectes. Elle étudie aussi la reproduction parthénogénétique de diverses espèces de pucerons, parasites de fleurs (*Aphis rosae*, *Aphis oenotherae*), d'insectes, néoptères comme le perce-oreille (*Forficula*), diptères, moustiques et mouches (9 espèces avec XY), dont *Drosophila melanogaster*, à laquelle s'attacheront quelques années plus tard Morgan et son équipe avec le succès que l'on sait. Ses publications cessent en 1912, année où elle décède d'un cancer du sein au Johns Hopkins Hospital de Baltimore, à l'âge de 51 ans, sans avoir pu bénéficier du poste de « research professorship » qui venait d'être créé pour elle à Bryn Mawr. Sa découverte fondamentale reste à peu près inconnue, même dans la littérature anglo-saxonne. Certains expliquent pourquoi ces notions de base sur l'X et l'Y, résultat exclusif de son travail, ont été attribuées à Thomas Morgan (1856-1945) célèbre pour ses travaux sur la drosophile, ou à Edmund Wilson (1856-1939). Ils invoquent « l'effet Matthieu » (5), « on ne prête qu'aux riches », dans le monde scientifique comme ailleurs... En France, on ne la trouve mentionnée dans aucun manuel de génétique. Jusqu'en 2007, elle est restée inconnue des scientifiques. Seul, le livre d'Olivier Postel-Vinay, destiné au grand public, contient quelques pages sur sa vie et sa découverte (6). Désormais elle est enfin mentionnée dans les manuels de génétique (7).

### Joe Hin Tjio (1919-2001)

Joe Hin Tjio est né en Indonésie de parents chinois sur l'île de Java à Pekalonga, en 1919. Il y fait des études d'agronomie dans un collège hollandais au temps de la colonisation. Pendant la seconde guerre mondiale, il est emprisonné pendant trois ans dans un camp de concentration japonais.

#### *Le Caryotype humain a 46 chromosomes et non pas 48*

À la fin de la guerre, Tjio obtient une bourse pour aller en Europe et, de 1948 à 1959, il partage son temps entre l'Espagne - où il donne des cours d'agronomie à Saragosse -, et la Suède, à Lund, où il étudie les chromosomes de plantes. À la fin de l'année 1955, il travaille d'arrache-pied sur les cultures de cellules pulmonaires humaines pour obtenir des mitoses bien dispersées, permettant de compter les chromosomes. Le 22 décembre, à deux heures du matin, il acquiert la certitude que toutes les cellules contiennent 46 chromosomes et non pas 48 comme on l'estimait jusqu'alors. Comme le racontera plus tard Maj Hulten, alors étudiante au laboratoire du professeur Levan : « It was late at night before Christmas Eve when I suddenly heard the clapping sound of clogs behind me... I got mighty afraid, but recognizing it to be the diminutive Chinese visiting scientist Joe Hin Tjio, I wondered what on earth this was about... » (8). Tjio rend compte de sa trouvaille au professeur Albert Levan, son chef de service, qui décide de publier ce travail intéressant. Mais le fait que Levan mette son nom, même en second, dans la publication, paraît inacceptable à l'Indonésien. Le professeur Levan n'en tient pas compte et met son nom en second (9). Tjio, furieux, décide alors de partir aux États-Unis où il reçoit le prix Kennedy et obtient un poste au NHI à Washington. Mais par la suite, il ne fera aucun travail notable jusqu'à sa retraite, en 1992.

## Une découverte française : la trisomie 21

*Marthe Gautier*



Fig. 1 - *Marthe Gautier* (1955)

Née en 1925, Marthe Gautier est la cinquième enfant d'une fratrie de sept, dans une famille d'agriculteurs de Seine-et-Marne. Rien ne la destinait donc à une carrière médicale, si ce n'est le soutien de sa mère qui souhaitait que ses filles puissent accéder à des études supérieures, quels que fussent les sacrifices qu'il en coûtât. C'est ainsi que sa sœur aînée, Paulette, entra à la

Faculté de médecine de Paris où Marthe la rejoint en 1942. Malheureusement, alors qu'elle préparait l'internat, Paulette fut tuée en 1944, par les Allemands qui, battant en retraite, se vengeaient de leur défaite en tirant sur d'innocents civils. Marthe poursuit ses études. Elle passe l'externat, puis l'internat malgré les difficultés qui pesaient à l'époque sur les femmes dans la réussite de ce « concours » dont l'anonymat se limitait alors à l'écrit. Dans sa promotion, en 1950, sur 80 nommés, il n'y avait que deux filles ! Son internat est axé sur la pédiatrie. Durant son dernier poste, chez le professeur Robert Debré, elle s'intéresse en particulier au RAA (le Rhumatisme Articulaire Aigu est une maladie redoutable à l'époque), qui sera le sujet de sa thèse en 1955. C'est alors que Monsieur Debré lui propose d'aller chez Massel, à Harvard (Massachusetts) aux États-Unis. Depuis la Libération, ce pays exerçait une forte attraction dans le domaine scientifique, et le fait d'envoyer les étudiants prometteurs se former aux USA semblait important à Robert Debré pour développer la pédiatrie et la biologie française.

### *Le voyage d'étude aux États-Unis*

Après un voyage en bateau avec Jean Aicardi et Jacques Couvreur (l'avion était trop cher pour des boursiers), Marthe apprend à son arrivée qu'en dehors de la partie clinique, elle est aussi chargée de travailler dans un laboratoire de culture cellulaire. Les techniques y sont bien rodées, et Marthe Gautier effectue des cultures d'explants d'aorte prélevés au cours d'interventions chirurgicales. Elle co-signe même une publication et remplace la biologiste pendant ses congés de maternité, mais elle s'intéresse surtout à l'enseignement de Massel sur le rhumatisme articulaire aigu et à celui de Nadas sur les cardiopathies congénitales. A son retour en 1956, elle est mise devant le fait accompli : la place de chef de clinique chez le professeur Lelong - envisagée pour elle avant son départ - a été attribuée. Elle se retrouve alors chez le professeur Turpin qui s'intéresse surtout au « mongolisme ».

### *Le service du professeur Turpin*

En revenant du congrès de Copenhague, celui-ci désire réaliser dans son service des cultures de tissu comme celle de Tjio pour vérifier le nombre des chromosomes des enfants mongoliens, et regrette de n'avoir aucun laboratoire. Marthe propose alors de se charger des cultures puisqu'elle a appris à en faire aux USA. Mais tout était à organiser : il faut des locaux, de la verrerie, du plasma de coq, des extraits embryonnaires de poulet, du sérum humain, bref, tout ce dont on a besoin à cette époque où les laboratoires de recherche n'existaient pas et où les firmes pharmaceutiques ne vendaient que du milieu nutritif pour les cultures en *roller* destinées à la virologie. Un local est trouvé dans le pavillon Parrot de l'Hôpital Trousseau. Jacques Lafourcade, alors médecin des hôpitaux, vient parfois voir Marthe pour l'interroger sur ses travaux, s'inquiétant, avec une bienveillante ironie, du moment où les



*Fig. 2 - 1957 Service du professeur Turpin à l'hôpital Trousseau.  
Au premier rang, prof Raymond Turpin (1er à droite),  
Jacques Lafourcade (3ème à droite), Marthe Gautier (1ère à gauche)*

fibroblastes finiraient par envahir les escaliers. Marthe Gautier se procure le matériel, y compris le coq, préposé donneur de plasma, qui indisposait les alentours par son chant matutinal !, en attendant des prélèvements de tissu conjonctif d'enfants mongoliens que Monsieur Turpin obtient en 1957 après avoir fait les démarches auprès des familles et de quelques chirurgiens. Pour se mettre à l'abri de tout artefact, Marthe souhaite n'observer que des cellules en primo-culture et n'utiliser ni trypsine, ni colchicine, craignant que cette dernière provoque des remaniements.



*Les enfants mongoliens ont un chromosome en plus*

Après mille précautions, en évitant certains écueils (pas d'antibiotiques, ni de colchicine, ni de repiquages des cultures pour éviter le maximum de causes d'erreur), à partir de biopsies prélevées au décours d'interventions chirurgicales faites chez des enfants normaux, Marthe Gautier met au point la nouvelle technique dite du « choc hypotonique », qui venait d'être publiée par Tjio et Levan. Elle obtient des métaphases de bonne qualité : toutes sont à 46 chromosomes. Puis des biopsies d'enfants mongoliens lui sont procurées : pas de doute, elle découvre un petit chromosome supplémentaire dans toutes les mitoses.

Bien sûr, pour les montrer à d'autres, ou les publier, il faut photographier les métaphases, et pour cela disposer d'un photomicroscope, matériel encore rare à l'époque. Mais Jérôme Lejeune, stagiaire au CNRS et élève de Monsieur Turpin, propose à Marthe d'emporter les lames car il pourrait disposer d'un photomicroscope. Nous sommes en 1958 et Marthe s'étonne que ses résultats ne soient pas publiés rapidement. Ce n'est qu'au début de l'année 1959 que deux publications sont rédigées et présentées en hâte à l'Académie des Sciences, qui ont l'avantage d'être immédiatement portées à la connaissance du monde scientifique (10) (11). Marthe n'en est prévenue qu'à la dernière minute. La présentation est rédigée comme suit : Lejeune J, Gauthier Marie, Turpin R. « Les chromosomes humains en culture de tissus », *C.R. Hebd. Séances Acad Sci (Paris)*. Elle comprend le peu de cas qu'on fait d'elle à présent : elle est en deuxième position, elle ne s'est jamais prénommée Marie et il n'y a pas de h dans le nom de la grande famille Gautier...

Comme elle est une femme forte et que, de toutes façons, son désir de faire de la cardio-pédiatrie n'a pas changé, elle quittera

le service un peu plus tard sans chercher à faire valoir le mérite qu'elle avait eu à mettre au point les cultures et à avoir vu, la première, le chromosome supplémentaire. Mais autour d'elle parmi ses pairs, nombreux se sont rendu compte de l'injustice qui lui était faite. On peut s'étonner aujourd'hui que Marthe Gautier n'ait pas tenté de réagir, ce qui paraît normal à présent où les droits des femmes sont infiniment plus respectés. Mais ils ne pesaient pas lourds alors, et Monsieur Turpin souhaitait sans aucun doute avoir Jérôme Lejeune comme élève et successeur. Ceux qui savaient s'étonnaient auprès de Marthe, l'encourageant à dire la vérité sur cette découverte. Marthe répondait qu'elle avait tout préparé et qu'on saurait... après sa mort. Ce n'est que sur les instances de ses amis qu'elle s'est décidée, à l'occasion du cinquantenaire de cette découverte française, à publier son histoire telle qu'elle l'a vécue (12).

### *Le cinquantenaire*

En 2009, une plaque est posée à l'hôpital Trousseau avec les enfants du professeur Raymond Turpin, car leur père avait été peu à peu lui aussi évincé par la Fondation Lejeune de cette découverte de la trisomie 21 qui pourtant avait eu lieu dans son service. Pour ce cinquantenaire, Marthe réunit quelques généticiens anglais ayant fait d'autres découvertes à la même époque, entre autres Peter Harper, généticien et historien de la génétique, auteur, entre autres, d'un remarquable livre sur les débuts de la cytogénétique et l'histoire des pionniers (13), et Patricia Jacobs qui, la même année, avait découvert l'anomalie du syndrome de Klinefelter (47, XXY).

### *Les Assises de génétique à Bordeaux*

Du fait de cette reconnaissance, quelques années plus tard, en 2014, aux Assises de Génétique qui ont lieu à Bordeaux, le comité d'administration de la Société Française de Génétique décide de remettre à Marthe Gautier « le Grand Prix de la Génétique » à la suite d'une présentation de sa part sur le

sujet. A 88 ans, elle hésite beaucoup à faire ce voyage mais finit pas accepter, car un de ses neveux (de la grande famille Gautier qui se réunit tous les ans) habite dans cette ville. Mais le matin du 31 janvier 2014, dernière journée des Assises, quand Marthe Gautier se présente pour entrer dans la salle de conférence, elle est accueillie



Fig. 3 - Alain Bernheim rend visite à Marthe.

par deux huissiers de justice dépêchés par la Fondation Lejeune qui veulent l'empêcher de parler, ou contrôler le contenu de sa présentation. C'est alors que l'organisateur des Assises à Bordeaux, le professeur Didier Lacombe, de peur d'un éventuel, mais très improbable, scandale, prend cette décision invraisemblable, non seulement d'empêcher Marthe Gautier de parler, mais même de la laisser entrer dans l'amphithéâtre où avaient lieu les présentations ! Une partie des généticiens, surtout ceux qui avaient organisé cette remise de médaille, est consternée, d'autant qu'ils avaient prévenu les journalistes de cette petite cérémonie. En conséquence, il s'ensuivit les jours suivants un maelstrom dans la presse française et internationale, y compris la presse scientifique, comme *Nature* (14) entre autres. Quelques jours plus tard, de retour chez elle à Paris, Marthe Gautier aura le plaisir de recevoir Alain Bernheim (Fig. 3) l'un des généticiens ayant eu l'idée de la remise du « Grand Prix de la Génétique ». Il venait lui remettre la médaille (Fig. 4).



Fig. 4 - La médaille acquise pour la cérémonie du Grand Prix et remise en catimini par Alain Bernheim

**Patricia Jacobs**

Cette généticienne écossaise a découvert la présence d'un chromosome X surnuméraire chez les sujets atteints de syndrome de Klinefelter au moment même où Marthe Gautier découvrait la trisomie 21. Son histoire, on va le voir, est à l'opposé exact de celle de Marthe : née en 1934, elle a 24 ans quand Michael Court Brown, alors directeur des recherches sur les effets des radiations, la recrute comme scientifique pour étudier les chromosomes dans les leucémies radio-induites. Il l'envoie d'abord se former à Harwell et Oxford où, pendant quatre mois, elle s'initie à la cytogénétique des mammifères avec Charles Ford, et aux cultures de moelle osseuse avec Lazlo Lajta. A son retour, les leucémiques n'étant pas très nombreux, elle travaille sur des prélèvements divers. Un endocrinologue, le docteur John Strong, lui confie le prélèvement d'un sujet atteint du syndrome de Klinefelter. Nous sommes au début de l'été 1958. Les mitoses ne sont pas fameuses, mais il semble bien qu'il y ait quarante-sept chromosomes chez ce sujet. Patricia Jacobs part en vacances pour laisser décanter cette découverte, en demandant à Muriel Brunton, sa jeune technicienne de 16 ans, de lui préparer des lames du malade et de quelques témoins sans indication afin qu'elle puisse les regarder en aveugle à son retour. Quand elle les examine, elle trouve non pas un mais deux lots de lames avec 47 chromosomes ! Elle se dit alors qu'elle s'est trompée et qu'il devait s'agir d'un artefact. Mais, toute souriante et très consciente de son stratagème, Muriel lui explique qu'elle a préparé deux plateaux de lames à partir de ce même malade. Cette fois, Patricia se prend au jeu et après plusieurs heures acquiert la conviction que ce sujet, et lui seul, a bien quarante-sept chromosomes. Elle en fait part à Court Brown qui voit immédiatement l'importance de cette découverte et

l'oblige à rédiger elle-même un article qui sera publié dans *Nature* cinq semaines plus tard [15]. Par la suite, munie de sa célébrité qui restera toujours modeste, elle partira à Hawaï (USA) à l'Université d'Honolulu où elle met au point avec son équipe le diagnostic prénatal. A présent, elle est revenue en Angleterre, à l'Université de Salisbury où elle est encore en activité. En 2007, scandalisée par le traitement réservé à Marthe et apprenant que Jérôme Lejeune est en voie de béatification, elle écrit plusieurs fois au pape pour lui faire part de la conduite indélicate de ce membre de l'académie pontificale.

### Épilogue

Comment ne pas terminer cette évocation des débuts de la cytogénétique sans mentionner et recommander un livre (16) qui vient de sortir en librairie : *Ce qui nous revient* écrit par Corinne Royer (Lauréate du prix Terre de France/la montagne en 2012 pour *La vie contrariée de Louise*). L'auteure, au-delà de son roman, a parfaitement perçu l'histoire de Marthe Gautier, et l'injustice dont elle a été victime à deux reprises : d'abord au moment de la découverte de la trisomie 21, ensuite aux Assises de Génétique de Bordeaux en 2014, au cours desquelles, du fait de la présence d'huissiers, l'interdiction par l'organisateur de lui laisser faire sa présentation et même de pénétrer dans la salle de conférences a entraîné l'indignation de la presse française et étrangère.

### BIBLIOGRAPHIE

- MADDOX B. *Rosalind Franklin. The dark lady de l'AND*, Harper Collins publishers Ltd, New Ed 2003, 400 p.
- MAIENSCHIN J. "What determines sex ? A study of converging approaches, 1880-1916", *Isis*, 1984, 75, 457-480.
- WILSON E.B. *The cell in development and inheritance*, 2nd ed., New York, MacMillan, 1900.

- STEVENS N.M. *Studies in spermatogenesis with especial referene to the « accessory chromosome »*, Washington DC, Carnegie Institution Publication, 1906, n° 36, part 2.
- MERTON R.K., “The Matthew effect in science”, *Science*, 1968, 159, 56–63.
- POSTEL-VINAY O., *La revanche du chromosome X*, Paris, Lattès, 2007, 440 p.
- GILGENKRANTZ S., « Nettie Maria Stevens (1861-1912 »), *Med Sci (Paris)*, 2008, 24, 874-878.
- HULTÉN M., “ Number, band and recombinaison of human chromosomes : Historical anecdotes from a swedish student”, *Cytogenet. Genome Res.*, 2002, 96, 14-19.
- TJIO J.H., LEVAN A., “The chromosome number of man”, *Hereditas*, 1956, vol. 42, 1-6.
- LEJEUNE J, GAUTHIER M, TURPIN R., « Les chromosomes humains en culture de tissus », *CR Acad Sci*, 1959, 248, 602-603.
- LEJEUNE J., GAUTHIER M., TURPIN R., « Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens », *CR Acad Sci*, 1959, 248, 1721-1722.
- GAUTIER M., « Cinquantenaire de la trisomie 21. Retour sur une découverte », *Médecine/Sciences*, 2009, 25, 311-316.
- HARPER P. S. *First years of human chromosomes. The beginnings of human cytogenetics*, Scion publishing Ltd, 2006, 182 p.
- CASASSUS B., « Down’s syndrome discovery dispute resurfaces in France », *Nature*, 11/02/14
- JACOBS P.A., STRONG J.A., “A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism”, *Nature*, 1959, 183, 302-303.
- ROYER C., *Ce qui nous revient*, Actes sud littérature, Nîmes, 2019, 272 p.

### RÉSUMÉ

*La cytogénétique va avoir bientôt cent ans. Elle est de plus en plus supplantée par les séquenceurs à haute fréquence et la bioinformatique. Sont étudiés ici quelques pionniers avec leur découverte et les controverses qu’elles ont parfois suscitées : Nettie Stevens et le chromosome Y, Joe Hin Tjio et le nombre de chromosomes de 46 dans l’espèce humaine, Marthe Gautier et la trisomie 21 dans le «mongolisme», enfin Patricia Jacobs pour le caryotype XXY dans le syndrome de Klinefelter.*

LA CYTOGÉNÉTIQUE, HISTOIRE DE QUELQUES PIONNIERS  
DANS UNE DISCIPLINE EN PLEINE MUTATION

SUMMARY

*Cytogenetics will soon be one hundred years old. It is increasingly supplanted by very high throughput sequencers. Here are studied some pioneers with their discovery and the controversies they sometimes aroused : Nettie Stevens and the chromosome Y, Joe Hin Tjio and the number of 46 chromosomes in the human species, Marthe Gautier and trisomy 21 in the Down Syndrome, Patricia Jacobs for the XXY karyotype in Klinefelter syndrome.*