

M/S : médecine sciences



Nouvelles données en génétique chromosomique **New developments in cytogenetics**

Catherine Turleau and Michel Vekemans

Volume 21, Number 11, novembre 2005

Maladies génétiques

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/011959ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Turleau, C. & Vekemans, M. (2005). Nouvelles données en génétique chromosomique. *M/S : médecine sciences*, 21(11), 940–946.

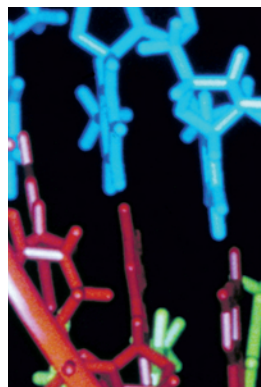
Article abstract

Novel methods allowing to analyze the human genome make it possible to assess old questions such as the molecular basis of structural chromosome anomalies and the diathesis to aneuploidy. The architecture of the human genome as unravelled by the human genome sequencing project allows to explain the recurrence of microdeletions and microduplications caused by a non allelic homologous recombination involving segmental duplications created during the evolution of primates. This structural feature of the human genome is associated with a novel class of genetic diseases called genomic disorders as opposed to genetic diseases due to gene mutations. The study of the parental and cellular origin of aneuploidy shed new light on the different mechanisms controlling meiosis in man and woman. In addition it contributes to define the role of maternal age and genetic recombination on the behavior of chromosomes during meiosis. These new data greatly contribute to our understanding of human chromosomal diseases.

Nouvelles données en génétique chromosomique

Catherine Turleau, Michel Vekemans

> Les méthodes modernes d'analyse du génome ont permis d'aborder des questions posées de longue date telles que les bases moléculaires des anomalies chromosomiques de structure ou la diathèse (prédisposition) aux aneuploïdies. L'architecture du génome révélée par le séquençage permet d'expliquer la récurrence de micro-remaniements par échange homologue non-allélique entre des répétitions segmentaires formées au cours de l'évolution des primates. Cette particularité structurale du génome a conduit à l'individualisation d'une nouvelle classe de maladies génétiques appelées désordres génomiques par opposition aux maladies géniques dues à des mutations intragéniques. L'étude de l'origine parentale et cellulaire des aneuploïdies éclaire d'un jour nouveau les mécanismes de contrôle de la méiose différents chez l'homme et chez la femme, ainsi que le rôle majeur de l'âge maternel et de la recombinaison pour la répartition méiotique correcte des chromosomes. Ces nouvelles données apportent des clés essentielles pour la compréhension des pathologies chromosomiques chez l'homme. <



Service de Cytogénétique et
Inserm U.393, Hôpital Necker-
Enfants Malades, 149, rue de
Sèvres, 75743 Paris Cedex 15,
France.

vekemans@necker.fr

Répétitions segmentaires, duplicons ou *low copy repeats* (LCR)

Syndromes de gènes contigus

Les premiers syndromes par microdélétion/duplication ou syndromes de gènes contigus [6] ont été décrits dès 1978 grâce aux techniques de cytogénétique de haute résolution. Ces remaniements de petite taille, inférieure à 5 Mb, le plus souvent, sont associés de façon spécifique à des syndromes cliniques décrits indépendamment de l'anomalie chromosomique. Le phénotype anormal résulte d'un dosage inapproprié de certains gènes dans une région critique. Ce déséquilibre peut résulter d'un mécanisme structurel (délétion ou duplication) ou fonctionnel (empreinte ou disomie uniparentale). Les exemples les plus connus des syndromes microdélétionnels incluent le syndrome de Prader-Willi (PWS) en 15q11-q13, le syndrome de Williams en 7q11, le syndrome de Smith-Magenis (SMS) en 17p11.2, ou le syndrome de DiGeorge/vélocardiofacial (DG/VCFS) en 22q11.2. La découverte de ces déséquilibres spécifiques a ouvert un champ nouveau de la pathologie chromosomique entraînant le développement de nouvelles techniques diagnostiques fondées sur l'hybridation *in situ* révélée par fluorescence (FISH) et ouvrant de nouvelles voies de recherche. Ces microdélétions/duplications surviennent habituellement *de novo* avec un taux de mutation élevé dans la population générale. Cette observation suggérait fortement l'existence de facteurs favorisant leur survenue. Le clonage des points de cassure de certains de ces syndromes microdélétionnels a mis en évidence des répétitions d'un type parti-

Deux des évolutions marquantes de ces dernières années en cytogénétique ont été l'identification des bases moléculaires de certains remaniements de structure récurrents [1, 2] et celle des mécanismes à l'origine des aneuploïdies¹. Ces évolutions ont conduit d'une part à l'individualisation d'une nouvelle classe de maladies génétiques, les désordres génomiques, qui regroupent des maladies mendéliennes, des syndromes de gènes contigus et d'autres types de remaniements chromosomiques [3, 4] (Tableau 1) et d'autre part, à une meilleure compréhension de l'origine et de la formation des aneuploïdies [5] qui constituent avec les désordres génomiques la première cause connue de handicap mental et physique.

Article reçu le 30 juin 2005, accepté le 2 septembre 2005

¹ Les aneuploïdies correspondent à toute déviation du nombre des chromosomes par rapport à un multiple exact de l'état haploïde (23 chromosomes chez l'homme). Elles comprennent les trisomies et les monosomies.

culier que l'on a appelé CMT1A-REP et SMS-REP sur le chromosome 17, BP1-4 sur le 15, LCR sur le 22... [7]. Ces éléments très particuliers, appelés répétitions segmentaires, duplons ou encore LCR (*low-copy repeats*) représentent au moins 5 % de notre génome et constituent la base moléculaire de ces remaniements intrachromosomiques récurrents.

Caractéristiques des répétitions segmentaires

Ce sont des blocs d'ADN de 1 à 400 kb de longueur, formés de segments génomiques présents en plus d'une copie dans le génome et qui ont un degré remarquable d'identité de séquence (95-99 %). Ces blocs peuvent être intrachromosomiques, spécifiques d'un chromosome, ou interchromosomiques situés sur des chromosomes différents. Certaines régions du génome, plus particulièrement les régions péri-centromériques et subtélomériques des chromosomes, sont enrichies en ce type de séquences [8].

Structure des répétitions segmentaires

À la différence des autres séquences répétées du génome humain, ces segments reproduisent la structure génomique complète ou partielle de gènes connus, ce qui suggère une transposition récente à partir d'une autre région du génome. Ils ont l'aspect d'un ADN normal et, à première vue, ne sont pas facilement identifiables en tant que séquences répétées. Ces grands segments génomiques sont dits paralogues car ils dérivent d'une duplication au sein d'une même espèce, alors que des gènes dérivant d'un même gène ancestral observés dans des espèces différentes sont dits orthologues. La structure des duplons peut être assez simple ou complexe, composée de différents modules dupliqués/transposés à partir de chromosomes différents, puis à nouveau dupliqués et remaniés [9] (Figure 1). Par hybridation *in situ* sur différents génomes et comparaison de séquences, il a été montré que ces blocs se sont formés par transposition duplicative tout au long de l'évolution des primates, c'est-à-dire au cours des dernières 40 millions d'années [10].

Remaniements chromosomiques liés aux duplons

La forte homologie de séquence des répétitions segmentaires en font un substrat moléculaire de recombinaison homologue non-allélique (NAHR). Cette recombinaison anormale entre des segments répétés spécifiques d'une région ou d'un chromosome entraîne la perte ou la duplication du segment génomique compris entre les deux duplons et explique la récurrence de certaines pathologies. Différents facteurs incluant la taille des répétitions, l'intervalle qui les séparent, leur degré d'homologie et leur orientation relative influencent la probabilité de misappariement et le type de remaniement généré. D'une façon générale, plus les segments sont grands et plus leur degré d'homologie est élevé, plus la probabilité de survenue d'un échange anormal est grande. Par exemple, le syndrome microdélétionnel le plus fréquent (1/4 000 naissances), la délétion 22q11 responsable du syndrome de DiGeorge/VCF, est engendré par des blocs de répétitions de taille supérieure à 300 kb et dont l'identité de séquence atteint 99,7 % [11].

Une NAHR entre deux répétitions segmentaires intrachromosomiques de même orientation va entraîner une délétion ou une duplication du segment intermédiaire avec une fréquence théoriquement égale (Figure 2A). En fait, on détecte beaucoup plus de délétions que de duplications, peut-être du fait d'un retentissement moindre sur le phénotype. Si les séquences sont en orientation opposée, une NAHR peut entraîner une inversion du segment intermédiaire (Figure 2B). Ces inversions sans conséquence phénotypique sont effectivement retrouvées dans la population générale et

Maladies	Localisation	Remaniement		Répétition		
		Type	Taille (kb)	Taille(kb)	% identité	Orientation
Charcot-Marie-Tooth (CMT1A)	17p12	dup	1400	24	98,7	dir
Neuropathie héréditaire sensible à la pression (HNPP)	17p12	del	1400	24	98,7	dir
Neurofibromatose (NF1)	17q11.2	del	1500	85		dir
Hémophilie A	Xq28	inv	300-500	9,5	99,9	inv
Williams-Beuren	7q11.2	del, inv	1600	> 320	98	complexe
Prader-Willi	15q11q13	del	3500	> 500		complexe
Angelman	15q11q13	del	3500	> 500		complexe
Smith-Magenis	17p11.2	del	4000	~ 250	98	complexe
DiGeorge/VCF	22q11.2	del	3000/1500	~ 225-400	97-98	complexe
inv dup(15)(q11q13)		inverted dup		> 500		complexe
inv dup(22)(q11.2)		inverted dup		~ 225-400	97-98	complexe
inv dup(8p)		inverted dup		~ 400	95-97	inv

Tableau 1. Exemples de désordres génomiques (d'après [4]).

chez les parents des enfants porteurs de déséquilibres de la même région [12]. La formation de petits chromosomes métacentriques surnuméraires dérivés du 15 et du 22 correspond également à des NAHR entre des séquences en orientation inverse au niveau de duplons (Figure 2C).

Remaniements interchromosomiques et non-récurrents

Des études plus récentes ont montré que les répétitions segmentaires ou d'autres éléments de l'architecture du génome peuvent aussi être à l'origine de remaniements interchromosomiques récurrents [13, 14]. Un certain nombre de remaniements non-récurrents ont aussi comme base moléculaire des duplons [15].

Aneuploïdies

Origine parentale et cellulaire des aneuploïdies

Au cours des dernières années, les polymorphismes de l'ADN ont été utilisés pour déterminer l'origine parentale et cellulaire des différentes aneuploïdies [16].

Pour les monosomies, une information n'est disponible que pour la monosomie X qui est en pratique la seule monosomie observée à la naissance. Plusieurs études sur l'origine de la monosomie X ont montré que, dans 80 % des cas, le chromosome X conservé était d'origine maternelle [17]. Par voie de conséquence, le chromosome Y ou le chromosome X d'origine paternelle est perdu au cours de la méiose ou plus vraisemblablement dans les premières divisions du zygote. Les résultats des études menées sur les fausses couches sont identiques. Cela suggère qu'il

n'existe pas de différence dans la survie de l'embryon/fœtus monosomique en fonction de l'origine parentale du chromosome X [18].

L'origine de la trisomie 21 a été la plus étudiée (Tableau II). Le résultat de ces études montre que 90 % des trisomies 21 résultent d'une erreur au cours de la méiose maternelle. Environ 10 % des cas résultent d'une erreur paternelle et dans 2 % des cas il existe une nondisjonction mitotique postzygotique [19]. En outre, la fréquence et peut-être le mécanisme de nondisjonction varient en fonction du contexte gamétique puisque dans l'ovocyte, une erreur de première division méiotique (MI) est trois fois plus fréquente qu'une erreur de deuxième division méiotique (MII), tandis qu'elles sont de fréquence égale dans les spermatocytes [20].

L'origine parentale et méiotique des autres aneuploïdies a fait également l'objet de plusieurs investigations (pour revue voir [5]). Deux grands principes semblent émerger. Premièrement, il existe une grande variation d'une trisomie à l'autre concernant l'origine parentale du chromosome additionnel. Par exemple, les erreurs d'origine paternelle touchent 50 % des 47, XXY, mais seulement 5-10 % des autres trisomies. Elles sont pratiquement absentes dans les trisomies 16. Deuxièmement, la proportion d'erreurs de MI ou de MII varie d'un chromosome à l'autre. Par exemple, parmi les trisomies d'origine maternelle, la totalité des trisomies 16 et un tiers des polysomies X résultent d'une erreur de première division méiotique, tandis que 50 % des trisomies 18 résultent d'une erreur de deuxième division méiotique.

Mécanismes méiotiques

Warren a été le premier à montrer qu'une diminution de la recombinaison génétique était associée à la nondisjonction [21]. Depuis, un grand nombre de laboratoires ont confirmé cette observation. Les études les plus détaillées concernent les trisomies 15, 16, 18 et 21 d'origine maternelle, ainsi que celles impliquant les chromosomes sexuels et les trisomies 21 ou le génotype XXY d'origine paternelle. Cette diminution de recombinaison varie considéra-

blement d'un chromosome à l'autre. Par exemple, la réduction est très prononcée dans le syndrome XXY d'origine paternelle. En effet, dans ce cas, la carte génétique de la région pseudo-autosomique est réduite de 50cM à 10cM [22]. Pour d'autres trisomies (comme la trisomie 15), l'effet est moindre [23].

Deux phénomènes peuvent être responsables de cette diminution de recombinaison. Tout d'abord, il peut exister des situations où aucune recombinaison n'est observée. Ensuite, la nature de la diminution peut être complexe. Ainsi, pour un bivalent présentant habituellement trois chiasmata, outre une réduction du nombre des chiasmata, la disposition de ceux-ci sur le bivalent peut être atypique. En fait, les deux phénomènes sont observés bien que leurs contributions respectives varient en fonction du chromosome impliqué. Par exemple, une absence d'échange (ou une absence d'appariement) est observée dans environ 40 % des cas de trisomie 21 résultant d'une erreur maternelle en première division méiotique. Cela est également observé dans le cas de la trisomie 21 et du syndrome XXY d'origine paternelle ainsi que dans le cas des trisomies 21, 15, 18 ou les polysomies X d'origine maternelle. Mais dans les autres cas de trisomie 21 résultant d'une erreur maternelle de première division méiotique, il existe une disposition anormale des échanges sur le bivalent [19]. Par exemple, lorsqu'un seul échange est présent, cet échange est habituellement positionné de façon

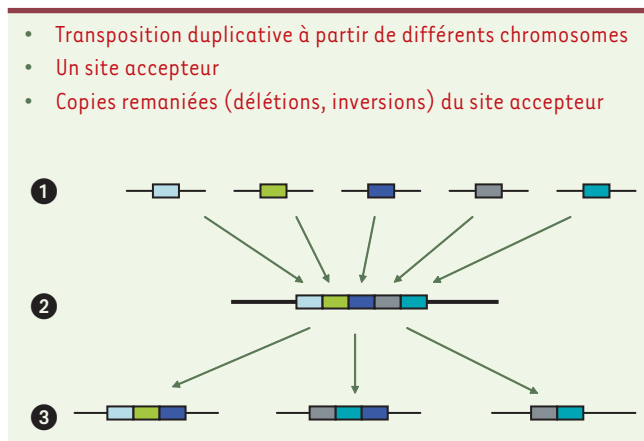


Figure 1. Mécanisme en deux étapes proposé pour expliquer la formation de répétitions segmentaires. Dans un premier temps des segments génomiques dupliqués à partir de différents chromosomes s'accumulent au niveau d'un site accepteur où ils forment une mosaïque de séquences dupliquées. Plus tard, au cours de l'évolution des primates, ces blocs complexes sont eux-mêmes dupliqués et transposés au niveau d'autres régions où ils seront retrouvés sous une forme plus ou moins remaniée (d'après [9]).

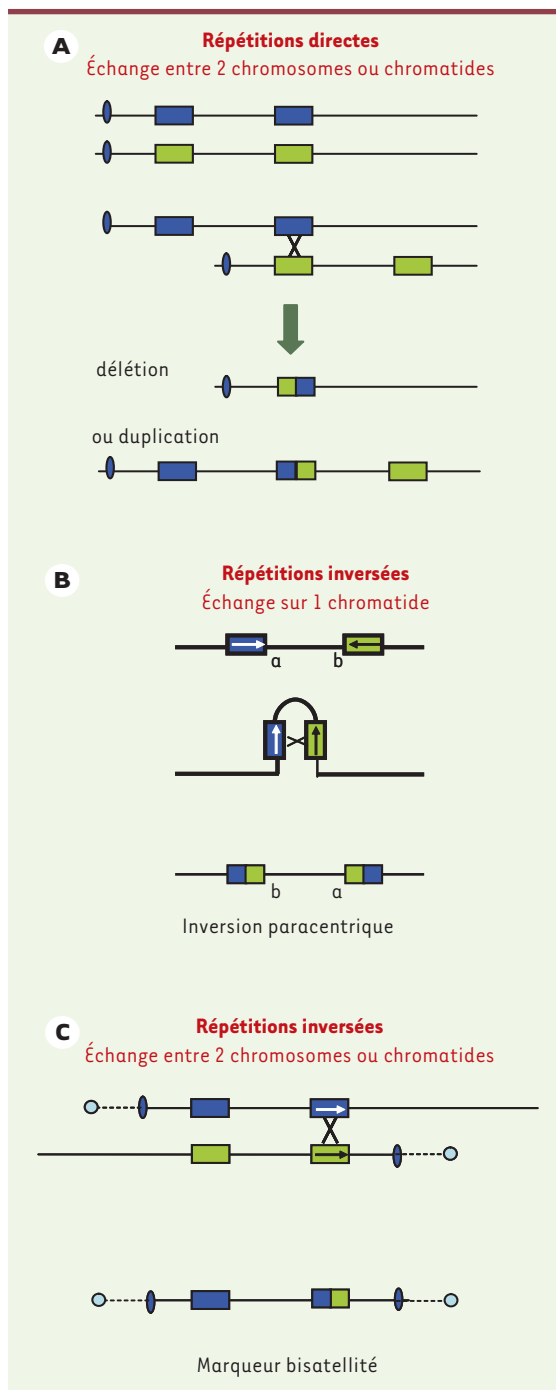


Figure 2. **A.** Un échange entre des séquences homologues non-alléliques en orientation directe, distantes de quelques kilobases à plusieurs mégabases, entraîne une délétion ou une duplication du segment intermédiaire. **B.** Un échange entre des séquences homologues non-alléliques en orientation inverse sur une même chromatide entraîne la formation d'une inversion paracentrique. **C.** Un échange entre des séquences en orientation inverse entre deux chromatides entraîne la formation d'un chromosome dicentrique. Si les chromosomes impliqués sont des acrocentriques, l'élément formé sera porteur d'un satellite à chaque extrémité.

télomérique rendant le bivalent très instable sur la plaque équatoriale. Cela est également observé dans les trisomies 16. Enfin, outre une absence de recombinaison ou une disposition inhabituelle des échanges, les études concernant la trisomie 21 montrent également un excès de recombinaison péri-centromérique dans les non-disjonctions classées comme des erreurs résultant d'une erreur de deuxième division méiotique. Il est possible que cet excès de recombinaison péri-centromérique produise un enchevêtrement chromosomique entraînant une non-disjonction de première division méiotique de l'ensemble du bivalent [24]. Celui-ci se sépare ensuite de manière équationnelle mimant ainsi une non-disjonction de deuxième division méiotique alors que l'erreur méiotique s'est en réalité produite au cours de la première division méiotique (Figure 3). Il a aussi été proposé que ces « échanges » péri-centromériques puissent interférer avec la cohésion des chromatides-sœurs causant une division prématurée des chromatides en première division méiotique. Si ces chromatides migrent ensuite vers le même pôle cellulaire en première et deuxième division méiotique, un gamète disomique résultant apparemment d'une erreur de deuxième division méiotique sera produit. Bien que cela soit le cas pour la trisomie 21, des études plus récentes montrent que le chromosome 18 et les chromosomes sexuels se comportent différemment. En somme, toutes ces études montrent bien que la relation entre anomalie de recombinaison et non-disjonction est complexe. Alors que plusieurs laboratoires faisaient appel aux techniques de biologie moléculaire, d'autres investigateurs ont utilisé les techniques de cytogénétique classique ou moléculaire pour analyser directement la ségrégation méiotique des chromosomes. Ces études portaient sur les ovocytes et avaient pour but de déterminer si les erreurs de première division méiotique résultaient d'une non-disjonction ou d'une division prématurée des chromatides-sœurs [25]. Les études les plus récentes montrent que ce deuxième mode de ségrégation des chromosomes, d'abord contesté, est bien réel, mais il n'explique qu'environ un tiers des erreurs méiotiques. En outre, cette proportion varie en fonction de l'âge et des chromosomes impliqués [26, 27].

Cause des aneuploïdies

Après de nombreuses études, l'âge maternel reste le seul facteur causal dont la démonstration ait été faite dans la trisomie et l'aneuploïdie. Cette relation a été décrite par Penrose il y a plus de 60 ans,

Trisomie	Origine (%)				
	Méiotique				Mitotique
	Paternelle		Maternelle		
	MI	MII	MI	MII	
15	-	15	76	9	-
16	-	-	100	-	-
18	-	-	33	56	11
21	3	5	65	23	4
XXY	46	-	38	14	2
XXX	-	6	60	16	18

Tableau II. Origine des trisomies. MI : méiose I ; MII : méiose II (adapté de [5]).

bien avant que la base chromosomique du syndrome de Down ne soit élucidée [28]. L'augmentation de la fréquence de la trisomie 21 à la naissance est d'abord modérée, passant de 0,05 % à l'âge de 20 ans jusqu'à 0,1 % à 30 ans. Elle est ensuite beaucoup plus rapide, passant de 0,25 % à 35 ans jusqu'à 3 % à 45 ans, suggérant qu'il existe deux composantes à cet effet, l'une qui est indépendante de l'âge maternel et l'autre qui en est dépendante. Par la suite, l'étude des autres trisomies observées dans l'espèce humaine a montré que la grande majorité d'entre elles étaient également influencées par l'âge maternel. Dans l'ensemble, l'importance de cet effet de l'âge maternel est considérable puisqu'à 25 ans, environ 2 % des grossesses sont trisomiques, mais à 40 ans deux grossesses sur trois sont aneuploïdes [29]. En outre, l'effet est spécifique du chromosome impliqué. Par exemple, l'effet de l'âge maternel est important pour les trisomies impli-

quant les plus petits chromosomes mais est absent pour les plus grands. Enfin la trisomie 16 se comporte de façon particulière dans cette relation puisque sa fréquence augmente de façon linéaire avec l'âge maternel (la composante indépendante de l'âge maternel est apparemment absente) et non pas de façon exponentielle comme c'est le cas pour la plupart des autres trisomies. Les études ont également porté sur les cas de trisomie en mosaïque et ceux présentant une double trisomie. En effet, l'incidence de ces trisomies est aussi affectée par une augmentation de l'âge maternel, l'effet étant le plus important pour les cas de double trisomie [30]. En dépit de ces avancées, la base biologique de cet effet de l'âge maternel reste largement inconnue. Les études de l'origine parentale des aneuploïdies montrent que cet effet est lié aux erreurs d'origine maternelle et non à celles d'origine paternelle. Il semble donc clair que l'ovaire et non pas l'utérus soit la source de cet effet de l'âge maternel. En outre, les études semblent indiquer que la première division méiotique est particulièrement vulnérable. Un modèle récent propose donc l'existence de deux événements. Le premier est indépendant de l'âge maternel puisqu'il survient dans l'ovaire fœtal et implique la formation d'un biva-

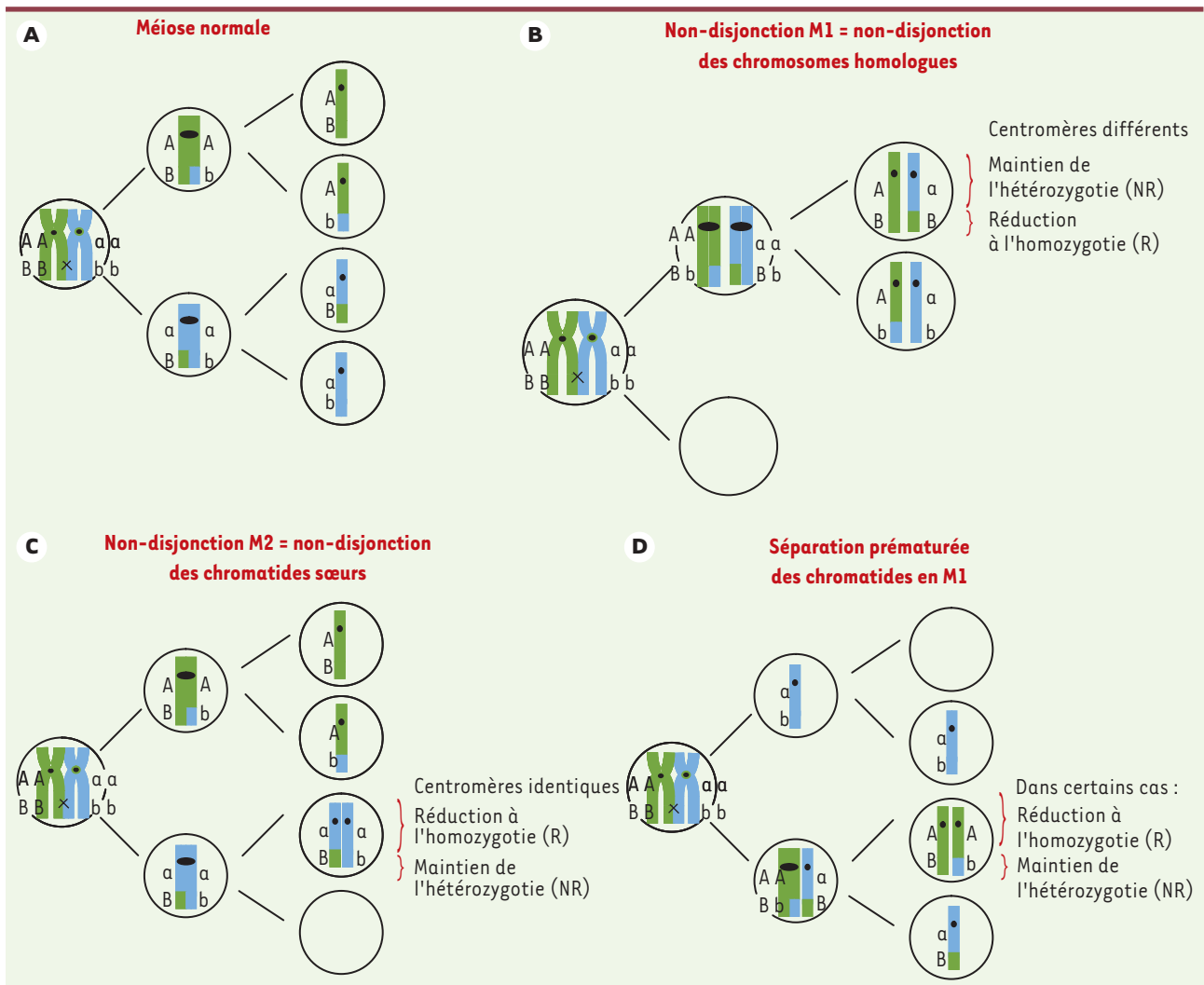


Figure 3. A. Méiose normale. B, C, D. Différents mécanismes de formation des aneuploïdies lors de la méiose.



lent instable. Le second évènement est dépendant de l'âge maternel. Il survient dans l'ovaire adulte même lorsque le bivalent est stable [31].

Outre l'âge maternel, un grand nombre de facteurs génétiques ou de l'environnement ont également été incriminés dans la diathèse² aux aneuploïdies. Par exemple, une association entre métabolisme des folates et non-disjonction a été proposée [32]. En particulier, l'étude de la fréquence d'un polymorphisme de la MTHFR, une enzyme impliquée dans le métabolisme des folates, a montré un excès d'hétérozygotes et d'homozygotes pour ce polymorphisme chez les mères d'enfants trisomiques. Des résultats semblables ont été obtenus pour une autre enzyme, la MTRR [33]. Enfin, la présence combinée d'un polymorphisme pour ces deux enzymes semble augmenter la force de cette association. Ces études semblent indiquer qu'une méthylation anormale pourrait être un facteur de risque de non-disjonction et qu'un supplément en acide folique pourrait atténuer ce risque de façon significative. Malheureusement des études plus récentes viennent infirmer cette hypothèse [34].

Conclusions

Les développements de la cytogénétique moléculaire, qui vont des techniques maintenant courantes de FISH jusqu'à la CGH (*comparative genomic hybridisation*)-array, ont fait l'objet de plusieurs revues [35, 36]. Ils sont déterminants pour l'évolution de notre discipline. Mais ces progrès techniques, quelle que soit leur dimension, ne doivent pas faire oublier les objectifs sous-jacents qui sont la compréhension des mécanismes de survenue des anomalies chromosomiques. Cette connaissance reste indispensable dans un objectif de prévention.

SUMMARY

New developments in cytogenetics

Novel methods allowing to analyze the human genome make it possible to assess old questions such as the molecular basis of structural chromosome anomalies and the diathesis to aneuploidy. The architecture of the human genome as unravelled by the human genome sequencing project allows to explain the recurrence of microdeletions and microduplications caused by a non allelic homologous recombination involving segmental duplications created during the evolution of primates. This structural feature of the human genome is associated with a novel class of genetic diseases called genomic disorders as opposed to genetic diseases due to gene mutations. The study of the parental and cellular origin of aneuploidy shed new light on the different mechanisms controlling meiosis in man and woman. In addition it contributes to define the role of maternal age and genetic recombination on the behavior of chromosomes during meiosis. These new data greatly contribute to our understanding of human chromosomal diseases.

RÉFÉRENCES

- Eichler EE. Masquerading repeats : paralogous pitfalls of the human genome. *Genome Res* 1998 ; 8 : 758-62.
- Ji Y, Eichler EE, Schwartz S, Nicholls RD. Structure of chromosomal duplicons and their role in mediating human genomic disorders. *Genome Res* 2000 ; 10 : 597-610.

- Lupski JR. Genomic disorders : structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends Genet* 1998 ; 14 : 417-22.
- Stankiewicz P, Lupski JR. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends Genet* 2002 ; 18 : 74-82.
- Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human : the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001 ; 2 : 280-91.
- Schmickel RD. Contiguous gene syndromes : a component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 1986 ; 109 : 231-41.
- Emanuel BS, Shaikh TH. Segmental duplications : an expanding role in genomic instability and disease. *Nat Rev Genet* 2001 ; 2 : 791-800.
- Bailey JA, Gu Z, Clark RA, et al. Recent segmental duplications in the human genome. *Science* 2002 ; 297 : 1003-7.
- Horvath JE, Bailey JA, Locke DP, Eichler EE. Lessons from the human genome : transitions between euchromatin and heterochromatin. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 2215-23.
- Samonte RV, Eichler EE. Segmental duplications and the evolution of the primate genome. *Nat Rev Genet* 2002 ; 3 : 65-72.
- Bailey JA, Yavor AM, Viggiano L, et al. Human-specific duplication and mosaic transcripts : the recent paralogous structure of chromosome 22. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 83-100.
- Giglio S, Broman KW, Matsumoto N, et al. Olfactory receptor-gene clusters, genomic-inversion polymorphisms, and common chromosome rearrangements. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 874-83.
- Edelmann L, Spiteri E, Koren K, et al. AT-rich palindromes mediate the constitutional t(11;22) translocation. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 1-13.
- Giglio S, Calvari V, Gregato G, et al. Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor-gene clusters mediate the recurrent t(4;8)(p16 ; p23) translocation. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 276-85.
- Shaw CJ, Lupski JR. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders : the genomic basis of disease. *Hum Mol Genet* 2004 ; 13 : R57-64.
- Chakravarti A, Majumder PP, Slauchaupt SA, et al. Gene-centromere mapping and the study of non-disjunction in autosomal trisomies and ovarian teratomas. In : Hassold T, Epstein C, eds. *Molecular and cytogenetic studies of non-disjunction*. New York : Alan R. Liss, 1989 : 45-79.
- Jacobs P, Dalton P, James R, et al. Turner syndrome : a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet* 1997 ; 61 : 471-83.
- Hassold T, Pettay D, Robinson A, Uchida I. Molecular studies of parental origin and mosaicism in 45, X conceptuses. *Hum Genet* 1992 ; 89 : 647-52.
- Lamb NE, Freeman SB, Savage-Austin A, et al. Susceptible chiasmate configurations of chromosome 21 predispose to non-disjunction in both maternal meiosis I and meiosis II. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 400-5.
- Savage AR, Petersen MB, Pettay D, et al. Elucidating the mechanisms of paternal non-disjunction of chromosome 21 in humans. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 1221-7.
- Warren AC, Chakravarti A, Wong C, et al. Evidence for reduced recombination on the nondisjoined chromosomes 21 in Down Syndrome. *Science* 1987 ; 237 : 652-4.
- Hassold TJ, Sherman SL, Pettay D, et al. XY chromosome nondisjunction in man in associated with diminished recombination in the pseudoautosomal region. *Am J Hum Genet* 1991 ; 49 : 253-60.
- Robinson WP, Bernasconi F, Mutirangura A, et al. Nondisjunction of chromosome 15 : origin and recombination. *Am J Hum Genet* 1993 ; 53 : 740-51.
- Bridges CB. Nondisjunction as proof of the chromosome theory of heredity. *Genetics* 1916 ; 1 : 1-52, 107-63.
- Angell R. First-meiotic-division nondisjunction in human oocytes. *Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 23-32.
- Dailey T, Dale B, Cohen J, Munne S. Association between nondisjunction and maternal age in meiosis-II human oocytes. *Am J Hum Genet* 1996 ; 59 : 176-84.
- Anahory T, Andreo B, Regnier-Vigouroux G, et al. Sequential multiple probe fluorescence in-situ hybridization analysis of human oocytes and polar bodies by combining centromeric labelling and whole chromosome painting. *Mol Hum Reprod* 2003 ; 9 : 577-85.
- Penrose L. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1993 ; 27 : 219-24.
- Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985 ; 70 : 11-7.
- Risch N, Stein Z, Kline J, Warburton D. The relationship between maternal age and chromosome size in autosomal trisomy. *Am J Hum Genet* 1986 ; 39 : 68-78.
- Lamb NE, Yu K, Shaffer J, et al. Association between maternal age and meiotic recombination for trisomy 21. *Am J Hum Genet* 2005 ; 76 : 91-9.
- James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 70 : 495-501.
- Hobbs CA, Sherman SL, Yi P, et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 623-30.

² Diathèse : extériorisation phénotypique d'un génotype anormal, caractérisé par une prédisposition à contracter certaines maladies [37].

34. Chadeaux-Vekemans B, Coudé M, Muller F, et al. Methylentetrahydrofolate reductase polymorphism in the etiology of Down syndrome. *Pediatr Res* 2002; 51 : 766-7.
35. Romana SP, Gosset P, Elghezal H, et al. Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic pré et postnatal des anomalies chromosomiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30 (suppl 1) : 75-9.
36. Sanlaville D, Lapierre JM, Turleau C, et al. Molecular karyotyping in human constitutional cytogenetics. *Eur J Med Genet* 2005 (sous presse).
37. Garrod AE. *The inborn factors in disease*. Oxford : Clarendon Press : 1931.

TIRÉS À PART

C. Turleau



INVESTIR DANS LA RECHERCHE EN SANTÉ
...UNE QUESTION DE VIES !

www.frsq.gouv.qc.ca

Fonds de la recherche en santé Québec
Planifier. Investir. Animer.



Tout comme l'équilibre social commande le respect des différences individuelles, la mondialisation nécessite le maintien d'une diversité culturelle riche.

En diffusant des articles de qualité en français sur la recherche scientifique médicale, **Médecine/Sciences** contribue à la santé de la francophonie et du savoir.

Le ministère des Relations internationales est fier de soutenir financièrement **Médecine/Sciences** et félicite ses artisans pour leur précieux apport à la communication scientifique en français.

Québec
Ministère des Relations internationales