

› Cinquante ans après la découverte de l'étiologie du syndrome de Down, la trisomie 21 reste le modèle d'étude des pathologies humaines résultant de la présence d'un chromosome, ou d'un segment de chromosome, en excès. Dans cette revue seront discutés principalement les mécanismes de survenue des aneuploïdies et les conséquences des déséquilibres de dosage génomique. L'étude des marqueurs génétiques a montré que la trisomie 21 résulte dans 90 % des cas d'une erreur au cours de la méiose maternelle. Environ 8 % des cas résultent d'une erreur paternelle et dans 2 % des cas il existe une non-disjonction mitotique postzygotique. La base biologique de l'effet de l'âge maternel reste largement inconnue. L'absence de recombinaison génétique entre chromosomes homologues ou la présence d'un échange en position télomérique sont deux facteurs de risque de non-disjonction observés chez la femme jeune. Avec l'élévation de l'âge maternel apparaissent des non-disjonctions liées à des échanges péricentromériques. L'étude des trisomies 21 partielles et des modèles murins, combinée aux progrès réalisés dans la connaissance de la carte physique et du transcriptome, a permis d'identifier des gènes directement ou indirectement impliqués dans la pathogénicité du syndrome de Down. La description récente de voies métaboliques contrôlées par les gènes *DYRK1A* et *RCAN1* et pouvant être impliquées dans un grand nombre de processus biologiques et de phénotypes associés à la trisomie 21 permet d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques. ◀

Trisomie 21 : 50 ans entre médecine et science

Catherine Turleau, Michel Vekemans



Service de cytogénétique,
Hôpital Necker-Enfants malades,
149, rue de Sèvres,
75743 Paris, France.
michel.vekemans@nck.aphp.fr

Il y a 50 ans, en 1959, la présence d'un chromosome sur-numéraire dans le syndrome de Down¹ était décrite par plusieurs équipes, en particulier dans l'article *princeps* de Lejeune, Gautier et Turpin [1]. La voie était ouverte pour la description des autres anomalies de nombre et de structure des chromosomes.

Depuis un demi-siècle, la trisomie 21 représente le modèle d'étude des pathologies humaines résultant de la présence, en excès, d'un chromosome ou d'un segment de chromosome. Une revue complète des travaux effectués pendant ces décennies étant difficilement envisageable dans le cadre de cet article, nous avons choisi de traiter principalement les mécanismes de survenue des aneuploïdies (déviation du nombre des chromosomes par rapport à un multiple exact de l'état haploïde qui est de 23 chromosomes chez l'homme) et les conséquences des déséquilibres de dosage génomique.

Étiologie de la trisomie 21

Origines de la non-disjonction des chromosomes

Dès les années 1980, l'utilisation des hétéromorphismes chromosomiques a permis de déterminer l'origine parentale de la non-disjonction et le stade méiotique auquel elle survient. Par la suite, l'utilisation des marqueurs hautement polymorphes permettant d'étudier l'ADN des

¹ Du nom du Dr Langdon Down qui fut le premier, en 1866, à décrire quelques-unes des caractéristiques des personnes atteintes.

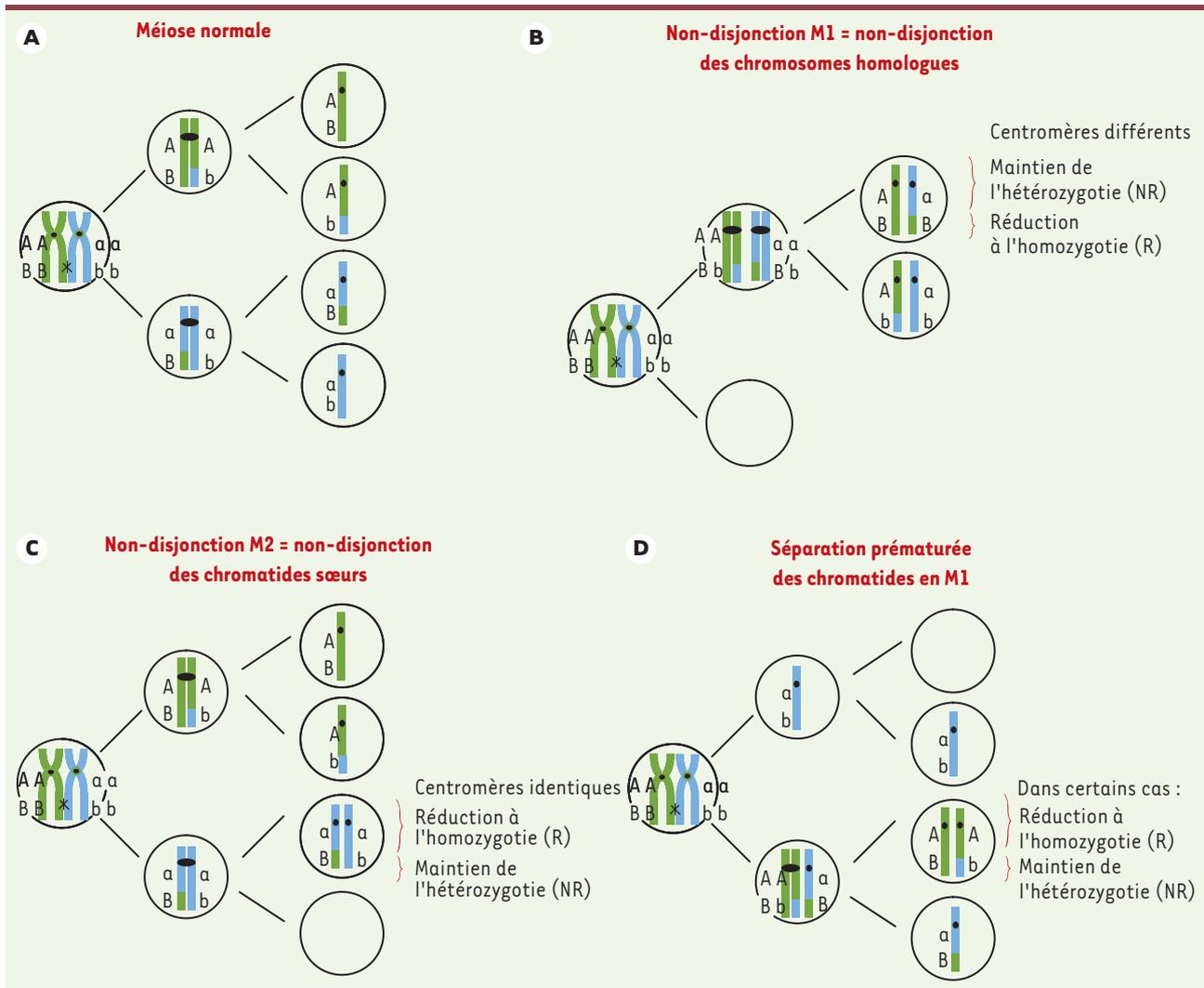


Figure 1. A. Méiose normale. B, C, D. Différents mécanismes de formation des aneuploïdies lors de la méiose (reproduit de [51]).

parents et de l'enfant trisomique a beaucoup facilité et amélioré cette démarche. Pour déterminer l'origine parentale, aucune contrainte ne limite le choix des marqueurs étagés tout le long du chromosome 21 (chr 21). En revanche, seuls les marqueurs les plus proches du centromère permettent de déterminer à quel moment de la méiose l'erreur de ségrégation est survenue. L'observation d'une homozygotie pour tous les marqueurs polymorphes répartis sur toute la longueur du chromosome indique habituellement une erreur survenue lors des mitoses postzygotiques [2].

Les résultats de ces études montrent que 90 % des trisomies 21 résultent d'une erreur au cours de la méiose maternelle et 8 % d'une erreur paternelle. Dans 2 % des cas, il existe une non-disjonction mitotique postzygotique [3]. Ensuite, la fréquence et le mécanisme de non-disjonction varient en fonction du contexte gamétique puisque, dans l'ovocyte, une erreur de la première division méiotique (MI) [52] est trois fois plus fréquente qu'une erreur de deuxième division méiotique (MII) tandis qu'elles sont de fréquence égale dans les spermatocytes [4, 5].

Les anomalies de recombinaison génétique

Une des fonctions essentielles des chiasmata² est, outre d'assurer la cohésion des centromères et des chromatides sœurs, de stabiliser et d'orienter les bivalents (chromosomes dupliqués et appariés) sur la plaque équatoriale au cours de la première division méiotique. Warren a été le premier à montrer qu'une non-disjonction était associée à une diminution de la recombinaison génétique entre les chromosomes 21 [6]. Les études suivantes ont montré qu'environ 45 % des trisomies 21 résultant d'une erreur de première division méiotique maternelle étaient associées à une absence de recombinaison génétique entre chromosomes homologues.

² Chiasma signifie « croisement » en grec. Les chiasmata sont les sites d'attachement tout au long des quatre chromatides d'une paire de chromosomes homologues où surviennent pendant la méiose les événements de *crossing over* provoquant la recombinaison des domaines des chromatides.

En outre, ces études ont montré que la position du *crossing over* sur le chromosome 21 avait également son importance. Un échange unique en position télomérique était associé à une erreur de première division méiotique tandis qu'un échange unique en position centromérique était associé à une erreur de deuxième division méiotique [7].

En effet, il est possible qu'un échange péricentromérique produise un enchevêtrement chromosomique entraînant une non-disjonction de première division méiotique de l'ensemble du bivalent. Celui-ci se sépare ensuite mimant une non-disjonction de deuxième division méiotique. Il a aussi été proposé que ces échanges péricentromériques puissent interférer avec la cohésion des chromatides sœurs causant une division prématurée de celles-ci 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.

Malheureusement l'analyse moléculaire ne nous permet pas de distinguer une erreur de deuxième division méiotique qui résulte d'une séparation prématurée des chromatides sœurs en méiose I, d'une non-disjonction en méiose I suivie d'une division réductionnelle en méiose II ou d'une erreur de méiose II à la suite d'une méiose I normale [51] (Figure 1).

Effet de l'âge maternel sur la fréquence de la trisomie 21

L'augmentation de la fréquence de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel est d'abord modérée : de 0,05 % à 20 ans à 0,1 % à 30 ans. Elle s'accélère ensuite, passant de 0,25 % à 35 ans à 3 % à 45 ans. Cette relation a été décrite par Penrose il y a plus de 60 ans, bien avant que la base chromosomique du syndrome de Down ne soit élucidée. Les études de l'origine parentale montrent bien que cet effet est lié uniquement aux erreurs d'origine maternelle et non à celles d'origine paternelle [8]. Il semble donc clair que l'ovaire, et non pas l'utérus, soit la source de cet effet de l'âge maternel.

En dépit de toutes ces avancées, le mécanisme expliquant l'effet de l'âge maternel reste largement inconnu. La plupart des recherches se sont concentrées sur divers aspects de la fonction ovarienne tels que les modifications des composantes ovocytaires, les changements du *pool* d'ovocytes et les modifications ovariennes observées en fonction de l'âge [9]. Les premières études indiquaient une forte prédominance des erreurs de la première division méiotique maternelle. Ces premières données semblaient concorder avec nos connaissances de la physiologie ovarienne qui montrent que chez la femme, la première division méiotique débute au cours de la vie fœtale et se termine plusieurs décennies plus tard, au moment de l'ovulation [52]. Au contraire, la deuxième division méiotique est initiée et achevée en 3-4 jours au moment de la fécondation. Les études plus récentes,

y compris chez la femme, montrent cependant que les deux divisions méiotiques sont influencées par l'âge maternel [10]. Donc l'arrêt de la méiose au cours de la vie fœtale et sa reprise après plusieurs années compromettent la capacité de l'ovocyte à effectuer convenablement les deux étapes de la méiose. En outre, les erreurs de deuxième division méiotique sont plus fréquentes chez les femmes âgées de moins de 19 ans et de plus de 40 ans [11]. Ceci suggère que des facteurs additionnels présents au début et à la fin de la vie reproductive prédisposent à ce type d'erreur méiotique. Des études menées chez la souris ont montré en effet qu'une migration anormale des bivalents sur la plaque équatoriale au cours de la première division de méiose pouvait entraîner une séparation prématurée des chromatides-sœurs en MI et MII. Ces altérations semblent résulter d'une croissance anormale des ovocytes telle qu'on peut l'observer au début et à la fin de la vie reproductive, conséquence de dysfonctionnements hormonaux.

Les études les plus récentes ont analysé la relation entre les anomalies de la recombinaison et l'âge maternel. Les résultats de ces études montrent que l'absence de recombinaison et la présence d'un échange en position télomérique sont des facteurs de prédisposition à la non-disjonction, mais cette fois indépendants de l'âge maternel [12]. Vraisemblablement dans ces conditions, l'intégrité des chiasmata et/ou la cohésion des chromatides sœurs sont compromises et la stabilité et/ou l'orientation des bivalents sur la plaque équatoriale sont tellement affectées que ceux-ci se comportent comme des univalents en première division méiotique. En revanche, la présence d'un échange en position péricentromérique est clairement associée à une augmentation de l'âge maternel, peut-être parce que celui-ci accentue la dégradation des protéines de cohésion centromérique [13].

En somme, aux deux facteurs de risque de non-disjonction observés chez la femme jeune - l'absence de recombinaison génétique et la présence d'un échange en position télomérique - viennent s'ajouter au fil du temps les non-disjonctions impliquant les bivalents où le nombre et la position des chiasmata sont normaux parce que la machinerie méiotique devient de moins en moins efficiente. Enfin, au delà de 40 ans apparaissent les non-disjonctions liées à un échange péricentromérique.

Pathogénie de la trisomie 21

Le phénotype

Le phénotype de la trisomie 21 est complexe et variable. Il comprend de nombreux traits cliniques dont une partie seulement est commune à tous les individus atteints comme la dysmorphie faciale caractéristique, le déficit cognitif, l'hypotonie ou les anomalies des dermatoglyphes³. Les anomalies cérébrales sont caractérisées par une réduction de la taille du cerveau, de la complexité et du nombre de neurones, et l'apparition précoce de signes histologiques de la maladie d'Alzheimer [14]. La fréquence élevée de plusieurs pathologies telles que les malformations cardiaques, les leucémies de l'enfant ou la maladie de Hirschsprung⁴, qui s'observent

³ Dessins visibles à la surface de la paume des mains et de la plante des pieds ainsi que sur la pulpe des doigts. Ceux-ci sont constitués par les plis de la peau, les crêtes et les sillons du derme.

⁴ Anomalie de fonctionnement de la partie terminale de l'intestin se traduisant par une constipation ou une occlusion intestinale. Cette anomalie est le résultat d'une anomalie du développement du système nerveux entérique, se traduisant par l'absence des cellules ganglionnaires assurant l'innervation intrinsèque des couches musculaires de l'intestin terminal.

aussi en dehors de la trisomie 21, suggère un effet de seuil facilitant l'expression de gènes prédisposants présents dans la population générale.

Les modèles murins

Pour des raisons pratiques et éthiques évidentes, les modèles murins ont joué un rôle majeur dans l'étude de la pathogénie du syndrome de Down [15]. Les régions homologues du chr 21 humain (HSA21) sont réparties chez la souris sur 3 chromosomes différents, MMU16 étant le chromosome murin comportant la plus large région d'homologie (environ 23 Mb). Bien qu'aucun modèle murin ne corresponde à la trisomie 21 complète, les modèles existants expriment des phénotypes correspondant à certains traits phénotypiques, y compris les déficits d'apprentissage et du comportement. L'un des modèles les mieux étudiés, Ts65Dn, correspond à une trisomie partielle pour le chr 16 murin et contient environ 130 gènes orthologues du 21 humain [16]. D'autres modèles correspondent à des trisomies partielles plus petites, comme Ts1Cje, avec 91 gènes orthologues [17]. Un modèle de souris chimérique avec une proportion importante de cellules contenant un chr 21 humain presque complet a été obtenu [18]. Des souris transgéniques pour un seul gène orthologue du 21 humain ont également été largement utilisées.

La carte physique du chromosome 21

Les progrès de la génétique moléculaire ont permis une connaissance de plus en plus précise de la carte physique et génétique du chromosome 21 depuis les premières localisations géniques obtenues par la technique des hybrides somatiques, qui concernaient les gènes *SOD1* (*superoxide dismutase 1*) et *IFNAR1* (*interferon-alpha/beta receptor alpha chain*) [19], jusqu'à la publication en mai 2000 de la séquence de 99,7 % (33,46 Mb) du bras long du chr 21 [20]. Le chr 21 est, chez l'homme, l'un des plus petits chromosomes, son bras long représentant environ 1 % de la séquence totale du génome. Le contenu en gènes est très variable selon les régions. Le nombre exact de gènes n'a pas été déterminé avec certitude, l'estimation initiale était de 225 gènes, mais l'étude de la transcription suggère que l'annotation de la séquence est loin d'être complète. L'estimation actuelle est de près de 400 gènes codant pour des protéines [21]. L'annotation génique du 21 s'appuie aussi sur la génomique comparative, par exemple avec la séquence du chr 22 du chimpanzé, qui est homologue du chr 21 humain, ou avec le génome murin. Ces comparaisons ont permis de mettre en évidence la présence de séquences conservées non codantes (CNG) très probablement fonctionnelles, bien que cette fonction reste inconnue à ce jour [22]. Enfin, plusieurs microARN ont été identifiés sur le chr 21 [23], sans que leur rôle soit précisément connu.

Le transcriptome des gènes du chromosome 21

L'étude de l'expression spatiale et temporelle des gènes portés par le chr 21 a été déterminante pour la compréhension de la pathogénèse de la trisomie 21. De nombreux travaux ont comparé les différences des niveaux d'expression génique dans les tissus trisomiques comparés aux mêmes tissus diploïdes chez l'homme et chez la souris. Un atlas d'expression des gènes orthologues du 21 chez la souris a pu être établi [24]. Les résultats montrent le caractère complexe de la régulation de l'expression des gènes présents en triple dose [25, 26]. Une partie seulement des gènes du chr 21 est surexprimée au-delà de la valeur théorique de 1,5, d'autres l'étant à des valeurs différentes, d'autres encore étant sous-exprimés. L'expression est largement compensée pour de nombreux gènes [27]. La régulation de l'expression peut être spécifique d'un tissu donné et varier au cours du développement. Il existe aussi une variabilité de l'expression en fonction des individus avec un chevauchement du niveau d'expression entre les sujets trisomiques et les sujets normaux [28]. De façon intéressante, l'étude du transcriptome a aussi mis en évidence une dérégulation de l'expression de gènes disomiques, situés en dehors du chr 21, qui constituent non seulement des gènes candidats mais aussi des cibles thérapeutiques éventuelles [29, 30].

La notion de région critique

L'identification et l'isolement des gènes portés par le chr 21 ont constitué très tôt l'objectif majeur des recherches visant à comprendre l'origine des anomalies phénotypiques observées dans la trisomie 21. Dans une première étape, pour faciliter l'étude de la pathogénèse du syndrome, les chercheurs ont tenté de cibler les gènes à étudier en priorité. L'étude des corrélations génotype-phénotype des rares cas de trisomie 21 partielles dues à la mauvaise ségrégation de translocations parentales ou d'inversions (environ 1 % des cas de trisomie 21) a rapidement conduit à l'identification d'une région sur le bras long du chr 21, comprenant la bande q22, supposée être suffisante pour entraîner la majorité des signes cliniques du syndrome de Down [31-34]. Cette région a été appelée DSCR, pour *Down syndrome critical region*.

La notion de région critique a rapidement montré ses limites [35, 36], les données cliniques suggérant plutôt une répartition sur tout le chromosome des gènes impliqués dans le syndrome. Des modèles murins porteurs ou non d'une duplication correspondant à la DSCR classique ont été construits. Ils montrent que les gènes de la région sont nécessaires, mais pas suffisants, pour produire les signes majeurs de la trisomie 21 [37, 38]. L'hypothèse de gènes individuels sensibles à l'effet-dose, qui est à la base de la notion de DSCR, n'est pas vérifiée par ce modèle murin, qui plaide plutôt pour un modèle d'interactions multiples. L'affinement des corrélations génotype-phénotype à partir de cas de trisomie 21 partielle par les techniques les plus récentes d'analyse du génome [39, 40] montre que, bien que la majorité des signes cliniques puissent être rattachés à la région située entre 34 et 41 Mb, qui est la région du chr 21 la plus riche en gènes, d'autres régions sont importantes pour l'expression de certains aspects du syndrome. Au total, deux hypothèses, qui ne sont d'ailleurs pas mutuellement exclusives, coexistent pour expliquer les manifestations cliniques associées à la trisomie 21. La première hypothèse est celle d'une région critique, qui incrimine un effet direct du surdosage de gènes indi-

viduels. La deuxième hypothèse est celle d'un dérèglement global du développement, non spécifique, lié au déséquilibre de l'ensemble des gènes du chr 21. Cette hypothèse de rupture d'homéostasie est en accord avec le fait que de nombreuses manifestations cliniques de la trisomie 21 se rencontrent également dans d'autres anomalies chromosomiques ou chez des sujets dont le caryotype est normal. Elle permet également d'expliquer la grande variabilité phénotypique observée entre les patients. Pourtant, la complexité du phénotype ne permet probablement pas de se limiter à ces deux hypothèses, et les manifestations de la maladie propres à un individu donné résultent plus vraisemblablement d'un ensemble de facteurs génétiques, environnementaux et stochastiques [41].

Gènes et voies métaboliques

Plusieurs exemples permettent d'illustrer le rôle du dérèglement de gènes disomiques extérieurs au chr 21 dans la pathogénicité de la trisomie 21. Des relations complexes ont été montrées. Un premier exemple est celui des mutations du gène *GATA1* - porté par le chromosome X - dans la leucémie mégacaryoblastique aiguë et le syndrome myéloprolifératif transitoire décrits dans la trisomie 21 [42, 43]. Chez les trisomiques, les mégacaryoblastes⁵ seraient particulièrement sensibles à des mutations de *GATA1*, lesquelles seraient en revanche sans effet dans les cellules euploïdes. Un autre exemple concerne la réduction du volume cérébral, en particulier de l'hippocampe et du cervelet, que l'on observe chez les patients trisomiques et qui est aussi retrouvée chez les souris Ts65Dn. Des études récentes ont montré que l'hypocellularité de ces structures était liée à une diminution de la réponse mitogénique des précurseurs des cellules granulaires du cervelet au morphogène Sonic Hedgehog [44, 45].

Une autre voie de recherche consiste à identifier les voies métaboliques et les processus susceptibles d'être perturbés par la surexpression de certains gènes du chr 21. Les premières voies métaboliques impliquées dans la pathogénicité de la trisomie 21 viennent d'être mises en évidence. Plusieurs publications récentes ont souligné l'impact, sur le développement de nombreux tissus, de deux gènes localisés sur le chr 21, *DYRK1A* (*dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A*), homologue chez les mammifères du gène *minibrain* de la Drosophile, et *RCAN1* (*regulator of calcineurin 1*). Ces deux gènes pourraient agir en synergie *via* la famille des facteurs de transcription

NFATc (*nuclear factor of activated T cells*) pour déréguler la signalisation [46]. La kinase *DYRK1A* a de nombreuses cibles de phosphorylation, impliquées dans un grand nombre de processus biologiques et de phénotypes associés à la trisomie 21. Une autre étude indépendante a montré que la surexpression de *DYRK1A* pouvait diminuer l'expression du facteur de transcription *REST* (*RE1-silencing factor*) qui est requis pour le maintien de la pluripotence et facilite la différenciation neuronale. Une perturbation de l'expression de *REST* pourrait entraîner une altération du développement de nombreux types cellulaires [47].

Conclusion

Du fait de son importance, la recherche sur la trisomie 21 est étroitement imbriquée avec l'histoire de la génétique humaine. Elle a contribué de façon très importante à comprendre les étapes et les mécanismes de la méiose chez l'homme, et les dérèglements du processus méiotique qu'entraîne l'augmentation de l'âge maternel. Ces connaissances sont indispensables si une prévention primaire de cette cause importante de retard mental chez l'homme est envisagée à terme.

L'étude de la physiopathologie de la trisomie 21 a, quant à elle, permis de jeter les bases d'une meilleure prévention tertiaire, voire d'envisager des cibles thérapeutiques pour cette affection. Plusieurs articles récents font état de succès de stratégies thérapeutiques appliquées aux modèles animaux [48-50].

Enfin, il convient de souligner ici que ces travaux sur l'étiopathogénie de la trisomie 21 pourraient bénéficier à l'ensemble des maladies génétiques. ♦

SUMMARY

Trisomy 21: fifty years between medicine and science

Fifty years after the discovery of the etiology of Down syndrome, trisomy 21 remains the model of choice for studying human diseases resulting from the presence of a chromosome or a chromosome segment in excess. In this review, mechanisms of aneuploidy occurrence and consequences of genomic imbalances will be mainly discussed. The study of genetic markers showed that trisomy 21 results in 90% of cases from an error during maternal meiosis. Approximately 8% of cases result from an error during paternal meiosis and in 2% of cases there is a postzygotic mitotic nondisjunction. The biological basis of the effect of maternal age remains largely unknown. The absence of genetic recombination between homologous chromosomes or the presence of an exchange in telomeric position are two risk factors of non-disjunction observed in young women. Non-disjunctions associated with pericentromeric exchanges are observed with an increase in maternal age. The study of mouse models and patients with partial trisomy 21, combined with advances in knowledge of the physical map and the transcriptome, identified genes directly or indirectly involved in the pathogenesis of Down syndrome. The recent description of metabolic pathways controlled by *RCAN1* and *DYRK1A* genes which may be involved in many biological processes and phenotypes associated with trisomy 21 allows to consider new therapeutic strategies. ♦

⁵ les mégacaryoblastes sont les précurseurs des plaquettes sanguines dans la moelle osseuse, ils sont polypléïdes.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la fondation Jérôme Lejeune pour son soutien financier.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *CR Hebd Seances Acad Sci* 1959 ; 248 : 1721-2.
2. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001 ; 2 : 280-91.
3. Antonarakis SE. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down syndrome collaborative group. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 872-6.
4. 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.
5. Lamb NE, Feingold E, Savage A, et al. Characterization of susceptible chiasma configurations that increase the risk for maternal nondisjunction of chromosome 21. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 1391-9.
6. 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.
7. 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.
8. Antonarakis SE, Avramopoulos D, Blouin JL, Talbot CC Jr, Schinzel AA. Mitotic errors in somatic cells cause trisomy 21 in about 4.5% of cases and are not associated with advanced maternal age. *Nat Genet* 1993 ; 3 : 146-50.
9. Warburton D. Biological aging and the etiology of aneuploidy. *Cytogenet Genome Res* 2005 ; 111 : 266-72.
10. Pellestor F, Anahory T, Hamamah S. Effect of maternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human oocytes. *Cytogenet Genome Res* 2005 ; 111 : 206-12.
11. Allen EG, Freeman SB, Druschel C, et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Hum Genet* 2009 ; 125 : 41-52.
12. Oliver TR, Feingold E, Yu K, et al. New insights into human nondisjunction of chromosome 21 in oocytes. *PLoS Genet* 2008 ; 4 : e1000033.
13. Hodges RJ, Wallace EM. Testing for Down syndrome in the older woman: a risky business? *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2005 ; 45 : 486-8.
14. Epstein CJ, Korenberg JR, Anneren G, et al. Protocols to establish genotype-phenotype correlations in Down syndrome. *Am J Hum Genet* 1991 ; 49 : 207-35.
15. Gardiner K, Fortna A, Bechtel L, Davisson MT. Mouse models of Down syndrome: how useful can they be? Comparison of the gene content of human chromosome 21 with orthologous mouse genomic regions. *Gene* 2003 ; 318 : 137-47.
16. Davisson MT, Schmidt C, Akeson EC. Segmental trisomy of murine chromosome 16: a new model system for studying Down syndrome. *Prog Clin Biol Res* 1990 ; 360 : 263-80.
17. Sago H, Carlson EJ, Smith DJ, et al. Tsl1Cje, a partial trisomy 16 mouse model for Down syndrome, exhibits learning and behavioral abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 6256-61.
18. Shinohara T, Tomizuka K, Miyabara S, et al. Mice containing a human chromosome 21 model behavioral impairment and cardiac anomalies of Down's syndrome. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 1163-75.
19. Tan YH, Tischfield J, Ruddle FH. The linkage of genes for the human interferon-induced antiviral protein and indophenol oxidase-B traits to chromosome G-21. *J Exp Med* 1973 ; 137 : 317-30.
20. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000 ; 405 : 311-9.
21. Gardiner K, Costa AC. The proteins of human chromosome 21. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006 ; 142C : 196-205.
22. Dermitzakis ET, Reymond A, Lyle R, et al. Numerous potentially functional but non-genic conserved sequences on human chromosome 21. *Nature* 2002 ; 420 : 578-82.
23. Kuhn DE, Nuovo GJ, Martin MM, et al. Human chromosome 21-derived miRNAs are overexpressed in down syndrome brains and hearts. *Biochem Biophys Res Commun* 2008 ; 370 : 473-7.
24. Reymond A, Marigo V, Yaylaoglu MB, et al. Human chromosome 21 gene expression atlas in the mouse. *Nature* 2002 ; 420 : 582-6.
25. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 2004 ; 5 : 725-38.
26. Rachidi M, Lopes C. Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: a consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways. *Eur J Paediatr Neurol* 2008 ; 12 : 168-82.
27. Ait Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, et al. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: impact on disease phenotypes. *Am J Hum Genet* 2007 ; 81 : 475-91.
28. Prandini P, Deutsch S, Lyle R, et al. Natural gene-expression variation in Down syndrome modulates the outcome of gene-dosage imbalance. *Am J Hum Genet* 2007 ; 81 : 252-63.
29. FitzPatrick DR. Transcriptional consequences of autosomal trisomy: primary gene dosage with complex downstream effects. *Trends Genet* 2005 ; 21 : 249-53.
30. Mao R, Zielke CL, Zielke HR, Pevsner J. Global up-regulation of chromosome 21 gene expression in the developing Down syndrome brain. *Genomics* 2003 ; 81 : 457-67.
31. Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, et al. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *Eur J Hum Genet* 1993 ; 1 : 114-24.
32. Korenberg JR. Molecular mapping of the Down syndrome phenotype. *Prog Clin Biol Res* 1990 ; 360 : 105-15.
33. Rahmani Z, Blouin JL, Creau-Goldberg N, et al. Down syndrome critical region around D21S55 on proximal 21q22.3. *Am J Med Genet* 1990 ; 7 (suppl) : 98-103.
34. Ronan A, Fagan K, Christie L, et al. Familial 4.3 Mb duplication of 21q22 sheds new light on the Down syndrome critical region. *J Med Genet* 2007 ; 44 : 448-51.
35. Korenberg JR, Chen XN, Schipper R, et al. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 4997-5001.
36. Shapiro BL. The Down syndrome critical region. *J Neural Transm* 1999 ; 57 (suppl) : 41-60.
37. Olson LE, Richtsmeier JT, Leszlj, Reeves RH. A chromosome 21 critical region does not cause specific Down syndrome phenotypes. *Science* 2004 ; 306 : 687-90.
38. Olson LE, Roper RJ, Sengstaken CL, et al. Trisomy for the Down syndrome "critical region" is necessary but not sufficient for brain phenotypes of trisomic mice. *Hum Mol Genet* 2007 ; 16 : 774-82.
39. Lyle R, Gehrig C, Neergaard-Henrichsen C, Deutsch S, Antonarakis SE. Gene expression from the aneuploid chromosome in a trisomy mouse model of down syndrome. *Genome Res* 2004 ; 14 : 1268-74.
40. Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 12031-6.
41. Reeves RH, Baxter LL, Richtsmeier JT. Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome. *Trends Genet* 2001 ; 17 : 83-8.
42. Crispino JD. GATA1 mutations in Down syndrome: implications for biology and diagnosis of children with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005 ; 44 : 40-4.
43. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2001 ; 2 : 429-36.
44. Guidi S, Bonasoni P, Ceccarelli C, et al. Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol* 2008 ; 18 : 180-97.
45. Lorenzi HA, Reeves RH. Hippocampal hypocellularity in the Ts65Dn mouse originates early in development. *Brain Res* 2006 ; 1104 : 153-9.
46. Arron JR, Winslow MM, Polleri A, et al. NFAT dysregulation by increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21. *Nature* 2006 ; 441 : 595-600.
47. Canzonetta C, Mulligan C, Deutsch S, et al. DYRK1A-dosage imbalance perturbs NRSF/REST levels, deregulating pluripotency and embryonic stem cell fate in Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2008 ; 83 : 388-400.
48. Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, et al. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat Neurosci* 2007 ; 10 : 411-3.
49. Costa AC, Scott-McKean JJ, Stasko MR. Acute injections of the NMDA receptor antagonist memantine rescue performance deficits of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome on a fear conditioning test. *Neuropsychopharmacology* 2008 ; 33 : 1624-32.
50. Guedj F, Sebric C, Rivals I, et al. Green tea polyphenols rescue of brain defects induced by overexpression of DYRK1A. *PLoS One* 2009 ; 4 : e4606.
51. Turleau C, Vekemans M. Nouvelles données en génétique chromosomique. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 940-6.
52. Terret ME, Wassmann K. Le point faible méiotique : la première division. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 197-203.

TIRÉS À PART

C. Turleau et M. Vekemans