

Une brève histoire des anomalies chromosomiques

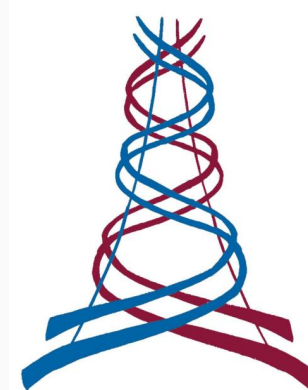
Epidémiologie des anomalies chromosomiques

➤ Fréquence globale à la naissance : 9,6/1000

○ adultes fertiles : 2,8/1000

	Anomalies de Nombre	Anomalies de Structure
	6/1000	3,6/1000
Fréquence	Gonosomes : 4,2/1000 Autosomes : 1,72/1000 Tri 21 : 1,46/1000	Equilibrées : 2,7/1000 Déséquilibrées : 0,9/1000
Mécanisme	Accident : méiose / mitose	Accident : 50% Hérité : 50%
Facteur de risque	Age maternel	

d'après Nielsen & Wohler, 1991, Hum. Genet. 87: 81-83

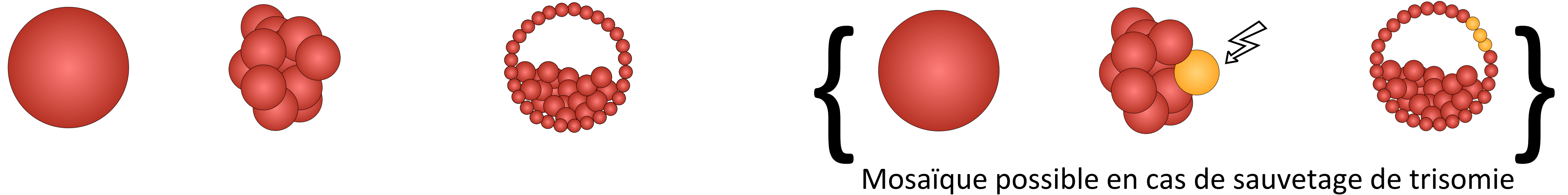


Origine des anomalies de nombre

Origine des erreurs de ségrégation la naissance

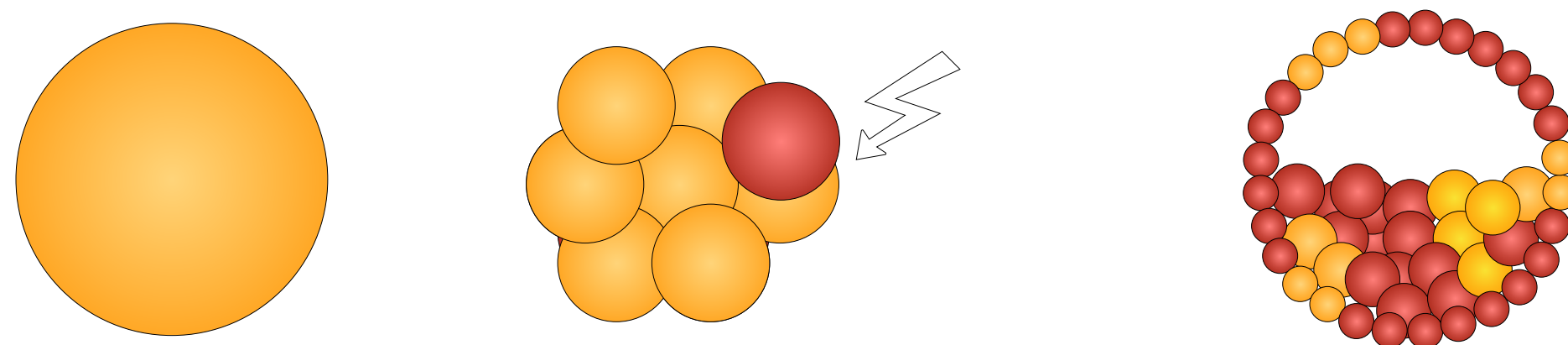
➤ 80%: aneuploidies méiotiques

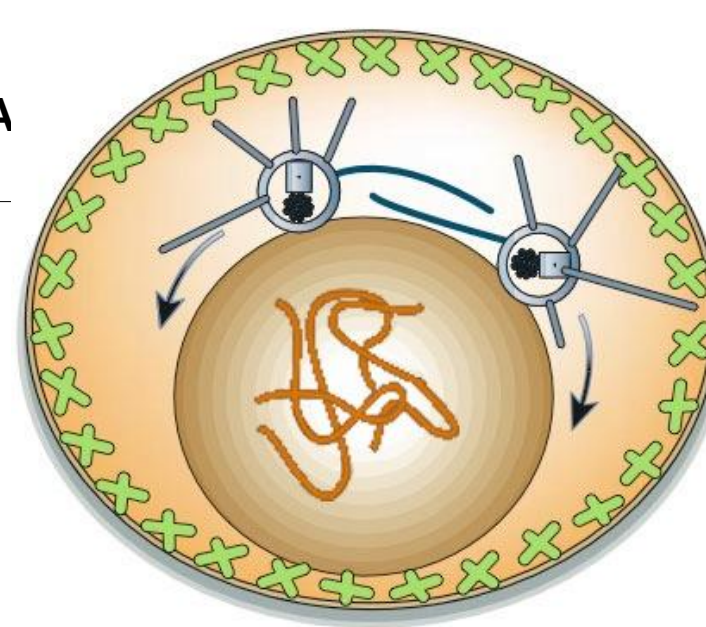
- Habituellement homogène, effet de l'âge maternel



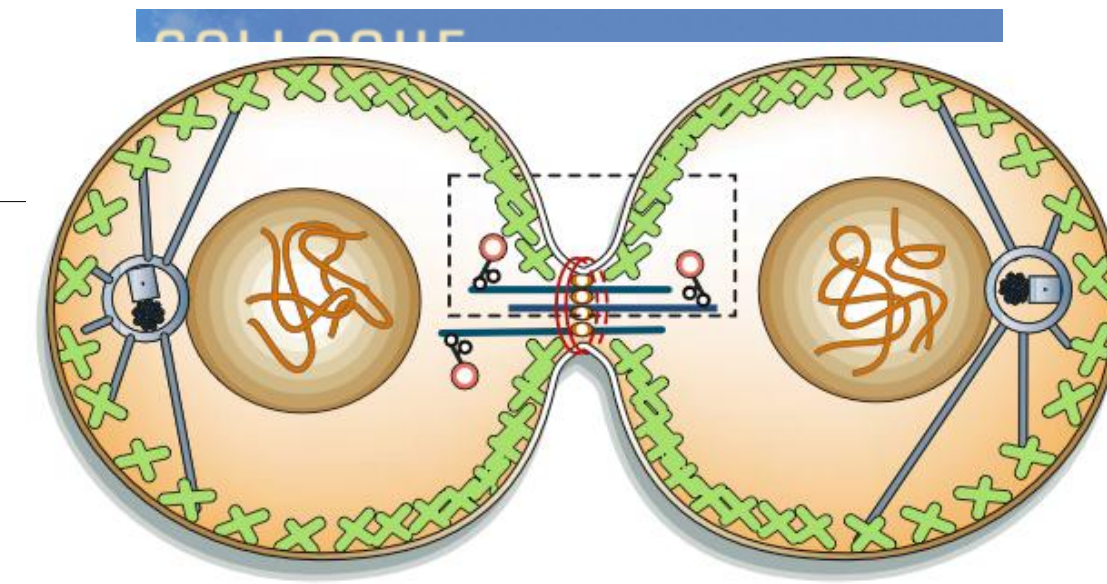
➤ 20%: aneuploidies mitotiques, postzygotiques

- Souvent en mosaïque, pas d'effet de l'âge maternel

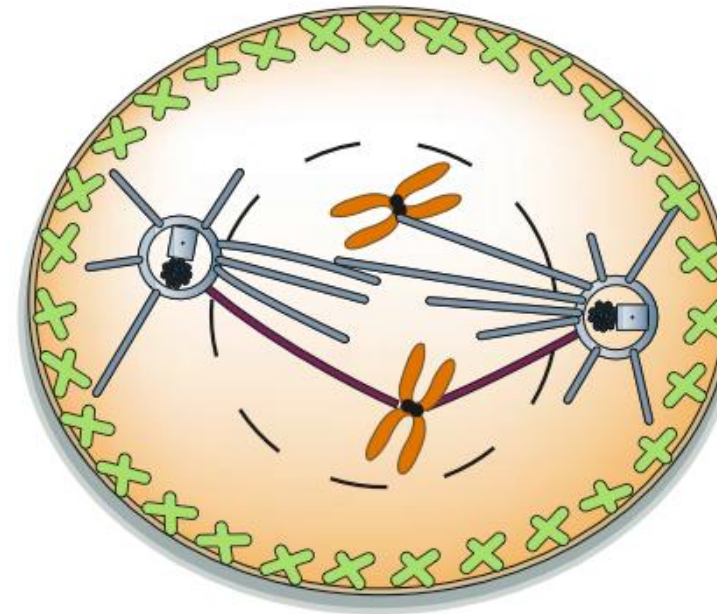




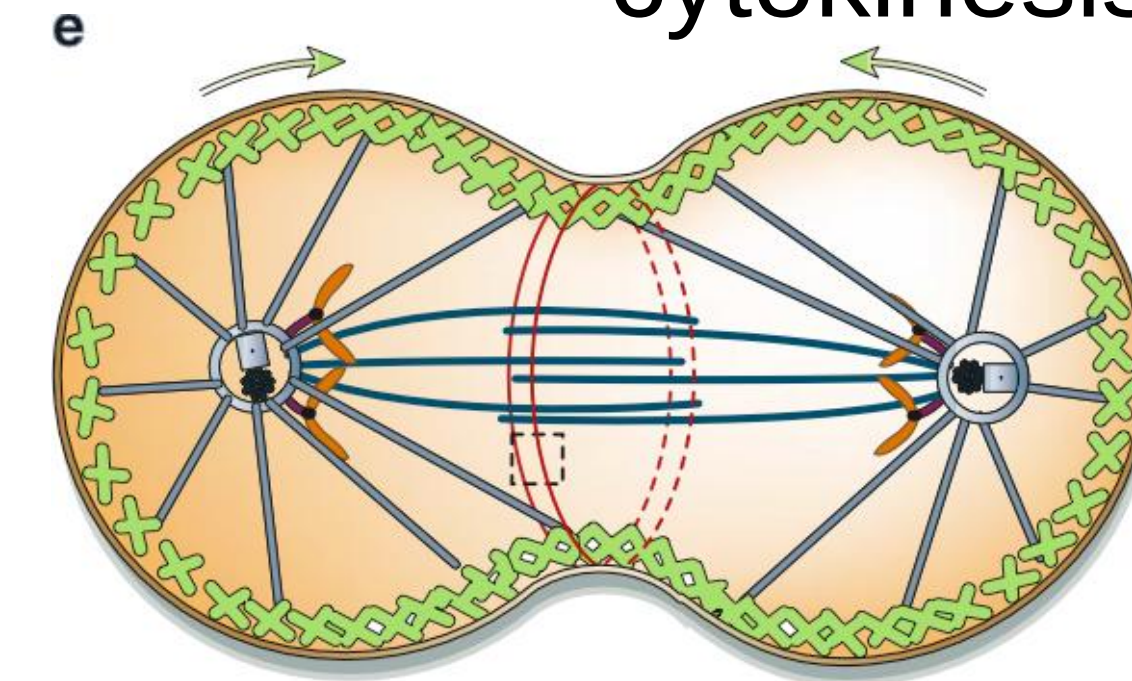
Prophase



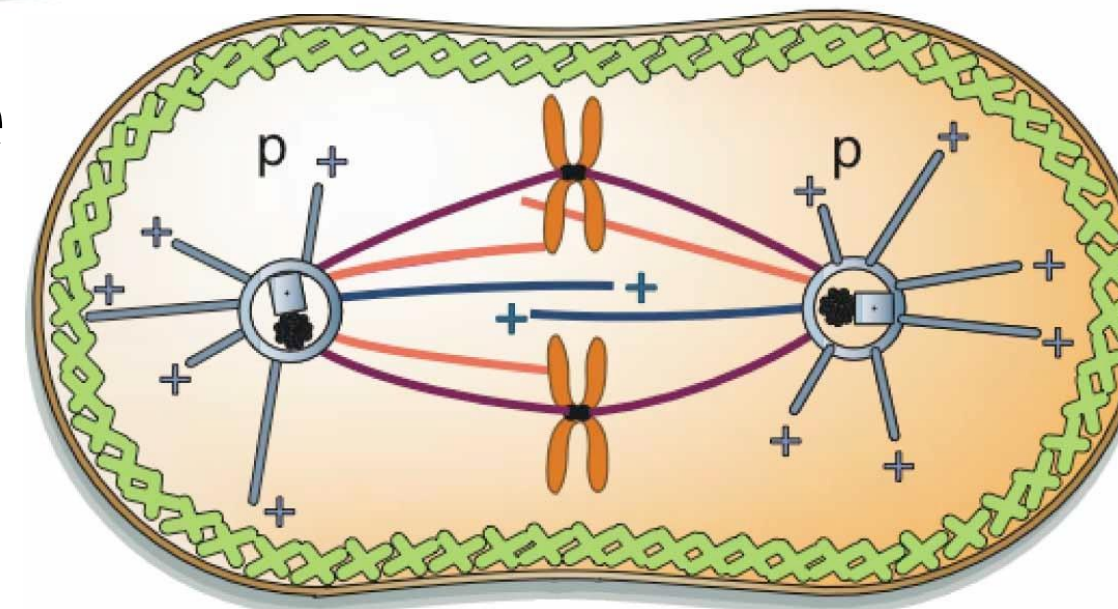
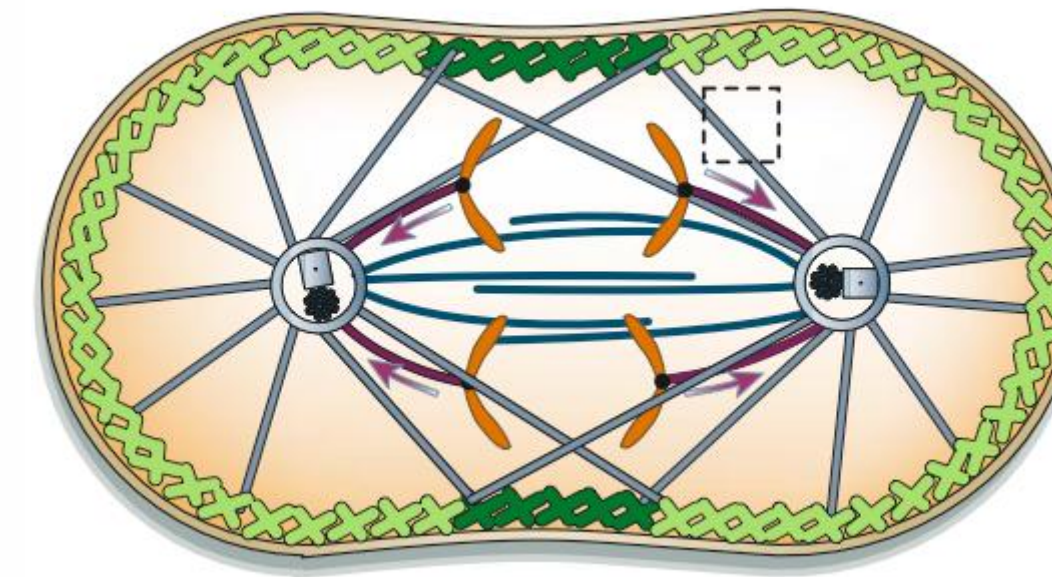
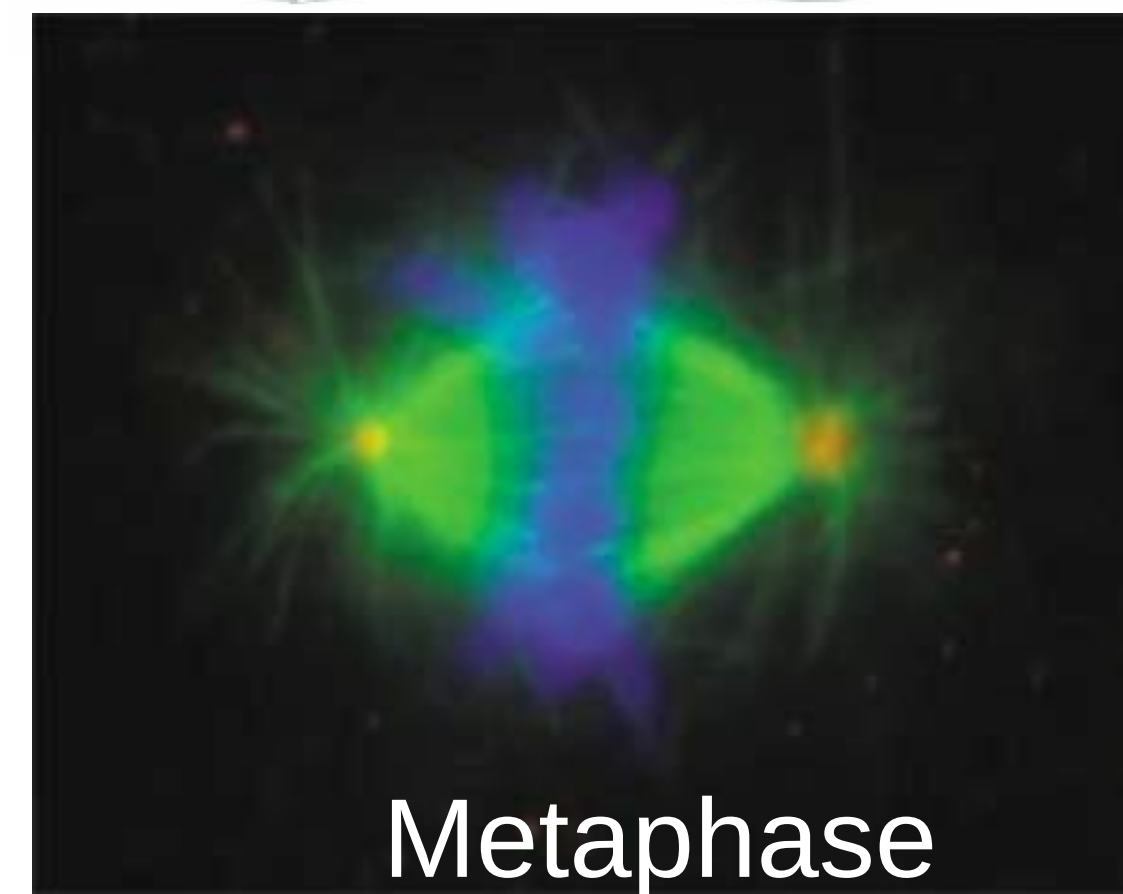
cytokinesis



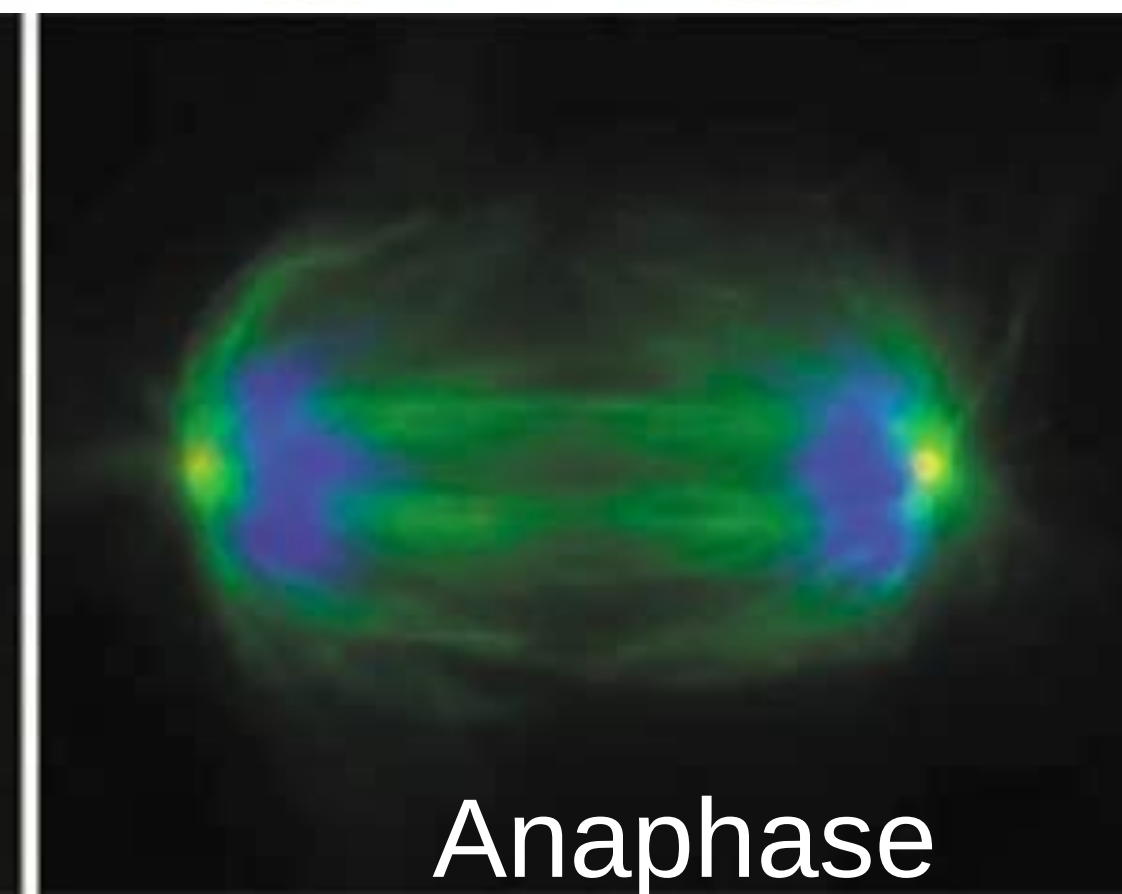
Prometaphase



Telophase



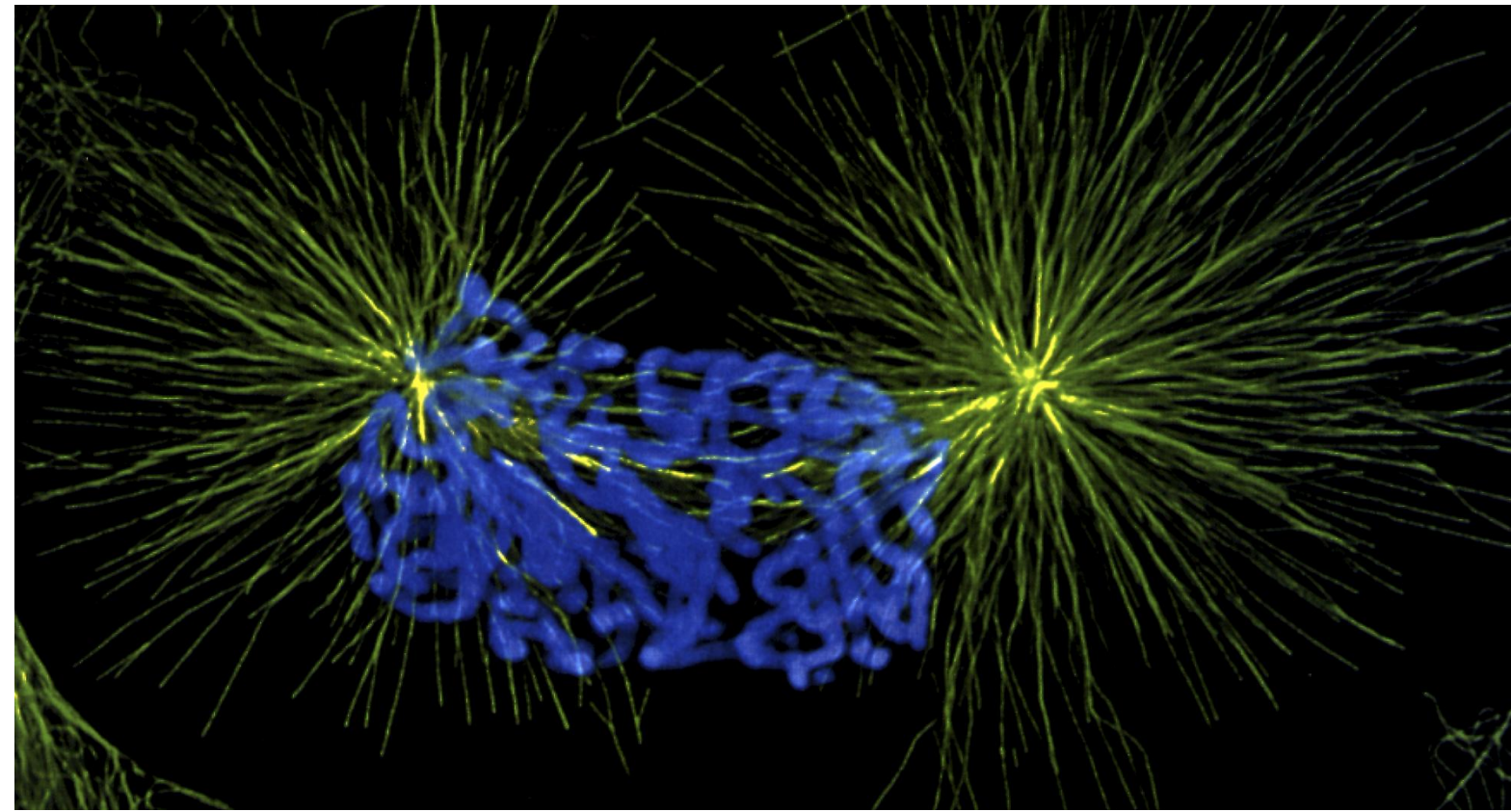
Metaphase



Anaphase

Le fuseau de division : le moteur de la migration

PROPHASE

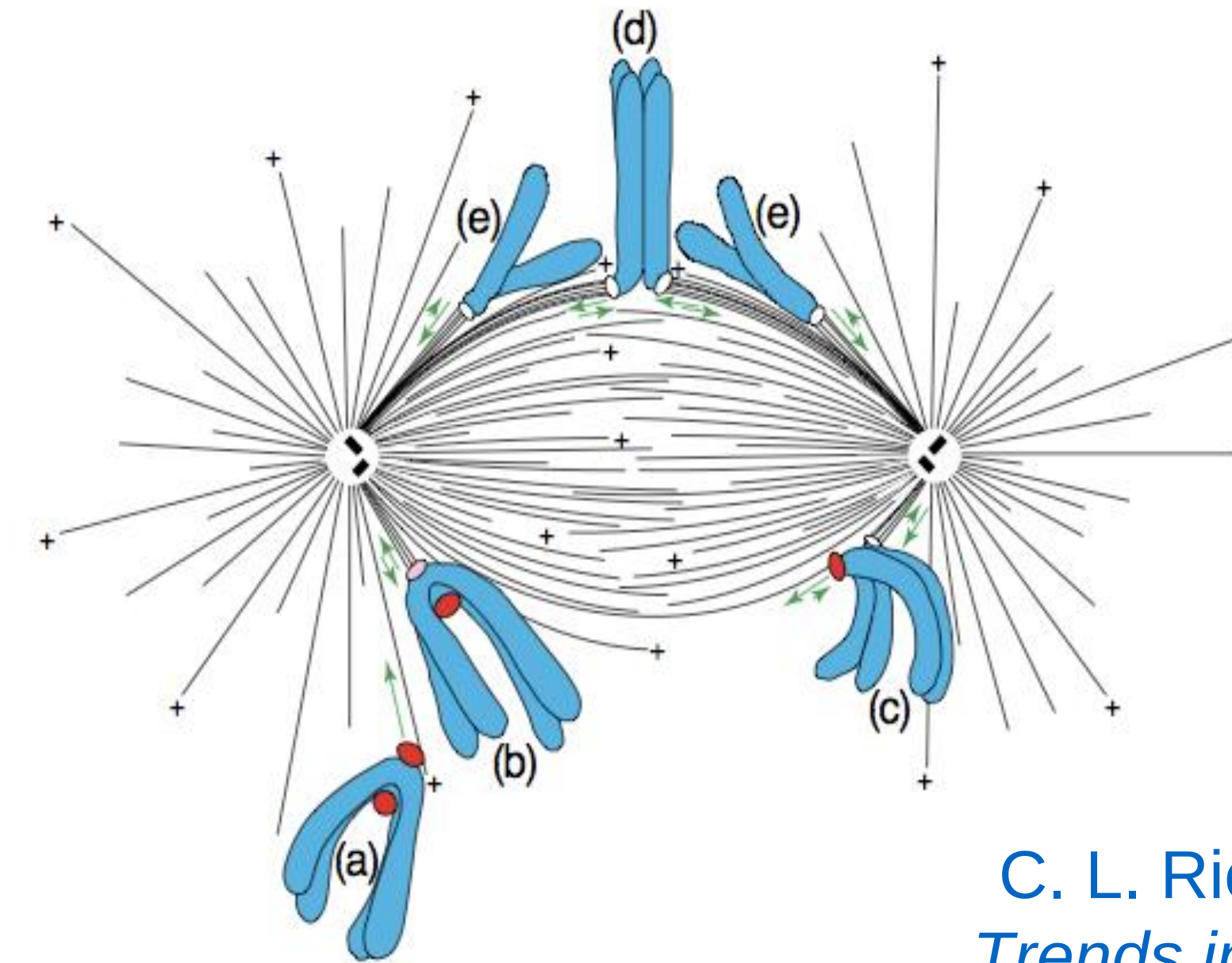


➤ (a) (b) Capture des microtubules par les kinetochores

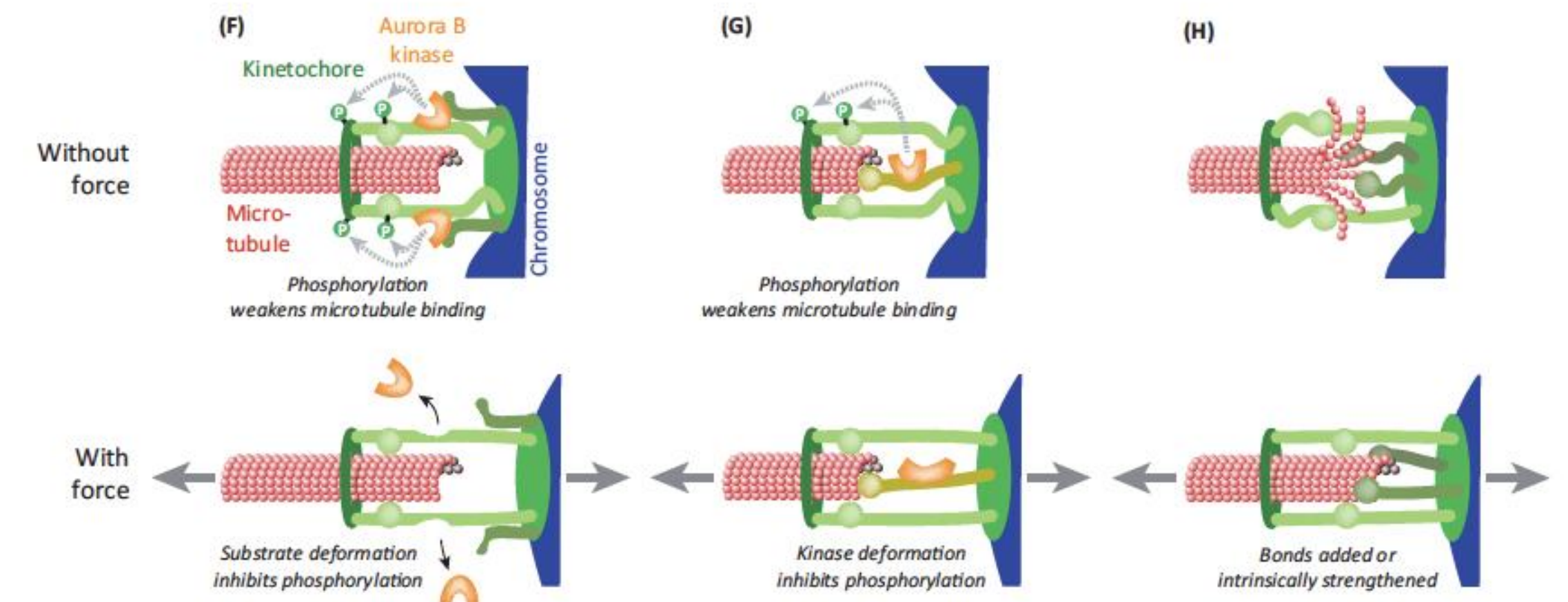
- Attachment aléatoires aux microtubules des deux pôles

➤ (c) Biorientation

- Stabilisation par capture des microtubules des deux pôles opposés
- congression



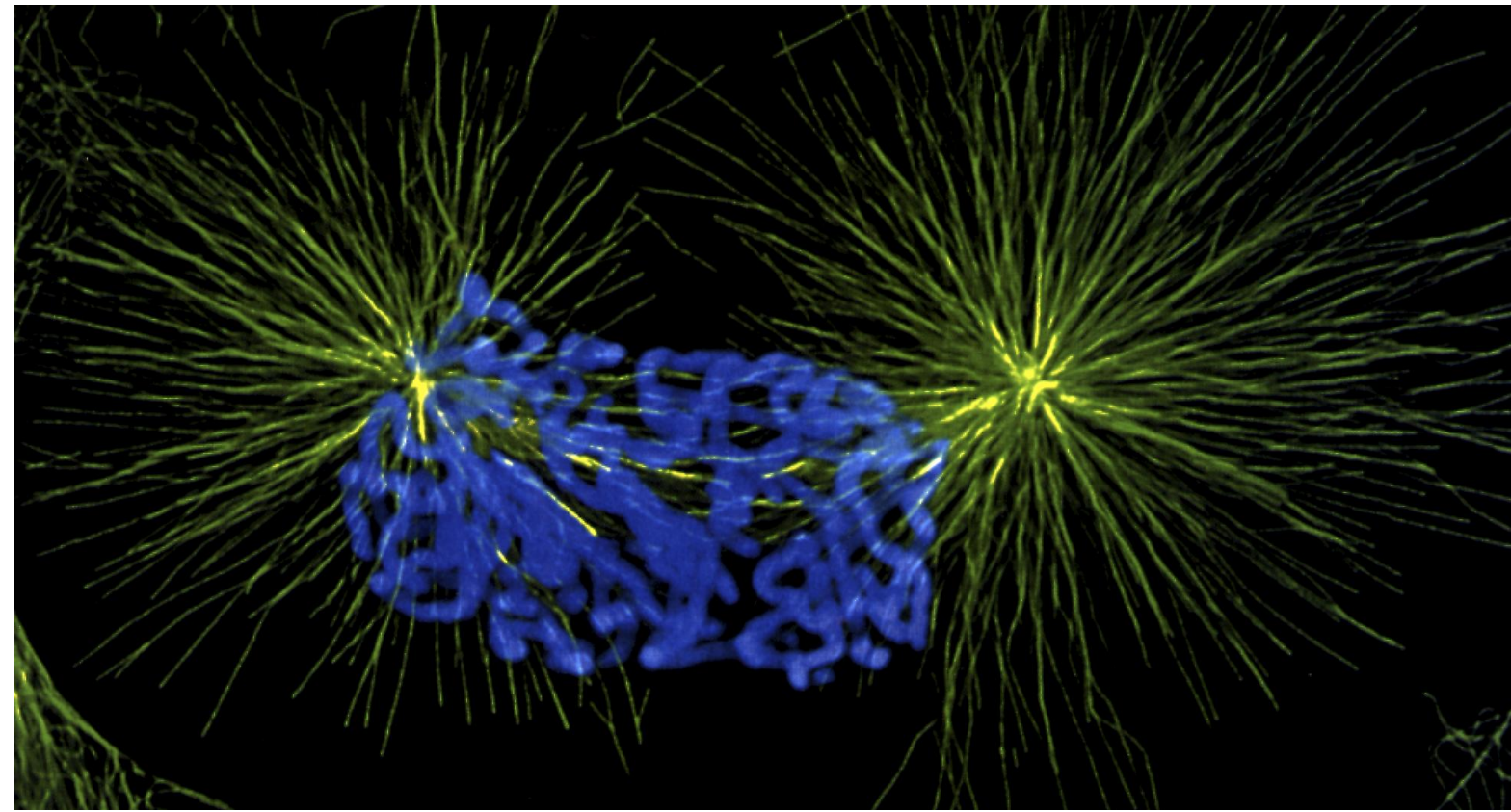
C. L. Rieder, E. D. Salmon,
Trends in cell biology 8, 310



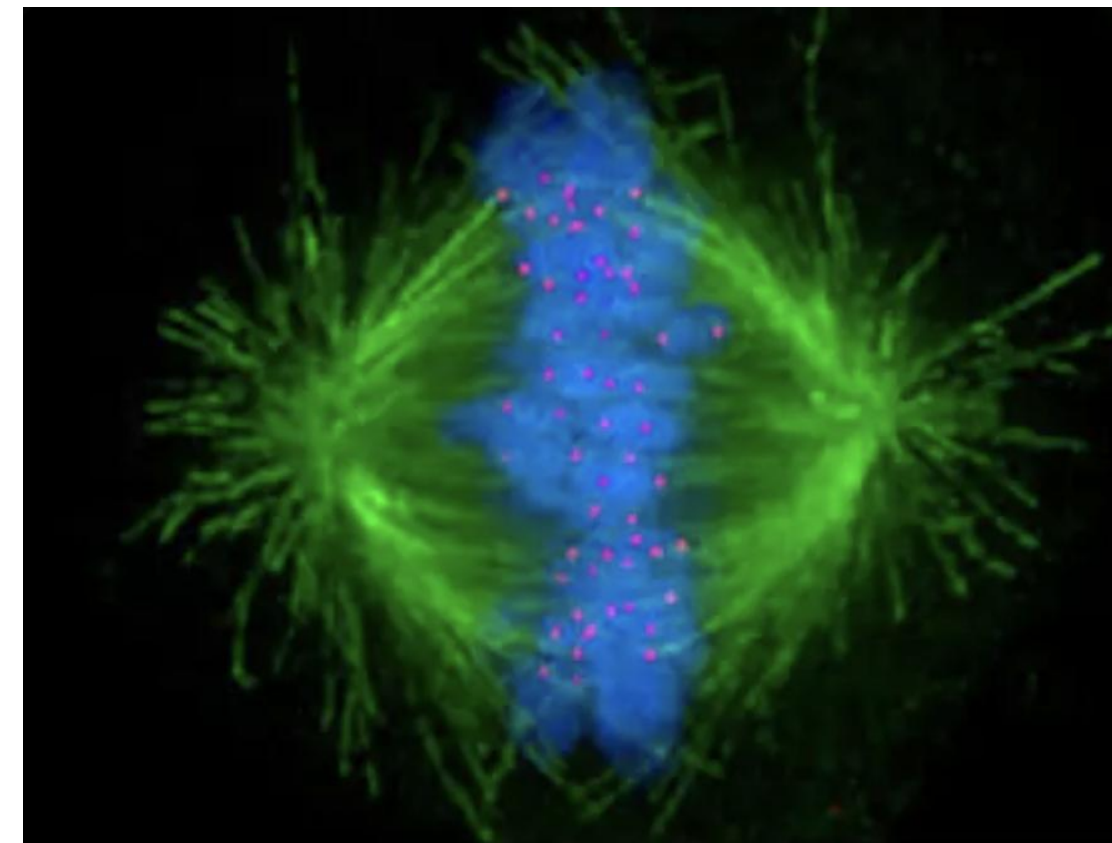
K Sarangapani et C Asbury, 2014, Trends Genet

Le fuseau de division : le moteur de la migration

PROPHASE



METAPHASE



➤ (a) (b) Capture des microtubules par les kinetochores

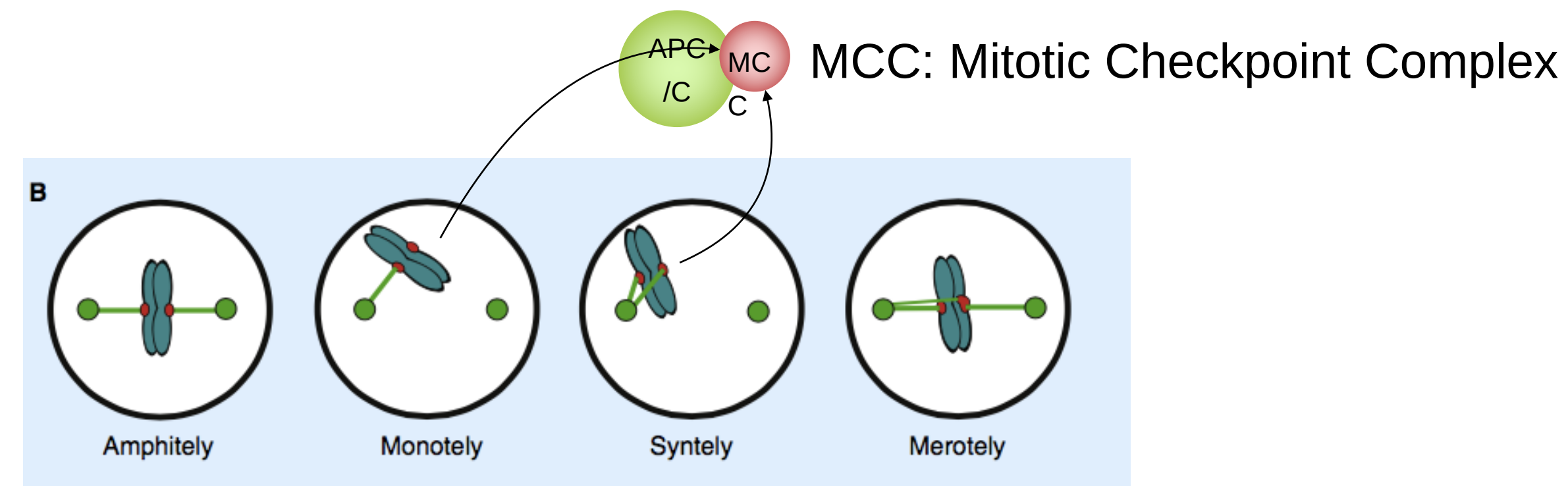
- Attachment aléatoires aux microtubules des deux pôles

➤ (c) Biorientation

- Stabilisation par capture des microtubules des deux pôles opposés
- congression

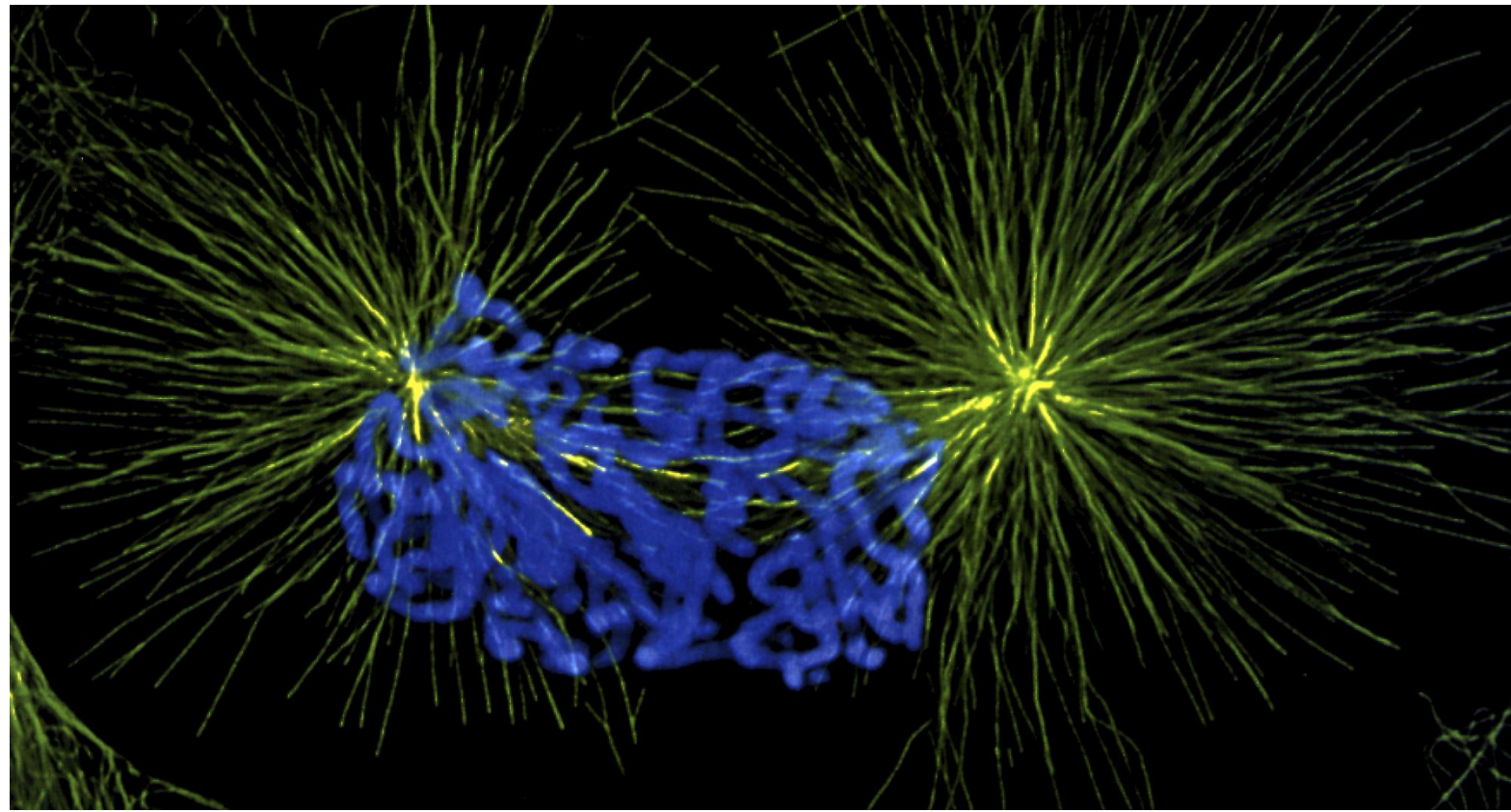
➤ (d) Plaque métaphasique

- Spindle checkpoint

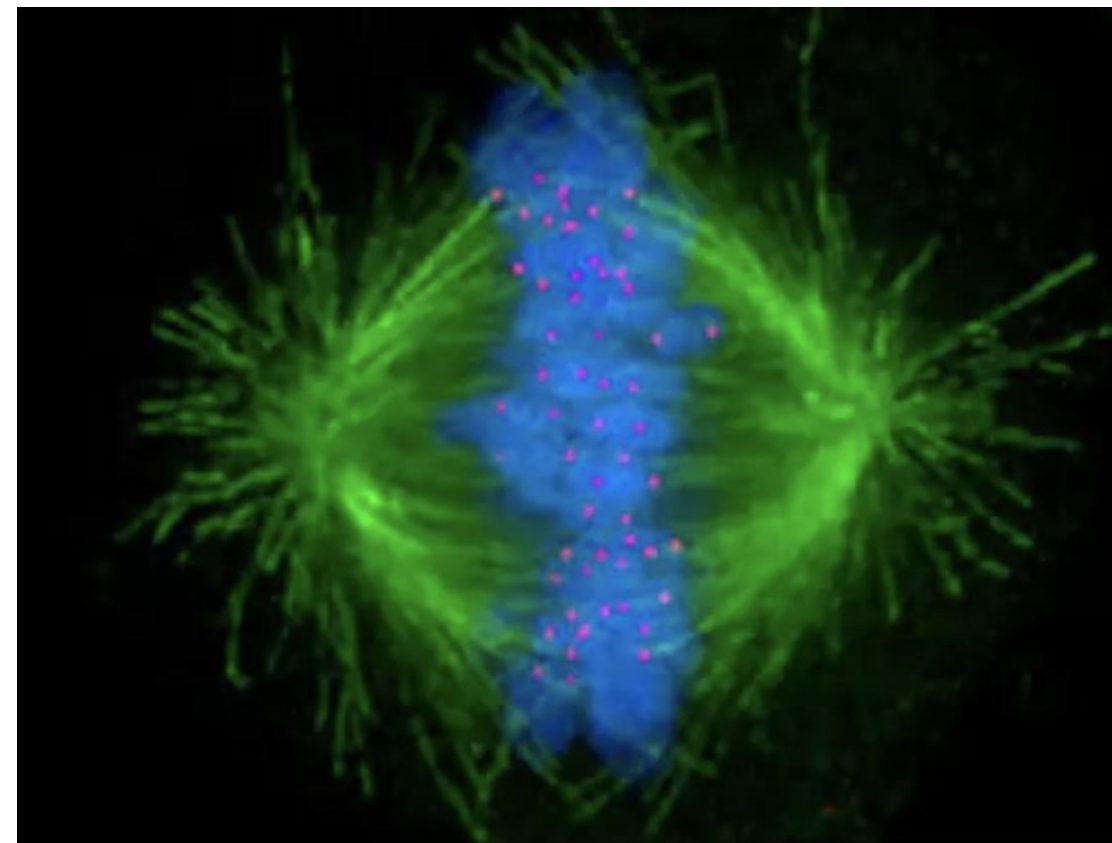


Le fuseau de division : le moteur de la migration

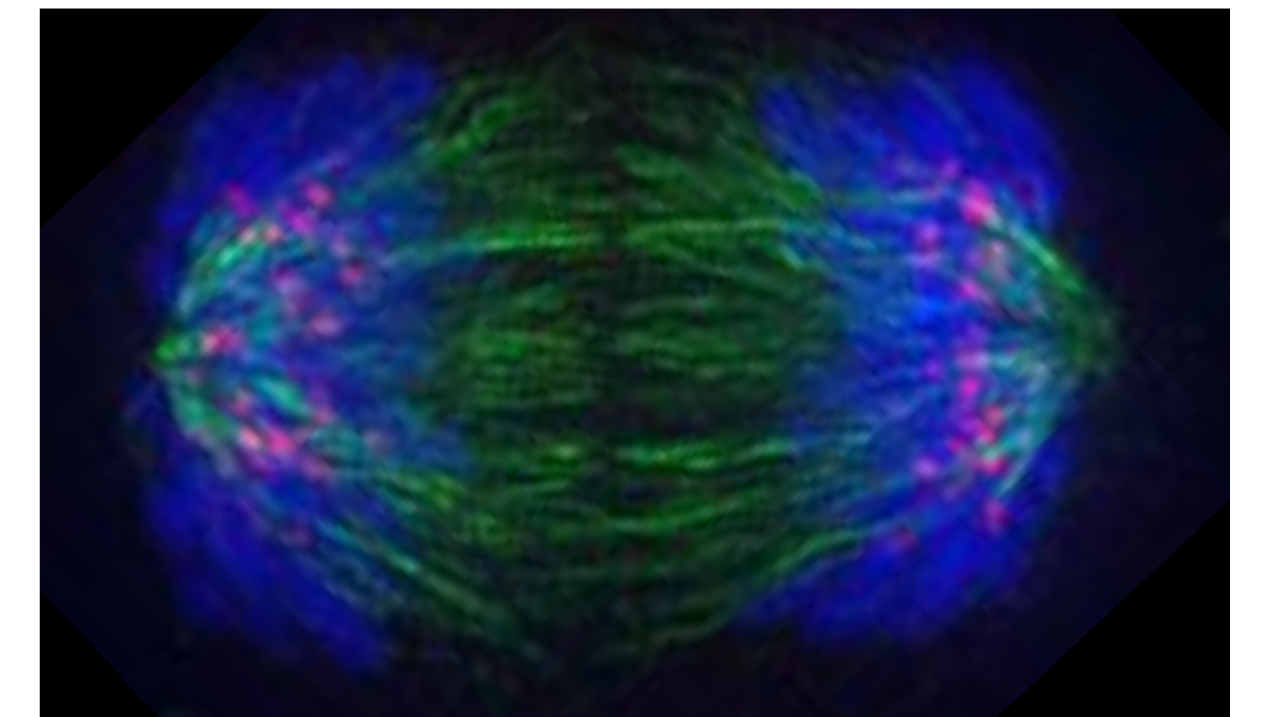
PROPHASE



METAPHASE



ANAPHASE



➤ (a) (b) Capture des microtubules par les kinetochores

- Attachment aléatoires aux microtubules des deux pôles

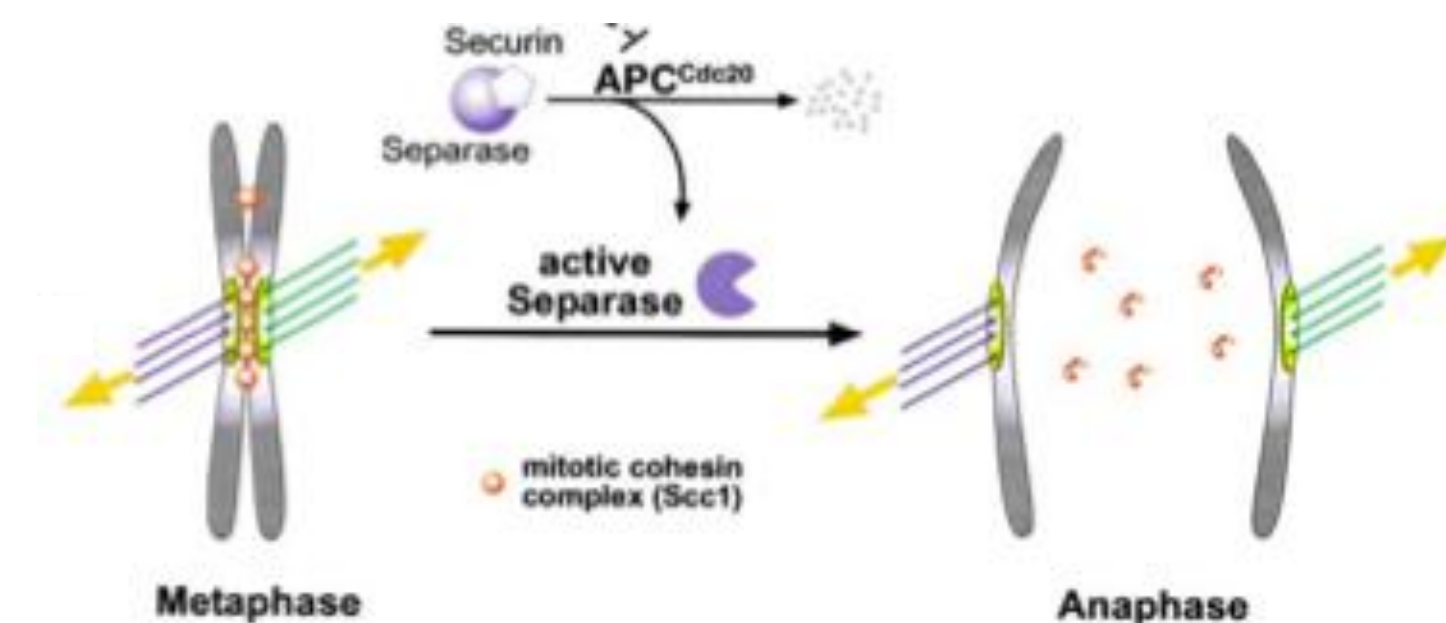
➤ (c) Biorientation

- Stabilisation par capture des microtubules des deux pôles opposés
- congression

➤ (d) Plaque métaphasique ➤ (e) Migration vers les pôles

- Spindle checkpoint

- Dégradation des cohésines centromériques par la Séparase



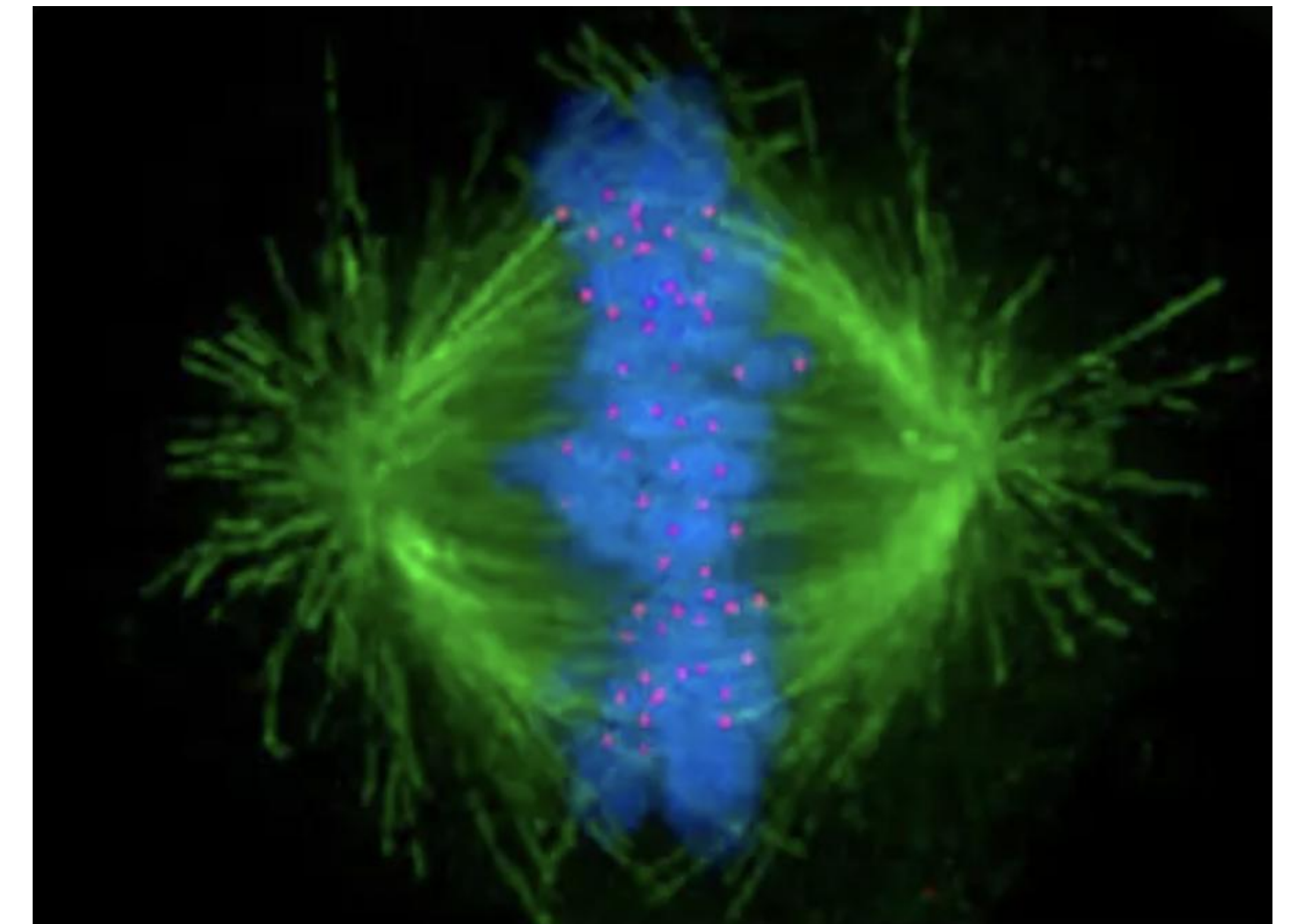
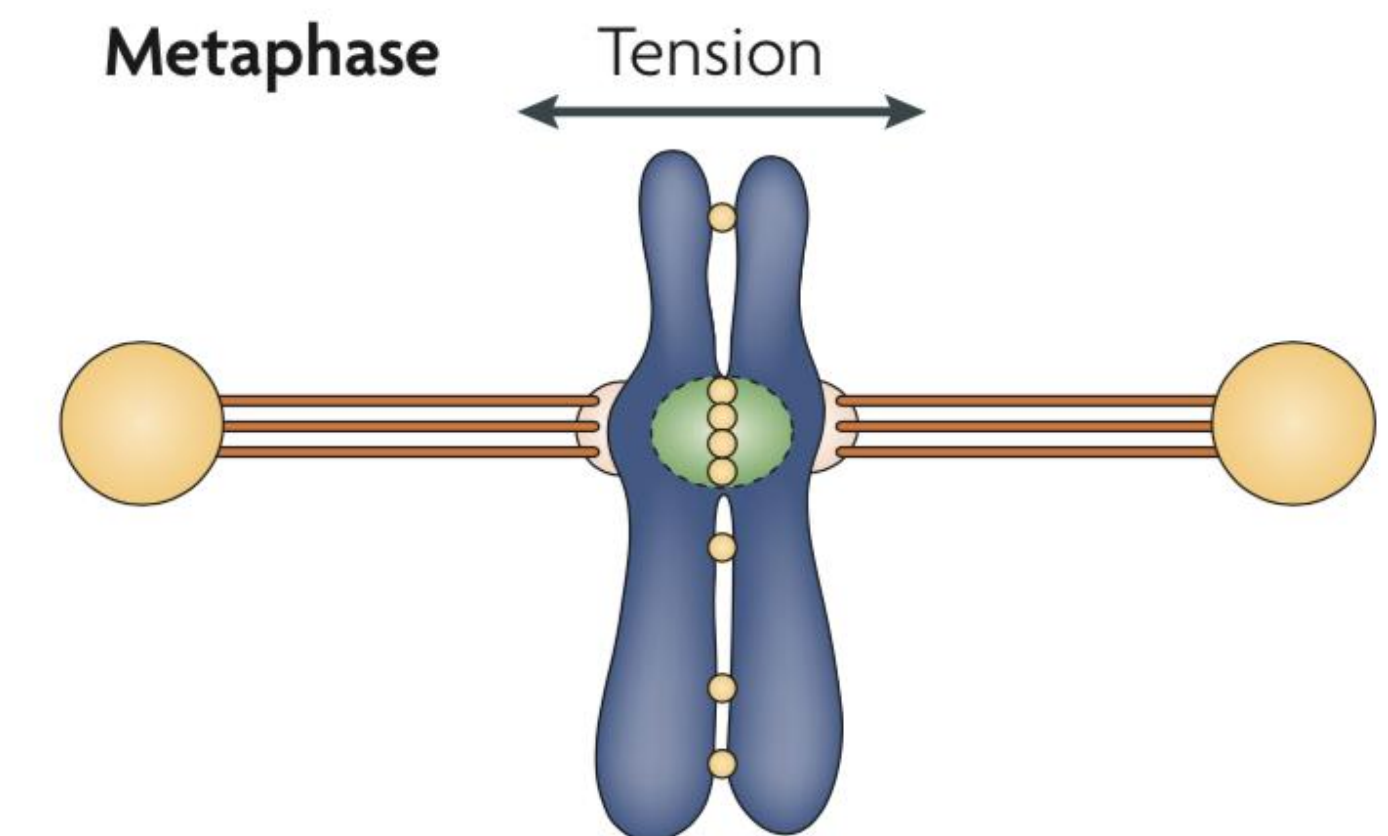
La cohésion entre les chromatides soeurs est indispensable à une ségrégation correcte

➤ **Congression vers la plaque métaphysique repose sur :**

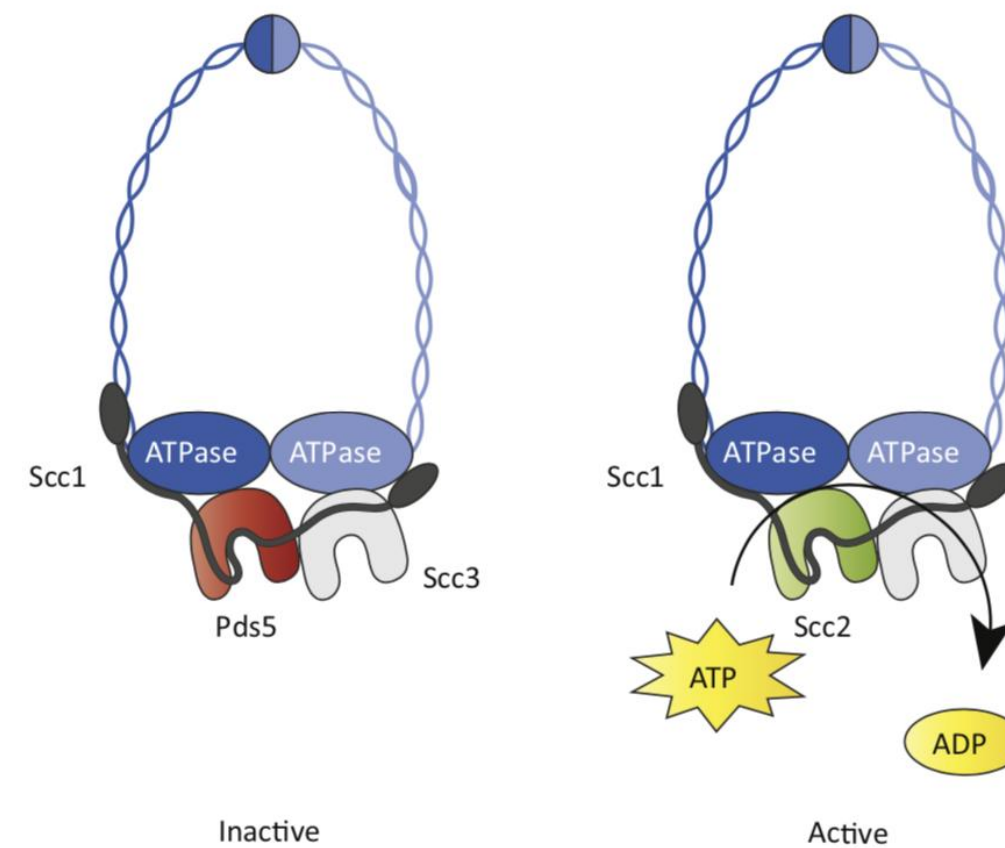
- une traction équilibrée entre les deux kinétochores
- une résistance des chromatides soeurs reliées au niveau du centromère

➤ **Effecteurs moléculaires de la cohésion**

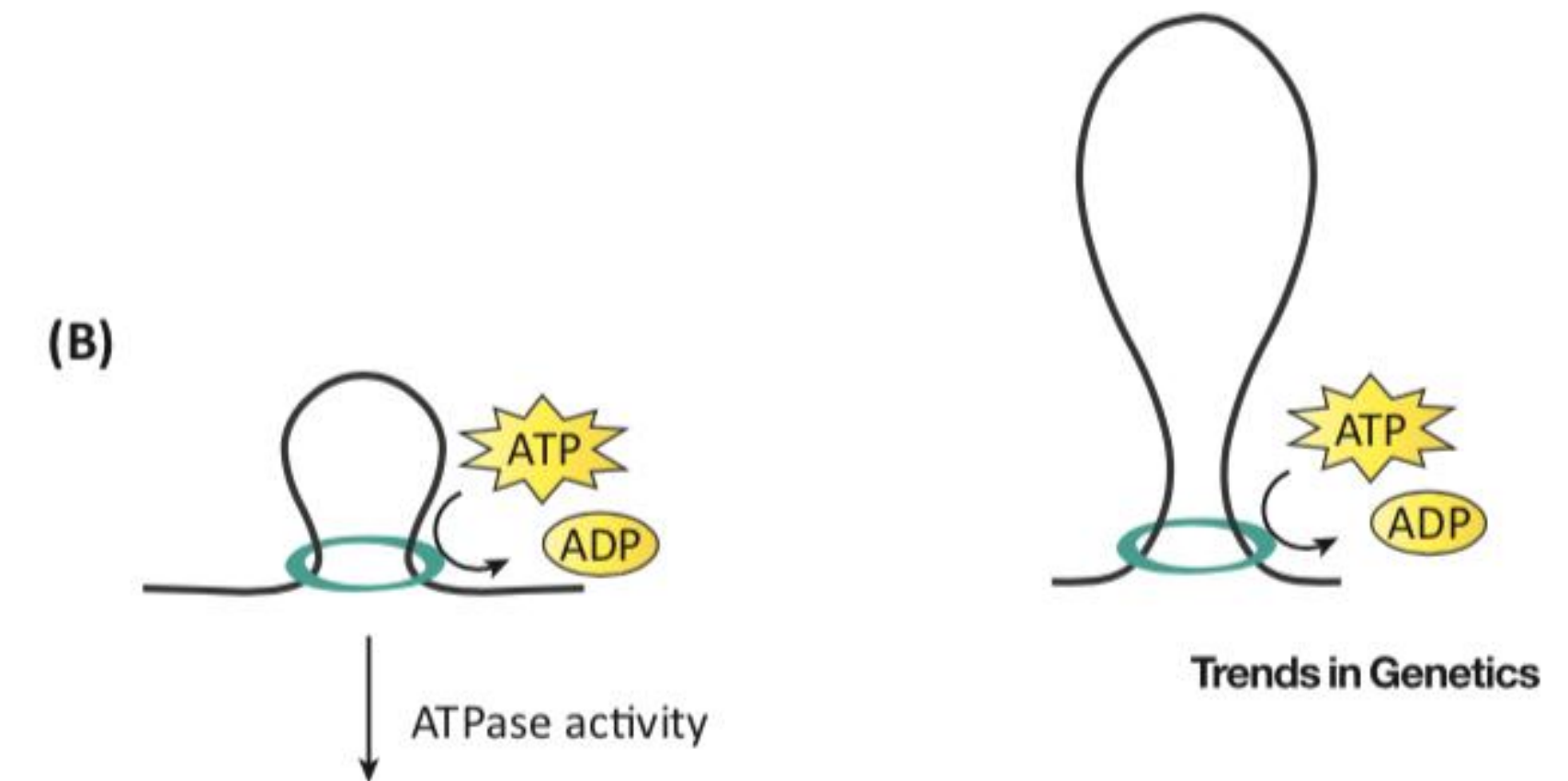
- Cohésines



Effecteurs de la cohésion: Cohésines

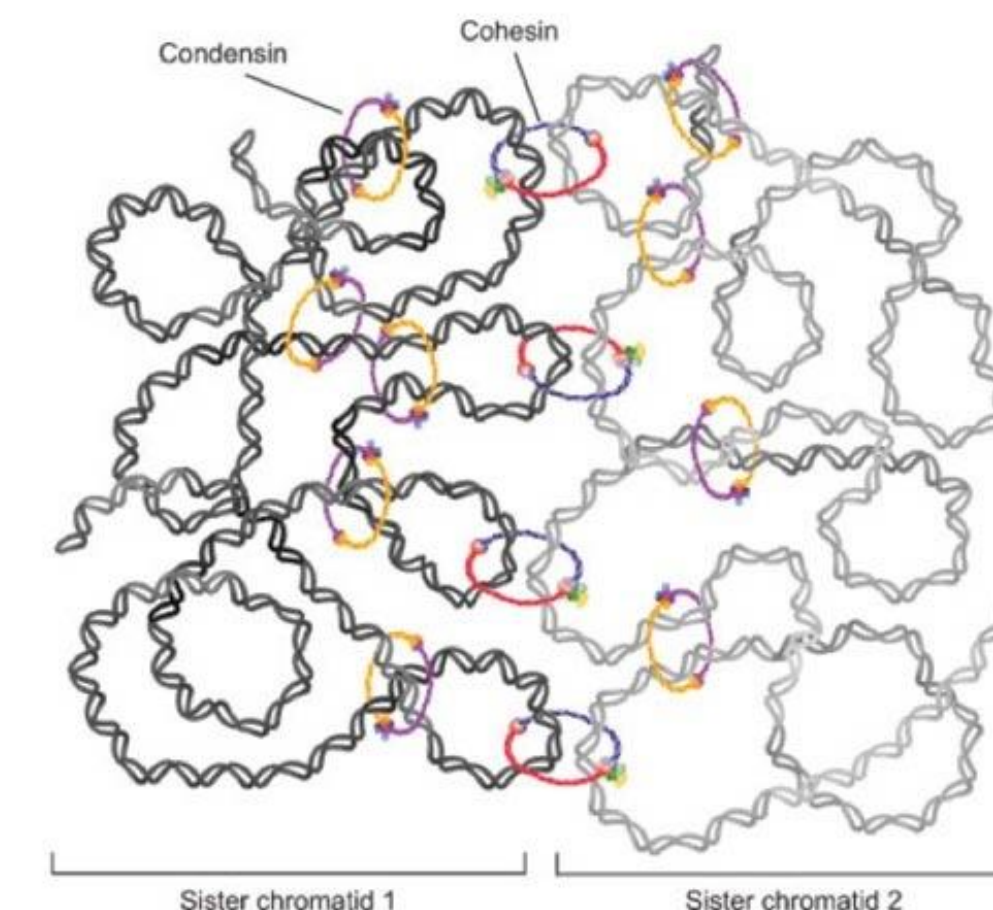


M. S. van Ruiten, B. D. Rowland, *Trends Genet* **34**, 477 (2018).



➤ 2 rôles principaux

- Architecture 3D du génome / régulation transcriptionnelle en association avec CTCF
- Cohésion des chromatides soeurs
 - Maintien à proximité des deux brins après la réplication
 - Accélère la recherche d'homologie



C. H. Haering, K. Nasmyth, *Bioessays* **25**, 1178 (2003).

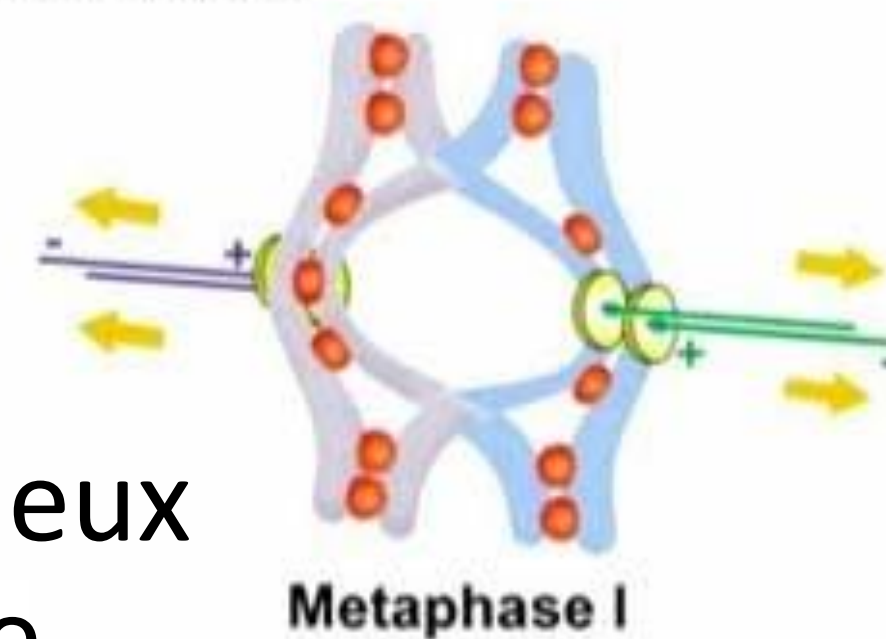
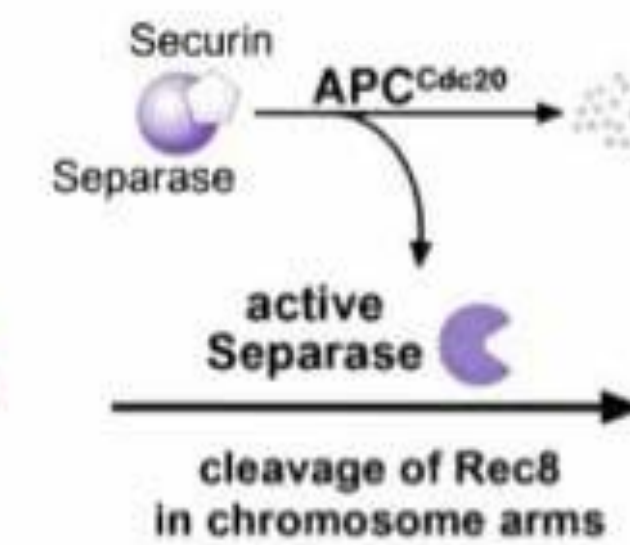
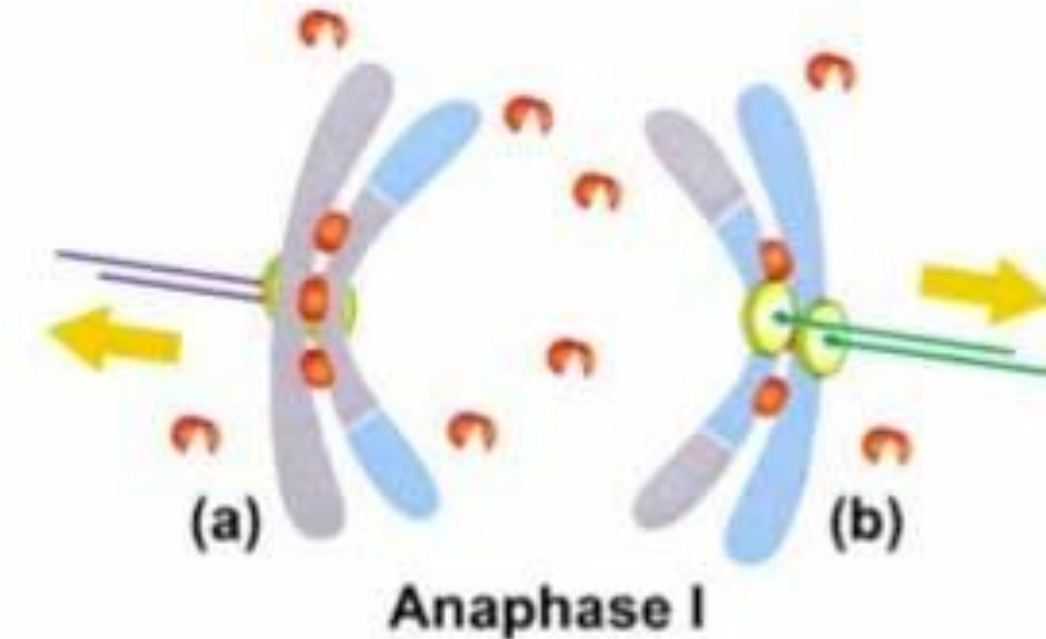
Quid de la méiose ??

➤ **Congression puis séparation des chromosomes homologues**

- Crossing over : résistent à la traction des microtubules
- Cohésines : maintiennent ensembles les deux chromatides soeurs de chaque homologue

M. Petronczki, et al., Cell 112, 423 (2003).

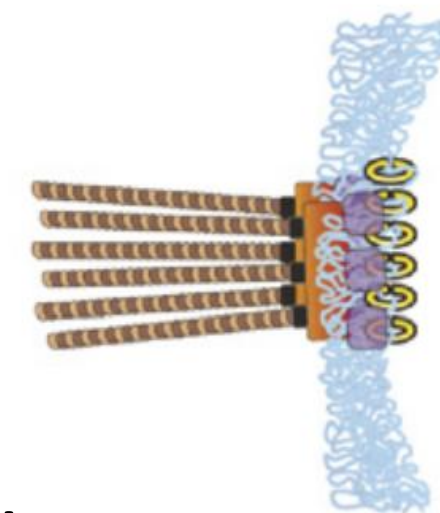
Meiosis I



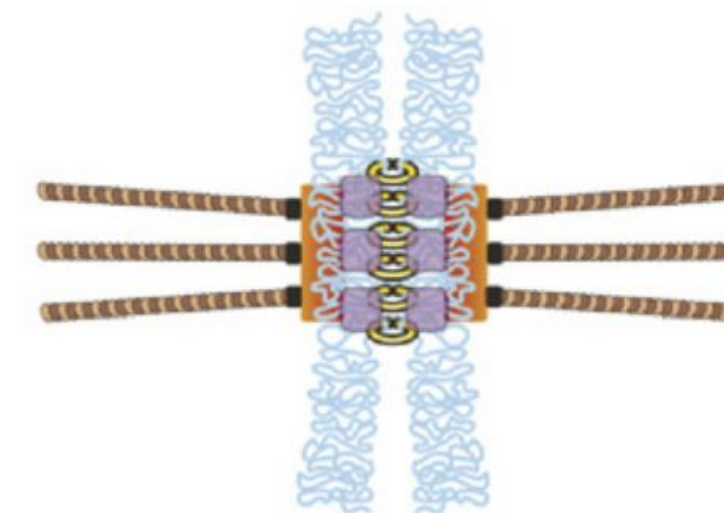
➤ **Anaphase I**

- Résolution des crossing over -> séparation des homologues
- Protection des cohésines centromérique
 - Shugoshin (SGOL2)-Protein Phosphatase 2a (PP2A)
 - Maintien ensemble des chromatides soeurs

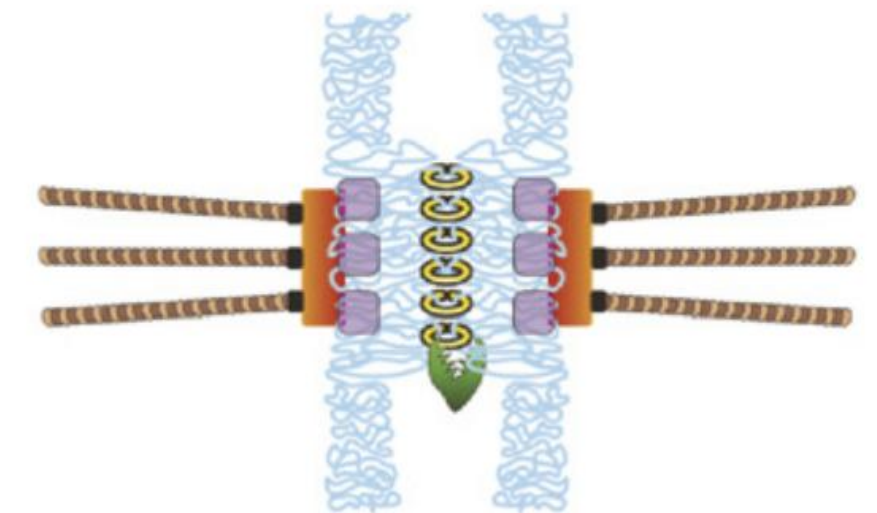
(a) Meiosis I



(b) Mitosis/Meiosis II
low tension



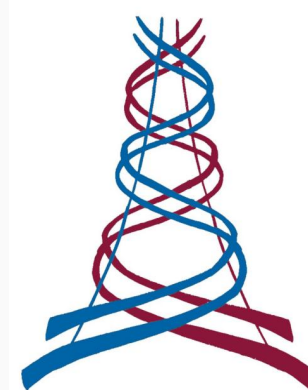
(c) Mitosis/Meiosis II
high tension



Microtubules Shugoshin-PP2A Cohesin
Kinetochore Sister chromatids Separase

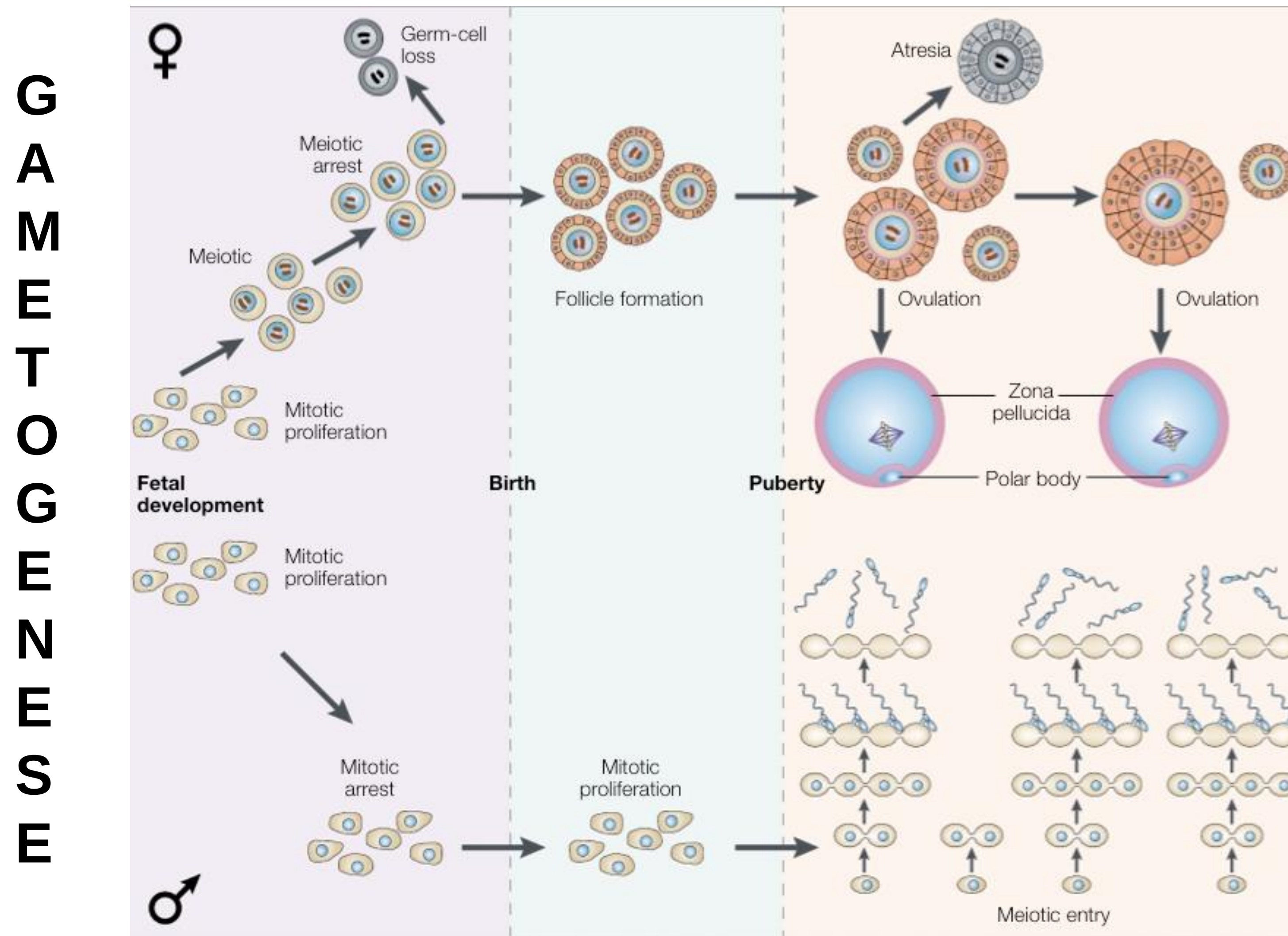
TRENDS in Genetics

Gregan, J. et al. Trends Genet 24, 205–7 (2008).



Les aneuploïdies méiotiques : origine de l'effet de l'âge maternel ?

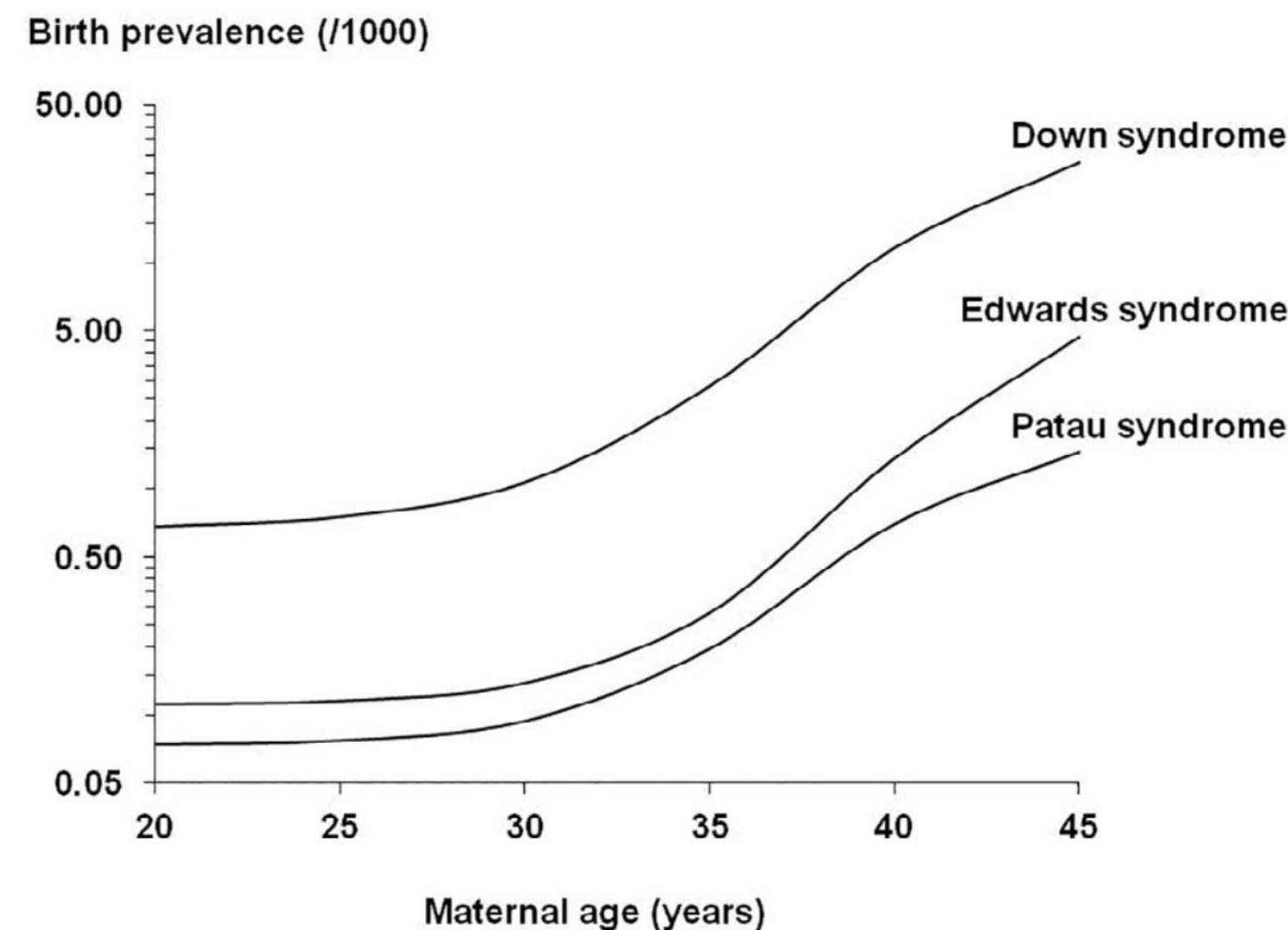
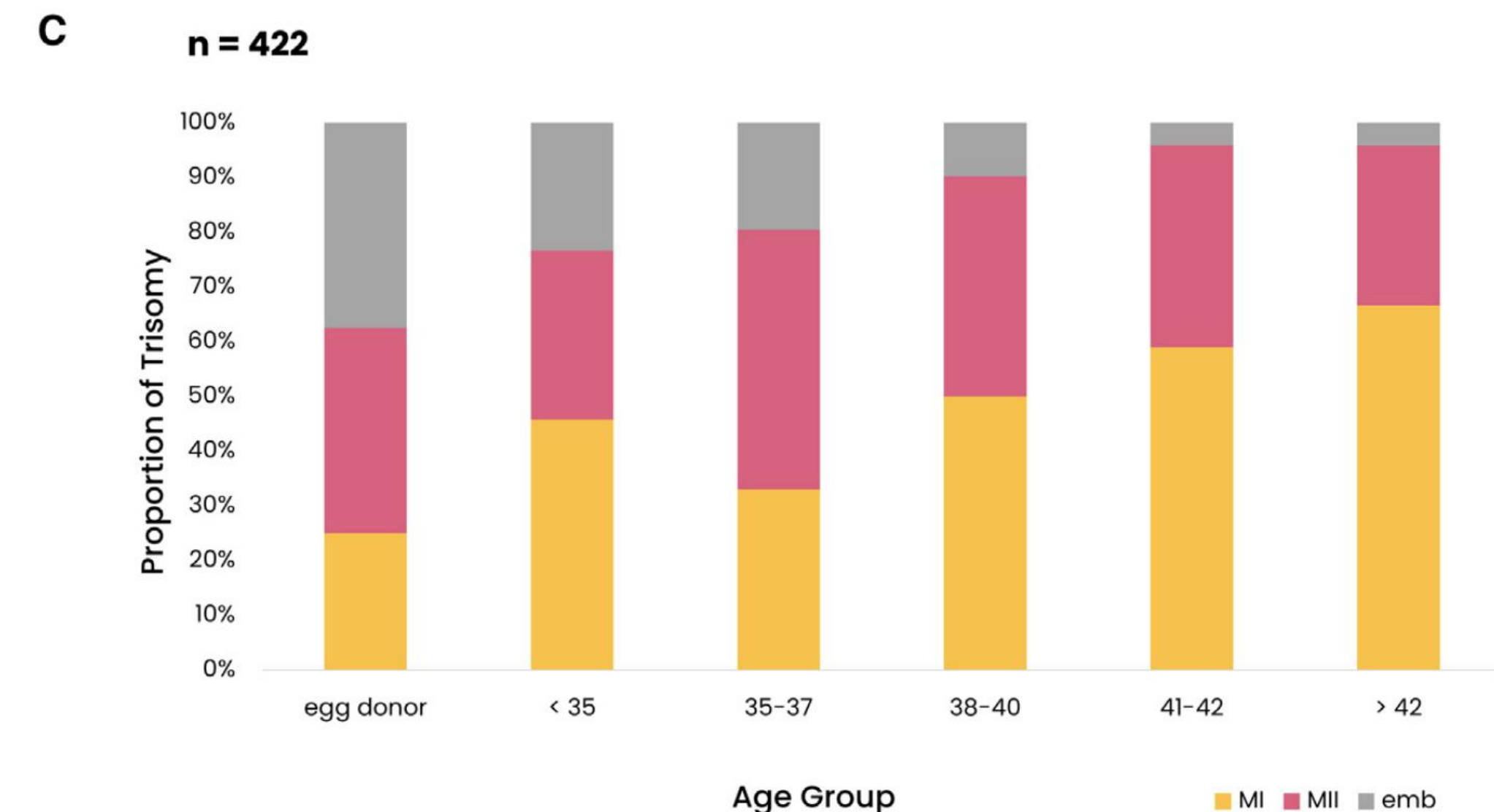
Dimorphisme sexuel marqué pour la méiose



Un accident en deux temps...

Lamb et al. *Nat Genet*, 1996

- **Mise en place du contexte cellulaire, indépendant de l'âge**
 - Formation des crossing over pendant la vie foetale
- **Non disjonction elle-même, fonction de l'âge**
 - Résolution des crossing over et séparation des homologues

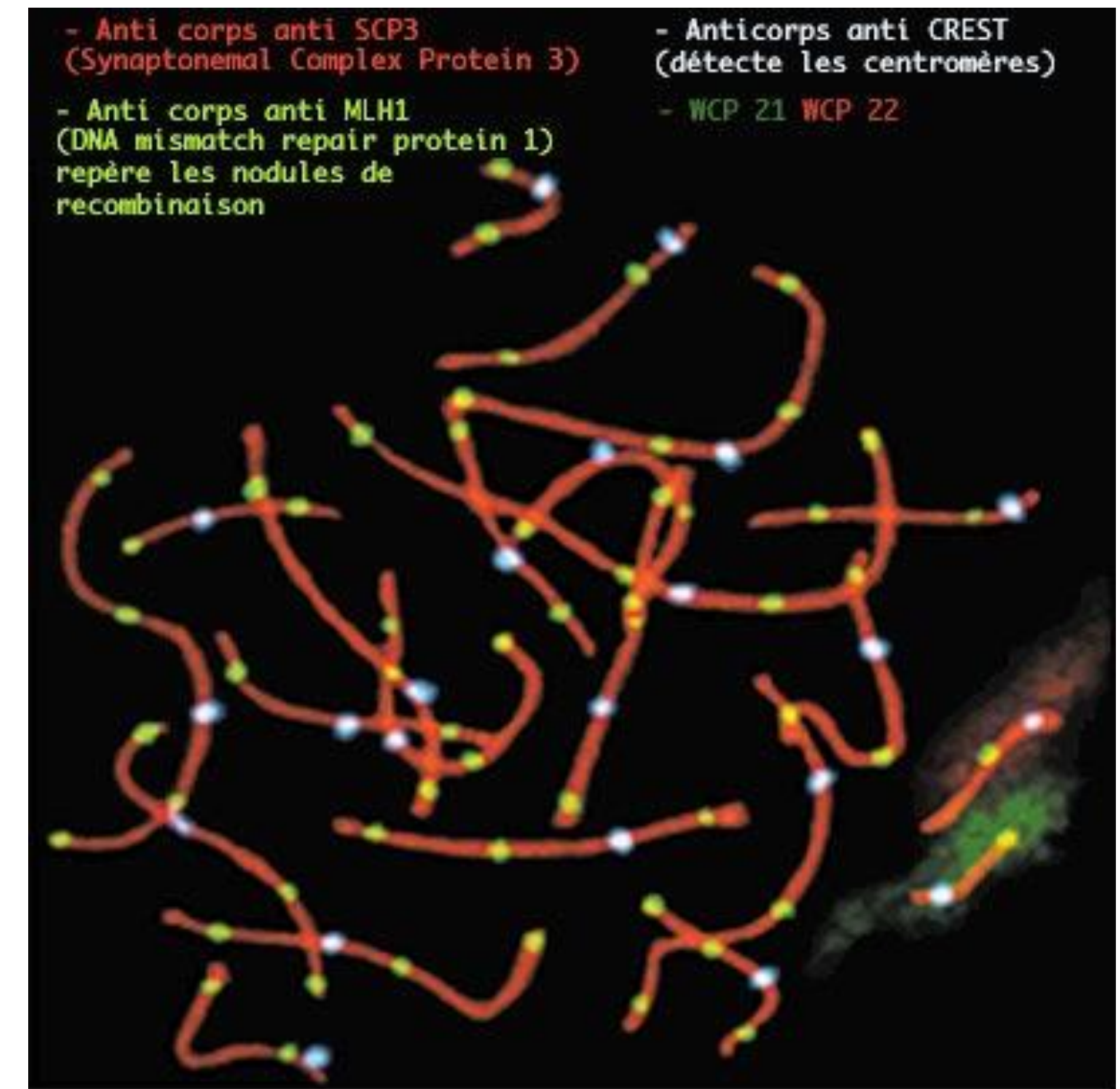


Rana, B. et al. *Am J Hum Genet* (2023) doi:[10.1016/j.ajhg.2023.03.003](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2023.03.003).

Les prémisses de l'accident à venir...

➤ Taux de recombinaison

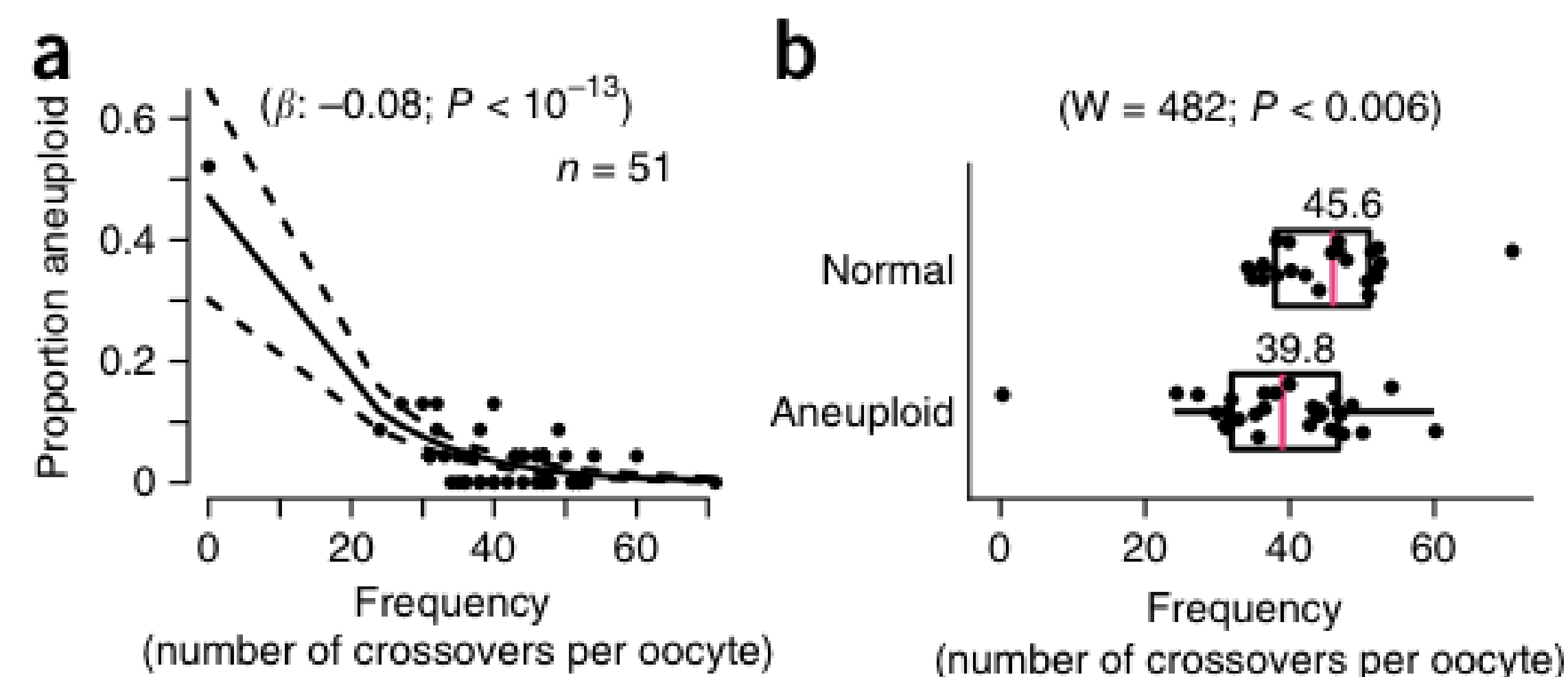
○ Normal: ≥ 1 chiasma / chromosome



Les prémisses de l'accident à venir...

➤ Taux de recombinaison

- Normal: ≥ 1 chiasma / chromosome
- En moyenne, taux de recombinaison plus important chez les embryons euploïdes
- Tri 21 (MI)
 - 45% = 0 crossing over
 - 41% : 1 seul C.O. télomérique



Ottolini CS, et al. *Nat Genet.* 2015;**47**(7):727-35.



N. E. Lamb, T. J. Hassold, *N Engl J Med* **351**, 1931 (2004).

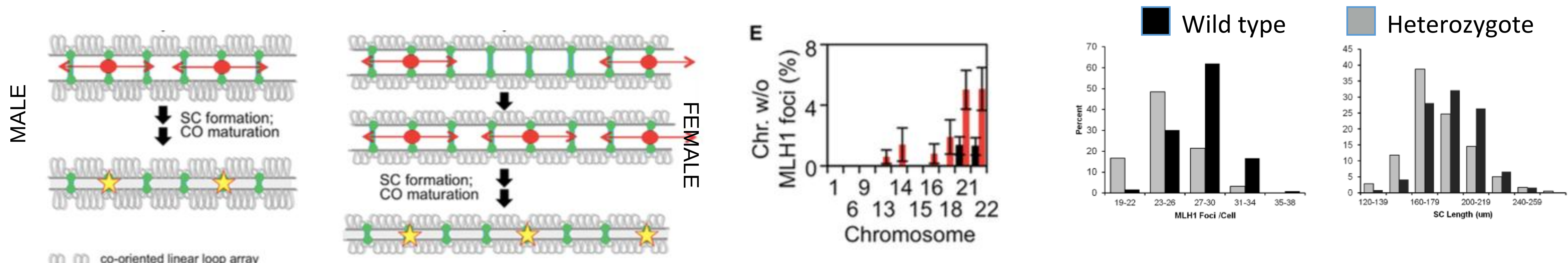
Rôle des cohésines dans les recombinaisons

E. Revenkova, R. Jessberger, *Chromosoma* 115, 235 (2006).

➤ Taille du complexe synaptonémal

- Les cohésines sont responsables de l'organisation de la chromatine et donc de la taille
- Variant hypomorphes associés à une taille réduite ou un CS anormal

➤ Taille réduite -> moins de C.O.



S. Wang et al., *Cell* 168, 977 (2017).

B. Murdoch et al., *PLoS Genet* 9, e1003241 (2013)

Les prémisses de l'accident à venir...

➤ A la naissance, le stock d'ovocytes en MI est prêt pour le 2nd acte

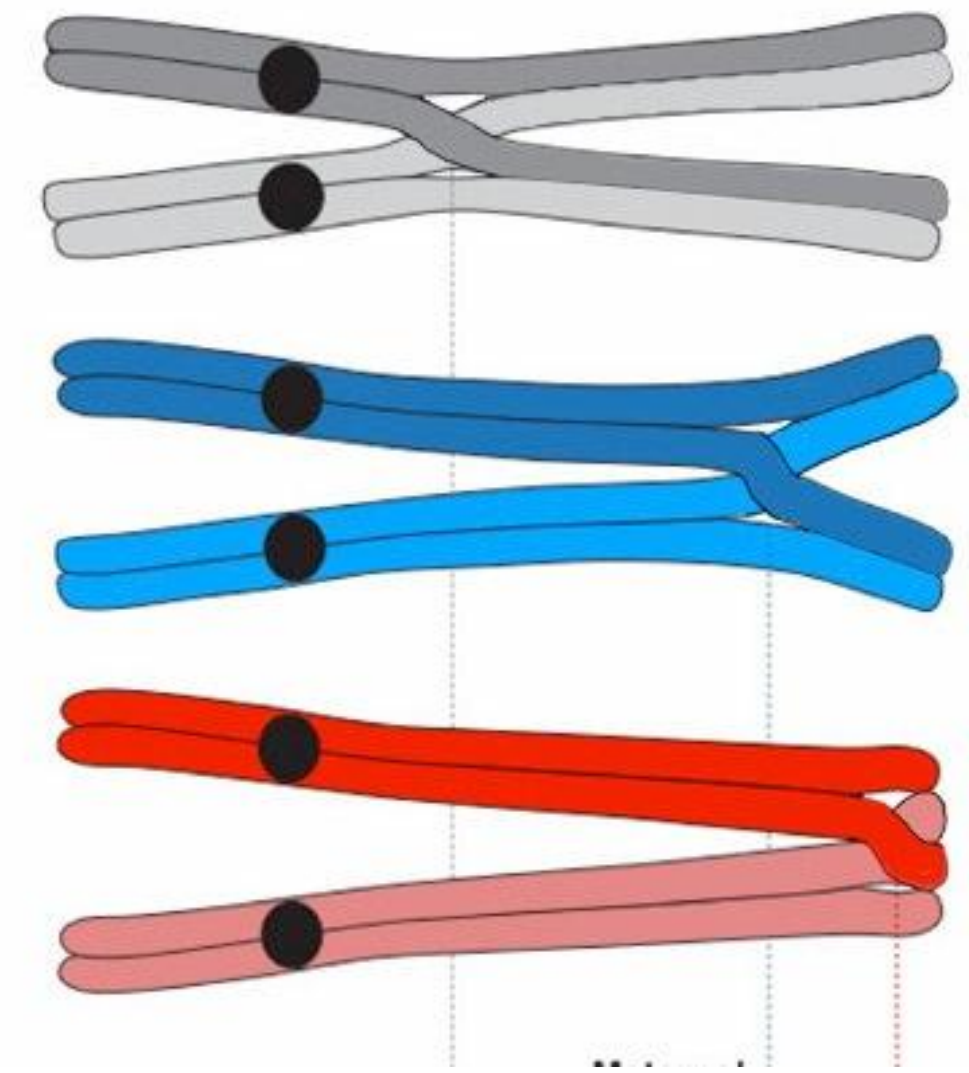
➤ Nombre et localisation des C.O. dans chacun

○ fonction du patrimoine génétique

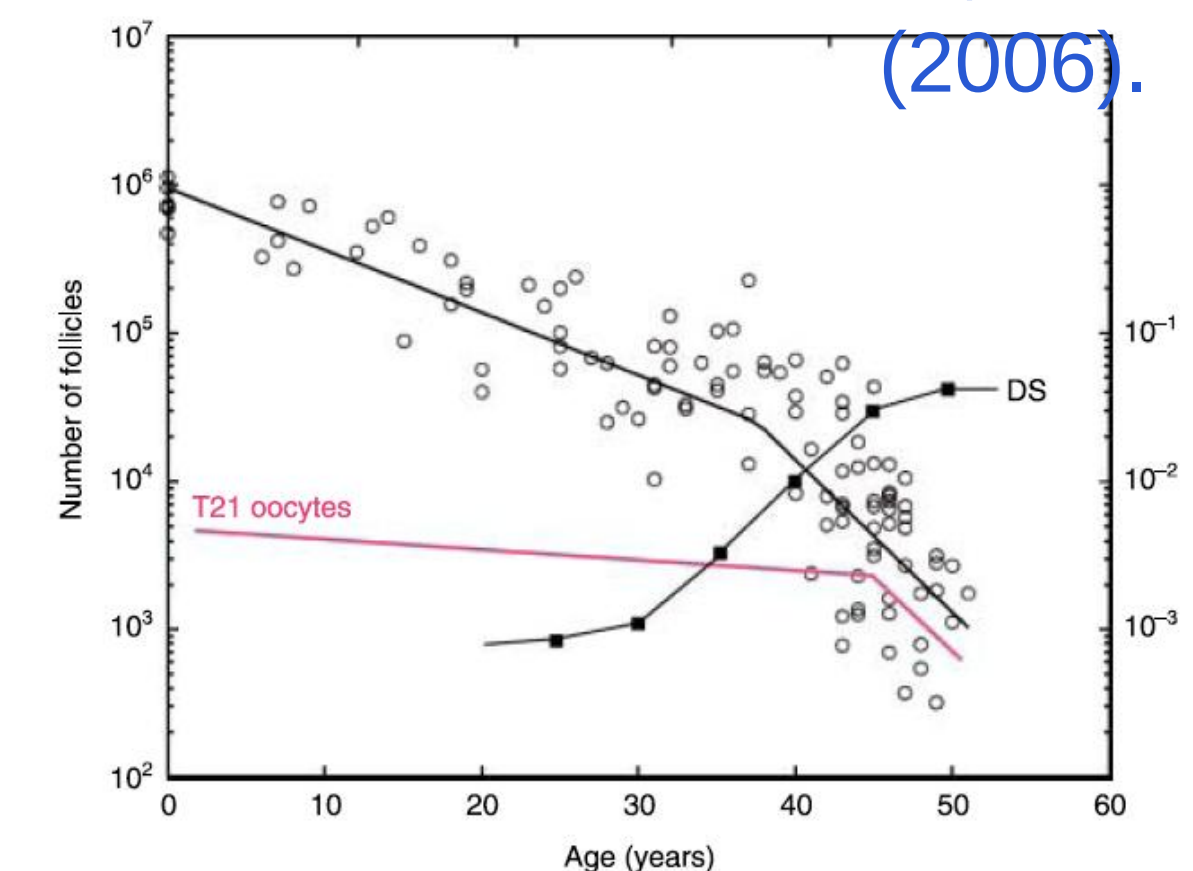
- fort / faible recombinant
- variants $\pm$ hypomorphes des cohésines
- variants des protéines du complexe synaptonémal

○ fonction aléatoire

- position des cassures qui évoluent en C.O.



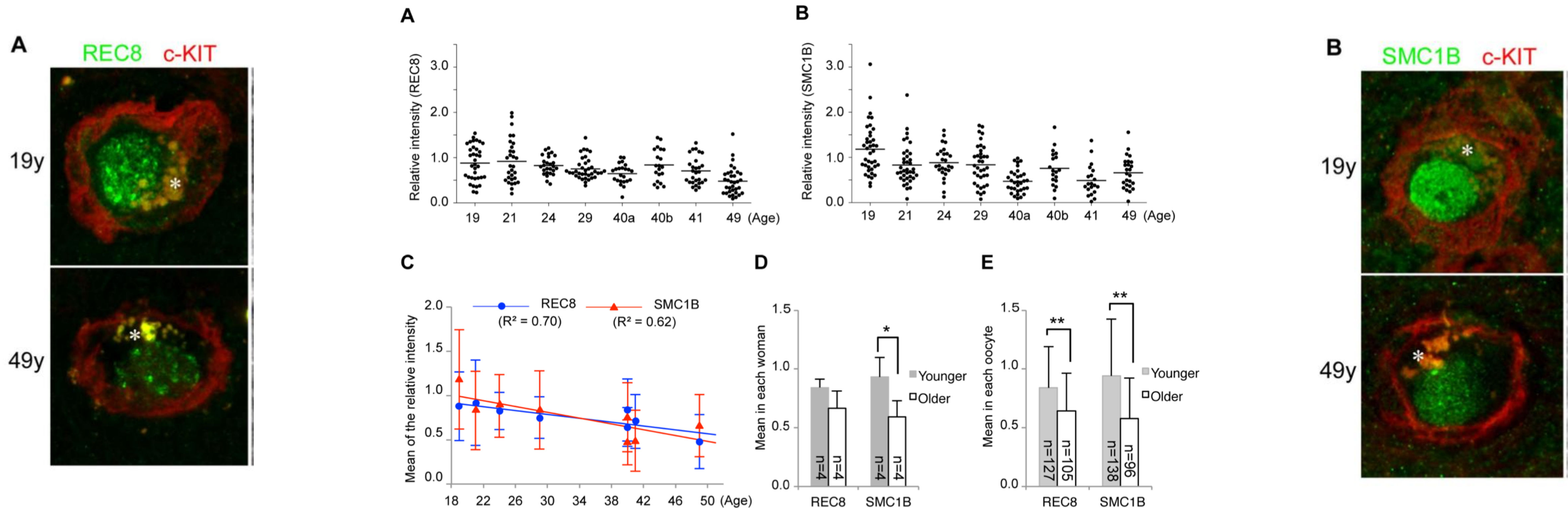
W. D. Warren, et al.,
Trends Genet **22**, 218
(2006).



M. A. Hultén et al., *Reproduction* **139**, 1 (2010).

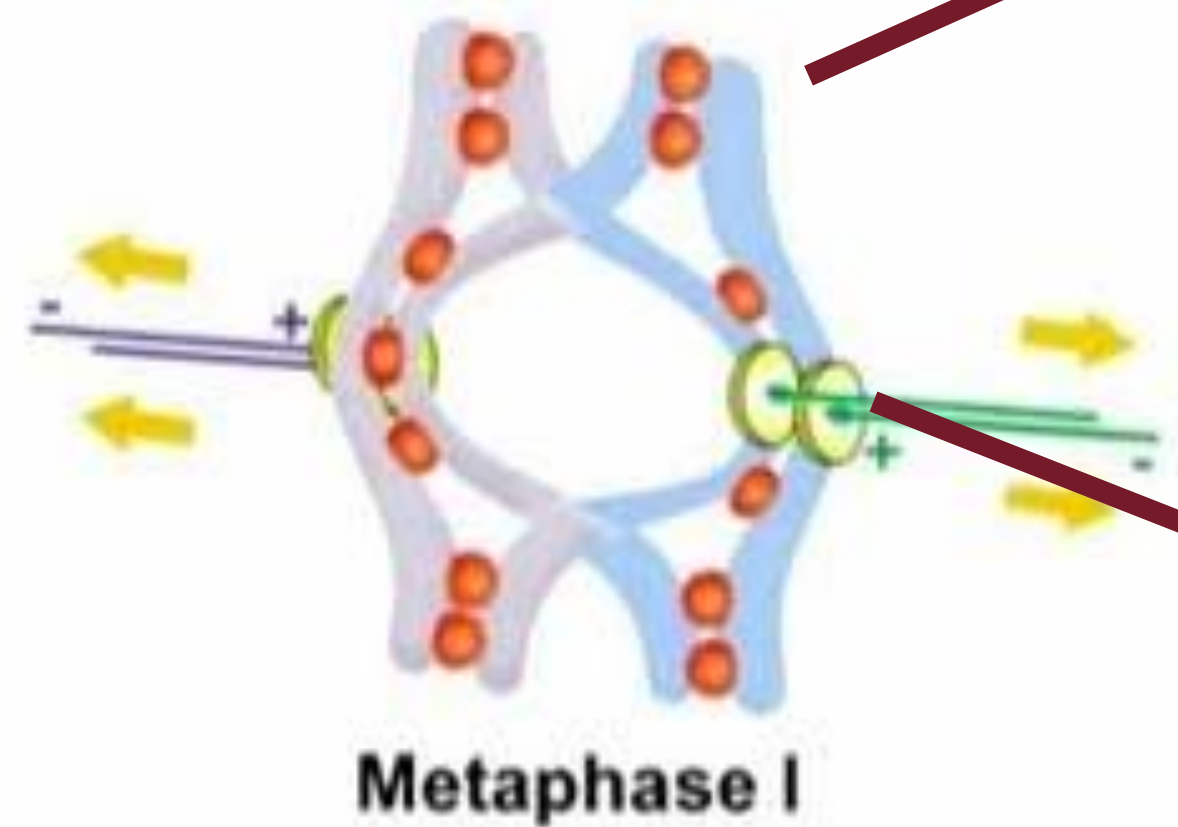
Acte II : Conséquences du vieillissement sur les Cohésines

➤ Diminution du pool de cohésines ovocytaires avec l'âge



Conséquences d'un déficit fonctionnel en cohésines

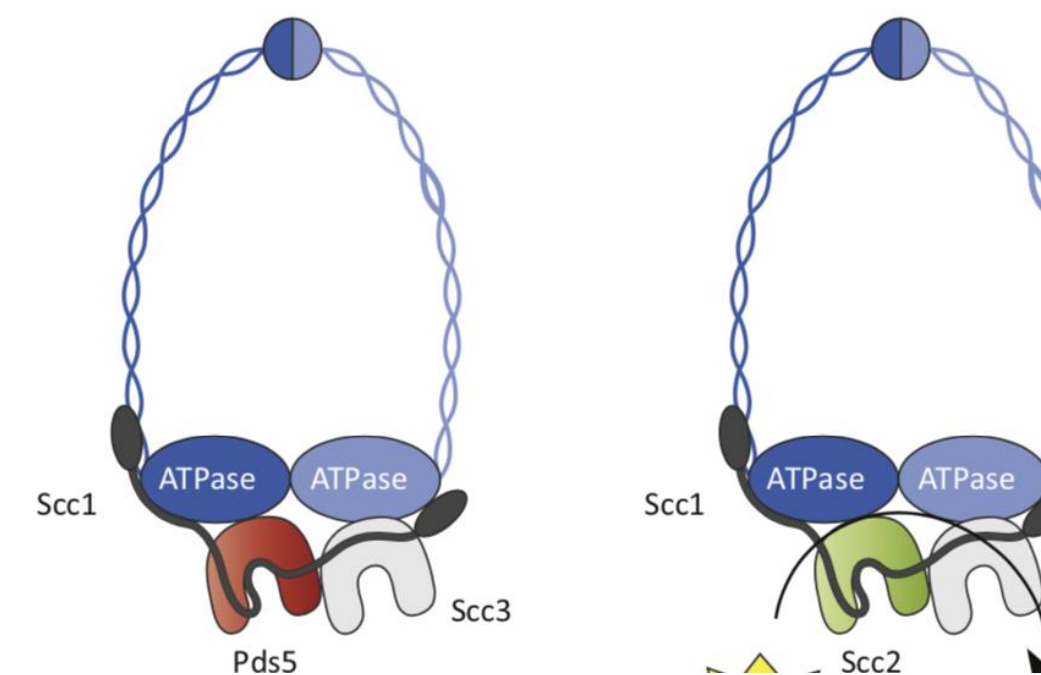
Meiosis I



Metaphase I

1

Cohésion des chromatides soeurs

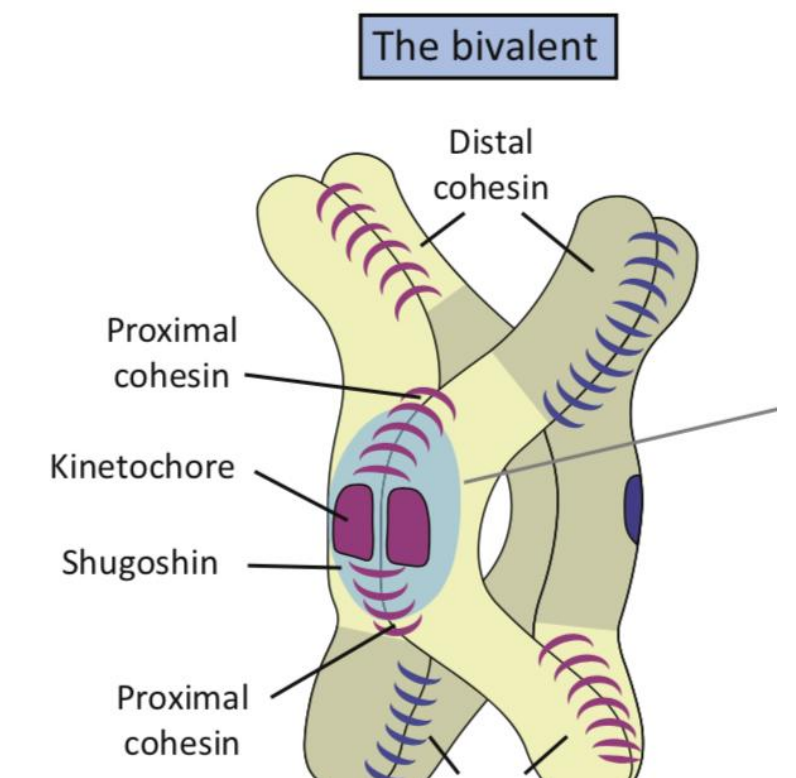


M. S. van Ruiten, B. D. Rowland,
Trends Genet **34**, 477 (2018).

Cohesins

2

Organisation monopolaire des kinétochores



M. Petronczki, et al., *Cell* **112**, 423 (2003).

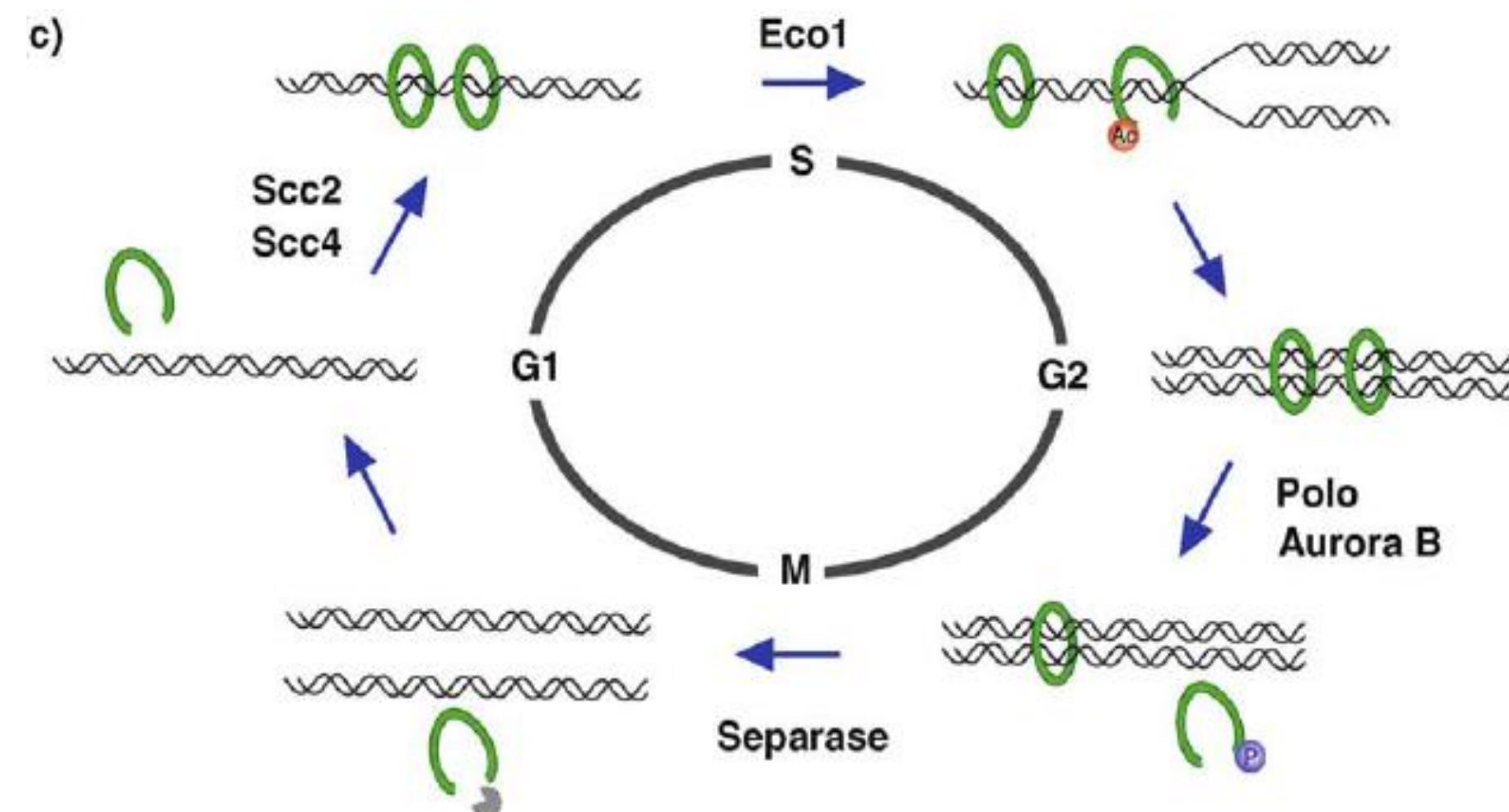
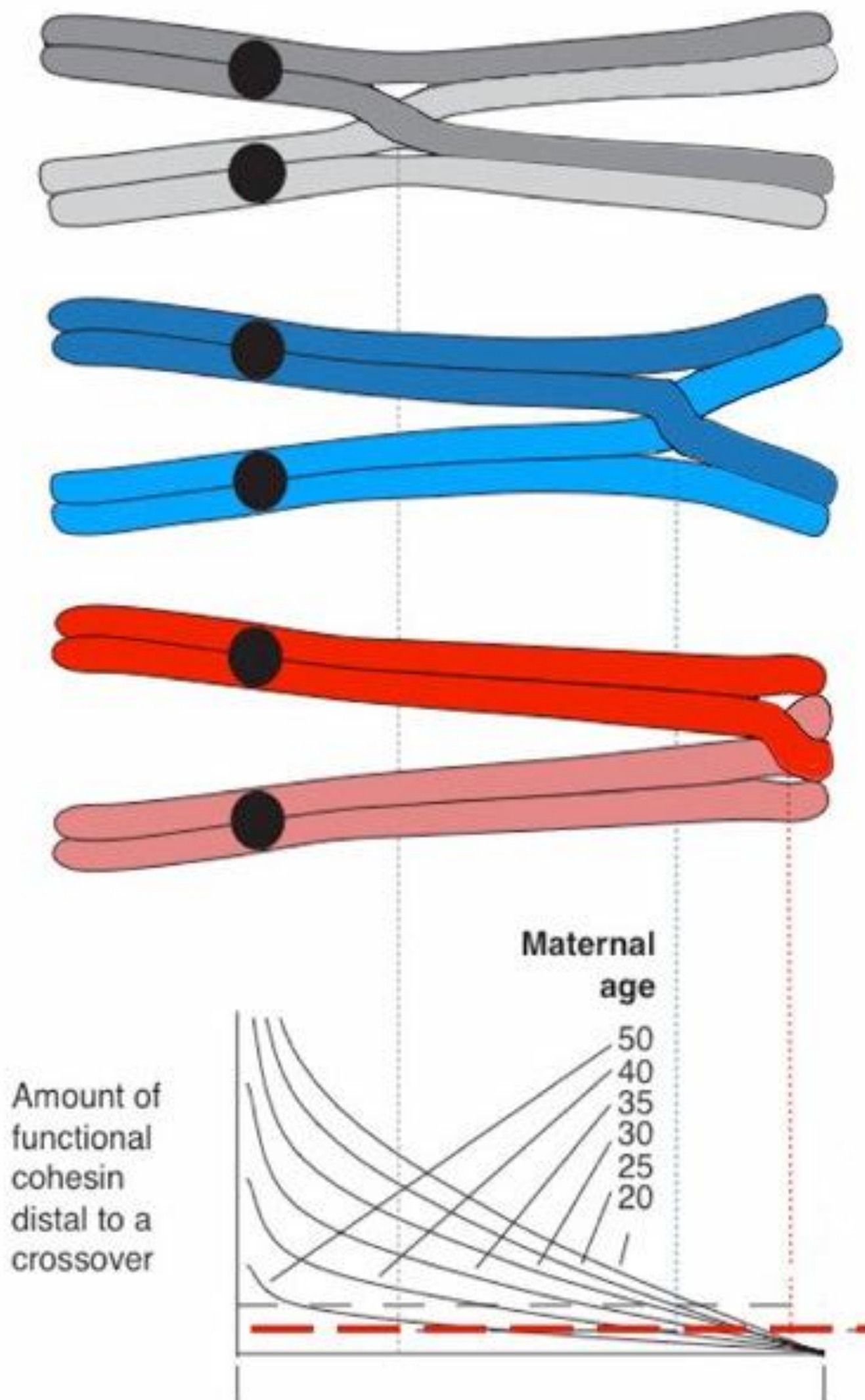
A. Webster, M. Schuh, *Trends
Cell Biol* **27**, 55 (2017).

Cohésion des chromatides soeurs

1

➤ Séparation prématurée des chromatides

- Diminution de la quantité de cohésines disponibles
- Baisse d'efficacité avec le temps
- Pas de renouvellement

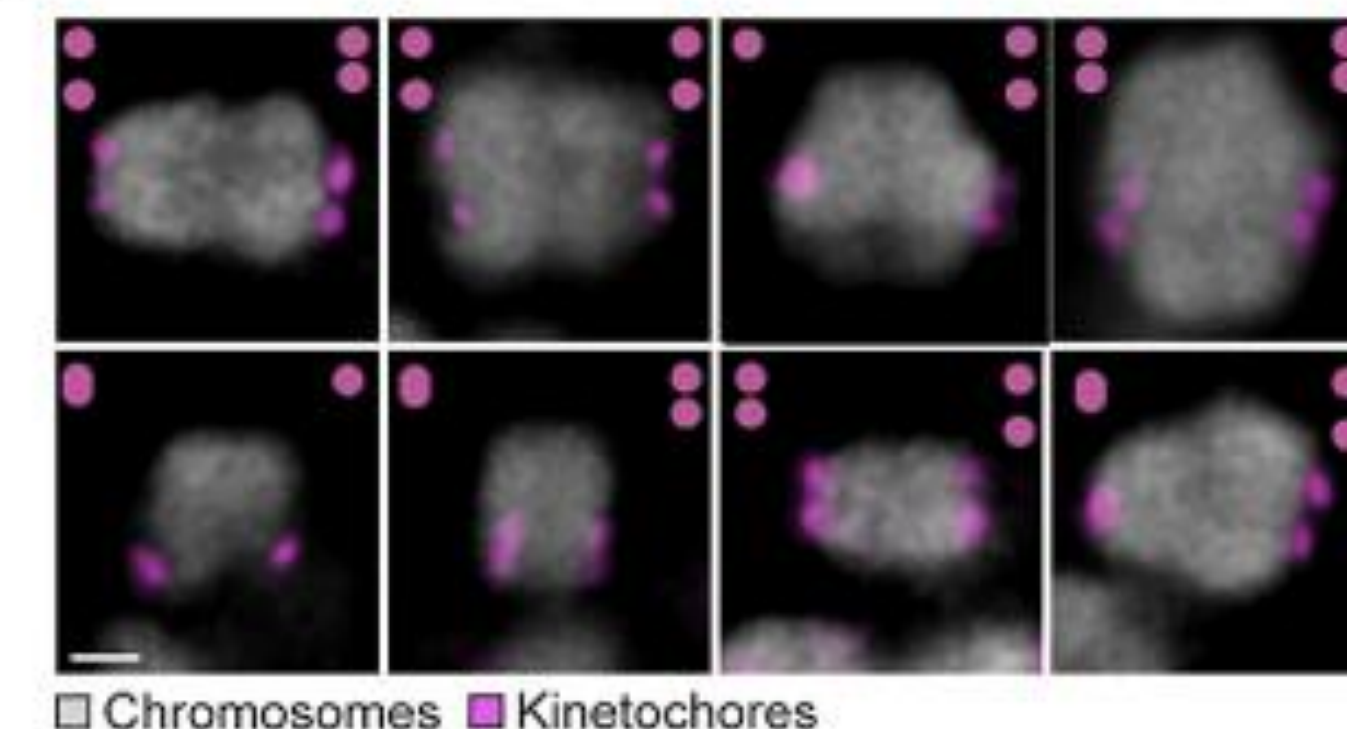


Architecture des Kinétochores^A

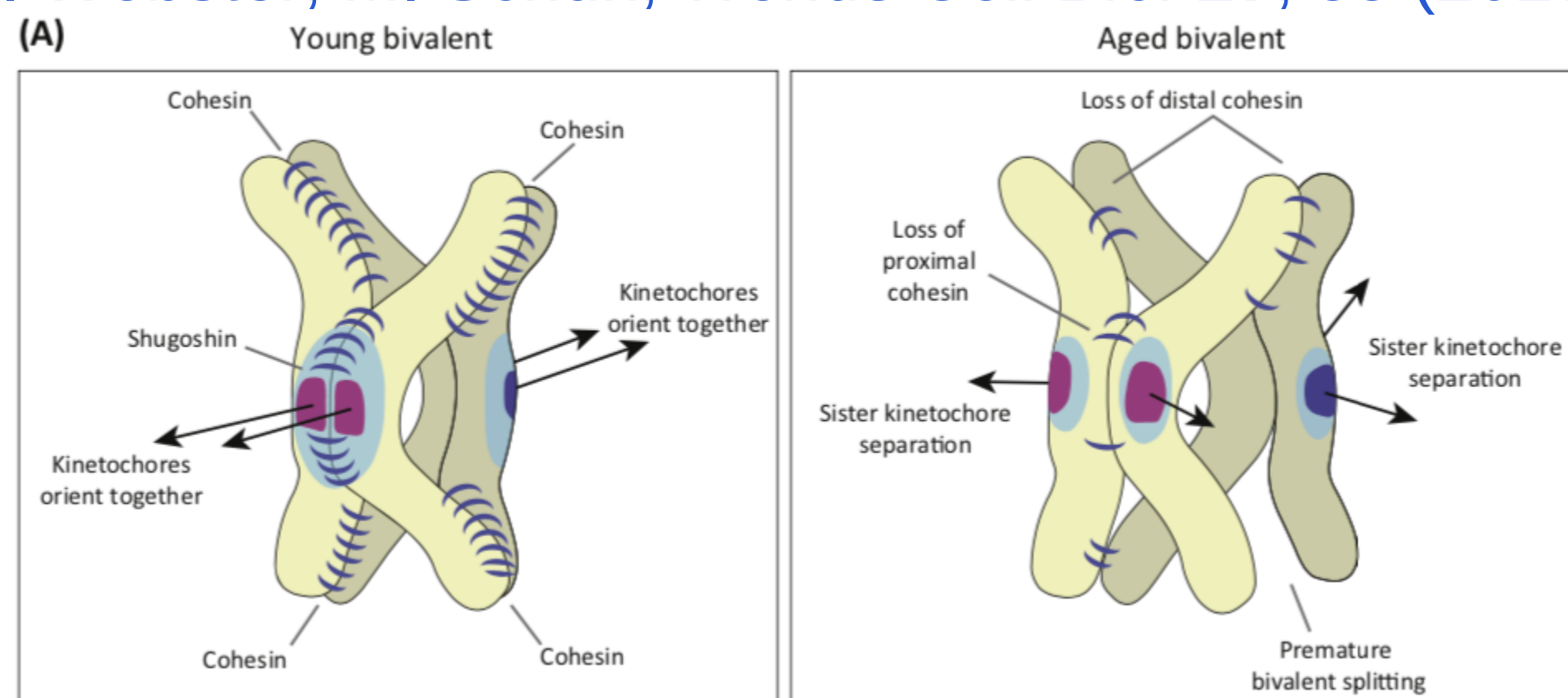
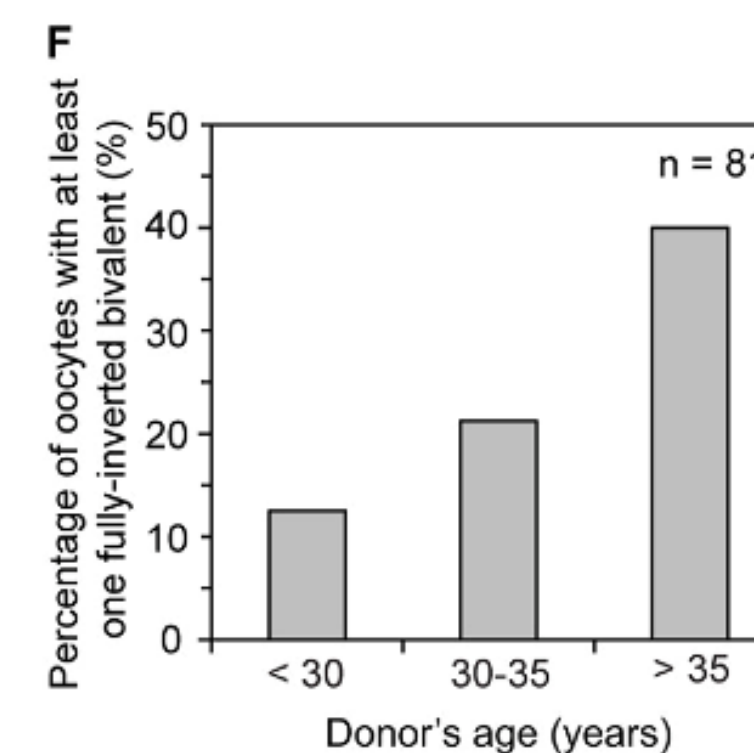
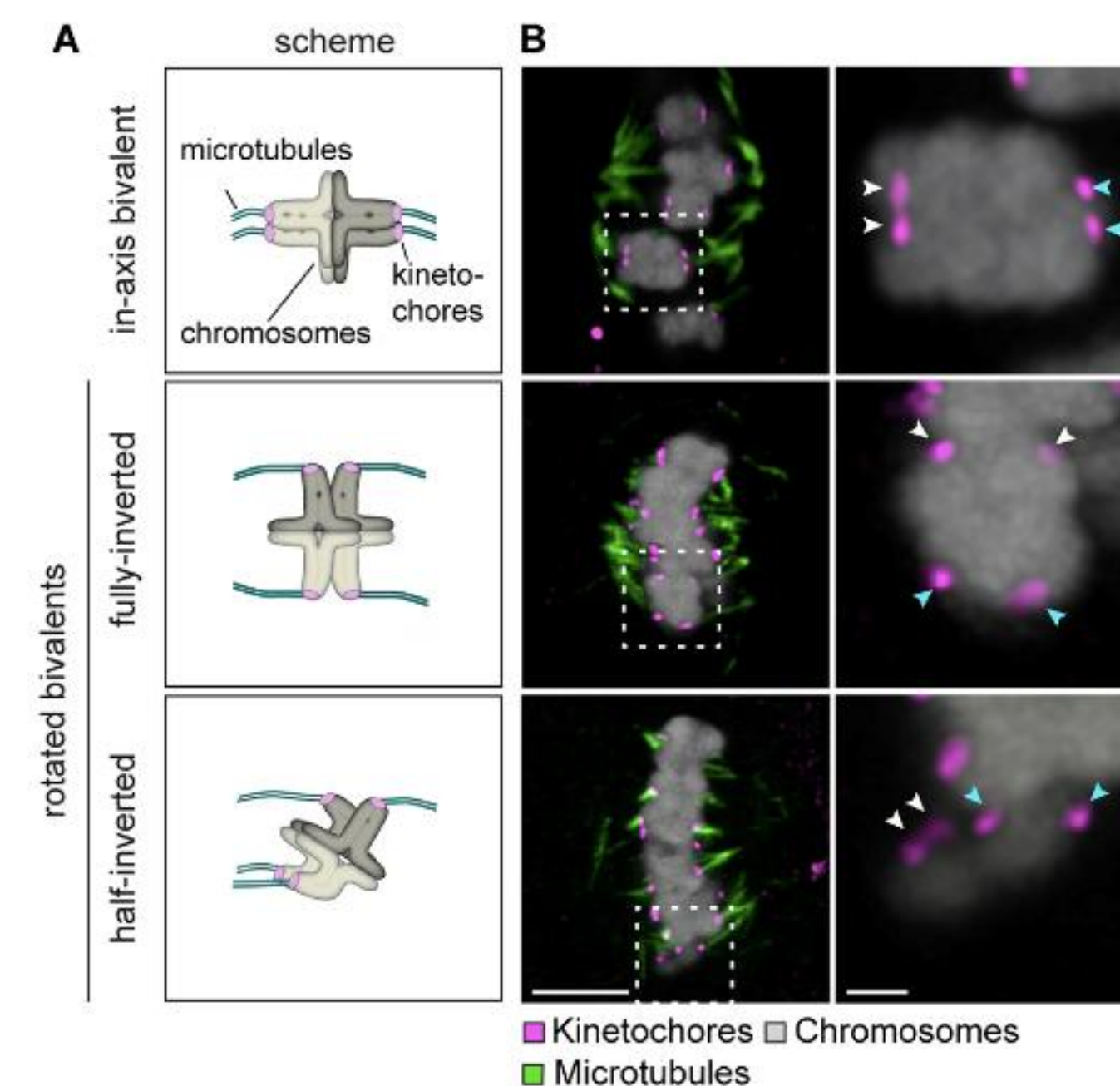
2

➤ Organisation monopolaire « relâchée »

- Augmentation de la distance entre les kinétochores
- Augmentation du risque de capture par des microtubules des deux pôles opposés



A. Webster, M. Schuh, *Trends Cell Biol* **27**, 55 (2017).

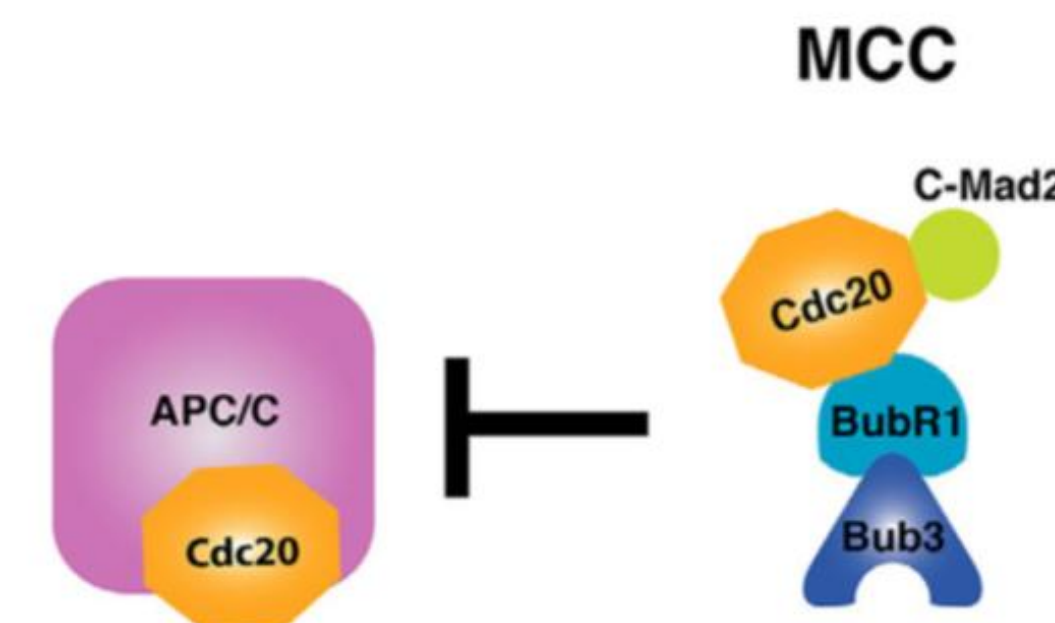
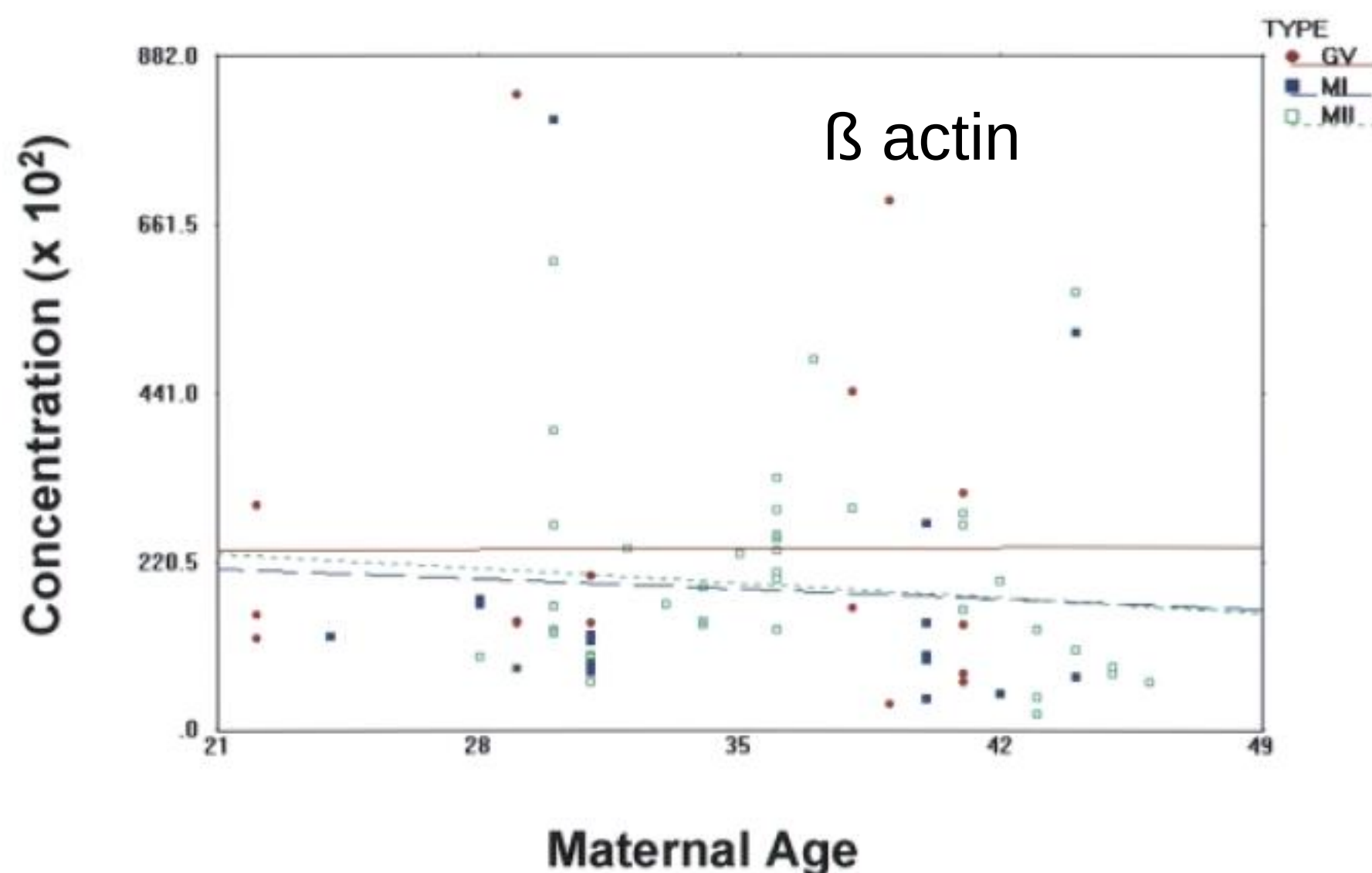
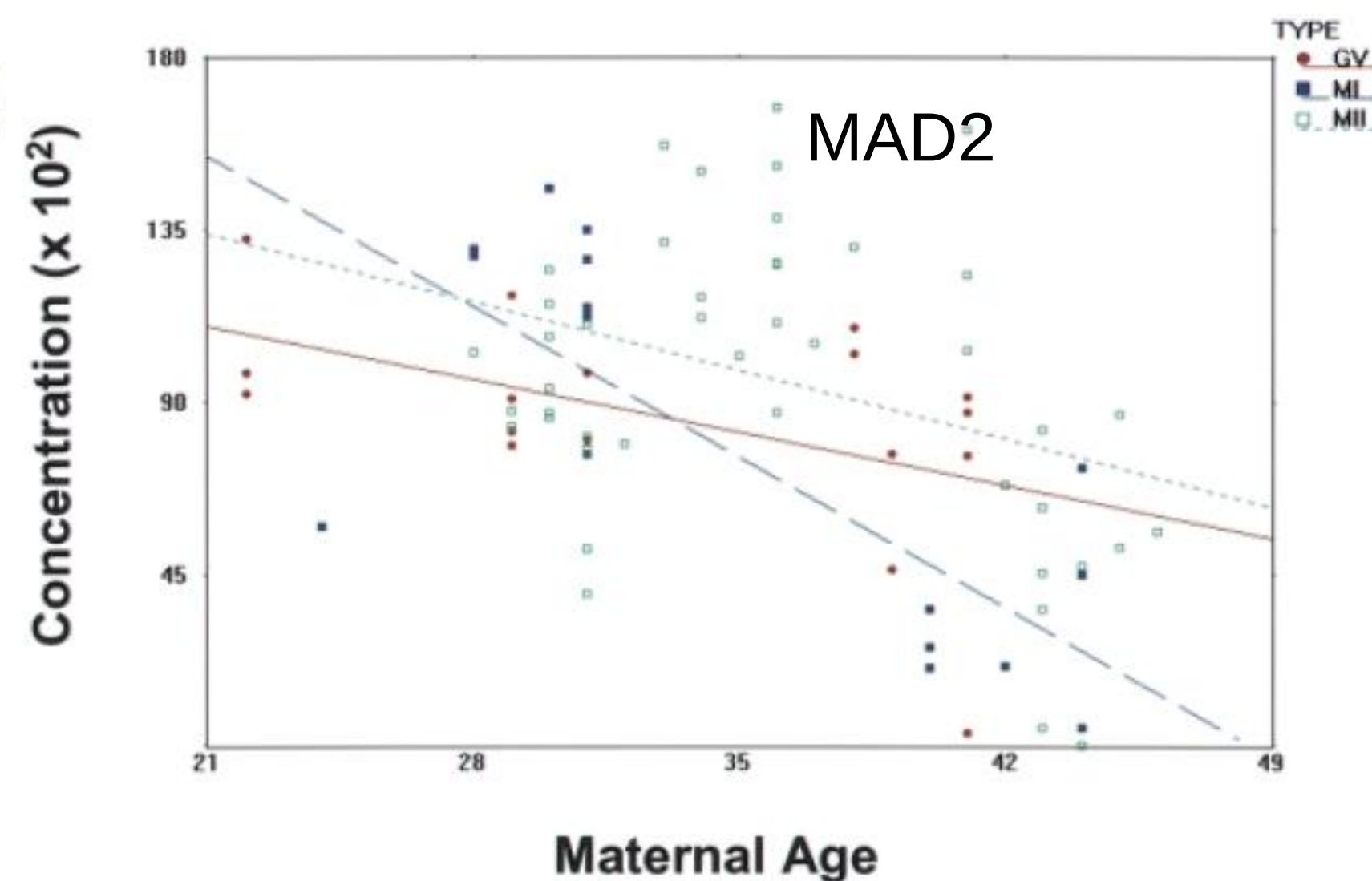
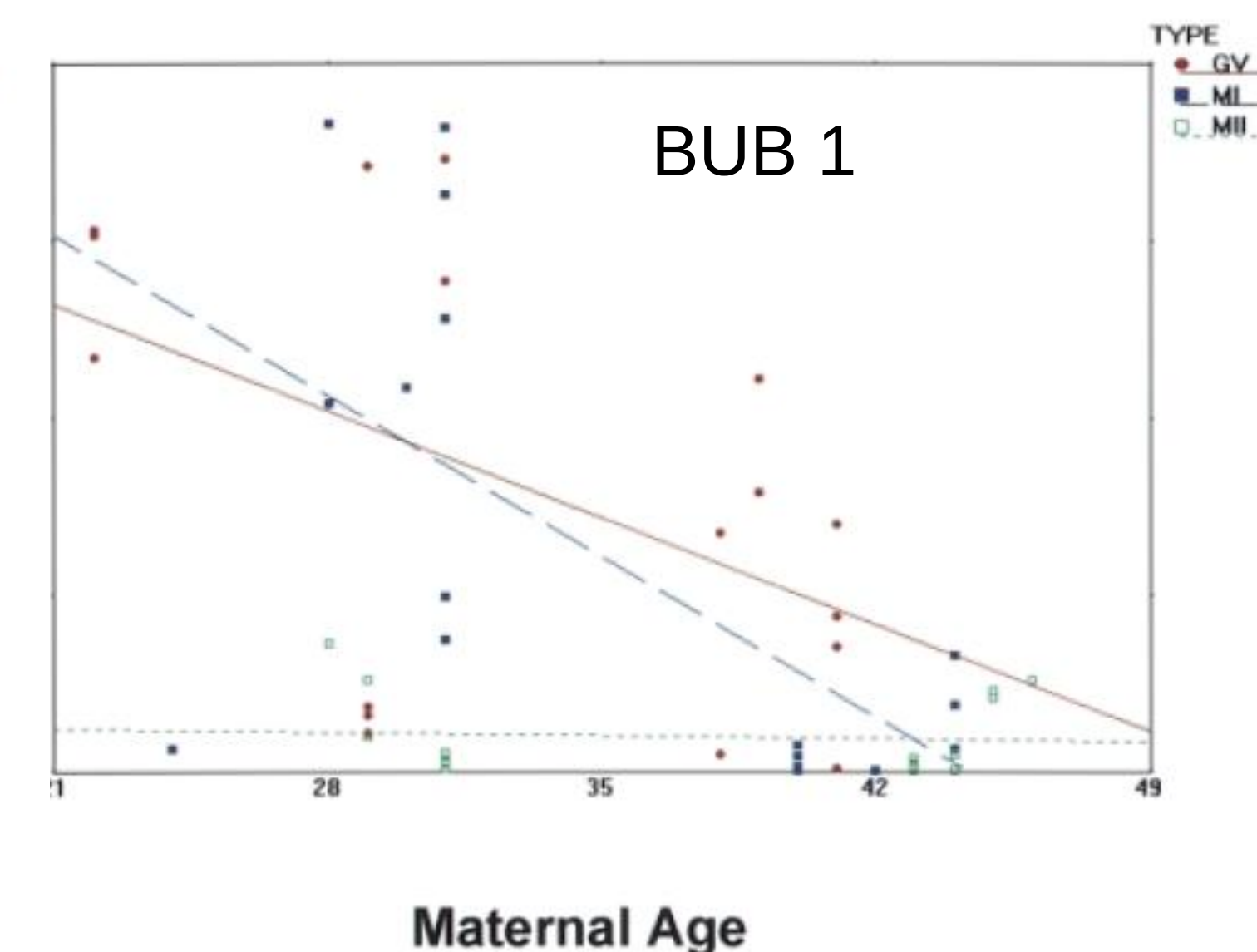


A. P. Zielinska, *et al.*, *Elife* **4**, e11389 (2015).

Vieillessement du système de contrôle de la division SAC (Spindle Assembly Checkpoint)

➤ Diminution des transcrits dans l'ovocyte

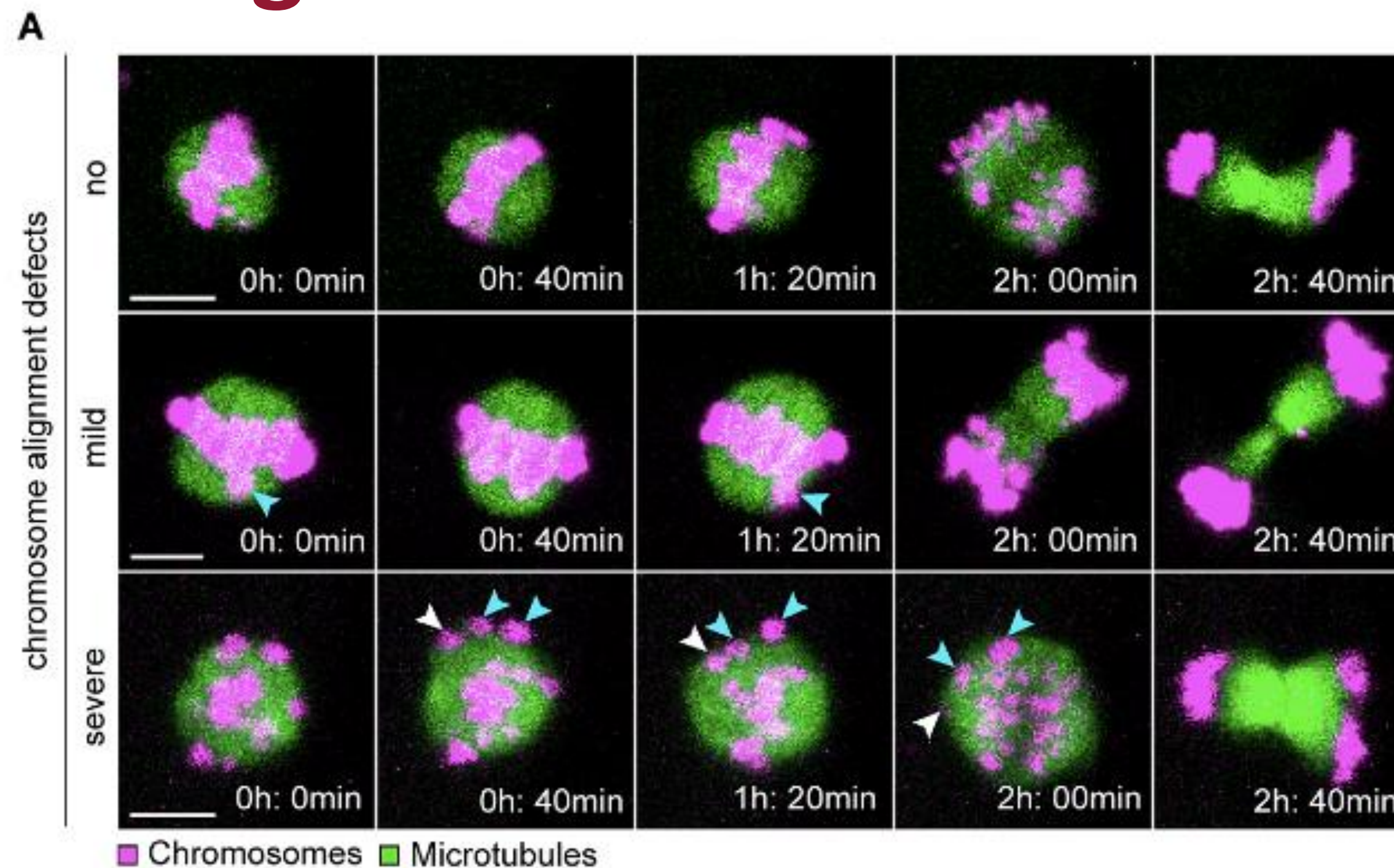
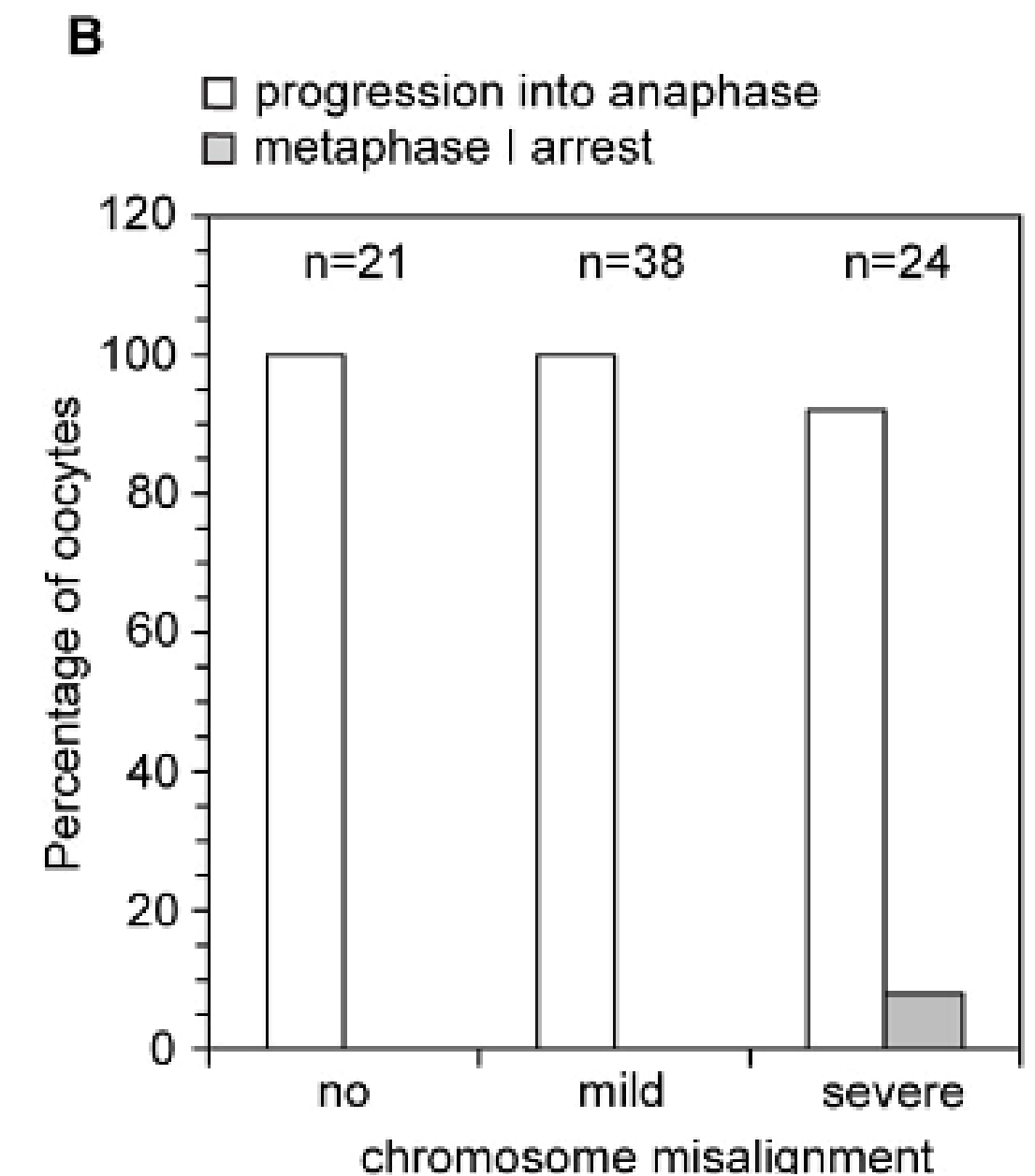
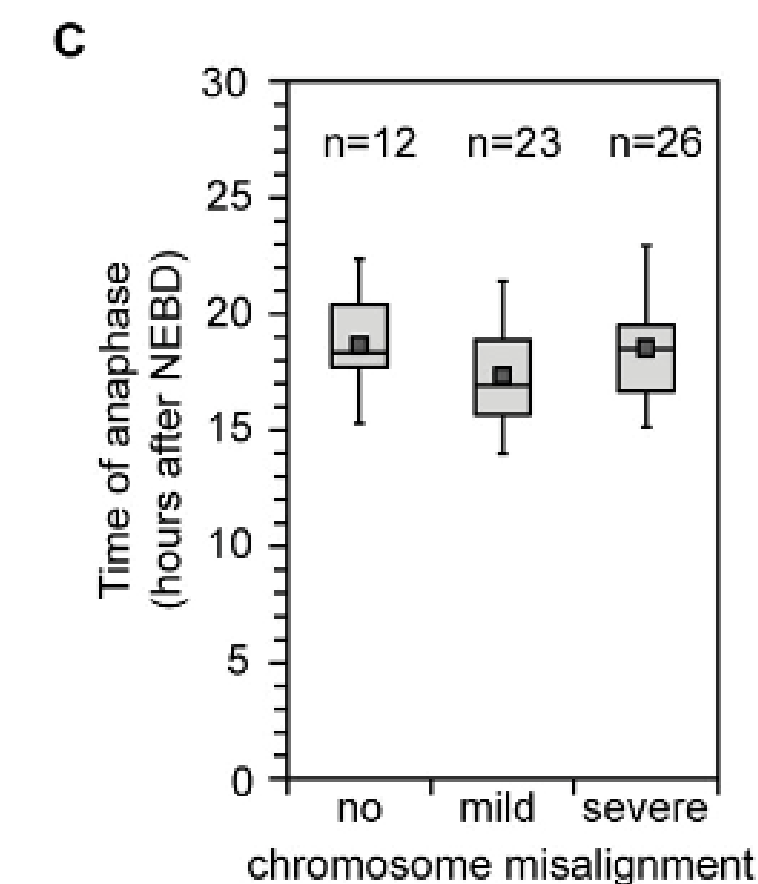
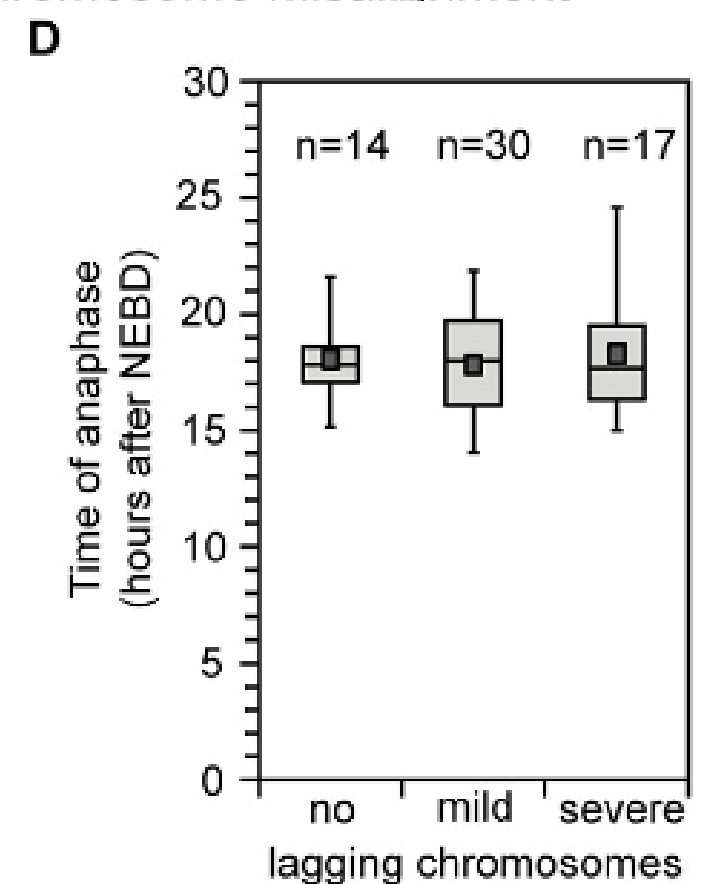
- ↘ Expression avec ↗ de l'âge maternel
- mutation BUB1B ➡ MVA



N. Steuerwald, et al. *Molecular human reproduction* 7, 49 (2001).

Le SAC est très permissif dans la méiose féminine

➤ N'empêche pas la progression de la méiose vers l'Anaphase en cas de retard/anomalie de la congression



En conclusion, l'âge agit sur :

➤ Baisse de la quantité et de l'efficacité des cohésines

- Diminution de la cohésion entre chromatides
 - séparation prématurée des chromatides soeurs
- Relâchement de l'organisation monopolaire des kinétochores
 - attachement mérotélique (aux deux pôles) des deux kinétochores d'un homologue

➤ Diminution des protéines du checkpoint mitotique

- Baisse d'efficacité du blocage du passage en Anaphase en cas de congression incomplète

➤ Et la liste n'est sûrement pas complète... !!

Après la fécondation, on n'est pas tiré d'affaire... !!

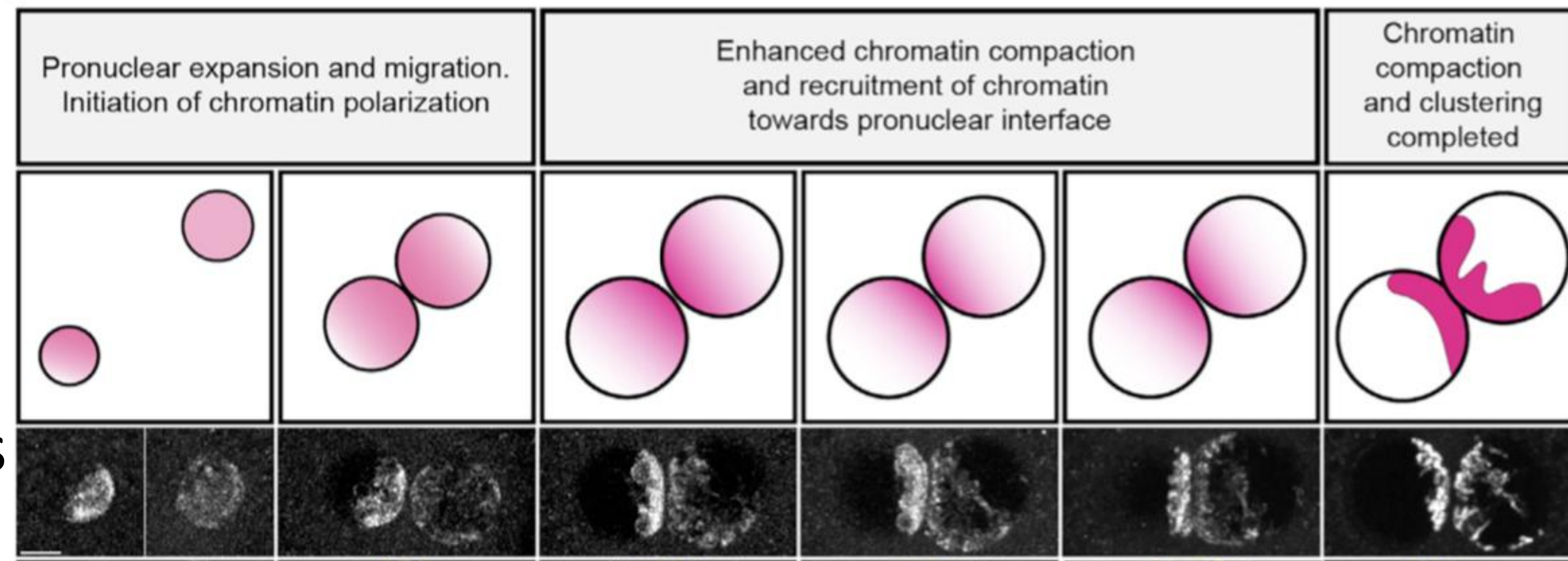
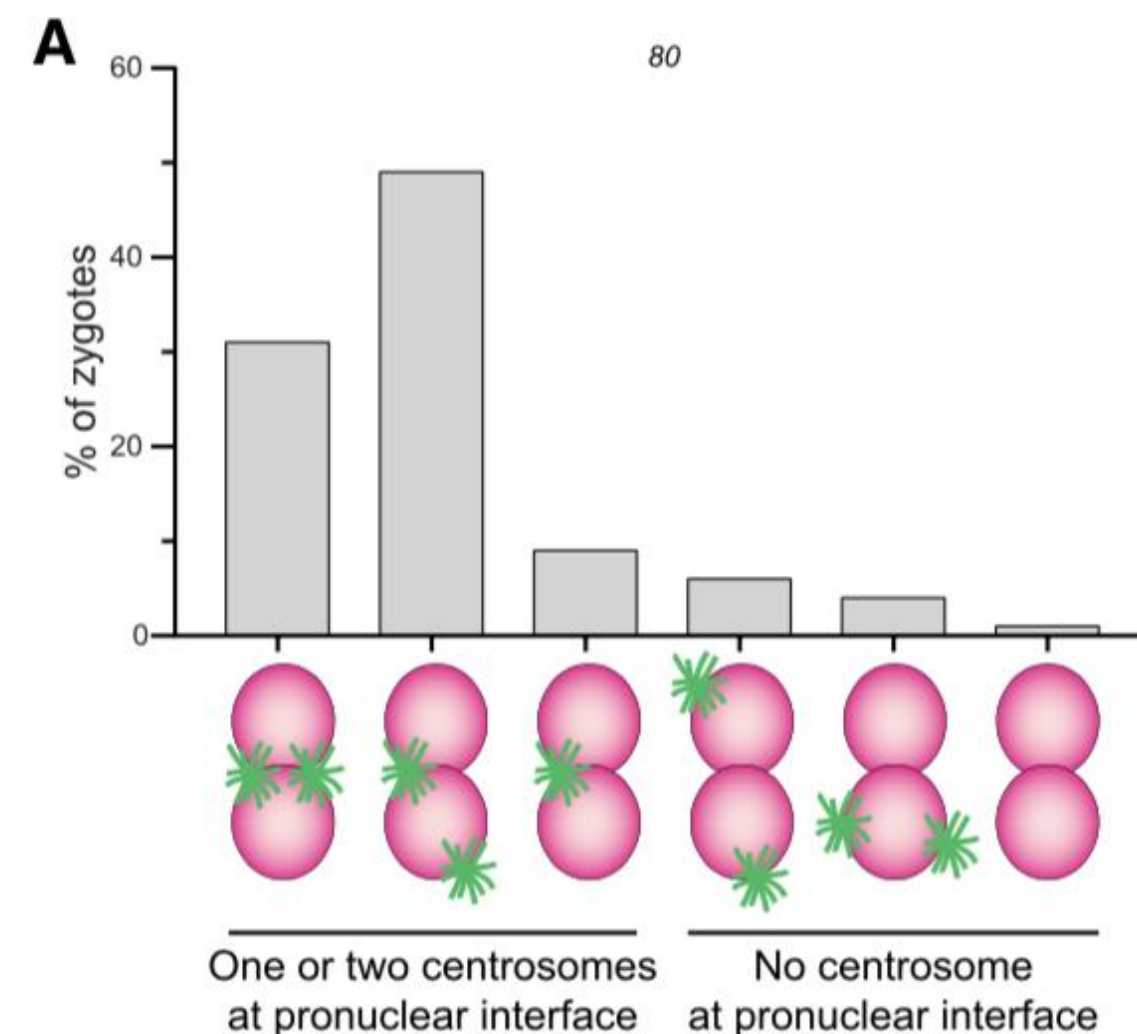
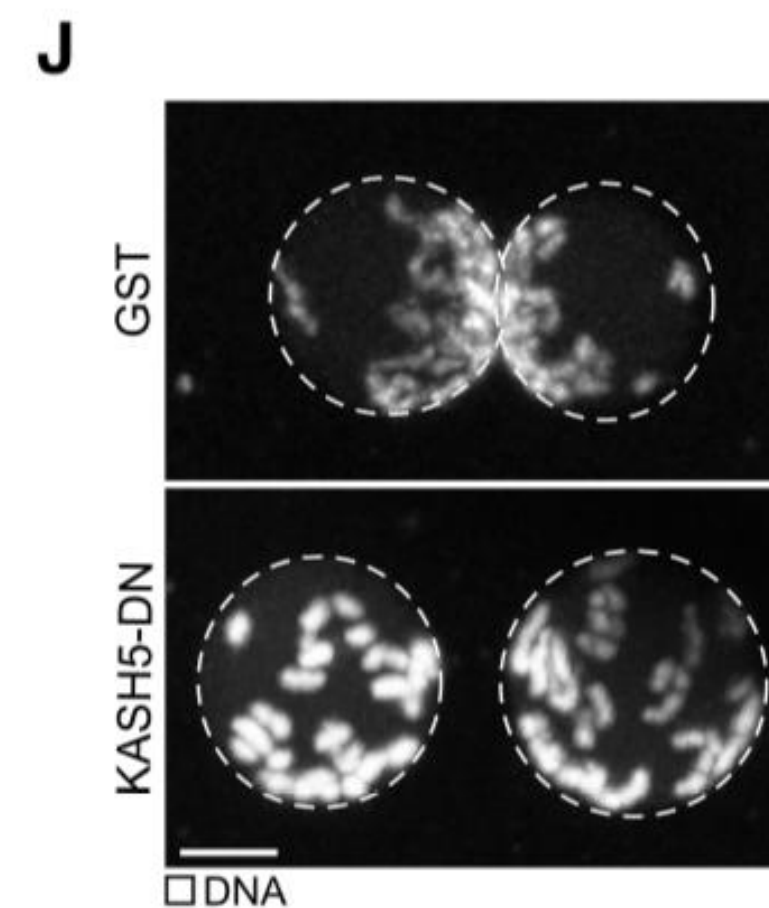
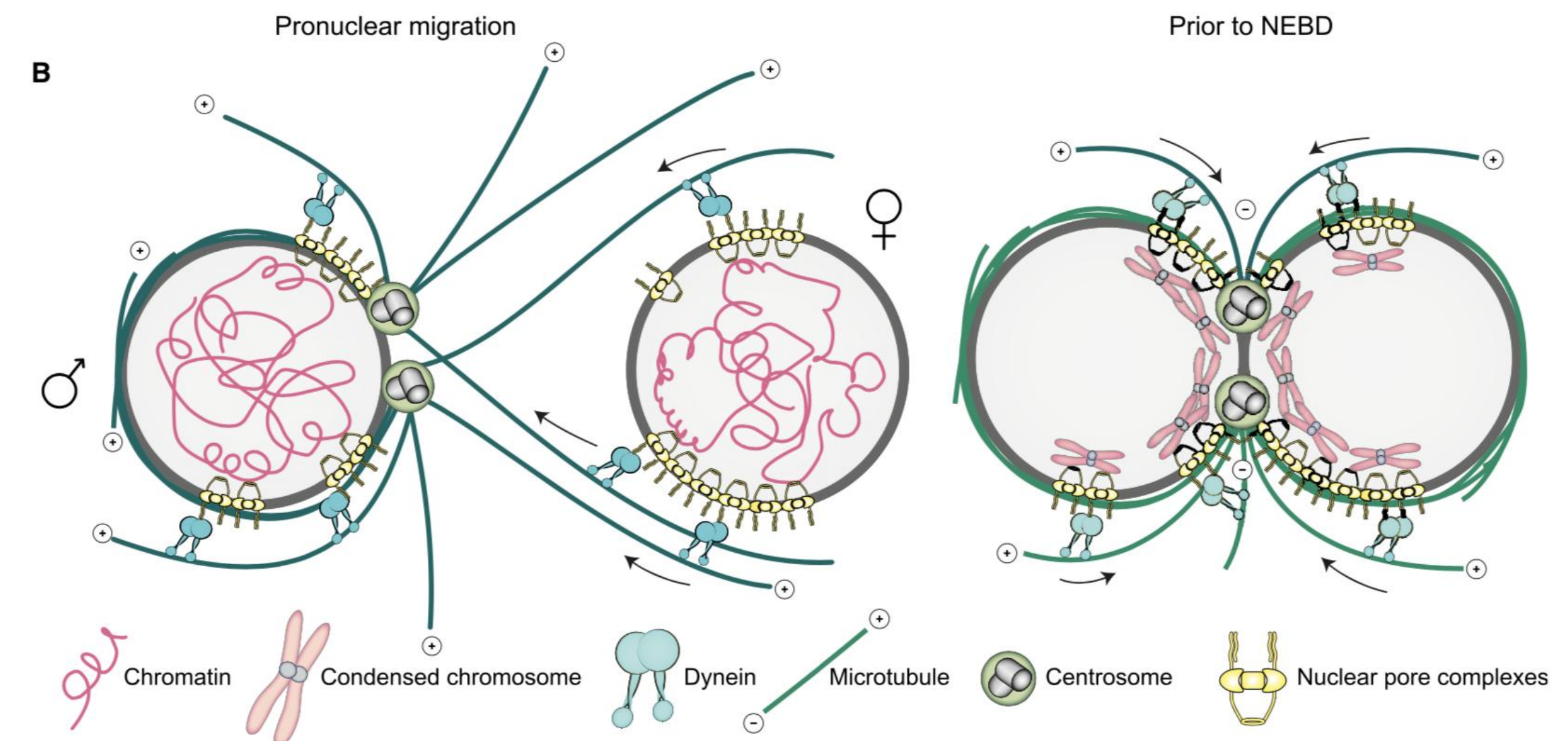
Origine des aneuploïdies mitotiques post zygotiques

1er écueil : la fusion des pronuclei et la première division

T. Cavazza et al., *Cell* **184**, 2860 (2021).

➤ Pendant la migration

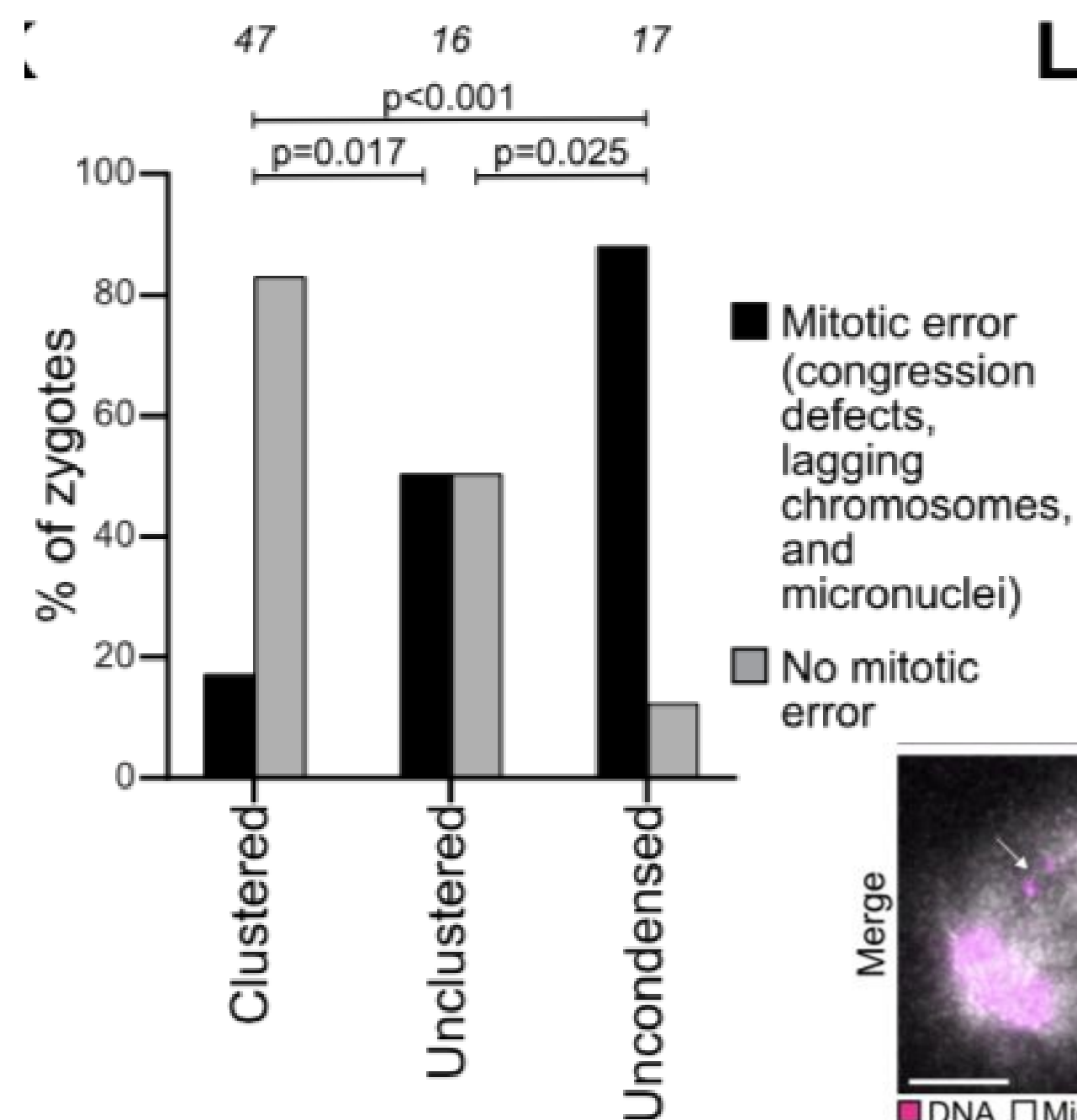
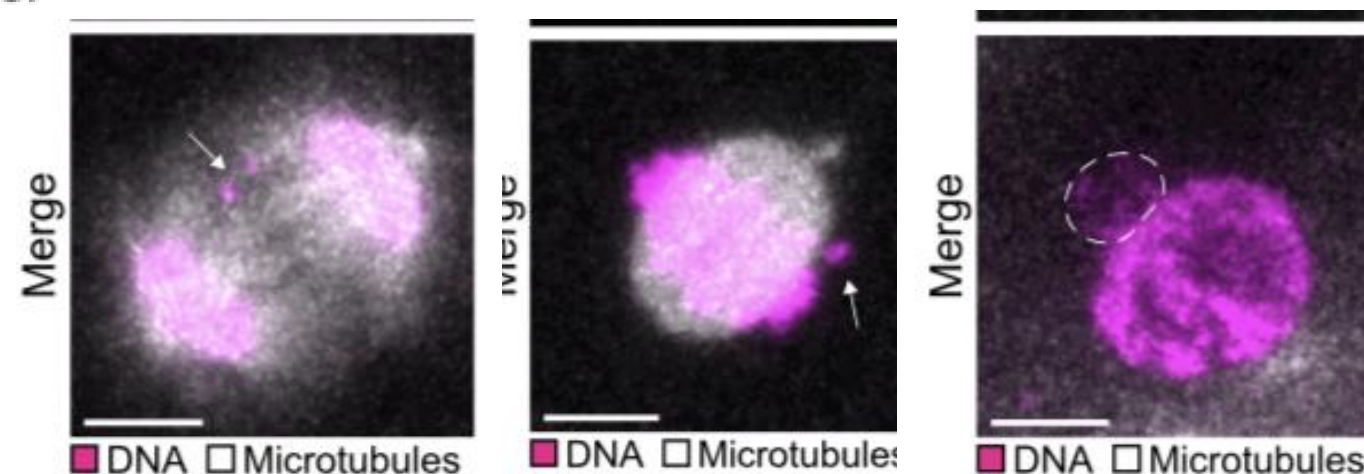
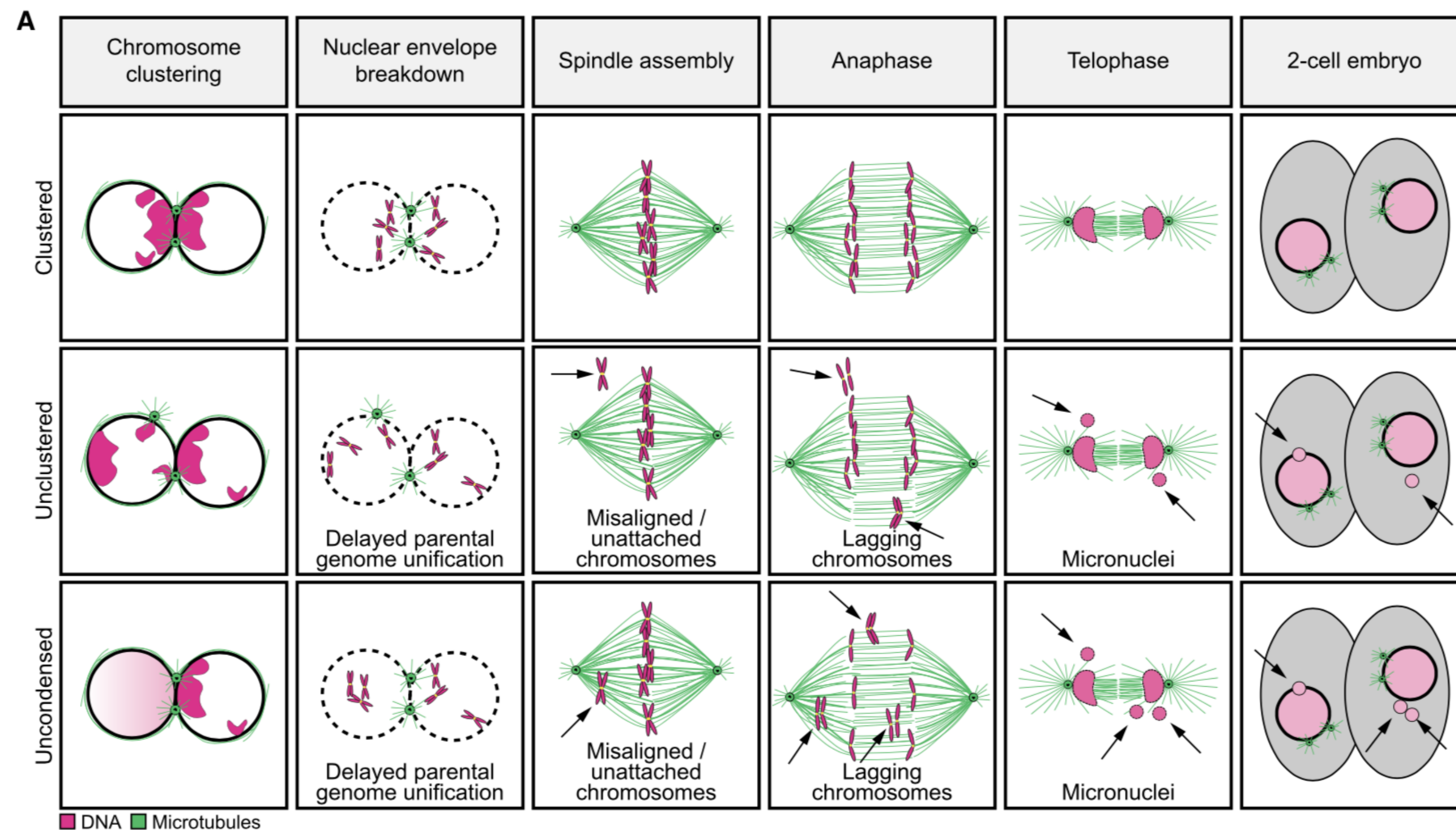
- Condensation de la chromatine
- Clustering des chromosomes à l'interface des pronuclei



Tout retard peut conduire à une non disjonction

➤ Retard de congression

○ Formation de micronuclei

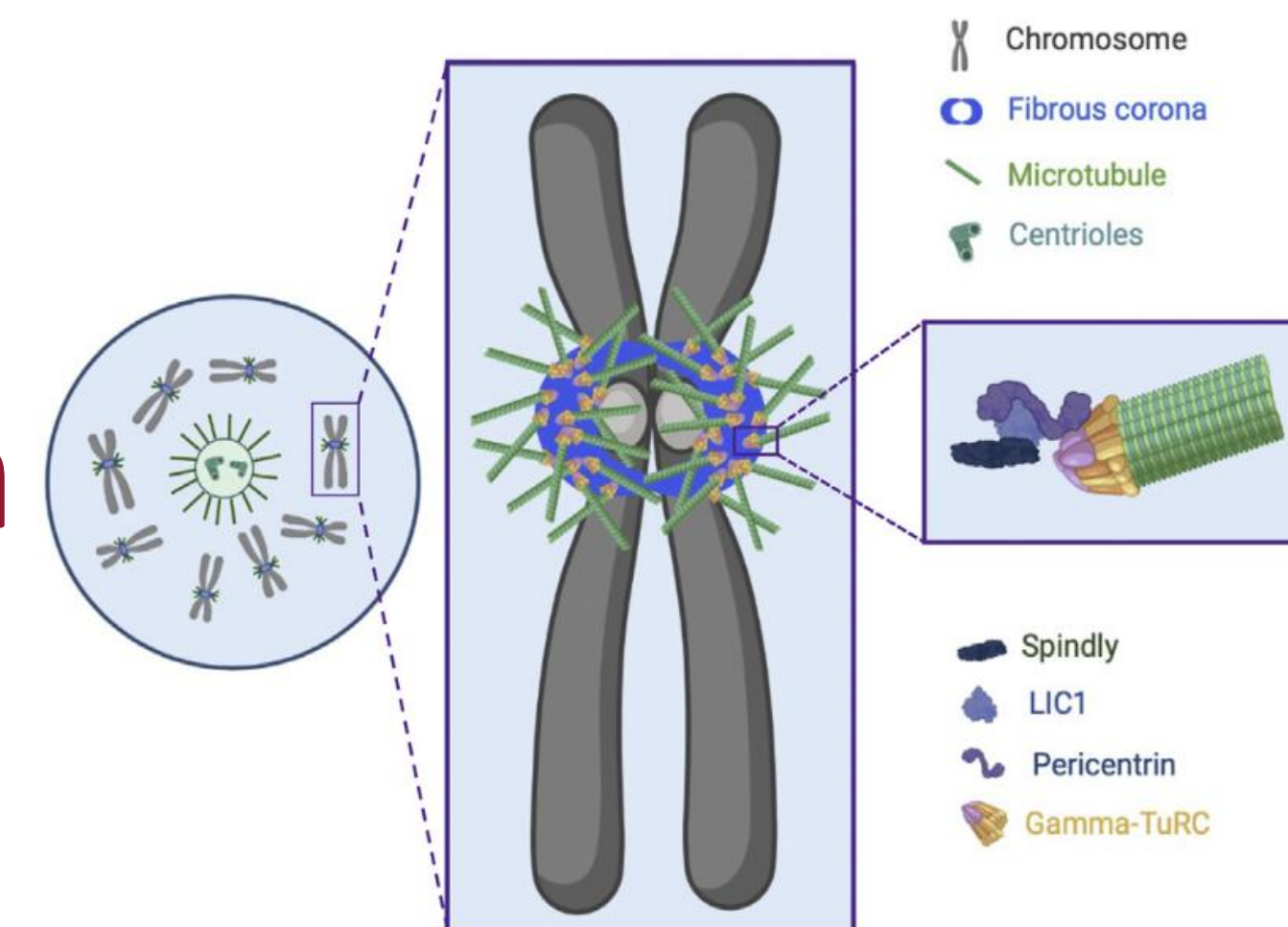


T. Cavazza et al., *Cell* **184**, 2860 (2021).

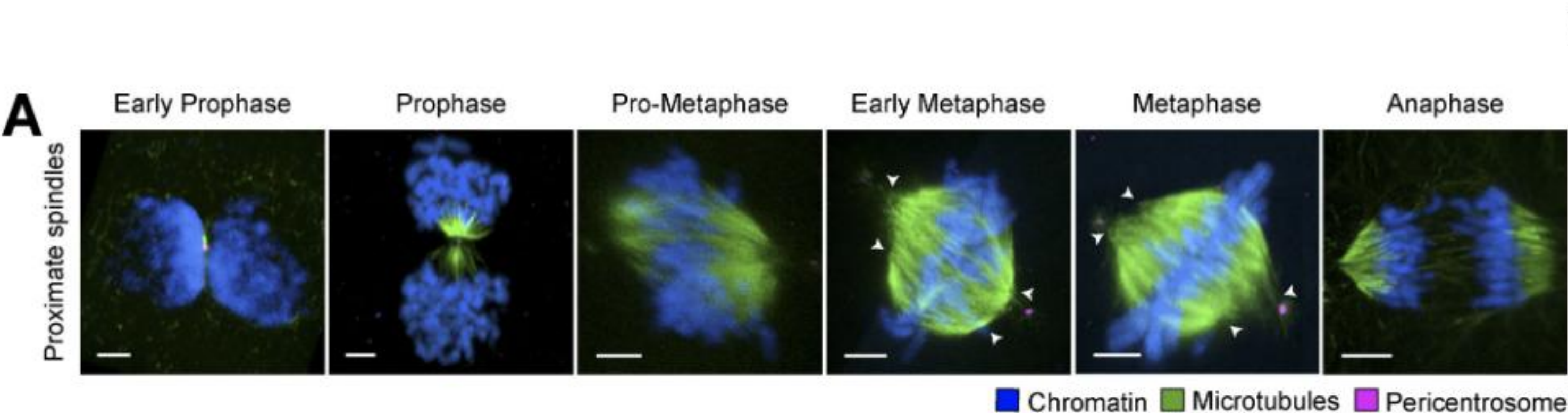
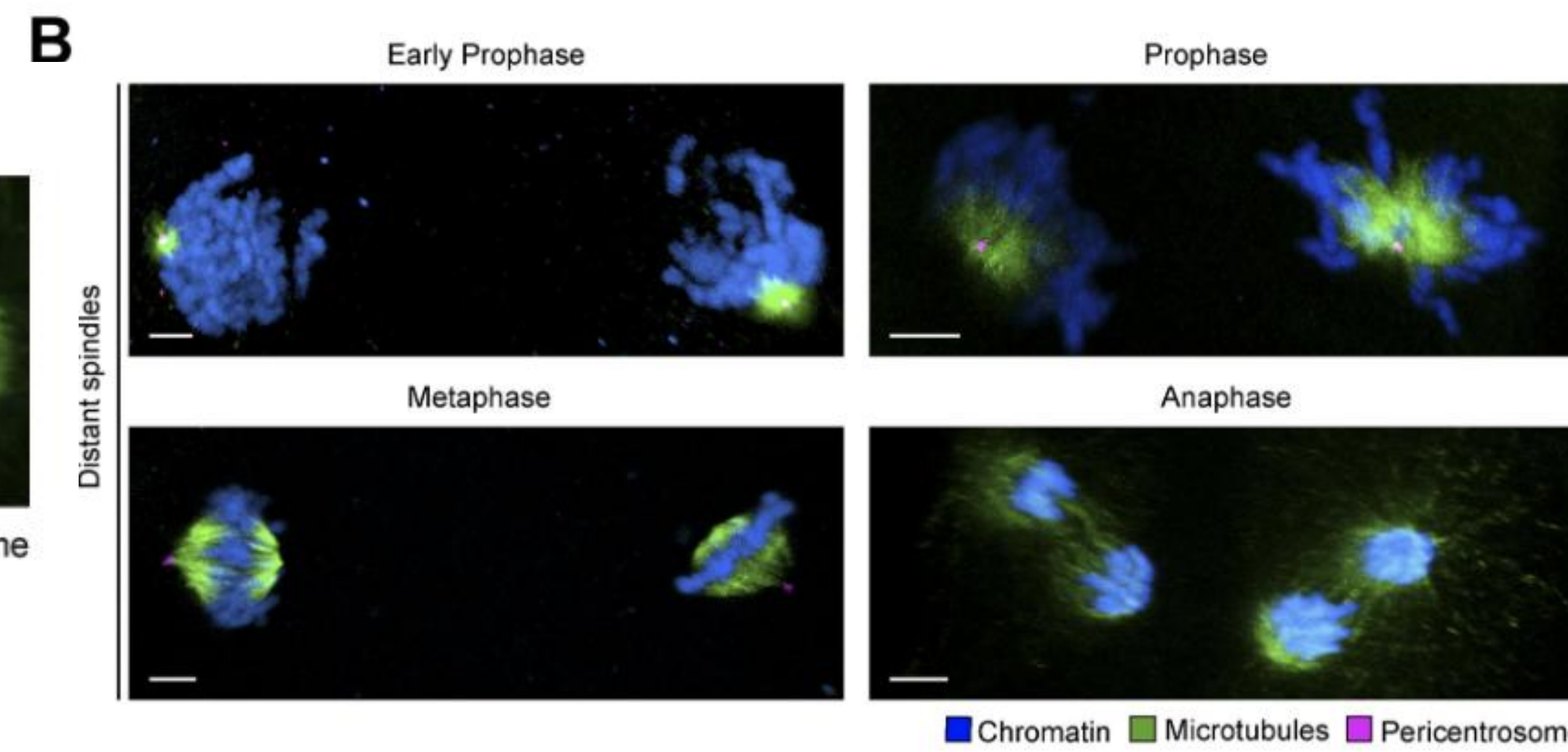
Assemblage du fuseau de la première division mitotique

- **Retard de congression**
- **Défaut d'assemblage du fuseau de division**

- ségrégation séparée des pronuclei mâle et femelle
- myxoploïdie



Wu J, Larreategui-Aparicio A, et al. *Current Biology*. 2023;**33**(5):912-925



Schneider I, De Ruijter-Villani M, et al. *J Cell Biol*. 2021;**220**(11)

2e écueil : Pas de checkpoint mitotique pendant les premiers jours

➤ J0-J4 : Segmentation de l'embryon

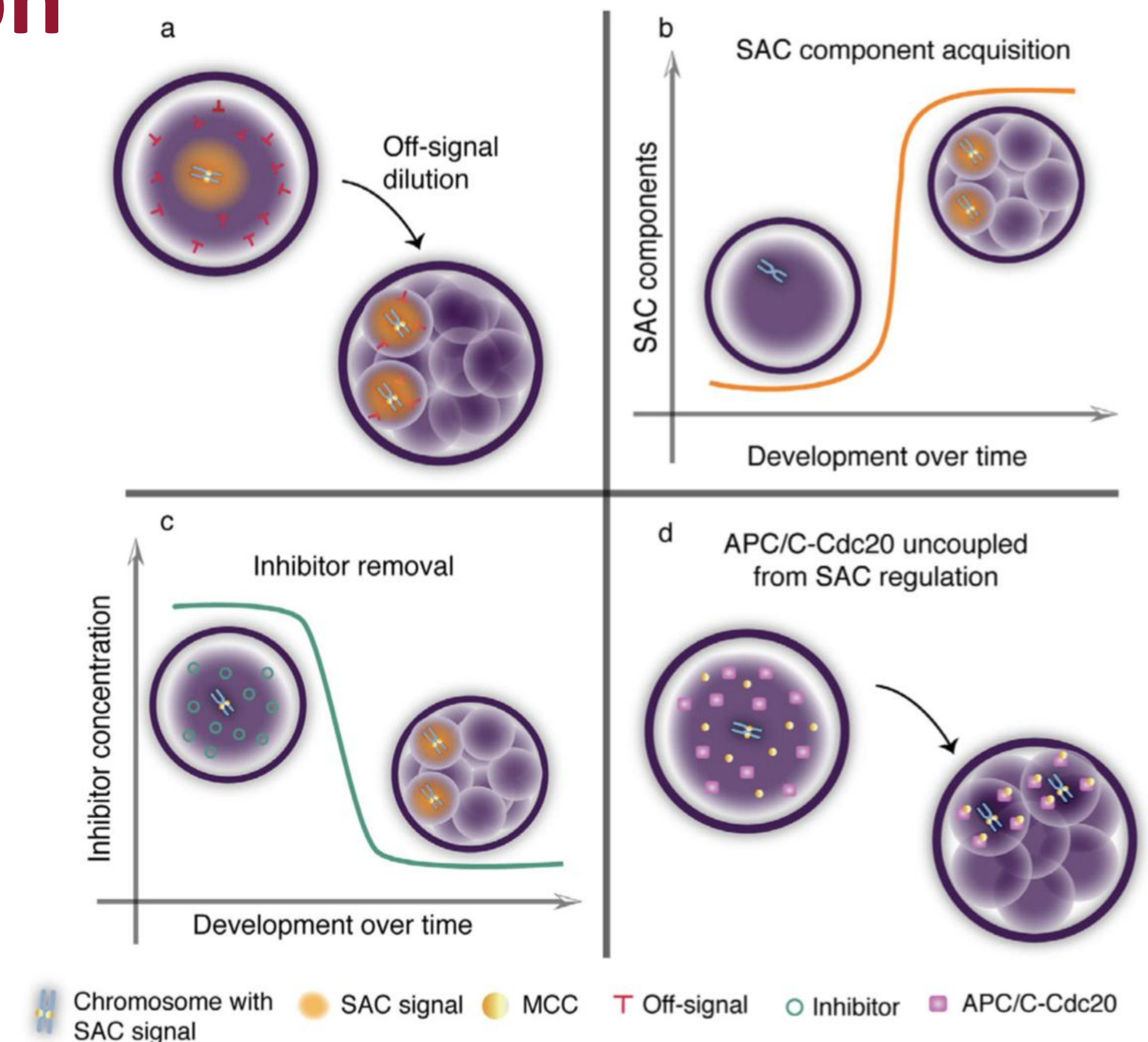
- Taille constante de l'embryon
- Réduction de taille des blastomères

➤ Les divisions s'enchaînent

- $\approx$ pas de phases G1 ou G2
- Succession de phases S et M

➤ Pas de « contrôle qualité »

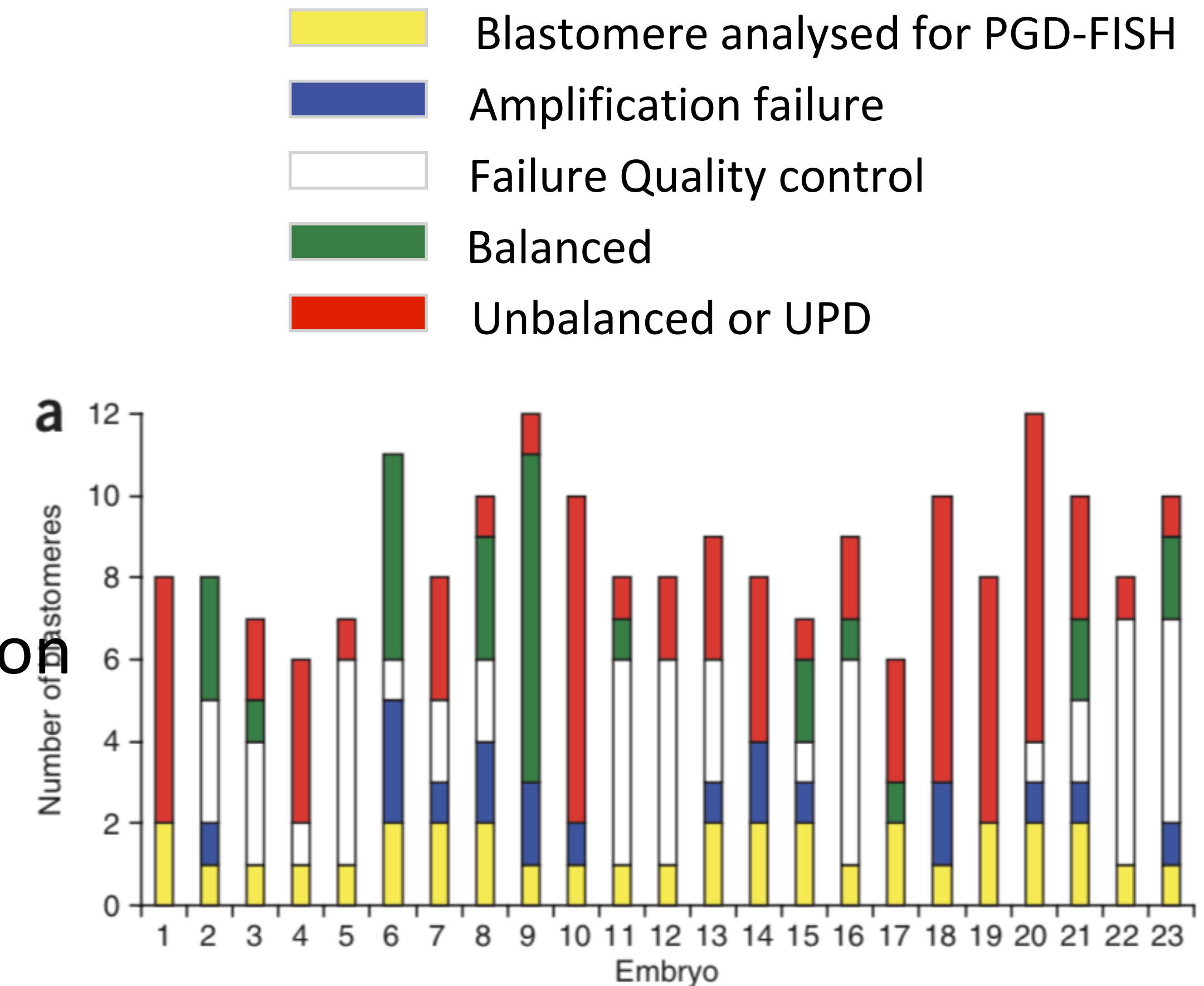
- Activation du SAC entre J3 et J5



Des débuts cahotiques dans la vie

➤ Nombreuses erreurs de ségrégation

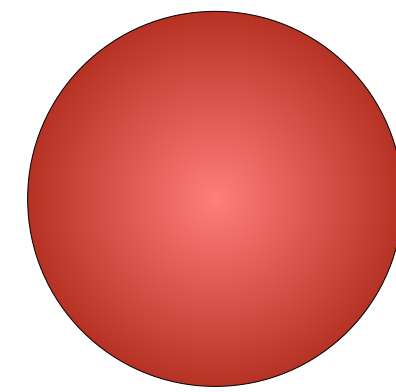
- Seuls 10 - 20% des embryons au stade de segmentation sont euploïdes pour tous les blastomères
- ≈ 80% des embryons au stade de segmentation ont au moins un blastomère anormal
 - aneuploïdie
 - anomalie segmentaire
 - Seulement ≈ 10% des anomalies observées ont une origine méiotique



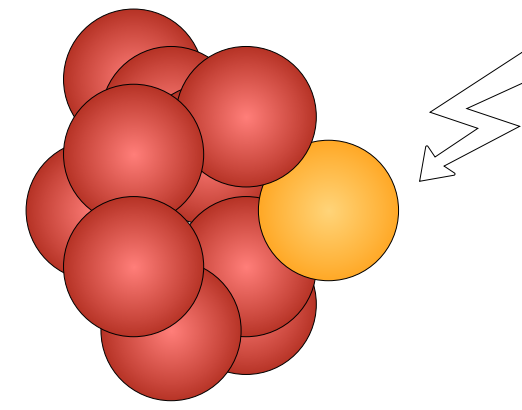
E. Vanneste et al., Nat Med 15, 577 (2009).

Le mosaïcisme est « la norme » ($\approx 80\%$ des embryons)

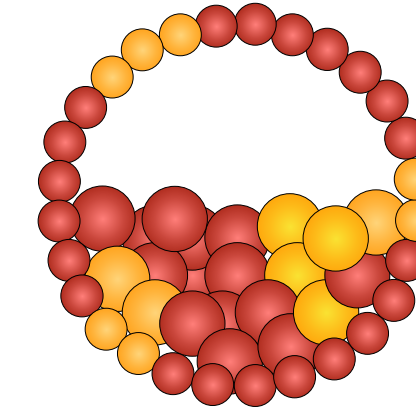
➤ Mosaïcisme foetal



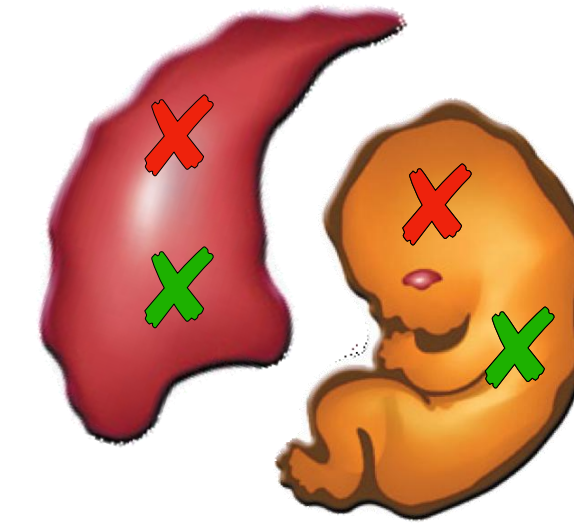
Embryo



Morula

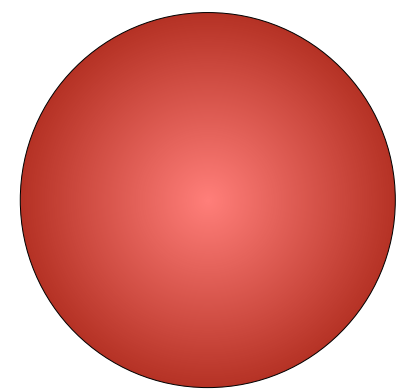
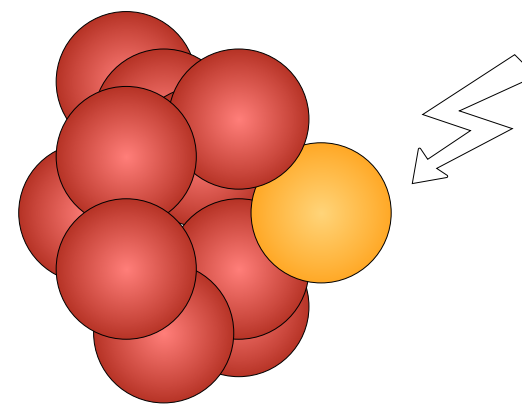
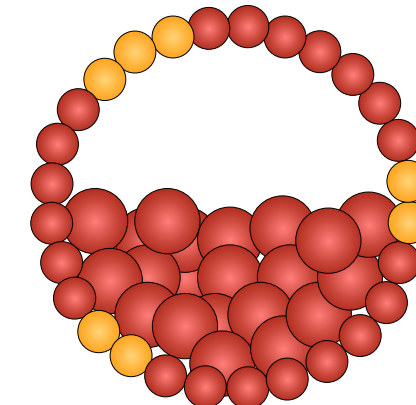
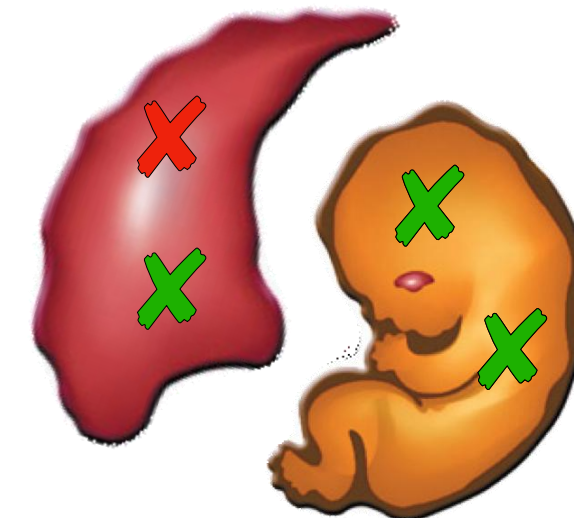


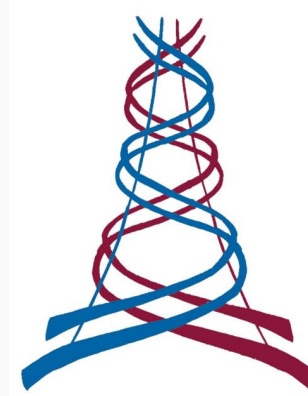
Blastocyst



Foetus

➤ Mosaïque confinée au placenta



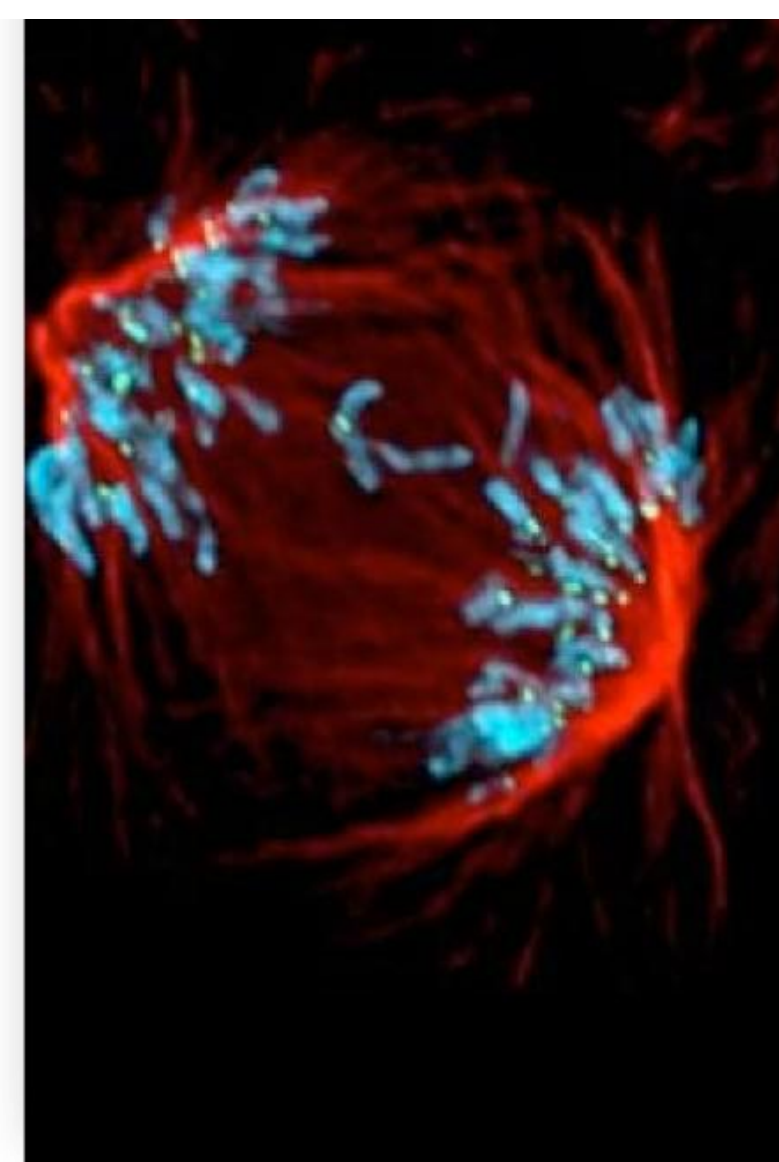
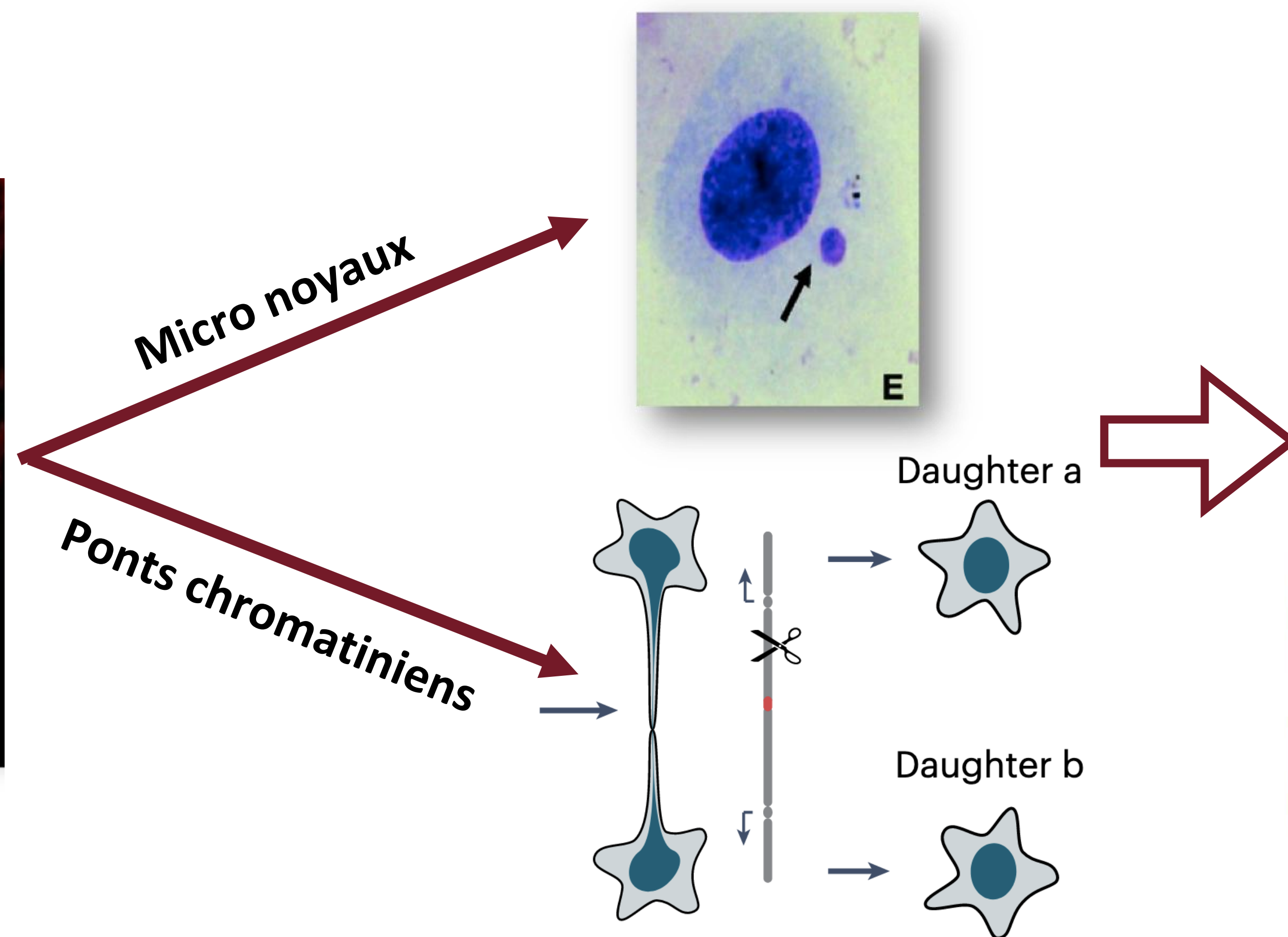
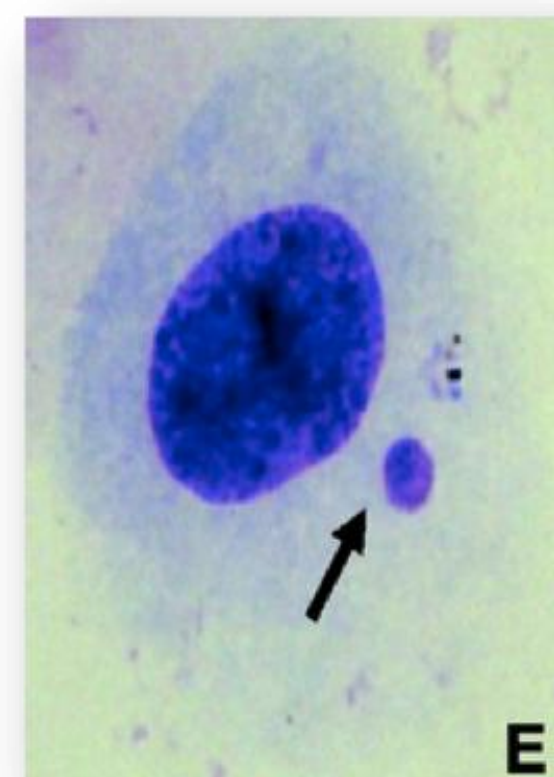


Anomalies de nombre et anomalies de structure, deux mondes différents ?

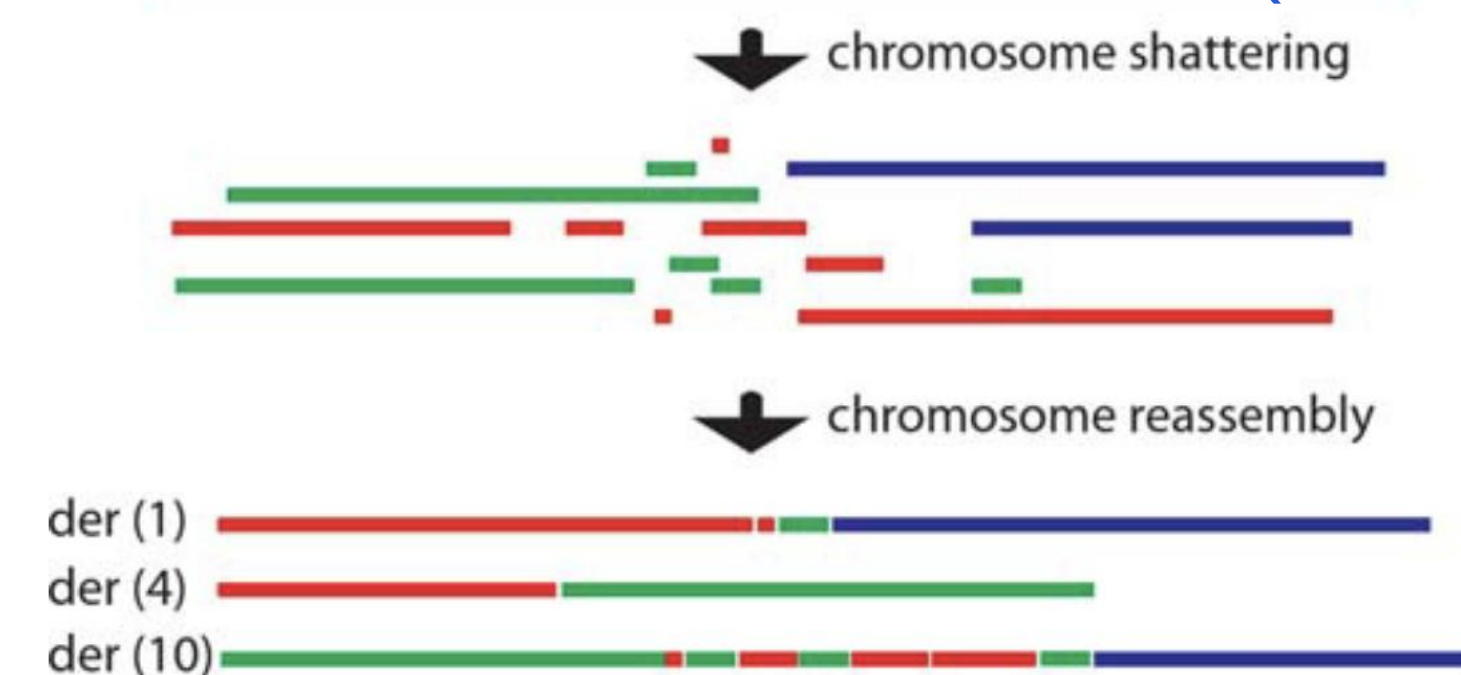
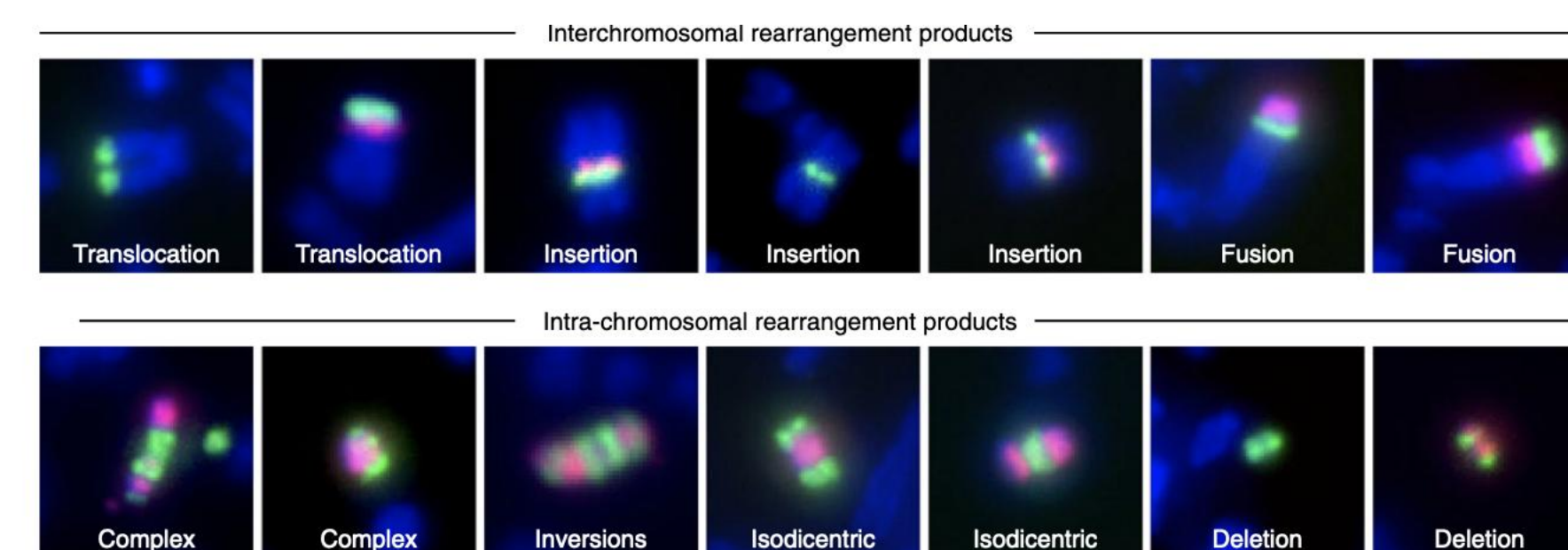
Des erreurs de ségrégation peuvent conduire à des anomalies de structure

Cassure ou défaut de maintenance/réplication

Réparation plus ou moins fidèle



Kloosterman, W. P. et al. Hum Mol Genet 20, 1916–24 (2011).



Ly, P. et al. Nat Genet 51, 705–715 (2019).

Zhang, C.-Z. et al. Nat Genet 58, 88–99 (2026).

Les cassures de l'ADN, un enjeu vital pour la cellule

➤ Cassures « physiologiques »

- CDB méiotiques déclenchées par Spo11
 - Première étape de la recombinaison méiotique
- CDB déclenché par le complexe RAG
 - Recombinaison V(D)J

➤ Cassures « pathologiques » : ≈ 10 CDB / j / cell

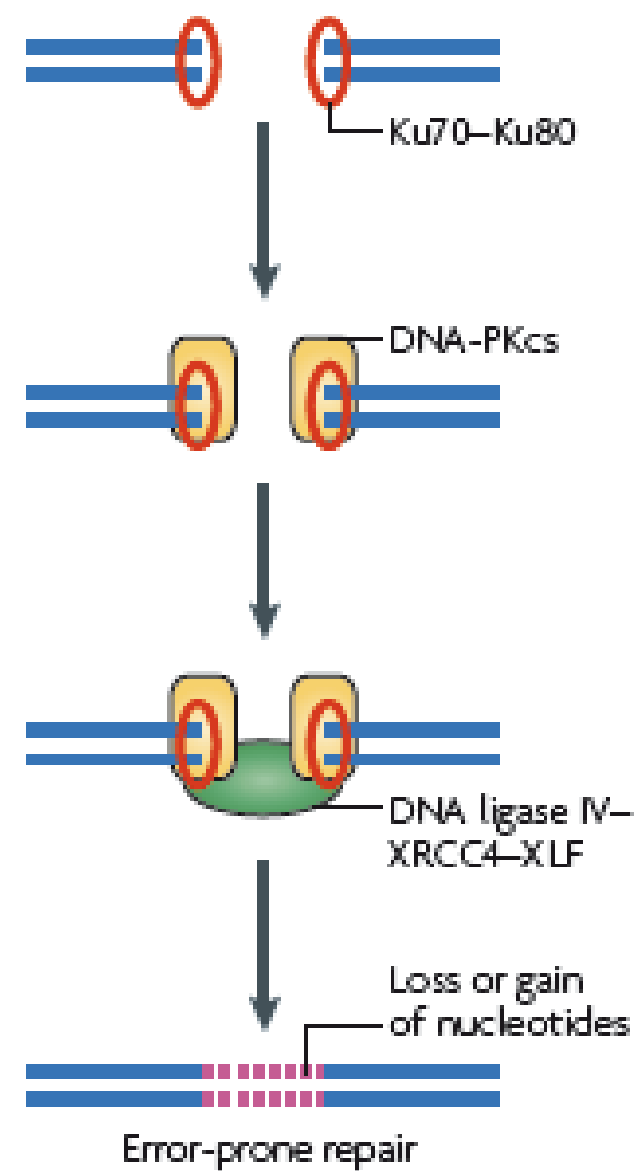
- O₂- provenant du métabolisme oxydatif -> radicaux hydroxyl (≈ 100 /h/cell)
- Radiations ionisantes : γ , X (≈ 300 Millions/personne/heure)
- Erreur de processus enzymatiques normaux : Topoisomérase II, action du complexe RAG en dehors de la région V(D)J
- Stress mécanique

Mécanismes de réparation des cassures de l'ADN

Fusion des extrémités

NHEJ - alt NHEJ

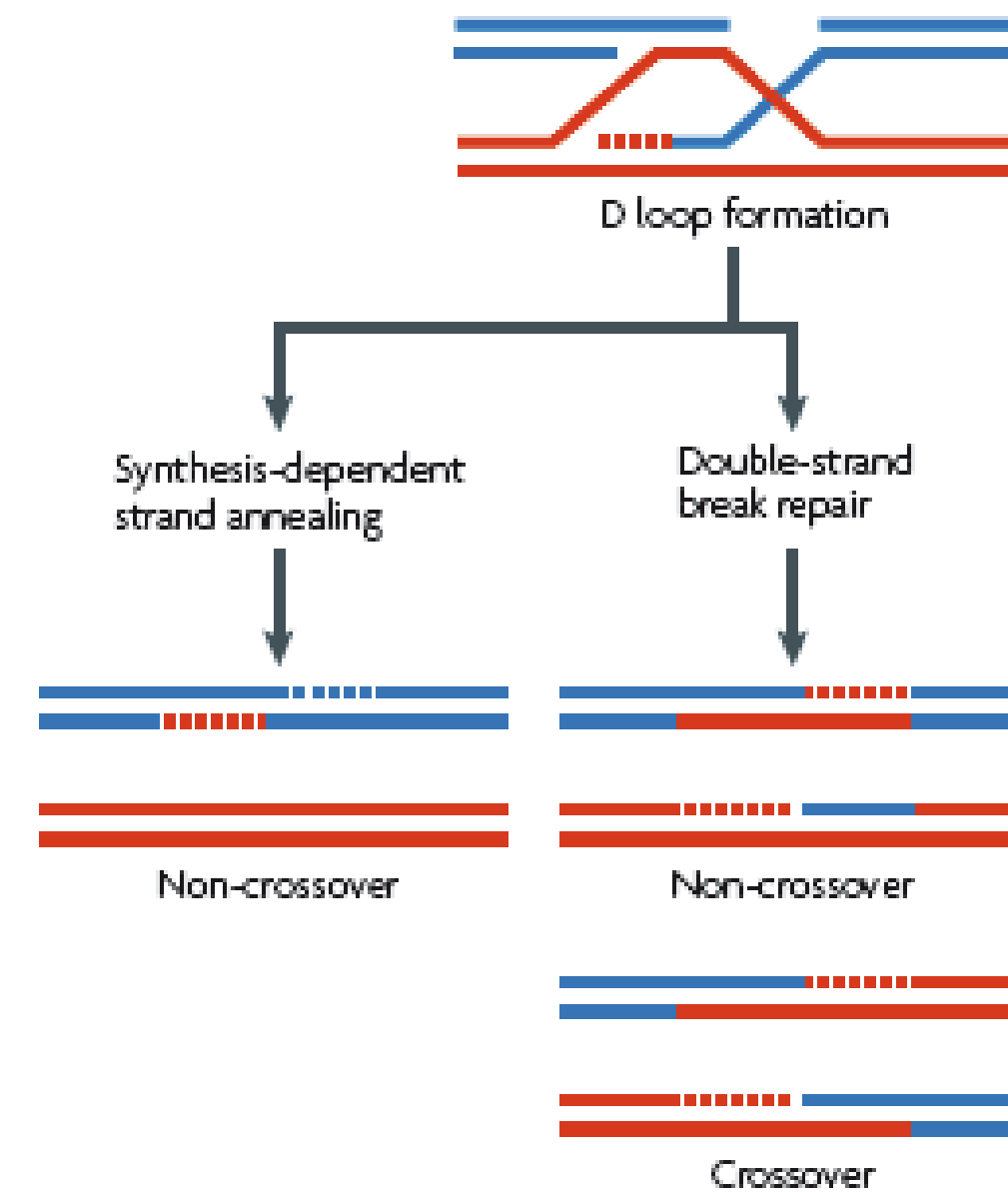
Pas ou peu d'homologie nécessaire



Recombinaison homologue

HR

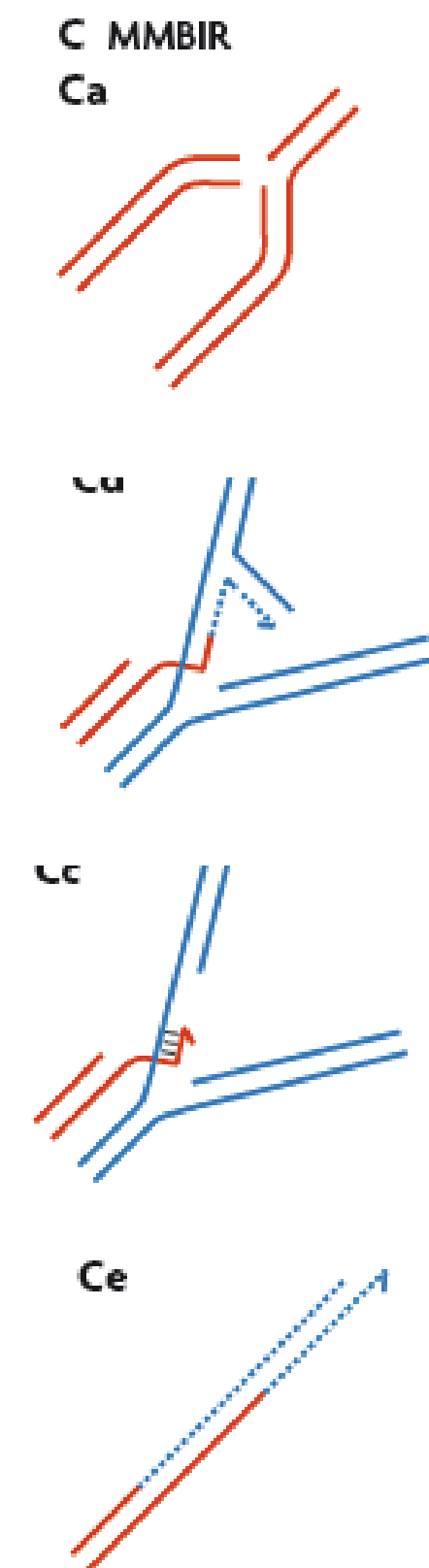
>97% d'homologie sur 50-300pb



Réplication

BIR - MMBIR

Forte homologie - Micro homologie



Fusion des extrémités

➤ **Toujours disponible**

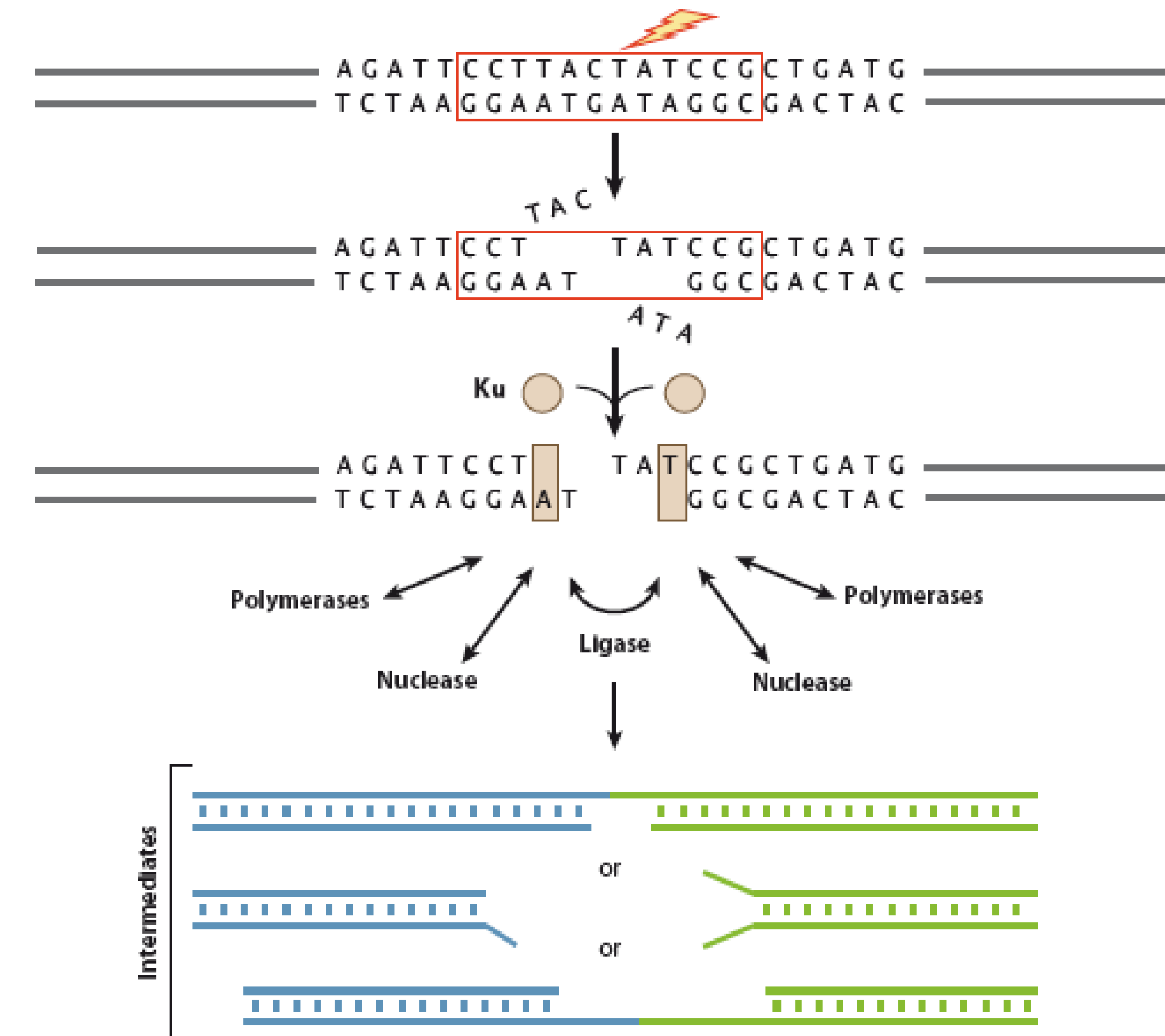
➤ **Actions itératives et aléatoires**

- Polymérases
- Nucléases
- Ligases

➤ **Ligation finale**

➤ **Résultat variable**

- « cicatrice » au point de cassure
- mécanisme principal des translocations



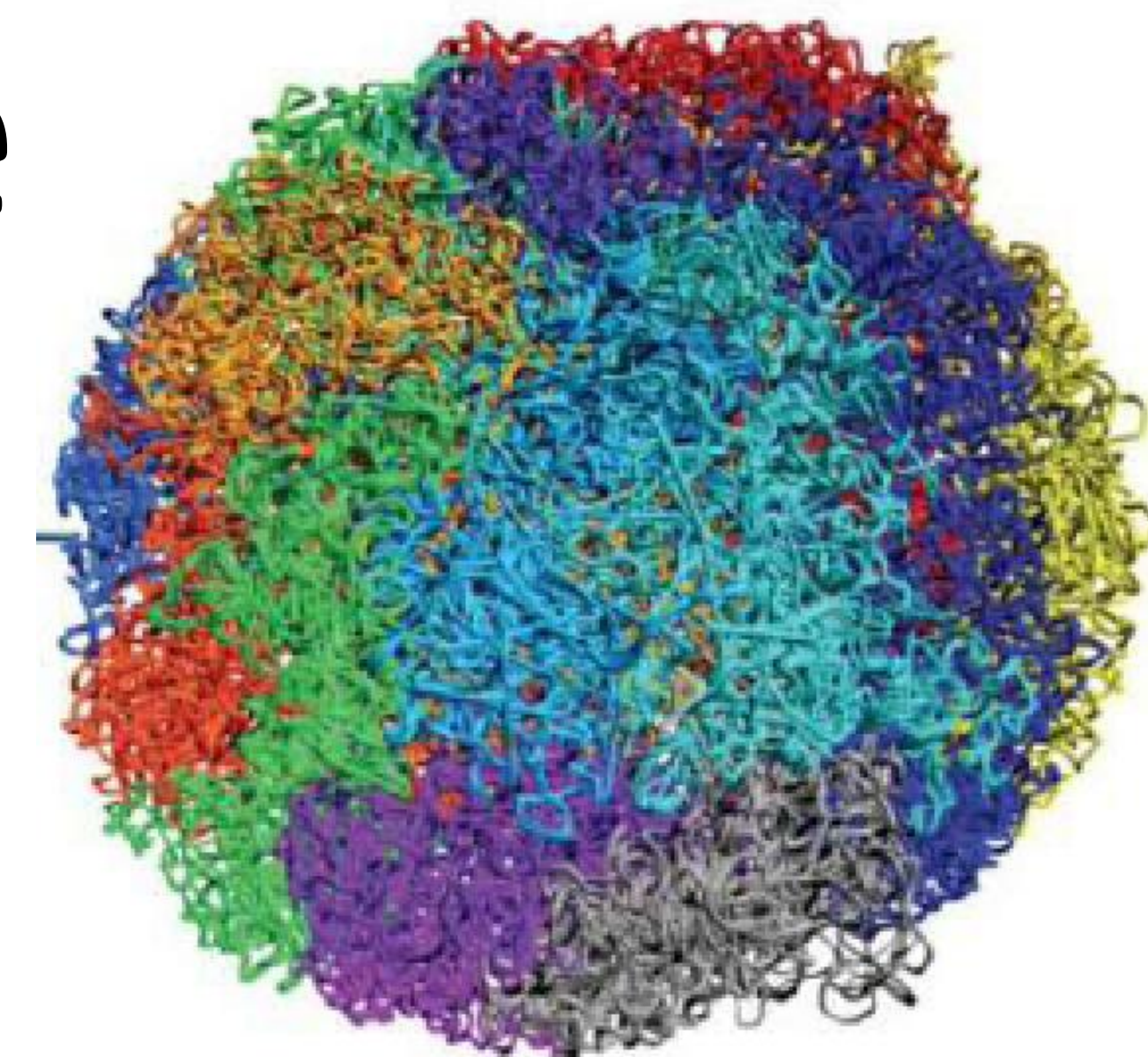
Recombinaison homologue

➤ Très grande fidélité de réparation

- 97% d'homologie sur (50 à 300 pb)

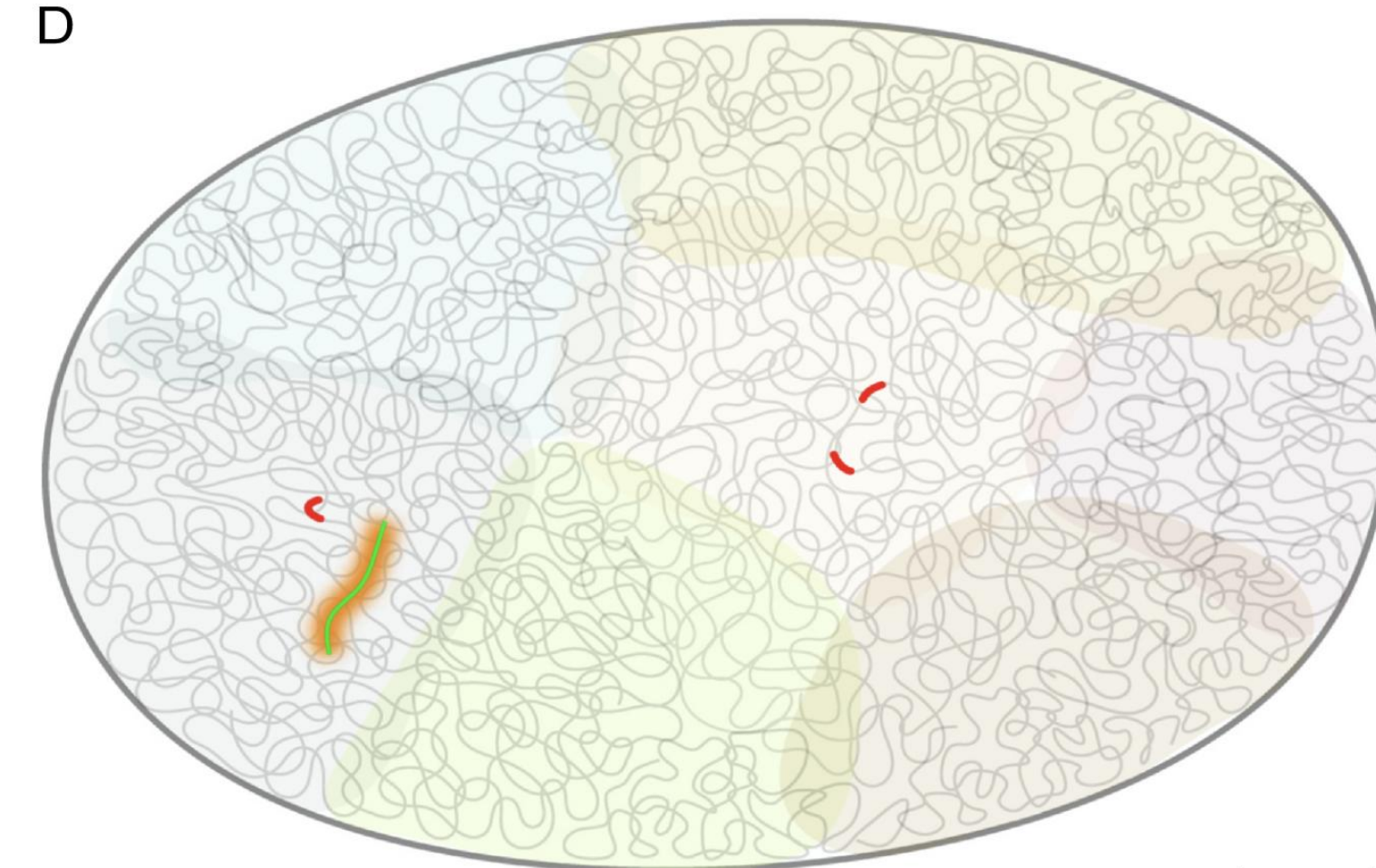
➤ Disponible essentiellement en S et G2

- Nécessité de trouver une séquence homologue



A. S. Hansen et al. Nucleus 9, 20 (2018).

D



1 μm

Piazza, A. & Taddei, A. Cur Op Genet & Dev 98, 102450 (2026).

Recombinaison homologue

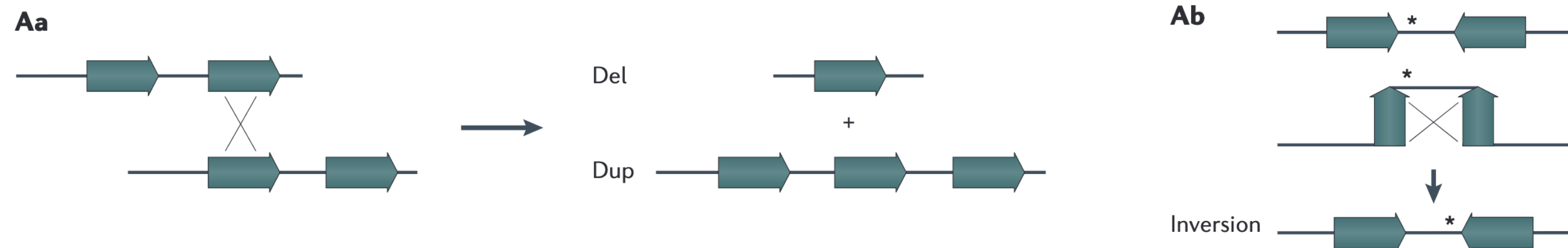
➤ Très grande fidélité de réparation

- 97% d'homologie sur (50 à 300 pb)

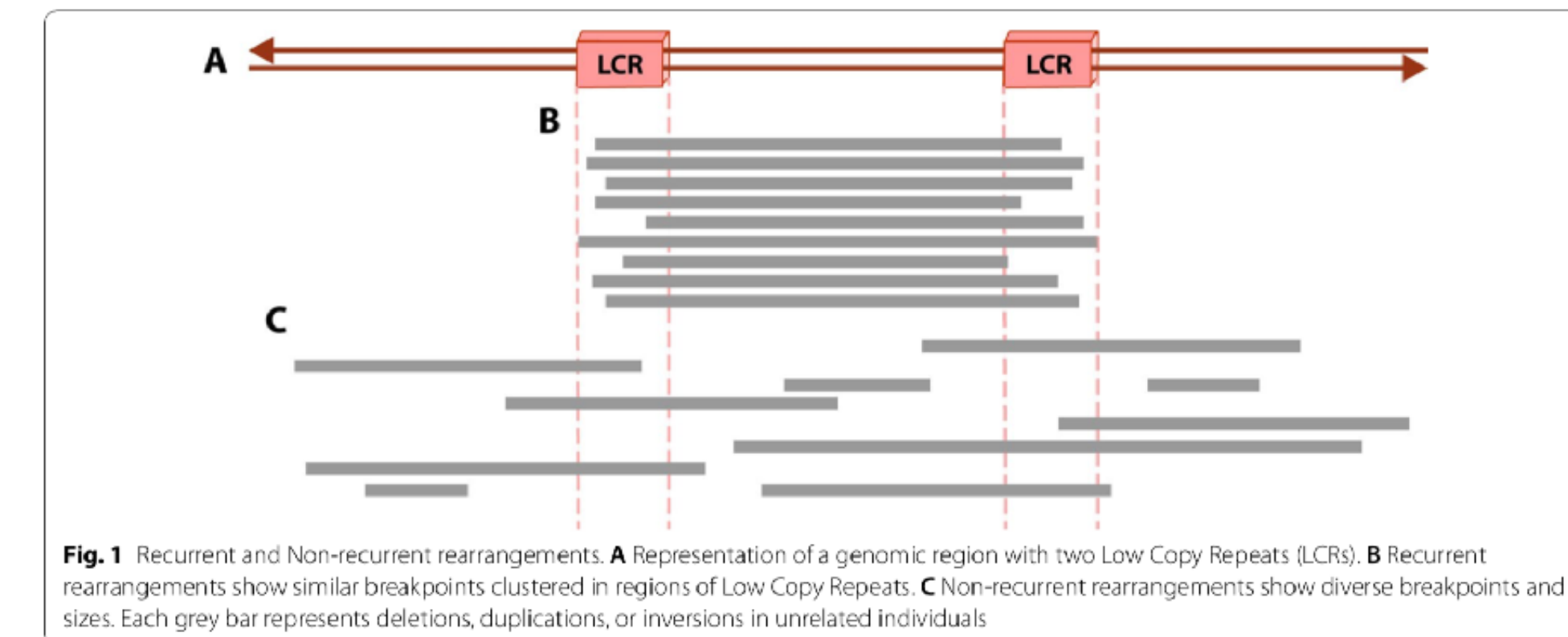
➤ Disponible essentiellement en S et G2

- Nécessité de trouver une séquence homologue

➤ Erreurs liées aux duplicons (NAHR)



Carvalho, C. M. B. & Lupski, J. R. Nat Rev Genet 17, 224–238 (2016).



B. Burssed et al. Mol Cytogenet 15, 23 (2022).

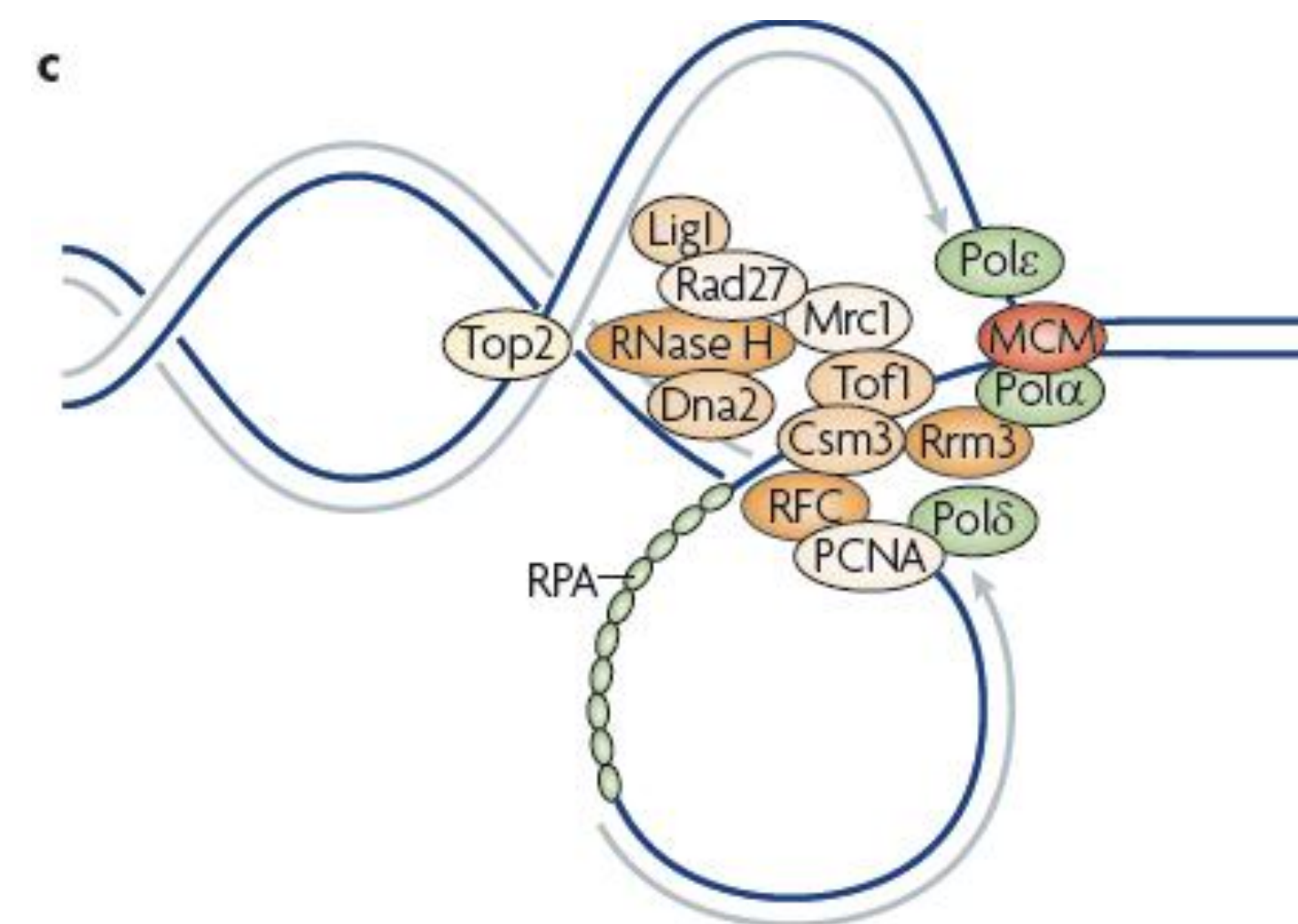
Réplication

➤ Habituellement très fiable

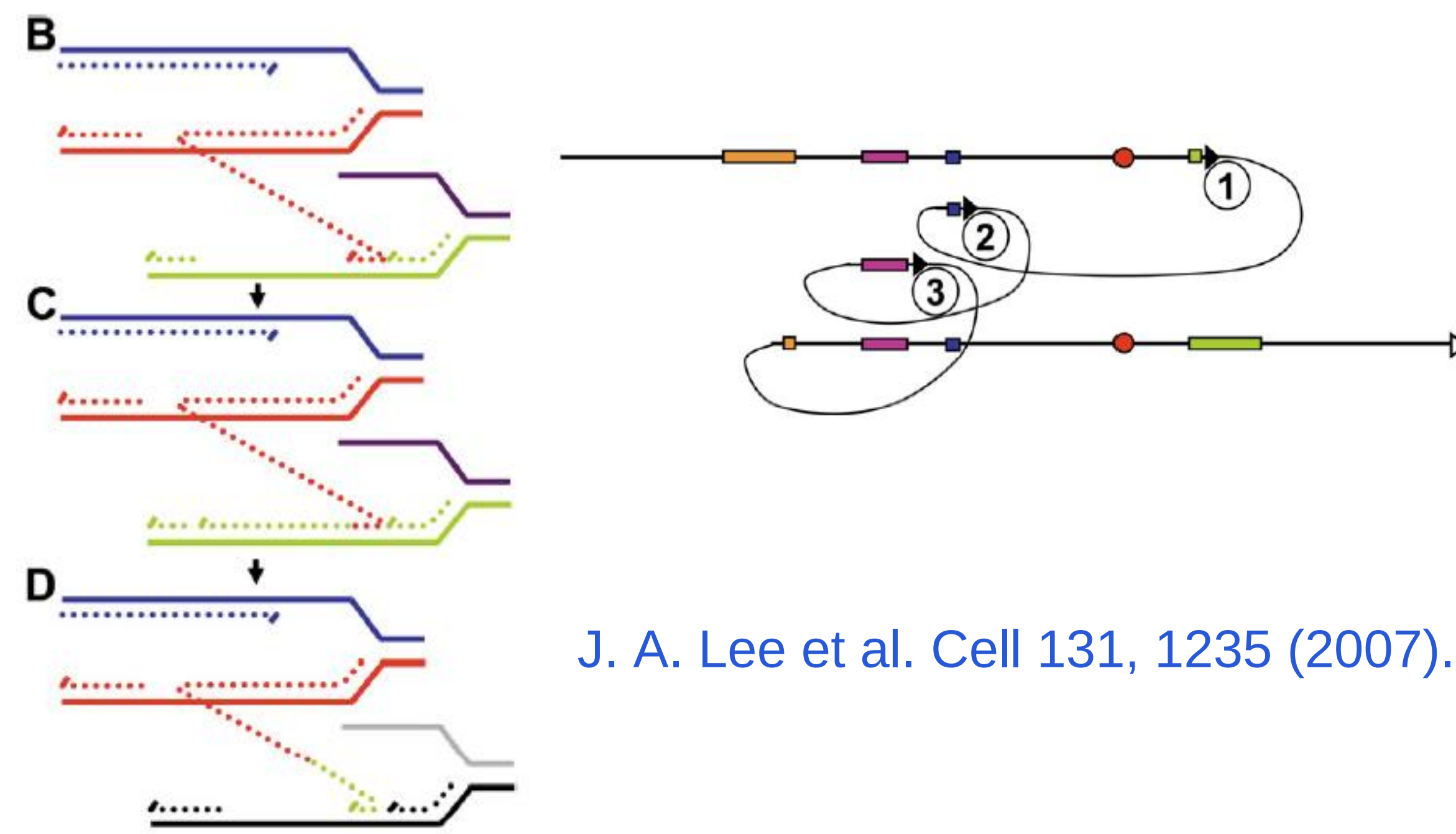
- Réplication en phase S
- Réplication induite par une cassure (Break Induced Replication = BIR)

➤ Risque d'erreur lié aux changements de matrice

- Blocage de la fourche de réplication (FoSTeS)
- Réparation d'une cassure avec présence de microhomologies (MMBIR)
- Création d'anomalies complexes par répétition des changements

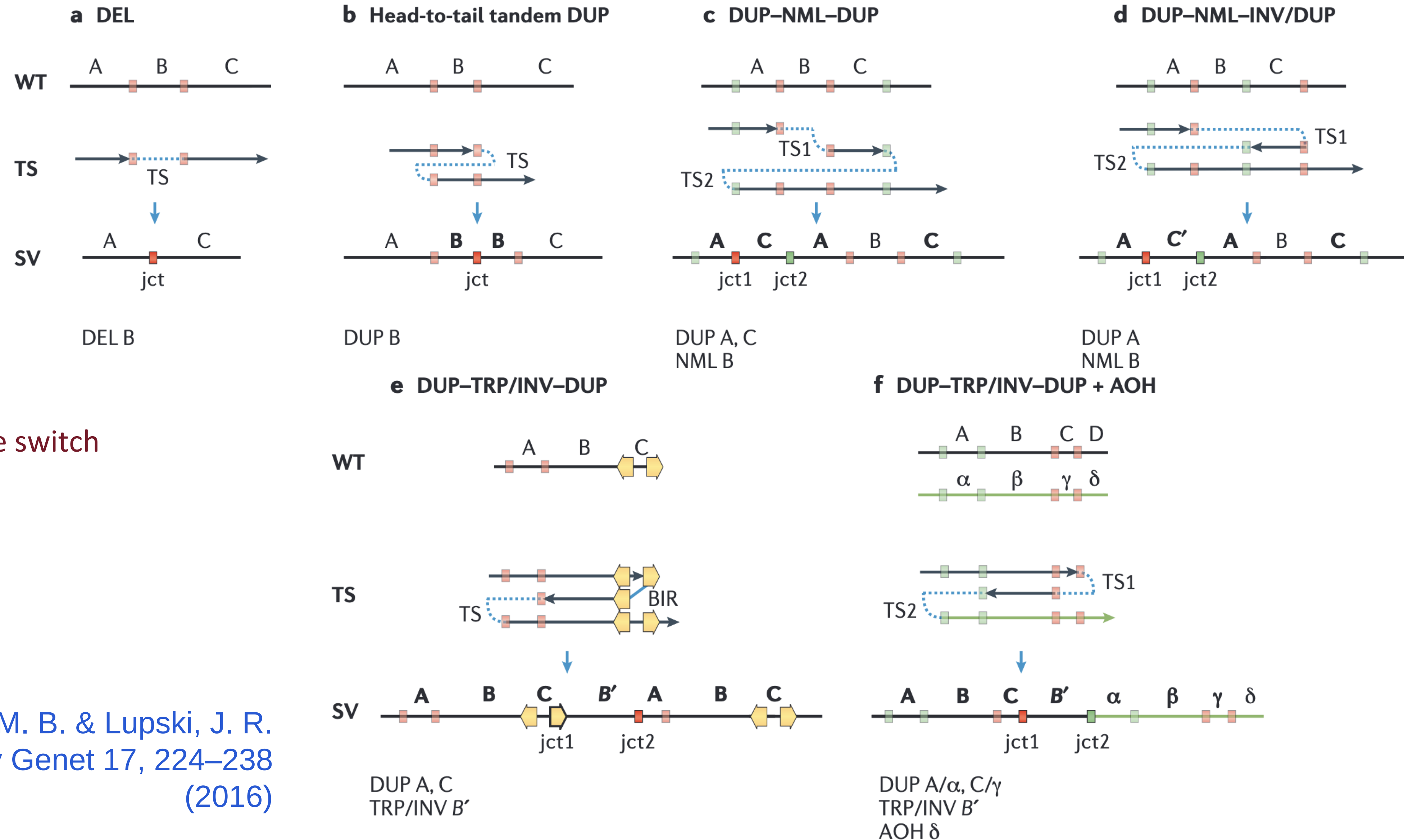


D. Brnzei, M. Foiani, Nat Rev Mol Cell Biol 11, 208 (2010).



J. A. Lee et al. Cell 131, 1235 (2007).

Réplication : création de motifs récurrents complexes



Carvalho, C. M. B. & Lupski, J. R.
Nat Rev Genet 17, 224–238
(2016)

Quel mode de réparation pour quelle anomalie ?

B. Weckselblatt, M. K. Rudd, Trends Genet 31, 587 (2015).

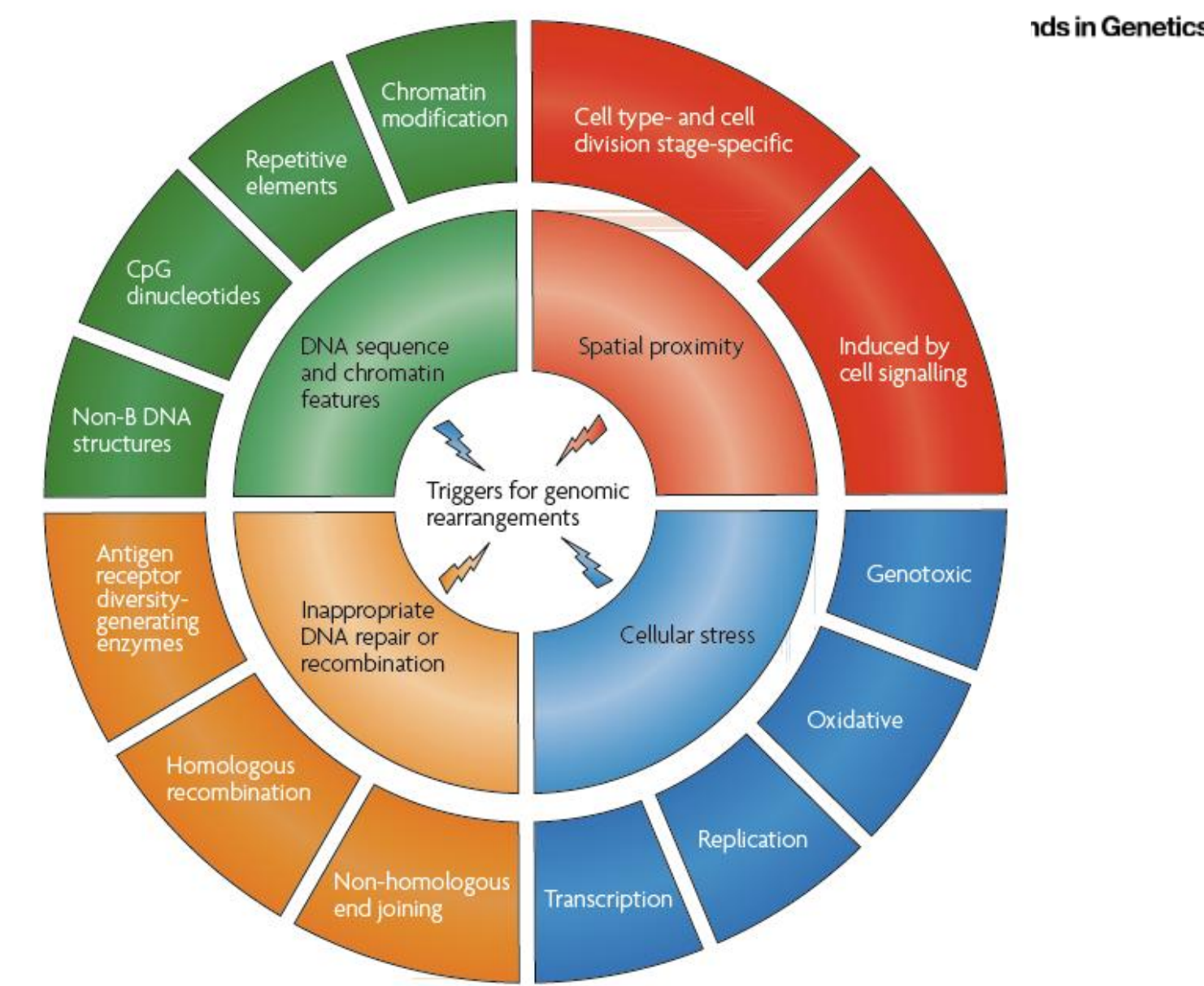


(A)	chrA: CATTGCATGGATGGT TTTGGAAATAATTCT Jxn: CATTGCATGGATGGT AAGAAAAGACACCTG chrB: GTAATTCAC TGTATCAAGAAAAGACACCTG	Blunt ends NHEJ, FoSTeS
(B)	chrA: CAAACTACCTGAA . . . GCCACCAAACTTG Jxn: CAAACTACCTGAA . . . GCCAGTGGATACCA chrB: GCATTCTCATGAA . . . GCCAGTGGATACCA	Homology NAHR
(C)	chrA: TATTGTGGGTCTGTCACTCAAAGGAAATGC Jxn: TATTGTGGGTGACGTACGTC TCAGTGGTGT chrB: TTTAGCACATAATTAATCGCTCAGTGGTGT	Insertion and/or inversion FoSTeS, MMBIR
(D)	chrA: GTCCCGTGACTGCCAGGTACCACTCGTGTGTC Jxn: GTCCCGTGACTGCCAGGAATAGGGTAAGGA chrB: CGACTCTGGGCGGCAGGAATAGGGTAAGGA	Microhomology NHEJ, FoSTeS, MMBIR

➤ Identification des signatures par NGS

➤ Réparation fonction des conditions cellulaires

- phase du cycle : G1, S, G2
- disponibilité métabolique
- contraintes chromatiniennes
- séquence d'ADN : duplicons, palindromes, ADN non B

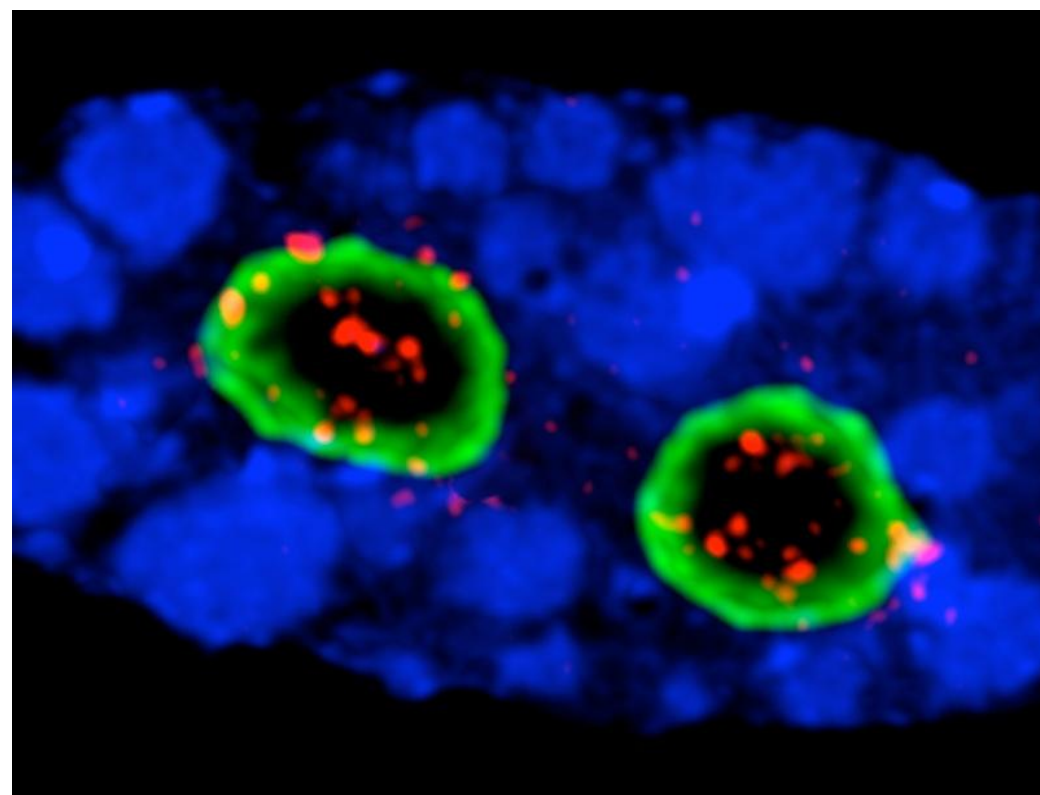


Un exemple très particulier : le cas des translocations robertsoniennes

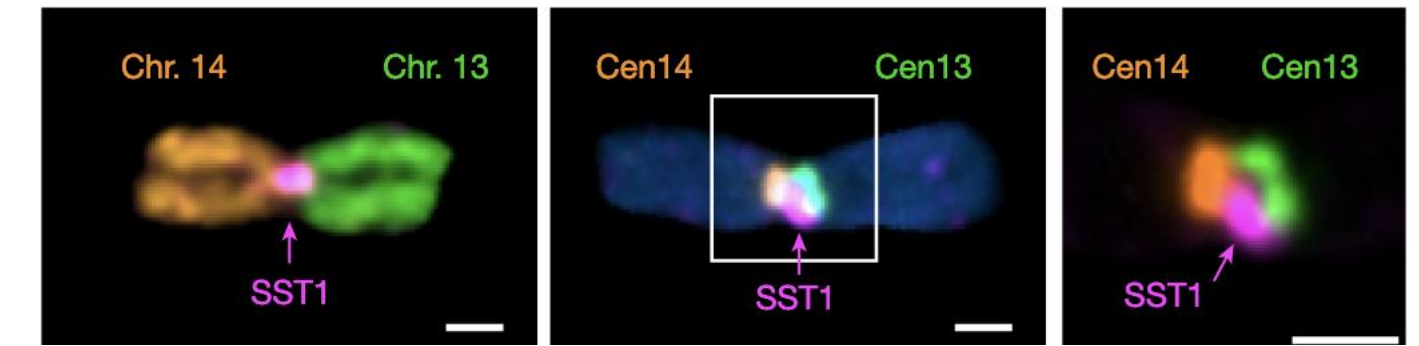
➤ 4 éléments concourent à leur fréquence

- des séquences homologues sur les bras courts
- des sites favorisant la recombinaison (sites de liaison pour *PRDM9*)
- une co localisation fonctionnelle
- une inversion sur le 14

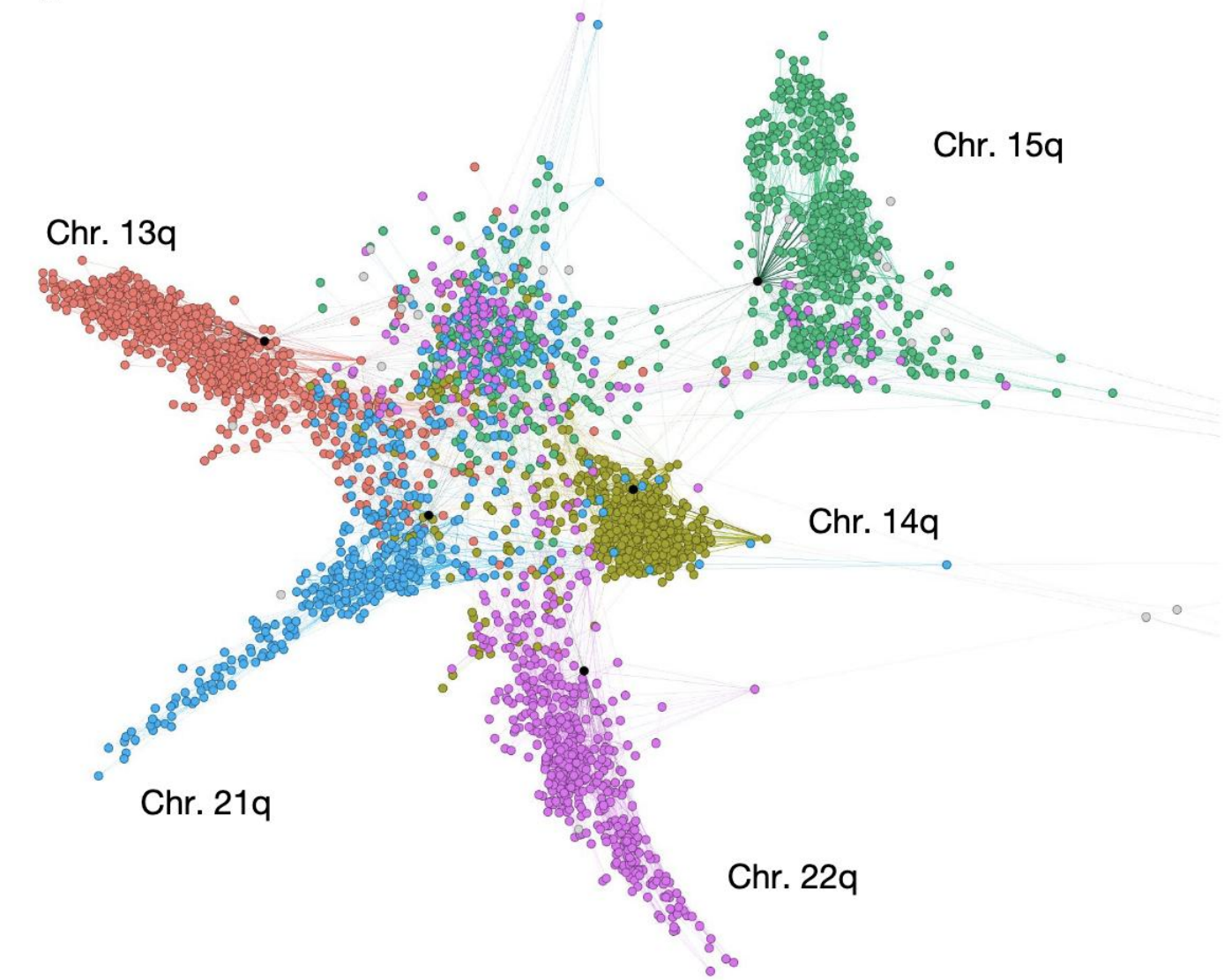
MR Branco and A Pombo, PLoS Biol, 2006-4;e138



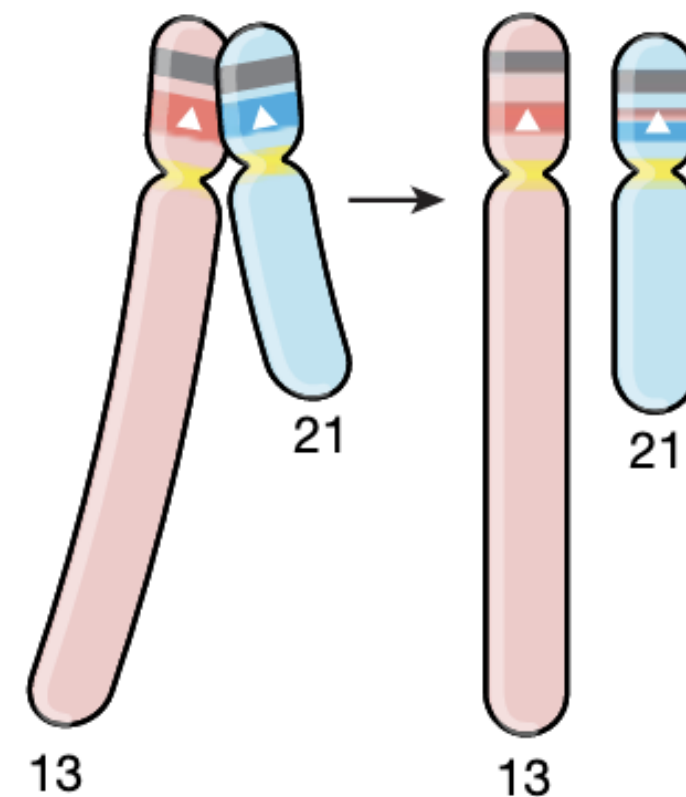
GM03786 t(13;14)



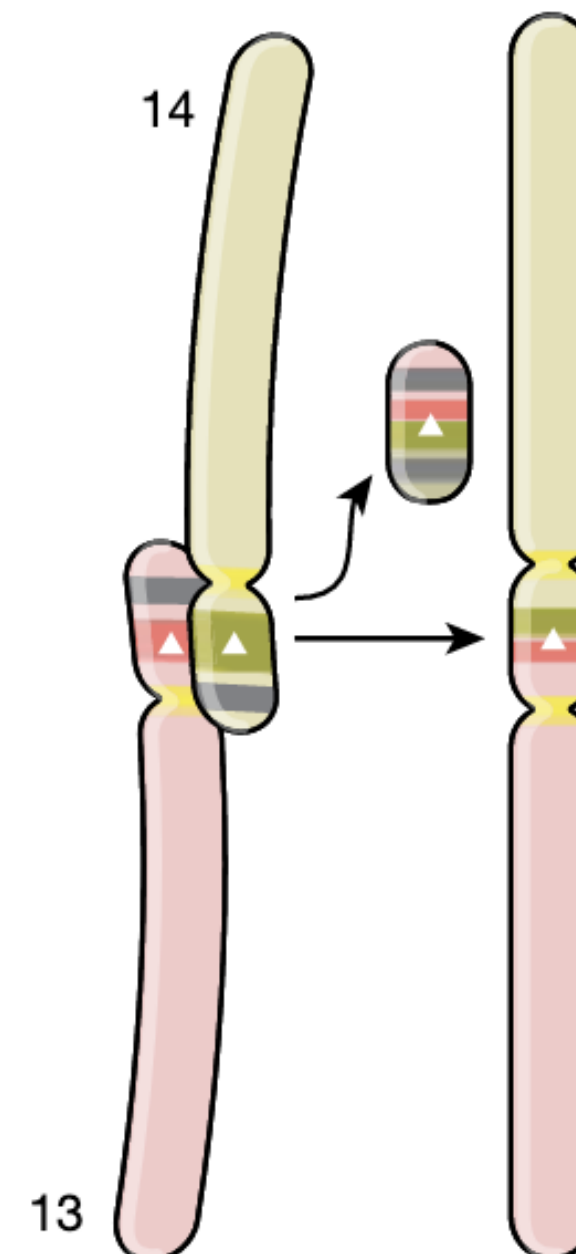
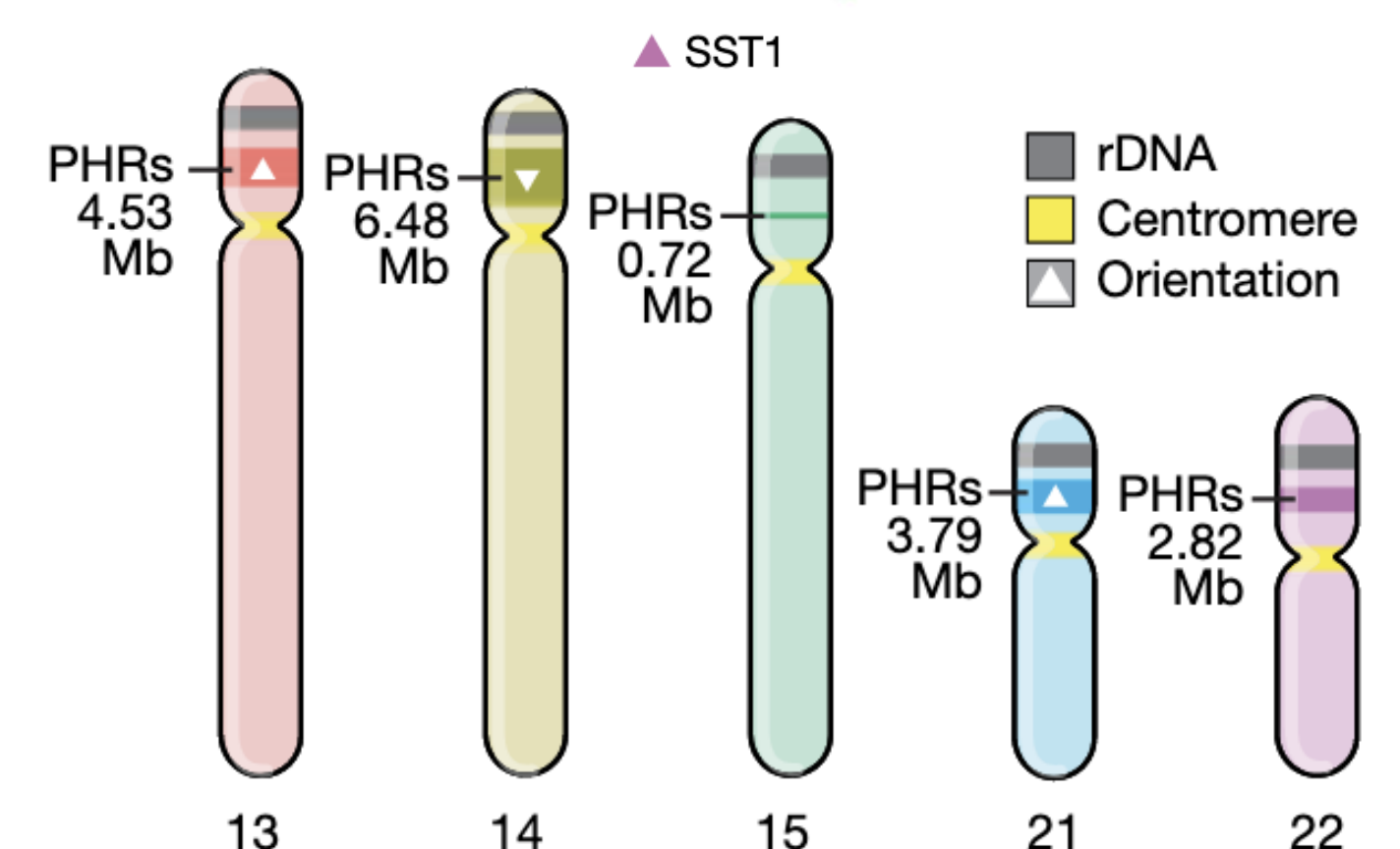
b



c Recombination



d Robertsonian translocations



Guarracino, A. et al. Nature 617, 335–343 (2023), Gomes De Lima, L. et al. Nature (2025)

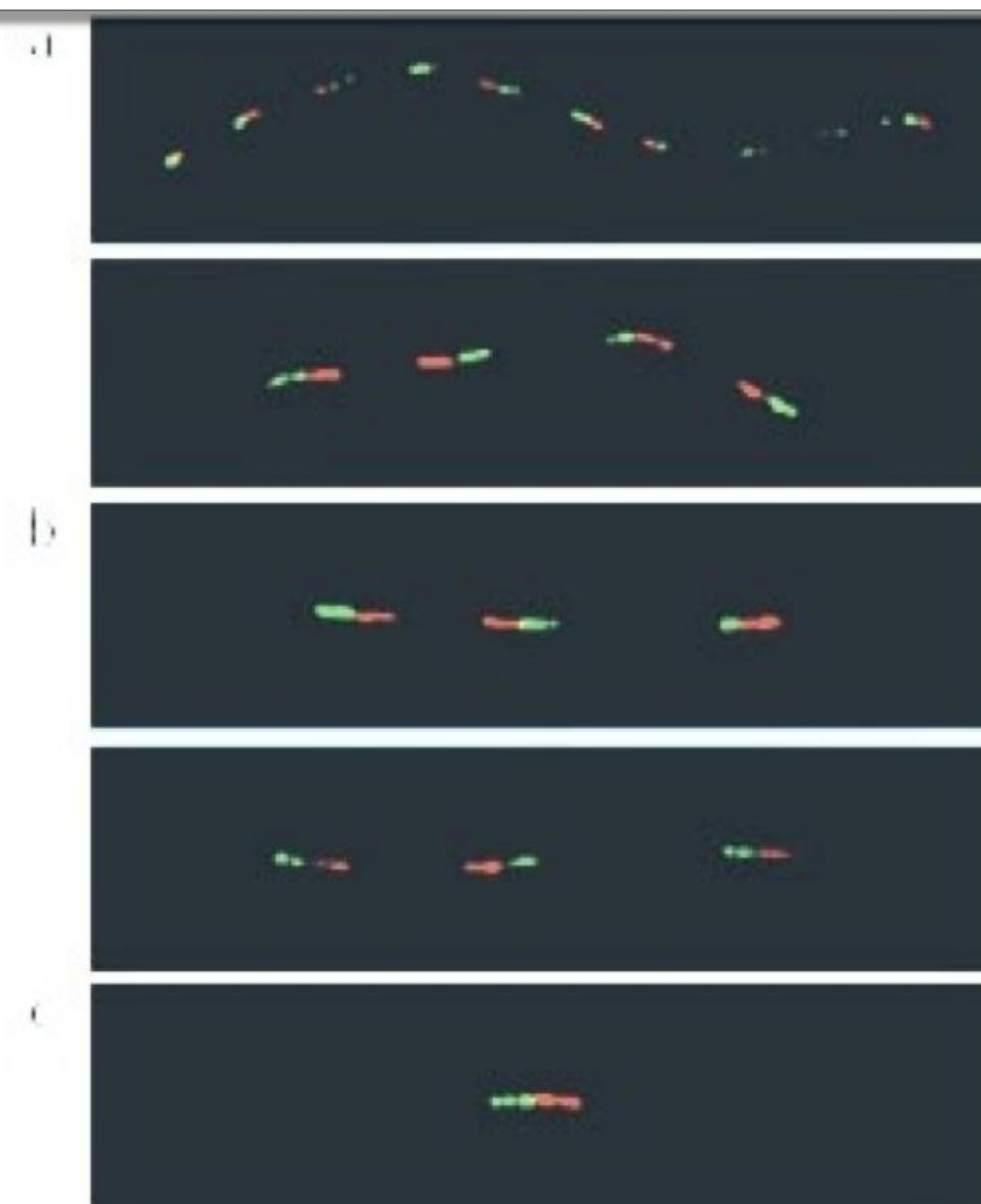
En conclusion

➤ Les anomalies chromosomiques font partie des variations du génome

- Spectre habituel de conséquences cliniques, de Bénignes à Pathogènes
- Rôle dans l'évolution, les avantages contrebalancent les inconvénients

Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation

George H Perry^{1,2}, Nathaniel J Dominy³, Katrina G Claw^{1,4}, Arthur S Lee², Heike Fiegler⁵, Richard Redon⁵, John Werner⁴, Fernando A Villanea³, Joanna L Mountain⁶, Rajeev Misra⁴, Nigel P Carter⁵, Charles Lee^{2,7,8} & Anne C Stone^{1,8}



Article

Effects of gene dosage on cognitive ability: A function-based association study across brain and non-brain processes

Guillaume Huguet,^{1,26,*} Thomas Renne,^{1,2,26} Cécile Poulain,^{1,2} Alma Dubuc,³ Kuldeep Kumar,¹ Sayeh Kazem,^{1,2} Worrawat Engchuan,^{4,5} Omar Shanta,⁶ Elise Douard,¹ Catherine Proulx,¹ Martineau Jean-Louis,¹ Zohra Saci,¹ Josephine Mollon,⁷ Laura M. Schultz,⁸ Emma E.M. Knowles,⁹ Simon R. Cox,¹⁰ David Porteous,^{10,11,12} Gail Davies,¹⁰ Paul Redmond,¹⁰ Sarah E. Harris,¹⁰ Gunter Schumann,¹³ Guillaume Dumas,^{1,14} Aurélie Labbe,¹⁵ Zdenka Pausova,^{16,17,18} Tomas Paus,^{1,19} Stephen W. Scherer,^{4,5,20} Jonathan Sebat,²¹ Laura Almasy,²² David C. Glahn,^{23,24} and Sébastien Jacquemont^{1,25,27,*}



Identifications de **492 délétions**
spécifiquement humaines totalisant 400 kb

Identification du **premier CNV associé à une**
plus grande intelligence : duplication en
2q12.3 concernant les gènes EDAR, SH3RF3,
SEPT10, and SOWAHC.



En conclusion

➤ Les anomalies chromosomiques font partie des variations du génome

- Spectre habituel de conséquences cliniques, de Bénignes à Pathogènes
- Rôle dans l'évolution, les avantages contrebalancent les inconvénients

➤ Les anomalies de nombre résultent d'un défaut de ségrégation des chromatides soeurs / homologues

- Défaut de cohésion, architecture, fixation au fuseau...
- Défaut des mécanismes de contrôle (Checkpoint mitotique)
- Effet de l'âge maternel pour les anomalies méiotiques

➤ Les anomalies de structure peuvent être secondaires à

- Un défaut de réparation d'une cassure de l'ADN
- Un défaut de migration d'un ou plusieurs chromosomes avec cassures secondaires
- Un défaut de réplication de l'ADN pouvant entraîner des motifs $\pm$ GAIN/ $\pm$ PERTE/ $\pm$ INVERSION récurrents complexes
- Un défaut de recombinaison en raison des nombreuses séquences répétées dispersées dans le génome

Mais surtout elles peuvent être héritées, qu'elles soient équilibrées ou déséquilibrées