Quels sont les effets de l'inactivation du chromosome X sur moi ou mon enfant ?

Les conséquences de l'inactivation du chromosome X dépendent du fait qu'un chromosome X porte ou non une modification génétique cliniquement significative. Pour la plupart des variants pathogènes des gènes du chromosome X identifiés à ce jour (2019), tous les garçons et hommes qui héritent d'un tel variant devraient être concernés par cette modification génétique. En revanche, le nombre et la gravité des symptômes possibles chez les filles et les femmes présentant le même variant peuvent varier considérablement selon leur propre schéma d'inactivation du chromosome X. Certaines filles et femmes peuvent ne présenter aucun symptôme, ou des symptômes légers, tandis que d'autres peuvent être plus sévèrement touchées.

Une fille ou une femme porteuse d'un variant du chromosome X qui semble n'avoir aucun symptôme peut être décrite comme porteuse. Elle a probablement une inactivation biaisée du chromosome X favorisant l'inactivation du chromosome X porteur du variant. Si elle transmet ce variant à son fils, celui-ci sera atteint. Si le variant est transmis à une fille, les symptômes de l'enfant dépendront de son propre schéma d'inactivation du chromosome X. Elle peut être elle-même porteuse ou présenter des symptômes légers, modérés ou graves.

Aneuploïdie du chromosome X : Certaines personnes, hommes et femmes, possèdent un ou plusieurs chromosomes X supplémentaires. Les recherches ont montré que, dans ces situations, tous les chromosomes X, sauf un, sont inactivés. On pense que l'inactivation du chromosome X, fortement biaisée, peut contribuer aux symptômes présentés par les personnes ayant ces chromosomes X supplémentaires.
Le nombre et le type de gènes restant actifs sur les chromosomes X inactivés peuvent également avoir un effet.

Translocation du chromosome X : Chez certaines personnes, une partie d'un chromosome X s'est détachée et s'est accolée à un autosome (chromosomes 1 à 22). Ce phénomène est connu sous le nom de translocation chromosomique X/autosome et les symptômes peuvent varier selon que la translocation soit équilibrée (lorsqu'aucun matériel génétique n'a été perdu et/ou dupliqué) ou déséquilibrée (lorsqu'une partie du matériel génétique a été perdue et/ou dupliquée), selon que le centre d'inactivation du chromosome X (XIC) inactive l'autosome et selon la quantité de chromosome X perdue ou qui n'est plus inactivée.
Par exemple, certaines filles et femmes avec une translocation X:autosome déséquilibrée peuvent avoir une très grande quantité d'ADN autosomique dupliqué, mais comme elle est située sur le même chromosome que le XIC, les gènes supplémentaires sont inactivés et les symptômes peuvent être alors beaucoup plus légers que ceux auxquels on pourrait s'attendre chez une personne ayant uniquement la duplication.
De même, certaines femmes avec des translocations équilibrées X:autosome peuvent être symptomatiques, bien qu'aucun matériel génétique n'ait été perdu ou gagné, car le XIC inactive les gènes de l'autosome.
Plusieurs livrets d'information sur les translocations sont disponibles sur le site d'Unique www.rarechromo.org.

Étude de l'inactivation du chromosome X.

L'examen le plus couramment utilisé pour étudier les schémas d'inactivation du chromosome X, est connu sous le nom d'analyse de méthylation (l'ajout de groupements chimiques). L'ADN est extrait d'un échantillon de sang et le statut de méthylation d'un ou plusieurs gènes localisé(s) sur le chromosome X est analysé. La méthylation des gènes a généralement pour effet de réprimer (ralentir ou arrêter) l'activité des gènes et peut donc être utilisée pour indiquer quel chromosome X est inactivé.
L'étude de l'inactivation du chromosome X est généralement réalisée sur du matériel génétique issus de prélèvements sanguins. Étant donné que l'inactivation du chromosome X varie selon les tissus, une absence de biais d'inactivation dans le sang ne signifie pas nécessairement qu'il n'y a pas de biais d'inactivation du chromosome X dans d'autres organes comme le cerveau, où les gènes du chromosome X sont fortement exprimés.
Des taux d'inactivation des 2 chromosomes X compris entre 50:50 et 79:21 sont considérés comme indiquant une inactivation aléatoire du chromosome X, des rapports compris entre 80:20 et 100:0 indiquent une inactivation biaisée du chromosome X.

Pour tout soutien et contact avec d'autres familles concernées :

Valentin APAC
52, la Butte Églantine 95610 ÉRAGNY - FRANCE
Tél. : +33 (0) 1 30 37 90 97
contact@valentin-apac.org
www.valentin-apac.org

Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Road West,
Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK.
Tél. : +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org

Ce dépliant d'information ne remplace pas un avis medical personnel. Les familles doivent consulter un clinicien médicalement qualifié pour toutes les questions relatives au diagnostic, à la gestion et à la santé génétique. Les informations sur les variations génétiques évoluent très rapidement et les informations continues dans ce dépliant sont considérées comme les meilleures disponibles au moment de la publication, certaines données pouvant changer ultérieurement. Unique fait de son mieux pour se tenir au courant de l'évolution des informations et mettre à jour, si besoin, ses guides déjà parus.

Ce dépliant a été compilé par Unique (AP) et revu par le Dr Jessica RADLEY, MSc, MRCP (UK), Spécialiste en génétique clinique, Birmingham Women's NHS Foundation Trust, Royaume Uni.
La version française traduite par Valentin APAC et l'ERN ITHACA a été relue et validée par le Dr Chantal MISSIRIAN du CHU de La Timone (AP-HM, Marseille, France).
Version 1 (AP)

Copyright © Unique 2019, 2024

Rare Chromosome Disorder Support Group
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661
Company Number 5460413

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Inactivation de l'X

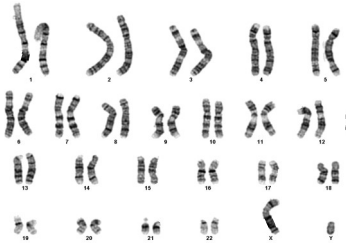
rarechromo.org

Qu'est ce que les chromosomes ?

Notre organisme est composé de nombreux types différents de cellules, dont la majorité contient nos chromosomes. Les chromosomes sont constitués d'ADN et contiennent les gènes. Ils se présentent généralement par paires, chaque chromosome constituant la paire étant hérité d'un des deux parents. La plupart des cellules possèdent 23 paires de chromosomes (soit un total de 46). Toutefois, les ovules et les spermatozoïdes ne possèdent qu'une seule copie de chaque paire de chromosomes, de sorte que lorsque ces cellules fusionnent à la fécondation, le nombre total de chromosomes soit de 46.

Nous avons généralement 22 chromosomes (appelés autosomes), numérotés de 1 à 22 en fonction de leur taille décroissante, et 2 chromosomes sexuels (gonosomes), qui déterminent les caractéristiques associées au sexe biologique. Les hommes ont généralement un chromosome X et un chromosome Y (XY), et les femmes ont généralement 2 chromosomes X (XX).

Les chromosomes sont invisibles à l'œil nu, mais si les cellules sont préparées d'une manière spécifique, les chromosomes peuvent être, après coloration, observés au microscope. Cette image montre les chromosomes présents dans une cellule masculine type.



Paires chromosomiques 1-22, X et Y (homme)

Qu'est-ce que l'inactivation du chromosome X ?

L'inactivation du chromosome X est un processus qui se produit naturellement dans chaque cellule de l'organisme inactivant généralement tous les chromosomes X, sauf un. Le chromosome est « réduit au silence » en étant enroulé et empaqueté dans une structure dense qui ne permet qu'à quelques gènes particuliers de rester actifs. L'inactivation du chromosome X est décrite comme un changement épigénétique, ce qui signifie qu'il ne s'agit pas d'une modification de la séquence d'ADN.

Pourquoi les chromosomes X sont-ils inactivés ?

On pense que nos cellules ne devraient avoir qu'un seul chromosome X actif. C'est normalement le cas chez les garçons et les hommes, qui n'ont généralement qu'un seul chromosome X dans chaque cellule. En revanche, les filles et les femmes possèdent généralement 2 chromosomes X, dont l'un est « automatiquement » inactivé. On pense que cela se produit naturellement pour empêcher un trop grand nombre de gènes du chromosome X, d'être actifs. Cela signifie que la plupart des personnes, quel que soit leur sexe, auront une activité comparable des gènes localisés sur le chromosome X.

Quel chromosome X est inactivé ?

On pense que le choix du chromosome X à inactiver se fait au tout début du développement embryonnaire et qu'en général, ce processus se fait au hasard.

On pense également que chaque cellule inactive de manière indépendante une copie du chromosome X. Chez les filles et les femmes, il peut s'agir de la copie transmise par le père ou de celle transmise par la mère. Les garçons et les hommes ont généralement un seul chromosome X transmis par leur mère ; il n'est pas inactivé.

Une fois qu'un chromosome X est inactivé, il est supposé rester inactif et lorsque cette cellule se divise pour produire d'autres cellules lors de notre croissance et de notre développement, toutes les cellules « filles » issues de cette cellule « mère » auront également le même chromosome X inactif.

En d'autres termes, on dit que les nouvelles cellules issues d'une cellule donnée ont une inactivation biaisée du chromosome X. Certaines parties du corps peuvent présenter une inactivation du chromosome X en mosaïque, ce qui signifie que chez une femme XX, certaines cellules auront le chromosome X d'origine maternelle inactif et pour d'autres, le chromosome X d'origine paternelle inactif.

L'origine du chromosome X inactif n'aurait normalement pas d'importance, sauf si l'un des chromosomes X est porteur d'une mutation, également appelée variant, pouvant avoir des conséquences sur la santé, le fonctionnement et le développement (ces variants sont dits pathogènes).

L'inactivation du chromosome X est-elle aléatoire ?

En général l'inactivation du chromosome X est aléatoire, mais ce n'est pas toujours le cas. S'il s'agissait d'un événement aléatoire, on pourrait s'attendre à ce que la moitié des filles et des femmes ayant hérité d'un variant pathogène du chromosome X, soient malades. Cependant, pour la majorité (mais pas la totalité) des variants pathogènes du chromosome X identifiés à ce jour (2019), on observe moins de femmes avec des symptômes de gravité identiques à ceux des garçons qui ont un variant dans le même gène.

Il existe un certain nombre de théories simples (et plus complexes) à l'origine de l'inactivation non aléatoire de l'X. Il est possible que les chromosomes X porteurs de variants aient une caractéristique physique entrainant leur inactivation préférentielle. Il en résulterait une inactivation de l'X biaisée pour le chromosome porteur du variant. Il est également possible que les cellules contenant un variant donné du chromosome X se répliquent mal (elles ne se divisent pas correctement lors de la croissance) et que davantage de cellules avec le chromosome X non porteur du variant, participent au développement de l'organisme.

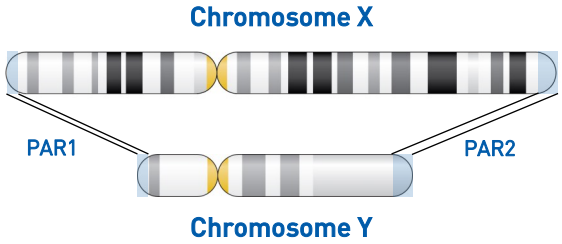
Comment fonctionne l'inactivation du chromosome X ?

Il existe un « centre de contrôle » localisé sur chaque chromosome X contenant les informations nécessaires à l'inactivation du chromosome X. Ce centre est appelé centre d'inactivation du chromosome X (XIC). Si le XIC est absent (délété), le chromosome ne sera pas inactivé. Si le XIC est déplacé (translocation) vers un autre chromosome, tout ou partie de ce chromosome sera inactivé. Le XIC contient 4 gènes importants impliqués dans le processus d'inactivation du chromosome X. Ces gènes ne codent pas pour des protéines, mais pour un produit similaire à l'ADN appelé ARN.

Ces gènes sont connus sous le nom de *Xist, Tsix, Jpx* et *Ftx*. Le gène *Xist* est le plus important, il produit l'ARN Xist qui « recouvre » le chromosome X inactif. Le chromosome X inactif est également modifié par d'autres moyens sur le plan moléculaire pour maintenir l'inactivation des gènes.

Tous les gènes sont-ils inactivés sur le chromosome X ?

En réalité tous les gènes présents sur le chromosome X « inactif » ne sont pas inactivés. De nombreux gènes échappent à l'inactivation ; on estime qu'au moins un quart des gènes sur le chromosome X inactif échappe à l'inactivation. Il est également possible qu'un nombre différent de gènes échappe à l'inactivation pour un même organe chez différentes personnes, et que le nombre de gènes échappant à l'inactivation puisse varier dans différents tissus ou organes.

Ces gènes qui échappent à l'inactivation peuvent avoir un niveau d'activité identique à ceux présents sur le chromosome X actif, mais d'autres peuvent avoir un niveau d'activité plus faible.

Un grand nombre de gènes qui échappent à l'inactivation sont en fait également présents sur le chromosome Y. Ces régions « analogues » entre les chromosomes X et Y sont appelées régions pseudo-autosomales (PAR). En effet ces gènes sont présents en 2 exemplaires chez les hommes et les femmes, tout comme les autres gènes présents sur les chromosomes autosomiques (1-22). D'autres gènes qui peuvent échapper à l'inactivation sont dispersés sur l'ensemble du chromosome.