

Les maladies récessives liées au chromosome X dans le sexe féminin

C'est le sexe masculin qui possède en principe le monopole des affections récessives liées au sexe. La présence d'un deuxième chromosome X suffit à garantir la femme contre un déficit porté par un seul X. Un certain nombre de cas ont cependant été décrits dans le sexe féminin, et leur genèse n'est pas toujours aisée à déterminer. Si l'on met à part les rares cas d'homozygotie (invoqués par exemple dans l'hémophilie), il s'agit toujours de filles hétérozygotes pour un déficit dû à une anomalie de l'X, et qui se comportent comme si elles ne possédaient qu'un seul X fonctionnel, celui qui est déficient. Un exemple évident est le caryotype 45 X0, où effectivement n'est présent qu'un seul X ; on peut lui rattacher les cas où une délétion sur un X inclut l'allèle normal. Le problème est plus complexe lorsque les deux allèles (normal et inactif) sont présents. A la suite des travaux de Mary Lyon montrant que dans chaque cellule féminine un des X est inactivé, on a élaboré la théorie de la « lyonisation extrême », cas limite, statistiquement probable, où presque tous les chromosomes inactivés « au hasard » proviennent du même parent. Il ne semble pas que des exemples démonstratifs aient pu en être fournis. On tend actuellement à considérer que lorsque, chez une femme, un des deux chromosomes est systématiquement inactivé, ce n'est en règle pas le fait du hasard mais celui d'une anomalie cytogénétique. L'inactivation élective d'un X reconnaît plusieurs mécanismes.

1. Translocation d'une partie de

l'X sur un autosome. Dans ces conditions c'est toujours le chromosome transloqué qui est actif, et l'autre qui, par conséquent, est inactivé. Chez une femme hétérozygote, si le chromosome porteur du gène anormal est transloqué, l'autre chromosome, resté intact mais inactif, ne pourra exprimer le gène normal. Une variante de ce mécanisme implique que le point de rupture au niveau de la translocation disloque un gène fonctionnel. Le chromosome transloqué aura perdu son gène actif, l'autre sera inactivé. Contrairement à ce que l'on pouvait attendre, c'est ce dernier mécanisme qui a pu être le mieux démontré : un exemple frappant est fourni par la myopathie de Duchenne de Boulogne, qui dans tous les cas (une dizaine) connus chez les filles résulte d'une translocation d'un X sur un autosome, avec rupture au niveau de Xp21, où se situe le locus de la myopathie (*m/s* n° 9, vol. 2, p. 524).

2. Les anomalies cytogénétiques du chromosome X, en dehors des translocations telles qu'isochromosomes, chromosomes en anneau [1] ou délétions, aboutissent en règle à l'inactivation de l'X anormal. Il peut arriver qu'une faible proportion de cet X échappe à l'inactivation, expliquant peut-être une sévérité moindre de la maladie chez certaines filles.

Récemment décrit aux USA, un exemple intéressant est fourni par l'observation d'une hémophilie B sévère chez une fille. Elle présentait une délétion du bras long apparue de novo sur le chromosome X d'origine paternelle, dis-

tale par rapport au locus du facteur IX. Une sonde génomique du gène codant pour le facteur IX (dont le déficit est responsable de l'hémophilie B), montrait en effet que le gène du facteur était présent ; mais les études cytogénétiques apportaient la preuve que le chromosome X possédant l'allèle normal était systématiquement inactivé du fait de sa délétion. Les auteurs ont donc conclu que l'X d'origine maternelle, seul fonctionnel, portait un gène du facteur IX inactif. Cette interprétation est corroborée par l'existence d'un garçon atteint d'hémophilie B, fils de la sœur jumelle de la mère. Une observation analogue a été décrite chez une fille porteuse d'une maladie de Hunter (*m/s* n° 1, vol. 2, p. 53).

Il est probable que des affections liées au chromosome X chez la fille s'accompagnent de délétions trop petites pour être visibles au microscope. C'est dire l'intérêt d'une exploration aussi complète que possible de ces observations à l'aide de sondes d'ADN spécifiques du chromosome X, qui sont aujourd'hui disponibles en grand nombre.

J.-C. D.

1. Camargo M, Cervenka J. DNA replication and inactivation patterns in structural abnormalities of sex chromosomes. X-A translocations, rings, fragments, isochromosomes, and pseudoisodenticrics. *Hum Genet* 1984 ; 67 : 37-47.

2. Nisen P, Stamberg J, Ehrenpreis R, et al. The molecular basis of severe hemophilia B in a girl. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1139-42.