

■■■■ **L'énigme du syndrome de Rett, maladie exclusivement féminine.** Le syndrome de Rett est une encéphalopathie sévère, individualisée par Andreas Rett en Autriche en 1966, mais surtout connue dans le monde par les travaux du suédois Bengt Hagberg [1] à partir de 1983. Cette maladie a une particularité unique en pathologie humaine: elle ne touche que les filles. Certes, il existe bien quelques maladies dominantes liées à l'X létales chez le garçon, transmises de mères en filles dans des familles dans lesquelles les naissances de garçons sont environ deux fois moins fréquentes que celles des filles, du fait du caractère létal précoce chez les mâles pendant la période embryonnaire. Mais le syndrome de Rett échappe à ce modèle: les cas sont sporadiques dans leur quasi-totalité, le *sex ratio* dans les fratries est normal et l'analyse de l'ensemble des familles ne révèle aucune particularité. De telle sorte qu'on en est réduit à supposer une néomutation dans le chromosome X du gamète paternel, malgré l'absence d'augmentation de l'âge des pères au moment de la procréation. Mais, dans les rares cas familiaux étudiés, les analyses moléculaires n'ont réussi qu'à exclure une bonne partie de l'X sans pouvoir proposer de régions candidates. Et les deux cas de translocations X; autosomes observés chez des filles atteintes possèdent des points de cassure différents: Xp22 et Xp11 où aucun gène candidat n'a pu être trouvé jusqu'à présent. Des modèles à plusieurs gènes furent alors proposés sans qu'ils puissent être confirmés. On en viendrait presque à s'interroger sur la nature génétique de cette maladie, n'étaient la concordance des jumelles monozygotes et, dans l'unique cas de grossesse menée à terme par une femme atteinte d'un syndrome de Rett typique, de la transmission de la maladie à l'enfant de sexe féminin. Cette encéphalopathie gravissime pose donc un extraordinaire défi aux généticiens car il n'existe aucune modification biologique susceptible d'orienter les recherches. et de conforter le diagnostic clinique. Le syndrome de Rett n'est pourtant pas exceptionnel puisqu'il doit représen-

ter environ 10% des handicaps profonds des sujets de sexe féminin et que son incidence est estimée aux alentours de 1 pour 15000 naissances de filles. La symptomatologie est d'autant plus cruelle que ces enfants semblent parfaitement normales à la naissance et que la dégradation mentale, insidieuse ou brutale, s'accompagne d'une incapacité motrice progressive avec pertes des mouvements volontaires, crises d'hyperpnée, troubles du sommeil, regard intense et angoissé et apparition d'une épilepsie rebelle aux traitements. C'est la raison pour laquelle un article complet vient d'être consacré à cette maladie énigmatique [2] et qu'un congrès mondial a eu lieu récemment en Suède où de nombreuses études cliniques, biologiques et épidémiologiques furent réalisées [3]; les travaux s'y déroulèrent avec la participation des familles réunies en association [4]. Malheureusement, au terme de ce congrès, le mystère était aussi complet qu'auparavant.

[1. Hagberg B, *et al. Ann Neurol* 1983 ; 14: 471-9.]

[2. Clarke A. *J Med Genet* 1996; 33: 693-9.]

[3. Hagberg B, *et al. Clinics in developmental Medicine* n° 127. Cambridge: MacKeith Press. Cambridge University Press, 1993.]

[4. World Congress on Rett Syndrome. Gothenburg, Sweden. August 30th-September 1st 1996.]

■■■■ **Où il est encore question de dents.** Contrairement à la dysplasie ectodermique dans laquelle l'absence de dents n'est qu'une des manifestations d'un trouble de développement des phanères, les agénésies dentaires isolées ne sont pas exceptionnelles en génétique humaine et peuvent se transmettre selon tous les modes mendéliens, dominant, récessif, ou lié à l'X. Il ne s'agit pas de maladies très invalidantes, et les recherches en génétique moléculaire sur les gènes impliqués dans ces maladies nécessitent une collaboration entre médecins

et chirurgien dentistes. Aussi reste-t-il encore beaucoup à faire dans ce domaine. Sans doute est-ce la raison pour laquelle on vient seulement de s'apercevoir qu'un gène, connu depuis plusieurs années pour jouer un rôle important dans le développement des dents chez la souris, est muté dans une hypodontie familiale autosomique dominante. En effet, on savait depuis 1991 que le gène *Msx1* (ou *Hox7*) s'exprime fortement dans les bourgeons dentaires chez l'embryon de souris [1]. En 1994, il était apparu que l'inactivation de *Msx1* chez la souris entraînait un arrêt de développement des bourgeons, ainsi qu'une fente palatine [2]. Comme *MSX2*, il appartient à une famille de gènes homéotiques qui jouent un rôle régulateur important dans le développement, en particulier dans le signal croisé entre l'épithélium et le mésenchyme à la base du développement de nombreux organes. Chez la souris, les facteurs de croissance fibroblastiques agissent comme signaux épithéliaux stimulant l'expression de *Msx1* dans le mésenchyme de la dent. Son homologue humain, *MSX1*, localisé en 4p16 est constitué de deux exons séparés par un intron de 1,6 kb. Une équipe du Massachusetts vient de montrer qu'une mutation faux sens Arg³¹→Pro était retrouvée chez tous les sujets atteints d'agénésie dentaire, portant principalement sur les prémolaires supérieures [2]. Cette mutation est certainement située à une position-clé dans le motif hélice-tour-hélice interagissant avec l'ADN. Elle doit entraîner un effet dominant négatif. Avec la découverte du gène responsable de la dysplasie ectodermique publiée la même semaine dans *Nature Genetics*, c'est un nouveau pas dans la connaissance des gènes intervenant dans l'odontogenèse humaine [4].

[1. MacKensie A, *et al. Development* 1991 ; 111 : 269-85.]

[2. Satokata I, Maas R. *Nature Genet* 1994; 6: 348-56.]

[3. Vastardis H, *et al. Nature Genet* 1996 ; 13 : 41721.]

[4. Thesleff I. *Nature Genet* 1996; 13: 379-80.]