

■■■ **Les craniosynostoses en quête d'un classement.** Le syndrome de Beare-Stevenson avec *cutis gyrata* est une forme rare et sévère de craniosynostose qui s'accompagne d'anomalies cutanées (sillons cutanés évoquant le velours côtelé, souvent associées à un *acanthosis nigricans* c'est-à-dire une hyperplasie verruqueuse avec hyperpigmentation). S'y ajoutent des anomalies ombilicales et anogénitales (scrotum bifide, grandes lèvres épaisses, anus en position antérieure, appendice coccygien). Bien que tous les cas soient sporadiques, l'augmentation de l'âge paternel à la naissance plaide en faveur d'une néomutation dominante autosomique. Les malades atteints de maladie de Crouzon avec *acanthosis nigricans* ayant une mutation du gène codant pour FGFR3 (récepteur du facteur de croissance fibroblastique 3) (*m/s n° 12, vol. 11, p. 1748*) [1], on aurait pu penser qu'il en serait de même pour le syndrome de Beare-Stevenson. Mais les mutations observées chez trois malades se situent dans le gène *FGFR2*, altérant la région aminoterminal du domaine transmembranaire de plusieurs isoformes, en particulier du KGFR (récepteur du facteur de croissance des kératinocytes), impliqué dans le développement cutané (*m/s n° 11, vol. 10, p. 1163*) [2]. Ce récepteur est exprimé majoritairement, en effet, dans des tissus d'origine épithéliale, dans les régions ombilicale et anogénitale. De plus, en cas de défaut de liaison avec le ligand KGF, le facteur de croissance des kératinocytes, il se produit des troubles de la morphogénèse de l'épithélium et de la réépithélisation des plaies [3]. Chez la souris, l'inactivation homozygote du gène *KGF* entraîne un retentissement cutané manifeste avec atrophie de l'épiderme, épaississement du derme et follicules pileux anormaux [3]. Mais à la réflexion, le fait de trouver une mutation dans deux gènes différents pour les syndromes de Beare-Stevenson et de Crouzon avec *acanthosis nigricans* n'a rien de surprenant car ces mutations tou-

chent la même région fonctionnelle, le domaine transmembranaire (avec gain d'un résidu cystéine au voisinage de l'extrémité aminoterminal) de deux récepteurs d'une même famille, pouvant avoir des fonctions redondantes, lier les mêmes ligands et par conséquent avoir les mêmes répercussions cliniques pour une atteinte fonctionnelle analogue. L'hétérogénéité génétique de ces entités cliniques du groupe des craniosynostoses (*m/s n° 12, vol. 11, p. 1748*) n'est donc pas si étonnante qu'il y paraît.

[1. Meyers GA, et al. *Nature genet* 1995; 11: 462-4.]

[2. Przylepa KA, et al. *Nature Genet* 1996; 13: 492-4.]

[3. Werner S, et al. *Science* 1994; 266 : 819-22.]

■■■ **Syndrome de persistance des canaux de Müller: plusieurs gènes, des mutations très variées, une mutation majeure.** Le syndrome de persistance des canaux de Müller (PMDS) est un type d'ambiguïté sexuelle se présentant, chez des garçons dont les organes génitaux externes sont normalement masculinisés, par la présence d'un utérus et/ou de trompes de Fallope. Le signe d'appel est généralement une cryptorchidie ou une hernie inguinale. Le syndrome, longtemps réputé rare, pourrait toucher au moins un garçon sur 100 000 naissances. Les canaux de Müller, qui sont les ébauches de l'utérus et des trompes, sont présents jusqu'à 8 semaines de gestation chez l'embryon des deux sexes, et régressent ensuite chez le garçon sous l'influence d'un facteur protéique produit par les cellules de Sertoli du testicule immature, l'hormone antimüllérienne ou AMH (*m/s n° 2, vol. 11, p. 537*). L'AMH appartient à la superfamille de protéines TGF $\beta$ . A cette famille correspond une famille de récepteurs, il s'agit de sérine/thréonine kinases à un seul domaine transmembranaire : des récepteurs de type II,

capables de fixer leur ligand, et des récepteurs de type I, qui sont ensuite phosphorylés par le complexe ligand-récepteur de type II. On savait déjà que chez certains des malades une mutation du gène de l'AMH était responsable du PMDS [1]. Le clonage du gène du récepteur de type II de l'AMH avait permis de montrer qu'une mutation de ce récepteur pouvait aussi être impliquée dans le PMDS [2] (*m/s n° 2, vol. 12, p. 255*). Un récent article de Imbeaud et al. [3] précise l'origine moléculaire du PMDS sur l'important effectif de 38 familles. Les auteurs ont identifié de nouvelles mutations de l'AMH, mais aussi de nombreuses mutations de son récepteur de type II. Toutes se transmettent sur un mode récessif. Comme les mutations de l'AMH, celles de son récepteur apparaissent extrêmement variées, retrouvées presque toujours dans une seule famille, avec une exception: une délétion de 27 paires de bases, à l'intérieur du 10<sup>e</sup> des 11 exons du gène du récepteur, à proximité d'une séquence codant pour l'un des domaines sérine/thréonine kinase. La délétion est retrouvée à l'état homo- ou hétérozygote dans dix des seize familles ayant des mutations du récepteur. Globalement, elle est impliquée dans environ un quart de l'ensemble des patients PMDS. Concernant les autres mutations du gène du récepteur de type II, sept d'entre elles touchent le domaine extracellulaire, responsable de la liaison de l'hormone, et six autres touchent le domaine intracellulaire à activité sérine/thréonine kinase. Pour les patients dont les mutations ont été identifiées, il existe une excellente corrélation entre l'absence ou la présence d'AMH sérique, détectée par dosage ELISA, et la localisation des mutations: les patients dépourvus d'AMH sérique ont des mutations dans le gène de l'hormone, alors que les patients chez lesquels l'AMH est présente ont des mutations dans le gène de son récepteur de type II. Il reste à expliquer l'ori-

gine moléculaire du syndrome chez les quelque 20 % de patients ne semblant avoir de mutations ni dans le gène codant pour l'AMH, ni dans le gène codant pour son récepteur de type II. Il pourrait s'agir de mutations de gènes encore inconnus: celui du récepteur de type I, encore inconnu dans le cas de l'AMH, ou d'autres facteurs de transduction du signal intervenant en aval.

- [1. Imbeaud S, *et al. Hum Mol Genet* 1994; 3: 125-31.]  
 [2. Imbeaud S, *et al. Nature Genet* 1995; 11: 382-7.]  
 [3. Imbeaud S, *et al. Hum Mol Genet* 1996; 5: 1269-77.]

■■■■ Une protéine de la morphogénèse osseuse impliquée pour la première fois dans une maladie humaine. On connaissait le rôle primordial des protéines de la morphogénèse osseuse (BMP pour *bone morphogenic protein*) dans l'initiation de l'ostéogénèse [1]. Au cours de l'embryogénèse, en effet, le développement du squelette à partir du tissu mésenchymateux indifférencié s'effectue essentiellement sous l'action des BMP suivant un plan spatio-temporel parfaitement contrôlé. Dans certaines conditions expérimentales, il fut démontré que ces BMP étaient capables d'induire la formation de tissu osseux ectopique [2]. Après la naissance, les processus d'ostéogénèse ne se produisent plus qu'en cas de fracture ou de troubles de la régulation de l'ostéogénèse, ceux-ci pouvant entraîner la formation de tissu osseux ectopique. La fibrodysplasie ossifiante progressive fait partie de ces syndromes où des masses de tissu osseux hétérotopique se développent autour des côtes, de la colonne vertébrale et des articulations, entraînant une restriction progressive de la mobilité. Les ankyloses multiples, débutant dès l'enfance, aboutissent à une incapacité motrice sévère, aggravée par tout geste invasif, même une simple

injection intramusculaire, qui exacerbe l'ossification. Par chance, cette maladie autosomique dominante est peu fréquente, et les familles avec transmission sur plusieurs générations sont exceptionnelles. Difficile donc de localiser le gène en cause. La recherche par gène candidat étant impossible, une équipe de Philadelphie (USA) qui s'intéresse depuis longtemps à cette maladie, adopta une autre stratégie [3]. Elle entreprit de mesurer l'expression de l'ARNm des principaux facteurs impliqués dans l'ostéogénèse chez des malades et des témoins: collagène de type I et II, ostéocalcine, TGF- $\beta$ 1 (*transforming growth factor*) et surtout les sept protéines morphogénétiques de l'os, ces puissants agents ostéogénétiques de la superfamille des TFG- $\beta$ . L'une d'elle, la BMP-4, et uniquement celle-ci, était exprimée en quantité douze fois plus élevée dans les tissus de malades que dans les tissus témoins. Encore fallait-il comprendre comment la protéine, dont la demi-vie est très brève, pouvait se maintenir à des concentrations suffisantes pour induire une ostéogénèse ectopique, sachant que cette induction se produit préférentiellement dans des tissus où une attrition s'est produite. Les auteurs eurent donc l'idée de doser l'ARNm de BMP-4 dans les lignées lymphoblastoïdes des malades et des témoins. Ils constatèrent que les lignées de la plupart des malades exprimaient l'ARNm alors que celles de la plupart des témoins ne l'exprimaient pas. De plus, par immunohistochimie, la protéine ne fut décelée que dans les lignées des malades. Les auteurs supposent donc qu'en cas de lésions tissulaires, la BMP-4 serait libérée par les lymphocytes et les cellules périvasculaires. Elle se lierait immédiatement au collagène de type IV pour induire la formation de tissu osseux ectopique. Cette explication soulève de nombreuses interrogations. L'étude reposant sur l'analyse de lignées lymphoblastoïdes, il faut d'abord s'assurer que les lympho-

cytes non transformés produisent cette protéine. En admettant que les lymphocytes des sujets atteints de chondrodysplasie ossifiante en soient capables, qu'en est-il des lymphocytes de sujets normaux? Après une fracture, la BMP-4 est-elle transportée au site de la lésion, ou est-elle surexprimée secondairement au cours d'un processus d'ostéogénèse particulier? Les lymphocytes produisent-ils d'autres BMP, en particulier BMP-2 et 3, capables elles aussi d'induction de tissu osseux [4, 5]? Autant de questions essentielles dans la physiopathologie de l'inflammation, de la réparation tissulaire et surtout de l'ostéogénèse dont les réponses, on l'imagine dès maintenant, fourniront en outre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

- [1. Sautier JM, Forest N. *médecine/sciences* 1996; 12: 364-9.]  
 [2. Chen T, *et al. J Bone Min Res* 1990; 5: S215.]  
 [3. Shapitz AB, *et al. New Eng J Med* 1996; 335: 555-61.]  
 [4. Toriumi DM, *et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 1101-2.]  
 [5. Sigurdsson TJ, *et al. J Periodontol* 1995; 66: 131-8.]



Colloque coorganisé  
 par la Société  
 de Pharmacotoxicologie  
 Cellulaire (SPTC)  
 et la Société Française  
 de Toxicologie Génétique (SFTG)

- Xénobiotiques et apoptose
- Transfert de gènes et thérapie génique :  
 Pharmacotoxicologie cellulaire,  
 toxicogénétique et aspects réglementaires

**Société de  
 Pharmacotoxicologie  
 Cellulaire**

Siège social :  
 15, rue de l'École  
 de Médecine  
 75006 PARIS  
 Téléphone :  
 01 42 34 68 70  
 Télécopie :  
 01 44 07 10 52

**6 et 7 mars 1997**

Amphithéâtre Henri Poincaré  
 Carré des sciences  
 1, rue René-Descartes  
 75005 Paris, France

Renseignements :

Christiane Hecquet, SPTC  
 15, rue de l'École de Médecine  
 75006 Paris, France.  
 Tél. : 01 42 34 68 70  
 Fax : 01 44 07 10 52