

■■■ Parmi ceux qui n'ont pas les dents longues. L'ostéogenèse imparfaite, caractérisée par une extrême fragilité des os (maladie des os de verre) est génétiquement hétérogène et s'accompagne de dentinogenèse imparfaite, ce qui n'a rien de surprenant puisque la principale protéine phosphorylée de l'os, l'ostéopontine, est aussi exprimée dans la dentine [1]. Il existe en outre une forme isolée de dentinogenèse imparfaite, ou dentine opalescente, sans atteinte osseuse (MIM 125490) [2]. Les dents ont en effet un aspect bleu-gris ou ambre-brun translucide, les chambres pulpairees sont réduites ou oblitérées et l'émail, bien qu'il soit intact, s'effrite, ce qui entraîne une sévère attrition de la plupart des dents. Cette dentinogenèse imparfaite de type II de Shields – le type I étant celui qui est associé à l'ostéogenèse imparfaite – n'est pas exceptionnelle (fréquence de 1 sur 6 000 à 8 000 naissances). Jusqu'à présent, on en ignorait la cause moléculaire. Transmise en dominance, elle a été observée dans de grandes familles, ce qui a permis de situer le locus en 4q21.3, dans une région où se trouvent les gènes *DMPI* (*dentin matrix acidic phosphoprotein 1*), *ISBP* (*integrin binding sialoprotein*), *SPP1* (ostéopontine) et *DSPP*. Les trois premiers gènes ayant été exclus, il restait à explorer *DSPP*. Il code pour deux produits de clivage d'un même transcrite trouvés dans la dentine : DSP ou sialoprotéine, une glycoprotéine à contenu élevé en acide sialique (entrant pour 6 à 8 % dans la matrice extracellulaire de la dentine), et DPP, une phosphoprotéine, principale protéine non exogène de la matrice extracellulaire de la dentine (50 % environ). En raison de sa capacité de phosphorylation importante, cette dernière peut se lier à de grandes quantités de calcium. Il est donc fort probable qu'elle intervient dans la nucléation de l'hydroxyapatite et dans le contrôle de la taille et de la forme des cristaux. Dans une grande famille chinoise, une équipe de Pékin a trouvé une mutation dans l'exon 3 du gène *DSPP* [3]. Il s'agit d'une mutation non sens avec arrêt

prématuré à un codon stop devant entraîner l'absence de DPP et une diminution extrêmement importante de DSP. Il y a donc tout lieu de penser que c'est bien le gène *DSPP* qui est impliqué dans la dentinogenèse imparfaite de type II. Il serait intéressant d'étudier d'autres familles de dentinogenèse imparfaite, ainsi que les formes voisines de dysplasie de la dentine (MIM 125420) [2] situées au même locus pour avoir confirmation et pour établir une corrélation génotype-phénotype car des mutations survenant dans le dernier exon (exon 5) devraient entraîner des manifestations moins sévères.

- [1. C. Coppin, Y. Eeckhout. *Med Sci* 1995; 11: 853-9.]
- [2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>]
- [3. Zhang X, et al. *Nat Genet* 2001; 27: 151-2.]

■■■ La maladie de Machado-Joseph, une mutation française ?

Parmi les maladies neurologiques héréditaires (*m/s* 1997, n° 10, p. 1093), les ataxies spino-cérébelleuses dominantes (SCD), jadis rassemblées sous le nom de maladie de Pierre-Marie (*m/s* 1996, n° 12, p. 1446), possèdent désormais une classification clinique et moléculaire très précieuse pour le neurobiologiste. Parmi celles-ci, la maladie de Machado-Joseph ou SCA3, due à une expansion trinuécléotidique (CAG)_n dans un gène situé en 14q32 (*m/s* 1995, n° 1, p. 109 et n° 6, p. 925), doit son nom à William Machado, un Portugais originaire des Açores qui émigra en Nouvelle-Angleterre [1]. Très fréquente aux Açores où des cas d'homozgotie ont été observés, la maladie de Machado-Joseph (MJD) fut retrouvée ensuite dans de nombreux pays chez différentes ethnies et est à présent considérée comme la cause la plus fréquente des ataxies spino-cérébelleuses dominantes. Les manifestations cliniques : ataxie, ophtalmoplégie externe progressive, dystonie avec rigidité, faiblesse musculaire, fasciculation faciale et linguale, apparaissent généralement

au cours de la troisième décennie de la vie. Divers arguments étaient en faveur de l'hypothèse d'une unique mutation fondatrice survenue au Portugal ou dans les Açores et s'étant ensuite répandue dans le monde : arguments historiques car les Portugais ont beaucoup sillonné les mers aux XV^e et XVI^e siècles ; arguments cliniques car l'apparition tardive de la MJD n'empêche pas de procréer ; arguments moléculaires enfin car, grâce à un polymorphisme intragénique et à des marqueurs microsatellites flanquant le gène *MJD1*, des haplotypes ont pu être identifiés. Des neurogénétiens du monde entier viennent de se grouper afin de répertorier les haplotypes observés dans le monde [2]. Au total, 249 familles atteintes provenant de très nombreux pays (avec témoins appariés) ont été étudiées. Dans l'archipel des Açores, contrairement à ce qu'on attendait, deux haplotypes différents existent qui ne peuvent pas correspondre à un seul accident mutationnel : l'un avec un haplotype intragénique ACA dans l'île Flores, l'autre avec un haplotype intragénique GGC dans les îles São Miguel et Graciosa. On retrouve ces deux mutations au Portugal et au Brésil. La mutation Flores est cependant beaucoup plus fréquente et très répandue dans le monde puisqu'on l'observe dans 16 pays appartenant à quatre continents. Elle est sûrement très ancienne, en raison des variations haplotypiques selon les pays. Où l'événement mutationnel s'est-il produit ? L'origine portugaise, bien que probable, n'est pas certaine car des familles françaises ont exactement le même haplotype intra- et extragénique que les familles de Flores. Par conséquent, la mutation a aussi bien pu être importée de France dans des temps reculés. Comme on s'y attendait, il existe en outre quelques autres mutations distinctes, mais beaucoup moins fréquentes, rencontrées, entre autres, au Maroc, aux États-Unis et au Japon.

- [1. Nakano KK, et al. *Neurology* 1972; 22: 49-55.]
- [2. Gaspar C, et al. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 523-8.]