

■■■ **Dents, griffes et ongles.** Il existe chez l'homme toutes sortes de dysplasies ectodermiques d'origine génétique, comme l'atteste la longue liste répertoriée dans OMIM [1]. La peau et les phanères y sont diversement touchés et tous les modes de transmission sont observés. Les gènes en cause dans les maladies les plus fréquentes ont été identifiés: *EDI* dans la dysplasie ectodermique anhidrotique* hypodontique liée à l'X, et le gène *GJB6* dans la dysplasie ectodermique hidrotique autosomique dominante (*m/s* 2001, n°1, p. 96). Le syndrome de Witkop, décrit en 1965 dans un groupe canadien de Mennonites d'origine hollandaise [2], est encore appelé *tooth and nail syndrome* car il épargne la peau, la pilosité et les glandes sudoripares. Transmise en dominance, cette dysplasie peu sévère a une incidence d'environ 1 à 2/10 000. A la naissance, les ongles des pieds et des mains sont hypoplasiques, voire absents, mais les anomalies unguéales s'atténuent avec le temps. Quant aux agénésies dentaires, elles s'observent plus tardivement car les dents de lait sont normales. Le nombre des dents

définitives peut être très réduit et celles qui subsistent sont plus petites avec des racines plus courtes. Le gène *MSX1*, impliqué chez l'homme et chez la souris dans le développement des dents et des ongles (*m/s* 1996, n° 11, p. 1280, et 2000, n° 6-7, p. 816), faisait un excellent candidat. La confirmation de son implication dans le syndrome de Witkop vient d'être obtenue grâce à l'étude d'une grande famille, comportant neuf sujets atteints sur trois générations [3]. Le nombre de dents permanentes manquantes varie selon les malades de 11 à 28. Après avoir confirmé la localisation en 4p16.1 par analyse de ségrégation, le séquençage de *MSX1* a pu montrer une mutation à l'état hétérozygote chez les malades: il s'agit d'une transversion C → A au nucléotide 605, qui entraîne le remplacement d'une sérine par un codon stop dans la région de l'homéodomaine. L'étude soigneuse des souris hétérozygotes *Msx1*^{+/-} ne montre pas de troubles du développement des ongles au cours du développement embryonnaire, ce qui prouve que l'inactivation d'un seul allèle est insuffisant chez la souris pour pro-

voquer des anomalies unguéales. Pour mieux comprendre pourquoi les conséquences phénotypiques des mutations de *MSX1* sont très variables, il faudrait pouvoir tenir compte de la chronologie d'expression du gène, des nombreuses protéines régulatrices avec lesquelles il interagit, et des gènes modificateurs spécifiques selon les tissus qui interviennent au cours du développement. En attendant, et malgré l'absence de perspectives thérapeutiques actuelles pour toutes ces dysplasies ectodermiques génétiques, la découverte progressive de leurs causes moléculaires contribue à une connaissance de plus en plus précise des mécanismes de développement de la peau et des phanères chez l'homme.

[1. Online mendelian inheritance in man : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>.]

[2. Witkop CJ. In: Buyse ML, ed. 1990: 920.]

[3. Jumlongras D, et al. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 67-74.]

* *Anhidrotique*: défaut complet de sudation par absence de glandes sudoripares.