

*Maladies
génétiques*

Dysmorphologie et gènes
du développement

La pathologie malformative est un problème de santé publique qui concerne 3 % des naissances. Le terme de dysmorphologie a été introduit en 1966 par David Smith [1] pour décrire l'étude des malformations congénitales. La dysmorphologie clinique est l'étude du développement humain anormal avec un intérêt particulier sur les syndromes rares s'accompagnant de malformations ou d'anomalies morphologiques. Un grand nombre de ces syndromes dysmorphiques sont associés à un retard mental, ce qui indique que les gènes impliqués dans le développement physique sont souvent importants dans le développement du système nerveux central. Ces gènes peuvent entraîner un effet minime sur l'apparence faciale, sans association à des malformations. La gravité du syndrome réside souvent dans le défaut fonctionnel d'un autre organe, mais c'est l'aspect facial qui permet, en général, une identification du syndrome et sa reconnaissance immédiate par le dysmorphologiste. Des enfants atteints du même syndrome se ressemblent souvent davantage entre eux que des frères ou des sœurs. Cette identification peut être comparée à la reconnaissance par chacun d'entre nous d'un visage familier parmi une foule d'inconnus, bien qu'il ne soit pas facile de définir les critères de l'analyse morphologique. L'approche dysmorphologique obéit cependant maintenant à des règles strictes [2]. La morphologie faciale particulière d'un patient peut parfois permettre au clinicien expérimenté de prédire beaucoup de choses : le risque de malformation associée, la recherche d'une mutation dans un morphogène spécifique, ou le risque de récurrence

dans la famille. Par exemple, nous avons décrit un patient, chez lequel l'aspect facial a permis de suspecter une myocardopathie associée, qui a pu bénéficier d'une prise en charge thérapeutique, en l'absence de signe d'appel cardiaque et malgré la normalité d'une précédente échocardiographie [3]. Cette approche diagnos-

tique permet également un conseil génétique adapté pour la famille. Les pionniers de la dysmorphologie ont défini des syndromes sur des descriptions cliniques dont l'importance prend tout son sens avec l'identification d'un nombre croissant de gènes à l'origine de ces conditions (*Tableau I*). La dysmorphologie (consi-

Tableau I
SYNDROMES DYSMORPHIQUES DONT LES GÈNES SONT IDENTIFIÉS

Syndrome	Localisation chromosomique	Gène	Références
Aarskog	Xp11.p21	<i>FGD1</i>	[25]
Albright	20q12-q13.2	<i>GNAS1</i>	[29]
ATR-X	Xq13	<i>XNP</i>	[26]
Beckwith-Wiedemann	11p15.5	<i>IGF2*</i>	[30]
Greig céphalopoly-syndactylie	7p13	<i>GLI3</i>	[31]
MEN 2B	10q11	<i>RET</i>	[32]
MASA	Xq28	<i>L1CAM</i>	[33]
Rubinstein-Taybi	16p13.3	<i>CBP</i>	[28]
Simpson-Golabi-Behmel	Xq26	<i>GPC3</i> (<i>glypican 3</i>)	[34]
Smith-Lemli-Opitz	7q32	<i>7-déhydrocholestérol réductase</i>	[35]
Treacher-Collins	5q32-q33	<i>Treacle</i>	[5]
Williams	7q11	<i>ELN</i> (<i>élastine</i>)	[36]
X fragile	Xq27	<i>FMR1</i>	[37]

* Semble à l'heure actuelle le gène majeur impliqué dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann.

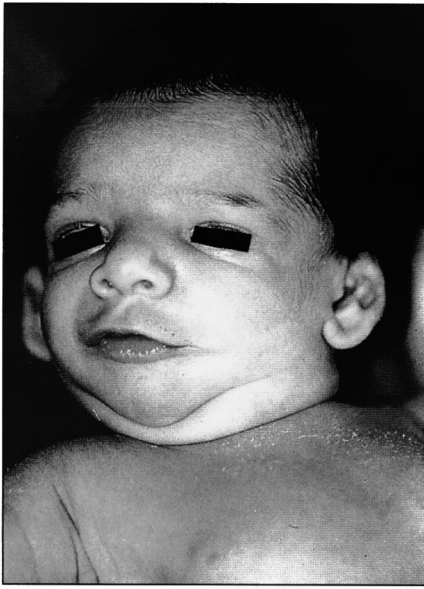


Figure 1. Aspect facial caractéristique d'un nouveau-né atteint de syndrome de Treacher-Collins.

dérée jusque récemment comme la parente pauvre de la médecine clinique et de la génétique humaine, et par certains comme une collection de timbres rares) guide aujourd'hui une approche moléculaire et aboutit à l'étude et à la reconnaissance des gènes du développement et des mécanismes embryonnaires impliqués dans la morphogénèse normale et anormale chez l'homme [4].

La découverte récente du gène du syndrome de Treacher-Collins (dysostose mandibulo-faciale) en est un nouvel exemple (*m/s n° 4, vol. 12, p. 542*) [5]. Le syndrome de Treacher-Collins est une maladie génétique de transmission autosomique dominante à l'origine d'anomalies crânio-faciales : dysplasie majeure des oreilles, aplasie de la rangée inféro-interne des cils, hypoplasie malaire, et microrétrognathie importante (*figure 1*). Il a été décrit en 1900 [6] et correspond à un syndrome dysmorphogénétique bien défini et bien connu en dysmorphologie. Sa reconnaissance chez un patient permet de rechercher et de prendre en charge la surdité qui est le problème majeur du syndrome. L'expression du syndrome est extrêmement variable avec des phénotypes sub-normaux chez certaines personnes atteintes. Le gène

Tableau II				
MODÈLES MURINS ET MALADIES HUMAINES DUES À DES MUTATIONS DANS LES GÈNES PAX				
Gène	Localisation chromosomique	Phénotype		Références
		Souris	Homme	
PAX-1	20p11	<i>Undulated</i>	?	[38]
PAX-2	10q25	<i>Krd</i>	Colobomes du nerf optique et anomalies rénales	[39]
PAX-3	2q35	<i>Spotch</i>	Syndromes de Waardenburg (types I et III)	[12,13 40]
PAX-6	11p13	<i>Small-eye</i>	Aniridie Syndrome WAGR* Anomalie de Peters Cataracte	[41] [42] [43] [44]

* WAGR: Wilms tumors, anidiria, genito-urinary abnormalities, mental retardation.

identifié par une approche de clonage positionnel, *Treacle*, est un nouveau gène du développement qui ne paraît ressembler à aucune molécule connue. Il existe beaucoup d'autres syndromes dysmorphiques comme le syndrome de Treacher-Collins dont l'approche génétique ne peut être que positionnelle en raison de l'absence de modèles animaux et de l'ignorance totale de gènes candidats. Certaines familles de gènes du développement ont occupé récemment le devant de la scène en raison de l'identification de mutations dans différents syndromes dysmorphiques. Certaines de ces familles géniques ont fait l'objet de revues récentes [7, 8]. La famille de gènes PAX a été initialement identifiée par analogie avec des gènes de segmentation (*paired, gooseberry*) de la drosophile. Neuf gènes PAX sont identifiés chez l'homme, trois sont actuellement reconnus à l'origine de différents syndromes, et quatre modèles murins sont identifiés (*Tableau II*). Les anomalies du développement sont dues à une haplo-insuffisance, alors que des mécanismes de gain de fonction ont été impliqués dans certains cancers [9]. Les gènes du développement apparaissent volontiers impliqués dans ces deux méca-

nismes. Par exemple, un gène chimérique impliquant PAX3 a été identifié dans une tumeur solide de l'enfant, le rhabdomyosarcome [10]. Des mutations dans le gène PAX-3 sont responsables du mutant *Spotch* chez la souris [11]. La reconnaissance du phénotype murin a permis d'identifier des mutations de PAX3 dans le syndrome de Waardenburg de type 1 (SW1) chez l'homme [12]. Le SW1 associe une dystopie des canthi (déplacement exagéré des angles internes des yeux), une pigmentation anormale (hétérochromie irienne, mèche de cheveux blancs, taches achromiques), une surdité de perception, et des critères dysmorphiques inconstants (synophris, racine du nez large) (*figure 2*). Le SW de type 3 (syndrome de Klein-Waardenburg) associe au phénotype du SW1 des anomalies des membres supérieurs (contractures, hypoplasie), et apparaît correspondre à une variation d'expression du SW1. Le SW de type 2 se distingue du SW1 par l'absence de dystopie des canthi. Ce signe dysmorphique a permis de classer les patients dans deux groupes cliniques distincts. Cette distinction peut être objectivée par une mesure spécifique (indice W) (*figure 3*). Le SW2 est maintenant connu

comme étant lié à des mutations du gène *MITF* (*microphthalmia*) sur le chromosome 3q12.3-p14.1 [13], contrairement à SW1. Cette différence mineure de morphologie faciale entre les patients permet de distinguer des phénotypes corrélés à des génotypes distincts.

Les récepteurs des facteurs de croissance fibroblastique (FGFR) ont pris rapidement une place importante dans la pathologie dysmorphique et malformative humaine (Tableau III). Quatre gènes sont connus et trois de ces gènes ont été identifiés à l'origine d'affections squelettiques, comme l'achondroplasie qui est la forme de nanisme osseux la plus fréquente chez l'homme (*m/s n° 8-9, vol. 10, p. 936*), ou certaines crâniosténoses (*m/s n° 12, vol. 11, p. 1748*). La ressemblance phénotypique entre la forme homozygote plus sévère de l'achondroplasie et le nanisme thanatophore (plus fréquente dysplasie squelettique létale à la naissance) a permis d'identifier des mutations dans le gène *FGFR3* chez des patients atteints de nanisme thanatophore (*m/s n° 5, vol. 11, p. 780*) [14]. Les aspects moléculaires des syndromes avec crâniosténose (fusion prématurée d'une ou plusieurs sutures crâniennes) ont récemment explosé. Le premier exemple connu chez l'homme (et le seul encore à ce jour) d'une mutation dans un gène à homéoboîte *HOX* est celui d'une mutation dans l'homéodomaine du gène *MSX2* dans la crâniosténose type Boston (*m/s n° 2, vol. 10, p. 225*) [15]. Cela explique probablement que les gènes *HOX*, si bien connus des biologistes du développement et si importants dans l'information de position, la croissance et la différenciation cellulaires durant l'embryogenèse, soient souvent mal connus des cliniciens impliqués en dysmorphologie. Un gène *HOX* (*HOX-A9*) vient d'être récemment identifié dans le remaniement chimérique d'une translocation chromosomique fréquemment associée à la leucémie myéloïde aiguë et aboutissant à la synthèse d'une protéine de fusion qui pourrait être à l'origine de la leucémogénèse [16, 17].

Les progrès récents viennent de l'identification des gènes *FGFR* à l'ori-

m/s n° 6-7, vol. 12, juin-juillet 96



Figure 2. Critères dysmorphiques de l'étage moyen de la face chez un adulte atteint de syndrome de Waardenburg de type 1: dystopie des canthi, synophris, hétérochromie irienne.

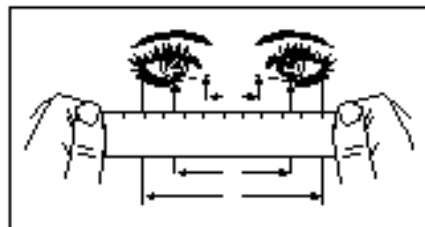


Figure 3. Mesure de l'index W pour authentifier une dystopie des canthi.

$$\text{Index } W = X + Y + (A/B)$$

$$X = [2A - (0,2119C + 3,909)] / C$$

$$Y = [2A - (0,2497B + 3,909)] / B$$

Index $W > 2,07$: syndrome de Waardenburg de type 1

Index $W < 2,07$: syndrome de Waardenburg de type 2

Tableau III			
SYNDROMES DYSMORPHIQUES ASSOCIÉS À DES MUTATIONS DANS LES GÈNES <i>FGFR</i>			
Gène	Localisation chromosomique	Phénotype	Références
<i>FGFR 1</i>	8p12	Syndrome de Pfeiffer*	[45]
<i>FGFR 2</i>	10q25.3-q26	Syndrome de Crouzon* Syndrome d'Apert* Syndrome de Pfeiffer* Syndrome de Jackson-Weiss* Syndrome de Beals-Stevenson*	[45-49]
<i>FGFR 3</i>	4p16.3	Achondroplasie Hypochondroplasie Nanisme thanatophore (types I et II) Syndrome de Crouzon*	[14, 50-52]
<i>FGFR 4</i>	5q33-qter	?	

* Syndromes avec crâniosténose.

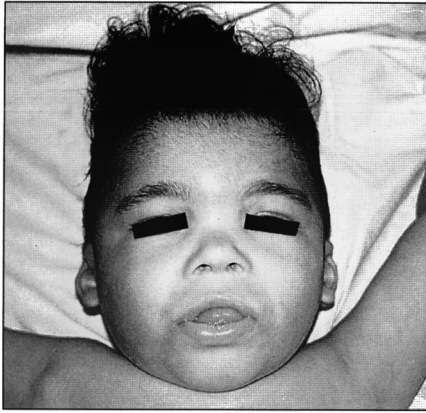


Figure 4. **Syndrome ATR-X.**

gine des plus communs syndromes avec craniosténose. Ces syndromes avec craniosténose avaient été distingués cliniquement par des anomalies associées, en particulier au niveau des extrémités. La génétique moléculaire a permis de modifier le classement de ces différentes entités, puisque la même mutation d'un gène *FGFR* peut être responsable de phénotypes distincts (exemple: mutation Cys³⁴² → Arg dans l'exon B du troisième domaine immunoglobuline de *FGFR2* retrouvée dans les syndromes de Pfeiffer, de Crouzon, et de Jackson-Weiss), et que le même syndrome clinique peut être lié à des mutations dans des gènes *FGFR* différents (exemple: syndrome de Pfeiffer et mutations dans *FGFR1* ou *FGFR2*; maladie de Crouzon et mutations dans *FGFR2* ou *FGFR3*). Il est possible que ces distinctions soient liées à la localisation de la mutation en terme de domaine fonctionnel du gène *FGFR*, mais d'autres facteurs modificateurs doivent probablement être explorés (chromosomiques, épigénétiques, haplotypiques ou liés à l'environnement...). L'association de signes cutanés (acanthosis nigricans) dans le syndrome de Crouzon a permis de reconnaître un nouveau phénotype rare associé à des mutations de *FGFR2*: le syndrome de Beals-Stevenson avec craniosténose type crâne en trèfle et anomalies cutanées (cutis gyrate, acanthosis nigricans). La base moléculaire d'un certain nombre d'autres dysplasies osseuses a été reconnue impliquant pour la plupart des gènes du collagène. La dys-

plasie métaphysaire type Schmid, une forme relativement modérée de dysplasie métaphysaire ressemblant au rachitisme vitamino-résistant, est due à des mutations dans le gène du collagène de type X (*COL10A1*). Le syndrome de Stücker est l'association d'une forme modérée de dysplasie épiphysaire à des anomalies ophtalmologiques comme une myopie sévère. Ce syndrome a été lié à différents gènes du collagène (*COL2A1*, *COL11A2*) (pour revue, voir [18, 19]). La dysplasie campomélique est une forme sévère de dysplasie osseuse létale avec association chez les garçons à une ambiguïté sexuelle avec organes génitaux externes de type féminin. Son intérêt réside dans l'association à un gène de la famille *SOX* (*SOX 9*) qui justement est apparenté au gène *SRY* intervenant dans le déterminisme sexuel sur le chromosome Y (*m/s n° 2, vol. 11, p. 300*) [20].

La superfamille des TGFβ (*transforming growth factor β*) comporte des molécules impliquées dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaires. Les BMP (*bone morphogenetic proteins*) appartiennent à cette famille de gènes et ont été identifiés à l'origine par leur propriété d'induire l'ostéogenèse enchondrale *in vivo*. Ces différents gènes pourraient être responsables spécifiquement de la formation des différentes pièces squelettiques [21]. Le modèle murin *se* (*short ear*) est une ostéochondrodysplasie associée à des mutations dans le gène *BMP5* et caractérisée par de très petites oreilles externes, une petite taille, des anomalies morphologiques de différents éléments osseux, et des anomalies viscérales. Nous avons rapporté des cas de patients dont la symptomatologie dysmorphique pourrait représenter un équivalent humain de la pathologie murine *se* [22]. Un exemple récent de ce type d'approche est l'identification de la mutation murine *brachypodism* (*bp*) qui entraîne des anomalies des membres et est due à des mutations dans le gène *GDF5* (*growth/differentiation factor 5*) apparenté aux BMP [23]. L'identification du phénotype murin a permis de reconnaître un équivalent humain de chondrodysplasie (chondrodysplasie acromésomélique type Hunter-Thompson) et de retrou-

ver une mutation dans l'homologue humain de *GDF5*, le gène *CDMP-1* (*cartilage-derived morphogenetic protein - 1*) proche des BMP [24].

Récemment, différents syndromes dysmorphiques ont été associés à des mutations dans des gènes inattendus : des facteurs de régulation de la transcription. Le syndrome d'Aarskog (dysplasie facio-génitale) se caractérise par une petite taille, un faciès rond avec hypertélorisme et ptosis, des mains et des pieds courts, un scrotum en châte (base du scrotum entourant le pénis) et un retard mental peu sévère et inconstant. Ce syndrome est lié au chromosome X au locus Xp11.21 avec atteinte des garçons et parfois une certaine expressivité chez les filles. Le syndrome d'Aarskog est dû à des mutations dans un gène nommé *FGD1* (*faciogenital dysplasia 1*) qui se trouve être un échangeur de nucléotides guanidiques type Rho/Rac (*m/s n° 3, vol. 11, p. 487*) [25].

Le syndrome α-thalassémie/retard mental lié à l'X (ATR-X) (*m/s n° 6, vol. 11, p. 910*) associe un retard mental sévère, une forme modérée d'hémoglobinosé H, des anomalies malformatives inconstantes, et une dysmorphie faciale caractéristique avec télécanthus, dépression de la racine du nez, hypoplasie de l'étag-

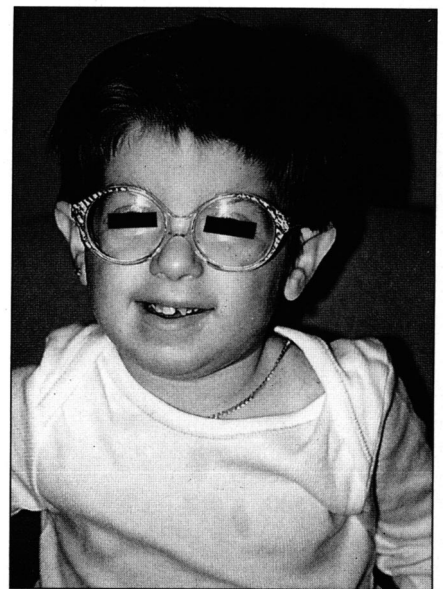


Figure 5. **Syndrome de Rubinstein-Taybi.**

moyen de la face, nez court avec narines antévérées et columelle hypoplasique ne s'étendant pas en dessous du niveau des ailes du nez, lèvres éversées comparées à une bouche de carpe (figure 4). Le marqueur hématologique à type d'inclusions d'hémoglobine H dans les hématies apparaît cependant inconstant (*m/s n° 5, vol. 12, p. 647*). Le diagnostic est posé devant l'association du retard mental à l'aspect facial caractéristique. Le gène à l'origine de ce syndrome dysmorphique a été identifié et code pour un facteur de régulation globale de la transcription, de la superfamille des hélicases [26]. Ce gène était connu comme un bon candidat de retard mental lié au chromosome X en raison de l'abondance du transcript au niveau du système nerveux central et de la présomption de son implication dans la différenciation neuronale [27].

Le syndrome de Rubinstein-Taybi se caractérise par un retard mental, une petite taille, des pouces et des gros orteils trop larges et une dysmorphie faciale caractéristique associant orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales, replis épicanthiques, ptosis, et nez prononcé avec racine protruse (figure 5). Les cas sont sporadiques en majorité, mais quelques rares familles où la transmission est dominante ont été décrites. Une microdélétion du chromosome 16p13.3 détectable par hybridation *in situ* (FISH) a été rapportée chez 25 % des patients. Des mutations ponctuelles ont été décrites dans le gène *CBP* (*CREB binding protein*) qui code pour une protéine nucléaire qui est un co-activateur de l'expression génique réglée par l'AMP cyclique (*m/s n° 10, vol. 11, p. 1495*) [28]. Le *CBP* et le *CREB* sont d'importants facteurs de régulation, mais l'implication du *CBP* dans le développement de la face et des extrémités peut apparaître surprenant. Cependant, comme le syndrome *ATR-X*, le syndrome de Rubinstein-Taybi est un exemple de syndrome malformatif avec retard mental dû à une anomalie généralisée du contrôle de l'expression des gènes.

La dysmorphologie est une spécialité visuelle dont l'intérêt est double : d'une part, la reconnaissance dia-

gnostique des syndromes dysmorphogénétiques, et d'autre part, une approche des effets des gènes du développement chez l'homme. Du premier dépendent le pronostic, la prise en charge des patients et le conseil génétique aux familles. Du deuxième intérêt découle une meilleure compréhension des mécanismes du développement normal et anormal de l'être humain ■

RÉFÉRENCES

- Smith DW. Dysmorphology (teratology). *J Pediatr* 1966; 69: 1150-69.
- Battin J, Lacombe D. La dysmorphologie et la syndromologie: une activité de généticiens pédiatres. *Arch Pediatr* 1995; 2: 615-8.
- Lacombe D, Creuzot G, Battin J. New case of Toriello-Carey syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 374-6.
- Winter RM. What's in a face? *Nature Genet* 1996; 12: 124-9.
- The Treacher Collins syndrome collaborative group. Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. *Nature Genet* 1996; 9: 130-6.
- Treacher Collins E. Cases with symmetrical congenital notches in the outer part of each lid and defective development of the malar bones. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1900; 20: 190-2.
- Winter RM. Recent molecular advances in dysmorphology. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1699-704.
- Lacombe D. Clinical dysmorphology beyond developmental genetics: recent advances in some human developmental genes. *Ann Genet* 1995; 38: 137-44.
- Stuart ET, Gruss P. PAX genes: What's new in developmental biology and cancer? *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1717-20.
- Barr FG, Galili N, Holick J, Biegel JA, Rovera G, Emanuel BS. Rearrangement of the *PAX-3* paired box gene in the paediatric solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma. *Nature Genet* 1993; 3: 113-7.
- Epstein DJ, Vekemans M, Gros P. Splotch (*Sp^{2H}*) a mutation affecting development of the mouse neural tube shows a deletion within the paired homeodomain of *Pax-3*. *Cell* 1991; 67: 767-74.
- Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Harris R, Balling R, Gruss P, Strachan T. Waardenburg syndrome patients have mutations in the human homologue of the *PAX-3* paired box gene. *Nature* 1992; 355: 635-6.
- Tassabehji M, Newton VE, Read AP. Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in the human microphthalmia (*MIFT*) gene. *Nature Genet* 1994; 8: 251-5.
- Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Wilkin DJ, Lachman RS, Wilcox WR, Rimoin DL, Cohn DH, Wasmuth JJ. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nature Genet* 1995; 9: 321-8.
- Jabs EW, Muller U, Li X, Ma L, Luo W, Haworth IS, Klisak I, Sparkes R, Warman ML, Mulliken JB, Snead ML, Maxson R. A mutation in the homeodomain of the human *MSX2* gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 1993; 75: 443-50.
- Nakamura T, Largaespada DA, Lee MP, et al. Fusion of the nucleoporin gene *NUP98* to *HOXA9* by the chromosome translocation t(7;11)(p15;p15) in human myeloid leukaemia. *Nature Genet* 1996; 12: 154-8.
- Borrow J, Shearman AM, Stanton Jr. VP, et al. The t(7;11)(p15;p15) translocation in acute myeloid leukaemia fuses the genes for nucleoporin *NUP98* and class 1 homeoprotein *HOXA9*. *Nature Genet* 1996; 12: 159-67.
- Jacenko O, Olsen BR, Warman ML. Of mice and men: heritable skeletal disorders. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 163-8.
- Erlebacher A, Filvaroff EH, Gitelman SE, Derynck R. Toward a molecular understanding of skeletal development. *Cell* 1995; 80: 371-8.
- Kwok C, Weller PA, Guioli S, et al. Mutations in *SOX9*, the gene responsible for campomelic dysplasia and autosomal sex reversal. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1028-36.
- Sautier JM, Forest N. Les protéines de la morphogénèse osseuse. *médecine/sciences* 1996; 12: 364-70.
- Lacombe D, Toutain A, Gorlin RJ, Oley CA, Battin J. Clinical identification of a human equivalent to the short ear (*se*) murine phenotype. *Ann Genet* 1994; 37: 184-91.
- Storm EE, Huynh TV, Copeland NG, Jenkins NA, Kingsley DM, Lee SJ. Limb alterations in brachypodism mice due to mutations in a new member of the TGF- β superfamily. *Nature* 1994; 368: 639-43.
- Thomas JT, Lin K, Nandedkar M, Camargo M, Cervenka J, Luyten FP. A human chondrodysplasia due to a mutation in a TGF- β superfamily member. *Nature Genet* 1996; 12: 315-7.
- Pasteris NG, Cadle A, Logie LJ, Porteous MEM, Schwartz CE, Stevenson RE, Glover TW, Wilroy RS, Gorski JL. Isolation and characterization of the faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: a putative Rho-Rac guanine nucleotide exchange factor. *Cell* 1994; 79: 669-78.
- Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs DR. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with α -thalassaemia (*ATR-X* syndrome). *Cell* 1995; 80: 837-45.

RÉFÉRENCES

27. Gecz J, Pollard H, Gonzalez G, Villard L, Stayton C, Millasseau P, Khrestchatsky M, Fontes M. Cloning and expression of the murine homologue of a putative human X-linked nuclear protein gene closely linked to PGK1 in Xq13.3. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 39-44.
28. Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG *et al.* Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995; 376: 348-51.
29. Oude Luttikhuis MEM, Wilson LC, Leonard JV, Trembath RC. Characterization of a de novo 43 base pair deletion of the GS α gene in Albright hereditary osteodystrophy. *Genomics* 1994; 21: 455-7.
30. Weksberg R, Sheu DR, Fei YL, Song QL, Squire J. Disruption of insulin-like growth factor 2 imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature Genet* 1993; 5: 143-50.
31. Vortkamp A, Gessler M, Greschik KH. GLI3 zinc finger gene interrupted by translocation in Greig syndrome families. *Nature* 1991; 352: 539-40.
32. Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, *et al.* A mutation in the RET proto-oncogene associated with endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367: 375-6.
33. Jovet M, Rosenthal A, Armstrong G, *et al.* X-link spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. *Nature Genet* 1994; 7: 402-7.
34. Pilia G, Hughes-Benzie RM, MacKenzie A. Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Genet* 1996; 12: 241-7.
35. Alley TL, Gray BA, Lee SH, *et al.* Identification of a yeast artificial chromosome clone spanning a translocation breakpoint at 7 q 32.1 in a Smith-Lemli-Opitz syndrome patient. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1411-6.
36. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, *et al.* Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature Genet* 1993; 5: 11-6.
37. Verkerk A, Pieretti M, Sutcliffe J, *et al.* Identification of a gene (FMR1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905-14.
38. Balling R. The undulated mouse and the development of the vertebral column. Is there a human PAX-1 homologue? *Clin Dysmorphol* 1994; 3: 185-91.
39. Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, Ward TA, Pierpont MEM, Sullivan MJ, Dobyns WB, Eccles MR. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nature Genet* 1995; 9: 358-63.
40. Hoth CF, Milunsky A, Lipsky N, Shaffer R, Clarren SK, Baldwin CT. Mutations in the paired domain of the human PAX-3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I). *Am J Hum Genet* 1993; 52: 455-62.
41. Jordan T, Hanson I, Zaletayev D, Hodgson S, Prosser J, Seawright A, Hastie N, Van Heyningen V. The human PAX-6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nature Genet* 1992; 1: 328-32.
42. Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, Brown A, Taylor D, Adams RJ, Punnett HH, Van Heyningen V. Mutations at the PAX-6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peter's anomaly. *Nature Genet* 1994; 6: 168-73.
43. Glaser T, Jepsel L, Edwards JG, Young SR, Favor J, Maas RL. PAX 6 gene dosage effect in a family with congenital entaracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nature Genet* 1994; 7: 463-71.
44. Mirzayans F, Pearce WG, MacDonald IM, Walter MA. Mutation of the PAX6 gene in patients with autosomal dominant keratitis. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 539-48.
45. Schell U, Hehr A, Feldman GJ, Robin NH, Zackai EH, De Die-Smulders C, Viskochil DH, Stewart JM, Wolff G, Ohashi H, Price RA, Cohen NMJR, Muenke M. Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 323-8.
46. Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nature Genet* 1994; 8: 98-103.
47. Jabs EW, Li X, Scott AF, Meyers G, Chen W, Eccles M, Mao J, Carnas LR, Jackson CE, Jaye M. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nature Genet* 1994; 8: 275-9.
48. Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, Hayward RD, David DJ, Pulleyn LJ, Rutland P, Malcolm S, Winter RM, Reardon W. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nature Genet* 1995; 9: 165-72.
49. Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, Baraitser M, Hayward R, Jones B, Malcolm S, Winter RM, Oldridge M, Slaney SF, Poole MD, Wilkie AOM. Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nature Genet* 1995; 9: 173-6.
50. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, Le Merrer M, Munnich A. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* 1994; 371: 252-4.
51. Prinos P, Costa T, Sommer, Kilpatrick MW, Tsipouras P. A common FGFR3 gene mutation in hypochondroplasia. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2097-101.
52. Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Nature Genet* 1995; 11: 462-4.

Didier Lacombe

Service de Pédiatrie et Génétique Médicale,
Hôpital Pellegrin-Enfants,
Université de Bordeaux II,
33076 Bordeaux Cedex, France.

TIRÉS À PART

D. Lacombe.

* GLOSSAIRE *

- Colobome** : fissure.
- Rétrognathie** : position trop postérieure de la mâchoire inférieure.
- Synophris** : sourcils se rejoignant sur la ligne médiane.
- Hétérochromie irienne** : différence de coloration des deux iris.
- Dystopie des canthi** : déplacement latéral de l'angle interne de l'œil, la distance interpupillaire restant normale.
- Acanthosis nigricans** : ensemble de placards hyperkératosiques épais, rugueux, hyperpigmentés, siégeant de façon élective dans les grands plis.
- Cutis gyrate** : aspect épaissi de la peau retombant en plis ressemblant à la gyration du cerveau.
- Dysplasie campomélique** : dysplasie osseuse entraînant une courbure des os longs.
- Dysplasie acromésomélique** : dysplasie osseuse touchant les portions distales et médianes des os.
- Ptosis** : abaissement de la paupière supérieure.
- Hypertélorisme** : élargissement anormal de l'espace interpupillaire.
- Replis épicanthiques** : replis cutanés verticaux à concavité externe recouvrant l'angle interne de l'œil.
- Télécanthus** : replis épicanthiques bilatéraux donnant une fausse impression d'hypertélorisme ; la distance interpupillaire reste normale.
- Columelle** : fin de la partie externe du septum nasal.