

Les Dysplasies Ectodermiques

Les dysplasies ectodermiques (DE) forment un groupe hétérogène de génodermatoses qui causent des défauts de développement des structures dérivées de l'ectoderme. L'estimation varie selon les sources, mais la prévalence est d'environ 7 cas sur 10000 naissances (source Geneskin). Ces maladies sont héréditaires avec transmission par le chromosome X ou bien autosomales de façon récessive ou dominante, ou bien dues à une mutation De Novo (aucun autre cas dans la famille).

Dans la mesure où la transmission récessive liée à l'X est la plus fréquente, plus d'hommes sont touchés (et les femmes sont vectrices). Les plus communes des DE sont les Dysplasies Ectodermiques Anhidrotiques (DEA) (prévalence de 1 sur 15000, source orpha.net) dont celle liée à l'X (XDEA) (Syndrome de Christ-Siemens-Touraine) est la plus importante (70% des cas), sa prévalence est de 1 à 1,6 cas pour 100000 (*Nguyen-Nielsen M, Skovbo S, Svaneby D, Pedersen L, Fryzek J. The prevalence of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) in Denmark, 1995-2010. Eur J Med Genet. 2013 May; 56(5):236-242.*

Ensuite vient la Dysplasie Ectodermique Hidrotique (DE HID) (syndrome de Clouston), maladie autosomale dominante (1 cas sur 100000), puis l'EEC syndrome (Ectrodactyly Ectodermal Clefing) avec ectrodactylie, et fente labio-palatine (1 cas sur 100000) et le Hay Wells syndrome (AEC) avec ankyloblépharon et fente labio-palatine.

Il existe environ 100 formes de DE à ce jour, avec de multiples combinaisons de structures anormales dérivées de l'ectoderme. Certaines sont caractérisées par des symptômes et un faciès très particulier, cela permet un diagnostic précoce.

Le diagnostic est tout d'abord clinique car dans une bonne partie des DE (les DEA) les cheveux sont fins, l'enfant transpire peu ou pas du tout, les ongles peuvent être absents, atrophiés ou colorés, la zone périorbitaire est hyper-pigmentée, le front bombé. Ensuite, les dents ont un retard d'éruption et ont en général une morphologie atypique, avec une agénésie importante (environ 10 dents définitives seulement pour une bonne partie des DE) voire une anodontie.

Les cheveux, les glandes exocrines, les dents, les ongles sont issus de l'ectoderme, et sont très souvent touchés, mais d'autres parties peuvent être atteintes (beaucoup plus rarement) comme l'oreille interne, les yeux, le palais (fente labiale ou palatine), manque de doigts aux mains et pieds (ectrodactylie), anomalies des os, perturbation du développement neurologique, anomalies cardiaques, système de reproduction).

On peut noter que les dysplasies ectodermiques sont présentes dans toutes les populations et sur tous les continents.

Certaines dysplasies ectodermiques ne touchent que deux annexes ectodermiques et ne sont que peu visibles cliniquement, d'autres sont caractéristiques.

Nouvelle définition des DE : Les Dysplasies Ectodermiques sont des conditions génétiques affectant le développement et/ou l'homéostasie de deux ou plus des dérivés ectodermiques, incluant les cheveux, les dents, les ongles, et certaines glandes.

1 Gènes responsable de la DEA

Il existe plusieurs gènes donnant pratiquement le même phénotype, les 4 premiers font partie d'une même voie de signalisation.

1.1 EDA1 transmission liée à l'X (XDEA ou ED1)

Ce gène code une protéine, l'ectodysplasine qui intervient dans le développement des dérivés de l'ectoderme. Il est situé sur le chromosome X, emplacement Xq12.q13-1. La mutation de ce gène est responsable d'environ 80% des cas de DEA.

Ces changements donneront une protéine Ectodysplasine non fonctionnelle. Cela l'empêchera d'interagir avec les deux protéines citées ci-après (EDAR, EDARADD), et perturbera la signalisation chimique nécessaire aux interactions entre l'ectoderme et le mésoderme aux premiers stades de développement.

Plusieurs études récentes portent sur la sévérité de l'atteinte selon la mutation.

Certaines mutations (c.527G/T, c.536_571del36) provoquent des XDEA au phénotype modéré (hypohidrotique) (10), alors que d'autres mutations n'engendreront que des cas anhidrotiques (c.463C/T, c.467G/A, c.457C/T) (10).

1.2 EDAR transmission autosomique dominante (ED10A), récessive (ED10B)

Ce gène code pour le récepteur de l'ectodysplasine. Sa mutation est responsable de 10 à 15% des DEA.

Plus de 50 mutations ont été référencées, la plupart du temps, il s'agit du changement d'une base.

Dans sa forme récessive, le phénotype est comparable à celui d'un homme atteint de XDEA, alors que dans la forme dominante, le phénotype est comparable à celui des femmes porteuses (12).

1.3 EDARADD transmission autosomique dominante (ED11A) ou récessive (ED11B)

C'est la protéine adaptatrice associée au récepteur EDAR de l'ectodysplasine A. Sa mutation est responsable d'environ 1 à 2% des DEA.

1.4 NEMO transmission liée à l'X récessive (EDAID1)

La mutation de ce gène est responsable d'une DEA avec Immuno-Déficience. Les mutations du gène NEMO ($I\kappa B\kappa\gamma$) qui causent l'EDA-ID altèrent le fonctionnement de la protéine $I\kappa B\kappa\gamma$ mais n'éliminent pas complètement sa capacité à réguler le complexe NF κ B.

Ces changements perturbent certaines voies de signalisation au sein des cellules immunitaires et des cellules qui forment des tissus ectodermiques, ce qui entraîne un déficit immunitaire et un développement incomplet des tissus de l'ectoderme. La gravité des signes et des symptômes de l'EDA-ID dépend de la quantité de fonction protéique restante ; une plus grande fonction protéique est associée à une maladie moins sévère.

Dans les cas les plus sévères, la grossesse n'ira pas à son terme, et entraînera une fausse couche chez les fœtus mâles.

D'autres gènes comme ceux du complexe TAB2 (TAB2, TAK1, TRAF6) peuvent aussi provoquer une DEA.

1.5 WNT10A transmission autosomale récessive (EDA)

La mutation de ce gène est responsable de certaines DE (Odonto-onychodermal dysplasia, Schopf-Schulz-Passarge syndrome) mais aussi de 5% des DEA.

La protéine produite à partir du gène WNT10A joue un rôle dans le développement de nombreuses parties du corps. Il semble être essentiel pour la formation de tissus provenant de l'ectoderme.

Pour les quelques mutations provoquant une DEA, il s'agit du changement d'une base, cela restreint le fonctionnement des signaux WNT durant le développement des tissus ectodermiques, et plus particulièrement les dents. Les phénotypes vont de peu prononcé à sévère et les mutations de ce gène sont plus susceptibles de causer une anodontie des dents définitives (aucune dent).

2 Gènes responsables d'autres DE

2.1 TP63 ou P63 : transmission autosomale dominante

L'action du TP63 est d'aider l'activité de nombreuses cellules (prolifération, maintenance, différenciation et apoptose (autodestruction ordonnée des cellules)).

Plus de 40 mutations ont été identifiées pour l'AEC ou syndrome d'Hay-Wells (ankyloblépharon, DE, fente labio-palatine), beaucoup moins pour l'EEC ou syndrome de Rapp-Hodgkin (Ectrodactylie, DE, fente labio-palatine).

Ce gène est aussi responsable d'autres DE comme :

Le syndrome ADULT (acro-dermato-ungual-lacrimal-tooth) est caractérisé par une ectrodactylie, une présence de taches de rousseur en quantité excessive, une dysplasie des ongles, l'obstruction des canaux lacrymaux, une hypodontie et/ou une perte précoce des dents définitives.

Limb-mammary syndrome (LMS), ce syndrome se caractérise par des anomalies sévères des mains et des pieds, et par une hypoplasie ou une aplasie des glandes mammaires et des mamelons.

2.2 GJB6 : transmission autosomale dominante

Le gène GJB6 code pour la protéine Connexin 30. Cette protéine permet le transport des ions potassium et des nutriments. Elle est présente dans la matrice des ongles, dans les follicules, dans la paume des mains et la plante des pieds, dans le cerveau et l'oreille interne.

Sa mutation provoque la Dysplasie Ectodermique hidrotique (DE-HID ou ED2) caractérisée par une dystrophie des ongles, des zones d'alopecie, une peau plus épaisse sur la paume des mains et la plante des pieds et une hyperkératose plantaire, cas de surdité relatés.