

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1593

**THÈSE**

**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Olivier PATAT**

le 26 09 2017

**ANALYSE DU GENE *WNT10A* DANS UNE COHORTE DE 413 CAS  
INDEX ATTEINTS D'AGENESIES DENTAIRES MULTIPLES ET DE  
190 APPARENTES : REVUE DES PHENOTYPES ET DES  
GENOTYPES**

Directeur de thèse : Dr Nicolas CHASSAING

**JURY**

Monsieur le Professeur	Patrick CALVAS	Président
Madame le Professeur	Isabelle BAILLEUL FORESTIER	Assesseur
Monsieur le Professeur	Frédéric VAYSSE	Assesseur
Monsieur le Docteur	Nicolas CHASSAING	Assesseur
Madame le Docteur	Julie PLAISANCIE	Suppléant



FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

---



**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1593

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Olivier PATAT**

le 26 09 2017

**ANALYSE DU GENE *WNT10A* DANS UNE COHORTE DE 413 CAS  
INDEX ATTEINTS D'AGENESIES DENTAIRES MULTIPLES ET DE  
190 APPARENTES : REVUE DES PHENOTYPES ET DES  
GENOTYPES**

Directeur de thèse : Dr Nicolas CHASSAING

**JURY**

Monsieur le Professeur	Patrick CALVAS	Président
Madame le Professeur	Isabelle BAILLEUL FORESTIER	Assesseur
Monsieur le Professeur	Frédéric VAYSSE	Assesseur
Monsieur le Docteur	Nicolas CHASSAING	Assesseur
Madame le Docteur	Julie PLAISANCIE	Suppléant





**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2016**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Frank
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphaël	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Blol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
<b>P.U. Médecine générale</b>		<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		<b>P.A Médecine générale</b>	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREUEW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Eile (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale  
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.  
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DE MAS Veronique	Hématologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jili	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. MONTOYA Richard	Physiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme SABOURDY Frédéricque	Biochimie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. VERGEZ François	Hématologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie		
<b>M.C.U. Médecine générale</b>		<b>M.C.U. Médecine générale</b>	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
		M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves  
Dr CHICOULAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge  
Dr BIREBENT Jordan



**Monsieur le Professeur Patrick CALVAS, Professeur des Universités**

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury, de m'avoir permis d'apprendre et de découvrir autant à vos côtés, de m'avoir conseillé et aidé tout au long de mon parcours. Merci de m'avoir transmis, comme à d'autres avant moi, les clés d'une réflexion éthique et d'une vision plus globale de mon activité de médecin généticien.

**Madame le Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, Professeur des Universités**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Vous me faites l'honneur de juger ce travail qui n'existerait pas sans votre contribution au développement des consultations d'odontogénétique en France.

**Monsieur le Professeur Frédéric VAYSSE, Professeur des Universités**

C'est un grand honneur de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

**Docteur Nicolas CHASSAING, Maître de Conférence des Universités,**

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, pour toutes tes remarques et tes conseils précieux. Merci de m'avoir apporté autant, m'avoir guidé à travers tant d'étapes importantes de mon cursus, d'avoir toujours été si accessible, disponible et patient.

**Julie**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et pour l'attention et le temps que tu as consacrés à la lecture de ma thèse. Je suis heureux et impatient à l'idée des différents projets que nous avons en commun. Merci.

Merci à toutes les personnes qui m'ont accompagné au cours de mon internat.

**Sophie**, merci pour m'avoir formé et fait autant confiance. Je crois que je risque de continuer à signer mes courriers « Olivier Patat pour le Dr Sophie JULIA » quelques temps malgré moi, c'est devenu sous-cortical.

**Laetitia**, merci pour ton soutien, ta franchise, tes encouragements, et tes lumières en tant d'occasions.

**Eric BIETH**, merci pour vos enseignements, pour m'avoir permis de travailler sur les ABCD et de mener ce projet à terme.

Merci aux chromosomes, **Adeline VIGOUROUX –CASTERA** et **Dominique BOURGEOIS**, et aux oreilles **Delphine DUPIN-DEGUINE** pour ce que vous m'avez appris.

A mes co-internes et amis, **Julie, Charlotte, Pierre** avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Aux secrétaires du service de génétique, merci pour votre bonne humeur, votre aide, votre incapacité (volontaire ?) à me viser correctement avec un élastique...

A **Véronique GASTON, Laurence BOUNEAU**, aux techniciens et techniciennes du laboratoire de cytogénétique et de génétique moléculaire qui m'ont encadré lors de mon passage au laboratoire et fait réaliser mes premières « manips » avec la patience et l'humour nécessaires.

A mes amis,  
A mes parents,  
A ma sœur,  
A Thomas et Nicolas.

## **AVANT-PROPOS**

Ce travail de thèse est pour moi l'opportunité d'approfondir mes connaissances dans le domaine des anomalies du développement dentaire et de m'impliquer dans cette thématique sur laquelle le service de génétique médicale et d'odontologie du CHU de Toulouse travaillent en étroite collaboration.

J'ai orienté mon internat vers ce domaine passionnant qu'est la génétique clinique. L'une des grandes richesses de cette spécialité est qu'elle est à l'interface entre les patients et leurs demandes d'une part, et les analyses génétiques et leurs limites de l'autre. Ce contact avec les patients, l'écoute de leur demande et aussi la constatation de leur désarroi, parfois, est un moteur pour toujours chercher, apprendre et essayer d'améliorer mes connaissances médicales et techniques mais aussi de manière plus générale ma façon de les accompagner et de les prendre en charge. C'est donc une grande chance pour moi d'avoir pu bénéficier de ce degré d'autonomie et d'avoir été autant sollicité pour des consultations et des avis en génétique clinique pendant ces années d'internat.

Lorsque j'ai débuté l'apprentissage de la dysmorphologie et des syndromes polymalformatifs lors de ma première année d'internat, j'ai pu réaliser à quel point cette discipline était transversale et nécessitait une collaboration étroite avec les représentants des autres spécialités médicales et chirurgicales. J'ai cherché par la suite à me rendre le plus disponible possible auprès des services de médecine et de pédiatrie et à enrichir petit à petit mes connaissances dans les différents domaines auxquels je me trouvais confronté dans de mon activité clinique. J'ai eu l'opportunité de me former dans le diagnostic et la prise en charge des maladies héréditaires du métabolisme grâce à un stage dans le secteur clinique du centre de référence de

l'Hôpital Necker-Enfants Malades. Cela a indéniablement enrichi mon raisonnement diagnostique et m'a permis d'avoir plus de recul pour le conseil génétique de ces maladies. J'ai également pu apprendre beaucoup grâce à l'équipe de neuro-pédiatrie de l'Hôpital des Enfants de Toulouse avec laquelle j'ai eu la chance de travailler tout au long de mon internat et qui m'a accueilli pour mon dernier stage d'internat.

J'ai également souhaité me former à la recherche. J'ai pu, grâce à une collaboration étroite entre les équipes de Génétique Médicale et d'Andrologie des CHU de Toulouse et de Lille, réaliser un travail, financé par l'Agence de la Biomédecine et la Fondation Maladies Rares, qui a permis la découverte d'un nouveau gène d'infertilité masculine. J'ai ensuite eu l'opportunité de me former à de la recherche plus fondamentale et participer à la génération de modèles animaux, poissons zèbres et souris, pour l'étude du développement embryonnaire des membres dans le laboratoire du Professeur Nadav Ahituv, à l'University of California, San Francisco grâce à une bourse de la Fondation pour la Recherche Médicale.

Je ne suis donc pas dentiste, ni spécialiste du développement dentaire mais je me suis positionné dans la rédaction de ce travail en tant que généticien clinicien. J'ai cherché à travers ce travail à préciser le phénotype des patients présentant des mutations dans le gène le plus fréquemment en cause dans les agénésies dentaires multiples, *WNT10A*, et à rapporter des éléments importants pour l'information de ces patients et le conseil génétique.

En introduction à mon travail, j'ai souhaité faire une synthèse sur les processus embryologiques à l'œuvre dans les premières étapes du développement dentaire et l'implication de la voie de signalisation Wnt dans ceux-ci avant de faire un état des

connaissances sur les causes génétiques des agénésies dentaires et en particulier sur les pathologies liées à des mutations dans le gène *WNT10A*.

L'étude que j'ai réalisée est présentée sous la forme d'un article rédigé en anglais décrivant une grande cohorte multicentrique de patients mutés dans le gène *WNT10A*.

**PARTIE I : EMBRYOGENESE DES DENTS ET DERIVES ECTODERMIQUES ET LA VOIE WNT** 18

---

1. GENERALITES SUR LA FORMATION DES DERIVES ECTODERMIQUES ET L'ODONTOGENESE	18
2 LA VOIE DE SIGNALISATION WNT ET LE DEVELOPPEMENT DENTAIRE	29
2.1.1 VOIE DE SIGNALISATION WNT CANONIQUE	29
2.1.2 PROFILS D'EXPRESSION DES MEMBRES DE LA VOIE WNT DANS L'ODONTOGENESE	31

**PARTIE II : AGENESIES DENTAIRES, DYSPLASIES ECTODERMIQUES ET L'IMPLICATION DE WNT10A EN PATHOLOGIE HUMAINE** 37

---

1 GENERALITES SUR LES AGENESIES DENTAIRES	37
2 GENERALITES SUR LES DYSPLASIES ECTODERMIQUES	40
3 IMPLICATION DU GENE <i>WNT10A</i> DANS LES DYSPLASIES ECTODERMIQUES	42
3.1 LA DYSPLASIE ODONTO-ONYCHO-DERMIQUE (ODONTOONYCHODERMAL DYSPLASIA, OODD [MIM 257980])	42
3.2 LE SYNDROME DE SCHÖPF-SCHULZ-PASSARGE SSPS [MIM 224750]	43
3.3 DYSPLASIE ECTODERMIQUE ANHIDROTIQUE OU HYPOHIDROTIQUE	45
4 IMPLICATION DU GENE <i>WNT10A</i> DANS LES AGENESIES DENTAIRES MULTIPLES ISOLEES	48
5 TENTATIVES DE CORRELATION GENOTYPE-PHENOTYPE	49
6 PENETRANCE INCOMPLETE ET FACTEURS DE SUSCEPTIBILITE	51
7 MULTIGENISME	53
8 PHENOTYPE NEURO-DEVELOPPEMENTAL ET PSYCHIATRIQUE OU VASCULAIRE	53

**PARTIE III : HETEROGENEITE GENETIQUE DES OLIGODONTIES SYNDROMIQUES ET NON SYNDROMIQUES** 54

---

**PARTIE IV : CONTEXTE DE LA REALISATION DES ANALYSES GENETIQUES DANS LE CADRE DES AGENESIES DENTAIRES EN FRANCE** 58

---

**PARTIE V : ANALYSE DU GENE WNT10A DANS UNE COHORTE DE 413 CAS INDEX ATTEINTS D'AGENESIES DENTAIRES MULTIPLES ET DE 190 APPARENTES : REVUE DES PHENOTYPES ET DES GENOTYPES** 62

---

**SUPPLEMENTAL DATA** 87

---

**PARTIE VI : DISCUSSION** 100

---

1. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE	100
2. QUESTIONS NON RESOLUES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE	109
2.1 AGENESIES DENTAIRES	109
2.2 SIGNES DE DYSPLASIE ECTODERMIQUE	110
3. PERSPECTIVES	111
<b>CONCLUSION</b>	<b>113</b>
<b>REFERENCES:</b>	<b>115</b>

# **PARTIE I : Embryogénèse des dents et dérivés ectodermiques et la voie Wnt**

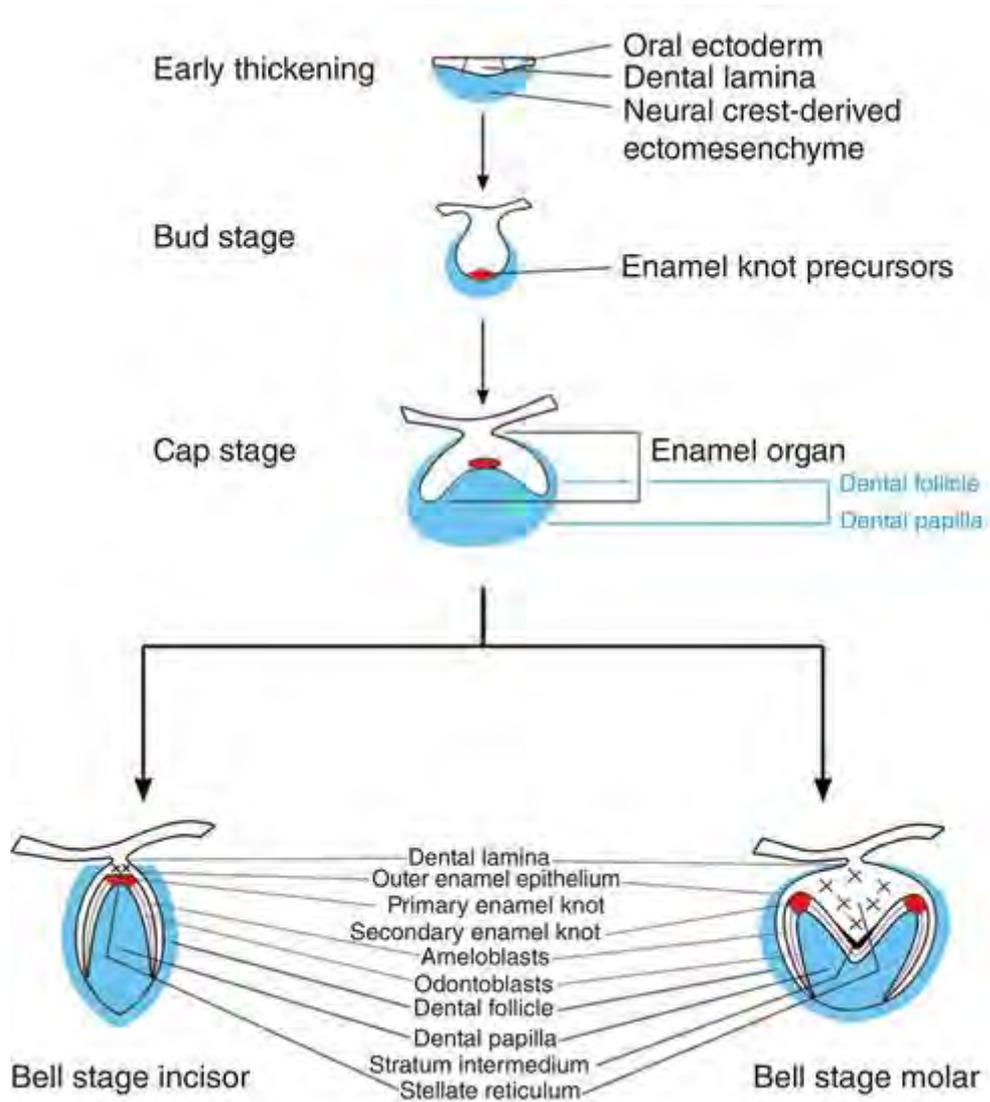
## **1. Généralités sur la formation des dérivés ectodermiques et l'odontogénèse**

Les dérivés ectodermiques que sont les dents, les follicules pileux, les glandes sudoripares, les glandes mammaires et les glandes sébacées présentent des similarités dans leurs premiers stades de développement.<sup>1</sup>

Un épaissement local de l'épithélium forme une placode<sup>1</sup> sous laquelle se condense du mésenchyme issu des cellules des crêtes neurales. Rapidement l'épithélium de la placode s'invagine dans le mésenchyme sous-jacent pour donner un bourgeon.<sup>2</sup> Les interactions entre le mésenchyme et l'épithélium sont d'une importance majeure dans ces processus.<sup>1</sup>

Les premiers stades du développement d'une dent, ou odontogénèse, sont caractérisés par l'épaississement de l'ectoderme oral dans les régions où se situeront les arcades dentaires, qui forme l'épithélium odontogène, et par l'arrivée de cellules dérivées des crêtes neurales dans le mésenchyme sous-jacent.

L'épithélium odontogène s'invagine ensuite dans le mésenchyme pour former un bourgeon de forme globalement sphérique (Figure 1) puis par le jeu de proliférations localisées du mésenchyme et de l'épithélium prend une forme de cupule. La dent en développement continue de croître puis les tissus minéralisés que sont la dentine et l'émail commencent à s'apposer à sa surface. C'est le stade de cloche. (Figure 1)



**Figure 1 :** Développement embryonnaire d'une dent. Mésenchyme et structures dérivées du mésenchyme en bleu, ectoderme et structures dérivées de l'ectoderme en blanc. *Early thickening* : épaissement de l'ectoderme, *Bud stage* : stade de bourgeon, *Cap stage* : stade de cupule, *Belle stage* : stade de cloche.

Le développement des dents a été largement étudié chez la souris, et la plupart des modèles animaux disponibles sont des modèles murins. Nous détaillerons plus en détail le développement des dents chez la souris et les profils d'expression des gènes les plus étudiés au cours de celui-ci, puis quelques différences notables chez l'Homme.

## **1.1 Développement des dents chez la souris :**

La durée de la gestation est de 21 jours chez la souris. Les stades de développement embryonnaire sont indiqués en jours de gestation et sont notés, par convention par la lettre E suivie du jour de gestation. Par exemple, E11 correspond à 11 jours de gestation.

### **1.1.1 Odontogénèse :**

#### **1.1.1.1 La lame dentaire :**

A E11 chez la souris, une bande d'épithélium oral s'épaissit en formant une structure continue en forme de fer à cheval au niveau de chaque future arcade dentaire, supérieure et inférieure. (Figure 2) Cette structure nommée bande épithéliale primaire, s'invagine dans le mésenchyme sous-jacent et se divise rapidement en deux structures. La bande la plus externe est la lame vestibulaire qui dégénèrera pour former le vestibule, la bande la plus interne est la lame dentaire.<sup>3</sup> Le gène Sox2, proposé comme marqueur des cellules progénitrices de l'épithélium dentaire, est également précocement exprimé dans la lame dentaire.<sup>4-6</sup> <sup>3</sup>



**Figure 2** : Invagination de l'épithélium constituant la lame dentaire (A) et la lame vestibulaire (B). (Image tirée du site <http://www.uky.edu>, University of Kentucky)

#### 1.2.1.2 Les placodes dentaires :

Entre E11 et E12, cette lame dentaire donne naissance à deux domaines séparés, discontinus, dans les régions incisives et molaires, où l'épithélium devient stratifié.<sup>7</sup> Par analogie avec le développement des glandes mammaires et des follicules pileux, il a été proposé de nommer « placodes » ces domaines.<sup>7</sup>

Dans le même temps, les gènes dont l'expression caractérisait la lame dentaire voient leur expression restreinte dans la zone des placodes.<sup>2,6,8-10</sup> L'expression de *Sox2* se fait alors majoritairement dans l'épithélium et est restreinte à la partie linguale des placodes dentaires.<sup>11</sup>

Certaines cellules épithéliales au sein de cette placode sortent du cycle cellulaire et forment un centre de signalisation précoce<sup>2,9</sup> pour lequel le nom de nœud d'initiation a été proposé.<sup>12</sup> Ces dernières expriment de nombreux marqueurs, notamment *p21*, *Shh*, *Wnt10a/b*, *Fgf20*, *Bmp2*, *Lrp4* et *Dkk4*. L'activité de la voie NF  $\kappa$ B et l'expression d'*Edar* sont également présentes et restreintes dans les cellules du

nœud d'initiation.<sup>12</sup> Pour les incisives mandibulaires au moins, ce centre de signalisation présente un mouvement actif vers la ligne médiane.<sup>12</sup>

#### 1.2.1.3 **Le bourgeon dentaire et le nœud de l'émail primaire:**

Il a été proposé que le nœud d'initiation de la placode dentaire avait un rôle dans la prolifération et l'invagination de l'épithélium dentaire dans le mésenchyme sous-jacent qui survient ensuite et donne naissance au bourgeon dentaire (Figure 3).<sup>4</sup>

A l'extrémité du bourgeon dentaire, une partie des cellules de l'épithélium sort du cycle cellulaire, arrête de proliférer et forme, *de novo*, un nouveau centre de signalisation épithélial bien étudié nommé « nœud de l'émail primaire » ou NEP (Primary enamel knot).<sup>2</sup>

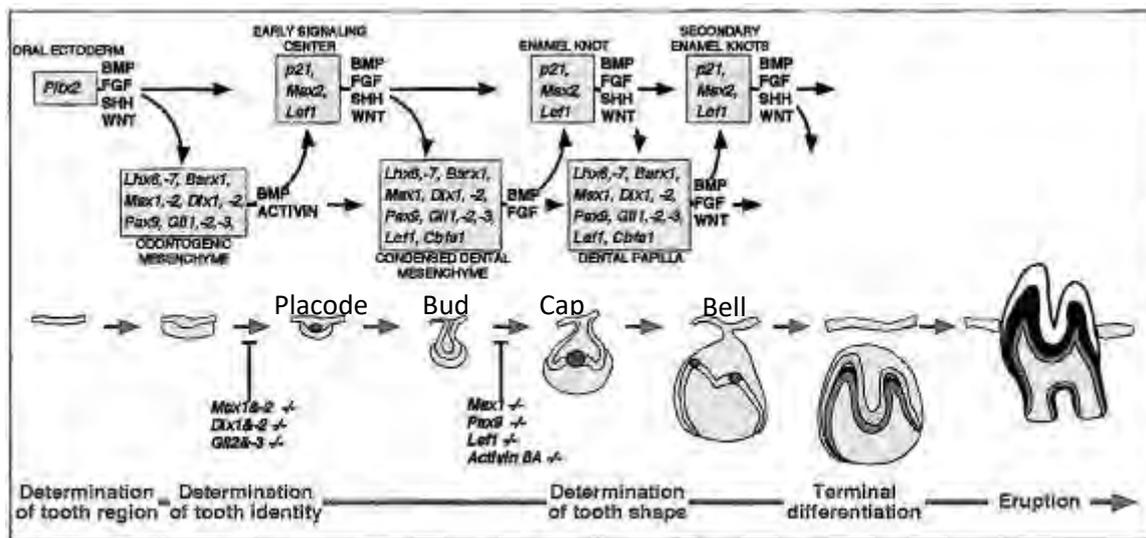
Le NEP et le nœud d'initiation présentent de nombreuses analogies. Les cellules épithéliales qui le composent expriment *p21*, mais aussi, et de manière élective *Shh*, et des membres des familles *Bmp*, *Fgf* et *Wnt*.<sup>2,13,14</sup> *Edar*, le récepteur de l'ectodysplasine *Eda* a une expression restreinte au NEP<sup>15,16</sup>

#### 1.2.1.4 **Stades de « cupule » et de « cloche » :**

Sous l'influence du NEP, le mésenchyme sous-jacent et l'épithélium jouxtant le NEP prolifèrent et forment la structure de la future dent en passant par le stade de cupule (*cap*) puis de cloche (*bell*) (Figure 2). Il a été suggéré que le NEP joue un rôle dans le modelage de la dent en formation en arrêtant de proliférer tout en dirigeant la

prolifération du mésenchyme et de l'épithélium environnant.<sup>2,8</sup> Le NEP est une structure temporaire qui disparaît ensuite par apoptose.<sup>2,13</sup>

Des nœuds d'émail secondaires (NES) apparaissent ensuite, en fonction du type de la dent, très similaires au NEP, dirigeant la prolifération de l'épithélium et du mésenchyme qui va entraîner un repliement de la dent dans l'espace et la formation des cuspides.<sup>17</sup> Les NES semblent se former *de novo*, sans continuité avec les NEP, mais des résultats contradictoires ont été publiés.<sup>17</sup>

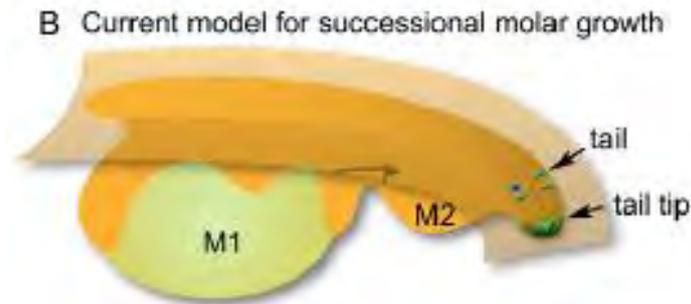


**Figure 3 :** Stades de développement pendant l'odontogénèse. En gris foncé, les centres de signalisation : Early signalling center ou nœud d'initiation, Enamel knot ou NEP et Secondary enamel knot ou NES. (Schéma proposé par Jernvall et Thesleff, *Mech Dev*, 2000)<sup>2</sup>

#### 1.2.1.5 Formation successive de plusieurs molaires :

Chez la souris, une incisive se forme à partir de chaque placode incisive et trois molaires à partir d'une placode molaire unique. Une placode molaire de souris mise en culture *in vitro* entraîne la formation de 3 molaires.<sup>18,19</sup>

Ces trois molaires se développent successivement. Le premier bourgeon molaire se forme à partir de E11, le deuxième à partir de E17 au niveau du bord postérieur ou queue, de la première molaire.<sup>20</sup> La troisième molaire se forme en postnatal au niveau de la queue de la deuxième molaire.<sup>21</sup> Les molaires successives semblent se former à partir d'un bourgeonnement issu de l'épithélium dentaire de la molaire précédente (Figure 4).<sup>20</sup> Lorsque M1 et le bourgeon de M2 sont séparés *in vitro*, M2 se développe plus rapidement, atteint une taille plus grande, et une quatrième molaire peut se développer à partir de M3.<sup>20</sup> L'augmentation du nombre de cellules mésenchymateuses présentes dans le bourgeon de M1 semble influencer sur le nombre de molaires formées et non sur leur taille finale.<sup>22</sup> Par contre, la diminution du nombre de cellules mésenchymateuses dans le bourgeon de M1 entraîne une diminution du nombre de dent et de leur taille finale.<sup>23</sup> Mise à part une expression de Sox2 dans la queue des molaires, les mécanismes moléculaires de ce processus sont peu connus.



**Figure 4** : Développement des deuxièmes molaires (M2) à partir de la queue (tail) des premières molaires (M1) chez la souris. Epithélium en orange, mésenchyme en jaune. (d'après Gaete et al., *Biol. Open*, 2015) <sup>24</sup>

## 1.2 Quelques remarques sur le développement des dents chez l'Homme :

### 1.3.1 Formule dentaire :

La formule dentaire de l'Homme et celle de la souris sont différentes. Si la souris est bien hétérodonte, elle n'a que deux types de dents. On retrouve en plus chez l'Homme une canine et deux prémolaires par quadrant.

Par ailleurs, la souris n'a qu'une incisive centrale particulière qui montre une croissance continue et des particularités structurelles notables.

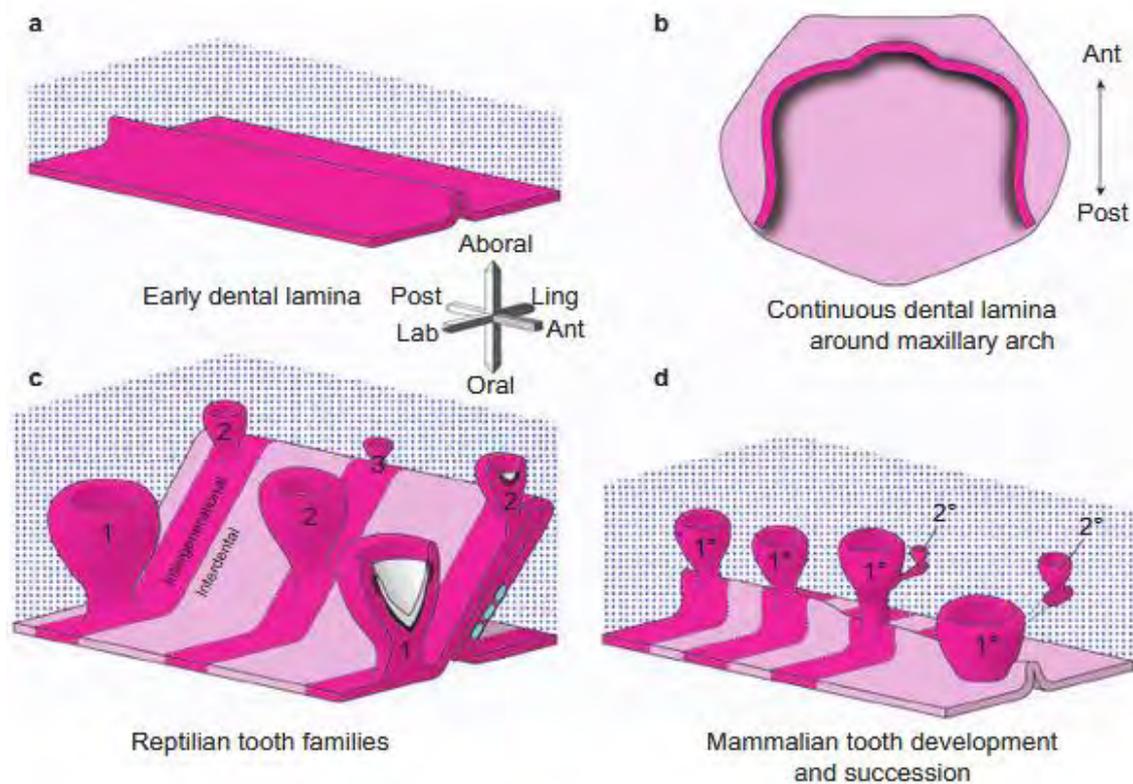
Il a été proposé que les incisives latérales et les deuxièmes prémolaires se développent, dans un processus analogue à celui de la formation successive des molaires chez la souris, à partir des bourgeons respectifs des premières incisives et des premières prémolaires. Un phénomène de bourgeonnement de la deuxième prémolaire à partir de la première a été montré chez le furet.<sup>25</sup> La dernière dent à se former dans une classe de dent (incisive latérale, deuxième prémolaire, troisième molaire) semble être la plus fréquemment touchée par les agénésies en pathologie

humaine<sup>26,27</sup> et également la première à être perdue dans l'évolution lorsqu'il y a réduction du nombre total de dents dans une espèce.<sup>28</sup>

### 1.3.2 **Diphyodontie :**

L'Homme présente deux dentures successives. La première comprend les dents temporaires (déciduales ou dents de lait) et les molaires permanentes, la deuxième les incisives, canines et les prémolaires permanentes. Les molaires sont les seules dents qui ne sont pas remplacées. D'autres modèles animaux, comme le furet, ont pu être utilisés pour l'étude de ce processus.<sup>25</sup>

Chez les diphyodontes, une partie de la lame dentaire persiste en regard de chaque dent et disparaît dans l'espace inter-dentaire, formant des lames dentaires secondaires discontinues (Figure 5). Les dents de la deuxième denture se développent à la face linguale de lame dentaire secondaire en regard de la dent temporaire correspondante.<sup>29,30</sup>



**Figure 4 : (a),(b).** *Lame dentaire primaire continue. (c) Lame dentaire secondaire chez les reptiles. (d) Lame dentaire secondaire chez les amniotes. (Whitlock et Richman, 2013, Int J Oral Sci)<sup>31</sup>*

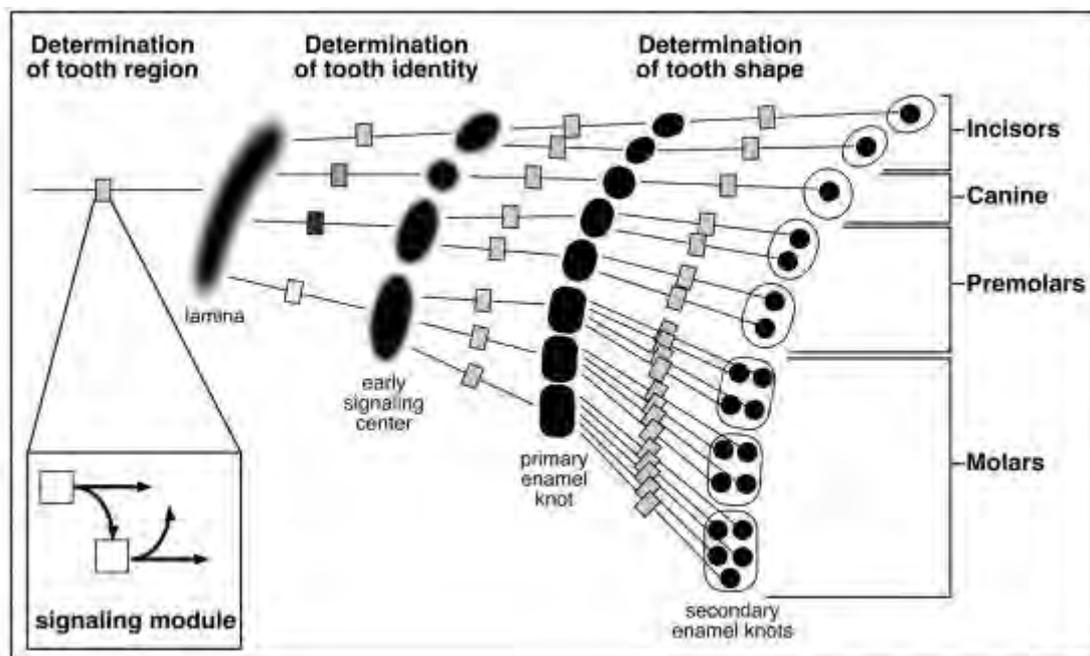
Sox2 est exprimé dans la partie linguale de cette lame dentaire secondaire, comme dans la lame dentaire primaire ou dans la queue des molaires en développement.<sup>11</sup>

S'il y a bien des similarités entre le développement de la denture primaire et secondaire, il y a quelques arguments pour évoquer la mise en œuvre de voies de signalisations un peu différentes.

*Shh* n'est exprimé que dans les placodes issues de la lame dentaire primaire et non dans celles issues de la lame dentaire secondaire.<sup>29</sup> *Eda* et *Edar* ne semblent pas exprimés dans la lame dentaire secondaire.<sup>6</sup> L'activité de la voie Wnt est, elle, conservée dans la lame dentaire secondaire.<sup>29</sup>

Chez des reptiles présentant un renouvellement dentaire permanent, il a été montré une activité de la voie Wnt dans l'extrémité de la lame dentaire secondaire et dans le mésenchyme environnant et semble y réguler la prolifération cellulaire.<sup>32,33</sup>

Le développement des dents semble donc impliquer la répétition de processus similaires (Figure 6), faisant intervenir la constitution d'un *pool* de cellules progénitrices exprimant *Sox2* et d'un centre de signalisation épithélial qui cesse de proliférer et dirige la prolifération de l'épithélium et du mésenchyme environnant.<sup>2</sup>



**Figure 6 :** Modèle d'odontogénèse par la formation itérative de différents centres de signalisation épithéliaux. (d'après Jernvall et Thesleff, *Mech. Dev.*, 2000)<sup>2</sup>

## **2 La voie de signalisation Wnt et le développement dentaire**

### **2.1 La voie de signalisation Wnt**

La voie de signalisation Wnt a été découverte initialement en 1987 comme impliquée dans la détermination du nombre de segments et de leur polarité au cours du développement embryonnaire chez la drosophile.<sup>34</sup> La famille des ligands Wnt comprend au moins 19 membres chez les mammifères.<sup>35</sup> La voie de signalisation canonique semble être la plus impliquée dans le développement dentaire.<sup>36</sup>

#### **2.1.1 Voie de signalisation Wnt canonique**

En l'absence de ligand Wnt, un complexe formé par AXIN2, APC et GSK forme le complexe de dégradation de la Bêta-caténine qui entraîne sa phosphorylation par GSK3B et la dirige vers sa dégradation par le protéasome (Figure 6).<sup>37</sup>

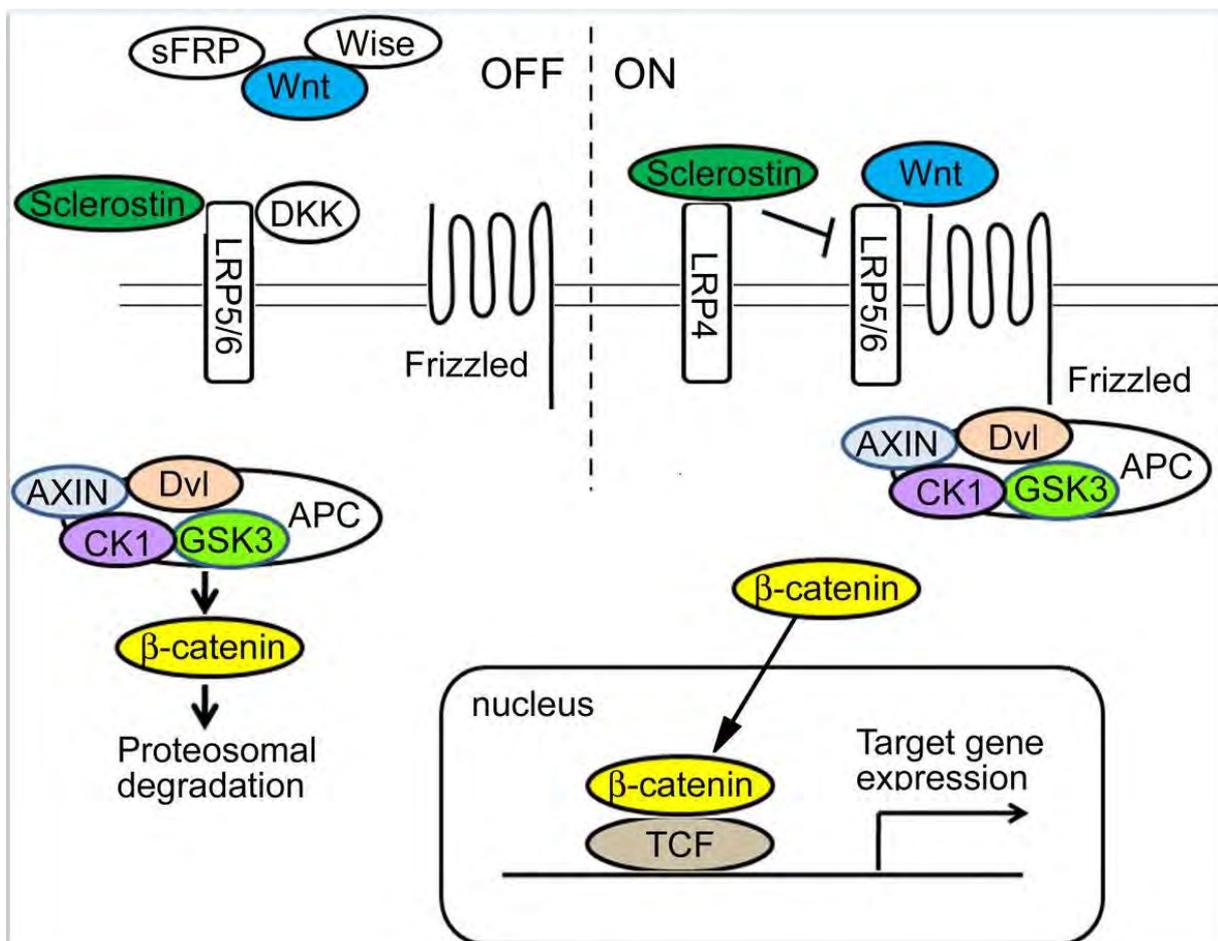
La liaison d'un ligand Wnt à son récepteur FRIZZLED (Fz) et son corécepteur LRP5/6 entraîne l'activation de DISHEVELLED (DVL)<sup>38,39</sup> qui s'associe au complexe de dégradation et diminue son activité. La Bêta-caténine qui s'accumule dans le cytoplasme est alors transloquée au noyau, où elle forme un complexe avec TCF/LEF1 et d'autres protéines pour réguler la transcription de gènes cibles (Figure 7).<sup>40</sup>

Différents inhibiteurs de ce système sont connus. Certains sont des protéines sécrétées tels que WISE (dont les orthologues sont nommés Ectodin, USAG-1 ou Sostdc1) ainsi que la Sclérostine et DIKKOPF ou DKK1. LRP4 est un récepteur membranaire antagoniste de la voie Wnt.<sup>41,42</sup> Plusieurs mécanismes d'action de ces antagonistes de la voie Wnt ont été proposés. Les antagonistes solubles pourraient

agir soit en se liant directement à LRP5/6 et entrer en compétition avec Wnt,<sup>43,44</sup> soit en se liant à au récepteur membranaire LRP4.<sup>42</sup>

DKK1 peut également se lier aux récepteurs membranaires KREMEN qui entraînent la formation de complexes DKK-KREMEN-LRP5/6 et l'internalisation des récepteurs LRP5/6.<sup>45</sup>

Certains de ces antagonistes de la voie Wnt ont également une action antagoniste sur d'autres voies de signalisation. SOSTDC1 est notamment connu pour être un antagoniste de BMP4.<sup>46</sup>



**Figure 7 :** Voie de signalisation Wnt canonique. (d'après Tamura et al., Japanese dental science review, 2016)<sup>47</sup>

### 2.1.2 Profils d'expression des membres de la voie Wnt dans l'odontogénèse

Plusieurs ligands Wnt sont exprimés pendant l'odontogénèse chez l'Homme et la souris, en particulier *Wnt3*, *Wnt3a*, *Wnt4*, *Wnt6*, *Wnt7a*, *Wnt7b*, *Wnt10a* et *Wnt10b*.<sup>47</sup>

*Wnt10a* et *Wnt10b* ont un profil d'expression particulier restreint très tôt aux cellules des centres de signalisation épithéliaux que sont les NEP et les NES.<sup>9,14</sup> Les autres ligands Wnt sont exprimés soit très largement dans l'épithélium oral (*Wnt4*, *Wnt6*, *Wnt7b*) ou le mésenchyme (*Wnt5a*)<sup>48</sup>. *Wnt3* a un profil d'expression particulier qui exclut initialement la placode et le bourgeon dentaire puis qui est retrouvé de manière élective dans le NEP et le NES<sup>14</sup>

L'activité de la voie canonique de Wnt est détectée dans l'épithélium et le mésenchyme dès le stade de placode. Cette activité semble se restreindre ensuite aux cellules des centres de signalisation successifs et à l'épithélium environnant.<sup>12</sup>

Concernant les récepteurs de la voie Wnt, *Fzd4* semble exprimé tardivement au stade de cloche dans l'épithélium, de manière plus intense dans les molaires que dans les incisives.<sup>48</sup> L'expression de *Lrp5* est initialement détectée dans le mésenchyme puis dans l'épithélium à partir du stade de cupule.<sup>48</sup>

Les antagonistes de Wnt *Sostdc1* et *Dkk1* sont exprimés très largement dans l'épithélium et le mésenchyme.<sup>48</sup> Cependant, *Lrp4* a une expression qui semble restreinte aux centres de signalisation épithéliaux, tandis que la zone d'expression de *Sostdc1* (*Wise*) exclut les centres de signalisation épithéliaux.

Le modèle suivant a été proposé dans la littérature : l'activation de la voie Wnt dans les centres de signalisation épithéliaux entraîne une forte inhibition locale de l'expression de *Sostdc1* mais permet également l'expression d'un facteur

« médiateur » sécrété.<sup>36,49</sup> Ce dernier aurait une diffusé plus facilement que les ligands Wnt dans les tissus contigus aux centres de signalisation épithéliaux et y entraînerait l'expression de *Sostdc1*, qui est un inhibiteur des voies de signalisation Wnt et Bmp.<sup>36,49</sup> La protéine SHH a été considérée comme un candidat pour cette fonction de « médiateur ». <sup>50,51</sup> Ce modèle met donc la voie de signalisation Wnt au cœur d'un réseau d'interactions complexes qui auraient un rôle dans la délimitation des centres de signalisation épithéliaux et de leur zone d'influence sur l'épithélium et le mésenchyme environnant.<sup>51</sup>

La voie Wnt serait au cœur d'interactions complexes avec d'autres voies de signalisations et entre plusieurs compartiments dans la dent en formation : les centres de signalisation, qui expriment *Wnt10a* et *Wnt10b* notamment, l'épithélium environnant qui montre une activité de la voie Wnt canonique, et le mésenchyme sous-jacent. Ces interactions ont fait l'objet de plusieurs tentatives de modélisation.<sup>2,50,51</sup>

L'activité canonique de la voie Wnt est également conservée dans les placodes issues de la lame dentaire secondaire qui donneront les dents secondaires.<sup>25</sup>

## **2.2 Activation expérimentale de la voie Wnt canonique pendant l'odontogénèse**

### **2.2.1 Par stabilisation de la Bêta-caténine : formation de dents surnuméraires**

L'activation de la voie Wnt *in vitro* permet l'initiation du développement de dents ectopiques.<sup>36</sup>

*In vivo*, la stabilisation de la Bêta-caténine dans les cellules épithéliales entraînent notamment une augmentation du nombre de dents issues de la formation continue de NEP ectopiques.<sup>36,52</sup>

Par ailleurs la culture de placodes molaires normales dans une capsule rénale donne habituellement lieu à la formation de 3 molaires, mais celle de placodes dans lesquelles la voie Wnt est constitutionnellement activée dans l'épithélium peut entraîner la formation de 40 molaires.<sup>52</sup>

De même, les souris pour lesquelles l'activité d'APC est complètement supprimée dans l'épithélium (K-14Cre; Apccko/cko) présentent une stabilité accrue de la Bêta-caténine dans ces tissus et développent des dents surnuméraires et des odontomes.<sup>53</sup> Les mutations du gène *APC* chez l'Homme sont aussi connues pour entraîner la formation de dents surnuméraires.<sup>54</sup>

De manière surprenante, alors qu'AXIN2 est un inhibiteur de la voie Wnt faisant partie du complexe de dégradation de la Bêta-caténine comme APC, des mutations tronquantes hétérozygotes d'*AXIN2* ont été décrites chez l'Homme dans des agénésies dentaires multiples associées à un risque de cancer du côlon, et non à des dents surnuméraires.<sup>55</sup>

## **2.2.2 Par diminution de l'inhibition de Wnt : dents surnuméraires et fusions dentaires**

Les souris porteuses d'une délétion homozygote de *Sostdc1* (Ectodin ou Wise ou USAG-1) ont non seulement des dents surnuméraires mais aussi une fusion des molaires M1 et M2 et une altération des cuspides des molaires.<sup>49</sup> Une augmentation

significative de l'expression de *Shh* dans les bourgeons dentaires est notée chez les souris *Sostdc1*<sup>-/-</sup> par rapport aux souris *Sostdc1*<sup>+/-</sup>.<sup>50</sup>

Les souris *Lrp4*<sup>-/-</sup> ont également une fusion des molaires M1 et M2 et quelques dents surnuméraires.<sup>56</sup>

Cependant, une mutation du gène *KREMEN1*, qui code lui aussi pour un antagoniste de la voie Wnt, à l'état homozygote a été rapportée dans une famille palestinienne associée non pas à des dents surnuméraires, mais à une oligodontie avec des signes de dysplasie ectodermique.<sup>57</sup>

Des mutations hétérozygotes du gène *RUNX2* [MIM 600211] sont impliquées chez l'Homme dans la dysplasie cléido-crânienne dans laquelle on observe notamment la formation de dents surnuméraires. Chez les souris porteuses d'une délétion homozygote de *Runx2*, le développement dentaire s'arrête à un stade précoce mais on note aussi la formation de bourgeons épithéliaux surnuméraires à la face linguale des placodes des incisives et des molaires pouvant faire évoquer les premiers stades de formation de dents surnuméraires.<sup>58</sup> Différentes interactions entre *RUNX2* et la voie de signalisation Wnt et ses antagonistes ou encore *Shh*, l'un de ses gènes cibles dans les nœuds de l'émail.<sup>58-61</sup>

## **2.3 Inhibition expérimentale de la voie Wnt canonique pendant l'odontogénèse**

### **2.3.1 Par surexpression d'inhibiteurs : agénésies dentaires**

L'expression ectopique d'inhibiteurs tels que *Dkk1* entraîne l'arrêt total de développement de la dent au stade de bourgeon dentaire précoce.<sup>62</sup> La surexpression de *Dkk1* entraîne une anomalie des premières molaires avec une chambre pulpaire plus grande, des petites molaires M2 malformées et l'absence de M3.

### 2.3.2 Par délétion de membres clés de la voie de signalisation : agénésies dentaires

De même, la délétion du gène de la Bêta-caténine dans l'épithélium dentaire entraîne un arrêt de développement au même stade.<sup>63</sup>

La délétion homozygote de *Lef1* chez la souris entraîne un arrêt du développement au stade de bourgeon dentaire tardif. Ce phénotype peut être corrigé par l'apport de FGF4, une cible directe de la voie de signalisation Wnt.<sup>64</sup>

Par contre, la délétion en mosaïque du gène de la Bêta-caténine dans le mésenchyme dentaire d'une incisive de souris entraîne de manière inconstante une perturbation de l'expression de *Bmp4* dans le mésenchyme, et la fragmentation de la placode incisive en deux avec l'apparition d'incisives surnuméraires.<sup>65</sup>

### 2.3.3 Knock out des ligands Wnt

Les souris *Wnt10b*<sup>-/-</sup> sont décrites comme morphologiquement normales même si les dents ne sont pas spécifiquement mentionnées.<sup>66</sup>

Les souris *Wnt10a*<sup>-/-</sup> montrent des molaires surnuméraires M4, et des molaires plus petites avec taurodontisme. La forme des incisives est également anormale.<sup>67</sup> De manière surprenante, elles n'ont pas un phénotype d'oligodontie.

La voie de signalisation Wnt a donc une importance majeure dans le développement des dents. Elle semble principalement impliquée dans l'interaction des centres de signalisation épithéliaux avec le mésenchyme et l'épithélium environnant pendant l'odontogénèse. De nombreuses manipulations expérimentales de l'activité de cette

voie durant l'odontogénèse entraînent une anomalie du phénotype dentaire. De même plusieurs pathologies humaines impliquant des anomalies de développement dentaire ont été décrites en rapport avec des anomalies dans cette voie de signalisation. Il semble que l'activation de la voie Wnt soit en général responsable de la formation de dents surnuméraires, alors que son inhibition entraîne l'arrêt du développement dentaire. Cependant, quelques exceptions montrent les limites de ce raisonnement théorique.

## PARTIE II : Agénésies dentaires, dysplasies ectodermiques et l'implication de *WNT10A* en pathologie humaine

### 1 Généralités sur les agénésies dentaires

Les agénésies dentaires font partie des malformations les plus fréquentes chez l'Homme.

Il existe chez l'Homme deux dentitions successives, temporaire et permanente, comportant respectivement 2 incisives, 1 canine et 2 molaires temporaires par quadrant et 2 incisives, 1 canine, 2 prémolaires et 3 molaires permanentes.

En France, les dents sont classiquement numérotées selon les règles Fédération Dentaire Internationale (FDI) exposées Figure 8.

Permanent Teeth															
Q-1 Maxillary right							Q-2 Maxillary left								
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Mandibular right Q-4							Mandibular left Q-3								

Primary Teeth									
Q-5 Maxillary right					Q-6 Maxillary left				
55	54	53	52	51	61	62	63	64	65
85	84	83	82	81	71	72	73	74	75
Mandibular right Q-8					Mandibular left Q-7				

**Figure 8** : Numérotation de dents permanentes et temporaires par quadrant (schéma extrait de Wilkins EM. *Clinical Practice of the Dental Hygienist*, 9<sup>th</sup> edition, Baltimore Lippincott Williams & Wilkins, 2005)

La classification clinique habituelle des agénésies dentaires multiples se fait sur le nombre de dents atteintes.

L'agénésie de dents temporaires, est rare avec une prévalence estimée à moins de 1% dans les populations européennes.<sup>27</sup> Elles sont le plus souvent unilatérales<sup>68</sup> et les agénésies des incisives maxillaires latérales et des incisives mandibulaires centrales représentent à elles seules 50 à 90% des cas.<sup>27</sup>

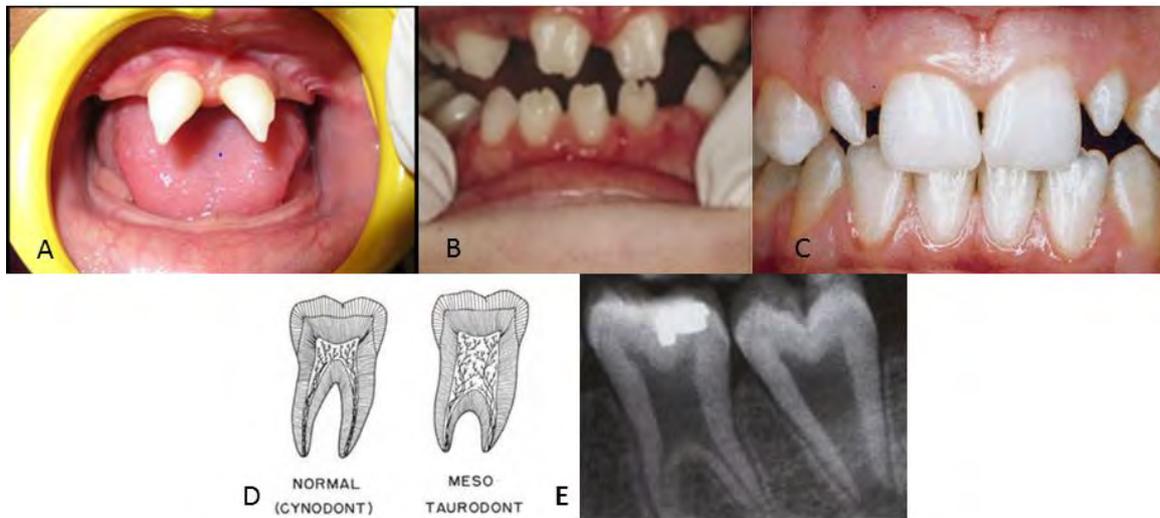
Les agénésies dentaires touchant la dentition permanente sont beaucoup plus fréquentes. Elles sont classées en fonction du nombre de dents atteintes. Les agénésies des troisièmes molaires, ou dents de sagesse, ayant une prévalence très élevée, autour de 20% dans la population générale,<sup>69</sup> sont exclues du décompte des agénésies dentaires.

L'hypodontie désigne l'agénésie de une à six dents, l'oligodontie désigne l'agénésie de plus de 6 dents.<sup>70,71</sup> La prévalence combinée de l'hypodontie et de l'oligodontie a été estimée entre 2.2% et 6.9% en fonction du sexe et de l'origine géographique.<sup>72</sup> La prévalence décroît avec le nombre d'agénésies dentaires.<sup>72</sup>

Par ailleurs, un grand nombre d'anomalies de formes des dents ont été décrites. Les incisives peuvent être coniques, ce qui est classique dans la dysplasie ectodermique hypohidrotique ou en forme de tournevis, ou encore en forme de cheville (*peg-shaped*). Les molaires peuvent également avoir une forme anormale. En particulier, le taurodontisme se caractérise par une augmentation de la taille de la couronne par rapport à celle des racines avec une augmentation de la taille de la chambre pulpaire visible sur les panoramiques dentaires. (Figure 9)

Les agénésies dentaires multiples peuvent être isolées ou entrer dans le cadre de pathologies syndromiques dont les dysplasies ectodermiques qui touchent également les autres dérivés ectodermiques. Comme il a été signalé plus haut, les

premières étapes du développement des dérivés ectodermiques présentent des similarités avec celles des dents.



**Figure 9 :** (A) Incisives coniques chez un patient atteint de dysplasie ectodermique hypohidrotique. (Thabusum et al., *International Journal of Dental Sciences*, 2014)<sup>73</sup> (B) incisives en tournevis chez un patient atteint de syndrome de Nance-Horan (Coccia et al., *Hum Mol Genet*, 2009)<sup>74</sup> (C) Incisives latérales en cheville (peg-shaped) (tiré de Izgi and Ayna, *J Prosteth Dent*, 2005)<sup>75</sup> (D) Taurodontisme représentation schématique. (tiré du site <https://dentagama.com>) (E) Taurodontisme mis en évidence sur une radiographie. (tiré du site <http://supernumeraryteeth.com>)

## 2 Généralités sur les dysplasies ectodermiques

Les dysplasies ectodermiques sont un groupe nosologique cliniquement et génétiquement hétérogène ayant comme manifestation l'atteinte diffuse, congénitale et non progressive d'au moins deux structures dérivées de l'ectoderme incluant principalement les dents, les follicules pileux, les ongles et les glandes sudoripares.<sup>76-78</sup>

L'établissement d'une classification nosologique des dysplasies ectodermiques est difficile.<sup>77,79</sup> Les premières classifications proposées étaient purement cliniques, tentant de regrouper de très nombreux syndromes décrits sans en connaître les bases moléculaires.<sup>76</sup> Alors que les gènes impliqués dans certaines dysplasies ectodermiques commençaient à être connus et notamment la voie de signalisation EDA-EDAR-EDARADD, une nouvelle classification a été proposée par Priolo *et al* en 2001 pour tenter de classer ces pathologies en fonction de leur mécanisme physiopathologique supposé.<sup>77</sup>

L'avancée des techniques de biologie moléculaire a permis de préciser les bases moléculaires de nombre de ces pathologies.

Table 1 Classification scheme of EDs. *Italic bold entries indicate identified causative gene; Mendelian inheritance is also reported*

<b>Group 1 (Defects in developmental regulation/epithelial-mesenchymal interaction)</b>				
Look at TNF-like TNFRs signalling pathways/NF- $\kappa$ B regulation patterns if:	<i>Major ectodermal derivative involvement</i>	1	<i>Hypohidrotic ED, X linked (MIM 305100)</i>	XR
		2	<i>Hypohidrotic ED, (MIM 129490)</i>	AD
			<i>Hypohidrotic ED, (MIM 224900)</i>	AR
		3	Dermo-odonto dysplasia (MIM 125640)	AD
		4	Hidrotic ED (Christianson Fourier type) (MIM 601375)	AD
		5	Odonto-onycho-ungual-digito-palmar syndrome, Mendoza-Valiente type (MIM 601957)	AD
		6	Amelo-onycho-hypohidrotic syndrome (MIM 104570)	AD
		7	BOOK syndrome (carnities prematura) (MIM 112300)	AD
		8	Pili torti (twisted hair) with enamel defects (MIM 261900)	AR
		9	Hypodontia-nail dysgenesis "tooth-nail syndrome" (MIM 189500)	AD
		10	Taurodontia, absent teeth, and sparse hair (MIM 272980)	AR
		11	Odonto-onycho-hypohidrotic dysplasia with midline scalp defects (MIM 129550)	AD
		12	Scalp/car/nipple syndrome (MIM 181270)	
		13	Ectodermal dysplasia with natal teeth, Turnpenny type (MIM 601345)	AD
		14	Ectodermal dysplasia, "pure" hair-nail type (MIM 602032)	AD
		15	<b>IP (MIM 308310)</b>	XD
		16	<i>HED-ID and XHM-ED (MIM 300291)</i>	XR
		17	Onycho-tricho-dysplasia and neutropenia (MIM 258360)	AR
		18	Amelo-cerebro-hypohidrotic syndrome (epilepsy and yellow teeth) (MIM 226750)	AR
		Look at regulators of gene expression if:	<i>Major skeletal involvement</i>	19
20	<b>EEC syndrome (EEC3) (MIM 604292)</b>			AD
	<i>EEC syndrome (MIM 106260)</i>			AD
	Rapp-Hodgkin (MIM 129400)			AD
	<b>ADULT syndrome (MIM 103285)</b>			AD
21	EEC syndrome (EEC1) (MIM 129900)			AD
22	<b>TDO syndrome (MIM 190320)</b>			AD
23	<b>EvC syndrome (MIM 225500)</b>			AR
24	Limb-mammary syndrome (MIM 603543)			AD
25	LADD syndrome (MIM 149730)			AD
26	Cartilage-hair hypoplasia (MIM 250250)			AR
27	Sensenbrenner disease (cranio-ectodermal dysplasia) (MIM 218330)			AR
28	Tricho-odonto-onychia-dysplasia with bone deficiency in frontoparietal region (MIM 275450)	AR		
29	ACD syndrome (MIM 203550)	AR		
30	Odonto-trichomegaly syndrome (MIM 273400) and (MIM 273390)	AR		
31	CLPED/Fryns-Sockerman type (MIM 225040)	AR		
32	ANOTHER syndrome (MIM 225050)	AR		
	<i>Endocrine defects</i>			
<b>Group 2 (Cytoskeleton maintenance and cell stability)</b>				
Look at connexins, desmosomal plaques, proteins if:	<i>Hyperkeratinis/keratoderma</i>	1	<i>Clouston disease (MIM 129500)</i>	AD
		2	<i>ED/skin fragility syndrome (MIM 604536)</i>	AR
		3	Odonto-onycho-dermal-dysplasia (MIM 257980)	AR
		4	Leucamelanoderma, infantilism, mental retardation, hypodontia, hypotrichosis (MIM 246500)	AR
		5	Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome (MIM 161000)	AD
		6	Amelo-onycho-hypohidrotic syndrome (MIM 104570)	AD
		7	Pilodental dysplasia with refractive errors (MIM 262020)	AR
		8	Deafness-onychodystrophy (MIM 124480)	AD
		9	Deafness, enamel hypoplasia, and nail defects (MIM 234580)	AR
		10	ED, tricho-odonto-onychia and amastia (MIM 129510)	AD
		11	<i>Zlagouera-Oguz/Rosselli-Guglielmi syndrome (MIM 225000)</i>	AR
Look at NAP system proteins if:	<i>CLPED</i>		<i>ED Margarita type syndrome (MIM 225060)</i>	AR
			<i>ED Margarita type syndrome (MIM 225060)</i>	AR
Look at PDZ proteins if:	<i>Retinal degeneration</i>	12	Oculo-tricho-dysplasia (MIM 257960)	AR
		13	Bork syndrome (MIM 191482)	AD
		14	EEM syndrome (MIM 225280)	AR

Tableau 1 : Classification des dysplasies ectodermiques par Priolo et al. 2001<sup>77</sup>

### 3 Implication du gène *WNT10A* dans les dysplasies ectodermiques

#### 3.1 La dysplasie odonto-onycho-dermique (Odontoonychodermal dysplasia, OODD [MIM 257980])

La première description de ce syndrome autosomique récessif, au sein des dysplasies ectodermiques, a été faite en 1983 par Fadhil *et al.* dans une famille d'origine libanaise consanguine comportant 7 cas index. Le nom proposé pour l'affection était celui de dysplasie tricho-odonto-dermique. Les patients rapportés présentaient des anomalies de forme des incisives en forme de cheville (*peg-shaped*), des ongles dystrophiques, des lésions érythémateuses de la face ainsi qu'une hyperkératose et une hypersudation palmo-plantaire. Les cheveux pouvaient, de manière inconstante, être secs et épars et les sourcils fins.<sup>80</sup>

Megarbane *et al.* ont par la suite décrit plusieurs familles. En 1998, ils rapportent un frère et une sœur nés de parents apparentés, qui présentaient une oligodontie sévère, une dysplasie unguéale et des cheveux fins<sup>81</sup>, puis en 2004 ils décrivent une nouvelle famille originaire du Liban dans laquelle trois cas index présentaient une oligodontie sévère, une dysplasie unguéale, une kératodermie et une hyperhidrose palmo-plantaire, des cheveux secs, et enfin une langue dépapillée, lisse.<sup>82</sup>

C'est à partir de l'étude de trois familles, les deux familles rapportées par Megarbane<sup>81,82</sup> et celle décrite par Fadhil *et al.*<sup>80</sup> que l'équipe de Megarbane publie pour la première fois en 2007 un lien entre la mutation non-sens c.697G>T (p.Glu233Ter) à l'état homozygote dans le gène *WNT10A* et l'OODD.<sup>83</sup>

Dans ce groupe de 6 patients atteints d'OODD mutés dans *WNT10A*, les signes constants étaient une oligodontie, une hyperhidrose et une peau sèche et une langue lisse ou une réduction de la densité des papilles linguales. S'y associait chez 5/6

patients une dystrophie unguéale allant jusqu'à l'absence congénitale d'ongle, une hyperkératose palmo-plantaire et des anomalies des cheveux. Etaient notés ensuite de manière inconstante une hyperkératose folliculaire diffuse et des cils ou des sourcils épars.

Des mutations faux-sens homozygotes ont également été rapportées chez des patients présentant un phénotype d'OODD.<sup>84</sup>

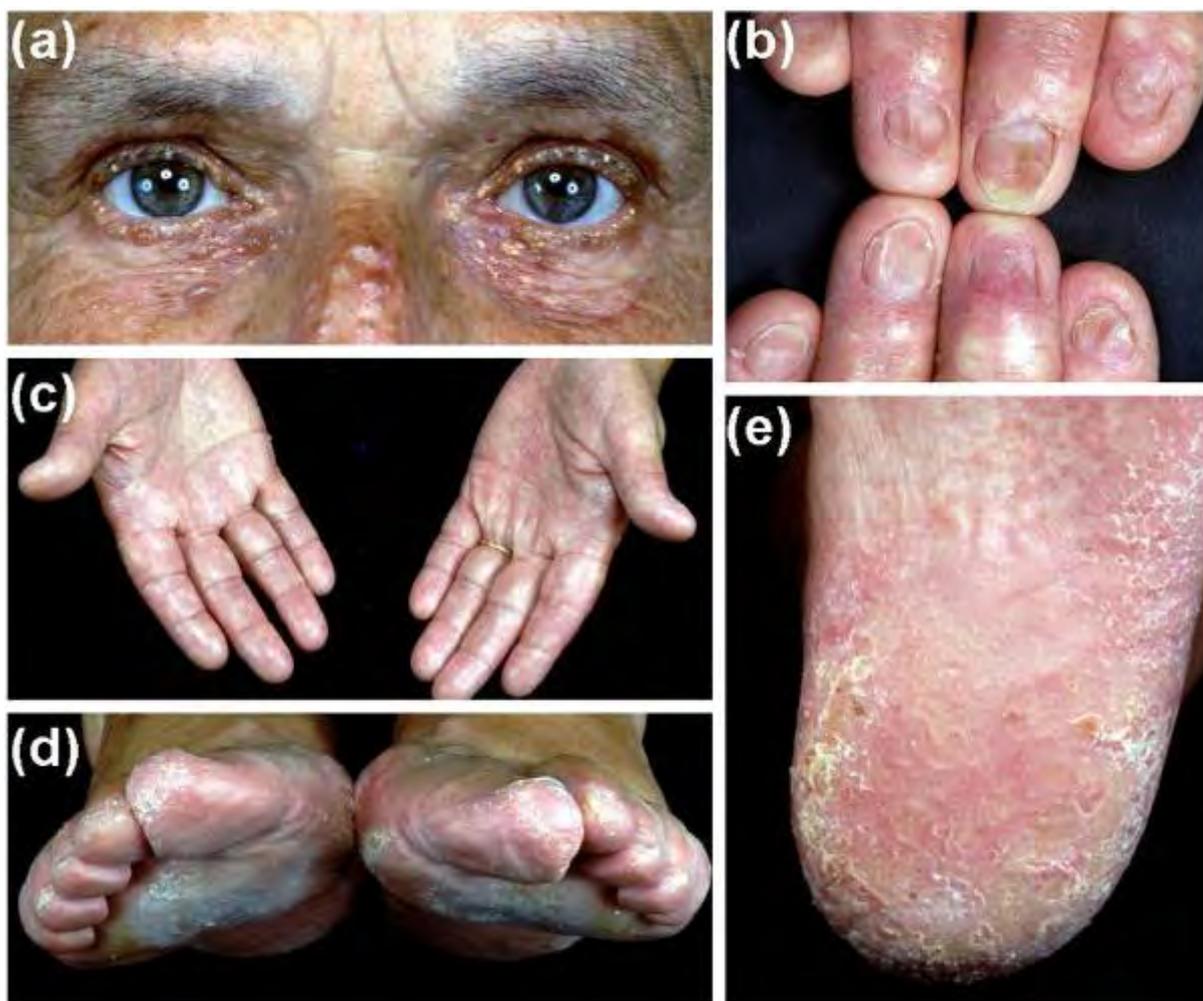
### **3.2 Le syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge SSPS [MIM 224750]**

Le syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge a été décrit pour la première fois par les auteurs éponymes en 1971 comme l'association d'une oligodontie sévère touchant les dents permanentes plus que les dents déciduales, d'une dystrophie unguéale, d'une hypotrichose, d'hyperkératose palmo-plantaire et d'hydrocystomes multiples des paupières (Figure 10).<sup>85,86</sup>

En 2009, Bohring *et al.* ont mis en évidence une mutations non-sens c.321C>A (p.Cys107Ter) dans le gène *WNT10A* chez une patiente atteinte de SSPS.<sup>87</sup>

L'implication de mutations de *WNT10A* dans le SSPS a été ensuite confirmée. Tous les cas rapportés étaient soit homozygotes pour une mutation non-sens,<sup>88,89</sup> soit hétérozygotes composites pour une mutation non-sens et une mutation faux sens.<sup>90,91</sup>

Des régressions spontanées des hydrocystomes des paupières ont été décrites<sup>90</sup> renforçant l'idée que les hydrocystomes multiples des paupières seraient en réalité des signes inconstants d'une même pathologie qu'est l'OODD/SSPS liée à des mutations dans le gène *WNT10A*.<sup>91</sup>



**Figure 10 :** (a) Hidrocystomes multiples des paupières, (b) Dysplasie unguéale, (c),(d),(e) Hyperkératose palmoplantaire chez une patiente atteinte de SSPS (d'après Nagy et al., J Dermatol Sci, 2010) <sup>89</sup>

### **3.3 Dysplasie ectodermique anhidrotique ou hypohidrotique**

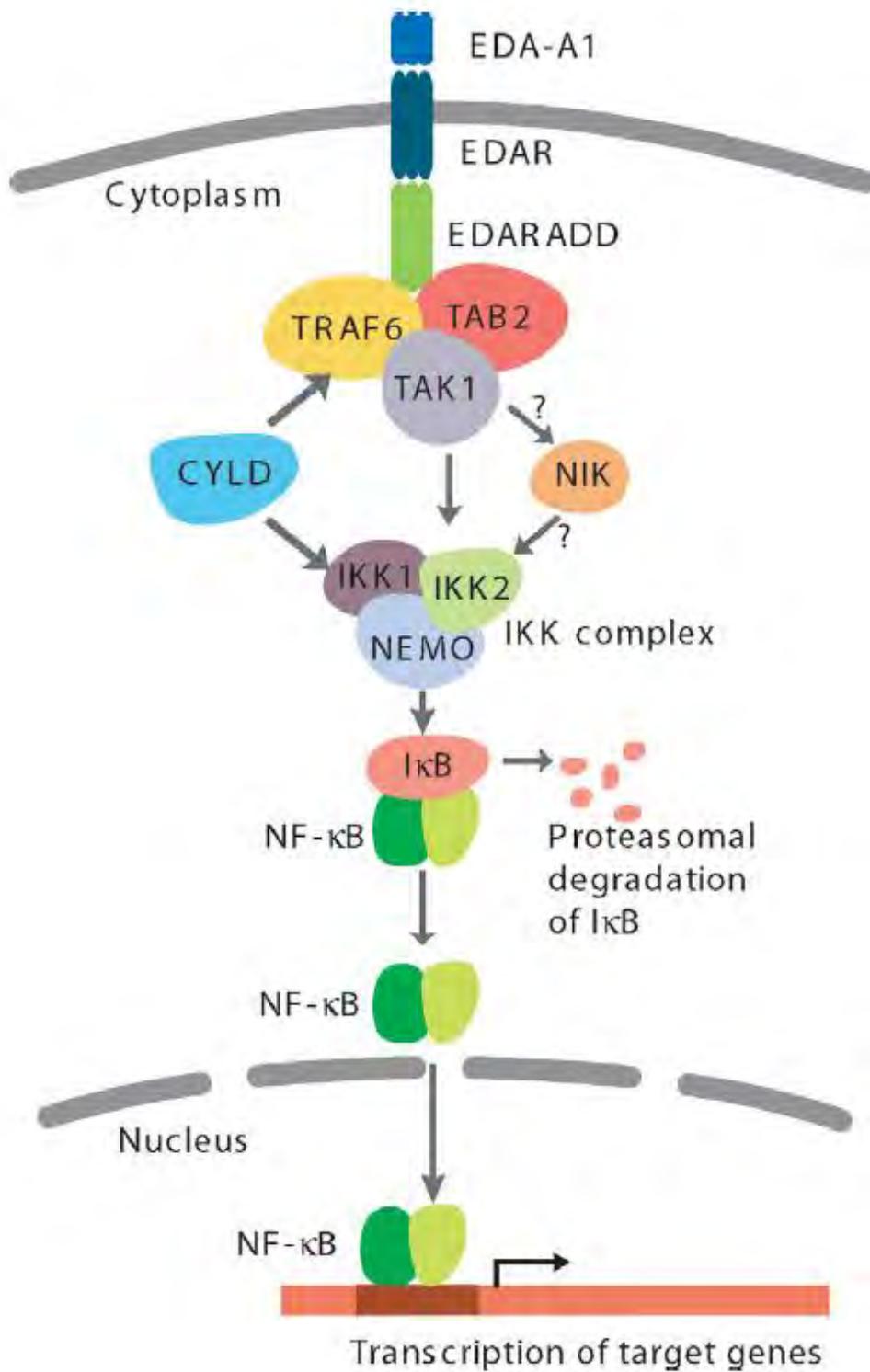
#### **3.3.1 Description**

La dysplasie ectodermique anhidrotique ou hypohidrotique est caractérisée par la triade clinique hypotrichose, hypo ou anhidrose et agénésies dentaires multiples.<sup>92</sup>

D'autres manifestations classiques, dans les formes sévères, incluent une dysmorphie cranio-faciale, une sécheresse cutanée, oculaire et des muqueuses qui témoignent probablement du défaut de développement d'autres glandes exocrines (glandes sébacées, glandes de Meibomius), et parfois des glandes mammaires.<sup>92,93</sup>

#### **3.3.2 Voie de signalisation EDA-EDAR-EDARADD**

La forme la plus fréquente de dysplasie ectodermique anhidrotique classiques est liée à l'X. (MIM#305100) Elle est due à des mutations dans le gène *EDA* qui code pour une protéine sécrétée membre de la famille des Tumor Necrosis Factors (TNF).<sup>94,95</sup> Des formes autosomiques dominantes et récessives ont ensuite pu être associées à des mutations dans le gène *EDAR* codant pour le récepteur membranaire d'EDA<sup>96</sup>, et dans le gène *EDARADD* codant pour une protéine qui joue un rôle d'adaptateur intracellulaire en aval d'EDAR.<sup>97,98</sup> L'ensemble permet la transduction d'un signal par la voie de signalisation NF-κB. (Figure 11)



**Figure 11** : Voie de signalisation EDA-EDAR-EDARADD. (d'après Morlon, *Human molecular genetics*, 2005) <sup>99</sup>

### 3.3.3 Implication de *WNT10A* dans les dysplasies ectodermiques hypohidrotiques et phénotypes chez les hétérozygotes

Dès 2009, Bohring *et al.* ont retrouvé des mutations bialléliques dans le gène *WNT10A* chez 12 patients issus de 11 familles différentes présentant soit un phénotype d'OODD ou de SSPS, soit une dysplasie ectodermique non classée sans mutation dans le gène *EDA*. Ils notaient une grande variabilité phénotypique sans pour autant pouvoir mettre en évidence de corrélation génotype-phénotype. Par ailleurs, ils notaient pour la première fois des agénésies dentaires parfois isolées ou des signes mineurs de dysplasie ectodermique chez la moitié des apparentés hétérozygotes pour des mutations dans *WNT10A*.<sup>87</sup>

Cluzeau *et al.* en 2011, ont montré sur une grande cohorte de 65 patients atteints de dysplasie ectodermique hypohidrotique, que des mutations dans le gène *WNT10A* sont retrouvées chez 16% des patients (contre 58% pour *EDA*, 16% pour *EDAR* et 2% pour *EDARADD*).<sup>100</sup> 5/61 patients étaient porteurs d'une seule mutation dans *WNT10A* contre 5/61 porteurs de deux mutations.

Au plan phénotypique, seuls trois des dix patients mutés auraient pu faire évoquer un syndrome OODD ou OODD-like. Les oligodonties semblaient moins sévère dans le groupe avec des mutations dans *WNT10A* que dans le groupe muté dans *EDA*. La plupart des patients mutés dans *WNT10A* souffraient soit d'hyperhidrose, soit d'hypohidrose.

Des parents hétérozygotes étaient également retrouvés symptomatiques avec pour principale manifestation clinique des agénésies dentaires.

Une cohorte de 36 patients cas index présentant des anomalies dentaires allant d'anomalies de forme à des oligodonties sévères associées ou non à des signes

mineurs de dysplasie ectodermique sans mutation dans le gène *EDA* a été rapportée par Plaisancié *et al.* en 2013. Seize patients sur 36 étaient porteurs d'au moins une mutation dans le gène *WNT10A*. La plupart des cas index étaient porteurs de deux mutations et les apparentés hétérozygotes avaient des signes variables, confirmant la présence d'un phénotype avec une pénétrance incomplète chez les hétérozygotes et l'expressivité variable de la pathologie.<sup>101</sup>

#### **4 Implication du gène *WNT10A* dans les agénésies dentaires multiples isolées**

La découverte d'agénésies dentaires multiples avec ou sans signe associé de dysplasie ectodermique chez des hétérozygotes a fait considérer l'étude du gène *WNT10A* chez des patients porteurs d'agénésies dentaires isolées.

Une première famille a été décrite en 2010 avec un phénotype d'hypodontie isolée d'allure autosomique dominante.<sup>102</sup>

Une première grande série de patients a été publiée par Van Den Boogaard *et al.* en 2012.<sup>103</sup> Les auteurs ont recherché des mutations dans le gène *WNT10A* chez 58 patients atteints d'oligodontie, dont 17 présentaient au moins un signe associé de dysplasie ectodermique. Dix-neuf patients sur 34 atteints d'oligodontie non-syndromique étaient porteurs de mutations dans *WNT10A* dont 12 avaient des mutations bialléliques (9 avaient deux mutations faux sens, 3 étaient hétérozygotes composites pour une mutation faux-sens et une mutation non-sens). Douze patients sur 17 présentant des signes associés de dysplasie ectodermique étaient porteurs de mutations dans le gène *WNT10A* dont 7 avaient des mutations bialléliques (3 patients avaient deux mutations faux sens, 3 patients étaient hétérozygotes

composites pour une mutation faux-sens et une mutation non-sens et un était homozygote pour une mutation non-sens).

Le patient présentant le nombre le plus important d'agénésies dentaires (26 dents manquantes) était porteur d'une mutation non-sens c.321C>A (p.Cys107Ter) à l'état homozygote dans le gène *WNT10A*.

Ces résultats ont été répliqués plusieurs fois.<sup>104-110</sup> Depuis ces publications, il est considéré que les mutations monoalléliques ou bialléliques du gène *WNT10A* sont associées à un vaste spectre de pathologies allant de dysplasies ectodermiques bien reconnaissable à des agénésies dentaires isolées dont le nombre est très variable.

## **5 Tentatives de corrélation génotype-phénotype**

Pour expliquer une partie de cette grande variabilité phénotypique entre les patients, plusieurs auteurs ont recherché l'existence de corrélations génotype-phénotype.

Tziotzios *et al.* n'ont pas retrouvé de corrélation entre la position des mutations connues dans *WNT10A* et le type de manifestation clinique (SSPS, OODD, dysplasie ectodermique hypohidrotique, agénésies dentaires isolées).<sup>111</sup>

Par contre il a été suggéré par Van Den Boogaard dans son article de 2012 que les patients porteurs de mutations bialléliques dans le gène *WNT10A* avaient un tableau clinique plus sévère que les patients porteurs de mutations monoalléliques.<sup>103</sup>

Concernant le phénotype dentaire précis des patients mutés, Arzoo *et al.* ont montré pour la première fois, à partir d'une série de 102 patients dont 26 étaient mutés dans le gène *WNT10A*, que les patients présentant des mutations bialléliques présentent

plus d'agénésies dentaires que les patients porteurs d'un seul allèle muté. Ils notent également que les molaires maxillaires et mandibulaires et les incisives centrales mandibulaires sont significativement plus souvent absentes chez les patients porteurs de mutations bialléliques que chez les patients porteurs de mutations monoalléliques.<sup>106</sup> Par la suite, il a été décrit une atteinte dentaire plus sévère chez les patients hétérozygotes composites que chez les homozygotes, sans différencier le type de mutations.<sup>110</sup>

Les mutations dans *WNT10A* semblent affecter plus les dents permanentes que les dents temporaires.<sup>87,110</sup> Cependant, il a été suggéré que la présence d'agénésies ou d'anomalies de forme de quelques dents temporaires (de 2 à 3 agénésies par patients, affectant le plus souvent les incisives latérales maxillaires et mandibulaires) associées à une oligodontie sévère touchant les dents permanentes et des signes mineurs de dysplasie ectodermique permettait de sélectionner avec une grande spécificité les patients porteurs de mutations bialléliques.<sup>109</sup>

Les anomalies de forme des incisives en particulier ont été décrites comme relativement fréquente (coniques pour 26.8% des cas), de même que les cas de microdonties (24.3%) aussi bien chez les patients porteurs de mutations mono que bialléliques de *WNT10A*.<sup>110</sup>

En l'état des connaissances, il semble donc ne pas avoir de mutation associée spécifiquement à un phénotype d'OODD, de SSDS ou oligodontie isolée. Par contre, le tableau clinique est en moyenne plus sévère chez les patients porteurs de deux mutations que chez les hétérozygotes.

## 6 Pénétrance incomplète et facteurs de susceptibilité

Outre la grande variabilité d'expression des mutations dans le gène *WNT10A* qui ne semble pas pouvoir être expliquée à elle seule par des corrélations génotype-phénotype,<sup>91,111</sup> la pénétrance incomplète des mutations dans le gène *WNT10A* à l'état hétérozygotes est bien documentée.<sup>87,103</sup>

En particulier, la mutation de *WNT10A* la plus fréquente, la c.682T>A (p.Phe228Ile) pose question. Elle a été fréquemment rapportée à l'état hétérozygote chez des patients symptomatiques.<sup>87,107</sup> Elle touche un acide aminé très conservé au cours de l'évolution et est prédite délétère par les analyses *in silico* (SIFT, Polyphen2 et Mutation Taster). Cependant, elle est retrouvée à l'état hétérozygote chez plus de 2% des sujets dans la population générale. Aucune étude fonctionnelle de cette mutation n'a été réalisée à notre connaissance.

La question de la fréquence de ce variant dans la population générale a justement été abordée par Mues *et al.* en 2014, qui proposait qu'un avantage sélectif d'apparition récente dans l'évolution l'aurait favorisé par rapport à l'allèle sauvage malgré son impact sur le développement dentaire.<sup>107</sup> Van Den Boogaard *et al.* (2012) proposait également que la présence de ce variant à l'état hétérozygote chez 2% des individus pourrait expliquer jusqu'à 50% des hypodonties peu sévères fréquentes dans la population générale.<sup>103</sup> En effet, les individus inclus dans les bases de données les plus communément utilisées, dont Exac, sont triés sur leurs données phénotypiques pour exclure les cas de déficience intellectuelle ou de pathologies graves de l'âge pédiatrique,<sup>112</sup> mais pas les hypodonties, et on ne peut pas exclure la présence d'agénésies dentaires chez ces cas « contrôle ».

Si l'on considère néanmoins ce type de population comme contrôle, il se dégage une forte association entre les agénésies dentaires et le variant c.682T>A (p.Phe228Ile), avec un Odds ratio calculé à 17.9 ( $p < 0.05$ ).<sup>103</sup> Cet Odds ratio a été estimé ensuite, en prenant pour groupe contrôle une population de 178 sujets sans agénésie dentaire, à 30 pour l'oligodontie et 5 pour des phénotypes plus frustes comme l'agénésie isolée d'une incisive maxillaire latérale.<sup>113</sup>

L'hypothèse que le variant c.682T>A (p.Phe228Ile) n'était peut-être en réalité pas le variant causal impliqué dans les agénésies dentaires mais pourrait être en déséquilibre de liaison avec celui-ci a été formulée par Mues et al. Ils ont recherché sans succès des variants dans les régions codantes de *WNT6*, un gène codant pour un autre ligand Wnt situé à quelques kilobases de *WNT10A*, en déséquilibre de liaison avec la c.682T>A (p.Phe228Ile). Cependant, à notre connaissance, aucune étude de ce type n'a porté sur des régions non-codantes.<sup>107</sup>

L'exemple de la mutation c.682T>A (p.Phe228Ile) illustre donc bien cette pénétrance incomplète des mutations du gène *WNT10A* dont les causes sont encore inconnues.

Par ailleurs, des polymorphismes de *WNT10A* ont été associés à différents traits touchant aux dérivés ectodermiques par des études d'association de type GWAS. Des combinaisons de polymorphismes d'*EDAR* et de *WNT10A* permettraient d'expliquer 6% de la variance de la variance de la taille des couronnes dentaires dans différentes populations, seraient associés à des particularités morphologiques des cheveux et des différences de morphologie dentaire entre des populations d'origine géographique différente.<sup>114</sup> Un polymorphisme du gène *WNT10A*, rs7349332 a également été associé à l'alopécie androgénétique ( $p = 3.55 \times 10^{-15}$ ).<sup>115</sup>

## 7 Multigénisme

Parmi les différents facteurs susceptibles d'expliquer la pénétrance incomplète et l'expressivité variable des mutations dans le gène *WNT10A*, le digénisme a été évoqué à plusieurs reprises dans la littérature.

He *et al.* rapportent en 2013, un patient porteur d'oligodontie non syndromique présentant un variant dans *WNT10A* et dans *EDA*.

Ils rapportent également 4 patients avec oligodontie et signes de dysplasie ectodermique présentant un variant dans *WNT10A* et dans *EDA*.<sup>105</sup>

Salvi *et al.* en 2016 rapportent deux patients apparentés atteints d'hypodontie ayant chacun un variant dans *WNT10A* et dans *EDARADD*.<sup>108</sup>

Ces observations ne concernent pour l'instant que quelques cas et aucune étude fonctionnelle n'a été réalisée à notre connaissance. Cependant, avec le développement des analyses de panels de gènes, il est probable que ces situations de mise en évidence de variants dans plusieurs gènes de dysplasie ectodermique ou d'oligodontie chez le même patient deviennent plus fréquentes et permettent le développement de cette thématique de recherche.

## 8 Phénotype neuro-développemental et psychiatrique ou vasculaire

Dans une série récente, Tardieu *et al.* rapportent, sur 41 patients mutés, un cas de schizophrénie et deux cas de déficience intellectuelle. Par ailleurs, ils rapportent un cas d'athérome aortique sévère précoce chez une patiente de 38 ans.

## **PARTIE III : Hétérogénéité génétique des oligodonties syndromiques et non syndromiques**

Nous avons vu le grand nombre de syndromes regroupés sous le terme de dysplasie ectodermique. De nombreux gènes ont été impliqués dans ces pathologies. En ce qui concerne les oligodonties isolées, la majorité des patients atteints ont au moins une mutation dans le gène *WNT10A*. Cependant, cette affection semble très hétérogène au plan génétique, les mutations dans les autres nombreux gènes impliqués n'expliquant qu'une faible proportion des cas. Mis à part *WNT10A*, les gènes impliqués à ce jour dans des oligodonties isolées sont :

### **1. *MSX1* [MIM 142983]**

Des mutations hétérozygotes de *MSX1* ont été impliquées dans des oligodonties isolées avec ou sans fente labiale ou labiopalatine. Des mutations ont également été impliquées dans le syndrome de Witkop ou tooth and nail syndrome (MIM#189500) caractérisé par une oligodontie autosomique dominante et une dysplasie unguéale. L'atteinte des premières prémolaires maxillaires est fréquente.<sup>116</sup>

### **2. *PAX9* [MIM 167416]**

Des mutations hétérozygotes dans le gène *PAX9* ont été rapportées dans des familles d'oligodontie isolée affectant particulièrement les molaires permanentes, mais aussi les secondes prémolaires et les incisives centrales mandibulaires.<sup>117</sup>

### **3. Membres de la voie de signalisation EDA EDAR EDARADD**

#### **3.1 EDA** [MIM 300451]

Des mutations faux-sens dans le gène *EDA* ont été décrites associées à des phénotypes d'oligodontie isolée chez les garçons et en général d'hypodontie chez les filles.<sup>118</sup> Les dents les plus touchées sont les incisives latérales des quatre quadrants et les incisives centrales mandibulaires.<sup>119</sup> Les mutations impliquées entraîneraient une diminution de l'activité de la voie EDA EDAR EDARADD alors que celles responsables de dysplasie ectodermique anhidrotique l'aboliraient entièrement.<sup>120</sup>

#### **3.2 EDARADD** [MIM 606603]

Une mutation a été rapportée dans le gène *EDARADD* à l'état hétérozygote chez un patients sans dysplasie ectodermique chez qui 3 molaires et 3 prémolaires étaient absentes.<sup>121</sup>

#### **3.3 IKBKG (an. NEMO)** [MIM 300248]

Des mutations du gène *IKBKG* ont initialement été impliquées dans l'incontinentia pigmenti [MIM 300248], puis dans des dysplasies ectodermiques avec déficit immunitaire. Deux patients de sexe masculin ont été rapportés ne présentant qu'une agénésie de quelques dents permanentes et un déficit immunitaires. L'un d'eux avait des incisives coniques.<sup>122</sup>

#### **3.4 EDAR**

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucun patient rapporté à ce jour avec des mutations dans *EDAR* présentant des agénésies dentaires isolées.

## 4. Membres de la voie de signalisation Wnt

### 4.1 *WNT10B* [MIM 601906]

Comme nous l'avons décrit, *WNT10B* est un autre ligand de la voie Wnt dont l'expression temporo-spatiale est très similaire à *WNT10A* lors du développement dentaire. Quatre cas index ont été rapportés à ce jour ayant une oligodontie liée à des mutations hétérozygotes dans *WNT10B*. Chez ces patients, les incisives latérales étaient les dents les plus fréquemment touchées et certains présentaient également des cheveux épars et une peau sèche.<sup>123</sup>

### 4.2 *LRP6* [MIM 603507]

LRP6 est le co-recepteur des ligands *WNT10A* et *WNT10B*. Quatre cas index porteurs d'une mutation hétérozygote de *LRP6* avec un phénotype d'oligodontie isolée autosomique dominante ont été décrits.<sup>124</sup>

### 4.3 *AXIN2* [MIM 604025]

Les mutations hétérozygotes d'*AXIN2* ont été impliquées dans une forme d'oligodontie sans signes de dysplasie ectodermique associés mais avec une polypose colique avec prédisposition aux cancers colorectaux.<sup>55,121</sup>

### 4.4 *GREM2* [MIM 608832]

GREMLIN2 est un antagoniste de BMP, et présente une homologie de séquence avec des antagonistes connus de la voie Wnt. Son expression serait favorisée par l'activation de la voie Wnt canonique.<sup>125,126</sup> Des mutations hétérozygotes de *GREM2* ont été rapportées chez sept patients atteints d'oligodontie avec une atteinte prédominant sur les incisives latérales maxillaires ou mandibulaires et plus rarement

des canines ou des secondes molaires maxillaires. Une mutation été héritée d'un parent asymptomatique.<sup>127</sup>

#### **4.5 *SMOC2* [MIM 607223]**

Une famille consanguine pakistanaise a été rapportée avec un phénotype d'oligodontie et de microdontie autosomique récessive causé par une mutation homozygote dans le gène *SMOC2*.<sup>128</sup>

#### **4.6 *KRT17* [MIM 148069]**

Des mutations de *KRT17* codant pour la kératine 17 ont été impliquée dans deux pathologies dermatologiques rares : la pachyonychie congénitale de type 2 et les stéatocystomes multiples. Une mutation hétérozygote de *KRT17* a également été mise en évidence dans une famille qui présentait, avec une transmission autosomique dominante, des agénésies de dents permanentes associées à des stéatocystomes multiples, qui sont des lésions du derme qui prédominent dans les régions riches en glandes sébacées (torse, visage, plis) apparaissant comme des kystes, papules ou nodules de couleur jaune, asymptomatiques et qui peuvent se rompre dans le derme en laissant une cicatrice.<sup>129</sup>

## **PARTIE IV : Contexte de la réalisation des analyses génétiques dans le cadre des agénésies dentaires en France**

Les formes sévères de dysplasie ectodermique hypohidrotique liées aux gènes de la voie EDA-EDAR-EDARADD sont étudiées depuis de nombreuses années.

Un impact thérapeutique réel existe. En effet, en dehors des soins dentaires, l'hypohidrose peut entraîner des accès d'hyperthermie associés à une morbi-mortalité non-négligeable et dont le pronostic peut être amélioré par un diagnostic précoce de la pathologie.<sup>130</sup>

Des diagnostics prénataux ont été réalisés et des interruptions médicales de grossesses acceptées par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal dans le cadre de ce type de pathologies qui entraîne, avec une forte probabilité chez les patients mutés, des manifestations cliniques qui restent d'une particulière gravité et incurables au moment du diagnostic.

Les questions sont différentes pour les patients atteints d'oligodontie isolée, et en particulier les patients mutés dans le gène *WNT10A*. Il n'y a à notre connaissance aucun cas décrit d'hyperthermie majeure décrite chez des patients mutés dans le gène *WNT10A*, et les signes de dysplasie ectodermique sont en général au deuxième plan. L'oligodontie peut être sévère et nécessiter des traitements chirurgicaux et orthodontiques lourds. Cependant, la pénétrance des mutations semble faible et il semble y avoir une grande variabilité d'expression, ce qui rend le conseil génétique difficile.

Les conditions de prise en charge du traitement des oligodonties par l'Assurance Maladie sont soumises à une réglementation particulière.

Chez l'enfant, le remboursement par l'Assurance Maladie de la prise en charge des agénésies dentaires multiples est règlementé par la décision du 3 avril 2007 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie, publiée au journal officiel le 27/06/2007. Elle impose un certain nombre de conditions dont le diagnostic d'une « maladie rare dont l'agénésie d'au moins 6 dents à l'arcade mandibulaire, non compris les dents de sagesse avec la pose de deux implants à quatre maximum dans la région antérieure mandibulaire après échec ou intolérance de la prothèse conventionnelle. »

S'il est bien fait mention du diagnostic d'une maladie rare, il n'est pas mentionné de consultation dans un centre de génétique médicale.

Chez l'adulte, la décision du 28 septembre 2011 de l'Union des Caisses d'Assurance Maladie relative à la liste des actes et des prestations pris en charge par l'Assurance Maladie, parue au journal officiel du 10/12/2011 stipule les conditions suivantes.

« -L'agénésie d'au moins 6 dents permanentes non compris les dents de sagesse.

-dont l'une au moins des dents absentes est la : 17, 16, 14, 13, 11, 21, 23, 24, 26, 27, 47, 46, 44, 43, 42, 41, 31, 32, 33, 34, 36, 37.

-Le diagnostic de maladie rare doit être confirmé par un généticien ou un praticien d'un centre de référence ou de compétence maladie rare. »

Ce dernier point motive la plupart des consultations de génétique médicale pour oligodontie, dans le but d'accéder au remboursement des soins dentaires. Le terme maladie rare est intéressant, car il n'implique pas forcément la réalisation d'analyses génétiques, et il n'y a pas de référence explicite dans le texte pour définir ce terme.

L'Union Européenne définit les maladies rares comme « des conditions accompagnées d'une importante mortalité ou morbidité au long cours dont la prévalence est tellement faible (inférieure à 5 sur 10000) que des efforts spéciaux et combinés sont nécessaires à la prévention de leur morbidité ou de leur mortalité précoce ou périnatale et à la prise en charge de la réduction considérable de la qualité de vie ou du potentiel socio-économique des individus. »<sup>131</sup>

La prévalence des agénésies d'au moins 6 dents permanentes à l'exclusion des troisièmes molaires a été estimée dans la méta-analyse la plus importante sur le sujet à 2.6% des patients atteints d'hypodontie ou d'oligodontie, qui eux même représenteraient 2.2 à 7.6% de la population en fonction du sexe et de l'origine géographique.<sup>72</sup> Le simple fait de présenter l'agénésie de 6 dents permanentes ou plus représenterait donc une condition accompagnée d'une morbidité importante et dont la prévalence pourrait être estimée entre 0.6 et 2/1000.

Si effectivement il est probablement possible de mettre en évidence au moins une mutation dans le gène *WNT10A* chez environ 50% de ces patients, plus de 2% des individus dans la population générale portent à l'état hétérozygote la mutation c.682T>A (p.Phe228Ile).

Par conséquent, les patients atteints d'oligodontie sévère quelle qu'en soit la cause ont une maladie rare. Par contre, les mutations dans le gène *WNT10A* pourraient être relativement fréquentes. L'absence de mutation dans le gène *WNT10A* ou les autres gènes d'oligodontie ne devrait donc pas empêcher de poser le diagnostic de maladie rare chez ces patients.

Par ailleurs, dans ce contexte où la recherche d'un conseil génétique n'est pas la demande initiale des patients, il semble primordial de disposer d'une information

claire et de ne pas induire d'inquiétude sur leur propre pronostic ou celui de leur descendance qui ne soit fondée sur des preuves.

C'est pour ces raisons cliniques pratiques qu'il est important de documenter sur le phénotype, la pénétrance et la variabilité d'expression de cette pathologie et vérifier la présence ou non de manifestations extra-ectodermiques qui ont pu être évoquées dans la littérature.<sup>110</sup>

## **PARTIE V : Analyse du gène *WNT10A* dans une cohorte de 413 cas index atteints d'agénésies dentaires multiples et de 190 apparentés : revue des phénotypes et des génotypes**

Je présente dans cette partie les résultats de mon étude sous la forme d'un manuscrit en anglais.

Les agénésies des dents permanentes sont des malformations fréquentes chez l'Homme, elles sont classées en deux classes de sévérité en fonction du nombre de dents permanentes atteintes sans compter les troisièmes molaires. L'hypodontie est définie par l'agénésie de six dents ou moins, et l'oligodontie par l'agénésie de plus de six dents. Les hypodonties et oligodonties peuvent être associées à des anomalies du développement d'autres structures dérivées de l'ectoderme que sont, entre autres, les glandes sudoripares, les follicules pileux et les ongles, rentrant alors dans le cadre nosologique des dysplasies ectodermiques. L'analyse d'une grande série de 413 cas index atteints d'hypo ou d'oligodontie et de 190 apparentés, nous a permis de décrire 395 individus porteurs d'au moins une mutations dans le gène *WNT10A*, dont 227 cas index. Chez ces derniers, les mutations récurrentes c.682T>A (p.Phe228Ile) et c.321C>A (p.Cys107Ter) sont largement les plus fréquentes, représentant respectivement 68% (251/370) et 9% (35/370) des allèles mutés. En nous appuyant sur la description du phénotype de ces patients, nous étudions le patron des agénésies dentaires qu'ils présentent, nous montrons la grande variabilité d'expression de la pathologie même si l'on retrouve une corrélation entre le nombre de mutations, le nombre d'agénésies dentaires et la présence de signes de dysplasie ectodermique. Nous montrons également un lien entre le type de mutation, faux-sens ou tronquante, et le nombre d'agénésies dentaires. Par ailleurs nous confirmons la

pénétrance incomplète des mutations de WNT10A, même lorsqu'elles sont bialléliques, et en donnons une estimation.

## ***WNT10A* mutations: refining genotype, phenotype, penetrance, clinical variability, and inheritance manner**

### **ABSTRACT**

The agenesis of several teeth is a prevalent malformation in human. Hypodontia is defined by the agenesis of six teeth or less, whereas oligodontia refers to the agenesis of more than six teeth, excluding the third molars. Hypodontia and oligodontia can be associated with defects in the development of other ectodermal structures such as hairs, sweat glands and nails, defining the spectrum of ectodermal dysplasias. Mutations in *WNT10A* are known as a major cause of oligodontia with or without associated ectodermal dysplasia signs. Based on the analysis of a large series of 413 probands with hypo or oligodontia and 190 of their relatives, we report 395 subjects with mutations in the gene *WNT10A*. We found a mutation in *WNT10A* in 227 of the 413 probands, among which two recurrent mutations the c.682T>A (p.Phe228Ile) and c.321C>A (p.Cys107Ter) are respectively involved in 178 and 33 unrelated probands and families. We show a pattern of tooth agenesis in patients with *WNT10A* mutations and a broad phenotypic variability despite a correlation between the number of mutations, the number of tooth agenesis and the presence of ectodermal signs. We show a link between the type of mutation, defined as truncating or missense, and the number of tooth agenesis. We confirm the incomplete penetrance of *WNT10A* mutation with an estimate of the penetrance and report several asymptomatic cases with biallelic mutations.

## INTRODUCTION

Human physiologically develop 32 permanent teeth through a series of complex interactions between ectodermal tissue and mesenchymal cells coming from neural crest cells.<sup>8</sup> The number of tooth agenesis out of 28 permanent teeth, excluding the third molars which can be missing in a fifth of the population,<sup>132</sup> defines hypodontia and oligodontia respectively as the agenesis of 6 permanent teeth or less, and more than 6 permanent teeth.<sup>70,71</sup> Their combined prevalence was estimated to range from 2.2% to 6.9% depending on the gender and ancestry with a decrease in prevalence with the number of agenesis.<sup>72</sup>

Hypodontia and oligodontia can be associated with abnormalities in other ectodermal derivatives sharing common processes in their early stages of development (sweat glands, hairs, nails, mammary glands),<sup>1</sup> defining the spectrum of ectodermal dysplasias.<sup>77</sup>

Mutations in *WNT10A* [MIM 606268], an ectoderm secreted ligand of the Wnt pathway which has a pivotal role in the development of ectodermal structures,<sup>62</sup> were first identified as causative for distinctive autosomal recessive ectodermic dysplasia phenotypes, the odonto-onycho-dermal dysplasia OODD [MIM 257980]<sup>83</sup> and the Schopf-Schulz-Passarge syndrome [MIM 224750].<sup>87</sup> They were also subsequently documented as a major cause of multiple teeth agenesis of various severities with or without minor signs of ectodermal dysplasia.<sup>87,91,100,101,103,104,106,110,133</sup> In addition to this variable expressivity, an incomplete penetrance for the heterozygous carriers was described,<sup>87,100</sup> along with an apparent broad diversity of inheritance modes ranging from autosomal recessive to autosomal dominant with incomplete penetrance<sup>87,100,101,110</sup> with a trend for more severe phenotypes in patients with biallelic mutations.<sup>100</sup> Another layer of complexity was highlighted by the fact that the

most frequent *WNT10A* mutation, c.682T>A (p.Phe228Ile), though strongly associated with oligodontia with a previously estimated odds ratio between 17.9 and 30,<sup>103,113</sup> is also present in a heterozygous state in more than 2% of the individuals in the general population.<sup>112</sup>

In order to add new insights regarding phenotype, genotype and genotype-phenotype correlation, and inheritance manner associated with *WNT10A* mutations, we report herein a cohort of 413 probands displaying hypodontia or oligodontia with or without various signs of ectodermal dysplasia and 190 relatives screened for mutations in *WNT10A*.

## PATIENTS AND METHODS

### 1- Patients

All the patients and their relatives referred to the University Hospital of Toulouse from 2011 to 2017 for *WNT10A* mutation screening were retrospectively selected. This cohort of patients consists of 445 unrelated index cases. Proband that were found harboring mutations in other genes leading to oligodontia/ectodermal dysplasia (n=32) were discarded, thus 413 probands were included. When available, the genetic status and clinical description of the relatives of the *WNT10A* mutated probands were retrieved.

This study being multi-centric, clinical data were collected through standardized questionnaires completed by the medical geneticists referring the patient. (See supplemental data questionnaire). The presence of tooth agenesis was evaluated by clinical examination and dental radiographs. The agenesis of the third molars was not taken into account. Teeth were numerated using the international tooth numbering system. We retrieved precise information regarding the number of missing teeth, their position, the presence of associated ectodermal signs (hair, nails and sweat glands), and developmental delay in 285/413, 188/413, 390/413, and 135/413 of the probands respectively and 97/190, 20/190, 55/190 and 2/190 of the relatives.

The main potential confounding factors we identified in the literature were the young age of the patients in which the number of agenesis might be overestimated when a dental development delay is associated to hypodontia,<sup>134</sup> and the gender.<sup>72</sup> We controlled that no significant difference in the number of tooth agenesis across genders and the age classes, defined as less than 10 years old compared to at least

10 years old, existed in the cohort of 413 probands.(Supplementary table 1, Supplementary Figures 1).

## 2- Mutation screening

The coding exons and flanking intronic regions of *WNT10A* were amplified using previously published primers.<sup>101</sup> The PCR fragments were purified on columns (QIAquick PCR Purification Kit, Qiagen, Hilden, Germany) and sequenced with BigDye™ Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA). Sequences were analyzed with the Seqscape software (ThermoFisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA). The transcript NM025216 was used as reference. The first nucleotide of the ATG initiation codon was numbered +1 for the nomenclature of sequence variants. The sequence variants were assessed for pathogenicity using *in silico* prediction software (Mutation Taster, Polyphen 2, SIFT) and the sequencing databases (Exac).<sup>112</sup>

## 3- Statistical analysis

Contingency tables for presence or absence of ectodermic dysplasia signs or neurodevelopmental phenotypes dependent on different genotypes were analyzed using Fisher exact test. Comparisons of the number of tooth agenesis across independent populations of different genotypes were analyzed using unpaired two tailed Wilcoxon-rank sum test. The alpha risk was set at 0.05. R4.3.1 modules ggplotR, ggplot2 and the Bioconductor package TrackViewer were used for the statistical analyses and the conception of figures.

## RESULTS

### 1- Molecular analysis

#### a. Mutation detection rate

Molecular analyses led to the identification of at least one *WNT10A* mutation in 227/413 index cases (55%) and in 168/190 relatives. One hundred and forty four probands had two mutations. Among them, the mutation c.682T>A (p.Phe228Ile) was found to be homozygous in 71 probands. In 16/71, the c.682T>A (p.Phe228Ile) was proven to be homozygous by parental studies. We however considered these patients as homozygous for the statistical analyses. The mutation c.321C>A (p.Cys107Ter) was homozygous in 3 probands, the mutations c.62C>G (p.Ala21Gly) and c.311G>A (p.Arg104His) were each homozygous or hemizygous in one proband and the mutations c.283G>A (p.Glu95Lys) and c.511C>T (p.Arg171Cys) were each homozygous in one proband. Sixty-six probands were compound heterozygous for two *WNT10A* mutations including 17 patients compound heterozygotes for the c.321C>A (p.Cys107Ter) and c.682T>A (p.Phe228Ile) mutations. 83 probands had heterozygous mutations.

#### b. Nature of the identified mutations

We identified a total of 52 different mutations, of which 32 were novel, spreading all along the four coding exons of *WNT10A*. (Supplementary figure 2). Among those 52 mutations, 44 were missense mutations (MS) and 8 truncating mutations (TRC) including 4 nonsense mutations, 3 frameshift mutations and one mutation disrupting the initiation codon. The most frequent mutations were the c.682T>A (p.Phe228Ile) and the c.321C>A (p.Cys107Ter) reported respectively in 178/227 and 33/227 unrelated families. A few other mutations occurred in more than 3 families: c.208C>T

(p.Arg70Trp), c.487C>T (p.Arg163Trp), c.493G>A (p.Gly165Arg), c.511C>T (p.Arg171Cys), c.796G>A (p.Gly266Ser). (Supplementary table 2)

### **c. Inheritance of the mutations**

Every time parental analyses were available, they demonstrated that the mutations in probands were inherited, thus we report no *de novo* mutation.

### **2- Phenotypic analysis of probands**

In order to better define the phenotype associated with *WNT10A* mutations, we compared the dental phenotype and the presence of associated ectodermal signs among the patients with or without identified *WNT10A* mutations. (Table1).

	N	Symp.	Asymp.	Percent.	Fisher test	Tooth age.	Percent.	Fisher test	N tooth agenesis			Wilcoxon test	ED signs		Fisher test
									Mean	Median	SD		Present	Absent	
<b>All probands</b>	<b>413</b>	<b>413</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>400</b>	<b>97%</b>		<b>10.6</b>	<b>10</b>	<b>5</b>		<b>129</b>	<b>261</b>	
<b>Probands without mutation</b>	<b>186</b>	<b>186</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>177</b>	<b>95%</b>		<b>9</b>	<b>8</b>	<b>4.5</b>		<b>60</b>	<b>113</b>	
<b>Probands with WNT10A Mutation</b>	<b>227</b>	<b>227</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>223</b>	<b>98%</b>		<b>11.7</b>	<b>11</b>	<b>5.1</b>	<b>****</b>	<b>69</b>	<b>148</b>	<b>32%</b>
<b>1 mutations</b>	<b>83</b>	<b>83</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>81</b>	<b>98%</b>		<b>10</b>	<b>9</b>	<b>4.9</b>		<b>14</b>	<b>65</b>	<b>18%</b>
<b>TRC</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>4</b>	<b>80%</b>		<b>8.75</b>	<b>7</b>	<b>5.7</b>		<b>1</b>	<b>4</b>	<b>20%</b>
c.[321C>A];[=]	4	4	0	100%		3	75%		6	6	2	ns	1	3	25%
<b>MS</b>	<b>78</b>	<b>78</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>77</b>	<b>99%</b>		<b>10</b>	<b>9</b>	<b>4.9</b>	<b>****</b>	<b>13</b>	<b>61</b>	<b>18%</b>
c.[682T>A];[=]	55	55	0	100%		54	98%		10.2	9	4.9		10	43	19%
<b>2 mutations</b>	<b>144</b>	<b>144</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>142</b>	<b>99%</b>		<b>12.9</b>	<b>12</b>	<b>4.9</b>		<b>55</b>	<b>83</b>	<b>40%</b>
<b>MSMS</b>	<b>110</b>	<b>110</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>109</b>	<b>99%</b>		<b>12</b>	<b>12</b>	<b>4.5</b>		<b>36</b>	<b>70</b>	<b>34%</b>
c.[682T>A];[682T>A]	71	71	0	100%		71	100%		12	11	4.4	***	20	49	29%
<b>MSTRC</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>28</b>	<b>100%</b>		<b>16.8</b>	<b>16</b>	<b>5.2</b>		<b>14</b>	<b>12</b>	<b>54%</b>
c.[682T>A];[321C>A]	18	18	0	100%		18	100%		16.3	15	5.6		7	9	44%
<b>TRCTRC</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>5</b>	<b>83%</b>		<b>20</b>	-	-		<b>5</b>	<b>1</b>	<b>83%</b>
c.[321C>A];[321C>A]	3	3	0	100%		3	100%		20	-	-		2	1	67%
<b>Relatives with WNT10A mutations</b>	<b>168</b>	<b>49</b>	<b>119</b>	<b>29%</b>		<b>46</b>	<b>27%</b>		<b>3.1</b>	<b>0</b>	<b>6.3</b>		<b>12</b>	<b>40</b>	<b>23%</b>
<b>1 mutations</b>	<b>145</b>	<b>30</b>	<b>115</b>	<b>21%</b>		<b>28</b>	<b>19%</b>		<b>2.5</b>	<b>0</b>	<b>6.3</b>		<b>6</b>	<b>29</b>	<b>17%</b>
<b>TRC</b>	<b>29</b>	<b>5</b>	<b>24</b>	<b>17%</b>	ns	<b>5</b>	<b>17%</b>	ns	<b>0.2</b>	<b>0</b>	<b>0.6</b>	ns	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0%</b>
c.[321C>A];[=]	23	4	19	17%	****	4	17%	****	0.33	0	0.7	ns	0	4	0%
<b>MS</b>	<b>116</b>	<b>25</b>	<b>91</b>	<b>22%</b>		<b>23</b>	<b>20%</b>		<b>3.1</b>	<b>0</b>	<b>6.9</b>	<b>**</b>	<b>6</b>	<b>23</b>	<b>21%</b>
c.[682T>A];[=]	84	16	68	19%		14	17%		0.9	0	3.2		4	15	21%
<b>2 mutations</b>	<b>23</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>83%</b>		<b>18</b>	<b>78%</b>		<b>6.5</b>	<b>7</b>	<b>5.4</b>		<b>6</b>	<b>11</b>	<b>35%</b>
<b>MSMS</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>75%</b>		<b>12</b>	<b>75%</b>		<b>5.3</b>	<b>4</b>	<b>6.1</b>		<b>3</b>	<b>8</b>	<b>27%</b>
c.[682T>A];[682T>A]	7	5	2	71%		5	71%		4.6	4	4.8		2	3	40%
<b>MSTRC</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>6</b>	<b>86%</b>		<b>7.2</b>	<b>7</b>	<b>5.1</b>		<b>3</b>	<b>3</b>	<b>50%</b>
c.[682T>A];[321C>A]	5	5	0	100%		4	80%		7.2	7	5.1		3	2	60%
<b>TRCTRC</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	-	-		<b>0</b>	-		-	-	-		-	-	-
c.[321C>A];[321C>A]	0	0	-	-		0	-		-	-	-		-	-	-

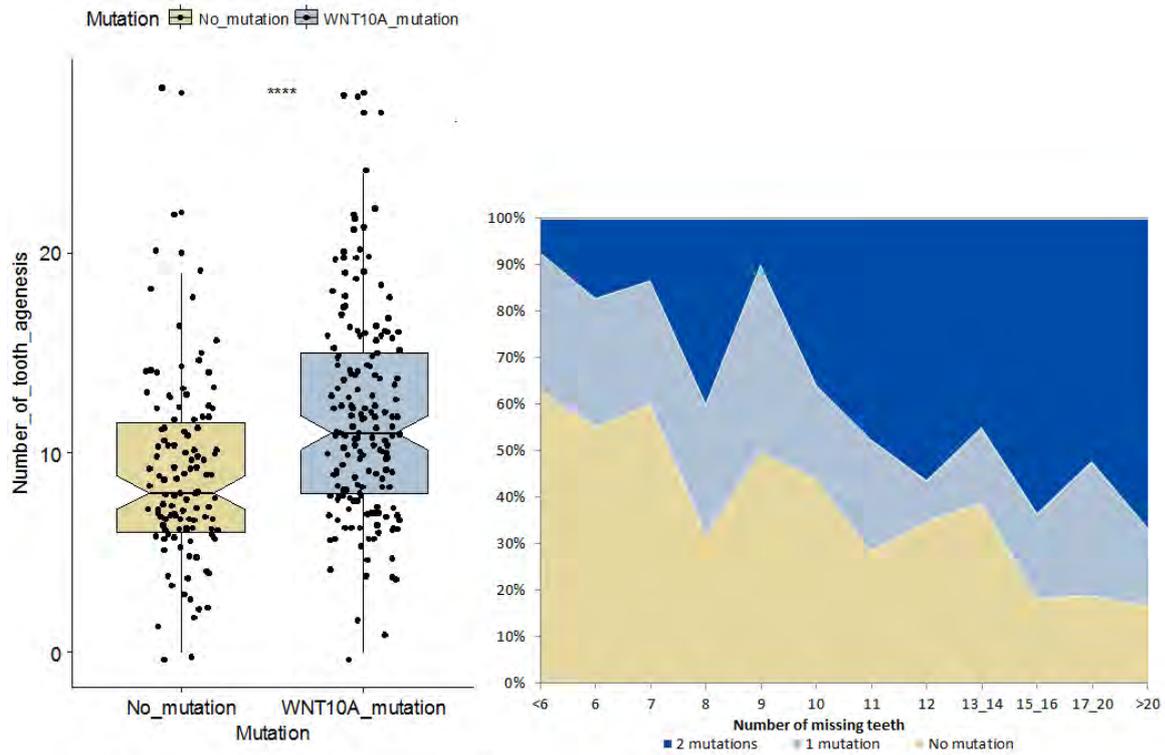
	N	Symp.	Asymp.	Percent.	Fisher test	Tooth age.	Percent.	Fisher test	N tooth agenesis			Wilcoxon test	ED signs		Fisher test	
									Mean	Median	SD		Present	Absent		
<b>All cases probands and relatives</b>	<b>395</b>	<b>276</b>	<b>119</b>	<b>70%</b>		<b>269</b>	<b>68%</b>		<b>12</b>	<b>12</b>	<b>5.5</b>		<b>81</b>	<b>188</b>	<b>30%</b>	
<b>1 mutations</b>	<b>228</b>	<b>113</b>	<b>115</b>	<b>50%</b>		<b>109</b>	<b>48%</b>		<b>6.1</b>	<b>5</b>	<b>6.8</b>		<b>20</b>	<b>94</b>	<b>18%</b>	
<b>TRC</b>	<b>34</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	<b>29%</b>		<b>9</b>	<b>26%</b>		<b>2.1</b>	<b>0</b>	<b>4.4</b>		<b>1</b>	<b>10</b>	<b>9%</b>	
c.[321C>A];[=]	27	8	19	30%	*	7	26%	**	1.6	0	2.7	**	1	7	13%	***
<b>MS</b>	<b>194</b>	<b>103</b>	<b>91</b>	<b>53%</b>		<b>100</b>	<b>52%</b>		<b>6.7</b>	<b>6</b>	<b>6.9</b>		<b>19</b>	<b>84</b>	<b>18%</b>	
c.[682T>A];[=]	139	71	68	51%		68	49%		6.7	6.5	6.9		14	58	19%	
<b>2 mutations</b>	<b>167</b>	<b>163</b>	<b>4</b>	<b>98%</b>		<b>160</b>	<b>96%</b>		<b>12</b>	<b>12</b>	<b>5.5</b>		<b>61</b>	<b>94</b>	<b>39%</b>	
<b>MSMS</b>	<b>126</b>	<b>122</b>	<b>4</b>	<b>97%</b>		<b>121</b>	<b>96%</b>		<b>11.4</b>	<b>11</b>	<b>5</b>		<b>39</b>	<b>78</b>	<b>33%</b>	
c.[682T>A];[682T>A]	78	76	2	97%	ns	76	97%	ns	11.5	11	4.8	*	22	52	30%	ns
<b>MSTRC</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>34</b>	<b>97%</b>		<b>14.6</b>	<b>14</b>	<b>6.5</b>		<b>17</b>	<b>15</b>	<b>53%</b>	
c.[682T>A];[321C>A]	23	23	0	100%		22	96%		13.6	13	6.8		10	11	48%	
<b>TRCTRC</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>100%</b>		<b>5</b>	<b>83%</b>		<b>20</b>	<b>-</b>	<b>-</b>		<b>5</b>	<b>1</b>	<b>83%</b>	
c.[321C>A];[321C>A]	3	3	0	100%		3	100%		20	-	-		2	1	67%	

**Table 1:** Comparison of the proportion of symptomatic and asymptomatic subjects in probands with WNT10A mutations, relatives and in the total population of probands and relatives. P value is indicated as \*:  $p > 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ , \*\*\*\*:  $p < 0.0001$ . ns: non-significant. N: total effective. Symp.: symptomatic, Asymp.: Asymptomatic, Percent.: ratio of symptomatic subjects over the sum of symptomatic and asymptomatic subjects. Tooth age.: at least one tooth agenesis. N tooth agenesis: number of tooth agenesis, ED signs: Associated ectodermal signs. TRC: truncating mutation, MS: missense mutation. The proportions of symptomatic individuals for each group were colored from the lowest (yellow) to the highest (blue) in each column. For each column, the colors of the cells range from yellow for the lowest percentage to blue for the highest percentage.

### a. Dental phenotype

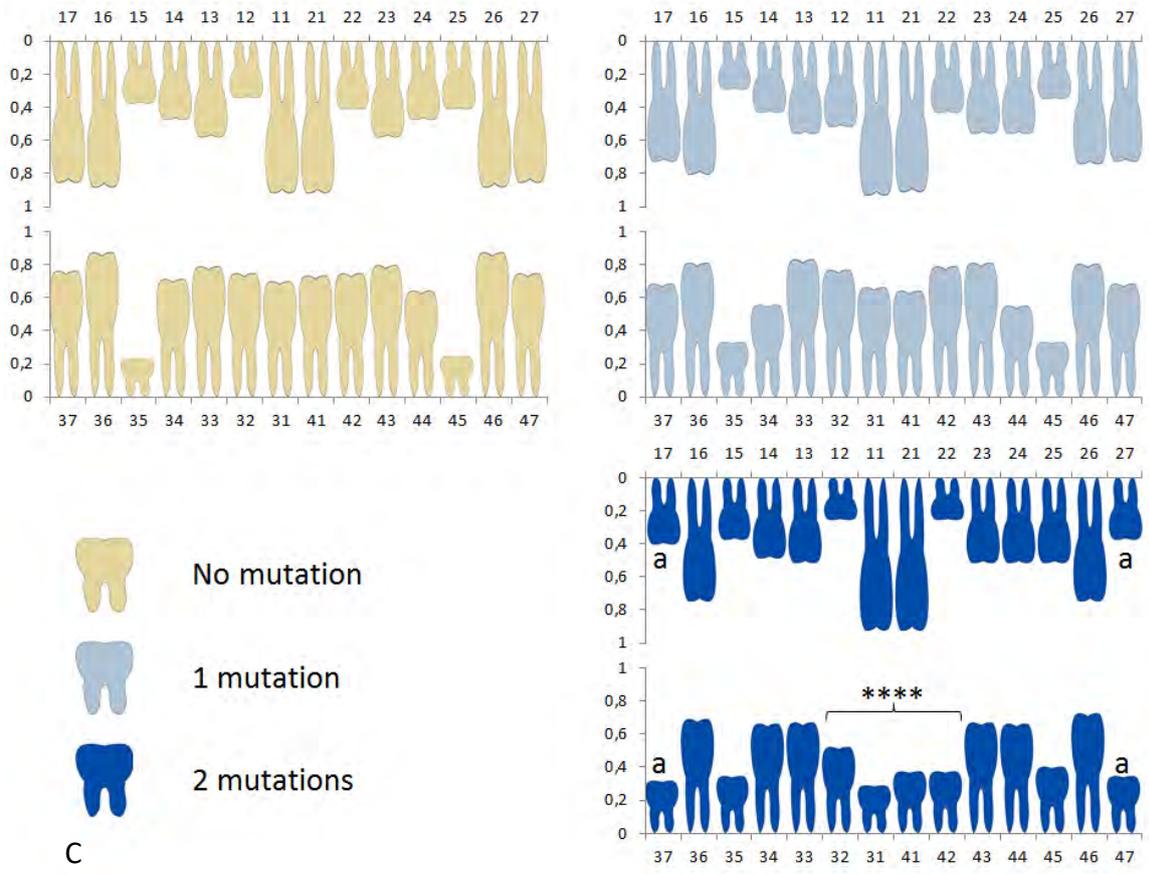
The mean number of tooth agenesis among the 413 patients of this cohort, excluding the third molars was 10.6, the median 10. (Table 1) Signs of ectodermal dysplasia were reported in 129 cases (33%) and absent in 261 cases (67%). 53 patients had 6 tooth agenesis or less, 357 had oligodontia, 3 patients had ectodermal dysplasia signs and tooth shape abnormalities without tooth agenesis. The number of missing teeth was higher for probands with mutations in *WNT10A* (mean 11.7, median 11) compared to the ones without mutations (mean 9, median 8) ( $p=2.9 \cdot 10^{-6}$ ) (Figure 2A). The chances of finding mutations seemed to increase with the number of tooth agenesis. (Figure 2B) As suggested in previous studies<sup>106</sup> a tooth agenesis pattern was identified (Figure 2C) which is quite similar in *WNT10A* mutated and non-mutated patients. (Figure 2C) The second premolars in the four quadrants and upper lateral incisors are the most frequently affected teeth (Figure 2C).

Finally, it has previously been postulated that the number of missing teeth could be higher in female than in male.<sup>87</sup> We retrieved the number of missing teeth in 80 males and 89 females from the 227 mutated probands. We did not observe any statistically significant difference in the number of missing teeth between the *WNT10A* mutated female and male cases whatever the number of *WNT10A* mutations (monoallelic or biallelic) ( $p=0.94$ ). Indeed, the mean number of missing teeth in the individuals with one *WNT10A* mutation was 9.8 in females, compared to 10.1 in males ( $p=0.68$ ), and the mean number of missing teeth in individuals with two *WNT10A* mutations was 12.7 in females compared to 13.1 in males ( $p=0.74$ ). (Supplementary Figure 3)



A

B



C

**Figure1. A.** Comparison of number of tooth agenesis between patients with at least 1 *WNT10A* mutation patients without mutation. \*\*\*\*  $p < 0.001$ . **B.** Percentage of patients with one or two mutations in *WNT10A* given the number of missing teeth. **C.** Pattern of tooth agenesis in patients without mutations, and patients with either one or two mutations. The number of *WNT10A* mutations is indicated by the color of the tooth motives. The upper bar chart represent the upper jaw, the lower bar chart the lower jaw. The position of each tooth given by its number in international numbering system is indicated on the x axis. The probability of presence of each particular tooth in the given population of patients is indicated on the y axis (1 meaning the presence of the tooth in 100% of the patients). \*\*\*\*: comparison between the proportion of absent lower incisors in patients with two mutations vs patients with only one,  $p < 0.0001$ . a: Comparison between the proportion of absent second molars in patients with two mutations vs patients with only one,  $p < 0.0001$

### **b. Ectodermal dysplasia phenotype**

There was no statistically significant difference in the presence or the absence of ectodermal dysplasia signs between *WNT10A* mutated subjects (69/217) and subjects without mutations (60/173) ( $p = 0.59$ ).

### **3- Neurodevelopmental phenotypes**

Information on the psychomotor development was available in 74/227 (33%) probands with mutations in *WNT10A* and 62/186 (33%) patients without mutations. One patient without *WNT10A* mutation had a leukodystrophy and was discarded from the following analyses. Global development delay or intellectual deficiency requiring specific school orientation was observed in 3/74 with mutations in *WNT10A* versus 3/62 patients without mutation ( $p = 0.8$ ). In addition, we observed no statistically significant differences between *WNT10A* mutated patients and non-mutated patients in milder neurodevelopmental phenotypes such as learning difficulties (1/74 vs 5/62,  $p = 0.054$ ), dyspraxia or dyslexia (1/74 vs 1/62,  $p = 0.9$ ), ADHD (2/74 vs 1/62,  $p = 0.66$ ) or isolated motor development delay (2/74 vs 0/62,  $p = 0.19$ ).

#### **4- Genotype-Phenotype correlations in probands**

##### **a. Biallelic *versus* monoallelic mutations**

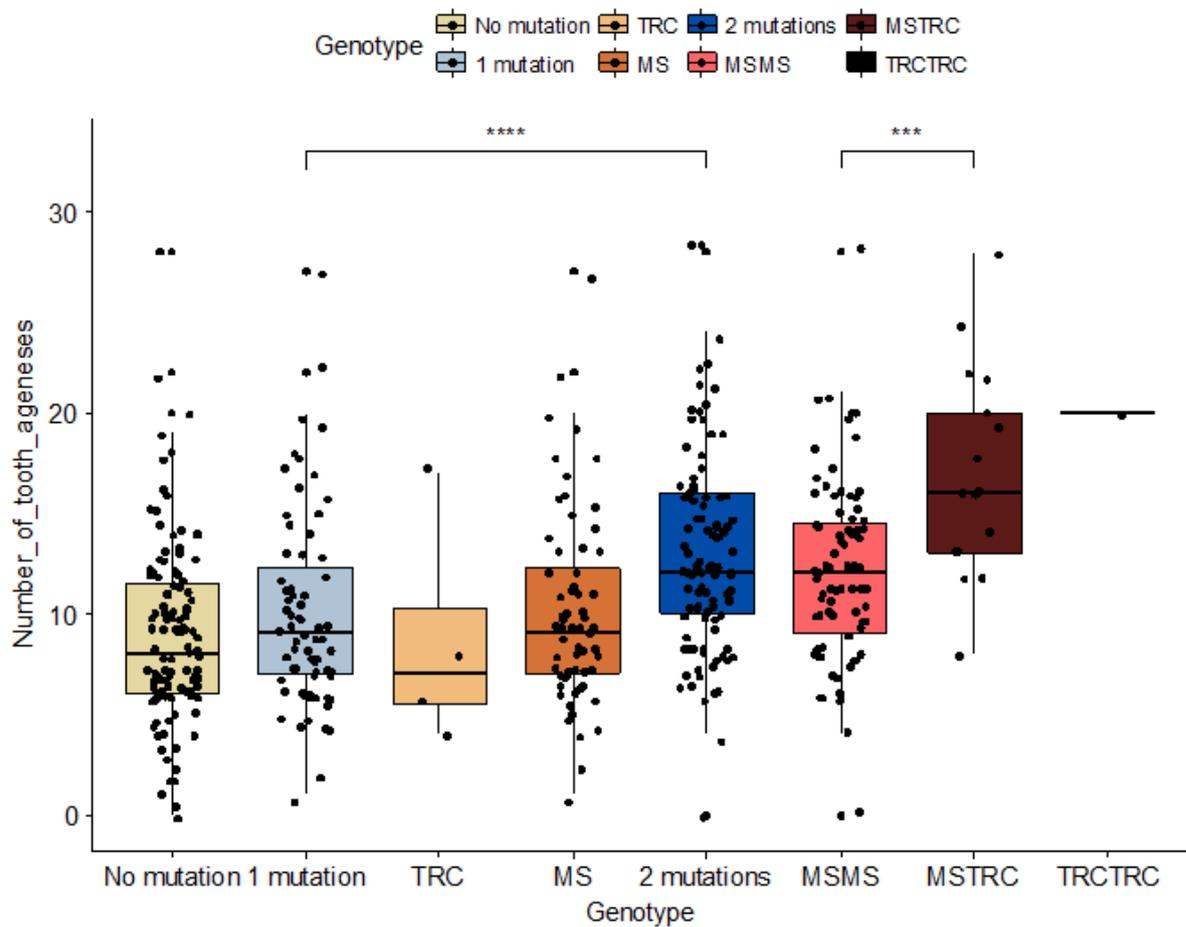
Probands harboring two mutations in *WNT10A* had significantly more tooth agenesis (mean 12.9, median 12, range 0 to 28) than those with only one mutation (mean 10, median 9, range 1 to 27,  $p=3.2 \cdot 10^{-5}$ ) (Figure 2). More precisely, the second molars in the four quadrants and the mandibular incisors are significantly more affected in patients harboring two mutations than in patients harboring only one. (Figure 1C) Considered together, 147/260 second molars were missing in the group with 2 mutations against 48/184 in the group with 1 mutation ( $p=1.949 \cdot 10^{-10}$ ) with an odds ratio of 3.6 95% IC[2.4-5.7]. Taken together 135/260 central or lateral mandibular incisors were missing compared to 46/184 in the group with 1 mutation ( $p=1.08 \cdot 10^{-8}$ ) with an odds ratio of 3.2 95% IC[2.1-5]. No other major difference was found for other tooth classes. There were significantly more patients with signs of ectodermal dysplasia (considering hair, sweat glands and nails) in the group with two mutations (55/138) than in the group with only one mutation (14/79,  $p=0.0007$ ). (Supplementary Figure 4)

##### **b. Truncating *versus* missense mutations**

Patients with one truncating mutation seemed to lack fewer teeth (mean 8.75, median 7) than patients with one missense mutation (mean 10, median 9), but the difference was not statistically significant ( $p=0.41$ ) (Table1, Figure2). The power of this particular statistical analysis might be weak due to the small number of patients with one heterozygous truncating mutation. Patients with two missense mutations lacked fewer teeth (mean 12, median 12) than patients with one truncating and one

missense mutation (mean 16.8, median 16,  $p=0.00053$ ) (Table 1, Figure 2). The number of tooth agenesis was available for only one patient with two truncating mutations who lacked 20 permanent teeth. No statistically significant difference was observed between patients with two missense mutations versus one missense mutation and one truncating mutation.

Regarding ectodermal dysplasia signs, there was no statistically significant difference between the patients carrying one missense mutation versus one truncating mutation, and between the patients with two missense mutations versus one truncating and one missense mutation. There was no statistically significant difference in the presence or absence of ectodermal signs across the groups with different combinations of missense and truncating mutations. (Table 1)



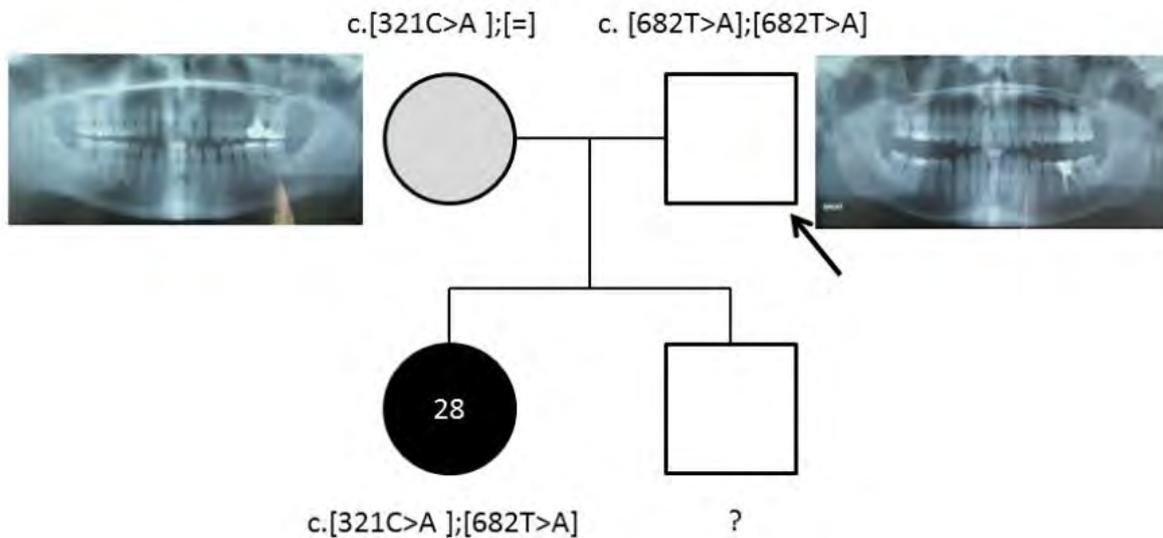
**Figure 2. Number of tooth agenesis across probands with different genotypes.** TRC: Heterozygous truncating mutation, MS: heterozygous missense mutation, MSMS: two missense mutations, MSTRC: one missense mutation and one truncating mutation, TRCTRC: two truncating mutations. \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ , \*\*\*\*:  $p < 0.0001$

## 5- Inheritance patterns

The analysis of 190 relatives from 91/227 families allowed further precisions on the inheritance patterns. 27% (51/190) were declared symptomatic, 26% (49/190) had at least one tooth agenesis with a mean number of tooth agenesis at 2.9 and a median at 0 ranging from 0 to 28. Hair, sweat glands or nails abnormalities were described in 6% (12/190).

The mutations and the phenotypes segregated in families in very different ways. In 51 families, it was compatible with an autosomal recessive inheritance, including 4 cases of pseudo-dominant inheritance. In 6 families, it was compatible with an autosomal dominant inheritance with full penetrance, including 2 families with a semi dominant pattern. An autosomal dominant inheritance with incomplete penetrance was suggested in 14 families. Two families showed either an autosomal dominant inheritance pattern with incomplete penetrance or a *de novo* mutation although no *de novo* mutation was proven in any of the cases. In 14 families, a pattern of dominant inheritance with incomplete penetrance when monoallelic and full penetrance when biallelic was found. We describe the 4 last families in detail.

Surprisingly, we identified biallelic *WNT10A* mutations in 3 asymptomatic relatives. In two unrelated families, the homozygous mutation c.682T>A (p.Phe228Ile) was found in asymptomatic individuals. (Figure3, Supp. Figure 4A) and in a third unrelated family, a subject with the genotype c.[982T>A];[514A>T] was also found asymptomatic (Supp. Figure 4B). The variant c.487C>T did not co-segregate with the phenotype in one family (Supp. Figure 4C).



**Figure 3:** Arrow: Asymptomatic father homozygous for c.682T>A. Black: symptomatic, the number of tooth agenesis is indicated inside the boxes. Grey: minor signs of ectodermal dysplasia. White: asymptomatic. Genotype is indicated when known. ?: WNT10A not analyzed.

## 6- Penetrance estimate of WNT10A mutations

Ninety eight percent of the mutated probands display tooth agenesis which is the main indication for WNT10A analysis. Therefore, in order to precise the penetrance of WNT10A mutations, we thus analyzed the phenotypic data retrieved from 168 mutated relatives. Among twenty-three relatives with two mutations, 83% (19/23) were symptomatic, 78% (18/23) had at least one tooth agenesis and 35% (6/17) had abnormalities of the hair, sweat glands or nails. The mean number of missing teeth was 6.5 and the median 7, ranging from 0 to 17. Among one hundred and forty-five relatives with only one mutation, 21% (30/145) were found symptomatic. 19% had at least one tooth agenesis with a mean of 2.5 and a median at 0, ranging from 0 to 28. 4% (6/35) were reported as having hair, sweat glands, or nail abnormalities. (Table 1).

## **7- Phenotypic variability and incomplete penetrance in probands and relatives with homogenous *WNT10A* genotypes**

In order to study the clinical variability in patients with homogenous *WNT10A* genotypes, we retrieved clinical data of patients and relatives bearing the same recurrent c.682T>A (p.Phe228Ile) mutation at a heterozygous or homozygous state.

We identified 139 patients (55 probands and 84 relatives) with only one heterozygous c.682T>A mutation. Their number of missing teeth range from 0 to 27, mean 6.7, median 6.5. 19% (14/72) had associated ectodermal dysplasia signs. (Table 1)

We also identified 78 patients (71 probands and 7 relatives) with homozygous c.682T>A mutation, including two asymptomatic patients. (Table 1) Their number of missing tooth range from 0 to 28, mean 11.5, median 11. 30% (22/74) had associated ectodermal dysplasia signs. The number of tooth agenesis in homozygous patients was significantly higher than in heterozygous patients ( $p=2.5 \times 10^{-7}$ ). (Supplementary Figure 5)

## DISCUSSION

The cohort presented hereby is the largest described to date for the analysis of *WNT10A* in probands with severe multiple tooth agenesis. This provided us with the statistical power needed to better study the phenotypic spectrum of *WNT10A* mutations and to reveal genotype-phenotype correlations. In addition, it allowed the enrollment of probands' relatives whatever their phenotype including the cases where a milder expressivity or a lack of penetrance would not have led to genotyping.

### 1- Study biases

As the study was multi-centric and most of the data were collected through questionnaires, some clinical data could not be retrieved. As they are usually not taken into account in the definitions of hypo or oligodontia, data on the absence of the third molars was most often not provided and therefore not collected. Precise data on the agenesis of the deciduous teeth and permanent tooth shape abnormalities were provided for a relatively small proportion of the cohort which did not allow further analysis of these features. The ectodermal signs can be very subtle in patients with *WNT10A* mutations. Differences in the assessment of the ectodermal signs could probably vary among physicians. Regarding the developmental delay and learning disabilities section, we considered only the cases for which the development was declared as normal or impaired. A lot of patients (278/413) were excluded from this analysis because of the lack of information on their development. Therefore, the prevalence of developmental delay and learning disabilities in both groups, which is slightly over the one expected in the general population, may be overestimated due to a declaration bias, the psychomotor development being more likely to be mentioned when abnormal.

Finally, as we performed targeted Sanger analysis, we were not able to identify associated mutations in other oligodontia/ectodermal dysplasia genes that may have explained part of the phenotypic variability.

## 2- Mutation detection rate

Molecular analyses led to the identification of at least one mutation in *WNT10A* in 227/413 index cases (55%), a mutation detection rate consistent with previous reports.<sup>101,103</sup>

Among the identified mutations, the variant c.682T>A (p.Phe228Ile) was the most frequent mutation reported in *WNT10A* in patients with syndromic or non-syndromic multiple tooth agenesis, representing 68% (251/370) of the mutated alleles followed by the c.321C>A p.(Cys107Ter), representing 9% (35/370)

Interestingly, a large part (27/52) of the mutations identified in this cohort are present in the general population (Exac database). This observation may argue either for an incomplete penetrance of these mutations as previously described for *WNT10A* mutations, or the presence of dental anomalies in the control population. Indeed, The Exac database is not curated for tooth agenesis, thus some controls may have tooth agenesis or ectodermal dysplasia conditions. This is particularly evident for the c.682T>A (p.Phe228Ile), found in 251/826 alleles from our population of 413 probands, which has an allelic frequency of 0.01273 in control population (Exac database). However, if we consider Exac subjects as controls, there is a strong association between hypo/oligodontia and presence of the c.682T>A mutation with an Odds ratio of 33.9 (95% CI[28.8-39.7],  $p=2.2 \cdot 10^{-16}$ )

### 3- Phenotypes associated with *WNT10A* mutations

The analysis of the data from this cohort demonstrated that even if *WNT10A* mutations were identified at first in well-defined ectodermal dysplasia syndromes such as odonto-onycho-dermal dysplasia and Schopf-Schulz-Passarge syndrome, these severe clinical presentations may reflect only the severe end of the clinical spectrum associated with *WNT10A* mutations, the main phenotype being hypo or oligodontia which can be isolated or associated with minor signs of ectodermal dysplasia.

The pattern of tooth agenesis in patients with one mutation was very close to the one of non-mutated patients. The first tooth to develop for each tooth type is the first incisor, canine, first premolar and first molars. The second teeth of each tooth type may develop from a budding at the posterior part of the previous tooth bud of the same type.<sup>18,20,21,25</sup> It has been shown that the last teeth to form in each class is usually the most affected in tooth agenesis in humans.<sup>27</sup> The same rule seem to apply for patients with mutations in *WNT10A*.

The correlation between the number of tooth agenesis, the presence of ectodermal signs and the number of mutations in *WNT10A* has been reported before in smaller series.<sup>103,106,110</sup> We report that the prevalence of agenesis of second molars and the mandibular incisors increases with the number of mutations in *WNT10A* which is consistent with the data of the literature.<sup>106</sup> This pattern, distinct from the patterns described in the literature for mutations in *PAX9*, *MSX1* and *EDA*. (Supplementary Figure 6).<sup>119</sup> In patients with two *WNT10A* mutations, at least in the maxillary arch, the most affected teeth seem to be the latest to develop, as estimated by the time of the start of mineralization. (Supplementary Figure 5)

When considering the genotypes, it seems that patients with heterozygous truncating mutations have a phenotype, which suggests a mechanism of haploinsufficiency, but with a low penetrance and low severity. Surprisingly, heterozygous missense mutations seem to have a higher penetrance and to cause more severe phenotypes. Subjects with two missense mutations have a more severe tooth agenesis phenotype. However we reported families with asymptomatic subjects with biallelic missense mutations, two of them were homozygous for the c.682T>A. This shows that the penetrance is still incomplete even with biallelic missense mutations of *WNT10A*. Subjects with one truncating mutation and one missense mutation had more missing teeth than patients with two missense mutations. Interestingly, though we did not have enough cases with biallelic truncating mutations for statistical analysis, they are often described in the literature as having severe symptoms.<sup>89,103</sup>

In order to improve genetic counselling in this condition, we described the incomplete penetrance and broad phenotypic variability associated with *WNT10A* mutations. The penetrance can be estimated by the ratio between the symptomatic mutated patients over the total of mutated patients in a population. The estimation of the penetrance obtained considering all the mutated probands and relatives, which is 50% for heterozygous mutations and 98% when two mutations are present (Table1), is an overestimate due to an enrichment of this population in probands who are symptomatic by definition. We consider its estimation on the relatives only, which is 21% in heterozygous patients and 83% in patients with two mutations, as a better indicator of the real penetrance.

This incomplete penetrance could probably be explained by environmental factors, epigenetic factors, and stochastic effects or by multigenism, as it was suggested before.<sup>104,105</sup> However, no current hypothesis explains the cause of the difference in

the penetrance and in the severity of the phenotype between subjects with truncating mutations and missense mutations (c.321C>A and c.682T>A).

It was previously hypothesized that *WNT10A* mutations may be more penetrant in female patients<sup>87</sup>, and that *WNT10A* mutations may be associated with an increase in developmental delay and learning disabilities.<sup>110</sup> From this large cohort we could not confirm these hypotheses. Dental involvement was not statistically different between male and female and there was no association between *WNT10A* mutations and developmental delay and learning disabilities.

## **CONCLUSION**

Taking advantage of the constitution of a large cohort of 413 index cases suffering from multiple tooth agenesis, and the identification of *WNT10A* mutations in more than half of these patients, we were able to describe 32 novel *WNT10A* variants, to precise the dental and extra-dental phenotypes associated with *WNT10A* mutations, and to discuss incomplete penetrance, phenotypic variability and mode of inheritance of these mutations. Even if this cohort allows a better understanding of these points, some questions remain unsolved such as the explanation of the phenotypic variability and the incomplete penetrance particularly observed in heterozygous mutated patients. These latter issues make precise genetic counselling and evaluation of the risk for transmission of dental/ectodermal dysplasia phenotype difficult in the offspring of mutated patients.

**Supplemental data**

**Supplemental data-questionnaire: Physical examination questionnaire for molecular screening of Ectodermal Dysplasias.**

**PATIENT'S IDENTITY:**

Surname.....

Maiden name.....

First name.....

Date of Birth (DD/MM/YY):

Sex:  F  M

Geographical origin of the: - Mother.....

- Father.....

**FAMILIAL DATA:**

Is this patient the proband?  YES  NO

If not, precise the relationship with the proband .....

Was the proband born from a consanguineous union?  YES  NO

Clinical data concerning the parents of the proband (tick the corresponding item):

**Father:**  Teeth anomalies  Hair anomalies  Sweating anomalies

Please precise.....

.....

.....

.....

Other .....

**Mother:**  Teeth anomalies       Hair anomalies       Sweating anomalies

Please precise.....  
.....  
.....  
.....  
Other.....

**Please join a copy of the pedigree.**

**CLINICAL DATA** (tick the corresponding item):

• Sweating anomalies:

- Anhidrosis       Hypohidrosis       Hyperhidrosis  
 Intolerance to heat       Sweating delay

Other.....

• Dental anomalies:

- Anodontia       Hypodontia       Persistent deciduous tooth

Number and location of absent teeth: .....

Teeth shape: .....

Other.....

**Please join dental radiographs.**

• Hair anomalies:

- Thin and brittle hair       Absence of eyebrows and/or eyelashes  
 Hypotrichosis       Rare eyebrows and/or eyelashes  
 Thick hair       Growth hair anomalies

• Nail anomalies:       YES    NO

Please precise .....

.....

.....

.....

• Dysmorphic features:

Frontal bossing

Depressed nasal bridge

Periorbital hyperpigmentation

Everted and prominent lips

Other: .....

.....

• Cutaneous and skin anomalies:

Dry skin

Eczema

Smooth tongue

Palmo-plantar hyperkeratosis

Facial telangiectasia

Erythema/erythroderma

Other: .....

.....

• Miscellaneous:

Immune deficiency:

Humoral immunity.....

Cellular immunity.....

Infection susceptibility (specify the type of infection and the pathogen if known):

Otitis    Rhinitis    Keratitis    Bronchitis

Other: .....

Mammary development anomaly (agenesis, asymmetry...)

Photophobia    Eye fundus anomalies

Anosmia

Eyelid cysts

Malignant or benign skin tumors

Consequences of hypohidrosis, hypodontia...:

.....  
.....  
.....

Other: .....

**PHYSICIAN:**

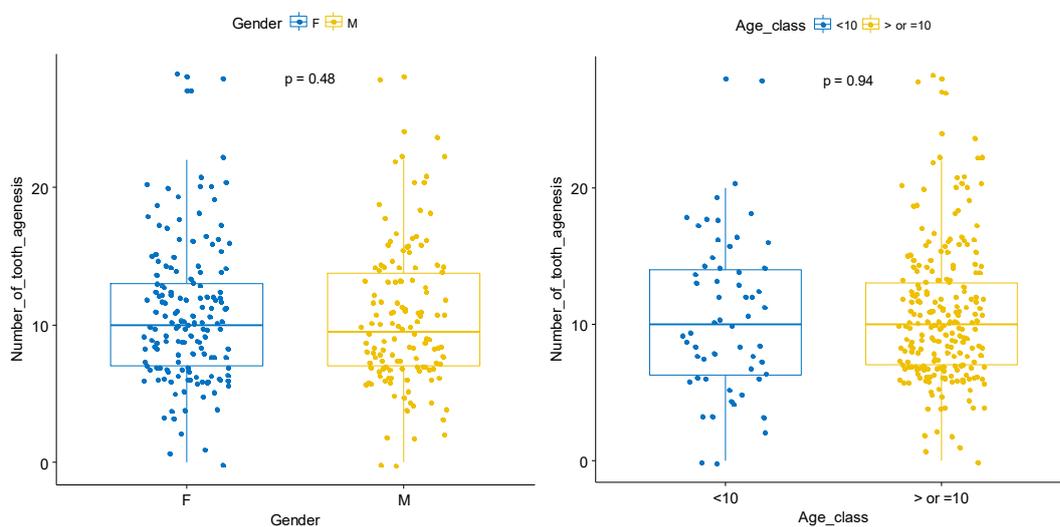
Title / Surname / First Name: .....

Institution address.....

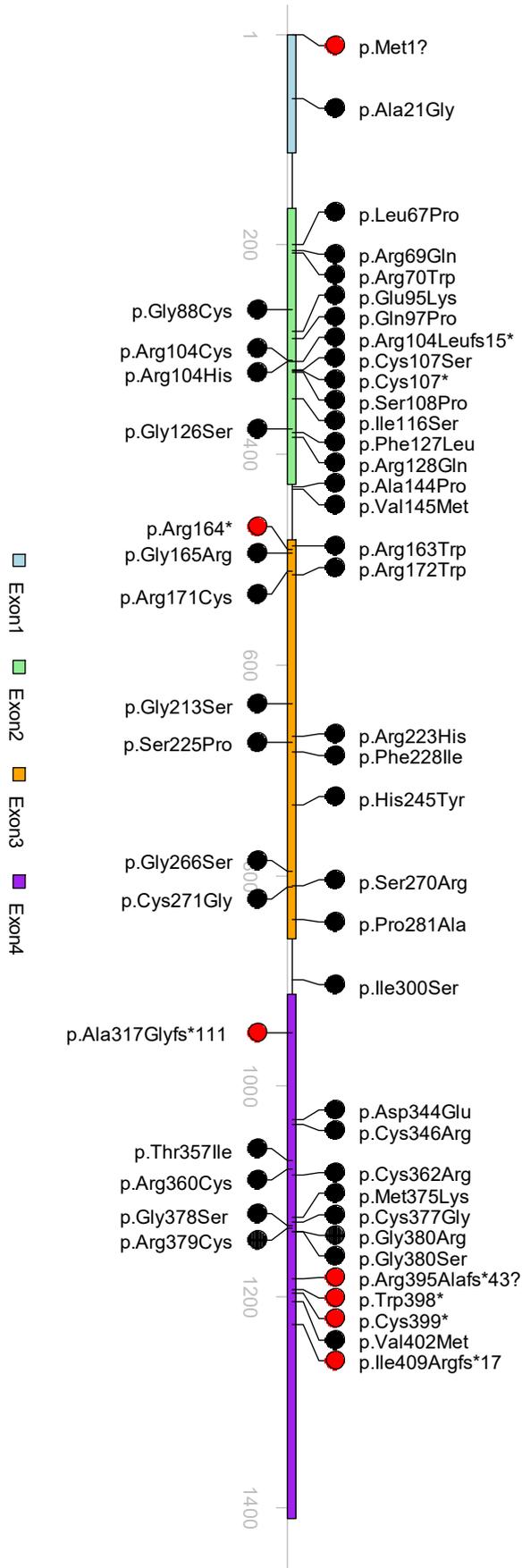
E-mail address : .....

	N	Number of tooth agenesis			Wilcoxon test
		Mean	Median	SD	
All probands	413	10,6	10	5	
Male	190	10,4	9,5	5	0,48
Female	223	10,7	10	5	
Age <10 years	102	10,5	10	5,6	0,94
Age > or =10 years	329	10,6	10	4,9	

**Supplementary Table 1:** Control for a potential effect of the age and gender of the cases on the distribution of the number of tooth agenesis.



**Supplementary Figure 1:** Control for a potential effect of the gender (lefts) and age (right) of the cases on the number of tooth agenesis.

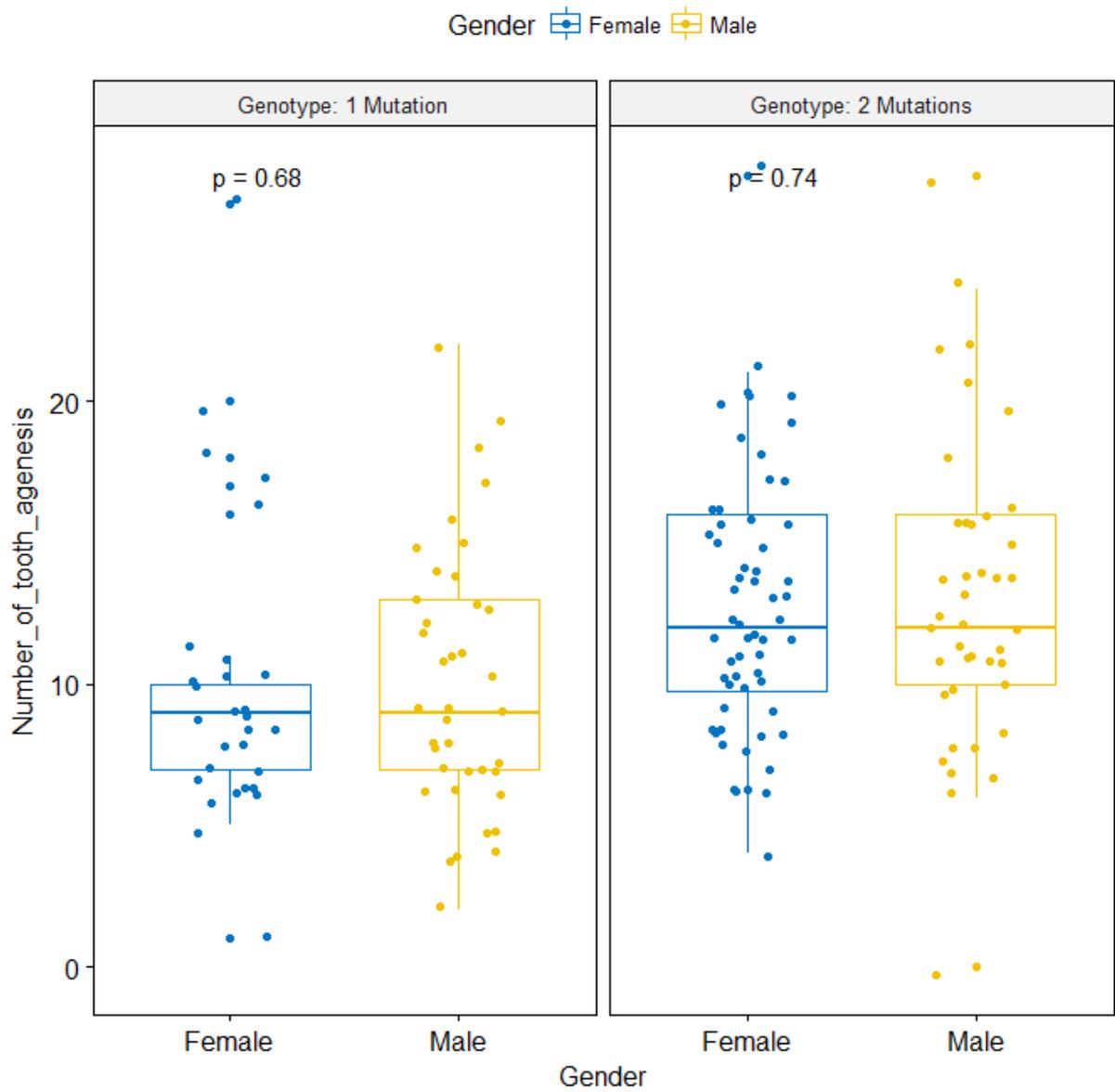


**Supplementary Figure 2:** Mutations in the gene WNT10A. Red: truncating mutations, Black: Missense mutations.

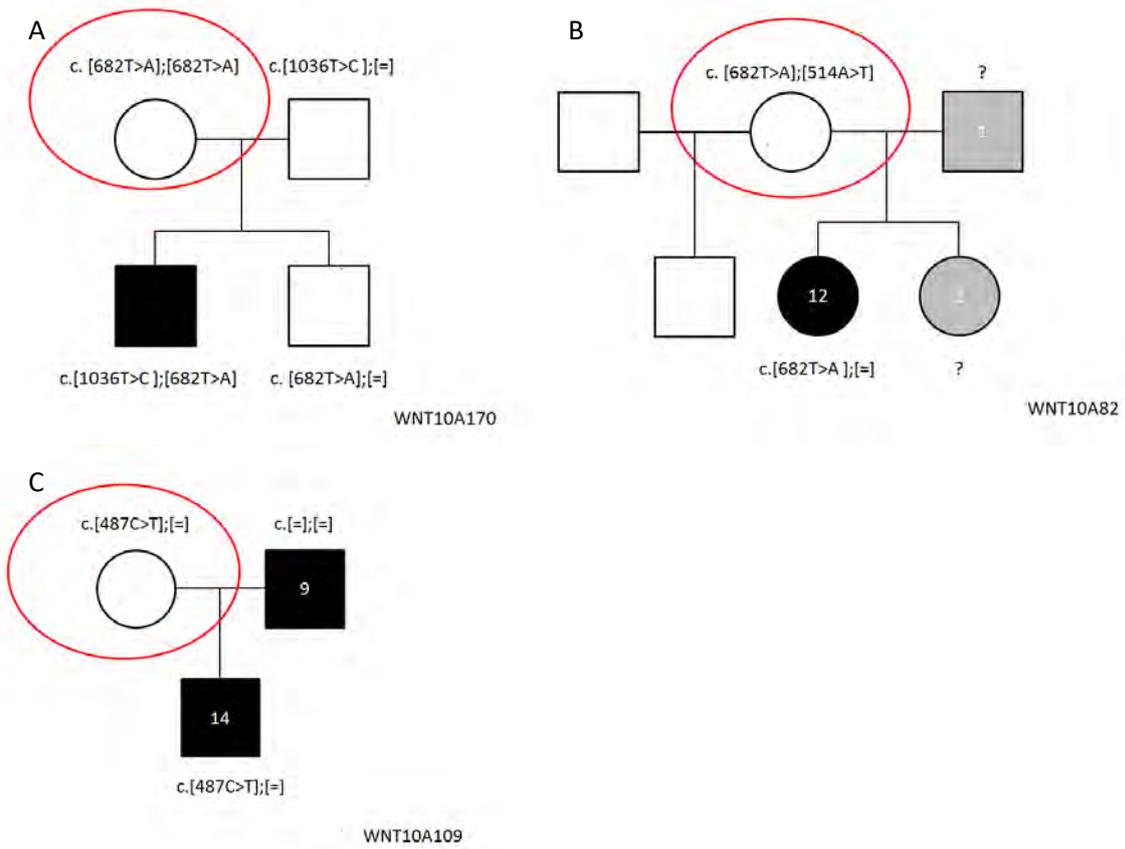
Exon	cDNA	Protein	Effect	MAF Exac	Conservation		Predicted effect			N
					PhyloP	PhastCons	MutationTaster	Polyphen2	SIFT	
1	c.1A>T	p.Met1?	LIC	0	0,25	0,32	-	-	-	1
1	c.62C>G	p.Ala21Gly	MS	0,0001694	0.342	0.951	Predicted polymorphism	Possibly damaging	Affect protein function	1
2	c.200T>C	p.Leu67Pro	MS	0,0000081	7,52	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
2	c.206G>A	p.Arg69Gln	MS	0,000024	2,21	0,99	Disease causing	Benign	Tolerated	2
2	c.208C>T	p.Arg70Trp	MS	0,0018	0,44	0,99	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	6
2	c.262G>T	p.Gly88Cys	MS	0	9,53	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	2
2	c.283G>A	p.Glu95Lys	MS	0,000012	9,53	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
2	c.290A>C	p.Gln97Pro	MS	0	8,7	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
2	c.310C>T	p.Arg104Cys	MS	0,000057	5,63	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
2	c.311G>A	p.Arg104His	MS	0,000024	9,53	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
2	c.311delGC	p.Arg104Leufs15*	MS	0	9,53	1	-	-	-	1
2	c.319T>A	p.Cys107Ser	MS	0,0000081	7,52	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
2	c.321C>A	p.Cys107*	NS	0,00064	3,03	1	-	-	-	33
2	c.322T>C	p.Ser108Pro	MS	0,0000041	7,52	1	Disease causing	Possibly damaging	Affect protein function	2
2	c.347T>C	p.Ile116Ser	MS	0,0002	7,52	1	Disease causing	Benign	Affect protein function	1
2	c.376G>A	p.Gly126Ser	MS	0,0000041	9,53	1	Disease causing	Possibly damaging	Tolerated	1
3	c.379T>C	p.Phe127Leu	MS	0	7,99	1	Disease causing	Benign	Tolerated	1
3	c.383G>A	p.Arg128Gln	MS	0,000077	7,99	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	2
3	c.430G>C	p.Ala144Pro	MS	0	6,81	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
3	c.433G>A	p.Val145Met	MS	0,000057	7,99	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
3	c.487C>T	p.Arg163Trp	MS	0,00011	1,85	0,99	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	4
3	c.490C>T	p.Arg164*	NS	0			-	-	-	1
3	c.493G>A	p.Gly165Arg	MS	0,0069	7,76	1	Disease causing	Benign	Affect protein function	7
3	c.511C>T	p.Arg171Cys	MS	0,0019	1,62	0,98	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	4
3	c.514A>T	p.Arg172Trp	MS	0,00022	-0,16	0	Polymorphism	Possibly damaging	Tolerated	1
3	c.637G>A	p.Gly213Ser	MS	0,002	9,77	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
3	c.668G>A	p.Arg223His	MS	0,00012	2,21	1	Disease causing	Benign	Affect protein function	1

Exon	cDNA	Protein	Effect	MAF Exac	Conservation		Predicted effect			N
					PhyloP	PhastCons	MutationTaster	Polyphen2	SIFT	
3	c.673T>C	p.Ser225Pro	MS	0	6,22	1	Disease causing	Probably damaging	Tolerated	1
3	c.682T>A	p.Phe228Ile	MS	0,0139	7,99	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	178
3	c.733C>T	p.His245Tyr	MS	0	7,76	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.796G>A	p.Gly266Ser	MS	0	9,88	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	5
4	c.810C>A	p.Ser270Arg	MS	0	5,04	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.811T>G	p.Cys271Gly	MS	0	6,22	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.841C>G	p.Pro281Ala	MS	0,000054	5,99	1	Disease causing	Possibly damaging	Tolerated	1
4	c.899T>G	p.Ile300Ser	MS	0	3,62	1	Disease causing	Possibly damaging	Affect protein function	1
4	c.949dupG	p.Ala317Glyfs*111	FS	0			-	-	-	2
4	c.1032C>A	p.Asp344Glu	MS	0,0000046	0,67	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.1036T>C	p.Cys346Arg	MS	0,0000046	5,75	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.1070C>T	p.Thr357Ile	MS	0,000032	7,52	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.1078C>T	p.Arg360Cys	MS	0	3,62	0,99	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.1084T>C	p.Cys362Arg	MS	0,000014	5,99	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.1124T>A	p.Met375Lys	MS	0	3,86	1	Disease causing	Possibly damaging	Affect protein function	2
4	c.1129T>G	p.Cys377Gly	MS	0	7,76	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.1132G>A	p.Gly378Ser	MS	0	5,63	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.1135C>T	p.Arg379Cys	MS	0,0000048	1,85	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.1138G>A	p.Gly380Ser	MS	0	7,76	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.1138G>C	p.Gly380Arg	MS	0	7,76	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	1
4	c.1183delC	p.Arg395Alafs*43?	FS	0			-	-	-	1
4	c.1193G>A	p.Trp398*	NS	0			-	-	-	1
4	c.1197C>A	p.Cys399*	NS	0			-	-	-	1
4	c.1204G>A	p.Val402Met	MS	0	9,77	1	Disease causing	Probably damaging	Affect protein function	2
4	c.1226_1230del	p.Ile409Argfs*17	FS				-	-	-	

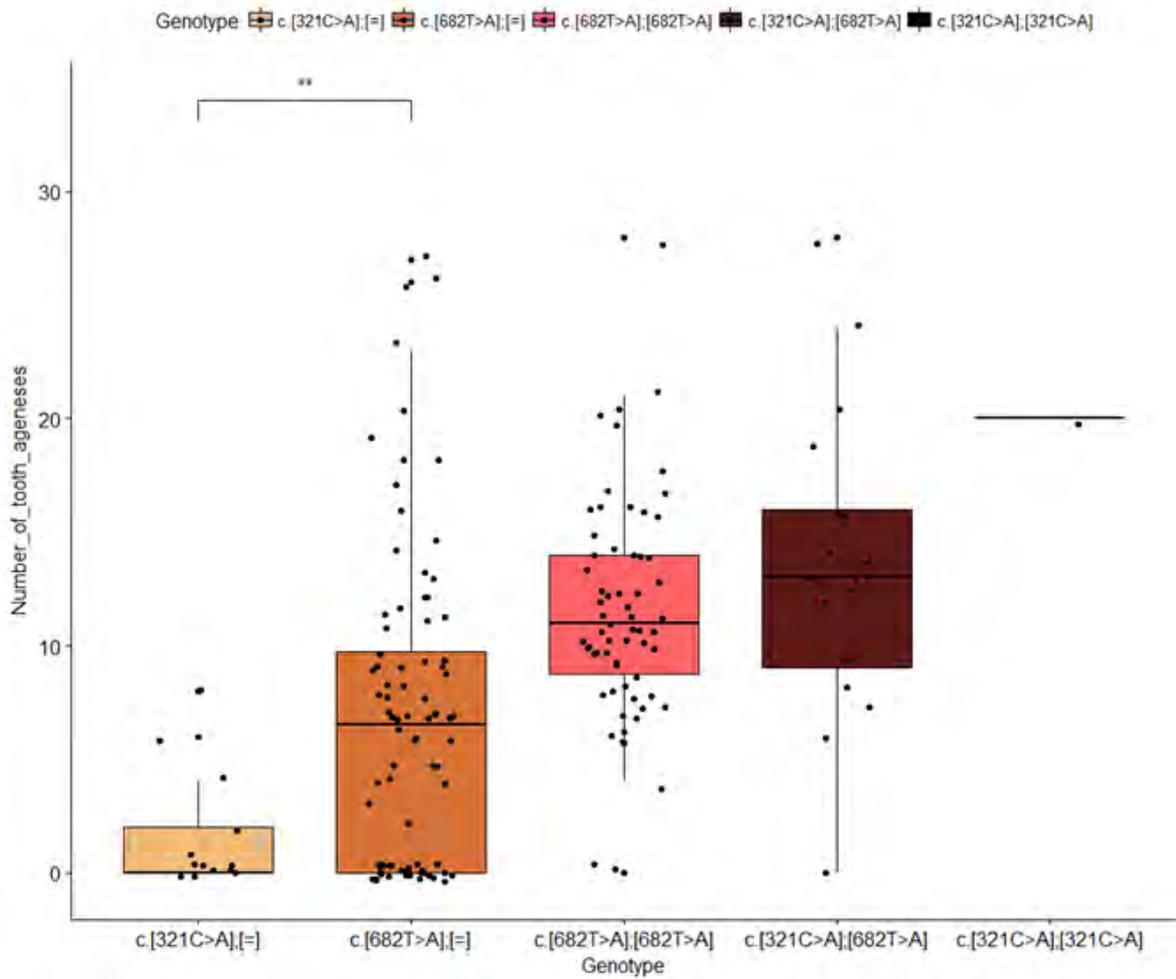
**Supplementary Table 2:** MS: missense, FS: frameshift, NS: nonsense, LIC: loss of initiation codon. N: number of unrelated families with carriers of the mutation.



**Supplementary figure 3:** Number of tooth agenesis in probands with either one (lefts) or two (right) mutations in *WNT10A* depending on the gender.

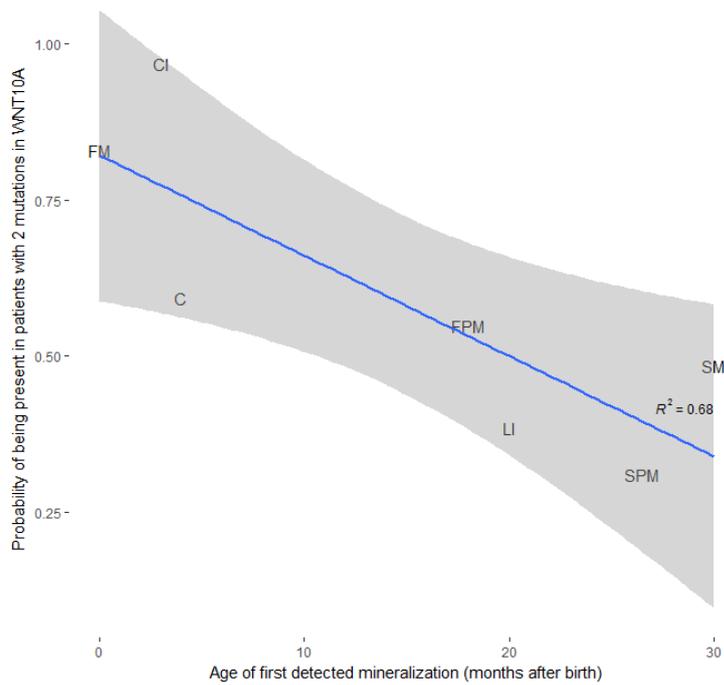


**Supplementary figure 4: A.** Asymptomatic mother homozygous for c.682T>A. **B.** Asymptomatic mother compound heterozygous for c.682T>A and c.514A>T **C.** Variant c.487C>T not segregating with the phenotype. When known, number of tooth agenesis is indicated in the tree.

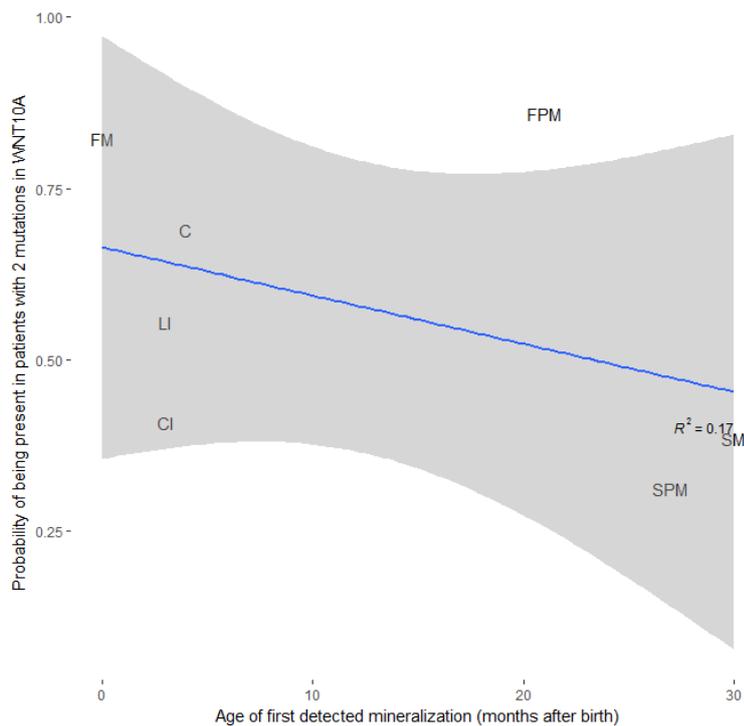


**Supplementary figure 5:** Comparison of the number of tooth agenesis across WNT10A mutated subjects including probands and relatives with different genotypes resulting from combinations of the most frequent mutations c.321C>A(p.Cys107Ter) and c.682T>A(p.Phe228Ile). p value expressed as \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ , \*\*\*\*:  $p < 0.0001$ .

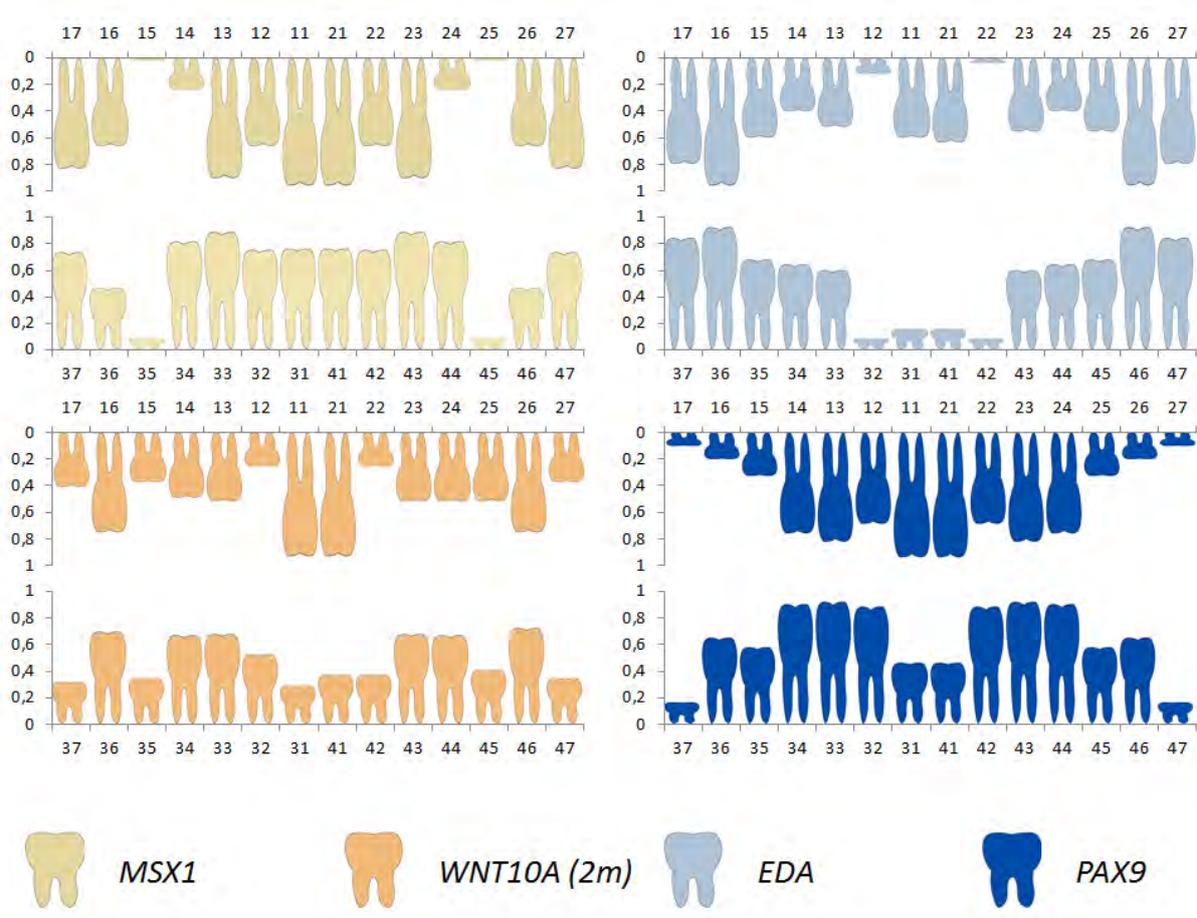
Correlation between late development and agenesis in maxillary teeth



Correlation between late development and agenesis in mandibulary teeth



**Supplementary figure 6:** Correlation between the percentage of presence of each tooth type in the maxillary and mandibulary arch and the time of first documented mineralization in month after birth<sup>135</sup> CI: central incisor, LI: lateral incisor, C: canin, FPM: first premolar, SPM: second premolar. FM: first molar. SM: second molar. Blue line : linear regression model. Grey area : 95% confidence interval.



**Supplementary figure 7:** Patterns of agenesis in patients with mutations in *MSX1*, *WNT10A* (2 mutations) *EDA*, *PAX9* from the literature (Han et al. 2008).<sup>119</sup> The upper bar chart represent the upper jaw, the lower bar chart the lower jaw. The position of each tooth given by its number in international numbering system is indicated on the x axis. The probability of presence of each particular tooth in the given population of patients is indicated on the y axis (1 meaning the presence of the tooth in 100% of the patients).

## **PARTIE VI : Discussion**

### **1. Discussion des résultats de l'étude**

#### **1.1 Limites de l'étude**

Nous présentons ici la plus grande série de patients ayant un phénotype d'agénésies dentaires multiples sévères (moyenne 10.6 agénésies dentaires, médiane 10, 261 cas présentant l'agénésie de plus de 6 dents permanentes) avec ou sans signe de dysplasie ectodermique associé. Une seule série de patients publiée avait un effectif supérieur (505 patients) mais elle ne comportait que 31 patients présentant plus de 4 agénésies.<sup>133</sup>

Nous avons collecté les données phénotypiques sur les patients de la série rétrospectivement soit à partir de leur dossier médical pour ceux qui ont été vu en consultation localement soit à partir d'un questionnaire, ce qui impliquait que des données étaient manquantes pour certains patients.

Il est décrit dans la littérature une atteinte plus sévère sur les dents permanentes que sur les dents temporaires chez les patients mutés dans le gène *WNT10A*.<sup>87,110</sup> Même si l'absence de dents temporaires a pu être suggérée comme un trait associé aux mutations bialléliques de *WNT10A* dans de petites séries,<sup>109</sup> ce résultat n'a pas été reproduit.<sup>110</sup> Malheureusement cette donnée était inaccessible pour de nombreux patients et ne permettait pas d'analyse statistique pour trancher cette question.

De même, la description des anomalies de formes bien connues chez les patients mutés dans le gène *WNT10A*, notamment les incisives latérales coniques, ou le taurodontisme des molaires,<sup>109,110</sup> était inaccessible pour de nombreux cas empêchant, en l'état, une analyse statistique.

## **1.2 Géotypes : deux mutations récurrentes représentent 77% des allèles mutés.**

Nous avons pu identifier au moins une mutation dans le gène *WNT10A* chez au moins 227 patients ce qui représente environ 55% des cas. A noter que nous avons exclu de la cohorte initiale 10 patients mutés dans *EDA*, 21 patients mutés dans *EDAR* et 1 patient muté dans *EDARADD*.

La plupart des mutations identifiées sont privées. Il existe cependant des mutations récurrentes dont la c.682T>A (p.Phe228Ile) représentant 68% des allèles mutés et la c.321C>A (p.Cys107Ter) représentant 9% des allèles mutés. Les mutations tronquantes sont plutôt rares (8 mutations sur 52 identifiées) et la plupart ne sont pas récurrente, ce qui donne un faible pouvoir statistique aux comparaisons entre les mutations tronquantes et les mutations faux-sens.

## **1.3 Caractéristiques phénotypiques des patients mutés**

### **1.3.1 Les patients mutés ont un nombre d'agénésies dentaires très variable.**

Les cas index mutés dans *WNT10A* présentaient généralement une oligodontie plus sévère que ceux sans mutations sévère avec l'agénésie de 11.7 dents en moyenne et une médiane à 11.

Cependant, un cas index muté n'avait pas d'agénésie dentaire. Il n'y avait pas de seuil en dessous duquel la proportion de cas index mutés devenait négligeable. La probabilité de trouver une mutation semblait relativement stable quel que soit le nombre d'agénésies dentaires, mais la probabilité de trouver deux mutations augmentait considérablement avec le nombre d'agénésies dentaires. (Figure 2B de

l'article) Le seuil d'oligodontie, fixé à 7 agénésies dentaires<sup>70</sup> correspond à une probabilité 13% trouver deux mutations et d'environ 26% de trouver une mutation dans *WNT10A*.

### **1.3.2 Description d'un « pattern » d'agénésies dentaires lié aux mutations dans *WNT10A*.**

Les dents les plus fréquemment manquantes chez les patients mutés dans le gène *WNT10A* sont les deuxièmes prémolaires des quatre quadrants, les incisives latérales maxillaires et les incisives centrales mandibulaires, ainsi que les deuxièmes molaires. Les patients porteurs de deux mutations ont plus fréquemment des agénésies des deuxièmes molaires et des incisives mandibulaires. Ceci souligne l'importance du gène *WNT10A* pour le développement de ces dents en particulier.

### **1.3.3 Les mutations dans *WNT10A* sont surtout associées à un phénotype dentaire.**

#### **1.3.3.1 Signes de dysplasie ectodermique**

Il n'y avait pas de différence significative dans la proportion de patients présentant des signes associés de dysplasie ectodermique entre les patients mutés et les patients non mutés. Ceci n'est pas forcément surprenant compte tenu de la fréquence des mutations du gène *WNT10A* chez les patients atteints d'agénésies dentaires isolées.<sup>106,133</sup> Par ailleurs, outre les signes plus classiques de dysplasie ectodermiques bien connu des cliniciens, certains signes associés à des mutations de *WNT10A* sont assez subtils. Il a été considéré par certains auteurs que le SSPS,

par exemple, est probablement sous-diagnostiqué.<sup>111</sup> Les anomalies de la sudation peuvent être soit une hypo soit une hypersudation, qui peut être limitée aux paumes des mains et aux plantes des pieds. Il est possible que certains de ces signes ne soient pas reconnus.

A noter qu'une hyperkératose palmo-plantaire était rapportée chez seulement 4 cas index sur les 413 de la série. 3 sur les 4 étaient mutés dans *WNT10A*. Deux avaient deux mutations faux sens et un était hétérozygote composite pour un non-sens et un faux sens. Aucun n'avait les autres signes d'OODD. L'un était rapporté comme ayant les cheveux plutôt épais, un autre avait une hypo sudation, le dernier uniquement une xérose cutanée diffuse. Là encore, l'état cutané des paumes et plantes n'était pas systématiquement rapporté et il était impossible de savoir si l'examen des paumes et plantes avait été fait chez tous les patients, ce qui ne permettait pas d'analyse statistique.

De même, l'examen clinique des cheveux donnait lieu à de nombreuses descriptions différentes, et autant de catégories pour lesquelles il n'était pas possible de faire d'analyse statistique. Au moins 4 patients étaient décrits comme ayant les cheveux épais dont trois porteurs de la mutation c.682T>A (p.Phe228Ile) à l'état homozygote. Ils pouvaient sinon être décrits comme épars, fins, cassants, crépus ou anormaux. Etaient aussi rapportés des cas d'alopecie ou une canitie précoce sans différence entre les groupes mutés et non mutés. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur la présence ou l'absence de dysplasie unguéale ou d'hypo/hypersudation.

### **1.3.3.2 Phénotype neurologique ou neuropsychiatrique**

Il a été évoqué un possible lien entre des mutations dans le gène *WNT10A* et la schizophrénie ou la déficience intellectuelle.<sup>110</sup> Ceci est particulièrement important pour le conseil génétique donné à ces patients. Nous ne rapportons aucun cas de schizophrénie dans notre série. Par ailleurs l'évaluation de la prévalence de retard du développement ou de déficience intellectuelle pose le problème d'un biais de déclaration. Le détail du développement psychomoteur n'était pas renseigné pour tous les patients. Le développement psychomoteur a plus de chances d'être détaillé lorsqu'il est anormal. La seule analyse des cas index mutés peut donc faire surestimer la prévalence de ces conditions dans la série de patients. Pour contourner cet obstacle, nous avons recherché cette donnée pour l'ensemble des cas index mutés et non mutés. Pour juger de la déficience intellectuelle ou de troubles des apprentissages sévères, nous nous sommes appuyés sur la proportion d'enfants qui ont été orientés dans des filières scolaires spécialisées (CLIS, ULIS, IME). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Il y a même plus de trouble des apprentissages dans le groupe non muté que dans le groupe muté.

### **1.3.3.3 Phénotype vasculaire**

Un patient rapporté par Tardieu *et al.* présentait une maladie cardiovasculaire avec une athéromatose précoce.<sup>110</sup> Nous n'avons observé aucun cas d'athérome précoce chez les patients mutés. Cependant, la moyenne d'âge était de 18,7 ans pour une médiane à 16,2 chez nos patients ce qui ne nous permet pas d'exclure une atteinte vasculaire tardive.

### **1.3.4 Le nombre d'agénésies dentaires n'est pas plus élevé chez les garçons mutés que chez les filles.**

Il avait initialement été décrit par Bohring et al. des manifestations cliniques, en particulier dentaires, plus sévères chez les garçons.<sup>87</sup> Ceci n'avait pas été retrouvé dans les grandes séries de patients qui ont suivi.<sup>103,106</sup> Nous ne retrouvons pas non plus de différence dans la sévérité de l'atteinte dentaire en fonction du sexe.

## **1.4 Corrélations génotype-phénotype**

### **1.4.1 Les mutations bialléliques sont associées à un tableau clinique plus sévère que les mutations monoalléliques.**

Nous confirmons que l'atteinte dentaire et les signes de dysplasie ectodermique sont en moyenne plus sévères chez les patients porteurs de deux mutations que chez ceux qui n'en portent qu'une.<sup>106,110</sup> Cependant, cette différence, si elle est intéressante au plan physiopathologique, semble d'un impact clinique modéré puisque la moyenne du nombre d'agénésies dentaires se situe à 12.9 pour les patients porteurs de deux mutations contre 10 pour ceux qui n'en portent qu'une, qu'il existe une grande variabilité dans les deux groupes (de 0 à 28 dents absentes pour le groupe avec deux mutations contre 1 à 27 pour le groupe avec une seule mutation) et que les signes de dysplasie ectodermique sont en général modérés.

#### **1.4.1.1 Corrélation entre le type de mutation, faux-sens ou tronquante et le nombre d'agénésies dentaires chez les patients porteurs de deux mutations.**

Tardieu *et al.* avaient suggéré que les patients hétérozygotes composites avaient un phénotype plus sévère que les homozygotes, sans différencier le type de mutation.

Ceci nous a poussés à rechercher une différence dans la sévérité de l'atteinte dentaire entre les patients porteurs d'une mutation tronquante ou d'une mutation faux sens, et entre les patients avec des mutations bialléliques résultant des différentes combinaisons de ces types de mutations.

Les patients présentant deux mutations faux-sens ont significativement moins d'agénésies dentaires que ceux qui portent une mutation faux-sens et une mutation tronquante. Nous n'avons qu'un seul patient porteur d'une mutation non-sens homozygote pour lequel le nombre de dents absentes (20) est connu. Les cas signalés dans la littérature porteurs de deux mutations tronquantes ont cependant un phénotype sévère.<sup>87,111</sup>

#### **1.4.1.2 Possible corrélation entre le type de mutation, faux-sens ou tronquante, à l'état hétérozygote, la pénétrance et le nombre d'agénésies dentaires.**

Concernant les mutations hétérozygotes, les patients porteurs d'une mutation tronquante hétérozygote semblaient présenter moins d'agénésies dentaires que ceux porteurs d'une mutation faux-sens hétérozygote sans différence statistiquement significative dans la population de cas index. Cette différence était statistiquement significative uniquement lorsque l'on analysait ensemble tous les patients mutés, cas index et apparentés. La pénétrance des mutations tronquantes hétérozygotes

pouvait alors être estimée à 29% avec une agénésie de 2,1 dent en moyenne (médiane 0, écart-type 4,4) contre 53% pour les mutations faux sens avec l'agénésie en moyenne de 6,7 dents (médiane 6, écart-type 6,9). (Table 1 de l'article)

Cependant, les corrélations observées entre le type de mutation et la pénétrance ainsi que la sévérité du phénotype clinique ont peu d'impact clinique puisque le nombre d'agénésies dentaires moyen dans les différents groupes reste proche et qu'il y a une grande variabilité dans chaque groupe.

Elles apportent cependant des éléments de réflexion sur la physiopathologie. En effet, nous décrivons un phénotype chez les hétérozygotes pour des mutations tronquantes, ce qui fait suspecter une haplo-insuffisance.

Les mutations faux sens auraient une pénétrance plus élevées et seraient associées à un phénotype plus sévère à l'état hétérozygote. Ceci pourrait faire évoquer un effet dominant négatif.

Cependant, les patients présentant deux mutations faux sens auraient un phénotype moins sévère que les patients présentant un faux sens et une mutation tronquante, ce qui est contre-intuitif si l'on suit le raisonnement précédent.

Il n'y a à notre connaissance aucune étude fonctionnelle publiée sur les mutations de *WNT10A* avec lesquelles recouper ces données. Par ailleurs, il serait intéressant de voir si d'autres études aboutissent aux mêmes conclusions.

## 1.5 Estimation de la pénétrance des mutations de *WNT10A*

Dans notre recueil de données, la présence ou l'absence de symptômes et en particulier d'agénésies dentaires était signalée chez presque tous les patients. Ceci nous a permis d'estimer la pénétrance des mutations de *WNT10A*. Si l'on s'intéresse à la pénétrance globale des mutations hétérozygotes de *WNT10A*, celle-ci se situe entre 21% et 50%. Ce dernier chiffre est probablement surestimé car il est calculé à partir de l'ensemble des cas index mutés et de leurs apparentés, ce qui augmente artificiellement la proportion des individus symptomatiques dans la population d'étude (biais de recrutement). Nous nous sommes donc appuyés sur les données des apparentés mutés dans *WNT10A* qui semble donc donner une meilleure estimation de la pénétrance réelle de ces mutations, autour de 21%.

Il est également intéressant de noter que 83% à 98% des patients porteurs de 2 mutations sont symptomatiques.

Enfin, il est possible d'aborder cette question de la pénétrance incomplète sous un autre angle en constatant que le nombre d'hétérozygotes pour la c.682T>A (p.Phe228Ile) dans notre cohorte, soit 55 individus, est faible en comparaison du nombre de patients homozygotes pour cette mutation qui s'élève à 71 individus. Or, dans la population générale rapportée dans Exac, on note une fréquence allélique de 0.01% avec 1499 occurrences de cet allèle sur 117764 allèles testés et seulement 14 individus homozygotes. On observe donc un déficit en hétérozygotes dans notre population par rapport aux proportions théoriques attendues. Cette observation pourrait s'expliquer par un biais de sélection dans notre cohorte, qui nous a conduits à recruter des individus porteurs de deux mutations plutôt que des individus

hétérozygotes. Ceci est un argument supplémentaire pour une faible pénétrance des mutations à l'état hétérozygote.

## **1.6 Grande variabilité d'expression**

Dans tous les groupes étudiés, quel que soit leur génotype, une immense variabilité phénotypique est présente. Même chez des patients présentant exactement le même génotype les hétérozygotes ou les homozygotes pour la mutation c.682T>A (p.Phe228Ile), le nombre de agénésies dentaires allait de 0 à 28 et les signes de dysplasie ectodermique étaient rapporté respectivement chez 19% et 30% des patients.

Si l'on considère les apparentés porteurs d'une seule mutation dans *WNT10A*, dont seulement 21% étaient symptomatiques, le nombre moyen d'agénésies dentaires est de seulement 2,5 mais décrit en réalité un groupe très hétérogène avec des patients n'ayant aucune agénésie dentaire et des patients en ayant 28, ce qui est le nombre maximal dans notre étude.

## **2. Questions non résolues sur la physiopathologie**

### **2.1 Agénésies dentaires**

La délétion homozygote du gène *Wnt10a* chez la souris a un phénotype proche de l'Homme en ce qui concerne les poils, les ongles et les papilles linguales. Par contre, le phénotype dentaire est surprenant. Ces souris ne présentent pas d'oligodontie mais des molaires aplaties, avec des cuspides moins apparentes, petites avec des anomalies des racines, mais également des molaires surnuméraires.<sup>136</sup> Il a été

suggéré dans la littérature que ces différences avec le phénotype humain s'expliqueraient par le fait que les souris ne sont pas diphyodontes et que les agénésies dentaires, chez l'Homme prédominent sur la dents permanentes.<sup>67,136</sup>

Cependant, nous avons décrit que les deuxièmes molaires, chez l'Homme, sont fréquemment absentes chez les patients porteurs de deux mutations dans le gène *WNT10A*. Or ces deuxièmes molaires ne sont pas remplacées et sont donc bien l'équivalent embryologique des molaires murines.

Il semble donc plus probable que des différences entre les deux espèces dans les mécanismes moléculaires à l'origine de la segmentation des molaires soient en cause.

## **2.2 Signes de dysplasie ectodermique**

Récemment, une étude s'est intéressée à la physiopathologie des atteintes extra-dentaires chez les souris porteuses de délétion homozygote de *Wnt10a*.<sup>136</sup>

L'activité de la voie Wnt canonique chez la souris a pu être observée dans l'épiderme inter-folliculaire, les follicules pileux, les papilles filiformes et les papilles gustatives mais aussi dans les coussinets plantaires et les glandes sudoripares chez la souris.

Ces souris *Wnt10a*<sup>-/-</sup> présentent initialement un développement normal des placodes des follicules pileux, des papilles gustatives et des glandes sudoripares. Cependant, elles montrent avec l'âge une pilosité de plus en plus éparse avec une diminution de la taille des follicules pileux. *Wnt10a* semble jouer un rôle important dans la promotion de la phase anagène du cycle de croissance des follicules pileux avant mais aussi après la naissance. De même, les anomalies structurelles des papilles filiformes et des papilles gustatives semblent progressives avec une langue qui

devient progressivement lisse chez ces souris et les glandes sébacées, elles, semblent se déformer et leur sécrétion se modifier au cours du temps. Enfin, la délétion inducible de *Wnt10a* ou l'expression de *Dkk1* après la maturation des glandes sudoripares entraîne leur régression et une diminution des capacités de sudation.

L'activité de la voie Wnt et notamment l'expression d'*AXIN2* a été identifiée comme un marqueur des cellules souches progénitrices capables d'auto-renouvellement dans ces tissus. Il est donc suggéré que la voie Wnt ait non seulement un rôle dans le développement initial de ces structures mais aussi dans leur maintien et leur renouvellement.<sup>136</sup>

Il serait intéressant de suivre l'évolution des signes de dysplasie ectodermique au cours du temps chez les patients mutés dans *WNT10A*, pour déterminer si la prévalence de ces signes augmente avec l'âge et le nombre de cycles anagène-catagène-télogène des follicules pileux. La présence ou l'absence des signes de dysplasie ectodermique en fonction de l'âge n'a pas été réalisée dans notre étude, mais pourrait être réalisée ultérieurement pour explorer cette hypothèse.

### **3. Perspectives**

Environ 50% des patients de notre cohorte n'a pas de mutation dans le gène *WNT10A*. Dans les données de la littérature, l'analyse des autres gènes impliqués dans des oligodonties n'a pour l'instant permis d'identifier des mutations que dans une faible proportion des cas. Nous avons également analysé par séquençage Sanger les séquences codantes du gène *WNT10B*, aussi impliqué dans des

oligodonties isolées, chez 48 patients parmi les patients de notre cohorte sans mutation dans *WNT10A* porteurs d'oligodontie non syndromique autosomique dominante. Nous n'avons retrouvé aucune mutation dans *WNT10B* chez ces patients. L'analyse séquentielle de tous les gènes que nous avons cités comme impliqués dans des oligodonties serait longue et coûteuse.

Avec le développement des techniques de séquençage haut-débit, il est désormais possible de réaliser l'analyse simultanée de nombreux gènes d'intérêt. L'hétérogénéité génétique que nous avons décrite dans les oligodonties syndromiques et non syndromiques est un argument fort en faveur de l'analyse d'un panel de gènes d'oligodontie plutôt que des analyses séquentielles. De plus, cela pourrait permettre de décrire des cas de digénisme.

En pratique, cette démarche pose des questions éthiques. Nous avons vu que des mutations dans certains gènes d'oligodontie prédisposent également au développement de cancers. Il y a donc, en faisant l'analyse d'un panel de gènes incluant *AXIN2* chez un individu dont la seule plainte est une oligodontie, un risque de mettre en évidence un statut à risque de maladie grave.

De même, la découverte d'une mutation dans le gène *EDA* chez une femme paucisymptomatique implique une probabilité élevée de survenue d'une dysplasie ectodermique hypohidrotique sévère chez ses enfants, en particulier de sexe masculin.

Il y a donc une réflexion à avoir sur les gènes à inclure dans ces panels et l'information à donner au patient avant leur prescription.

## Conclusion

Les mutations du gène *WNT10A*, ligand de la voie Wnt, qui jouent un rôle majeur dans le développement des dérivés ectodermiques et sont une cause fréquente d'agénésies dentaires multiples associées ou non à des signes de dysplasie ectodermique.

Nous avons analysé le gène *WNT10A* dans une grande série de 413 cas index atteints d'agénésies dentaires avec ou sans signes de dysplasie ectodermique. Nous confirmons ainsi que des mutations sont retrouvées dans le gène *WNT10A* chez plus de 50% des patients avec oligodontie et que *WNT10A* représente un gène majeur du développement dentaire.

Nous décrivons que le patron des agénésies dentaires lié aux mutations dans *WNT10A* est proche de celui des patients non mutés, et bien différent des patrons d'agénésies décrits pour les mutations dans *MSX1* et *PAX9* deux autres gènes d'oligodontie. Par rapport aux patients porteurs d'une seule mutation, les patients porteurs de deux mutations ont plus de signes de dysplasie ectodermique et une atteinte dentaire plus sévère affectant plus particulièrement les deuxièmes molaires des quatre quadrants et les incisives mandibulaires. A partir de cette grande série de patients, nous n'avons retrouvé aucune différence de sévérité en fonction du sexe ni aucune corrélation entre les mutations du gène *WNT10A* et des phénotypes neuro-développementaux ou cardiovasculaires comme cela a pu être suggéré dans une partie de la littérature. Si le seul phénotype connu associé à ces mutations est purement dentaire et ectodermique, elles ont une pénétrance faible et une variabilité d'expression majeure que nous avons pu quantifier.

Nous décrivons également, de manière originale, une corrélation entre le type de mutation, faux-sens ou tronquante, et la pénétrance ainsi que la sévérité de l'atteinte dentaire. Ce dernier point, s'il est confirmé par d'autres études, soulève des questions actuellement non résolues sur la physiopathologie de cette affection.

L'ensemble de ces résultats apporte des précisions utiles pour la prise en charge des patients porteurs de mutation dans *WNT10A* mais également sur la variabilité d'expression, et la pénétrance incomplète de ces mutations, deux éléments qui compliquent considérablement le conseil génétique auprès des familles dans lesquelles ces mutations sont identifiées.

*Vu permis d'imprimer*  
*Le Doyen de la Faculté*  
*de Médecine Toulouse - Purpan*



**Didier CARRIÉ**

Marques de réy

*Vu* **Pr Patrick CALVAS**  
*Seraudense* **Séralense GÉNÉTIQUE**  
CHU TOULOUSE - Hôpital PURPAN  
31059 TOULOUSE Cedex - Tél. 05 61 77 90 55



## Références:

1. Pispa J, Thesleff I: Mechanisms of ectodermal organogenesis. *Dev Biol* 2003; **262**: 195-205.
2. Jernvall J, Thesleff I: Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev* 2000; **92**: 19-29.
3. Smith MM: Vertebrate dentitions at the origin of jaws: when and how pattern evolved. *Evol Dev* 2003; **5**: 394-413.
4. St Amand TR, Zhang Y, Semina EV *et al*: Antagonistic signals between BMP4 and FGF8 define the expression of Pitx1 and Pitx2 in mouse tooth-forming anlage. *Developmental Biology* 2000; **217**: 323-332.
5. Juuri E, Jussila M, Seidel K *et al*: Sox2 marks epithelial competence to generate teeth in mammals and reptiles. *Development* 2013; **140**: 1424-1432.
6. Shirokova V, Jussila M, Hytonen MK *et al*: Expression of Foxi3 is regulated by ectodysplasin in skin appendage placodes. *Dev Dyn* 2013; **242**: 593-603.
7. Biggs LC, Mikkola ML: Early inductive events in ectodermal appendage morphogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2014; **25-26**: 11-21.
8. Jussila M, Thesleff I: Signaling networks regulating tooth organogenesis and regeneration, and the specification of dental mesenchymal and epithelial cell lineages. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; **4**: a008425.
9. Dassule HR, McMahon AP: Analysis of epithelial-mesenchymal interactions in the initial morphogenesis of the mammalian tooth. *Developmental Biology* 1998; **202**: 215-227.
10. Keranen SV, Aberg T, Kettunen P, Thesleff I, Jernvall J: Association of developmental regulatory genes with the development of different molar tooth shapes in two species of rodents. *Dev Genes Evol* 1998; **208**: 477-486.
11. Juuri E, Jussila M, Seidel K *et al*: Sox2 marks epithelial competence to generate teeth in mammals and reptiles. *Development* 2013; **140**: 1424-1432.
12. Ahtiainen L, Uski I, Thesleff I, Mikkola ML: Early epithelial signaling center governs tooth budding morphogenesis. *J Cell Biol* 2016; **214**: 753-767.
13. Jernvall J, Aberg T, Kettunen P, Keranen S, Thesleff I: The life history of an embryonic signaling center: BMP-4 induces p21 and is associated with apoptosis in the mouse tooth enamel knot. *Development* 1998; **125**: 161-169.

14. Sarkar L, Sharpe PT: Expression of Wnt signalling pathway genes during tooth development. *Mech Dev* 1999; **85**: 197-200.
15. Tucker AS, Headon DJ, Schneider P *et al*: Edar/Eda interactions regulate enamel knot formation in tooth morphogenesis. *Development* 2000; **127**: 4691-4700.
16. Laurikkala J, Mikkola M, Mustonen T *et al*: TNF signaling via the ligand-receptor pair ectodysplasin and edar controls the function of epithelial signaling centers and is regulated by Wnt and activin during tooth organogenesis. *Dev Biol* 2001; **229**: 443-455.
17. Matalova E, Antonarakis GS, Sharpe PT, Tucker AS: Cell lineage of primary and secondary enamel knots. *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists* 2005; **233**: 754-759.
18. Lumsden AG: Pattern formation in the molar dentition of the mouse. *J Biol Buccale* 1979; **7**: 77-103.
19. Ooe T: Development of human first and second permanent molar, with special reference to the distal portion of the dental lamina. *Anat Embryol (Berl)* 1979; **155**: 221-240.
20. Kavanagh KD, Evans AR, Jernvall J: Predicting evolutionary patterns of mammalian teeth from development. *Nature* 2007; **449**: 427-432.
21. Chlastakova I, Lungova V, Wells K *et al*: Morphogenesis and bone integration of the mouse mandibular third molar. *Eur J Oral Sci* 2011; **119**: 265-274.
22. Cai J, Cho SW, Kim JY, Lee MJ, Cha YG, Jung HS: Patterning the size and number of tooth and its cusps. *Dev Biol* 2007; **304**: 499-507.
23. Hu B, Nadiri A, Kuchler-Bopp S, Perrin-Schmitt F, Peters H, Lesot H: Tissue engineering of tooth crown, root, and periodontium. *Tissue Eng* 2006; **12**: 2069-2075.
24. Gaete M, Fons JM, Popa EM, Chatzeli L, Tucker AS: Epithelial topography for repetitive tooth formation. *Biol Open* 2015; **4**: 1625-1634.
25. Jussila M, Crespo Yanez X, Thesleff I: Initiation of teeth from the dental lamina in the ferret. *Differentiation* 2014; **87**: 32-43.
26. De Coster PJ, Marks LA, Martens LC, Huyseune A: Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Med* 2009; **38**: 1-17.

27. Nieminen P: Genetic basis of tooth agenesis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2009; **312B**: 320-342.
28. Weiss KM, Stock DW, Zhao Z: Dynamic interactions and the evolutionary genetics of dental patterning. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; **9**: 369-398.
29. Jarvinen E, Tummers M, Thesleff I: The role of the dental lamina in mammalian tooth replacement. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2009; **312B**: 281-291.
30. Smith MM, Fraser GJ, Mitsiadis TA: Dental lamina as source of odontogenic stem cells: evolutionary origins and developmental control of tooth generation in gnathostomes. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2009; **312B**: 260-280.
31. Whitlock JA, Richman JM: Biology of tooth replacement in amniotes. *Int J Oral Sci* 2013; **5**: 66-70.
32. Handrigan GR, Leung KJ, Richman JM: Identification of putative dental epithelial stem cells in a lizard with life-long tooth replacement. *Development* 2010; **137**: 3545-3549.
33. Handrigan GR, Richman JM: A network of Wnt, hedgehog and BMP signaling pathways regulates tooth replacement in snakes. *Dev Biol* 2010; **348**: 130-141.
34. Swarup S, Verheyen EM: Wnt/Wingless Signaling in Drosophila. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2012; **4**: a007930-a007930.
35. Clevers H, Nusse R: Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling and Disease. *Cell* 2012; **149**: 1192-1205.
36. Liu F, Chu EY, Watt B *et al*: Wnt/ $\beta$ -catenin signaling directs multiple stages of tooth morphogenesis. *Developmental Biology* 2008; **313**: 210-224.
37. Behrens J, Jerchow BA, Würtele M *et al*: Functional interaction of an axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. *Science (New York, NY)* 1998; **280**: 596-599.
38. Gordon MD, Nusse R: Wnt Signaling: Multiple Pathways, Multiple Receptors, and Multiple Transcription Factors. *Journal of Biological Chemistry* 2006; **281**: 22429-22433.
39. Malbon CC, Wang H-Y: Dishevelled: a mobile scaffold catalyzing development. *Current Topics in Developmental Biology* 2006; **72**: 153-166.
40. Huelsken J, Birchmeier W: New aspects of Wnt signaling pathways in higher vertebrates. *Curr Opin Genet Dev* 2001; **11**: 547-553.

41. Ohazama A, Porntaveetus T, Ota MS, Herz J, Sharpe PT: Lrp4: A novel modulator of extracellular signaling in craniofacial organogenesis. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2010; **152A**: 2974-2983.
42. Choi HY, Dieckmann M, Herz J, Niemeier A: Lrp4, a novel receptor for Dickkopf 1 and sclerostin, is expressed by osteoblasts and regulates bone growth and turnover in vivo. *PLoS One* 2009; **4**: e7930.
43. Ellies DL, Viviano B, McCarthy J *et al*: Bone density ligand, Sclerostin, directly interacts with LRP5 but not LRP5G171V to modulate Wnt activity. *J Bone Miner Res* 2006; **21**: 1738-1749.
44. Li X, Zhang Y, Kang H *et al*: Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005; **280**: 19883-19887.
45. Mao B, Wu W, Davidson G *et al*: Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. *Nature* 2002; **417**: 664-667.
46. Henley KD, Gooding KA, Economides AN, Gannon M: Inactivation of the dual Bmp/Wnt inhibitor Sostdc1 enhances pancreatic islet function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; **303**: E752-761.
47. Tamura M, Nemoto E: Role of the Wnt signaling molecules in the tooth. *Jpn Dent Sci Rev* 2016; **52**: 75-83.
48. Wang B, Li H, Liu Y *et al*: Expression patterns of WNT/ $\beta$ -CATENIN signaling molecules during human tooth development. *Journal of Molecular Histology* 2014; **45**: 487-496.
49. Kassai Y: Regulation of Mammalian Tooth Cusp Patterning by Ectodin. *Science* 2005; **309**: 2067-2070.
50. Ahn Y, Sanderson BW, Klein OD, Krumlauf R: Inhibition of Wnt signaling by Wise (Sostdc1) and negative feedback from Shh controls tooth number and patterning. *Development* 2010; **137**: 3221-3231.
51. Cho SW, Kwak S, Woolley TE *et al*: Interactions between Shh, Sostdc1 and Wnt signaling and a new feedback loop for spatial patterning of the teeth. *Development* 2011; **138**: 1807-1816.
52. Jarvinen E, Salazar-Ciudad I, Birchmeier W, Taketo MM, Jernvall J, Thesleff I: Continuous tooth generation in mouse is induced by activated epithelial Wnt/beta-catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; **103**: 18627-18632.

53. Kuraguchi M, Wang XP, Bronson RT *et al*: Adenomatous polyposis coli (APC) is required for normal development of skin and thymus. *PLoS Genet* 2006; **2**: e146.
54. Wang XP, Fan J: Molecular genetics of supernumerary tooth formation. *Genesis* 2011; **49**: 261-277.
55. Lammi L, Arte S, Somer M *et al*: Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *American Journal of Human Genetics* 2004; **74**: 1043-1050.
56. Ohazama A, Johnson EB, Ota MS *et al*: Lrp4 modulates extracellular integration of cell signaling pathways in development. *PLoS One* 2008; **3**: e4092.
57. Issa YA, Kamal L, Rayyan AA *et al*: Mutation of KREMEN1, a modulator of Wnt signaling, is responsible for ectodermal dysplasia including oligodontia in Palestinian families. *Eur J Hum Genet* 2016; **24**: 1430-1435.
58. Aberg T, Wang XP, Kim JH *et al*: Runx2 mediates FGF signaling from epithelium to mesenchyme during tooth morphogenesis. *Dev Biol* 2004; **270**: 76-93.
59. Haxaire C, Hay E, Geoffroy V: Runx2 Controls Bone Resorption through the Down-Regulation of the Wnt Pathway in Osteoblasts. *Am J Pathol* 2016; **186**: 1598-1609.
60. Reinhold MI, Naski MC: Direct interactions of Runx2 and canonical Wnt signaling induce FGF18. *J Biol Chem* 2007; **282**: 3653-3663.
61. Togo Y, Takahashi K, Saito K *et al*: Antagonistic Functions of USAG-1 and RUNX2 during Tooth Development. *PLoS One* 2016; **11**: e0161067.
62. Andl T, Reddy ST, Gaddapara T, Millar SE: WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell* 2002; **2**: 643-653.
63. Liu F, Chu EY, Watt B *et al*: Wnt/beta-catenin signaling directs multiple stages of tooth morphogenesis. *Developmental Biology* 2008; **313**: 210-224.
64. Kratochwil K, Galceran J, Tontsch S, Roth W, Grosschedl R: FGF4, a direct target of LEF1 and Wnt signaling, can rescue the arrest of tooth organogenesis in Lef1(-/-) mice. *Genes Dev* 2002; **16**: 3173-3185.
65. Fujimori S, Novak H, Weissenbock M *et al*: Wnt/beta-catenin signaling in the dental mesenchyme regulates incisor development by regulating Bmp4. *Dev Biol* 2010; **348**: 97-106.

66. Stevens JR, Miranda-Carboni GA, Singer MA, Brugger SM, Lyons KM, Lane TF: Wnt10b deficiency results in age-dependent loss of bone mass and progressive reduction of mesenchymal progenitor cells. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; **25**: 2138-2147.
67. Yang J, Wang SK, Choi M *et al*: Taurodontism, variations in tooth number, and misshapened crowns in Wnt10a null mice and human kindreds. *Mol Genet Genomic Med* 2015; **3**: 40-58.
68. Arte S: Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia. [Dissertation], University of Helsinki, Helsinki, Finland 2001.
69. Vastardis H: The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000; **117**: 650-656.
70. Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A: The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *Eur J Med Genet* 2008; **51**: 273-291.
71. Al-Ani AH, Antoun JS, Thomson WM, Merriman TR, Farella M: Hypodontia: An Update on Its Etiology, Classification, and Clinical Management. *Biomed Res Int* 2017; **2017**: 9378325.
72. Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FP, Kuijpers-Jagtman AM: A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004; **32**: 217-226.
73. Thabusum DA, Rajesh N, reddy RS, Ramesh T: Ectodermal Dysplasia "C A Case Study of Two Identical Siblings. *International Journal of Dental Sciences and Research* 2014; **2**: 175-178.
74. Coccia M, Brooks SP, Webb TR *et al*: X-linked cataract and Nance-Horan syndrome are allelic disorders. *Hum Mol Genet* 2009; **18**: 2643-2655.
75. Izgi AD, Ayna E: Direct restorative treatment of peg-shaped maxillary lateral incisors with resin composite: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2005; **93**: 526-529.
76. Pinheiro M, Freire-Maia N: Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet* 1994; **53**: 153-162.
77. Priolo M, Lagana C: Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet* 2001; **38**: 579-585.
78. Solomon LM, Keuer EJ: The ectodermal dysplasias. Problems of classification and some newer syndromes. *Arch Dermatol* 1980; **116**: 1295-1299.

79. Itin PH: Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet A* 2014; **164A**: 2472-2477.
80. Fadhil M, Ghabra TA, Deeb M, Der Kaloustian VM: Odontoonychodermal dysplasia: a previously apparently undescribed ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet* 1983; **14**: 335-346.
81. Megarbane A, Noujeim Z, Fabre M, Der Kaloustian VM: New form of hidrotic ectodermal dysplasia in a Lebanese family. *Am J Med Genet* 1998; **75**: 196-199.
82. Megarbane H, Haddad M, Delague V, Renoux J, Boehm N, Megarbane A: Further delineation of the odonto-onycho-dermal dysplasia syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; **129A**: 193-197.
83. Adaimy L, Chouery E, Megarbane H *et al*: Mutation in WNT10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odonto-onycho-dermal dysplasia. *Am J Hum Genet* 2007; **81**: 821-828.
84. Nawaz S, Klar J, Wajid M *et al*: WNT10A missense mutation associated with a complete odonto-onycho-dermal dysplasia syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; **17**: 1600-1605.
85. Schopf E, Schulz HJ, Passarge E: Syndrome of cystic eyelids, palmo-plantar keratosis, hypodontia and hypotrichosis as a possible autosomal recessive trait. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; **7**: 219-221.
86. Font RL, Stone MS, Schanzer MC, Lewis RA: Apocrine hidrocystomas of the lids, hypodontia, palmar-plantar hyperkeratosis, and onychodystrophy. A new variant of ectodermal dysplasia. *Arch Ophthalmol* 1986; **104**: 1811-1813.
87. Bohring A, Stamm T, Spaich C *et al*: WNT10A mutations are a frequent cause of a broad spectrum of ectodermal dysplasias with sex-biased manifestation pattern in heterozygotes. *Am J Hum Genet* 2009; **85**: 97-105.
88. Van Geel M, Gattas M, Kesler Y *et al*: Phenotypic variability associated with WNT10A nonsense mutations. *Br J Dermatol* 2010; **162**: 1403-1406.
89. Nagy N, Wedgeworth E, Hamada T, White JM, Hashimoto T, McGrath JA: Schopf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation in WNT10A. *J Dermatol Sci* 2010; **58**: 220-222.
90. Wedgeworth EK, Nagy N, White JM, Pembroke AC, McGrath JA: Intra-familial variability of ectodermal defects associated with WNT10A mutations. *Acta Derm Venereol* 2011; **91**: 346-347.

91. Vink CP, Ockeloen CW, ten Kate S *et al*: Variability in dentofacial phenotypes in four families with WNT10A mutations. *Eur J Hum Genet* 2014; **22**: 1063-1070.
92. Clarke A: Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet* 1987; **24**: 659-663.
93. Dietz J, Kaercher T, Schneider AT *et al*: Early respiratory and ocular involvement in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur J Pediatr* 2013; **172**: 1023-1031.
94. Kere J, Srivastava AK, Montonen O *et al*: X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* 1996; **13**: 409-416.
95. Bayes M, Hartung AJ, Ezer S *et al*: The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (EDA) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous repeats. *Hum Mol Genet* 1998; **7**: 1661-1669.
96. Monreal AW, Ferguson BM, Headon DJ, Street SL, Overbeek PA, Zonana J: Mutations in the human homologue of mouse dl cause autosomal recessive and dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet* 1999; **22**: 366-369.
97. Bal E, Baala L, Cluzeau C *et al*: Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus. *Hum Mutat* 2007; **28**: 703-709.
98. Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM *et al*: Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature* 2001; **414**: 913-916.
99. Morlon A: TAB2, TRAF6 and TAK1 are involved in NF- $\kappa$ B activation induced by the TNF-receptor, Edar and its adaptor Edaradd. *Human Molecular Genetics* 2005; **14**: 3751-3757.
100. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M *et al*: Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat* 2011; **32**: 70-72.
101. Plaisancie J, Bailleul-Forestier I, Gaston V *et al*: Mutations in WNT10A are frequently involved in oligodontia associated with minor signs of ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A* 2013; **161A**: 671-678.
102. Kantaputra P, Sripathomsawat W: WNT10A and isolated hypodontia. *Am J Med Genet A* 2011; **155A**: 1119-1122.
103. van den Boogaard MJ, Creton M, Bronkhorst Y *et al*: Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. *J Med Genet* 2012; **49**: 327-331.

104. Arte S, Parmanen S, Pirinen S, Alaluusua S, Nieminen P: Candidate gene analysis of tooth agenesis identifies novel mutations in six genes and suggests significant role for WNT and EDA signaling and allele combinations. *PLoS One* 2013; **8**: e73705.
105. He H, Han D, Feng H *et al*: Involvement of and interaction between WNT10A and EDA mutations in tooth agenesis cases in the Chinese population. *PLoS One* 2013; **8**: e80393.
106. Arzoo PS, Klar J, Bergendal B, Norderyd J, Dahl N: WNT10A mutations account for (1/4) of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations. *Am J Med Genet A* 2014; **164A**: 353-359.
107. Mues G, Bonds J, Xiang L *et al*: The WNT10A gene in ectodermal dysplasias and selective tooth agenesis. *Am J Med Genet A* 2014; **164A**: 2455-2460.
108. Salvi A, Giacomuzzi E, Bardellini E *et al*: Mutation analysis by direct and whole exome sequencing in familial and sporadic tooth agenesis. *Int J Mol Med* 2016; **38**: 1338-1348.
109. Bergendal B, Norderyd J, Zhou X, Klar J, Dahl N: Abnormal primary and permanent dentitions with ectodermal symptoms predict WNT10A deficiency. *BMC Med Genet* 2016; **17**: 88.
110. Tardieu C, Jung S, Niederreither K *et al*: Dental and extra-oral clinical features in 41 patients with WNT10A gene mutations: A multicentric genotype-phenotype study. *Clin Genet* 2017.
111. Tziotzios C, Petrof G, Liu L *et al*: Clinical features and WNT10A mutations in seven unrelated cases of Schopf-Schulz-Passarge syndrome. *Br J Dermatol* 2014; **171**: 1211-1214.
112. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV *et al*: Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 2016; **536**: 285-291.
113. Mostowska A, Biedziak B, Zadurska M, Matuszewska-Trojan S, Jagodzinski PP: WNT10A coding variants and maxillary lateral incisor agenesis with associated dental anomalies. *Eur J Oral Sci* 2015; **123**: 1-8.
114. Kimura R, Watanabe C, Kawaguchi A *et al*: Common polymorphisms in WNT10A affect tooth morphology as well as hair shape. *Hum Mol Genet* 2015; **24**: 2673-2680.
115. Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N *et al*: Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol* 2013; **133**: 1489-1496.
116. Kim JW, Simmer JP, Lin BP, Hu JC: Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia. *J Dent Res* 2006; **85**: 267-271.

117. Mostowska A, Biedziak B, Trzeciak WH: A novel mutation in PAX9 causes familial form of molar oligodontia. *Eur J Hum Genet* 2006; **14**: 173-179.
118. Tao R, Jin B, Guo SZ *et al*: A novel missense mutation of the EDA gene in a Mongolian family with congenital hypodontia. *J Hum Genet* 2006; **51**: 498-502.
119. Han D, Gong Y, Wu H *et al*: Novel EDA mutation resulting in X-linked non-syndromic hypodontia and the pattern of EDA-associated isolated tooth agenesis. *Eur J Med Genet* 2008; **51**: 536-546.
120. Mues G, Tardivel A, Willen L *et al*: Functional analysis of Ectodysplasin-A mutations causing selective tooth agenesis. *Eur J Hum Genet* 2010; **18**: 19-25.
121. Bergendal B, Klar J, Stecksén-Blicks C, Norderyd J, Dahl N: Isolated oligodontia associated with mutations in EDARADD, AXIN2, MSX1, and PAX9 genes. *Am J Med Genet A* 2011; **155A**: 1616-1622.
122. Ku CL, Dupuis-Girod S, Dittrich AM *et al*: NEMO mutations in 2 unrelated boys with severe infections and conical teeth. *Pediatrics* 2005; **115**: e615-619.
123. Yu P, Yang W, Han D *et al*: Mutations in WNT10B Are Identified in Individuals with Oligodontia. *Am J Hum Genet* 2016; **99**: 195-201.
124. Massink MP, Creton MA, Spanevello F *et al*: Loss-of-Function Mutations in the WNT Co-receptor LRP6 Cause Autosomal-Dominant Oligodontia. *Am J Hum Genet* 2015; **97**: 621-626.
125. Nolan K, Kattamuri C, Luedeke DM *et al*: Structure of protein related to Dan and Cerberus: insights into the mechanism of bone morphogenetic protein antagonism. *Structure* 2013; **21**: 1417-1429.
126. Im J, Kim H, Kim S, Jho EH: Wnt/beta-catenin signaling regulates expression of PRDC, an antagonist of the BMP-4 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **354**: 296-301.
127. Kantaputra PN, Kaewgahya M, Hatsadaloi A *et al*: GREMLIN 2 Mutations and Dental Anomalies. *J Dent Res* 2015; **94**: 1646-1652.
128. Alfawaz S, Fong F, Plagnol V, Wong FS, Fearne J, Kelsell DP: Recessive oligodontia linked to a homozygous loss-of-function mutation in the SMOC2 gene. *Arch Oral Biol* 2013; **58**: 462-466.

129. Gass JK, Wilson NJ, Smith FJ *et al*: Steatocystoma multiplex, oligodontia and partial persistent primary dentition associated with a novel keratin 17 mutation. *Br J Dermatol* 2009; **161**: 1396-1398.
130. Clarke A, Phillips DI, Brown R, Harper PS: Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child* 1987; **62**: 989-996.
131. Baldovino S, Moliner AM, Taruscio D, Daina E, Roccatello D: Rare Diseases in Europe: from a Wide to a Local Perspective. *Isr Med Assoc J* 2016; **18**: 359-363.
132. Celikoglu M, Bayram M, Nur M: Patterns of third-molar agenesis and associated dental anomalies in an orthodontic population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011; **140**: 856-860.
133. Song S, Zhao R, He H, Zhang J, Feng H, Lin L: WNT10A variants are associated with non-syndromic tooth agenesis in the general population. *Hum Genet* 2014; **133**: 117-124.
134. Dharmo B, Vucic S, Kuijpers MA *et al*: The association between hypodontia and dental development. *Clin Oral Investig* 2016; **20**: 1347-1354.
135. Arthur R. Hand MEF: Fundamentals of Oral Histology and Physiology. *John Wiley & Sons, Inc* 2014.
136. Xu M, Horrell J, Snitow M *et al*: WNT10A mutation causes ectodermal dysplasia by impairing progenitor cell proliferation and KLF4-mediated differentiation. *Nat Commun* 2017; **8**: 15397.



---

**ANALYSE DU GENE *WNT10A* DANS UNE COHORTE DE 413 CAS INDEX ATTEINTS D'AGENESIES DENTAIRES MULTIPLES ET DE 190 APPARENTES : REVUE DES PHENOTYPES ET DES GENOTYPES**

---

Les mutations dans le gène *WNT10A* ont un impact majeur dans le développement des dents et des autres dérivés ectodermiques et sont une cause fréquente d'agénésies dentaires multiples syndromiques ou non-syndromiques. Nous avons analysé ce gène dans une grande série de 413 de cas index atteints d'hypodontie ou d'oligodontie isolée ou associée à des signes de dysplasie ectodermique. Parmi eux, les 227 cas-index porteurs d'au moins une mutation dans le gène *WNT10A*, constituent la plus grande série de patients mutés dans le gène *WNT10A* décrite à ce jour. Le nombre d'agénésies dentaires est extrêmement variable, est indépendant du sexe, et suit un pattern particulier. Nous ne retrouvons pas d'autre phénotype que de l'atteinte des dérivés ectodermiques. Nous montrons une corrélation entre le nombre de mutations dans *WNT10A* et la sévérité de l'atteinte dentaire, portant particulièrement sur les deuxièmes molaires et les incisives mandibulaires, et la prévalence des signes associés de dysplasie ectodermique. Nous quantifions le pénétrance des mutations du gène *WNT10A*, montrons la grande variabilité d'expression de la pathologie qui persiste dans l'étude de populations de génotype homogène. Nous décrivons de manière originale une corrélation entre le type de mutation, faux-sens ou tronquante, et la pénétrance ainsi que la sévérité de l'atteinte dentaire.

---

Analysis of the gene *WNT10A* in 413 probands with multiple tooth agenesis and 190 relatives: Review of the phenotypes and genotypes

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :**

*WNT10A*, Wnt, agénésie dentaire, oligodontie, hypodontie, dysplasie ectodermique, Syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge, Syndrome odonto-onycho-dermique

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Nicolas CHASSAING