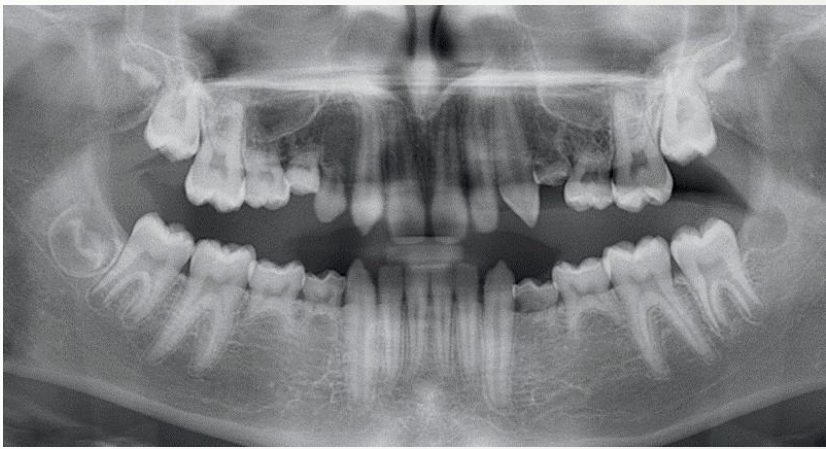


#P354 - REPENSER LES VARIANTS PATHOGÈNES D'UNE OLIGODONTIE : ÉTUDE D'UNE COHORTE DE PATIENTS ATTEINTS DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES RARES ORALES ET DENTAIRES DE MARSEILLE.

- **L'oligodontie** est une anomalie du développement qui se caractérise par l'absence d'au moins six dents permanentes.
- Elle peut se manifester sous la forme d'un trait non syndromique ou s'intégrer à un syndrome avec de multiples manifestations cliniques.
- L'étiologie génétique de cette affection est hétérogène, et la sévérité du phénotype est variable.
- Les voies WNT/ β -caténine, TGF- β /BMP et EDA/EDAR/NF- κ B sont les plus impliquées.



MATÉRIEL ET MÉTHODES

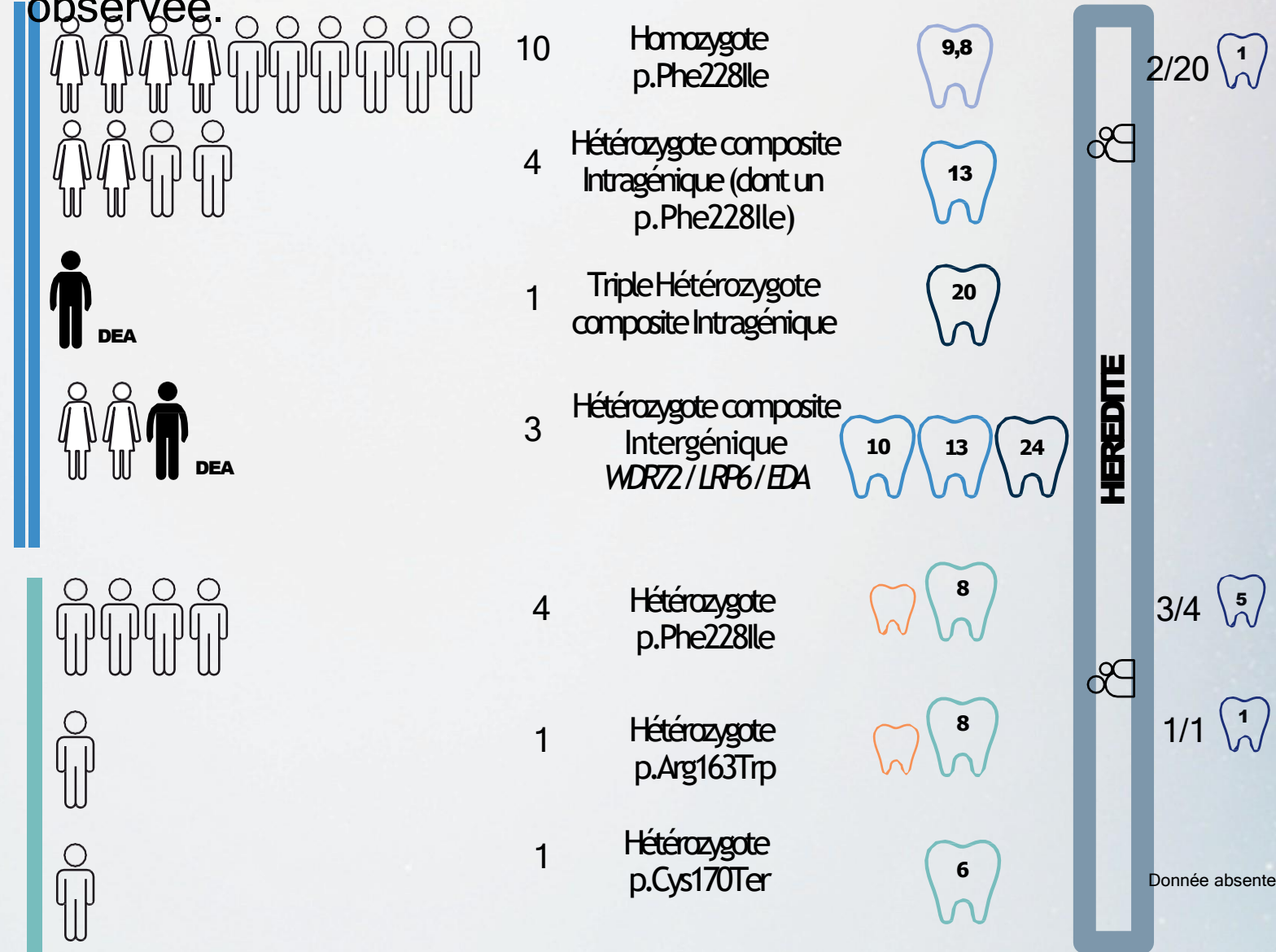
- Cohorte de 45 patients (cas index) présentant une oligodontie, prise en charge par le Centre de référence des Maladies Rares Orales et Dentaires de Marseille (AP-HM) entre janvier 2020 et juillet 2025. La plupart des analyses ont été réalisées en trio après recueil du consentement familial.
- Les données issues de NGS:
 1. panel exhaustif de 676 gènes ciblant les maladies oro-dentaires - GenoDent, Strasbourg, France (PMID: 30838594, PMID: 26502894)
 2. panel de 15 gènes orienté sur les dysplasies ectodermiques, CHU de Toulouse, France
 3. séquençage du génome entier (consortium AURAGEN/SeqOIA, France)

RESULTATS

- Un variant pathogène a été identifié pour 41 patients (>90%). Parmi les 9 gènes impliqués, le gène *WNT10A* est le plus fréquent (26 patients, >55%) et s'associe le plus souvent à une oligodontie dite non syndromique.
- La plupart des variants *WNT10A* sont à l'état **bi-allélique** ou impliqués dans une interaction digénique avec **un variant d'un autre gène** : 11 patients homozygotes, 5 patients hétérozygotes composites intragéniques, et 3 patients présentant un second variant dans un gène distinct.
- A l'état **mono-allélique**, les variants récurrents faux-sens p.Phe228Ile (4 patients) et p.Arg163Trp (1 patient), classées 4 ou 5 selon ACMG, n'expliquent pas à eux seuls la sévérité du phénotype observé (agénésie moyenne 8 [6-10] dents et microdontie chez 4 patients). L'allèle pathogène est hérité dans tous les cas. Une agénésie de 4 à 7 dents est notée chez 3 des 5 parents hétérozygotes .
- Chez 11 patients homozygotes pour *WNT10A* p.Phe228Ile (10 familles), l'agénésie moyenne est de 9,8 [7-18] dents. L'anamnèse familiale rapporte une seule dent manquante pour deux pères, tandis que pour les 18 autres parents porteurs d'un seul allèle pathogène, aucune agénésie dentaire n'est observée.

BI - ALLELIQUE ou Interaction digénique

MONO - ALLELIQUE



CONCLUSION

La contribution de variants dans des gènes couverts par le panel étudié n'explique pas la sévérité des manifestations cliniques.

Afin de mieux comprendre la sévérité phénotypique des patients *WNT10A* hétérozygotes, nous suggérons de:

- **rechercher des nouveaux variants** à l'aide de techniques avancées: séquençage du gène complet avec régions régulatrices non codantes, séquençage long read et transcriptomique.
- **étudier systématiquement les phénotypes intra et extra buccaux** chez les apparentés, à priori asymptomatiques, car ils pourraient être contributifs.

DEA - Dysplasie Ectodermique Anhydrotique



Agénésie dentaire moyenne hors dent de sagesse



Microdontie

2/20 - N de parents avec agénésie dentaire / N de parents porteurs d'un variant pathogène