

14

Déficits visuels héréditaires et dépistage

Une enquête réalisée il y a quelques années dans les instituts de déficients visuels montrait que dans deux tiers à trois quarts des cas, le déficit visuel relevait de facteurs héréditaires (Feingold et coll., 1976).

Les déficits visuels héréditaires du jeune enfant résultent de l'atteinte isolée ou associée des différentes structures oculaires. Les différentes catégories de déficit décrits ici sont présentées dans le tableau 14.1.

Tableau 14.1 : Déficiences visuelles héréditaires du jeune enfant

Catégories de déficits	Maladies
Anomalies de taille du globe oculaire	Anophtalmies Microophtalmies
Anomalies de la chambre antérieure de l'œil	Dystrophies cornéennes Aniridie Glaucomes congénitaux et juvéniles
Cataractes congénitales	
Rétinoblastome	
Décollements rétinien congénitaux	Décollement par dégénérescence kystique de la rétine (rétinoschisis) Décollement rétinien total : maladie de Norrie
Dystrophies rétinien	Amaurose congénitale de Leber Maladie de Stargard Rétinopathies pigmentaires
Atrophies optiques	Forme dominante autosomique Forme récessive autosomique
Troubles de la réfraction	Myopie forte de l'enfant
Albinismes	Oculo-cutané Oculaire pur

Anomalies de taille du globe oculaire

Ces anomalies sont séparées en deux grandes catégories : les anophtalmies (« absence » d'œil) et les microophtalmies (présence d'un « petit » œil).

Classification

Étymologiquement, le terme « anophtalmie » désigne une absence d'œil, mais une absence apparente d'œil ne signifie pas toujours qu'il n'existe pas et l'anophtalmie répond en fait à une définition histologique : absence complète de tout rudiment neuroectodermique. Trois types d'anophtalmie sont habituellement individualisés :

- l'anophtalmie primaire, exceptionnelle, résultant de l'absence d'induction de la vésicule optique à la 3^e semaine de vie intra-utérine. Elle se dépiste toujours à l'échographie prénatale²¹ par la mise en évidence d'une hypoplasie majeure du globe oculaire ;
- l'anophtalmie secondaire, consécutive à l'absence ou à une malformation du cerveau antérieur. Elle est exceptionnellement viable ;
- l'anophtalmie dégénérative résultant de l'arrêt de développement d'une vésicule optique normalement induite et s'atrophiant secondairement. C'est en fait le premier stade des microphthalmies et l'examen histologique retrouve des éléments ectodermiques, tandis que l'imagerie par résonance magnétique visualise un reliquat de canal optique.

Les microphthalmies sont beaucoup plus fréquentes que les anophtalmies, qui sont exceptionnelles, puisqu'elles concernent environ une naissance sur 6 500 (Warburg, 1993). Elles désignent un « petit œil » et sont également de plusieurs types :

- les microphthalmies avec œil kystique, qui résultent de la non-invagination de la vésicule optique primitive à la 4^e semaine de vie intra-utérine. La taille de l'œil est variable, allant de l'anophtalmie apparente à un globe de petite taille ;
- les microphthalmies colobomateuses, de loin les plus fréquentes, dues à un défaut de fermeture de la fente embryonnaire à la 7^e semaine de vie intra-utérine. La taille de l'œil est variable, allant de l'anophtalmie apparente au simple colobome irien ou chorio-rétinien sans réduction de taille, visible par échographie prénatale du globe oculaire ;
- les microphthalmies non colobomateuses, qui se constituent après fermeture de la fente embryonnaire, soit après la 7^e semaine de vie intra-utérine. Elles peuvent être pures (simple réduction du globe oculaire dont les éléments ne sont pas malformés), compliquées d'autres anomalies oculaires (dystrophies cornéennes, cataracte, persistance de la membrane pupillaire, du vitré primitif, dysplasie rétinienne...), ou bien encore compliquées d'anomalies viscérales diverses, entrant alors dans le cadre des polymalformations.

Déterminisme génétique

Il existe de très nombreux modèles animaux de microphthalmie et d'anophtalmie permettant d'identifier les premiers gènes responsables de ces malformations. Tous sont des gènes homéotiques, c'est-à-dire porteurs de séquence d'ADN très conservée (homéobox) et impliqués dans le développement de l'embryon. Ce sont des facteurs de transcription codant pour des protéines du développement oculaire pur ou du développement oculocérébral (exemple du gène PAX6, Freund et coll., 1996 ; Graw, 1996 ; Prasser et van Heyningen, 1998 ; Jean et coll., 1998 ; Wawersik et Mass, 2000).

Aucun gène d'anophtalmie humaine n'a pu être identifié, compte tenu de la rareté de cette malformation chez l'homme. En revanche, les différents modes de transmission héréditaire ont été décrits pour les microphthalmies chez l'homme (tableau 14.II) :

- dominant autosomique, de loin le plus fréquent. Il existe une forte hétérogénéité génétique. Deux régions chromosomiques ont d'ores et déjà été repérées : 11p13 (Othman et coll., 1998) et 15q12-q15 (Morle et coll., 2000) ;
- récessif autosomique, plus rare, également hétérogène. Deux régions chromosomiques, 14q32 (Bessant et coll., 1998) et 14q24, avec mutations identifiées de l'homéogène CHX10 (*C elegans* *ceh 10 homeodomain-containing homolog*) (Percin et coll., 2000) ;
- récessif lié à l'X, encore plus rare. Il faut penser au syndrome de Lenz associant une microphthalmie asymétrique et une dysmorphie faciale évocatrice, dont le gène responsable est localisé en Xp22.3 (Wittwer et coll., 1996).

Tableau 14.II : Atteintes génétiques dans les microphthalmies

Mode de transmission	Localisation chromosomique	Gène
Dominant autosomique	11p 15q12-q15	
Récessif autosomique	14q32 14q24	Mutations de l'homéogène <i>CHX10</i>
Récessif lié à l'X (syndrome de Lenz)	Xp22.3	

Anomalies de la chambre antérieure de l'œil

Ces anomalies concernent essentiellement des malformations de la cornée ou de l'iris.

Dystrophies cornéennes

Elles désignent l'apparition d'opacités cornéennes bilatérales, primitives, congénitales ou tardives, stationnaires ou progressives, qui ne s'accompagnent d'aucun phénomène inflammatoire ou vasculaire. De très nombreuses variantes anatomiques ont été décrites, entraînant une grande confusion. Il fallut

attendre que Munier, par ses travaux à Lausanne en 1994, clarifie un peu la situation en mettant en évidence un locus unique sur le chromosome 5q31 pour les dystrophies grillagées et faviculaires (Stone et coll., 1994a). En 1997, les travaux du même groupe aboutirent à l'identification d'un gène unique (BIGH3 pour *human transforming growth factor B induced gene*) et à la mise en évidence de mutations spécifiques de la kératoépithéline (protéine produite par BIGH3), avec des corrélations génotype-phénotype très fortes (Munier et coll., 1997). Ainsi, l'hypermutableté des zones codant pour deux acides aminés arginine en position 124 et 555 est à l'origine de la grande majorité des dystrophies liés à BIGH3 : arginine pour cystéine (R124C) ou histidine (R124H) en position 124 dans les dystrophies grillagée et d'Avellino, respectivement, et arginine pour tryptophane (R555W) en position 555 dans les dystrophies granulaires (c'est-à-dire Groenouw type I) et de « Reis-Bücklers » en rayon de miel (c'est-à-dire Thiel-Behnke), respectivement (Korvatska et coll., 1998 ; Okada et coll., 1998a).

Tout récemment, la littérature s'est enrichie de l'identification de nouvelles mutations BIGH3 responsables d'autres entités dystrophiques cornéennes : arginine pour leucine (R124L) en position 124 dans la dystrophie de « Reis-Bücklers » géographique, et proline pour thréonine (P501T) dans la dystrophie grillagée type IIIA. Enfin, les phénotypes correspondant aux mutations R124H et R555W à l'état homozygote viennent également d'être décrits (Yamamoto et coll., 1998 ; Mashima et coll., 1997 ; Okada et coll., 1998b).

En élucidant l'étiologie des différentes dystrophies cornéennes, la génétique moléculaire est donc en passe d'en disséquer la physiopathologie et d'en révolutionner le traitement et la prophylaxie. Au-delà des applications en faveur des patients atteints de dystrophies de la cornée, c'est toute la physiologie cornéenne qui va bénéficier de ces découvertes. En attendant, la description des corrélations entre génotype et phénotype fournit une base nosologique solide et une aide au diagnostic, qu'il soit présymptomatique ou non.

Aniridie

Cette dénomination désigne étymologiquement une absence d'iris, presque toujours incomplète, puisqu'on visualise la présence de vestiges iriens à la gonioscopie. L'aniridie résulterait d'un arrêt du développement de la cupule optique vers la 11^e-12^e semaine de vie intra-utérine. Elle s'associe à une hypoplasie de la fovea, expliquant la mauvaise vision des enfants porteurs de cette malformation, et elle se complique de glaucome (dans plus de 50 % des cas) et de cataracte.

Elle est la plupart du temps isolée, et se transmet toujours comme un caractère dominant autosomique. En dépit de son hétérogénéité clinique, l'aniridie isolée est une affection homogène sur le plan génétique. Il existe un locus unique sur le chromosome 11p13 (Davis et coll., 1989) et, grâce à l'existence de plusieurs modèles animaux, notamment la drosophile *eyeless* et la souris

small eye, le gène *PAX6* a été identifié à l'origine de l'aniridie humaine (Hanson et coll., 1993 ; Prosser et coll., 1998). Il s'agit d'un facteur de transcription à homéodomaine, très conservé dans toutes les espèces. De très nombreuses mutations ont été identifiées, autorisant le diagnostic prénatal de l'affection dans les familles à risque.

L'aniridie peut être associée à plusieurs malformations pour constituer le syndrome WAGR (*Wilms tumor, Aniridia, Genital anomalies, mental Retardation*). Il s'agit d'un syndrome dit « de gènes contigus » dû à une microdéletion chromosomique. Sporadique, le syndrome WAGR est affirmé ou infirmé par hybridation chromosomique, en utilisant une sonde fluorescente du gène *PAX6*. Cette recherche doit être effectuée chez tout nouveau-né porteur d'une aniridie : une délétion de la région *PAX6* imposera en effet une surveillance par échographies rénales répétées à la recherche d'un néphroblastome (tumeur de Wilms) (Drechsler et coll., 1994).

Glaucomes congénitaux

Les glaucomes congénitaux peuvent être primaires ou secondaires, selon l'anomalie du développement oculaire dont ils résultent.

Glaucome congénital primaire

Celui-ci résulte d'un arrêt du développement de l'angle iridocornéen à un stade correspondant au 6^e mois de la vie intra-utérine, qui s'accompagne d'une persistance, au niveau de l'angle, d'un tissu mésodermique embryonnaire. Le glaucome congénital primaire se transmet comme un caractère récessif autosomique et la consanguinité, fréquente dans les familles où est retrouvée cette malformation peu rare, a depuis longtemps suggéré une forte hétérogénéité génétique. Deux loci ont été récemment identifiés : *GLC3A* sur le chromosome 2p21 (Sarfarazi et coll., 1995) et *GLC3B* sur le chromosome 1p36 (Akarsu et coll., 1996). *GLC3A* code pour la cytochrome oxydase P450 de type 1B1 (*CYP1B1*). Plusieurs études ont montré que les mutations de ce gène rendaient compte dans deux tiers des cas des glaucomes congénitaux primaires, améliorant grandement le conseil génétique dans les familles à risque et autorisant le diagnostic prénatal de la malformation lorsque les mutations de *CYP1B1* ont été identifiées chez un enfant atteint (Bejjani et coll., 1998).

Glaucomes secondaires juvéniles

Trois stades de gravité sont décrits : embryotoxon postérieur, anomalie d'Axenfeld et anomalie de Rieger. Le syndrome de Rieger est hétérogène sur le plan génétique. Deux loci différents ont été identifiés : *RIEG1* sur le chromosome 4q25 correspondant au gène *PITX2* codant la *solurchin* (Héon et coll., 1995 ; Alward et coll., 1998) et *RIEG2*, en 13q14 (Phillips et coll., 1996), dont le gène est encore inconnu. Un troisième gène (*FKLH7*) codant une protéine dénommée *fork head homolog-like 7* a été identifié plus récemment

(Mears et coll., 1998) (tableau 14.III). Les deux gènes identifiés ne couvrent pas l'ensemble des cas, mais pour les patients chez lesquels une mutation a été retrouvée, ces progrès moléculaires améliorent le conseil génétique et autorisent le diagnostic prénatal.

Tableau 14.III : Gènes en cause dans les glaucomes congénitaux

Type de glaucome	Localisation chromosomique	Locus	Gène	Protéine
Congénital primaire	2p21 1p36	GLC3A GLC3B	<i>CYP1B1</i>	
Anomalie de Rieger (secondaire juvénile)	4q25 6p25	RIEG1 RIEG2	<i>PITX2</i> <i>FKLH7</i>	<i>Solurchin</i> <i>Forkhead</i> <i>homolog-like 7</i>

Cataractes congénitales

Elles sont fréquentes et extrêmement hétérogènes sur le plan clinique et étiologique. Si les cataractes congénitales génétiquement déterminées sont sans aucun doute majoritaires, il n'en faut pas moins négliger toutes les phénotopies²², qu'elles soient d'origine toxique (intoxication à la warfarine), anoxique (prématurité, souffrance anté- et néonatale) ou virale (rubéole, toxoplasmose, infection par un cytomégalovirus, varicelle).

Lorsqu'elles sont héréditaires, les cataractes congénitales peuvent être isolées, ou associées à d'autres malformations oculaires ou à des anomalies pluriviscérales et entrer ainsi dans le cadre de très nombreux syndromes polymalformatifs.

S'agissant des cataractes héréditaires isolées, tous les modes de transmission ont été décrits : le plus fréquemment dominant autosomique, extrêmement hétérogène, plus rarement récessif autosomique ou récessif lié à l'X. Dans ce dernier cas, il faut penser au syndrome de Nance-Horan qui associe une cataracte et des anomalies dentaires, lesquelles peuvent passer inaperçues si on ne les recherche pas de manière systématique. Pourtant, la localisation précise du gène responsable en Xp22 (Toutain et coll., 1997) facilite grandement le conseil génétique. Pour toutes les autres formes et notamment pour les cas sporadiques, la mise en évidence de 18 loci différents et l'identification de sept gènes au cours des dernières années (Hejtmancik, 1998) ne peuvent constituer une aide pour le conseil génétique. Toutefois, le diagnostic anténatal des cataractes congénitales isolées n'est pratiquement jamais demandé. Il ne serait d'ailleurs pas justifié en raison des progrès thérapeutiques considérables effectués dans le traitement précoce de cette malformation.

22. Phénotypes imitant un phénotype d'origine génétique, mais dus à une cause non héréditaire.

Décollements rétiniens congénitaux

Ne seront abordés que le décollement par dégénérescence kystique de la rétine (rétinoschisis) et le décollement rétinien total (maladie de Norrie), en raison des progrès génétiques réalisés dans l'étude de ces deux affections au cours des dernières années.

Rétinoschisis juvénile lié à l'X

L'hérédité du rétinosischisis juvénile est toujours récessive, liée au chromosome X, atteignant seulement les garçons dans la branche maternelle d'une famille. Les femmes conductrices ne souffrent d'aucun trouble visuel et ont généralement un fond d'œil normal. Néanmoins, des lésions rétinienne périphériques comparables à celles des garçons atteints sont parfois retrouvées. L'expression et la pénétrance de cette affection sont de 100 % pour la maculopathie et variables pour les lésions rétinienne et vitréennes périphériques.

Le gène responsable, *RS*, a été localisé en Xp22 (Sieving et coll., 1990) et identifié. Il code pour une protéine dont la fonction est à ce jour encore inconnue (Sauer et coll., 1997). Cependant, ces progrès ont permis une amélioration du conseil génétique en permettant la reconnaissance des femmes conductrices et en autorisant (toutefois assez rarement) le diagnostic prénatal de cette affection.

Maladie de Norrie

Longtemps appelée pseudogliome en raison de la visualisation d'une masse blanche rétrocrystallinienne, la maladie de Norrie est une dysplasie rétinienne précoce entraînant fréquemment un décollement rétinien congénital total *in utero*. Cette dysplasie rétinienne est un signe constant et entraîne dans tous les cas une malvoyance profonde ou une cécité précoce ; elle se trouve, de plus, associée dans un tiers des cas à une surdité évolutive et dans deux tiers des cas à un retard mental.

Cette affection est homogène sur le plan génétique, se transmettant, à l'instar du rétinosischisis, comme un caractère récessif lié à l'X. Les femmes conductrices ont un examen ophtalmologique strictement normal. Le gène, localisé de longue date sur la région centromérique du chromosome X, en Xp11.1 (Gal et coll., 1985), est identifié. La protéine NDD a une fonction inconnue (Meindl et coll., 1992), mais le gène de petite taille (deux exons codants) a apporté une aide considérable au conseil génétique (reconnaissance des femmes conductrices) et a permis le diagnostic prénatal de cette affection dans les familles à risque.

Dystrophies rétiniennes de l'enfant

Ces affections constituent une des grandes causes de malvoyance de l'enfant (au moins 30 % des enfants scolarisés dans les instituts pour déficients visuels) (Feingold et coll., 1976). Les dystrophies rétiniennes représentent une famille disparate de désordres visuels aux multiples tableaux cliniques, aux degrés de sévérité très variables mais évoluant tous inéluctablement, plus ou moins lentement, vers une réduction de l'acuité visuelle.

Le déterminisme génétique de ces affections est connu depuis plus d'un siècle. De nombreuses études ont souligné l'hétérogénéité des affections rétiniennes (dans leur symptomatologie, leur évolutivité et leur pronostic) et tous les modes de transmissions ont été décrits. Depuis une trentaine d'années, des classifications cliniques minutieuses ont conduit à la localisation puis l'identification des gènes responsables de ces maladies. Le décryptage de ces lésions génétiques permet progressivement d'identifier les protéines absentes ou altérées et de connaître leur localisation cellulaire fine. Ainsi, le mécanisme réel de survenue de toutes ces affections est de mieux en mieux compris, ce qui ouvre la porte à des protocoles thérapeutiques ciblés et prometteurs. Les affections les plus graves et pour lesquelles des progrès considérables ont été effectués sont décrites ici.

Amaurose congénitale de Leber

Décrite en 1869 par Leber, l'amaurose congénitale de Leber (ACL) est la forme la plus précoce et la plus grave de toutes les dystrophies rétiniennes héréditaires. C'est une maladie récessive autosomique qui se distingue facilement des autres rétinopathies par son début dès la naissance ou dans les tous premiers mois de vie, et par le tableau clinique d'un nouveau-né ou d'un nourrisson aveugle (Leber, 1869). L'hétérogénéité génétique de l'ACL a été suspectée depuis fort longtemps par l'observation d'enfants indemnes nés de deux parents atteints (tableau 14.IV).

En 1995, un premier locus (LCA1) a été localisé sur le bras court du chromosome 17 (17p13.1) (Camuzat et coll., 1995 ; Camuzat et coll., 1996) et, en 1996, les premières mutations causales ont été identifiées dans le gène *RetGC1* codant une guanylate cyclase spécifique des photorécepteurs (Perrault et coll., 1996 ; Perrault et coll., 2000). Les mutations sur ce gène rendent compte d'environ 20 % des cas d'ACL (Perrault et coll., 1999a). Le produit du gène *RetGC1* permet la conversion de la guanidine triphosphate (GTP) en guanidine monophosphate cyclique (GMPc) dans la rétine, après la phase d'hyperpolarisation membranaire liée à la stimulation lumineuse. Les mutations de *RetGC1* abolissent la production de GMPc dans les photorécepteurs, interdisant leur retour à l'état d'obscurité : ceci conduit à une situation équivalente à celle de photorécepteurs exposés constamment à la lumière (Rozet et coll., 2001).

Tableau 14.IV : Hétérogénéité génétique de l'amaurose congénitale de Leber

Année	Localisation chromosomique	Locus	Gène*	Protéine	Conséquences
1995-1996	17p13.1	LCA1	<i>RetGC1</i>	Guanylate cyclase	Atteinte congénitale gravissime des cônes, non évolutive
1997	1p31	LCA2	<i>RPE65</i>	Isomérase ?	Atteinte sévère précoce des bâtonnets, évolutive
1999			<i>CRX</i>	CRX (protéine à homéodomaine)	
2000	17p13.1		<i>AILP1</i>		
2001	14q11		<i>RPGRIP1</i>	<i>Retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1</i>	
	1q31		<i>CRB1</i>	<i>Crumbs homolog 1</i>	

CRX : *Cone rod homeobox* ; AILP1 : *Arylhydrocarbon interacting protein like 1*

En 1997, un second locus (LCA2) sur le chromosome 1p31 fut proposé après l'identification de mutations dans le gène *RPE65* chez deux germaines atteintes d'ACL (Marlhens et coll., 1997). Ce gène fut également impliqué dans les dystrophies rétiniennes sévères de l'enfance et il rend compte d'environ 7 % des cas d'ACL (Perrault et coll., 1999a). *RPE65* est le premier gène spécifique de l'épithélium pigmentaire identifié, et il a été récemment suggéré qu'il pourrait coder pour l'isomérase responsable de la conversion de rétinol tout-trans en rétinol 11-cis, lequel après oxydation en rétinol 11-cis se liera à l'opsine dans les bâtonnets pour former la rhodopsine. Ces données suggèrent que les mutations du gène *RPE65* pourraient entraîner une production altérée de rhodopsine, conduisant à une situation équivalente à celle de photorécepteurs maintenus constamment à l'obscurité (Hamel, 1998).

L'implication de deux gènes différents dans le même désordre visuel a incité à reprendre scrupuleusement l'histoire clinique de tous les patients à la recherche de corrélations génotype-phénotype. Les résultats de cette étude démontrent sans ambiguïté que l'ACL liée à des mutations du gène *RetGC1* peut être reliée à une atteinte gravissime des cônes dès la naissance et représente, de ce fait, une *cone-rod dystrophy* congénitale et non évolutive. À l'inverse, l'ACL liée à des mutations du gène *RPE65* peut être considérée comme l'extrémité d'un spectre de maladies répondant à la définition des rétinites pigmentaires graves de la première enfance et représentent, de ce fait, une *rod-cone dystrophy* précoce, sévère et évolutive (amélioration puis aggravation). Ces corrélations sont d'une grande importance, d'une part pour anticiper le pronostic devant un nouveau-né aveugle et, d'autre part, pour orienter le génotypage des patients plus âgés (Perrault et coll., 1999b).

Un troisième gène responsable de cas d'ACL a été identifié en 1999 : le gène *CRX* (*cone-rod homeobox*) (Freund et coll., 1998 ; Swaroop et coll., 1999) code pour une protéine de 299 acides aminés très similaire aux protéines à homéodomaines *OTX* (*orthodenticle homeobox*)1 et *OTX2*. *CRX* est vraisemblablement un facteur de transcription spécifique des photorécepteurs jouant un rôle crucial dans leur différenciation. Minoritaire, ce gène rendrait compte de moins de 2 % des cas d'ACL (Perrault et coll., 1999a). En 2000, un quatrième gène, localisé à proximité très étroite de *RetGC1* sur le chromosome 17p13.1, a été identifié : le gène *AIPL1* codant pour l'*arylhydrocarbon interacting protein like 1* (Sohocki et coll., 2000a et b). Ce gène rend compte d'environ 7 % des cas d'ACL (Perrault et coll., 1999a). Enfin, deux autres gènes viennent d'être identifiés : *RPGRIP1* sur le chromosome 14q11 (6 % des cas environ) (Dryja et coll., 2001 ; Gerber et coll., 2001) et *CRB1* sur le chromosome 1q31 (7 % des cas environ) (Lotery et coll., 2001). Ces six gènes couvrent 45 % des cas d'ACL.

L'hétérogénéité génétique de l'ACL n'est donc plus à démontrer. Le fait le plus remarquable est que les six gènes identifiés codent pour des protéines impliquées dans des mécanismes physiopathologiques extrêmement différents, ce qui rend nécessaire l'identification des gènes déficients dans cette maladie afin de mieux la comprendre. En outre, un certain nombre de gènes responsables d'ACL semblent également être en cause dans les rétinites pigmentaires moins précoces. L'ACL pourrait alors, dans certains cas, être l'extrémité d'un spectre de gravité des dystrophies rétiniennes, avec en corollaire une porte ouverte sur toutes les thérapies expérimentées pour ces dernières. Il est donc vraisemblable qu'il existera pour cette redoutable cécité néonatale un grand nombre d'abord thérapeutiques dépendant à la fois du mécanisme physiologique incriminé et de la précocité des lésions anatomiques.

Ainsi en est-il d'une expérience de thérapie génique menée tout récemment. Aguirre et coll. (1998) ont identifié l'anomalie génétique à l'origine de la dystrophie rétinienne décrite par Narfstrom en 1989 chez des chiens Briards originaires de Suède : une délétion homozygote de 4 paires de bases dans le gène *RPE65* (impliqué dans 7 % des cas d'amaurose congénitale de Leber chez l'homme) conduit à la troncature de la protéine codée. Tout récemment, Acland et coll. (2001) ont utilisé un adénovirus associé (AAV) contenant l'ADN complémentaire du gène *RPE65* sauvage afin d'évaluer l'efficacité d'une thérapie génique chez les chiens atteints. Ainsi, l'œil droit de quatre chiens âgés de 4 mois a été traité par injection dans l'espace sous-rétinien d'AAV recombinant. Trois mois seulement après l'injection, un comportement compatible avec une vision de l'œil droit était noté chez ces animaux, en accord avec l'amélioration significative de la réponse électrorétinographique (ERG) enregistrée pour cet œil. Aujourd'hui, après neuf mois de traitement, il semble que cette amélioration s'accroisse encore. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une intégration lentement progressive de l'adénovirus recombinant dans la rétine. Bien que prometteurs, ces travaux n'en soulèvent pas

moins des interrogations auxquelles il faudra répondre avant que ne puissent être engagés les premiers essais cliniques chez l'homme. L'adénovirus recombinant utilisé dans ces expériences ne permet pas, à l'heure actuelle, de restreindre l'expression de *RPE65* aux seules cellules de l'épithélium pigmentaire ; l'injection dans l'espace sous-rétinien conduit à un phénomène de transduction visuelle : quel sera le devenir de ces photorécepteurs à long terme ? Qu'en est-il de la dissémination et de l'expression de l'AAV recombinant dans les fluides et les organes après injection sous-rétinienne ? Comment le système immunitaire répondra-t-il ? Il faut également ne pas sous-estimer la possibilité d'une intégration aléatoire de l'AAV recombinant dans le génome, avec risque de survenue d'un processus de carcinogenèse. Néanmoins, en dépit de ces questions importantes à résoudre, cette première expérience réussie de thérapie génique dans un modèle de dystrophie rétinienne suscite un formidable espoir chez les patients et leurs familles.

Au surplus, au cours des cinq dernières années, c'est dans le domaine de la prévention que les progrès génétiques ont été les plus marquants pour l'ACL, puisque plus d'une dizaine de diagnostics prénatals ont été réalisés, permettant, dans plus de trois grossesses sur quatre, la naissance d'un enfant indemne qui, très probablement, n'aurait pas eu lieu sans cette possibilité de dépistage *in utero* (Porto et coll., 2001).

Maladie de Stargardt

Cette affection décrite par Stargardt au début du 20^e siècle est une dystrophie maculaire pure caractérisée par la survenue brutale entre 7 ans et 12 ans d'une baisse importante de l'acuité visuelle, d'évolution rapide, transformant en quelques mois ces enfants en amblyopes profonds (Stargardt, 1909). C'est la cause la plus fréquente de dégénérescence maculaire de l'enfant. Elle correspond à 10 % environ de l'ensemble des dystrophies rétiniennes (Kaplan et coll., 1990).

La maladie de Stargardt est récessive autosomique dans 99 % des cas. De rares cas en dominance ont été rapportés, mais touchent plutôt l'adulte (Stone et coll., 1994 ; Zhang et coll., 1994). À la différence de la majorité des dystrophies rétiniennes, la maladie de Stargardt est homogène sur le plan génétique, mais très hétérogène sur le plan clinique. Le gène unique responsable a été localisé en 1p22.1 (Kaplan et coll., 1993) et identifié (Allikmets et coll., 1997). Il s'agit du gène *ABCR* codant pour l'*ATP-binding cassette retinal*, appartenant à la grande famille des transporteurs ABC.

Il a été démontré par de nombreuses études de très fortes corrélations entre le génotype et le phénotype : la nature et la place des mutations dans le gène peuvent rendre compte de la maladie de Stargardt de l'enfant, de la forme plus tardive de l'adulte jeune, de certains cas de rétinopathie pigmentaire ou de dystrophie mixte des cônes et des bâtonnets (Gerber et coll., 1998 ; Rozet et coll., 1998 ; Rozet et coll., 1999). Le gène *ABCR* est donc un gène majeur

dans le fonctionnement rétinien, apportant une compréhension nouvelle de certains désordres visuels héréditaires. La fréquence des sujets hétérozygotes dans la population est de l'ordre de 2 %, expliquant la récurrence de la maladie dans certaines branches collatérales d'une famille à risque (Maugeri et coll., 2000).

De nombreux protocoles thérapeutiques sont expérimentés pour les dystrophies rétiniennes reliées au gène *ABCR*, qu'il s'agisse de thérapie génique et cellulaire ou d'approches pharmacologiques nouvelles.

Dystrophie maculaire vitelliforme

La dystrophie vitelliforme, ou maladie de Best, est une maculopathie bilatérale congénitale transmissible selon le mode autosomique dominant. Sa pénétrance est importante mais son expressivité variable. Le gène de cette affection (*VMD2*) est localisé en 11q13.

Rétinopathies pigmentaires de l'enfant

Différents modes de transmission sont reconnus pour ce groupe de maladies : autosomique dominant (20 % des cas), autosomique récessif (20 % des cas), récessif lié à l'X voire dominant lié à l'X (15 % des cas), et plus exceptionnellement digénique. Dans toutes les séries de patients, environ 45 % des cas restent sporadiques (Kaplan et coll., 1990). Sur le plan moléculaire, les rétinopathies pigmentaires constituent un modèle d'hétérogénéité moléculaire indiscutable. En effet, à l'heure actuelle, près d'une centaine de gènes ont été localisés, dont presque 50 % sont identifiés et répertoriés dans différentes banques de données (Genatlas ; *Online mendelian inheritance in man*, Omim ; *Retinal information network*, Retnet). Les connaissances concernant le déterminisme moléculaire de ces affections sont encore partielles, mais ont indéniablement bénéficié des progrès spectaculaires de la biologie moléculaire. L'hétérogénéité des rétinopathies pigmentaires reflète la complexité du fonctionnement des cellules photoréceptrices et des cellules de l'épithélium pigmentaires, dont de nombreuses protéines assurent le maintien et la fonction de transduction visuelle. Plusieurs gènes codant pour des protéines de la cascade de la transduction visuelle ou intervenant dans la structure ou le fonctionnement de ce couple cellulaire, ou encore dans le trafic et le transport intracellulaire, sont incriminés dans la physiopathogénie des rétinopathies pigmentaires. Cette complexité génétique et moléculaire complique largement les approches thérapeutiques pour ces affections encore dépourvues de tout traitement, et constitue également un obstacle au conseil génétique. Le diagnostic prénatal de ces rétinopathies de l'enfant, qui sont presque toujours des formes graves, ne peut se concevoir que dans les cas où une localisation du gène en cause, ou au mieux une mutation de ce gène, ont été préalablement identifiées.

La rétinite pigmentaire peut être transmise sur le mode autosomique dominant (la plus fréquente, d'une considérable hétérogénéité clinique), autosomique récessif ou récessif lié au chromosome X. Cette dernière forme est la plus rare (Hamel et coll., 2000) mais la plus grave : son début est précoce, chez l'enfant dès 4-5 ans. C'est souvent lors d'un examen systématique, dans le cadre d'une enquête familiale, qu'est posé le diagnostic. Les femmes conductrices ont des anomalies du fond d'œil et de l'ERG (Grover et coll., 2000).

Rétinoblastome

Le rétinoblastome est une tumeur maligne de la rétine résultant de mutations du gène rétinoblastome (RB1) et survenant principalement chez le jeune enfant (Lohmann et coll., 1997 ; Goodrich et Lee, 1993). Le gène RB1, situé sur la bande q14 du chromosome 13, est un anti-oncogène (Lavanchy et coll., 2001 ; Bojinova et coll., 2001 ; Turleau et de Grouchy, 1987 ; Hogg et coll., 1992). Le rétinoblastome peut être héréditaire ou sporadique. Il apparaît lorsque les deux allèles du gène RB d'une même cellule rétinienne sont altérés.

Dans les formes héréditaires (environ 40 % des cas), la mutation du premier allèle est d'origine germinale, elle est présente dès la conception de l'individu et se retrouve dans toutes les cellules de l'organisme, notamment dans celles de la rétine. Cette mutation est transmise par l'un des parents, lui-même porteur (10 % des rétinoblastomes), ou résulte d'un accident lors de la formation des gamètes (mutation germinale *de novo*, 30 % des rétinoblastomes). La mutation du second allèle est d'origine somatique, elle se produit dans une cellule de la rétine. Les rétinoblastomes héréditaires sont généralement bilatéraux.

Dans la plupart des familles avec rétinoblastome, la transmission est de type autosomal dominant, avec une pénétrance presque complète (80 % à 90 % des sujets porteurs de l'allèle muté développent des tumeurs oculaires). En revanche, dans d'autres familles, une proportion de sujets porteurs de la mutation sont sains, ou développent des formes atténuées de la maladie. Plusieurs explications à ce phénomène ont été avancées : toutes les cellules rétiniennes possèderaient un allèle muté, mais la mutation somatique du second allèle pourrait ne pas survenir (dans ce cas, le sujet, sain, pourrait transmettre la maladie) ; plus récemment, Harbour (2001) explique cette pénétrance incomplète (et cette faible expressivité de la maladie) par la survenue de mutations particulières du gène RB, entraînant une réduction quantitative ou qualitative de la protéine cellulaire RB.

Dans les rétinoblastomes sporadiques, les deux mutations sont somatiques, donc non transmissibles. Elles se produisent de façon aléatoire dans une même cellule rétinienne. Les rétinoblastomes sporadiques sont toujours unilatéraux. L'interprétation génétique peut être gênée par l'existence de mosaïques dans

5 % des cas unilatéraux pour lesquels il existe un risque de 2^e tumeur (Sippel et coll., 1998 ; Vogel, 1979).

Atrophies optiques

Elles désignent soit une atrophie primitive de certains ou de tous les faisceaux du nerf optique, soit une atteinte dégénérative des cellules ganglionnaires de la rétine, soit une névrite optique rétro-bulbaire. Plusieurs formes génétiquement déterminées sont connues de longue date. L'atrophie optique « de Leber », à transmission mitochondriale, est de loin la plus fréquente, mais n'est pas traitée ici car il s'agit d'une maladie de l'adulte.

Atrophies optiques dominantes autosomiques

Elles débutent imperceptiblement au cours de la première enfance. L'atrophie optique n'amène jamais la cécité, le champ visuel périphérique restant toujours normal. La vision centrale est très variable ; à peine touchée dans certains cas, elle peut dans d'autres cas se réduire à moins de 1/10. Il existe un scotome central, paracentral ou caeco-central, en même temps qu'une dyschromatopsie à axe bleu-jaune (Kjer, 1959 ; Elliott et coll., 1993 ; Smith, 1972 ; Hoyt, 1980 ; Jaeger, 1988 ; Votruba et coll., 1998).

Il existe une variabilité clinique des AOD et une hétérogénéité génétique. Deux gènes différents ont déjà été localisés : le premier, *OPA1*, le plus fréquent, a été localisé en 1994 sur le chromosome 3q28 (Eiberg et coll., 1994) et identifié en 2000 (Delettre et coll., 2000) ; il code pour une protéine *dynamin-like* intervenant dans le fonctionnement mitochondrial (Pelloquin et coll., 1999). Le second gène, *OPA3*, est beaucoup plus rare et localisé en 18q12.2 (Kerrison et coll., 1998). Il n'est à ce jour pas identifié. *OPA2* est un gène localisé sur le chromosome X (Assink et coll., 1997). Compte tenu de la grande variabilité clinique de l'affection, ces progrès génétiques, qui permettent d'établir le statut des sujets à risque dans les familles d'intérêt, ont grandement facilité le conseil génétique et permis la réalisation de quelques diagnostics prénatals dans des familles où la maladie était particulièrement sévère.

Atrophies optiques récessives autosomiques

En règle générale, elles sont beaucoup plus précoces et beaucoup plus sévères que les formes dominantes, et sont exceptionnellement isolées. En revanche, on connaît de nombreuses formes associées :

- à un diabète : syndrome de Wolfram (Fraser et Gunn, 1977 ; Mtanda et coll., 1986) ;
- à des troubles neurologiques : syndrome de Behr (Franceschetti, 1966 ; Horoupian et coll., 1979) ;

- à des anomalies du développement et des anomalies cutanées : syndrome GAPO (Tipton et Gorlin, 1984 ; Gagliardi et coll., 1984) ;
- à une malformation cérébrale : dysplasie septo-optique (Rosenberg et Chutorian, 1967 ; Jensen et coll., 1987) ;
- et à de nombreux autres syndromes polymalformatifs.

Elle est en général décrite comme extrêmement précoce, débutant avant l'âge de 3 ans. Elle est totale, la papille optique étant décolorée dans toute son étendue et souvent excavée. La vision est la plupart du temps très mauvaise, le champ visuel périphérique étant lui-même touché. Il existe souvent un nystagmus et un trouble majeur de la vision des couleurs. La consanguinité parentale est fréquente pour cette affection, suggérant l'existence d'un ou plusieurs gènes de fréquence rare. De ce point de vue, il existe un certain degré de variabilité clinique d'une famille à l'autre, suggérant une hétérogénéité génétique.

En règle générale, elles sont beaucoup plus précoces et beaucoup plus sévères que les formes dominantes. De nombreuses formes associées sont connues. L'atrophie optique récessive autosomique isolée est quant à elle extrêmement rare. À ce jour, aucun gène n'a été identifié, voire seulement localisé.

Troubles de la réfraction

Seule la myopie forte sera envisagée, en raison de l'intérêt qu'elle commence à susciter sur le plan génétique. La myopie forte isolée de l'enfant est une affection acceptée comme multifactorielle, à l'étiopathogénie discutée, mais dans laquelle s'intriquent assurément des facteurs acquis, peu ou mal compris, et des facteurs de prédisposition génétique. Des régions chromosomiques comprenant ces gènes commencent à être individualisées : 18p11 (Young et coll., 1998a) et 12q21 (Young et coll., 1998b) pour des formes dominantes autosomiques, Xq27 pour une myopie récessive liée au chromosome X (Schwartz et coll., 1990).

De nombreux syndromes neurologiques associant une myopie forte et d'autres signes associés sont connus et le gène responsable localisé. Ces affections sont présentées sur le tableau 14.V ; tous ces gènes ont été étudiés et exclus dans les myopies fortes isolées de l'enfant.

Albinismes

Ce terme désigne une dépigmentation pouvant s'adresser à l'ensemble des téguments ou rester localisée à l'œil.

Tableau 14.V : Caractéristiques génétiques des myopies héréditaires

Catégories	Maladies	Localisation chromosomique	Gène	Références
Myopie isolée	Dominante autosomique	18p11 ; 12q21	?	Young et coll., 1998a et b Schwartz et coll., 1990
	Récessive liée à l'X	Xq27	?	
Myopie associée à d'autres symptômes oculaires	Cécité nocturne congénitale stationnaire	Xp11	?	Musarella et coll., 1989 ; Bech-Hansen et coll., 1990 ; Strom et coll., 1998
	Anomalie du vitré : syndrome de Wagner	5q31	?	Brown et coll., 1995
Myopie associée à des signes extra-oculaires et généralement à des signes de dysplasie osseuse	Syndrome de Stickler (hétérogène, deux gènes identifiés)	12q13	<i>COL2A1</i>	Winterpacht et coll., 1993 Richards et coll., 1996
		1p21	<i>COL11A1</i>	
	Dysplasie de Kniest		Mutations de <i>COL2A1</i>	Winterpatch et coll., 1993
	Maladie de Marshall		Mutations de <i>COL11A1</i>	Shanske et coll., 1998
	Maladie de Kenny-Caffey	22q11	?	Kirk, 1998

COL2A1 : Chaîne alpha 1 du collagène de type 2 ; COL11A1 : Chaîne alpha 1 du collagène de type 11

Albinismes oculocutanés

Ils sont caractérisés par un trouble de mélanogenèse lié à l'absence ou l'altération de l'activité de la tyrosinase. Deux grande formes cliniques sont de ce fait individualisables.

Forme tyrosinase négative

Dans cette forme, aucune activité de la tyrosinase n'est retrouvée dans les mélanocytes. La peau et les cheveux sont très décolorés et l'on note d'un point de vue oculaire :

- des iris très clairs, non pigmentés, hypoplasiques ;
- une absence de pigmentation du fond d'œil, qui prend une teinte orangée : les vaisseaux choroïdiens bien visibles et nettement dessinés, transparaissent à travers la rétine ; ces altérations sont plus marquées au niveau du pôle postérieur ;
- un reflet rouge caractéristique de la pupille, qui s'explique par l'absence de pigments au niveau de l'iris et de la choroïde : les rayons lumineux pénètrent d'une façon diffuse à travers les membranes oculaires jusqu'à la rétine, où ils sont réfléchis pour ressortir par la pupille vers l'œil de l'observateur. Cette absence d'écran pigmentaire explique également la forte photophobie (Kinnear et coll., 1985) ;
- en outre, il existe souvent un défaut plus grave sous la forme d'une hypoplasie ou d'une aplasie fovéolaire expliquant la très mauvaise vision ainsi que le nystagmus (Jacobson et coll., 1984).

L'affection, récessive autosomique, est homogène sur le plan génétique et est en rapport avec des anomalies du gène *OCA1* (*oculocutaneous albinism type 1*), localisé en 11q13, qui code pour la tyrosinase (Tripathi et coll., 1992). Cette homogénéité génétique permettrait théoriquement le diagnostic prénatal moléculaire qui reste toutefois effectué généralement par biopsie cutanée fœtale.

Formes tyrosinase positive

Ces formes sont moins sévères que la précédente, puisqu'est retrouvé un reliquat d'activité de la tyrosinase. Ces formes d'albinisme sont extrêmement hétérogènes sur le plan clinique, avec un pronostic visuel variable, mais bien meilleur que dans la forme tyrosinase négative (Witkop et coll., 1970 ; Hu et coll., 1980 ; King et coll., 1986 ; King et coll., 1980 ; King et coll., 1985).

Deux gènes responsables ont été localisés et identifiés : le premier, *OCA2*, localisé en 15q11 et appelé gène P code pour la PEDH (*pink eye dilute homolog*) (Stevens et coll., 1995) ; le second, *OCA3*, localisé en 9p12, code pour la *tyrosinase-related protein 1* (TYRP1) (Boissy et coll., 1996). D'autres gènes devraient encore être identifiés. Il va de soi que cette complexité génétique est un obstacle au diagnostic prénatal qui paraît toutefois difficilement justifiable pour des affections dont le pronostic visuel, certes altéré, est stationnaire.

Albinismes oculaires purs

Ils désignent une atteinte isolée de l'œil, avec dépigmentation irienne et rétinienne, sans décoloration de la peau et ni des téguments. Le fond d'œil est dépigmenté et les vaisseaux choroïdiens parfaitement visibles. S'y associent également une hypoplasie ou une aplasie fovéolaire avec forte réduction visuelle et nystagmus. Ces formes d'albinisme sont également hétérogènes sur le plan génétique.

Formes récessives liées au chromosome X

Ces formes sont de très loin les plus fréquentes. Deux gènes sont localisés : OA1 en Xp22.3, identifié, codant pour une protéine à fonction inconnue (Bassi et coll., 1995), et OA2 en Xp11.4, probablement identique au gène mis en cause dans une forme de cécité nocturne stationnaire liée à l'X (Alitalo et coll., 1991). Le diagnostic prénatal, bien que réalisable, est très rarement demandé.

Formes récessives autosomiques

Elles sont très minoritaires et probablement hétérogènes. Un gène, localisé en 6q13-q15, n'est pas encore identifié à ce jour (Rose et coll., 1992).

En conclusion, les progrès considérables réalisés au cours des deux dernières décennies en matière d'identification des gènes responsables de malvoyance héréditaire ont donné un regain d'intérêt à de nombreuses pathologies « oubliées ». Les avancées de la génétique ophtalmologique trouvent une première justification dans le fait de mieux comprendre la physiopathologie des maladies héréditaires et d'anticiper ainsi leur traitement. Mais c'est surtout dans le domaine de la prévention que les applications médicales de ces progrès ont été les plus marquantes. Il n'est pas nécessaire d'insister sur l'intérêt du diagnostic prénatal qui permet à des couples, éprouvés par la naissance d'un enfant gravement malvoyant, de donner naissance aux enfants sains qu'ils désirent. Le diagnostic prénatal est inséparable de la consultation de génétique, qui associe le clinicien ayant la charge du patient, garantissant l'authenticité et la précision du diagnostic, le généticien clinicien, qui formulera un risque de récurrence, aidera la famille à exprimer sa demande et l'accompagnera tout au long du diagnostic prénatal, jusqu'à une éventuelle interruption de la grossesse et, enfin, le généticien moléculaire sur lequel repose le rendu du résultat. Ces consultations de génétique sont une étape indispensable au transfert des progrès fondamentaux et technologiques vers leur application à la prise en charge du patient et de sa famille.

BIBLIOGRAPHIE

- 218 ACLAND GM, AGUIRRE GD, RAY J, ZHANG Q, ALEMAN TS et coll. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet* 2001, **28** : 92-95

AGUIRRE GD, BALDWIN V, PEARCE-KELLING S, NARFSTROM K, RAY K et coll. Congenital stationary night blindness in the dog : common mutation in the RPE65 gene indicates founder effect. *Mol Vis* 1998, **4** : 23

AKARSU AN, TURACLI ME, AKTAN SG, BARSOUM-HOMSY M, CHEVRETTE L et coll. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region. *Hum Mol Genet* 1996, **5** : 1199-1203

ALITALO T, KRUSE TA, FORSIUS H, ERIKSSON AW, DE LA CHAPELLE A. Localization of the Aland Island eye disease locus to the pericentromeric region of the X chromosome by linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1991, **48** : 31-38

ALLIKMETS R, SINGH N, SUN H, SHROYER NF, HUTCHINSON A et coll. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997, **15** : 236-246

ALWARD WL, SEMINA EV, KALENAK JW, HEON E, SHETH BP et coll. Autosomal dominant iris hypoplasia is caused by a mutation in the Rieger syndrome (RIEG/PITX2) gene. *Am J Ophthalmol* 1998, **125** : 98-100

ASSINK JJ, TIJMES NT, TEN BRINK JB, OOSTRA RJ, RIEMSLAG FC et coll. A gene for X-linked optic atrophy is closely linked to the Xp11.4-Xp11.2 region of the X chromosome. *Am J Hum Genet*, 1997, **61** : 934-939

BASSI MT, SCHIAFFINO MV, RENIERI A, DE NIGRIS E, GALLI L et coll. Cloning of the gene for ocular albinism type 1 from the distal short arm of the X chromosome. *Nat Genet* 1995, **10** : 13-19

BECH-HANSEN NT, FIELD LL, SCHRAMM AM, REEDYK M, CRAIG IW et coll. A locus for X-linked congenital stationary night blindness is located on the proximal portion of the short arm of the X chromosome. *Hum Genet* 1990, **84** : 406-408

BEJJANI BA, LEWIS RA, TOMEY KF, ANDERSON KL, DUEKER DK et coll. Mutations in CYP1B1, the gene for cytochrome P4501B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 325-333

BESSANT DA, KHALIQ S, HAMEED A, ANWAR K, MEHDI SQ, PAYNE AM, BHATTACHARYA SS. A locus for autosomal recessive congenital microphthalmia maps to chromosome 14q32. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 1113-1116

BOISSY RE, ZHAO H, OETTING WS, AUSTIN LM, WILDENBERG SC et coll. Mutation in and lack of expression of tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism : a new subtype of albinism classified as « OCA3 ». *Am J Hum Genet* 1996, **58** : 1145-1156

BOJINOVA RI, SCHORDERET DF, ADDOR MC, GAIDE AC, THONNEY F et coll. Further delineation of the facial 13q14 deletion syndrome in 13 retinoblastoma patients. *Ophthalmic Genet* 2001, **22** : 11-8

BROWN DM, GRAEMIGER RA, HERGERSBERG M, SCHINZEL A, MESSMER EP et coll. Genetic linkage of Wagner disease and erosive vitreoretinopathy to chromosome 5q13-14. *Arch Ophthalmol* 1995, **113** : 671-675

CAMUZAT A, DOLLFUS H, ROZET JM, GERBER S, BONNEAU D et coll. A gene for Leber's congenital amaurosis maps to chromosome 17p. *Hum Mol Genet* 1995, **4** : 1447-1452

CAMUZAT A, ROZET JM, DOLLFUS H, GERBER S, PERRAULT I et coll. Evidence of genetic heterogeneity of Leber's congenital amaurosis (LCA) and mapping of LCA1 to chromosome 17p13. *Hum Genet* 1996, **97** : 798-801

DAVIS LM, EVEREST AM, SIMOLA KO, SHOWS TB. Long-range restriction map around 11p13 aniridia locus. *Somat Cell Mol Genet* 1989, **15** : 605-615

DELETTRE C, LENAERS G, GRIFFOIN JM, GIGAREL N, LORENZO C et coll. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat Genet* 2000, **26** : 207-210

DRECHSLER M, MEIJERS-HEIJBOER EJ, SCHNEIDER S, SCHURICH B, GROND-GINSBACH et coll. Molecular analysis of aniridia patients for deletions involving the Wilms' tumor gene. *Hum Genet* 1994, **94** : 331-338

DRYJA TP, ADAMS SM, GRIMSBY JL, MCGEE TL, HONG DH et coll. Null *rpgr1* alleles in patients with leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet* 2001, **68** : 1295-1298

EIBERG H, KJER B, KJER P, ROSENBERG T. Dominant optic atrophy (OPA1) mapped to chromosome 3q region. Linkage analysis. *Hum Mol Genet* 1994, **3** : 977-980

ELIOTT D, TRABOULSI EI, MAUMENEE IH. Visual prognosis in autosomal dominant optic atrophy (Kjer type). *Am J Ophthalmol* 1993, **115** : 360-367

FEINGOLD J, BRIARD ML, KAPLAN J, BONA[00D8]TI C, CROUZET J, DEMAILLY ML, MOREL J, DELTHIL S. Fréquence des affections héréditaires dans les instituts de déficients visuels. *J Genet Hum* 1976, **24** : 85-91

FRANCESCHETTI A, FRANCOIS J. Fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 1965, **25** : 505-530

FRANCESCHETTI A. L'atrophie optique infantile compliquée (maladie de Behr). *J Genet Hum* 1966, **15** : 322-311

FRASER FC, GUNN T. Diabetes mellitus, diabetes insipidus and optic atrophy. An autosomal recessive syndrome ? *J Med Genet* 1997, **14** : 190-193

FREUND C, HORSFORD DJ, MCINNES RR. Transcription factor genes and the developing eye : a genetic perspective. *Hum Mol Genet* 1996, **5** : 1471-1488

FREUND CL, WANG QL, CHEN S, MUSKAT BL, WILES CD et coll. De novo mutations in the *CRX* homeobox gene associated with Leber congenital amaurosis. *Nat Genet* 1998, **18** : 311-312

GAGLIARDI AR, GONZALEZ CH, PRATESI R. GAPO syndrome : report of three affected brothers. *Am J Med Genet* 1984, **19** : 217-223

GAL A. Localization of the gene for Norrie disease by linkage to the *DXS7* locus. (HGM8) *Cytogenet Cell Genet* 1985, **40** : 633

GENATLAS. <http://www.citi2.fr/geneatlas/>

GERBER S, PERRAULT I, HANEIN S, BARBET F, DUCROQ D et coll. Complete exon-intron structure of the *RPGR*-interacting protein (*RPGRIP1*) gene allows the identification of mutations underlying leber congenital amaurosis. *Eur J Human Genet* 2001, **8** : 561-571

- GERBER S, ROZET JM, VAN DE POL TJ, HOYNG CB, MUNNICH A et coll. Complete exon-intron structure of the retina-specific atp binding transporter gene (abcr) allows the identification of novel mutations underlying stargardt disease. *Genomics* 1998, **48** : 139-142
- GOODRICH DW, LEE WH. Molecular characterization of the retinoblastoma susceptibility gene. *Biochim Biophys Acta* 1993, **1155** : 43-61
- GRAW J. Genetic aspects of embryonic eye development in vertebrates. *Dev Genet* 1996, **18** : 181-197
- GROVER S, FISHMAN GA, ANDERSON RJ, LINDEMAN M. A longitudinal study of visual function in carriers of X-linked recessive retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2000, **107** : 386-396
- HAMEL CP, GRIFFOIN JM, BAZALGETTE C, LASQUELLEC L, DUVAL PA, BAREIL C et coll. Molecular genetics of pigmentary retinopathies : identification of mutations in CHM, RDS, RHO, RPE65, USH2A and XLR5 genes. *J Fr Ophtalmol* 2000, **23** : 985-995
- HAMEL CP. Des mutations de gènes contrôlant le métabolisme des rétinoïdes 11-cis responsables des dystrophies rétinienues sévères. *Médecine sciences* 1998, **14** : 754-757
- HANSON IM, SEAWRIGHT A, HARDMAN K, HODGSON S, ZALETAYEV D and coll. PAX6 mutations in aniridia. *Hum Mol Genet* 1993, **2** : 915-920
- HARBOUR JW. Molecular basis of low-penetrance retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2001, **119** : 1699-1704
- HEJTMANCIK JF. The genetics of cataract : our vision becomes clearer. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 520-525
- HEON E, SHETH BP, KALENAK JW, SUNDEN SL, STREB LM and coll. Linkage of autosomal dominant iris hypoplasia to the region of the Rieger syndrome locus (4q25). *Hum Mol Genet* 1995, **4** : 1435-1439
- HOGG A, ONADIM Z, BAIRD PN, COWELL JK. Detection of heterozygous mutations in the RB1 gene in retinoblastoma patients using single-strand conformation polymorphism analysis and polymerase chain reaction sequencing. *Oncogene* 1992, **7** : 1445-1451
- HOROUPIAN DS, ZUCKER DK, MOSHE S, PETERSON HD. Behr syndrome : a clinicopathologic report. *Neurology* 1979, **29** : 323-327
- HOYT CS. Autosomal dominant optic atrophy. A spectrum of disability. *Ophthalmology* 1980, **87** : 245-251
- HU F, HANIFIN JM, PRESCOTT GH, TONGUE AC. Yellow mutant albinism : cytochemical, ultrastructural, and genetic characterization suggesting multiple allelism. *Am J Hum Genet* 1980, **32** : 387-395
- JACOBSON SG, MOHINDRA I, HELD R, DRYJA TP, ALBERT DM. Visual acuity development in tyrosinase negative oculocutaneous albinism. *Doc Ophthalmol* 1984, **56** : 337-344
- JEAN D, EWAN K, GRUSS P. Molecular regulators involved in vertebrate eye development. *Mech Dev* 1998, **76** : 3-18
- JAEGER W. Diagnosis of dominant infantile optic atrophy in early childhood. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1988, **9** : 7-11
- JENSEN PK, RESKE-NIELSEN E, HEIN-SORENSEN O, WARBURG M. The syndrome of optic-coacoustic nerve atrophy with dementia. *Am J Med Genet* 1987, **28** : 517-518

- KAPLAN J, BONNEAU D, FREZAL J, MUNNICH A, DUFIER JL. Clinical and genetic heterogeneity in retinitis pigmentosa. *Hum Genet* 1990, 85 : 635-642
- KAPLAN J, GERBER S, LARGET-PIET D, ROZET JM, DOLLFUS H et coll. A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nat Genet* 1993, 5 : 308-311
- KERRISON JB. Autosomal dominant optic atrophy pedigree linked to chromosome 18q12.2-12.3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, 39 : A2338
- KING RA, CREEL D, CERVENKA J, OKORO AN, WITKOP CJ. Albinism in Nigeria with delineation of new recessive oculocutaneous type. *Clin Genet* 1980, 17 : 259-270
- KING RA, LEWIS RA, TOWNSEND D, ZELICKSON A, OLDS DP, BRUMBAUGH J. Brown oculocutaneous albinism. Clinical, ophthalmological, and biochemical characterization. *Ophthalmology* 1985, 92 : 1496-1505
- KING RA, WIRTSCHAFTER JD, OLDS DP, BRUMBAUGH J. Minimal pigment : a new type of oculocutaneous albinism. *Clin Genet* 1986, 29 : 42-50
- KINNEAR PE, JAY B, WITKOP CJ JR. Albinism. *Surv Ophthalmol* 1985, 30 : 75-101
- KIRK J. Kenny-Caffey syndrome is part of the CATCH 22 haploinsufficiency cluster. *J Med Genet* 1998, 35 : 1054
- KJER P. Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance : a clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta Ophthalmol Scand* 1959, 37 (suppl. 54) : 1-146
- KORVATSKA E, MUNIER FL, DJEMAI A, WANG MX, FRUEH B and coll. Mutation hot spots in 5q31-linked corneal dystrophies. *Am J Hum Genet* 1998, 62 : 320-324
- LAVANCHY L, MUNIER FL, COUSIN P, GAIDE AC, THONNEY F, SCHORDERET DF. Molecular characterization of the deletion in retinoblastoma patients with 13q14 cytogenetic anomalies. *Ophthalmic Genet* 2001, 22 : 1-10
- LEBER T. Uber retinitis pigmentosa und angaborene amaurose. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1869, 15 : 13-20
- LOHMANN DR, GERICK M, BRANDT B, OELSCHLAGER U, LORENZ B, PASSARGE E, HORSTHEMKE B. Constitutional RB1-gene mutations in patients with isolated unilateral retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 1997, 61 : 282-294
- LOTERY AJ, JACOBSON SG, FISHMAN GA, WELEBER RG, FULTON AB et coll. Mutations in the CRB1 gene cause Leber congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol* 2001, 119 : 415-420
- MARLHENS F, BAREIL C, GRIFFOIN JM, ZRENNER E, AMALRIC P et coll. Mutations in RPE65 cause Leber's congenital amaurosis. *Nat Genet* 1997, 17 : 139-141
- MASHIMA Y, IMAMURA Y, KONISHI M, NAGASAWA A, YAMADA M et coll. Homogeneity of kerato-epithelin codon 124 mutations in Japanese patients with either of two types of corneal stromal dystrophy. *Am J Hum Genet* 1997, 61 : 1448-1450
- MAUGERI A, KLEVERING BJ, ROHRSCHEIDER K, BLANKENAGEL A, BRUNNER HG et coll. Mutations in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000, 67 : 960-966
- MEARS AJ, JORDAN T, MIRZAYANS F, DUBOIS S, KUME T and coll. Mutations of the forkhead/winged-helix gene, FKHL7, in patients with Axenfeld-Rieger anomaly. *Am J Hum Genet* 1998, 63 : 1316-1328

MEINDL A, BERGER W, MEITINGER T, VAN DE POL D, ACHATZ H and coll. Norrie disease is caused by mutations in an extracellular protein resembling C-terminal globular domain of mucins. *Nat Genet* 1992, **2** : 139-143

MORLE L, BOZON M, ZECH JC, ALLOISIO N, RAAS-ROTHSCHILD A, PHILIPPE C, LAMBERT JC, GODET J, PLAUCHU H, EDERY P. A locus for autosomal dominant colobomatous microphthalmia maps to chromosome 15q12-q15. *Am J Hum Genet* 2000, **67** : 1592-1597

MTANDA AT, CRUYBERG JR, PINCKERS AJ. Optic atrophy in Wolfram syndrome. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1986, **7** : 159-165

MUNIER FL, KORVATSKA E, DJEMAI A, LE PASLIER D, ZOGRAFOS L, PESCIA G, SCHORDERET DF. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet* 1997, **15** : 247-251

MUSARELLA MA, WELEBER RG, MURPHEY WH, YOUNG RS, ANSON-CARTWRIGHT L et coll. Assignment of the gene for complete X-linked congenital stationary night blindness (CSNB1) to Xp11.3. *Genomics* 1989, **5** : 727-737

OKADA M, YAMAMOTO S, TSUJIKAWA M, WATANABE H, INOUE Y et coll. Two distinct kerato-epithelin mutations in Reis-Bucklers corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1998a, **126** : 535-542

OKADA M, YAMAMOTO S, WATANABE H, INOUE Y, TSUJIKAWA M and coll. Granular corneal dystrophy with homozygous mutations in the kerato-epithelin gene. *Am J Ophthalmol* 1998b, **126** : 169-176

OTHMAN MI, SULLIVAN SA, SKUTA GL, COCKRELL DA, STRINGHAM HM, DOWNS CA, FORNES A, MICK A, BOEHNKE M, VOLLRATH D, RICHARDS JE. Autosomal dominant nanophthalmos (NNO1) with high hyperopia and angle-closure glaucoma maps to chromosome 11. *Am J Hum Genet* 1998, **63** : 1411-1418

PELLOQUIN L, BELENGUER P, GAS N, MENON Y, DUCOMMUN B. Fission yeast Msp1 is a mitochondrial dynamin related protein. *J Cell Sci*, 1999, **112** : 4151-4161

PERCIN EF, PLODER LA, YU J J, ARICI K, HORSFORD DJ et coll. Human microphthalmia associated with mutations in the retinal homeobox gene CHX10. *Nature Genet* 2000, **25** : 397 - 401

PERRAULT I, ROZET JM, CALVAS P, GERBER S, CAMUZAT A et coll. Retinal-specific guanylate cyclase gene mutations in Leber's congenital amaurosis. *Nat Genet* 1996, **14** :461-464

PERRAULT I, ROZET JM, GERBER S, GHAZI I, DUCROQ D et coll. Spectrum of retGC1 mutations in Leber's congenital amaurosis. *Eur J Hum Genet* 2000, **8** : 578-582

PERRAULT I, ROZET JM, GERBER S, GHAZI I, LEOWSKI C et coll. Leber congenital amaurosis. *Mol Genet Metab* 1999a, **68** : 200-208

PERRAULT I, ROZET JM, GHAZI I, LEOWSKI C, BONNEMAISON M et coll. Different functional outcome of RetGC1 and RPE65 gene mutations in Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet* 1999b, **64** : 1225-1228

PHILLIPS JC, DEL BONO EA, HAINES JL, PRALEA AM, COHEN JS et coll. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. *Am J Hum Genet* 1996, **59** : 613-619

- PORTO FBO, PERRAULT I, HICKS D, ROZET JM, HANEIN S et coll. Prenatal photoreceptor degeneration occurs in Leber's congenital amaurosis. *Nature medicine* 2001, in press
- PROSSER J, VAN HEYNINGEN V. PAX6 mutations reviewed. *Hum Mutat* 1998, **11** : 93-108
- RETINAL INFORMATION NETWORK (RETNET).
<http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/home.htm>
- RICHARDS AJ, YATES JR, WILLIAMS R, PAYNE SJ, POPE FM et coll. A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the COL11A1 gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in alpha 1 (XI) collagen. *Hum Mol Genet* 1996, **5** : 1339-1343
- ROSE NC, MENACKER SJ, SCHNUR RE, JACKSON L, MCDONALD-MCGINN DM et coll. Ocular albinism in a male with del (6)(q13-q15) : candidate region for autosomal recessive ocular albinism ? *Am J Med Genet* 1992, **42** : 700-705
- ROSENBERG RN, CHUTORIAN A. Familial opticoacoustic nerve degeneration and polyneuropathy. *Neurology* 1967, **17** : 827-832
- ROZET JM, GERBER S, SOUIED E, PERRAULT I, CHATELIN S et coll. Spectrum of ABCR gene mutations in autosomal recessive macular dystrophies. *Eur J Hum Genet* 1998, **6** : 291-295
- ROZET JM, GERBER S, SOUIED E, PERRAULT I, CHATELIN S et coll. Spectrum of ABCR gene mutation in autosomal recessive macular dystrophies. *Eur J Human Genet* 1999, **7** : 102
- ROZET JM, PERRAULT I, GERBER S, HANEIN S, BARBET F et coll. Complete abolition of the retinal-specific guanylyl cyclase (retGC-1) catalytic ability consistently leads to Leber congenital amaurosis (LCA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001, **42** : 1190-1192
- SARFARAZI M, AKARSU AN, HOSSAIN A, TURACLI ME, AKTAN SG et coll. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics* 1995, **30** : 171-177
- SAUER CG, GEHRIG A, WARNEKE-WITTSTOCK R, MARQUARDT A, EWING CC et coll. Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. *Nat Genet* 1997, **17** : 164-170
- SCHWARTZ M, HAIM M, SKARSHOLM D. X-linked myopia : Bornholm eye disease. Linkage to DNA markers on the distal part of Xq. *Clin Genet* 1990, **38** : 281-286
- SHANSKE A, BOGDANOW A, SHPRINTZEN RJ, MARION RW. Marshall syndrome and a defect at the COL11A1 locus. *Am J Hum Genet* 1998, **63** : 1558-1561
- SIEVING PA, BINGHAM EL, ROTH MS, YOUNG MR, BOEHNKE M et coll. Linkage relationship of X-linked juvenile retinoschisis with Xp22.1-p22.3 probes. *Am J Hum Genet* 1990, **47** : 616-621
- SIPPEL KC, FRAIOLI RE, SMITH GD, SCHALKOFF ME, SUTHERLAND J et coll. Frequency of somatic and germ-line mosaicism in retinoblastoma : implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 610-619
- SMITH DP. Diagnostic criteria in dominantly inherited juvenile optic atrophy. A report of three new families. *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 1972, **49** : 183-200

- SOHOCKI MM, BOWNE SJ, SULLIVAN LS, BLACKSHAW S, CEPKO CL et coll. Mutations in a new photoreceptor-pineal gene on 17p cause Leber congenital amaurosis. *Nat Genet* 2000a, **24** : 79-83
- SOHOCKI MM, PERRAULT I, LEROY BP, PAYNE AM, DHARMARAJ S, BHATTACHARYA SS et coll. Prevalence of AIPL1 mutations in inherited retinal degenerative disease. *Mol Genet Metab* 2000b, **70** :142-150
- STARGARDT K. Uber familiäre, progressive degeneration under makulagegend des Auges. Albrecht von Graefes *Arch Ophthalmol* 1909, **71** : 534-550
- STEVENS G, VAN BEUKERING J, JENKINS T, RAMSAY M. An intragenic deletion of the P gene is the common mutation causing tyrosinase-positive oculocutaneous albinism in southern African Negroids. *Am J Hum Genet* 1995, **56** : 586-591
- STONE EM, MATHERS WD, ROSENWASSER GO, HOLLAND EJ, FOLBERG R et coll. Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nat Genet* 1994a, **6** : 47-51
- STONE EM, NICHOLS BE, KIMURA AE, WEINGEIST TA, DRACK A et coll. Clinical features of a Stargardt-like dominant progressive macular dystrophy with genetic linkage to chromosome 6q. *Arch Ophthalmol* 1994b, **112** : 765-772
- STROM TM, NYAKATURA G, APFELSTEDT-SYLLA E, HELLEBRAND H, LORENZ B et coll. An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1998, **19** : 260-263
- SWAROOP A, WANG QL, WU W, COOK J, COATS C et coll. Leber congenital amaurosis caused by a homozygous mutation (R90W) in the homeodomain of the retinal transcription factor CRX : direct evidence for the involvement of CRX in the development of photoreceptor function. *Hum Mol Genet* 1999, **8** : 299-305
- TIPTON RE, GORLIN RJ. Growth retardation, alopecia, pseudo-anodontia, and optic atrophy--the GAPO syndrome : report of a patient and review of the literature. *Am J Med Genet* 1984, **19** :209-216
- TOUTAIN A, RONCE N, DESSAY B, ROBB L, FRANCCANNET C and coll. Nance-Horan syndrome : linkage analysis in 4 families refines localization in Xp22.31-p22.13 region. *Hum Genet* 1997, **99** : 256-261
- TRIPATHI RK, STRUNK KM, GIEBEL LB, WELEBER RG, SPRITZ RA. Tyrosinase gene mutations in type I (tyrosinase-deficient) oculocutaneous albinism define two clusters of missense substitutions. *Am J Med Genet* 1992, **43** : 865-871
- TURLEAU C, DE GROUCHY J. Constitutional karyotypes in retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1987, **8** : 11-17
- VOGEL F. Genetics of retinoblastoma. *Hum Genet* 1979, **52** : 1-54
- VOTRUBA M, MOORE AT, BHATTACHARYA SS. Clinical features, molecular genetics, and pathophysiology of dominant optic atrophy. *J Med Genet* 1998, **35** : 793-800
- WARBURG M. Classification of microphthalmos and coloboma. *J Med Genet* 1993, **30** : 664-669
- WAWERSIK S, MAAS RL. Vertebrate eye development as modeled in Drosophila. *Hum Mol Genet* 2000, **9** : 917-925

WINTERPACHT A, HILBERT M, SCHWARZE U, MUNDLOS S, SPRANGER J and coll. Kniest and Stickler dysplasia phenotypes caused by collagen type II gene (COL2A1) defect. *Nat Genet* 1993, **3** : 323-326

WITKOP CJ JR, NANCE WE, RAWLS RF, WHITE JG. Autosomal recessive oculocutaneous albinism in man. Evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1970, **22** : 55-74

WITTWER B, KIRCHEISEN R, LEUTELT J, ORTH U, GAL A. New X-linked mental retardation syndrome with the gene mapped tentatively in Xp22.3. *Am J Med Genet* 1996, **64** : 42-49

YAMAMOTO S, OKADA M, TSUJIKAWA M, SHIMOMURA Y, NISHIDA K and coll. A keratoepithelin (betaig-h3) mutation in lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 719-722

YOUNG TL, RONAN SM, ALVEAR AB, WILDENBERG SC, OETTING WS et coll. A second locus for familial high myopia maps to chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 1998b, **63** : 1419-1424

YOUNG TL, RONAN SM, DRAHOZAL LA, WILDENBERG SC, ALVEAR AB et coll. Evidence that a locus for familial high myopia maps to chromosome 18p. *Am J Hum Genet* 1998a, **63** : 109-119

ZHANG K, BITHER PP, PARK R, DONOSO LA, SEIDMAN JG et coll. A dominant Stargardt's macular dystrophy locus maps to chromosome 13q34. *Arch Ophthalmol* 1994, **112** : 759-764