

*Maladies
génétiques*

**Le blépharophimosis familial :
un candidat intéressant
pour un syndrome de gènes
contigus sur le chromosome 3q23**

Le blépharophimosis familial est un syndrome incluant trois anomalies congénitales des paupières. L'association inattendue à un dysfonctionnement de l'ovaire est observée dans certaines familles. Des études récentes de déséquilibre de liaison ont confirmé l'implication du chromosome 3 dans ce syndrome.

Le terme de blépharophimosis décrit la réduction du diamètre horizontal des fentes palpébrales. Dans la triade du blépharophimosis familial, cette anomalie s'associe à l'abaissement permanent des paupières supérieures, ainsi qu'à des plis cutanés qui recouvrent les coins internes des yeux à partir des paupières inférieures. D'où le terme également employé de *Blepharophimosis-Ptosis-Epicanthus inversus Syndrome*, ou BPES, pour désigner cette entité oculaire qui a été décrite pour la pre-

mière fois en 1889 par Vignes [1]. Le support anatomique est une dysplasie fibreuse des muscles de la paupière supérieure. Un traitement chirurgical est généralement proposé aux patients, à la fois dans un but esthétique et pour améliorer la fonction oculaire. Un retard psychomoteur modéré est observé dans certains cas, plus particulièrement lorsqu'il existe des réarrangements chromosomiques.

Le mode de transmission est autosomique dominant. Le défaut oculaire peut être facilement identifié dès la naissance dans les deux sexes. Au cours de ces dernières années, un nombre croissant de réarrangements chromosomiques ont été rapportés, suggérant que le gène responsable pouvait se situer sur le bras long du chromosome 3. En 1991, Fukushima *et al.* ont décrit un cas de blépharophimosis associé à une translocation *de novo* équilibrée 46XY t (3;4) (q23; p15.2) [2]. Par la suite, différents auteurs ont rapporté d'autres cas associés à des délétions ou des translocations sur le chromosome 3q22-3q23. Récemment, Amati *et al.* (Poitiers, France) ont confirmé la localisation du gène du blépharophimosis sur le chromosome 3q23 par analyse de liaison à l'aide de microsatellites au niveau d'une large famille [3]. Pour le marqueur le plus efficace, *D3S1549*, les chercheurs de cette équipe ont obtenu un *lod score* de 4,62 pour une fraction de recombinaison $\theta = 0,0$.

Très curieusement, une insuffisance ovarienne a été décrite chez des femmes présentant un blépharophimosis. La survenue de cette complication est bien illustrée par l'étude originale de Moraine *et al.* [4]. Dans

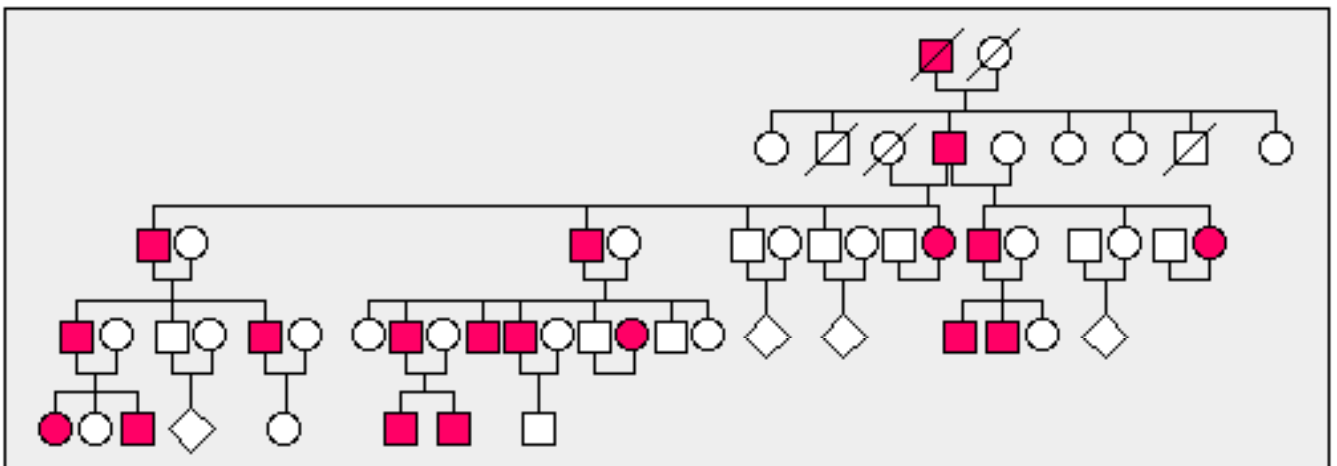


Figure 1. **Arbre généalogique d'une famille atteinte de blépharophimosis de type I à travers cinq générations [6].** Le syndrome est transmis sur le mode autosomique dominant par les hommes uniquement. Les femmes porteuses du trait sont stériles (losanges).

la famille étudiée par ces auteurs, le motif de consultation n'était pas l'anomalie patente des paupières mais le fait que les trois seules femmes de la famille porteuses du trait n'avaient pas pu avoir d'enfants ! En revanche, une fonction ovarienne normale est décrite dans d'autres familles. C'est ce qui a conduit Zlotogora à classer le syndrome en deux sous-types [5]. Le type I, le plus fréquent, associe les symptômes oculaires à une stérilité féminine. On observe dans ces cas un mode très particulier d'hérédité autosomique dominante limitée au sexe masculin (figure 1). En effet, les hommes porteurs de l'anomalie ne présentent aucune altération apparente de la fonction gonadique et transmettent l'affection au sein de leur famille dans tous les cas. Dans le type II, les femmes atteintes montrent une fonction ovarienne normale et sont fertiles. L'existence des deux entités doit être prise en compte dans le conseil génétique et la prise en charge des patients. L'expressivité de l'insuffisance ovarienne est variable. Dans la majorité des cas, une activité gonadique très faible persiste, entraînant un développement tardif et incomplet des caractères sexuels secondaires (pilosité, glandes mammaires, menstruations) chez toutes les femmes présentant un blépharophimosis dans une même famille. L'évolution se fait précocement vers une aménorrhée secondaire (absence de règles chez une femme jusqu'à normalement réglée) et une stérilité définitive. Dans certaines familles, l'évolution peut être encore plus sévère. Nicolino *et al.* (Lyon, France) ont étudié six femmes présentant un blépharophimosis, au sein de deux familles, chez lesquelles les résultats des explorations endocriniennes sont en faveur d'une dysgénésie ovarienne [6]. Dans cette étude, les sujets se caractérisent par une absence totale de puberté avec aménorrhée primaire (absence complète d'apparition des caractères sexuels secondaires et des menstruations chez une fille ayant dépassé l'âge de la puberté). L'examen des organes génitaux internes par laparoscopie montre des ovaires réduits à l'état de bandelettes fibreuses (*streak*) et, à l'examen histo-

logique des biopsies, l'absence de follicules ovariens. Ce tableau clinique est identique à celui qu'on observe classiquement dans la monosomie du chromosome X (45,XO) responsable du syndrome de Turner qui est la première cause d'insuffisance ovarienne génétique. L'association de deux anomalies congénitales, le blépharophimosis et la dysgénésie ovarienne, évoque fortement un syndrome de gènes contigus. Le premier gène serait responsable de l'anomalie des paupières et le second de l'absence de développement ovarien. La localisation commune des deux gènes sur le chromosome 3q23 n'est pas encore tout à fait confirmée car l'étude de liaison citée précédemment a été effectuée au sein d'une famille avec un phénotype de type II. Les résultats qui seront obtenus grâce à l'analyse de familles avec un phénotype de type I seront d'un intérêt considérable car l'enjeu est de taille. En effet, on n'a pas encore localisé sur un autosome de gène spécifique impliqué dans le développement de l'ovaire. Les dysfonctionnements congénitaux de l'ovaire sont encore très mal connus, en dehors des altérations du chromosome X. On sait qu'en l'absence du chromosome Y la croissance et la maturation de l'ovaire dépendent de l'existence d'un nombre suffisant de cellules germinales (ovocytes et ovogonies). Le maintien d'un stock suffisant de ces cellules dans l'ovaire ne requiert aucun facteur identifié à ce jour, en dehors des deux chromosomes X actifs. On explique ainsi que le développement ovarien se produise normalement chez les sujets 46,XX (filles normales), mais pas chez les sujets 45,XO. Une alternative consiste à envisager l'existence d'un gène unique responsable des deux anomalies, oculaire et ovarienne, respectivement. Vassalli *et al.* ont individualisé chez la souris un gène unique qui affecte à la fois le développement des paupières et la fonction des ovaires [7]. Il s'agit du gène codant pour la sous-unité β B de l'activine et de l'inhibine, qui sont des facteurs de croissance de la superfamille du TGF β . Toutefois l'homologue humain de ce gène est localisé sur le chromosome 2, et ne peut pas être directement responsable du blépharophimosis familial.

Notre connaissance des gènes qui interviennent dans la biogenèse de l'ovaire est encore très incomplète. Le modèle du blépharophimosis permet de concevoir qu'une anomalie de l'ADN en 3q23 prédispose à une dysgénésie ovarienne. D'autres études de liaison sont nécessaires pour préciser la situation du *locus* responsable, évoquer un ou des gènes candidats et arriver à l'identification complète de ce(s) gène(s).

M.N.

1. Vignes P. Epicanthus héréditaire. *Rev Gen Ophthalmol* 1889; 8: 438-9.
2. Fukushima Y, Wakui K, Nishida T, Ueoka Y. Blepharophimosis sequence and de novo balanced autosomal translocation 46,XY,t(3;4)(q23;p15.2): possible assignment of the trait to 3q23. *Am J Med Genet* 1991; 40: 485-7.
3. Amati P, Chomel JC, Nivelon-Chevalier A, Gilgenkrantz S, Kitis A, Kaplan J, Bonneau D. A gene for blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome maps to chromosome 3q23. *Hum Genet* 1995; 96: 213-5.
4. Moraine C, Titeca C, Delplace MP, Grenier B, Lenoel Y, Ribadeau-Dumas JL. Blépharophimosis familial et stérilité féminine. *J Génét Hum* 1976; 24 (suppl): 125-32.
5. Zlotogora J, Sagi M, Cohen T. The blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus syndrome: delineation of two types. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1020-7.
6. Nicolino M, Bost M, David M, Chaussain JL. Blepharophimosis: An uncommon marker of ovarian dysgenesis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8: 127-33.
7. Vassalli SA, Matzuk MM, Gardner HAR, Lee KF, Jaenisch S. Activin/inhibin β B subunit gene disruption leads to defects in eyelid development and female reproduction. *Genes Dev* 1994; 8: 414-27.

APPEL D'OFFRES 96

Lancé par l'Association



**VAINCRE LES
MALADIES
LYSOSOMALES**

Secrétariat de VML

9, place du 19-Mars-1962, 91035 Évry Cedex
Tél. : (1) 60.91.75.00 – Fax : (1) 69.36.93.50

Les demandes devront
impérativement nous parvenir
avant le 28 février 1996

Professeur Livia Poenaru,
Président du Conseil Scientifique

**VML
s'associer, c'est gagner
du temps**