

Un gène de la maladie de Stargardt est localisé sur le bras court du chromosome 1

La maladie de Stargardt, décrite en 1909, est une affection récessive autosomique caractérisée par une perte rapide de la vision centrale due à une dystrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine dans sa région maculaire [1]. Elle représente environ 7% de l'ensemble des dystrophies rétinienne héréditaires [2], débute chez l'enfant entre 7 et 12 ans et évolue rapidement vers une diminution sévère de l'acuité visuelle accompagnée d'une intolérance à la lumière vive et d'un trouble de la discrimination des couleurs d'axe rouge-vert. Le fond d'œil met en évidence des lésions maculaires dégénératives qui ne sont pas significativement différentes de celles retrouvées dans d'autres dégénérescences rétinienne centrales mais qui, dans la maladie de Stargardt, s'associent à des taches extramaculaires appelées *fundus flavimaculatus*, signe, en revanche, pathognomonique de cette affection [3]. Le champ visuel de ces patients révèle un scotome central rendant compte du mauvais pronostic visuel (acuité visuelle finale entre 1/20 et 1/50), alors que le champ visuel périphérique est préservé, autorisant une déambulation relativement aisée.

Après avoir réuni huit grandes familles multiplex (dont un *pedigree* de six enfants atteints sur douze), nous avons débuté une analyse de *linkage* avec des microsatellites du Généthon [4].

Notre première hypothèse fut de tester l'allélisme de la maladie de Stargardt avec les céroïdes lipofuchscinose (CLN1, CLN3, [5, 6]) car des inclusions de lipofuchscine sont observées dans les cellules de l'épithélium pigmentaire dans la maladie de Stargardt. Par ailleurs, l'atteinte de la forme juvénile de céroïde lipofuchscinose (CLN3) était évocatrice d'une dystrophie rétinienne centrale. Nous avons pu rejeter formellement l'allélisme en excluant la localisation du gène responsable de la maladie de Stargardt des deux

régions explorées: 1p32 pour la forme infantile de céroïde lipofuchscinose (CLN1) et 16p12-p11 pour la forme juvénile (CLN3, [7]).

Nous avons alors entrepris de construire une carte génétique d'exclusion débutant par le chromosome 1 et avons rapidement trouvé une liaison avec un microsatellite du bras court du chromosome 1 au locus DIS236 (*lod score* maximal: 6,88 à $\theta = 0,02$) (voir encadré). Utilisant six autres marqueurs de la région, nous avons précisé la localisation de ce gène responsable de la maladie de Stargardt dans la région 1p21-p13 (*lod score* multipoint maximal au locus DIS435 de 12.66 sans événement de recombinaison [8]). Il est important de souligner que des *lod scores* positifs furent obtenus dans chacune de nos huit familles, suggérant donc l'homogénéité génétique de la maladie dans notre série. Ce point est particulièrement important si l'on songe d'abord au diagnostic prénatal de cette affection, précoce-ment invalidante, et ensuite à l'identification du gène en cause et de ses mutations.

J.K.
S.G.
A.M.

1. Stargardt K. Uber familiäre, progressive degeneration under makulagegend des Auges. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol* 1909; 71: 534-50.
2. Kaplan J, Bonneau D, Frézal J, Munnich A, Dufier JL. Clinical and genetic heterogeneity in retinitis pigmentosa. *Hum Genet* 1990; 85: 635-42.
3. Hadden OB, Gass JD. *Fundus flavimaculatus* and Stargardt's disease. *Am J Ophthalmol* 1976; 82: 527-39.
4. Weissenbach J, et al. A second-generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992; 359: 794-801.
5. Jarvela I, Schleutker J, Haataya L, et al. Infantile form of neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) maps to the short arm of chromosome 1. *Genomics* 1991; 9: 170-3.
6. Mitchison HM, Thompson AD, Mulley JC, Kozman HM, Richards RI, Callen DF, Stallings RL, Doggett NA, Attwood J, McKay TR, Sutherland GR, Gardiner RM. Fine genetic mapping of the Batten disease locus (CLN3) by haplotype

analysis and demonstration of allelic association with chromosome 16p microsatellite loci. *Genomics* 1993; 16: 455-60.

7. Gerber S, Odent S, Postel-Vinay A, Janin N, Dufier JL, Munnich A, Frézal J, Kaplan J. Stargardt's disease is not allelic to the genes for neuronal ceroid lipofuscinoses. *J Med Genet* 1993 (sous presse).

8. Kaplan J, Gerber S, Larget-Piet D, Rozet JM, Dollfus H, Dufier JL, Odent S, Postel-Vinay A, Janin N, Briard MI, Frézal J, Munnich A. A gene for Stargardt's disease (*fundus flavimaculatus*) maps to the short arm of chromosome 1. *Nature Genet* 1993; 5: 308-11.

La méthode des lod scores permet de tester l'hypothèse de liaison génétique entre deux loci, qu'il s'agisse de deux marqueurs d'ADN anonymes, de deux gènes, ou surtout d'un marqueur à localisation connue et d'un gène dont la localisation chromosomique est inconnue. Cette méthode nécessite d'étudier, dans un ou plusieurs pedigrees, la ségrégation du gène morbide et du marqueur polymorphe. Le calcul qui est fait est celui du rapport de vraisemblance entre la probabilité que le gène et le marqueur soient liés (ségrégent ensemble dans les familles davantage que ne le voudrait le hasard) et la probabilité qu'ils soient indépendants. Il est exprimé en logarithme décimal par le lod score Z dont la valeur est maximisée pour une valeur de θ dite fraction de recombinaison qui équivaut au rapport des gamètes « réarrangés » sur les gamètes totaux. ● On admet que deux loci sont liés génétiquement si $Z = 3$ (3 étant le logarithme de 1 000 signifie que l'hypothèse de liaison est 1 000 fois plus probable que l'hypothèse d'indépendance). ● On exclura une liaison si Z est inférieur à -2 (-2 étant le logarithme de 1/100 signifie que l'hypothèse de liaison est 100 fois moins probable que l'hypothèse d'indépendance). La fraction θ exprime la distance génétique entre le marqueur et le gène, elle n'est pas égale à la distance physique en centimorgans, mais θ sera d'autant plus grand que les deux loci seront éloignés l'un de l'autre.