

Les rétinites pigmentaires liées à l'X : lorsque la génétique inverse retourne au malade

Les rétinites pigmentaires (RP) représentent la cause la plus fréquente des malvoyances graves d'origine héréditaire. Elles constituent un vaste groupe cliniquement et génétiquement hétérogène au sein duquel plusieurs gènes ont été localisés depuis une dizaine d'années et certains viennent d'être récemment identifiés. Les rétinites pigmentaires récessives liées au chromosome X (RPLX) représentent environ 15 % de l'ensemble des rétinites pigmentaires. Elles figurent parmi les formes les plus sévères de l'affection, débutant dans l'enfance et évoluant inéluctablement vers la cécité vers l'âge de 35 ans en moyenne.

Deux *loci* sont actuellement identifiés sur le bras court du chromosome X, correspondant à deux gènes distincts. Le premier, RP2, a été localisé en 1984 par Bhattacharya [1] en Xp11.21-p11.4 étroitement lié au marqueur d'ADN polymorphe DXS7 (sonde L 1.28) ; le second, RP3, a été localisé par plusieurs auteurs dans une région plus distale, en Xp 21.1, étroitement lié au gène OTC [2] ; cette localisation génétique ayant été confirmée par l'observation de deux cas de garçons atteints d'une rétinite pigmentaire associée à d'autres manifestations et tous deux porteurs d'une délétion interstitielle de la région Xp 21.1 [3, 4]. Toutefois, et en dépit de nombreux travaux, aucune corrélation clinico-génétique n'avait pu être établie entre l'un et l'autre des deux gènes reconnus et une manifestation particulière de la maladie.

Dans une étude antérieure que nous avons entreprise en vue d'analyser et de clarifier l'hétérogénéité clinique et génétique des rétinites pigmentaires, il nous était apparu que deux profils cliniques distincts pouvaient être individualisés, tirant parti, non pas de l'examen du malade — aussi rigoureux soit-il — une fois la maladie installée, mais plutôt de l'interrogatoire lent et patient de sa famille retraçant de façon détaillée les toutes premières manifestations de l'affection : c'est ainsi que nous avons reconnu une forme commençant extrêmement tôt par une myopie sévère (âge de début : $3,5 \pm 0,5$ ans) avec une acuité visuelle réduite dès les premières années de la vie, et une autre forme commençant plus tardivement (âge de début : $10,6 \pm 4,1$ ans) et plus traditionnellement par une gêne à la vision nocturne, l'acuité visuelle centrale étant conservée quelques années [5]. Par contraste, lorsque l'affection a progressé, et ceci dès l'âge de 15 ans, tous les patients se présentent avec les mêmes manifestations subjectives et objectives, à savoir cécité nocturne, champ visuel tubulaire, migrations pigmentaires au fond d'œil et électrorétinogramme éteint. Prenant en compte l'individualisation de ces deux profils cliniques distincts, nous avons émis l'hypothèse qu'ils pouvaient être corrélés à l'un et l'autre des deux gènes reconnus sur le bras court de l'X. Réunissant un panel de neuf familles multiplex de rétinites pigmentaires liées au chromosome X, dans lequel quatre correspondaient au

premier groupe à début précoce par une myopie sévère (RPLX-A) et cinq au second groupe à début plus tardif par une cécité nocturne (RPLX-B), nous avons étudié la ségrégation de cinq marqueurs d'ADN polymorphes balisant les deux régions Xp 21.1 et Xp 1.1 : Xp 2.1... DXS84 6 cM, OTC 11 cM, DXS7 10 cM, DXS255 9 cM, DXS14... Xp1.1.

Les résultats de cette analyse furent les suivants : pour le groupe RPLX-A, le *lod-score* maximum fut obtenu avec la sonde DXS255 définissant le *locus* Xp1.1 ($\hat{Z} = 3.13$ à $\hat{O} = 0$) avec une valeur d'exclusion au *locus* OTC ($\hat{Z} = -2.44$ à $\hat{O} = 0.01$) ; pour le groupe RPLX-B, le *lod-score* maximum fut obtenu avec le gène OTC définissant le *locus* Xp 2.1 ($\hat{Z} = 4.16$ à $\hat{O} = 0$) tandis que des valeurs d'exclusion étaient obtenues avec DXS255 et DXS14 ($\hat{Z} = -4,62$ et $\hat{Z} = -2$ à $\hat{O} = 0,01$, respectivement).

L'analyse multipoint utilisée pour estimer la position la plus vraisemblable du gène morbide dans ces familles a donné une localisation préférentielle du gène dans les familles de RPLX-A dans la région de DXS255 correspondant au gène RP2 (*location score* = 3,14 en log décimal) tandis que la localisation préférentielle du gène dans les familles de RPLX-B était nettement dans la région d'OTC correspondant au gène RP3 (*location score* = 5,48 en log décimal [6]).

Cette corrélation clinico-génétique entre deux profils cliniques distincts des RPLX, individualisés par leur seule

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 $\hat{Z} = 3$ (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 \hat{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.

différence d'âge et de modes de début, et les deux gènes reconnus sur le bras court du chromosome X a peut-être trouvé sa première confirmation dans le travail de S.G. Jacobson [7] qui suggère que le phénotype RP2 est caractérisé par une atteinte primaire des cônes évoluant progressivement vers une altération globale des photorécepteurs.

Indépendamment de l'intérêt génétique et de ses retombées évidentes pour le dépistage des conductrices et le diagnostic prénatal, la corrélation phénotype-génotype que nous avons décrite redonne un regain d'actualité à l'interrogatoire soigneux et patient des malades et de leurs familles, au regard de l'extraordinaire avancée des techniques d'exploration du génome humain.

J. K.

1. Bhattacharya SS, Wright AF, Clayton JF, et al. Close genetic linkage between X-linked retinitis pigmentosa and a restriction fragment length polymorphism identified by recombinant DNA probe L 1.28. *Nature* 1984 ; 309 : 253-6.
2. Musarella MA, Burghes A, Anson-Cartwright L, et al. Localization of the gene for X-linked recessive type of retinitis pigmentosa (XLRP) to Xp21 by linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1988 ; 43 : 484-94.
3. Francke U, Ochs HD, de Martinville B, et al. Minor Xp21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa and McLeod syndrome. *Am J Hum Genet* 1985 ; 37 : 250-67.
4. De Saint-Basile G, Bohler MC, Fischer A, et al. Xp21 DNA microdeletion in a patient with chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and the McLeod phenotype. *Hum Genet* 1988 ; 80 : 85-9.
5. Kaplan J, Bonneau D, Frézal J, Munnich A, Dufier JL. Clinical and genetic heterogeneity in retinitis pigmentosa. *Hum Genet* 1990 ; 85 : 635-42.
6. Kaplan J, Pelet A, Martin C, et al. Phenotype-genotype correlations in X-linked retinitis pigmentosa. *J Med Genet* 1992 ; 29 : 615-23.
7. Jacobson SG, Roman AJ, Robey MG, Iwata T, Inana G. X-linked retinitis pigmentosa : functional phenotype of an RP2 kindred. *Inv Ophthalmol Vis Science* 1992 ; ARVO (abstr) : 3524.