

Le Glaucome: bases moléculaires et diagnostic génétique en France.

Bresson-Dumont H. (1), Zanlonghi X. (1), Bodet S. (2), Herbert O. (2), Moisan JP. (2), and Gerson F. (2)

(1) *Clinique Sourdille, 3 place Anatole France, 44000 Nantes*

(2) *IGNA, 19 rue Léon Durocher, 44200 Nantes*

Le glaucome est la seconde cause de cécité dans les pays développés. C'est une maladie fréquente qui affecte 70 millions de personnes à travers le monde (1), à caractère héréditaire. Il s'agit d'une destruction progressive du nerf optique sous l'influence de plusieurs facteurs, en particulier l'élévation de la pression intraoculaire.

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la pathogenèse du glaucome, illustré par les nombreuses histoires familiales.(2)

Actuellement, trois gènes sont reconnus comme étant responsables du développement d'un glaucome : le gène de la myociline (MYOC ; MIM # 601652), un gène de la famille des cytochromes P450 (CYP1B1 ; MIM # 601771) et le gène de l'optineurine (OPTN ; MIM # 602432).

Ces trois gènes représentent environ 40% des glaucomes. Leur implication varie selon la forme de glaucome. Il a été trouvé, dans plusieurs études, des mutations de MYOC dans 3 à 5% des glaucomes chroniques à angle ouvert (POAG) et jusqu'à 33% des glaucomes juvéniles à angle ouvert (JOAG). (3)

Le cytochrome CYP1B1 serait impliqué dans 20 à 30 % des cas, en particulier, dans les glaucomes congénitaux (PCG). (4)

Le gène OPTN est, lui, responsable de 16.7% des POAG (incluant les formes à tension intraoculaire normale). (5)

Une étude exhaustive de ces trois gènes permet donc de mettre en évidence l'origine génétique du glaucome dans nombres de cas. Il est alors possible de réaliser des enquêtes familiales pour déterminer les sujets à risque et débiter un suivi précoce, mais aussi de rassurer, au sein de familles à glaucome, les sujets non porteurs de la mutation familiale.

Nous avons mis au point un protocole basé sur l'amplification par PCR de tous les exons de ces trois gènes, suivi d'un criblage par Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHPLC) et du séquençage des variants.

En plus de l'étude familiale, la génétique nous permet d'évaluer le potentiel évolutif du glaucome chez des individus atteints, quelle qu'en soit l'étiologie. En effet, deux polymorphismes de l'ADN, lorsqu'ils sont associés, sont responsables d'une évolution péjorative de la maladie, sans être impliqués dans sa pathogenèse. (6)

Le premier est un polymorphisme situé dans le promoteur du gène de la myociline, MYOCmt.1. Il correspond au changement d'une cytosine par une guanine à l'état homozygote ou hétérozygote. On le retrouve chez 20 % des gens dans la population générale normale. Une étude a montré qu'il était associé, chez le glaucomateux, à une résistance aux traitements médicamenteux et à une pression intraoculaire plus élevée. (7)

Depuis, Polansky et al. ont montré que le risque de dégradation du disque optique était très supérieur chez les patients ayant ce polymorphisme. (8)

Le deuxième polymorphisme est situé dans le gène de l'apolipoprotéine E (APOE ; MIM # 107741). On le retrouve chez 33 % des gens dans la population générale normale. Il correspond au remplacement d'une adénine par une thymine, à l'état hétérozygote ou homozygote. Son association avec MYOCmt.1 empêche la diminution significative de la pression intraoculaire après traitement. (6)

Nous avons mis au point un protocole, basée sur la PCR en temps réel, de révélation de ces variations génétiques.

Nous présentons les résultats obtenus par nos deux approches sur des familles ou individus recrutés dans le cadre de consultations spécialisées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*. 1996 May;80(5):389-93.
2. Hulsman CA, Houwing-Duistermaat JJ, Van Duijn CM, Wolfs R, Borger PH, Hofman A, De Jong PT. Family score as an indicator of genetic risk of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Dec;120(12):1726-31.
3. Shimizu S, Lichter PR, Johnson AT, Zhou Z, Higashi M, Gottfredsdottir M, Othman M, Moroi SE, Rozsa FW, Schertzer RM, Clarke MS, Schwartz AL, Downs CA, Vollrath D, Richards JE. Age-dependent prevalence of mutations at the GLC1A locus in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000 Aug;130(2):165-77.
4. Kakiuchi-Matsumoto T, Isashiki Y, Ohba N, Kimura K, Sonoda S, Unoki K. Cytochrome P450 1B1 gene mutations in Japanese patients with primary congenital glaucoma(1). *Am J Ophthalmol*. 2001 Mar;131(3):345-50.
5. Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, Heon E, Krupin T, Ritch R, Kreutzer D, Crick RP, Sarfarazi M. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*. 2002 Feb 8;295(5557):1077-9.
6. Copin B, Brezin AP, Valtot F, Dascotte JC, Bechetoille A, Garchon HJ. Apolipoprotein E-promoter single-nucleotide polymorphisms affect the phenotype of primary open-angle glaucoma and demonstrate interaction with the myocilin gene. *Am J Hum Genet*. 2002 Jun;70(6):1575-81. Epub 2002 May 03.
7. Colomb E, Nguyen TD, Bechetoille A, Dascotte JC, Valtot F, Brezin AP, Berkani M, Copin B, Gomez L, Polansky JR, Garchon HJ. Association of a single nucleotide polymorphism in the TIGR/MYOCILIN gene promoter with the severity of primary open-angle glaucoma. *Clin Genet*. 2001 Sep;60(3):220-5.
8. Polansky JR, Juster RP, Spaeth GL. Association of the myocilin mt.1 promoter variant with the worsening of glaucomatous disease over time. *Clin Genet*. 2003 Jul;64(1):18-27.