

Démembrement génétique des Dystrophies Rétiniennes et Neuropathies Optiques Héréditaires au Maroc et en Afrique du Nord : spectre Clinique et Génétique en Afrique du Nord : analyse de 5 Gènes (ABCA4, CRB1, PDE6B, TTLL5 et ND4) chez 6 familles Marocaines

Aymane Bouzidi

▶ **To cite this version:**

Aymane Bouzidi. Démembrement génétique des Dystrophies Rétiniennes et Neuropathies Optiques Héréditaires au Maroc et en Afrique du Nord : spectre Clinique et Génétique en Afrique du Nord : analyse de 5 Gènes (ABCA4, CRB1, PDE6B, TTLL5 et ND4) chez 6 familles Marocaines. Médecine humaine et pathologie. Université d'Angers; Université de Chouaib Doukkali (MAROC), 2022. Français. ⟨NNT : 2022ANGE0024⟩. ⟨tel-04086285⟩

HAL Id: tel-04086285

https://theses.hal.science/tel-04086285v1

Submitted on 2 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

DOCTORAT BIOLOGIE BRETAGNE SANTE LOIRE

université angers

جامعة شعيب الدكالي
Université Chouaib Doukkali

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE D'ANGERS
L'UNIVERSITE CHOUAIB DOUKKALI EL JADIDA

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie Santé
Spécialité : « Génétique, Génomique, Bioinformatique »

Par

« Aymane BOUZIDI »

Démembrement génétique des Dystrophies Rétiniennes et Neuropathies Optiques Héréditaires au Maroc et en Afrique du Nord :

- **Spectre Clinique et Génétique en Afrique du Nord.**
- **Analyse de 5 Gènes (*ABCA4*, *CRB1*, *PDE6B*, *TTLL5* et *ND4*) Chez 6 familles Marocaines.**

Thèse présentée et soutenue à « El JADIDA », le « 09 Septembre 2022 »
Unité de recherche : MITOVASC UMR Inserm U1083 - CNRS 6015

Rapporteurs avant soutenance :

Nourdin HARICH : PES, Université Chouaib Doukkali, El Jadida, Maroc.
Mariama LASKY : PH, Université Chouaib Doukkali, El Jadida, Maroc.
Redouane BOULOUIZ : PH, Institut Supérieur des Professions Infermières et Techniques de Santé, Oujda, Maroc.

Composition du Jury :

Examinateurs	: Christina ZEITZ	: DR 2, Institut de la vision, Paris, France.
	: Isabelle MEUNIER	: PA, CHU Gui de Chauliac, Montpellier, France.
	: Rekia BELAHSEN	: PES, Université Chouaib Doukkali, El Jadida, Maroc.
	: Houda BENRAHMA	: PH, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca, Maroc.
Directeur de thèse	: Guy LENAERS	: DR 1, Université d'Angers, Angers, France.
Co-directeur de thèse	: Mostafa KANDIL	: PES, Université Chouaib Doukkali, El Jadida, Maroc.
Co-encadrent	: Abdelhamid BARAKAT	: Dr, Institut Pasteur du Maroc, Casablanca, Maroc.

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :

- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/

Dédicaces

Je dédie ce rapport

Aux êtres les plus chers ; mes parents, là où je suis arrivé aujourd'hui c'est à vous que je le dois, que Dieu vous garde.

A mon père Abdellah :

Mon plus haut exemple de persévérance, son soutien inconditionnel et pour ses précieux conseils. J'espère que ma thèse sera à la hauteur de tes attentes et qu'il soit l'accomplissement de tous tes efforts.

A ma mère Rabiaa :

Pour son affection, sa patience, son soutien sans égal dans les moments les plus difficiles de ma vie.

A mon frère Adil :

Pour son soutien moral et économique durant tout mon cursus universitaire, ainsi de m'aider au recrutement des patients durant ma thèse, une étape primordiale qui m'a permis de réaliser de mes travaux de recherches.

A mes sœurs ; Ilham, Sonia, Ghizlane, Monia et mon beau-frère Khalid :

Pour vous exprimer toute mon affection et ma tendresse, votre soutient si précieuse a rendu possible la soutenance de cette thèse

A ma grande famille :

Mes amis, mes collègues et tous ceux et toutes celles que j'ai involontairement omis de citer et qui n'en demeurent pas moins chers

Remerciements

Mes sincères remerciements s'adressent au président de l'université d'Angers, au vice-président de la recherche et au directeur de l'école doctoral biologie et santé, de m'avoir accordé la possibilité de réaliser une thèse de doctorat en cotutelle et m'avoir offert l'opportunité d'être compté parmi leurs lauréats.

Mes remerciements s'adressent aussi au président de l'université Chouaib Doukkali, au Doyen de la Faculté des Sciences d'El Jadida, et au directeur du centre des études doctorales Sciences et Techniques pour m'avoir offert l'opportunité d'être compté parmi leurs lauréats.

Mes sincères gratitudes vont en honneur de **Dr. Guy LENAERS**, mon directeur de thèse à l'université d'Angers, directeur de l'unité MitoVasc et de l'équipe Mitolab de m'avoir accueilli dans son équipe et m'encadrer durant la période de thèse. Je tiens à exprimer mes remerciements les plus profondes pour votre soutien inconditionnel, gentillesse, disponibilité, bienveillance, et générosité que ce soit dans le coté professionnel ou autre durant mes séjours en France.

Mes gratitudes vont aussi en honneur de **Pr. Mostafa KANDIL**, mon directeur de thèse à l'université Chouaib Doukkali et professeur de génétique à la faculté des sciences El Jadida pour m'avoir encadré depuis mon stage de Master et durant toute la période de thèse. Je vous suis extrêmement reconnaissant pour la confiance, le soutient, la gentillesse, la disponibilité permanente et les encouragements que vous m'avez toujours apportés.

Je tiens à remercier vivement **Dr. Abdelhamid BARAKAT**, mon co-encadrant de thèse et directeur du laboratoire de Génomique et de Génétique Humaine (LGGH) à l'Institut Pasteur du Maroc de m'y avoir accueilli dans son équipe, et de me donner l'opportunité de participer au projet établi entre le LGGH et Mitolab. Je tiens à lui témoigner mon admiration sur sa manière de diriger son équipe, toujours disponible et attentif à ses étudiants.

Je voudrais également remercier **Pr. Majida CHARIF**, professeur de génétique à l'université Mohammed Premier, faculté des sciences Oujda, d'avoir participer à l'encadrement de ma thèse et m'aider à la réalisation de mes objectifs. C'est à vous que je dois toute mes connaissances

Pratiques que j'ai appris durant ma thèse. Que vous trouviez ici mon énorme respect, et mes gratitudes pour votre disponibilité et soutient.

Je tiens à remercier également les membres du comité de suivi individuel ; **Dr. Estelle COLIN** praticien hospitalier en Neuro-Génétique au CHU d'Angers, et **Dr. Agathe ROUBERTIE** praticien hospitalier en Neuro-pédiatrie au CHU de Montpellier, d'avoir suivis et assurer le bon déroulement de ma thèse. Je tiens à exprimer mes sincères remerciement pour votre soutien, disponibilité, encouragement et gentillesse.

Je souhaite remercier l'ensemble de l'équipe MitoLab ; Dr. Salim KHIATI, Dr. Arnaud CHEVROLLIER, Dr. Olivier BARIS, Dr. Naig GUEGUEN, Dr. Valérie DESQUIRET-DUMAS, Dr. Céline BRIS, et Dr. David GOUDENEGE pour votre accueil parmi vous, gentillesse, soutient, et partage des connaissances scientifiques.

Je remercie l'ensemble de l'équipe LGGH, Dr. Hassan ROUBA et Dr. Halima NAHILI pour l'accueil, et spécialement Dr. Hicham CHAROUTE pour son assistance en bioinformatique. Je remercie également tous mes collègues à l'équipe LGGH, Mr. Mahdi KRAMI, Dr. Zouhair EL HARKAT, Mlle. Khaoula ROCHDI, Dr. Boutaina BELKADY, Mlle. Chorouk RATIB et Mlle Lamiaa EL KHATTABI, pour le soutien et les bons moments partagés. Enfin, sans oublier ma chère Mlle. Ghita AMALOU, avec laquelle j'ai réalisé un ensemble de travaux ensemble, ainsi de partager beaucoup de souvenirs lors de nos séjours en France.

Je remercie également **Pr. Adil BOUZIDI** et **Pr. Nisrine ABOUSSAIR** pour leurs collaboration et participation dans le recrutement des patients, sans oublier de remercier les patients et leurs familles pour leur coopération afin de réaliser nos travaux de recherches.

Mes vives reconnaissances à l'ensemble de mes rapporteurs de thèse :

Pr. Nourdin HARICH et **Pr. Mariama LASKY** de l'université Chouaib Doukkali d'El Jadida, et **Pr. Redouane BOULOUIZ** de l'institut supérieur des professions infermières et techniques de santé de Oujda, d'avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse et examiner ce manuscrit.

Mes vives reconnaissances s'adressent aussi à l'ensemble des examinateurs :

Dr. Christina ZEITZ de l'institut de la vision de Paris, université de Sorbonne, **Pr. Isabelle MEUNIER** du CHU de Montpellier, **Pr. Rekia BELAHSEN** de l'université Chouaib Doukkali d'El Jadida et **Pr. Houda BENRAHMA** de l'université Mohammed VI des sciences de la santé de Casablanca, d'avoir accepté d'être parmi mes honorables membres de jury et leur présence en tant qu'examinateurs.

Enfin, je remercie toutes les composantes du partenariat Hubert Curien (PHC) franco-marocain, représentées par le Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères (MEAE) et le Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESRI), et au Maroc par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche Scientifique et de l'Innovation (MESRSI), pour assurer le financement nécessaire lors de mes séjours en France.

Avant-propos

Le travail s'inscrit dans le cadre d'une thèse en cotutelle entre :

- ✓ L'université Chouaib Doukkali, faculté des sciences El Jadida au Maroc, sous la direction du **Pr. Mostafa KANDIL.**
- ✓ L'université d'Angers, école doctorale Biologie Santé en France, sous la direction du **Dr. Guy LENAERS.**

Ce travail a été conduit dans les structures d'accueils :

- ✓ Le laboratoire de Génomique et de Génétique Humaine (LGGH) à l'Institut Pasteur du Maroc (IPM), dirigé par **Dr. Abdelhamid BARAKAT**. Le laboratoire LGGH est spécialisé dans l'étude des déterminants génétiques responsables des maladies héréditaires.
- ✓ L'unité de recherche Physiopathologie Mitochondrial et CardioVasculaire (MitoVasc) CNRS 6015- INSERM 1083 à l'Université d'Angers, dirigée par le **Dr. Guy LENAERS**. Au sein de cette unité, mon travail a été réalisé dans l'équipe MitoLab, spécialisée dans l'étude de la physiopathologie des maladies mitochondriales d'origines génétiques.
- ✓ Laboratoire de l'équipe SAB dirigé par **Pr. Mostafa KANDIL**, spécialisé dans les sciences Anthropogéniques et Biotechnologiques.

Ce projet a été soutenu financièrement par le programme bilatéral franco-marocain PHC TOUBKAL 2019 (Grant Number: 39005ZL)

Sommaire

Liste des publications et communications scientifiques 10
Liste des abréviations 13
Liste des tableaux 16
Liste des figures 17
Résumé 20
Abstract 21
Introduction générale 22
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE 25
Chapitre I : Anatomie et physiologie de la rétine et du nerf optique 26
1) Tuniques oculaires 26
2) Rétine 28
2-1) Épithélium pigmentaire rétinien (EPR) 28
2-2) Neurorétine 29
2-3) Photorécepteurs 30
2-3-1) Structure 30
2-3-2) Propriétés 31
2-3-3) Topographie de la rétine et répartition des photorécepteurs 32
2-4) Cascade de la phototransduction 33
2-5) Cycle des rétinoïdes 35
3) Anatomie et physiologie du nerf optique 36
3-1) Anatomie du nerf optique 36
3-2) Physiologie du nerf optique 39
Chapitre II : Dystrophies rétiniennes héréditaires 42
1) Introduction 42
2) Dystrophies rétiniennes héréditaires non syndromiques 43
2-1) Rétinite pigmentaire (dystrophie type bâtonnet-cône) 43
2-1-1) Définition 44
2-1-2) Symptômes 44
2-1-3) Diagnostic clinique 44
2-1-4) Hérédité de la RP 46
2-2) Dystrophies types cônes et cônes-bâtonnets 48
2-3) Amaurose congénitale de Leber 49
2-4) Maladie de Stargardt 49
3) Dystrophies rétiniennes héréditaires syndromiques 50
3-1) Syndrome d'Usher 51

3-2) Syndrome de Bardet-Biedl 53
3-3) Syndrome de Joubert 53
Chapitre III : Neuropathies optiques héréditaires 54
1) Introduction 54
2) Mitochondries 55
2-1) Structure 55
2-2) Génome mitochondrial 56
2-3) Fonction énergétique mitochondriale 57
2-4) Dynamique mitochondriale 58
3) Neuropathies optiques héréditaires non syndromiques 60
3-1) Neuropathie optique héréditaire de Leber 60
3-1-1) Première caractérisation 60
3-1-2) Aspects cliniques 60
3-1-3) Hérédité 61
3-1-4) Physiopathologie 62
3-2) Atrophie optique dominante 62
3-2-1) Définition 62
3-2-2) Aspect clinique 63
3-2-3) Hérédité 64
3-2-4) Physiopathologie 64
3-3) Neuropathies optiques autosomiques récessives 65
4) Neuropathies optiques syndromiques 65
4-1) Syndrome de Wolfram 65
4-2) Syndrome de Leigh 66
4-3) Syndrome de Charcot-Marie-Tooth type 2A2 66
4-4) Syndrome de micro Warburg 67
MATERIEL ET METHODES 69
I) Étude moléculaire des familles marocaines avec RP et NOH 70
1) Patients et stratégie d'étude 70
1-1) Patients 70
1-2) Stratégie d'étude 71
2) Préparation de l'ADN 72
2-1) Extraction de l'ADN 72
2-1-1) Principe 72
2-1-2) Protocole 73
2-2) Contrôle de l'ADN extrait 74
3) Amplification génique 74

4) Séquençage haut débit 75
4-1) Séquençage de l'ADNmt 76
4-1-1) Préparation de la librairie 76
4-1-2) Amplification de la librairie 77
4-1-3) Séquençage 78
4-1-4) Analyse bioinformatique 79
4-2) Séquençage entier de l'Exome 80
4-2-1) Préparation de la librairie 80
4-2-2) Amplification de la librairie 81
4-2-3) Séquençage 81
4-2-4) Analyse bioinformatique 82
5) Séquençage Sanger 83
5-1) Principe 83
5-2) Protocole 83
II) Revue bibliographique des DRH et NOH en Afrique du Nord. 85
RESULTATS ET DISCUSSION 87
Chapitre I : Caractérisation des premières familles marocaines avec une neuropathie optique héréditaire de Leber 88
1) Patients 88
1-1) Famille NO1 88
1-2) Famille NO2 90
2) Résultats 90
2-1) Famille NO1 90
2-2) Famille NO2 : 91
3) Discussion 91
4) Conclusion 93
Chapitre II : Étude génétique des familles marocaines avec rétinite pigmentaire. . 94
1) Patients 95
1-1) Famille RP1 : 95
1-2) Famille RP2 : 96
1-3) Famille RP3 97
1-4) Famille RP5 98
2) Résultats 99
2-1) Famille RP1 100
2-2) Famille RP2 101
2-3) Famille RP3 102
2-4) Famille RP5 103

3) Discussion 105
4) Conclusion : 109
Chapitre III : Dystrophies rétiniennes et neuropathies optiques héréditaires en Afrique du Nord : spectres cliniques et génotypiques. 110
1) Dystrophies rétiniennes héréditaires en Afrique du Nord 111
1-1) Dystrophies rétiniennes héréditaires non syndromiques en Afrique du Nord 111
1-1-1) Rétinite pigmentaire en Afrique du Nord 114
1-1-2) Amaurose Congénitale de Leber en Afrique du Nord 115
1-2) Dystrophies rétiniennes héréditaires syndromiques en Afrique du Nord 116
1-2-1) Syndrome d'Usher en Afrique du Nord 118
1-2-2) Syndrome de Bardet-Biedl en Afrique du Nord 118
2) Neuropathies optiques héréditaires en Afrique du Nord 119
2-1) Neuropathies optiques héréditaires non syndromiques en Afrique du Nord 120
2-2) Neuropathies optiques héréditaires syndromiques en Afrique du Nord 121
3) Discussion 122
4) Conclusion 124
CONCLUSION ET PERSPECTIVES 126
REFERENCES BIBLIOGRAPGIQUES 130
ANNEXES 145
Annexe 1 : Consentement pour l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et la conservation des échantillons dans une banque d'ADN 146
Annexe 2 : Protocole expérimental pour la sélection sur taille de la librairie d'ADN. 147
Annexe 3 : Protocole expérimental utilisé pour la purification de l'ADN avec les billes magnétiques Agencourt® AMPure® XP 149
Annexe 4 : Conditions expérimentales de la réaction PCR 150
Annexe 5 : Conditions expérimentales de l'électrophorèse 151
Annexe 6 : Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique dans les deux bases de données Pubmed et Scopus. 152
Annexe 7 : PUBLICATIONS parues en lien avec les travaux exposés dans ce manuscrit de thèse. 154

Liste des publications et communications scientifiques

Articles

- **Aymane Bouzidi**, Hicham Charoute, Majida Charif, Ghita Amalou, Mostafa Kandil, Abdelhamid Barakat and Guy Lenaers.
  Clinical and genetic spectrums of 413 North African families with inherited retinal dystrophies and optic neuropathies.
  Orphanet J Rare Dis. 2022 May 12;17(1):197. doi: 10.1186/s13023-022-02340-7. PMID: 35551639; PMCID: PMC9097391.

- **Aymane Bouzidi**, Majida Charif, Adil Bouzidi, Ghita Amalou, Mostafa Kandil, Abdelhamid Barakat, Guy Lenaers.
  Clinical and genetic investigations of three Moroccan families with retinitis pigmentosa phenotypes.
  Mol Vis. 2021 Jan 15;27:17-25. PMID: 33633436; PMCID: PMC7883928.

- **Aymane Bouzidi**, Nisrine Aboussair, Majida Charif, Ghita Amalou, David Goudenège, Valérie Desquiret-Dumas, Céline Bris, Najat Sifeddine, Halima Nahili, Meriem Elqabli, Kenza Dafir, Mostafa Kandil, Patrizia Amati-Bonneau, Vincent Procaccio, Abdelhamid Barakat, Guy Lenaers.
  First characterization of LHON pedigrees in North Africa.
  Eye (Lond). 2020 Nov;34(11):2138-2139. doi: 10.1038/s41433-019-0755-x. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31896800; PMCID: PMC7784990.

Autres Articles

- Falah Nouara, Ghita Amalou, **Aymane Bouzidi**, Majida Charif, Hicham Charoute, Guy Lenaers, Samira El Arabi, Bouchra Bousfiha, Abdelhamid Barakat.
  First characterization of LTBP3 variants in two Moroccan families with hypoplastic amelogenesis imperfecta.
  Arch Oral Biol. 2022 Oct;142:105518. doi: 10.1016/j.archoralbio.2022.105518. Epub 2022 Aug 6. PMID: 35998423.

- Amalou Ghita, Aitraise Imane, **Bouzidi Aymane**, Essadssi Soukaina, Charif Majida, Kandil Mostafa, Boucher Sophie, Lenaers Guy, Barakat Abdelhamid.
  Syndromic Hearing Loss in Moroccan families is associated to homozygous missense variants in COL4A3 and MASP1.
  Human GENE, 2022 Sept;33:201053. doi: 10.1016/j.humgen.2022.201053.

- Al Mehdi Krami, **Aymane Bouzidi**, Majida Charif, Ghita Amalou, Hicham Charoute, Hassan Rouba, Rachida Roky, Guy Lenaers, Abdelhamid Barakat, Halima Nahili.
  A homozygous nonsense HECW2 variant is associated with neurodevelopmental delay and intellectual disability.
  Eur J Med Genet. 2022 Apr 27;65(6):104515. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104515. Epub ahead of print. PMID: 35487419.

- Khaoula Rochdi, Mathieu Cerino, Nathalie Da Silva, Valerie Delague, **Aymane Bouzidi**, Halima Nahili, Ghizlane Zouiri, Yamna Kriouile, Svetlana Gorokhova, Marc Bartoli, Rachid Saïle, Abdelhamid Barakat, Martin Krahn.
  Identification of novel mutations by targeted NGS in Moroccan families clinically diagnosed with a neuromuscular disorder
  Clin Chim Acta. 2022 Jan 1;524:51-58. doi: 10.1016/j.cca.2021.11.020. Epub 2021 Nov 28. PMID: 34852264.

- Ghita Amalou, Crystel Bonnet, Zied Riahi, **Aymane Bouzidi**, Soukaina Elrharchi, Amale Bousfiha, Majida Charif, Mostafa Kandil, Guy Lenaers, Christine Petit, Abdelhamid Barakat.

A homozygous MPZL2 deletion is associated with non syndromic hearing loss in a moroccan family.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2021 Jan;140:110481. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110481. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33234333.

Communications orales

- **Aymane Bouzidi**, Majida Charif, Adil Bouzidi, Hicham Charoute, Ghita, Amalou, Mostafa Kandil, Abdelhamid Barakat, Guy Lenaers

  Inherited Retinal Dystrophies and Hereditary Optic Neuropathies. State of art in North Africa and molecular study of 5 Moroccan families.

  The week of science 2022, 30 et 31 Mai 2022, UPM6, Benguerir, Maroc.

- **Aymane Bouzidi**, Majida Charif, Ghita Amalou, Mostafa Kandil, Abdelhamid Barakat, Guy Lenaers.

  Clinical and genetic investigations of three Moroccan families with retinitis pigmentosa phenotypes.

  Second international congress on biological and health sciences, 24-25-26-27 Février 2022, Turquie.

- **Aymane Bouzidi**, Majida Charif, Abdelhamid Barakat, Guy Lenaers.

  First characterization of LHON pedigrees in North Africa.

  Scienctific days 2020, École doctorale Biologie et santé, 10 Décembre 2020, université d'Angers, Angers, France.

- Ghita Amalou, Crystel Bonnet, Zied Riahi, **Aymane Bouzidi**, Soukaina Elrharchi, Amale Bousfiha, Majida Charif, Mostafa Kandil, Guy Lenaers, Christine Petit, Abdelhamid Barakat.

  A homozygous MPZL2 deletion is associated with non-syndromic hearing loss in a Moroccan family.

  First International Congress of the Moroccan Society of Genomic and Human Genetics and the third edition of the school of immunogenetics, 19-21 Décembre 2019, Agadir, Maroc.

Liste des abréviations

ABCA4	:	ATP-Binding Cassette, subfamily a, member 4
ACL	:	Amaurose Congénitale de Leber
ACMG	:	American College of Medical Genetics and Genomics
AD	:	Autosomique Dominant
ADN	:	Acide DésoxyriboNucléique
ADNdb	:	ADN double brin
ADNmt	:	ADN mitochondrial
ADNsb	:	ADN simple brin
ADP	:	Adénosine Diphosphate
AOD	:	Atrophie Optique Dominante
AR	:	Autosomique Récessive
ARN	:	Acide RiboNucléique
ARNm	:	ARN messager
ATP	:	Adénosine TriPhosphate
BET	:	Bromure d'Éthidium
CBR	:	Cellules Bipolaires Rétiniennes
CCG	:	Couche des Cellules Ganglionnaires
CFN	:	Couche des Fibres Nerveuses
CGRs	:	Cellules Ganglionnaires Rétiniennes
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire
CME	:	Œdème Maculaire Cystoïde
CNE	:	Couche Nucléaire Externe
CNI	:	Couche Nucléaire Interne
COX	:	Cytochrome c OXydase
cPAS	:	Cambinatorial Probe-Anchor Synthesis
CPE	:	Couche Plexiforme Externe
CPI	:	Couche Plexiforme Interne
CRB1	:	Crumbs Cell polarity complex component 1
DC	:	Dystrophies Cônes
DCB	:	Dystrophies Cônes Bâtonnets
ddNTP	:	DidésoxyriboNucléotide TriPhosphate
DNB	:	DNA NanoBall
dNTP	:	DésoxyriboNucléotide TriPhosphate
DRH	:	Dystrophies Rétiniennes Héréditaires
DRH-NS	:	Dystrophies Rétiniennes Héréditaires Non Syndromiques
DRH-S	:	Dystrophies Rétiniennes Héréditaires Syndromiques
EDTA	:	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
EPR	:	Épithélium Pigmentaire Rétinien
ERG	:	ÉlectroRétinoGramme
EXO I	:	Exonucléase I
FADH2	:	Flavine Adénine Dinucléotide Hydrogénée

FO	:	Fond d'œil
GMP	:	Guanosine-5'-MonoPhosphate
GMPc	:	Guanosine-5'-MonoPhosphate cyclique
GTP	:	Guanosine TriPhosphate
HMSN-VI	:	Neuropathie Héréditaire Motrice et Sensorielle de type VI
IRBP	:	Inter-photoreceptor Retinoid–Binding Protein
Kb	:	Kilo bases
KDa		Kilo Dalton
LGN	:	Noyau Géniculé Latéral
MLE	:	Membrane Limitante Externe
mv	:	Millivolt
NADH	:	Nicotinamide Adénine Dinucléotide hydrogénée
ND4	:	Complex I, Subunit ND4
ND6	:	Complex I, Subunit ND6
ng	:	Nanogramme
NGS	:	Next Generation Sequencing
nm	:	Nanomètre
NOH	:	Neuropathies Optiques Héréditaires
NOH-NS	:	Neuropathies Optiques Héréditaires Non Syndromiques
NOH-S	:	Neuropathies Optiques Héréditaires Syndromiques
NOHL	:	Neuropathie Optique Héréditaire de Leber
NS	:	Non syndromique
OCT	:	Optical Coherence Tomography
OMIM	:	Online Mendelian Inheritance in Man
pb	:	Paires de bases
PCR	:	Polymerase Chain Reaction
PDE	:	Phosphodiestèrase
PDE6B	:	Phosphodiesterase 6B
pH	:	Potentiel d'Hydrogène
Pi	:	Phosphate inorganique
PSA	:	Phosphatase Alcaline
R	:	Rhodopsin
RCA	:	Rolling Circle Amplification
RNFL	:	Retinal Nerve Fiber Layer
RP	:	Rétinite Pigmentaire
rpm	:	Rotations par minute
S	:	Syndromique
SBB	:	Syndrome de Bardet-Biedl
SCMT-2A2	:	Syndrome de Charcot-Marie-Tooth type 2A2
SE	:	Segment Extérieur
SI	:	Segment Intérieur
SJ	:	Syndrome de Joubert
SL	:	Syndrome de Leigh
SSL	:	Syndrome de Senior-Loken
STGD	:	Stargardt

TBE	:	Tris-Borate-EDTA
TM	:	Température
TTLL5	:	Tubulin Tyrosine Ligase-Like 5
USH	:	Syndrome d'Usher
USH1	:	Syndrome d'Usher type 1
USH2	:	Syndrome d'Usher type 2
USH3	:	Syndrome d'Usher type 3
UV	:	UltraViolet
VCF	:	Variant Calling Format
WES	:	Whole Exome Sequencing
WFS	:	Syndrome de Wolfram
ZE	:	Zone Ellipsoïde
μl	:	Microlitre
µM	:	MicroMolaire
μm	:	Micromètre

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste non exhaustive des gènes impliqués dans la RP. 46

Tableau 2 : Gènes associés aux différents types du syndrome d'Usher. 52

Tableau 4 : Gènes impliqués dans l'atrophie optique dominante 64

Tableau 5 : Caractéristiques des familles recrutées dans cette étude. 71

Tableau 6 : Séquence des amorces et températures d'hybridations utilisées pour l'amplification des exons des variants candidats. 84

Tableau 7 : Variants identifiés chez les cas index des 4 familles étudiées, leurs fréquences alléliques, et leurs prédictions de pathogénicité. 100

Tableau 8 : Distribution des 194 familles Africaines du Nord avec des DRH-NS, en fonction de leurs origines géographiques et des sous-types de DRH identifiés. ... 112

Tableau 9 : Distribution des 148 familles Africaines du Nord avec des DRH-S, en fonction de leurs origines géographiques et des syndromes identifiés. 117

Tableau 10 : Distribution des 11 familles Africaines du Nord avec des NOH-NS, en fonction de leurs origines géographiques et les phénotypes identifiés. 120

Tableau 11 : Distribution des 60 familles Africaines du Nord avec des NOH-S, en fonction de leurs origines géographiques et des syndromes identifiés. 122

Liste des figures

Figure 1: Schéma d'une coupe horizontale de l'œil 26
Figure 2: Schéma des différentes tuniques oculaires 27
Figure 3 : Représentation schématique des différentes couches formant la rétine. 29
Figure 4 : Représentation schématique des photorécepteurs 31
Figure 5 : Spectre d'absorption des pigments visuels des cônes (bleu, vert, et rouge) et de la rhodopsine en noir 32
Figure 6 : Distribution des deux types de photorécepteurs (bâtonnets en rouge et cônes en bleu) des deux côtés (temporal et nasal) de la macula au centre 33
Figure 7 : Représentation schématique de l'activation de la phototransduction..... 34
Figure 8 : Représentation du cycle des rétinoïdes et des principaux gènes impliqués 36
Figure 9 : Schéma représentatif du nerf optique avec ses quatre portions, intraoculaire, intraorbitaire, intracanalaire et intracrânien 37
Figure 10 : Schéma d'une coupe au niveau de la papille et du canal sclérale..... 37
Figure 11 : Aspect de la papille optique révélé par l'examen du fond d'œil..... 38
Figure 12 : Représentation schématique de la projection des CGRs vers les différentes parties du cerveau 39
Figure 13 : Schéma de la disposition des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes lors de leur convergence vers la tête du nerf optique. 40
Figure 14 : Hétérogénéité génétique et clinique des DRH 42
Figure 15 : Explorations ophtalmologiques pour le diagnostic clinique de la RP. ... 45
Figure 16 : Comparaison de deux images représentant les différentes couches rétiniennes obtenues par la tomographie par cohérence optique (OCT). 45
Figure 17 : Image de fond d'œil d'un patient avec la maladie de Stargardt, montrant une atrophie maculaire et des tâches jaunâtres 50
Figure 18 : Schéma de la structure des mitochondries. 56
Figure 19 : Schéma de l'ADN mitochondrial. 57
Figure 20 : Schéma représentant les différents complexes impliqués dans la phosphorylation oxydative 58
Figure 21 : Image de microscopie à fluorescence montrant l'organisation des mitochondries en réseau interconnecté..... 59
Figure 22 : Aspects cliniques d'un patient avec une NOHL. 61
Figure 23 : Comparaison d'un patient avec l'atrophie optique dominante (à droite) et un patient sain (à gauche) par différents examens ophtalmologiques..... 63
Figure 24 : Schéma représentatif de la stratégie d'étude. Les flèches jaunes et bleues représentent la stratégie d'étude des patients avec RP et NOH respectivement. 72
Figure 25 : Étapes d'extraction de l'ADN par le kit QIAamp DNA blood. 74
Figure 26 : Processus général des nouvelles technologies de séquençage. Exemple du processus développé par Ion Torrent ™. 76

Figure 27 : Présentation de la préparation des librairies d'amplicons pour le séquençage du génome mitochondrial. 77
Figure 28 : Amplification de la librairie par PCR en émulsion 78
Figure 29 : Les appareils utilisés pour l'amplification de la librairie et le séquençage. 78
Figure 30 : Processus de séquençage. 79
Figure 31 : Processus de la formation des DNB développé par BGI™. 81
Figure 32 : Chargement de la puce et processus de séquençage par la technique cPAS. 82
Figure 33 : Schéma de la stratégie utilisée pour la recherche bibliographique, ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion. 86
Figure 34 : Arbres généalogiques des familles NO1 et NO2. 89
Figure 35 : Examens ophtalmologiques du patient index (IV.1) de la famille NO1. 89
Figure 36 : Ségrégation familiale du variant m.11778G>A chez les deux familles NO1 et NO2. 91
Figure 37: Arbre généalogique de la famille RP1. 95
Figure 38 : Examen d'éléctrorétinographie réalisé chez le patient index (RP1.03) de la famille RP1. 95
Figure 39 : Arbre généalogique de la famille RP2. 96
Figure 40 : Examens ophtalmologiques du patient index RP2.03. 96
Figure 41 : Arbre généalogique de la famille RP3. 97
Figure 42 : Examens ophtalmologiques du patient index RP3.03. 97
Figure 43 : Examen du fond d'œil du patient index RP3.03. 98
Figure 44 : Arbre généalogique de la famille RP5. 98
Figure 45 : Examen du fond d'œil du patient index RP5.03. 99
Figure 46 : Examen d'éléctrorétinographie du patient index RP5.03. 99
Figure 47 : Ségrégation familiale des deux variants c.1690G>T// c.1913C>T chez les individus famille RP1. 101
Figure 48 : Résultat de l'analyse de l'effet du variant intronique (c.1920+2T>C) de la famille RP2 par l'outil « Human Splicing Finder v.4.3.2 ». 101
Figure 49 : Ségrégation familiale du variant c.1920+2T>C chez les individus de la famille RP2. 102
Figure 50 : Ségrégation familiale des deux variants c.5908C>T// c.6138G>C chez les individus de la famille RP3. 103
Figure 51 : Résultat de l'analyse de l'effet du variant intronique c.182-1G>T de la famille RP5 par l'outil « Human Splicing Finder v.4.3.2 ». 104
Figure 52 : Ségrégation familiale du variant c.182-1G>T chez les individus de la famille RP5. 104
Figure 53 : Distribution des phénotypes DRH au sein de la population Africaine du Nord. 111
Figure 54 : Distribution des phénotypes DRH-NS trouvés au sein de la population Africaine du Nord. 113
Figure 55 : Distribution des gènes trouvés au sein des RP d'Afrique du Nord. 115

Figure 56 : Distribution des gènes trouvés chez la population Africaine du Nord avec l'ACL. 116
Figure 57 : Distribution des DRH-S identifiées au sein de la population Africaine du Nord. 117
Figure 58 : Distribution des gènes trouvés dans le syndrome d'Usher. 118
Figure 59 : Distribution des gènes trouvés dans le syndrome de Bardet-Biedl. ... 119
Figure 60 : Distribution des phénotypes NOH trouvés au sein de la population d'Afrique du Nord. 120

Résumé

Les dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH) et les neuropathies optiques héréditaires (NOH) sont parmi les principales causes de la déficience visuelle dans le monde. En Afrique du Nord, peu d'études ont été menées sur les individus atteints de DRH et NOH, ainsi que sur les gènes et les variants qui y sont associés. Dans un premier temps, et dans le but de caractériser cliniquement et génétiquement des familles marocaines avec des DRH ou NOH, nous avons recruté 6 familles (2 NOH et 4 DRH). Chez les deux familles NOH, nous avons identifié le variant (m.11778G>A) dans l'ADNmt à l'état homoplasmique, lié à un phénotype de NOH de Leber. Ceci, représente la première caractérisation de cette maladie au Maroc et en Afrique du Nord. Chez les quatre familles avec DRH, nous avons identifié des variants homozygotes et hétérozygotes composites dans les gènes *CRB1*, *PDE6B*, *ABCA4* et *TTLL5*. Ces familles représentent les premières familles avec rétinite pigmentaire (RP) décrites au Maroc, pour lesquelles nous rapportons la première implication de variants des gènes *CRB1*, *ABCA4* et *TTLL5*. Dans un deuxième temps, nous avons colligé les données cliniques de 413 familles Africaine du Nord avec une DRH ou une NOH, ayant un diagnostic moléculaire disponible, afin d'identifier le spectre clinique et génétique trouvé au sein de cette population. Nous avons observé que les DRH représentent 82,8% des cas index, tandis que les NOH représentent 17,2%. Au sein des DRH, les cas non syndromiques (56,7%) sont plus fréquents que les formes syndromiques (43,3%) et sont représentés par la RP (39,2%) et l'amaurose congénitale de Leber (21,1%), tandis que les syndromes d'Usher (41,2%) et de Bardet Biedl (31,1%) prédominent au sein des DRH syndromiques. De plus, nous avons identifié 71 familles avec NOH, dont 84,5% avec une présentation syndromique, alors que les formes non syndromiques sont rarement rapportées, avec seulement 11 familles présentant une atrophie optique autosomique récessive liée aux variants des gènes *OPA7* et *OPA10*, ou avec une NOH de Leber liée aux variants mitochondriaux. Dans l'ensemble, la consanguinité est une cause majeure de ces maladies dans les pays d'Afrique du Nord, puisque 76,3% des familles étudiées avec DRH et 82,5% des familles étudiées avec NOH sont consanguines, ce qui explique le taux élevé de transmission autosomique récessive par rapport aux formes dominantes. De plus, nous avons identifié de nombreux variants fondateurs au sein de petites communautés endogames. Ce travail contribue à l'amélioration des connaissances sur les pathologies héréditaires touchant la rétine et le nerf optique, ainsi qu'à l'amélioration du diagnostic moléculaire de ces pathologies au Maroc et en Afrique du Nord.

Mots clés : Dystrophies rétiniennes héréditaires, Neuropathies optiques héréditaires, Rétinite pigmentaire, Neuropathie optique héréditaire de Leber, Diagnostic moléculaire, Spectre clinique, Spectre génétique, Maroc, Afrique du Nord.

Abstract

Inherited retinal dystrophies (IRD) and optic neuropathies (ION) are the two major causes world-wide of visual impairment. In North Africa, few studies have been conducted on IRD and ION pathologies, together with the associated genes and variants. First, in order to studies Moroccan families with IRD and ION, we recruited 6 families (4 IRD and 2 ION). In the two ION families, we identified the mtDNA variant (m.11778G>A) in a homoplasmic state, linked to Leber's ION phenotype. This represents the first characterization of this disease in Morocco, and in North Africa. In the four IRD families, we identified homozygous and heterozygous compound variants in *CRB1*, *PDE6B*, *ABCA4* and *TTLL5*. These IRD families represent the first ones described in Morocco, for which we report the first involvement of *CRB1*, *ABCA4* and *TTLL5* variants in Moroccan individuals. Secondly, we compiled data from 413 North African families with IRD and ION and a molecular diagnosis, in order to identify the clinical and genetic spectrum of this population. We found that IRD represents 82.8% of index cases, while ION only reached 17.2%. In IRD, non-syndromic cases (56.7%) were more frequent than syndromic ones (43.3%), and are essentially represented by retinitis pigmentosa (39.2%) and Leber congenital amaurosis (21.1%), while syndromic IRD are predominated by Usher (41.2%) and Bardet Biedl (31.1%) syndromes. In addition, we identified 71 ION families, including 84.5% with a syndromic presentation, while non-syndromic ones are rarely reported, with only 11 families with autosomal recessive optic atrophies related to *OPA7* and *OPA10* variants, or with Leber's ION linked to specific mitochondrial variants. Overall, consanguinity has a major impact in the North African countries, as 76.3% of families studied with IRD and 82.5% of families studied with ION were consanguineous, which explains the high rate of autosomal recessive transmission compared to the dominant one. Moreover, we have identified many founder variants within small endogamous communities. Altogether, this work contributes to the improvement of knowledge on hereditary pathologies affecting the retina and the optic nerve, as well as to the improvement of the molecular diagnosis of these pathologies in Morocco and North Africa.

Keywords: Inherited retinal dystrophies, Hereditary optic neuropathies, Retinitis pigmentosa, Leber’s hereditary optic neuropathy, Molecular diagnosis, Clinical spectrum, Genetic spectrum, Morocco, North Africa.

Introduction générale

L'œil est l'organe sensoriel de la vision, le plus important des cinq sens qui permet de relier les individus au monde extérieur, lire et apprendre. L'œil est un organe complexe formé par l'association de différents tissus, dont la sclère, la cornée, la choroïde, le corps ciliaire, l'iris, le cristallin, la rétine et le nerf optique. Ces deux derniers tissus, assurent respectivement la perception du signal lumineux et sa transformation en un signal nerveux, et la conduction de ce signal vers le cortex cérébral pour son interprétation. Les études épidémiologiques dans les pays développés, décrivant la cause de la perte de la vision par site anatomique au niveau de l'œil, ont montré que les problèmes de la rétine et de nerf optique sont parmi les principales causes de la déficience visuelle (Alagaratnam et al., 2002; Rahi et al., 2003; Solebo & Rahi, 2014).

Les maladies de la rétine et du nerf optique peuvent être causées par des anomalies génétiques héréditaires, définissant respectivement deux grands groupes de pathologies, à savoir ; les dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH) et les neuropathies optiques héréditaires (NOH).

Les DRH représentent un groupe de maladies très hétérogène, avec de multiples présentations cliniques, pour lesquelles des variants pathogènes dans plus de 280 gènes ont été décrits (base de données RetNet (https://sph.uth.edu/retnet/), dernière consultation le 15 mars 2022). Ces différents variants peuvent être hérités selon un mode de transmission autosomique récessive (AR), autosomique dominant (AD), liée à l'X ou encore mitochondrial. De plus, les DRH peuvent se présenter de manière isolée, ou dans le cadre d'un syndrome systémique. Les études épidémiologiques à travers le monde, ont montré que la rétinite pigmentaire, une maladie caractérisée par une perte prédominante des photorécepteurs bâtonnets, est la DRH la plus fréquente (Bocquet et al., 2013; Carss et al., 2017; Stone et al., 2017), avec une prévalence de 1 sur 4.000 personnes (Hartong et al., 2006). Les études portant sur des patients marocains avec une rétinite pigmentaire non syndromique concernent 31 familles, dont 23 marocaines juives caractérisées en Israël (Bandah-Rozenfeld, Littink, et al., 2010; Bandah-Rozenfeld, Mizrahi-Meissonnier, et al., 2010; Beryozkin et al., 2015; Ehrenberg et al., 2019; Shevach et al., 2015), et 8 marocaines, dont une métisse faisant partie des cohortes caractérisées en Europe. Ces dernières 8 familles présentaient des variants pathogènes homozygotes dans les gènes *ARL2BP*, *MERTK*, *PDE6B*, *RDH12* et *RP1* (Audo et al., 2017; Charbel Issa et al., 2009; Coppieters et al., 2014; Ksantini et al., 2012; Lafont et al., 2011).

Les NOH sont moins hétérogènes que les DRH et sont représentées par deux maladies majeures: l'atrophie optique dominante et la neuropathie optique de Leber (Hamel & Lenaers, 2007), cette dernière est causée par des variants pathogènes de l'ADN mitochondrial (Wallace et al., 1988).

Les NOH peuvent être liées aussi à des variants dans les gènes nucléaires, et sont transmis par tous les modes de transmission possibles (AD, AR et liée à l'X). Seulement 4 familles marocaines ont été décrites à ce jour avec des NOH autosomiques non syndromiques, trois d'entre elles présentaient un variant homozygote pathogène (p.Arg55Ter) dans le gène *TMEM126A* et la quatrième famille présentait un variant homozygote pathogène (p.Arg103His) dans le gène *RTN4IP1* (Angebault et al., 2015; Désir et al., 2012; Hanein et al., 2009).

À l'échelle mondiale, différentes études conduites sur des grandes cohortes avec des DRH ou DRH/NOH (États-Unis : 1.000 familles ; Royaume-Unis : 722 individus ; France 481 : familles), ont montré que les DRH les plus fréquentes sont ; la rétinite pigmentaire, la maladie de Stargardt et le syndrome d'Usher (Bocquet et al., 2013; Carss et al., 2017; Stone et al., 2017). De plus, ces maladies sont le plus souvent causées par des variants pathogènes des gènes *ABCA4*, *USH2A* et *RPGR*. De même, les NOH sont représentées majoritairement par l'atrophie optique dominante, et sont le plus souvent causées par des variants du gène *OPA1*. Toutefois, le spectre clinique et génétique des DRH et/ou NOH en Afrique du Nord est fragmenté. En effet, à l'exception de deux études réalisées sur des patients tunisiens avec des DRH (48 familles) (Habibi et al., 2016, 2020), les patients Africains du Nord rapportés dans la littérature sont limités à des rapports de cas, ou sont inclus dans des cohortes caractérisées en Europe, ou encore dans des études menées sur des syndromes spécifiques (syndrome d'Usher, syndrome de Bardet-Biedl, syndrome de micro-Warburg).

Les objectifs de mon travail de thèse reposent sur deux axes principaux :

1) la recherche des gènes et variants pathogènes responsables des DRH et NOH au sein de la population marocaine en utilisant les technologies de séquençage de nouvelle génération, et donc d'augmenter nos connaissances sur les déterminants génétiques responsables de ces deux groupes de pathologies au Maroc.

2) la définition du spectre clinique et génétique trouvé chez toutes les familles originaires d'Afrique du Nord rapportées dans la littérature, afin de préciser les différentes corrélations génotype-phénotype entre les formes cliniques, les gènes et les variants, y compris les variants fondateurs, fréquents chez la population d'Afrique du Nord.

Ce rapport est structuré comme suit :

Une première partie présente une revue bibliographique de l'anatomie et la physiologie de la rétine et du nerf optique, suivi des différentes formes cliniques des DRH et des NOH.

Dans la deuxième partie, nous présentons la stratégie utilisée pour le recrutement des patients marocains avec une RP ou NOH et les méthodes utilisées pour la recherche des variants pathogènes responsables des maladies cécitantes rencontrées. Ensuite, nous présentons la méthodologie bibliographique suivie pour définir le spectre clinique et génétique des DRH et NOH en Afrique du Nord.

Enfin, la troisième partie concerne les résultats générés par mon travail de thèse, elle est organisée en trois chapitres :

- Le premier chapitre concerne une étude génétique de deux familles marocaines présentant la neuropathie optique héréditaire de Leber, ceci a fait l'objet d'un article scientifique décrivant la première caractérisation de cette maladie au Maroc et dans la population d'Afrique du Nord publié dans le journal **Eye (London)**.
- Le deuxième chapitre présente une investigation génétique de quatre familles marocaines présentant une rétinite pigmentaire, dont nous décrivons les variants pathogènes impliqués dans la survenue de cette maladie. Ce travail, a fait l'objet d'un article scientifique publié dans le journal **Molecular Vision**.
- Le troisième chapitre concerne la synthèse d'une étude bibliographique sur les différents formes cliniques et génétiques des DRH et NOH rencontrées chez 413 familles originaires d'Afrique du Nord. Ce travail a fait l'objet d'une revue publié dans le journal **Orphanet Journal of Rare Diseases**.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Anatomie et physiologie de la rétine et du nerf optique

La vision est le sens le plus utilisé, elle permet le recueil et la perception des informations lumineuses comprises entre 400 et 800 nm de notre environnement. Cette fonction est assurée par un système très complexe formé par plusieurs tissus et populations cellulaires formant l'œil. Le mécanisme de la vision peut être divisé en trois étapes. La première étape permet la convergence des rayons lumineux provenant de l'environnement, et leur focalisation sur la structure interne et photosensible de l'œil, la rétine. La deuxième étape permet la perception des rayons lumineux, et la transformation du signal lumineux en un signal nerveux. La troisième étape correspond à la phase de conduction de ces influx nerveux vers le cerveau, pour leur interprétation et mémorisation.

Dans ce chapitre, nous introduirons les différentes structures anatomiques de l'œil, avant de présenter l'anatomie et les phénomènes physiologiques des deux structures fondamentales assurant la perception et la transmission de l'information visuelle, à savoir la rétine et le nerf optique.

1) Tuniques oculaires

L'œil est une sphère de 25 mm de diamètre, de 6.5 cm^3 de volume et pèse environ 7g (Arexis boisson, 2014) (Figure 1). Il est formé par plusieurs tissus, la cornée, la sclère, la choroïde, le corps ciliaire, l'iris, le cristallin, la rétine et le nerf optique. Ces différents tissus sont organisés en trois enveloppes, ou tuniques (Remington, 2012) .

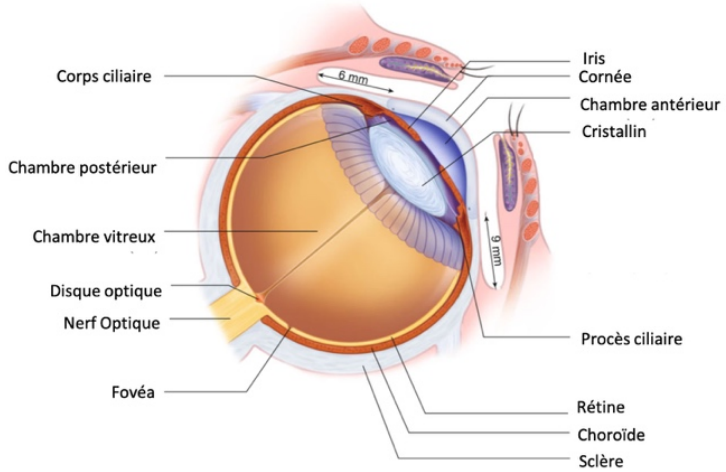


***Figure 1**: Schéma d'une coupe horizontale de l'œil (Ansari & Nadeem, 2016).*

a) La tunique fibreuse externe est formé par deux tissus, comprenant la sclère et la cornée (Figure 2A). Cette dernière, joue le rôle de lentille et est la principale composante de l'œil qui permet la réfraction et la transmission de la lumière à l'intérieur de l'œil, ceci est optimisé grâce à sa transparence, assurée par sa propriété avasculaire. La sclère, est une membrane blanche résistante et opaque, elle forme la couche la plus externe de l'œil, qui permet le maintien structural du globe et la protection contre les traumatismes. Elle assure également la fixation aux muscles extraoculaires par l'épisclère, une membrane fibro-élastique vascularisée entourant la sclère.

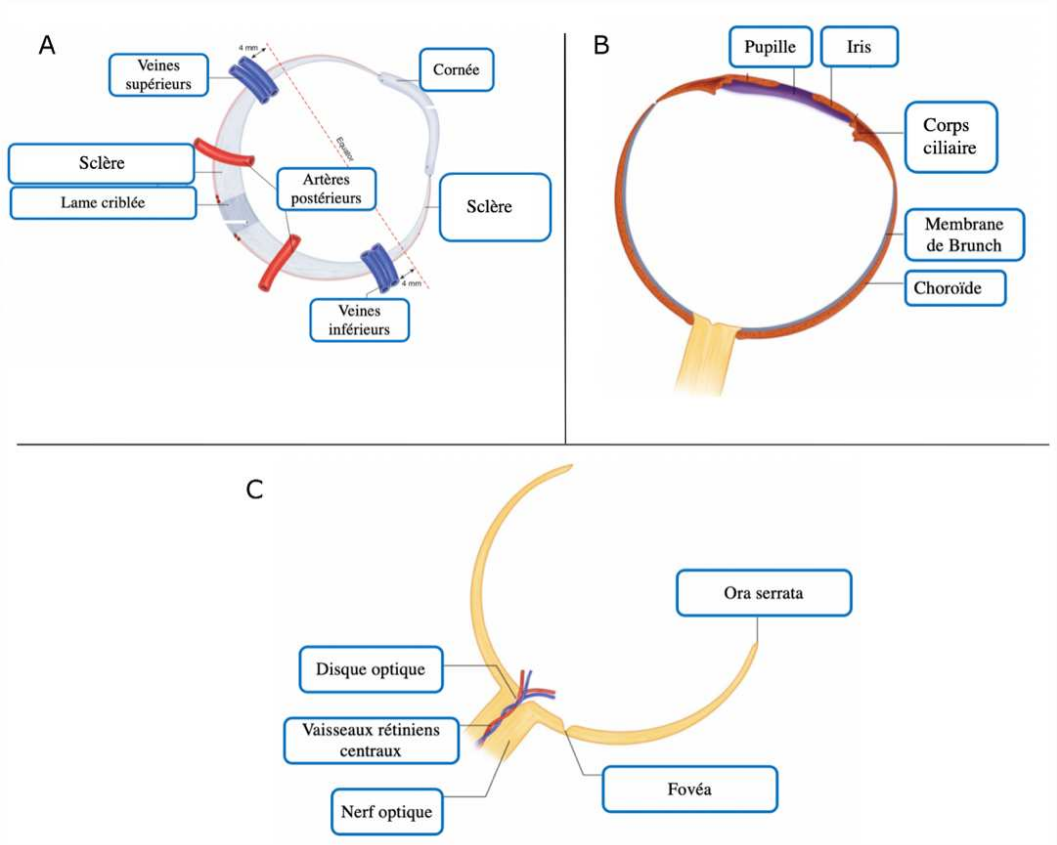


***Figure 2**: Schéma des différentes tuniques oculaires (Ansari & Nadeem, 2016).*

A: Tunique fibreuse externe. B: Tunique vasculaire intermédiaire. C: Tunique neuronale interne.

b) La tunique vasculaire intermédiaire : appelé tractus uvéal, est formée par la choroïde, le corps ciliaire et l'iris (Figure 2B). La choroïde est un tissu vasculaire situé entre la rétine et la sclérotique, dont la fonction principale est d'assurer les échanges métaboliques et la nutrition de la rétine externe. Le corps ciliaire, qui s'insère en arrière de l'iris, contient des glandes appelées procès ciliaires responsables de la sécrétion de l'humeur aqueuse et les muscles ciliaires qui interviennent dans le phénomène de l'accommodation. La dernière composante de la tunique vasculaire intermédiaire est l'iris, qui forme une membrane circulaire placé devant le cristallin et en arrière

de la cornée, et contient dans son centre la pupille. En effet, l'iris agit comme un diaphragme assurant la régulation de la quantité de lumière entrant dans l'œil, à travers la constriction et la dilatation du diamètre de la pupille.

c) La tunique neuronale interne : est la couche la plus interne de l'œil, localisée entre la choroïde et le corps vitreux, elle s'étend postérieurement du bord circulaire du disque optique jusqu'aux corps ciliaire antérieure pour former l'*ora serrata* (Figure 2C). La rétine est le siège de la transformation de l'énergie lumineuse recueillie de l'environnement en un signal électrique, acheminé par la suite vers le cerveau par le nerf optique pour son interprétation. Elle est constituée de deux tissus, la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire.

En plus de ces différents constituants, il y a le cristallin qui est une lentille biologique biconcave transparente et avasculaire, qui permet de focaliser la lumière entrante sur la rétine par le phénomène de l'accommodation (Figure 1).

2) Rétine

La rétine est un tissu neuronal, elle constitue une projection du système nerveux central, elle est dérivée de l'ectoderme neural et composée de deux structures fondamentales ; l'épithélium pigmentaire rétinien et la neurorétine.

2-1) Épithélium pigmentaire rétinien (EPR)

Encore appelé la rétine pigmentaire, l'EPR est une monocouche de cellules hexagonales jointives qui tapissent toute la surface rétinienne, située entre la neurorétine et la choroïde. Ces cellules sont polarisées, elles présentent un coté basal adjacent à la choroïde et forment une partie de la membrane de Brüch, par laquelle elles échangent les nutriments et les déchets avec la choroïde. Le coté apicale des cellules de l'EPR est en contact avec la neurorétine, il est riche en mélanosomes, des granules pigmentées responsables de l'aspect pigmenté de la rétine. De plus, il forme des microvillosités qui s'étendent dans la couche des photorécepteurs, et enveloppent leurs segments externes (Figure 3).

L'EPR assure plusieurs fonctions, parmi lesquelles on cite ; le maintien de l'intégrité, la nutrition de la rétine, le renouvellement des segments externes des photorécepteurs et des photopigments, la synthèse et le stockage des pigments de la mélanine dans les mélanosomes qui permettent la

protection contre l'effet phototoxique en absorbant les photons non capturés par les photorécepteurs (Chune, 2017; Remington, 2012).

2-2) Neurorétine

La neurorétine est d'une épaisseur d'environ 200 µm, regroupant des cellules nerveuses, photorécepteurs, cellules horizontales, amacrines, bipolaires et ganglionnaires, et des cellules gliales de Müller (Dufier & Kaplan, 2005). Sur le plan histologique, la rétine est organisée en 10 couches (Remington, 2012), à savoir de l'extérieur à l'intérieur (Figure 3):

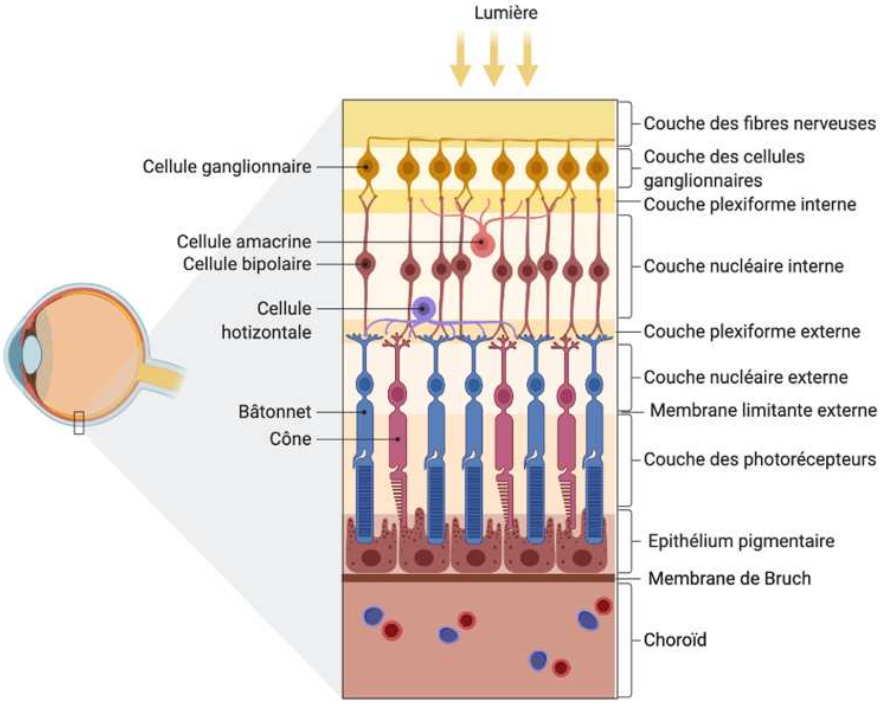


Figure 3 *: Représentation schématique des différentes couches formant la rétine.*

- L'épithélium pigmentaire rétinien.

- La couche des photorécepteurs : contient les segments externes et internes des photorécepteurs. On distingue deux types de photorécepteurs, les cônes de forme court et conique et les bâtonnets qui sont allongés et cylindriques (Figure 4).

- La membrane limitante externe : qui constitue une zone d'adhérence entre les photorécepteurs et les pieds distaux des cellules gliales de Müller. Les cellules gliales de Müller, traversent verticalement les différentes couches de la rétine en enveloppant les corps cellulaires des neurones. Elles permettent le maintien et la neuroprotection de la neurorétine.

- La couche nucléaire externe : contient les corps cellulaires des photorécepteurs.

- La couche plexiforme externe : lieu de formation des connexions synaptiques entre les photorécepteurs et les cellules horizontales et bipolaires. Les cellules horizontales permettent de propager l'information latéralement, sont en contact avec les photorécepteurs et les cellules bipolaires. Ces dernières assurent le transfert vertical, de l'influx transmis par les photorécepteurs vers les cellules ganglionnaires.

- La couche nucléaire interne : contient les corps cellulaires des cellules horizontales, bipolaires, gliales de Müller et amacrines. Ces dernières font le lien entre les cellules bipolaires et ganglionnaires.

- La couche plexiforme interne : lieu de formation des connexions synaptiques entre les axones des cellules bipolaires, des cellules amacrines et des cellules ganglionnaires.

- La couche des cellules ganglionnaires : formée par les corps cellulaires des cellules ganglionnaires.

- La couche des fibres nerveuses : formée par les axones des cellules ganglionnaires qui se regroupent pour former le nerf optique.

- La membrane limitante interne.

La lumière incidente doit traverser toutes les couches rétiniennes avant d'arriver aux segments externes des photorécepteurs, où l'énergie lumineuse se transforme en un signal électrochimique via le phénomène de la phototransduction (voir paragraphe 2-4). Les photorécepteurs transmettent le signal aux cellules bipolaires, qui à leurs tours le transmettent aux cellules ganglionnaires à travers les connexions synaptiques établies dans les zones plexiformes (externes et internes). L'information visuelle est ensuite conduite vers le cortex visuel par le nerf optique, formé par les axones des cellules ganglionnaires.

2-3) Photorécepteurs

Les photorécepteurs mesurent environ 4µm chez l'être humain. On distingue deux types, les bâtonnets et les cônes.

2-3-1) Structure

Chaque photorécepteur est composé de 4 éléments majeurs (Figure 4) (Olivier, 2020; Salesse, 2017; Tsang et al., 2018b) :

- Segment extérieur : en contact avec l'EPR, c'est la partie photosensible, contenant un empilement de 1.000 disques environ constitués de photopigments, la rhodopsine pour les bâtonnets et l'iodopsines pour les cônes. La forme du segment extérieur permet de définir les deux

populations de photorécepteurs. Ce segment est fin et allongé pour les bâtonnets, conique et court pour les cônes.

-Segment intérieur : connecté avec le segment extérieur par le cil connecteur, il contient les organites cellulaires autres que le noyau. Celui-ci peut être divisé en deux parties, la zone ellipsoïde riche en mitochondrie responsable du maintien de l'énergie, et la zone myéloïde contenant le réticulum endoplasmiques et les autres organites cellulaires.

- Corps cellulaire : zone formée essentiellement par les noyaux cellulaires, définissant la couche nucléaire externe.

- Prolongements des terminaisons synaptiques.

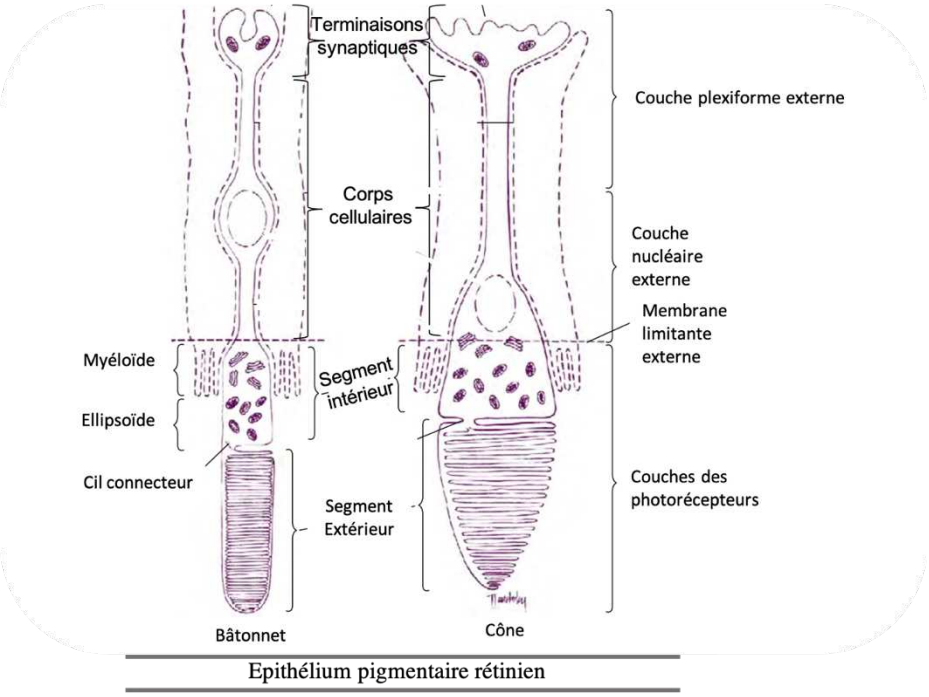


Figure 4 *: Représentation schématique des photorécepteurs (Remington, 2012).*

2-3-2) Propriétés

- Bâtonnets : ils sont responsables de la vision obscure, dite scotopique. Celle-ci, est moins précise, elle permet la visualisation d'objets à des faibles niveaux d'éclairement, et une perception en nuances de gris. Le photopigment des bâtonnets est capable d'absorber des longueurs d'onde entre 450 et 600 nm, avec un maximum à 500nm (Figure 5).

- Cônes : ils sont responsables de la vision diurne, dite photopique, et permettent une acuité visuelle nette et la perception des couleurs. On distingue trois types de cônes selon la longueur d'onde absorbée par leurs pigments, les cônes S (pour *Short wavelenght*) avec maximum

d'absorption à 445 nm (le bleu). Les cônes M (pour *Medium wavelenght*) avec maximum d'absorption à 535 nm (le vert), et les cônes L (pour *Large wavelenght*) avec maximum d'absorption à 575 nm (le rouge) (Figure 5). Toutefois, on estime qu'il y a plus de cônes bleus que des cônes verts et rouges, respectivement selon les proportions suivantes : 32/16/1.

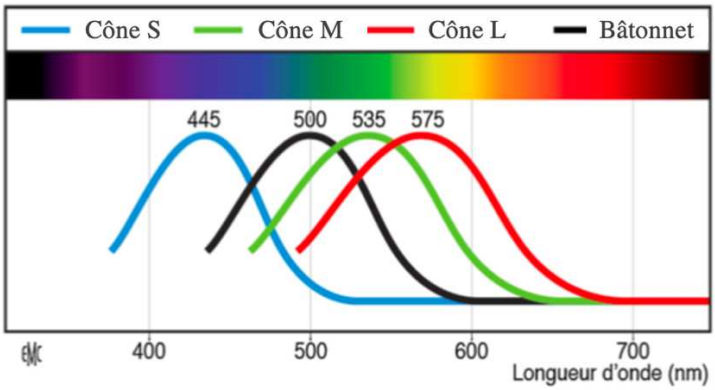


Figure 5 *: Spectre d'absorption des pigments visuels des cônes (bleu, vert, et rouge) et de la rhodopsine en noir*
(Salesse, 2017).

2-3-3) Topographie de la rétine et répartition des photorécepteurs

Dans la rétine, on dénombre environ 120 millions de photorécepteurs de types bâtonnets et six millions de photorécepteurs de types cônes. De plus, ils sont distribués de façon inégale tout au long de la surface rétinienne, ce qui permet de diviser la rétine en deux grandes régions, la rétine centrale et la rétine périphérique.

La rétine centrale, qui contient la macula lutea (macula= tache, lutea=jaune), cette dernière apparaît sur le fond d'œil comme une tache obscure, de couleur jaunâtre grâce aux pigments de xanthophylles qu'elle contienne. La macula mesure 5.5 mm de diamètre, est localisée à 3 mm du coté temporal et 1 mm inférieur au centre du disque optique, elle présente une densité élevée en photorécepteurs de type cônes (Figure 6). Au centre de la macula, se trouve une dépression creuse avasculaire de 1.5 mm de diamètre appelée Fovéa, c'est la partie la plus sensible de la rétine, elle ne contient que les photorécepteurs types cônes. De fait, la macula est responsable de la vision des couleurs et de la vision centrale dont l'acuité visuelle est la plus précise.

La rétine périphérique représente le restant de la surface de la rétine, de la macula vers l'*ora serrata*, elle contient moins de photorécepteurs, et globalement bien plus de bâtonnets que de cônes. Elle est responsable de la vision périphérique, l'acuité visuelle est faible par rapport à la macula, dont la vision ne permet que voir les formes et les mouvements (Ansari & Nadeem, 2016; Remington, 2012).

.

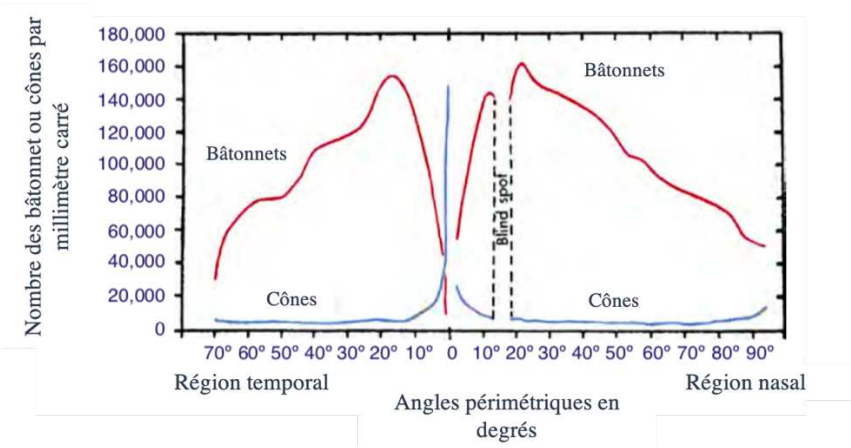


Figure 6 *: Distribution des deux types de photorécepteurs (bâtonnets en rouge et cônes en bleu) des deux côtés (temporal et nasal) de la macula au centre (Remington, 2012).*

2-4) Cascade de la phototransduction

La phototransduction est le phénomène par lequel l'énergie lumineuse arrivée à la rétine, se transforme en un signal électrique transmis vers le cortex visuel via les cellules ganglionnaires. Elle a lieu au niveau des disques situés dans les segments externes des photorécepteurs. Au niveau de ces disques, se trouvent les photopigments, qui sont des protéines appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (Figure 7).

La rhodopsine, le photopigment caractéristique des bâtonnets, est une protéine avec 7 domaines transmembranaires, et renferme à l'intérieur le chromophore responsable de l'absorption des photons, appelé 11-cis-retinal. Ce dernier est présent dans les photorécepteurs (bâtonnets et cônes) et seule la forme des 7 domaines transmembranaires du photopigment détermine la longueur d'onde absorbée de la lumière.

A l'obscurité, en absence d'une stimulation lumineuse, les photorécepteurs sont parcourus par un courant constant appelé courant d'obscurité, il est caractérisé par un flux d'ions sodium Na^+ qui entre dans le cytosol par des canaux membranaires dépendants du guanosine-5'-monophosphate cyclique (GMPc). L'entrée des ions Na^+ catalysée par le GMPc génère une concentration élevée en Na^+, et maintient les photorécepteurs dans un état dépolarisé avec un potentiel membranaire d'environ -40mV, ce qui se traduit par la libération continue des neurotransmetteurs glutamates dans l'espace synaptique.

Lorsque le photorécepteur est exposé aux photons de la lumière (Figure 7), une cascade de réactions biochimiques se déclenchent après l'activation du photopigment. La première étape est l'isomérisation du 11-cis-retinal en tout-trans-retinal suite à l'absorption de l'énergie lumineuse,

et le changement conformationnel de la rhodopsine (R) inactive codée par le gène *RHO* (OMIM :180380) en métarhodopsine II (R*) active, afin qu'elle puisse activer par la suite la transducine codée par le gène *GNAT1* (OMIM :139330). La transducine est une protéine G formée par trois sous-unités différentes (Gαt, Gβ et Gγ). L'activation de la transducine, et la phosphorylation de la sous-unité Gαt permet de produire une forme active (Gαt-GTP) qui se libère de la rhodopsine et des autres sous-unités. La sous-unité active de la transducine va ensuite se lier à la phosphodiestèrase pour catalyser la transformation du GMPc en GMP. La phosphodiestèrase (PDE) est formé par 4 sous-unités, 2 sous-unités catalytiques (α er β) et 2 sous unités inhibitrices semblables (γ) codées respectivement par les gènes *PDE6A* (OMIM : 180071), *PDE6B* (OMIM : 180072), et *PDE6G* (OMIM : 180073). L'activation de la phosphodiestèrase consiste donc à lever l'activité inhibitrice des sous unités γ par la Gαt-GTP. La transformation du GMPc en GMP liée à l'activité enzymatique de la phosphodiestèrase se traduit par une chute importante de la quantité cytoplasmique du GMPc et provoque la fermeture des canaux Na^{+}/Ca^{2+} GMPc dépendante codée par les gènes *CNGA1* (OMIM : 123825) et *CNGB1* (OMIM : 600724), ce qui se traduit par une hyperpolarisation (potentiel membranaire environ -75mV) et arrêt de la sécrétion de glutamate.

A noter que, après la fermeture des canaux $Na^{+/}Ca^{2+}$ GMPc dépendante, des canaux échangeurs de cations indépendants de la GMPc continuent de pomper le Ca^{2+} à l'extérieur, ce qui provoque une chute importante de la concentration calcique intracellulaire.

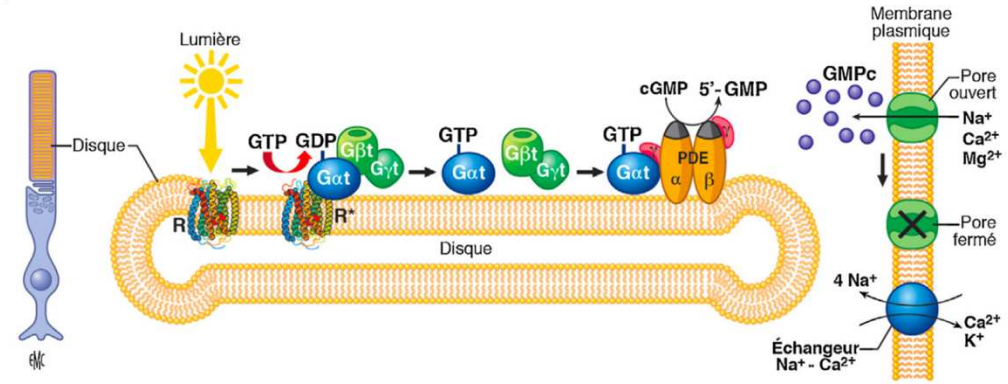


***Figure** 7 : Représentation schématique de l'activation de la phototransduction (Salesse, 2017).*

Après la phototransduction, le système retourne à son état initial, après différentes réactions biochimiques impliquant : (i) la phosphorylation de la métarhodopsine II par la rhodopsine kinase et la liaison simultané avec l'arrestine codée par le gène *SAG* (OMIM : 181031), qui désactive la transducine. (ii) la dissociation du tout-trans-rétinal du photopigment et conversion en 11-cis-rétinal à travers le mécanisme du cycle des rétinoïdes (paragraphe 2-5). (iii) l'inactivation de la transducine par des protéines GTPases, inactivant ainsi la phosphodiestèrase, (iv) retour de la

concentration intracellulaire du GMPc au niveau normal sous l'intervention des guanylates cyclases codées par le gène *GUCY2D* (OMIM : 600179), pour rouvrir les canaux Na^{+}/Ca^{2+} dépendants du GMPc et restauration du potentiel membranaire. Le Ca^{2+} joue un rôle important dans le contrôle du phénomène d'inactivation, en effet la rhodopsine kinase et les guanylates cyclases sont activées après la chute de la concentration intracellulaire du Ca^{2+} (Burns, 2010; Dufier & Kaplan, 2005; Pepe, 2001; Salesse, 2017; Stryer, 1986; Verbakel et al., 2018).

2-5) Cycle des rétinoïdes

C'est le phénomène par lequel le tout-trans-rétinal, produit lors de la phototransduction, est converti en 11-cis-retinal, qui est ensuite réintégrer par la rhodopsine. Il se passe en même temps que la phototransduction et a lieu dans l'épithélium pigmentaire rétinien.

Après l'activation du photopigment, le tout-trans-rétinal est relâché dans le lumen des segments externes des photorécepteurs (Figure 8), il est ensuite transporté vers le cytoplasme par le transporteur ABCR (appartenant à la famille des *ATP-binding cassette*) codé par le gène *ABCA4* (OMIM : 601691), où il va être réduit en tout-trans-rétinol par l'enzyme rétinol déshydrogénase codé par les gènes *RDH8* (OMIM : 608575), *RDH12* (OMIM : 608830) et *RDH14* (OMIM : 616796). Le tout-trans-rétinol formé est transporté vers l'espace interphotoréceptrice, et puis vers l'EPR avec *inter-photoreceptor retinoid–binding protein* (IRBP) codée par le gène *RBP3* (OMIM : 180290).

Dans le cytoplasme des cellules EPR, le tout-trans-rétinol se lie au *retinol-binding-protein* codée par le gène *CRBP1* (OMIM : 180260) et subit une série de réactions d'isomérisations faisant intervenir la *lecithin-retinol-acyltransferase* codée par le gène *LRAT* (OMIM : 604863), la *retinoid isomerohydrolase* codée par le gène *RPE65* (OMIM : 180069), la *retinal G protein-coupled receptor* codée par le gène *RGR* (OMIM : 600342), et la 11-cis *retinol dehydrogenase* codée par le gène *RDH5* (OMIM : 601617) et *RDH11* (OMIM : 607849). Le 11-cis-retinal ainsi formé, est transporté vers le cytoplasme des photorécepteurs par IRBP.

Une fois dans les photorécepteurs, le 11-cis-retinal se lie à l'opsine pour former une nouvelle molécule de rhodopsine (Verbakel et al., 2018).

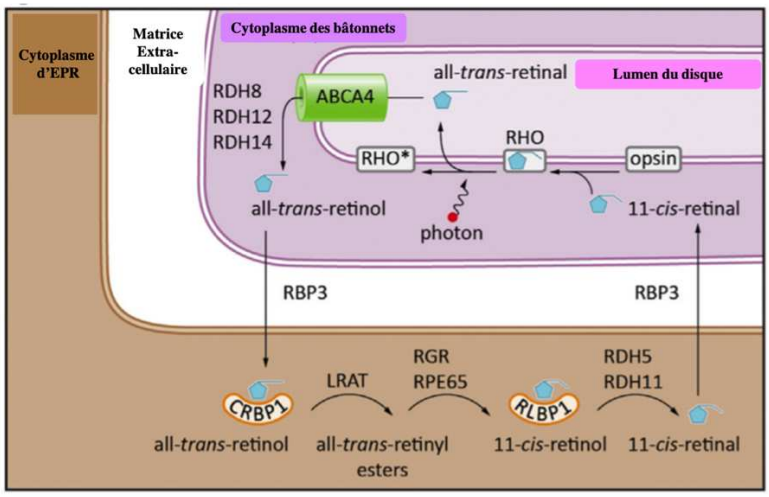


Figure 8 *: Représentation du cycle des rétinoïdes et des principaux gènes impliqués (Verbakel et al., 2018).*

3) Anatomie et physiologie du nerf optique

3-1) Anatomie du nerf optique

Embryologiquement comme la rétine, le nerf optique est une partie du système nerveux central qui dérive de l'ectoderme neural. C'est un faisceau constitué des axones des cellules ganglionnaires de la rétine. On dénombre quelques 1.2 millions d'axones chez l'Homme qui prennent naissance au niveau de la couche des fibres nerveuses de la rétine et se terminent dans le noyau genouillé latéral, où de nouveaux neurones prennent le relais pour transférer l'information visuelle vers le cortex. D'un point de vue anatomique, le nerf optique commence au niveau de la papille, et s'étend jusqu'à l'angle antérolatéral du chiasma. Il mesure 5 à 6 cm de long et peut être divisé en quatre régions selon leur localisation : intraoculaire (0,7 à 1 mm), intraorbitaire (30 mm), intracanalaire (6 à 10 mm) et intracrânien (10 à 16 mm) (Remington, 2012) (Figure 9) .

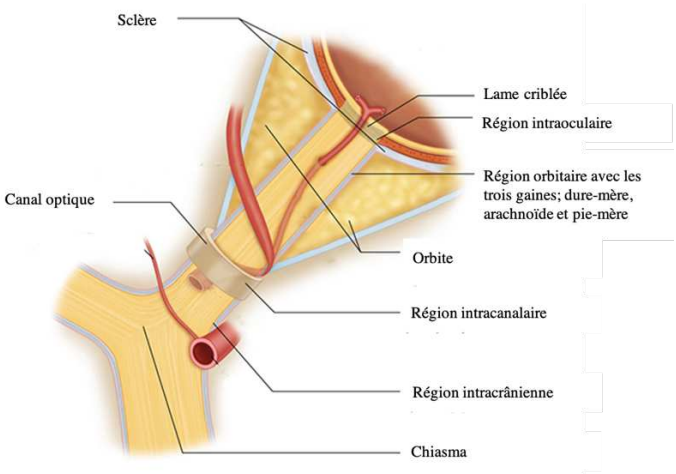


Figure 9 *: Schéma représentatif du nerf optique avec ses quatre portions, intraoculaire, intraorbitaire, intracanalaire et intracrânien (Ansari & Nadeem, 2016).*

✓ La région intraoculaire

La région intraoculaire comprend le disque optique, et la partie du nerf optique entouré par le canal scléral (Figure 9). Le disque optique, encore appelé papille, ou tête du nerf optique (figure 10), correspond à la partie où les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGRs), non myélinisés à ce niveau, convergent et forment un coude de 90 degrés pour traverser le canal scléral, afin de sortir de l'œil. Le disque optique, est situé à 3 mm du coté nasal du centre de la macula, il est légèrement allongé verticalement, avec une longueur de 1.85 ± 0.22 mm et une largeur de 1.72 ± 0.22 mm, il est dépourvu de tous les éléments rétiniens, et apparait pâle par rapport au reste de la rétine parce qu'il ne contient pas d'EPR (figure 11) (Ansari & Nadeem, 2016).

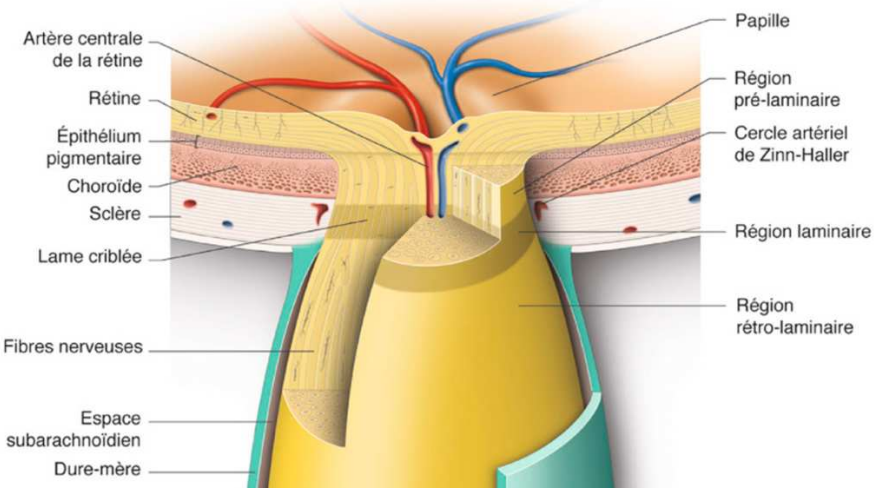


Figure 10 *: Schéma d'une coupe au niveau de la papille et du canal sclérale. (Https://www.em-consulte.com/em/sfo/2014/html/file_100017.html)*

Après le passage des fibres nerveuses au travers du disque optique, elles traversent le canal scléral à travers la lame criblée (figure 10). La lame criblée ressemble morphologiquement à un tamis, de 500 à 600 pores environ et composée essentiellement de laminine, élastine et du collagène. Elle assure le passage des axones des CGRs et des vaisseaux centraux de la rétine à travers le canal sclérale, tout en stabilisant la différence de pression entre la région intraoculaire et orbitaire. Le disque optique est divisé en 3 parties à son tour, pré-laminaire, laminaire et rétro-laminaire, suivant la localisation par rapport à la lame criblée (Figure 10).



Figure 11 *: Aspect de la papille optique révélé par l'examen du fond d'œil (https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100017.html).*

- ✓ La région orbitaire

Lorsque les fibres nerveuses optiques traversent la lame criblée, elles acquièrent une gaine de myéline, formée par des oligodendrocytes. La partie orbitale représente la plus longue région du nerf optique (environ 30 mm), ce qui lui confère une liberté de mouvement dans le globe oculaire. De plus, le nerf optique s'entoure des gaines méningées, la gaine dense dure-mère, la gaine moyenne arachnoïde, et la gaine vasculaire interne pie-mère.

- ✓ La région intracanalaire

Le canal optique se situe dans l'os sphénoïde et mesure entre 6 à 10 mm de longueur. Le nerf optique traverse le canal optique entouré de ses trois gaines méningées, dans la gaine dure-mère fusionne avec la périorbite qui tapisse le canal, fixant ainsi le nerf.

- ✓ La région intracrânienne

Le nerf optique quitte le canal et se dirige obliquement en arrière et en dedans pour arriver au chiasma optique, où les nerfs optiques provenant des deux yeux se regroupent.

3-2) Physiologie du nerf optique

La conduction de l'influx nerveux de la rétine au cortex occipital aboutit à la perception visuelle, celle-ci est tributaire du fonctionnement des voies visuelles.

La voie visuelle principale se compose d'une série de cellules et de synapses qui transportent les informations visuelles de l'environnement au cerveau pour le traitement. Elle comprend les photorécepteurs, les cellules bipolaires rétiniennes (CBR), les CGR dont les axones se terminent dans le noyau géniculé latéral (LGN) et des neurones relais au niveau du LGN qui transmettent l'information visuelle jusqu'au cortex strié pour le traitement (Renard & Sellem, 2014) (Figure 12).

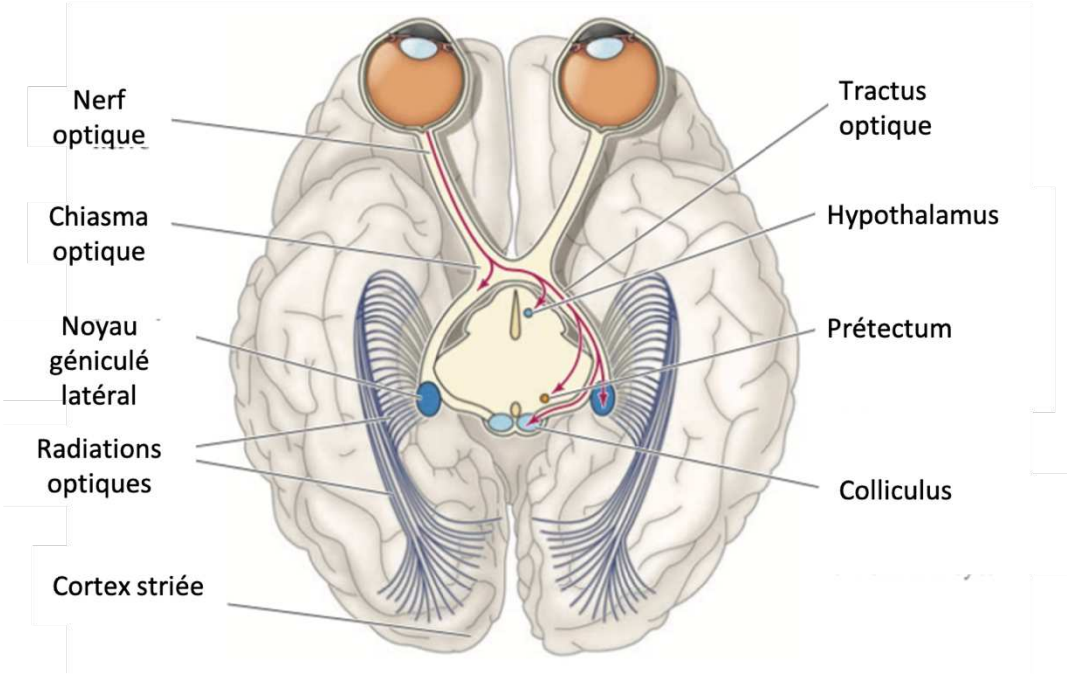


Figure 12 *: Représentation schématique de la projection des CGRs vers les différentes parties du cerveau*
(Purves, 2018)

Les premières cellules de la voie sont les photorécepteurs, qui convertissent l'énergie lumineuse en un signal analogique, qui est modulé par les cellules horizontales et transmis aux CBR, puis aux CGRs qui transforment ce signal en un potentiel d'action, toutes ces cellules et synapses se trouvent dans la rétine. Les axones des CGRs quittent la rétine au niveau du disque optique, qui constitue la tête du nerf optique. En sortant de la rétine, les axones des CGRs prennent une organisation bien systématisée, ceux provenant du coté nasal passent directement dans le disque optique, alors que ceux du coté temporal ne traversent pas la macula mais doivent décrire une circonvolution de telle sorte que les fibres au-dessus du méridien horizontal passent au-dessus de

la macula et celles en dessous passent en dessous (Figure 13). De plus, les fibres provenant de la macula passent directement vers la face temporale du disque, constituant le faisceau papillomaculaire (Figure 13).

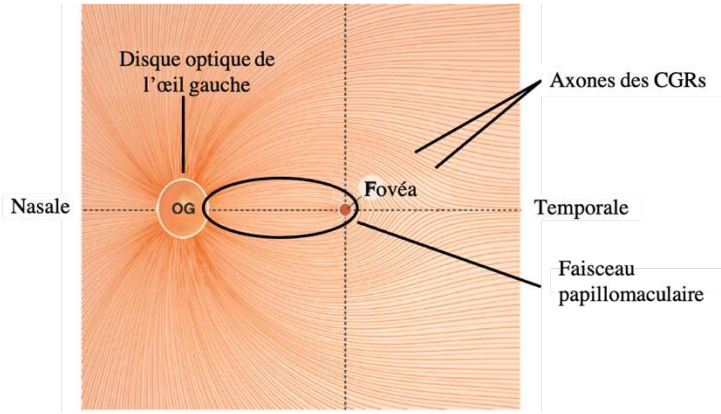


Figure 13 *: Schéma de la disposition des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes lors de leur convergence vers la tête du nerf optique.*
La disposition oblique des axones entre la fovéa et le disque optique de l'œil gauche définit le faisceau papillomaculaire (Https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100017.html).

Les axones des CGRs traversent la lame criblée à l'entrée du disque optique. A ce niveau, il existe un gradient énergétique entre les deux portions pré- et rétro-laminaire du disque optique. Les fibres étant non myélinisés deviennent myélinisés et la conduction de l'influx nerveux devient de type saltatoire, d'un nœud de Ranvier au suivant, augmentant la vitesse de propagation de l'information visuelle jusqu'au cortex. L'absence de myéline autour des axones dans l'œil est proposée comme étant la cause de la vulnérabilité des CGRs au dysfonctionnement mitochondrial, en réponse aux besoins énergétique considérables pour le transfert de l'information visuelle de la rétine au cerveau (Carelli et al., 2004).

A la convergence des deux nerfs optiques au chiasma optique, les fibres provenant de l'hémisphère nasal de la rétine de chaque œil (qui correspond à l'hémisphère visuel temporal) se croisent, et se superposent dans les côtés controlatéraux du tractus optique, et inversement pour les fibres provenant du coté temporal (qui correspond à l'hémisphère visuel nasal). Ceci, permet de regrouper et comparer les informations contenues dans chaque hémisphère visuel, dans la même région du cerveau pour leur analyse et interprétation.

Les axones des CGRs ont leur synapse au niveau du NGL. Ensuite, environ 90 % des axones contenus dans le tractus optique établissent un relais synaptique avec les neurones cérébraux pour transmettre l'information visuelle au cortex visuel. C'est la voie rétino-géniculée, responsable de la vision consciente. Les 10% restant, se projettent dans d'autres structures, notamment l'hypothalamus (voie rétino-hypothalamique), qui permet la régulation du cycle circadien, le

prétectum (voie rétino-prétectale) qui permet le control du reflex de la pupille et du cristallin, le colliculus supérieur (voie rétino-colliculaire) qui permet l'orientation et les mouvements de la tête et de l'œil (Figure 12).

Les influx nerveux établis au niveau du noyau genouillé latéral et transmis au niveau du lobe occipital du cerveau par les radiations optiques sont interprétés par les centres nerveux qui assurent une consciencialisation des objets vus. Cette interprétation permet une vision très résolutive, en particulier la perception des objets « à l'endroit », la sensation de relief en 3 dimensions (avec la superposition des images enregistrées au niveau des deux yeux) et la notion de distance (Ansari & Nadeem, 2016; Purves, 2018; Remington, 2012; Renard & Sellem, 2014; Snell & Lemp, 1998).

Chapitre II : Dystrophies rétiniennes héréditaires

1) Introduction

Les dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH) représentent un ensemble de troubles caractérisées par le dysfonctionnement de la rétine neurale ou de l'EPR. On estime que 1 personne sur 2.000 présente une forme de DRH dans le monde (Berger et al., 2010). La présentation clinique des DRH est très hétérogène et peut être classée selon l'évolution de la maladie (progressive ou stationnaire), la prédominance de l'atteinte au niveau des photorécepteurs bâtonnets (cas de la rétinite pigmentaire), ou photorécepteurs cônes (cas des dystrophies des cônes, dystrophies des cônes-bâtonnets et maladie de Stargardt), ou encore une atteinte simultanée des deux (cas de l'amaurose congénitale de Leber). Les DRH sont aussi classées selon le mode de transmission de la maladie, autosomique récessive (AR), autosomique dominant (AD), liée à l'X, ou liée à l'ADN mitochondriale (ADNmt). De plus, les symptômes des DRH peuvent être exclusivement confinés au yeux (formes non syndromiques) ou associés à d'autres symptômes extraoculaires (formes syndromiques), dont plus de 80 sous-types ont été décrits (Berger et al., 2010; Tatour & Ben-Yosef, 2020).

Cette hétérogénéité clinique est liée à une grande hétérogénéité génétique, avec plus de 280 gènes impliqués dans une ou plusieurs maladies (Base de données RetNet (https://sph.uth.edu/retnet/), dernière consultation le 15 mars 2022), et les variants trouvés dans un même gène peuvent conduire à différentes présentations cliniques avec une variabilité intra et inter-familiale très importante (Figure 14).

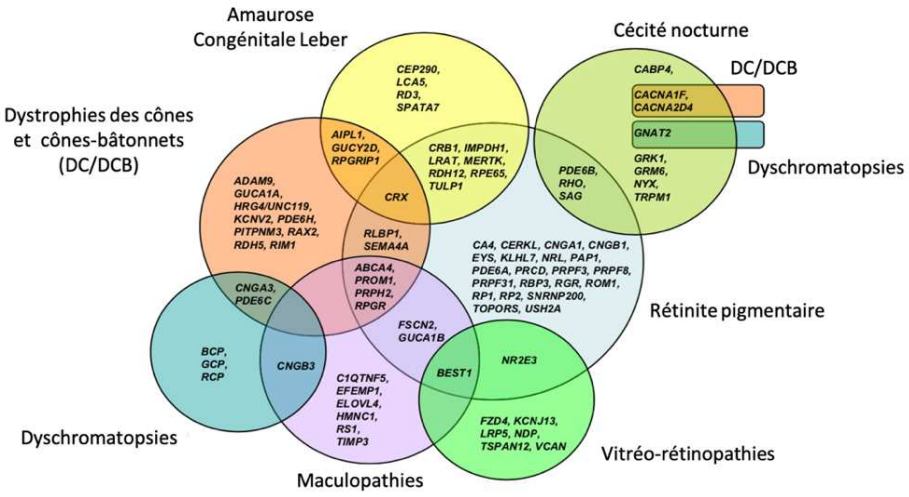


Figure 14 *: Hétérogénéité génétique et clinique des DRH (Berger et al., 2010).*

Les études de grandes cohortes de DRH réalisées à l'échelle mondiale ont montré que la rétinite pigmentaire est le phénotype le plus fréquent, suivi de la maladie de Stargardt, le syndrome d'Usher, l'amaurose congénitale de Leber et des dystrophies types cônes ou cônes-bâtonnets. Tandis que les phénotypes comme la choroïdérémie, l'achromatopsie ont des fréquences très faibles. Certains gènes, notamment *ABCA4*, *USH2A*, et *RPGR* représentent une part importante des DRH, bien que la fréquence de leurs variants dépend de la population étudiée, des tableaux cliniques considérés et les modes de transmission (Bernardis et al., 2016; Bocquet et al., 2013; Carss et al., 2017; Rodríguez-Muñoz et al., 2020; Stone et al., 2017; Tiwari et al., 2016).

En Afrique du Nord, ou encore au Maroc, les études à grand échelle définissant le spectre des phénotypes et génotypes des DRH sont manquantes, à l'exception de deux études réalisées sur des patients tunisiens (48 familles) (Habibi et al., 2016, 2020), ou encore sur des syndromes spécifiques, comme le syndrome d'Usher en Algérie et le syndrome de Bardet-Biedl en Tunisie (Abdi et al., 2016; M′hamdi et al., 2014; Smaoui et al., 2006). En effet, la majorité des familles marocaines ou Africaines du Nord génétiquement caractérisées et rapportées dans la littérature, ne concernent que des rapports de cas, avec une à quelques familles décrites, ou incluses dans des cohortes provenant d'autres pays, majoritairement en Europe. Par conséquent, le spectre caractéristique des phénotypes et des génotypes des DRH en Afrique du Nord est fragmenté.

Très récemment, une revue sur la génétique des dystrophies bâtonnets-cônes dans le monde arabe, a mis en évidence que les gènes *MERTK*, *RLBP1*, *RPE65*, *PDE6B* sont les plus fréquemment impliqués (Jaffal et al., 2021).

Dans ce chapitre, nous présentons en détail la rétinite pigmentaire, la DRH la plus fréquente dans le monde, ses symptômes, son diagnostic clinique et les déterminants génétiques conduisant à cette pathologie. Ensuite, nous présentons d'autres DRH non syndromique (les dystrophies cônes et cônes/bâtonnets, l'amaurose congénitale de Leber et la maladie de Stargardt), et nous finirons par une section sur les formes syndromiques les plus fréquentes des DRH (le syndrome d'Usher et le syndrome de Bardet-Biedl).

2) Dystrophies rétiniennes héréditaires non syndromiques

2-1) Rétinite pigmentaire (dystrophie type bâtonnet-cône)

2-1-1) Définition

La rétinite pigmentaire (RP), est la forme des DRH la plus fréquente, avec une prévalence estimée à 1 personnes sur 4.000 atteintes dans le monde (Hartong et al., 2006). C'est une maladie progressive, caractérisée au début par une perte prédominante des photorécepteurs bâtonnets, responsables de la vision périphérique et nocturne. Néanmoins, une atteinte tardive des cônes est fréquente avec l'évolution de la maladie. Les patients RP présentent des dépôts pigmentaires périphériques visibles par examen du fond d'œil (Hamel, 2006).

2-1-2) Symptômes

Le symptôme le plus précoce de la RP est l'héméralopie ou difficulté de vision nocturne, suivi d'un rétrécissement progressif du champ visuel entrainant une vision tubulaire en tunnel. La vision centrale est généralement préservée dans les stades précoce et intermédiaire de la maladie, celle-ci est dépendante de l'activité des cônes qui permet de garder l'acuité visuelle et réaliser les activités quotidiennes en présence de la lumière associée au champ visuel central. Dans les stades précoces de la maladie, les patients ne se rendent pas compte des symptômes de la maladie, ainsi ils peuvent perdre une partie importante de leurs photorécepteurs avant que leur acuité visuelle ne soit altérée. De plus, des dépôts pigmentaires dits ostéoblastes sont accumulés dans la plupart des cas, associés à un rétrécissement des vaisseaux rétiniens et une pâleur de la papille optique (Berger et al., 2010; Hamel, 2006). La RP est extrêmement hétérogène sur le plan clinique, avec une variabilité inter-familiale importante, et même au sein d'une même famille dans son apparition, son taux de progression, sa gravité et l'aspect clinique de la rétine.

2-1-3) Diagnostic clinique

La maladie débutant par une atteinte prédominante des photorécepteurs bâtonnets, l'électrorétinogramme (ERG) est une technique sensible pour déceler les anomalies des bâtonnets, même avant l'apparition de l'héméralopie (Hamel, 2006). L'ERG mesure l'activité électrique des photorécepteurs suite à un stimulus lumineux. Grâce à des stimulus de différentes intensités en deux phases différentes (scotopique et photopique), l'ERG permet de distinguer l'activité des deux types de photorécepteurs. L'activité des bâtonnets est recueillie dans une ambiance scotopique avec une faible intensité de stimulus, alors que l'activité des cônes est recueillie dans une ambiance photopique avec une intensité de stimulus plus élevée. Chez les patients avec RP, l'activité électrique des bâtonnets est diminuée, alors que celle des cônes se trouve à la limite de la normale. Avec l'évolution de la maladie, l'activité physiologique des cônes commence à diminuer éventuellement jusqu'à devenir non mesurable (Verbakel et al., 2018) (Figure 15A).

Le champ visuel est le deuxième examen fonctionnel qui permet de cartographier l'espace visible par l'œil. Les patients avec RP montrent un rétrécissement du champ visuel de manière

concentrique et centripète, jusqu'à une vision tubulaire. A l'examen de fond d'œil, nous observons des dépôts pigmentaires initialement dans la périphérie, qui ressemblent à des ostéoblastes (« *bone spicules like* »), un rétrécissement des vaisseaux rétiniens et une pâleur papillaire (Figure15B) (Hamel, 2006).

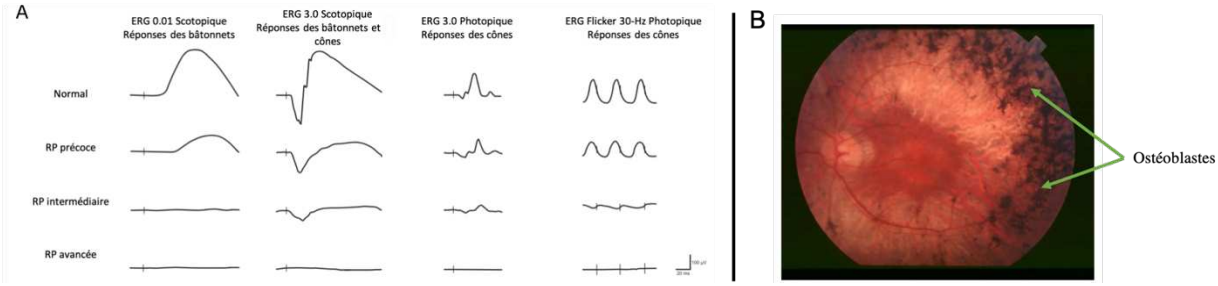


Figure 15 *: Explorations ophtalmologiques pour le diagnostic clinique de la RP.*
A : Comparaison des tracés d'électrorétinogramme entre un patient normal et les différents stades d'évolution de la maladie. B : Fond d'œil montrant des dépôts rétiniens sous forme d'ostéoblastes.

La tomographie par cohérence optique (OCT : « *Optical Coherence Tomography* »), est une technique d'imagerie qui permet d'étudier de manière non invasive par une représentation histologique les différentes couches rétiniennes (Figure 16 A). Les patients avec RP présentent une désorganisation des couches rétiennes externes, en particulier, celles associées aux photorécepteurs : la zone ellipsoïde, les segments extérieurs et la couche nucléaire externe (Figure 16 B) (Tsang & Sharma, 2018b).

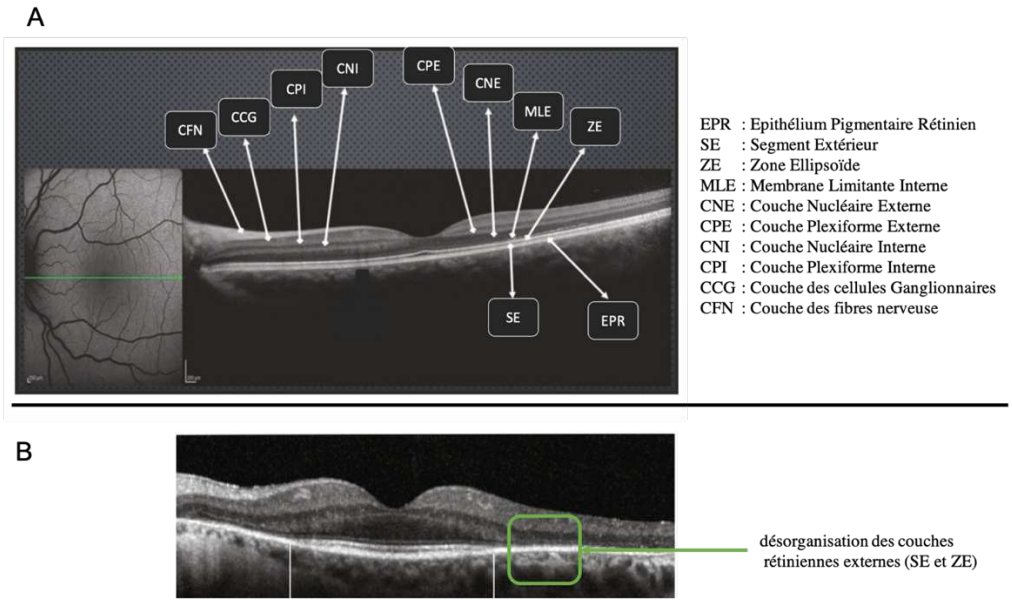


Figure 16 *: Comparaison de deux images représentant les différentes couches rétiniennes obtenues par la tomographie par cohérence optique (OCT).*
A : OCT normal. B : OCT d'un patient RP, montrant une désorganisation des couches rétiniennes externes.

2-1-4) Hérédité de la RP

La RP est une maladie monogénique à transmission mendélienne, elle peut être transmise avec un mode AD, AR, liée à l'X, ou à de rares mutations de l'ADNmt.

Depuis l'identification en 1990 du gène de la Rhodopsin (*RHO)* impliqué dans la RP (Dryja et al., 1990), les progrès en biologie moléculaire et en particulier par l'introduction des techniques de séquençages de nouvelles générations (NGS : *Next Generation Sequencing*) a permis d'identifier environ 80 gènes impliqués dans la survenue des RP non syndromiques, qui sont répartis comme suit ; 31 AD, 66 AR, et 3 liée à l'X (Base de données RetNet (https://sph.uth.edu/retnet/), dernière consultation le 15 mars 2022). La plupart des gènes sont à l'origine d'une seule forme de transmission, à l'exception de certaines mutations dans les gènes *BEST1*, *NR2H3*, *NRL*, *RHO*, *RP1* qui peuvent avoir les deux formes de transmission AD et AR. Des études ont montré que les patients avec des mutations liée à l'X, qui représente entre 5 et 20% des cohortes, présentent une RP plus sévère que les patients ayant une RP à transmission autosomique récessive, qui eux représentent 50-60% des cas, alors que les patients ayant une RP à transmission autosomique dominante ont un meilleur pronostique à long terme (Verbakel et al., 2018). Une liste non exhaustive des gènes les plus fréquents à l'origine de la RP est donnée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Liste non exhaustive des gènes impliqués dans la RP.

Symbole du gène	Numéro OMIM et RP	Nom du gène	Locus	Transmission	Autres phénotypes possibles
ABCA4	601718 (RP19)	Retinal-specific ATP-binding cassette transporter (ATP-binding cassette subfamily A member 4)	1p22.1	AR	DCB3 (Hérédité inconnue) ; Fundus flavimaculatus (AR) ; STGD1 (AR) ; Dégénérescence maculaire liée à l'âge 2 (AD)
ARL2BP	615434	ADP-ribosylation factor-like GTPase 2-binding protein	16q13	AR	sans
BBS2	616562 (RP74)	Bardet-Biedl syndrome 2	16q13	AR	Syndrome de Bardet-Biedl 2 (AR)
BEST1	613194 (RP50)	Bestrophin 1	11q12.3	Hérédité inconnue	Bestrophinopathie (AR) ; Dystrophie maculaire vitelliforme 2 (AD) ; Vitreoretinochoroidopathie (AD)
CFAP418/ C8orf37	614500 (RP64)	Cilia- and flagella-associated protein 418	8q22.1	AR	DCB16 (AR) ; Syndrome de Bardet-Biedl 21 (AR)
CERKL	608380	Ceramide kinase-like	2q31.3	AR	sans

	(RP26)				
CNGA1	613756 (RP49)	Cyclic nucleotide-gated channel, alpha-1	4p12	Hérédité inconnue	sans
CNGB1	613767 (RP45)	Cyclic nucleotide-gated channel, beta-1	16q21	AR	sans
CRB1	600105 (RP12)	Crumbs cell polarity complex component 1	1q31.3	AR	ACL8 (AR); Atrophie choriorétinienne périveineuse pigmentée (AD)
EYS	602772 (RP25)	Eyes shut homolog	6q12	AR	sans
FAM161A	606068 (RP28)	Family with sequence similarity 161, member a	2p15	Hérédité inconnue	sans
MERTK	613862 (RP38)	Mer tyrosine kinase protooncogene	2q13	AR	sans
NR2E3	611131 (RP37)	Nuclear receptor subfamily 2, group e, member 3	15q23	AR/AD	Enhanced S-cone syndrome (AR)
NRL	613750 (RP27)	Neural retina leucine zipper	14q11.2 -q12	AD	sans
PDE6A	613810 (RP43)	Phosphodiesterase 6A	5q32	Hérédité inconnue	sans
PDE6B	613801 (RP40)	Phosphodiesterase 6B	4p16.3	AR	Cécité congénital stationnaire nocturne (AD)
PDE6G	613582 (RP57)	Phosphodiesterase 6G	17q25.3	AR	sans
PROM1	612095 (RP41)	Prominin 1	4p15.32	AR	DCB12 (AD/AR); Dystrophie maculaire 2 (AD) ; STGD4 (AD);
PRPF31	600138 (RP11)	Pre-mRNA-processing factor 31	19q13.4 2	AD	sans
PRPH2	608133 (RP7)	Peripherin 2	6p21.1	AD/AR/D D (ROM1)	Sclérose centrale aréolaire de la choroïde (AD) ; ACL18 (AD/AR/DD) ; Dystrophie maculaire vitelliforme 3 (AD) ; RPA (AD/AR)
REEP6	617304 (RP77)	Receptor expression-enhancing protein 6	19p13.3	AR	sans
RHO	613731 (RP4)	Rhodopsin	3q22.1	AD/AR	Cécité congénital stationnaire nocturne 1 (AD) ; RPA (AD/AR)
RLBP1	136880	Retinaldehyde-binding protein 1	15q26.1	AD/AR	Dystrophie rétinienne type Botnie (AR) ; Fundus albipunctatus (AD/AR)

RP1	180100 (RP1)	RP1 axonemal microtubule-associated protein	8q11.23 -q12.1	AD/AR	sans
RP2	312600 (RP2)	RP2 activator of ARL3 GTPase	Xp11.3	XL	sans
RPE65	613794 (RP20)	Retinoid isomerohydrolase rpe65	1p31.3	AR	ACL2 (AR); RP87 (AD)
TTC8	613464 (RP51)	Tetratricopeptide repeat domain-containing protein 8	14q31.3	AR	Syndrome de Bardet-Biedl 8 (AR)
TULP1	613843 (RP14)	Tub-like protein 1	6p21.31	AR	ACL15 (AR)
USH2A	613809 (RP39)	Usherin 2A	1q41	Hérédité inconnue	Syndrome Usher Type 2A (AR)
ZNF408	616469 (RP72)	Zinc finger protein 408	11p11.2	AR	Vitreoretinopathies Exudative6 (AD)

Légende : DCB : Dystrophies cônes-bâtonnets ; STGD : maladie de Stargardt ; AR : Autosomique récessive ; AD : Autosomique dominant ; ACL ; Amaurose Congénital de Leber.

2-2) Dystrophies types cônes et cônes-bâtonnets

C'est un groupe de maladies progressives caractérisé par une atteinte prédominante des cônes (signes inverses de la RP), dont la prévalence est 10 fois plus faible que la RP, de l'ordre de 1/40.000. Les patients se présentent avec une dystrophie des cônes (DC), et parfois simultanément des cônes et des bâtonnets (dystrophies des cônes-bâtonnets, DCB). Les patients avec DC/DCB présentent comme premier symptôme une baisse d'acuité visuelle qui débute généralement lors de la première décennie, avec une dyschromatopsie fréquente et une photophobie. De plus, une baisse de sensibilité de la vision centrale sous forme d'un scotome centrale au niveau du champ visuel, des dépôts pigmentaires fréquents dans la région maculaire, une pâleur papillaire temporale et un rétrécissement des vaisseaux sanguins rétinien sont observés. Une atteinte de la vision périphérique et une cécité nocturne peuvent survenir plus tardivement, rendant le diagnostic différentiel avec une RP plus compliqué. Cependant, l'historique de l'apparition des symptômes, l'examen du fond d'œil et de l'électrorétinogramme permettent d'établir le diagnostic (Hamel, 2007).

37 gènes sont impliqués dans la survenue des DC/DCB, dont 10 présentent un mode de transmission AD, 25 AR et 2 sont liés à l'X (Base de données RetNet (https://sph.uth.edu/retnet/), dernière consultation le 15 mars 2022). Le gène *ABCA4*, responsable d'une forme autosomique

récessive des DCB et aussi de la maladie de Stargardt et de la RP, est responsable de 30 à 60 % des DCB autosomiques récessives.

2-3) Amaurose congénitale de Leber

L'amaurose congénitale de Leber (ACL) est la dystrophie rétinienne la plus sévère et la plus précoce, avec une prévalence qui varie entre 1/50.000 à 1/80.000 selon les populations (Berger et al., 2010; Tsang & Sharma, 2018a). Elle est la cause d'environ 20% des enfants présents dans les écoles de non-voyants (Koenekoop, 2004). Les principales caractéristiques cliniques de l'ACL sont une cécité congénitale ou précoce généralement à un âge inférieur à 1 ans, des réponses ERG indétectables en ambiances scotopique et photopique, indiquant une atteinte généralisée des cônes et bâtonnets et un nystagmus. De plus, les patients atteints d'ACL peuvent présenter des signes cliniques supplémentaires, tels que le kératocône, l'hypermétropie et la cataracte (den Hollander et al., 2008). A l'heure actuelle, 26 gènes sont impliqués dans la survenue des ACL, dont 3 présentent un mode de transmission AD et 23 AR (Base de données RetNet (https://sph.uth.edu/retnet/), dernière consultation le 15 mars 2022).

2-4) Maladie de Stargardt

La maladie de Stargardt (STGD) est la dystrophie maculaire la plus fréquente des maculopathies, avec une prévalence allant de 1/8.000 à 1/10.000. Elle survient le plus souvent dans l'enfance ou au début de l'âge adulte, avec un meilleur pronostic pour les formes tardives. Les patients avec STGD présentent une perte visuelle progressive centrale avec un scotome central qui rend la lecture et l'écriture difficile, une dyschromatopsie, et une atrophie maculaire sous forme d'œil de bœuf « *bull's eye* », avec ou sans taches jaunâtres présentes sur le fond d'œil (figure 17). 95% des cas de STGD sont hérités avec un mode AR et sont causés par des variants du gène *ABCA4*. Les 5 % des cas restants sont causés par des variants dominants des gènes *ELOVL4* et *PROM1*, et sont responsables de STGD type 3 et STGD type 4, respectivement (Tanna et al., 2017; Tsang & Sharma, 2018c).

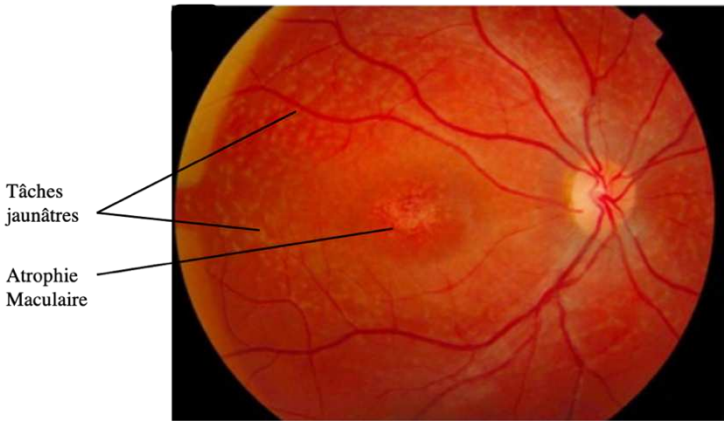


***Figure 17** : Image de fond d'œil d'un patient avec la maladie de Stargardt, montrant une atrophie maculaire et des tâches jaunâtres*
(Tanna et al., 2017).

3) Dystrophies rétiniennes héréditaires syndromiques

Dans la plupart des cas, les atteintes causées par les DRH sont limitées à l'œil, mais elles peuvent aussi être associées à d'autres atteintes multi-systémiques touchant plusieurs organes (système nerveux central, oreille, reins, cœurs, …). En effet, 20 à 30% des patients présentent des symptômes extraoculaires (Hartong et al., 2006), et plus de 80 syndromes associés à une DRH ont été décrits (Tatour & Ben-Yosef, 2020). Les patients présentant des DRH syndromiques peuvent présenter initialement des symptômes visuels isolés sans autre symptômes. C'est le cas des patients atteints du syndrome de Senior-Loken (SSL) qui sont initialement diagnostiqués comme une ACL non syndromique, et reconnus plus tardivement comme atteints d'une maladie systémique lorsque l'insuffisance rénale se manifeste (Werdich et al., 2014). Il est donc important d'être conscient de la possibilité que les DRH peuvent être associées à des troubles systémiques, en particulier chez les enfants atteints d'une maladie rétinienne d'apparition précoce. Les tests génétiques représentent un outil de diagnostic important dans le domaine des DRH syndromiques, parce que l'identification des variants pathogènes causant la maladie chez un patient, fournira des données moléculaires pour appuyer le diagnostic clinique.

Les formes syndromiques des DRH peuvent être classées dans deux grandes catégories, les ciliopathies et les erreurs innées du métabolisme. Les erreurs innées du métabolisme sont des troubles génétiques entrainant une défaillance du métabolisme des glucides, des lipides, des protéines ou encore du stockage du glycogène. La plupart des maladies touchées par des défauts de ces voix métaboliques présentent des symptômes le plus souvent neurologiques, en lien avec le développement embryonnaire de la rétine d'origine ectoderme neural (Poll-The et al., 2003) .

Les ciliopathies sont des maladies génétiques causées par des variants pathogènes des gènes associés à la structure et à la fonction des cils primaires. Les cils primaires fonctionnent comme des récepteurs de signalisation présents dans presque tous les types cellulaires. Ils détectent les signaux mécaniques et chimiques environnementaux, et activent des voies de signalisation correspondantes pour transmettre des informations entre les zones intra- et extra-cellulaire, ou entre les différents compartiments de la même cellule (Werdich et al., 2014).

Le segment extérieur (SE) des photorécepteurs représente des cils sensoriels primaires hautement modifiés. L'extrémité proximale des SE est liée au segment intérieur (SI) contenant le corps cellulaire via un cil connecteur qui est structurellement homologue à la zone de transition des cils primaires. Par conséquent, une atteinte rétinienne est une constatation fréquente dans les ciliopathies et les organes couramment atteints dans les ciliopathies sont le système nerveux central, les reins, le foie et l'oreille interne (Liu et al., 2007). Les principales formes de DRH syndromiques appartenant au groupe des ciliopathies comprennent le syndrome de Bardet-Biedl, le syndrome de Joubert, le syndrome d'Usher, le syndrome de Senior-Løken et le syndrome d'Alstrom.

Dans cette partie, nous présenterons les formes syndromiques les plus fréquemment associées aux DRH, à savoir le syndrome d'Usher, le syndrome de Bardet-Biedl, et le syndrome de Joubert.

3-1) Syndrome d'Usher

Le syndrome d'Usher (USH) est la forme des DRH syndromiques la plus fréquente, il associe une DRH type RP et une déficience auditive. Avec une prévalence de 1/20.000, il représente 10 à 20 % de tous les cas de RP, et jusqu'à 50 % des patients sourds-aveugles (Hartong et al., 2006; Petit, 2001). Trois sous-types cliniques (USH1-3) sont décrits en fonction du degré de la perte auditive (profonde, sévère ou modérée), de la présence ou absence de trouble vestibulaire et de l'âge d'apparition de la RP (El-Amraoui & Petit, 2014). On distingue :

Le syndrome d'Usher type 1 (USH1) est la forme la plus sévère, caractérisée par une perte auditive congénitale profonde, un dysfonctionnement vestibulaire et un début de PR pré-pubertaire.

Le syndrome d'Usher type 2 (USH2) consiste en une surdité congénitale moins sévère que USH1, sans dysfonctionnement vestibulaire, et avec un début de la RP post-pubertaire.

Le syndrome d'Usher type 3 (USH3), se caractérise par une surdité progressive et légère, une présentation variable de la dysfonction vestibulaire, et un âge variable d'apparition de la RP.

L'USH présente un mode AR de transmission, dont des variants de plus de 10 gènes ont été associés (RetNet ; https://sph.uth.edu/retnet/) (tableau 2). De plus, les variants trouvés dans les gènes impliqués dans le syndrome d'Usher se caractérisent par une grande hétérogénéité clinique qui peut provoquer soit l'USH, soit une RP non syndromique, soit une surdité non syndromique (tableau 2).

Tableau 2 : Gènes associés aux différents types du syndrome d'Usher.

Type d'Usher	Gène	Locus	Numéro OMIM	Protéine Codée	Autres phénotypes causés par le même gène
Type 1 (USH1)	*MYO7A*	11q13.5	276900	Myosin IIVA	Surdité AD 11 ; Surdité AR 2
	USH1C	11p15.1	276904	Harmonin	Surdité AR 18A
	CDH23	10q22.1	601067	Cadherin23	Surdité AR 12
	PCDH15	10q21.1	601067	Protocadherin15	Surdité AR 23
	USH1G	17q25.1	606943	SANS	sans
	CIB2	15q25.1	614869	CIB2	Surdité AR 48
Type 2 (USH2)	*USH2A*	1q41	276901	Usherin	RP39
	ADGRV1	5q14.3	605472	Adhesion G protein-coupled receptor V1	sans
	WHRN	9q32	611383	Whirlin	Surdité AR 31
Type 3 (USH3)	*CLRN1*	3q25.1	276902	Clarin1	RP61

Légende : USH1 : Usher type 1 ; USH2 : Usher type 2 ; Usher 3 : Usher type 3 ; AD : Autosomique Dominant ; AR : Autosomique Récessive.

3-2) Syndrome de Bardet-Biedl

Le syndrome de Bardet-Biedl (SBB) est un trouble multi-systémique caractérisé par des symptômes affectant plusieurs organes. Avec une prévalence de 1/25.000, il représente 5 à 6 % des cas de RP syndromique (Hartong et al., 2006; Tsang et al., 2018a). Les symptômes sont divisés en deux catégories en fonction de la fréquence des caractéristiques cliniques rencontrées chez les patients. Les caractéristiques primaires fréquemment rencontrés sont : la RP, la polydactylie, l'obésité, les anomalies génitales, rénales et les difficultés d'apprentissage. Les caractéristiques secondaires moins fréquentes sont un retard de langage et/ou de développement, le diabète sucré, des anomalies de dentition, les cardiopathies congénitales et d'autres symptômes singuliers. La combinaison de 3 à 4 caractéristiques primaires associées à 2 caractéristiques secondaires est nécessaire pour établir le diagnostic clinique de BBS (Forsythe & Beales, 2013). Le BBS présente un mode de transmission AR et des variants pathogènes dans plus de 25 gènes ont été associés avec cette maladie. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans l'homéostasie lipidique, le transport intraflagellaire, l'établissement de la polarité cellulaire, la régulation du transport intracellulaire et les fonctions centrosomales. Huit de ces gènes codent pour des sous-unités d'un complexe protéique, le BBSome, qui fait partie intégrante du transport ciliaire et intracellulaire (Tsang et al., 2018a). Dans la rétine, le BBSome est nécessaire à la formation et à la maintenance des segments externes des photorécepteurs, ainsi qu'à la synaptogenèse rétinienne (Hsu et al., 2020).

3-3) Syndrome de Joubert

Le syndrome de Joubert (SJ) est une maladie neurologique autosomique récessive, caractérisée par une malformation du cerveau moyen et postérieur, avec une prévalence variante entre 1/55.000 à 1/200.000. La présentation neurologique du SJ comprend une hypotonie qui évolue en ataxie, un retard de développement, des troubles de mouvements oculaires et des anomalies respiratoires néonatales. Ce tableau clinique est souvent associé à une atteinte variable de plusieurs organes, principalement de la rétine, des reins et du foie (Valente et al., 2013). Les dystrophies rétiniennes ont été rapportées chez 38% des patients (Wang et al., 2018). A ce jour, 43 gènes impliqués dans la maladie ont été identifiés (OMIM), dont des variants pathogènes dans 20 gènes sont associés aux DRH et à d'autres anomalies oculaires (Tatour & Ben-Yosef, 2020).

Chapitre III : Neuropathies optiques héréditaires

1) Introduction

Les neuropathies optiques héréditaires (NOH) définissent un groupe de maladies caractérisées par le dysfonctionnement du nerf optique, résultant de l'altération puis de la perte des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) et de leurs axones formant le nerf optique. Les patients atteints se présentent avec une pâleur papillaire lors d'un examen ophtalmologique, et avec une atrophie optique dans les stades plus sévères. Cependant, l'atrophie optique n'est pas un signe spécifique des NOH, elle peut aussi se manifester lors d'une neuropathie optique d'origine inflammatoire, ischémique, toxiques, etc. (Amati-Bonneau et al., 2009). L'expression familiale de la maladie peut aider au diagnostic des NOH, mais la grande variabilité clinique intra-familiale peut rendre le diagnostic d'une maladie héréditaire parfois difficile. De ce fait, une analyse génétique s'avère un outil puissant pour révéler l'étiologie de la maladie, même en absence d'antécédents familiaux (Newman & Biousse, 2004). Typiquement, les NOH se manifestent par une perte de vision centrale, bilatérale et symétrique, avec un scotome central, résultant de la lésion des fibres nerveuses localisés dans le faisceau papillomaculaire. Dans ce contexte d'atteinte du champ visuel central, il est toujours crucial d'exclure une DRH qui peuvent interférer avec NOH, en particulier les DCB affectant le champ visuel central, pour lesquelles une pâleur de la tête du nerf optique peut également être trouvée (Newman & Biousse, 2004). La classification des NOH est basée sur le mode de transmission, et on distingue celles causées par des mutations à transmission AD, AR, à celles qui sont d'ordre maternelle liée à l'X ou mitochondriale. De plus, dans certaines NOH, le dysfonctionnement du nerf optique est généralement la seule manifestation de la maladie (non syndromique ; NS-NOH). Dans d'autres cas plus rares, diverses anomalies systémiques (syndromique ; S-NOH), le plus souvent neurologiques sont associées aux NOH.

Les deux formes de neuropathies optiques héréditaires les plus répandus dans le monde sont la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) et l'atrophie optique dominante (AOD). La NOHL a un mode de transmission maternel associé à des variants dans l'ADN mitochondrial, et l'AOD est associée à des mutations principalement dans le gène *OPA1*, qui code pour une protéine interne des mitochondries. A ce jour, aucune famille marocaine ou Africaine du Nord n'a été rapportée avec une AOD, et seulement une famille Africaine du Nord a été caractérisée avec la NOHL. Néanmoins, sept familles ont été rapportées avec une forme autosomique récessive non syndromique (paragraphe 3-3).

Dans ce chapitre, nous présenterons les principales formes de NOH non syndromiques, ainsi que les NOH syndromiques les plus fréquentes. Mais avant, nous commençons par présenter une section sur les mitochondries, comme étant la voie principale impliquée dans les pathologies du nerf optique. En effet, la grande majorité des gènes impliqués jusqu'à présent dans les NOH codent pour des protéines impliquées dans la physiologie mitochondriale (Chen et al., 2005; Hanein et al., 2009; Smirnova et al., 1998; Wang et al., 2014).

2) Mitochondries

Les mitochondries sont des organites cellulaires présents dans toutes les cellules eucaryotes, connues comme étant la centrale énergétique de la cellule responsable de la production de l'adénosine triphosphate (ATP) et de la chaleur corporelle. Elles assurent cette production par différentes voies métaboliques, notamment, la phosphorylation oxydative, le cycle de Krebs et la β-oxydation des acides gras. De plus, les mitochondries assurent plusieurs autres rôles dans la maintenance de l'intégrité et de la survie des cellules, tels que la génération et le piégeage d'espèces réactives d'oxygènes, la régulation du calcium, la biosynthèse des stéroïdes, le métabolisme des nucléotides et l'initiation à l'apoptose (Falk, 2010). Les mitochondries possèdent leur propre génome sous la forme d'un petit ADN circulaire, hérité à 100 % de la mère (Fraser et al., 2010).

2-1) Structure

L'architecture des mitochondries a été mise en évidence en 1950 par des études de microscope électronique (Palade, 1953), ce sont des organites de 1 à 3 µm de longueur et de 0,5 à 1 µm de diamètre. Elles sont constituées par deux membranes, une externe et une interne, définissant deux compartiments intracellulaires, la matrice et l'espace intermembranaire (Figure 18). Les deux membranes ont une composition et des fonctions biologiques différentes, la membrane externe, contient essentiellement des protéines transmembranaires appelées porines, et elle est très perméable à toutes les molécules inférieures à 5,4 kDa. Par contre, la membrane interne forme une barrière très sélective, seuls les molécules lipophiles, ou des molécules transportées par des protéines transmembranaires spécifiques de type SLC25, peuvent atteindre la matrice. De plus, la membrane interne forme de nombreuses invaginations appelées crêtes, qui contiennent en abondance les complexes de la chaine respiratoire, assurant la phosphorylation oxydative nécessaire à la production de l'ATP. L'espace intermembranaire a une composition proche du

cytosol, alors que la matrice, contient l'ensemble des enzymes nécessaires à la réplication de l'ADNmt, au cycle de Krebs, et autres enzymes nécessaires aux fonctions spécifiques de la mitochondrie (Mannella, 2006).

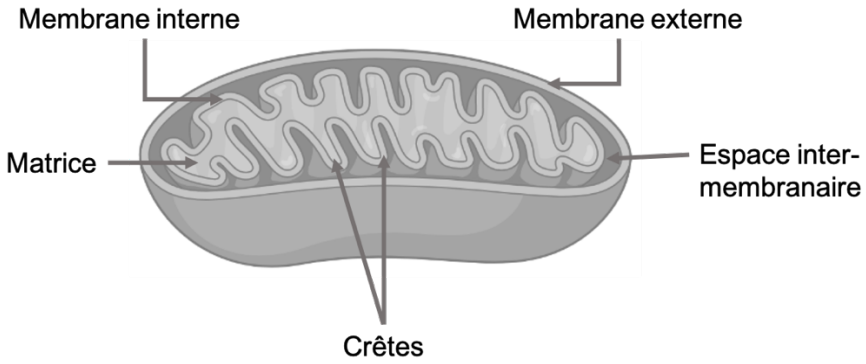


Figure 18 *: Schéma de la structure des mitochondries.*

2-2) Génome mitochondrial

L'ADN mitochondrial est une molécule de 16,6 kilobases, circulaire à double brin, et présent en centaines de copies par cellule (Figure 19). L'ADNmt code pour 13 sous-unités polypeptidiques qui entrent dans la formation des complexes protéiques assurant la phosphorylation oxydative (voir paragraphe suivant), ainsi que les 2 ARN ribosomiques 12S et 16S et les 22 ARN de transfert nécessaires à la synthèse des protéines dans la mitochondrie (Figure 19) (Wallace, 2013). L'ADNmt ne contient pas de séquences non codantes introniques, et en absence d'un mécanisme de réparation efficace, il présente un taux de mutation 10 à 100 fois plus élevé que celui de l'ADN nucléaire, ce qui peut se traduire par l'accumulation de mutations dans la lignée maternelle. La coexistence d'ADNmt mutés et sauvages dans la même cellule définit le terme d'hétéroplasmie (Johns, 1995). L'hétéroplasmie joue un rôle important lors de la ségrégation des mitochondries entre les cellules filles lors de la division cellulaire, en étant potentiellement hétérogène car la distribution des d'ADNmt mutants entre les deux cellules filles est aléatoire, et peut-être inégale. Ceci peut impacter le taux de mutations du génome mitochondrial dans certaines cellules et ou tissus lors l'embryogenèse et impacter considérablement les présentations cliniques. L'hétéroplasmie contribue donc fortement à l'hétérogénéité des phénotypes cliniques de certaines maladies à transmission mitochondriale, y compris au sein d'une même fratrie ou pedigree (Fraser et al., 2010).

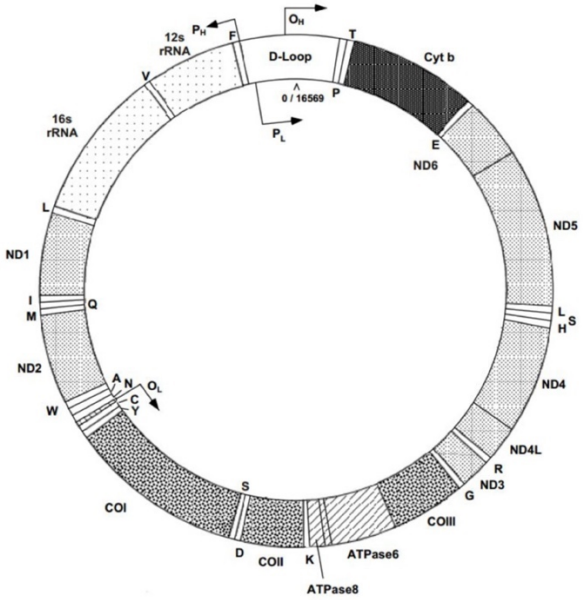


Figure 19 *: Schéma de l'ADN mitochondrial (https://www.mitomap.org/MITOMAP).*

Les maladies associées aux mutations de l'ADNmt ne suivent pas le schéma de transmission mendélien traditionnel, puisqu'elles sont strictement héritées de la mère. De ce fait, la majorité des mutations ponctuelles ou structurelles. de l'ADNmt, se transmettent par lignage maternel ou se produisent sporadiquement « *de novo* ». Néanmoins, l'expression des phénotypes cliniques peuvent dépendre d'un seuil critique d'hétéroplasmie et par voies de conséquence des défauts du métabolisme oxydatif (Johns, 1995). Cet effet de seuil est spécifique à chaque tissu, les tissus ayant des besoins énergétiques élevés, tels que le système nerveux central, le nerf optique, l'épithélium pigmentaire rétinien et les muscles extraoculaires, étant les plus sensibles (Fraser et al., 2010).

2-3) Fonction énergétique mitochondriale

La phosphorylation oxydative est le processus par lequel les mitochondries produisent de l'ATP, à partir de l'adénosine diphosphate (ADP) et de phosphate inorganique (Pi). Elle est assurée par cinq complexes protéiques ancrés dans la membrane interne des mitochondries. Les quatre premiers complexes sont le complexe I ou NADH déshydrogénase, le complexe II ou succinate déshydrogénase, le complexe III ou cytochrome C réductase, et complexe IV ou cytochrome oxydase (Figure 20). Les complexes I et II oxydent du Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NADH) et du Flavine Adénine Dinucléotide (FADH2) en NAD^+ et FAD^+ par une réaction d'oxydo-réduction. Ceci permet de pomper les protons H^+ vers l'espace intermembranaire, créant un gradient électrochimique. Le complexe V ou ATP synthase exploite ce gradient

électrochimique pour phosphoryler l'ADP en ATP. Plus de 80 sous-unités protéiques entrent dans la formation de ces cinq complexes, elles sont codées par les génomes nucléaire et mitochondrial. L'ADNmt code seulement pour 13 sous-unités, sept (ND1-ND2-ND3-ND4-ND5-N6, 4L) des 45 polypeptides du complexe I, un (Cytochrome b) des 11 polypeptides du complexe III, trois (COXI-COXII-COXIII) des 13 polypeptides du complexe IV, et deux (ATP6 et ATP8) des 15 du complexe V (Wallace, 2013). L'assemblage de ses sous-unités est gouverné par le génome nucléaire, et des mutations dans plus de 150 gènes nucléaires sont impliquées dans les dysfonctions du complexe I (Sperl et al., 2015).

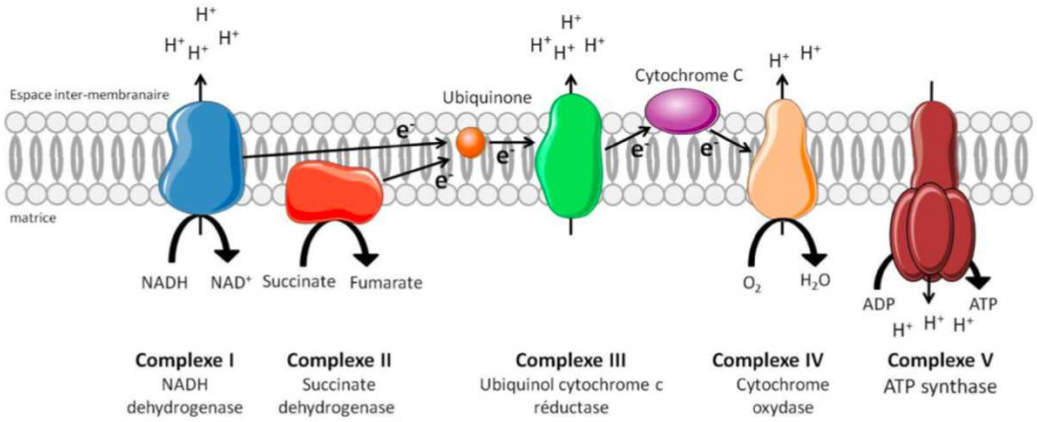


Figure 20 *: Schéma représentant les différents complexes impliqués dans la phosphorylation oxydative (https://www.mitomap.org/MITOMAP).*

2-4) Dynamique mitochondriale

Les mitochondries sont des organites hautement dynamiques formant un large réseau interconnecté, qui a été caractérisé par des études microscopiques dès 1980 (Figure 21). En effet, les mitochondries se divisent et fusionnent en permanence, en réponses aux conditions physiologiques de la cellule. Ceci est assuré par deux processus, la fission et la fusion. La fission mitochondriale aboutit à une fragmentation du réseau, elle est assurée par deux principales protéines, une dynamine GTPase DRP1 et une protéine de la membrane externe FIS. Alors que la fusion nécessite 3 dynamines GTPase, MFN1 et MFN2 qui participent à la fusion de la membrane externe, et OPA1 qui participe à la fusion de la membrane interne et à la formation des crêtes mitochondriales. La dynamique mitochondriale assure différentes fonctions essentielles, telle que le contrôle de la morphologie mitochondrial, l'échange du contenu entre les mitochondries, l'élimination des organites endommagés par mitophagie, ce qui contribue à maintenir une population mitochondriale saine et à la régulation de l'apoptose. La dynamique mitochondriale est

très importante pour les neurones, du fait de l'exigence énergétique du système nerveux et du besoin de distribution de cette énergie tout au long des axones (Detmer & Chan, 2007; Roy et al., 2015; Westermann, 2010). Ainsi des mutations dans les gènes nucléaires impliqués dans la dynamique mitochondriale, ont été associées avec plusieurs pathologies, dont les NOH. (Tableau 3).

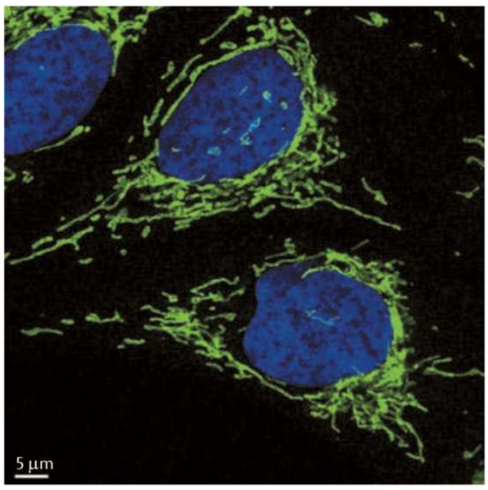


Figure 21 *: Image de microscopie à fluorescence montrant l'organisation des mitochondries en réseau interconnecté.*
Les mitochondries sont colorées en vert, le noyau est coloré en bleu (Westermann, 2010).

Tableau 3 : Principaux gènes impliqués dans la dynamique mitochondrial, fonction et pathologies héréditaires associées.

Gène	Numéro OMIM	Fonction Mitochondriale	Maladie associée
MFN2	608507	Fusion	Charcot-Marie-Tooth, type 2A (AD)
OPA1	605290	Fusion	Atrophie optique dominante
GDAP1	606598	Fission	Charcot-Marie-Tooth, type 4A (AR)
DRP1	603850	Fission	Encéphalopathie épileptique

3) Neuropathies optiques héréditaires non syndromiques

3-1) Neuropathie optique héréditaire de Leber

3-1-1) Première caractérisation

La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) a été décrite la première fois en 1871 par Theodore Leber, par une forme caractéristique de perte visuel aigue au sein de 4 familles (Yu-Wai-Man et al., 2008). Ces caractéristiques ont été observées plus tard dans des pédigrées de différentes populations, avec comme caractéristique majeure une transmission maternelle de la maladie, et la prédominance des hommes par rapport aux femmes. La NOHL a été reconnue plus tard comme la première maladie liée à des mutations ponctuelles de l'ADNmt (Wallace et al., 1988). Sa prévalence varie entre 1/30.000 et 1/50.000 (Yu-Wai-Man et al., 2008).

3-1-2) Aspects cliniques

La NOHL affecte généralement les jeunes hommes âgés de 15 à 35 ans. Elle est caractérisée par une perte de vision centrale brutale, indolore, uni ou bilatérale, avec des dyschromatopsies et des changements morphologiques de la papille optique. L'œil contra-latéral sera atteint en quelques semaines, voire quelques mois, mais une atteinte simultanée peut également se produire. La dyschromatopsie sévère est une caractéristique clinique précoce après la perte d'acuité visuelle. Le champ visuel démontre typiquement un large scotome central ou centrocaecal initié généralement du côté nasal de la tâche aveugle (Figure 22A et 22B). Au fil du temps, la perte du faisceau papillomaculaire avec une atrophie du nerf optique du coté temporal, peut s'étendre aux autres quadrants, conduisant à une atrophie optique diffuse. L'examen du fond d'œil au stade subaigu révèle fréquemment des signes caractéristiques tels qu'un gonflement de la couche de fibres nerveuses autour du disque, défini comme un pseudo-œdème, et des tortuosités vasculaires des vaisseaux de la rétine centrale (Figure 22C) (Newman & Biousse, 2004; Yu-Wai-Man et al., 2008).

Bien que l'évolution clinique typique de la NOHL est une perte visuelle centrale permanente associée à une atrophie optique et une détérioration de l'acuité visuel à moins de 20/200, de nombreux cas de récupération spontanée de l'acuité visuelle peuvent se produire (Stone et al., 1992). En particulier, les patients avec la mutation canonique m.14484T>C ont un meilleur pronostic, alors que les patients avec la mutation canonique m.11778G>A ont un mauvais pronostic et ne présenteront que rarement une récupération d'acuité visuelle (Newman & Biousse, 2004).

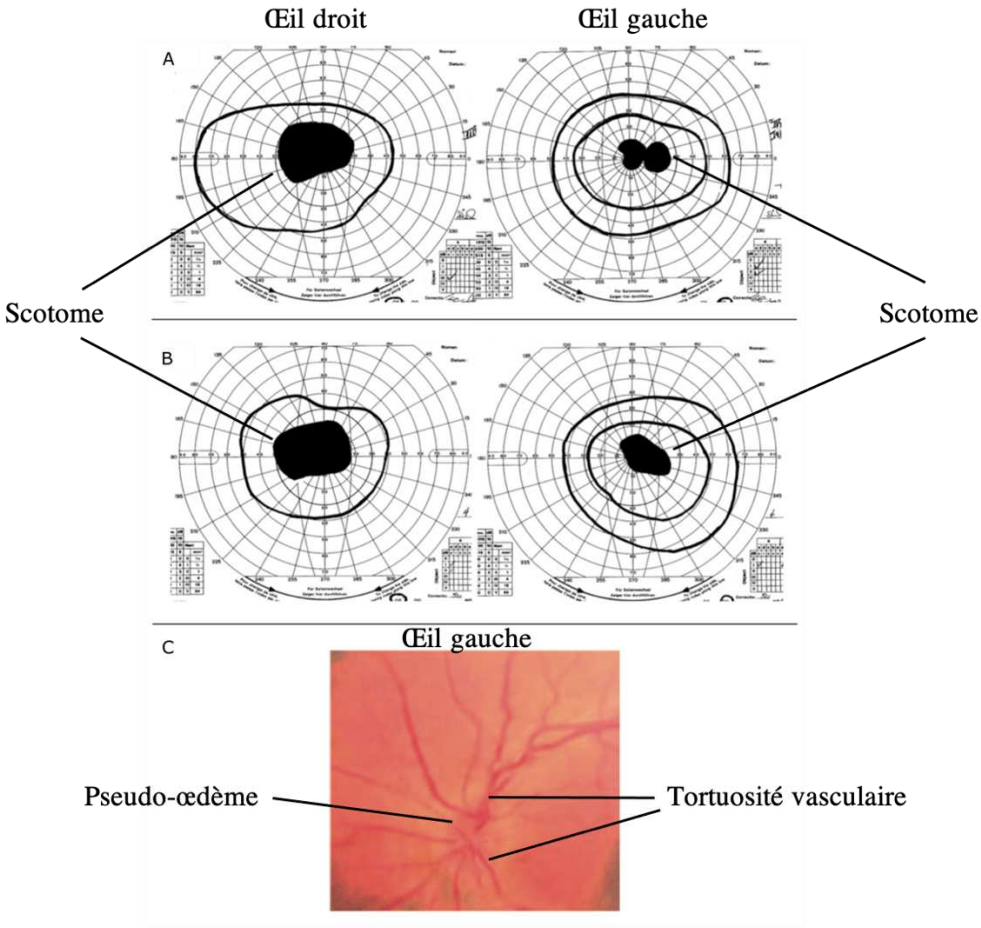


Figure 22 *: Aspects cliniques d'un patient avec une NOHL.*

A : Champ visuel montrant un scotome central plus prononcé dans l'œil droit (Fraser et al., 2010). B : Champ visuel montrant l'évolution du scotome dans l'œil gauche après un mois. (Fraser et al., 2010). C : fond d'œil montrant un pseudo-œdème, et des tortuosités vasculaires au niveau du disque optique. (Hamel & Lenaers, 2007)

3-1-3) Hérédité

La NOHL est causé par des mutations ponctuelles de l'ADNmt, dont trois sont dites primaires, car responsables de plus de 95% des cas observées. Ces mutations, m.11778G>A (69 % des cas), m.14484T>C (14% des cas), et m.3460G>A (13% des cas) sont situés dans des gènes qui codent pour les sous-unités ND4, ND6 et ND1 du complexe I de la chaine respiratoire mitochondriale. Ces mutations altèrent des acides aminés hautement conservés. D'autres mutations dites secondaires sont rencontrés, mais sont très rares et n'expliquent que les 5 % restants. En plus de ces mutations, d'autres mutations ponctuelles peuvent se retrouver associées à l'une des mutations primaires, mais ne peuvent pas à elles seules être responsables de l'apparition de la maladie (Newman & Biousse, 2004; Yu-Wai-Man et al., 2008).

3-1-4) Physiopathologie

a) Effet pénétrance

La NOHL est caractérisé par une pénétrance très incomplète. Seulement 50 % des hommes et 10 % des femmes qui portent l'une des trois mutations primaires développeront la NOHL dans leur vie. La pénétrance incomplète et la prédilection pour les hommes impliquent des facteurs génétiques et environnementaux supplémentaires qui modulent l'expression phénotypique de NOHL (Yu-Wai-Man et al., 2008).

b) Effet d'hétéroplasmie

Les cellules, contient de 100 à 100.000 copies d'ADN mitochondrial, en fonction de leur besoin métabolique. L'hétéroplasmie permet d'expliquer une part la pénétrance incomplète de la NOHL chez les patients présentant une charge mutationnelle inférieure à 100%. De ce fait, un enjeu consiste à définir correctement le taux d'homoplasmie pour les mutations décrites dans les échantillons provenant des patients (Yu-Wai-Man et al., 2008).

c) Effet d'haplogroupe

Il a été démontré que le risque de perte visuelle dans la NOHL est influencé par l'haplogroupe des patients. Les patients porteurs des mutation m.11778G>A et m.14484T>C sont plus susceptibles de développer une cécité s'ils appartiennent au haplogroupe J, alors que les patients avec la mutation m.3460G>A sont plus vulnérables s'ils appartiennent au haplogroupe K (Hudson et al., 2007).

3-2) Atrophie optique dominante

3-2-1) Définition

L'atrophie optique dominante (AOD), ou neuropathie optique de Kjer, est une NOH décrite pour la première fois par l'ophtalmologiste danois Dr Poul Kjer (P. Kjer, 1959). Comme pour la NOHL, l'AOD est une mitochondriopathie, essentiellement causée par des mutations du gène nucléaire *OPA1* qui code pour une dynamine GTPase associée à la membrane interne des mitochondries (Delettre et al., 2000). L'AOD est la forme la plus courante des NOH, avec une prévalence mondiale de 3 à 4 personnes pour 100.000. Une prévalence plus élevée de 1 individu pour 10.000 a été enregistrée au Danemark, par un effet fondateur (B. Kjer et al., 1996; Yu-Wai-Man, Griffiths, Burke, et al., 2010). Dans la majorité des cas, l'AOD est non syndromique, dans 10 à 15 % des cas, des symptômes extraoculaires peuvent se manifester, le plus souvent auditifs ou neuromusculaires (Lenaers et al., 2012).

3-2-2) Aspect clinique

Les patients avec AOD présentent une neuropathie optique bilatérale, qui se traduit généralement par une diminution chronique, progressive et insidieuse de l'acuité visuelle. La déficience visuelle est modérée dans la plupart des cas, avec une acuité visuelle corrigée de 20/20 à 20/60. Néanmoins, une variabilité de sévérité clinique a été observée y compris au sein de familles présentant la même mutation, allant de la cécité définitive, à des patients pauci ou asymptomatiques. L'examen du fond d'œil montre une pâleur du disque optique dans les deux yeux, souvent restreinte au quadrant temporal, témoignant la perte principale des CGRs dans la zone papillo-maculaire (Figure 23A). L'examen de tomographie en cohérence optique révèle la réduction de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses entrant dans le nerf optique (Figure 23B). Le champ visuel montre un scotome central alors que le champ visuel périphérie demeure peu atteint (Figure 23C). Remarquablement, une confusion des couleurs selon l'axe bleu-jaune (Tritanopie) est fortement indicative de la maladie de Kjer (Hamel & Lenaers, 2007; Kjer, 1959; Lenaers et al., 2012).

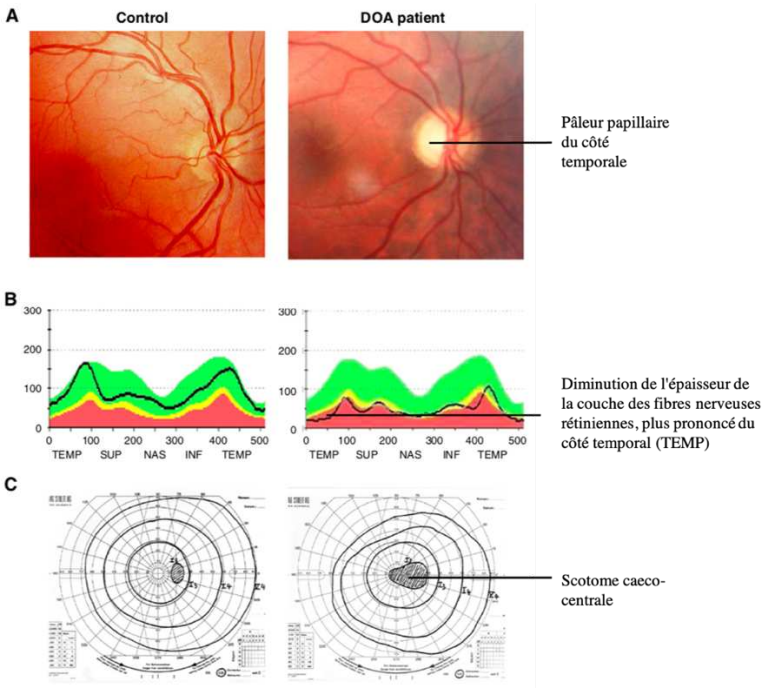


Figure 23 *: Comparaison d'un patient avec l'atrophie optique dominante (à droite) et un patient sain (à gauche) par différents examens ophtalmologiques (Lenaers et al., 2012).*

A : Fond d'œil montrant une pâleur au niveau du côté temporal de la papille chez le patient AOD. B : La tomographie par cohérence optique (ligne noire) traduit la diminution de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes chez le patient AOD, avec une prédominance du côté temporal, par rapport au patient témoin. C : Examen du champ visuel révélant un scotome caeco-centrale chez le patient AOD.

3-2-3) Hérédité

Génétiquement, l'AOD est une maladie relativement peu hétérogène. A ce jour, sept loci ont été associés à une AOD, dont 5 gènes identifiés (tableau 4).

Tableau 4 : Gènes impliqués dans l'atrophie optique dominante

Locus	Numéro OMIM	Position chromosomique	Symbole du gène
OPA1	605290	3q29	*OPA1*
OPA3	606580	19q13.32	*OPA3*
OPA4	605293	18q12.2-q12.3	Non identifié
OPA5	603850	12p11.21	*DNM1L*
OPA8	616648	16q21-q22	Non identifié
OPA12	604581	18p11.21	*AFG3L2*
OPA13	600439	7q34	*SSBP1*

Le gène *OPA1* a été le premier gène identifié associé à l'AOD (Delettre et al., 2000). Ses fonctions contrôlent la régulation du réseau mitochondrial, le contrôle et la maintenance des crêtes de la membrane interne, la production d'énergie et le contrôle de l'apoptose (Lenaers et al., 2009). Les mutations du gène *OPA1* représentent la cause majeure des AOD, allant de 32% à 89 % selon les cohortes (Amati-Bonneau et al., 2009). De plus, des cas sporadiques avec des mutations *de novo* peuvent représenter une part importante des cohortes de patients analysés (Lenaers et al., 2012).

3-2-4) Physiopathologie

L'AOD non syndromique est caractérisée par une pénétrance incomplète qui varie entre 43 à 100% selon les études et contrairement à la NOHL, il n'y a pas de biais de sexe (Ferré et al., 2009; Yu-Wai-Man, Griffiths, Burke, et al., 2010). La plupart des mutations d'*OPA1* conduisent à une situation d'haplo-insuffisance, entraînant une réduction de 50 % de la quantité de la protéine OPA1 (Marchbank et al., 2002). De ce fait, les mutations induisant une haplo-insuffisance en OPA1 ne peuvent pas expliquer pas à elles seules les différences de sévérité de la maladie, et les corrélations génotype/phénotype sont difficiles à déduire (Puomila et al., 2005), ouvrant une porte à l'influence d'autres variants dans d'autres gènes nucléaires comme régulateur de la sévérité de la maladie.

Néanmoins, les formes syndromiques d'AOD, nommées AOD*plus*, présentent une pénétrance de 100%, et sont causées essentiellement par des mutations faux-sens localisées fréquemment au niveau du domaine GTPase d'OPA1, laissant présagé un effet dominant négatif de ces mutations (Lenaers et al., 2012; Yu-Wai-Man, Griffiths, Gorman, et al., 2010).

Les études fonctionnelles sur des modèles cellulaires, fibroblastes des patients ou encore animaux, montrent que les mutations d'*OPA1* sont associées à une altération de l'activité respiratoire des mitochondries, une réduction du couplage de la respiration entre consommation d'O_2 et production d'ATP, et une réduction du potentiel membranaire mitochondrial (Chevrollier et al., 2008). De plus, une sensibilité élevée à l'apoptose a été systématiquement observée dans les fibroblastes de patients (Olichon et al., 2007). Les études histochimiques ont montré que le réseau mitochondrial est en général fragmenté. Ceci est à corréler à la distribution hétérogène des mitochondries dans les axones des CGRs entre les la zone prélaminaire non myélinisée située en amont du disque optique et la zone post laminaire myélinisée située en aval de la lame criblée (Bristow, 2002).

3-3) Neuropathies optiques autosomiques récessives

Les NOH autosomiques récessives (AR) sont beaucoup moins fréquentes. A ce jour, 5 loci ont été localisés (OPA6, OPA7, OPA9, OP10, OPA11), dont 4 gènes identifiés (*TMEM126A, ACO2, RTN4IP1 et YME1L1*). Le gène *TMEM126A* est le premier identifié comme responsable d'une forme récessive d'atrophie optique. Une même mutation (p.Arg55Ter) a été rapportée dans cinq familles d'Afrique du Nord (Hanein et al., 2009) témoignant d'un effet fondateur (Désir et al., 2012; Hanein et al., 2009; Meyer et al., 2010). Par ailleurs, deux autres familles ont été rapportées au Maghreb avec des variants au niveau du gène *RTN4IP1*. Les patients avec des NOH-NS AR présentent des atteintes visuelles plus sévères que les formes dominantes, leurs papilles sont généralement blanches et atrophiées, avec une quasi-cécité souvent avant l'âge de 3ans (Hamel & Lenaers, 2007).

4) Neuropathies optiques syndromiques

4-1) Syndrome de Wolfram

Le syndrome de Wolfram (WFS), est une maladie neurodégénérative autosomique récessive caractérisée par une atrophie optique, un diabète sucré, un diabète insipide et une surdité, également appelée (DIDMOAD pour *diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and*

deafness). Des symptômes neurologiques, endocrinologiques et autres symptômes particuliers sont fréquemment associés à l'atteinte visuelle. Deux loci nucléaires ont été associés au WFS, dénommés WFS1 et WFS2 situés aux chromosomes 4p16.1 et 4q24 respectivement. Les deux gènes, *WFS1* et *CISD2* codent pour des protéines situées dans la membrane du réticulum endoplasmique et mitochondriale, respectivement (Barrett et al., 1995; Ganie & Bhat, 2009). Épisodiquement, des délétions hétéroplasmiques de l'ADNmt ont été retrouvée associées à ce phénotype (Barrientos et al., 1996; Rötig et al., 1993).

4-2) Syndrome de Leigh

Le syndrome de Leigh (SL) est une maladie neurodégénérative syndromique caractérisée par des lésions nécrotiques bilatérales du tronc cérébral, des noyaux gris centraux, du thalamus, du cervelet et de la moelle épinière (Gerards et al., 2010). Le SL est très hétérogène, avec plus de 35 gènes nucléaires et mitochondriaux impliqués, dont l'hérédité est sous forme AR et maternel lié à l'ADNmt ou à l'X (Ruhoy & Saneto, 2014). La plupart des gènes de SL sont impliqués dans la chaine respiratoire mitochondriale, codant pour des sous-unités des complexes respiratoires ou de leur assemblage. Des anomalies ophtalmologiques sont fréquemment (79 % à 82 %) décrites dans le SL, notamment des erreurs de réfraction, un ptosis, un strabisme, un nystagmus, et une atrophie optique ou une rétinopathie pigmentaire. Les deux dernières anomalies surviennent respectivement chez 17 à 22,5% et 15 à 22,5% de tous les individus présentant un SL (Åkebrand et al., 2016; Han et al., 2015).

4-3) Syndrome de Charcot-Marie-Tooth type 2A2

Le syndrome de Charcot-Marie-Tooth type 2A2 est une neuropathie périphérique distale avec une atrophie optique, désignée par le terme de neuropathie héréditaire motrice et sensorielle de type VI (HMSN VI) (Voo et al., 2003). Les familles avec HMSN VI présentent un début subaigu d'atrophie optique et une récupération lente subséquente de l'acuité visuelle, chez 60% des individus affectés. Des mutations dans 2 gènes nucléaires, *MFN2* et *SLC25A46*, ont été rapportés avec un mode d'hérédité AD et AR. Ils codent pour des protéines de la membrane externe mitochondriale jouant un rôle dans la dynamique mitochondriale (Abrams et al., 2015; Züchner et al., 2004).

4-4) Syndrome de micro Warburg

Le syndrome de micro Warburg est une maladie autosomique récessive associant des anomalies neurologiques (microcéphalie, retard mental, hypotonie) et oculaires avec une déficience visuelle sévère se manifestant par une microphtalmie, une microcornée, une cataracte et une atrophie optique fréquente, en plus d'un hypogénitalisme. Ce syndrome est liée à un gène (*RAB3GAP1*) codant une protéine activatrice de GTPase (Abdel-Hamid et al., 2020; Warburg et al., 1993).

Au Maroc, les DRH et les NOH sont très peu étudiées et seulement quelques familles ont été rapportées avec leur diagnostic moléculaire.

Pour les DRH non syndromiques, une seule famille a été rapportée et présentait l'amaurose congénitale de Leber liée à un variant dans le gène *CEP290* (Aboussair et al., 2010). Tandis que, les DRH syndromiques ont été identifiées chez 5 familles et présentaient respectivement les syndromes de Heimler, de Jalili, de Joubert, de Céroïdes-lipofuscinoses neuronales et d'Usher, liés à des variants dans les gènes *PEX1*, *CNNM4*, *AHI1*, *CLN6* et *MYO7A* (Bouhouche et al., 2013; Boulouiz et al., 2007; Chafai-Elalaoui et al., 2015; Cherkaoui Jaouad et al., 2017; Ratbi et al., 2016). Alors que, aucune famille avec NOH n'a été rapportée.

Cependant, plusieurs études ont été menées sur des cohortes en Europe contiennent des patients d'origine marocain, ou encore en Israël contenant des marocains juifs. De ce fait, les spectres cliniques et génétiques des DRH et NOH caractéristiques de la population marocaine sont fragmentés.

Ce manuscrit présente les travaux menés pour répondre à deux objectifs :

1) La recherche des gènes et variants pathogènes responsables des DRH et NOH au sein de la population marocaine en utilisant les technologies de séquençages de nouvelle génération, et donc d'augmenter nos connaissances sur les déterminants génétiques responsables de ces deux pathologies au Maroc.

2) La définition du spectre clinique et génétique trouvé chez toutes les familles originaires du Maroc et d'Afrique du Nord rapportées dans la littérature, afin de présenter les différentes corrélations génotype-phénotype entre les formes cliniques, les gènes et les variants, y compris les variants fréquents et fondateurs.

MATERIEL ET METHODES

I) Étude moléculaire des familles marocaines avec RP et NOH

1) Patients et stratégie d'étude

1-1) Patients

Dans le but de recruter des patients marocains présentant des symptômes de rétinite pigmentaire ou de neuropathie optique héréditaire, nous avons établi des contacts avec des ophtalmologues privés et publics des centres hospitaliers universitaires de différentes villes du Maroc, afin qu'ils nous adressent des patients présentant ces maladies. L'échantillonnage s'est déroulé durant la période 2018-2020.

Les symptômes de la rétinite pigmentaire pris en considération sont : une déficience de la vision nocturne, une altération des photorécepteurs bâtonnets, voire aussi des cônes, visible sur l'électrorétinogramme et un rétrécissement du champ visuel périphérique avec conservation de la vision centrale. De plus, le diagnostic a été complété par l'analyse du fond d'œil, en recherchant des dépôts pigmentaires, une atténuation des vaisseaux sanguins rétiniens et éventuellement une pâleur papillaire au fond d'œil.

Les symptômes des neuropathies optiques héréditaires incluent la diminution de l'acuité visuelle, une altération de la vision centrale et un scotome central, une pâleur papillaire et une atrophie du nerf optique visible par tomographie en cohérence optique (OCT) ou perte de fibres rétiniennes, appelé en anglais RNFL (pour *Retinal Nerve Fiber Layer*).

Sur la base de ces signes cliniques, six familles ont été recrutées, quatre avec un diagnostic clinique de rétinite pigmentaire non syndromique, dont trois consanguines, et deux autres avec une neuropathie optique héréditaire non syndromique (Tableau 5).

Les familles recrutées ont été informées de l'objectif et de l'intérêt de l'étude par le médecin consultant, ou par notre équipe du laboratoire de Génomique et Génétique Humaine à l'Institut Pasteur du Maroc, et ont signé un consentement exprimant leur volonté de participer à cette étude (Annexe 1).

Ensuite, des prélèvements sanguins ont été réalisés sur des tubes EDTA (5 ml), pour chaque cas index, ses parents, et ses éventuels frères et sœurs.

Tableau 5 : Caractéristiques des familles recrutées dans cette étude.

Code	Pathologie suspectée	Isolé ou syndromique	Familiale ou sporadique	Consanguinité	Nombre de cas index	Origine géographique
RP1	RP	Isolé	Sporadique	Non	1	Fquih Ben Salah
RP2	RP	Isolé	Sporadique	Oui (1er degré)	1	Taza
RP3	RP	Isolé	Sporadique	Oui (2ème degré)	1	Outat El Haj
RP5	RP	Isolé	Sporadique	Oui (1er degré)	1	Casablanca
NO1	NOH	Isolé	Familiale	Non	3	Marrakech
NO2	NOH	Isolé	Sporadique	Non	1	Rabat

1-2) Stratégie d'étude

Après investigation clinique et recrutement, la stratégie d'étude se déroule comme suit (Figure 24) :

a) Extraction de l'ADN de tous les membres des familles recrutées ;

b) Dosage de l'ADN par le Nanodrop® et un contrôle de l'intégrité de l'ADN sur gel d'agarose ;

c) Séquençage haut débit : chaque pathologie identifiée a bénéficié d'un séquençage NGS soit de l'Exome, soit de la totalité de l'ADNmt ;

d) Analyse bioinformatique des fichiers résultats, afin de déterminer le ou les variants candidats, regrouper toutes les informations concernant le variant et prédire sa pathogénicité ;

e) Séquençage Sanger, afin de vérifier le statut du variant trouvé et valider la ségrégation de ou des variants choisis au sein des membres de chaque famille.

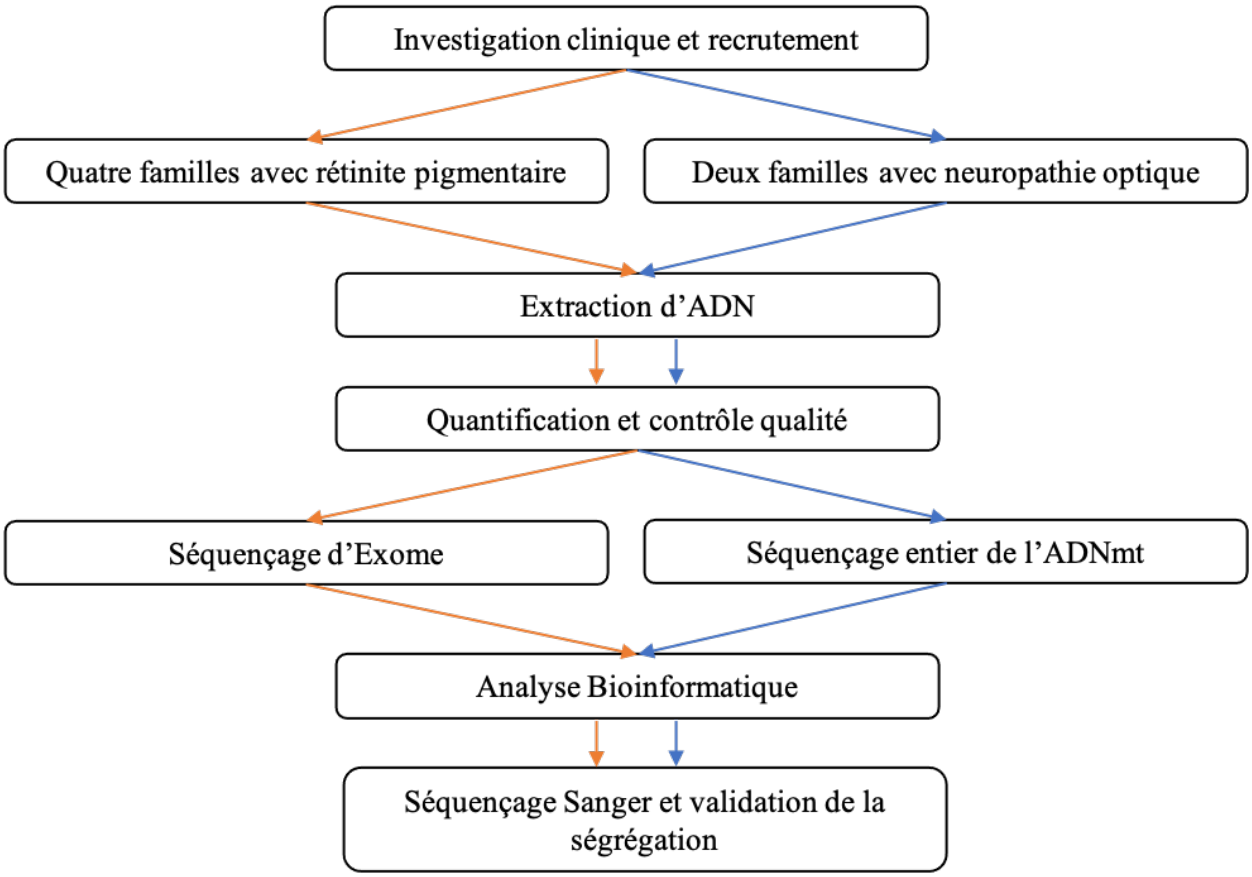


Figure 24 : Schéma représentatif de la stratégie d'étude. Les flèches jaunes et bleues représentent la stratégie d'étude des patients avec RP et NOH respectivement.

2) Préparation de l'ADN

2-1) Extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN a été faite à partir du sang total en utilisant le Kit QIAamp DNA blood (Cat. No. /ID: 51106 ; QIAGEN™).

2-1-1) Principe

La technique est basée sur l'utilisation de colonnes de centrifugation, qui sont munies de membranes de gel de Silice permettant de retenir spécifiquement les acides nucléiques. Les solutions de lavages permettent de se débarrasser des autres contaminants cellulaires, notamment les cations divalents et les protéines. L'ADN total retenu à la membrane de Silice, peut être élué par la suite en utilisant le tampon d'élution du Kit.

2-1-2) Protocole

Le protocole peut être diviser en 5 étapes (Figure 25) :

- Lyse

Dans un tube Eppendorf de 1,5 ml, 200 µl de sang, 20 µl protéase QIAGEN et 200 µl de tampon de lyse « Buffer AL » sont mélangés par vortex. Le mélange est ensuite incubé à 56 °C pendant 10 min puis centrifugé brièvement. Ensuite, 200 µl de l'éthanol (96-100 %) sont ajoutés, le mélange est mixé par vortex et centrifugé brièvement.

- Adsorption

La totalité du mélange est alors transférée dans la mini colonne QIAamp placée sur un tube collecteur de 2 ml. Après une centrifugation à 6000 x g (8000 rpm) pendant 1 min le tube collecteur et la solution collectée sont éliminés.

- 1er Lavage

La colonne est placée sur un nouveau tube collecteur, à laquelle sont ajoutés 500 µl du tampon de lavage « Buffer AW1 » et centrifugée à 6000 x g (8000 rpm) pendant 1 min. Le tube collecteur contenant la solution collectée est à nouveau éliminé et remplacé par un nouveau.

- 2ème Lavage

500 µl du tampon de lavage « Buffer AW2 » sont ajoutés à la colonne, puis centrifugée à 20 000 x g (14 000 rpm) pendant 3 min. La solution récoltée est éliminée, et le tube collecteur est remis sous la colonne. Une deuxième centrifugation à vitesse maximale pendant 1 min est réalisée afin d'éliminer toute solution potentiellement restante dans la colonne.

- Élution

La colonne est placée dans un tube Eppendorf de 1,5 ml à laquelle sont ajoutés de 20 à 50 µl du tampon d'élution AE. Après incubation de 2 min à température ambiante (15-25 °C), la colonne et le tube sont centrifugés à 6000 x g (8000 rpm) pendant 1 min. L'ADN élué peut être conservé à -20 °C.

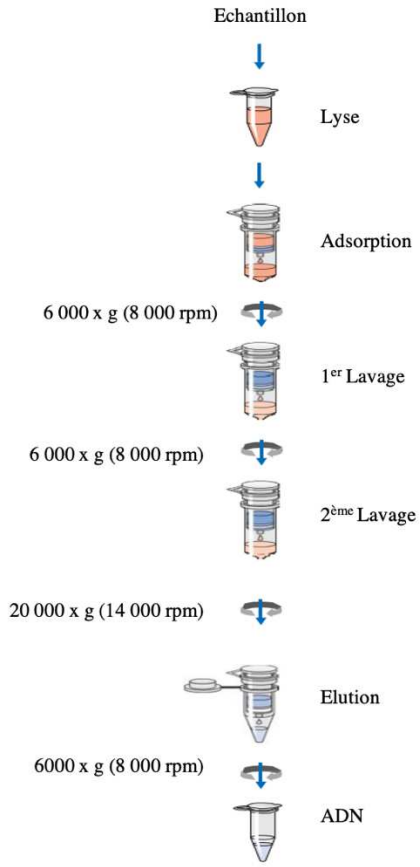


Figure 25 *: Étapes d'extraction de l'ADN par le kit QIAamp DNA blood.*

2-2) Contrôle de l'ADN extrait

La quantité et la qualité de l'ADN extrait sont déterminées par dosage spectrophotométrique à l'UV en utilisant un Nanodrop®. La concentration de l'ADN est mesurée par absorbance de la solution à 260 nm. Le rapport des densités optiques à 260 nm et à 280 nm permet d'évaluer le degré de purification de l'ADN et la présence de protéines. De même, le rapport des absorbances à 260 nm et à 230 nm permet d'évaluer la présence de traces de réactifs. Si ces deux rapports sont compris entre 1,8 et 2,0, l'ADN est considéré de bonne qualité.
Par la suite, une électrophorèse sur gel d'agarose à 1 % permet de vérifier l'intégrité de l'ADN.

3) Amplification génique

L'amplification génique a été réalisée par la technique de PCR (*Polymerase Chain Reaction*), une technique largement utilisé en biologie moléculaire pour amplifier de manière exponentielle un fragment d'ADN donné.

La technique de PCR repose sur le principe cellulaire de réplication de l'ADN, dans lequel les polymérases cellulaires synthétisent un brin complémentaire de l'ADN cellulaire utilisant des amorces et des désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP). Ce principe de réplication cellulaire est utilisé pour amplifier une séquence d'ADN cible de manière exponentielle. La PCR nécessite une polymérase thermostable, des amorces spécifiques (oligonucléotides de 20 à 25 nucléotides) sens (5' => 3') et anti-sens (5' => 3'), des dNTP, un ADN cible, et un tampon permettant une activité optimale de la polymérase contenant les cofacteurs nécessaires à la réaction enzymatique et des éléments permettant le maintien du pH. La réaction de PCR se passe en 3 étapes :

Dénaturation : l'ADNdb de départ est exposé à une température de 94 °C à 96°C pendant 5 min selon les protocoles, dans le but de former un ADNsb qui servira comme matrice pour la synthèse du brin complémentaire.

Hybridation : permet l'hybridation entre des amorces spécifiques et la région de l'ADN à amplifier. L'hybridation se fait par complémentarité entre les différentes bases nucléotidiques constituant l'amorce et l'ADN cible, cette étape est primordiale pour la spécificité de la séquence à amplifier. La température d'hybridation dépend de la séquence des bases nucléotidiques constituant les amorces. Les conditions de l'hybridation sont généralement entre 30s à 1 min et avec une température qui peut être déterminé par la formule : $TM = 4\,(G + C) + 2\,(A + T)$.

Élongation : c'est l'étape qui permet la synthèse du brin complémentaire. Après l'hybridation des amorces, la polymérase thermorésistante utilisée incorpore les dNTPs de manière successive toute en respectant le principe de complémentarité, et suivant le sens 5'=> 3'. L'incorporation se fait par la formation des liaisons phospho-diester entre le groupement OH de l'extrémité 3' de la séquence complémentaire et le groupement OH de l'extrémité 5' du dNTP suivant. La température est généralement de 72 °C et le temps dépend de la longueur du fragment à amplifier.

Ces 3 étapes sont répétées pendant de nombreux cycles (généralement 35), et chaque brin formé dans un cycle constituera une matrice pour le prochain cycle, ce qui permet une amplification exponentielle de la séquence d'intérêt.

4) Séquençage haut débit

Le séquençage haut débit se passe en 4 étapes principales. Après l'extraction et la quantification de l'ADN, une préparation de la librairie est effectuée afin de générer plusieurs millions de copies des petits fragments d'ADN. La 2ème étape correspond à l'amplification et marquage par « *barcodes* » de cette librairie et le chargement de la puce. Cette étape est suivie par le séquençage

de chaque échantillon, avec détermination du nombre de « *Reads* », et enfin l'étape d'analyse bioinformatique, afin d'identifier les changements nucléotidiques ou variants par rapport à la séquence de référence, leurs fréquences et leurs prédictions de pathogénicité (Figure 26).

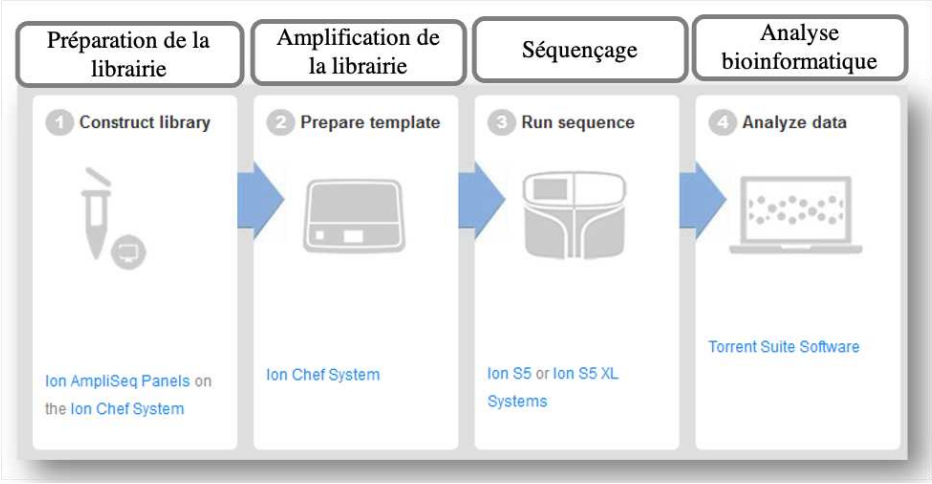


Figure 26 *: Processus général des nouvelles technologies de séquençage. Exemple du processus développé par Ion Torrent* ™.

4-1) Séquençage de l'ADNmt

Le séquençage entier de l'ADNmt pour les patients index des familles NO1 et NO2 a été fait en utilisant la technologie Ampliseq™ développée par Life Technologies™.

La préparation de la librairie a été réalisée à l'aide du kit de librairie Ion Xpress™ Plus Fragment (Ref. 4471269 ; Ion Torrent™). L'amplification de la librairie a été effectuée par le système Ion Chef™ à l'aide des kits Ion PI™ Chip v2 BC (réf. 4484270) et Ion PI™ IC 200 (réf. 4488377). Le séquençage a été réalisé à l'aide du Système Ion S5™ XL, utilisant le Kit Ion 540™ Kit-Chef (Ref. A30011 ; Ion Torrent™ ; Publication Number MAN0010851) (Figure 26).

4-1-1) Préparation de la librairie

Le génome mitochondrial a été amplifié dans un premier temps pour produire deux fragments chevauchants de 8,2 Kb (amplicon A) et 8,6 Kb (amplicon B). Deux PCR longue distance (*Long-range PCR*) ont été réalisées à partir de 100ng d'ADN. Les séquences d'amorce directe et inverse étaient pour l'amplicon A : 5'-TACGTTGTAGCCCACTTCCACT-3' et 5'-GCCCGATGTGTAGGAAGAG-3' et pour l'amplicon B : 5'-AACTTCGGCTCACTCCTTGG-3' et 5-'AGTAACGTCGGGGCATTCCG-3'.

Les amplicons A et B ont été regroupés d'une manière équimolaire et fragmentés par une approche enzymatique. L'étape suivante correspond à l'ajout de deux types de séquences aux extrémités de

ces petits fragments, les indexes « ou *barcodes* » spécifiques de chaque échantillon, permettant d'identifier chaque échantillon après le multiplexage, et les adaptateurs qui permettent la fixation des séquences au support de séquençage et servent comme des amorces universelles pour le séquençage.

Les amplicons avec leurs indexes et adaptateurs ainsi formés, sont soumis à une sélection sur taille pour ne garder que les fragments d'une taille d'environ 270pb, en utilisant le système E-Gel Safe imager™ (Ref. G6500 ; Invitrogen™) (Annexe2). Par la suite, les librairies sont amplifiées par PCR et séquencées (Figure 27). A noter que, entre ces différentes étapes, des réactions de purification avec les billes ont été performées (Annexe3).

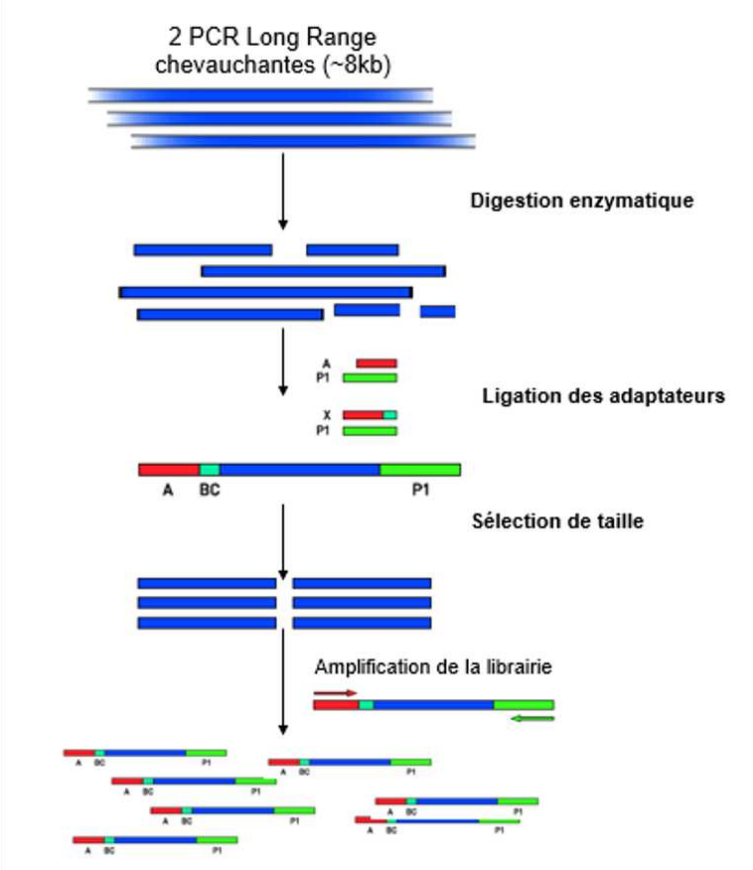


***Figure 27** : Présentation de la préparation des librairies d'amplicons pour le séquençage du génome mitochondrial.*

4-1-2) Amplification de la librairie

Cette étape de préparation de librairie permet l'amplification clonale de chaque séquence en plusieurs milliers de copie, de façon à ce que les fragments générés partagent la même séquence, afin d'augmenter la quantité d'ADN et d'améliorer le recueil du signal lors du séquençage.

L'amplification clonale utilise la technologie de PCR en émulsion, qui utilise des billes situées dans de petites gouttelettes en émulsion sous forme de micro bioréacteurs, contenant tous les

éléments nécessaires à la PCR. La quantité de billes est optimisée pour que chaque gouttelette contienne une bille et une séquence d'ADN. Sur ces billes, des amorces complémentaires aux adaptateurs sont immobilisés, permettant ainsi de générer des milliers de séquences clonales dans chaque micro bioréacteurs (Figure 28). Cette étape est automatisée grâce à l'appareil *Ion Chef*™ Instrument (figure 29).

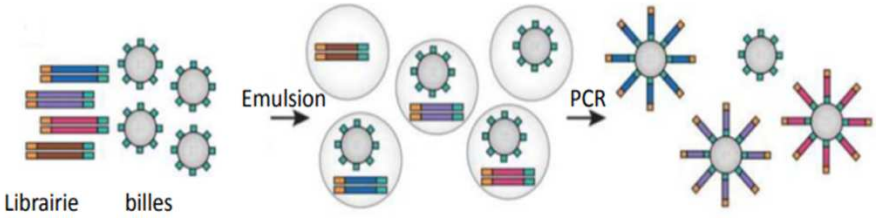


Figure 28 *: Amplification de la librairie par PCR en émulsion (Leong et al., 2014).*

4-1-3) Séquençage

La technologie de séquençage établie par ThermoFisher™ sur le séquenceur Ion S5™ XL (Figure 29) repose sur le principe du séquençage par synthèse, dans lequel chaque produit d'amplification clonale est inséré dans une puce, et où chaque puit ne peut contenir qu'un type de séquences amplifiées, et la réaction de séquençage se fait base par base. Les puces utilisées de types semi-conducteurs sont sensibles aux variations de pH, à chaque dNTP ajouté, un proton est libéré traduisant un changement de pH qui est mesuré par l'appareil (Figure 30).



Figure 29 *: Les appareils utilisés pour l'amplification de la librairie et le séquençage. A gauche, l'Ion Chef™ Instrument permettant la préparation de la librairie et à droite l'Ion S5™ XL permettant le séquençage.*

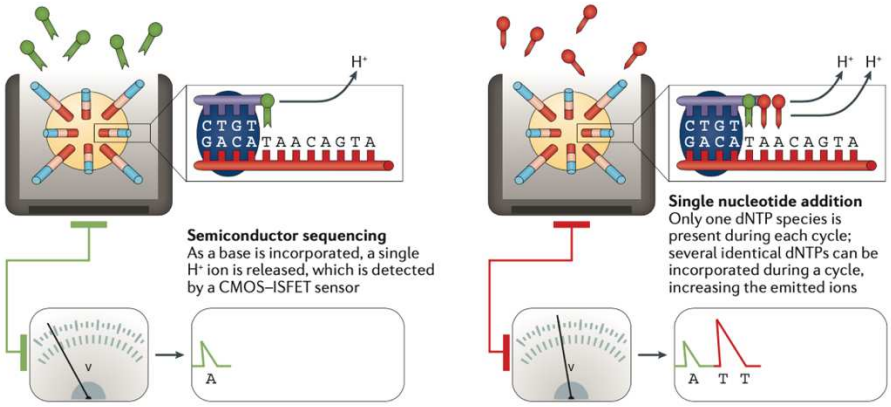


Figure 30 *: Processus de séquençage.*

4-1-4) Analyse bioinformatique

Le séquençage à haut débit génère une quantité phénoménale de données, ce qui nécessite des outils performants pour les analyser et faciliter leur interprétation. Les différents outils et logiciels utilisés sont généralement intégrés dans des plateformes bioinformatiques (pipelines), celui que nous avons utilisé a été développé au sein du CHU Angers, appelée Niourk.

La première étape de l'analyse correspond à l'appel des bases (*Base calling*) qui permet de convertir le signal de la variation de pH en succession de nucléotides sous forme de « reads », qui traduisent la séquence des nucléotides au sein de chaque fragment d'ADN. Ceci est fait grâce à la plateforme « Ion torrent pipeline software ». Les résultats de cette étape sont soumis à un prétraitement dans lequel on enlève les reads de petite taille, la séquence des adaptateurs et indexes ainsi que les bases dont le score de qualité est faible. Le fichier résultant est de type Fastq, c'est un fichier texte qui représente la séquence des nucléotides d'un read donné, avec des scores de qualités pour chaque nucléotide.

La deuxième étape correspond à l'alignement, dans lequel les séquences d'une qualité suffisante ont été alignées au génome mitochondrial de référence (NC_012920). Cette étape permet de reconstituer le génome de nos échantillons en fonction de leur position initiale dans la séquence de référence. Le fichier de résultat de l'alignement correspond à un fichier .SAM (*Sequence Alignement Map*) qui est ensuite converti en un fichier .BAM (*Binary Alignement Map*) afin de diminuer sa taille et son encombrement.

La troisième étape correspond à l'étape d'appel des variants (*Variant Calling*) qui permet d'identifier les variants des séquences par rapport à la séquence de référence. Le pipeline utilisé intègre différents outils, notamment TSVC, GATK, VarScan, SNVer, LoFred, et Platypus. L'utilisation de plusieurs outils d'appel des variants permet d'augmenter la sensibilité et diminuer les faux positifs. Dans notre cas, seuls les variants qui sont identifiés par au moins 3 outils sont analysés.

La dernière étape est l'annotation et la priorisation, qui permet de compiler les données existantes dans les bases de données sur ces variants, notamment leurs positions génomiques, fréquences alléliques, et l'impact fonctionnel sur les protéines si le variant a été testé et parfois leur impact pathogène est validé, ainsi que l'intégration des résultats des outils de prédiction *in silico.* Cette étape est optimisée grâce au programme NCBI Variation Reporter et à l'outil ANNOVAR, qui incluent différentes bases de données pour l'annotation et la prédiction, notamment les bases de données Mitomap, dbSNP, Kaviar, MitImpact, PolyPhen, SIFT, et Mutation Taster.

Le fichier résultant est de type Excel, avec des lignes représentant les variations observées par rapport à la séquence de référence. En colonne, toutes les informations relatives à ces variants, notamment leurs positions génomiques, fréquences alléliques dans les bases de données internes et externes, types de variations au niveau protéique et les prédictions par les outils de priorisation *in silico.* Afin de sélectionner les variations pathogènes, un ensemble de filtres est établi pour enlever les variations fréquentes ou connues comme étant des polymorphismes. Les variants sélectionnés doivent être identifiés par au moins 3 outils d'appel de variant, avec des fréquences alléliques <0.01 dans les bases de données, et causent un changement d'acide aminé de type faux-sens ou non-sens. De plus, l'annotation de quelques variants testés sur le plan clinique comme étant un polymorphisme et les variants utilisés comme des marqueurs d'haplogroupe sont enlevés. Enfin, une dernière étape reposant sur la prédiction des outils de priorisation, permet d'évaluer les seuls variants prédits comme pathogène ou pathogène probable.

4-2) Séquençage entier de l'Exome

Vu le grand nombre de gènes (plus de 280) impliqués dans les RP, le séquençage entier d'exome (WES) a été réalisé pour les patients index des familles avec une suspicion de RP. Le WES permet de séquencer toutes les régions codantes du génome, ainsi que les sites accepteurs et donneurs d'épissage. Cette approche s'est avérée efficace pour l'identification des variants responsables des maladies mendéliennes (Ng et al., 2010). Le WES réalisé pour les patients avec RP a été réalisé au BGI Tech Solutions ™ (Hong Kong) sur un séquenceur BGISEQ-500.

4-2-1) Préparation de la librairie

L'ADN est fragmenté par sonication dans un premier temps en petit fragments de 150 et 250 pb en utilisant la technologie Covaris, puis les fragments sont liés à des séquences adaptatrices. Les fragments ainsi formés sont amplifiés par PCR, et hybridés sur la puce d'enrichissement. La

technique d'enrichissement utilisée repose sur le principe d'enrichissement par capture, pour laquelle des sondes d'ADN ou d'ARN simple brin sont utilisées pour la capture des fragments d'intérêts. Les fragments capturés sont prêts à l'amplification clonale par la technologie '*DNA Nanoball*' (DNB) et le séquençage par la technologie '*Cambinatorial Probe-Anchor Synthesis*' (cPAS) (Zhou et al., 2019).

4-2-2) Amplification de la librairie

La production des DNB se fait en deux étapes : premièrement la production des ADN simple brin (ADNsb) circulaire (Figure 31), dans laquelle l'ADN double brin (ADNdb) avec ses séquences adaptatrices liées aux extrémités terminales est dénaturé pour générer des séquences d'ADNsb. Ensuite un oligonucléotide avec une séquence complémentaire aux extrémités 5' et 3' terminales de l'ADNsb s'hybride aux extrémités pour former une entaille, qui est ensuite réparé à l'aide d'une ADN ligase. La deuxième étape correspond à la formation des DNB à partir des ADNsb circulaires formés utilisant la technique *Rolling Circle Amplification* (RCA), pour obtenir de 100 à 1.000 copies à l'aide d'une polymérase *phi29* (Figure 31). Ce processus permet d'amplifier les signaux fluorescents lors du séquençage et de diminuer de façon très importante l'accumulation exponentielle d'erreurs de séquençage. En effet, l'amplification linéaire dans la RCA utilise toujours le même brin de départ comme cible, il est donc impossible de faire des erreurs dans la même position tout au long des 100 à 1.000 copies (Fehlmann et al., 2016; Zhou et al., 2019).

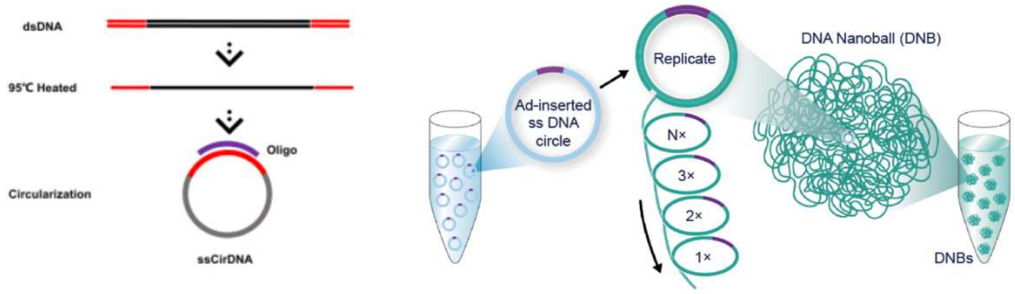


Figure 31 *: Processus de la formation des DNB développé par BGI™.*

4-2-3) Séquençage

Les DNB formés sont dispersés et immobilisés sur la puce de séquençage (Figure 32) par une machine de chargement. Lors du séquençage, la technique cPAS utilise une sonde qui est d'abord hybridée à l'adaptateur du DNB, ensuite lors de chaque cycle, l'ADN polymérase incorpore une base marquée avec un groupe fluorescent, et les quatre signaux lumineux colorés émis par les

bases sont collectés via un système d'imagerie à haute résolution et convertis en base après appel de base (*Base calling*) utilisant DNBseq basecalling Software.

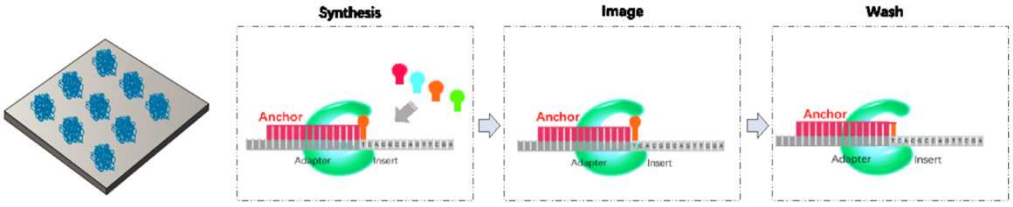


Figure 32 *: Chargement de la puce et processus de séquençage par la technique cPAS.*

4-2-4) Analyse bioinformatique

L'analyse finale a été faite sur les fichiers VCF (Variant Calling Format) reçus de la société BGI, dans lequel on trouve toutes les variations trouvées chez les patients, et les informations nécessaires à leurs annotations et priorisations, notamment leurs positions génomiques, statut des variations (hétérozygote ou homozygote), fréquences alléliques dans les bases de données 1000G et GnomAD, ainsi que les résultats des différents outils de prédiction.

Afin d'identifier le ou les variants pathogènes responsables des observations cliniques chez les patients RP, une série de filtres ont été appliqués. Premièrement, nous avons limité la recherche aux variants trouvés dans les gènes connus dans la survenue des RP (RetNet). Ensuite, nous avons sélectionné les variants homozygotes ou hétérozygotes composites causant des changements faux-sens, non-sens, de décalage du cadre de lecture et affectant le site d'épissage avec des fréquences alléliques <0,01 à l'aide de bases de données SNP telles que 1000Genomes et gnomAD. L'évaluation de la pathogénicité a été faite en utilisant des outils de prédiction *in silico*. Notamment, les outils SIFT (https://sift.bii.a-star.edu.sg/), Polyphene2 (http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml), et Mutation Taster (http://www.mutationtaster.org/). L'outil Human Splicing Finder (https://www.genomnis.com/access-hsf) a été utilisé pour l'évaluation des variants introniques altérant les sites d'épissages.

5) Séquençage Sanger

5-1) Principe

Le séquençage de Sanger a pour but la détermination de la succession des nucléotides qui composent un fragment d'ADN, afin d'identifier ou de confirmer la présence d'une variation par rapport à une séquence référence. Le principe de séquençage automatique Sanger repose sur l'utilisation de didésoxyribonucléotide (ddNTP : ddATP, ddTTP, ddCTP, ddGTP) marqués par quatre fluorochromes de couleurs différentes vert, rouge, bleu, noir, respectivement. Les ddNTPs présentent une extrémité 3'(H) dépourvu du groupement OH ce qui empêche la formation de la liaison phosphodiester entre le ddNTP incorporé et le nucléotide suivant interrompant ainsi l'élongation du fragment d'ADN en cours de synthèse. Le fragment d'ADN à séquencer sert de matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ADN initiés par une amorce de 20 à 25 nucléotides complémentaire à une partie du fragment d'ADN à séquencer. L'élongation est effectuée par une ADN polymérase dépourvue d'activité exonucléase, dans un mélange réactionnel favorisant une compétition entre les ddNTPs et les dNTPs. A la fin de la réaction de séquençage, on obtient un mélange de très nombreux fragments de différentes tailles, qui sont séparés par une électrophorèse capillaire remplis d'un gel appelé polymère POP7 à l'aide d'un séquenceur automatique 3130 Genetic Analyser (Applied Biosystems ™). La déduction de la séquence se fait par conversion des signaux de fluorescence émis par les ddNTP marqués en une succession de nucléotide par le processus « Base Calling » par le logiciel Sequencing Analysis intégré dans le séquenceur.

5-2) Protocole

Le séquençage Sanger a été effectué pour confirmer la présence des variants trouvés dans les gènes *CRB1, PDE6B, ABCA4, TTLL5, et ND4*, ainsi que pour étudier leurs ségrégations au sein des membres de la famille.

Les séquences contenant les variants à analyser, sont d'abord amplifiées par PCR en utilisant le Kit Hot Goldstar PCR Mix (Eurogentec™) et des amorces sens et anti-sens spécifiques pour chaque séquence (Tableau 6). Le milieu réactionnel et les conditions de la PCR sont présentés dans l'Annexe 4. Ensuite, les produits de la réaction PCR sont contrôlés par électrophorèse sur gel d'agarose de 1%. Le protocole de préparation et les conditions de l'électrophorèse sont présentés dans l'Annexe 5.

Tableau 6 : Séquence des amorces et températures d'hybridations utilisées pour l'amplification des exons des variants candidats.

Gene	Amorce sens (5'=>3')	Amorce anti-sens (5'=>3')	Taille (pb)	Temp °C
CRB1-Exon6[a]	CAGGTCAATAATCAGTCAAAGG	CAAACGAAGGTGTGGATGGC	280	58
CRB1-Exon6[b]	ACCAGTGGGAATGACCAGC	CTGTGGCAGTCACACTGG	252	60
PDE6B-*Intron15*	AGAGGCAGACCCTGTCTCAA	CAGTGCTCACACACCCAGTG	328	58
ABCA4-Exon43	GCTCACACACACACTTACCC	GACCTGTGAGAGACTCCCTG	235	58
ABCA4-Exon45	TTCTGGAGGCGTGAGATCTG	TTGGTTTAAGCCCTTGGTGC	237	62
TTLL5-Intron3	ACTCATGGTCCAAAATACGTTCA	TGGTCCCATGTACTTCCTGG	343	58
m.*ND4*	GCCGCATACTCTTTAAAACTAGG	TGTAGAGGGAGTATAGGGCTGTG	534	58

La réaction de séquençage se passe en 3 grandes étapes, suivis d'une étape d'analyse des séquences :

- **Purification des produits de la PCR :**

Après amplification génique par PCR, les fragments amplifiés sont ensuite purifiés par l'utilisation de deux enzymes : l'exonucléase I (EXO I) et la phosphatase alcaline (PSA). On ajoute 0,5 µl de chaque enzyme à un volume de 3 µl du produit PCR. Puis, on complète le volume final de 3µl avec 2 µl de l'eau pure stérile. La purification a été réalisée à 37°C pendant 15 min puis à 80°C pendant 15 min.

- **Réaction de Séquençage :**

Les produits PCR purifiés sont soumis à une réaction de séquençage visant l'incorporation des ddNTP marqués aux 4 fluorochromes (rouge, bleu, noir, vert). La réaction de séquençage a été conduite dans un volume réactionnel de 10 µl, contenant 3 µl du produit PCR purifié, 2µl du BigDye™ sequencing Buffer et 1µl du Ready Reaction Premix présents dans le kit BigDye

Terminator V3.1 (Applied Biosystems™), 0,32 µl d'amorce sens ou anti-sens (20 µM), et 3,68 µl de l'eau pure stérile.

La réaction de séquençage par PCR est effectuée dans les conditions suivantes : une dénaturation initiale à 96°C pendant 2 min suivie de 25 cycles comprenant chacun une dénaturation à 96°C pendant 10s, une hybridation à 50°C pendant 5s et une élongation à 60°C pendant 4min.

- **Purification des produits de séquençage :**

Les produits PCR de séquençage sont précipités en ajoutant 1 µl d'EDTA (125 mM), 1 µl d'Acétate de Sodium (3 µM) et 25 µl d'éthanol absolu (100%) à température ambiante, puis le mélange est agité par inversion. Les tubes sont ensuite soumis à une centrifugation à 4500 rpm à 12°C pendant 40min, on élimine le surnageant et on recentrifuge brièvement les tubes pendant 30s à 1200 rpm et pendant 1min à 3000 rpm pour éliminer l'excès d'éthanol. Après, on ajoute 35 µl d'éthanol 70 %, suivi d'une autre centrifugation à 3500 rpm à +4°C pendant 15 minutes. Ensuite on élimine le surnageant et on centrifuge brièvement les tubes pendant 30s à 1200 rpm et pendant 1min à 3000 rpm pour éliminer l'excès d'éthanol. L'ADN précipité est resolubilisé dans 15 µl du tampon d'injection (Hi-Di- formamide). Les échantillons sont prêts à être chargés dans le séquenceur.

- **Analyse des séquences :**

Les données recueillies à la sortie du séquenceur sont lues grâce à des logiciels types SeqScape UGENE, ou Bioedit, qui permettent de visualiser la séquence du fragment séquencé. La séquence obtenue est comparée à la séquence de référence disponible sur la base de données *Ensembl* https://www.ensembl.org/index.html.

II) Revue bibliographique des DRH et NOH en Afrique du Nord.

Dans le but de définir les spectres cliniques et génétiques des DRH et NOH caractéristiques de la population africaine du nord, nous avons mené une recherche dans la littérature en utilisant une combinaison de mots clés (Annexe 6) en association avec les noms des pays de l'Afrique du Nord (*Morocco OR Algeria OR Tunisia OR Libya OR Egypt OR North Africa OR Maghreb*) ou des termes faisant référence à leurs origines (*Moroccan OR Algerian OR Tunisian OR Libyan OR Egyptian OR North African OR Maghrebian*). La recherche a été faite sur deux bases de données, Pubmed et Scopus, dont nous avons trouvé 2077 articles en anglais et en français. Après analyse du texte complet de ces articles et leurs références, nous avons retenu 146 articles où des résultats cliniques et génétiques sont rapportés, et dont l'atteinte de la rétine ou du nerf optique a été mise

en évidence (Figure 33). Les articles retenus ont été examinés, et les gènes et les variants trouvés chez les familles étudiées ont été incorporés et discutés dans ce travail.

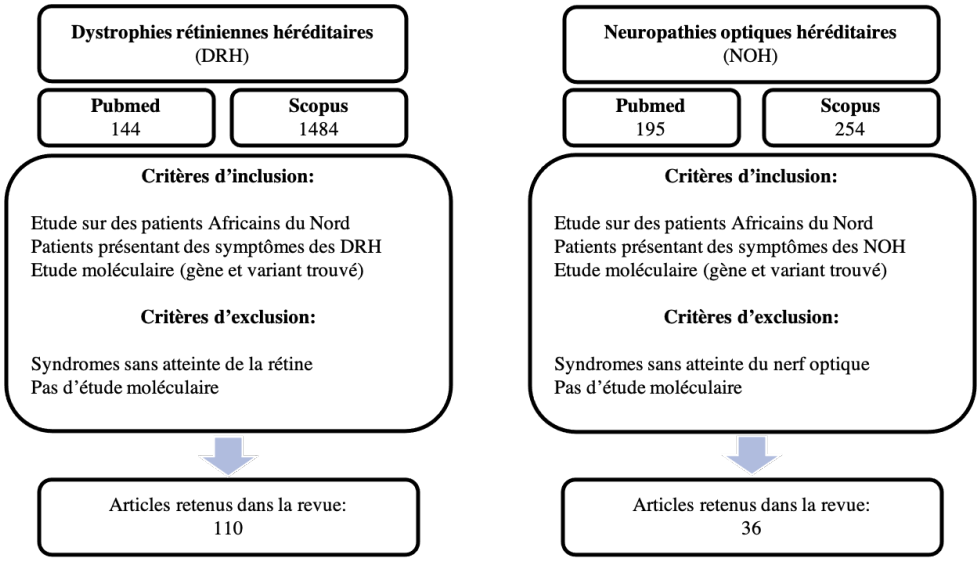


Figure 33 *: Schéma de la stratégie utilisée pour la recherche bibliographique, ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion.*

RESULTATS ET DISCUSSION

Chapitre I : Caractérisation des premières familles marocaines avec une neuropathie optique héréditaire de Leber.

La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), est la deuxième neuropathie optique héréditaire la plus fréquente dans le monde (après l'Atrophie Optique Dominante), avec une prévalence qui varie entre 1/30.000 et 1/50.000. Les patients avec la NOHL, présentent une perte de vision brutale, indolore, et bilatérale avec l'évolution de la maladie, suite à une perte des cellules ganglionnaires rétiniennes formant le nerf optique. La NOHL est liée à des variants au niveau de l'ADNmt, à transmission maternelle, et elle est caractérisée par une pénétrance incomplète (Hamel & Lenaers, 2007; Yu-Wai-Man et al., 2008).

Dans ce chapitre, nous allons présenter la première caractérisation clinique et génétique de la NOHL au Maroc, chez 2 familles avec deux haplogroupes différents. Ce travail, a fait l'objet d'un article scientifique décrivant la première caractérisation de cette maladie au Maroc et dans la population d'Afrique du Nord publié dans le journal **Eye (London)** (Annexe 7) :

Aymane Bouzidi, Nisrine Aboussair, Majida Charif, Ghita Amalou, David Goudenège, Valérie Desquiret-Dumas, Céline Bris, Najat Sifeddine, Halima Nahili, Meriem Elqabli, Kenza Dafir, Mostafa Kandil, Patrizia Amati-Bonneau, Vincent Procaccio, Abdelhamid Barakat, Guy Lenaers. **First characterization of LHON pedigrees in North Africa.** Eye (Lond). 2020 Nov;34(11):2138-2139. doi: 10.1038/s41433-019-0755-x. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31896800; PMCID: PMC7784990.

1) Patients

1-1) Famille NO1

Le patient index de la famille NO1 (IV.1), a été âgé de 17 ans lors de son premier examen ophtalmologique et présente une baisse d'acuité visuelle. Il a une sœur et un frère qui présentent les mêmes symptômes, et une sœur et deux frères sains (Figure 34). De plus, d'autres membres de la famille du côté maternel sont également atteints.

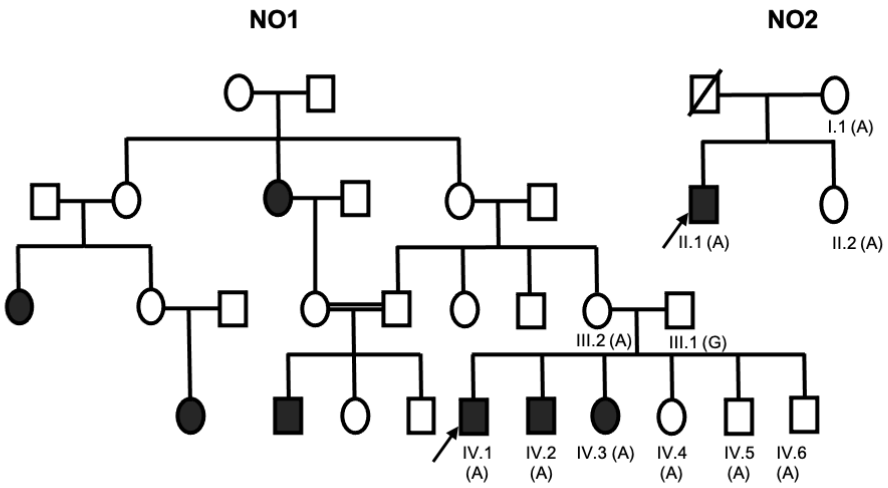


Figure 34 *: Arbres généalogiques des familles NO1 et NO2.*

Les examens ophtalmologiques ont révélé une atrophie optique chez le patient index, le champ visuel a montré d'abord une atteinte bilatérale et différentielle entre les deux yeux, plus prononcée dans l'œil droit, et confinée à la région papillomaculaire sous forme d'un scotome centrocaecal dans l'œil gauche (Figure 35). L'examen du fond d'œil a montré une rétine normale en périphérie, mais une pâleur bilatérale au niveau du disque optique (Figure 35). De plus, l'angiographie a mis en évidence une faible télangiectasie au pourtour du nerf optique (Figure 35).

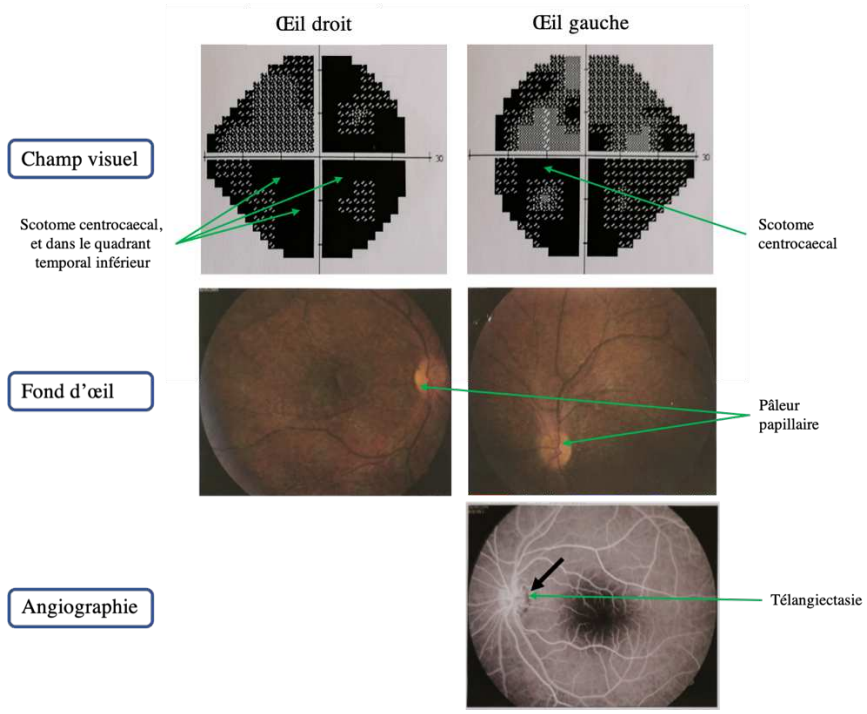


Figure *35 : Examens ophtalmologiques du patient index (IV.1) de la famille NO1.*

L'ensemble de ces signes cliniques et l'aspect de transmission maternelle de la maladie, orientent vers une neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL). De ce fait, un séquençage complet de l'ADNmt a été réalisé pour le patient index (IV.1), afin de chercher le variant causal.

1-2) Famille NO2

La famille NO2 nous a été adressée avec une suspicion d'une neuropathie optique héréditaire de Leber chez le patient index (II.1), sans renseignement clinique détaillé (Figure 34).

2) Résultats

2-1) Famille NO1

Le séquençage complet de l'ADNmt du patient index de la famille NO1 (IV.1) a permis de détecter 2898 variants dans l'ADNmt. Après application de filtres basés sur les outils d'appel de variant (>4), et sur le pourcentage d'apparition du variant (<20 %) dans la base de données interne du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, seulement 18 variants ont été retenus, dont le variant m.11778G>A à l'état homoplasmique (99,2 %) et annoté comme étant un variant pathogénique. De plus, l'analyse de la séquence du génome mitochondrial a révélé que la famille NO1 appartient à l'haplogroupe J2b1a.

Le variant (m.11778G>A) trouvé, a une fréquence allélique de 0,00351 dans la base de données Mitomap (https://www.mitomap.org/MITOMAP); il cause un changement d'acide aminé Arginine (Arg) en Histidine (His) à la position 340 de la sous-unité ND4 du complexe I de la chaine respiratoire.

L'analyse de la ségrégation familiale du variant m.11778G>A par la méthode de séquençage direct de Sanger a montré que tous les frères et sœurs du patient index de la famille NO1, qu'ils soient malades ou sains, ainsi que la mère sont porteurs de ce variant. Le père étant non porteur du variant étudié, confirme l'hérédité mitochondrial de la maladie (Figure 36).

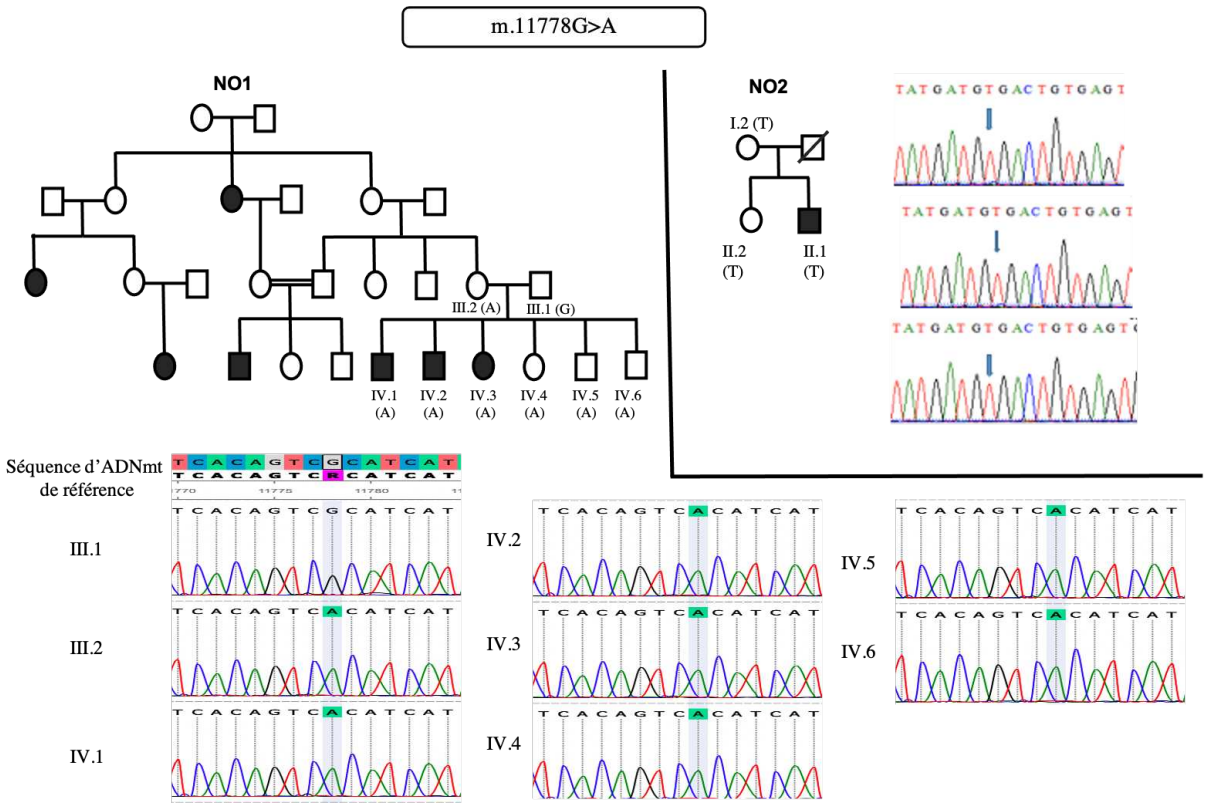


Figure 36 *: Ségrégation familiale du variant m.11778G>A chez les deux familles NO1 et NO2.*

2-2) Famille NO2 :

Le séquençage complet de l'ADNmt de la patiente index (II.1) de la famille NO2 a montré la présence du même variant m.11778G>A à l'état homoplasmique (99,2 %) et le séquençage direct de Sanger a confirmé la présence du variant chez la mère et la sœur asymptomatique (Figure 36). De plus, les résultats NGS de l'ADNmt ont révélé que la famille NO2 appartient à l'haplogroupe T2a1a.

3) Discussion

Le variant m.11778G>A du gène *ND4* identifié chez les deux familles est le variant pathogène le plus fréquemment lié à la survenue de la NOHL, chez environ 70% des cas (Yu-Wai-Man et al., 2008). *ND4* code pour une des 47 sous-unités nécessaires à la formation du complexe I (NADH déshydrogénase) de la chaine respiratoire, qui catalyse le transfert de deux électrons du NADH à l'ubiquinone, couplé au pompage de quatre protons à travers la membrane mitochondriale interne pour générer un gradient électrochimique indispensable à la production de l'ATP (Fiedorczuk & Sazanov, 2018).

Les études préliminaires ont montré que la synthèse d'ATP induite par le complexe I est altérée par ce variant, ainsi que par la présence des deux autres variants primaires fréquents de NOHL, m.14484T>C dans le gène *ND6* et m.3460G>A dans le gène *ND1* (Baracca et al., 2005). Une étude récente suggère que, d'un point de vue moléculaire, le variant 3460G>A/*ND1* affecte le transfert d'électrons à l'ubiquinone, alors que les deux variants m.11778/*ND4* et m.14484T>C/*ND6* affectent le pompage des protons à travers le complexe I, ou le couplage du transfert d'électrons avec le pompage des protons (Fiedorczuk & Sazanov, 2018).

Différents membres des deux familles sont des porteurs sains, dont les membres III.2, IV.4, IV.5, IV6 de la famille NO1 et les membres I.2, II.2 de la famille NO2 (Figure 36), comme cela a été décrit dans de multiples études (Caporali et al., 2017), témoignant de l'absence de symptômes chez de nombreux porteurs de la mutation, et qui peuvent le rester toute leur vie, dû à la pénétrance incomplète de la maladie. De plus, les patients IV.5 et IV.6 de la famille NO1 étaient âgés de 3 ans et de 1 mois lors de l'investigation familiale, ce qui explique vraisemblablement l'absence de symptômes chez ces deux enfants, étant donné que la survenue de la NOHL débute généralement après l'âge de 15 ans.

Généralement, seulement 50% des hommes et 15% des femmes porteurs d'un variant pathogène à l'état homoplasmique expriment les symptômes de la NOHL (Yu-Wai-Man et al., 2008), reflet de deux phénomènes, la pénétrance incomplète et le biais de la prévalence du genre.

La pénétrance incomplète a été associée à différents facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs génétiques mitochondriaux sont représentés entre autres par des substitutions polymorphes dans l'ADNmt définissant l'haplogroupe. De plus, il a été démontré sur des modèles cellulaires cybrides que les haplogroupes mitochondriaux présentent des différences significatives en terme d'efficacité bioénergétique, de la production des espèces réactives d'oxygènes et de la stabilité de l'assemblage des complexes respiratoires (Gómez-Durán et al., 2010, 2012; Pello et al., 2008; Vergani et al., 1995). De plus, les patients porteurs des variants m.11778G>A et m.14484T>C sont plus susceptibles de développer la maladie s'ils possèdent l'haplogroupe J, alors que les patients avec le variant m.3460G>A sont plus vulnérables s'ils appartiennent à l'haplogroupe K (Hudson et al., 2007). Une autre hypothèse pouvant expliquer les différences de pénétrance observées entre les hommes et les femmes est le rôle des œstrogènes, qui exercent un effet protecteur chez les femmes porteuses, par l'induction de la biogenèse mitochondriale, qui compense partiellement le déficit du complexe I (Giordano et al., 2011). Enfin, la consommation d'alcool et la fumée du tabac sont deux facteurs environnementaux qui causent une augmentation du stress oxydatif et induisent une toxicité mitochondriale (Caporali et al., 2017), et par conséquent augmentent la pénétrance de la maladie.

4) Conclusion

Dans cette étude, les résultats ont montré la première caractérisation clinique et génétique de la NOHL au Maroc et l'implication du variant (m.11778G>A/ND4) le plus fréquent dans le monde dans les NOH non syndromiques au Maroc.

Chapitre II : Étude génétique des familles marocaines avec rétinite pigmentaire.

La rétinite pigmentaire (RP) est la dystrophie rétinienne la plus fréquente dans le monde, avec une prévalence de 1 sur 4.000 personnes atteintes dans le monde (Hartong et al., 2006). C'est une maladie non syndromique, dont les patients atteints présentent une déficience visuelle nocturne aux premiers stades de la maladie, suite à une dégénérescence des photorécepteurs bâtonnets. La RP est liée à des variants dans plus de 80 gènes (RetNet). 31 familles marocaines ont été rapportées dans la littérature avec une RP. Toutefois, la plupart de ces familles (23) sont des marocaines juives et ont été caractérisées en Israël (Bandah-Rozenfeld, Littink, et al., 2010; Bandah-Rozenfeld, Mizrahi-Meissonnier, et al., 2010; Beryozkin et al., 2015; Ehrenberg et al., 2019; Shevach et al., 2015), et les 8 restantes (7 marocaines non juives et 1 métisse) faisaient partie de cohortes caractérisées en Europe (Audo et al., 2018; Charbel Issa et al., 2009; Coppieters et al., 2014; Ksantini et al., 2012; Lafont et al., 2011).

Dans ce chapitre, nous présentons la première caractérisation de la RP au Maroc, et ce chez 4 familles. Les résultats de 3 des 4 familles étudiées dans ce travail, ont fait l'objet d'un article scientifique publié dans le journal **Molecular Vision** (Annex 7) :

Aymane Bouzidi, Majida Charif, Adil Bouzidi, Ghita Amalou, Mostafa Kandil, Abdelhamid Barakat, Guy Lenaers. **Clinical and genetic investigations of three Moroccan families with retinitis pigmentosa phenotypes.** Mol Vis. 2021 Jan 15;27:17-25. PMID: 33633436; PMCID: PMC7883928.

1) Patients

1-1) Famille RP1 : est une famille non consanguine (Figure 37), dont la patiente index (RP1.03), présentait lors de sa première consultation ophtalmologique à l'âge de 12 ans un déficit important des photorécepteurs au niveau des deux yeux.

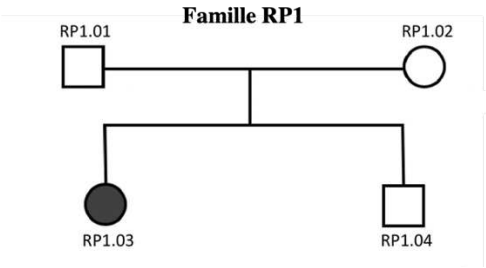


***Figure 37**: Arbre généalogique de la famille RP1.*

La patiente (RP1.03) présentait un historique de malvoyance nocturne avec des difficultés de déplacement dans la rue. L'examen d'éléctrorétinographie (ERG) a montré une perte sévère des photorécepteurs bâtonnets et cônes, confirmée par des tracés plats en ambiances photopique et scotopique (Figure 38).

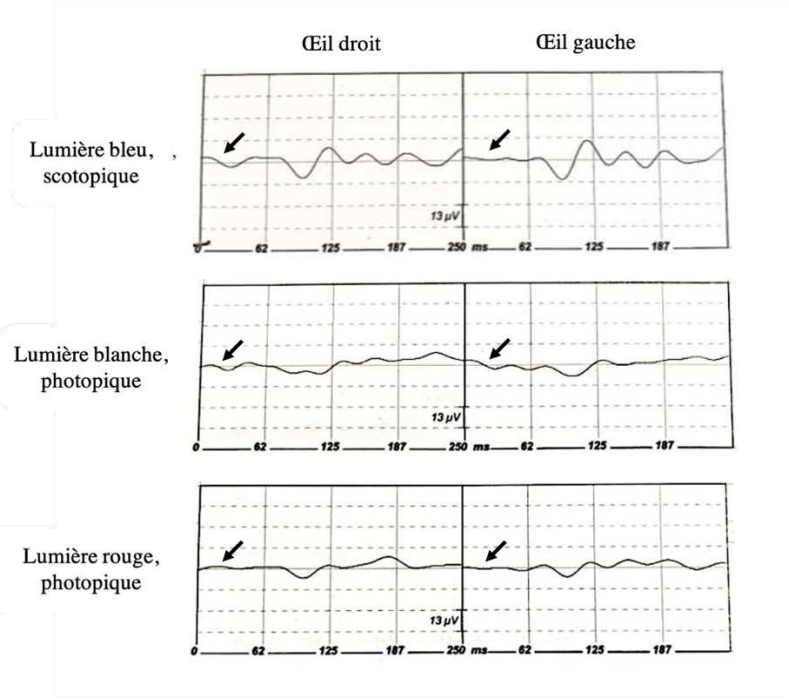


***Figure 38** : Examen d'éléctrorétinographie réalisé chez le patient index (RP1.03) de la famille RP1.*

1-2) Famille RP2 : Le patient index (RP2.03) est né dans une famille consanguine issue de cousins germains, et a un frère et une sœur non atteints (Figure 39).

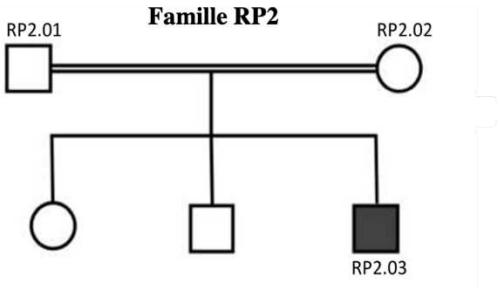


Figure 39 *: Arbre généalogique de la famille RP2.*

Il a eu un diagnostic de RP à l'âge de 9 ans, lorsqu'il s'est présenté avec une cécité nocturne et des difficultés à percevoir les objets latéralement. Au même âge, les réponses ERG ont montré une altération majeure bilatérale des photorécepteurs bâtonnets et cônes. À 11 ans, l'imagerie rétinienne en autofluorescence a montré une grande région d'hypoautofluorescence dans la zone centrale et une hyperautofluorescence dans la zone inférieure de la tête du nerf optique (Figure 40A). L'examen de la tomographie en cohérence optique (OCT) maculaire a révélé des schisis intrarétiniens correspondant à un œdème maculaire cystoïde (CME) dans les deux yeux et une perte de la zone ellipsoïde en dehors de la fovéa, traduisant une perte de photorécepteurs (Figure 40B).

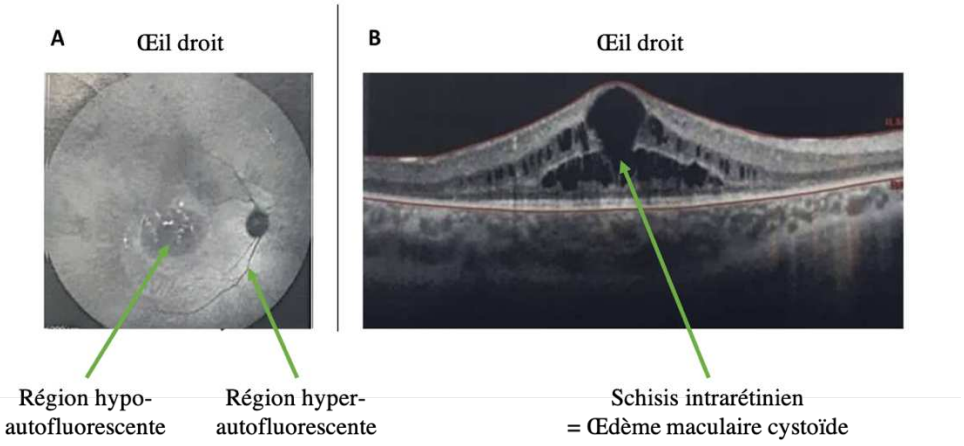


Figure 40 *: Examens ophtalmologiques du patient index RP2.03. A : Fond d'œil en autofluorescence. B : OCT.*

1-3) Famille RP3 : Le patient index (RP3.03) est né dans une famille consanguine issue de cousins germains, il a 4 frères et sœurs non atteints (figure 41).

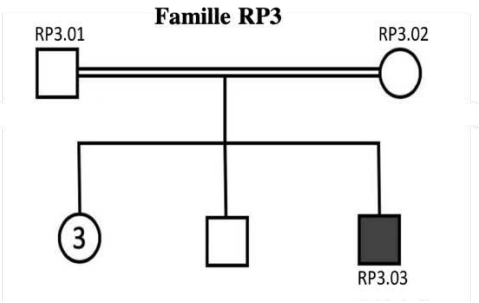


Figure 41 *: Arbre généalogique de la famille RP3.*

À l'âge de 18 ans, il a présenté des difficultés d'adaptation à l'obscurité. Le champ visuel a révélé une altération sévère avec une persistance d'une vision tubulaire dans les deux yeux à 21 ans (Figure 42B). Les tracés ERG scotopiques et photopiques étaient systématiquement altérés (figure 42A), indiquant un dysfonctionnement des photorécepteurs bâtonnets et cônes.

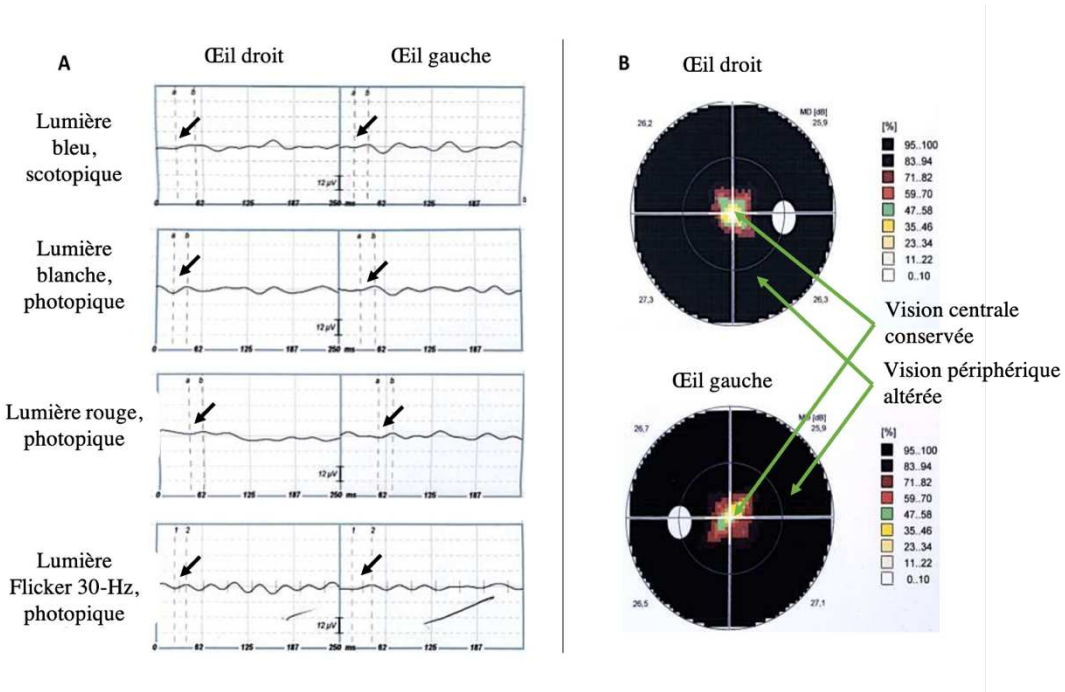


Figure 42 *: Examens ophtalmologiques du patient index RP3.03. A : ERG. B : Champ visuel.*

L'examen du fond d'œil a montré un aspect blanc grisâtre à la périphérie de la rétine et une papille légèrement pâle du côté temporal (Figure 43A). Le fond d'œil en autofluorescence a révélé un

anneau d'hyper-fluorescence discret entourant la macula et une grande zone d'hypoautofluorescence dans la rétine périphérique (figure 43B).

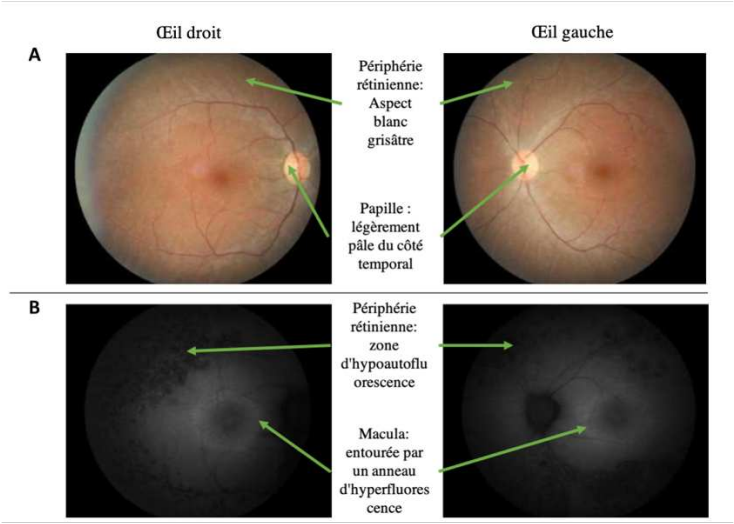


Figure 43 *: Examen du fond d'œil du patient index RP3.03.*
A : fond d'œil en couleur. B : fond d'œil en autofluorescence.

1-4) Famille RP5 : Le patient index (RP5.03) de la famille RP5 est un homme âgé de 39 ans, issu de parents consanguins cousins germains (Figure 44).

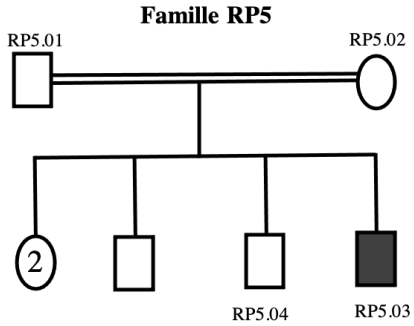


Figure 44 *: Arbre généalogique de la famille RP5.*

Lors de la première consultation à 32 ans, le patient présentait une acuité visuelle très faible limitée à la perception de la lumière des mouvements proches de la main, après une longue histoire de perte de vision progressive avec un âge de début estimé à 6 ans. L'examen du fond d'œil lors de la première consultation a montré une pâleur papillaire et des dépôts rétiniens diffus sous forme d'ostéoblastes (Figure 45).

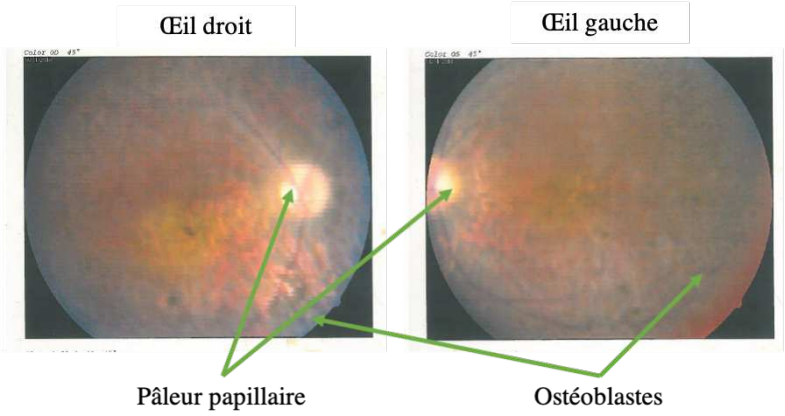


Figure 45 *: Examen du fond d'œil du patient index RP5.03.*

L'ERG réalisé à 35 ans, a montré un dysfonctionnement des deux types de photorécepteurs en ambiances scotopique et photopique (Figure 46).

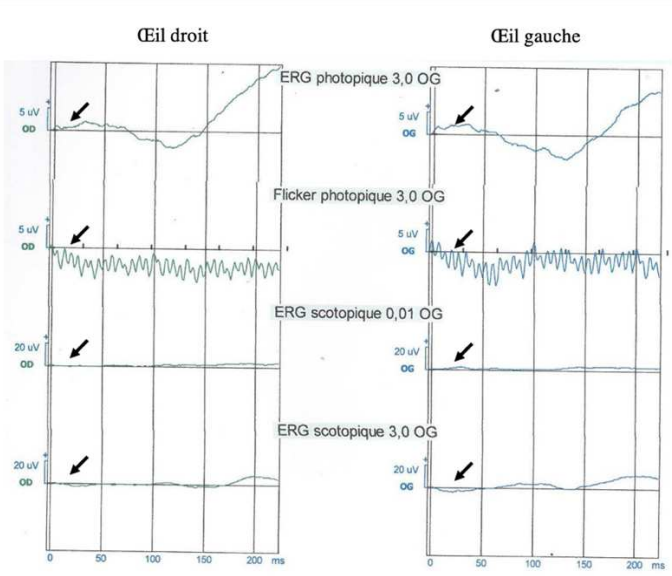


Figure 46 *: Examen d'éléctrorétinographie du patient index RP5.03.*

2) Résultats

Vu le grand nombre de gènes impliqués dans les rétinopathies, un séquençage entier de l'exome (WES) a été réalisé sur les ADN des cas index de ces 4 familles. La profondeur moyenne de séquençage sur les régions cibles était de 74X, assurant une profondeur de lecture suffisante pour analyser les variants trouvés. Pour sélectionner les variants candidats pathogènes, nous nous sommes concentrés dans un premier temps sur les gènes connus impliqués dans la RP, disponibles sur la base de données RetNet. Ensuite, les variants homozygotes et hétérozygotes composites faux-sens, non-sens, de décalage du cadre de lecture ou de site d'épissage avec des fréquences

alléliques < 0,01 dans les bases de données telles que le projet 1000 Genomes, gnomAD genomes et gnomAD exomes ont été examinés, car le pedigree des 4 familles suggérait une voie de transmission autosomique récessive.

Le tableau 7 résume les résultats trouvés chez les 4 familles, leurs fréquences alléliques dans les bases de données, et la prédiction de pathogénicité par les outils de prédiction.

Tableau 7 : Variants identifiés chez les cas index des 4 familles étudiées, leurs fréquences alléliques, et leurs prédictions de pathogénicité.

Famille	Gène	Variant	Changement en acide aminé	1000 Genomes	gnomAD exomes	gnomAD genomes	Polyphene2_	SIFT	Mutation Taster
RP1	*CRB1* Exon6	NM_001257966: c.1690G>T	Asp564Tyr	.	.	.	*Damaging*	*Damaging*	*Disease causing*
	CRB1 Exon6	NM_001257966: c.1913C>T	Ser638Leu	.	1.592e-05	.	*Damaging*	*Damaging*	*Disease causing*
RP2	*PDE6B* Intron 15	NM_000283: c.1920+2T>C		.	7.974e-06	.	.	.	*Disease causing*
RP3	*ABCA4* Exon 45	NM_000350: c.6148G>C	Val2050Leu	0.00279553	0.0030	0.00198	*Possibly damaging*	*tolerated*	*disease_ causing_*
	ABCA4 Exon 43	NM_000350: c.5908C>T	Leu1970Phe	0.00239617	0.0030	0.00296	*Damaging*	*Tolerated*	*disease_ causing_ automatic*
RP5	*TTLL5* Intron 3	NM_015072 : c.182-1G>T			0.000003993	.	.	.	*Disease causing*

2-1) Famille RP1

Les résultats de WES ont mis en évidence deux variants à l'état hétérozygote composite au niveau de l'exon 6 du gène *CRB1* (Tableau 7).

Le premier variant (c.1690G>T) correspond à une substitution qui cause un changement faux-sens de l'acide aspartique à la position 564 par la tyrosine (p.Asp564Tyr) (Tableau 7). Il est prédit comme étant pathogène par les différents logiciels de prédication SIFT, PolyPhen2, et Mutation Taster. Le deuxième variant (c.1913C>T) cause aussi un changement faux-sens de la Sérine à la position 638 par la Leucine (p.Ser638Leu), et est aussi prédit comme pathogène par les différents outils de prédiction (Tableau 7).

L'analyse de la ségrégation familiale a montré que le premier variant (c.1690G>T) est porté par le père (RP1.01) à l'état hétérozygote, et le deuxième c.1913C>T est porté à l'état hétérozygote par

la mère (RP1.02) (Figure 47). Ces deux variants sont retrouvés tous les deux chez la patiente index (RP1.03), alors que son frère (RP1.04) n'a hérité que du variant c.1690G>T de son père.

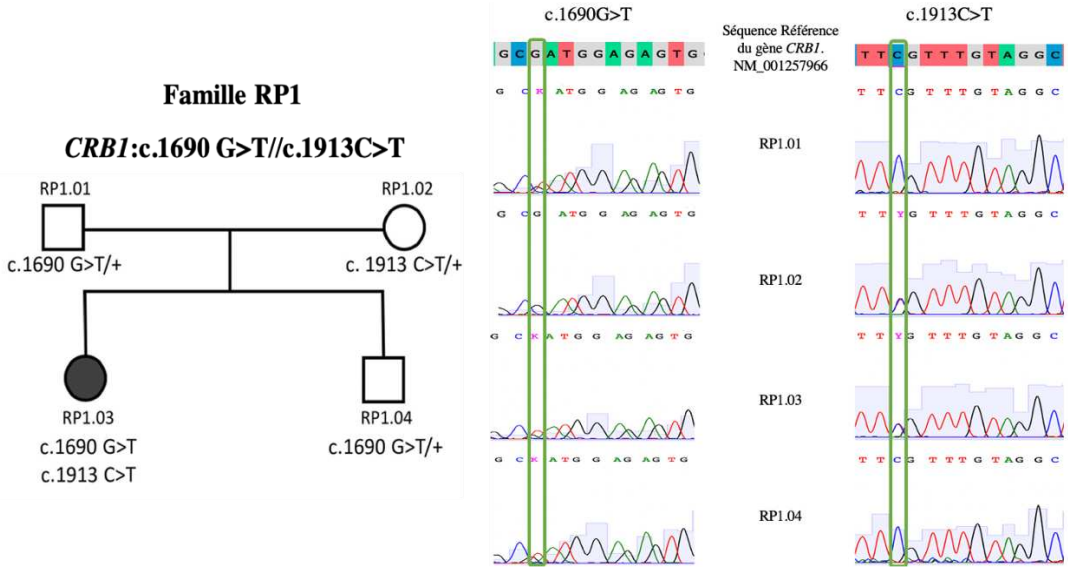


Figure 47 *: Ségrégation familiale des deux variants c.1690G>T// c.1913C>T chez les individus famille RP1.*

2-2) Famille RP2

Le WES a révélé un variant (c.1920+2T>C) homozygote au niveau de l'intron 15 du gène *PDE6B* (Tableau 7). Il est référencé avec une fréquence allélique inférieure à 1/1.000.000 dans la base de données gnomAD exomes, et est absent de 1000 Genomes et gnomAD genomes. Il est prédit comme pathogène par Mutation Taster et provoque une altération du site donneur d'épissage par l'outil « Human Splicing Finder v.4.3.2 » (http://www.umd.be/HSF/) (Figure 48).

Type	Interpretation
Broken WT Donor Site	Alteration of the WT Donor site, most probably affecting splicing

Algorithm/Matix	position	sequences	variation
HSF Donor site (matrix GT)	chr4:663185	- REF : GAGGTTGGT - ALT : GAGGCTGGT	85.5 > 58.36 => -31.74%

Type	Interpretation
Broken WT Donor Site	Alteration of the WT Donor site, most probably affecting splicing

Algorithm/Matix	position	sequences	variation
MaxEnt Donor site	chr4:663185	- REF : GAGGTTGGT - ALT : GAGGCTGGT	6.36 > -1.4 => -122.01%

Figure 48 *: Résultat de l'analyse de l'effet du variant intronique (c.1920+2T>C) de la famille RP2 par l'outil « Human Splicing Finder v.4.3.2 ».*

Le séquençage Sanger a montré que ce variant se trouve à l'état homozygote chez le patient index (RP2.03) et à l'état hétérozygote chez les parents (RP2.01 et RP2.02) (Figure 49). Pour les autres membres de la famille, l'ADN n'a pas été disponible.

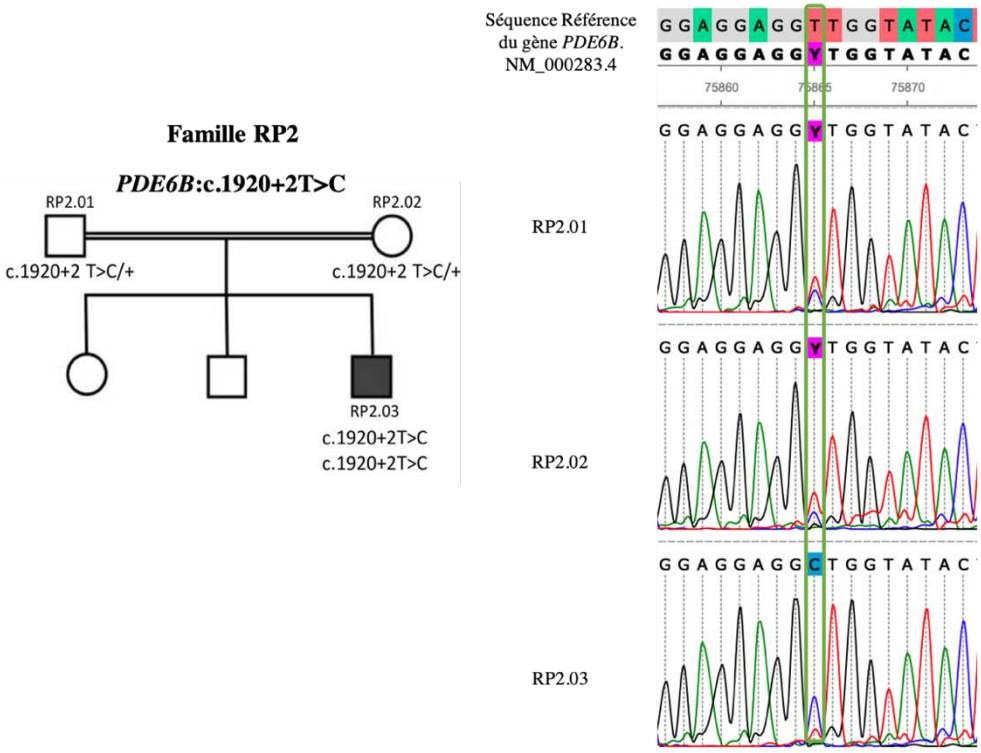


Figure 49 *: Ségrégation familiale du variant c.1920+2T>C chez les individus de la famille RP2.*

2-3) Famille RP3

L'analyse des résultats du WES effectué sur le patient indexe (RP3.03) a mis évidence deux variants c.5908C>T // c.6148G>C à l'état hétérozygote composite dans *ABCA4* (Tableau 7).

Le premier variant c.5908C>T est localisé dans l'exon 43, et provoque un changement faux-sens de Leucine en Phénylalanine à la position 1970 (p.Leu1970Phe). Le deuxième variant c.6148G>C se situe dans l'exon 45, et provoque un changement faux-sens de la Valine à la position 2050 par la Leucine (p.Val2050Leu).

Les deux variants identifiés (c.5908C>T et c.6148G>C) sont référencés respectivement avec des fréquences alléliques de 0.0028 et 0.0024 dans 1000 genomes, 0.003 dans gnomAD exomes et de 0.002 et 0.003 dans gnomAD genomes (Tableau 7). Les outils de prédictions ont fourni des interprétations contradictoires de la pathogénicité : Polyphene2 et Mutation Taster ont prédit « *Damaging* » et « *disease_causing_automatic* » respectivement, alors que SIFT les prédit comme « *Tolerated* ».

Le séquençage Sanger a montré que le premier variant c.5908C>T a été hérité du père (RP1.01), et le deuxième variant c.6148G>C a été hérité de la mère (RP1.02) (Figure 50). L'ADN des autres membres de la famille n'a pas été disponible.

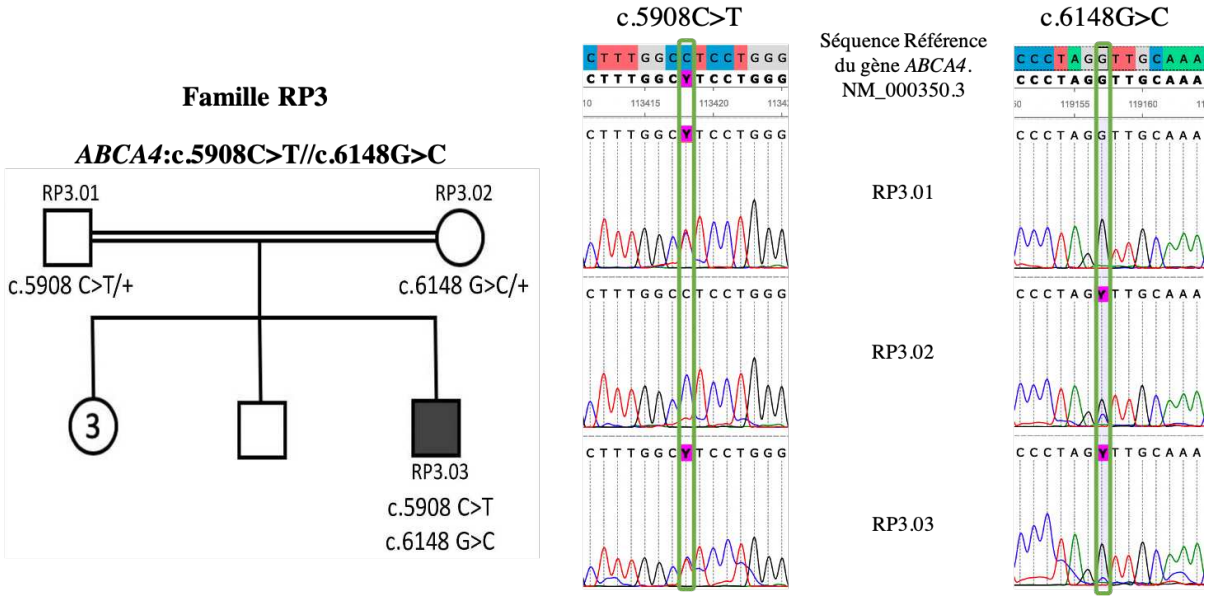


Figure 50 *: Ségrégation familiale des deux variants c.5908C>T// c.6138G>C chez les individus de la famille RP3.*

2-4) Famille RP5

Chez le patient index (RP5.03) de la famille RP5, le WES a révélé un variant (c.182-1G>T) homozygote dans l'intron 3 du gène *TTLL5* (Tableau 7). Ce variant est référencé avec une fréquence allélique inférieure à 4/1.000.000 dans gnomAD exomes et est absent de 1000 Genomes et gnomAD genomes (Tableau 11). Il est prédit comme pathogène par Mutation Taster (Tableau 11), et provoque une altération du site accepteur d'épissage par l'outil « Human Splicing Finder v.4.3.2 » (Figure 51).

Type	Interpretation
Broken WT Acceptor Site	Alteration of the WT Acceptor site, most probably affecting splicing

Algorithm/Matix	position	sequences	variation
MaxEnt Acceptor site	chr14:75681525	- REF : TTGATTCTGTTTTTCTTTAGAAC - ALT : TTGATTCTGTTTTTCTTTATAAC	10.15 > 1.55 => -84.73%

Type	Interpretation
Broken WT Acceptor Site	Alteration of the WT Acceptor site, most probably affecting splicing

Algorithm/Matix	position	sequences	variation
HSF Acceptor site (matrix AG)	chr14:75681533	- REF : GTTTTTCTTTAGAA - ALT : GTTTTTCTTTATAA	87.52 > 59.65 => -31.84%

Figure 51 *: Résultat de l'analyse de l'effet du variant intronique c.182-1G>T de la famille RP5 par l'outil « Human Splicing Finder v.4.3.2 ».*

Le séquençage Sanger a montré que le variant c.182-1G>T homozygote identifié chez le cas index (RP5.03), est présent à l'état hétérozygote chez les parents (RP5.01 et RP5.02), alors le frère sain du patient index (RP5.04) est hétérozygote pour ce variant (Figure 52). L'ADN des autres membres de la famille n'a pas été disponible.

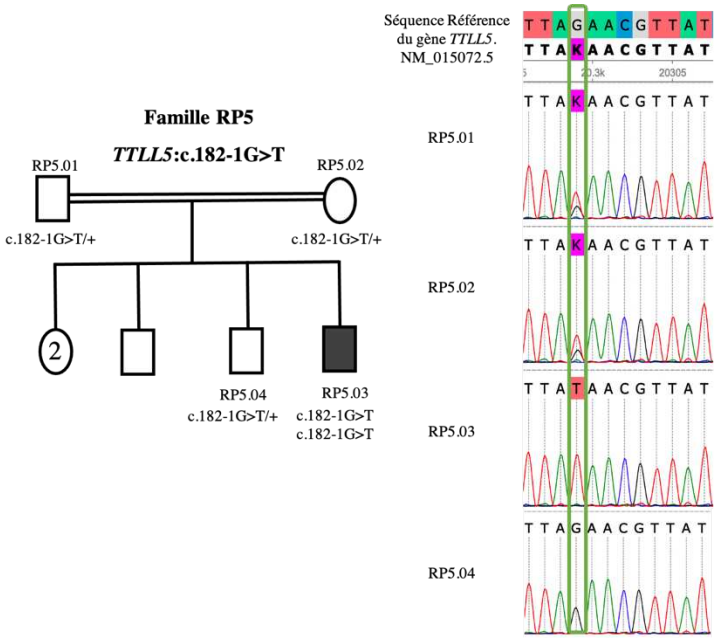


Figure 52 *: Ségrégation familiale du variant c.182-1G>T chez les individus de la famille RP5.*

3) Discussion

- **Famille RP1 : *CRB1*:c.1690G>T//c.1913C>T :**

Chez le patient index (RP1.03) de la famille RP1, diagnostiqué avec une RP, nous avons identifié les variants c.1690 G>T//c.1913C>T à l'état hétérozygote composite dans le gène *CRB1*.

Le gène *CRB1* (*Crumbs cell polarity complex component 1*), est situé sur le chromosome 1q31.3 et code pour une protéine transmembranaire de 1406 acides aminés majoritairement exprimée dans la rétine et le cerveau (den Hollander et al., 2004). Dans la rétine, elle est localisée dans la membrane limitante externe, qui est composée des complexes de jonctions adhérentes entre les segments internes des photorécepteurs et des cellules de Müller. La protéine codée joue un rôle important dans le maintien de la morphogenèse et de la polarité des photorécepteurs lors du développement de la rétine. Les patients présentant des variants pathogènes de *CRB1* présentent une désorganisation des couches distinctes de la rétine, avec une architecture qui ressemble à une rétine immature (den Hollander et al., 2004). Les variants récessifs de *CRB1* sont responsables de l'Amaurose Congénitale de Leber 8 (LCA8, OMIM : 613835) et de la rétinite pigmentaire 19 (RP19, OMIM : 600105).

Le variant c.1913C>T ; p.Ser638Leu du cas index RP1.03 n'a été décrit qu'une seule fois, à l'état homozygote chez un patient atteint de dystrophie rétinienne, dans une vaste étude de cohorte de 722 individus atteints de DRH (Carss et al., 2017).

Le deuxième variant c.1690G>T;p.Asp564Tyr a été décrit en Espagne (Corton et al., 2013; Sánchez-Alcudia et al., 2014; Vallespin et al., 2007), en particulier chez une grande famille consanguine avec deux sous-types cliniques différents. Le premier sous-type est lié à un phénotype RP avec une cécité nocturne et une acuité visuelle diminuée dès la petite enfance comme premiers symptômes, en plus de tracés d'électrorétinogramme (ERG) non enregistrables. Le deuxième sous-type est lié à un phénotype d'ACL, avec une atteinte de l'acuité visuelle enregistrée à l'âge de 1,5 an, un nystagmus et des tracés ERG non enregistrables (Sánchez-Alcudia et al., 2014). Les personnes atteintes de RP étaient associées respectivement aux variants p.**Asp564Tyr**//p.Ile1001Asn et p.Ile1001Asn//p.Tyr1161Cys, alors que les personnes atteintes d'ACL étaient associées au variant p.Cys896*//p.Ile1001Asn.

La patiente décrite dans ce travail (RP1.03) s'est présentée initialement à l'âge de 10 ans, avec une déficience visuelle, sans montrer de nystagmus, avec un tableau clinique similaire à la RP.

Ainsi, nous rapportons la première identification du variant *CRB1*:p.Asp564Tyr en dehors de l'Espagne, et la première description d'une famille marocaine RP avec des variants dans *CRB1*.

- **Famille RP2 : *PDE6B*:c.1920+2T>C**

Nous avons identifié le variant c.1920+2T>C homozygote dans *PDE6B*, chez un patient avec une RP, issu de parents consanguins.

Le gène *PDE6B* est situé sur le chromosome 4p16.3 et code la *Phosphodiesterase 6B*, une protéine de 3294 acides aminés majoritairement exprimée dans la rétine. Elle constitue la sous-unité β nécessaire à la formation de la Phosphodiestèrase qui catalyse la transformation du GMPc en GMP dans les cellules photorécepteurs de type bâtonnets (Verbakel et al., 2018). Ce processus est une étape clé de la cascade de la phototransduction dans la perception visuelle. Les variants de ce gène sont trouvés chez 2 à 5% des RP autosomiques récessives (RP40 ; OMIM : 613801), et rarement associés à une cécité nocturne congénitale stationnaire, sous le mode autosomique dominant (CSNBAD2 ; OMIM : 163500) (Zahid et al., 2018).

Le variant *PDE6B* :c.1920+2T>C que nous avons trouvé chez le patient (RP2.03) a été rapporté une fois chez une famille avec RP associée à une maculopathie en œil de bœuf (*bull's eye maculopathy*), avec des anomalies significatives de l'épithélium rétinien, étant survenue à l'âge de 20 ans (Neveling et al., 2012). Ce dernier patient présente un autre variant dans *PRPH2* (c.424C>T; p.R142W), qui contribue probablement à l'apparition de la dégénérescence maculaire (Neveling et al., 2012). Fait intéressant, notre patient (RP2.03) présentait également une dégénérescence maculaire avec Œdème Maculaire Cystoïde (CME) (Figure 40B), néanmoins, nous n'avons trouvé aucun autre variant qui pourrait expliquer cette observation. En effet, les anomalies maculaires sont fréquentes chez les patients atteints de RP et peuvent être trouvées jusqu'à 43,8 % des cas (Testa et al., 2014). Le CME peut survenir à n'importe quel stade de l'évolution de la RP, mais est moins fréquent dans les derniers stades du processus dégénératif (Makiyama et al., 2014; Sahel et al., 2010).

Ainsi, le patient décrit dans ce travail avec le variant *PDE6B*:c.1920+2T>C homozygote est le premier rapporté en Afrique du Nord, combinant des anomalies RP et CME.

- **Famille RP3 : *ABCA4*: c.6148G>C//c.5908C>T**

Chez le cas index (RP3.03) avec un diagnostic de RP, nous avons identifié deux variants c.6148G>C//c.5908C>T à l'état hétérozygote composite dans *ABCA4*.

Le gène *ABCA4* (*Atp-binding cassette, subfamily a, member 4*) est situé sur le chromosome 1p22.1 et code pour une protéine transmembranaire de 2273 acides aminés exprimée exclusivement dans les cellules photoréceptrices de type bâtonnets, et est localisée plus précisément au niveau des disques des segments externes de ces photorécepteurs. Cette protéine joue un rôle important au dans le cycle des rétinoïdes, en transportant le tout-transrétinal produit lors de la phototransduction, depuis le lumen des photorécepteurs vers le cytoplasme (H. Sun et al., 1999).

Cette étape permet ensuite l'isomérisation du tout-trans-rétinal en 11-cis-retinal, la forme active du chromophore responsable de l'absorption des photons de la lumière.

Les variants récessifs d'*ABCA4* engendrent une grande variabilité intra et interfamiliale, et causent diverses rétinopathies, notamment la maladie de Stargardt (STGD1 ; OMIM : 248200), les dystrophies cônes-bâtonnets (CRD3; OMIM : 604116) et la RP19 (OMIM : 601718). Bien que les deux maladies STGD et CRD soient caractérisées par des défauts progressifs bilatéraux du champ visuel central et de la vision des couleurs (Hamel, 2007; Schulz et al., 2017), la vision centrale a été conservée chez ce patient, une constatation typique de la RP.

Les deux variants que nous avons identifié dans *ABCA4* ont été décrits dans la maladie de STGD (Schulz et al., 2017), la CRD (Thiadens et al., 2012) et la RP (Jespersgaard et al., 2019), et peuvent être trouver à l'état homozygote ou hétérozygote composite avec d'autres variants, mais ils n'ont jamais été rapportés ensemble chez un même individu.

Dans une étude danoise incluant 677 individus diagnostiqués avec des DRH (Jespersgaard et al., 2019), deux patients avec un phénotype RP portaient le variant c.5908C>T à l'état hétérozygote, qui de fait a été assignée comme variant pathogène selon les recommandations du collège American de la génétique médicale et de génomique (ACMG pour *American College of Medical Genetics and Genomics)*. Dans une autre étude incluant 335 patients atteints de la maladie de STGD, les deux variants ont été prédits comme probablement pathogènes, en utilisant les recommandations de l'ACMG et des normes de l'Association de la pathologie moléculaire et de la pratique clinique (*Association for Molecular Pathology and Clinical Practice standards and guidelines*) (Schulz et al., 2017). De plus, une étude a montré que le variant c.5908C>T réduit la capacité de liaison de l'ATP, ainsi que l'expression de la protéine mutée dans les cellules HEK293T (Shroyer et al., 2001). De même, le variant c.6148G>C était responsable de la réduction des amplitudes ERG et d'anomalies mineures du fond d'œil (Poloschek et al., 2010). Les auteurs ont suggéré que ce variant dans son statut hétérozygote peut réduire la fonction maculaire.

Ainsi, cette étude combinant les deux variants de *ABCA4* chez une famille marocaine avec RP19 est unique et suggère que chaque variant en lui-même n'est pas pathogène, car les parents du cas index étaient indemnes.

- **Famille RP5 : *TTLL5*: c.182-1G>T**

Nous avons identifié le variant c.182-1G>T homozygote dans *TTLL5*, chez le cas index (RP5.03) de la famille RP5.

Le gène *TTLL5* (*Tubulin tyrosine ligase-like family, member 5*) est situé sur le chromosome 14q24.3 et code pour une protéine de 1281 acides aminés exprimée dans le cerveau, les testicules, et la rétine. Dans la rétine, elle est majoritairement exprimée dans les photorécepteurs de type

cônes et en de moindres quantités dans les photorécepteurs de type bâtonnets (Sergouniotis et al., 2014). La protéine TTLL5 est impliquée dans la polyglutamylation, une modification post-traductionnelle consistant en l'ajout d'acides glutamiques à un résidu glutamate sur des protéines ciblées dans le cil primaire (Smirnov et al., 2021). Récemment, une étude a mis en évidence que TTLL5 est responsable de la glutamylation de la protèine RPGR (Retinitis pigmentosa GTPase regulator) (X. Sun et al., 2016), une protéine impliquée dans les dystrophies rétiniennes liée à l'X. De fait, il a été suggéré que l'absence de la glutamylation de RPGR peut expliquer le mécanisme pathogène lié aux variants de *TTLL5* (X. Sun et al., 2016).

Le gène *TTLL5* a été décrit pour la première fois en 2014, chez quatre familles avec un phénotype de dystrophie cône-bâtonnets (DCB) (Sergouniotis et al., 2014). Depuis, d'autres études ont décrit plusieurs variants dans ce gène, chez quelques 20 familles avec la DCB (Bedoni et al., 2016; Dias et al., 2017; Méjécase et al., 2020; Patel et al., 2018; Zampaglione et al., 2020).

Parmi les familles déjà décrites, le variant c.182–3_182–1delinsAA homozygote dans l'intron 3 (Dias et al., 2017), est prédit pour altérer le même site accepteur d'épissage que le variant trouvé dans notre étude (c.182-1G>T) (Dias et al., 2017).

Les familles *TTLL5* ont été liées à un phénotype de DCB, avec une atteinte simultanée des photorécepteurs bâtonnets et cônes, ou seulement des cônes. De plus, les patients décrits présentaient généralement une altération de la vision de couleur, une photophobie, et une préservation de la périphérie rétinienne en fond d'œil (Dias et al., 2017; Smirnov et al., 2021). Le diagnostic clinique a été orienté vers une DCB en faveur d'une RP, depuis que certains patients ont montré une atteinte confinée aux cônes, en plus de la présence d'une déficience de vision de couleur et de la photophobie. Contrairement aux DCB, les RP se présentent avec une atteinte préférentielle des bâtonnets, suivi d'une atteinte plus tardive des cônes, et lorsque les patients sont examinés à un stade tardif, le diagnostic différentiel entre DCB et RP peut devenir difficile (Hamel, 2006; Hamel, 2007).

Le premier examen d'ERG réalisé pour notre patient a eu lieu à l'âge de 35 ans, et a montré une dysfonction des deux types de photorécepteurs, en plus de l'atteinte de la périphérie rétinienne, qui témoigne du stade évolué de la maladie, et l'absence d'un test de vison de couleur, a fait que notre patient a été diagnostiqué d'une manière tardive. Ceci étant, le WES s'est avéré un outil puissant pour orienter et corriger le diagnostic de cette pathologie héréditaire.

Dans cette étude, nous décrivons un nouveau variant de *TTLL5* chez une famille marocaine avec une DCB.

4) Conclusion :

La présente étude, a montré l'implication des gènes *CRB1*, *PDE6B*, *ABCA4*, *TTLL5* dans la survenue de la RP au Maroc. De plus, les patients RP avec des variants au niveau du gène *PDE6B* peuvent présenter un œdème maculaire cystoïde au niveau du fond d'œil. Les familles présentées dans ce travail, représentent les premières familles avec RP décrites au Maroc.

Chapitre III : Dystrophies rétiniennes et neuropathies optiques héréditaires en Afrique du Nord : spectres cliniques et génotypiques.

Les troubles héréditaires affectant la rétine et le nerf optique englobent deux grands groupes de maladies hétérogènes responsables d'une déficience visuelle, et dans certains cas de cécité irréversible. Ils sont causés par de nombreux variants de multiples gènes et avec tous les modes de transmission possibles : autosomique dominant (AD), autosomique récessive (AR), liée à l'X ou encore mitochondrial.

Les études sur de grandes cohortes avec des dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH) ou des neuropathies optiques héréditaires (NOH), définissant le spectre des gènes et variants causals n'ont pour l'instant jamais été entreprises au Maroc. En effet, les individus marocains génétiquement caractérisés ne concernent que des rapports de cas (Aboussair et al., 2010; Bouzidi et al., 2021), faisant partie de cohortes caractérisées dans d'autres pays, principalement en Europe (Coppieters et al., 2010; Hanein et al., 2004). Toutefois, de rares études réalisées en Israël sur des cohortes contenant des marocains juifs ont été publiées (Bandah-Rozenfeld, Littink, et al., 2010; Bandah-Rozenfeld, Mizrahi-Meissonnier, et al., 2010; Beryozkin et al., 2015). Il en est de même pour les autres pays d'Afrique du Nord, sauf pour la Tunisie, pays pour lequel deux études ont été réalisées sur 48 familles avec des DRH (Habibi et al., 2016, 2020). Par ailleurs, certaines études menées sur des syndromes spécifiques, tels que le syndrome d'Usher en Algérie (Abdi et al., 2016), le syndrome de Bardet-Biedl en Tunisie (M′hamdi et al., 2014; Smaoui et al., 2006) et le syndrome de Sjogren-Larsson en Égypte (Abdel-Hamid et al., 2019) ont été publiées.

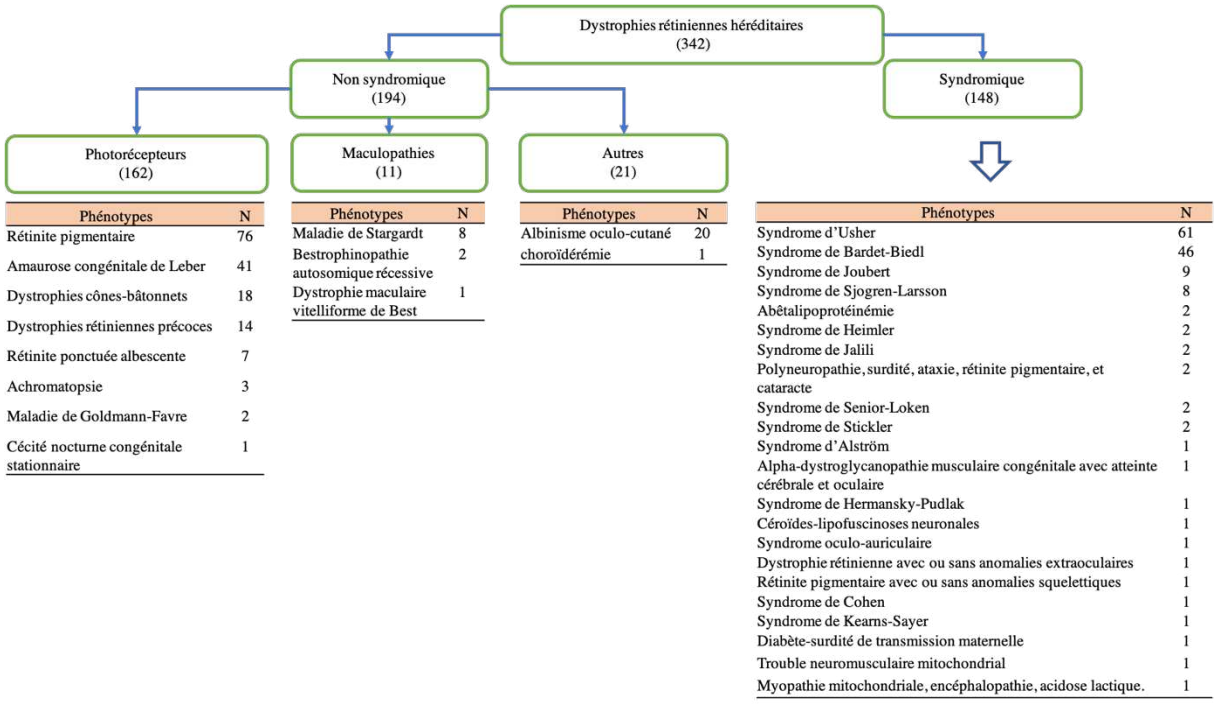
Dans le but d'approfondir nos connaissances sur les études menées en Afrique du Nord en relation avec le spectre de phénotypes et de génotypes des DRH et NOH, que ce soit syndromique ou non syndromique, nous avons mené une recherche exhaustive de la littérature, afin d'identifier toutes les familles rapportées jusqu'à présent avec des DRH ou NOH.

Dans ce chapitre, nous présentons les résultats cliniques et génétiques de 413 familles Africaines du Nord avec des DRH et NOH rapportées dans la littérature, et discutons la fréquence des pathologies et des variants présentant un effet fondateur. Ce travail, a fait l'objet d'une revue publiée dans **Orphanet Journal of Rare Diseases** (Annexe 7) :

Aymane Bouzidi, Hicham Charoute, Majida Charif, Ghita Amalou, Mostafa Kandil, Abdelhamid Barakat and Guy Lenaers. **Clinical and genetic spectrums of 413 North African families with inherited retinal dystrophies and optic neuropathies.** Orphanet J Rare Dis. 2022 May 12;17(1):197. doi: 10.1186/s13023-022-02340-7. PMID: 35551639; PMCID: PMC9097391.

1) Dystrophies rétiniennes héréditaires en Afrique du Nord

Dans la littérature, 342 familles originaires d'Afrique du Nord ont été rapportées avec des DRH et chez lesquelles les gènes et les variants pathogènes ont été identifiés. Les cas non syndromiques (NS) sont plus nombreux, avec 194 familles (56,7%), alors que des syndromes (S) ont été identifiés chez 148 familles (43,3%), avec plus de 22 syndromes décrits (Figure 53).



Phénotypes	N
Rétinite pigmentaire	76
Amaurose congénitale de Leber	41
Dystrophies cônes-bâtonnets	18
Dystrophies rétiniennes précoces	14
Rétinite ponctuée albescente	7
Achromatopsie	3
Maladie de Goldmann-Favre	2
Cécité nocturne congénitale stationnaire	1

Phénotypes	N
Maladie de Stargardt	8
Bestrophinopathie autosomique récessive	2
Dystrophie maculaire vitelliforme de Best	1

Phénotypes	N
Albinisme oculo-cutané	20
choroïdérémie	1

Phénotypes	N
Syndrome d'Usher	61
Syndrome de Bardet-Biedl	46
Syndrome de Joubert	9
Syndrome de Sjogren-Larsson	8
Abêtalipoprotéinémie	2
Syndrome de Heimler	2
Syndrome de Jalili	2
Polyneuropathie, surdité, ataxie, rétinite pigmentaire, et cataracte	2
Syndrome de Senior-Loken	2
Syndrome de Stickler	2
Syndrome d'Alström	1
Alpha-dystroglycanopathie musculaire congénitale avec atteinte cérébrale et oculaire	1
Syndrome de Hermansky-Pudlak	1
Céroïdes-lipofuscinoses neuronales	1
Syndrome oculo-auriculaire	1
Dystrophie rétinienne avec ou sans anomalies extraoculaires	1
Rétinite pigmentaire avec ou sans anomalies squelettiques	1
Syndrome de Cohen	1
Syndrome de Kearns-Sayer	1
Diabète-surdité de transmission maternelle	1
Trouble neuromusculaire mitochondrial	1
Myopathie mitochondriale, encéphalopathie, acidose lactique.	1

Figure 53 *: Distribution des phénotypes DRH au sein de la population Africaine du Nord.*

1-1) Dystrophies rétiniennes héréditaires non syndromiques en Afrique du Nord

Les dystrophies rétiniennes héréditaires non syndromiques (DRH-NS) sont rapportées chez 194 familles originaires d'Afrique du Nord dans la littérature. La répartition de ces 194 familles selon l'origine géographique montre que les marocains (71) et les tunisiens (73) sont les plus représentés (Tableau 8), alors que les algériens (14), les libyens (4) et les égyptiens (4) sont moins bien caractérisés. Certaines familles sont qualifiées de « métisses » (11), et sont caractérisées par l'union des parents avec des origines géographiques différentes. De plus, certaines familles sont décrites avec une origine géographique d'Africain du Nord (17), sans préciser le pays d'origine exact.

Tableau 8 : Distribution des 194 familles Africaines du Nord avec des DRH-NS, en fonction de leurs origines géographiques et des sous-types de DRH identifiés.

	Maroc			Algérie	Tunisie			Libye	Égypte		Afrique du Nord (Origine exacte non précisée)		
Maladies de DRH-NS	Marocain	Marocain Juif	Métisse	Algérien	Tunisien	Tunisien Juifs	Métisse	Libyen Juif	Égyptien	Métisse	Africain du Nord	Africain du Nord Juif	Métisse
Rétinite pigmentaire	10	22	2	2	25	1	2	2		1	7	1	1
Amaurose congénitale de Leber	8	1	3	9	10	3			2		4	1	
Dystrophies cônes-bâtonnets	4	1		1	6				2		4		
Dystrophies rétiniennes précoces		2			11	1							
Rétinite ponctuée albescente	6			1									
Achromatopsie					3								
Maladie de Goldman-Favre	2												
Cécité nocturne congénitale stationnaire					1								
Maladie de Stargardt					8								
Bestrophinopathie autosomique récessive					2								
Dystrophie maculaire vitelliforme de Best					1								
Albinisme oculo-cutané	2	13	2	1				2					
Choroïdérémie					1								

Métisse : Maroc/Belgique, Maroc/Tunisie, Maroc/France, Maroc/Libye, Afrique du Nord/Turquie, Tunisie/Iraq.

Au sein des DRH-NS rencontrées chez ces 194 familles, on dénombre 13 sous-types classés en trois catégories : maladies de photorécepteurs, maculopathies et autres (Figure 54).



Figure 54 *: Distribution des phénotypes DRH-NS trouvés au sein de la population Africaine du Nord.*

Le premier groupe caractérisé par un dysfonctionnement des photorécepteurs est le plus fréquent (83,5%); il est représenté par deux maladies majeures, la rétinite pigmentaire (46,9%) et l'amaurose congénitale de Leber (25,3%), alors que les autres maladies sont présentes avec des fréquences faibles, allant de 0,6% pour la cécité nocturne congénitale stationnaire, jusqu'à 11,1% pour les dystrophies des cônes et cônes-bâtonnets.

Le deuxième groupe représenté par les maculopathies est moins fréquent, avec 5,7% des familles rapportées avec une DRH-NS. La maladie de Stargardt est la plus fréquente avec 72,7%, la Bestrophinopathie autosomique récessive et la dystrophie maculaire vitelliforme de Best représentant respectivement 18,2% et 9,1%.

Le troisième groupe qualifié de « autres » représente 10,8 % des DRH-NS, et comprend deux sous-types, l'albinisme oculo-cutané décrit chez 20 familles, et la choroïdérémie chez une seule famille.

Dans les 13 sous-types de DRH-NS de ces 194 familles, des variants dans 47 gènes différents ont été identifiés. Ces variants ont été trouvés à l'état homozygote chez 160 familles (82,5%) et à l'état hétérozygote composite chez 21 familles (10,8%). Ces deux types de transmission témoignent d'un mode de transmission autosomique récessif (AR) prédominant (93,3%). Les variants

hétérozygotes responsables de formes autosomiques dominantes (AD) n'ont été identifiés que chez 3 familles, et le mode de transmission liée à l'X n'a été rapporté que chez une seule famille.

La grande prédominance du mode AR au sein des familles Africaines du Nord avec des DRH-NS, se justifie par le taux élevé de consanguinité dans ces familles. En effet, 71,4% des familles dont les liens de parenté ont été recherchés sont consanguines.

1-1-1) Rétinite pigmentaire en Afrique du Nord

La RP est la DRH-NS la plus fréquente en Afrique du Nord, avec 76 familles rapportées avec une origine géographique comme suit ; Algérie (2), Maroc (32), Tunisie (28), Libye (2), Égypte (1), Afrique du Nord (8), et 3 familles métisses (Tableau 8). Ces familles peuvent être redivisées en deux groupes : Africains du Nord juifs et Africains du Nord non juifs.

Le groupe le plus fréquent correspond à 45 familles non juives ; il est caractérisé par une forte hétérogénéité génétique, avec des variants dans 20 différents gènes (Figure 55). Parmi ceux-ci, 5 sont responsables de 53,3% des RP dans ce groupe ; *MERTK* (8/45), *PDE6B* (5/45), *CERKL* (4/45), *RP1* (4/45) et *CRB1* (3/45). Les autres gènes n'ont été rapportés qu'une ou deux fois (Figure 36). Au sein du gène *MERTK*, un variant (c.2189+1G>T) homozygote a été identifié chez 4 des 8 familles, suggérant un effet fondateur chez la population Africaine du Nord non juive (Audo et al., 2018). Un deuxième variant au niveau du gène *CERKL* (c.1133+3_1133+6delAAGT) pourrait également résulter d'un effet fondateur, car il a été trouvé chez 4 familles tunisiennes non apparentées de la même zone géographique, partageant une région d'homozygotie de 5,7 cM (Habibi et al., 2016).

Au sein de la population juive, 31 familles étaient originaires d'Afrique du Nord, parmi lesquelles 22 familles originaires du Maroc (Tableau 8). Ce groupe est caractérisé par une faible hétérogénéité génétique, avec seulement 7 gènes impliqués (Figure 55). Parmi ceux-ci, les gènes *FAM161A* et *EYS* ont été trouvés respectivement chez 18 et 7 familles, correspondant ainsi à 80,6% des familles de ce groupe.

Chez les 18 familles avec des variants de *FAM161A* (Figure 36), un variant à effet fondateur (p.Thr452SerfsTer3) a été trouvé à l'état homozygote chez 13 familles marocaines juives. De même, chez les 7 familles avec des variants de *EYS*, le variant p.Thr135LeufsTer7 a été trouvé à l'état homozygote chez 5 familles marocaines juives (Bandah-Rozenfeld, Mizrahi-Meissonnier, et al., 2010; Beryozkin et al., 2015).

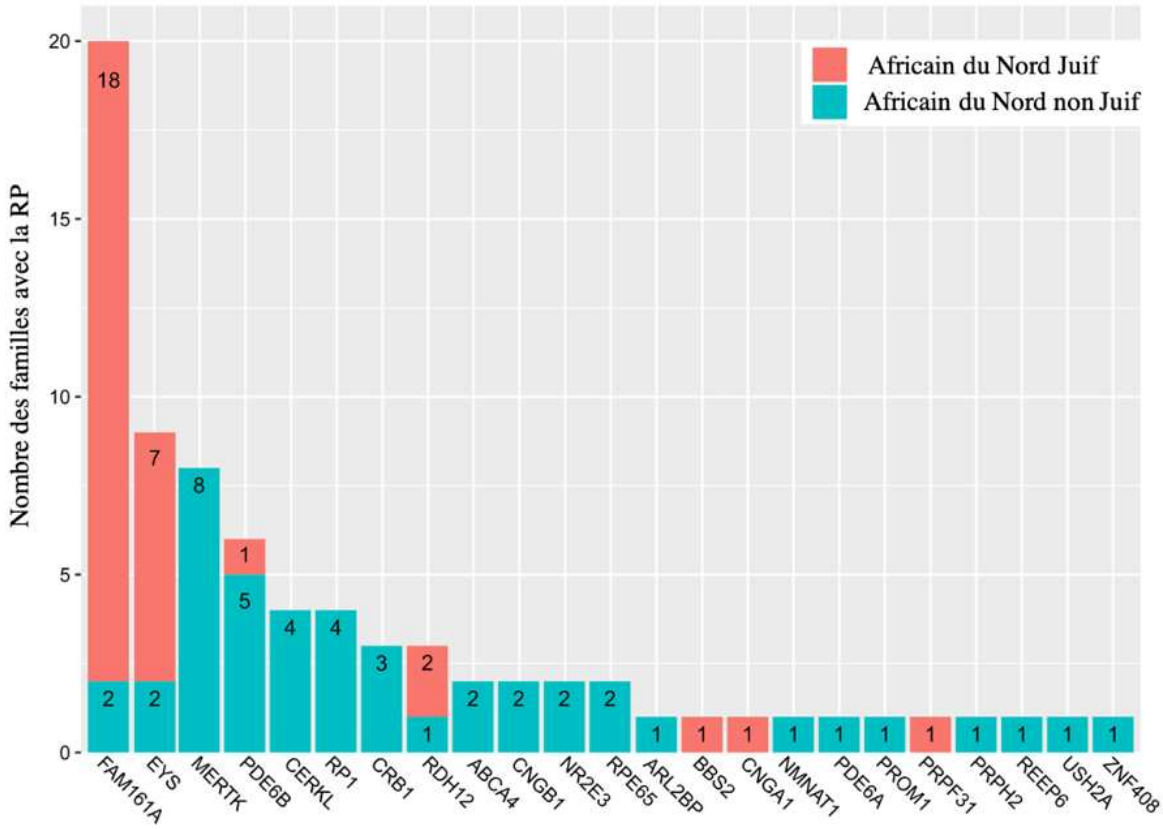


Figure 55 *: Distribution des gènes trouvés au sein des RP d'Afrique du Nord.*

1-1-2) Amaurose Congénitale de Leber en Afrique du Nord

L'Amaurose Congénitale de Leber (ACL) est la deuxième pathologie la plus fréquente des DRH-NS en Afrique du Nord (Tableau 8), avec 41 familles identifiées. La répartition de ces familles en fonction de leurs origines géographiques est comme suit : Maroc (9), Algérie (9), Tunisie (13), Égypte (2), Afrique du Nord (5) et 3 familles métisses (Maroc/Belgique). Des variants pathogènes dans 12 gènes ont été identifiés (Figure 56), le gène *GUCY2D* étant le plus fréquent et a été identifié chez 19 familles.

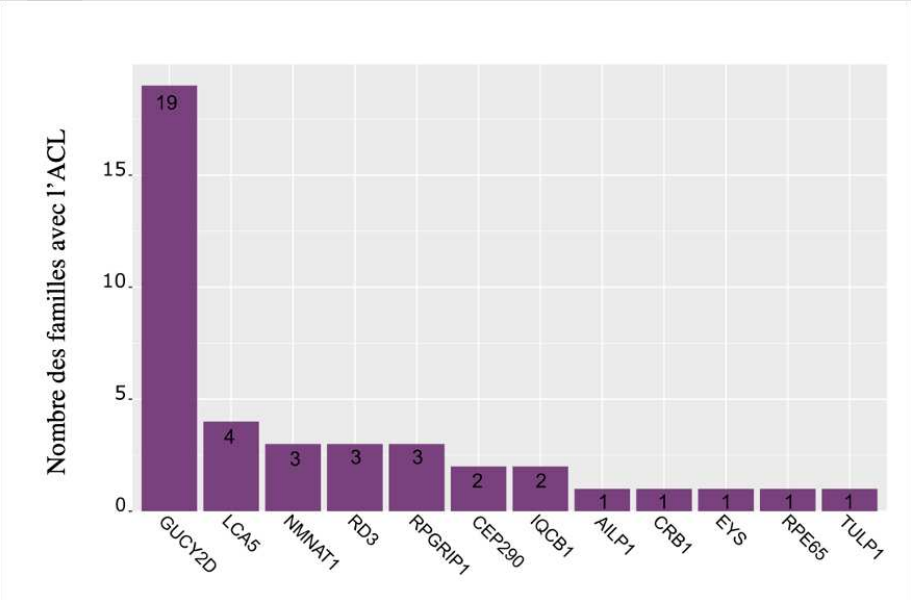


Figure 56 *: Distribution des gènes trouvés chez la population Africaine du Nord avec l'ACL.*

Les variants de *GUCY2D* ont été identifiés pour la première fois chez des individus ACL appartenant à 8 familles consanguines Africaines du Nord (Camuzat et al., 1995, 1996). Fait intéressant, des études menées sur une grande cohorte française d'ACL, ont révélé que la majorité des familles présentant des variants de *GUYCY2D* sont originaires d'Afrique du Nord (Hanein et al., 2004; Perrault et al., 2000) . À cet égard, un variant (p.Pro130LeufsTer36) identifié est responsable de 42,1 % des cas porteurs d'un variant *GUCY2D* et de 19,5% des familles avec une ACL. Ce variant probablement lié à un effet fondateur a été trouvé à l'état homozygote chez 7 familles consanguines (Perrault et al., 2000). Un autre variant de *GUCY2D* (p.Phe565Ser) a été trouvé à l'état homozygote dans 3 familles algériennes et une famille métisse (maroco-belge).

1-2) Dystrophies rétiniennes héréditaires syndromiques en Afrique du Nord

Les dystrophies rétiniennes héréditaires syndromiques (DRH-S) sont rapportées chez 148 familles originaires d'Afrique du Nord dans la littérature. La répartition des familles en fonction de leurs origines géographiques est comme suit ; Maroc (21), Algérie (33), Tunisie (53), Libye (2), Égypte (18), Afrique du Nord (19), et 2 familles métisses (Maroc/Algérie, Maroc/Tunisie) (Tableau 9). Au sein de ces familles, le taux de consanguinité est de 84,4%, et des variants homozygotes ont été trouvés chez 88,2% des cas.

Tableau 9 : Distribution des 148 familles Africaines du Nord avec des DRH-S, en fonction de leurs origines géographiques et des syndromes identifiés.

Maladies de DRH-S	Maroc			Algérie		Tunis		Libye	Égypte	Afrique du Nord (Origine exacte non précisée)	
	Marocain	Marocain Juif	Métisse	Algérien	Algérien Juif	Tunisien	Tunisien Juif	Libyen	Égyptien	Africain du Nord	Africain du Nord Juif
Syndrome d'Usher	2	10	2	24	1	13	3			2	4
Syndrome de Bardet-Biedl	2			4		28				12	
Syndrome de Joubert	1								8		
Syndrome de Sjogren-Larsson									8		
Autres	6			4		9		2	2	1	

Métisse : Maroc/ Algérie, Maroc/ Tunisie.

Chez ces 148 familles, 22 syndromes différents ont été décrits (Figure 57). Ces syndromes sont majoritairement représentés par 2 ciliopathies ; le syndrome d'Usher et le syndrome de Bardet-Biedl, représentant respectivement 41,2 et 31,1% des familles rapportées.

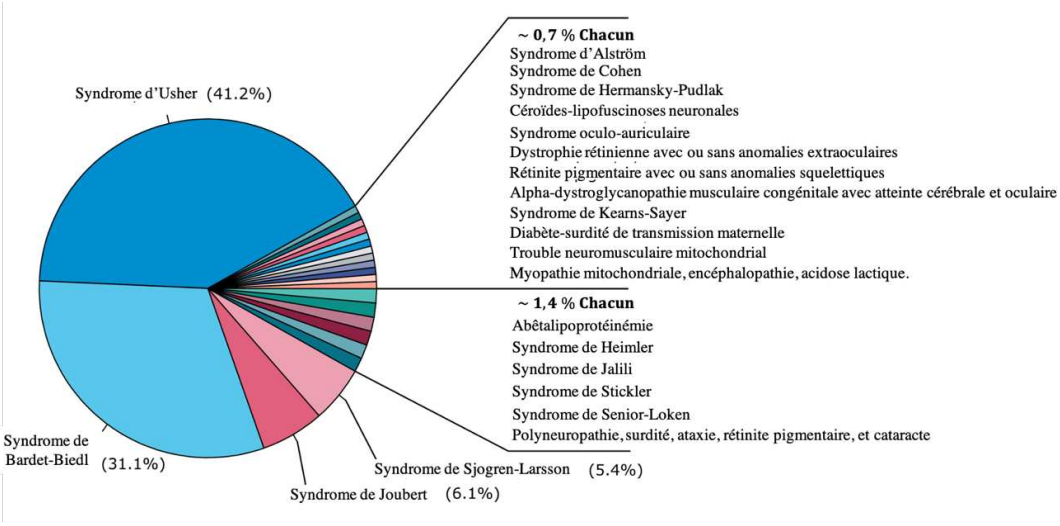


***Figure 57** : Distribution des DRH-S identifiées au sein de la population Africaine du Nord.*

1-2-1) Syndrome d'Usher en Afrique du Nord

Le syndrome d'Usher (USH) est le syndrome le plus fréquent en Afrique du Nord parmi les DRH-S, avec 61 familles identifiées et un taux de consanguinité de 77,3%. Toutefois, ce nombre pourrait être sous-estimé car les individus n'ont pas systématiquement accès à des examens ophtalmologiques et audiologiques pour confirmer le diagnostic d'USH. La distribution des familles en fonction du type d'USH est prédominée par USH type 1, représentant 82% des familles identifiées, et lié à des variants des gènes *MYO7A* (34), *CDH23* (6), *USH1G* (4), *PCDH15* (3) et *USH1C* (3). L'USH type 2 n'a été identifié que chez 11 familles, avec des variants des gènes *USH2A* (8) et *ADGRV1* (3) (Figure 58).

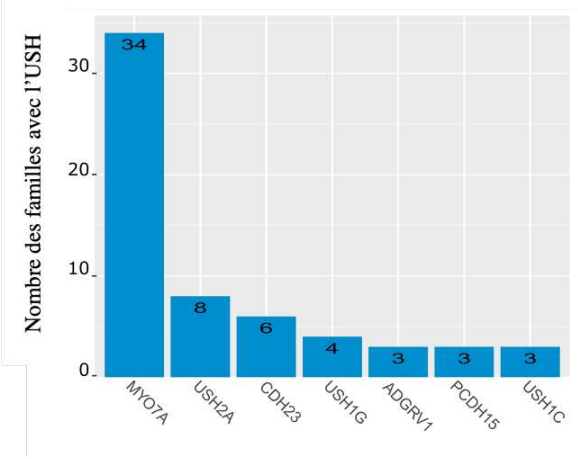


Figure 58 *: Distribution des gènes trouvés dans le syndrome d'Usher.*

Dans le gène *MYO7A*, 4 variants ont été trouvés, dont deux spécifiques aux familles juives et deux aux familles non juives ; ils sont distribués comme suit : chez les familles non juives, le premier variant (c.2283-1G>T) a été trouvé chez 6 familles, 4 algériennes, 1 marocaine et 1 tunisienne. Le deuxième variant (c.470+1G>A) a été retrouvé chez 4 familles, 2 algériennes et 2 tunisiennes (Abdi et al., 2016; Adato et al., 1997; Ben-Rebeh et al., 2016; Jaijo et al., 2006; Riahi et al., 2015; Roux, 2006; Talbi et al., 2018). Au sein des familles juives, le premier variant (p.Ala826Thr) a été décrit chez 8 familles: 5 marocaines, 2 algériennes et 1 Africaine du Nord, tandis que le deuxième variant (p.Gln2119_Lys2215del) a été identifié chez 3 familles, 2 Africaines du Nord et 1 tunisienne (Adato et al., 1997; Khalaileh et al., 2018; Khateb et al., 2016). Ensemble, ces 2 variants fréquents reflètent un effet fondateur probable dans ces zones géographiques proches.

1-2-2) Syndrome de Bardet-Biedl en Afrique du Nord

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) est le deuxième syndrome fréquent des DRH-S en Afrique du Nord, avec 46 familles identifiées. La plupart des familles identifiées sont originaires de Tunisie (28), suivie d'Afrique du Nord (12), d'Algérie (4) et du Maroc (2) (Tableau 9). Les familles BBS

présentent des variants dans 9 gènes différents, dont 3 fréquents : *BBS1* chez 10 familles, *BBS2* et *BBS5* chez 8 familles chacun (Figure 59).

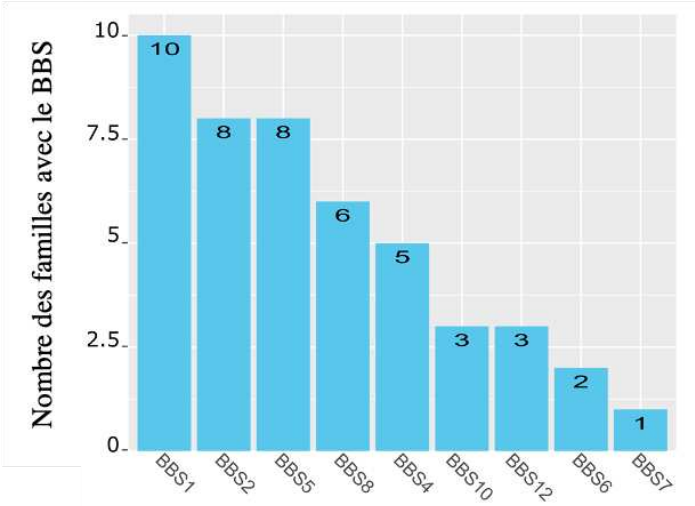
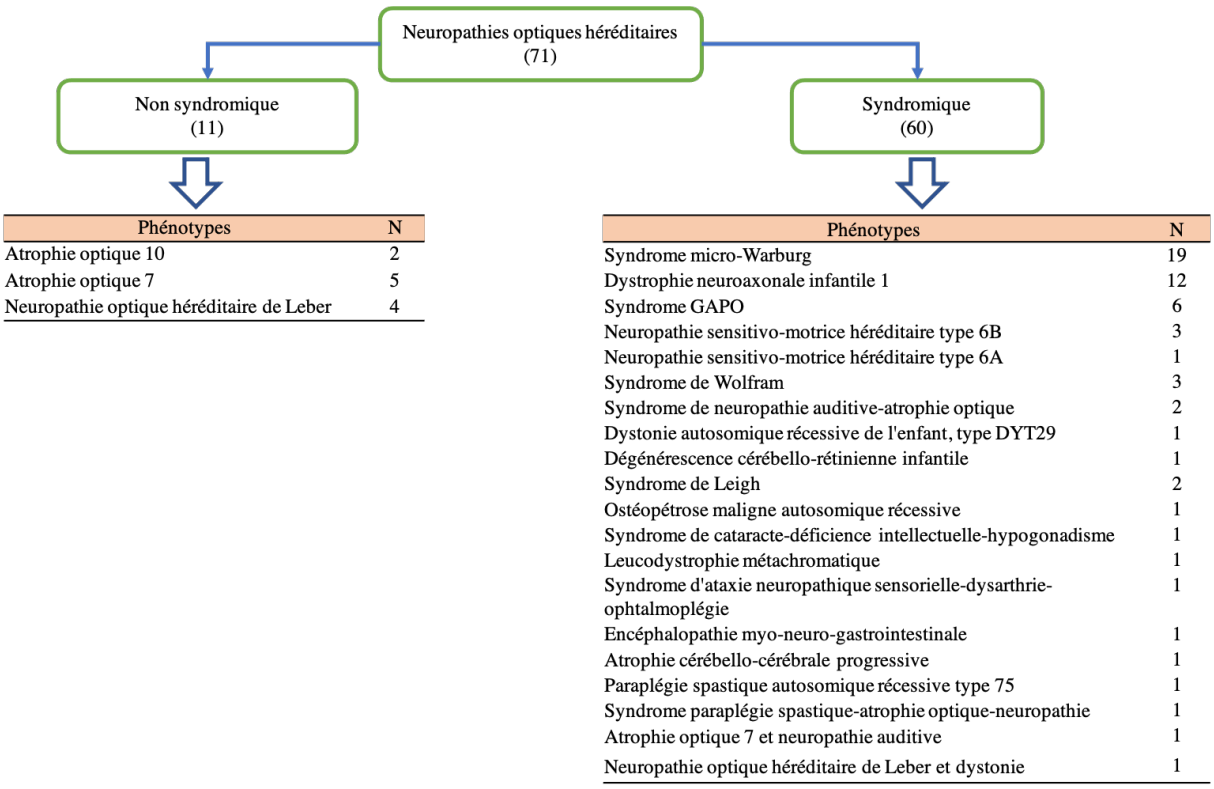


Figure 59 *: Distribution des gènes trouvés dans le syndrome de Bardet-Biedl.*

Des études réalisées à travers le monde sur des cohortes multiethniques ont montré que *BBS1* est le gène le plus fréquemment muté et représente entre 23,2 à 33,6% de toutes les familles BBS (Beales et al., 2003; Chen et al., 2011; Muller et al., 2010). De plus, un variant (p.Met390Arg) de *BBS1* identifié chez les populations caucasiennes, est retrouvé chez 73,3-82,6% des familles BBS1 ; toutefois, ce variant n'a été identifié que chez une seule famille tunisienne en Afrique du Nord. En revanche, chez la population Africaine du Nord, les gènes *BBS2* et *BBS8* apparaissent plus fréquemment mutés par rapport aux autres populations mondiales (Chen et al., 2011; Janssen et al., 2011; Muller et al., 2010; Stoetzel et al., 2006). Dans ce sens, le variant (p.Arg189Ter) de *BBS8* et le variant (c.459+1G>A) de *BBS2* ont été identifiés respectivement chez 5 et 3 familles.

2) Neuropathies optiques héréditaires en Afrique du Nord

Les neuropathies optiques héréditaires (NOH) sont beaucoup moins fréquentes que les DRH en Afrique du Nord, avec seulement 71 familles rapportées dans la littérature. De plus, les cas syndromiques (60) sont plus représentés que les cas non syndromiques (11) (Figure 60).



Phénotypes	N
Atrophie optique 10	2
Atrophie optique 7	5
Neuropathie optique héréditaire de Leber	4

Phénotypes	N
Syndrome micro-Warburg	19
Dystrophie neuroaxonale infantile 1	12
Syndrome GAPO	6
Neuropathie sensitivo-motrice héréditaire type 6B	3
Neuropathie sensitivo-motrice héréditaire type 6A	1
Syndrome de Wolfram	3
Syndrome de neuropathie auditive-atrophie optique	2
Dystonie autosomique récessive de l'enfant, type DYT29	1
Dégénérescence cérébello-rétinienne infantile	1
Syndrome de Leigh	2
Ostéopétrose maligne autosomique récessive	1
Syndrome de cataracte-déficience intellectuelle-hypogonadisme	1
Leucodystrophie métachromatique	1
Syndrome d'ataxie neuropathique sensorielle-dysarthrie-ophtalmoplégie	1
Encéphalopathie myo-neuro-gastrointestinale	1
Atrophie cérébello-cérébrale progressive	1
Paraplégie spastique autosomique récessive type 75	1
Syndrome paraplégie spastique-atrophie optique-neuropathie	1
Atrophie optique 7 et neuropathie auditive	1
Neuropathie optique héréditaire de Leber et dystonie	1

Figure 60 *: Distribution des phénotypes NOH trouvés au sein de la population d'Afrique du Nord.*

2-1) Neuropathies optiques héréditaires non syndromiques en Afrique du Nord

Les neuropathies optiques héréditaires non syndromiques (NOH-NS) sont très rares, et seulement 11 familles ont été rapportées, dont 6 marocaines, 2 tunisiennes, 1 égyptienne, 1 algérienne, et 1 famille d'origine maghrébine sans préciser le pays (Tableau 10).

Tableau 10 : Distribution des 11 familles Africaines du Nord avec des NOH-NS, en fonction de leurs origines géographiques et les phénotypes identifiés.

Maladies de NOH-NS	Maroc	Algérie	Tunisie	Égypte	Maghreb
Atrophie optique 10	1				1
Atrophie optique 7	3	1	1		
NOHL	2		1	1	

Légende : NOHL : Neuropathie optique héréditaire de Leber

Chez ces 11 familles, trois pathologies différentes ont été rapportées. L'atrophie optique 10 et l'atrophie optique 7 ont été identifiées respectivement chez 2 et 5 familles, et sont liées à des

variants de gènes nucléaires, alors que la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) a été identifiée chez 4 familles, et est liée à des variants du génome mitochondrial (ADNmt).

L'atrophie optique 7 est une NOH-NS autosomique récessive, liée à des variants de *TMEM126A*. Elle a été identifiée pour la première fois chez 5 familles Africaines du Nord (Tableau 10), toutes consanguines, et présentant le variant (p.Arg55Ter) à l'état homozygote. Les analyses génotypiques de ces familles ont révélé un haplotype commun, montrant un effet fondateur qui est probablement apparu il y a 80 générations (Hanein et al., 2009).

La NOHL, qui est NOH-NS la plus fréquente dans le monde, a été identifiée chez 4 familles, dont 3 présentaient le variant m.11778G>A dans le gène mitochondrial *ND4* à l'état homoplasmique, et la quatrième famille (tunisienne) présentait le variant m.14484T>C dans le gène mitochondrial *ND6* à l'état homoplasmique également.

2-2) Neuropathies optiques héréditaires syndromiques en Afrique du Nord

Les neuropathies optiques héréditaires syndromiques (NOH-S) sont plus fréquentes que les NOH-NS, avec 60 familles rapportées. Chez ces familles, la consanguinité a été retrouvée pour 78,9% d'entre elles, expliquant la prévalence des transmissions récessives. Les variants homozygotes et hétérozygotes composites sont présents chez 98.2% des familles identifiées. Chez ces 60 familles, vingt syndromes différents ont été identifiés (Figure 60), dont 3 d'entre eux sont les plus fréquents : le syndrome de micro-Warburg (19), la dystrophie neuroaxonale infantile 1 (12) et le syndrome de GAPO (6) ; tandis que les autres n'ont été identifiés que chez 1 à 3 familles (Figure 60).

La répartition de ces syndromes en fonction de l'origine géographique (Tableau 11), montre que des syndromes sont plus fréquents dans certains pays par rapport à d'autres, notamment le syndrome de micro-Warburg et le syndrome de GAPO en Égypte, et la dystrophie neuroaxonale infantile 1 en Tunisie.

Tableau 11 : Distribution des 60 familles Africaines du Nord avec des NOH-S, en fonction de leurs origines géographiques et des syndromes identifiés.

Maladies de NOH-S	Maroc	Algérie	Tunisie	Égypte	Libye	Afrique du Nord (Origine exacte non précisée)
Syndrome Micro-Warburg	1		1	17		
Dystrophie neuroaxonale infantile 1	1		10			1
Syndrome de GAPO				6		
Neuropathie sensitivo-motrice héréditaire type 6B	1	1	1			
Syndrome de Wolfram	1	1	1			
Syndrome de neuropathie auditive-atrophie optique		1	1			
Syndrome de Leigh			1			
Autres	4	3	3	2		1

Chez les 17 familles égyptiennes identifiées avec le syndrome de micro-Warburg, les variants identifiés affectent les gènes *RAB3GAP1* (14), *RAB3GAP2* (1), *TBC1D20* (1) et *RAB18* (1). Dans *RAB3GAP1*, le gène le plus fréquemment identifié, deux variants (p.Trp575Ter et c.899+1G>A) ont été trouvés à l'état homozygote chez 3 familles chacune, toutes consanguines.

Dans ce sens, la dystrophie neuroaxonale infantile 1 a été identifiée chez 10 familles tunisiennes. Un variant (p.Val691Del) particulier dans le gène *PLA2G6,* précédemment rapporté chez des familles méditerranéennes, a été trouvée chez 5 familles partageant un haplotype commun et témoignant d'un effet fondateur vieux de 12 générations (Romani et al., 2015).

3) Discussion

Les données présentées dans ce chapitre donnent un aperçu des spectres phénotypiques et génotypiques des DRH et des NOH rapportés dans la littérature, concernant 413 familles Africaines du Nord. La contribution respective de ces deux groupes de maladies montre une forte prédominance des DRH (341 familles) par rapport aux NOH (71 familles), en accord avec les résultats des études épidémiologiques antérieures réalisées dans les pays occidentaux, suggérant que les origines de la cécité sont plus fréquemment associées à des dysfonctionnements rétiniens qu'à une dégénérescence des nerfs optiques (Bocquet et al., 2013).

Néanmoins, contrairement à l'Europe, les pays d'Afrique du Nord présentent un taux élevé de consanguinité (20 à 40%) (Romdhane et al., 2019; Tadmouri et al., 2009), les mariages étant conditionnés par les conditions culturelles, socio-économiques et géographiques. À cet égard, le mariage consanguin entre cousins germains est le plus fréquent en Afrique du Nord (Romdhane et al., 2019), et la descendance d'individus partageant des ancêtres communs est le plus susceptible d'être autozygote pour les variants récessifs.

C'est le cas de 71,4% des familles avec DRH-NS chez lesquelles l'investigation des parents a révélé une consanguinité, et de 82,5% des cas index présentant des variants homozygotes dans les gènes récessifs. Pour les DRH-S, 84,4% sont consanguins, parmi lesquels 88,2% présentent des variants homozygotes. Les mêmes observations ont été retrouvées chez les familles NOH, avec 84,4 % présentant des variants homozygotes dans les gènes nucléaires.

Ce niveau élevé de consanguinité a des conséquences encore plus drastiques sur les petites communautés endogames, comme les communautés juives d'Afrique du Nord, conduisant à l'identification de variants associés à des effets fondateurs avec des fréquences élevées dans des gènes spécifiques au sein de ces communautés. Par exemple, bien que le gène *FAM161A* ne soit pas une cause majeure de RP (Verbakel et al., 2018), 18 familles juives d'Afrique du Nord sur 31 présentent des variants dans ce gène, parmi lesquelles 14 avec le même variant homozygote (c.1355_1356delCA), dont 13 d'origine marocaine. De même, 5 des 7 familles marocaines juives avec RP présentent le même variant (p.Thr452SerfsTer3) homozygote dans l'*EYS*.

Ces particularités ont également été trouvées chez les familles Africaines du Nord non juives. Ainsi, parmi les 8 familles RP liées au gène *MERTK,* 4 présentaient le même variant (c.2189+1G>T) à l'état homozygote, et pratiquement toutes les familles RP avec des variants *CERKL*, présentaient un variant unique (c.1133+3_1133+ 6delAAGT) à l'état homozygote, toutes étant d'ascendance tunisienne. De même, toutes les familles identifiées avec la rétinite ponctuée albescente étaient liées à la même délétion homozygote de 7,36 kb dans *RLBP1*.

Ceci est également valable pour toutes les familles de NOH-NS autosomiques apparentées au locus OPA7, qui présentent le même variant (p.Arg55Ter) de *TMEM126A* (Charif et al., 2018; Désir et al., 2012; Hanein et al., 2009; Hartmann et al., 2016).

D'autres biais associés au spectre clinique des DRH et NOH en Afrique du Nord consistent en le recrutement de patients avec des différences significatives de la gravité des déficiences visuelles. En effet, alors que les DRH-NS, DRH-S et NOH-S sont facilement et précocement caractérisés par une déficience visuelle sévère et souvent des symptômes associés, des maladies avec des effets plus légers sur l'acuité visuelle, survenant souvent plus tard dans la vie, comme les NOH-NS, sont beaucoup moins diagnostiquées cliniquement, car les patients pourraient ne pas être conscients de

leur déficience visuelle. Ceci expliquerait d'une part pourquoi les NOH-S sont proportionnellement si fréquents (84,5%) dans cette région du monde, alors que les NOH-NS sont rares (15,5%), et en particulier, pourquoi aucun cas d'Atrophie Optique Dominante isolée n'a encore été signalé en Afrique du Nord, bien que cette pathologie soit au moins dix fois plus fréquente que les formes récessives dans les pays occidentaux (Bocquet et al., 2013; Charif et al., 2021).

Par conséquent, ces particularités expliqueraient pourquoi les NOH les plus répandues parmi les familles Africaines du Nord sont récessives et syndromiques, avec le micro Warburg et le syndrome GAPO prédominant en Égypte, et la dystrophie neuroaxonale infantile type 1 prédominante en Tunisie, alors qu'une seule famille avec NOH-S à transmission dominante a été rapportée à ce jour, avec une neuropathie sensitivomotrice héréditaire type 6, associée à un variant hétérozygote de *ACO2*.

4) Conclusion

Dans ce travail, nous avons fourni les premières données épidémiologiques concernant les DRH et les NOH en Afrique du Nord, combinant les données cliniques et moléculaires accessibles de 413 familles Africaines du Nord. Les résultats obtenus montrent que les présentations ophtalmologiques héréditaires en Afrique du Nord sont souvent liées à la rétine (82,8%) qu'au nerf optique (17,2%). Au sein des DRH non syndromiques, la rétinite pigmentaire (76 familles) et l'amaurose congénitale de Leber (41 familles) sont les présentations cliniques les plus rencontrées, où on note la contribution élevée des gènes *FAM161A* (20 familles), *GUCY2D* (19 familles), *EYS* (9 familles) et *MERTK* (8 familles). Pour les DRH syndromiques, les syndromes d'Usher (61 familles) et de Bardet-Biedl (46 familles) sont les plus fréquents, et sont liés respectivement à des variants dans les gènes *MYO7A* (34 familles) et *BBS1* (10 familles). De plus, les NOH sont majoritairement représentées par les formes syndromiques (84, 5%), dont les syndromes de micro Warburg (19 familles) et la dystrophie neuroaxonale infantile 1 (12 familles) sont les plus identifiés. Alors que les NOH non syndromiques sont rarement rapportées (11 familles), dont seulement les modes de transmission autosomique récessive et mitochondrial sont rencontrés et sont liées à des variants au niveau des gènes *TMEM126A (*5 familles), *RTN4IP1* (2 familles), *ND4* (3 familles) et *ND6* (1 famille).

De plus, les résultats ont montré que la consanguinité est une caractéristique majeure de la population d'Afrique du Nord, dont les liens de parenté ont été trouvé chez 76,3 % des cas avec DRH et 82,5 % des cas avec NOH. Ceci implique une prédominance des formes récessives par

rapport au formes dominantes et la présence des variants à des effets fondateurs avec des fréquences élevées dans certaines communautés.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les troubles héréditaires de la rétine et du nerf optique, dénommés respectivement dystrophies rétiniennes héréditaires et neuropathies optiques héréditaires, représentent deux grands groupes de maladies hétérogènes responsables de déficiences visuelles, et dans certains cas de cécité irréversible.

A travers une recherche extensive de la littérature, nous avons fourni les premières données épidémiologiques et génétiques de ces deux groupes de maladies en Afrique du Nord, dont 413 familles Nord-Africaine ont été recensées avec des DRH et NOH. Les résultats de l'étude ont montré que :

- L'origine de la cécité est le plus souvent liée à des problèmes de la rétine (82,8% des cas index) que du nerf optique (17,2% des cas index).

- La consanguinité est une caractéristique majeure de la population d'Afrique du Nord, puisque 76,3% (222/291) des familles étudiées avec DRH et 82,5% (52/63) des familles avec NOH étaient consanguines, ce qui explique le taux élevé de transmission autosomique récessive par rapport aux formes dominantes.

- La rétinite pigmentaire (76 familles) et l'amaurose congénitale de Leber (41 familles) sont les pathologies les plus fréquentes parmi les DRH non syndromiques dans la population Africaine du Nord.

- La rétinite pigmentaire est souvent liée à des variants au niveau des gènes *FAM161A* (20 familles), *EYS* (9 familles), *MERTK* (8 familles), *PDE6B* (6 familles) et *CERKL* (4 familles). Toutefois, la fréquence de certains gènes varie en fonction de l'origine géographique, de la religion des patients et de la présence des variants à effet fondateur. C'est le cas du variant (p.Thr452SerfsTer3) du gène *FAM161A* et du variant (p.Thr135LeufsTer7) du gène *EYS*, qui sont identifiés chez 13 et 5 familles marocaines juives. De même, le variant (c.1133+3_1133+6delAAGT) du gène *CERKL* a été identifié uniquement chez 4 familles tunisiennes.

- L'amaurose congénital de Leber est la deuxième DRH non syndromique la plus fréquente chez la population d'Afrique du Nord, avec 41 familles rapportées, et présentaient le plus souvent des variants dans le gène *GUCY2D* (19 familles).

La DRH syndromique la plus fréquente est le syndrome d'Usher, avec 61 familles identifiées présentant le plus souvent des variants du gène *MYO7A* (34 familles). De plus, certains variants à effet fondateur sont souvent trouvés chez les patients Africains du Nord, les variants c.2283-1G>T et c.470+1G>A chez les Africains du Nord non juifs, et les variants p.Ala826Thr et p.Gln2119_Lys2215del chez les Africains du Nord juifs.

- Les NOH sont majoritairement représentées par des cas syndromiques (84,5%) chez la population d'Afrique du Nord, tandis que les cas non syndromiques ne représentent que 15,5%.

- Dans les NOH non syndromiques, seule la NOHL liée à un mode de transmission mitochondrial et les atrophies optiques AR ont été identifiées impliquant les gènes *RTN4IP1* et *TMEM126A*. Toutefois, aucun cas d'Atrophie Optique Dominante n'a été signalé en Afrique du Nord, bien que cette pathologie soit beaucoup plus fréquente que les formes récessives dans les pays occidentaux.

Nos travaux ont permis d'établir les premières données cliniques et moléculaires des familles marocaines au Maroc, avec des RP ou une NOHL chez respectivement 4 et 2 familles.

Chez les cas NOHL, le variant m.11778G>A dans l'ADNmt a été identifié à l'état homoplasmique chez les deux familles, décrivant les premiers cas caractérisés au Maroc et en Afrique du Nord.

Chez les cas RP, des variants pathogènes dans 4 gènes différents ont été trouvés. Deux familles (RP2 et RP5) pressentaient respectivement des variants homozygotes dans les gènes *PDE6B*:c.1920+2T>C et *TTLL5*:c.182-1G>T, et les 2 autres familles (RP1 et RP3) pressentaient respectivement des variants hétérozygotes composites dans les gènes *CRB1*:c.1690G>T//c.1913C>T et *ABCA4*:c.6148G>C//c.5908C>T. Ces familles RP, sont les premières caractérisées au Maroc, et dont nous rapportons la première implication des gènes *ABCA4*, *CRB1* et *TTLL5* chez des individus Marocains atteints de RP.

Les résultats de ce travail contribuent à l'amélioration des connaissances sur les pathologies héréditaires touchant la rétine et le nerf optique, ainsi qu'à l'amélioration du diagnostic moléculaire de ces pathologies au Maroc et en Afrique du Nord.

Les DRH et les NOH sont individuellement rares, mais collectivement fréquentes et constituent de véritables enjeux de santé publique, avec des impacts majeurs sur l'éducation, l'autonomie et les conditions socio-économiques des personnes concernées. La population Marocaine est largement sous-diagnostiquée ; la RP a une prévalence estimée à 1/4.000 personnes atteintes dans le monde, et dans une population d'environ 37 million d'habitants (Maroc), on peut anticiper que quelques 10.000 individus soient atteints, quelques soit le type de transmission, ce qui est loin des 34 familles rapportées jusqu'à ce jour dans les bases de données scientifiques et médicales. Il y a donc un effort colossal à fournir associé à une volonté politique en santé pour améliorer le diagnostic clinique et moléculaire des présentations ophtalmologiques héréditaires au Maroc et dans les pays d'Afrique du Nord. Ceci ne peut devenir une réalité qu'en investissant massivement dans la formation des médecins et biologistes/généticiens, et dans des équipements dédiés au diagnostic moléculaire, pour d'abord établir des diagnostics cliniques et moléculaires précis, et ensuite constituer des cohortes cliniquement bien caractérisées d'individus éligibles aux traitements par les thérapies émergentes pour ces maladies oculaires.

Le présent travail ouvre de nombreuses perspectives, nous citons :

- Investir des ressources dans des projets permettant d'améliorer le diagnostic des maladies ophtalmologiques héréditaires.
- Élargir l'échantillonnage des patients recrutés, afin de déterminer le spectre génétique et mutationnel des troubles héréditaires de la rétine et du nerf optique au sein de la population marocaine et Nord-Africaine.
- Créer des opportunités d'échanges entre médecins et généticiens pour affiner le diagnostic et les corrélations génotype-phénotype des présentations ophtalmologiques héréditaires.
- Faciliter l'accès aux différents outils de diagnostic clinique et amélioration de l'extension de la couverture médicale.
- Application du séquençage de nouvelle génération pour le diagnostic moléculaire.
- Analyse pathophysiologique des variants identifiés dans cette étude, en particulier à effet fondateur, identifié au sein de la population Africaine du Nord.
- Constituer des cohortes cliniquement bien caractérisées pour renforcer les corrélations génotypes-phénotypes, et identifier les patients éligibles aux traitements par les thérapies géniques émergentes.

Ces perspectives représentent des enjeux de politique sociale en santé, pour la prise en charge des patients atteints de cécité héréditaire au Maroc et en Afrique du Nord, défis pour lesquels je souhaite poursuivre mon engagement à venir.

REFERENCES BIBLIOGRAPGIQUES

Abdel-Hamid, M. S., Abdel-Ghafar, S. F., Ismail, S. R., Desouky, L. M., Issa, M. Y., Effat, L. K., & Zaki, M. S. (2020). Micro and Martsolf syndromes in 34 new patients: Refining the phenotypic spectrum and further molecular insights. Clinical Genetics, 98(5), 445–456. https://doi.org/10.1111/cge.13825

Abdel-Hamid, M. S., Issa, M. Y., Elbendary, H. M., Abdel-Ghafar, S. F., Rafaat, K., Hosny, H., Girgis, M., Abdel-Salam, G. M. H., & Zaki, M. S. (2019). Phenotypic and mutational spectrum of thirty-five patients with Sjögren–Larsson syndrome: Identification of eleven novel ALDH3A2 mutations and founder effects. Journal of Human Genetics, 64(9), 859–865. https://doi.org/10.1038/s10038-019-0637-x

Abdi, S., Bahloul, A., Behlouli, A., Hardelin, J.-P., Makrelouf, M., Boudjelida, K., Louha, M., Cheknene, A., Belouni, R., Rous, Y., Merad, Z., Selmane, D., Hasbelaoui, M., Bonnet, C., Zenati, A., & Petit, C. (2016). Diversity of the Genes Implicated in Algerian Patients Affected by Usher Syndrome. PLOS ONE, 11(9), e0161893. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161893

Aboussair, N., Berahou, A., Perrault, I., Elalaoui, S. C., Megzari, A., Rozet, J. M., Kaplan, J., & Sefiani, A. (2010). Première observation maghrébine d'amaurose congénitale de Leber secondaire à une mutation du gène CEP290. Journal Français d'Ophtalmologie, 33(2), 117.e1-117.e5. https://doi.org/10.1016/j.jfo.2009.11.009

Abrams, A. J., Hufnagel, R. B., Rebelo, A., Zanna, C., Patel, N., Gonzalez, M. A., Campeanu, I. J., Griffin, L. B., Groenewald, S., Strickland, A. V., Tao, F., Speziani, F., Abreu, L., Schüle, R., Caporali, L., La Morgia, C., Maresca, A., Liguori, R., Lodi, R., … Dallman, J. E. (2015). Mutations in SLC25A46, encoding a UGO1-like protein, cause an optic atrophy spectrum disorder. Nature Genetics, 47(8), 926–932. https://doi.org/10.1038/ng.3354

Adato, A., Weil, D., Kalinski, H., Pel-Or, Y., Ayadi, H., Petit, C., Korostishevsky, M., & Bonne-Tamir, B. (1997). Mutation profile of all 49 exons of the human myosin VIIA gene, and haplotype analysis, in Usher 1B families from diverse origins. American Journal of Human Genetics, 61(4), 813–821. https://doi.org/10.1086/514899

Åkebrand, R., Andersson, S., Seyedi Honarvar, A. K., Sofou, K., Darin, N., Tulinius, M., & Grönlund, M. A. (2016). Ophthalmological characteristics in children with Leigh syndrome—A long-term follow-up. Acta Ophthalmologica, 94(6), 609–617. https://doi.org/10.1111/aos.12983

Alagaratnam, J., Sharma, T. K., Lim, C. S., & Fleck, B. W. (2002). A survey of visual impairment in children attending the Royal Blind School, Edinburgh using the WHO childhood visual impairment database. Eye, 16(5), 557–561. https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700149

Amati-Bonneau, P., Milea, D., Bonneau, D., Chevrollier, A., Ferré, M., Guillet, V., Gueguen, N., Loiseau, D., Crescenzo, M.-A. P. de, Verny, C., Procaccio, V., Lenaers, G., & Reynier, P. (2009). OPA1-associated disorders: Phenotypes and pathophysiology. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 41(10), 1855–1865. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.04.012

Angebault, C., Guichet, P.-O., Talmat-Amar, Y., Charif, M., Gerber, S., Fares-Taie, L., Gueguen, N., Halloy, F., Moore, D., Amati-Bonneau, P., Manes, G., Hebrard, M., Bocquet, B., Quiles, M., Piro-Mégy, C., Teigell, M., Delettre, C., Rossel, M., Meunier, I., … Lenaers, G. (2015). Recessive Mutations in RTN4IP1 Cause Isolated and Syndromic Optic Neuropathies. American Journal of Human Genetics, 97(5), 754–760. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.09.012

Ansari, M. W., & Nadeem, A. (2016). Atlas of Ocular Anatomy (1st ed. 2016). Springer International Publishing : Imprint: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42781-2

Arexis boisson, L. (2014). Etude et optimisation d'un système d'éclairage efficace énergétiquement et adapté aux besoins de ses utilisateurs (santé, sécurité et qualité de vie) [Thèse de doctorat]. Université Toulouse III – Paul Sabatier.

Audo, I., El Shamieh, S., Méjécase, C., Michiels, C., Demontant, V., Antonio, A., Condroyer, C., Boyard, F., Letexier, M., Saraiva, J.-P., Blanchard, S., Mohand-Saïd, S., Sahel, J.-A., & Zeitz, C. (2017). ARL2BP mutations account for 0.1% of autosomal recessive rod-cone dystrophies with the report of a novel splice variant: Letter to the Editor. Clinical Genetics, 92(1), 109–111. https://doi.org/10.1111/cge.12909

Audo, I., Mohand-Said, S., Boulanger-Scemama, E., Zanlonghi, X., Condroyer, C., Démontant, V., Boyard, F., Antonio, A., Méjécase, C., El Shamieh, S., Sahel, J.-A., & Zeitz, C. (2018). MERTK mutation update in inherited retinal diseases. Human Mutation, 39(7), 887–913. https://doi.org/10.1002/humu.23431

Bandah-Rozenfeld, D., Littink, K. W., Ben-Yosef, T., Strom, T. M., Chowers, I., Collin, R. W. J., den Hollander, A. I., van den Born, L. I., Zonneveld, M. N., Merin, S., Banin, E., Cremers, F. P. M., & Sharon, D. (2010). Novel Null Mutations in the EYS Gene Are a Frequent Cause of Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa in the Israeli Population. Investigative Opthalmology & Visual Science, 51(9), 4387. https://doi.org/10.1167/iovs.09-4732

Bandah-Rozenfeld, D., Mizrahi-Meissonnier, L., Farhy, C., Obolensky, A., Chowers, I., Pe'er, J., Merin, S., Ben-Yosef, T., Ashery-Padan, R., Banin, E., & Sharon, D. (2010). Homozygosity Mapping Reveals Null Mutations in FAM161A as a Cause of Autosomal-Recessive Retinitis Pigmentosa. The American Journal of Human Genetics, 87(3), 382–391. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.022

Baracca, A., Solaini, G., Sgarbi, G., Lenaz, G., Baruzzi, A., Schapira, A. H. V., Martinuzzi, A., & Carelli, V. (2005). Severe impairment of complex I-driven adenosine triphosphate synthesis in leber hereditary optic neuropathy cybrids. Archives of Neurology, 62(5), 730–736. https://doi.org/10.1001/archneur.62.5.730

Barrett, T. G., Bundey, S. E., & Macleod, A. F. (1995). Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. Lancet (London, England), 346(8988), 1458–1463. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92473-6

Barrientos, A., Casademont, J., Saiz, A., Cardellach, F., Volpini, V., Solans, A., Tolosa, E., Urbano-Marquez, A., Estivill, X., & Nunes, V. (1996). Autosomal recessive Wolfram syndrome associated with an 8.5-kb mtDNA single deletion. American Journal of Human Genetics, 58(5), 963–970.

Beales, P. L., Badano, J. L., Ross, A. J., Ansley, S. J., Hoskins, B. E., Kirsten, B., Mein, C. A., Froguel, P., Scambler, P. J., Lewis, R. A., Lupski, J. R., & Katsanis, N. (2003). Genetic Interaction of BBS1 Mutations with Alleles at Other BBS Loci Can Result in Non-Mendelian Bardet-Biedl Syndrome. The American Journal of Human Genetics, 72(5), 1187–1199. https://doi.org/10.1086/375178

Bedoni, N., Haer-Wigman, L., Vaclavik, V., Tran, V. H., Farinelli, P., Balzano, S., Royer-Bertrand, B., El-Asrag, M. E., Bonny, O., Ikonomidis, C., Litzistorf, Y., Nikopoulos, K., Yioti, G. G., Stefaniotou, M. I., McKibbin, M., Booth, A. P., Ellingford, J. M., Black, G. C., Toomes, C., … Rivolta, C. (2016). Mutations in the polyglutamylase gene TTLL5, expressed in photoreceptor cells and spermatozoa, are associated with cone-rod degeneration and reduced male fertility. Human Molecular Genetics, 25(20), 4546–4555. https://doi.org/10.1093/hmg/ddw282

Ben-Rebeh, I., Grati, M., Bonnet, C., Bouassida, W., Hadjamor, I., Ayadi, H., Ghorbel, A., Petit, C., & Masmoudi, S. (2016). Genetic analysis of Tunisian families with Usher syndrome type 1: Toward improving early molecular diagnosis. Molecular Vision, 22, 827–835.

Berger, W., Kloeckener-Gruissem, B., & Neidhardt, J. (2010). The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. Progress in Retinal and Eye Research, 29(5), 335–375. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.004

Bernardis, I., Chiesi, L., Tenedini, E., Artuso, L., Percesepe, A., Artusi, V., Simone, M. L., Manfredini, R., Camparini, M., Rinaldi, C., Ciardella, A., Graziano, C., Balducci, N., Tranchina, A., Cavallini, G. M., Pietrangelo, A., Marigo, V., & Tagliafico, E. (2016). Unravelling the Complexity of Inherited Retinal Dystrophies Molecular Testing: Added Value of Targeted Next-Generation Sequencing. BioMed Research International, 2016, 1–14. https://doi.org/10.1155/2016/6341870

Beryozkin, A., Shevah, E., Kimchi, A., Mizrahi-Meissonnier, L., Khateb, S., Ratnapriya, R., Lazar, C. H., Blumenfeld, A., Ben-Yosef, T., Hemo, Y., Pe'er, J., Averbuch, E., Sagi, M., Boleda, A., Gieser, L., Zlotogorski, A., Falik-Zaccai, T., Alimi-Kasem, O., Jacobson, S. G., … Sharon, D. (2015). Whole Exome Sequencing Reveals Mutations in Known Retinal Disease Genes in 33 out of 68 Israeli Families with Inherited Retinopathies. Scientific Reports, 5(1), 13187. https://doi.org/10.1038/srep13187

Bocquet, B., Lacroux, A., Surget, M.-O., Baudoin, C., Marquette, V., Manes, G., Hebrard, M., Sénéchal, A., Delettre, C., Roux, A.-F., Claustres, M., Dhaenens, C.-M., Rozet, J.-M., Perrault, I., Bonnefont, J.-P., Kaplan, J., Dollfus, H., Amati-Bonneau, P., Bonneau, D., … Hamel, C. P. (2013). Relative Frequencies of Inherited Retinal Dystrophies and Optic Neuropathies in Southern France: Assessment of 21-year Data Management. Ophthalmic Epidemiology, 20(1), 13–25. https://doi.org/10.3109/09286586.2012.737890

Bouhouche, A., Regragui, W., El Fahime, E., Bouslam, N., Tazi-Ahnini, R., Melloul, M., Benomar, A., & Yahyaoui, M. (2013). CLN6 p.I154del Mutation Causing Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in a Large Consanguineous Moroccan Family. The Indian Journal of Pediatrics, 80(8), 694–696. https://doi.org/10.1007/s12098-012-0889-3

Boulouiz, R., Li, Y., Abidi, O., Bolz, H., Chafik, A., Kubisch, C., Roub, H., Wollnik, B., & Barakat, A. (2007). Analysis of MYO7A in a Moroccan family with Usher syndrome type 1B: Novel loss-of-function mutation and non-pathogenicity of p.Y1719C. Molecular Vision, 13, 1862–1865.

Bouzidi, A., Charif, M., Bouzidi, A., Amalou, G., Kandil, M., Barakat, A., & Lenaers, G. (2021). Clinical and genetic investigations of three Moroccan families with retinitis pigmentosa phenotypes. Molecular Vision, 27, 17–25.

Bristow, E. A. (2002). The Distribution of Mitochondrial Activity in Relation to Optic Nerve Structure. Archives of Ophthalmology, 120(6), 791. https://doi.org/10.1001/archopht.120.6.791

Burns, M. E. (2010). Deactivation Mechanisms of Rod Phototransduction: The Cogan Lecture. Investigative Opthalmology & Visual Science, 51(3), 1283. https://doi.org/10.1167/iovs.09-4366

Camuzat, A., Dollfus, H., Rozet, J.-M., Gerber, S., Bonneau, D., Bonnemaison, M., Briard, M.-L., Dufier, J.-L., Ghazi, I., Leowski, C., Weissenbach, J., Frezal, J., Munnich, A., & Kaplan, J. (1995). A gene for Leber's congenital amaurosis maps to chromosome 17p. Human Molecular Genetics, 4(8), 1447–1452. https://doi.org/10.1093/hmg/4.8.1447

Camuzat, A., Rozet, J.-M., Dollfus, H., Gerber, S., Perrault, I., Munnich, A., Kaplan, J., & Weissenbach, J. (1996). Evidence of genetic heterogeneity of Leber's congenital amaurosis (LCA) and mapping of LCA1 to chromosome 17p13. Human Genetics, 97(6), 798–801. https://doi.org/10.1007/BF02346192

Caporali, L., Maresca, A., Capristo, M., Del Dotto, V., Tagliavini, F., Valentino, M. L., La Morgia, C., & Carelli, V. (2017). Incomplete penetrance in mitochondrial optic neuropathies. Mitochondrion, 36, 130–137. https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.07.004

Carelli, V., Ross-Cisneros, F. N., & Sadun, A. A. (2004). Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. Progress in Retinal and Eye Research, 23(1), 53–89. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2003.10.003

Carss, K. J., Arno, G., Erwood, M., Stephens, J., Sanchis-Juan, A., Hull, S., Megy, K., Grozeva, D., Dewhurst, E., Malka, S., Plagnol, V., Penkett, C., Stirrups, K., Rizzo, R., Wright, G., Josifova, D., Bitner-Glindzicz, M., Scott, R. H., Clement, E., … Yu, P. (2017). Comprehensive Rare Variant Analysis via Whole-Genome Sequencing to Determine the Molecular Pathology of Inherited Retinal Disease. The American Journal of Human Genetics, 100(1), 75–90. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.12.003

Chafai-Elalaoui, S., Chalon, M., Elkhartoufi, N., Kriouele, Y., Mansouri, M., Attié-Bitach, T., Sefiani, A., & Baala, L. (2015). A homozygous AHI1 gene mutation (p.Thr304AsnfsX6) in a consanguineous Moroccan family with Joubert syndrome: A case report. Journal of Medical Case Reports, 9(1), 254. https://doi.org/10.1186/s13256-015-0732-3

Charbel Issa, P., Bolz, H. J., Ebermann, I., Domeier, E., Holz, F. G., & Scholl, H. P. N. (2009). Characterisation of severe rod-cone dystrophy in a consanguineous family with a splice site mutation in the MERTK gene. British Journal of Ophthalmology, 93(7), 920–925. https://doi.org/10.1136/bjo.2008.147397

Charif, M., Bris, C., Goudenège, D., Desquiret-Dumas, V., Colin, E., Ziegler, A., Procaccio, V., Reynier, P., Bonneau, D., Lenaers, G., & Amati-Bonneau, P. (2021). Use of Next-Generation Sequencing

for the Molecular Diagnosis of 1,102 Patients With a Autosomal Optic Neuropathy. Frontiers in Neurology, 12, 602979. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.602979

Charif, M., Nasca, A., Thompson, K., Gerber, S., Makowski, C., Mazaheri, N., Bris, C., Goudenège, D., Legati, A., Maroofian, R., Shariati, G., Lamantea, E., Hopton, S., Ardissone, A., Moroni, I., Giannotta, M., Siegel, C., Strom, T. M., Prokisch, H., … Lenaers, G. (2018). Neurologic Phenotypes Associated With Mutations in RTN4IP1 (OPA10) in Children and Young Adults. JAMA Neurology, 75(1), 105–113. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2065

Chen, J., Smaoui, N., Hammer, M. B. H., Jiao, X., Riazuddin, S. A., Harper, S., Katsanis, N., Riazuddin, S., Chaabouni, H., Berson, E. L., & Hejtmancik, J. F. (2011). Molecular analysis of Bardet-Biedl syndrome families: Report of 21 novel mutations in 10 genes. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 52(8), 5317–5324. https://doi.org/10.1167/iovs.11-7554

Chen, X. J., Wang, X., Kaufman, B. A., & Butow, R. A. (2005). Aconitase couples metabolic regulation to mitochondrial DNA maintenance. Science (New York, N.Y.), 307(5710), 714–717. https://doi.org/10.1126/science.1106391

Cherkaoui Jaouad, I., Lyahyai, J., Guaoua, S., El Alloussi, M., Zrhidri, A., Doubaj, Y., Boulanouar, A., & Sefiani, A. (2017). Novel splice site mutation in CNNM4 gene in a family with Jalili syndrome. European Journal of Medical Genetics, 60(5), 239–244. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.02.004

Chevrollier, A., Guillet, V., Loiseau, D., Gueguen, N., de Crescenzo, M.-A. P., Verny, C., Ferre, M., Dollfus, H., Odent, S., Milea, D., Goizet, C., Amati-Bonneau, P., Procaccio, V., Bonneau, D., & Reynier, P. (2008). Hereditary optic neuropathies share a common mitochondrial coupling defect. Annals of Neurology, 63(6), 794–798. https://doi.org/10.1002/ana.21385

Chune, V. (2017). Apport du Séquençage Haut-Débit dans le diagnostic moléculaire de rétinites pigmentaires autosomiques dominantes et liées à l'X : comparaison de quatre stratégies diagnostiques. [Thèse de doctorat]. UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE.

Coppieters, F., Casteels, I., Meire, F., De Jaegere, S., Hooghe, S., van Regemorter, N., Van Esch, H., Matulevičienė, A., Nunes, L., Meersschaut, V., Walraedt, S., Standaert, L., Coucke, P., Hoeben, H., Kroes, H. Y., Vande Walle, J., de Ravel, T., Leroy, B. P., & De Baere, E. (2010). Genetic screening of LCA in Belgium: Predominance of CEP290 and identification of potential modifier alleles in AHI1 of CEP290-related phenotypes. Human Mutation, 31(10), E1709–E1766. https://doi.org/10.1002/humu.21336

Coppieters, F., Van Schil, K., Bauwens, M., Verdin, H., De Jaegher, A., Syx, D., Sante, T., Lefever, S., Abdelmoula, N. B., Depasse, F., Casteels, I., de Ravel, T., Meire, F., Leroy, B. P., & De Baere, E. (2014). Identity-by-descent–guided mutation analysis and exome sequencing in consanguineous families reveals unusual clinical and molecular findings in retinal dystrophy. Genetics in Medicine, 16(9), 671–680. https://doi.org/10.1038/gim.2014.24

Corton, M., Tatu, S. D., Avila-Fernandez, A., Vallespín, E., Tapias, I., Cantalapiedra, D., Blanco-Kelly, F., Riveiro-Alvarez, R., Bernal, S., García-Sandoval, B., Baiget, M., & Ayuso, C. (2013). High frequency of CRB1 mutations as cause of Early-Onset Retinal Dystrophies in the Spanish population. Orphanet Journal of Rare Diseases, 8, 20. https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-20

Delettre, C., Lenaers, G., Griffoin, J. M., Gigarel, N., Lorenzo, C., Belenguer, P., Pelloquin, L., Grosgeorge, J., Turc-Carel, C., Perret, E., Astarie-Dequeker, C., Lasquellec, L., Arnaud, B., Ducommun, B., Kaplan, J., & Hamel, C. P. (2000). Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. Nature Genetics, 26(2), 207–210. https://doi.org/10.1038/79936

den Hollander, A. I., Davis, J., van der Velde-Visser, S. D., Zonneveld, M. N., Pierrottet, C. O., Koenekoop, R. K., Kellner, U., van den Born, L. I., Heckenlively, J. R., Hoyng, C. B., Handford, P. A., Roepman, R., & Cremers, F. P. M. (2004). CRB1 mutation spectrum in inherited retinal dystrophies. Human Mutation, 24(5), 355–369. https://doi.org/10.1002/humu.20093

den Hollander, A. I., Roepman, R., Koenekoop, R. K., & Cremers, F. P. M. (2008). Leber congenital amaurosis: Genes, proteins and disease mechanisms. Progress in Retinal and Eye Research, 27(4), 391–419. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.05.003

Désir, J., Coppieters, F., Van Regemorter, N., De Baere, E., Abramowicz, M., & Cordonnier, M. (2012). TMEM126A mutation in a Moroccan family with autosomal recessive optic atrophy. Molecular Vision, 18, 1849–1857.

Detmer, S. A., & Chan, D. C. (2007). Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 8(11), 870–879. https://doi.org/10.1038/nrm2275

Dias, M. de S., Hamel, C. P., Meunier, I., Varin, J., Blanchard, S., Boyard, F., Sahel, J.-A., & Zeitz, C. (2017). Novel splice-site mutation in TTLL5 causes cone dystrophy in a consanguineous family. Molecular Vision, 23, 131–139.

Dryja, T. P., McGee, T. L., Reichel, E., Hahn, L. B., Cowley, G. S., Yandell, D. W., Sandberg, M. A., & Berson, E. L. (1990). A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. Nature, 343(6256), 364–366. https://doi.org/10.1038/343364a0

Dufier, J.-L., & Kaplan, J. (2005). Oeil et génétique: [Rapport présenté à la] Société française d'ophtalmologie. Masson.

Ehrenberg, M., Weiss, S., Orenstein, N., Goldenberg-Cohen, N., & Ben-Yosef, T. (2019). The co-occurrence of rare non-ocular phenotypes in patients with inherited retinal degenerations. Molecular Vision, 25, 691–702.

El-Amraoui, A., & Petit, C. (2014). The retinal phenotype of Usher syndrome: Pathophysiological insights from animal models. Comptes Rendus Biologies, 337(3), 167–177. https://doi.org/10.1016/j.crvi.2013.12.004

Falk, M. J. (2010). Neurodevelopmental manifestations of mitochondrial disease. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP, 31(7), 610–621. https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181ef42c1

Fehlmann, T., Reinheimer, S., Geng, C., Su, X., Drmanac, S., Alexeev, A., Zhang, C., Backes, C., Ludwig, N., Hart, M., An, D., Zhu, Z., Xu, C., Chen, A., Ni, M., Liu, J., Li, Y., Poulter, M., Li, Y., … Keller, A. (2016). CPAS-based sequencing on the BGISEQ-500 to explore small non-coding RNAs. Clinical Epigenetics, 8(1), 123. https://doi.org/10.1186/s13148-016-0287-1

Ferré, M., Bonneau, D., Milea, D., Chevrollier, A., Verny, C., Dollfus, H., Ayuso, C., Defoort, S., Vignal, C., Zanlonghi, X., Charlin, J.-F., Kaplan, J., Odent, S., Hamel, C. P., Procaccio, V., Reynier, P., & Amati-Bonneau, P. (2009). Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel OPA1 mutations. Human Mutation, 30(7), E692-705. https://doi.org/10.1002/humu.21025

Fiedorczuk, K., & Sazanov, L. A. (2018). Mammalian Mitochondrial Complex I Structure and Disease-Causing Mutations. Trends in Cell Biology, 28(10), 835–867. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.06.006

Forsythe, E., & Beales, P. L. (2013). Bardet-Biedl syndrome. European Journal of Human Genetics: EJHG, 21(1), 8–13. https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.115

Fraser, J. A., Biousse, V., & Newman, N. J. (2010). The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. Survey of Ophthalmology, 55(4), 299–334. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.10.002

Ganie, M. A., & Bhat, D. (2009). Current developments in Wolfram syndrome. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM, 22(1), 3–10. https://doi.org/10.1515/jpem.2009.22.1.3

Gerards, M., Sluiter, W., van den Bosch, B. J. C., de Wit, L. E. A., Calis, C. M. H., Frentzen, M., Akbari, H., Schoonderwoerd, K., Scholte, H. R., Jongbloed, R. J., Hendrickx, A. T. M., de Coo, I. F. M., & Smeets, H. J. M. (2010). Defective complex I assembly due to C20orf7 mutations as a new cause of Leigh syndrome. Journal of Medical Genetics, 47(8), 507–512. https://doi.org/10.1136/jmg.2009.067553

Giordano, C., Montopoli, M., Perli, E., Orlandi, M., Fantin, M., Ross-Cisneros, F. N., Caparrotta, L., Martinuzzi, A., Ragazzi, E., Ghelli, A., Sadun, A. A., d'Amati, G., & Carelli, V. (2011). Oestrogens ameliorate mitochondrial dysfunction in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain: A Journal of Neurology, 134(Pt 1), 220–234. https://doi.org/10.1093/brain/awq276

Gómez-Durán, A., Pacheu-Grau, D., López-Gallardo, E., Díez-Sánchez, C., Montoya, J., López-Pérez, M. J., & Ruiz-Pesini, E. (2010). Unmasking the causes of multifactorial disorders: OXPHOS differences between mitochondrial haplogroups. Human Molecular Genetics, 19(17), 3343–3353. https://doi.org/10.1093/hmg/ddq246

Gómez-Durán, A., Pacheu-Grau, D., Martínez-Romero, I., López-Gallardo, E., López-Pérez, M. J., Montoya, J., & Ruiz-Pesini, E. (2012). Oxidative phosphorylation differences between mitochondrial DNA haplogroups modify the risk of Leber's hereditary optic neuropathy. Biochimica Et Biophysica Acta, 1822(8), 1216–1222. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.04.014

Habibi, I., Chebil, A., Falfoul, Y., Allaman-Pillet, N., Kort, F., Schorderet, D. F., & El Matri, L. (2016). Identifying mutations in Tunisian families with retinal dystrophy. Scientific Reports, 6(1), 37455. https://doi.org/10.1038/srep37455

Habibi, I., Falfoul, Y., Turki, A., Hassairi, A., El Matri, K., Chebil, A., Schorderet, D. F., & El Matri, L. (2020). Genetic spectrum of retinal dystrophies in Tunisia. Scientific Reports, 10(1), 11199. https://doi.org/10.1038/s41598-020-67792-y

Hamel, C. (2006). Retinitis pigmentosa. Orphanet Journal of Rare Diseases, 1, 40. https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-40

Hamel, C., & Lenaers, G. (2007). Neuropathies optiques héréditaires. EMC - Ophtalmologie, 4(3), 1–16. https://doi.org/10.1016/S0246-0343(07)41123-6

Hamel, C. P. (2007). Cone rod dystrophies. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2(1), 7. https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-7

Han, J., Lee, Y.-M., Kim, S. M., Han, S. Y., Lee, J. B., & Han, S.-H. (2015). Ophthalmological manifestations in patients with Leigh syndrome. British Journal of Ophthalmology, 99(4), 528–535. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305704

Hanein, S., Perrault, I., Gerber, S., Tanguy, G., Barbet, F., Ducroq, D., Calvas, P., Dollfus, H., Hamel, C., Lopponen, T., Munier, F., Santos, L., Shalev, S., Zafeiriou, D., Dufier, J.-L., Munnich, A., Rozet, J.-M., & Kaplan, J. (2004). Leber congenital amaurosis: Comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. Human Mutation, 23(4), 306–317. https://doi.org/10.1002/humu.20010

Hanein, S., Perrault, I., Roche, O., Gerber, S., Khadom, N., Rio, M., Boddaert, N., Jean-Pierre, M., Brahimi, N., Serre, V., Chretien, D., Delphin, N., Fares-Taie, L., Lachheb, S., Rotig, A., Meire, F., Munnich, A., Dufier, J.-L., Kaplan, J., & Rozet, J.-M. (2009). TMEM126A, encoding a mitochondrial protein, is mutated in autosomal-recessive nonsyndromic optic atrophy. American Journal of Human Genetics, 84(4), 493–498. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.03.003

Hartmann, B., Wai, T., Hu, H., MacVicar, T., Musante, L., Fischer-Zirnsak, B., Stenzel, W., Gräf, R., van den Heuvel, L., Ropers, H.-H., Wienker, T. F., Hübner, C., Langer, T., & Kaindl, A. M. (2016). Homozygous YME1L1 mutation causes mitochondriopathy with optic atrophy and mitochondrial network fragmentation. ELife, 5. https://doi.org/10.7554/eLife.16078

Hartong, D. T., Berson, E. L., & Dryja, T. P. (2006). Retinitis pigmentosa. Lancet (London, England), 368(9549), 1795–1809. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69740-7

Hsu, Y., Garrison, J. E., Seo, S., & Sheffield, V. C. (2020). The absence of BBSome function decreases synaptogenesis and causes ectopic synapse formation in the retina. Scientific Reports, 10(1), 8321. https://doi.org/10.1038/s41598-020-65233-4

Hudson, G., Carelli, V., Spruijt, L., Gerards, M., Mowbray, C., Achilli, A., Pyle, A., Elson, J., Howell, N., La Morgia, C., Valentino, M. L., Huoponen, K., Savontaus, M.-L., Nikoskelainen, E., Sadun, A.

A., Salomao, S. R., Belfort, R., Griffiths, P., Man, P. Y. W., … Chinnery, P. F. (2007). Clinical Expression of Leber Hereditary Optic Neuropathy Is Affected by the Mitochondrial DNA–Haplogroup Background. The American Journal of Human Genetics, 81(2), 228–233. https://doi.org/10.1086/519394

Jaffal, L., Joumaa, H., Mrad, Z., Zeitz, C., Audo, I., & El Shamieh, S. (2021). The genetics of rod-cone dystrophy in Arab countries: A systematic review. European Journal of Human Genetics, 29(6), 897–910. https://doi.org/10.1038/s41431-020-00754-0

Jaijo, T., Aller, E., Beneyto, M., Najera, C., Graziano, C., Turchetti, D., Seri, M., Ayuso, C., Baiget, M., Moreno, F., Morera, C., Perez-Garrigues, H., & Millan, J. M. (2006). MYO7A mutation screening in Usher syndrome type I patients from diverse origins. Journal of Medical Genetics, 44(3), e71–e71. https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045377

Janssen, S., Ramaswami, G., Davis, E. E., Hurd, T., Airik, R., Kasanuki, J. M., Van Der Kraak, L., Allen, S. J., Beales, P. L., Katsanis, N., Otto, E. A., & Hildebrandt, F. (2011). Mutation analysis in Bardet–Biedl syndrome by DNA pooling and massively parallel resequencing in 105 individuals. Human Genetics, 129(1), 79–90. https://doi.org/10.1007/s00439-010-0902-8

Jespersgaard, C., Fang, M., Bertelsen, M., Dang, X., Jensen, H., Chen, Y., Bech, N., Dai, L., Rosenberg, T., Zhang, J., Møller, L. B., Tümer, Z., Brøndum-Nielsen, K., & Grønskov, K. (2019). Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. Scientific Reports, 9(1), 1219. https://doi.org/10.1038/s41598-018-38007-2

Johns, D. R. (1995). The Ophthalmologic Manifestations of Mitochondrial Disease. Seminars in Ophthalmology, 10(4), 295–302. https://doi.org/10.3109/08820539509063800

Khalaileh, A., Abu-Diab, A., Ben-Yosef, T., Raas-Rothschild, A., Lerer, I., Alswaiti, Y., Chowers, I., Banin, E., Sharon, D., & Khateb, S. (2018). The Genetics of Usher Syndrome in the Israeli and Palestinian Populations. Investigative Opthalmology & Visual Science, 59(2), 1095. https://doi.org/10.1167/iovs.17-22817

Khateb, S., Hanany, M., Khalaileh, A., Beryozkin, A., Meyer, S., Abu-Diab, A., Abu Turky, F., Mizrahi-Meissonnier, L., Lieberman, S., Ben-Yosef, T., Banin, E., & Sharon, D. (2016). Identification of genomic deletions causing inherited retinal degenerations by coverage analysis of whole exome sequencing data. Journal of Medical Genetics, 53(9), 600–607. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103825

Kjer, B., Eiberg, H., Kjer, P., & Rosenberg, T. (1996). Dominant optic atrophy mapped to chromosome 3q region. II. Clinical and epidemiological aspects. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 74(1), 3–7. https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1996.tb00672.x

Kjer, P. (1959). Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: A clinical and genetic study of 19 Danish families. Acta Ophthalmologica. Supplementum, 164(Supp 54), 1–147.

Koenekoop, R. K. (2004). An overview of Leber congenital amaurosis: A model to understand human retinal development. Survey of Ophthalmology, 49(4), 379–398. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2004.04.003

Ksantini, M., Lafont, E., Bocquet, B., Meunier, I., & Hamel, C. P. (2012). Homozygous Mutation in MERTK Causes Severe Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa. European Journal of Ophthalmology, 22(4), 647–653. https://doi.org/10.5301/ejo.5000096

Lafont, E., Gaël, M., Sénéchal, A., Bocquet, B., D, C.-C., Baudoin, C., Ksantini, M., Jerome, B., Devos, A., Dollfus, H., Xavier, Z., Isabelle, M., Dhaenens, C.-M., Hamel, C., Francine, B.-C., Sabine, D.-D., Dufier, J.-L., Journel, H., Kaplan, J., & Christina, Z. (2011). Patients with retinitis pigmentosa due to RP1 mutations show greater severity in recessive than in dominant cases. J Clinic Experiment Ophthalmol, 2.

Lenaers, G., Hamel, C. P., Delettre, C., Amati-Bonneau, P., Procaccio, V., Bonneau, D., Reynier, P., & Milea, D. (2012). Dominant optic atrophy. Orphanet Journal of Rare Diseases, 7(1), 46. https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-46

Lenaers, G., Reynier, P., ElAchouri, G., Soukkarieh, C., Olichon, A., Belenguer, P., Baricault, L., Ducommun, B., Hamel, C., & Delettre, C. (2009). OPA1 functions in mitochondria and dysfunctions in optic nerve. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 41(10), 1866–1874. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.04.013

Leong, I., Skinner, J., & Love, D. (2014). Application of Massively Parallel Sequencing in the Clinical Diagnostic Testing of Inherited Cardiac Conditions. Medical Sciences, 2(2), 98–126. https://doi.org/10.3390/medsci2020098

Liu, Q., Tan, G., Levenkova, N., Li, T., Pugh, E. N., Rux, J. J., Speicher, D. W., & Pierce, E. A. (2007). The proteome of the mouse photoreceptor sensory cilium complex. Molecular & Cellular Proteomics: MCP, 6(8), 1299–1317. https://doi.org/10.1074/mcp.M700054-MCP200

Makiyama, Y., Oishi, A., Otani, A., Ogino, K., Nakagawa, S., Kurimoto, M., & Yoshimura, N. (2014). Prevalence and spatial distribution of cystoid spaces in retinitis pigmentosa: Investigation with spectral domain optical coherence tomography. Retina (Philadelphia, Pa.), 34(5), 981–988. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000010

Mannella, C. A. (2006). Structure and dynamics of the mitochondrial inner membrane cristae. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 1763(5–6), 542–548. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.04.006

Marchbank, N. J., Craig, J. E., Leek, J. P., Toohey, M., Churchill, A. J., Markham, A. F., Mackey, D. A., Toomes, C., & Inglehearn, C. F. (2002). Deletion of the OPA1 gene in a dominant optic atrophy family: Evidence that haploinsufficiency is the cause of disease. Journal of Medical Genetics, 39(8), e47. https://doi.org/10.1136/jmg.39.8.e47

Méjécase, C., Kozak, I., & Moosajee, M. (2020). The genetic landscape of inherited eye disorders in 74 consecutive families from the United Arab Emirates. American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics, 184(3), 762–772. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31824

Meyer, E., Michaelides, M., Tee, L. J., Robson, A. G., Rahman, F., Pasha, S., Luxon, L. M., Moore, A. T., & Maher, E. R. (2010). Nonsense mutation in TMEM126A causing autosomal recessive optic atrophy and auditory neuropathy. Molecular Vision, 16, 650–664.

M'hamdi, O., Redin, C., Stoetzel, C., Ouertani, I., Chaabouni, M., Maazoul, F., M'rad, R., Mandel, J. L., Dollfus, H., Muller, J., & Chaabouni, H. (2014). Clinical and genetic characterization of Bardet-Biedl syndrome in Tunisia: Defining a strategy for molecular diagnosis: Clinical and genetic characterization of BBS. Clinical Genetics, 85(2), 172–177. https://doi.org/10.1111/cge.12129

Muller, J., Stoetzel, C., Vincent, M. C., Leitch, C. C., Laurier, V., Danse, J. M., Hellé, S., Marion, V., Bennouna-Greene, V., Vicaire, S., Megarbane, A., Kaplan, J., Drouin-Garraud, V., Hamdani, M., Sigaudy, S., Francannet, C., Roume, J., Bitoun, P., Goldenberg, A., … Dollfus, H. (2010). Identification of 28 novel mutations in the Bardet–Biedl syndrome genes: The burden of private mutations in an extensively heterogeneous disease. Human Genetics, 127(5), 583–593. https://doi.org/10.1007/s00439-010-0804-9

Neveling, K., Collin, R. W. J., Gilissen, C., van Huet, R. A. C., Visser, L., Kwint, M. P., Gijsen, S. J., Zonneveld, M. N., Wieskamp, N., de Ligt, J., Siemiatkowska, A. M., Hoefsloot, L. H., Buckley, M. F., Kellner, U., Branham, K. E., den Hollander, A. I., Hoischen, A., Hoyng, C., Klevering, B. J., … Scheffer, H. (2012). Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. Human Mutation, 33(6), 963–972. https://doi.org/10.1002/humu.22045

Newman, N. J., & Biousse, V. (2004). Hereditary optic neuropathies. Eye, 18(11), 1144–1160. https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701591

Ng, S. B., Buckingham, K. J., Lee, C., Bigham, A. W., Tabor, H. K., Dent, K. M., Huff, C. D., Shannon, P. T., Jabs, E. W., Nickerson, D. A., Shendure, J., & Bamshad, M. J. (2010). Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. Nature Genetics, 42(1), 30–35. https://doi.org/10.1038/ng.499

Olichon, A., Landes, T., Arnauné-Pelloquin, L., Emorine, L. J., Mils, V., Guichet, A., Delettre, C., Hamel, C., Amati-Bonneau, P., Bonneau, D., Reynier, P., Lenaers, G., & Belenguer, P. (2007). Effects of

OPA1 mutations on mitochondrial morphology and apoptosis: Relevance to ADOA pathogenesis. Journal of Cellular Physiology, 211(2), 423–430. https://doi.org/10.1002/jcp.20950

Olivier, G. (2020). Physiopathologie des dystrophies rétiniennes héréditaires associées au gène IMPG1 [Thèse de doctorat]. Université de Montpellier.

Palade, G. E. (1953). An Electron Microscope Study of the Mitochondrial Structure. The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society, 4, 188–211.

Patel, N., Alkuraya, H., Alzahrani, S. S., Nowailaty, S. R., Seidahmed, M. Z., Alhemidan, A., Ben-Omran, T., Ghazi, N. G., Al-Aqeel, A., Al-Owain, M., Alzaidan, H. I., Faqeih, E., Kurdi, W., Rahbeeni, Z., Ibrahim, N., Abdulwahab, F., Hashem, M., Shaheen, R., Abouelhoda, M., … Alkuraya, F. S. (2018). Mutations in known disease genes account for the majority of autosomal recessive retinal dystrophies. Clinical Genetics, 94(6), 554–563. https://doi.org/10.1111/cge.13426

Pello, R., Martín, M. A., Carelli, V., Nijtmans, L. G., Achilli, A., Pala, M., Torroni, A., Gómez-Durán, A., Ruiz-Pesini, E., Martinuzzi, A., Smeitink, J. A., Arenas, J., & Ugalde, C. (2008). Mitochondrial DNA background modulates the assembly kinetics of OXPHOS complexes in a cellular model of mitochondrial disease. Human Molecular Genetics, 17(24), 4001–4011. https://doi.org/10.1093/hmg/ddn303

Pepe, I. (2001). Recent Advances in Our Understanding of Rhodopsin and Phototransduction. Progress in Retinal and Eye Research, 20(6), 733–759. https://doi.org/10.1016/S1350-9462(01)00013-1

Perrault, I., Rozet, J.-M., Gerber, S., Ghazi, I., Ducroq, D., Souied, E., Leowski, C., Bonnemaison, M., Dufier, J.-L., Munnich, A., & Kaplan, J. (2000). Spectrum of retGC1 mutations in Leber's congenital amaurosis. European Journal of Human Genetics, 8(8), 578–582. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200503

Petit, C. (2001). U SHER S YNDROME: From Genetics to Pathogenesis. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2(1), 271–297. https://doi.org/10.1146/annurev.genom.2.1.271

Poll-The, B. T., Maillette De Buy Wenniger-Prick, L. J., Barth, P. G., & Duran, M. (2003). The eye as a window to inborn errors of metabolism. Journal of Inherited Metabolic Disease, 26(2–3), 229–244. https://doi.org/10.1023/A:1024493318913

Poloschek, C. M., Bach, M., Lagrèze, W. A., Glaus, E., Lemke, J. R., Berger, W., & Neidhardt, J. (2010). ABCA4 and ROM1: Implications for modification of the PRPH2-associated macular dystrophy phenotype. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 51(8), 4253–4265. https://doi.org/10.1167/iovs.09-4655

Puomila, A., Huoponen, K., Mäntyjärvi, M., Hämäläinen, P., Paananen, R., Sankila, E.-M., Savontaus, M.-L., Somer, M., & Nikoskelainen, E. (2005). Dominant optic atrophy: Correlation between clinical and molecular genetic studies: Acta Ophthalmologica Scandinavica 2005. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 83(3), 337–346. https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00448.x

Purves, D. (Ed.). (2018). Neuroscience (Sixth edition). Oxford University Press.

Rahi, J. S., Cable, N., & British Childhood Visual Impairment Study Group. (2003). Severe visual impairment and blindness in children in the UK. Lancet (London, England), 362(9393), 1359–1365. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14631-4

Ratbi, I., Jaouad, I. C., Elorch, H., Al-Sheqaih, N., Elalloussi, M., Lyahyai, J., Berraho, A., Newman, W. G., & Sefiani, A. (2016). Severe early onset retinitis pigmentosa in a Moroccan patient with Heimler syndrome due to novel homozygous mutation of PEX1 gene. European Journal of Medical Genetics, 59(10), 507–511. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.09.004

Remington, L. A. (2012). Clinical anatomy and physiology of the visual system (3rd ed). Elsevier/Butterworth Heinemann.

Renard, J.-P., & Sellem, É. (2014). Glaucome primitif à angle ouvert: Rapport 2014 [présenté à la] Société française d'ophtalmologie. Elsevier Masson.

Riahi, Z., Bonnet, C., Zainine, R., Lahbib, S., Bouyacoub, Y., Bechraoui, R., Marrakchi, J., Hardelin, J.-P., Louha, M., Largueche, L., Ben Yahia, S., Kheirallah, M., Elmatri, L., Besbes, G., Abdelhak, S., &

Petit, C. (2015). Whole exome sequencing identifies mutations in Usher syndrome genes in profoundly deaf Tunisian patients. PloS One, 10(3), e0120584. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120584

Rodríguez-Muñoz, A., Aller, E., Jaijo, T., González-García, E., Cabrera-Peset, A., Gallego-Pinazo, R., Udaondo, P., Salom, D., García-García, G., & Millán, J. M. (2020). Expanding the Clinical and Molecular Heterogeneity of Nonsyndromic Inherited Retinal Dystrophies. The Journal of Molecular Diagnostics, 22(4), 532–543. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.01.003

Romani, M., Kraoua, I., Micalizzi, A., Klaa, H., Benrhouma, H., Drissi, C., Turki, I., Castellana, S., Mazza, T., Valente, E. M., & Gouider-Khouja, N. (2015). Infantile and childhood onset PLA2G6 - associated neurodegeneration in a large North African cohort. European Journal of Neurology, 22(1), 178–186. https://doi.org/10.1111/ene.12552

Romdhane, L., Mezzi, N., Hamdi, Y., El-Kamah, G., Barakat, A., & Abdelhak, S. (2019). Consanguinity and Inbreeding in Health and Disease in North African Populations. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 20(1), 155–179. https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-014954

Rötig, A., Cormier, V., Chatelain, P., Francois, R., Saudubray, J. M., Rustin, P., & Munnich, A. (1993). Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness (Wolfram syndrome, MIM 222300). The Journal of Clinical Investigation, 91(3), 1095–1098. https://doi.org/10.1172/JCI116267

Roux, A.-F. (2006). Survey of the frequency of USH1 gene mutations in a cohort of Usher patients shows the importance of cadherin 23 and protocadherin 15 genes and establishes a detection rate of above 90%. Journal of Medical Genetics, 43(9), 763–768. https://doi.org/10.1136/jmg.2006.041954

Roy, M., Reddy, P. H., Iijima, M., & Sesaki, H. (2015). Mitochondrial division and fusion in metabolism. Current Opinion in Cell Biology, 33, 111–118. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2015.02.001

Ruhoy, I. S., & Saneto, R. P. (2014). The genetics of Leigh syndrome and its implications for clinical practice and risk management. The Application of Clinical Genetics, 7, 221–234. https://doi.org/10.2147/TACG.S46176

Sahel, J., Bonnel, S., Mrejen, S., & Paques, M. (2010). Retinitis pigmentosa and other dystrophies. Developments in Ophthalmology, 47, 160–167. https://doi.org/10.1159/000320079

Salesse, C. (2017). Physiologie du signal visuel rétinien: De la phototransduction jusqu'au cycle visuel. Journal Français d'Ophtalmologie, 40(3), 239–250. https://doi.org/10.1016/j.jfo.2016.12.006

Sánchez-Alcudia, R., Cortón, M., Ávila-Fernández, A., Zurita, O., Tatu, S. D., Pérez-Carro, R., Fernandez-San Jose, P., Lopez-Martinez, M. Á., del Castillo, F. J., Millan, J. M., Blanco-Kelly, F., García-Sandoval, B., Lopez-Molina, M. I., Riveiro-Alvarez, R., & Ayuso, C. (2014). Contribution of mutation load to the intrafamilial genetic heterogeneity in a large cohort of Spanish retinal dystrophies families. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 55(11), 7562–7571. https://doi.org/10.1167/iovs.14-14938

Schulz, H. L., Grassmann, F., Kellner, U., Spital, G., Rüther, K., Jägle, H., Hufendiek, K., Rating, P., Huchzermeyer, C., Baier, M. J., Weber, B. H. F., & Stöhr, H. (2017). Mutation Spectrum of the ABCA4 Gene in 335 Stargardt Disease Patients From a Multicenter German Cohort—Impact of Selected Deep Intronic Variants and Common SNPs. Investigative Opthalmology & Visual Science, 58(1), 394. https://doi.org/10.1167/iovs.16-19936

Sergouniotis, P. I., Chakarova, C., Murphy, C., Becker, M., Lenassi, E., Arno, G., Lek, M., MacArthur, D. G., UCL-Exomes Consortium, Bhattacharya, S. S., Moore, A. T., Holder, G. E., Robson, A. G., Wolfrum, U., Webster, A. R., & Plagnol, V. (2014). Biallelic variants in TTLL5, encoding a tubulin glutamylase, cause retinal dystrophy. American Journal of Human Genetics, 94(5), 760–769. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.04.003

Shevach, E., Ali, M., Mizrahi-Meissonnier, L., McKibbin, M., El-Asrag, M., Watson, C. M., Inglehearn, C. F., Ben-Yosef, T., Blumenfeld, A., Jalas, C., Banin, E., & Sharon, D. (2015). Association Between Missense Mutations in the BBS2 Gene and Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa. JAMA Ophthalmology, 133(3), 312. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.5251

Shroyer, N. F., Lewis, R. A., Yatsenko, A. N., Wensel, T. G., & Lupski, J. R. (2001). Cosegregation and functional analysis of mutant ABCR (ABCA4) alleles in families that manifest both Stargardt disease and age-related macular degeneration. Human Molecular Genetics, 10(23), 2671–2678. https://doi.org/10.1093/hmg/10.23.2671

Smaoui, N., Chaabouni, M., Sergeev, Y. V., Kallel, H., Li, S., Mahfoudh, N., Maazoul, F., Kammoun, H., Gandoura, N., Bouaziz, A., Nouiri, E., M'Rad, R., Chaabouni, H., & Hejtmancik, J. F. (2006). Screening of the Eight BBS Genes in Tunisian Families: No Evidence of Triallelism. Investigative Opthalmology & Visual Science, 47(8), 3487. https://doi.org/10.1167/iovs.05-1334

Smirnov, V., Grunewald, O., Muller, J., Zeitz, C., Obermaier, C. D., Devos, A., Pelletier, V., Bocquet, B., Andrieu, C., Bacquet, J.-L., Lebredonchel, E., Mohand-Saïd, S., Defoort-Dhellemmes, S., Sahel, J.-A., Dollfus, H., Zanlonghi, X., Audo, I., Meunier, I., Boulanger-Scemama, E., & Dhaenens, C.-M. (2021). Novel TTLL5 Variants Associated with Cone-Rod Dystrophy and Early-Onset Severe Retinal Dystrophy. International Journal of Molecular Sciences, 22(12), 6410. https://doi.org/10.3390/ijms22126410

Smirnova, E., Shurland, D. L., Ryazantsev, S. N., & van der Bliek, A. M. (1998). A human dynamin-related protein controls the distribution of mitochondria. The Journal of Cell Biology, 143(2), 351–358. https://doi.org/10.1083/jcb.143.2.351

Snell, R. S., & Lemp, M. A. (1998). Clinical anatomy of the eye (2nd ed). Blackwell Science.

Solebo, A. L., & Rahi, J. (2014). Epidemiology, aetiology and management of visual impairment in children. Archives of Disease in Childhood, 99(4), 375–379. https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303002

Sperl, W., Fleuren, L., Freisinger, P., Haack, T. B., Ribes, A., Feichtinger, R. G., Rodenburg, R. J., Zimmermann, F. A., Koch, J., Rivera, I., Prokisch, H., Smeitink, J. A., & Mayr, J. A. (2015). The spectrum of pyruvate oxidation defects in the diagnosis of mitochondrial disorders. Journal of Inherited Metabolic Disease, 38(3), 391–403. https://doi.org/10.1007/s10545-014-9787-3

Stoetzel, C., Laurier, V., Faivre, L., Mégarbané, A., Perrin-Schmitt, F., Verloes, A., Bonneau, D., Mandel, J.-L., Cossee, M., & Dollfus, H. (2006). BBS8 is rarely mutated in a cohort of 128 Bardet-Biedl syndrome families. Journal of Human Genetics, 51(1), 81–84. https://doi.org/10.1007/s10038-005-0320-2

Stone, E. M., Andorf, J. L., Whitmore, S. S., DeLuca, A. P., Giacalone, J. C., Streb, L. M., Braun, T. A., Mullins, R. F., Scheetz, T. E., Sheffield, V. C., & Tucker, B. A. (2017). Clinically Focused Molecular Investigation of 1000 Consecutive Families with Inherited Retinal Disease. Ophthalmology, 124(9), 1314–1331. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.04.008

Stone, E. M., Newman, N. J., Miller, N. R., Johns, D. R., Lott, M. T., & Wallace, D. C. (1992). Visual recovery in patients with Leber's hereditary optic neuropathy and the 11778 mutation. Journal of Clinical Neuro-Ophthalmology, 12(1), 10–14.

Stryer, L. (1986). Cyclic GMP Cascade of Vision. Annual Review of Neuroscience, 9(1), 87–119. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.000511

Sun, H., Molday, R. S., & Nathans, J. (1999). Retinal Stimulates ATP Hydrolysis by Purified and Reconstituted ABCR, the Photoreceptor-specific ATP-binding Cassette Transporter Responsible for Stargardt Disease. Journal of Biological Chemistry, 274(12), 8269–8281. https://doi.org/10.1074/jbc.274.12.8269

Sun, X., Park, J. H., Gumerson, J., Wu, Z., Swaroop, A., Qian, H., Roll-Mecak, A., & Li, T. (2016). Loss of RPGR glutamylation underlies the pathogenic mechanism of retinal dystrophy caused by TTLL5 mutations. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 113(21), E2925-2934. https://doi.org/10.1073/pnas.1523201113

Tadmouri, G. O., Nair, P., Obeid, T., Al Ali, M. T., Al Khaja, N., & Hamamy, H. A. (2009). Consanguinity and reproductive health among Arabs. Reproductive Health, 6, 17. https://doi.org/10.1186/1742-4755-6-17

Talbi, S., Bonnet, C., Riahi, Z., Boudjenah, F., Dahmani, M., Hardelin, J.-P., Wong Jun Tai, F., Louha, M., Ammar-Khodja, F., & Petit, C. (2018). Genetic heterogeneity of congenital hearing impairment in Algerians from the Ghardaïa province. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 112, 1–5. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.06.012

Tanna, P., Strauss, R. W., Fujinami, K., & Michaelides, M. (2017). Stargardt disease: Clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. British Journal of Ophthalmology, 101(1), 25–30. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308823

Tatour, Y., & Ben-Yosef, T. (2020). Syndromic Inherited Retinal Diseases: Genetic, Clinical and Diagnostic Aspects. Diagnostics (Basel, Switzerland), 10(10). https://doi.org/10.3390/diagnostics10100779

Testa, F., Rossi, S., Colucci, R., Gallo, B., Di Iorio, V., della Corte, M., Azzolini, C., Melillo, P., & Simonelli, F. (2014). Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. The British Journal of Ophthalmology, 98(7), 946–950. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304082

Thiadens, A. A. H. J., Phan, T. M. L., Zekveld-Vroon, R. C., Leroy, B. P., van den Born, L. I., Hoyng, C. B., Klaver, C. C. W., Writing Committee for the Cone Disorders Study Group Consortium, Roosing, S., Pott, J.-W. R., van Schooneveld, M. J., van Moll-Ramirez, N., van Genderen, M. M., Boon, C. J. F., den Hollander, A. I., Bergen, A. A. B., De Baere, E., Cremers, F. P. M., & Lotery, A. J. (2012). Clinical course, genetic etiology, and visual outcome in cone and cone-rod dystrophy. Ophthalmology, 119(4), 819–826. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.10.011

Tiwari, A., Bahr, A., Bähr, L., Fleischhauer, J., Zinkernagel, M. S., Winkler, N., Barthelmes, D., Berger, L., Gerth-Kahlert, C., Neidhardt, J., & Berger, W. (2016). Next generation sequencing based identification of disease-associated mutations in Swiss patients with retinal dystrophies. Scientific Reports, 6(1), 28755. https://doi.org/10.1038/srep28755

Tsang, S. H., Aycinena, A. R. P., & Sharma, T. (2018a). Ciliopathy: Bardet-Biedl Syndrome. In S. H. Tsang & T. Sharma (Eds.), Atlas of Inherited Retinal Diseases (Vol. 1085, pp. 171–174). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_33

Tsang, S. H., Aycinena, A. R. P., & Sharma, T. (2018b). Ciliopathy: Senior-Løken Syndrome. In S. H. Tsang & T. Sharma (Eds.), Atlas of Inherited Retinal Diseases (Vol. 1085, pp. 175–178). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_34

Tsang, S. H., & Sharma, T. (2018a). Leber Congenital Amaurosis. Advances in Experimental Medicine and Biology, 1085, 131–137. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_26

Tsang, S. H., & Sharma, T. (2018b). Optical Coherence Tomography. In S. H. Tsang & T. Sharma (Eds.), Atlas of Inherited Retinal Diseases (Vol. 1085, pp. 11–13). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_3

Tsang, S. H., & Sharma, T. (2018c). Stargardt Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology, 1085, 139–151. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_27

Valente, E. M., Dallapiccola, B., & Bertini, E. (2013). Joubert syndrome and related disorders. Handbook of Clinical Neurology, 113, 1879–1888. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00058-7

Vallespin, E., Cantalapiedra, D., Riveiro-Alvarez, R., Wilke, R., Aguirre-Lamban, J., Avila-Fernandez, A., Lopez-Martinez, M. A., Gimenez, A., Trujillo-Tiebas, M. J., Ramos, C., & Ayuso, C. (2007). Mutation screening of 299 Spanish families with retinal dystrophies by Leber congenital amaurosis genotyping microarray. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 48(12), 5653–5661. https://doi.org/10.1167/iovs.07-0007

Verbakel, S. K., van Huet, R. A. C., Boon, C. J. F., den Hollander, A. I., Collin, R. W. J., Klaver, C. C. W., Hoyng, C. B., Roepman, R., & Klevering, B. J. (2018). Non-syndromic retinitis pigmentosa. Progress in Retinal and Eye Research, 66, 157–186. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.005

Vergani, L., Martinuzzi, A., Carelli, V., Cortelli, P., Montagna, P., Schievano, G., Carrozzo, R., Angelini, C., & Lugaresi, E. (1995). MtDNA mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy:

Studies on cytoplasmic hybrid (cybrid) cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 210(3), 880–888. https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1740

Voo, I., Allf, B. E., Udar, N., Silva-Garcia, R., Vance, J., & Small, K. W. (2003). Hereditary motor and sensory neuropathy type VI with optic atrophy. American Journal of Ophthalmology, 136(4), 670–677. https://doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00390-8

Wallace, D. C. (2013). Bioenergetics in human evolution and disease: Implications for the origins of biological complexity and the missing genetic variation of common diseases. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 368(1622), 20120267. https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0267

Wallace, D. C., Singh, G., Lott, M. T., Hodge, J. A., Schurr, T. G., Lezza, A. M., Elsas, L. J., & Nikoskelainen, E. K. (1988). Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science (New York, N.Y.), 242(4884), 1427–1430. https://doi.org/10.1126/science.3201231

Wang, C.-H., Chen, Y.-F., Wu, C.-Y., Wu, P.-C., Huang, Y.-L., Kao, C.-H., Lin, C.-H., Kao, L.-S., Tsai, T.-F., & Wei, Y.-H. (2014). Cisd2 modulates the differentiation and functioning of adipocytes by regulating intracellular Ca2+ homeostasis. Human Molecular Genetics, 23(18), 4770–4785. https://doi.org/10.1093/hmg/ddu193

Wang, S. F., Kowal, T. J., Ning, K., Koo, E. B., Wu, A. Y., Mahajan, V. B., & Sun, Y. (2018). Review of Ocular Manifestations of Joubert Syndrome. Genes, 9(12). https://doi.org/10.3390/genes9120605

Warburg, M., Sjö, O., Fledelius, H. C., & Pedersen, S. A. (1993). Autosomal recessive microcephaly, microcornea, congenital cataract, mental retardation, optic atrophy, and hypogenitalism. Micro syndrome. American Journal of Diseases of Children (1960), 147(12), 1309–1312. https://doi.org/10.1001/archpedi.1993.02160360051017

Werdich, X. Q., Place, E. M., & Pierce, E. A. (2014). Systemic Diseases Associated with Retinal Dystrophies. Seminars in Ophthalmology, 29(5–6), 319–328. https://doi.org/10.3109/08820538.2014.959202

Westermann, B. (2010). Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 11(12), 872–884. https://doi.org/10.1038/nrm3013

Yu-Wai-Man, P., Griffiths, P. G., Burke, A., Sellar, P. W., Clarke, M. P., Gnanaraj, L., Ah-Kine, D., Hudson, G., Czermin, B., Taylor, R. W., Horvath, R., & Chinnery, P. F. (2010). The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. Ophthalmology, 117(8), 1538–1546, 1546.e1. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.038

Yu-Wai-Man, P., Griffiths, P. G., Gorman, G. S., Lourenco, C. M., Wright, A. F., Auer-Grumbach, M., Toscano, A., Musumeci, O., Valentino, M. L., Caporali, L., Lamperti, C., Tallaksen, C. M., Duffey, P., Miller, J., Whittaker, R. G., Baker, M. R., Jackson, M. J., Clarke, M. P., Dhillon, B., … Chinnery, P. F. (2010). Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. Brain: A Journal of Neurology, 133(Pt 3), 771–786. https://doi.org/10.1093/brain/awq007

Yu-Wai-Man, P., Griffiths, P. G., Hudson, G., & Chinnery, P. F. (2008). Inherited mitochondrial optic neuropathies. Journal of Medical Genetics, 46(3), 145–158. https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054270

Zahid, S., Branham, K., Schlegel, D., Pennesi, M. E., Michaelides, M., Heckenlively, J., & Jayasundera, T. (2018). PDE6B. In S. Zahid, K. Branham, D. Schlegel, M. E. Pennesi, M. Michaelides, J. Heckenlively, & T. Jayasundera, Retinal Dystrophy Gene Atlas (pp. 177–180). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-10867-4_55

Zampaglione, E., Kinde, B., Place, E. M., Navarro-Gomez, D., Maher, M., Jamshidi, F., Nassiri, S., Mazzone, J. A., Finn, C., Schlegel, D., Comander, J., Pierce, E. A., & Bujakowska, K. M. (2020). Copy-number variation contributes 9% of pathogenicity in the inherited retinal degenerations. Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics, 22(6), 1079–1087. https://doi.org/10.1038/s41436-020-0759-8

Zhou, Y., Liu, C., Zhou, R., Lu, A., Huang, B., Liu, L., Chen, L., Luo, B., Huang, J., & Tian, Z. (2019). SEQdata-BEACON: A comprehensive database of sequencing performance and statistical tools for performance evaluation and yield simulation in BGISEQ-500. BioData Mining, 12(1), 21. https://doi.org/10.1186/s13040-019-0209-9

Züchner, S., Mersiyanova, I. V., Muglia, M., Bissar-Tadmouri, N., Rochelle, J., Dadali, E. L., Zappia, M., Nelis, E., Patitucci, A., Senderek, J., Parman, Y., Evgrafov, O., Jonghe, P. D., Takahashi, Y., Tsuji, S., Pericak-Vance, M. A., Quattrone, A., Battologlu, E., Polyakov, A. V., … Vance, J. M. (2004). Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. Nature Genetics, 36(5), 449–451. https://doi.org/10.1038/ng1341

ANNEXES

Annexe 1 : Consentement pour l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et la conservation des échantillons dans une banque d'ADN

IDENTIFICATION du PATIENT	**IDENTITE du REPRESENTANT LEGAL** (Si patient mineur ou majeur sous tutelle)
Nom : …… Prénom : …… Date de naissance : ……	**Nom** : …… **Prénom** : …… **Lien avec le patient :** ……

Je soussigné(e) reconnais avoir été informé(e) par le : ☐
Dr……

☐ Sous la responsabilité du Dr. **BARAKAT Abdelhamid**

quant à l'examen des caractéristiques génétiques qui sera réalisé à partir :

☐ Du (des) prélèvement(s) pratiqué(s) sur moi-même
☐ Du (des) prélèvement(s) pratiqué(s) sur mon enfant mineur ou sur la personne majeure placée sous tutelle

Pour (préciser obligatoirement le nom de la pathologie ou l'indication de l'examen réalisé, et sa nature) :

…… **Code** : ……..

Je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension de cet examen et sa finalité.
Le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué en l'état actuel des connaissances par le médecin qui me l'a prescrit.
Ce dernier m'expliquera les moyens de prise en charge nécessaire le cas échéant.

Je souhaite être informé du résultat de l'examen réalisé
oui ☐ non ☐

J'ai compris que si une anomalie génétique pouvant être responsable d'une prédisposition ou d'une affection grave était mise en évidence, je devrai permettre la transmission de cette information au reste de ma/sa famille. J'ai été averti que mon silence pouvait leur faire courir des risques ainsi qu'à leur descendance, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins, peuvent être proposées. Ainsi, lors du rendu des résultats, je devrai choisir entre :

- Assurer moi-même cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille.
- Autoriser le médecin prescripteur à cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille.

J'autorise, dans le respect du secret médical :

La transmission des informations de mon/son dossier médical nécessaires aux médecins concernés par cet examen des caractéristiques génétiques.	oui ☐ non ☐
La conservation d'un échantillon de matériel biologique issu de mes/ses prélèvements et son utilisation ultérieure pour poursuivre les investigations dans le cadre de cette même démarche diagnostique, en fonction de l'évolution des connaissances.	oui ☐ non ☐
L'utilisation des résultats par le médecin prescripteur au profit des membres de ma/sa famille si ces résultats apparaissent médicalement utiles pour eux	oui ☐ non ☐
Des informations génétiques sans lien direct avec la pathologie mais pouvant avoir un impact sur la santé ou celle d'apparentés peuvent être révélées. Je souhaite que mon/son médecin me tienne informé(e)	oui ☐ non ☐
Dans le cadre de la démarche diagnostique, une partie de mon/son prélèvement peut ne pas être utilisée. Elle peut être importante pour la recherche scientifique. Ainsi, sans que l'on puisse me recontacter : J'autorise le stockage de mon/son prélèvement et son utilisation pour la recherche	oui ☐ non ☐

Conformément aux dispositions de la loi N° 78/17 relative au droit de l'information, je dispose d'un droit d'opposition, d'accès et de rectification.

Tout consentement non signé empêche la réalisation de l'examen.

Fait à : INSTITUT PASTEUR DU MAROC	**Le :** ……..
Nom, prénom et signature du patient ou de son représentant légal : ……..	**Signature et cachet du responsable du laboratoire en génétique :**

Annexe 2 : Protocole expérimental pour la sélection sur taille de la librairie d'ADN.

1) Sélection sur taille de la librairie par le système E-Gel® Sizeselect™

1-1) Matériel et réactifs requis

- Low TE (disponible dans le kit Ion Xpress™ Plus Fragment (Ref. 4471269 ; Ion Torrent™))
- E-Gel™ Safe imager™ transilluminator (Ref. G6500; Invitrogen™)
- E-Gel™ SizeSelect™ II Agarose Gels, 2% (Ref. G661012; Invitrogen™)
- PhiX174 DNA/HaeIII markers (Ref. SM0251; Thermo Scientific™)
- Eau nucléase free

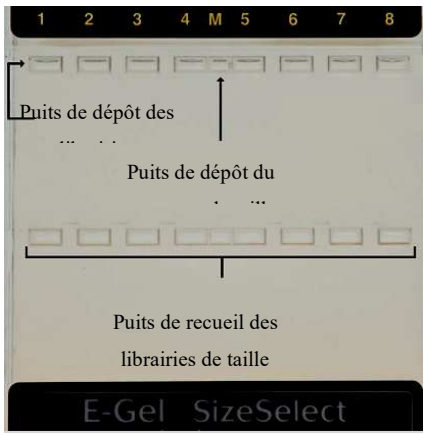
1-2) Mode opératoire

- Installer le E-Gel® iBase et le E-Gel Safe imagerTM transilluminator, et placer le gel sur le système.

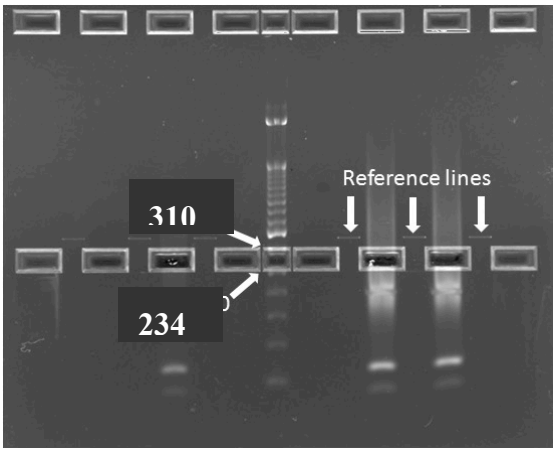


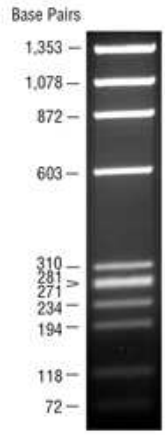


- Déposer l'intégralité de chaque librairie dans un puits de dépôt préalablement identifié. S'il reste des puits de dépôt vide, les remplir avec 25µL d'eau nucléase free.
- Déposer 10µL de marqueur de taille dans le puits de dépôt central du gel (voie M).
- Déposer 25µL d'eau nucléase free dans les puits de recueil 1 à 8, et 10µL dans le puits de recueil central (voie M).



- Placer le filtre ambré au-dessus du E-Gel® iBase, pour pouvoir observer la migration de la librairie.
- Sélectionner le programme "Run SizeSelect 2%" et programmer un temps de migration de 16 minutes.
- Appuyer sur "Go" sur l'E-Gel® iBase pour débuter l'électrophorèse.
- Au bout de 11 minutes, stopper la migration et ajouter environ 10 µL d'eau nucléase free dans tous les puits de recueil.
- Relancer la migration pendant environ 5 minutes.
- Pour les "200-base-read Ion Proton™ libraries" la taille cible des fragments est de 270pb, arrêter la migration quand le marqueur de 310 pb est à la limite supérieure du puits de recueil, et le marqueur de 234 pb à l'extrémité inférieure.





Marqueur de taille

- Récupération des librairies :
- Transférer le contenu des puits de recueil à l'aide d'une pipette dans des barrettes de PCR ou une plaque 96 puits ;
- Laver chacun des puits de recueil avec 10 µL d'eau nucléase free et pooler avec le reste de la librairie.
- Au total, on récupère environ 30µL de librairie.

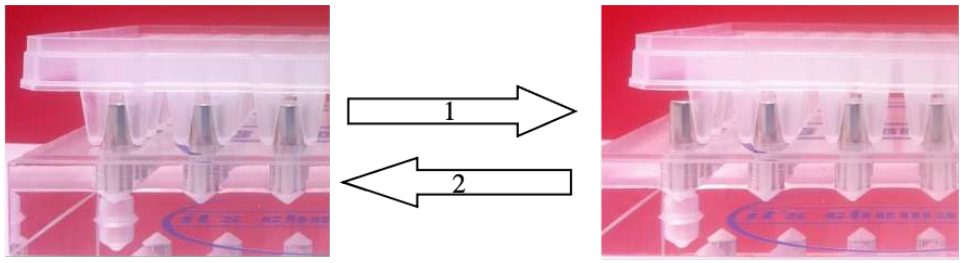
Annexe 3 : Protocole expérimental utilisé pour la purification de l'ADN avec les billes magnétiques Agencourt® AMPure® XP

1) Matériel requis :

- Agencourt® AMPure® XP reagent (Ref. A6388; Beckman™)
- Portoir magnétique 96 puits (Ref. AM10027; Invitrogen™)

2) Mode opératoire :

- Ajouter les billes Agencourt® AMPure® XP reagent (0,8x le volume de l'échantillon) à chaque échantillon. Mélanger par aspiration/refoulement et incuber la suspension à température ambiante pendant 5 minutes.
- Placer la plaque sur un portoir magnétique jusqu'à ce que la solution soit claire (au moins 3 minutes).
- Eliminer le surnageant sans toucher au culot.
- Rinçage à l'éthanol 70%, ajouter 150 µL d'éthanol 70% par échantillon, incuber pendant 30 secondes, décaler la plaque d'une colonne sur le portoir magnétique de manière faire migrer le culot de billes, puis remettre la plaque à sa position initiale.



- Eliminer le surnageant et répéter une seconde fois le lavage à l'éthanol 70%.
- Après le second lavage, éliminer le surnageant.
- Centrifuger rapidement la plaque et éliminer l'éthanol résiduel en laissant sécher le culot à l'air libre **au maximum 5 minutes.**
- Enlever les tubes du portoir magnétique et ajouter de l'eau nucléase free sur chaque culot de billes.
- Mélanger par aspiration/refoulement 5 fois.
- Placer les tubes ou la plaque sur un portoir magnétique jusqu'à ce que la solution soit claire (au moins 1 minutes).
- Transférer le surnageant contenant les amplicons purifiés dans un tube de 1,5 mL.
- Les amplicons purifiés peuvent être conservés à -20°C pendant 3 mois.

Annexe 4 : Conditions expérimentales de la réaction PCR

- Amplification génique des gènes nucléaires (*CRB1, PDE6B, ABCA4, TTLL5*)

Les réactions de PCR sont conduites dans un milieu réactionnel de 15 µl de volume total, contenant 2 µl d'ADN à une concentration de 10ng/µl, 7,5 µl du Master Mix Hot Goldstar PCR Mix, 0,35 µl d'amorces sens et anti-sens, chacune à une concentration de 10µM, et 4,8 µl d'eau pure stérile.

Les conditions de la PCR sont : une dénaturation initiale de 94°C pendant 5min, suivi de 35 cycles de dénaturation à 94°C pendant 30s, hybridation à la température spécifique pour chaque gène (Tableau 6) pendant 15s et une élongation à 72°C pendant 30s. Enfin, une élongation finale à 72°C pendant 7min.

- Amplification génique du gène *ND4* mitochondrial

La réaction de PCR a été conduite dans un milieu réactionnel de 25 µl de volume total, contenant 1 µl d'ADN total à une concentration de 50ng/µl, 12,5 µl du Master Mix Hot Goldstar PCR Mix, 0,5 µl d'amorces sens et anti-sens chacune à une concentration de 20µM, 10 µl de l'eau pure stérile, et 0.5 µl $MgCl_2$.

Les conditions de la PCR sont : une dénaturation initiale de 94°C pendant 10 min, suivis de 35 cycles de dénaturation à 94°C pendant 45s, hybridation à 58°C pendant 30s et une élongation à 72°C pendant 3 min. Enfin, une élongation finale à 72°C pendant 5min.

Annexe 5 : Conditions expérimentales de l'électrophorèse

Réactifs :

- Agarose
- Tampon de migration Tris-Borate-EDTA 1X (TBE) (Réf. AM9864 ; Invitrogen™)
- Le tampon de charge Loading Dye (Ref. R1161; Thermo Scientific™)
- GelRed® (Cat :41002-1 ; Biotium™)

Mode opératoire pour les produits PCR des gènes nucléaires *CRB1*, *PDE6B*, *ABCA4*, et *TTLL5*).

- Préparer un gel à 2% à l'aide de l'agarose et du tampon de migration TBE 1X (1g d'agarose dans 50 ml de TBE)
- Couler le gel dans la cuve d'électrophorèse et laisser refroidir.
- Déposer dans chaque puit, 2 µl du produit PCR et 2 µl du Loading Dye.
- Laisser migrer le gel à 140mv pendant 20 min.
- Tromper le gel dans la solution de GelRed® pendant 5 min.
- Visualiser le gel sous U.V.

Mode opératoire pour le produit PCR du gène *ND4* mitochondrial.

- Préparer un gel à 1% à l'aide de l'agarose et du tampon de migration TBE 1X (0,5 g d'agarose dans 50 ml de TBE).
- Couler le gel dans la cuve d'électrophorèse et laisser refroidir
- Déposer dans chaque puit, 2 µl du produit PCR et 2 µl du Loading Dye.
- Laisser migrer le gel à 140mv pendant 30 min.
- Tromper le gel dans la solution de GelRed® pendant 5 min.
- Visualiser le gel sous U.V.

Annexe 6 : Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique dans les deux bases de données Pubmed et Scopus.

1) Mots clés pour les dystrophies rétiniennes héréditaires

("Retinal disease" OR "Retinal dystrophy" OR "Retinal degeneration" OR "Retinis pigmentosa" OR "Leber congenital amaurosis" OR "Rod-cone dystrophy" OR "Cone dystrophy" OR "Cone-rod dystrophy" OR "Late-onset retinal degeneration" OR "Bietti crystalline corneoretinal dystrophy" OR "Congenital stationary night blindness" OR "Ogushi disease" OR "Fundus albipunctatus" OR "Achromatopsia" OR "Enhanced S-cone Syndrome" OR "Usher syndrome" OR "Bardet-Biedl Syndrome" OR "Neuronal ceroid lipofuscinosis" OR "Batten disease" OR "Senior-Loken syndrome" OR "Joubert syndrome" OR "Retinitis Pigmentosa with Ataxia" OR "Ataxia with isolated vitamin E deficiency" OR "AVED" OR "Cohen syndrome" OR "Microcephaly Congenital Lymphedema and Chorioretinopathy" OR "Alstrom syndrome" OR "Spinocerebellar Ataxia Type 7" OR "SCA7" OR "Peroxisomal Biogenesis Disorders" OR "Macular degeneration" OR "Macular atrophy" OR "Stargardt disease" OR "Best disease" OR "Pattern dystrophy" OR "Sorsby fundus dystrophy" OR "Malattia Leventinese" OR "Doyne honeycomb degeneration of retina" OR "North Carolina Macular dystrophy" OR "Vitelliform macular dystrophy" OR "Best vitelliform dystrophy" OR "Pseudoxanthoma Elasticum" OR "Choroideremia" OR "Gyrate atrophy" OR "Sveinsson chorioretinal atrophy" OR "Progressive bifocal chorioretinal atrophy" OR "vitreoretinopathies" OR "X-linked juvenile retinoschisis" OR "Wagner syndrome" OR "Snowflake vitreoretinopathy" OR "Retinoschisis" OR "Knobloch Syndrome" OR "Stickler Syndrome" OR "Jalili syndrome" OR "Sjogren-Larsson Syndrome" OR "Refsum Disease" OR "Alport Syndrome" OR "McKusick-Kaufman syndrome" OR "Oculocutaneous Albinism" OR "HARP syndrome" OR "PHARC syndrome")

AND

(Morocco OR Moroccan OR Tunisia OR Tunisian OR Algeria OR Algerian OR Libya OR Libyan OR Egypt OR Egyptian OR North Africa OR North African OR Magherb OR Maghrebian)

AND

(Gene OR Mutation)

2) Mots clés pour les neuropathies optiques héréditaires

1-

(Optic atrophy OR Optic neuropathy)

AND

(Morocco OR Moroccan OR Tunisia OR Tunisian OR Algeria OR Algerian OR Libya OR Libyan OR Egypt OR Egyptian OR North Africa OR North African OR Maghreb OR Maghrebian)

AND

(Gene OR Mutation).

2-

("Leber hereditary optic neuropathy" OR LHON OR "Dominant optic atrophy" OR DOA OR "Kjer's optic neuropathy" OR "Myoclonic epilepsy, Ragged-Red-Fibers" OR MERRF OR "Mitochondrial encephalomyopathy, Lactic acidosis, and Stroke-Like episodes" OR MELAS OR "Leigh syndrome" OR "Wolfram syndrome" OR "Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, Optic atrophy, and hearing Loss" OR DIDMOAD OR "Friedreich ataxia" OR "Spinocerebellar ataxia" OR "Deafness-dystonia-optic atrophy syndrome" OR DDON OR DDS OR "Mohr-Tranebjaerg syndrome" OR "Hereditary spastic paraplegia" OR "SPG7" OR "Hereditary motor and sensory neuropathy" OR HMSNVI OR "HMSN VI" OR HMSN6 OR CMT2A OR "Charcot–Marie–Tooth disease type 2A" OR CMTX5 OR "Behr syndrome" OR "Costeff syndrome" OR "OPA3" OR "3-methylglutaconic aciduria" OR "PEHO syndrome" OR "Mitochondrial DNA depletion syndrome")

AND

(Morocco OR Moroccan OR Tunisia OR Tunisian OR Algeria OR Algerian OR Libya OR Libyan OR Egypt OR Egyptian OR North Africa OR North African OR Maghreb OR Maghrebian)

AND

(Gene OR Mutation).

Annexe 7 : PUBLICATIONS parues en lien avec les travaux exposés dans ce manuscrit de thèse.

Eye
https://doi.org/10.1038/s41433-019-0755-x

The ROYAL COLLEGE of OPHTHALMOLOGISTS

CORRESPONDENCE

First characterization of LHON pedigrees in North Africa

Aymane Bouzidi[1,2,3] · Nisrine Aboussair[4,5] · Majida Charif[1,6] · Ghita Amalou[1,2,3] · David Goudenège[1,7] · Valérie Desquiret-Dumas[1,7] · Céline Bris[1,7] · Najat Sifeddine[2] · Halima Nahili[2] · Meriem Elqabli[4] · Kenza Dafir[4,5] · Mostafa Kandil[3] · Patrizia Amati-Bonneau[1,7] · Vincent Procaccio[1,7] · Abdelhamid Barakat[2] · Guy Lenaers[1]

Received: 6 December 2019 / Revised: 15 December 2019 / Accepted: 17 December 2019
© The Royal College of Ophthalmologists 2020

To the Editor:

Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON, MIM #535000) is a rare blinding disease related to the optic nerve degeneration [1]. In most cases reported in the world, the disease is caused by one of the three primary mutations in the mitochondrial genome: m.3460G>A, m.11778G>A, and m.14484T>C in the ND1, ND4, and ND6 genes, respectively [2]. So far, a large number of LHON pedigrees have been described in Europe, Asia, North, and South America. Meanwhile, just one LHON individual originating from Tunisia and living in Italy has been reported with the m.14484T>C mutation [3]. Here we report two Moroccan LHON pedigrees with multiple affected individuals (Fig. 1). Ophthalmological examination of the proband from the first family (IV.1), aged 17 years at first examination, disclosed an asymmetric alteration of the visual fields, the right eye being more severely affected than the left eye, the latter showing a clear centrocecal scotoma (Fig. 2a). Fundus and retinal autofluorescence examinations disclosed a pallor of the optic nerve head (Fig. 2b) and angiographic picture of the left eye revealed some faint telangectasias located close to the optic nerve rim (Fig. 2c); these features fitting with the consensual LHON clinical description [4]. Ophthalmological examination of the other members of the family I were not performed, nor for the members of the family II, although the bilateral acute loss of vision reported for the second family was suggestive of LHON. Together these clinical data prompted the molecular screening of the mitochondrial genome of the proband from both families. Whole mitochondrial genome sequencing on blood DNA evidenced the m.11778G>A mutation in both individuals, which was present at an almost homoplasmic status (99.2% and 99.1% of mutated copies, respectively). Segregation study by Sanger sequencing disclosed that affected members from Family I had the causative mutation, and that its transmission was compatible with maternal lineage, although some carriers were unaffected, as commonly described for women carrying a LHON mutation. Analysis of the full mtDNA sequence revealed that the first family belongs to the J2b1a1 haplogroup, whereas the second one belongs to the T2a1a haplogroup. Search for the presence of mtDNA deletions using the eKLIPSe software [5] did not evidence genome alteration.

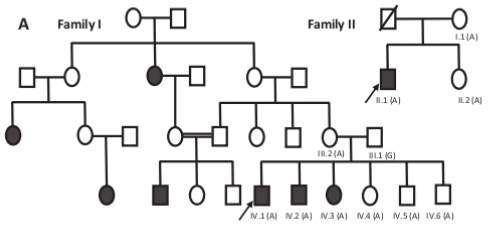


Fig. 1 Pedigrees of the two Moroccan LHON families, with the segregation of the m.11778G>A mutation.

✉ Guy Lenaers
guy.lenaers@inserm.fr

1 MitoLab team, Institut MitoVasc, UMR CNRS 6015, INSERM U1083, Université d'Angers, Angers, France

2 Human Molecular Genetics Laboratory, Institut Pasteur du Maroc, Casablanca, Morocco

3 Team of Anthropogenetics and Biotechnologies, Faculty of Sciences, Chouaib Doukkali University, Eljadida, Morocco

4 Genetic Department, Clinical Research Center, Mohammed VI University Hospital Center, Marrakech, Morocco

5 Faculty of Medicine and Pharmacy, Cadi Ayyad University, Marrakech, Morocco

6 Laboratory of Physiology, Genetics and Ethnopharmacology, Faculty of Sciences, University Mohammed Premier, Oujda, Morocco

7 Département de Biochimie et Génétique, CHU d'Angers, Angers, France

Published online: 02 January 2020

SPRINGER NATURE

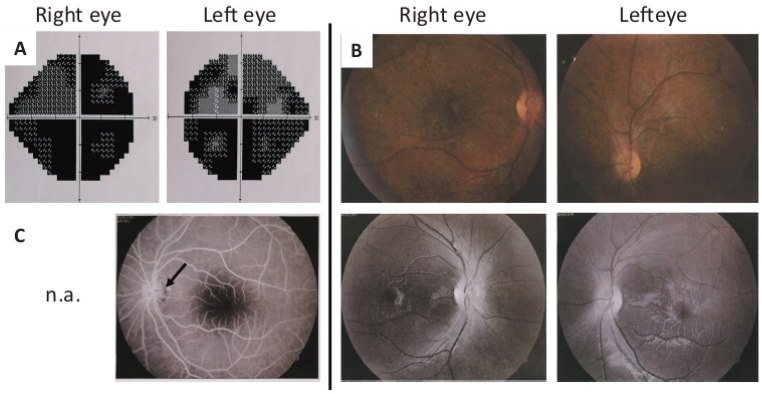


Fig. 2 Results from the ophthalmological examination of the proband from Family I. **a** Visual field evaluation of both eyes, using the Humprey set-up, showing the dramatic visual field loss on the right eye and the centrocecal scotoma on the left eye. **b** Pictures of the eye fundus and of the retinal autofluorescence of the left and right eyes, disclosing a normal retina, but an optic disk pallor. **c** Angiographic picture of the left eye revealing faint telangectasias at the optic nerve rim (black arrow; n.a.: picture not available for the right eye).

Thus altogether, we describe here the first LHON pedigrees from North Africa with the most common m.11778G>A mutation of the mitochondrial genome, witnessing the worldwide distribution of this disease and mutation, whatsoever the family haplogroup.

Acknowledgements This project was financially supported by CAMPUS FRANCE (PHC TOUBKAL 2019 (French-Morocco bilateral program) Grant Number: 39005ZL).

Compliance with ethical standards

Informed consent Authors have obtained informed consent from the patients to perform genetic analyses and to publish the results of the ophthalmological examinations.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

1. Newman NJ. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. Am J Ophthalmol. 2005;140:517–23.
2. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. Am J Hum Genet. 2003;72:333–9.
3. Carelli V, La Morgia C, Iommarini L, Carroccia R, Mattiazzi M, Sangiorgi S, et al. Mitochondrial optic neuropathies: how two genomes may kill the same cell type? Biosci Rep. 2007;27:173–84.
4. Carelli V, Barboni P, Zacchini A, Mancini R, Monari L, Cevoli S, et al. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) with 14484/ND6 mutation in a North African patient. J Neurol Sci. 1998;160:183–8.
5. Goudenège D, Bris C, Hoffmann V, Desquiret-Dumas V, Jardel C, Rucheton B, et al. eKLIPse: a sensitive tool for the detection and quantification of mitochondrial DNA deletions from next-generation sequencing data. Genet Med. 2019;21:1407–16.

Molecular Vision 2021; 27:17-25 <http://www.molvis.org/molvis/v27/17>
Received 12 June 2020 | Accepted 13 January 2021 | Published 15 January 2021

© 2021 Molecular Vision

Clinical and genetic investigations of three Moroccan families with retinitis pigmentosa phenotypes

Aymane Bouzidi,[1,2,3] Majida Charif,[1,4] Adil Bouzidi,[5] Ghita Amalou,[1,2,3] Mostafa Kandil,[3] Abdelhamid Barakat,[2] Guy Lenaers[1]

[1]MitoLab team, Institut MitoVasc, UMR CNRS 6015, INSERM U1083, SFR ICAT, Angers University, Angers, France; [2]Genomics and Human Genetics Laboratory, Institut Pasteur du Maroc, Casablanca, Morocco; [3]Team of Anthropogenetics and Biotechnologies, Faculty of Sciences, Chouaib Doukkali University, Eljadida, Morocco; [4]Genetics, and immuno-cell therapy Team, Mohamed First University, Oujda, Morocco; [5]Ophtalmology department, Moulay Ismail Military Hospital, Meknes, Morocco

Purpose: Progressive inherited retinal dystrophies, characterized by degeneration of rod photoreceptors and then cone photoreceptors, are known as retinitis pigmentosa (RP), for which 89 genes have been identified. Today, only five Moroccan families with RP with a genetic diagnosis have been reported, justifying our investment in providing further clinical and genetic investigations of families with RP in Morocco.

Methods: The clinical diagnosis based on a combination of a history of night blindness, abnormal rod or rod-cone responses in electroretinography (ERG), and constricted visual field or difficulty perceiving side objects identified three Moroccan families with an RP phenotype. Probands of these families underwent whole exome sequencing (WES), and candidate variants were evaluated for their segregation within family members.

Results: All patients had a history of night blindness and unrecordable rod and cone ERG traces. In addition, one patient had cystoid macular edema, and another had discrete autofluorescence abnormalities, in addition to ellipsoid zone disorganization and narrowed retinal vessels. WES sequencing revealed heterozygous compound mutations in *CRB1*:c.1690G>T//c.1913C>T and in *ABCA4*:c.5908C>T//c.6148G>C and a homozygous *PDE6B* splice mutation c.1920+2T>C.

Conclusions: We provide the first description of Moroccan patients with the RP phenotype harboring pathogenic mutations in the *CRB1* and *ABCA4* genes and the second description of an individual with RP with a *PDE6B* mutation, associated with cystoid macular edema. These data contribute to expand the genetic diagnosis of RP phenotypes in Morocco.

Retinitis pigmentosa (RP) is the most frequent inherited retinal dystrophy (IRD), characterized by degeneration of rod photoreceptors and then cone photoreceptors [1], with an estimated prevalence of 1:4,000 [2]. Night blindness is the earliest symptom, followed by progressive alteration of the peripheral vision, ultimately leading to tunnel vision [3]. Additionally, attenuation of retinal vessels, bone spicule-like pigmentation, and pallor of the optic nerve head are typical hallmarks observed with fundus imaging of the retina [3]. To further confirm photoreceptors' dysfunctions in the progression of the disease, electroretinography (ERG) evaluations help discriminate primary rod photoreceptor degeneration from the following degeneration of cones [1].

Mutations in genes with retina-specific expression are responsible for typical non-syndromic RP, whereas mutations in genes acting in multiple cell types or tissues result more frequently in systemic manifestations, such as syndromic RP [4,5], which account for more than 30 different clinical presentations [2]. The most frequent syndromic forms are the Usher syndromes, which affect the vision and hearing capacities [6], and the Bardet-Biedl syndromes, which, in addition to the retinal alterations, lead to obesity, post-axial polydactyly, hypogonadism, and renal dysfunction, related to cilia motility dysfunction [7].

Today, 89 genes segregating with all modes of inheritance have been identified as causing non-syndromic RP (from RetNet, accessed on November 2020). Thirty genes can be inherited with autosomal dominant mode, 63 genes with autosomal recessive mode, and three genes with X-linked mode, while mitochondrial inheritance can also occur in the Kearns-Sayre syndrome.

Studies on IRD cohorts originating from North African countries have been mainly performed in Tunisia. Two recent studies provided an overview of the spectrum of genes and mutations in Tunisian families with inherited retinal dystrophies (IRDs), disclosing high genetic heterogeneity. Among 41 families, 18 presented an RP phenotype with variants in 11

Correspondence to: Guy Lenaers, MitoLab Team, Mitochondrial Medicine Research Centre, Institut MitoVasc, Université d'Angers. UMR CNRS 6015, INSERM U1083, CHU Bât IRIS/IBS, Rue des capucins, 49933 Angers cedex 9, France; Phone: 33/0 244 68 84 87; FAX: 33/0 244 68 65 94; email: guy.lenaers@inserm.fr

different genes [8,9]. Conversely, two studies of consanguineous Moroccan families with IRDs reported homozygous mutations in *MERTK* (OMIM: 604705; Gene ID: 10461), associated with a severe form of RP with night blindness starting in early infancy, reduced visual acuity, and macular involvement [10,11]. Two additional families of Moroccan origin with RP were diagnosed among a cohort of 26 families, with homozygous mutations in the *RDH12* (OMIM: 608830; Gene ID: 145226) and *PDE6B* (OMIM: 180072; Gene ID: 5158) genes [12], and another family with RP was identified with a homozygous *ARL2BP* (OMIM: 615407; Gene ID: 23568) splice-site mutation [13].

To expand the genetic diagnosis of RP phenotypes in Morocco, we recruited families with IRDs, selected those with the RP phenotype, and used whole exome sequencing (WES) on probands to infer a molecular diagnosis. This led to the discovery of homozygous and heterozygous composite variants in the *PDE6B*, *CRB1* (OMIM: 604210; Gene ID: 23418), and *ABCA4* (OMIM: 601691; Gene ID: 24) genes.

METHODS

Patients: This study investigated three unrelated Moroccan families, of whom two were consanguineous. After written informed consent was obtained from patients or their parents or both, each patient provided information about geographic origin, consanguinity, and family and personal medical history. The commitment to ethical principles was approved by the local research ethics committee of the Pasteur Institute in Morocco. This work was performed in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and the ARVO statement on human subjects.

The diagnosis of RP was based on the presence of a history of night blindness, eye fundus, autofluorescence imaging, abnormalities in rod or rod-cone-specific ERG responses, peripheral visual field defects or difficulty perceiving side objects (when visual field assessment was not available), and macular optical coherence tomography (OCT) findings (Table 1). Notably, no additional extraocular symptom was encountered in the three probands, indicating the isolated retinal symptoms of the diseases.

Genetic analysis: Genomic DNA was extracted from peripheral blood of probands and their available family members, using the QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany; Cat No./ID: 51106). DNA from the three probands underwent WES to screen and identify the disease-causing variants.

WES was performed at BGI Tech Solutions (Hong Kong, China), on a BGISEQ-500 sequencer. DNA was randomly fragmented, end-repaired, ligated with adapters and amplified with PCR for several cycles to infer the DNA libraries.

Table 1. Clinical data of the three Moroccan RP patients.

Patient	RP1.03	RP2.03	RP3.03
Age	17	13	23
Age at diagnosis	12	9	21
First symptoms	Night-blindness, difficulty to perceive side objects	Night-blindness, difficulty to perceive side objects	Night-blindness
Consanguinity	No	First cousins	Second cousins
Visual field	Not done	Not done	Severe impairment of the entire visual field with the persistence of tubular vision in both eyes
ERG	Flat traces	Flat traces	Flat traces
Fundus imaging	Not done	Not done	Grayish white aspect in the retinal periphery, slightly pale papilla on the temporal area and decreased retinal vessel size
Auto- fluorescence imaging	Not done	Large hypo-fluorescence region in the central area and hyper-autofluorescence in the inferior area of the optic nerve head	Discrete hyper-autofluorescence ring surrounding the macular area, large hypo-autofluorescence area in the peripheral retina and narrowed retinal vessels.
Macular OCT	Not done	Cystoid macular edema, central thickness of 499µm in right eye and 512µm in left eye	Relative preservation of the foveal structure, disorganization of the ellipsoid zone in the perifovea in both eyes, and epiretinal membrane formation

ERG: Electroretinogram; OCT: Optical coherence tomography.

Table 2. Genetic analysis and variant characterization in RP patients.

Patient	Gene	Variant	aa change	gnomAD frequency	Polyphen-2	SIFT	Mutation Taster
RP1.03	*CRB1*	NM_001257966: c.1690G>T	p.Asp564Tyr	.	damaging	damaging	disease causing
		NM_001257966: c.1913C>T	p.Ser638Leu	1.592e-05	damaging	damaging	disease causing
RP2.03	*PDE6B*	NM_000283: c.1920+2T>C	p.?	7.974e-06	.	.	disease causing
RP3.03	*ABCA4*	NM_000350: c.5908C>T	p.Leu1970Phe	0.003	possibly damaging	tolerated	disease causing
		NM_000350: c.6148G>C	p.Val2050Leu	0.00286	possibly damaging	tolerated	disease causing

Then, amplified DNA was captured using the MGIEasy Exome Capture V4 Probe Set (MGI Tech, Hong Kong, China). Captured products were circularized, and rolling circle amplification was performed to produce DNA nanoballs. Each resulting qualified captured library was then loaded on DNBseq sequencing platforms. Reads were aligned to the reference human genome sequence hg19 (GRCh37) using Burrows-Wheeler Aligner, and HaplotypeCaller of GATK (v3.6) was used for variant calling. The mean sequencing depth on target regions was 74-fold, which provided sufficient depth to analyze variants after data quality control. To select the pathogenic candidate variants, we focused on genes known to cause RP (RetNet). Homozygous and heterozygous compound missense, nonsense, frameshift, and splice-site variants with allele frequencies <0.01 using SNP databases such as the 1000 Genomes Project and gnomAD exomes were then examined, as the pedigree of the three families suggested an autosomal recessive inheritance pathway.

Selected candidate variants (Table 2), were amplified with PCR using primers designed via Primer3 (Table 3). Genomic DNA was PCR-amplified with the Hot Goldstar PCR Mix (Eurogentec, Seraing, Belgium), with 94 °C for 5 min, 94 °C for 30 s and Tm °C for 15 s and 72 °C for 30 s (35 cycles), where Tm correspond to annealing temperature for each variant (Table 3), and 72 °C for 7 min. Direct sequencing was performed with the Big-Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Vilnius, Lithuania) and analyzed on the ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). SeqScape v.2.5 software was used to analyze the chromatogram sequences.

Bioinformatics tools: Pathogenicity of missense variants was evaluated using PolyPhen-2, MutationTaster, and SIFT. Human Splicing Finder v.3.1 was used for splicing mutation analysis.

RESULTS

Clinical description and molecular analysis:

Case 1: RP1.03—The proband is the second child of a non-consanguineous family with two siblings (Figure 1). She

Table 3. Primer sequences and annealing temperature for Sanger sequencing.

Targeted gene (Family)	Exon	Base sequence	Annealing temperature °C
CRB1	6a	F: 5' CAGGTCAATAATCAGTCAAAGG 3'	58
(RP1)		R: 5' CAAACGAAGGTGTGGATGGC 3'	
	6b	F : 5' ACCAGTGGGAATGACCAGC 3'	60
		R: 5' CTGTGGCAGTCACACTGG 3'	
PDE6B	15	F: 5' AGAGGCAGACCCTGTCTCAA 3'	58
(RP2)		R: 5' CAGTGCTCACACACCCAGTG 3'	
ABCA4	43	F: 5' GCTCACACACACACTTACCC 3'	58
(RP3)		R: 5'GACCTGTGAGAGACTCCCTG 3'	
	45	F: 5' TTCTGGAGGCGTGAGATCTG 3'	62
		R: 5' TTGGTTTAAGCCCTTGGTGC 3'	

complained of night blindness and difficulty perceiving side objects at 10 years of age. At 12 years, ERG responses of rod and cone photoreceptors were not detectable, with flat traces and no distinguishable a and b waves (Figure 2). The patient had no nystagmus. WES revealed compound heterozygous mutations in *CRB1* exon 6 (OMIM 604210), with one mutation c.1690G>T originating from the father, and the second, c.1913C>T, originating from the mother. The healthy brother of the proband carried only the c.1690G>T mutation (Figure 1). The c.1690G>T mutation causes a missense change of aspartic acid at position 564 to tyrosine, p.Asp564Tyr. The c.1913C>T mutation causes a missense change of serine at position 638 to leucine, p.Ser638Leu, referenced with an allele frequency of 1,592e-05. Both mutations are predicted to have a damaging effect by SIFT and PolyPhen-2, and to be disease causing by MutationTaster (Table 2).

Case 2: RP2.03: The proband was born in a consanguineous family (first cousins) with three siblings (Figure 1). He was diagnosed at 9 years old with RP and complained of night blindness and difficulty perceiving side objects. At the same age, ERG responses showed a major alteration of rod and cone photoreceptors in both eyes; no waves could be recorded. At 11 years, autofluorescence retinal imaging showed a large hypoautofluorescence region in the central area and hyperautofluorescence in the inferior area of the optic nerve head (Figure 3A). Macular OCT revealed intraretinal schisis corresponding to cystoid macular edema (CME) in both eyes and a loss of the ellipsoid zone outside the fovea, reflecting a loss of photoreceptors (Figure 3B). Central macular thickness was 499 µm in the right eye and 522 µm in the left eye. WES results disclosed the homozygous mutation c.1920+2T>C in exon 15 of *PDE6B* (OMIM 180072), a gene known to cause RP40 (OMIM 613801). This mutation was heterozygous in both parents (Figure 1). Its frequency is 7.97e-06 in gnomAD exomes, and it is predicted to be disease causing by MutationTaster. According to Human Splicing Finder v.3.1 software, this mutation causes an alteration of the donor site affecting splicing.

Case 3: RP3.03—The proband was born in a consanguineous family (second cousins) that included five siblings (Figure 1). At 18 years old, he had difficulty with dark adaptation. The visual field revealed a severe impairment of the entire visual field with the persistence of tubular vision in both eyes at 21 years of age (Figure 4B). Scotopic and photopic ERG traces were consistently altered (Figure 4A), indicating rod and cone photoreceptor dysfunctions. Funduscopy examination showed a grayish-white aspect in the retinal periphery, a slightly pale papilla on the temporal side, and decreasing diameter of retinal vessels as we moved away from the papilla (Figure 5A). Autofluorescence funduscopy disclosed a discrete hyper-fluorescence ring surrounding the macula and a large hypoautofluorescence area in the peripheral retina (Figure 5B). Macular OCT showed relative preservation of the foveal structure and the absence of cystic spaces but disorganization of the ellipsoid zone in the perifoveal region of both eyes (Figure 5C). In addition, epiretinal membrane formation was revealed by the macular OCT and seen on the funduscopy image as forming radial

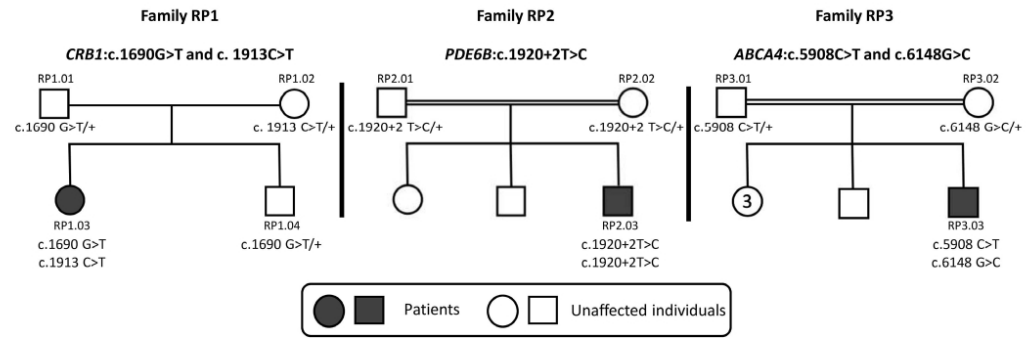


Figure 1. Pedigree of the three unrelated Moroccan families with retinitis pigmentosa with mutation segregation. In family RP1, the proband (RP1.03) carried the compound c.1690G>T and c.1913C>T heterozygous mutations in *CRB1*, transmitted by the father and the mother, respectively. In family RP2, the splice site *PDE6B*: c.1920+2T>C mutation was found homozygous in the proband (RP2.03) and heterozygous in the parents. In family RP3, the proband (RP3.03) carried the heterozygous compound mutations in *ABCA4*, the c.5908C>T and c.6148G>C transmitted by the father and the mother, respectively.

folds. The proband, although born in a consanguineous family, had compound heterozygous mutations in *ABCA4* (OMIM 601691). The first mutation, c.5908C>T, is localized in exon 43 and leads to the missense change p.Leu1970Phe. The second mutation, c.6148G>C, occurs in exon 45 and leads to the missense change p.Val2050Leu. Both mutations are referenced in the gnomAD database with a frequency of 0.00300 and 0.00286, respectively, and are predicted to be possibly damaging and disease causing by PolyPhen-2 and MutationTaster, respectively.

DISCUSSION

In this study, we report three novel Moroccan patients from unrelated families with clinical features suggestive of RP, for which WES revealed pathogenic variants in three different RP genes. The heterozygous *CRB1* mutation c.1690G>T (p.Asp564Tyr) was described in Spain [14-16], in particular in a large consanguineous family with two different subtypes: one related to the RP phenotype with night blindness and diminished visual acuity in early childhood as first symptoms, in addition to non-recordable ERG traces, and one related to the Leber congenital amaurosis (LCA) phenotype, with diminished visual acuity noticed at 1.5 years old,

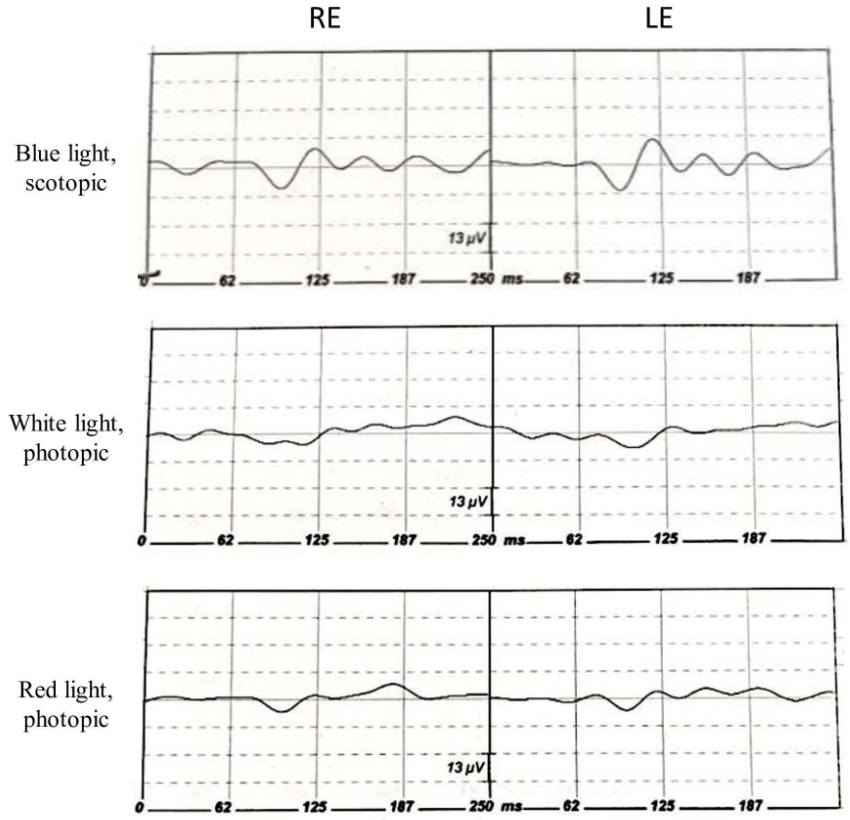


Figure 2. Electroretinogram traces from patient RP1:03. Electroretinography traces of patient RP1:03 performed in scotopic mode with blue light stimulation and in photopic mode with white and red lights do not disclose discernable a and b waves. The 30 Hz flickering light examination was not recorded. RE: right eye; LE: left eye.

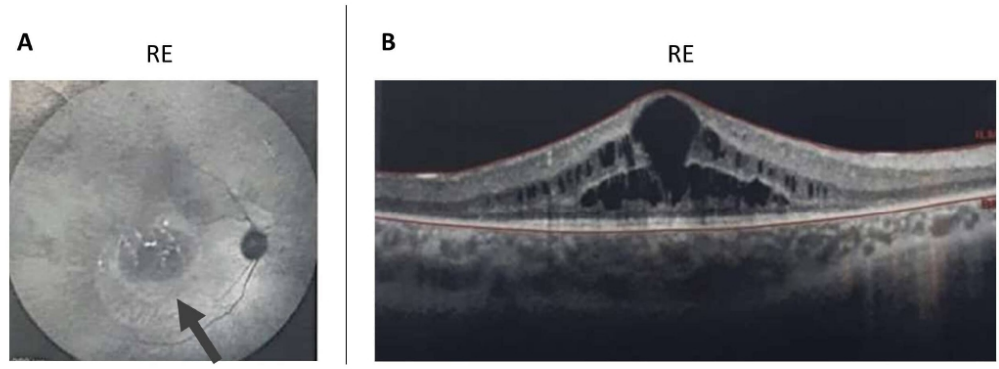


Figure 3. Retinal autofluorescence and OCT imaging in patient RP2:03. **A**: Retinal autofluorescence examination of the right eye (RE) of patient RP2:03, presenting a large hypoautofluorescent central macular area, marked by an arrow, and some hyper-autofluorescence in the inferior area of the optic nerve head. **B**: Macular optical coherence tomography (OCT) of the RE discloses cystoid macular edema and the loss of the ellipsoid zone outside the fovea, reflecting rod photoreceptor loss.

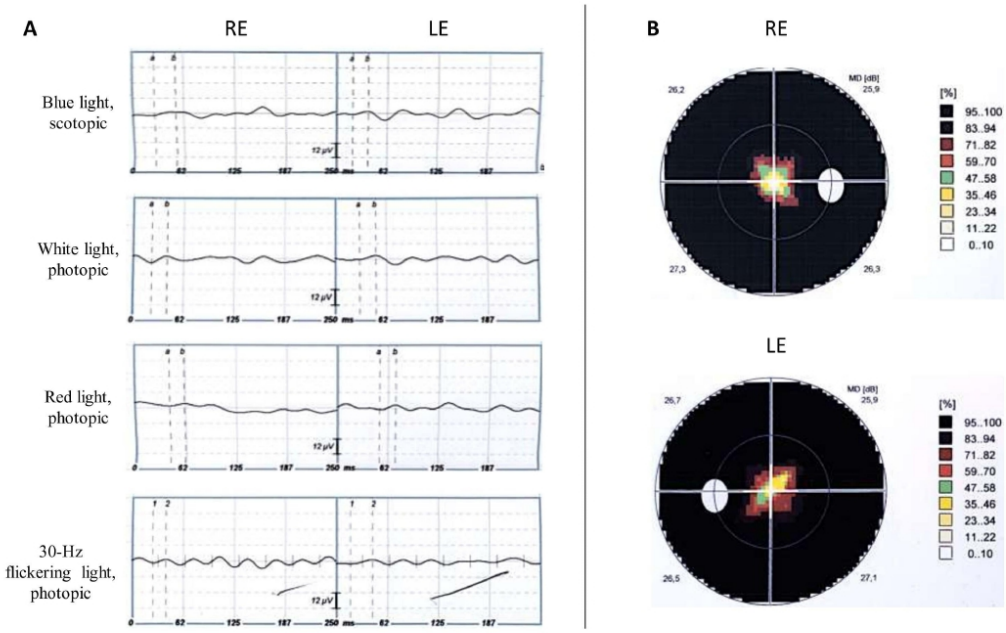


Figure 4. Electroretinogram traces and visual field of patient RP3:03. **A**: Electroretinogram traces in the scotopic mode with blue light stimulation and the photopic mode with white and red lights, and 30 Hz flickering light are unrecordable, showing the loss of rod and cone photoreceptors. **B**: The visual field of patient RP3:03 shows a severe impairment of the entire visual field with the preservation of tubular vision in both eyes. RE: right eye; LE: left eye.

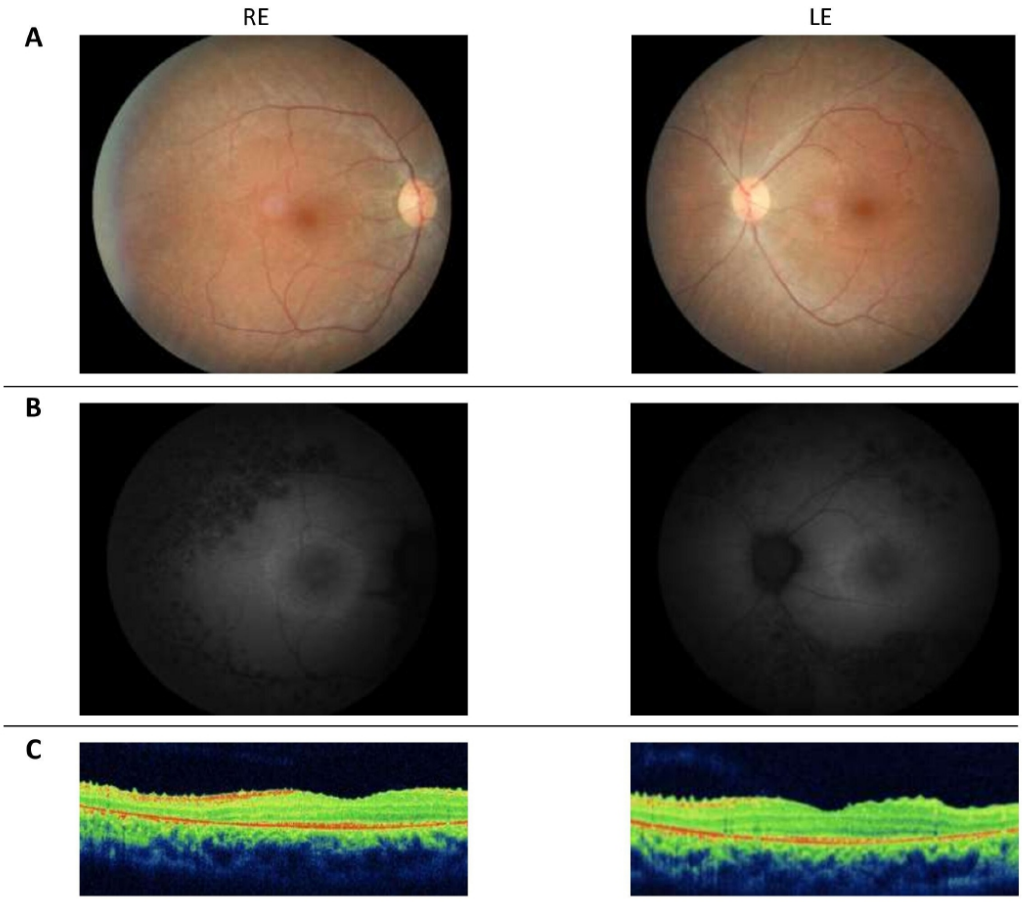


Figure 5. Retinal imaging of patient RP3:03. **A**: Fundus imaging of patient RP3:03 shows a grayish-white region in the retinal periphery, a slightly pale papilla on the temporal side, and progressively decreasing vessel sizes, as we move away from the papilla. **B**: Autofluorescence funduscopy discloses a discrete hyper-fluorescent ring surrounding the macular area and a large hypofluorescent area in the peripheral retina. **C**: Macular optical coherence tomography (OCT) recording shows relative preservation of the foveal structure and the absence of cystic space, but disorganization of the ellipsoid zone in the perifoveolar regions in both eyes, with abnormal epiretinal membrane formation. RE: right eye; LE: left eye.

nystagmus, and non-recordable ERG traces [16]. Individuals with RP were associated with Asp564Tyr//Ile1001Asn and Ile1001Asn//Tyr1161Cys mutations respectively, and individuals with LCA were associated with the Cys896*//Ile1001Asn variants. Recessive mutations in *CRB1* have been described in early-onset RP12 (*RP12*, OMIM 600105) and Leber congenital amaurosis 8 (*LCA8*, OMIM 613835). Because this patient complained only of visual impairment at 10 years of age, without showing nystagmus, her presentation is likely similar to the early-onset RP12 form. Thus, we report the first occurrence of the *CRB1* p.Asp564Tyr mutation outside Spain, most likely witnessing migration between the two countries, leading to the first description of a Moroccan family with RP with mutations in *CRB1*.

The *PDE6B* c.1920+2T>C mutation that we disclosed in the second patient was reported once in a family with recessive RP with bull's eye maculopathy and significant abnormalities of the retinal epithelium occurring at 20 years old [17]. Interestingly, this latter patient had another mutation in *PRPH2* (OMIM:179605, Gene ID:5961), which was proposed to contribute to the onset of the macular degeneration. Interestingly, the patient also presented with CME, but without an additional mutation that could explain this observation. Macular abnormalities are frequent in patients with RP, and might affect up to 43.8% of eyes with RP, as found in the Italian population, while CME represents another common finding, representing up to 47% of macular abnormalities [18]. CME can occur at any stage of the RP disease [19], but is less likely in the late stages of the degenerative process [19,20]. Thus, the case with the *PDE6B* c.1920+2T>C mutation is the first reported in North Africa, combining RP and CME abnormalities, due to the homozygous mutation in *PDE6B*.

The third patient with RP had two heterozygous *ABCA4* compound mutations c.5908C>T (p.Leu1970Phe) and c.6148G>C (p.Val2050Leu), with 0.003 and 0.00297 allele frequency in gnomAD exomes, or 0.00296 and 0.00198 in gnomAD genomes, respectively. Recessive mutations in *ABCA4* cause various retinopathies, including Stargardt (STGD), cone-rod dystrophies (CRDs), and RP19. Although STGD and CRD are characterized by bilateral progressive defects of the central visual field and of color vision [21,22], the central vision was spared in this patient, a typical finding of RP19 (OMIM 601718). Interestingly, the two mutations in *ABCA4* that we identified were described in STGD [22], CRD [23], and RP [24], and can be found at a homozygous or heterozygous compound status, but they were never reported together in a single individual. In a Danish study that included 677 individuals diagnosed with IRDs [24], two patients with an RP phenotype carried at a heterozygous state the p.Leu1970Phe mutation, which was assigned as a pathogenic variant, according to American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines. In another study that included 335 patients with STGD, both mutations were considered likely pathogenic, using the ACMG and the Association for Molecular Pathology and Clinical Practice standards and guidelines [22]. Thus, this report combining the two mutations in *ABCA4* in a Moroccan family with RP19 is unique, and suggests that each variant by itself is not pathogenic, as the parents of the proband were unaffected.

Conclusion: This study reports the first implication of mutations in *CRB1* and *ABCA4* in Moroccan individuals with RP and the identification of a second family with mutations in *PDE6B* in a patient with an RP combined with CME. All patients had rod and cone abnormalities, suggesting that cone degeneration occurred after that of rods, thus leading to classification of these diseases as true RPs. This data contribute to expanding the genetic diagnosis of RP phenotypes in Moroccan families.

ACKNOWLEDGMENTS

This project was financially supported by Ministry of Europe and Foreign Affairs, the Ministry of Higher Education, Research and Innovation, and the French Institute of Rabat and the French-Morocco bilateral program PHC TOUBKAL 2019 Grant Number: 39005ZL. We are indebted to the financial support of the Université d'Angers, CHU d'Angers, the Région Pays de la Loire, Angers Loire Métropole, the Fondation Maladies Rares, Retina France, Ouvrir Les Yeux, UNADEV, Kjer-France, Fondation de France, and Fondation VISO. We are indebted to Dr. Xavier Zanlonghi for his critical comments on the manuscript. **Informed consent:** Authors have received written informed consent from the index patients or their parents to perform genetic analyses and to publish the results of the ophthalmological examination, and we thank them for their participation.

REFERENCES

1. Verbakel SK, Van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, Hoyng CB, Roepman R, Klevering BJ. Non-syndromic retinitis pigmentosa. Prog Retin Eye Res 2018; 66:157-86. [PMID: 29597005].
2. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet 2006; 368:1795-809. [PMID: 17113430].
3. Hamel C. Retinitis pigmentosa. Orphanet J Rare Dis 2006; 1:40-[PMID: 17032466].
4. Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. Pediatr Nephrol 2011; 26:1039-56. [PMID: 21210154].
5. Wheway G, Parry DA, Johnson CA. The role of primary cilia in the development and disease of the retina. Organogenesis 2014; 10:69-85. [PMID: 24162842].
6. Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. J Chronic Dis 1983; 36:595-603. [PMID: 6885960].
7. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. J Med Genet 1999; 36:437-46. [PMID: 10874630].
8. Habibi I, Chebil A, Falfoul Y, Allaman-Pillet N, Kort F, Schorderet DF, El Matri L. Identifying mutations in Tunisian families with retinal dystrophy. Sci Rep 2016; 6:37455-.

9. Habibi I, Falfoul Y, Turki A, Hassairi A, El Matri K, Chebil A, Schorderet DF, El Matri L. Genetic spectrum of retinal dystrophies in Tunisia. Sci Rep 2020; 10:11199-[PMID: 32641690].

10. Ksantini M, Lafont E, Bocquet B, Meunier I, Hamel CP. Homozygous mutation in MERTK causes sever autosomal recessive Retinitis pigmentosa. Eur J Ophthalmol 2012; 22:647-53. [PMID: 22180149].

11. Charbel Issa P, Bolz HJ, Ebermann I, Domeier E, Holz FG, Scholl HP. Characterisation of severe rod-cone dystrophy in a consanguineous family with a splice site mutation in the MERTK gene. Br J Ophthalmol 2009; 93:920-5. [PMID: 19403518].

12. Coppieters F, Van Schil K, Bauwens M, Verdin H, De Jaegher A, Syx D, Sante T, Lefever S, Abdelmoula NB, Depasse F, Casteels I, de Ravel T, Meire F, Leroy BP, De Baere E. Identity-by-descent-guided mutation analysis and exome sequencing in consanguineous families reveals unusual clinical and molecular findings in retinal dystrophy. Genet Med 2014; 16:671-80. [PMID: 24625443].

13. Audo I, El Shamieh S, Méjécase C, Michiels C, Demontant V, Antonio A, Condroyer C, Boyard F, Letexier M, Saraiva JP, Blanchard S, Mohand-Saïd S, Sahel JA, Zeitz C. ARL2BP mutations account for 0.1% of autosomal recessive rod-cone dystrophies with the report of a novel splice variant. Clin Genet 2017; 92:109-11. [PMID: 27790702].

14. Vallespin E, Cantalapiedra D, Riveiro-Alvarez R, Wilke R, Aguirre-Lamban J, Avila-Fernandez A, Lopez-Martinez MA, Gimenez A, Trujillo-Tiebas MJ, Ramos C, Ayuso C. Mutation screening of 299 Spanish families with retinal dystrophies by Leber congenital amaurosis genotyping microarray. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48:5653-61. [PMID: 18055816].

15. Corton M, Tatu SD, Avila-Fernandez A, Vallespín E, Tapias I, Cantalapiedra D, Blanco-Kelly F, Riveiro-Alvarez R, Bernal S, García-Sandoval B, Baiget M, Ayuso C. High frequency of CRB1 mutations as cause of Early-Onset Retinal Dystrophies in the Spanish population. Orphanet J Rare Dis 2013; 8:20-[PMID: 23379534].

16. Sánchez-Alcudia R, Cortón M, Ávila-Fernández A, Zurita O, Tatu SD, Pérez-Carro R, Fernandez-San Jose P, Lopez-Martinez MÁ, del Castillo FJ, Millan JM, Blanco-Kelly F, García-Sandoval B, Lopez-Molina MI, Riveiro-Alvarez R, Ayuso C. Contribution of mutation load to the intrafamilial genetic heterogeneity in a large cohort of Spanish retinal dystrophies families. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55:7562-71. [PMID: 25342620].

17. Neveling K, Collin RW, Gilissen C, van Huet RA, Visser L, Kwint MP, Gijsen SJ, Zonneveld MN, Wieskamp N, de Ligt J, Siemiatkowska AM, Hoefsloot LH, Buckley MF, Kellner U, Branham KE, den Hollander AI, Hoischen A, Hoyng C, Klevering BJ, van den Born LI, Veltman JA, Cremers FP, Scheffer H. Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. Hum Mutat 2012; 33:963-72. [PMID: 22334370].

18. Testa F, Rossi S, Colucci R, Gallo B, Di Iorio V, della Corte M, Azzolini C, Melillo P, Simonelli F. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 2014; 98:946-50. [PMID: 24532797].

19. Sahel J, Bonnel S, Mrejen S, Paques M. Retinitis pigmentosa and other dystrophies. Dev Ophthalmol 2010; 47:160-7. [PMID: 20703049].

20. Makiyama Y, Oishi A, Otani A, Ogino K, Nakagawa S, Kurimoto M, Yoshimura N. Prevalence and spatial distribution of cystoid spaces in retinitis pigmentosa: investigation with spectral domain optical coherence tomography. Retina 2014; 34:981-8. [PMID: 24756036].

21. Hamel CP. Cone rod dystrophies. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:7-[PMID: 17270046].

22. Schulz HL, Grassmann F, Kellner U, Spital G, Rüther K, Jägle H, Hufendiek K, Rating P, Huchzermeyer C, Baier MJ, Weber BH, Stöhr H. Mutation Spectrum of the ABCA4 Gene in 335 Stargardt Disease Patients From a Multicenter German Cohort-Impact of Selected Deep Intronic Variants and Common SNPs. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017; 58:394-403. [PMID: 28118664].

23. Thiadens AA, Phan TM, Zekveld-Vroon RC, Leroy BP, van den Born LI, Hoyng CB, Klaver CC. Writing Committee for the Cone Disorders Study Group Consortium. Roosing S, Pott JW, van Schooneveld MJ, van Moll-Ramirez N, van Genderen MM, Boon CJ, den Hollander AI, Bergen AA, De Baere E, Cremers FP, Lotery AJ. Clinical course, genetic etiology, and visual outcome in cone and cone-rod dystrophy. Ophthalmology 2012; 119:819-26. [PMID: 22264887].

24. Jespersgaard C, Fang M, Bertelsen M, Dang X, Jensen H, Chen Y, Bech N, Dai L, Rosenberg T, Zhang J, Møller LB, Tümer Z, Brøndum-Nielsen K, Grønskov K. Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. Sci Rep 2019; 9:1219-[PMID: 30718709].

Articles are provided courtesy of Emory University and the Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, P.R. China. The print version of this article was created on 15 January 2021. This reflects all typographical corrections and errata to the article through that date. Details of any changes may be found in the online version of the article.

Bouzidi *et al.*
Orphanet Journal of Rare Diseases (2022) 17:197
https://doi.org/10.1186/s13023-022-02340-7

Orphanet Journal of Rare Diseases

REVIEW Open Access

Clinical and genetic spectrums of 413 North African families with inherited retinal dystrophies and optic neuropathies

Aymane Bouzidi[1,2,3], Hicham Charoute[4], Majida Charif[5], Ghita Amalou[1,2,3], Mostafa Kandil[3], Abdelhamid Barakat[2] and Guy Lenaers[1,6*]

Abstract

Background: Inherited retinal dystrophies (IRD) and optic neuropathies (ION) are the two major causes world-wide of early visual impairment, frequently leading to legal blindness. These two groups of pathologies are highly heterogeneous and require combined clinical and molecular diagnoses to be securely identified. Exact epidemiological studies are lacking in North Africa, and genetic studies of IRD and ION individuals are often limited to case reports or to some families that migrated to the rest of the world. In order to improve the knowledge of their clinical and genetic spectrums in North Africa, we reviewed published data, to illustrate the most prevalent pathologies, genes and mutations encountered in this geographical region, extending from Morocco to Egypt, comprising 200 million inhabitants.

Main body: We compiled data from 413 families with IRD or ION together with their available molecular diagnosis. The proportion of IRD represents 82.8% of index cases, while ION accounted for 17.8%. Non-syndromic IRD were more frequent than syndromic ones, with photoreceptor alterations being the main cause of non-syndromic IRD, represented by retinitis pigmentosa, Leber congenital amaurosis, and cone-rod dystrophies, while ciliopathies constitute the major part of syndromic-IRD, in which the Usher and Bardet Biedl syndromes occupy 41.2% and 31.1%, respectively. We identified 71 ION families, 84.5% with a syndromic presentation, while surprisingly, non-syndromic ION are scarcely reported, with only 11 families with autosomal recessive optic atrophies related to *OPA7* and *OPA10* variants, or with the mitochondrial related Leber ION. Overall, consanguinity is a major cause of these diseases within North African countries, as 76.1% of IRD and 78.8% of ION investigated families were consanguineous, explaining the high rate of autosomal recessive inheritance pattern compared to the dominant one. In addition, we identified many founder mutations in small endogamous communities.

Short conclusion: As both IRD and ION diseases constitute a real public health burden, their under-diagnosis in North Africa due to the absence of physicians trained to the identification of inherited ophthalmologic presentations, together with the scarcity of tools for the molecular diagnosis represent major political, economic and health challenges for the future, to first establish accurate clinical diagnoses and then treat patients with the emergent therapies.

Keywords: Inherited retinal dystrophies, Inherited optic neuropathies, Molecular diagnosis, North Africa, Consanguinity, Phenotypic spectrum, Genetic spectrum

*Correspondence: guy.lenaers@inserm.fr

[1] Equipe MitoLab, Unité MitoVasc, INSERM U1083, CHU d'Angers, CNRS 6015, Université d'Angers, 49933 Angers, France
Full list of author information is available at the end of the article

Background

North Africa encompasses five countries, Morocco, Algeria, Tunisia, Libya and Egypt, which historically and geographically were at the crossroad between Africa, Europe and Asia. This area is delimited by the Mediterranean Sea

© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

in the north, and separated from other African countries by the Sahara in the south. The North African population, today numbering 202 million people [1], is mainly occupied by two ethnic groups which are Arab Muslims and Berbers, and a minority of Jews and Christians.

Historically, since the earliest times, the Berber people, also called Amazigh have populated North Africa, before this area became a targeted land of several colonization and demographic migratory movements, first by Phoenicians, then by Romans, Vandals, Byzantines, Arabs, Ottomans, and finally by Europeans during the eighteenth and nineteenth centuries [2].

The interactions between all these populations have made the genetic pool of the North African population very complex and heterogeneous, even among populations living in close geographical areas, or within the same ethnic groups, which have been described by several molecular studies involving mitochondrial DNA, Y chromosome and autosomal markers [3–9]. Jews have appeared in North Africa since the Phoenician influence. Their communities have grown as a result of conversion and admixture with the local Berber population at that time, in addition to several migrations from the middle East and Europe, mainly by the Jews of the Iberian peninsula, after their expulsion from Spain and Portugal between 1492–1497 [10], and were named Sephardic. In 1950s, Jews of North Africa have migrated to the current Israel [10]. Genome-wide studies defined North African Jews as a distinct group, with a strong link to the European and Middle Eastern Jews, and with European non-Jews, rather than North African non-Jews. In addition, they show a high degree of identity of descent segment haplotypes, witnessing the high level of endogamy within the Jewish diaspora [11] that led to high frequency of founder mutations [12].

North African countries show a high rate of endogamy and consanguinity, ranging from 20 to 40% [13, 14], and up to some 60% in some remote villages [15]. This marriage practice is also conserved within North African immigrants who live in other parts of the world, mainly in Europe [16]. Consanguinity increases the chance of bi-allelic associations of a single mutant allele in an individual, and as a consequence, a predominance of diseases related to autosomal recessive transmission. In this respect, an epidemiological study of genetic diseases in the North African population identified 532 pathologies, of which 60% were inherited in an autosomal recessive manner [17].

Vision is the most important of the five senses, and visual impairment has major impacts on the psychological, educational and socioeconomic conditions of affected individuals. Worldwide, 19 million children are estimated to be visually impaired [18]. In developed countries, retinal and optic nerve problems are the major causes of visual impairments, [19–21], up to 24% and 23% respectively, in the UK [21]. Exact epidemiological studies on these disorders are lacking in North Africa, as other vision problems, like refractive errors and cataract are the most common causes of visual impairment in these countries, as in many other regions of the world [22]. Inherited disorders affecting the retina and the optic nerve encompass two heterogeneous groups of diseases that lead to visual impairment, and in some cases, to legal blindness. They are caused by many genes, with autosomal, X-linked and mitochondrial patterns of inheritance. Large cohort studies of inherited retinal dystrophies (IRD) or optic neuropathies (ION) with the spectrum of causal genes and mutations are absent in North African individuals, except for two studies performed on Tunisian patients with IRD [23, 24], or some studies conducted on specific syndromes [25–28]. The majority of genetically characterized individuals are reported in a single family or in few families, or as a part of cohorts located in other countries, mainly in Europe. Recently, a review on the genetics of non-syndromic rod-cone dystrophies in Arab countries disclosed the spectrum of genes and mutations identified in 26 North African Arab families, highlighting the major contribution of variants in *MERTK, RLBP1, RPE65* and *PDE6B* genes [29]. However, in order to access the phenotypic and genetic spectrum of all non-syndromic and syndromic IRD and ION within North African families, we performed a review of the data published in the literature using PubMed and Scopus databases. Different search terms were used (Additional file 1) in combination with the names of North African countries (Morocco OR Algeria OR Tunisia OR Libya OR Egypt OR North Africa OR Maghreb), or terms that refer to patients' origin (Moroccan OR Algerian OR Tunisian OR Libyan OR Egyptian OR North African OR Maghrebian). Abstracts, full-length and additional materials of articles in English and French published between 1994 and December 2021 and their references' listing, where both clinical and genetic findings are reported, were examined. Genes and mutations found in families from North Africa were incorporated and are discussed in this review.

Inherited retinal dystrophies (IRD)

IRD describe a large heterogeneous group of disorders characterized by the dysfunction of the neural retina or retinal pigment epithelium cells [30]. There are at least 280 genes involved in one or more IRD disorders [31]. Indeed, variants in the same gene may lead to different clinical outcomes between and within families. These highly heterogeneous genetic findings gave rise to different clinical manifestations that can be classified

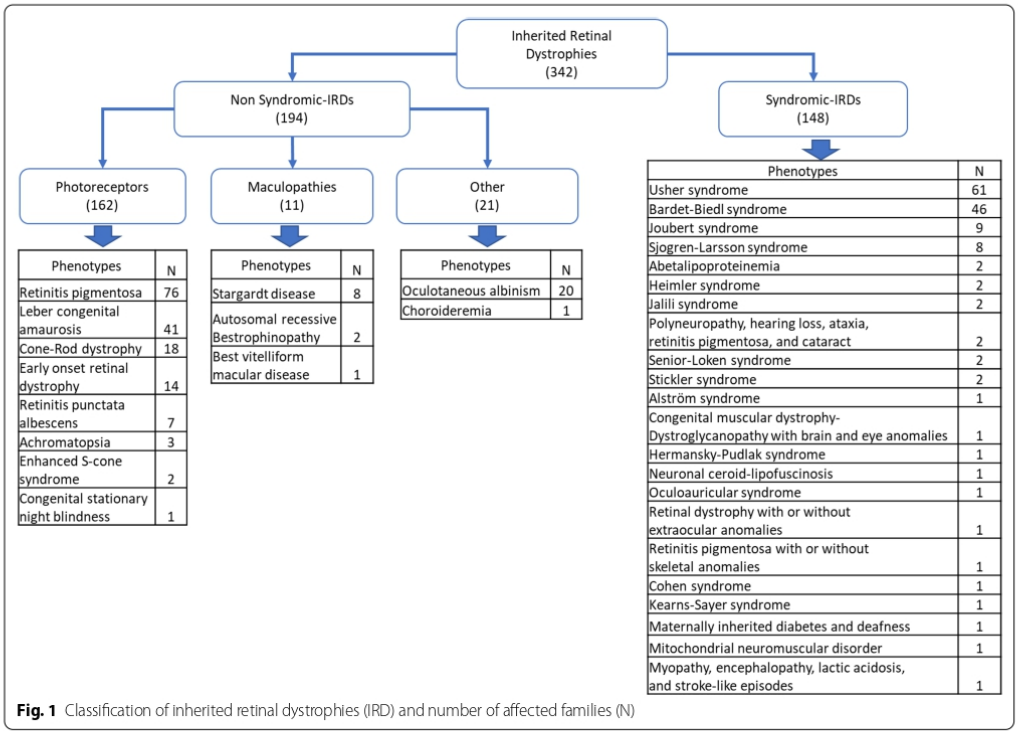
on their mode of inheritance, the course of the disease (progressive or stationary), the predominant phenotype (rod-dominant, cone-dominant or macular) and the occurrence of additional systemic symptoms (syndromic IRD) or exclusively eye related symptoms (non-syndromic IRD). More than 80 syndromic forms are described [32], among which, the predominant Usher syndrome, accounting for 20 to 40% of the recessive diseases affecting both the visual and hearing capacities [33].

Large cohort studies across the world on patients with non-syndromic IRD (NS-IRD) showed that *retinitis pigmentosa* is the most frequent phenotype, followed by Stargardt diseases, Leber congenital amaurosis, and cone-rod dystrophies/cone dystrophies, whereas phenotypes like choroideremia, achromatopsia and Best diseases remained at very low frequencies [30, 34–36]. *ABCA4*, *USH2A*, and *EYS* are the most frequently mutated IRD genes, while their mutation frequencies may vary according to the studied populations, their clinical presentations, the recruited cohorts, and their pattern of inheritance [30, 34–36].

Non-syndromic IRD in North African individuals

One hundred ninety-four families originating from North Africa with NS-IRD phenotypes have been characterized and reported in the literature, together with the causal genes and mutations. Their phenotypes can be classified into three categories; photoreceptors' diseases, maculopathies and others (Fig. 1).

The first group characterized by photoreceptor dysfunctions is the most frequent (83.5%). It includes *retinitis pigmentosa* (46.9%), Leber congenital amaurosis (25.3%), cone and cone-rod dystrophies (11.1%), early onset retinal dystrophies (8.6%), *retinitis punctata albescens* (4.3%), achromatopsia (1.9%), enhanced S-cone syndrome (1.2%) and finally congenital stationary night blindness (0.6%). The second group, consisting in maculopathies, represents 5.7% of the reported families, Stargardt disease being the most frequent (72.7%), autosomal recessive bestrophinopathy and best vitelliform macular dystrophy representing 18.2% and 9.1%, respectively. The third group accounting for 10.8% includes two phenotypes: oculocutaneous albinism



Phenotypes	N
Retinitis pigmentosa	76
Leber congenital amaurosis	41
Cone-Rod dystrophy	18
Early onset retinal dystrophy	14
Retinitis punctata albescens	7
Achromatopsia	3
Enhanced S-cone syndrome	2
Congenital stationary night blindness	1

Phenotypes	N
Stargardt disease	8
Autosomal recessive Bestrophinopathy	2
Best vitelliform macular disease	1

Phenotypes	N
Oculotaneous albinism	20
Choroideremia	1

Phenotypes	N
Usher syndrome	61
Bardet-Biedl syndrome	46
Joubert syndrome	9
Sjogren-Larsson syndrome	8
Abetalipoproteinemia	2
Heimler syndrome	2
Jalili syndrome	2
Polyneuropathy, hearing loss, ataxia, retinitis pigmentosa, and cataract	2
Senior-Loken syndrome	2
Stickler syndrome	2
Alström syndrome	1
Congenital muscular dystrophy-Dystroglycanopathy with brain and eye anomalies	1
Hermansky-Pudlak syndrome	1
Neuronal ceroid-lipofuscinosis	1
Oculoauricular syndrome	1
Retinal dystrophy with or without extraocular anomalies	1
Retinitis pigmentosa with or without skeletal anomalies	1
Cohen syndrome	1
Kearns-Sayer syndrome	1
Maternally inherited diabetes and deafness	1
Mitochondrial neuromuscular disorder	1
Myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes	1

Fig. 1 Classification of inherited retinal dystrophies (IRD) and number of affected families (N)

which has been described in twenty families and choroideremia in a single family (Fig. 2).

Consanguinity has a major impact among North African families with NS-IRD. 71.4% of the families for whom the relation between parents has been investigated were consanguineous, reflecting the predominance of autosomal recessive (AR) pattern of inheritance. Indeed, 93.3% of these families disclosed mutations on both alleles, while autosomal dominant (AD) transmission has been identified in only three families, with variants in *PRPH2*, *NR2E3* and *PRPF31*, respectively. An X-linked pattern was found in only one family with a *CHM* variant.

Retinitis pigmentosa (RP, OMIM: 268,000) is one of the most frequent IRD leading to legal blindness, with a prevalence estimated at 1:4.000 affected individuals worldwide [37]. RP is characterized by a progressive loss of photoreceptors, predominantly the rods associated to the scotopic system, rather than the cones associated to the photopic system. Night blindness or nyctalopia is the earliest symptom in RP patients, followed by a gradual loss of the peripheral visual field leading to a tunnel vision. In addition, pigmentary deposits in the peripheral retina, attenuation of retinal vessels and a waxy pallor of the optic disc represent RP hallmarks [38, 39].

With 76 families, RP is the most common IRD reported in patients originating from North Africa, among which



Fig. 2 Distribution of the phenotypes of 194 North African families with non-syndromic IRD. According to disease categories in the center chart, and within each category in the outer charts. ACHM: achromatopsia, ARB: autosomal recessive bestrophinopathy, BVMD: Best vitelliform macular dystrophy, CHM: choroideremia, CRD: cone-rod dystrophy, CNSB: congenital stationary night blindness, EORD: early onset retinal dystrophy, ESCD: enhanced S-cone syndrome, LCA: Leber congenital amaurosis, OCA: oculocutaneous albinism, RP: *retinitis pigmentosa*, RPA: *retinitis punctata albescens*, STGD: Stargardt disease

consanguinity rate reaches 63.9%. Almost all RP families (96.1%) present an AR pattern of inheritance, with only three families presenting an AD pattern, and no mutation in an X-linked gene was yet reported.

RP families can be divided in two groups, with different ethnic backgrounds. The first group corresponds to non-Jewish families, characterized by a high genetic heterogeneity, in which variants in twenty different genes were identified in 45 families (Fig. 3a). Among the 20 genes, 5 of them are responsible for 53.3% of the observed phenotypes. *MERTK* is the most frequent gene mutated within 8/45 families, followed by *PDE6B* with 5/45 families and *CERKL* and *RP1* with 4/45 families, respectively. *CRB1* variants have been identified in 3 families, while the other genes were reported only once or twice. A single *MERTK* splice site mutation, c.2189 + 1G > T, is responsible for 4 out of the 8 families reported (Additional file 2), suggesting a founder effect in the North African population [40]. A second frequent mutation c.1133 + 3_1133 + 6delAAGT deletion in *CERKL* seems also to result from a founder effect, as it was reported in 4 unrelated Tunisian families from the same geographical area, sharing a 5.7 cM homozygous region (Additional file 2) [23]. The second group corresponds to a Jewish ethnical background, with 31 reported families originating from North Africa, and only seven genes affected (Fig. 3a), among which *FAM161A* and *EYS* are mutated in 80.6% of cases. Two founder variants

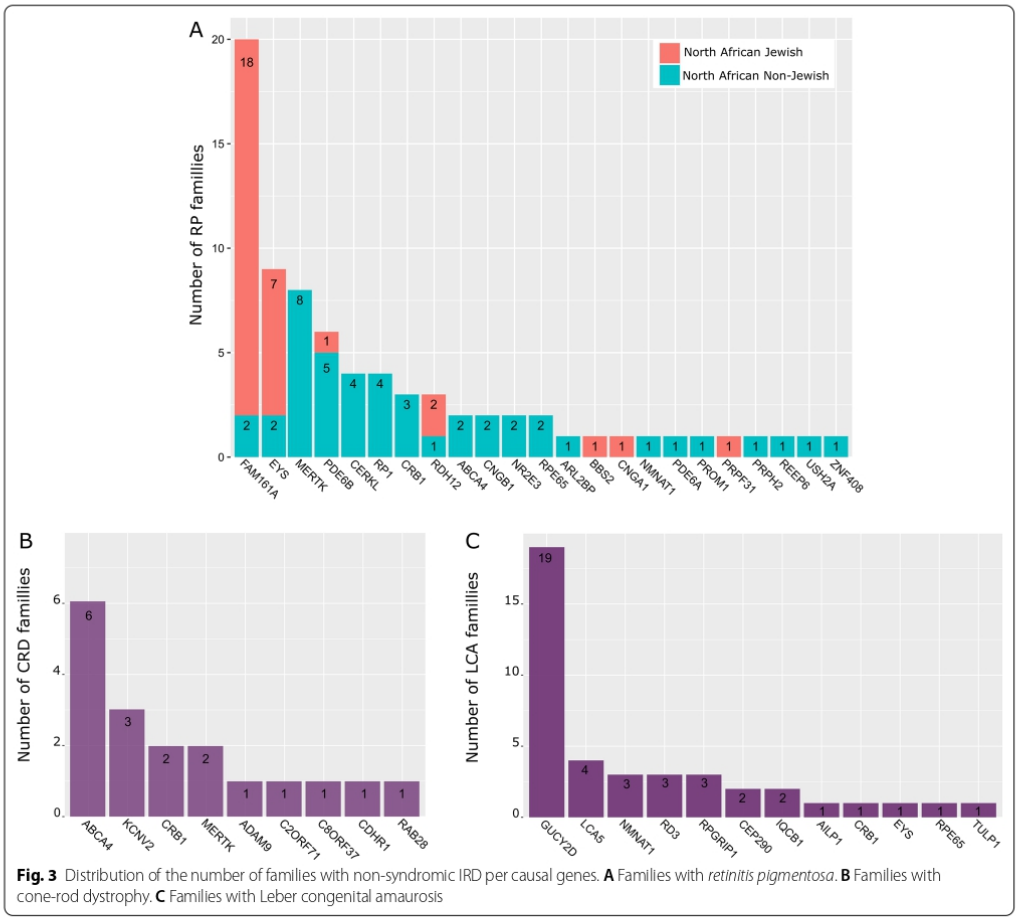


Fig. 3 Distribution of the number of families with non-syndromic IRD per causal genes. **A** Families with *retinitis pigmentosa*. **B** Families with cone-rod dystrophy. **C** Families with Leber congenital amaurosis

in this community were predominant, the *FAM161A* p.Thr452SerfsTer3 found at homozygous state in 14 out of the 18 families, and the *EYS* p.Thr135LeufsTer7 found at homozygous state in 5 of the 7 families (Additional file 2). Both founder variants were not identified in other ethnical groups [41, 42].

Overall, the relative contributions of RP genes in other studies including populations with different ethnical backgrounds [30, 34, 35, 39, 43], disclosed that *USH2A* variants are very often encountered in the world, whereas only one family form Tunisia disclosed heterozygous compound *USH2A* mutations, indicating that *USH2A* variants are not frequently encountered in RP from North Africa.

Retinitis punctata albescens (RPA, OMIM:136,880): is a progressive hereditary disease considered to be a subtype of RP, since both presentations share various common ophthalmological symptoms, among them the predominant alteration of rod photoreceptors and night blindness, occurring in early childhood. In addition, absence or rarity of pigmentary deposits in the peripheral retina, moderate narrowing of retinal vessels and frequent macular atrophy are characterizing RPA [44, 45].

A single mutation, corresponding to a 7.36-kb deletion of three exons [7, 8 and 9], within *RLBP1* was found homozygous in 7 families, 6 of them from Morocco and one from Algeria (Additional file 2). Interestingly, a clinical heterogeneity was found in the last family, with a phenotype in between cone-rod dystrophy and RP. This *RLBP1* mutation was found only in individuals from a close geographical origin, and most probably results from a founder effect [45].

Cone dystrophy (CD)/Cone-Rod dystrophy (CRD) (OMIM:120,970) describes a heterogeneous group of IRD, characterized by a predominant progressive loss of cone photoreceptors and pigmentary deposits, frequently encountered in the macular area [46]. The prevalence has been estimated between 1:30.000 and 1:40.000 [47]. The earliest symptoms are a decreased of visual acuity and photophobia, a central vision loss marked by a central scotoma in the visual field, and color vision defects occurring in childhood or early adulthood [48]. Additional abnormalities may occur later in most cases, including alterations of rod photoreceptors in CRD and nyctalopia [46].

Eighteen families with a CRD phenotype have been reported with the causal gene in North Africa, 11 with a documented consanguinity (Additional file 2). Fifteen homozygous mutations, and two heterozygous compound mutations in 9 different genes were found. *ABCA4* and *KCNV2* were affected in 9 families, which represent 50% of North African CRD families (Fig. 3b), in accordance with other studies reporting that the majority of autosomal recessive CD/CRD are related to these two genes [48].

Leber congenital amaurosis (LCA, OMIM:204,000) is the earliest and most severe retinal dystrophy with a prevalence of 1:80.000, manifesting at birth or during the first 2 years of life [49]. The main clinical LCA features are early blindness or severe visual loss, undetectable ERG responses, nystagmus and amaurotic pupils [50, 51]. LCA patients may have additional clinical features like keratoconus, hypermetropia and cataract [52].

Forty-one families were identified with a LCA phenotype, 36 having a homozygous variant and 5 heterozygous compound variants (Additional file 2). Thirty-one different variants in 12 genes were reported: *GUCY2D* mutations were found in 19 families and represents 46.3% of all cases, followed by *LCA5* in 4 families, *RPGRIP1*, *RD3* and *NMNAT1* in 3 families, *CEP290* and *IQCB1* in 2 families, and *AILP1*, *EYS*, *RPE65*, *CRB1* and *TULP1*, each in a single family (Fig. 3c).

GUCY2D variants on chromosome 17p13.1 were first identified in LCA individuals from 8 North African consanguineous families [53, 54]. Interestingly, studies conducted on a large French LCA cohort disclosed that the majority of LCA families harboring *GUYCY2D* mutations are originating from North Africa [55, 56]. In this respect, the c.389delC, p.Pro130LeufsTer36 mutation identified in North Africa, is responsible for 42.1% of cases with a *GUCY2D* mutation and 19.5% of LCA families. This variant was homozygous in 7 consanguineous families and related to a founder effect (Additional file 2), most probably originating from a Jewish ancestry [56]. Another *GUCY2D* variant, the p.Phe565Ser, was found homozygous in three Algerian families, in addition to a family of Moroccan and Belgian mixed origins (Additional file 2).

Early onset retinal dystrophy (EORD), together with LCA represent the most severe form of retinal dystrophies. It is also considered as a moderate and/or delayed form of LCA, constituting a single clinical entity with very subtle differences [57]. Indeed, LCA patients develop symptoms in the first 3 months of life until 1 year of age, with unrecordable or severely diminished ERG responses [58], while EORD patients disclose similar symptoms, but appearing around 5 years of age [59].

Fourteen families were reported with an EORD phenotype, 13 being consanguineous with homozygous variants (Additional file 2). *RPE65* is the most frequently affected gene, representing 50% of EORD families. The predominant c.271C > T (p.Arg91Trp) missense variant was found in 6 families, and is widely described in several studies in individuals from different ethnical backgrounds [60–63]. *RDH12* variants come in the second place with 35.7% of all EORD families with two mutations: the p.Arg65Ter

found in 2 Tunisian families from the same region and the p.Leu99Ile found in 3 Jewish North African families. The last one is known for its founder effect, and was already described among Caucasian patients [64, 65].

Stargardt disease (STGD, OMIM:248,200) is the most frequent macular dystrophy characterized by central visual loss in childhood, with a prevalence ranging from 1:8.000 to 1:10.000 [66]. Clinical features include beaten-bronze appearance or bull's eye maculopathy, progressive atrophy of the macula and yellowish flecks in the posterior pole of the retina [67]. Ninety-five % of STGD cases are inherited as a recessive trait and are caused by *ABCA4* variants. The remaining 5% cases are caused by dominant variants in *ELOVL4* and *PROM1*, and are responsible for STGD3 (OMIM:600,110) and STGD4 (OMIM:603,786), respectively [66, 68].

Eight Tunisian recessive families were characterized with STGD phenotype, and consanguinity was reported among 7 of them, with homozygous *ABCA4* variants. 62.5% of cases are explained by two variants, the p.Arg681Ter mutation found in three families, twice in a homozygous state and once in compound heterozygous state, and the p.Glu1087Lys mutation which was found homozygous in 2 families (Additional file 2).

Two additional maculopathies were characterized within 3 consanguineous families with homozygous *BEST1* variants, 2 families with autosomal recessive Bestrophinopathy (OMIM:611,809) and one with Best vitelliform macular dystrophy (BVMD) (OMIM:153,700) (Additional file 2). BVMD is the second cause of maculopathies after STGD [69], and is often inherited in an AD mode, although the AR mode was also reported [70, 71].

Other NS-IRD have been also reported, and are mainly congenital stationary IRD. Achromatopsia (OMIM:216,900), also called rod monochromatism, characterized by dysfunction of the cone photoreceptors was observed in 3 consanguineous families displaying mutations in *CNGA3*, *CNGB3* and *GNAT2,* respectively (Additional file 2). The Enhanced S-cone syndrome (OMIM:268,100), in which biallelic variants in *NR2E3,* and more rarely in *NRL* lead to increased number of S-type cone photoreceptors and degeneration of L/M-type cones and rod photoreceptors. This phenotype disclosed by electroretinography measurements [72], was described in 2 families with homozygous and heterozygous compound *NRL* variants (Additional file 2). Congenital stationary night blindness (OMIM:613,216) and Choroideremia (OMIM:303,100) were also described in 2 consanguineous families, with a homozygous *TRPM* variant and a hemizygote *CHM* variant, respectively (Additional file 2). Oculocutaneous albinism (OMIM:203,100) is also frequent, in particular among Jewish of Moroccan origin. Twenty families were reported, one with *SLC45A2* and 19 with *TYR* variants, among which 9 with the p.Gly47Asp variant in a homozygous state and 4 in a heterozygous state (Additional file 2).

Syndromic IRD in North African population

At least, 24 different disorders associated to syndromic inherited retinal dystrophies (S-IRD) were reported and genetically characterized in individuals originating from North Africa. These disorders consist in ciliopathies, in which the Usher and Bardet Biedl syndromes occupy 41.2% and 31.1% of all cases, respectively (Fig. 4a). In addition, diseases related to inborn errors of metabolism, mitochondrial defects related to mitochondrial DNA variants, and associated to cerebellar ataxia were reported.

Usher syndrome (USH) is the most common syndromic IRD that associates RP to hearing impairment. It accounts for 10–20% of all RP cases and up to 50% of deaf-blind patients [37, 73]. Three clinical subtypes (USH1-3) are described based on the age of onset, degree of hearing loss (profound, severe or moderate), presence or absence of vestibular dysfunction and age of RP onset. USH1 (OMIM:276,900) is the most severe form, characterized by a profound congenital hearing loss, vestibular dysfunction and prepubescent RP onset. USH2 (OMIM:276,901) consists in a congenital and less severe deafness, without vestibular dysfunction, and a postpubescent RP onset. USH3 (OMIM:276,902), is characterized by a progressive and mild deafness, variable presentation of vestibular dysfunction and variable age of RP onset [74, 75]. Variants in *USH* genes are characterized by high clinical heterogeneity that can cause either USH, non-syndromic RP and non-syndromic deafness. Many studies including North African individuals with non-syndromic deafness have evidenced *USH* variants, but only few associated to RP [76–82].

In North Africa, 61 families have been clinically and genetically characterized with Usher syndrome. This number might be underestimated because individuals have not systematically access to both ophthalmological and audiological examinations to confirm the USH diagnosis. The consanguinity rate within USH families is 77.3%, and 96.7% of them have variants identified on both alleles. Distribution of USH phenotypes is predominated by USH1 (82%). *MYO7A* is the most prevalent gene, with variants identified in 34 families, followed by *USH2A* in 8 families, *CDH23* in 6 families, *USH1G* in 4 families, *ADGRV1*, *PCDH15* and *USH1C* in 3 families each (Fig. 4b).

Five variants were found routinely, four in *MYO7A* and one in *USH2A* genes (Additional file 3), with different occurrences among non-Jewish and Jewish families. Two *MYO7A* splice site mutations are involved in 10

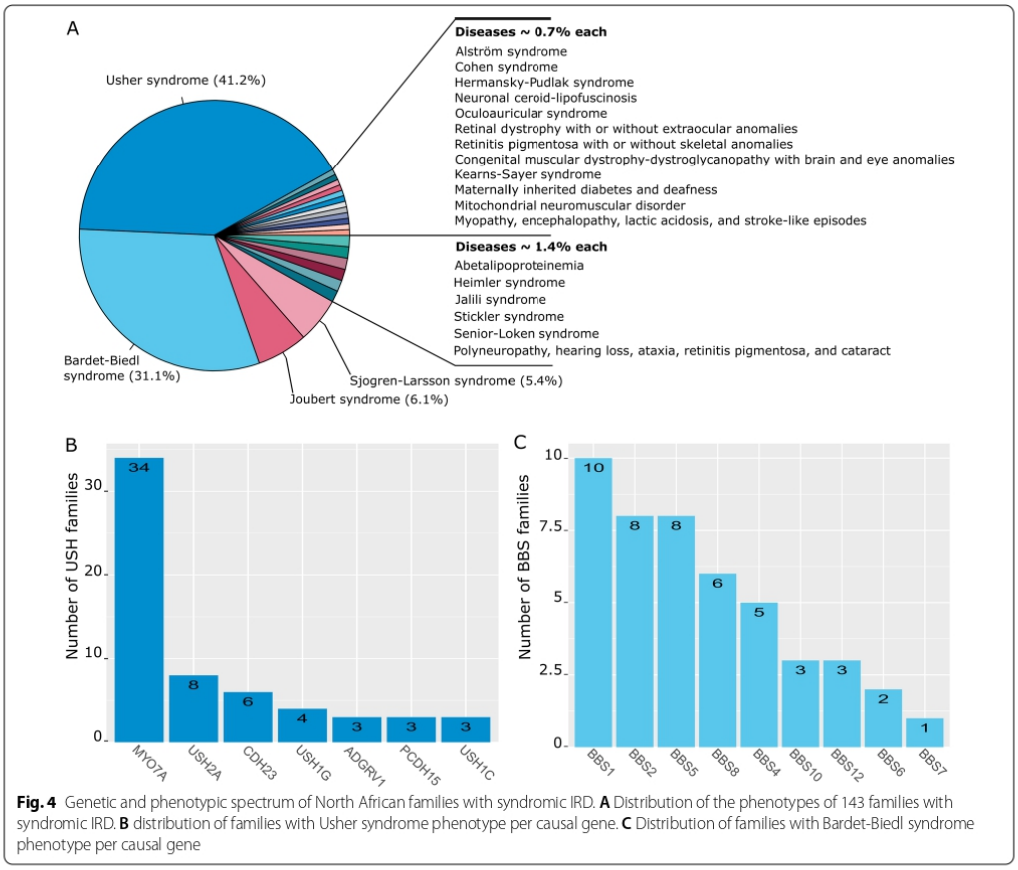


Fig. 4 Genetic and phenotypic spectrum of North African families with syndromic IRD. **A** Distribution of the phenotypes of 143 families with syndromic IRD. **B** distribution of families with Usher syndrome phenotype per causal gene. **C** Distribution of families with Bardet-Biedl syndrome phenotype per causal gene

non-Jewish families: one, the c.2283-1G > T mutation was found homozygous in 4 families and heterozygous in 2 families, and is present in Moroccan, Algerian and Tunisian individuals [26, 82–84]. The second *MYO7A* variant, c.470 + 1G > A was found homozygous in 4 families of Algerian and Tunisian origins [26, 81, 85, 86]. Together, these 2 common variants might reflect founder effects in close geographic areas.

Among Jewish families, the p.Ala826Thr *MYO7A* variant was described in 8 families of Moroccan and Algerian origins, while a large *MYO7A* deletion p.Gln2119_Lys2215del was observed in 3 Tunisian families [85, 87, 88]. In addition, the p.Arg334Trp *USH2A* variant was found in several Moroccan and Tunisian Jewish families with a possible founder effect [87, 89, 90].

Bardet-Biedl syndrome (BBS, OMIM:209,900), is a multisystemic disorder characterized by symptoms in several organs that represents 5–6% of syndromic RP cases [37]. The wide heterogeneity of symptoms is divided into 2 categories based on clinical features and frequencies, encountered in patients. Primary features present at high frequencies are RP, polydactyly, obesity, genital and renal anomalies and learning difficulties. Secondary less frequent features are speech and/or development delay, diabetes mellitus, dental anomalies, congenital heart diseases and additional peculiar symptoms [91, 92]. The combination of 3 to 4 primary features associated to 2 secondary features are required to establish a BBS clinical diagnosis [91].

Forty-six families originating from North Africa were reported, among which 28 in the Tunisian population (Additional file 3). Homozygous variants were found in the majority (93,5%) of these families. Thirty-four variants in 9 genes were reported; *BBS1* in 10 families, *BBS2*

and *BBS5* in 8 families each, *BBS8* in 6 families, *BBS4* in 5 families, *BBS10* and *BBS12* in 3 families each, while variants in *BBS6* and *BBS7* were only associated twice and once to BBS phenotypes, respectively (Fig. 4c). *BBS1* is the most frequently mutated gene, accounting for 23.2–33.6% of all BBS families, according to different studies performed across the world in multiethnic cohorts [93–95]. In contrast, *BBS2*, *BBS5* and *BBS8* appear more frequently mutated in the North African population than in the rest of the world [94–97].

Two recurrent variants are found frequently in Caucasian BBS families, the p.Met390Arg contributing to 73.3–82.6% of *BBS1* families [93, 95, 98], and the p.Cys91fsX95 contributing to 48.3% to 88.8% of *BBS10* families [95, 96]. The first was found only once in a Tunisian family in a homozygous state, while the second one was never reported in North Africa. Conversely, some *BBS* variants were frequent in Tunisian families with a common haplotype [28], the c.459+1G>A in *BBS8* and the p.Arg189Ter in *BBS2*, the latter also encountered in Algeria, witnessing a migration between these 2 countries. In addition, the c.1473+4A>G and c.448C>T in *BBS1*, and ex4-5-6del in *BBS4* variants were evidenced in Algerian and Tunisian families, whereas the c.149T>G and c.123delA in *BBS5* variants also frequent, were restricted to Tunisia (Additional file 3).

Senior-Loken syndrome (SLS, OMIM:266,900) and **Joubert syndrome (JBTS, OMIM:213,300)** are 2 inherited nephronophthisis related ciliopathies, representing a heterogeneous group of disorders characterized by autosomal recessive cystic kidney and renal anomalies. SLS with a prevalence of 1:1.000.000 is defined by the combination of retinal degeneration ranging from RP to LCA associated to nephronophthisis [99]. JBTS is defined by primary features including hypotonia/ataxia, developmental delay, oculomotor apraxia, mental retardation and breathing anomalies [100], and often associated to retinal degeneration [101–103].

Only two SLS families with mutations in *NPHP4* and *IQCB1* have yet been reported. Conversely, individuals with JBTS phenotype originating from North Africa, especially from Egypt, were well characterized in several studies [104–109], although few of them had a retinal dystrophy. Pathological variants (Additional file 3) responsible for JBTS associated with retinal dystrophies involve *AHI1* in 4 families, followed by *CEP290* and *INPP5E* in 2 families each, and *NPHP1* in one family. *CEP290* is the most frequent JBTS causative gene, but variants in *AHI1* and *INPP5E* are the most frequently associated to retinal dystrophies [102–104, 108]. Finally, only 10% of variants in *NPHP1*, were reported to cause RP [101]. In addition, Alstom and Cohen syndromes, 2 other ciliopathies have been reported, but only in one family each, harboring mutations in *ALMS1* and *VPS13B*, respectively.

Sjogren-Larsson syndrome (SJLS, OMIM:270,200) is caused by mutations in *ALDH3A2*, encoding the fatty aldehyde dehydrogenase (FALDH) enzyme, implicated in the metabolism of fatty alcohol [110]. SJLS consists in 3 main symptoms, ichthyosis, mental retardation and spastic diplegia [110], although, additional abnormalities including retinal manifestations are widely described [25, 111–113]. A single study conducted in 25 Egyptian SJLS families has evidenced 8 families with retinal abnormalities consisting in yellowish retinal dots [25]. Three recurrent variants, p.Ser365Leu, p.Arg9ter and p.Gly400Arg contributes for 25%, 12% and 12% of all cases, respectively. Patients harboring the latter 2 variants shared a common haplotype, supporting a founder effect. Interestingly, families harboring the same variant exhibited different retinal manifestations, most probably related to a genetic modifier effect. Additional North African families without retinal defect were further reported [114–118].

Abetalipoproteinemia (ABL, OMIM:200,100) is a systemic disease caused by errors in lipid metabolism that manifests by the absence of apolipoproteins b, very low density of lipoproteins and low density lipoproteins in the plasma [119], in addition to diarrhea caused by fat mal absorption, acanthocytosis and retinal dystrophy [112, 119]. Five ABL families of Tunisian origin were reported, 2 of them presenting retinal degeneration and homozygous *MTTP* variants (Additional file 3).

Heimler syndrome (HS) is an autosomal recessive peroxisomal biogenesis disorder (PBD) characterized by sensorineural deafness, enamel hypoplasia, nail abnormalities and occasionally retinal pigmentation [120]. PBD represent a group of disorders characterized by anomalies in peroxisome assembly and/or biochemical functions. Peroxisomes are including over 70 enzymes that ensure several metabolic pathways critical for normal cell functioning [121]. HS, the mildest form of the PBD spectrum, is caused by hypomorphic *PEX1* variants defining the Heimler syndrome type 1 (OMIM:234,580) or by *PEX6* variants defining the Heimler syndrome type 2 (OMIM:616,617) [120]. Variants in both genes have been identified in 2 consanguineous families from Moroccan and Egyptian origins, respectively (Additional file 3).

Familial isolated vitamin E deficiency (AVED, OMIM:277,460) is an autosomal recessive cerebellar ataxia characterized by low vitamin E level in the serum. Clinical symptoms are resembling those of Friedreich ataxia (FA) with dysarthria, progressive limb and gait ataxia, absent tendon reflexes and skeletal abnormalities [122]. Absence of diabetes and cardiomyopathy are the main characteristics that differentiate AVED from FA [123]. Since the first description by Burk et al. [124],

several North African families were described, allowing the identification of the causative locus at 8q and later of variants in the *TTPA* gene, as responsible for the phenotypes [125–128]. A specific *TTPA* frameshift corresponding to an adenine deletion at position 744 (c.744delA) was found in the majority of AVED patients from Mediterranean countries, which correlates with an ancient founder effect [122, 126, 128–134]. Association between AVED and RP has been first described in patients with the p.His101Gln variant causing a less severe and a latter onset presentation [135, 136]. Further studies of North African cohorts revealed that individuals with the c.744delA variant may also present RP, with an incidence varying from 0% in Algeria, 4.4% in Tunisia to 27% in Morocco [122, 131–133]. Other variants have been also reported in AVED North African individuals, but no retinal abnormality was associated [122, 137].

Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7, OMIM:164,500) refers to an entity of progressive cerebellar ataxia associated with a cone-rod macular dystrophy, and also known as autosomal dominant cerebellar ataxia type II. SCA7 is caused by a CAG triplet expansion in *ATXN7* at the 3p14.1 locus. The normal allele contains 7 to 17 repeats, and up to 35 repeats in asymptomatic patients, whereas symptomatic patients presents 36 or more CAG triplets [138–141]. *SCA7* has been described in several North African families, with extended CAG repeats [139, 142–144].

Other occasional syndromic IRD were identified in 9 consanguineous families with 7 different syndromes, 2 families with Stickler syndrome (OMIM:614,134) harboring a single *COL9A1* variant, 2 families with Jalili syndrome (OMIM:217,080) with 2 different *CNNM4* variants, one family with congenital muscular dystrophy-dystroglycanopathy with brain and eye anomalies (OMIM:616,538), Hermansky-Pudlak syndrome (OMIM:614,072), oculoauricular syndrome (OMIM:612,109), retinal dystrophy with or without extraocular anomalies (OMIM:617,175), *retinitis pigmentosa* with or without skeletal anomalies (OMIM:250,410), harboring variants in *DAG1*, *HPS3*, *HMX1*, *RCBTB1* and *CWC27*, respectively (Additional file 3).

Finally, retinal alterations like pigmentary retinopathy and maculopathy can be further associated to disorders related to mitochondrial genome mutations. Pigmentary retinopathy is frequently associated to the Kearns-Sayer syndrome (KSS), the neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP), the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS) and the maternally inherited deafness and diabetes (MIDD) [145, 146]. Studies performed on North African individuals affected by mitochondrial diseases and retinal manifestations are rare, and only 4 families were reported with KSS, MIDD, MELAS and a mitochondrial neuromuscular disorder, with mtDNA specific mutations or large deletions (Additional file 6).

Inherited optic neuropathies

Inherited optic neuropathies (ION) define a group of diseases characterized by the dysfunction of the optic nerve as a result of the loss of retinal ganglion cells and their axons [147]. Familial expression of the disease can help its diagnosis, although genetic analysis can also reveal the etiology of the disease, even in absence of familial history. Typically, ION manifest as bilateral symmetric central visual loss with a central scotoma, resulting from the injury of the papillomacular nerve fibers. In this context, its always crucial to rule out IRD that can interfere with primary IONs, especially the CRD affecting the central visual field, in which a pallor of the optic nerve head can also be found [148]. Optic atrophy can be the only manifestation of the IONs in non-syndromic ION (NS-ION), or associated to additional various symptoms, defining syndromic ION (S-ION) [149, 150]. All patterns of inheritance were observed in ION: autosomal dominant or recessive, X-linked and maternally transmitted by the mitochondrial genome. In general NS-ION are less heterogeneous compared to IRD, as only 12 loci have been mapped, 6 being dominant, 5 recessive and 1 X-linked, with 4 genes still to be identified.

Leber hereditary optic neuropathy (LHON;OMIM:535,000) and dominant optic atrophy (DOA;OMIM:165,500) are the 2 most common optic neuropathies worldwide, with a prevalence ranging around 1/15.000 to 1/50.000 for each, depending on the geographic area [147, 149, 151, 152]. LHON was first described by Leber [153], with a maternal mode of inheritance associated to a mitochondrial DNA (mtDNA) variant [154], then to many additional variants of the mtDNA [155]. DOA or Kjer's optic atrophy was described first in 1959 [156], as an infantile optic atrophy with autosomal dominant mode of inheritance, characterized by a progressive loss of visual acuity, tritanopia, a pallor of the nerve optic heads, mainly in the temporal area, and a centrocoecal scotoma [147, 150, 157]. Genetic studies associated DOA to chromosome 3q28 [158], then to *OPA1*, encoding a mitochondrial dynamin-like GTPase essential for fusion of the mitochondrial network, the production of ATP and the control of apoptosis [157, 159–161]. *OPA1* is mutated in more than 70% of DOA individuals [162], followed by *WFS1* and *ACO2* genes. Recessive loci were also described, as OPA6, OPA7, OPA9, OPA10 and OPA11 [163–167].

Interestingly, all DOA genes discovered so far, encode proteins involved in mitochondrial physiology, with functions involved in their biogenesis, network structure,

calcium homeostasis and respiration [168–171], thus emphasizing the frailty of the optic nerve to mitochondrial dysfunctions.

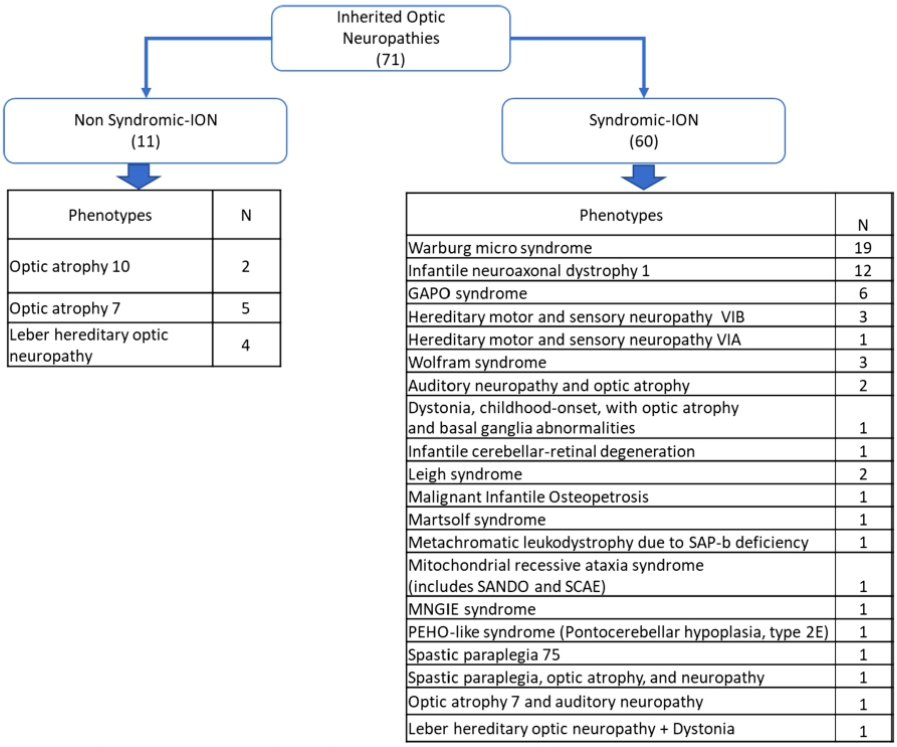
In the following section, we present the phenotypic and the genotypic spectrums associated with ION in 71 North African families (Figs. 5 and 6).

Non syndromic inherited optic neuropathies in North African families

Leber hereditary optic neuropathy (LHON, OMIM:535,000): is the first disease which was associated to a mtDNA mutation, and now the most frequent among mitochondrial diseases [154, 172]. LHON is a non-syndromic optic neuropathy affecting predominantly men, characterized by a subacute, rapid and painless central visual loss in one eye, then of the fellow eye within weeks or months in the vast majority of patients. Ophthalmological examination discloses a centrocaecal scotoma in the visual field, temporal pallor of the optic nerve head and frequent dyschromatopsia [172–174]. 90–95% of patients with LHON phenotype harbor one of the 3 common mutations m.11778G > A, m.14484T > C, and m.3460G > A affecting the *ND4*, *ND6* and *ND1* genes, respectively [154, 174–176]. Only, the first 2 mutations were identified in individuals from 4 families originating from North Africa, 3 with the m.11778G > A and one with the m.14484T > C variant [177–179] (Additional file 6).

Other clinical symptoms, such as ataxia, dystonia, and encephalopathy can be associated with LHON, namely LHON *plus* phenotype [180], which was reported associated to the m.G14459A variant found in an Algerian family presenting LHON associated to dystonia [181, 182].

Other reported NS-ION cases are related to nuclear DNA variants (Additional file 4). Although the majority of ION individuals reported worldwide present an AD pattern of inheritance, with *OPA1* as the most frequently mutated gene, no ION with a dominant transmission has yet been reported in North Africa. Indeed, 8 consanguineous families with an AR pattern of inheritance were



Phenotypes	N
Optic atrophy 10	2
Optic atrophy 7	5
Leber hereditary optic neuropathy	4

Phenotypes	N
Warburg micro syndrome	19
Infantile neuroaxonal dystrophy 1	12
GAPO syndrome	6
Hereditary motor and sensory neuropathy VIB	3
Hereditary motor and sensory neuropathy VIA	1
Wolfram syndrome	3
Auditory neuropathy and optic atrophy	2
Dystonia, childhood-onset, with optic atrophy and basal ganglia abnormalities	1
Infantile cerebellar-retinal degeneration	1
Leigh syndrome	2
Malignant Infantile Osteopetrosis	1
Martsolf syndrome	1
Metachromatic leukodystrophy due to SAP-b deficiency	1
Mitochondrial recessive ataxia syndrome (includes SANDO and SCAE)	1
MNGIE syndrome	1
PEHO-like syndrome (Pontocerebellar hypoplasia, type 2E)	1
Spastic paraplegia 75	1
Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy	1
Optic atrophy 7 and auditory neuropathy	1
Leber hereditary optic neuropathy + Dystonia	1

Fig. 5 Classification of inherited optic neuropathies (ION) and number of affected families (N)

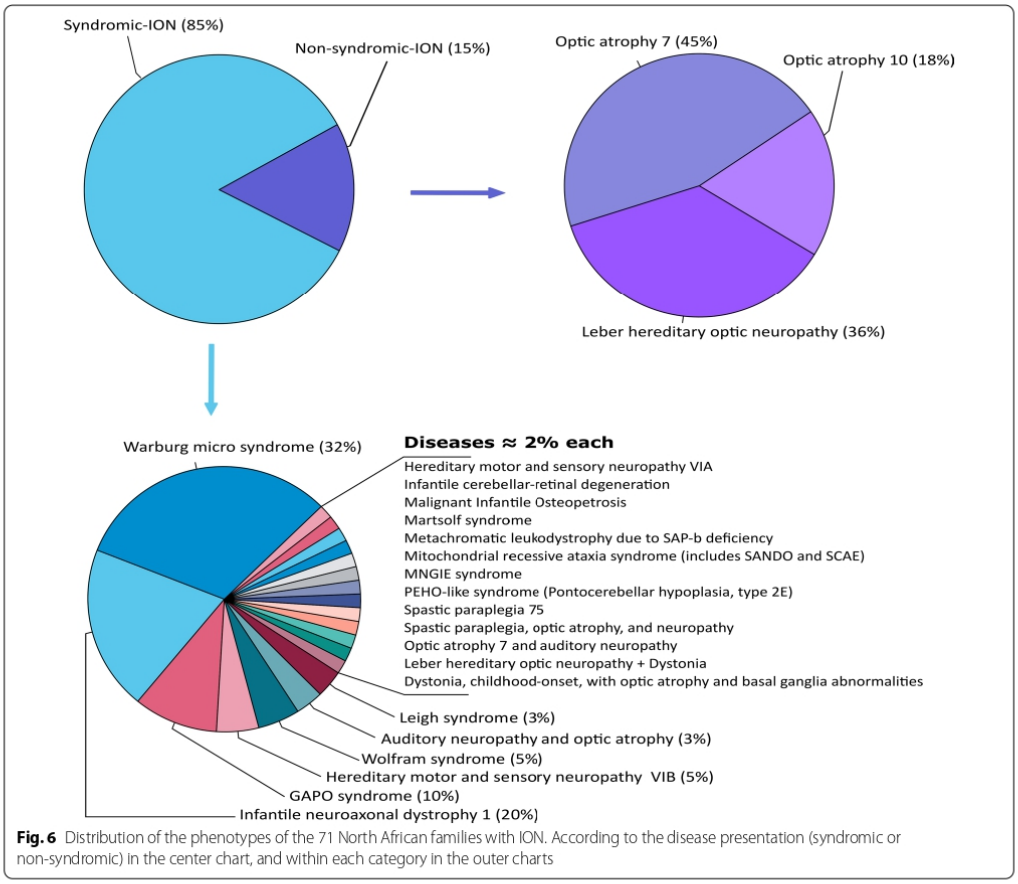


Fig. 6 Distribution of the phenotypes of the 71 North African families with ION. According to the disease presentation (syndromic or non-syndromic) in the center chart, and within each category in the outer charts

reported with variants in *TMEM126A* and *RTN4IP1* genes. *TMEM126A* was the first gene identified in a large consanguineous Algerian family, harboring a homozygous nonsense mutation p.Arg55Ter. The same mutation was found in two additional Moroccan and one Tunisian families [164]. Genotype analyses revealed a common haplotype within these families, witnessing a founder effect that most probably appeared 80 generations ago. The same *TMEM126A* nonsense variant was further identified in an Algerian consanguineous family with optic atrophy and auditory neuropathy [183] and a Moroccan consanguineous family with isolated optic atrophy [184]. Two additional families presented *RTN4IP1* homozygous variants: the p.Arg103His and the p.Ile362Phe, respectively [163, 185]. Although *RTN4IP1* variants can cause very severe syndromic diseases, North African families presented only a NS-ION phenotype.

Syndromic inherited optic neuropathies in North African families

Wolfram syndrome (WFS, OMIM:222,300) describes a syndromic neurodegenerative disease characterized by optic atrophy, diabetes mellitus, diabetes insipidus and deafness, also called (DIDMOAD) [186]. Additional neurological, endocrinological and other peculiar symptoms can be associated [186, 187]. Variants in 2 nuclear genes *WFS1* and *CISD2*, in addition to heteroplasmic deletions of mtDNA were reported to cause this phenotype [188–191]. Three North African families were reported so far with a WFS phenotype, 2 of them are consanguineous and carry a homozygous mutation in *WFS1* and *CISD2* (Additional file 5). The third family, which presents WFS associated to a cardiomyopathy, was reported with multiple mtDNA deletions in addition to the homoplasmic m.3337G > A mitochondrial variant (Additional file 6).

Additional WFS families were also described, but without molecular diagnosis [192–194].

Leigh syndrome (LS, OMIM:256,000): is a syndromic neurodegenerative disease characterized by bilateral necrotic lesions in brainstem, basal ganglia, thalamus, cerebellum and spinal cord [195]. LS is a very heterogeneous disease, with more than 35 nuclear and mitochondrial genes involved, thus inherited as AR and maternal mitochondrial or X-linked patterns [196]. Most LS genes are implicated in mitochondrial energy production, encoding proteins involved in the formation of the respiratory chain complexes or their assembly. Ophthalmological abnormalities are frequently described in LS (79% to 82%), including refraction errors, ptosis, strabismus, nystagmus, optic atrophy and pigmentary retinopathy. However the last two abnormalities occur only in 17 to 22.5% and 15 to 22.5% of all individuals, respectively [197, 198]. Several studies described North African LS individuals [195, 199–202], but only 2 families had optic atrophy with either a *SURF1* variant c.516_517delAG (Additional file 5), or a heteroplasmic variant m.9478T>C in the mitochondrial genome (Additional file 6).

Hereditary motor and sensory neuropathy type VI (OMIM:601,152) is a neurological disorder characterized by distal neuropathy and optic neuropathy [203]. Mutations in 2 genes, *MFN2* and *SLC25A46*, were reported with an AD and AR inheritance pattern. They encode outer mitochondrial membrane proteins acting on mitochondrial dynamics [204, 205]. Four North African families were reported so far, 3 consanguineous families with *SLC25A46* homozygous variants and one with a dominant *MFN2* variant (Additional file 5).

Five additional families with 4 different phenotypes were reported with variants in genes encoding proteins that ensure mitochondrial physiology (Additional file 5). They affect *FDXR*, which encodes a ferredoxin reductase implicated in Fe-S cluster formation, [206, 207], *MECR*, which encodes a mitochondrial trans-2-enoyl-Coa reductase enzyme essential for fatty acid synthesis and respiratory competence [208], *POLG*, which encodes the mitochondrial polymerase gamma ensuring mtDNA replication and repair [209], and *ACO2*, encoding the mitochondrial aconitase converting citrate to isocitrate in the Krebs cycle [166].

GAPO syndrome (OMIM:230,740) is a AR disorder characterized by growth retardation, alopecia, pseudo-anodontia and frequent optic atrophy, caused by *ANTXR1* variants [210]. Six consanguineous Egyptian GAPO families were reported in addition to one family without optic atrophy [211], all presenting homozygous *ANTXR1* variants (Additional file 5).

Infantile neuroaxonal dystrophy (INAD, OMIM:256,600) is an early onset AR neurodegenerative disorder appearing in the first 2 years of age, characterized by axial hypotonia, psychomotor regression, ataxia, in addition to several ophthalmological features like, nystagmus, strabismus and a frequent optic atrophy [212, 213]. Twelve North African INAD families with optic atrophy have been reported so far with *PLA2G6* variants, of which 8 were homozygous and 4 compound heterozygous (Additional file 5). A particular mutation p.Val691del, previously reported in other Mediterranean families, was found in 5 Tunisian and one Libyan families, who shared a common haplotype, witnessing a founder effect that occurred 12 generations ago [214].

Warburg Micro syndrome (OMIM:600,118) is an autosomal recessive disorder combining neurological symptoms as microcephaly, mental retardation, hypotonia, and eye abnormalities with severe visual impairment with microphthalmia, microcornea, cataract and frequent optic atrophy, in addition to hypogenitalism [215]. More than 32 North African families, mainly from Egypt were reported by several studies [216–219]. Among them, optic atrophy was clearly established in 19 families, with 79% of these families presenting *RAB3GAP1* variants, 2 families with *RAB3GAP2* variants, and 2 others with *RAB18* and *TBC1D20* variants, respectively (Additional file 5).

Discussion

The data presented in this review provide an extensive overview of IRD and ION phenotypic and genotypic spectrums reported in the literature, regarding 413 North African families. The respective contributions of these 2 groups of diseases show a high predominance of IRD (82.8%) compared to ION (17.2%); fitting with earlier studies from Western countries, suggesting that the origins of blindness are more frequently associated to retinal dysfunctions than to optic nerve degeneration [220].

Nevertheless, by contrast with Europe, North African countries show high rate of consanguinity, as marriage practices are maintained by religion, cultural and socioeconomic conditions, in addition to their geographical isolation delimited by the Mediterranean Sea in the North and the Sahara in the South. In this respect, first cousin mating is the most frequent consanguineous marriage in North Africa [13], and progeny of individuals who shared common ancestors are the most likely to be autozygous for recessive variants. This is the case for 71.4% of NS-IRD families for whom investigations of the relationships between parents disclosed a consanguinity, with 82.5% presenting homozygous mutations in recessive genes. For S-IRD, 84.4% were consanguineous, among which 88.2% presented homozygous variants. The same observations were found in ION families,

with 84.3% presenting homozygous mutations in nuclear genes.

This high level of consanguinity has further drastic consequences on small endogamous communities, alike the North African Jewish ones, leading to the identification of founder effects associated to variants unusually present at high frequencies in specific genes. For example, although *FAM161A* is not a major cause of RP [39], 18 out of 31 North African Jewish families present a mutation in this gene, among which 14 disclosed with the same homozygous mutation c.1355_1356delCA, 13 living in Morocco. Similarly, 5 out of the 7 Jewish Moroccan RP families presented the same homozygous variant in *EYS*. These peculiarities were also found in non-Jewish North African families, with 4 out of 8 RP families related to the homozygous c.2189+1G>T *MERTK* mutation; and virtually all RP families with *CERKL* variants presented the unique c.1133+3_1133+6delAAGT mutation at a homozygous state, all being of Tunisian ancestry. Similarly, all families reported with RPA were related to the same homozygous 7.36 kb deletion in *RLBP1*. This was also true for all autosomal NS-ION families related to the OPA7 locus, which presented the same *TMEM126A* recessive variant, and for those related to the OPA10 locus, presenting the same *RTN4IP1* recessive variants, both being now encountered respectively in North African and Gipsy families living in Europe, respectively [163, 164, 183–185].

Other biases associated to the clinical spectrum of North African IRD and ION consist in the significant differences in the time course and severity of the visual impairments. Indeed, while S-IRD and S-ION are easily early characterized by severe visual impairment associated to other symptoms, diseases with milder effects on the visual acuity, often occurring later in the life-time, like some NS-IRD and most NS-ION, might be far less clinically diagnosed, as patients can be unaware of their visual difficulties.

This might explain why the proportion of each IRD among the North African population that we report here, is so different compared to what was observed in Western countries. Indeed, RP and STGD diseases, which are the less severe presentations are under-represented, whereas LCA, USH and BBS diseases, which have the worse visual prognosis are significantly over-represented (Table 1).

This has obvious consequences on the respective frequency of each gene identified in IRD individuals among the North African population, with a lower contribution of variants in the *ABCA4*, *USH2A* and *PRPH2* genes and a higher contribution of variants in the *MYO7A*, *FAM161A*, *GUCY2D* and *MERTK* genes (Table 2).

The same reasons explain why S-ION are proportionally so frequent (88.7%) in this region of the world, while NS-ION are rare (11.3%), and in particular, why no case of isolated Dominant Optic Atrophy has yet been reported in North Africa, although AD ION are at least ten times more frequent than the recessive ones in Western countries [220, 222]. Consequently, these peculiarities explain why the most prevalent ION among the North African families are recessive and syndromic, with the Warburg micro syndrome and the GAPO syndrome predominating in Egypt, and the Infantile neuroaxonal dystrophy 1 predominating in Tunisia, while a single family with dominant S-ION has been reported, with a hereditary motor and sensory

Table 1 Frequencies of IRD subtypes across different countries

Diseases	USA	UK	France	North Africa
	Occurrence and frequencies			
RP	341 (34.1%)	311 (43.1%)	922 (47.1%)	76 (22.2%)
STGD	189 (18.9%)	45 (6.2%)	118 (6%)	8 (2.3%)
USH	81 (8.1%)	37 (5.1%)	207 (10.6%)	61 (17.8%)
CD/CRD	45 (4.5%)	74 (10.2%)	140 (7.2%)	18 (5.3%)
Other macular dystrophies	93 (9.3%)	37 (5.1%)	231 (11.8%)	3 (0.9%)
LCA	14 (1.4%)	18 (2.5%)	52 (2.7%)	41 (12%)
BBS	25 (2.5%)	7 (1%)	23 (1.2%)	46 (13.5%)

USA data are from Stone et al., 2017 [221], based on the study of 1000 families

UK data are from Carss et al., 2017 [30], based on 722 individuals

French data are from Bocquet et al., 2013 [220], based on 1957 individuals

North Africa IRD data are from this review, based on 342 families

Data are provided as the number of families or individuals with the disease and their relative frequency in-between parenthesis within the cohort

Table 2 Frequencies of IRD genes across different countries

Genes	USA	UK	France	North Africa
	Occurrence and frequencies			
ABCA4 (AR)	173 (22.8%)	73 (18.1%)	72 (17.3%)	16 (4.7%)
USH2A (AR)	76 (10%)	61 (15.1%)	59 (14.1%)	9 (2.6%)
RPGR (X-L)	48 (6.3%)	13 (3.2%)	23 (5.5%)	–
RHO (AD/AR)	34 (4.5%)	7 (1.7%)	15 (3.6%)	–
PRPH2 (AD)	32 (4.2%)	6 (1.5%)	20 (4.8%)	1 (0.3%)
EYS (AR)	6 (0.8%)	16 (4%)	–	10 (2.9%)
MYO7A (AR)	8 (1.1%)	8 (2%)	26 (6.2%)	34 (9.9%)
FAM161A (AR)	9 (1.2%)	2 (0.5%)	–	20 (5.8%)
GUCY2D (AR)	4 (0.5%)	4 (1%)	1 (0.2%)	19 (5.6%)
MERTK (AR)	3 (0.4%)	4 (1%)	1 (0.2%)	10 (2.9%)

USA data are from Stone et al., 2017 [221], based on 760 families

UK data are from Carss et al., 2017 [30], based on 404 individuals

French data are from Bocquet et al., 2013 [220], based on 417 individuals

North Africa data are from this review, based on 342 IRD families

Data are provided as the number of families or individuals and with autosomal dominant (AD) or recessive (AR) variants in the gene considered, and their frequency in-between parenthesis within the cohort with a molecular diagnosis

neuropathy type-VIA, associated to a heterozygous *ACO2* variant.

Thus, we provided here the first epidemiological data regarding IRD and ION in North Africa, combining clinical and molecular data. Our bibliographical review suggests that the North African populations are far from been fully characterized, because these two groups of diseases are today under-diagnosed, most probably due to the remote location of many patients far away from an Ophthalmologist, the restricted training of Ophthalmologists to rare inherited eye diseases, the difficulties to access local high throughput next generation sequencing, and the limited resources of the population. We also believe that the actual IRD and ION clinical and molecular spectrums in the North African countries are fragmented, as most reports of such information are limited to case reports, or as a part of patient cohorts included in studies from other countries.

Nevertheless, the structural peculiarities of the North African population, with the high rate of consanguinity and the presence of informative large pedigrees with many affected generations, offer outstanding opportunities to identify novel clinical presentations and genes responsible for these inherited eye diseases. With these perspectives in mind, research priorities should now focus on the training of local ophthalmo-geneticists dedicated to the clinical and molecular diagnoses of inherited blinding diseases.

Conclusion

Inherited retinal dystrophies and optic neuropathies are major causes of early visual impairment that often lead to legal blindness, which are individually rare, but collectively frequent. With a population of some 200 million inhabitants in North Africa, we can expect that some 100.000 individuals (1/2.000 persons) are affected by one of these diseases, a population nowadays far underdiagnosed with respect to the 413 North African families yet reported in medical databases, and compiled here. As both IRD and ION constitute real public health challenges, with major impacts on the educational, autonomy and socioeconomic conditions of affected individuals, future politics should invest in the training of physicians and biologists to improve the diagnosis of inherited ophthalmologic presentations and in equipment dedicated to their molecular diagnosis, to first establish accurate clinical diagnoses, and second constitute well clinically characterized cohorts of individuals eligible to treatments with the emergent therapies for these eye diseases.

Abbreviations

IRD: Inherited retinal dystrophy; ION: Inherited optic neuropathy; NS-IRD: Non-syndromic inherited retinal dystrophy; NS-ION: Non-syndromic inherited optic neuropathy; S-IRD: Syndromic inherited retinal dystrophy; S-ION: Syndromic inherited optic neuropathy; AR: Autosomal recessive; AD: Autosomal dominant; RP: Retinitis pigmentosa; RPA: Retinitis punctata albescens; CD: Cone dystrophy; CRD: Cone-rod dystrophy; LCA: Leber congenital amaurosis; EORD: Early onset retinal dystrophy; STGD: Stargardt disease; BMVD: Best vitelliform macular dystrophy; USH: Usher syndrome; USH1: Usher syndrome type 1; USH2: Usher syndrome type 2; USH3: Usher syndrome. Type 3; BBS: Bardet-Biedl syndrome; SLS: Senior-Loken syndrome; JBTS: Joubert syndrome; SJLS: Sjogren-Larsson syndrome; ABL: Abetalipoproteinemia; HS: Heimler syndrome; PBD: Peroxisomal biogenesis disorder; AVED: Familial isolated vitamin E deficiency; FA: Friedreich ataxia; SCA7: Spinocerebellar ataxia type 7; KSS: Kearns-Sayer syndrome; MELAS: Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes; MIDD: Maternally inherited deafness and diabetes; LHON: Leber hereditary optic neuropathy; DOA: Dominant optic atrophy; mtDNA: Mitochondrial DNA; WFS: Wolfram syndrome; LS: Leigh syndrome; INAD: Infantile neuroaxonal dystrophy.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1186/s13023-022-02340-7.

Additional file 1: Keywords used in the medical Pubmed and Scopus databases.

Additional file 2: Phenotypic and mutational spectrum of 194 North African families with non-syndromic inherited retinal dystrophies.

Additional file 3: Phenotypic and mutational spectrum of 143 North African families with syndromic inherited retinal dystrophies.

Additional file 4: Mutational spectrum of North African families with non-syndromic inherited optic neuropathies.

Additional file 5: Phenotypic and mutational spectrum of North African families with syndromic inherited optic neuropathies.

Additional file 6: Mutational spectrum of North African families with hereditary mitochondrial diseases with retinal or optic nerve manifestations.

Acknowledgements

This project was supported by Ministry of Europe and Foreign Affairs, the Ministry of Higher Education, Research and Innovation, and the French Institute of Rabat and the French-Morocco bilateral program PHC TOUBKAL 2019 Grant Number: 39005ZL. We are indebted to the support of the Université d'Angers, CHU d'Angers, the Région Pays de la Loire, Angers Loire Métropole, the Fondation Maladies Rares, Retina France, Ouvrir Les Yeux, UNADEV, Kjer-France, Fondation de France, and Fondation VISIO.

Author contributions

AB: Collecting and compiling of data, writing the manuscript and production of figures. HC: Design and production of figures. GA: Compilation of data and correction of the manuscript. MC: Conception and the correction of the manuscript. MK: Conception and support in manuscript writing. ABa: Conception and support in manuscript writing. GL: Conception, writing and surveillance of the manuscript and figures. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This project was financially supported by Ministry of Europe and Foreign Affairs, the Ministry of Higher Education, Research and Innovation, and the French Institute of Rabat and the French-Morocco bilateral program PHC TOUBKAL 2019 Grant Number: 39005ZL.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and materials
All data generated or analyzed during this study are included in this published article and its supplementary files.

Competing interests
The authors declare that they have no competing interest.

Author details
[1]Equipe MitoLab, Unité MitoVasc, INSERM U1083, CHU d'Angers, CNRS 6015, Université d'Angers, 49933 Angers, France. [2]Genomics and Human Genetics Laboratory, Institut Pasteur du Maroc, Casablanca, Morocco. [3]Team of Anthropogenetics and Biotechnologies, Faculty of Sciences, Chouaib Doukkali University, Eljadida, Morocco. [4]Research Unit of Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Institut Pasteur du Maroc, Casablanca, Morocco. [5]Genetics, and Immuno-Cell Therapy Team, Mohamed First University, Oujda, Morocco. [6]Service de Neurologie, CHU d'Angers, Angers, France.

Received: 18 November 2021 Accepted: 26 April 2022
Published online: 12 May 2022

References

1. Worldometers, African Countries by population. 2021. https://www.worldometers.info/population/countries-in-africa-by-population/
2. Newman JL. The peopling of Africa: a geographic interpretation. New Haven: Yale University Press; 1995. p. 235.
3. Arauna LR, Mendoza-Revilla J, Mas-Sandoval A, Izaabel H, Bekada A, Benhamamouch S, et al. Recent historical migrations have shaped the gene pool of arabs and berbers in North Africa. Mol Biol Evol. 2017;34(2):318–29.
4. Bekada A, Arauna LR, Deba T, Calafell F, Benhamamouch S, Comas D. Genetic heterogeneity in Algerian human populations. PLoS ONE. 2015;10(9): e0138453.
5. Bosch E, Calafell F, Comas D, Oefner PJ, Underhill PA, Bertranpetit J. High-resolution analysis of human Y-chromosome variation shows a sharp discontinuity and limited gene flow between northwestern Africa and the Iberian Peninsula. Am J Hum Genet. 2001;68(4):1019–29.
6. Coudray C, Olivieri A, Achilli A, Pala M, Melhaoui M, Cherkaoui M, et al. The complex and diversified mitochondrial gene pool of Berber populations. Ann Hum Genet. 2009;73(2):196–214.
7. Font-Porterias N, Solé-Morata N, Serra-Vidal G, Bekada A, Fadhlaoui-Zid K, Zalloua P, et al. The genetic landscape of Mediterranean North African populations through complete mtDNA sequences. Ann Hum Biol. 2018;45(1):98–104.
8. Kefi R. Anthropology and population heterogeneity in North Africa. In: Kumar D, editor. Genomics and health in the developing world. Oxford University Press, Oxford, 2012.
9. Plaza S, Calafell F, Helal A, Bouzerna N, Lefranc G, Bertranpetit J, et al. Joining the pillars of Hercules: mtDNA sequences show multidirectional gene flow in the western Mediterranean. Ann Hum Genet. 2003;67(Pt 4):312–28.
10. Chouraqui A. Between East and West: a history of the Jews of North Africa. Skokie, Ill.: Varda Books; 2001. http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=106851
11. Campbell CL, Palamara PF, Dubrovsky M, Botigue LR, Fellous M, Atzmon G, et al. North African Jewish and non-Jewish populations form distinctive, orthogonal clusters. Proc Natl Acad Sci. 2012;109(34):13865–70.
12. Behar DM, Metspalu E, Kivisild T, Rosset S, Tzur S, Hadid Y, et al. Counting the founders: the matrilineal genetic ancestry of the Jewish Diaspora. PLoS ONE. 2008;3(4): e2062.
13. Romdhane L, Mezzi N, Hamdi Y, El-Kamah G, Barakat A, Abdelhak S. Consanguinity and inbreeding in health and disease in North African populations. Annu Rev Genom Hum Genet. 2019;20(1):155–79.
14. Tadmouri GO, Nair P, Obeid T, Al Ali MT, Al Khaja N, Hamamy HA. Consanguinity and reproductive health among Arabs. Reprod Health. 2009;8(6):17.
15. Badr FM. Genetic studies of Egyptian Nubian populations. I. Frequency and types of consanguineous marriages. Hum Hered. 1972;22(4):387–98.
16. Anwar WA, Khyatti M, Hemminki K. Consanguinity and genetic diseases in North Africa and immigrants to Europe. Eur J Public Health. 2014;24(suppl 1):57–63.
17. Romdhane L, Abdelhak S. . Genetic disorders in North African Populations. In: Kumar D, editor. Genomics and health in the developing world. Oxford University Press, Oxford; 2012. http://oxfordmedicine.com/view/https://doi.org/10.1093/med/9780195374759.001.0001/med-9780195374759-chapter-34
18. Solebo AL, Rahi J. Epidemiology, aetiology and management of visual impairment in children. Arch Dis Child. 2014;99(4):375–9.
19. Alagaratnam J, Sharma TK, Lim CS, Fleck BW. A survey of visual impairment in children attending the Royal Blind School, Edinburgh using the WHO childhood visual impairment database. Eye. 2002;16(5):557–61.
20. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. J Am Assoc Pediat Ophthalmol Strabismus. 2012;16(6):501–7.
21. Rahi JS, Cable N, British Childhood Visual Impairment Study Group. Severe visual impairment and blindness in children in the UK. Lancet. 2003;362(9393):1359–65.
22. Kahloun R, Khairallah M, Resnikoff S, Cicinelli MV, Flaxman SR, Das A, et al. Prevalence and causes of vision loss in North Africa and Middle East in 2015: magnitude, temporal trends and projections. Br J Ophthalmol. 2019;103(7):863–70.
23. Habibi I, Chebil A, Falfoul Y, Allaman-Pillet N, Kort F, Schorderet DF, et al. Identifying mutations in Tunisian families with retinal dystrophy. Sci Rep. 2016;6(1):37455.
24. Habibi I, Falfoul Y, Turki A, Hassairi A, El Matri K, Chebil A, et al. Genetic spectrum of retinal dystrophies in Tunisia. Sci Rep. 2020;10(1):11199.
25. Abdel-Hamid MS, Issa MY, Elbendary HM, Abdel-Ghafar SF, Rafaat K, Hosny H, et al. Phenotypic and mutational spectrum of thirty-five patients with Sjögren-Larsson syndrome: identification of eleven novel ALDH3A2 mutations and founder effects. J Hum Genet. 2019;64(9):859–65.
26. Abdi S, Bahloul A, Behlouli A, Hardelin J-P, Makrelouf M, Boudjelida K, et al. Diversity of the genes implicated in algerian patients affected by usher syndrome Del Bene F, editor. PLoS ONE. 2016;11(9):e0161893.
27. M'hamdi O, Redin C, Stoetzel C, Ouertani I, Chaabouni M, Maazoul F, et al. Clinical and genetic characterization of Bardet-Biedl syndrome in Tunisia: defining a strategy for molecular diagnosis: Clinical and genetic characterization of BBS. Clin Genet. 2014;85(2):172–7.
28. Smaoui N, Chaabouni M, Sergeev YV, Kallel H, Li S, Mahfoudh N, et al. Screening of the eight BBS genes in tunisian families: no evidence of Triallelism. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(8):3487.
29. Jaffal L, Joumaa H, Mrad Z, Zeitz C, Audo I, El Shamieh S. The genetics of rod-cone dystrophy in Arab countries: a systematic review. Eur J Hum Genet. 2021;29(6):897–910.
30. Carss KJ, Arno G, Erwood M, Stephens J, Sanchis-Juan A, Hull S, et al. Comprehensive rare variant analysis via whole-genome sequencing to determine the molecular pathology of inherited retinal disease. Am J Hum Genet. 2017;100(1):75–90.
31. Retinal Information Network [Internet]. 2021. https://sph.uth.edu/retnet/
32. Tatour Y, Ben-Yosef T. Syndromic inherited retinal diseases: genetic, clinical and diagnostic aspects. Diagnostics (Basel). 2020 Oct 2;10(10).
33. Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. J Chronic Dis. 1983;36(8):595–603.
34. Bernardis I, Chiesi L, Tenedini E, Artuso L, Percesepe A, Artusi V, et al. Unravelling the complexity of inherited retinal dystrophies molecular testing: added value of targeted next-generation sequencing. Biomed Res Int. 2016;2016:1–14.
35. Rodríguez-Muñoz A, Aller E, Jaijo T, González-García E, Cabrera-Peset A, Gallego-Pinazo R, et al. Expanding the clinical and molecular heterogeneity of nonsyndromic inherited retinal dystrophies. J Mol Diagn. 2020;22(4):532–43.
36. Tiwari A, Bahr A, Bähr L, Fleischhauer J, Zinkernagel MS, Winkler N, et al. Next generation sequencing based identification of disease-associated mutations in Swiss patients with retinal dystrophies. Sci Rep. 2016;6(1):28755.

37. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet. 2006;368(9549):1795–809.
38. Hamel C. Retinitis pigmentosa. Orphanet J Rare Dis. 2006;11(1):40.
39. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. Prog Retin Eye Res. 2018;66:157–86.
40. Audo I, Mohand-Said S, Boulanger-Scemama E, Zanlonghi X, Condroyer C, Démontant V, et al. *MERTK* mutation update in inherited retinal diseases. Hum Mutat. 2018;39(7):887–913.
41. Bandah-Rozenfeld D, Mizrahi-Meissonnier L, Farhy C, Obolensky A, Chowers I, Pe'er J, et al. Homozygosity mapping reveals null mutations in FAM161A as a cause of autosomal-recessive retinitis pigmentosa. Am J Hum Genet. 2010;87(3):382–91.
42. Beryozkin A, Shevah E, Kimchi A, Mizrahi-Meissonnier L, Khateb S, Ratnapriya R, et al. Whole exome sequencing reveals mutations in known retinal disease genes in 33 out of 68 Israeli families with inherited retinopathies. Sci Rep. 2015;5(1):13187.
43. Birtel J, Gliem M, Mangold E, Müller PL, Holz FG, Neuhaus C, et al. Next-generation sequencing identifies unexpected genotype-phenotype correlations in patients with retinitis pigmentosa. Lewin AS, editor. PLoS ONE. 2018;13(12):e0207958.
44. Dessalces E, Bocquet B, Bourien J, Zanlonghi X, Verdet R, Meunier I, et al. Early-onset foveal involvement in retinitis punctata albescens with mutations in *RLBP1*. JAMA Ophthalmol. 2013;131(10):1314.
45. Humbert G, Delettre C, Se´ne´chal A, Bazalgette C, Barakat A, Bazalgette C, et al. Homozygous deletion related to alu repeats in *RLBP1* causes retinitis Punctata Albescens. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(11):4719.
46. Hamel CP. Cone rod dystrophies. Orphanet J Rare Dis. 2007;2(1):7.
47. Tsang SH, Sharma T. Progressive Cone Dystrophy and Cone-Rod Dystrophy (XL, AD, and AR). In: Tsang SH, Sharma T, editors. Atlas of inherited retinal diseases [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2020 Nov 17]. p. 53–60. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1085). http://link.springer.com/https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_12
48. Gill JS, Georgiou M, Kalitzeos A, Moore AT, Michaelides M. Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. Br J Ophthalmol. 2019 Jan 24;
49. Tsang SH, Sharma T. Leber congenital amaurosis. Adv Exp Med Biol. 2018;1085:131–7.
50. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FPM. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. Prog Retin Eye Res. 2008;27(4):391–419.
51. Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. Surv Ophthalmol. 2004;49(4):379–98.
52. Chung DC, Traboulsi EI. Leber congenital amaurosis: clinical correlations with genotypes, gene therapy trials update, and future directions. J AAPOS. 2009;13(6):587–92.
53. Camuzat A, Rozet J-M, Dollfus H, Gerber S, Perrault I, Munnich A, et al. Evidence of genetic heterogeneity of Leber's congenital amaurosis (LCA) and mapping of LCA1 to chromosome 17p13. Hum Genet. 1996;97(6):798–801.
54. Camuzat A, Dollfus H, Rozet J-M, Gerber S, Bonneau D, Bonnemaison M, et al. A gene for Leber's congenital amaurosis maps to chromosome 17p. Hum Mol Genet. 1995;4(8):1447–52.
55. Hanein S, Perrault I, Gerber S, Tanguy G, Barbet F, Ducroq D, et al. Leber congenital amaurosis: Comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. Hum Mutat. 2004;23(4):306–17.
56. Perrault I, Rozet J-M, Gerber S, Ghazi I, Ducroq D, Souied E, et al. Spectrum of retGC1 mutations in Leber's congenital amaurosis. Eur J Hum Genet. 2000;8(8):578–82.
57. Kuniyoshi K, Ikeo K, Sakuramoto H, Furuno M, Yoshitake K, Hatsukawa Y, et al. Novel nonsense and splice site mutations in CRB1 gene in two Japanese patients with early-onset retinal dystrophy. Doc Ophthalmol. 2015;130(1):49–55.
58. Mataftsi A, Schorderet DF, Chachoua L, Boussalah M, Nouri MT, Barthelmes D, et al. Novel *TULP1* mutation causing leber congenital amaurosis or early onset retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(11):5160.
59. Sallum JMF, Motta FL, Arno G, Porto FBO, Resende RG, Belfort R. Clinical and molecular findings in a cohort of 152 Brazilian severe early onset inherited retinal dystrophy patients. Am J Med Genet. 2020;184(3):728–52.
60. Lorenz B, Gyürüs P, Preising M, Bremser D, Gu S, Andrassi M, et al. Early-onset severe rod-cone dystrophy in young children with RPE65 mutations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(9):2735–42.
61. Morimura H, Fishman GA, Grover SA, Fulton AB, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. Proc Natl Acad Sci. 1998;95(6):3088–93.
62. Thompson DA, Gyürüs P, Fleischer LL, Bingham EL, McHenry CL, Apfelstedt-Sylla E, et al. Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(13):4293–9.
63. Yzer S. A Tyr368His RPE65 founder mutation is associated with variable expression and progression of early onset retinal dystrophy in 10 families of a genetically isolated population. J Med Genet. 2003;40(9):709–13.
64. Mackay DS, Dev Borman A, Moradi P, Henderson RH, Li Z, Wright GA, et al. RDH12 retinopathy: novel mutations and phenotypic description. Mol Vis. 2011;17:2706–16.
65. Thompson DA, Janecke AR, Lange J, Feathers KL, Hübner CA, McHenry CL, et al. Retinal degeneration associated with RDH12 mutations results from decreased 11-cis retinal synthesis due to disruption of the visual cycle. Hum Mol Genet. 2005;14(24):3865–75.
66. Tsang SH, Sharma T. Stargardt disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1085:139–51.
67. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. Br J Ophthalmol. 2017;101(1):25–30.
68. Hu F, Gao F, Li J, Xu P, Wang D, Chen F, et al. Novel variants associated with Stargardt disease in Chinese patients. Gene. 2020;5(754): 144890.
69. Meunier I, Sénéchal A, Dhaenens C-M, Arndt C, Puech B, Defoort-Dhellemmes S, et al. Systematic screening of BEST1 and PRPH2 in juvenile and adult vitelliform macular dystrophies: a rationale for molecular analysis. Ophthalmology. 2011;118(6):1130–6.
70. Bitner H, Mizrahi-Meissonnier L, Griefner G, Erdinest I, Sharon D, Banin E. A homozygous frameshift mutation in *BEST1* causes the classical form of best disease in an autosomal recessive mode. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(8):5332.
71. Chibani Z, Abid IZ, Molbaek A, Söderkvist P, Feki J, Hmani-Aifa M. Novel *BEST1* gene mutations associated with two different forms of macular dystrophy in Tunisian families. Clin Experiment Ophthalmol. 2019;47(8):1063–73.
72. Haider NB, Jacobson SG, Cideciyan AV, Swiderski R, Streb LM, Searby C, et al. Mutation of a nuclear receptor gene, NR2E3, causes enhanced S cone syndrome, a disorder of retinal cell fate. Nat Genet. 2000;24(2):127–31.
73. Petit C. USHER SYNDROME : From Genetics to Pathogenesis. Annu Rev Genom Hum Genet. 2001;2(1):271–97.
74. El-Amraoui A, Petit C. The retinal phenotype of Usher syndrome: Pathophysiological insights from animal models. CR Biol. 2014;337(3):167–77.
75. Weil D. Usher syndrome type I G (USH1G) is caused by mutations in the gene encoding SANS, a protein that associates with the USH1C protein, harmonin. Hum Mol Genet. 2003;12(5):463–71.
76. Ammar-Khodja F, Faugère V, Baux D, Giannesini C, Léonard S, Makrelouf M, et al. Molecular screening of deafness in Algeria: High genetic heterogeneity involving DFNB1 and the Usher loci, DFNB2/USH1B, DFNB12/USH1D and DFNB23/USH1F. Eur J Med Genet. 2009;52(4):174–9.
77. Bakhchane A, Charif M, Bousfiha A, Boulouiz R, Nahili H, Rouba H, et al. Novel compound heterozygous MYO7A mutations in Moroccan families with autosomal recessive non-syndromic hearing loss Deng H, editor. PLoS ONE. 2017;12(5):e0176516.
78. Bousfiha A, Bakhchane A, Charoute H, Detsouli M, Rouba H, Charif M, et al. Novel compound heterozygous mutations in the GPR98 (USH2C) gene identified by whole exome sequencing in a Moroccan deaf family. Mol Biol Rep. 2017;44(5):429–34.

79. Budde BS, Aly MA, Mohamed MR, Breß A, Altmüller J, Motameny S, et al. Comprehensive molecular analysis of 61 Egyptian families with hereditary nonsyndromic hearing loss. Clin Genet. 2020;98(1):32–42.
80. Neuhaus C, Eisenberger T, Decker C, Nagl S, Blank C, Pfister M, et al. Next-generation sequencing reveals the mutational landscape of clinically diagnosed Usher syndrome: copy number variations, phenocopies, a predominant target for translational read-through, and *PEX26* mutated in Heimler syndrome. Mol Genet Genomic Med. 2017;5(5):531–52.
81. Talbi S, Bonnet C, Riahi Z, Boudjenah F, Dahmani M, Hardelin J-P, et al. Genetic heterogeneity of congenital hearing impairment in Algerians from the Ghardaïa province. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018;112:1–5.
82. Riahi Z, Bonnet C, Zainine R, Lahbib S, Bouyacoub Y, Bechraoui R, et al. Whole exome sequencing identifies mutations in Usher syndrome genes in profoundly deaf Tunisian patients. PLoS ONE. 2015;10(3): e0120584.
83. Jaijo T, Aller E, Beneyto M, Najera C, Graziano C, Turchetti D, et al. MYO7A mutation screening in Usher syndrome type I patients from diverse origins. J Med Genet. 2006;44(3):e71–e71.
84. Roux A-F. Survey of the frequency of USH1 gene mutations in a cohort of Usher patients shows the importance of cadherin 23 and protocadherin 15 genes and establishes a detection rate of above 90%. J Med Genet. 2006;43(9):763–8.
85. Adato A, Weil D, Kalinski H, Pel-Or Y, Ayadi H, Petit C, et al. Mutation profile of all 49 exons of the human myosin VIIA gene, and haplotype analysis, in Usher 1B families from diverse origins. Am J Hum Genet. 1997;61(4):813–21.
86. Ben-Rebeh I, Grati M, Bonnet C, Bouassida W, Hadjamor I, Ayadi H, et al. Genetic analysis of Tunisian families with Usher syndrome type 1: toward improving early molecular diagnosis. Mol Vis. 2016;22:827–35.
87. Khalaileh A, Abu-Diab A, Ben-Yosef T, Raas-Rothschild A, Lerer I, Alswaiti Y, et al. The genetics of usher syndrome in the Israeli and Palestinian populations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(2):1095.
88. Khateb S, Hanany M, Khalaileh A, Beryozkin A, Meyer S, Abu-Diab A, et al. Identification of genomic deletions causing inherited retinal degenerations by coverage analysis of whole exome sequencing data. J Med Genet. 2016;53(9):600–7.
89. Adato A, Weston MD, Berry A, Kimberling WJ, Bonne-Tamir A. Three novel mutations and twelve polymorphisms identified in the USH2A gene in Israeli USH2 families. Hum Mutat. 2000;15(4):388.
90. Auslender N, Bandah D, Rizel L, Behar DM, Shohat M, Banin E, et al. Four USH2A founder mutations underlie the majority of Usher syndrome type 2 cases among non-Ashkenazi Jews. Genet Test. 2008;12(2):289–94.
91. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. J Med Genet. 1999;36(6):437–46.
92. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. Eur J Hum Genet. 2013;21(1):8–13.
93. Beales PL, Badano JL, Ross AJ, Ansley SJ, Hoskins BE, Kirsten B, et al. Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-mendelian bardet-biedl syndrome. Am J Hum Genet. 2003;72(5):1187–99.
94. Chen J, Smaoui N, Hammer MBH, Jiao X, Riazuddin SA, Harper S, et al. Molecular analysis of Bardet-Biedl syndrome families: report of 21 novel mutations in 10 genes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(8):5317–24.
95. Muller J, Stoetzel C, Vincent MC, Leitch CC, Laurier V, Danse JM, et al. Identification of 28 novel mutations in the Bardet-Biedl syndrome genes: the burden of private mutations in an extensively heterogeneous disease. Hum Genet. 2010;127(5):583–93.
96. Janssen S, Ramaswami G, Davis EE, Hurd T, Airik R, Kasanuki JM, et al. Mutation analysis in Bardet-Biedl syndrome by DNA pooling and massively parallel resequencing in 105 individuals. Hum Genet. 2011;129(1):79–90.
97. Stoetzel C, Laurier V, Faivre L, Mégarbané A, Perrin-Schmitt F, Verloes A, et al. BBS8 is rarely mutated in a cohort of 128 Bardet-Biedl syndrome families. J Hum Genet. 2006;51(1):81–4.
98. Hichri H, Stoetzel C, Laurier V, Caron S, Sigaudy S, Sarda P, et al. Testing for triallelism: analysis of six BBS genes in a Bardet-Biedl syndrome family cohort. Eur J Hum Genet. 2005;13(5):607–16.
99. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Ciliopathy: senior-løken syndrome. In: Tsang SH, Sharma T, editors. Atlas of Inherited Retinal Diseases [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2020 Nov 27]. p. 175–8. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1085). http://link.springer.com/https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_34
100. Zaki MS, Abdel-Aleem A, Abdel-Salam G, Marsh SE, Silhavy JL, Barkovich AJ, et al. The molar tooth sign: A new Joubert syndrome and related cerebellar disorders classification system tested in Egyptian families. Neurology. 2008;70(7):556–65.
101. Otto EA, Loeys B, Khanna H, Hellemans J, Sudbrak R, Fan S, et al. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. Nat Genet. 2005;37(3):282–8.
102. Radha Rama Devi A, Naushad SM, Lingappa L. Clinical and Molecular Diagnosis of Joubert Syndrome and Related Disorders. Pediatr Neurol. 2020;106:43–9.
103. Wang SF, Kowal TJ, Ning K, Koo EB, Wu AY, Mahajan VB, et al. Review of ocular manifestations of joubert syndrome. Genes (Basel). 2018;9(12).
104. Akizu N, Silhavy JL, Rosti RO, Scott E, Fenstermaker AG, Schroth J, et al. Mutations in CSPP1 lead to classical Joubert syndrome. Am J Hum Genet. 2014;94(1):80–6.
105. Brancati F, Travaglini L, Zablocka D, Boltshauser E, Accorsi P, Montagna G, et al. RPGRIP1L mutations are mainly associated with the cerebello-renal phenotype of Joubert syndrome-related disorders. Clin Genet. 2008;74(2):164–70.
106. De Mori R, Romani M, D'Arrigo S, Zaki MS, Lorefice E, Tardivo S, et al. Hypomorphic recessive variants in SUFU impair the sonic hedgehog pathway and cause Joubert syndrome with Cranio-facial and skeletal defects. Am J Hum Genet. 2017;101(4):552–63.
107. Latour BL, Van De Weghe JC, Rusterholz TD, Letteboer SJ, Gomez A, Shaheen R, et al. Dysfunction of the ciliary ARMC9/TOGARAM1 protein module causes Joubert syndrome. J Clin Invest. 2020;130(8):4423–39.
108. Schueler M, Halbritter J, Phelps IG, Braun DA, Otto EA, Porath JD, et al. Large-scale targeted sequencing comparison highlights extreme genetic heterogeneity in nephronophthisis-related ciliopathies. J Med Genet. 2016;53(3):208–14.
109. Soliman NA, Hildebrandt F, Otto EA, Nabhan MM, Allen SJ, Badr AM, et al. Clinical characterization and NPHP1 mutations in nephronophthisis and associated ciliopathies: a single center experience. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012;23(5):1090–8.
110. Rizzo WB, Craft DA, Somer T, Carney G, Trafrova J, Simon M. Abnormal fatty alcohol metabolism in cultured keratinocytes from patients with Sjögren-Larsson syndrome. J Lipid Res. 2008;49(2):410–9.
111. Jagell S, Polland W, Sandgren O. Specific changes in the fundus typical for the Sjögren-Larsson syndrome. An ophthalmological study of 35 patients. Acta Ophthalmol (Copenh). 1980;58(3):321–30.
112. Poll-The BT, Billette de Villemeur T, Abitbol M, Dufier JL, Saudubray JM. Metabolic pigmentary retinopathies: diagnosis and therapeutic attempts. Eur J Pediatr. 1992;151(1):2–11.
113. Willemsen MA, Cruysberg JR, Rotteveel JJ, Aandekerk AL, Van Domburg PH, Deutman AF. Juvenile macular dystrophy associated with deficient activity of fatty aldehyde dehydrogenase in Sjögren-Larsson syndrome. Am J Ophthalmol. 2000;130(6):782–9.
114. Amr K, El-Bassyouni HT, Ismail S, Youness E, El-Daly SM, Ebrahim AY, et al. Genetic assessment of ten Egyptian patients with Sjögren-Larsson syndrome: expanding the clinical spectrum and reporting a novel ALDH3A2 mutation. Arch Dermatol Res. 2019;311(9):721–30.
115. Bernardini ML, Cangiotti AM, Zamponi N, Porfiri L, Cinti S, Offidani A. Diagnosing Sjögren–Larsson syndrome in a 7-year-old Moroccan boy. J Cutan Pathol. 2007;34(3):270–5.
116. Gaboon NEA, Jelani M, Almramhi MM, Mohamoud HSA, Al-Aama JY. Case of Sjögren-Larsson syndrome with a large deletion in the *ALDH3A2* gene confirmed by single nucleotide polymorphism array analysis. J Dermatol. 2015;42(7):706–9.
117. Haruna K, Suga Y, Mizuno Y, Kourou K, Muramatsu S, Hasegawa T, et al. A Moroccan patient with Sjögren–Larsson syndrome. J Dermatol. 2007;34(2):153–5.
118. Rafai MA, Boulaajaj FZ, Seito A, Suga Y, Slassi I, Fadel H. Syndrome de Sjögren-Larsson en rapport avec une nouvelle mutation chez un enfant marocain. Arch Pediatr. 2008;15(11):1648–51.

119. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. Orphanet J Rare Dis. 2008;8(3):19.
120. Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, Al-Sheqaih N, Guaoua S, Vandeweyer G, et al. Heimler syndrome is caused by hypomorphic mutations in the peroxisome-biogenesis genes PEX1 and PEX6. Am J Hum Genet. 2015;97(4):535–45.
121. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: an overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. Mol Genet Metab. 2016;117(3):313–21.
122. Euch-Fayache GE, Bouhlal Y, Amouri R, Feki M, Hentati F. Molecular, clinical and peripheral neuropathy study of Tunisian patients with ataxia with vitamin E deficiency. Brain. 2014;137(2):402–10.
123. Koenig M. Rare forms of autosomal recessive neurodegenerative ataxia. Semin Pediat Neurol. 2003;10(3):183–92.
124. Burck U, Goebel H, Kuhlendahl H, Meier C, Goebel K. Neuromyopathy and vitamin e deficiency in man[1]. Neuropediatrics. 1981;12(03):267–78.
125. Ben Hamida C, Doerflinger N, Belal S, Linder C, Reutenauer L, Dib C, et al. Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. Nat Genet. 1993;5(2):195–200.
126. Cavalier L, Ouahchi K, Kayden HJ, Di Donato S, Reutenauer L, Mandel J-L, et al. Ataxia with isolated vitamin e deficiency: heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. Am J Hum Genet. 1998;62(2):301–10.
127. Hamida MB, Belal S, Sirugo G, Hamida CB, Panayides K, Ionannou P, et al. Friedreich's ataxia phenotype not linked to chromosome 9 and associated with selective autosomal recessive vitamin E deficiency in two inbred Tunisian families. Neurology. 1993;43(11):2179–2179.
128. Ouahchi K, Arita M, Kayden H, Hentati F, Hamida MB, Sokol R, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the α–tocopherol transfer protein. Nat Genet. 1995;9(2):141–5.
129. Aparicio JM, Bélanger-Quintana A, Suárez L, Mayo D, Benítez J, Díaz M, et al. Ataxia with isolated vitamin e deficiency: case report and review of the literature. J Pediat Gastroenterol Nutrit. 2001;33(2):206–10.
130. Bellayou H, Dehbi H, Bourezgui M, Slassi I, Nadifi S. Ataxia with vitamin E deficiency (AVED); an example of the contribution of research in molecular genetic to counselling in Morocco. Pathol Biol (Paris). 2009;57(5):425–6.
131. Benomar A, Yahyaoui M, Meggouh F, Bouhouche A, Boutchich M, Bouslam N, et al. Clinical comparison between AVED patients with 744 del A mutation and Friedreich ataxia with GAA expansion in 15 Moroccan families. J Neurol Sci. 2002;198(1–2):25–9.
132. Bouhlal Y, Zouari M, Kefi M, Hamida CB, Hentati F, Amouri R. Autosomal recessive ataxia caused by three distinct gene defects in a single consanguineous family. J Neurogenet. 2008;22(2):139–48.
133. Hamza W, Ali Pacha L, Hamadouche T, Muller J, Drouot N, Ferrat F, et al. Molecular and clinical study of a cohort of 110 Algerian patients with autosomal recessive ataxia. BMC Med Genet. 2015;16(1):36.
134. Mariotti C, Gellera C, Rimoldi M, Mineri R, Uziel G, Zorzi G, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: neurological phenotype, clinical follow-up and novel mutations in TTPAgene in Italian families. Neurol Sci. 2004;25(3):130–7.
135. Yokota T, Shiojiri T, Gotoda T, Arai H. Retinitis pigmentosa and ataxia caused by a mutation in the gene for the alpha-tocopherol-transfer protein. N Engl J Med. 1996;335(23):1770–1.
136. Yokota T, Shiojiri T, Gotoda T, Arita M, Arai H, Ohga T, et al. Friedreich-like ataxia with retinitis pigmentosa caused by the His101Gln mutation of the alpha-tocopherol transfer protein gene. Ann Neurol. 1997;41(6):826–32.
137. Roubertie A, Biolsi B, Rivier F, Humbertclaude V, Cheminal R, Echenne B. Ataxia with vitamin E deficiency and severe dystonia: report of a case. Brain Develop. 2003;25(6):442–5.
138. Bah MG, Rodriguez D, Cazeneuve C, Mochel F, Devos D, Suppiej A, et al. Deciphering the natural history of SCA7 in children. Eur J Neurol. 2020;27(11):2267–76.
139. Benomar A, Krols L, Stevanin G, Cancel G, LeGuern E, David G, et al. The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21.1. Nat Genet. 1995;10(1):84–8.
140. David G, Abbas N, Stevanin G, Dürr A, Yvert G, Cancel G, et al. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. Nat Genet. 1997;17(1):65–70.
141. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the "the Drew family of Walworth." Brain. 1982;105(Pt 1):1–28.
142. Benomar A, Le Guern E, Dürr A, Ouhabi H, Stevanin G, Yahyaoui M, et al. Autosomal-dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration (ADCA type II) is genetically different from ADCA type I. Ann Neurol. 1994;35(4):439–44.
143. David G, Dürr A, Stevanin G, Cancel G, Abbas N, Benomar A, et al. Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). Hum Mol Genet. 1998;7(2):165–70.
144. Stevanin G, David G, Dürr A, Giunti P, Benomar A, Abada-Bendib M, et al. Multiple origins of the spinocerebellar ataxia 7 (SCA7) mutation revealed by linkage disequilibrium studies with closely flanking markers, including an intragenic polymorphism (G3145TG/A3145TG). Eur J Hum Genet. 1999;7(8):889–96.
145. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S, Daruich A. The eye on mitochondrial disorders. J Child Neurol. 2016;31(5):652–62.
146. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. Surv Ophthalmol. 2010;55(4):299–334.
147. Amati-Bonneau P, Milea D, Bonneau D, Chevrollier A, Ferré M, Guillet V, et al. OPA1-associated disorders: phenotypes and pathophysiology. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41(10):1855–65.
148. Biousse V, Newman NJ. Hereditary optic neuropathies. Ophthalmol Clin North Am. 2001;14(3):547–68.
149. Lenaers G, Hamel CP, Delettre C, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, et al. Dominant optic atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2012;7(1):46.
150. Milea D, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D. Genetically determined optic neuropathies. Curr Opin Neurol. 2010;23(1):24–8.
151. McClelland C, Meyerson C, VanStavern G. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. OPTH. 2015;1165.
152. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Burke A, Sellar PW, Clarke MP, Gnanaraj L, et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. Ophthalmology. 2010;117(8):1538–46.
153. Leber Th. Ueber hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden. Graefe's Arhiv für Ophthalmologie. 1871;17(2):249–91.
154. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science. 1988;242(4884):1427–30.
155. Huoponen K, Lamminen T, Juvonen V, Aula P, Nikoskelainen E, Savontaus M-L. The spectrum of mitochondrial DNA mutations in families with Leber hereditary optic neuroretinopathy. Hum Genet. 1993;92(4):379–84.
156. Kjer P. Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: a clinical and genetic study of 19 Danish families. Acta Ophthalmol Suppl. 1959;164(Supp 54):1–147.
157. Delettre C, Lenaers G, Griffoin JM, Gigarel N, Lorenzo C, Belenguer P, et al. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. Nat Genet. 2000;26(2):207–10.
158. Eiberg H, Kjer B, Kjer P, Rosenberg T. Dominant optic atrophy (OPA1) mapped to chromosome 3q region. I. Linkage analysis. Hum Mol Genet. 1994;3(6):977–80.
159. Chevrollier A, Guillet V, Loiseau D, Gueguen N, deCrescenzo M-AP, Verny C, et al. Hereditary optic neuropathies share a common mitochondrial coupling defect. Ann Neurol. 2008;63(6):794–8.
160. Del Dotto V, Fogazza M, Lenaers G, Rugolo M, Carelli V, Zanna C. OPA1: How much do we know to approach therapy? Pharmacol Res. 2018;131:199–210.
161. Olichon A, Landes T, Arnauné-Pelloquin L, Emorine LJ, Mils V, Guichet A, et al. Effects of OPA1 mutations on mitochondrial morphology and apoptosis: relevance to ADOA pathogenesis. J Cell Physiol. 2007;211(2):423–30.
162. Ferré M, Bonneau D, Milea D, Chevrollier A, Verny C, Dollfus H, et al. Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel OPA1 mutations. Hum Mutat. 2009;30(7):E692-705.

163. Angebault C, Guichet P-O, Talmat-Amar Y, Charif M, Gerber S, Fares-Taie L, et al. Recessive mutations in RTN4IP1 cause isolated and syndromic optic neuropathies. Am J Hum Genet. 2015;97(5):754–60.
164. Hanein S, Perrault I, Roche O, Gerber S, Khadom N, Rio M, et al. TMEM126A, encoding a mitochondrial protein, is mutated in autosomal-recessive nonsyndromic optic atrophy. Am J Hum Genet. 2009;84(4):493–8.
165. Hartmann B, Wai T, Hu H, MacVicar T, Musante L, Fischer-Zirnsak B, et al. Homozygous YME1L1 mutation causes mitochondriopathy with optic atrophy and mitochondrial network fragmentation. Elife. 2016;6:5.
166. Metodiev MD, Gerber S, Hubert L, Delahodde A, Chretien D, Gérard X, et al. Mutations in the tricarboxylic acid cycle enzyme, aconitase 2, cause either isolated or syndromic optic neuropathy with encephalopathy and cerebellar atrophy. J Med Genet. 2014;51(12):834–8.
167. Barbet F, Gerber S, Hakiki S, Perrault I, Hanein S, Ducroq D, et al. A first locus for isolated autosomal recessive optic atrophy (ROA1) maps to chromosome 8q. Eur J Hum Genet. 2003;11(12):966–71.
168. Chen XJ, Wang X, Kaufman BA, Butow RA. Aconitase couples metabolic regulation to mitochondrial DNA maintenance. Science. 2005;307(5710):714–7.
169. Hanein S, Garcia M, Fares-Taie L, Serre V, De Keyzer Y, Delaveau T, et al. TMEM126A is a mitochondrial located mRNA (MLR) protein of the mitochondrial inner membrane. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(6):3719–33.
170. Olichon A, Baricault L, Gas N, Guillou E, Valette A, Belenguer P, et al. Loss of OPA1 perturbates the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome c release and apoptosis. J Biol Chem. 2003;278(10):7743–6.
171. Smirnova E, Shurland DL, Ryazantsev SN, van der Bliek AM. A human dynamin-related protein controls the distribution of mitochondria. J Cell Biol. 1998;143(2):351–8.
172. Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, Singh-Kler R, Hayes C, Brown DT, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. Ann Neurol. 2000;48(2):188–93.
173. Carelli V, La Morgia C, Iommarini L, Carroccia R, Mattiazzi M, Sangiorgi S, et al. Mitochondrial optic neuropathies: how two genomes may kill the same cell type? Biosci Rep. 2007;27(1–3):173–84.
174. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies. Prog Retin Eye Res. 2011;30(2):81–114.
175. Howell N, Bindoff LA, McCullough DA, Kubacka I, Poulton J, Mackey D, et al. Leber hereditary optic neuropathy: identification of the same mitochondrial ND1 mutation in six pedigrees. Am J Hum Genet. 1991;49(5):939–50.
176. Johns DR, Neufeld MJ, Park RD. An ND-6 mitochondrial DNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. Biochem Biophys Res Commun. 1992;187(3):1551–7.
177. ElHefnawi M, Jeon S, Bhak Y, ElFiky A, Horaiz A, Jun J, et al. Whole genome sequencing and bioinformatics analysis of two Egyptian genomes. Gene. 2018;668:129–34.
178. Carelli V, Ghelli A, Bucchi L, Montagna P, De Negri A, Leuzzi V, et al. Biochemical features of mtDNA 14484 (ND6/M64V) point mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Ann Neurol. 1999;45(3):320–8.
179. Bouzidi A, Aboussair N, Charif M, Amalou G, Goudenège D, Desquiret-Dumas V, et al. First characterization of LHON pedigrees in North Africa. Eye. 2020;34(11):2138–9.
180. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. J Med Genet. 2009;46(3):145–58.
181. Jun AS, Brown MD, Wallace DC. A mitochondrial DNA mutation at nucleotide pair 14459 of the NADH dehydrogenase subunit 6 gene associated with maternally inherited Leber hereditary optic neuropathy and dystonia. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(13):6206–10.
182. Mahoui S, Belkhamsa O, Ait Kaci I, Abada Bendib M, Castelnovo G. Leber optic hereditary neuropathy plus dystonia. Revue Neurologique. 2019;175(7–8):483–4.
183. Meyer E, Michaelides M, Tee LJ, Robson AG, Rahman F, Pasha S, et al. Nonsense mutation in TMEM126A causing autosomal recessive optic atrophy and auditory neuropathy. Mol Vis. 2010;13(16):650–64.
184. Désir J, Coppieters F, Van Regemorter N, De Baere E, Abramowicz M, Cordonnier M. TMEM126A mutation in a Moroccan family with autosomal recessive optic atrophy. Mol Vis. 2012;18:1849–57.
185. Charif M, Nasca A, Thompson K, Gerber S, Makowski C, Mazaheri N, et al. Neurologic phenotypes associated with mutations in RTN4IP1 (OPA10) in children and young adults. JAMA Neurol. 2018;75(1):105–13.
186. Barrett TG, Bundey SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. Lancet. 1995;346(8988):1458–63.
187. Ganie MA, Bhat D. Current developments in Wolfram syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2009;22(1):3–10.
188. Amr S, Heisey C, Zhang M, Xia X-J, Shows KH, Ajlouni K, et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. Am J Hum Genet. 2007;81(4):673–83.
189. Barrientos A, Casademont J, Saiz A, Cardellach F, Volpini V, Solans A, et al. Autosomal recessive Wolfram syndrome associated with an 8.5-kb mtDNA single deletion. Am J Hum Genet. 1996;58(5):963–70.
190. Rötig A, Cormier V, Chatelain P, Francois R, Saudubray JM, Rustin P, et al. Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness (Wolfram syndrome, MIM 222300). J Clin Invest. 1993;91(3):1095–8.
191. Strom TM, Hörtnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharfe C, Rabl W, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. Hum Mol Genet. 1998;7(13):2021–8.
192. Bouslama K, Naoui A, Rezgui L, Goucha S, M'Rad S, Ben Dridi M. [Wolfram syndrome. A new case report]. Tunis Med. 2002;80(11):714–7.
193. Dliga Y, Chaabouni H, Largueche S, Bennaceur Z, Ferchiou A. [The Wolfram syndrome. Apropos of a Tunisian case]. Ann Pediatr (Paris). 1985 Dec;32(10):889–92.
194. Sayouti A, Benhaddou R, Khoumiri R, Gaboune L, Guelzim H, Benfdil N, et al. Two cases of Wolfram syndrome. J Fr Ophtalmol. 2007;30(6):607–9.
195. Gerards M, Sluiter W, van den Bosch BJC, de Wit LEA, Calis CMH, Frentzen M, et al. Defective complex I assembly due to C20orf7 mutations as a new cause of Leigh syndrome. J Med Genet. 2010;47(8):507–12.
196. Ruhoy IS, Saneto RP. The genetics of Leigh syndrome and its implications for clinical practice and risk management. Appl Clin Genet. 2014;7:221–34.
197. Åkebrand R, Andersson S, Seyedi Honarvar AK, Sofou K, Darin N, Tulinius M, et al. Ophthalmological characteristics in children with Leigh syndrome - a long-term follow-up. Acta Ophthalmol. 2016;94(6):609–17.
198. Han J, Lee Y-M, Kim SM, Han SY, Lee JB, Han S-H. Ophthalmological manifestations in patients with Leigh syndrome. Br J Ophthalmol. 2015;99(4):528–35.
199. Assouline Z, Jambou M, Rio M, Bole-Feysot C, deLonlay P, Barnerias C, et al. A constant and similar assembly defect of mitochondrial respiratory chain complex I allows rapid identification of NDUFS4 mutations in patients with Leigh syndrome. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2012;1822(6):1062–9.
200. Gerards M, Kamps R, van Oevelen J, Boesten I, Jongen E, de Koning B, et al. Exome sequencing reveals a novel Moroccan founder mutation in SLC19A3 as a new cause of early-childhood fatal Leigh syndrome. Brain. 2013;136(Pt 3):882–90.
201. Mkaouar-Rebai E, Chaari W, Younes S, Bousoffara R, Sfar MT, Fakhfakh F. Maternally Inherited Leigh Syndrome: T8993G Mutation in a Tunisian Family. Pediatr Neurol. 2009;40(6):437–42.
202. Mkaouar-Rebai E, Chamkha I, Kammoun F, Kammoun T, Aloulou H, Hachicha M, et al. Two new mutations in the MT-TW gene leading to the disruption of the secondary structure of the tRNATrp in patients with Leigh syndrome. Mol Genet Metab. 2009;97(3):179–84.
203. Voo I, Allf BE, Udar N, Silva-Garcia R, Vance J, Small KW. Hereditary motor and sensory neuropathy type VI with optic atrophy. Am J Ophthalmol. 2003;136(4):670–7.
204. Abrams AJ, Hufnagel RB, Rebelo A, Zanna C, Patel N, Gonzalez MA, et al. Mutations in SLC25A46, encoding a UGO1-like protein, cause an optic atrophy spectrum disorder. Nat Genet. 2015;47(8):926–32.
205. Züchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. Nat Genet. 2004;36(5):449–51.

206. Paul A, Drecourt A, Petit F, Deguine DD, Vasnier C, Oufadem M, et al. FDXR mutations cause sensorial neuropathies and expand the spectrum of mitochondrial Fe-S-synthesis diseases. Am J Hum Genet. 2017;101(4):630–7.
207. Stehling O, Wilbrecht C, Lill R. Mitochondrial iron–sulfur protein biogenesis and human disease. Biochimie. 2014;100:61–77.
208. Heimer G, Kerätär JM, Riley LG, Balasubramaniam S, Eyal E, Pietikäinen LP, et al. MECR mutations cause childhood-onset dystonia and optic atrophy, a mitochondrial fatty acid synthesis disorder. Am J Hum Genet. 2016;99(6):1229–44.
209. Hance N, Ekstrand MI, Trifunovic A. Mitochondrial DNA polymerase gamma is essential for mammalian embryogenesis. Hum Mol Genet. 2005;14(13):1775–83.
210. 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(2):209–16.
211. Stránecký V, Hoischen A, Hartmannová H, Zaki MS, Chaudhary A, Zudaire E, et al. Mutations in ANTXR1 Cause GAPO syndrome. Am J Hum Genet. 2013;92(5):792–9.
212. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. J Med Genet. 2009;46(2):73–80.
213. Kurian MA, Morgan NV, MacPherson L, Foster K, Peake D, Gupta R, et al. Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN). Neurology. 2008;70(18):1623–9.
214. Romani M, Kraoua I, Micalizzi A, Klaa H, Benrhouma H, Drissi C, et al. Infantile and childhood onset *PLA2G6* -associated neurodegeneration in a large North African cohort. Eur J Neurol. 2015;22(1):178–86.
215. Warburg M, Sjö O, Fledelius HC, Pedersen SA. Autosomal recessive microcephaly, microcornea, congenital cataract, mental retardation, optic atrophy, and hypogenitalism. Micro syndrome Am J Dis Child. 1993;147(12):1309–12.
216. Abdel-Hamid MS, Abdel-Ghafar SF, Ismail SR, Desouky LM, Issa MY, Effat LK, et al. Micro and Martsolf syndromes in 34 new patients: Refining the phenotypic spectrum and further molecular insights. Clin Genet. 2020;98(5):445–56.
217. Abdel-Salam GMH, Hassan NA, Kayed HF, Aligianis IA. Phenotypic variability in Micro syndrome: report of new cases. Genet Couns. 2007;18(4):423–35.
218. Aligianis IA, Johnson CA, Gissen P, Chen D, Hampshire D, Hoffmann K, et al. Mutations of the catalytic subunit of RAB3GAP cause Warburg Micro syndrome. Nat Genet. 2005;37(3):221–3.
219. Handley MT, Morris-Rosendahl DJ, Brown S, Macdonald F, Hardy C, Bem D, et al. Mutation spectrum in RAB3GAP1, RAB3GAP2, and RAB18 and genotype-phenotype correlations in warburg micro syndrome and Martsolf syndrome. Hum Mutat. 2013;34(5):686–96.
220. Bocquet B, Lacroux A, Surget M-O, Baudoin C, Marquette V, Manes G, et al. Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management. Ophthalmic Epidemiol. 2013;20(1):13–25.
221. Stone EM, Andorf JL, Whitmore SS, DeLuca AP, Giacalone JC, Streb LM, et al. Clinically focused molecular investigation of 1000 consecutive families with inherited retinal disease. Ophthalmology. 2017;124(9):1314–31.
222. Charif M, Bris C, Goudenège D, Desquiret-Dumas V, Colin E, Ziegler A, et al. Use of next-generation sequencing for the molecular diagnosis of 1,102 patients with a autosomal optic Neuropathy. Front Neurol. 2021;25(12): 602979.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné **Aymane BOUZIDI**
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **26** / **05** / **2022**

RÉSUMÉ

Les dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH) et les neuropathies optiques héréditaires (NOH) sont parmi les principales causes de la déficience visuelle dans le monde. En Afrique du Nord, peu d'études ont été menées sur les individus atteints de DRH et NOH, ainsi que sur les gènes et les variants qui y sont associés. Dans un premier temps, et dans le but de caractériser cliniquement et génétiquement des familles marocaines avec des DRH ou NOH, nous avons recruté 6 familles (2 NOH et 4 DRH). Chez les deux familles NOH, nous avons identifié le variant (m.11778G>A) dans l'ADNmt à l'état homoplasmique, lié à un phénotype de NOH de Leber. Ceci, représente la première caractérisation de cette maladie au Maroc et en Afrique du Nord. Chez les quatre familles avec DRH, nous avons identifié des variants homozygotes et hétérozygotes composites dans les gènes CRB1, PDE6B, ABCA4 et TTLL5. Ces familles représentent les premières familles avec rétinite pigmentaire (RP) décrites au Maroc, pour lesquelles nous rapportons la première implication de variants des gènes CRB1, ABCA4 et TTLL5. Dans un deuxième temps, nous avons colligé les données cliniques de 413 familles Africaine du Nord avec une DRH ou une NOH, ayant un diagnostic moléculaire disponible, afin d'identifier le spectre clinique et génétique trouvé au sein de cette population. Nous avons observé que les DRH représentent 82,8% des cas index, tandis que les NOH représentent 17,2%. Au sein des DRH, les cas non syndromiques (56,7%) sont plus fréquents que les formes syndromiques (43,3%) et sont représentés par la RP (39,2%) et l'amaurose congénitale de Leber (21,1%), tandis que les syndromes d'Usher (41,2%) et de Bardet Biedl (31,1%) prédominent au sein des DRH syndromiques. De plus, nous avons identifié 71 familles avec NOH, dont 84,5% avec une présentation syndromique, alors que les formes non syndromiques sont rarement rapportées, avec seulement 11 familles présentant une atrophie optique autosomique récessive liée aux variants des gènes OPA7 et OPA10, ou avec une NOH de Leber liée aux variants mitochondriaux. Dans l'ensemble, la consanguinité est une cause majeure de ces maladies dans les pays d'Afrique du Nord, puisque 76,3% des familles étudiées avec DRH et 82,5% des familles étudiées avec NOH sont consanguines, ce qui explique le taux élevé de transmission autosomique récessive par rapport aux formes dominantes. De plus, nous avons identifié de nombreux variants fondateurs au sein de petites communautés endogames. Ce travail contribue à l'amélioration des connaissances sur les pathologies héréditaires touchant la rétine et le nerf optique, ainsi qu'à l'amélioration du diagnostic moléculaire de ces pathologies au Maroc et en Afrique du Nord.

Mots-clés : Dystrophies rétiniennes héréditaires, Neuropathies optiques héréditaires, Rétinite pigmentaire, Neuropathie optique héréditaire de Leber, Diagnostic moléculaire, Spectre clinique, Spectre génétique, Maroc, Afrique du Nord.

Abstract

Inherited retinal dystrophies (IRD) and optic neuropathies (ION) are the two major causes world-wide of visual impairment. In North Africa, few studies have been conducted on IRD and ION pathologies, together with the associated genes and variants. First, in order to studies Moroccan families with IRD and ION, we recruited 6 families (4 IRD and 2 ION). In the two ION families, we identified the mtDNA variant (m.11778G>A) in a homoplasmic state, linked to Leber's ION phenotype. This represents the first characterization of this disease in Morocco, and in North Africa. In the four IRD families, we identified homozygous and heterozygous compound variants in CRB1, PDE6B, ABCA4 and TTLL5. These IRD families represent the first ones described in Morocco, for which we report the first involvement of CRB1, ABCA4 and TTLL5 variants in Moroccan individuals. Secondly, we compiled data from 413 North African families with IRD and ION and a molecular diagnosis, in order to identify the clinical and genetic spectrum of this population. We found that IRD represents 82.8% of index cases, while ION only reached 17.2%. In IRD, non-syndromic cases (56.7%) were more frequent than syndromic ones (43.3%), and are essentially represented by retinitis pigmentosa (39.2%) and Leber congenital amaurosis (21.1%), while syndromic IRD are predominated by Usher (41.2%) and Bardet Biedl (31.1%) syndromes. In addition, we identified 71 ION families, including 84.5% with a syndromic presentation, while non-syndromic ones are rarely reported, with only 11 families with autosomal recessive optic atrophies related to OPA7 and OPA10 variants, or with Leber's ION linked to specific mitochondrial variants. Overall, consanguinity has a major impact in the North African countries, as 76.3% of families studied with IRD and 82.5% of families studied with ION were consanguineous, which explains the high rate of autosomal recessive transmission compared to the dominant one. Moreover, we have identified many founder variants within small endogamous communities. Altogether, this work contributes to the improvement of knowledge on hereditary pathologies affecting the retina and the optic nerve, as well as to the improvement of the molecular diagnosis of these pathologies in Morocco and North Africa.

Keywords: Inherited retinal dystrophies, Hereditary optic neuropathies, Retinitis pigmentosa, Leber's hereditary optic neuropathy, Molecular diagnosis, Clinical spectrum, Genetic spectrum, Morocco, North Africa.