

2017-2018

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en OPHTALMOLOGIE

**Évolution de la base de données
spécifique des mutations du
gène *OPA1* vers un système
global pour améliorer la
découverte de corrélations
génotype-phénotype de
l'atrophie optique dominante.**

LE ROUX Bastien

Né le 10/02/1987 à Rennes

Sous la direction du Docteur LENAERS Guy
Et du Docteur ZANLONGHI Xavier

Membres du jury

Monsieur le Professeur REYNIER Pascal | Président
Monsieur LENAERS Guy | Directeur
Monsieur le Docteur ZANLONGHI Xavier | Directeur
Madame le Docteur CAIGNARD Angélique | Membre
Monsieur FERRE Marc | Membre
Monsieur le Docteur GOHIER Philippe | Membre

Soutenue publiquement le :
17 septembre 2018

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné LE ROUX Bastien
déclare être pleinement conscient(e) 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(e) le **18/03/2018**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bastien Le Roux', written over a horizontal line.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine :

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine

HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Physiologie	Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil (M)	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIERE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

AHU

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacie Galénique	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

REMERCIEMENTS

Au Président du jury,

Monsieur le Professeur Pascal REYNIER,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Chef de service du Département de Biochimie et de Génétique du
CHU d'Angers.

Vous me faites l'honneur aujourd'hui de présider et de juger cette thèse,
Pour votre profond engagement, votre soutien indéfectible et votre
disponibilité tout au long de mes projets de thèse et de mémoire,
Pour vos conseils avisés et pour l'élégance avec laquelle vous avez guidé les
orientations de ce travail,
Pour votre dynamisme dans les différents projets communs entre
ophtalmologie et biologie moléculaire,
Pour l'exemplarité et la gentillesse dont vous faite preuve,
Veuillez recevoir Monsieur Reynier, l'expression de ma profonde
reconnaissance et de mes remerciements les plus sincères.

REMERCIEMENTS

A mes directeurs de thèse,

MONSIEUR LE DOCTEUR XAVIER ZANLONGHI,

Docteur spécialiste en Ophtalmologie à la clinique Jules Verne à
Nantes.

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse.

Je vous remercie d'avoir partagé avec moi votre passion pour l'ophtalmologie, pour la génétique, pour la recherche et pour la voile autour d'un diner ou de petits déjeuners.

Pour votre dévouement à votre métier et à vos patients, pour tous vos travaux d'enseignement et de recherche qui font avancer l'état de notre art, Soyez assuré, Monsieur Zanlonghi de ma vive reconnaissance et de mes sincères remerciements.

MONSIEUR LE DOCTEUR GUY LENAERS,

Docteur et directeur de recherches INSERM

Tu me fais l'honneur de diriger cette thèse.

Je te remercie pour ton écoute, pour ta disponibilité, pour ta pertinence et ton expertise dans ce projet et dans celui de mon mémoire de DES. Je te remercie d'avoir fait naître les questions et intuitions qui ont menées avec une démarche scientifique à nos résultats.

Pour ton humanisme sincère, ta franchise, pour ton immense travail sur OPA1 depuis sa découverte,

Sois assuré, Guy, de ma vive reconnaissance et de mes sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur Marc FERRÉ,
Maître de conférences des Universités,
Biologie Moléculaire

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse.
Je vous remercie de m'avoir guidé dans ce vaste projet, et pour la vision que vous y apportez. Je vous remercie pour ces heures incalculables pour le transfert des données vers LOVD3, de votre patience de votre bienveillance et de votre disponibilité. Je vous remercie pour votre enseignement et pour la rigueur et la précision que vous m'avez apporté.
Pour votre engagement, votre esprit novateur, pour le travail de titan que vous menez,
Soyez assuré, Monsieur Ferré de ma vive reconnaissance et de mes sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Docteur Philippe GOHIER,
Praticien Hospitalier,
Chef du service d'Ophtalmologie du CHU d'Angers

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse.
Je vous remercie pour votre implication et votre dévouement pour la formation de vos internes notamment sur le plan chirurgical. Je vous remercie aussi d'avoir toujours répondu présent à nos interrogations en consultation.
Pour votre dynamisme, pour votre patience, et pour vos enseignements,
Soyez assuré, Monsieur Gohier de ma vive reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Angélique CAIGNARD,
Praticien Hospitalier,
Service d'Ophtalmologie, CHU d'Angers

Tu me fais l'honneur de participer au jury de ma thèse.
Je te remercie pour ta gentillesse, ta patience et de ta douceur, que se soient avec tes internes ou tes petits patients. Je te remercie aussi pour ta rigueur et la précision avec lesquelles tu travailles et avec lesquelles tu nous as formé.
Pour ton engagement dans ton travail, pour ton enseignement, pour avoir toujours répondu présente,
Sois assurée, Angélique de ma vive reconnaissance et de mes sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

Je remercie également chaleureusement l'ensemble des équipes médicales et paramédicales des différents services qui m'ont accueilli pendant mon internat. Enfin je remercie du fond du cœur ma famille et mes amis pour le soutien qu'ils m'ont toujours apporté.

Je tiens à aussi remercier aussi tout particulièrement pour leurs aides dans ce projet :

A Madame le Docteur Stéphanie LERUEZ,

Je te remercie de m'avoir formé dans mes débuts et pour ces avis sans fin pour les innombrables cas que j'accumulais. Je te remercie aussi pour ta bonne humeur, ton soutien, pour les blocs partagés, ce fut un plaisir de travailler à tes côtés.

Pour ton talent et tes compétences,
Reçois ici le témoignage de toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Dan MILEA,

Je vous remercie d'avoir été l'investigateur de ma collaboration avec cette talentueuse équipe.

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Amino Acids

ADOA : Autosomal Dominant Optic Atrophy

AOD : Atrophie Optique Dominante

C/D : Rapport Cup sur Disc

GCL: Ganglion Cell Layer

LSDB: Locus Specific DataBase

NO : Neuropathie Optique

NPSV : Non-Pathogénic Sequence Variants

OCT: Optical Coherence Tomography

OPA1: Optic Atrophy 1 gene

RNFL : Retinal Nerve Fiber Layer

SEPL : sclérose en plaque Like

PLAN

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GENERALE

1. Généralités
2. Biologie moléculaire
3. Présentation clinique
4. Examens complémentaires
5. Bases de données clinico-biologiques et nomenclature

CHAPITRE 2 : ARTICLE

1. Résumé
2. Introduction
3. Matériel et méthode
4. Résultats
5. Conclusion

CHAPITRE 3 : DISCUSSION GENERALE, CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Intérêt du passage à une base de données partagée
2. Difficultés que cela implique
3. Travail réalisé dans le cadre de cette thèse pour le passage de LOVD2 à LOVD3

REFERENCES

LISTE DES FIGURES

TABLE DES MATIERES

ANNEXE

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GENERALE

1. Généralités :

Le gène de l'atrophie optique 1 (Optic Atrophy 1) (*OPA1*) code pour une protéine ubiquitaire d'environ 1000 acides aminés localisée dans la membrane interne mitochondriale. La mutation de ce gène peut être à l'origine de pathologies allant de l'atrophie optique dominante (AOD) à des pathologies multi-systémiques hétérogènes. L'AOD et la première neuropathie optique (NO) héréditaire en France avec une prévalence de 1 sur 15 000 (1).

Le nerf optique correspondant à la 2^{ème} paire crânienne est un nerf sensitif afférent de 40 mm de long et 4 mm de diamètre transmettant l'influx nerveux des cellules ganglionnaires de la rétine vers le cerveau qui traite l'information visuelle donnant la vision. On estime que 80% de notre perception du monde extérieur est visuelle. Le cortex occipital, zone du cerveau recevant l'information visuelle, représente à lui seul 20 à 25 % de la surface du cortex cérébral humain (2), preuve de l'importance de la vision.

Les cent millions de photorécepteurs rétiniens transforment la lumière perçue par l'œil en un influx nerveux transmis aux 1,2 millions de cellules ganglionnaires au niveau de la rétine interne. Les axones des cellules ganglionnaires circulent au niveau de la couche des fibres optiques situées dans la rétine interne et convergent pour former la papille ou tête du nerf optique. La pathologie du nerf optique s'explique par une interruption anormale du flux axoplasmique. Cette interruption du flux axoplasmique a différentes origines au niveau du nerf optique : anomalie de vascularisation, exigüité du passage des fibres au niveau de l'anneau scléral ou au niveau du canal optique. Elle peut aussi s'expliquer par une souffrance aux zones de transitions pressionnelles entre pression intra-oculaire et pression intra-crânienne, entre les secteurs axonaux myélinisés ou non. Au niveau microscopique et

métabolique l'interruption du flux axoplasmique peut aussi s'expliquer par une anomalie des organites ou des protéines assurant le transport des vésicules synaptiques.

Ainsi les pathologies du nerfs optiques sont vastes : malformatives, tumorales, traumatiques, vasculaires, pressionnelles, inflammatoires, infectieuses, toxiques, carencielles, métaboliques et génétiques.

L'atrophie optique est une atteinte directement visible au fond d'œil et s'explique par une perte d'axones des cellules ganglionnaires rétiniennes.

Elle peut se caractériser par l'apparition d'une excavation ou d'une modification de l'anneau neuro-rétinien, par sa coloration pâle, par la réduction du calibre artériolaire rétinien, par une altération des striations des fibres nerveuses rétiniennes et des reflets rétiens.

Toutes les neuropathies peuvent s'atrophier par la souffrance et la perte des cellules ganglionnaires.

Les atrophies optiques héréditaires primitives se caractérisent par la dégénérescence des axones des cellules ganglionnaires et de leurs tissus de soutien.

2. Biologie moléculaire :

L'AOD (MIM#165500) est due à une mutation du gène *OPA1* (MIM#605290) dans 60 à 80% des cas (3-6), les autres cas étant secondaires à une mutation des gènes de *OPA2* à *OPA11*.

Le gène *OPA1* est localisé sur le chromosome 3q28-29 (7-10). Il comporte 30 exons codants dont 3 alternatifs (11) couvrant une région du génome de plus de 60 Kb (figure 1). Ce gène est très exprimé et particulièrement au niveau rétinien. *OPA1* est transcrit en 8 variants alternatifs codant 8 isoformes d'un polypeptide de 907 à 1015 acides aminés qui est une protéine GTPase mitochondriale de la famille des dynamines (12).

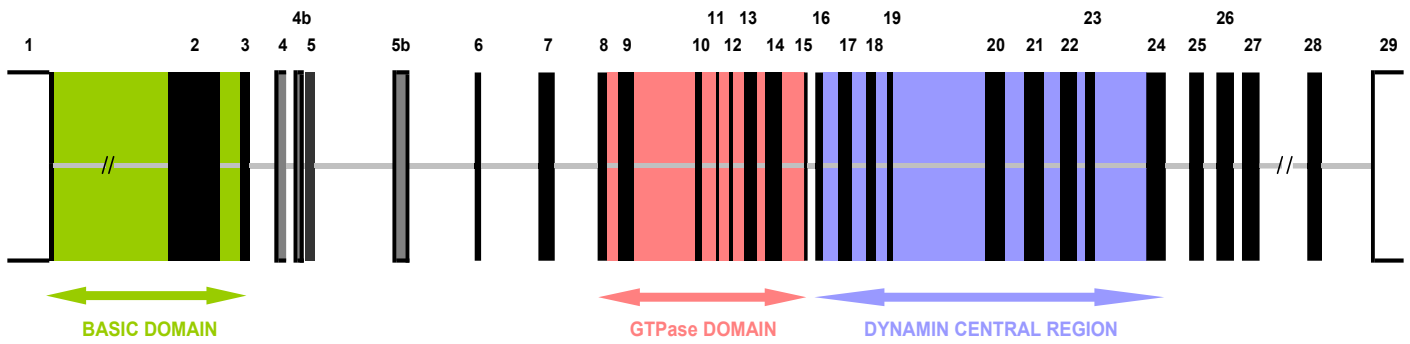


Figure 1 : Structure du gène OPA1 locus 3q28-29 extrait de l'article de *Ferré et al* (Hum Mutat, 2005)

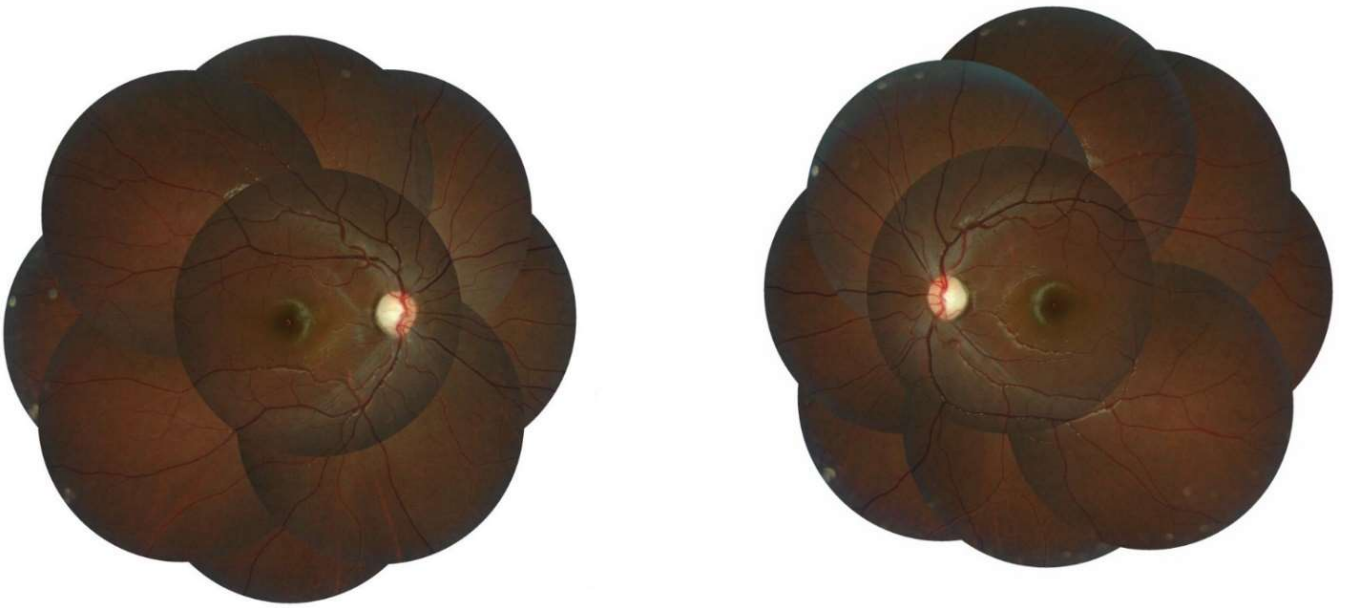
Les dynamines sont des protéines cytoplasmiques impliquées dans la formation des vésicules à partir d'une membrane lipidique (13). Elles interviennent dans l'organisation des microtubules (14) et ont une activité GTPase (15). La dynamine codée par *OPA1* est impliquée dans la dynamique mitochondriale et le maintien de ses fonctions. C'est une protéine ubiquitaire (16,17) encrée dans la membrane interne des mitochondries. Elle joue un rôle clé dans l'organisation du réseau mitochondrial (16,17). Ses autres rôles sont le maintien du potentiel membranaire (18), l'intégrité du génome mitochondrial (19) et le contrôle de l'apoptose mitochondriale avec le cytochrome C (18,20).

Un total de 377 variants a été décrit avant cette étude (12) et 65% étaient considérés comme pathogéniques. Les mutations se répartissent sur l'ensemble du gène même si plus des deux tiers des mutations sont localisées sur le domaine GTPase, la région centrale de la dynamine ou sur le domaine C-Ter(21). Plus de 50 % des mutations mènent à une situation d'haplo insuffisance conduisant à la réduction de près de la moitié des protéines OPA1 (22). Les mutations introniques peuvent aussi induire un mécanisme pathogène et une situation d'haplo-insuffisance, soit par un déplacement de l'exon adjacent en aval de l'épissage constitutif, soit par un saut complet de cet exon ou encore à cause d'un épissage alternatif. Un cas d'insertion de séquence Alu dans un intron a été décrit dans la littérature(23).

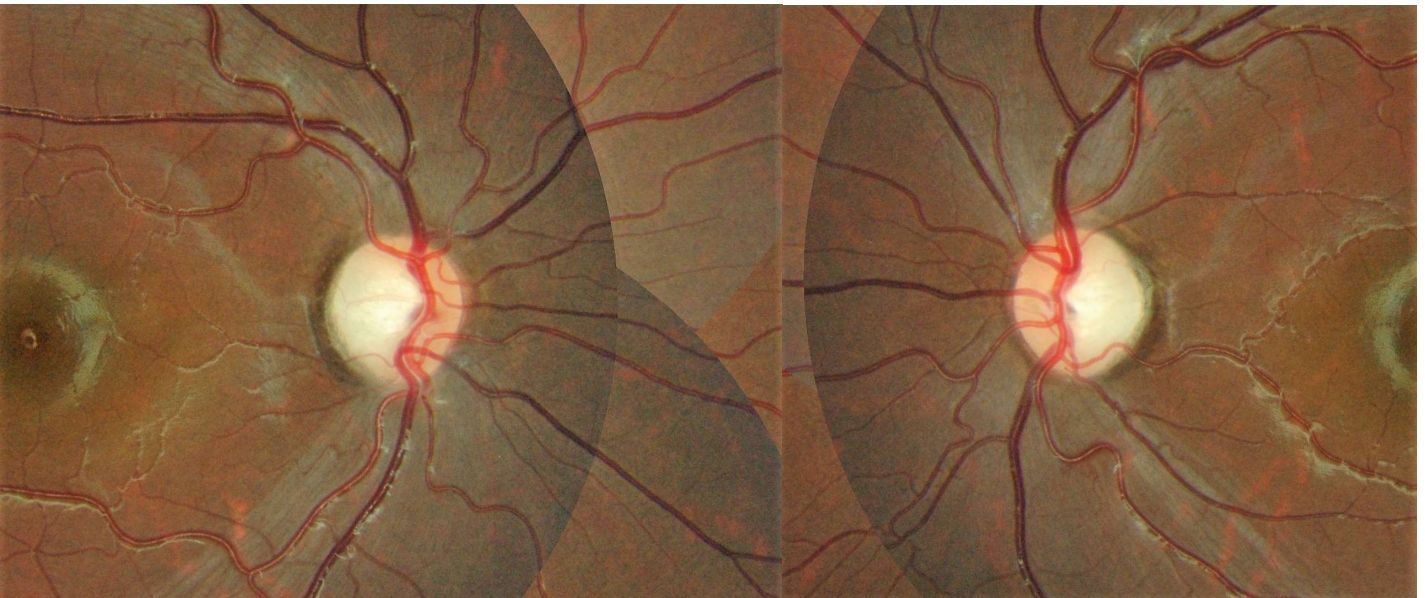
3. Présentation clinique :

A l'instar des autres atrophies optiques héréditaires primitives, l'atrophie optique dominante présente une grande variabilité à la fois intra-familiale et inter-familiale de son expression phénotypique (24). Le déficit visuel est variable, habituellement modéré à moyen (6 à 2/10), il peut être sévère causant une cécité légale ($<1/20$) ou au contraire léger voir insignifiant pour le patient ($>8/10$) (25). Classiquement la baisse de vision débute dans l'enfance, mais de par son évolution symétrique et progressive elle peut passer inaperçue (26,27). On considère l'atteinte visuelle comme évolutive et irréversible.

L'examen ophtalmologique ne retrouve pas d'atteinte de l'oculomotricité ou du segment antérieur. On observe au fond d'œil une pâleur papillaire prédominant en temporal dans la moitié des cas (figure 2) ou diffuse dans 1/3 des cas (28). L'atteinte est souvent symétrique. Elle résulte de la perte de fibres axonales provenant de cellules ganglionnaires de la macula. Un anneau neuro-rétinien temporal anormal est toujours retrouvé ainsi qu'une atrophie péri-papillaire dans près de 70% des cas (28). Il existe un croissant temporal péri-papillaire dans 30% des cas. Une excavation papillaire avec un rapport cup sur disc (c/d) $>0,5$ est retrouvé dans 50% des cas mais l'excavation sera volontier en pente douce (28). Il n'y a pas au fond d'œil d'hémorragie péri-papillaire, d'œdème ou pseudo-œdème papillaire.



A



B

Figure 2 : Rétinographies d'un patient atteint de la mutation OPA1

A. Reconstruction grand champ

B. Agrandissement sur les papilles

Les réflexes pupillaires semblent conservés chez les patients avec une AOD car les fibres rétino-tectales impliquées dans le réflexe photomoteur seraient moins atteintes que les fibres rétino-géniculées impliquées dans le processus visuel (29).

4. Examens complémentaires :

Le champ visuel de référence en neuro-ophtalmologie est le champ visuel de Goldmann car il permet de détecter des anomalies périmétriques étendues et/ou périphériques. Les patients souffrant d'atrophie optique consécutive à une mutation d'*OPA1*, présentent plutôt des déficits caeco-centraux, paracentraux ou diffus (figures 3 et 4) s'expliquant par une atteinte préférentielle des fibres ganglionnaires concernant la rétine centrale. Ces atteintes contrastent avec de rares atteintes périphériques. En effet on retrouve une conservation des isoptères périphériques en périmétrie de Goldmann (figure 5). Une autre particularité concerne les champs visuels de dépistage que l'on peut utiliser par exemple dans les neuropathies glaucomateuses. L'analyse des champs visuels bleu jaune testant la voie koniocellulaire est biaisée du fait de la fréquente dyschromatopsie acquise sur l'axe tritan.

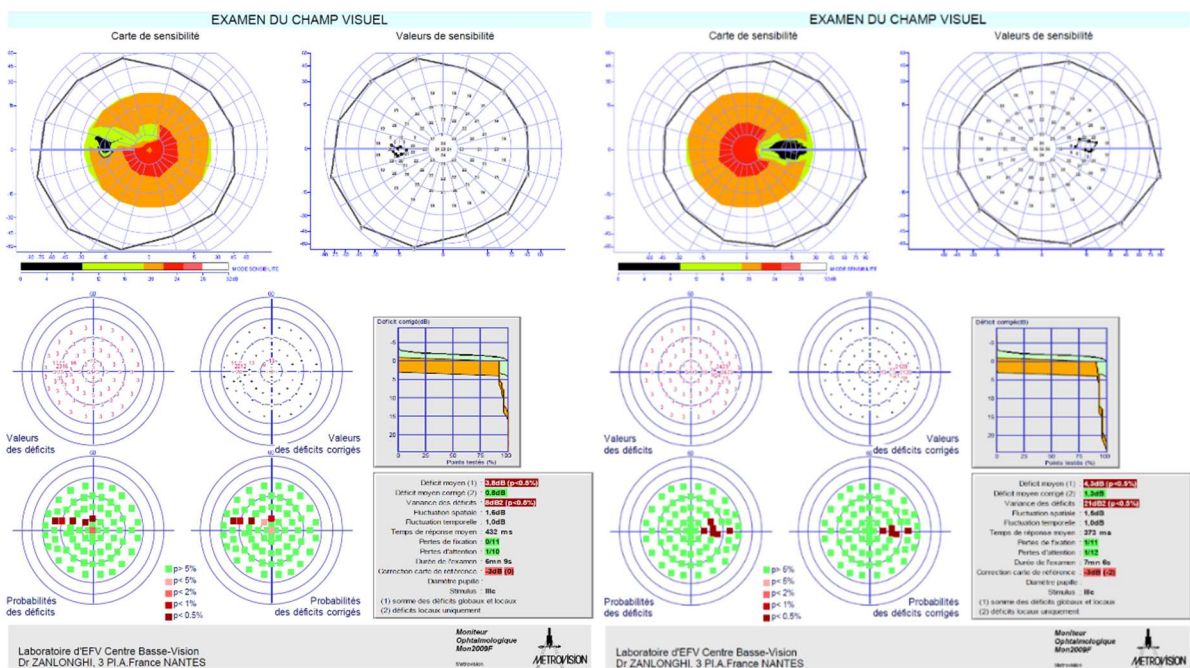


Figure 3 : Champs visuels automatisés avec scotome centrocaecal, matériel Métrovision

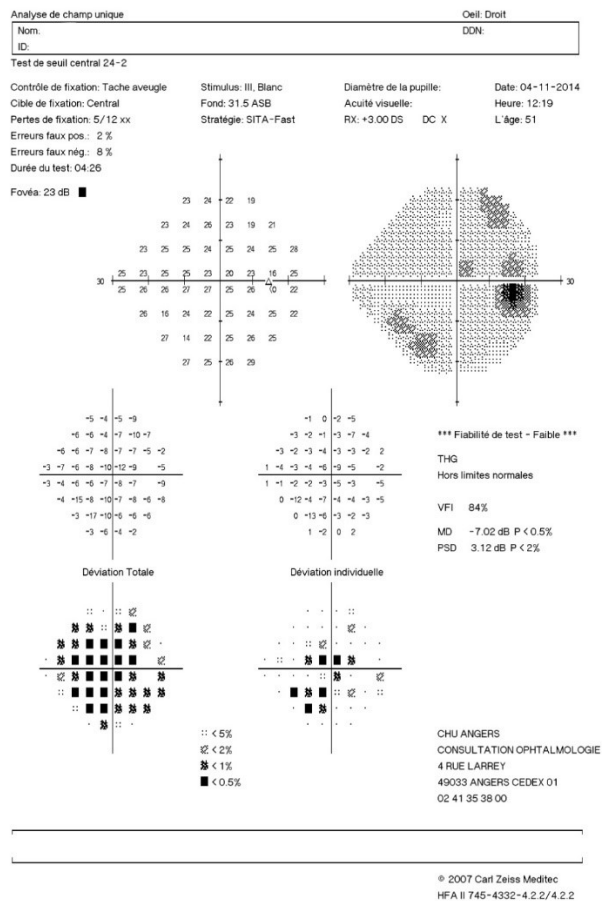
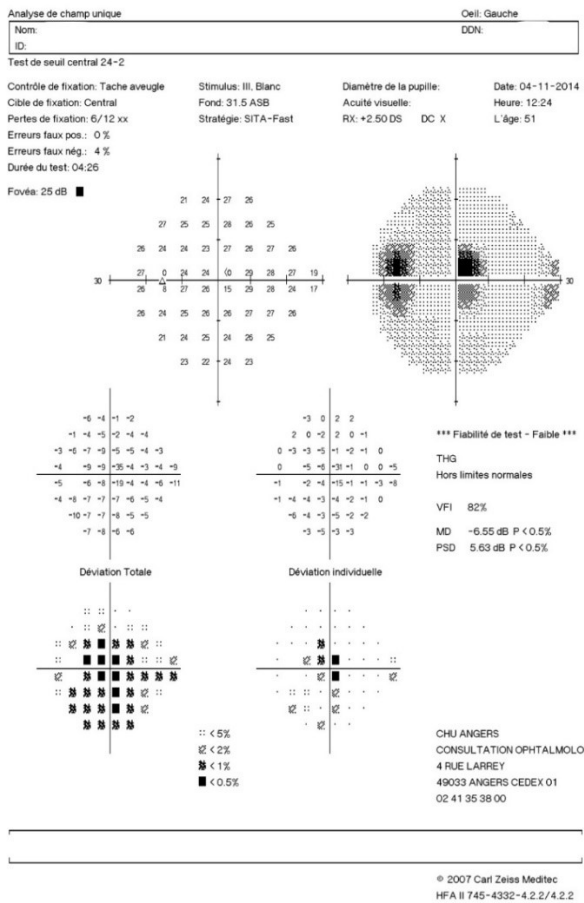


Figure 4 : Champs visuels automatisés, matériel Humphrey

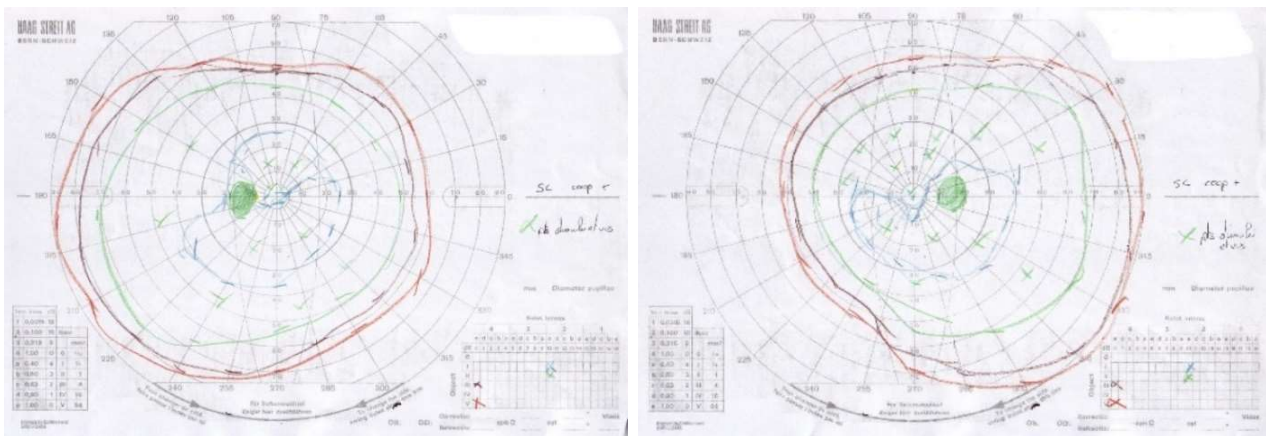


Figure 5 : Champs visuels Goldmann

Cette atteinte tritan (figure 6) différencie les AOD des autres types d'atrophies optiques dans lesquelles l'axe est plutôt deutan soit rouge vert. C'est un signe important à dépister chez

des porteurs autrement asymptomatiques de la mutation. Si l'atteinte est évoluée, la dyschromatopsie devient souvent non systématisée (figure 7). Dans la littérature, on retrouverait 63% de déficit indéterminé, une atteinte tritan dans 35% des cas et deutan dans 2% des cas (9).

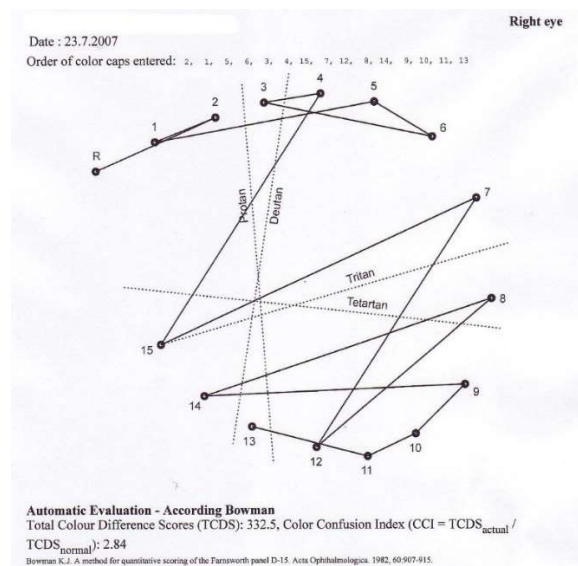


Figure 6 : Dyschromatopsie de type tritan au test 15 Hue désaturé.

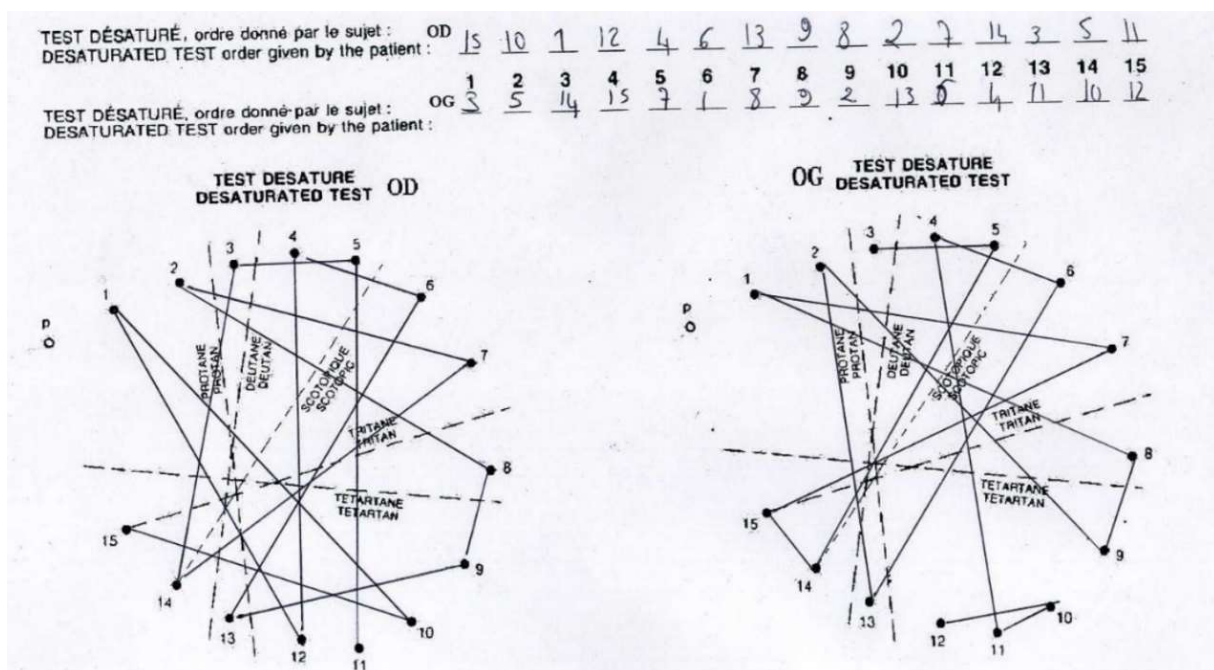


Figure 7 : Dyschromatopsie sans axe (anarchique) au test 15 Hue désaturé

La tomographie en cohérence optique ou en anglais Optical Coherence Tomography (OCT) est une technique qui est apparue dans les années 1990, permettant d'analyser l'épaisseur

de la structure de la macula et du nerf optique quasiment au micron près avec des coupes presque histologiques. Cet outil a révolutionné la pratique ophtalmologique quotidienne. En pratique, l'analyse de la couche des fibres nerveuses rétiniennes ou retinal nerve fibre layers (RNFL) (figure 8) montre que la taille des nerfs optiques des patients touchés serait significativement plus petite que celle de la population témoin (30). L'épaisseur RNFL péripapillaire est amincie dans les 4 quadrants avec une perte axonale maximale dans les quadrants temporal et inférieur (figure 8) suivi du quadrant supérieur et enfin du quadrant nasal (31). On retrouve un amincissement diffus des RNFL en maculaire, parfois alors même que les RNFL péripapillaires sont normaux (32). Cela suggère que la perte des fibres nerveuses est d'abord maculaire, ce qui se confirme avec l'étude de la couche des cellules ganglionnaires ou ganglion cell layer (GCL) où l'atteinte est profonde et précoce même chez des patients avec des acuités visuelles conservées ou modérément altérées (figure 9) (33). L'amincissement prédomine dans les zones correspondant au faisceau inter-papillo-maculaire. La technologie hardware et software des OCT ne cesse d'évoluer avec entre

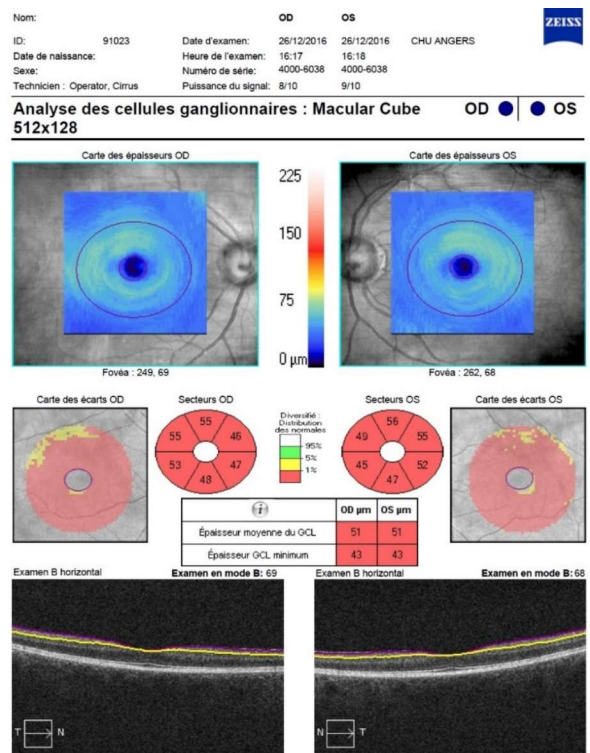
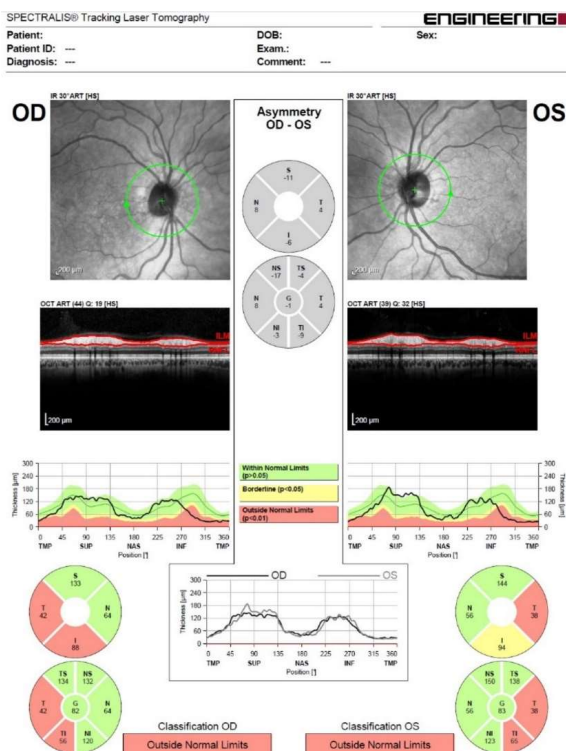


Figure 8 : OCT avec analyse des RNFL

Figure 9 : OCT avec analyse des cellules ganglionnaires

autres l'apparition dans les cinq dernières années d'angio-OCT permettant l'analyse vasculaire de la rétine à l'instar de l'angiographie mais sans nécessiter d'injection de produit de contraste. L'étude de la vascularisation des nerfs optiques des porteurs d'AOD va faire l'objet de plusieurs publications qui pourront aboutir à compléter nos connaissances sur le sujet.

Les explorations électrophysiologiques retrouvent aux potentiels évoqués visuels une augmentation des temps de cumulation et une diminution des amplitudes. Il y aurait une corrélation d'atteinte avec les acuités visuelles (9).

L'électrorétinogramme standard est le plus souvent normal chez les patients souffrant d'AOD. L'intérêt d'une IRM systématique dans le bilan initial des découvertes d'AOD est discuté. Il permet de réaliser des spectro-IRM dans les noyaux dentelés avec la mise en évidence de pics de lactate associés à des atrophies du cervelet et des anomalies de signal de la substance blanche (34).

Le déficit visuel est décrit comme s'aggravant avec l'âge avec classiquement un pronostic visuel d'une perte de ligne tous les 10 ans décrit par Elliott D. and al (35). Cependant il ne semble pas y avoir de perte accélérée des fibres optiques avec amincissement du RNFL moyens chez les patients souffrant d'AOD ce qui irait vers l'hypothèse d'une perte de fibres nerveuses rétinienne très précoces (2 premières années voir congénitale) (9).

Une étude récente menée par notre équipe retrouve en étudiant 91 patients AOD, une dégradation moyenne de 0,004 logMAR par mois. On observe aussi une dégradation visuelle significativement plus rapide chez les patients entre 0 et 20 ans par rapport à ceux entre 21 et 40 ans ($p=0,00445$). Il n'y avait pas de différence significative d'évolution entre les autres classes d'âge, entre les types mutationnels ou par rapport à l'acuité visuelle initiale. Ces résultats vont faire l'objet d'une publication prochainement.

En pratique clinique on se rend compte qu'il est très difficile de donner un pronostic évolutif à un patient tant la variabilité intra et inter-familiale est importante. Cette variabilité pourrait expliquer la difficulté d'établir une corrélation linéaire précise entre le génotype et le phénotype de ces patients. L'enjeu est donc d'utiliser de nouveaux outils pour mieux comprendre une corrélation génotype/phénotype complexe non linéaire et multifactorielle.

5. Bases de données clinico-biologiques et nomenclature :

La « Human Genome Variation Society » propose une nomenclature officielle internationale pour la description des données mutationnelles (www.hgvs.org/mutnomen). A partir de cette nomenclature, on peut décrire précisément des variations de séquence d'un gène en les comparant à la séquence de référence. On peut effectuer cette comparaison au niveau du génome, au niveau transcriptionnel (ARNm) et au niveau protéique.

Il n'existe pas encore de base de données idéale. Jusqu'ici, soit on s'orientait vers des bases de données généralistes collectant des données pour l'ensemble des gènes, soit vers des bases spécialisées avec des données collectées pour un gène donné comme pour eOPA1 avec OPA1.

Les bases de données centrales peuvent ainsi être classées par type de mutation. Il existe des bases dédiées aux SNPs (Single Nucleotide Polymorphism), des bases dédiées aux mutations pathogènes ou encore des bases dédiées aux CNVs (Copy Number Variation). Ces dernières sont en plein essor avec le séquençage haut débit.

Les bases de données spécifiques sont représentées par les LSDB (Locus Specific Database) qui sont les bases de référence pour un locus donné. Il se développe aussi des bases type GDSB (Gene Specific Database) ou encore des DSDB (Disease Specific Database) qui comme leur nom l'indique rassemblent le maximum de données pour respectivement un gène donné, ou une maladie donnée. La première base de données en ligne de type Locus Specific

database (LSDB) pour *OPA1* a été créé en 2005 (36). Le but était de collecter les séquences publiées ou non des variants d'*OPA1* connus pour en faire un catalogue sécurisé et accessible des mutations pathogéniques ou non. LSDB a été améliorée par l'implémentation du système de base de données Leiden open Variation database 2 (LOVD2), devenu standard pour les LSDB et par la mise en place d'un formulaire de soumission avancé des phénotypes ophtalmologiques (12). Ce processus de validation des données est accrédité par le Human Variome Project.

Le Human Variome Project (HVP) est un ambitieux projet initié en 2006 (37) pour collecter, conserver et partager les informations sur tous les variants génétiques affectant la santé. Ce projet est considéré comme faisant suite au projet de séquençage du génome humain réalisé pour la première fois en 2001.

Même si tout s'est accéléré avec le séquençage de l'exome, seulement la moitié des quelques 7000 maladies rares ont une cause génétique identifiée.

La description des variations phénotypiques est devenue un enjeu important pour pouvoir uniformiser et standardiser les données, les colliger et développer des algorithmes de big data capables de mener à des découvertes génétiques. C'est dans cette idée que l'ontologie : Human Phenotype Ontology (HPO) a été créée (38). Chaque terme ou annotation HPO décrit une anomalie phénotypique comme une atrophie maculaire par exemple.

Le but de ce travail est de faire évoluer une base de données spécifique d'*OPA1* vers une base de données globale utilisant des outils novateurs pour améliorer l'étude des corrélations génétiques et phénotypes à plus large échelle et avec des débouchés multiples.

Il s'agira de faire évoluer la LSDB du gène *OPA1* vers le système de base de données LOVD3 qui est un site central, partagé par les LSDB de l'ensemble des gènes humains. Pour se faire, en contact avec l'équipe de HVP, hébergeant cette nouvelle base de données internationales, nous participerons à l'évolution des codes HPO ophtalmologiques en rapport avec *OPA1*.

L'objectif secondaire est de soumettre 88 nouveaux patients à la nouvelle base de données, 61 suivis par le Dr. Zanlonghi à Nantes et 27 suivis à Angers, certains déjà présents dans la version LOVD2. Du fait de la grande variabilité phénotypique, l'étude rétrospective des phénotypes de la plus grosse cohorte de patients OPA1 en regard de leur génotype est primordiale.

CHAPITRE 2 : ARTICLE

The *OPA1* Database Evolves Towards Centralization and Completeness

Bastien Le Roux¹, Guy Lenaers², Xavier Zanlonghi³, Patrizia Amati-Bonneau^{2,4},
Floris Chabrun^{2,4}, Angélique Caignard¹, Stéphanie Leruez¹, Philippe Gohier¹,
Vincent Procaccio^{2,4}, Dan Milea⁵, Johan T. den Dunnen⁶, Pascal Reynier^{2,4}, and Marc Ferré^{2*}

¹Département d'Ophtalmologie, Centre hospitalier universitaire d'Angers, Angers, France

²Unité Mixte de Recherche MITOVASC, CNRS 6015/INSERM 1083, Université d'Angers, Angers, France

³Centre de compétence maladie rare, Clinique Jules Verne, Nantes, France

⁴Département de Biochimie et Génétique, Centre hospitalier universitaire d'Angers, Angers, France

⁵Singapore National Eye Center, Singapore Eye Research Institute, Duke-NUS, Singapore

⁶Human Genetics and Clinical Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherland

*Correspondence to Marc Ferré, Institut de Biologie en Santé, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9, France. Phone: +33 2 44 68 84 04; E-mail: marc.ferre@univ-angers.fr

Abstract

The dysfunctions of *OPA1*, a dynamin GTPase involved in mitochondrial fusion, are responsible for a large spectrum of neurological disorders, all including optic neuropathy. The locus-specific database dedicated to *OPA1*, firstly reported in 2005 and updated in 2015, is now evolving towards the development of a more reliable and complete central variome database, using the Leiden Open-source Variation Database shared installation. The updated database now includes 532 patients: 429 with isolated dominant optic atrophy (DOA), 16 with DOA "plus" including 10 harboring hearing loss and 83 asymptomatic or unclassified. It comprises 410 unique variants of which more than two third (264) are considered pathogenic. Full clinical data are available for 118 patients and described using the reference Human Phenotype Ontology, a standard vocabulary for referencing phenotypic abnormalities. Contributors may now make online submissions of clinical and molecular descriptions of phenotypes related to *OPA1* mutations, including detailed ophthalmological and neurological data, according to an international thesaurus. This evolution of the *OPA1* database (opa1.mitodyn.org/) towards the LOVD central database, using unified nomenclature, warrants its interoperability with other databases and should prove useful for molecular diagnoses based on gene panel sequencing, large-scale mutation statistics, and genotype-phenotype correlations.

Keywords: dominant optic atrophy-1; *OPA1*; locus-specific database; LSDB; LOVD database

Introduction

Dominant optic atrophy (DOA), also named optic atrophy-1 (OPA1; MIM# 165500), is the most frequent form of inherited optic neuropathy, initially described by Kjer in 1959 ([Kjer, 1959](#)). The frequency of the disease is estimated at 1/30,000 worldwide ([Yu-Wai-Man, et al., 2010a](#)), although a higher incidence of 1/10,000 was reported in Denmark due to a founder effect ([Eiberg, et al., 1994](#); Kjer, et al., 1996). The disease, generally diagnosed in early childhood, is characterized by a progressive bilateral loss of visual acuity, centrocecal, central or paracentral visual field defects, temporal or diffuse optic nerve pallor with optic disc excavation, and blue-yellow dyschromatopsia or generalized color vision deficits (Chao de la Barca, et al., 2016; Lenaers, et al., 2012). DOA is associated with a marked intra- and inter-familial clinical variability and incomplete penetrance, estimated at about 90% in the familial forms of the disease ([Cohn, et al., 2007](#)).

Mutations in the optic atrophy 1 gene (*OPA1*; MIM# 605290), located on chromosome 3q28-q29, were reported for the first time in 2000 (Alexander, et al.; Delettre, et al.). *OPA1* gene is responsible for about 60–80% of the cases of DOA with a genetic diagnosis (Alexander, et al., 2000; Amati-Bonneau, et al., 2005; Delettre, et al., 2000). *OPA1* has 30 coding exons, including three alternative exons ([Delettre, et al., 2001](#)), is transcribed in 8 alternative splicing variants, encoding 8 isoforms of 907 to 1,015 amino acids of a mitochondrial dynamin-related GTPase, ubiquitously expressed and anchored to the inner membrane (Delettre, et al., 2002; Olichon, et al., 2002; Olichon, et al., 2006). The *OPA1* proteins play a key role in the fusion of the mitochondrial network (Delettre, et al., 2002; Olichon, et al., 2006) and is also involved in oxidative phosphorylation and the maintenance of membrane potential ([Amati-Bonneau, et al., 2005](#); [Lodi, et al., 2004](#); [Olichon, et al., 2003](#)), maintenance of mitochondrial DNA integrity (Amati-Bonneau, et al., 2008; Hudson, et

al., 2008), organization of mitochondrial cristae, apoptosis control ([Frezza, et al., 2006](#); [Olichon, et al., 2003](#)), calcium fluxes (Dayanithi, et al., 2010), reactive oxygen species production (Millet, et al., 2016; Tang, et al., 2009), inflammation (Tezze, et al., 2017), ageing (Sarzi, et al., 2012; Tezze, et al., 2017), mitophagy and mitochondrial renewal (Kane, et al., 2017; White, et al., 2009).

From 2003 onwards, phenotype-genotype studies led to the identification of syndromic DOA phenotypes, the so-called DOA “*plus*” (DOA+; MIM# 125250) syndromes mainly occurring in young adults, which associate *OPA1* variants with optic atrophy and sensorineural deafness ([Amati-Bonneau, et al., 2003](#); [Leruez, et al., 2013](#)), ataxia, myopathy, peripheral neuropathy, and progressive external ophthalmoplegia ([Amati-Bonneau, et al., 2008](#); [Hoyt, 1980](#); [Hudson, et al., 2008](#); [Meire, et al., 1985](#); [Payne, et al., 2004](#); [Trefl, et al., 1984](#)) in up to 20% of the patients ([Yu-Wai-Man, et al., 2010b](#)). Since 2011, a new early onset *OPA1*-related syndromic entity, distinct from those previously described, has been reported in some patients with a severe neurological syndrome associating early-onset optic neuropathy to spinocerebellar degeneration, pyramidal signs, peripheral neuropathy, gastrointestinal dysmobility and retarded development, a phenotype fully compatible with the Behr syndrome (MIM# 210000) (Behr, 1909; Bonneau, et al., 2014; Carelli, et al., 2015b; Schaaf, et al., 2011). Other rare associations of *OPA1* mutations have been reported with spastic paraplegia (Yu-Wai-Man, et al., 2010b), multiple sclerosis-like syndrome (Verny, et al., 2008), severe syndromic cardiomyopathy (Spiegel, et al., 2016), and syndromic parkinsonism and dementia (Carelli, et al., 2015a; Lynch, et al., 2017).

The original e*OPA1* database, published in 2005, contained only variants and references gathered from publications (Ferre, et al., 2005). To date, more than four hundred unique *OPA1* variants, often family-specific, have been reported (see opa1.mitodyn.org).

Some of them are recurrently reported, as for instance, the c.2873_2876del mutation, deletion of the four nucleotides TTAG in the penultimate exon, that leads to a truncated protein mutation p.(Val958Glyfs*3). In cases of isolated DOA, most of these variants result in the loss of function of the mutated allele, supporting the notion that haploinsufficiency is the main pathological mechanism of the disease ([Pesch, et al., 2001](#)).

However, patients with DOA+ syndromes often carry a missense variant rather than a truncating *OPA1* mutation, suggesting that the risk of developing a syndromic DOA is significantly greater in the case of a missense mutation in the GTPase domain than for a truncating mutation (Yu-Wai-Man, et al., 2010a). In this respect, a recurrent missense variant was identified as a strong contributor to the DOA+ syndrome, the c.1499G>A mutation leading to a p.(Arg500His) change in the GTPase domain (Amati-Bonneau, et al., 2005).

A bi-allelic mode of inheritance has been recently shown to be the main cause of the early-onset Behr phenotype, associating a pathogenic variant with a hypomorphic variant. This was found in six unrelated DOA patients from France, Italy, Germany and the USA who harbored the same hypomorphic variant, i.e. the p.(Ile437Met) change in the GTPase domain due to the c.1311A>G mutation in exon 14 (Bonneau, et al., 2014), which is asymptomatic by itself.

These complex genotype-phenotype correlations in *OPA1* mutations carriers should allow the reclassification of related disorders, thereby contributing to improving genetic counseling. This underscores the importance of the *OPA1* locus-specific database associating genetic and clinical data, which facilitate identification of new genotype-phenotype correlations in *OPA1*-related disorders.

In 2009, the study of more than a thousand patients diagnosed in our clinical laboratory (Ferre, et al.) led us to transform our restricted molecular *OPA1* database into a

clinico-biological database for DOA, aiming at collecting patient data with a full record of clinical, electrophysiological and biochemical data (Ferre, et al., 2015). From now on, the broad molecular diagnosis made by high-throughput sequencing (HTS), requires to take an extra step: migrate to a common installation, integrating all known genes, that is to say evolving toward a central database.

We here describe the construction of this new database, the procedure for data submission, and the full data analysis.

Materials and methods

The original eOPA1 database published in 2005 (Ferre, et al.) and updated in 2015 (Ferre, et al.), was used as the starting point.

1. Nomenclature

All names, symbols, and OMIM numbers were checked for correspondence to the current official names indicated by the HUGO Gene Nomenclature Committee (Gray, et al., 2013) and the Online Mendelian Inheritance in Man database — OMIM® (Hamosh, et al., 2000; Hamosh, et al., 2005). The phenotype descriptions are based on Human Phenotype Ontology (HPO) (Kohler, et al., 2017), stating the HPO term identifier.

OPA1 variants are described according to the *OPA1* transcript variant 8 (RefSeq: NM_130837.2), representing the longest transcript. Compared to transcript variant 1 (RefSeq: RefSeq: NM_130837.2), the original transcript identified, transcript variant 8, based on an alternate splice pattern characterized by Delettre et al. (2001), contains two additional exons, 4b and 5b. However, it maintains the same reading frame encoding an isoform (8) of 1,015 amino acids (aa). For standardization, the exons are numbered 1–30, instead of 1–4, 4b, 5, 5b, 6–28, as originally proposed by Delettre et al. (2001). Furthermore, to maintain historical compatibility, variants are also described according to transcript variant 1 (when

the mutation does not affect an alternative exon of variant 8). The numbering of the nucleotides reflects that of the cDNA, with "+1" corresponding to the "A" of the ATG translation initiation codon in the reference sequence, according to which the initiation codon is codon 1, as recommended by the version 2.0 nomenclature of the Human Genome Variation Society (HGVS): <http://varnomen.hgvs.org/> (den Dunnen, et al., 2016).

Information concerning changes in RNA levels has been added from original papers, or deduced from DNA if not experimentally studied. Following the HGVS guidelines, deduced changes are indicated between brackets.

2. Implementation of the Database

We migrated our database to the Leiden Open Variation Database (LOVD) platform v.3.0 Build 21 (Fokkema, et al., 2011), following the guidelines for LSDBs (Vihinen, et al., 2012); the hosting is done on the central LOVD servers at Leiden University Medical Center servers (Leiden, Netherland).

The database for *OPA1* mutations includes a total of 21 items characterizing the DNA variants, 10 items characterizing the transcript variants (cDNA) (Fig. 1 A); 7 items characterizing the molecular screenings (Fig. 1 B), 14 items characterizing the individuals (Fig. 1 C) and lastly, 24 items characterizing the phenotypes (Fig. 1 D). A standardized description of the clinical and molecular items is set up using drop-down lists or list boxes with predefined variables. The clinical features are based on a large panel of symptoms encountered in ophthalmological, mitochondrial, and neurological diseases.

The *OPA1* database reviews clinical and molecular data from patients carrying *OPA1* variants published in peer-reviewed literature, as well as unpublished contributions that are directly submitted. While most variants can be described in terms of the latest update of the standard nomenclature, some inaccuracies may persist because gene anomalies discovered

earlier might have been named according to a convention now out of use. Eventually, the “*DNA published*” field of the page dedicated to each variant (Fig. 1 B) indicates whether the published name of the mutation has been modified by the curator. The *OPA1* LSDB website requires full compliance with the rules set out above for the description of sequence variants in order to provide uniform and comparable data.

3. Data Collection

The nomenclature of all causative variants in the *OPA1* database, published in 2015 (Ferre, et al.), was reexamined. New causative variants were also searched and collected from the literature, using the NCBI PubMed search tool (Sayers, et al., 2010).

The positions of variants in the reference transcripts were determined and updated according to the HGVS nomenclature version 2.0 (den Dunnen, et al., 2016). Correct naming at the nucleotide and amino acid levels were verified, and reestablished when necessary, using the Mutalyzer 2.0.28 *Syntax Checker* (Wildeman, et al., 2008). Exon numbering was updated with respect to the longest reference sequence (transcript variant 8) together with the originally identified reference sequence (transcript variant 1).

Information on the number of patients carrying each causative variant, as well as their geographical origins and the homo- or heterozygosity, was determined from original or review papers, using the NCBI PubMed search tool (Sayers, et al., 2010), as well as from data collected during our local ophthalmology consultations. Further information on the genetic origin of the allele, segregation with the disease phenotype, and frequency in the control population were recorded. The results of functional studies were also incorporated.

The criteria of pathogenicity, which depend upon the clinical context and molecular findings, are stated under the headings: “*Affects function (as reported)*” for the pathogenicity as reported by the submitter, and “*Affects function (by curator)*” for the pathogenicity

concluded by the curator (Fig. 1 A). Putative novel variants detected in affected patients should segregate according to the disease status and not be present in control individuals. Putative variants are graded by the curator according to the type of mutation: frameshift and nonsense variants are considered to be pathogenic; missense variants are described as being of unknown pathogenicity when detected in single families without functional studies, or as probably pathogenic when detected in several families; the variants are considered to be pathogenic when so proven by experimental evidence or detected in multiple families. As new patients with existing variants are added to the database, the status of variants is reconsidered on the basis of the new submitted data.

4. Data Access and Submission

The *OPA1* database is an open database allowing any researcher or clinician to access the data (no registration is required) and to contribute by submitting data (registration is required). It can be accessed on the World Wide Web via the address: <http://opa1.mitodyn.org> (or directly via the central LOVD server address: databases.lovd.nl/shared/genes/OPA1).

General information is available at the database home page. Data discussed in this article is related to version OPA1:180704 (last updated on July 4, 2018). New patients from our center added for this article since 2015 can be retrieved using the standard LOVD tabs (Individuals, Screenings, Variants) using as selection "Bastien Le Roux" in the "Owner" column. The phenotypic data can be retrieved from the "Disease" tab using "OPA-1," then following the link "Phenotype entries for this disease," and again selecting "Bastien Le Roux" as "Owner."

Results & discussion

The *OPA1* database contains four main independent tables that are interconnected, visible on the display of a typical web page entry: the "Variants" table includes information about the sequence variations on the genomic (DNA) level together with the transcript variant (cDNA) level, this for both transcripts 8 and 1, as well as the reported and concluded status for each variant (Fig. 1 A); the "Screening" table gives details on the methods and techniques used to investigate the structural variants, and the tissue analyzed (Fig. 1 B); the "Individual" table contains details on the patient examined, including gender, geographic origin, and the patient identification as listed in the original manuscript if applicable (Fig. 1 C); the "Phenotype" table includes the phenotypic features including the visual acuity and field, OCT report, and brain imaging (Fig. 1 D).

1. Molecular Data

To date, the database contains 410 unique variants, of which more than two third (264) are considered pathogenic sequence variants. They mainly affect the coding sequence and exon-intron boundaries of the gene, and are mainly located in the GTPase and dynamin domains of the protein (exons 11 to 26), highlighting the important role of these domains in *OPA1* function (Fig. 2).

The most frequent mutations observed in 26% of the cases have effects that are difficult to reliably predict, because often associated to altered splicing; then missense mutations represent 24%, frameshift mutations 22%, nonsense mutations 17%, complex mutations 12%, and deletion mutations 7% of all *OPA1* cases (Fig. 3).

Although only few mutations are recurrent, some have been frequently reported: for instance, the c.2873_2876del mutation in exon 29 inducing a frameshift and a premature

protein truncation p.(Val958Glyfs*3) has been reported 21 times, and the c.2635C>T mutation in exon 26 inducing a nonsense mutation p.(Arg879*) has been reported 15 times.

2. Clinico-Ophthalmological Data

To date, the database includes 532 patients (91 males, 72 females, 369 unspecified): 429 with isolated DOA, 16 with DOA+ including 10 with hearing loss, 83 asymptomatic or unclassified. In addition, there are 4 isolated patients reported with phenotypes that are not referenced as being associated with *OPA1*, namely: ocular albinism type I (OA1; MIM# 300500); polyneuropathy, hearing loss, ataxia, retinitis pigmentosa, and cataract (PHARC; MIM# 612674); spinocerebellar ataxia-5 (SCA5; MIM# 600224); autosomal recessive spastic paraplegia-18 (SPG18, MIM# 611225).

The database includes a new set of full clinical data from 88 patients, in addition to the 30 already published in 2015 (Ferre, et al.), now representing all the data available from our clinical center; as well as data from 316 patients, retrieved by the curator from previous publications.

The ophthalmological information recorded includes the date of the first visual symptoms, the best corrected visual acuity, the visual field parameters, the retinal nerve fiber layer (RNFL) and the ganglion cell layer (GCL) mean thickness, as measured by optical coherence tomography (OCT), together with the name of the manufacturer of the OCT apparatus. Visual acuity is expressed using the logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR) chart, the *de facto* standard in vision research.

3. Towards a Centralized Database

The majority of databases are central, thus encompassing all the genes of an organism, as in sequence databases (Benson, et al., 2013; The UniProt, 2017) or non-pathogenic variations oriented databases (Lek, et al., 2016; Sherry, et al., 2001). On the

other hand, the databases reporting pathogenic variations, the so-called locus-, gene- or disease-specific databases (LSDB, GSDB or DSDB), have proved to be the most complete (Brookes and Robinson, 2015), because they involve a curator person who is a referent specialist on the gene or disease considered; nevertheless, these pathogenicity-oriented databases takes the form of isolated initiatives, i.e. the use of different interfaces hosted on different servers, rendering intuitiveness and interoperability somehow difficult. Thus centralization is currently favored for LSDBs by the Human Variome Project with the databases.lovd.nl central database (Burn and Watson, 2016; Smith, et al., 2015).

This is the major asset of the work reported here, in addition to the exhaustive inclusion of patients from our ophthalmological center detailed hereinbefore: the implementation of phenotypic descriptions of all patients from the database using the reference ontology HPO (Kohler, et al., 2017), i.e. a standard vocabulary for referencing phenotypic abnormalities. Figure 4 shows an example the hierarchy of terms for visual acuity. The description of phenotypic variations has become a central topic for genomic medicine (Biesecker, 2004; Deans, et al., 2015; Robinson, 2012) and descriptions of human disease using HPO annotations are key criteria for a number of algorithms designed for molecular diagnosis and genetics discovery. This was recently becoming accessible to our database due to the improvement of the HPO in the description of ophthalmological examinations (Kohler, et al., 2017), although work is still ongoing with the HPO team to refine the definitions of some terms related to optic neuropathies that will be included in the *OPA1* database, once validated.

4. Ongoing Developments

Some *OPA1* patients already referenced in the database also carry a second mutation in another gene, which is now made technically possible. We will therefore incorporate other

genes involved in neurological diseases affecting mitochondrial dynamics and bioenergetics. For instance, peripheral neuropathy has been linked to *OPA1* mutations and optic neuropathy to *MFN2* (MIM# 608507) mutations, thus revealing the close proximity of the diseases (Rouzier, et al., 2012). Thus, we will integrate *MFN2*, responsible for CMT2A2 (MIM# 609260) (Zuchner, et al., 2004), as well as genes that our team has been involved with recently, namely *ACO2* (MIM # 616289) responsible for optic atrophy-9 (OPA9; MIM# 616289) (Metodiev, et al., 2014), *DNM1L* (MIM #603850) responsible for optic atrophy-5 (OPA5; MIM# 610708) (Gerber, et al., 2017), *RTN4IP1* (MIM# 610502) responsible for optic atrophy-10 (OPA10; MIM# 616732) (Angebault, et al., 2015), together with *AFG3L2* (MIM# 604581) and *SPG7* (MIM# 602783) that we recently found associated with optic atrophy in addition to the other neurological symptoms already reported (Charif, et al., 2015).

Conclusion

We have joined the central LOVD database, which means that *OPA1* shares a common platform with 22,976 other genes (count of the human genes referenced to date in databases.lovd.nl). This major step constitutes a computational bridge between genome biology and clinical medicine, rendering possible, thanks to a common vocabulary, to interface phenotypic profiles of *OPA1* patients with those involving mutations in other genes or clinical presentations. It also contributes to the understanding of polygenic diseases, thanks to the possibility of connecting a patient to a large number of genes screened, as it is now the diagnostic routine with HTS, each being validated by a specialized curator.

Finally, the database is directly queried by software suites dedicated to annotate, filter, and explore HTS genomic variations (such as Alamut® [interactive biosoftware, France/SOPHiA GENETICS, Switzerland]). Thus, data is openly accessible and should prove a valuable tool for clinicians and researchers alike.

Acknowledgements

We are grateful to Kanaya Malkani for critical reading and comments on the manuscript.

We thankfully acknowledge grants from the following patients' associations: Kjer France, Ouvrir les Yeux, Retina France, Union nationale des Aveugles et Déficients visuels, and Association contre les Maladies mitochondriales.

Disclosure Statement

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Guy Lenaers: <https://orcid.org/0000-0003-2736-3349>

Pascal Reynier: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4608>

Marc Ferré: <https://orcid.org/0000-0001-8265-7249>

References

- Alexander C, Votruba M, Pesch UEA, Thiselton DL, Mayer S, Moore A, Rodriguez M, Kellner U, Leo-Kottler B, Auburger G and others. 2000. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nature Genetics* 26(2):211-215.
- Amati-Bonneau P, Guichet A, Olichon A, Chevrollier A, Viala F, Miot S, Ayuso C, Odent S, Arrouet C, Verny C and others. 2005. OPA1 R445H mutation in optic atrophy associated with sensorineural deafness. *Ann Neurol* 58(6):958-63.
- Amati-Bonneau P, Odent S, Derrien C, Pasquier L, Malthiery Y, Reynier P, Bonneau D. 2003. The association of autosomal dominant optic atrophy and moderate deafness may be due to the R445H mutation in the OPA1 gene. *Am J Ophthalmol* 136(6):1170-1.
- Amati-Bonneau P, Valentino ML, Reynier P, Gallardo ME, Bornstein B, Boissiere A, Campos Y, Rivera H, de la Aleja JG, Carroccia R and others. 2008. OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes. *Brain* 131(Pt 2):338-51.
- Angebault C, Guichet PO, Talmat-Amar Y, Charif M, Gerber S, Fares-Taie L, Gueguen N, Halloy F, Moore D, Amati-Bonneau P and others. 2015. Recessive Mutations in RTN4IP1 Cause Isolated and Syndromic Optic Neuropathies. *Am J Hum Genet* 97(5):754-60.
- Behr C. 1909. Die komplizierte, hereditär-familiäre Optikusatrophie des Kindesalters—ein bisher nicht beschriebener Symptomkomplex. *Klin Mbl Augenheilkd* 47:138-60.
- Benson DA, Cavanaugh M, Clark K, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, Ostell J, Sayers EW. 2013. GenBank. *Nucleic Acids Res* 41(Database issue):D36-42.
- Biesecker LG. 2004. Phenotype matters. *Nat Genet* 36(4):323-4.
- Bonneau D, Colin E, Oca F, Ferre M, Chevrollier A, Gueguen N, Desquirit-Dumas V, N'Guyen S, Barth M, Zanlonghi X and others. 2014. Early-onset Behr syndrome due to compound heterozygous mutations in OPA1. *Brain* 137(Pt 10):e301.

- Brookes AJ, Robinson PN. 2015. Human genotype-phenotype databases: aims, challenges and opportunities. *Nat Rev Genet* 16(12):702-15.
- Burn J, Watson M. 2016. The Human Variome Project. *Hum Mutat* 37(6):505-7.
- Carelli V, Musumeci O, Caporali L, Zanna C, La Morgia C, Del Dotto V, Porcelli AM, Rugolo M, Valentino ML, Iommarini L and others. 2015a. Syndromic parkinsonism and dementia associated with OPA1 missense mutations. *Ann Neurol* 78(1):21-38.
- Carelli V, Sabatelli M, Carrozzo R, Rizza T, Schimpf S, Wissinger B, Zanna C, Rugolo M, La Morgia C, Caporali L and others. 2015b. 'Behr syndrome' with OPA1 compound heterozygote mutations. *Brain* 138(Pt 1):e321.
- Chao de la Barca JM, Prunier-Mirebeau D, Amati-Bonneau P, Ferre M, Sarzi E, Bris C, Leruez S, Chevrollier A, Desquiret-Dumas V, Gueguen N and others. 2016. OPA1-related disorders: Diversity of clinical expression, modes of inheritance and pathophysiology. *Neurobiol Dis* 90:20-6.
- Charif M, Roubertie A, Salime S, Mamouni S, Goizet C, Hamel CP, Lenaers G. 2015. A novel mutation of AFG3L2 might cause dominant optic atrophy in patients with mild intellectual disability. *Front Genet* 6:311.
- Cohn AC, Toomes C, Potter C, Towns KV, Hewitt AW, Inglehearn CF, Craig JE, Mackey DA. 2007. Autosomal dominant optic atrophy: penetrance and expressivity in patients with OPA1 mutations. *Am J Ophthalmol* 143(4):656-62.
- Dayanithi G, Chen-Kuo-Chang M, Viero C, Hamel C, Muller A, Lenaers G. 2010. Characterization of Ca²⁺ signalling in postnatal mouse retinal ganglion cells: involvement of OPA1 in Ca²⁺ clearance. *Ophthalmic Genet* 31(2):53-65.
- Deans AR, Lewis SE, Huala E, Anzaldo SS, Ashburner M, Balhoff JP, Blackburn DC, Blake JA, Burleigh JG, Chanet B and others. 2015. Finding our way through phenotypes. *PLoS Biol* 13(1):e1002033.

- Delettre C, Griffoin JM, Kaplan J, Dollfus H, Lorenz B, Faivre L, Lenaers G, Belenguer P, Hamel CP. 2001. Mutation spectrum and splicing variants in the OPA1 gene. *Hum Genet* 109(6):584-91.
- Delettre C, Lenaers G, Griffoin JM, Gigarel N, Lorenzo C, Belenguer P, Pelloquin L, Grosgeorge J, Turc-Carel C, Perret E and others. 2000. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nature Genetics* 26(2):207-210.
- Delettre C, Lenaers G, Pelloquin L, Belenguer P, Hamel CP. 2002. OPA1 (Kjer type) dominant optic atrophy: a novel mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 75(2):97-107.
- den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, Roux AF, Smith T, Antonarakis SE, Taschner PE. 2016. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat* 37(6):564-9.
- Eiberg H, Kjer B, Kjer P, Rosenberg T. 1994. Dominant optic atrophy (OPA1) mapped to chromosome 3q region. I. Linkage analysis. *Hum Mol Genet* 3(6):977-80.
- Ferre M, Amati-Bonneau P, Tourmen Y, Malthiery Y, Reynier P. 2005. eOPA1: an online database for OPA1 mutations. *Hum Mutat* 25(5):423-8.
- Ferre M, Bonneau D, Milea D, Chevrollier A, Verny C, Dollfus H, Ayuso C, Defoort S, Vignal C, Zanolghi X and others. 2009. Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel OPA1 mutations. *Hum Mutat* 30(7):E692-705.
- Ferre M, Caignard A, Milea D, Leruez S, Cassereau J, Chevrollier A, Amati-Bonneau P, Verny C, Bonneau D, Procaccio V and others. 2015. Improved Locus-Specific Database for OPA1 Mutations Allows Inclusion of Advanced Clinical Data. *Hum Mutat* 36(1):20-5.
- Fokkema IF, Taschner PE, Schaafsma GC, Celli J, Laros JF, den Dunnen JT. 2011. LOVD v.2.0: the next generation in gene variant databases. *Human mutation* 32(5):557-63.

- Frezza C, Cipolat S, Martins de Brito O, Micaroni M, Beznoussenko GV, Rudka T, Bartoli D, Polishuck RS, Danial NN, De Strooper B and others. 2006. OPA1 controls apoptotic cristae remodeling independently from mitochondrial fusion. *Cell* 126(1):177-89.
- Gerber S, Charif M, Chevrollier A, Chaumette T, Angebault C, Kane MS, Paris A, Alban J, Quiles M, Delettre C and others. 2017. Mutations in DNMI1L, as in OPA1, result in dominant optic atrophy despite opposite effects on mitochondrial fusion and fission. *Brain* 140(10):2586-2596.
- Gray KA, Daugherty LC, Gordon SM, Seal RL, Wright MW, Bruford EA. 2013. Genenames.org: the HGNC resources in 2013. *Nucleic Acids Res* 41(Database issue):D545-52.
- Hamosh A, Scott AF, Amberger J, Valle D, McKusick VA. 2000. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Hum Mutat* 15(1):57-61.
- Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, Bocchini CA, McKusick VA. 2005. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res* 33(Database issue):D514-7.
- Hoyt CS. 1980. Autosomal dominant optic atrophy. A spectrum of disability. *Ophthalmology* 87(3):245-51.
- Hudson G, Amati-Bonneau P, Blakely EL, Stewart JD, He L, Schaefer AM, Griffiths PG, Ahlqvist K, Suomalainen A, Reynier P and others. 2008. Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain* 131(Pt 2):329-37.
- Kane MS, Alban J, Desquiret-Dumas V, Gueguen N, Ishak L, Ferre M, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, Lenaers G and others. 2017. Autophagy controls the pathogenicity of OPA1 mutations in dominant optic atrophy. *J Cell Mol Med* 21(10):2284-2297.
- Kjer B, Eiberg H, Kjer P, Rosenberg T. 1996. Dominant optic atrophy mapped to chromosome 3q region. II. Clinical and epidemiological aspects. *Acta Ophthalmol Scand* 74(1):3-7.

- Kjer P. 1959. Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: a clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta Ophthalmol Suppl* 164(Supp 54):1-147.
- Kohler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, Foster E, McMurry J, Ayme S, Baynam G, Bello SM, Boerkoel CF, Boycott KM and others. 2017. The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucleic Acids Res* 45(D1):D865-D876.
- Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, O'Donnell-Luria AH, Ware JS, Hill AJ, Cummings BB and others. 2016. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 536(7616):285-291.
- Lenaers G, Hamel C, Delettre C, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, Reynier P, Milea D. 2012. Dominant optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 7:46.
- Leruez S, Milea D, Defoort-Dhellemmes S, Colin E, Crochet M, Procaccio V, Ferre M, Lamblin J, Drouin V, Vincent-Delorme C and others. 2013. Sensorineural hearing loss in OPA1-linked disorders. *Brain* 136(Pt 7):e236.
- Lodi R, Tonon C, Valentino ML, Iotti S, Clementi V, Malucelli E, Barboni P, Longanesi L, Schimpf S, Wissinger B and others. 2004. Deficit of in vivo mitochondrial ATP production in OPA1-related dominant optic atrophy. *Ann Neurol* 56(5):719-23.
- Lynch DS, Loh SHY, Harley J, Noyce AJ, Martins LM, Wood NW, Houlden H, Plun-Favreau H. 2017. Nonsyndromic Parkinson disease in a family with autosomal dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. *Neurol Genet* 3(5):e188.
- Meire F, De Laey JJ, de Bie S, van Staey M, Matton MT. 1985. Dominant optic nerve atrophy with progressive hearing loss and chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO). *Ophthalmic Paediatr Genet* 5(1-2):91-7.
- Metodiev MD, Gerber S, Hubert L, Delahodde A, Chretien D, Gerard X, Amati-Bonneau P, Giacomotto MC, Boddaert N, Kaminska A and others. 2014. Mutations in the tricarboxylic acid cycle enzyme, aconitase 2, cause either isolated or syndromic optic neuropathy with encephalopathy and cerebellar atrophy. *J Med Genet* 51(12):834-8.

- Millet AM, Bertholet AM, Daloyau M, Reynier P, Galinier A, Devin A, Wissinger B, Belenguer P, Davezac N. 2016. Loss of functional OPA1 unbalances redox state: implications in dominant optic atrophy pathogenesis. *Ann Clin Transl Neurol* 3(6):408-21.
- Olichon A, Baricault L, Gas N, Guillou E, Valette A, Belenguer P, Lenaers G. 2003. Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome c release and apoptosis. *J Biol Chem* 278(10):7743-6.
- Olichon A, Emorine LJ, Descoins E, Pelloquin L, Bricchese L, Gas N, Guillou E, Delettre C, Valette A, Hamel CP and others. 2002. The human dynamin-related protein OPA1 is anchored to the mitochondrial inner membrane facing the inter-membrane space. *Febs Letters* 523(1-3):171-176.
- Olichon A, Guillou E, Delettre C, Landes T, Arnaune-Pelloquin L, Emorine LJ, Mils V, Daloyau M, Hamel C, Amati-Bonneau P and others. 2006. Mitochondrial dynamics and disease, OPA1. *Biochim Biophys Acta* 1763(5-6):500-9.
- Payne M, Yang Z, Katz BJ, Warner JE, Weight CJ, Zhao Y, Pearson ED, Treft RL, Hillman T, Kennedy RJ and others. 2004. Dominant optic atrophy, sensorineural hearing loss, ptosis, and ophthalmoplegia: a syndrome caused by a missense mutation in OPA1. *Am J Ophthalmol* 138(5):749-55.
- Perez-Riverol Y, Ternent T, Koch M, Barsnes H, Vrousseau O, Jupp S, Vizcaino JA. 2017. OLS Client and OLS Dialog: Open Source Tools to Annotate Public Omics Datasets. *Proteomics* 17(19).
- Pesch UE, Leo-Kottler B, Mayer S, Jurklics B, Kellner U, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E, Alexander C, Wissinger B. 2001. OPA1 mutations in patients with autosomal dominant optic atrophy and evidence for semi-dominant inheritance. *Hum Mol Genet* 10(13):1359-68.
- Robinson PN. 2012. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum Mutat* 33(5):777-80.

- Rouzier C, Bannwarth S, Chaussonot A, Chevrollier A, Verschueren A, Bonello-Palot N, Fragaki K, Cano A, Pouget J, Pellissier JF and others. 2012. The MFN2 gene is responsible for mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotype. *Brain* 135(Pt 1):23-34.
- Sarzi E, Angebault C, Seveno M, Gueguen N, Chaix B, Bielicki G, Boddaert N, Matusset-Bonnefont AL, Cazevieille C, Rigau V and others. 2012. The human OPA1 delTTAG mutation induces premature age-related systemic neurodegeneration in mouse. *Brain* 135(Pt 12):3599-613.
- Sayers EW, Barrett T, Benson DA, Bolton E, Bryant SH, Canese K, Chetvernin V, Church DM, Dicuccio M, Federhen S and others. 2010. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res* 38(Database issue):D5-16.
- Schaaf CP, Blazo M, Lewis RA, Tonini RE, Takei H, Wang J, Wong LJ, Scaglia F. 2011. Early-onset severe neuromuscular phenotype associated with compound heterozygosity for OPA1 mutations. *Mol Genet Metab* 103(4):383-7.
- Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, Sirotkin K. 2001. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res* 29(1):308-11.
- Smith TD, Vihinen M, Human Variome P. 2015. Standard development at the Human Variome Project. *Database* (Oxford) 2015.
- Spiegel R, Saada A, Flannery PJ, Burte F, Soiferman D, Khayat M, Eisner V, Vladovski E, Taylor RW, Bindoff LA and others. 2016. Fatal infantile mitochondrial encephalomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy and optic atrophy associated with a homozygous OPA1 mutation. *J Med Genet* 53(2):127-31.
- Tang S, Le PK, Tse S, Wallace DC, Huang T. 2009. Heterozygous mutation of Opa1 in *Drosophila* shortens lifespan mediated through increased reactive oxygen species production. *PLoS One* 4(2):e4492.
- Tezze C, Romanello V, Desbats MA, Fadini GP, Albiero M, Favaro G, Ciciliot S, Soriano ME, Morbidoni V, Cerqua C and others. 2017. Age-Associated Loss of OPA1 in Muscle Impacts

Muscle Mass, Metabolic Homeostasis, Systemic Inflammation, and Epithelial Senescence.

Cell Metab 25(6):1374-1389 e6.

The UniProt C. 2017. UniProt: the universal protein knowledgebase. Nucleic Acids Res 45(D1):D158-D169.

Treft RL, Sanborn GE, Carey J, Swartz M, Crisp D, Wester DC, Creel D. 1984. Dominant optic atrophy, deafness, ptosis, ophthalmoplegia, dystaxia, and myopathy. A new syndrome. Ophthalmology 91(8):908-15.

Verny C, Loiseau D, Scherer C, Lejeune P, Chevrollier A, Gueguen N, Guillet V, Dubas F, Reynier P, Amati-Bonneau P and others. 2008. Multiple sclerosis-like disorder in OPA1-related autosomal dominant optic atrophy. Neurology 70(13 Pt 2):1152-3.

Vihinen M, den Dunnen JT, Dagleish R, Cotton RG. 2012. Guidelines for establishing locus specific databases. Hum Mutat 33(2):298-305.

White KE, Davies VJ, Hogan VE, Piechota MJ, Nichols PP, Turnbull DM, Votruba M. 2009. OPA1 deficiency associated with increased autophagy in retinal ganglion cells in a murine model of dominant optic atrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci 50(6):2567-71.

Wildeman M, van Ophuizen E, den Dunnen JT, Taschner PE. 2008. Improving sequence variant descriptions in mutation databases and literature using the Mutalyzer sequence variation nomenclature checker. Hum Mutat 29(1):6-13.

Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Burke A, Sellar PW, Clarke MP, Gnanaraj L, Ah-Kine D, Hudson G, Czermin B, Taylor RW and others. 2010a. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. Ophthalmology 117(8):1538-46, 1546 e1.

Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, Lourenco CM, Wright AF, Auer-Grumbach M, Toscano A, Musumeci O, Valentino ML, Caporali L and others. 2010b. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. Brain.

Zuchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, Zappia M, Nelis E, Patitucci A, Senderek J and others. 2004. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 36(5):449-51.

Figure Legends

A Genomic variant #0000369082

Individual ID	00164557
Chromosome	3
Allele	Parent # 1
Affects function (as reported)	Affects function
Affects function (by curator)	Affects function
DNA change (genomic) (Relative to hg19 / GRCh37)	g.193360553G>A
DNA change (hg38)	g.193642764G>A
Published as	IVS9-1G->A
ISCN	-
DB-ID	OPA1_000019 See all 8 reported entries
Reference	PubMed: Delettre 2000
ClinVar ID	ClinVar-5081
dbSNP ID	rs879255510
Origin	Germline
Segregation	yes
Frequency	-
Re-site	-
VIP	0
Methylation	-
Average frequency (large NGS studies)	Variant not found in online data sets
Owner	Bastien Le Roux

Gene	OPA1
Transcript ID	NM_130837.2
Affects function (as reported)	Affects function
Affects function (by curator)	Affects function
Exon	11
DNA change (cDNA)	c.1150-1G>A
Class/Clinical	disease-associated (pathogenic, dominant)
RNA change	r.spl
Protein	p.?
P-domain	GPase (exon 10-17)

B Screening #0000165421

Individual ID	00164557
Template	DNA
Technique	SEQ
Tissue	Blood
Remarks	-
Variants found?	1
Owner name	Bastien Le Roux

C Individual #00164557

ID_report	-
Reference	-
Remarks	-
Gender	M
Consanguinity	no
Country	(France)
Population	-
Age/Death	-
VIP	0
Data_av	-
Treatment	-
Panel size	1
Diseases	OPA-1
Owner name	Bastien Le Roux

D Phenotype #0000129594

Individual ID	00164557
Associated disease	OPA-1
Phenotype details	-
Diagnosis/Initial	-
Inheritance	Unknown
Diagnosis/Definite	-
Age/Examination	64y (64 years)
Age/Diagnosis	-
Age/Onset	-
Phenotype/Onset	-
Vision/Acuity	OD 0.7 LogMAR; OS 0.7 LogMAR
Vision/Colour	-
Vision/Field	OD Goldmann; OD centrocecal; OS Goldmann; OS superotemporal; OS centrocecal
Birth_Details	birth weight: ?
Eye/Optic_Disc	-
Eye/OCT	stratus; OD RNFL two or more; OS RNFL two or more
Brain/Imaging	MRI; stroke-like lesions
MotorSkills	-
Vision/Abnormality	hemeralopia; photophobia
Vision/Other	-
Hearing/Loss	nr
Habits	alcohol: 1-7 drinks/week
Histology	-
Owner name	Bastien Le Roux

Figure 1. Sample recording in the *OPA1* database. **A:** molecular items (“Variant remarks” line removed for space saving); **B:** screening items; **C:** individual items; and **D:** phenotype items. Abbreviations are given by following the link “Legend” on the web page of each table; “SEQ”: sequencing (Sanger); “M”: male; “(France)”: reported by laboratory in France (means that the patient is French if there are no parentheses around the name of the country); “OD”: *oculus dexter* (right eye); “OS”: *oculus sinister* (left eye); “0.7 LogMAR”: best corrected visual acuity 0.7 LogMAR (HP:0030560). “centrocecal”: centrocecal scotoma (HP:0000576); “RNFL two or more”: mean retinal nerve fiber layer thinning in 2 or more quadrants; “MRI”: brain MRI performed; “hemeralopia”: hemeralopia (HP:0012047); “photophobia”: photophobia (HP:0000613). Data as of July 4, 2018.

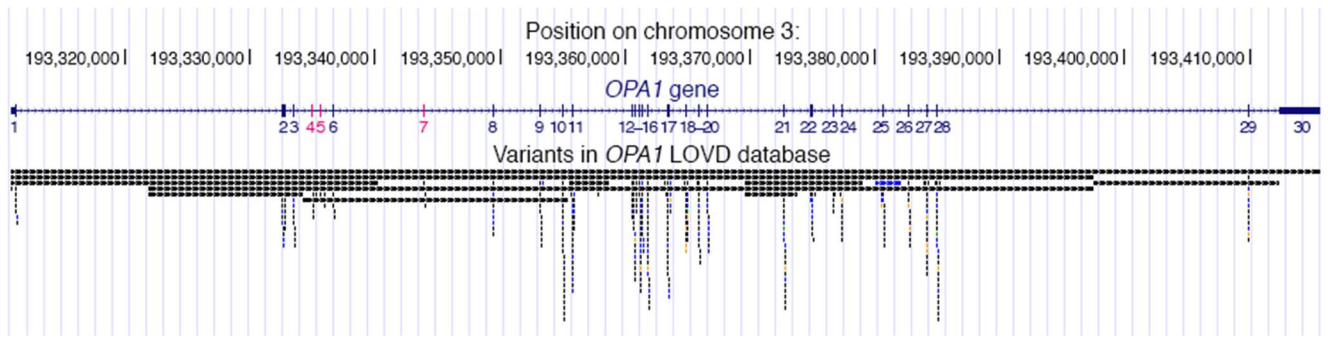


Figure 2. Distribution of the 410 unique genomic variants in the LOVD *OPA1* database (compact view): eleven large rearrangements (seven deletions, three duplications, and one insertion-deletion) are shown as extended bars, substitutions as black bars, deletions as blue bars, insertions as green bars, and duplications as orange bars. On the top are reported the genomic coordinates on human chromosome 3 (assembly GRCh37/hg19) and *OPA1* structure in navy blue with alternative exons in pink, including exon numbering. The full view detailing the names of each mutation is available in Supplementary Figure 1. Adapted from UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu>) with the LOVD *OPA1* database custom track; data as of July 4, 2018.

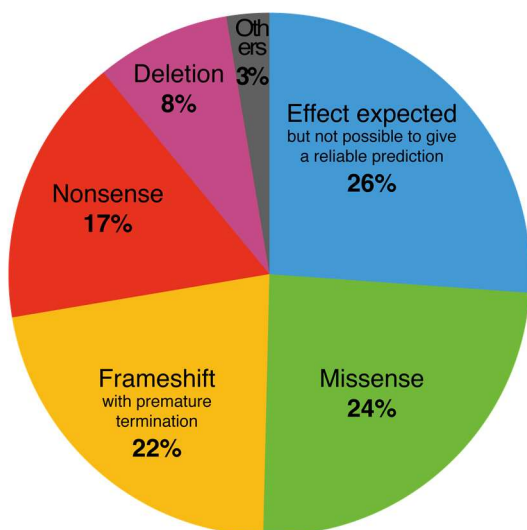


Figure 3. Distribution of the different effects of *OPA1* variants on the protein. Other consequences (3%) include: probably no protein is produced (3 mutations), duplication (2), extension (1), and synonymous (1). Data as of July 4, 2018.

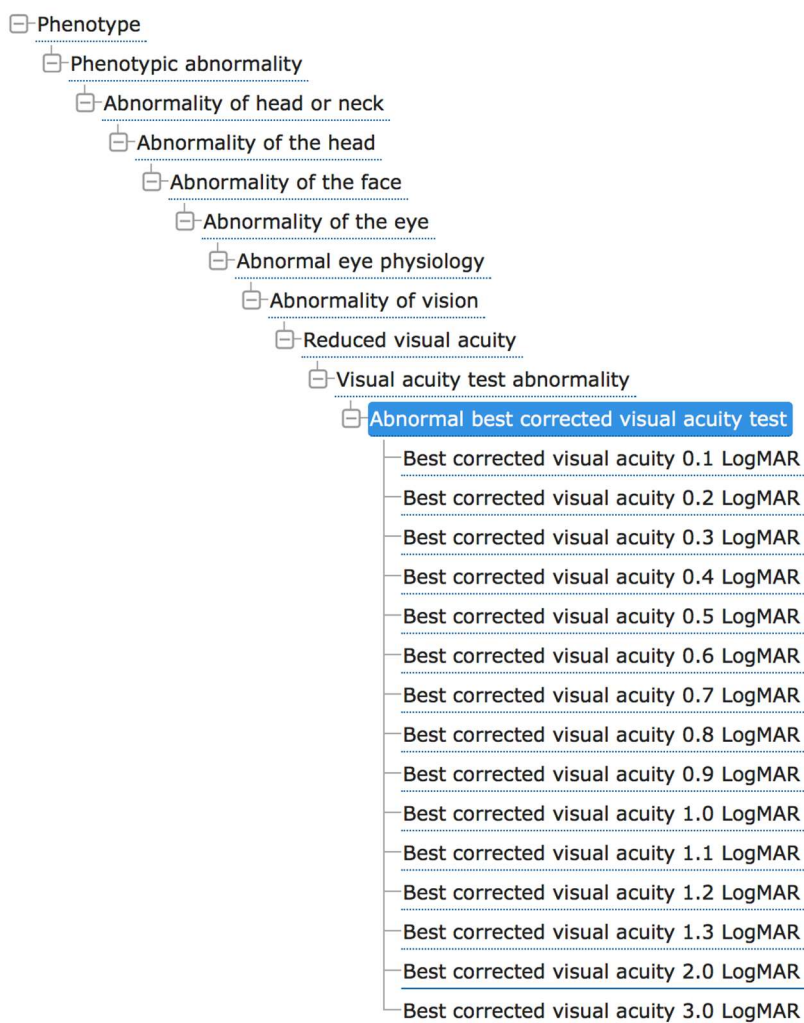


Figure 4. Tree view of the Human Phenotype Ontology (HPO) term “Abnormal best corrected visual acuity test” (HP:0030532) in the Ontology Lookup Service (Perez-Riverol, et al., 2017). The term is highlighted, superclasses are above, subclasses are below. Data as of HPO version 2018-06-13.

3EME PARTIE : DISCUSSION GENERALE, CONCLUSION ET

PERSPECTIVES :

1. Intérêt du passage à une base de données partagée :

Depuis la première description de Kjer (39) en 1959, l'éventail phénotypique des patients souffrant de la mutation OPA1 n'a cessé de s'étoffer. A ce jour les caractéristiques cliniques de cette pathologie sont plutôt connues.

Cependant avec plus de 400 mutations OPA1 différentes, les corrélations génotype-phénotype ne sont pas clairement établies.

L'idée de créer la première base de données internationale du gène *OPA1* (12,36) est née de différents projets.

A Angers, la base de données eOPA1 publiée en 2005 (36) regroupait les variants connus et publiés. A cette époque, une difficulté majeure était l'absence de nomenclature standardisée, le manque de précision dans la description des variants et de leur position génomique. La base s'est enrichie rapidement de nouveaux variants publiés ou non. Le problème de cette base de données uniquement biologique a alors été la pertinence des variants soumis et leur caractère pathogène ou non, ainsi que de ne pas connaître le phénotype pouvant s'y rapporter. De là est né le besoin de transformer cette base de données LSDB en une base clinico-biologique pour faire émerger des corrélations entre phénotype et génotype.

Le Human Variome Project a été créé en 2006 dans les suites du séquençage du génome humain. Il a pour but de permettre une meilleure compréhension des maladies rares en fondant une base de données globale mondiale des variations du génome humain.

Depuis la mise en évidence de la première mutation à un niveau protéique il y a 70 ans, le nombre de mutations décrites a énormément augmenté. Malheureusement cliniciens et généticiens ont perdu beaucoup de temps à chercher dans les publications, les bases de

données isolées permettant de déterminer si pour chaque mutation elle avait déjà été décrite ou non. L'ambition du HVP était de répertorier pour les maladies héréditaires toutes les mutations, dans tous les gènes de toute la population et de rassembler ces données sur une plateforme commune Leiden Open Variation database (LOVD) avec un accès libre. Un nombre conséquent de bases de données spécifiques existent à travers le monde pour une même pathologie avec une description clinique ou génétique, le but d'une base de données unique est de faire confluer toutes ces données en rassemblant à la fois les praticiens dressant les phénotypes des patients et les praticiens mettant en évidence les anomalies génétiques de ces patients, soit des équipes multidisciplinaires incluant les généticiens moléculaires, les physiologistes, biochimistes et cliniciens médicaux et chirurgicaux autour d'une seule et même base. En ce sens la base de données LSDB d'OPA1 a été transférée en 2014 sur une plateforme partagée LOVD2 (40) puis dans ce travail sur la plateforme LOVD3. Cette plateforme permet d'établir de corrélations entre génotype et phénotype. Elle permet aussi, avec des comparaisons inter-espèces de pouvoir apporter un nouveau regard sur l'explication physiopathologique de certaines pathologies. Pour *OPA1* on pourrait espérer par exemple mieux comprendre la dyschromatopsie atypique présentée.

Avec le développement des techniques de séquençage haut débit type NGS (Next Generation Sequencing), des outils ont été développés pour LOVD3 pour servir de filtre à l'exome. Ils permettent ainsi d'identifier de nouveaux gènes ou d'orienter la discrimination de variant pathogène ou non (41).

Enfin par sa structuration multidisciplinaire LOVD 3 peut intégrer des données biologiques multiples et participer à des approches « OMIC ». De même il serait un outil intéressant pour les études type : « Stratégie sans à priori Genome Wide Association Studies (GWAS) » où il n'y a pas d'hypothèse à priori mais une analyse d'un très grand nombre de patients avec une étude type cas/contrôle. Dans ce type d'étude, il est nécessaire d'avoir une population la plus

importante possible pour s'affranchir de biais de calculs multiples et une base type LOVD3 permettrait de stocker et d'homogénéiser de manière fiable ces données pour obtenir des résultats.

2. Difficultés que cela implique :

La principale difficulté que cela implique est de parler un langage commun. En effet la description des variations phénotypiques est devenue un enjeu important pour pouvoir uniformiser et standardiser les données, les colliger et développer des algorithmes de big data capables de mener à des découvertes génétiques. C'est dans cette idée que l'ontologie : Human Phenotype Ontology (HPO) a été créée (38).

Chaque terme ou annotation HPO décrit une anomalie phénotypique. L'HPO est en constant développement utilisant la littérature médicale, Orphanet, DECIPHER et OMIM. HPO contient environ 11 000 termes plus de 115 000 annotations de maladies héréditaires et aussi un large panel de termes pour 4000 maladies non rares.

De nombreuses plateformes et outils utilisent HPO pour leur fonctionnement, on citera DECIPHER, Phenotips, Patient Archive, Phenopolis (38). De nombreux projets OMICs comme Euronomics ou Neuromics utilisent HPO. HPO est aussi utilisée par plusieurs plateformes d'analyses du génome (GWAS). Enfin, il sert pour différents projets comme le projet des 100000 génomes lancé en Angleterre, le Human disease Gene series (HDG) et par l'institut de recherche médicale du Royaume-Uni (UK's National Institute for Health Research) (NIHR) pour les maladies rares.

3. Travail réalisé dans le cadre de cette thèse pour le passage de LOVD2 à LOVD3 :

La base de données LSDB a été transférée sur une plateforme LOVD2 (40) en 2014. Pour ce faire, l'inclusion d'un patient reposait sur le renseignement d'items cliniques et de biologie moléculaire. Chaque case « item » était configurée pour offrir un panel de choix restreint pré-paramétré aux personnes soumettant de nouveaux cas.

Pour le passage à la nouvelle plateforme globale LOVD 3, comme nous avons pu en discuter dans le 2^{ème} paragraphe de cette 3^{ème} partie, la nécessité était de coder ces « items » avec les codes HPO.

Nous avons dans un premier temps passé en revue les codes HPO disponibles sur le site officiel du Human Variant Project :

(http://compbio.charite.de/hpweb/showterm?id=HP:0000118#id=HP_0000118) pour coder les différents items de LOVD2 ou savoir si cela nécessitait des ajustements.

L'enjeu était de « traduire » le maximum d'items avec des codes préexistants.

Pour les items sans code existant, l'objectif était, au mieux de proposer un nouveau code, ou sinon une alternative. Le but était de ne perdre aucune donnée de la base de données LOVD 2 tout en incorporant le maximum de précision avec LOVD3.

Nous allons détailler point par point les différentes réflexions nécessaires à ce travail d'importation. Dans certains cas nous avons dû soumettre de nouveaux codes HPO aux promoteurs du Human Variant Project. Ces propositions ont fait l'objet de discussions au premier congrès European Reference Network dédié à l'ophtalmologie le ERN-EYE. Ce congrès s'est tenu en octobre 2017 avec pour but la révision de la classification d'Orphanet et la révision des termes HPO.

L'acuité visuelle a fait l'objet d'une discussion particulièrement importante. Cette donnée est l'une des clés de voûte de l'examen ophtalmologique et souvent un indicateur essentiel dans

le suivi d'une pathologie ainsi que dans sa prise en charge. Elle fait partie des critères permettant de définir l'accès aux différentes aides en situations de handicap. Le meilleur moyen de coter l'acuité visuelle est d'utiliser la meilleure acuité visuelle corrigée avec la meilleure correction théoriquement possible.

Les codes HPO existants pour l'acuité visuelle sont de deux types. Le premier est quantitatif avec un code correspondant à une donnée chiffrée de l'acuité visuelle en logMAR et inclu dans la sous classe des anomalies des test d'acuité visuelle (figure 10).

Figure 10 : Hiérarchies des codes HPO pour les tests visuels normaux

L'autre est qualitative incluse dans la sous classe des déficiences visuelles (figure11).

Figure 11 : Hiérarchies des codes HPO pour les classes de déficiences visuelles

Nous avons soumis différentes approches. La première approche consistait à utiliser la classification internationale de l'OMS (figure 12) et de calquer cette classification aux codes HPO existants quantitatifs.

Category	Presenting distance visual acuity	
	Worse than:	Equal to or better than:
0 Mild or no visual impairment		6/18 3/10 (0.3) 20/70
1 Moderate visual impairment	6/18 3/10 (0.3) 20/70	6/60 1/10 (0.1) 20/200
2 Severe visual impairment	6/60 1/10 (0.1) 20/200	3/60 1/20 (0.05) 20/400
3 Blindness	3/60 1/20 (0.05) 20/400	1/60* 1/50 (0.02) 5/300 (20/1200)
4 Blindness	1/60* 1/50 (0.02) 5/300 (20/1200)	Light perception
5 Blindness	No light perception	
9	Undetermined or unspecified	
	* or counts fingers (CF) at 1 metre.	

Note: The term visual impairment in category H54 comprises category 0 for mild or no visual impairment, category 1 for moderate visual impairment, category 2 for severe visual impairment, categories 3, 4 and 5 for blindness and category 9 for unqualified visual impairment. The term "low vision" included in the previous revision has been replaced by categories 1 and 2 to avoid confusion with those requiring low vision care.

Figure 12 : Classification OMS CIM11 pour la déficience visuelle

Nous avons ainsi préconisé de redéfinir ces codes HPO avec cette classification de référence, car les définitions données à chaque code étaient floues. Dans cette optique nous avons soumis des codes intermédiaires non transposables aux codes HPO préexistants. Ainsi nous

avons proposé « faible déficit visuel » (Light visual impairment) pour des acuités entre 10/10 et 3/10. Nous avons aussi proposé de subdiviser cette large classe en 2 en tenant compte de la barrière des 5/10 faisant partie des critères pour l'autorisation à la conduite en France. Enfin nous avons proposé de subdiviser la catégorie cécité suivant les trois stades OMS : OMS 3, 4 et 5. Le résumé de cette proposition est présenté figure 13.

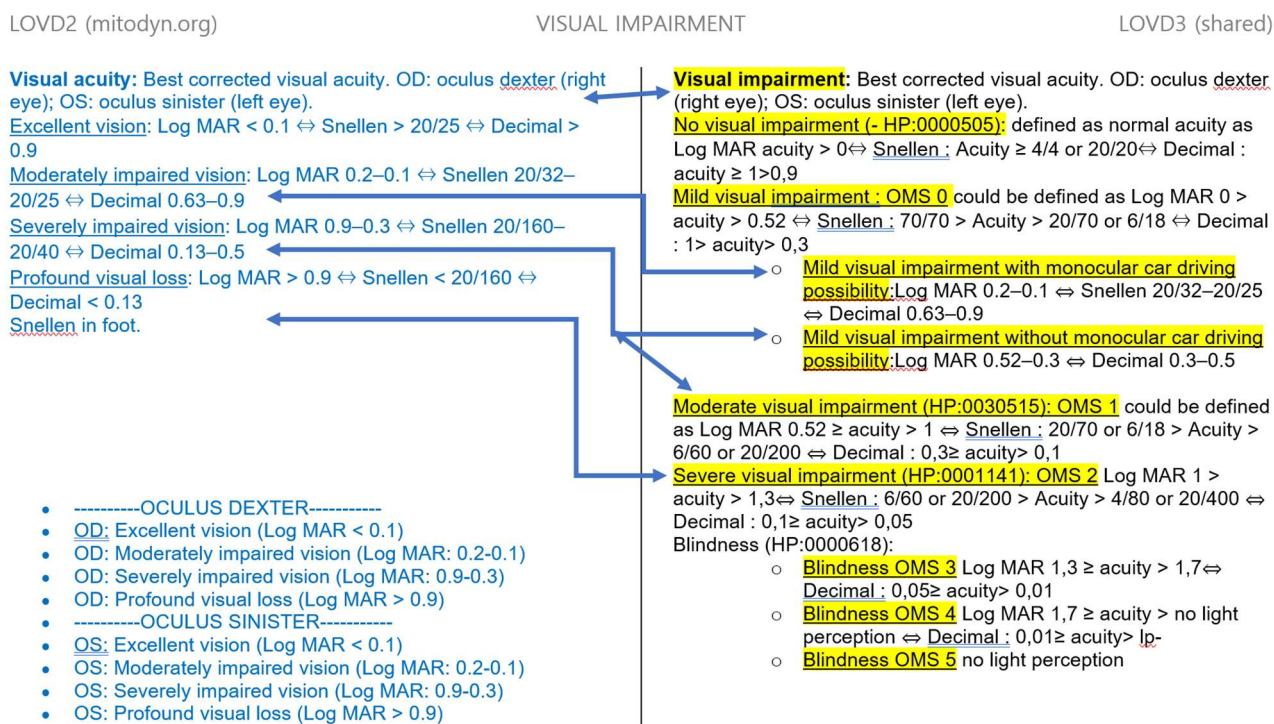


Figure 13 : Proposition de correspondance pour l'acuité visuelle entre LOVD2 et LOVD3

Cette proposition pose le problème des patients classés dans les déficients sévères (severely impaired vision) dans LOVD2 qui se retrouveraient scindés en 2 groupes dans LOVD3 (moderate visual impairment et light visual impairment without monocular car driving possibility).

On note aussi une asymétrie dans l'échelle de gravité entre LOVD2 et LOVD3 en suivant l'échelle proposée par l'OMS. Cela est dû au fait que l'échelle OMS est faite pour classer des acuités visuelles entrant dans la déficience visuelle.

La seconde approche proposée consistait à utiliser les valeurs quantitatives en logMAR. Cette approche présentait comme avantage d'être très précise et de conserver les données de chaque patient indépendamment de leur groupe et ainsi de pouvoir s'affranchir de problèmes de perte de données en cas par exemple d'étude plus précise ou de changement vers une nouvelle plateforme LOVD. De plus cette proposition permettait de conserver les données si un jour la plateforme LOVD permettait des études longitudinales des acuités dans le temps. Le problème de cette approche est la difficulté à faire émerger des caractérisations syndromiques pour un groupe de patient donné. Par exemple Moderate visuel impairment peut être caractéristique d'un type de neuropathie optique. Il serait plus compliqué toujours en exemple que seul 0,6 logMar soit caractéristique de ce même type de neuropathie optique car c'est un critère trop exclusif.

La dernière approche proposée était de combiner les deux premières, à savoir qu'un patient soit entré avec un code HPO quantitatif précis et que ce code l'intègre automatiquement dans une des classes qualitatives proposées. Cette proposition est résumée dans le tableau 1 en annexe.

Les propositions ont été discutées au ERN-EYE et par la suite par des experts référents. Les discussions sont encore en cours mais s'acheminaient vers la première approche se basant sur la classification OMS. Cependant la discussion n'étant pas encore tranchée, nous avons inclus les nouvelles données dans LOVD3 en utilisant l'approche quantitative. Ainsi au mieux nous pourrions coder à la fois de manière quantitative et qualitative, au pire d'une des manières mais sans perte de précision à postériori.

Dans le cadre des nouvelles inclusions dans l'idée d'études futures, notamment longitudinales rétrospectives, nous avons entré initialement les acuités visuelles de tous les patients de chaque œil à chaque consultation connue dans les commentaires prévus à cet

effet dans LOVD3. Malheureusement ces données « commentaires » représentaient un volume trop important de données et n'ont pas été retenues.

L'idées de scinder la déficience visuelle légère en 2 groupes suivant la possibilité de conduire ou non a aussi été refusée. Ce refus pourrait s'expliquer de plusieurs raisons. Tout d'abord car chaque pays a des règles différentes pour les critères ophtalmologiques légalisant la conduite, et ensuite car cela complexifiait les propositions.

L'évolution de la perte visuelle n'est pas codable avec les codes HPO actuels. Nous n'avons pas proposé de nouveaux codes, mais nous espérons que dans l'avenir une évolution de LOVD3 pourrait permettre des études longitudinales dans le temps.

Pour la description du nerf optique qui est fondamentale dans la description des AOD, nous avons proposé deux nouveaux codes : « temporal grey pigmentary crescent » et « peripapillary atrophy ». Ces signes cliniques ont été décrits chez les patients souffrant d'AOD (28). Par ailleurs, la pâleur temporale ou la pâleur diffuse du nerf optique avaient déjà des codes HPO existants. Pour le rapport c/d nous avons proposé de créer 2 codes HPO en plus de [0-0,3] et [0,4-1]. Cela consistait à scinder ce dernier intervalle en [0,4 ; 0,7] et [0,8-1]. Ce sujet est en cours de discussion.

Pour la vision des couleurs, des codes HPO existaient pour décrire les dyschromatopsies congénitales ou les dyschromatopsies sans axe. Nous avons proposé des codes pour décrire les anomalies acquises en suivant la classification de Verriest. Ces nouveaux codes ont été refusés car risquant de compliquer les choix pour de nouvelles entrées. De plus les anciennes entrées sur LOVD2 étaient codées avec tritanopie, protanopie, deutéranopie ou dyschromatopsie généralisée non spécifique.

Les critères cliniques additionnels comme la DMLA, la cataracte, le diabète, l'hypertension oculaire, l'ophtalmoplégie, l'atrophie optique, le ptosis, les rod-cone dystrophies avaient déjà leurs codes HPO préexistants.

Les codes HPO étaient peu développés pour décrire l'OCT RNFL ou CGL. Nous avons proposé des entrées calquant celles de LOVD2. Pour les RNFL, cela consiste à un code décrivant un amincissement dans un des quadrants : supérieur, inférieur, temporal, nasal ou de plusieurs quadrants en même temps.

Pour les cellules ganglionnaires nous avons demandé l'ajout de 2 codes, l'un indiquant une couche de cellule ganglionnaire d'épaisseur normale et l'autre d'épaisseur affinée. Enfin avec le développement de l'angio-OCT nous avons demandé d'adjoindre 2 codes décrivant cet examen comme normal ou anormal. De nouveaux codes découleraient pour l'angioOCT avec le développement de la technique.

Pour le champ visuel de nombreux codes HPO préexistaient avec entre autres : normal, scotome centrocaecal, scotome central, scotome para-central, élargissement de la tâche aveugle. Cependant nous avons proposé de rajouter un code pour déficit supéro-temporal du champ visuel car il présente un intérêt pour *OPA1*.

Pour les descriptions IRM nous avons utilisés les codent HPO préexistants.

Pour les habitudes de vie avec d'éventuelles prises de toxiques, il est difficile d'utiliser les codes HPO. En effet, on ne peut coder ces données factuelles en tant que pathologie médicale hormis pour l'alcoolisme.

De même cela était aussi difficile de coder le handicap visuel. De nombreux critères tels que le fait d'arrêter de conduire, d'y être autorisé ou non, ne peuvent être codés en terme HPO. Cependant des symptômes comme la photophobie ou l'héméralopie possédaient eux déjà des codes et nous les avons utilisés.

Enfin 14 codes existaient pour coder les potentiels évoqués visuels. Nous pourrions proposer à l'avenir pour de futures études un affinement des codes en fonction de la taille des damiers (60, 30 ou 15).

CONCLUSION :

Ce travail a permis à la base de données internationale du gène *OPA1* créée à Angers de franchir une étape supplémentaire : devenir une base de données centrale. Cette étape du projet initié en 2005 et mis à jour en 2015 permet maintenant à *OPA1* de partager une base de données commune à 22 976 autres gènes. Grâce à un langage commun, l'HPO, cette avancée permet de créer des liens à grandes échelles entre phénotype et génotype pour pouvoir décrire au mieux cette pathologie.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Dominant optic atrophy: novel OPA1 mutations and revised prevalence estimates. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1712-1712.
2. Wandell BA, Dumoulin SO, Brewer AA. Visual field maps in human cortex. *Neuron*. 25 oct 2007;56(2):366-83.
3. Alexander C, Votruba M, Pesch UE, Thiselton DL, Mayer S, Moore A, et al. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet*. oct 2000;26(2):211-5.
4. Amati-Bonneau P, Guichet A, Olichon A, Chevrollier A, Viala F, Miot S, et al. OPA1 R445H mutation in optic atrophy associated with sensorineural deafness. *Ann Neurol*. déc 2005;58(6):958-63.
5. 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*. oct 2000;26(2):207-10.
6. Kjer P, Jensen OA, Klinken L. Histopathology of eye, optic nerve and brain in a case of dominant optic atrophy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. avr 1983;61(2):300-12.
7. Bonneau D, Souied E, Gerber S, Rozet JM, D'Haens E, Journal H, et al. No evidence of genetic heterogeneity in dominant optic atrophy. *J Med Genet*. déc 1995;32(12):951-3.
8. Jonasdottir A, Eiberg H, Kjer B, Kjer P, Rosenberg T. Refinement of the dominant optic atrophy locus (OPA1) to a 1.4-cM interval on chromosome 3q28-3q29, within a 3-Mb YAC contig. *Hum Genet*. janv 1997;99(1):115-20.
9. Johnston PB, Gaster RN, Smith VC, Tripathi RC. A clinicopathologic study of autosomal dominant optic atrophy. *Am J Ophthalmol*. nov 1979;88(5):868-75.
10. Lunkes A, Hartung U, Magariño C, Rodríguez M, Palmero A, Rodríguez L, et al. Refinement of the OPA1 gene locus on chromosome 3q28-q29 to a region of 2-8 cM, in one Cuban pedigree with autosomal dominant optic atrophy type Kjer. *Am J Hum Genet*. oct 1995;57(4):968-70.
11. Eiberg H, Kjer B, Kjer P, Rosenberg T. Dominant optic atrophy (OPA1) mapped to chromosome 3q region. I. Linkage analysis. *Hum Mol Genet*. juin 1994;3(6):977-80.
12. Ferré M, Caignard A, Milea D, Leruez S, Cassereau J, Chevrollier A, et al. Improved Locus-Specific Database for OPA1 Mutations Allows Inclusion of Advanced Clinical Data. *Hum Mutat*. janv 2015;36(1):20-5.
13. Schmid SL, Frolov VA. Dynamin: functional design of a membrane fission catalyst. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:79-105.
14. Shpetner HS, Vallee RB. Identification of dynamin, a novel mechanochemical enzyme that mediates interactions between microtubules. *Cell*. 3 nov 1989;59(3):421-32.

15. Ferguson SM, De Camilli P. Dynamin, a membrane-remodelling GTPase. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 11 janv 2012;13(2):75-88.
16. Delettre C, Lenaers G, Pelloquin L, Belenguer P, Hamel CP. OPA1 (Kjer type) dominant optic atrophy: a novel mitochondrial disease. *Mol Genet Metab.* févr 2002;75(2):97-107.
17. Olichon A, Guillou E, Delettre C, Landes T, Arnauné-Pelloquin L, Emorine LJ, et al. Mitochondrial dynamics and disease, OPA1. *Biochim Biophys Acta.* juin 2006;1763(5-6):500-9.
18. Olichon A, Baricault L, Gas N, Guillou E, Valette A, Belenguer P, et al. Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome c release and apoptosis. *J Biol Chem.* 7 mars 2003;278(10):7743-6.
19. Elachouri G, Vidoni S, Zanna C, Pattyn A, Boukhaddaoui H, Gaget K, et al. OPA1 links human mitochondrial genome maintenance to mtDNA replication and distribution. *Genome Res.* janv 2011;21(1):12-20.
20. Frezza C, Cipolat S, Martins de Brito O, Micaroni M, Beznoussenko GV, Rudka T, et al. OPA1 controls apoptotic cristae remodeling independently from mitochondrial fusion. *Cell.* 14 juill 2006;126(1):177-89.
21. 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.* oct 2009;41(10):1855-65.
22. Pesch UE, Leo-Kottler B, Mayer S, Jurklics B, Kellner U, Apfelstedt-Sylla E, et al. OPA1 mutations in patients with autosomal dominant optic atrophy and evidence for semi-dominant inheritance. *Hum Mol Genet.* 15 juin 2001;10(13):1359-68.
23. Gallus GN, Cardaioli E, Rufa A, Da Pozzo P, Bianchi S, D'Eramo C, et al. Alu-element insertion in an OPA1 intron sequence associated with autosomal dominant optic atrophy. *Mol Vis.* 10 févr 2010;16:178-83.
24. Lenaers G, Hamel C, Delettre C, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:46.
25. Hoyt CS. Autosomal dominant optic atrophy. A spectrum of disability. *Ophthalmology.* mars 1980;87(3):245-51.
26. Kjer B, Eiberg H, Kjer P, Rosenberg T. Dominant optic atrophy mapped to chromosome 3q region. II. Clinical and epidemiological aspects. *Acta Ophthalmol Scand.* févr 1996;74(1):3-7.
27. Jaeger W. Diagnosis of dominant infantile optic atrophy in early childhood. *Ophthalmic Paediatr Genet.* mars 1988;9(1):7-11.
28. Votruba M, Thiselton D, Bhattacharya SS. Optic disc morphology of patients with OPA1 autosomal dominant optic atrophy. *Br J Ophthalmol.* janv 2003;87(1):48-53.
29. Nissen C, Rannack C, Sander B, Herbst K, Milea D, Larsen M, et al. Dissociation of Pupillary Post-Illumination Responses from Visual Function in Confirmed OPA1 c.983AG

and c.2708_2711delTTAG Autosomal Dominant Optic Atrophy. *Front Neurol* [Internet]. 4 févr 2015 [cité 26 avr 2017];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fneur.2015.00005/abstract>

30. Barboni P, Carbonelli M, Savini G, Foscarini B, Parisi V, Valentino ML, et al. OPA1 mutations associated with dominant optic atrophy influence optic nerve head size. *Ophthalmology*. août 2010;117(8):1547-53.
31. Barboni P, Savini G, Parisi V, Carbonelli M, La Morgia C, Maresca A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in dominant optic atrophy measurements by optical coherence tomography and correlation with age. *Ophthalmology*. oct 2011;118(10):2076-80.
32. Ito Y, Nakamura M, Yamakoshi T, Lin J, Yatsuya H, Terasaki H. Reduction of inner retinal thickness in patients with autosomal dominant optic atrophy associated with OPA1 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. sept 2007;48(9):4079-86.
33. Barboni P, Savini G, Cascavilla ML, Caporali L, Milesi J, Borrelli E, et al. Early macular retinal ganglion cell loss in dominant optic atrophy: genotype-phenotype correlation. *Am J Ophthalmol*. sept 2014;158(3):628-636.e3.
34. Bricout M, Grévent D, Lebre AS, Rio M, Desguerre I, De Lonlay P, et al. Brain imaging in mitochondrial respiratory chain deficiency: combination of brain MRI features as a useful tool for genotype/phenotype correlations. *J Med Genet*. juill 2014;51(7):429-35.
35. Elliott D, Traboulsi EI, Maumenee IH. Visual prognosis in autosomal dominant optic atrophy (Kjer type). *Am J Ophthalmol*. 15 mars 1993;115(3):360-7.
36. Ferré M, Amati-Bonneau P, Tourmen Y, Malthièry Y, Reynier P. *eOPA1*: An online database for *OPA1* mutations: *eOPA1* DATABASE. *Hum Mutat*. mai 2005;25(5):423-8.
37. Cotton RGH, Auerbach AD, Axton M, Barash CI, Berkovic SF, Brookes AJ, et al. GENETICS: The Human Variome Project. *Science*. 7 nov 2008;322(5903):861-2.
38. Köhler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, Foster E, McMurry J, Aymé S, et al. The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucleic Acids Res*. 4 janv 2017;45(D1):D865-76.
39. Kjer P. Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: a clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1959;164(Suppl 54):1-147.
40. Caignard A, Milea D, Ferre M, Leruez S. Création d'une base de données spécifiques des mutations OPA1 pour l'analyse des corrélations génotype-phénotype de l'atrophie optique dominante. 2014.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du gène OPA1 locus 3q28-29	p3
Figure 2 : Rétinographies d'un patient atteint de la mutation OPA1	p5
A. Reconstruction grand champ	
B. Agrandissement sur les papilles	
Figure 3 : Champs visuels automatisé avec scotome centrocecal, matériel Métrovision	p6
Figure 4 : Champs visuels automatisés, matériel Humphrey	p7
Figure 5 : Champs visuels Goldmann	p7
Figure 6 : Dyschromatopsie de type tritan au test 15 Hue désaturé	p8
Figure 7 : Dyschromatopsie sans axe (anarchique) au test 15 Hue désaturé	p8
Figure 8 : OCT avec analyse des RNFL	p9
Figure 9 : OCT avec analyse des cellules ganglionnaires	p9
Figure 10 : Hiérarchies des codes HPO pour les tests visuels normaux	p44
Figure 11 : Hiérarchies des codes HPO pour les classes de déficiences visuelles	p44
Figure 12 : Classification OMS CIM11 pour la déficience visuelle	p45
Figure 13 : Proposition de correspondance pour l'acuité visuelle entre LOVD2 et LOVD3	p46

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	IX
CHAPITRE 1: INTRODUCTION	1
1. Généralités	1
2. Biologie moléculaire.....	2
3. Présentation clinique	4
4. Examens complémentaires	6
5. Bases de données clinico-biologiques et nomenclature	11
CHAPITRE 2: ARTICLE	14
1. Résumé.....	15
2. Intoduction.....	16
3. Matériel et méthode.....	19
4. Résultats et discussion	23
5. Conclusion	26
CHAPITRE 3: DISCUSSION GENERALE,	40
1. Intérêt du passage à une base de données partagée.....	40
2. Difficultés que cela implique	42
3. Travail réalisé dans le cadre de cette thèse pour le passage de LOVD2 à LOVD3	43
CONCLUSION.....	50
BIBLIOGRAPHIE	51
LISTE DES FIGURES.....	54
TABLE DES MATIERES.....	55
ANNEXES.....	I

ANNEXES :

	<u>No visual impairment (- HP:0000505)</u>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030554</p> <p>name: Best corrected visual acuity 0.1 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073027</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Light visual impairment : OMS 0</u></p> <p><u>Light visual impairment with monocular car driving possibility</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030555</p> <p>name: Best corrected visual acuity 0.2 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073028</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Light visual impairment : OMS 0</u></p> <p><u>Light visual impairment with monocular car driving possibility</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030556</p> <p>name: Best corrected visual acuity 0.3 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073029</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Light visual impairment : OMS 0</u></p> <p><u>Light visual impairment without monocular car driving possibility</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030557</p> <p>name: Best corrected visual acuity 0.4 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073030</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Light visual impairment : OMS 0</u></p> <p><u>Light visual impairment without monocular car driving possibility</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030558</p> <p>name: Best corrected visual acuity 0.5 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073031</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Light visual impairment : OMS 0</u></p> <p><u>Light visual impairment without monocular car driving possibility</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030560</p> <p>name: Best corrected visual acuity 0.6 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073033</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Moderate visual impairment (HP:0030515): OMS 1</u></p>

<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030559</p> <p>name: Best corrected visual acuity 0.7 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073032</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Moderate visual impairment (HP:0030515): OMS 1</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030561</p> <p>name: Best corrected visual acuity 0.8 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073034</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Moderate visual impairment (HP:0030515): OMS 1</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030562</p> <p>name: Best corrected visual acuity 0.9 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073035</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Moderate visual impairment (HP:0030515): OMS 1</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030563</p> <p>name: Best corrected visual acuity 1.0 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073036</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Severe visual impairment (HP:0001141): OMS 2</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030564</p> <p>name: Best corrected visual acuity 1.1 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073037</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Severe visual impairment (HP:0001141): OMS 2</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030565</p> <p>name: Best corrected visual acuity 1.2 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073038</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p><u>Severe visual impairment (HP:0001141): OMS 2</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030566</p> <p>name: Best corrected visual acuity 1.3 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073039</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p>Blindness (HP:0000618)</p> <p><u>Blindness OMS 3</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030567</p> <p>name: Best corrected visual acuity 2.0 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073040</p> <p>is_a: HP:0030534 ! Abnormal best corrected visual acuity test</p>	<p>Blindness (HP:0000618)</p> <p><u>Blindness OMS 4</u></p>
<p>[Term]</p> <p>id: HP:0030568</p> <p>name: Best corrected visual acuity 3.0 LogMAR</p> <p>xref: UMLS:C4073041</p>	<p>Blindness (HP:0000618)</p>

	<u>Blindness OMS 4</u>
[Term] id: HP:0030551 name: Visual acuity light perception with projection xref: UMLS:C4073025 is_a: HP:0030532 ! Visual acuity test abnormality	Blindness (HP:0000618) <u>Blindness OMS 4</u>
[Term] id: HP:0030552 name: Visual acuity light perception without projection xref: UMLS:C4073026 is_a: HP:0030532 ! Visual acuity test abnormality	Blindness (HP:0000618) <u>Blindness OMS 4</u>
[Term] id: HP:0030553 name: Visual acuity no light perception xref: SNOMEDCT_US:63063006 xref: UMLS:C0442774 is_a: HP:0030532 ! Visual acuity test abnormality	Blindness (HP:0000618) <u>Blindness OMS 5</u>

Tableau I : Correspondance entre les codes HPO pour l'acuité visuelle suivant les différentes approches : quantitative et qualitative

Évolution de la base de données spécifique des mutations du gène *OPA1* vers un système global et centralisé

RÉSUMÉ

Les dysfonctionnements de la protéine *OPA1*, une dynamine GTPase impliquée dans la fusion mitochondriale, sont responsables d'un large spectre de troubles neurologiques ayant en commun une neuropathie optique. La base de données spécifique au locus (LSDB) dédiée à *OPA1*, publiée pour la première fois en 2005 et mise à jour en 2015, évolue vers le développement d'une base de données centrale plus fiable et plus complète, utilisant la base de données partagée de Leiden Open Source Variation Database. La base de données ainsi mise à jour comprend maintenant 532 patients : 429 avec atrophie optique dominante isolée (AOD), 16 avec AOD « plus » dont 10 avec perte auditive et 83 asymptomatiques ou non classés. Il comprend 410 variants uniques dont plus des deux tiers (264) sont considérés comme pathogènes. Les données cliniques complètes sont disponibles pour 118 patients, codées avec l'Human Phenotype Ontology (HPO) un vocabulaire standard pour décrire les anomalies phénotypiques. Selon un thésaurus international, les professionnels peuvent désormais soumettre en ligne des descriptions cliniques et moléculaires de phénotypes dus à des mutations *OPA1*, notamment des données ophtalmologiques et neurologiques détaillées. Cette évolution de la base de données *OPA1* (opa1.mitodyn.org/) vers la base de données centrale LOVD, en utilisant une nomenclature commune, permet une interopérabilité entre les données et devrait être utile pour les diagnostics moléculaires basés sur les corrélations phénotype-génotype.

Mots-clés : Atrophie optic dominant-1 : *OPA1* ; Base de données spécifique au locus : LSDB ; Base de données LOVD

The *OPA1* Database Evolves Towards Centralization and Completeness

ABSTRACT

The dysfunctions of *OPA1*, a dynamin GTPase involved in mitochondrial fusion, are responsible for a large spectrum of neurological disorders, all including optic neuropathy. The locus-specific database dedicated to *OPA1*, firstly reported in 2005 and updated in 2015, is now evolving towards the development of a more reliable and complete central variome database, using the Leiden Open-source Variation Database shared installation. The updated database now includes 532 patients : 429 with isolated dominant optic atrophy (DOA), 16 with DOA "plus" including 10 harboring hearing loss and 83 asymptomatic or unclassified. It comprises 410 unique variants of which more than two third (264) are considered pathogenic. Full clinical data are available for 118 patients and described, using the reference Human Phenotype Ontology, a standard vocabulary for referencing phenotypic abnormalities. External contributors may now make online submissions of clinical and molecular descriptions of phenotypes related to *OPA1* mutations, including detailed ophthalmological and neurological data, according to an international thesaurus. This evolution of the *OPA1* database (opa1.mitodyn.org/) towards the LOVD central database, using unified nomenclature, warrants its interoperability with other databases and should prove useful for molecular diagnoses based on gene panel sequencing, large-scale mutation statistics, and genotype-phenotype correlations.

Keywords : dominant optic atrophy-1 : *OPA1* ; locus-specific database : LSDB ; LOVD database