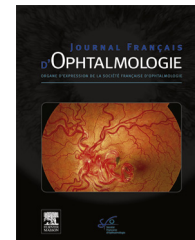




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Les neuropathies optiques héréditaires : du signe clinique au diagnostic



Hereditary optic neuropathies: From clinical signs to diagnosis

I. Meunier^{a,*}, G. Lenaers^b, C. Hamel^{a,b},
S. Defoort-Dhellemmes^c

^a Centre national de référence maladies rares, affections sensorielles génétiques, service d'ophtalmologie, hôpital Gui-de-Chauliac, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^b Unité Inserm 1051, hôpital Saint-Éloi, institut des neurosciences de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34091 Montpellier cedex 5, France

^c Service d'exploration de la vision et neuro-ophtalmologie, hôpital Robert-Salengro, rue Émile-Laine, 59037 Lille, France

Reçu le 14 février 2013 ; accepté le 17 mai 2013
Disponible sur Internet le 23 octobre 2013

MOTS CLÉS

Atrophie optique dominante ;
Neuropathie optique de Leber ;
OPA1 ;
ADN mitochondrial ;
Syndrome de Wolfram ;
Télangiectasies papillaires

Résumé Les atrophies optiques héréditaires sont à évoquer devant toute atteinte du nerf optique et toute pathologie systémique comportant une atrophie optique, y compris en l'absence d'histoire familiale. On peut opposer dans leurs formes typiques non syndromiques : l'atrophie optique dominante avec une baisse d'acuité visuelle insidieuse, bilatérale, peu évolutive et une pâleur de la partie temporale de la papille, à la neuropathie optique de Leber avec une baisse d'acuité visuelle brutale sévère initialement unilatérale puis une bilatéralisation en quelques semaines et une papille hyperhémée à la phase aiguë. L'approche diagnostique dépend principalement de la notion ou non d'histoire familiale. Son absence impose d'éliminer une cause toxique, inflammatoire, néonatale, traumatique ou tumorale avec une imagerie orbitaire et cérébrale. Les atrophies optiques récessives, plus rares et plus sévères, apparaissent souvent liées à un syndrome de Wolfram (surdité, diabète sucré et insipide). Les traitements sont limités, il est recommandé d'arrêter l'alcool et le tabac. La cyclosporine prise au décours immédiat de la baisse d'acuité visuelle du premier œil est en cours d'évaluation dans la neuropathie optique de Leber.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : isabelannemeunier@yahoo.fr, i.meunier@chu-montp.fr (I. Meunier).

KEYWORDS

Dominant optic atrophy;
 Leber's optic atrophy;
OPA1;
 Mitochondrial DNA;
 Wolfram syndrome;
 Optic nerve head telangiectasias

Summary Inherited optic atrophy must be considered when working up any optic nerve involvement and any systemic disease with signs of optic atrophy, even with a negative family history. There are two classical forms: dominant optic atrophy, characterized by insidious, bilateral, slowly progressive visual loss and temporal disc pallor, and Leber's optic atrophy, characterized by acute loss of central vision followed by the same event in the fellow eye within a few weeks to months, with disc hyperemia in the acute phase. Family history is critical for diagnosis. In the absence of family history, the clinician must rule out an identifiable acquired cause, i.e. toxic, inflammatory, perinatal injury, traumatic or tumoral, with orbital and brain imaging (MRI). Recessive optic atrophies are more rare and more severe and occur as part of multisystemic disorders, particularly Wolfram syndrome (diabetes mellitus, diabetes insipidus, and hearing loss). Effective treatments are limited; alcohol and smoking should be avoided. A cyclosporine trial (taken immediately upon visual loss in the first eye) is in progress in Leber's optic atrophy to prevent involvement of the fellow eye.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Les neuropathies optiques héréditaires correspondent à une dégénérescence des fibres ganglionnaires par insuffisance de la machinerie mitochondriale (usine d'ATP). L'anomalie génétique peut concerner l'ADN mitochondrial (ADNmt) hérité de la mère (neuropathie optique de Leber [NOL]) ou l'ADN nucléaire. En effet, la majeure partie des protéines mitochondriales (99%) sont codées par le génome nucléaire (relation endosymbiotique entre la mitochondrie et la cellule « hôte », Fig. 1).

Les neuropathies optiques héréditaires sont rares (1/10 000). L'atrophie optique dominante (non syndromique) et la neuropathie optique de Leber (non syndromique) sont les deux principales entités avec une prévalence respective de 1/25 000 (1/12 000 au Danemark)

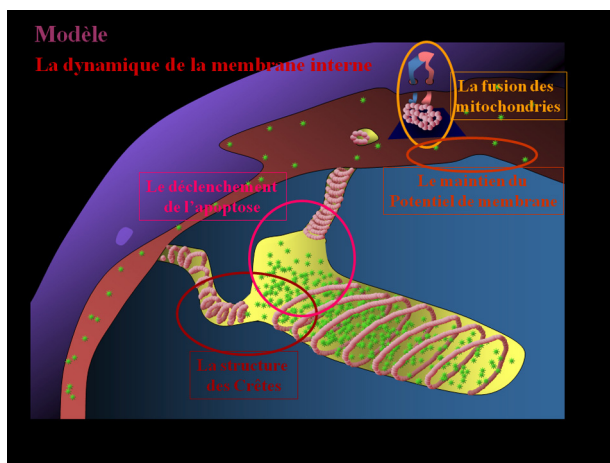


Figure 1. La mitochondrie a un rôle primordial dans la production de l'ATP nécessaire au déroulement des fonctions de la « cellule hôte ». Le gène *OPA1* est porté par l'ADN nucléaire (chromosome 3) et code une protéine membranaire intramitochondriale (éléments roses). En cas de mutation dans *OPA1*, on note une augmentation de la susceptibilité à l'apoptose, une fragmentation des mitochondries, une désorganisation des crêtes mitochondriales et une diminution des capacités respiratoires, voire une altération du génome mitochondrial (accumulation anormale de délétions).

et de 1/30 000 [1–4]. Dans les formes liées à l'ADN nucléaire, la transmission reste le plus souvent dominante. Ainsi, dans le centre de référence maladies rares sur les 127 familles suivies [5], la transmission est le plus souvent autosomique dominante (51% des cas), plus rarement récessive (33% de cas simplex ou multiplex), exceptionnellement récessive liée à l'X. Les neuropathies optiques de Leber concernent 16% des familles vues dans le centre [5].

Ces pathologies sont à évoquer même en l'absence d'histoire familiale compte tenu des variations de pénétrance et d'expressivité. Des patients porteurs de mutations peuvent être et rester asymptomatiques (trois patients sur dix dans les AOD, neuf femmes sur dix dans les NOL) [1–4]. Cela explique les difficultés de diagnostic et de conseil génétique. Au-delà de ces aspects, les neuropathies optiques sont à appréhender comme des pathologies mitochondriales « systémiques » avec une expression clinique du déficit mitochondrial très variable en fonction de chaque tissu, organe ou patient.

Atrophie optique dominante (OMIM 605290)**Signes cliniques**

L'atrophie optique dominante de Kjer est une neuropathie bilatérale et symétrique [6]. La baisse d'acuité est variable, le plus souvent modérée. Elle est généralement passée inaperçue dans l'enfance et révélée à l'adolescence. Les patients disent souvent avoir toujours eu un même niveau de vision jusqu'à la perception d'une aggravation qui les amènent à consulter. L'acuité visuelle comparable aux deux yeux en l'absence d'amblyopie unilatérale est isolée, le patient ne mentionnant que très rarement des anomalies du champ visuel ou de la vision des couleurs. Il n'y a pas de photophobie. Une acuité visuelle de 10/10^e n'exclut pas le diagnostic d'atrophie optique dominante. Le réflexe photomoteur est normal. L'examen du fond d'œil est sans particularité, excepté la pâleur temporale de la papille (Fig. 2). La tension oculaire est normale et le reflet fovéolaire est présent.

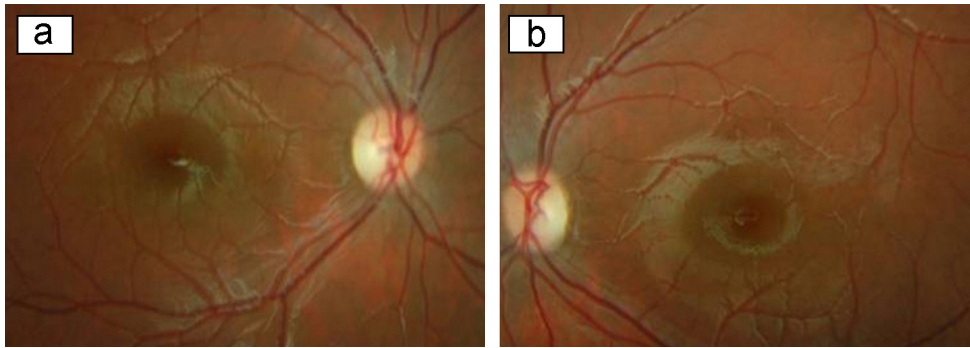


Figure 2. Pâleur caractéristique du secteur temporal de la papille. La présence d'une pâleur bilatérale est un élément cardinal du diagnostic d'une atrophie optique dominante au cours de l'enquête familiale. a : œil droit ; b : œil gauche.

Examens paracliniques

La vision des couleurs peut être altérée avec une dyschromatopsie « paradoxale ». La dyschromatopsie n'est pas d'axe protan comme dans les neuropathies (axe vertical, vert/rouge) mais d'axe tritan (axe horizontal, bleu/jaune) comme dans les maculopathies (Fig. 3). Le champ visuel peut être normal, sans diminution de la sensibilité rétinienne. On retrouve, sinon, un scotome central ou cæco-central (Fig. 3). Les clichés couleur permettent de documenter la pâleur bilatérale et symétrique de la partie temporale de la papille. Un déficit fasciculaire est rarement visible sur le cliché en lumière bleue. En tomographie par cohérence optique (OCT), l'amincissement de la couche des

fibres visuelles est bilatéral, précoce et symétrique. Il prédomine très souvent dans le secteur temporal (Fig. 4) et peut concerner tous les quadrants. Le cliché en autofluorescence est utile pour confirmer l'absence d'atteinte maculaire : une dystrophie des cônes pouvant débiter par une pâleur de la partie temporale de la papille (dégénérescence du faisceau interpapillomaculaire suite à la perte des cônes maculaires, Fig. 5).

Origine génétique de la neuropathie.

L'association d'une pâleur papillaire, d'une dyschromatopsie tritan et d'une histoire familiale est très en faveur d'une AOD. Devant ce tableau clinique et en l'absence

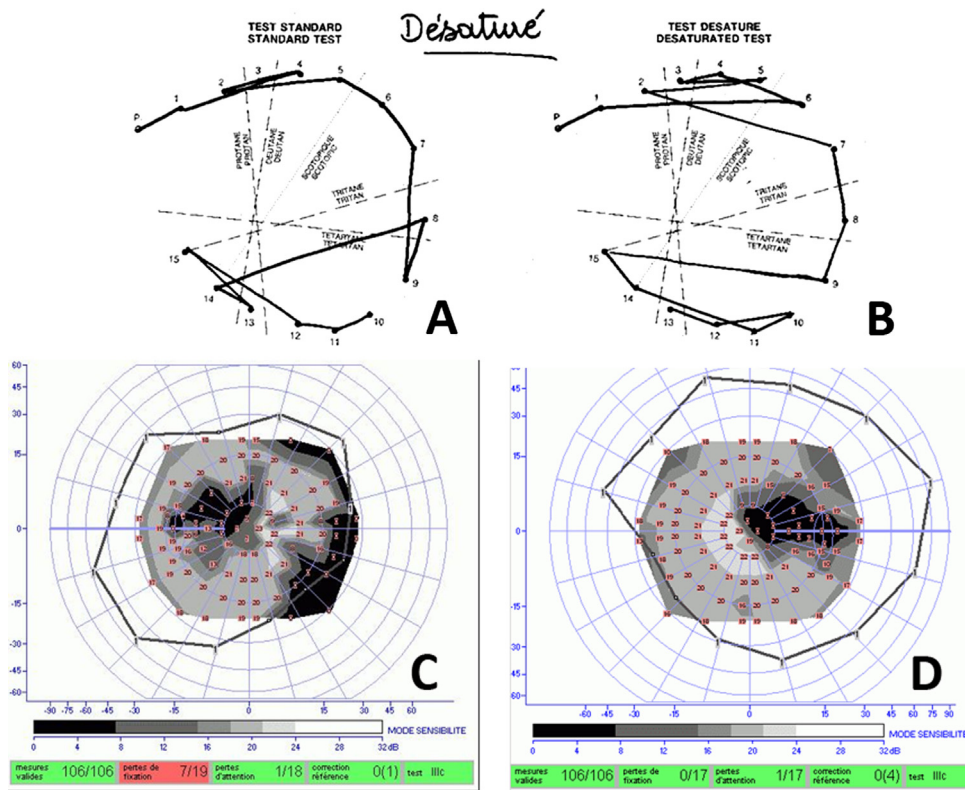


Figure 3. Champ visuel mixte, représentation en sensibilité. Scotome cæco-central bilatéral et dyschromatopsie d'axe tritan, évocateurs d'une atrophie optique dominante. a, b : vision des couleurs œil droit et œil gauche ; c, d : champ visuel automatisé œil droit et œil gauche.

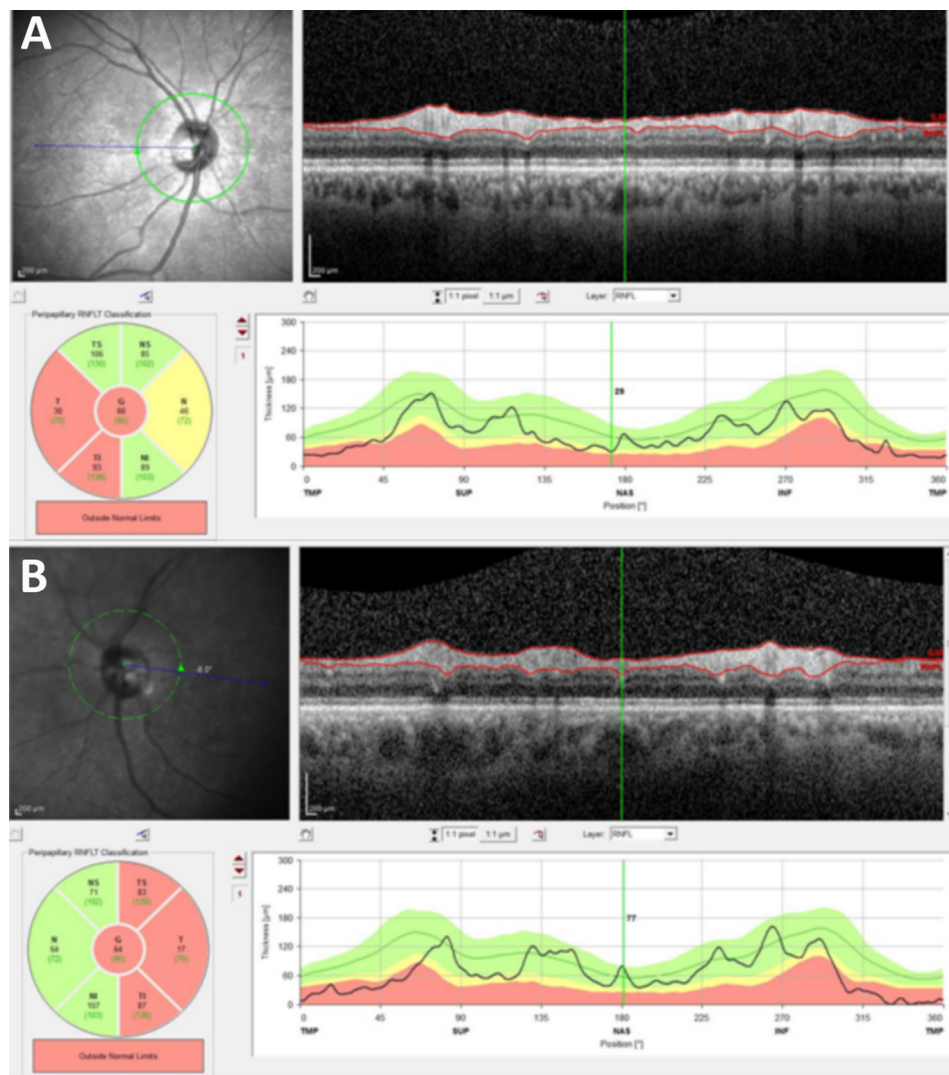


Figure 4. Amincissement bilatéral précoce de l'épaisseur des fibres visuelles dans le secteur temporal dans le cas d'une atrophie optique dominante avec une acuité de 8/10^e aux deux yeux. Tomographie en cohérence optique, a : œil droit, b : œil gauche.

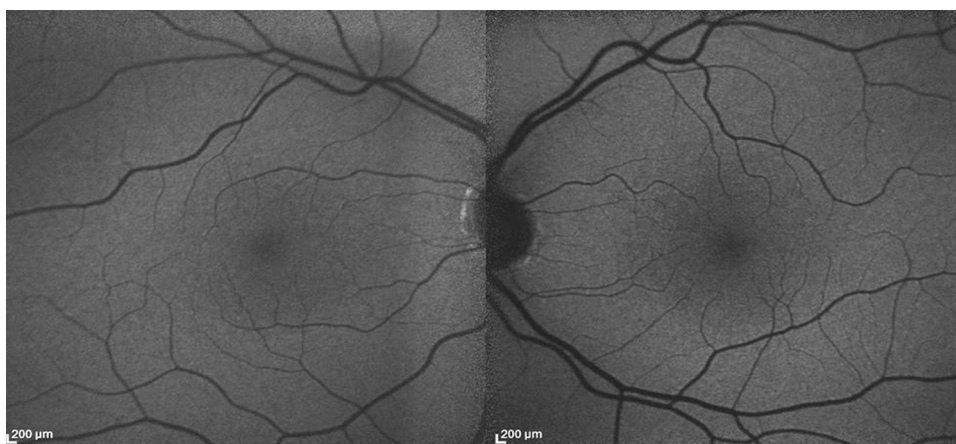


Figure 5. Autofluorescence maculaire strictement normale. Rappelons qu'une maculopathie peut être minime au fond d'œil mais avoir déjà causé la pâleur temporelle de la papille.

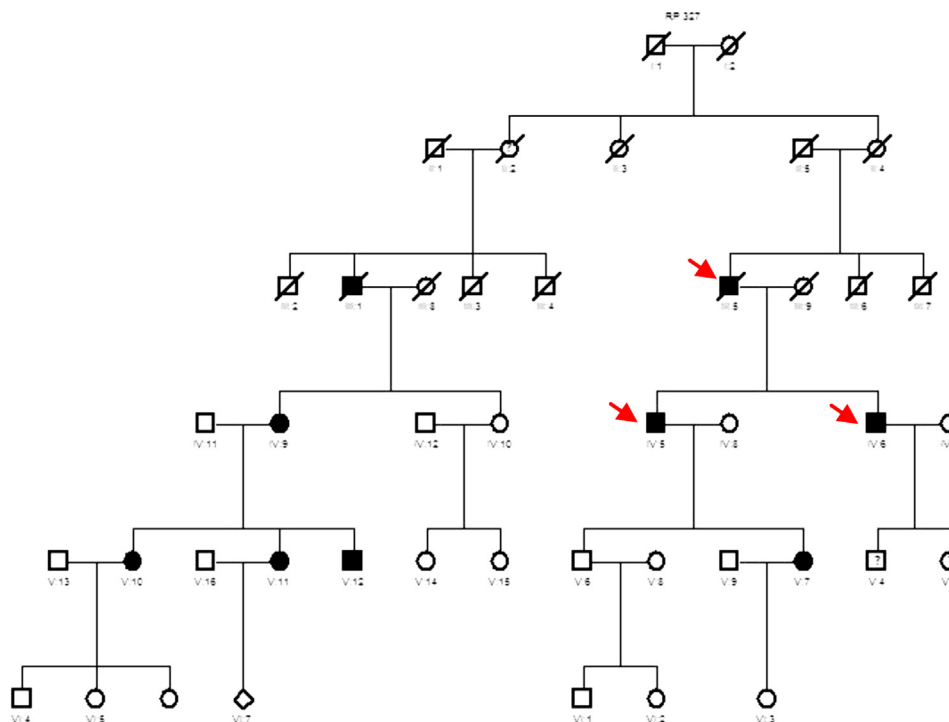


Figure 6. Arbre généalogique en faveur d'une transmission autosomique dominante. Une hérédité liée à l'X est exclue de par la transmission d'un père à deux fils (flèches).

d'autres causes (glaucome, toxiques, compressives, inflammatoires), l'hypothèse génétique est suspectée. Sur la base de l'interrogatoire, un arbre généalogique est établi (Fig. 6). On recherchera la notion de baisse d'acuité visuelle bilatérale ou de neuropathie symétrique, lentement évolutive chez les ascendants et un cas de transmission père-fils, excluant une transmission mitochondriale ou liée à l'X. Une atrophie optique récessive est possible si un frère ou une sœur a également une neuropathie bilatérale symétrique, sans qu'un autre ascendant ou descendant soit atteint.

Le gène *OPA1* est le principal gène des AOD [7,8]. L'étude génétique est obligatoire quels que soient les résultats des examens (acuité visuelle, vision des couleurs, champ visuel, aspect de la papille, épaisseur des fibres visuelles) puisque trois porteurs d'une mutation *OPA1* sur dix sont asymptomatiques [9,10] (acuité visuelle, vision des couleurs, champ visuel, aspect de la papille et épaisseur des fibres visuelles strictement normaux). Il est impossible de prédire la sévérité de l'atteinte pour les descendants d'un sujet atteint compte tenu des variations intrafamiliales et interfamiliales pour une même mutation du gène *OPA1* (Fig. 7 et 8). Compte tenu du mode de transmission, un sujet dont un parent a une atrophie optique dominante, a un risque sur deux d'avoir la mutation et de pouvoir la transmettre à son tour à ses enfants avec la même probabilité de 50%.

Les autres gènes responsables d'atrophie optique dominante ou récessive sont résumés dans les Tableaux 1 et 2. L'absence de mutations dans les gènes connus d'atrophie optique ne permet pas d'exclure une cause génétique, mais conduit à rechercher à nouveau des causes autres notamment toxiques et à réaliser une imagerie cérébrale et un bilan électrophysiologique, si ceux-ci n'ont pas été réalisés d'emblée.

Absence d'histoire familiale prouvée

L'IRM cérébrale et orbitaire est indiquée pour éliminer un processus compressif (céphalées, scotome cæco-central) ou des lésions démyélinisantes. La réalisation d'un bilan électrophysiologique avec ERG global, ERG pattern ou multifocal et des PEV permet d'orienter soit vers une maculopathie

Tableau 1 Formes syndromiques des atrophies optiques dominantes liées à des mutations dans le gène principal *OPA1*.

Pathologies associées à <i>OPA1</i>	Signes cliniques
Syndrome d'atrophie optique dominante « plus »	Atrophie optique bilatérale Surdité de perception Ataxie cérébelleuse Polyneuropathie sensitivo-motrice
Atrophie optique dominante et neuropathie périphérique	Atrophie optique bilatérale Polyneuropathie sensitivo-motrice
Atrophie optique dominante et signes évoquant une sclérose en plaques	Atrophie optique bilatérale Hypersignaux substance blanche et moelle épinière Liquide céphalo-rachidien : bande oligoclonale

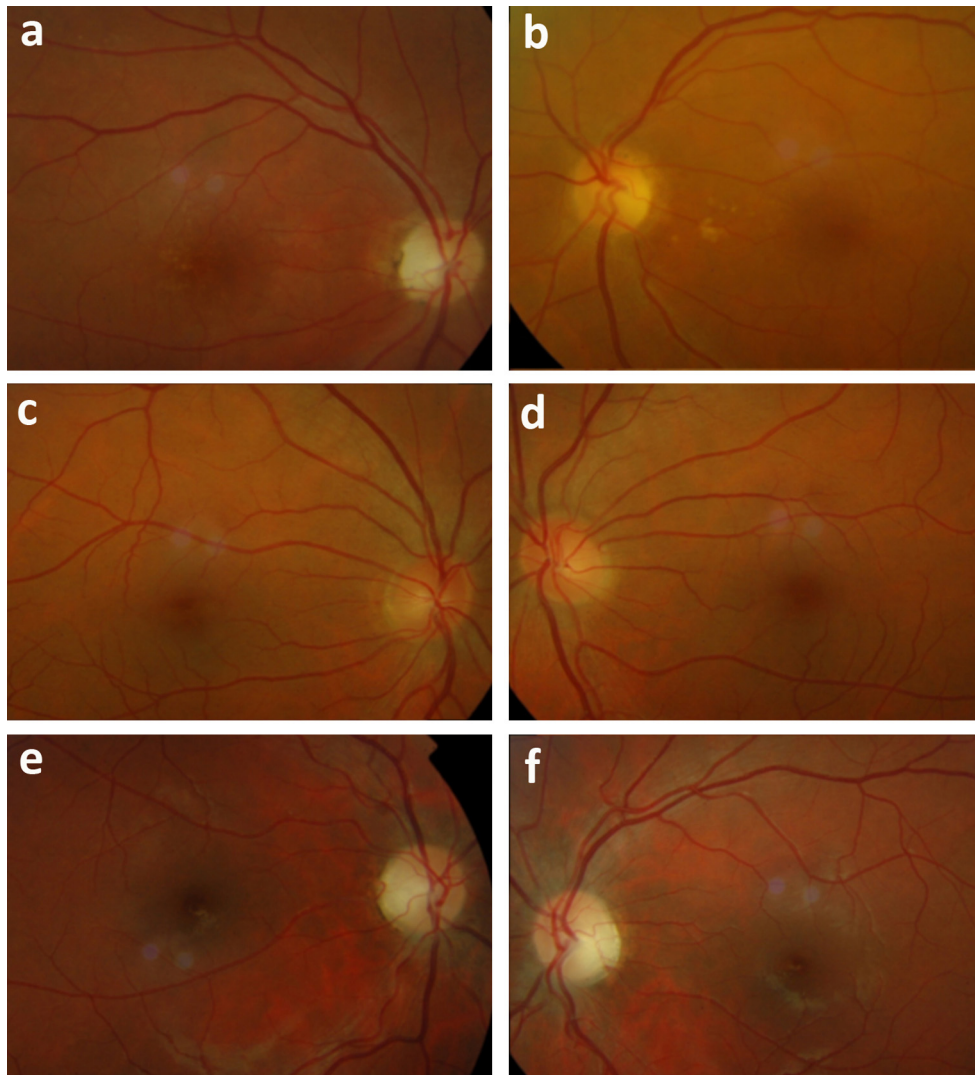


Figure 7. Atrophie optique dominante avec une mutation dans le gène *OPA1*. Index (a, b). Fils de l'index asymptotique (c, d) : la papille est normale, ainsi que le champ visuel et l'analyse OCT des fibres visuelles (Fig. 8). Le patient pourrait être considéré comme non atteint. Cependant, sa fille (e, f) a une pâleur papillaire bilatérale. Cela prouve que le fils de l'index, bien qu'asymptomatique, est porteur de la mutation qu'il a hérité de sa mère symptomatique et transmise à sa fille symptomatique.

Tableau 2 Neuropathies optiques, modes de transmission et gènes. Les formes récessives sont rares et sévères et feront rechercher un syndrome de Wolfram. Les formes liées à l'X sont rarissimes.

Neuropathies optiques	Gènes ou loci
Transmission autosomique dominante	<i>OPA1</i> <i>OPA3</i> (cataracte) <i>OPA4</i> , <i>OPA5</i> et <i>OPA8</i>
Transmission récessive	<i>WFS1</i> Syndrome de Wolfram <i>OPA3</i> <i>OPA6</i> <i>TMEM126A</i> (<i>OPA7</i>)
Transmission liée à l'X	<i>OPA2</i>

débutante soit de confirmer l'atteinte du nerf optique. Du fait de la variation importante de la sévérité des atrophies optiques au sein même d'une famille, de l'existence de néo-mutations ou de transmission récessive, l'origine génétique ne peut être aisément écartée, et devra s'appuyer sur une démarche de criblage des gènes connus.

Évolution

L'AOD est une neuropathie peu évolutive [1,11]. L'acuité visuelle diminue de façon insidieuse dans la petite enfance (6–10 ans). Puis, elle reste longtemps stable pour diminuer modérément chez le sujet âgé.

Formes atypiques

Les atrophies optiques dominantes sont parfois rapidement évolutives. Cela est le cas de la forme exceptionnelle du petit enfant (moins de dix ans) associant une acuité visuelle

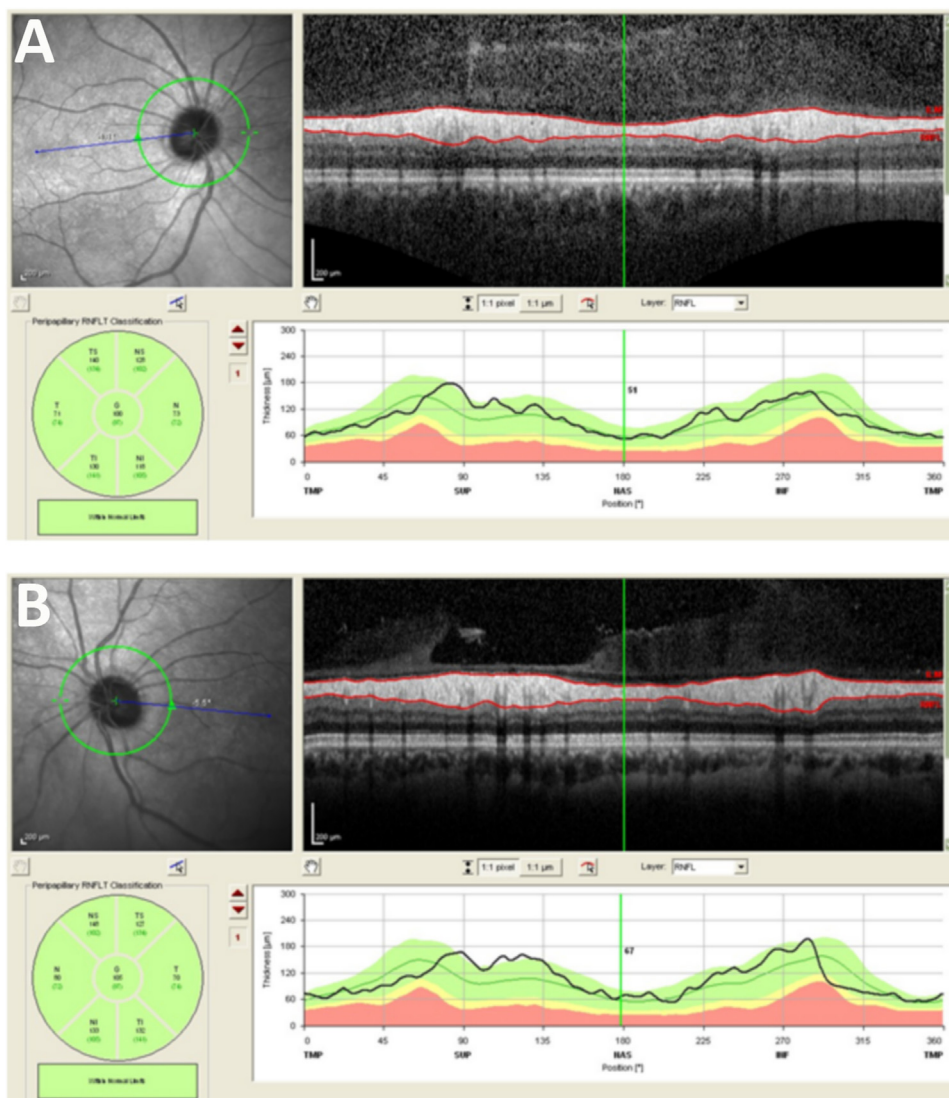


Figure 8. La normalité de l'épaisseur des fibres visuelles ne permet pas de dire que le patient n'a pas une mutation dans le gène principal *OPA1*. Tomographie en cohérence optique, a : œil droit ; b : œil gauche.

basse bilatérale et symétrique (moins de $1/10^6$) et un nystagmus [12].

L'absence de mutation ponctuelle dans le gène *OPA1* n'exclut pas le diagnostic d'atrophie optique dominante: il peut s'agir de délétions exoniques (rares, un cas dans le centre de référence [13]) qui ne sont pas détectables par les techniques de séquençage classique, ou de mutations dans d'autres gènes connus ou inconnus (*OPA3* atrophie optique dominante avec cataracte, ou *OPA4*, ou *OPA5*).

Formes AODplus

Dans les AOD, l'atteinte oculaire est le plus souvent isolée. Cependant, dans 15% des cas, un déficit auditif bilatéral modéré (audiogramme et évaluation des capacités de compréhension auditive des mots) est retrouvé, ainsi que des signes discrets d'ataxie cérébelleuse (examen neurologique) chez 5% des cas [14,15]. De plus, l'IRM cérébrale fonctionnelle est fréquemment anormale (50%) malgré un

examen neurologique normal [14]. Certaines mutations particulières du gène *OPA1* sont connues pour induire systématiquement des formes AODplus avec toutefois une grande variabilité des manifestations oculaires et extra-oculaires au sein d'une même famille (Tableau 1). Certains membres auront une forme syndromique, d'autres une forme oculaire apparemment isolée [14]. Par ailleurs, il faut rechercher une mutation du gène *WFS1* (responsable du syndrome de Wolfram récessif) face à une clinique associant AOD et surdité neurosensorielle, après avoir exclu une mutation dans *OPA1* [16,17]. Enfin, les mutations dans le gène *OPA3* induisent une AOD associée à une cataracte sous capsulaire postérieure [18].

Diagnostics différentiels

Les neuropathies optiques bilatérales et symétriques sont le plus souvent d'origine toxique ou compressive (inflammation ou tumeur). Donc, devant un patient avec une baisse d'acuité visuelle bilatérale symétrique associée à un

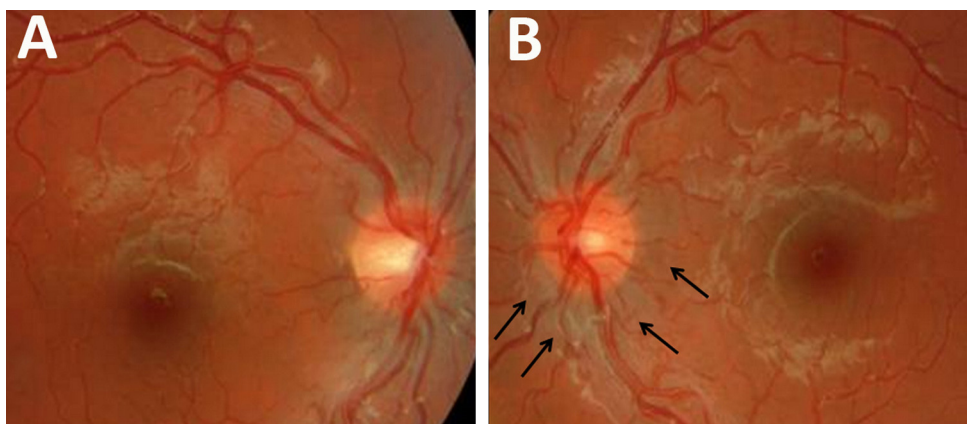


Figure 9. Neuropathie optique de Leber. Garçon âgé de dix ans avec une baisse d'acuité visuelle de l'œil droit, 1/10^e OD et 10/10^e OG. Hyperhémie papillaire et épaissement de la rétine péripapillaire des deux côtés (flèches). Les bords de la papille sont nets aux deux yeux. Il n'y a pas de nodules cotonneux, d'exsudats, d'hémorragies ou de signes de vascularites. Le reflet maculaire est normal aux deux yeux. a : œil droit ; b : œil gauche.

scotome central ou cæco-central (sans antécédent familial, sans dyschromatopsie d'axe jaune bleu), on recherchera :

- une compression tumorale des deux nerfs optiques : rare méningiome en rail, femmes âgées ou tumeurs du chiasma (champ visuel et imagerie) ;
- une neuropathie toxique (alcool, tabac, antituberculeux) ou carencielle : bilan hépatique, une électrophorèse des protéines plasmatiques, un dosage de la vitamine B12 et des folates sériques et PEV flashes (des PEV déstructurés en faveur d'une cause toxique) ;
- une neuropathie (ou chiasmatite) inflammatoire, notamment une neurosarcoïdose (radiographies des poumons, IRM cérébrale) ;
- une neuropathie infectieuse (sérologie de Lyme et syphilis) ;
- une dystrophie des cônes (OCT, ERG champ total ou ERG multifocal) ;
- une anoxie périnatale est un diagnostic d'élimination, l'atteinte étant souvent sévère et non évolutive.

Toutefois, chez l'adulte, une neuropathie toxique peut s'intriquer à une atrophie optique dominante.

Aspects thérapeutiques

Il est conseillé aux patients d'éviter de fumer, de consommer de l'alcool et tout médicament pouvant altérer la physiologie mitochondriale [19].

Neuropathie optique de Leber (OMIM 535000)

La neuropathie optique de Leber [20] est liée à une mutation de l'ADNmt hérité de la mère. Un homme atteint ne transmet donc jamais la mutation, en revanche la mère la transmet à l'ensemble de sa descendance.

La NOL est soit isolée et prédominante, soit syndromique. Les manifestations extra-oculaires (neurologiques, musculaires, anomalies de la conduction cardiaque) sont de sévérité variable [21]. Dans la majorité des cas, toutes les copies cellulaires de l'ADNmt présentent la mutation

causale, une situation qualifiée d'homoplasmie. Plus rarement, dans 14% des cas, les copies mutées cohabitent avec des versions sauvages de l'ADNmt, une situation qualifiée d'hétéroplasmie. Cette hétéroplasmie est variable selon les tissus et peut impacter la sévérité de l'atteinte oculaire et favoriser une récupération. Cela étant, un homme sur deux et une femme sur six porteurs d'une mutation homoplasmique développeront la maladie [22]. Cette différence semble attribuée à deux loci situés sur le chromosome X, pour lesquels les bases moléculaires n'ont pas encore été établies [23]. De plus, le tableau clinique peut être différent en fonction du sexe. Il sera généralement d'apparition brutale à un œil chez l'homme jeune (moins de 40 ans) avec une bilatéralisation en quelques semaines voire mois. Chez la femme et chez l'enfant de moins de dix ans, l'atteinte est plus fréquemment bilatérale et de ce fait trompeuse en termes de diagnostic [24].

Signes cliniques

La baisse d'acuité visuelle est brutale, unilatérale et indolore [25–28]. Le réflexe photomoteur est conservé. La papille du côté de la baisse d'acuité visuelle est normale dans 20% des cas mimant une névrite optique rétrobulbaire, ou hyperhémie avec des télangiectasies et un épaissement de la rétine péripapillaire mimant un œdème de la papille (Fig. 9 et 10). Les télangiectasies papillaires uni- ou bilatérales sont fortement évocatrices d'une NOL. La papille peut aussi être pâle et atrophique si le patient est vu plusieurs mois après l'épisode de baisse d'acuité visuelle. À l'œil adelphe, la papille est normale ou hyperhémée avec des télangiectasies et un épaissement de la rétine péripapillaire (phase pré-symptomatique). Dans un délai variable moyen de six à huit semaines, la même séquence survient sur le second œil (Fig. 11). La baisse d'acuité visuelle peut sembler bilatérale pour le patient si l'intervalle est très court entre l'atteinte premier–second œil.

Examens paracliniques

La dyschromatopsie est sévère, sans axe précis sur l'œil où l'acuité visuelle est diminuée (Fig. 12). On retrouve parfois

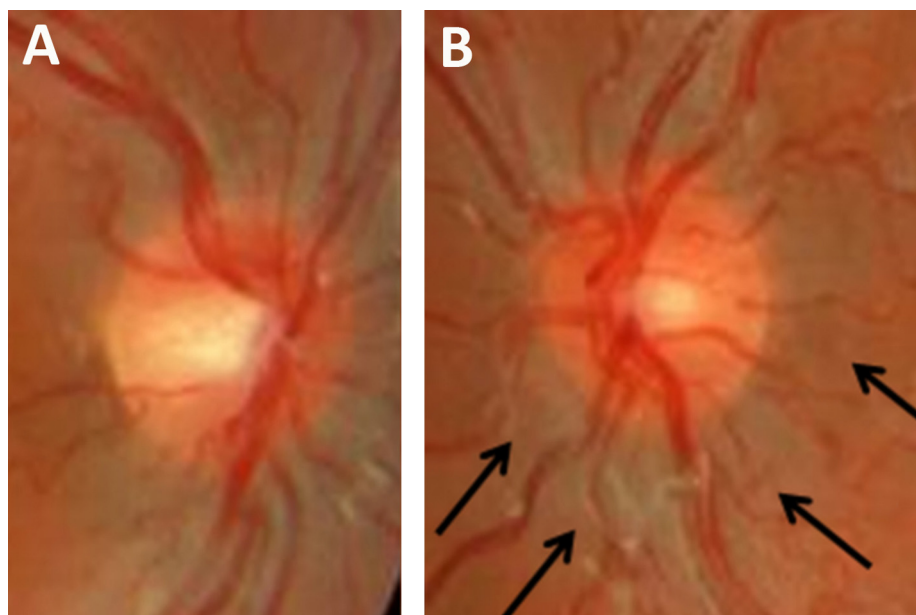


Figure 10. Agrandissement de la Fig. 9 centré sur les papilles. a : œil droit ; b : œil gauche.

une dyschromatopsie d'axe protan (axe rouge–vert) sur le meilleur œil orientant vers une neuropathie. L'atteinte du champ visuel est asymétrique avec un vaste scotome cæco-central du côté de la baisse d'acuité visuelle. Le champ visuel de l'œil adelphe est normal ou également altéré (Fig. 12). L'épaisseur des fibres visuelles est augmentée ou normale sur l'œil atteint (Fig. 13). Au stade atrophique, l'épaisseur des fibres visuelles est effondrée quel que soit le secteur considéré (Fig. 14). Les PEV flashes indiqués pour vérifier l'absence d'allongement des temps de latence (diagnostic différentiel avec une neuropathie optique inflammatoire démyélinisante) sont déstructurés. Les PEV damier sont altérés au prorata de l'acuité visuelle (Fig. 15). Un électrocardiogramme est indiqué puisqu'il existe jusqu'à 8% de Wolf Parkinson White qui peuvent se compliquer de mort subite par fibrillations ventriculaires. La stratégie des autres examens est influencée en partie par l'existence ou non d'une histoire familiale et par la séquence clinique conforme aux descriptions précédentes.

Histoire familiale positive

Les résultats génétiques étant longs à obtenir, l'IRM est souvent réalisée lors du premier examen, devant une baisse d'acuité visuelle brutale et unilatérale, afin d'éliminer un processus compressif ou infiltrant ou une affection démyélinisante. Son indication peut être discutée si le sujet a une histoire familiale et des télangiectasies papillaires.

Absence d'histoire familiale connue

Cette hypothèse n'exclut pas la possibilité d'une NOL où une histoire familiale n'est retrouvée que dans 40% des cas. Quel que soit le mode de présentation, l'IRM cérébrale et orbitaire est incontournable. Elle peut être trompeuse en retrouvant un nerf optique large et des anomalies de signal de la substance blanche, simulant une sclérose en plaques (Leber+). Le diagnostic de NOL est aussi à considérer après avoir recherché une cause inflammatoire (sclérose en plaques, maladie de Devic, sarcoïdose, lupus), infectieuse



Figure 11. Neuropathie optique de Leber. Garçon âgé de 16 ans. État de cécité légale (1/20^e ODG). Le second œil a été touché deux ans après le premier œil. Les papilles sont symétriques, blanches, atrophiques et non excavées. a : œil droit ; b : œil gauche.

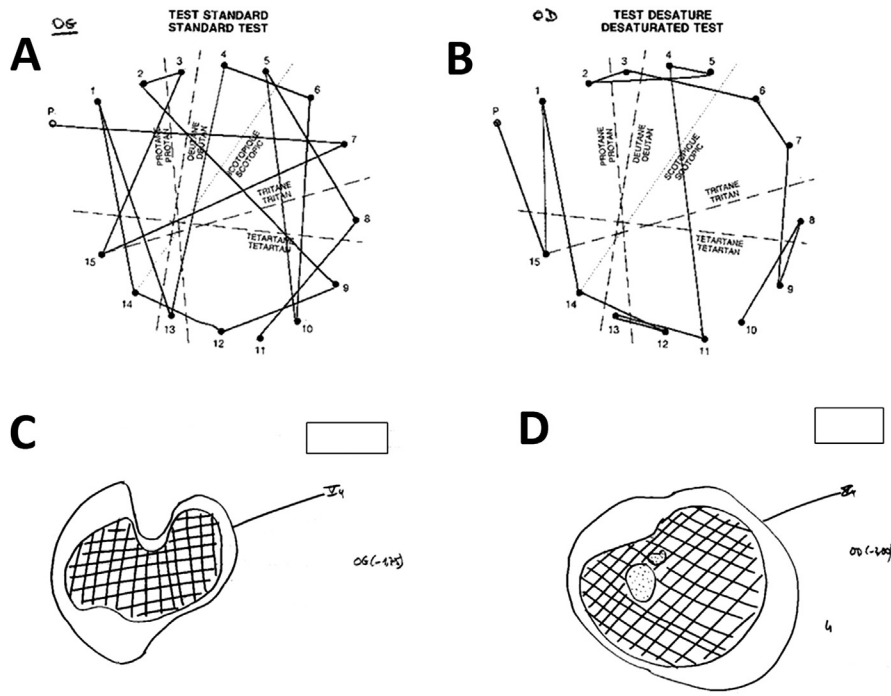


Figure 12. Neuropathie optique de Leber. Dyschromatopsie sévère sans axe œil gauche, d'axe protan œil droit. Vaste scotome central bilatéral. a, b : vision des couleurs œil droit et œil gauche ; c, d : périmétrie manuelle œil droit et œil gauche.

(syphilis, maladie de Lyme, VIH, CMV), toxique (alcool), carencielle ou néoplasique.

Étude génétique

Les NOL sont liées dans plus de 95% des cas à une des trois mutations primaires de l'ADNmt : m.3460G>A dans le

gène *ND1*, m.11778G>A dans *ND4* et m.14484T>C dans *ND6* [27,28]. L'analyse génétique est inutile chez les enfants d'un homme atteint car il n'y a pas de transmission de l'ADNmt par les hommes, ainsi que chez les enfants d'une mère homoplasmique pour la mutation causale, dont la transmission est systématique. En l'absence de l'une de ces trois mutations primaires, le séquençage complet du génome

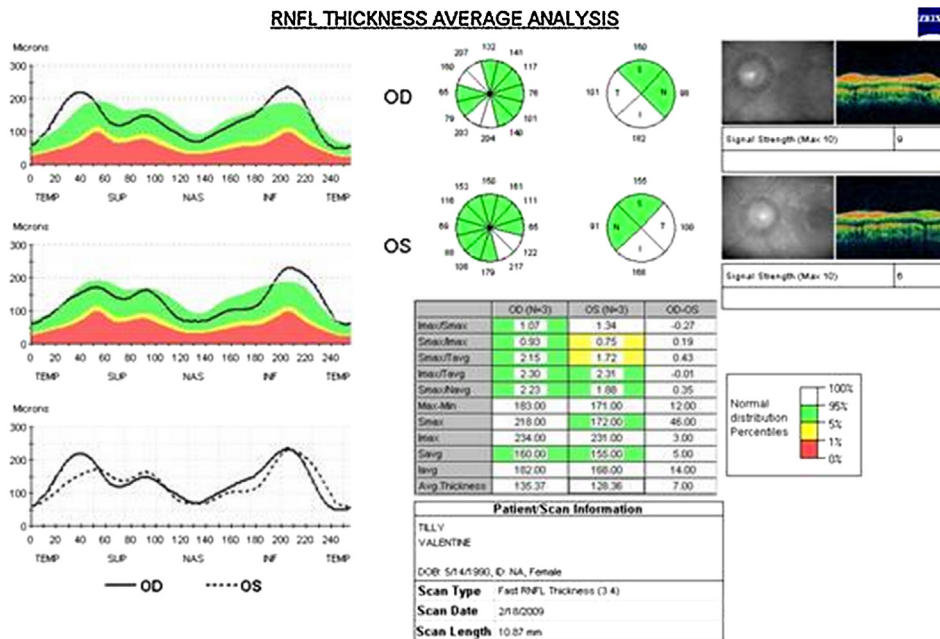


Figure 13. Neuropathie optique de Leber, phase aiguë. Épaisseur des fibres visuelles du patient de la Fig. 9. On note à l'œil droit où l'acuité visuelle a brutalement diminué à 1/10^e, une épaisseur des fibres augmentée. L'épaississement est plus marqué à l'œil droit versus l'œil gauche, et en temporal à la phase aiguë. Épaisseur des fibres nerveuses rétinienne évaluée par tomographie en cohérence optique. OD : œil droit ; OS : œil gauche.

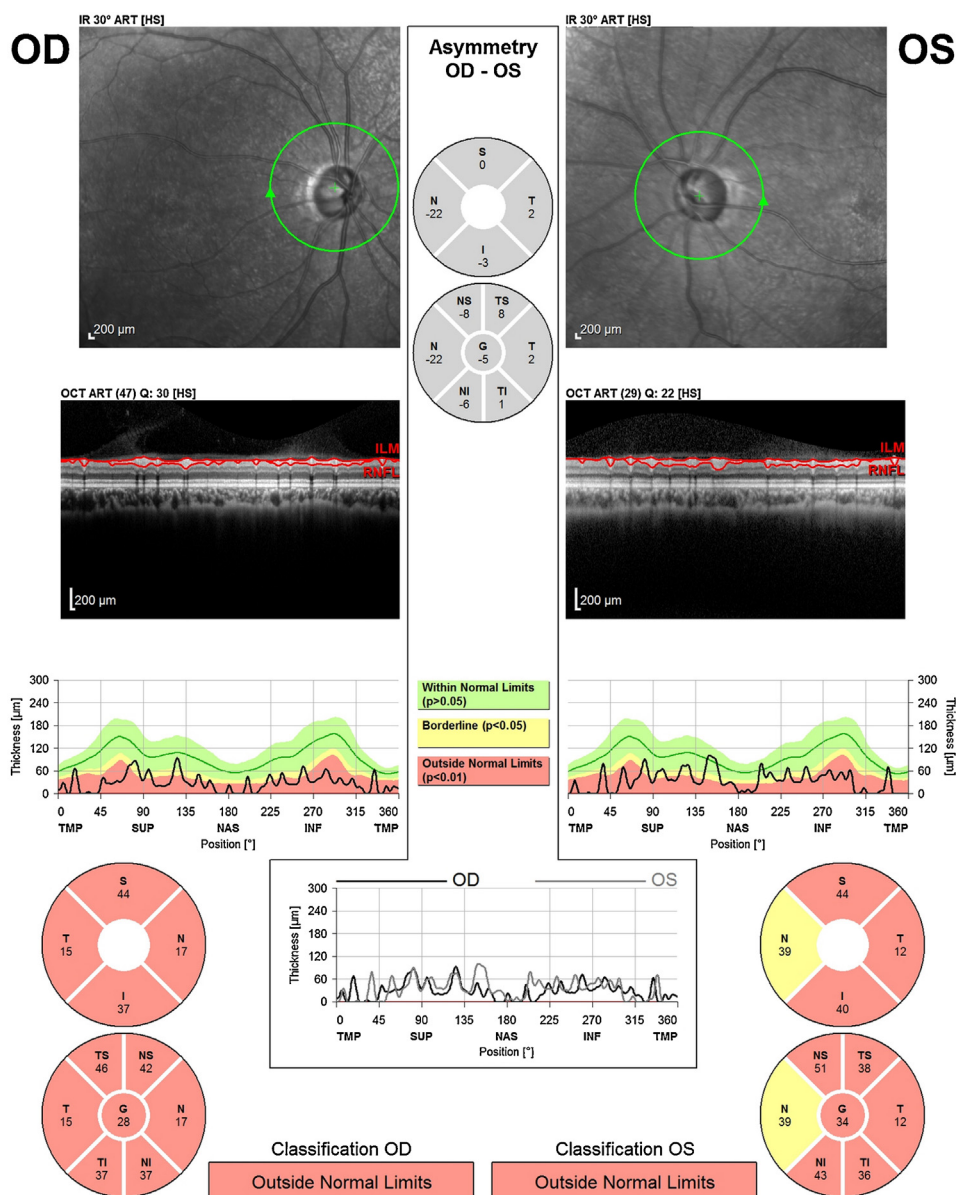


Figure 14. Neuropathie optique de Leber. Effondrement diffus et bilatéral de l'épaisseur des fibres visuelles à la phase d'atrophie optique bilatérale. Épaisseur des fibres nerveuses rétinienne évaluée par tomographie en cohérence optique. OD : œil droit ; OS : œil gauche.

mitochondrial doit être réalisé, et le clinicien reconsidérera l'anamnèse et les examens cliniques.

Évolution

La bilatéralisation est systématique avec un risque très élevé de cécité légale [29]. Les garçons porteurs asymptomatiques d'une mutation de NOL auront dans la plupart des cas une baisse d'acuité visuelle avant 50 ans [30]. La présence de télangiectasies papillaires chez une femme traduit qu'elle est porteuse de la mutation mais ne s'associe pas à un risque plus élevé de baisse d'acuité visuelle [31]. Des améliorations spontanées de l'acuité visuelle sont décrites et dépendent de la mutation : dans 20% des cas pour la mutation m.11778G>A jusqu'à 37 à 58% pour la mutation m.14484T>C [32]. Dans ces cas, les difficultés visuelles restent marquées compte tenu du scotome central de la

dyschromatopsie profonde voire d'une achromatopsie, de la vision des contrastes, des troubles du champ. Ces améliorations sont plus fréquentes chez la femme (Fig. 16–18) et chez l'enfant de moins de dix ans, et représentent un réel évènement à considérer lors des évaluations de traitement.

Formes atypiques

L'atteinte a été décrite par certains comme d'emblée bilatérale, brutale et sévère, pouvant atteindre jusqu'à 25% des cas, sans exclure pour autant que l'intervalle du déclenchement entre des deux yeux soit très court [33].

Formes syndromiques

L'origine mitochondriale de la neuropathie optique de Leber est compatible avec des signes systémiques de sévérité

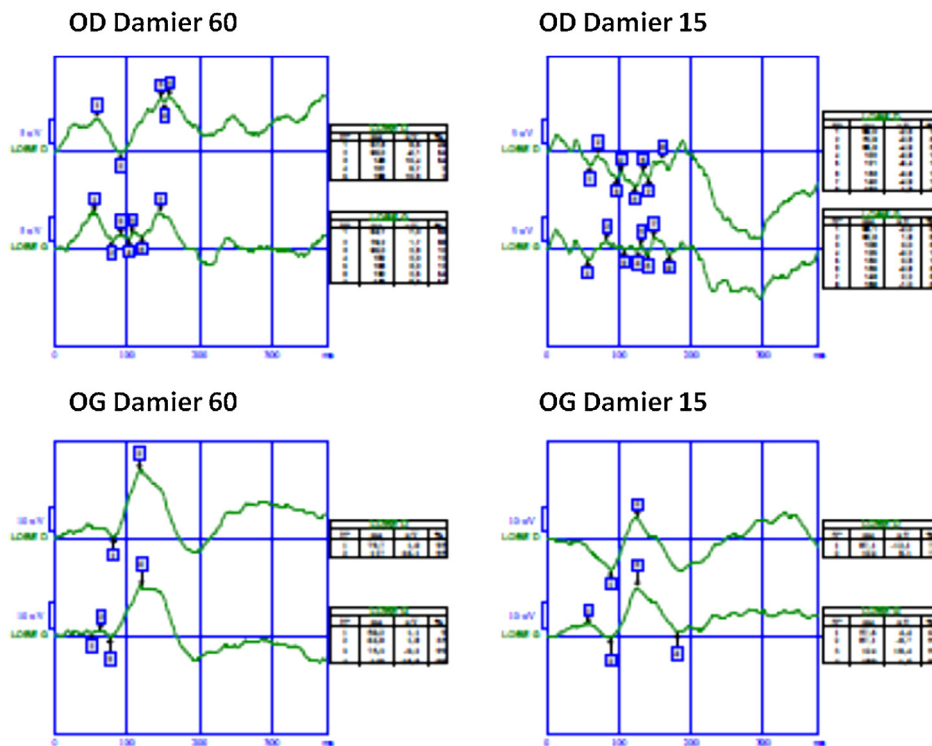


Figure 15. Même patient de la Fig. 9. Neuropathie de Leber, atteinte unilatérale. Les PEV damier 60 (et 15) sont altérés à l’œil droit qui a une acuité visuelle de 1/10^e. Il n’y a pas à gauche d’anomalie des amplitudes et des temps de latence.

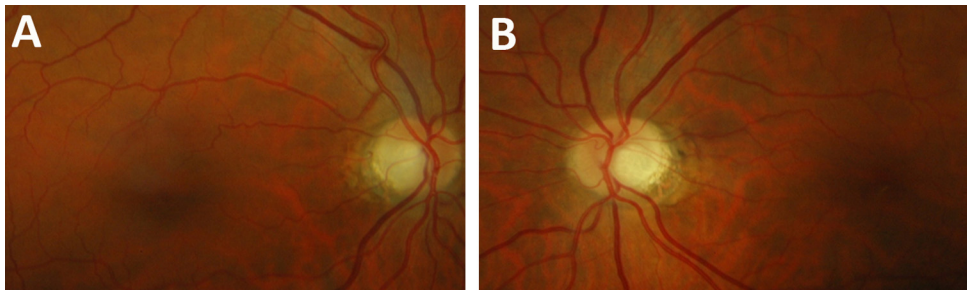


Figure 16. Neuropathie optique de Leber chez une femme de 36 ans. La baisse d’acuité visuelle est bilatérale progressive plus marquée à l’œil droit (3/10^e et 6/10^e). Noter la pâleur papillaire bilatérale. a : œil droit ; b : œil gauche.

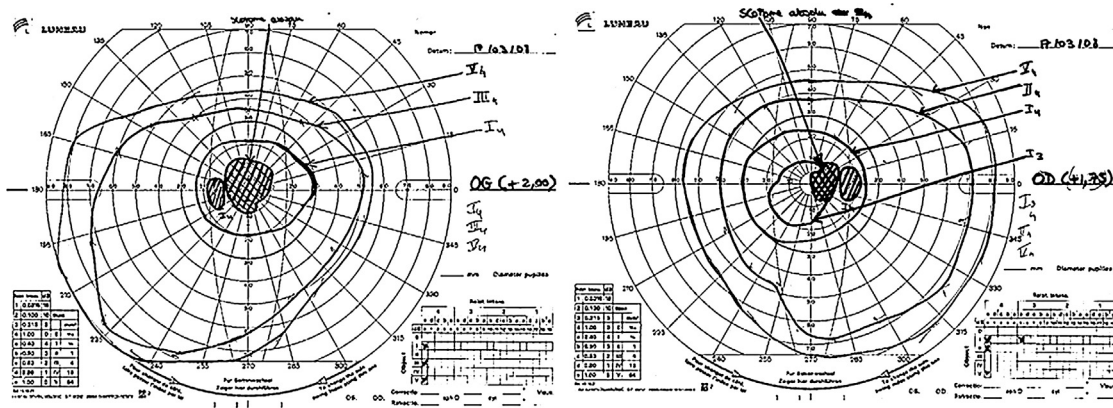


Figure 17. Même patiente de la Fig. 16. Scotome cæco-central bilatéral plus étendu à l’œil gauche (partie droite). Périométrie manuelle de type Goldman.

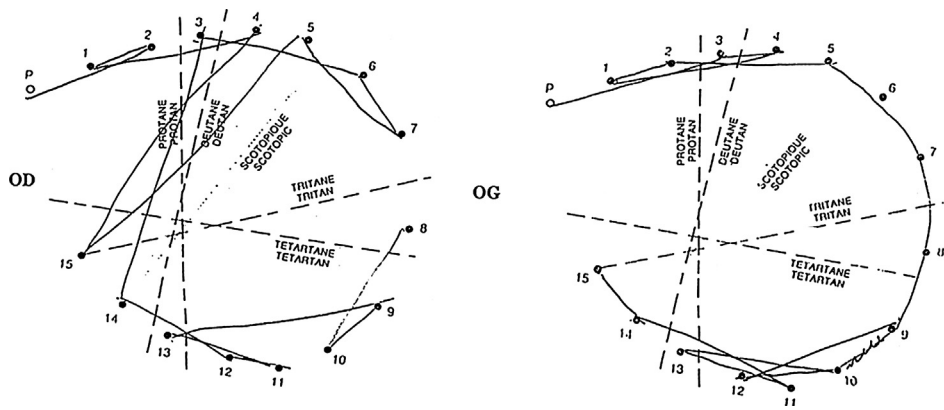


Figure 18. Môme patiente des Fig. 16 et 17. Vision des couleurs altérée mais sans axe précis à l'œil droit.

variable pouvant être infracliniques [27,28]. Dans les formes syndromiques, l'atteinte peut être neurologique (dystonie, spasticité, ataxie, mouvements anormaux, troubles psychiatriques, encéphalopathie, sclérose en plaques), musculaire (faiblesse musculaire, difficulté d'adaptation à l'effort avec la présence de fibres rouges striées à la biopsie musculaire), auditive, cardiaque [34]. Les patients peuvent aussi développer un diabète de type I.

Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont : la sclérose en plaques, une toxicité (alcool avec des potentiels évoqués visuels caractéristiques déstructurés, Fig. 19), une cause infectieuse ou inflammatoire (neurosarcoïdose), ou une cause compressive.

Aspects thérapeutiques [35–37]

Des antioxydants (Vit C, E, coenzyme Q10) sont prescrits compte tenu des anomalies mitochondriales. Ce traitement n'a pas démontré son efficacité. Il est fortement conseillé au patient de ne pas consommer d'alcool et de ne pas fumer, ces deux actes étant délétères au bon fonctionnement mitochondrial. L'idébénone, prescrit par une ATU à une très forte dose (900 mg/j) pourrait modestement améliorer la fonction visuelle [37–39]. Une molécule analogue à l'idébénone (EPI-743), prise per os a montré des résultats un peu supérieurs à la molécule de référence. Son action antioxydante serait de 1000 à 10 000 fois supérieure à celle du CoQ10 [40]. Par ailleurs, un protocole hospitalier national de recherche clinique (PHRC sur trois ans) est applicable dans les formes typiques unilatérales récentes avant l'atteinte du second œil (inclusion en urgence). L'objectif est d'évaluer

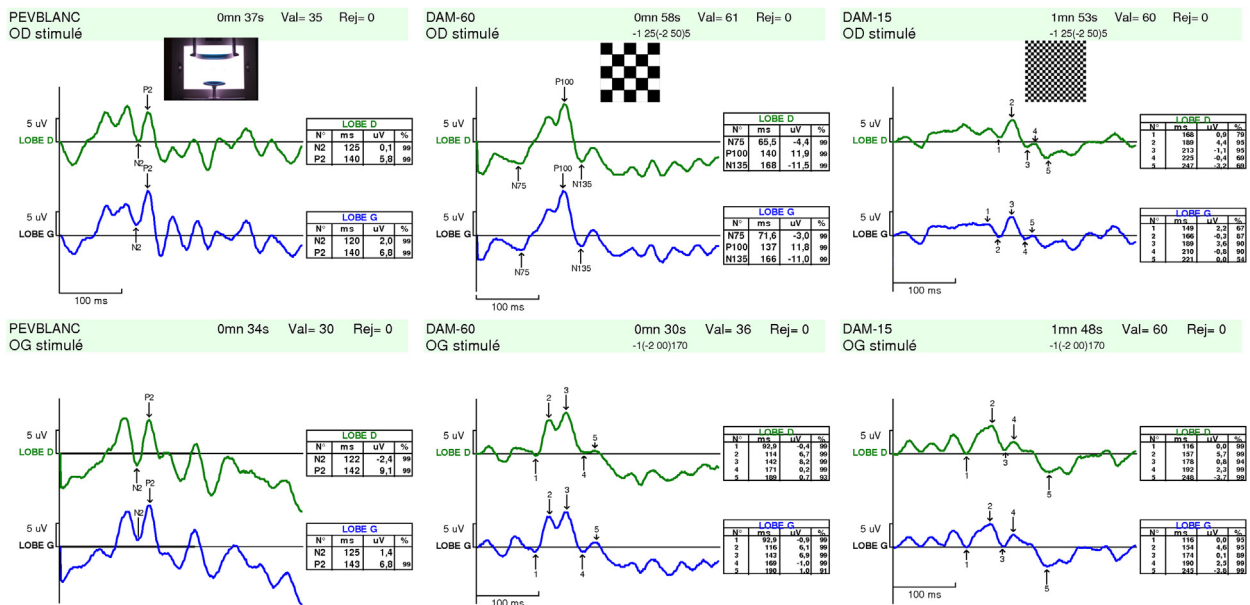


Figure 19. PEV très déstructurés dans une neuropathie d'un sujet alcoolique alors que l'acuité visuelle est modérément diminuée (à comparer à la Fig. 15). L'atteinte est ici bilatérale.

l'efficacité de la ciclosporine comme traitement prophylactique de l'œil controlatéral. Le patient est traité durant neuf mois, durant lesquels il effectue des visites à trois et six mois dans le centre d'inclusion.

Neuropathies optiques héréditaires récessives ou liées à l'X

Elles sont à évoquer devant toute atrophie optique sévère, bilatérale et symétrique du petit enfant, même dans une forme isolée sans histoire familiale. Les formes récessives isolées sont rares et sévères (Tableau 2) avec un début précoce dans la petite enfance, une papille pâle dans sa totalité et un nystagmus. Le tableau ressemble à une amaurose congénitale de Leber, mais l'ERG est normal. Les neuropathies optiques récessives syndromiques recouvrent des entités nombreuses, au premier rang desquelles on retrouve le syndrome de Wolfram, associant à l'atrophie optique un diabète sucré, un diabète insipide, une surdité et des troubles neurologiques divers [41]. Il est dû essentiellement à des mutations hétérozygotes composites du gène *WFS1*. Les autres causes sont plus rares et très diverses [1]. Les neuropathies optiques liées à l'X sont rarissimes et liées au locus *OPA2* (surdité, dystonie, ataxie, régression des acquis). Les femmes conductrices n'ont pas d'anomalies.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Références

- [1] Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Burke A, Sellar PW, Clarke MP, Gnanaraj L, et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to *OPA1* mutations. *Ophthalmology* 2010;117:1538–46.
- [2] Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet* 2009;46:145–58.
- [3] Lenaers G, Hamel CP, Delettre C, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:46.
- [4] Milea D, Verny C. Hereditary optic neuropathies. *Rev Neurol* 2012;168:706–9.
- [5] Beatrice Bocquet, Annie Lacroux, Marie-Odile Surget, Corinne Baudoin, Virginie Marquette, Gael Manes, et al. Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management. *Ophthalmic Epidemiol* 2013;20:13–25.
- [6] Kjer P. Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: a clinical and genetic study in 19 Danish families. *Acta Ophthalmol Scand* 1959;37:1–46.
- [7] Yu-Wai-Man P, Shankar SP, Bioussé V, Miller NR, Bean LJ, Coffee B, et al. Genetic screening for *OPA1* and *OPA3* mutations in patients with suspected inherited optic neuropathies. *Ophthalmology* 2011;118:558–63.
- [8] Almind GJ, Ek J, Rosenberg T, Eiberg H, Larsen M, Lucamp L, et al. Dominant optic atrophy in Denmark—report of 15 novel mutations in *OPA1*, using a strategy with a detection rate of 90%. *BMC Med Genet* 2012;13:65.
- [9] Hoyt CS. Autosomal dominant optic atrophy: a spectrum of disability. *Ophthalmology* 1980;87:245–51.
- [10] Toomes C, Marchbank NJ, Mackey DA, Craig JE, Newbury-Ecob RA, Bennett CP, et al. Spectrum, frequency and penetrance of *OPA1* mutations in dominant optic atrophy. *Hum Mol Genet* 2001;10:1369–78.
- [11] Cohn AC, Toomes C, Hewitt AW, Kearns LS, Inglehearn CF, Craig JE, et al. The natural history of *OPA1*-related autosomal dominant optic atrophy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1333–6.
- [12] Kearns LS, Forrest M, Cohn AC, Churchill AJ, Mackey DA. Does acute loss of vision in autosomal dominant optic atrophy occur early in childhood? *Ophthalmic Genet* 2010;31:44–6.
- [13] Almind GJ, Grønsvold K, Milea D, Larsen M, Brøndum-Nielsen K, Ek J. Genomic deletions in *OPA1* in Danish patients with autosomal dominant optic atrophy. *BMC Med Genet* 2011;12:49.
- [14] Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, Lourenco CM, Wright AF, Auer-Grumbach M, et al. Multisystem neurological disease is common in patients with *OPA1* mutations. *Brain* 2010;133:771–86.
- [15] Amati-Bonneau P, Valentino ML, Reynier P, Gallardo ME, Bornstein B, Boissière A, et al. *OPA1* mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes. *Brain* 2008;131:338–51.
- [16] Rendtorff ND, Lodahl M, Boulahbel H, Johansen IR, Pandya A, Welch KO, et al. Identification of p.A684V missense mutation in the *WFS1* gene as a frequent cause of autosomal dominant optic atrophy and hearing impairment. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1298–313.
- [17] Hogewind BF, Pennings RJ, Hol FA, Kunst HP, Hoefsloot EH, Cruysberg JR, et al. Autosomal dominant optic neuropathy and sensorineural hearing loss associated with a novel mutation of *WFS1*. *Mol Vis* 2010;16:26–35.
- [18] Reynier P, Amati-Bonneau P, Verny C, Olichon A, Simard G, Guichet A, et al. *OPA3* gene mutations responsible for autosomal dominant optic atrophy and cataract. *J Med Genet* 2004;41:e110.
- [19] Xu L, You QS, Jonas JB. Prevalence of alcohol consumption and risk of ocular diseases in a general population: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2009;116:1872–9.
- [20] Leber T. Über hereditäre und congenitale angelegte sehnenvenleiden. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1871;17:249–91.
- [21] Fraser JA, Bioussé V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55:299–334.
- [22] Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, Leonhardt M, Dimitriadis K, De Coe IF, et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2009;132:2317–26.
- [23] Ji Y, Jia X, Li S, Xiao X, Guo X, Zhang Q. Evaluation of the X-linked modifier loci for Leber hereditary optic neuropathy with the G11778A mutation in Chinese. *Mol Vis* 2010;16:416–24.
- [24] Barboni P, Savini G, Valentino ML, La Morgia C, Bellusci C, De Negri AM, et al. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5303–9.
- [25] Yen MY, Wang AG, Wei YH. Leber's hereditary optic neuropathy: a multifactorial disease. *Prog Retin Eye Res* 2006;25:381–96.
- [26] Newman NJ. Leber hereditary optic neuropathy: some new observations. *J Neuroophthalmol* 2011;31:3–5.
- [27] Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies. Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:81–114.
- [28] Sitarz KS, Chinnery PF, Yu-Wai-Man P. Disorders of the optic nerve in mitochondrial cytopathies: new ideas on pathogenesis and therapeutic targets. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:308–17.
- [29] Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Nummelin K, Savontaus ML. Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmology* 1996;103:504–14.

- [30] Newman NJ, Biousse V. Hereditary optic neuropathies. *Eye* 2004;18:1144–60.
- [31] Sadun AA, Salomao SR, Berezovsky A, Sadun F, Denegri AM, Quiros PA, et al. Subclinical carriers and conversions in Leber hereditary optic neuropathy: a prospective psychophysical study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:51–61.
- [32] Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y. Lack of differences among mitochondrial DNA in family members with Leber's hereditary optic neuropathy and differing visual outcomes. *J Neuroophthalmol* 1995;15:15–9.
- [33] Man PY, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet* 2003;72:333–9.
- [34] Nikoskelainen E, Wanne O, Dahl M. Pre-excitation syndrome and Leber's hereditary optic neuroretinopathy. *Lancet* 1985;i:696.
- [35] Lam BL, Feuer WJ, Abukhalil F, Porciatti V, Hauswirth WW, Guy J. Leber hereditary optic neuropathy gene therapy clinical trial recruitment: year 1. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1129–35.
- [36] Newman NJ. Treatment of hereditary optic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2012;8:545–56.
- [37] Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, Büchner B, Gallenmüller C, Bailie M, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013;136:e230.
- [38] Sabet-Peyman EJ, Khaderi KR, Sadun AA. Is Leber hereditary optic neuropathy treatable? Encouraging results with idebenone in both prospective and retrospective trials and an illustrative case. *J Neuroophthalmol* 2012;32:54–7.
- [39] Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Rizzo G, Carbonelli M, De Negri AM, et al. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011;134:e188.
- [40] Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, Barboni P, Thoolen M, Shrader WD, et al. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol* 2012;69:331–8.
- [41] Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and *WFS1* gene. *Clin Genet* 2011;79:103–17.