

Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

Neuropathies optiques héréditaires

RÉSUMÉ : Les neuropathies optiques héréditaires sont des maladies génétiques qui entraînent une baisse d'acuité visuelle bilatérale relativement symétrique, plus ou moins sévère, associée à une atrophie optique.

La pâleur papillaire est soit sectorielle temporale, soit diffuse, corrélée à un amincissement pathologique de la couche des fibres optiques périrapillaires et du complexe des cellules ganglionnaires en OCT. Le champ visuel montre un scotome central ou cæco-central.

L'évolution de la situation visuelle est variable, de la stabilité à la dégradation plus ou moins rapide.

La confirmation diagnostique est faite sur un prélèvement sanguin avec recherche de mutations pathologiques de l'ADN nucléaire et de l'ADN mitochondrial.

La prise en charge dépend de la pathologie et de la déficience visuelle.



E. TOURNAIRE-MARQUES

Service d'ophtalmologie, CHU de BORDEAUX.

Les neuropathies optiques héréditaires sont responsables d'une baisse d'acuité visuelle bilatérale et d'une atrophie optique par dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine. Cette mort cellulaire fait suite à un dysfonctionnement des mitochondries, secondaire à une anomalie de gènes codant pour des protéines localisées à la mitochondrie et impliquées dans ses fonctions.

Les gènes impliqués appartiennent soit à l'ADN nucléaire, comme dans l'atrophie optique autosomique dominante (AOD), soit à l'ADN mitochondrial comme dans la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL). Le mode de transmission de ces gènes pathologiques est dominant ou récessif pour l'ADN nucléaire, et uniquement maternel pour l'ADN mitochondrial.

Neuropathies optiques héréditaires par mutation de l'ADN mitochondrial

1. Neuropathie optique héréditaire de Leber [1-5]

C'est une maladie rare dont la prévalence se situe entre 1 pour 30 000 et 1 pour 50 000 individus en Europe du Nord.

Même si elle est plus fréquente chez les hommes jeunes, entre 15 ans et 35 ans, elle se voit aussi chez les femmes et à tous les âges. L'atteinte reste généralement limitée aux yeux.

• Caractéristiques cliniques initiales

L'atteinte initiale est similaire entre les individus, ce qui facilite son diagnostic. Il s'agit de patients vus en urgence pour une baisse d'acuité visuelle sévère ($< 1/10^e$) indolore rapidement progressive sur quelques jours. L'atteinte est soit bilatérale d'emblée, soit le plus souvent séquentielle. Dans ce cas, l'atteinte de l'œil adelphe a lieu en quelques semaines à quelques mois.

Le champ visuel trouve un scotome central ou cæco-central, avec généralement une préservation du champ visuel périphérique permettant au patient de se déplacer (*fig. 1*). Le fond d'œil est soit normal, soit montre un pseudo-œdème papillaire avec une papille hyperhémée à bords flous pouvant être associée à des télangiectasies périrapillaires (*fig. 2*). L'OCT retrouve une augmentation sectorielle puis diffuse de la pRNFL (*peripillary retinal nerve fiber layer*) (*fig. 3*). À l'inverse, il existe dès le stade initial un amincissement pathologique du com-

Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte

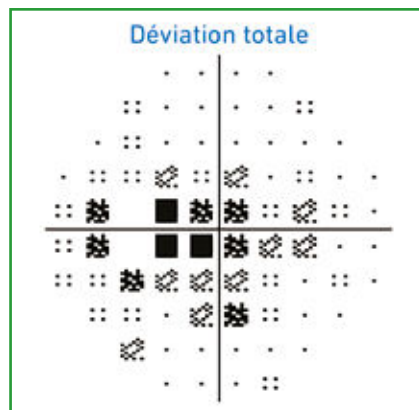


Fig. 1 : Champ visuel Humphrey 30-2 SITA Fast de l'œil gauche d'un jeune patient avec une baisse d'acuité visuelle récente et une NOHL mutation 11778 montrant un scotome cæco-central.



Fig. 2 : Rétinophotographie (Clarus, Zeiss) de son œil gauche au stade initial montrant une papille hyperhémie, à bords flous, avec une tortuosité des capillaires péripapillaires.

plexe des cellules ganglionnaires (GCC) de l'œil atteint (**fig. 4**) qui démarre en inter-papillo-maculaire.

Un tel tableau clinique initial chez un patient avec des antécédents familiaux maternels de malvoyance oriente facilement le diagnostic vers cette pathologie. En l'absence d'antécédents familiaux, la présence de ces caractéristiques cliniques sur l'œil atteint, et éventuellement sur l'œil adelphe à la baisse visuelle, sont relativement typiques du diagnostic de neuropathie optique héréditaire de Leber.

● Évolution clinique

L'évolution est similaire entre les individus. La dégradation visuelle se poursuit, atteignant son point le plus bas en environ 6 mois, puis elle se stabilise. À ce stade, la plupart des patients sont légale-

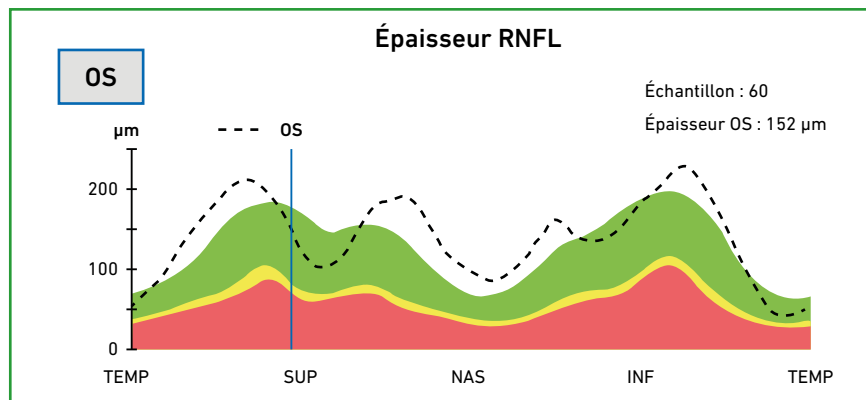


Fig. 3 : OCT RNFL (Cirrus, Zeiss) de son œil gauche au stade initial montrant un épaississement diffus de la couche des fibres optiques péripapillaires.

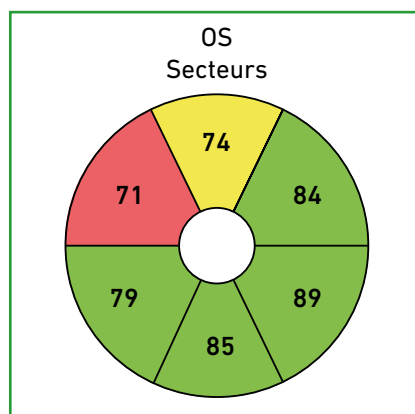


Fig. 4 : OCT du GCC (Cirrus, Zeiss) de son œil gauche au stade initial montrant un amincissement pathologique en nasal de la fovéa.

ment aveugles. Le champ visuel montre un approfondissement et un élargissement du scotome central concomitants à la dégradation visuelle (**fig. 5**). Au fond d'œil, la papille devient pâle très rapidement (**fig. 6**). L'OCT montre un amincissement sectoriel puis diffus de la pRNFL retardé par rapport à l'amincissement du GCC (**fig. 7 et 8**). Cela aboutit à un amincissement diffus et sévère de la pRNFL et du GCC.

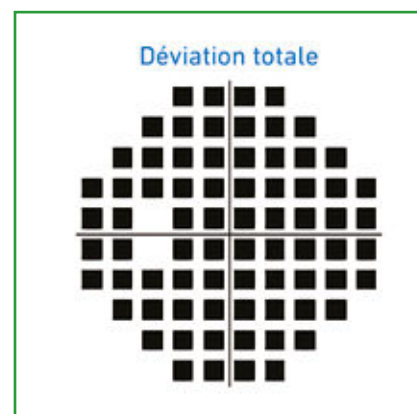


Fig. 5 : Champ visuel Humphrey 30-2 SITA Fast de son œil gauche à 1 an de la baisse visuelle montrant un déficit diffus.



Fig. 6 : Rétinophotographie (Clarus, Zeiss) de son œil gauche à 1 an de la baisse visuelle montrant une pâleur papillaire diffuse.

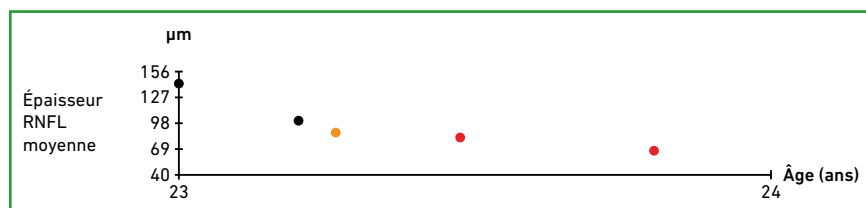


Fig. 7 : Courbe de progression du RNFL (Cirrus, Zeiss) de son œil gauche sur un peu plus de 1 an.

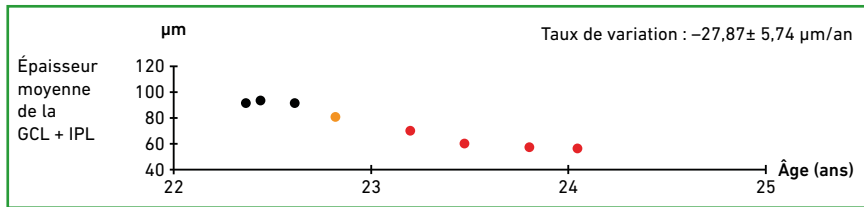


Fig. 8 : Courbe de progression du GCC (Circus, Zeiss) de son œil gauche sur un peu plus de 1 an.

● Confirmation du diagnostic

Dans tous les cas, une IRM orbitaire et cérébrale injectée est réalisée pour éliminer les diagnostics différentiels comme une neuropathie optique inflammatoire ou compressive. La confirmation du diagnostic de neuropathie optique héréditaire de Leber nécessite un prélèvement sanguin avec recherche d'une mutation pathologique de l'ADN mitochondrial. Ce prélèvement à visée génétique requiert le consentement écrit de la personne concernée ou de ses représentants. Le résultat est communiqué par le prescripteur et une copie lui est remise. La communication d'un résultat pathologique nécessite d'informer la personne des conséquences pour elle et pour sa famille, et des modalités d'information de la parentèle. Il ne faut pas hésiter à orienter le patient vers une consultation avec un généticien.

Dans le cas de la NOHL, 3 mutations de l'ADN mitochondrial représentent 90 % des cas : *m.11778G > A* (la plus fréquente, 70 % des cas environ), *m.14484T > C*, *m.3460G > A*. Ces gènes codent pour des sous-unités de la chaîne respiratoire mitochondriale. Leur mutation entraîne un dysfonctionnement de cette chaîne et donc un défaut de production d'ATP nécessaire au fonctionnement des cellules ganglionnaires rétinienne.

● Prise en charge

Quelle que soit la mutation, il est proposé un traitement *per os* par idénabone 900 mg/j pendant au moins 1 an. Chez les personnes de plus de 16 ans avec la mutation 11778 et une baisse d'acuité visuelle inférieure à 1 an, on peut également pro-

poser une thérapie génique par injection intravitréenne de lenadogene nolpharvec, actuellement en accès précoce.

Malgré ces thérapeutiques, la récupération visuelle reste partielle (en moyenne 10 à 15 lettres ETDRS), voire absente. Il est donc important de proposer au patient un accompagnement personnalisé de son handicap visuel. Cela passe par le dossier MDPH, par la demande d'affection de longue durée, par un soutien psychologique, et par des mesures rééducatives et compensatrices.

2. Autres mutations de l'ADN mitochondrial

Il s'agit de pathologies plus rares : MERFF (*Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*), MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes*), MNGIE (*Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy*)... L'atteinte ophtalmologique est alors associée à une atteinte systémique souvent au premier plan.

Neuropathies optiques héréditaires par mutation de l'ADN nucléaire

D'après l'étude de Rocatcher *et al.* [6], 10 gènes nucléaires sont responsables de 96 % des cas. Les 3 gènes les plus fréquents sont *OPA1*, *WFS1* et *ACO2*.

1. Atrophie optique autosomique dominante [7-9]

Il s'agit de la neuropathie optique héréditaire la plus fréquente avec une prévalence de 1 pour 10 000 à 1 pour 50 000

suivant les pays. Elle concerne autant les hommes que les femmes.

● Caractéristiques cliniques

La baisse visuelle est bilatérale (relativement symétrique), insidieuse, indolore et très progressive. Les patients ont du mal à dater le début des symptômes. La baisse visuelle est généralement découverte durant les deux premières décennies de la vie lors d'un examen ophtalmologique. Le déficit visuel est variable au sein d'une même famille, allant de la perception lumineuse à 10/10^e, mais reste souvent modéré (40 % des individus ont plus de 3/10^e). Les formes sévères avec une acuité visuelle effondrée sont découvertes pendant l'enfance tandis que les formes frustes sont parfois découvertes à l'âge adulte par l'ophtalmologiste. Dans certains cas, il existe une dégradation très progressive de la vision sur des dizaines d'années.

Le champ visuel montre généralement un scotome central ou cæco-central (*fig. 9*). Il existe aussi une dyschromatopsie sans axe, plus rarement limitée à l'axe bleu/jaune. Le fond d'œil montre une pâleur temporale de la papille parfois diffuse, avec une excavation en pente douce (*fig. 10*). Cela est corrélé à un amincissement diffus prédominant en temporal de la PRNFL (*fig. 11*) et en nasal du GCC (*fig. 12*). L'OCT est un examen

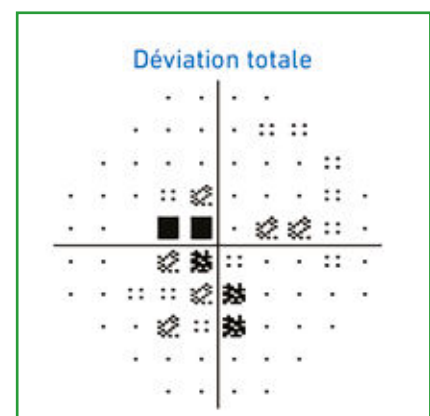


Fig. 9 : Champ visuel Humphrey 30-2 SITA Fast d'une jeune patiente avec une AOD montrant un scotome cæco-central.

Le dossier – Neuropathies optiques non glaucomateuses de l'adulte



Fig. 10 : Rétinophotographie (Clarus, Zeiss) de son œil gauche montrant une pâleur temporale.

particulièrement utile pour rechercher des individus atteints asymptomatiques lors du dépistage familial.

● Confirmation du diagnostic

Comme pour la NOHL, une IRM orbitaire et cérébrale injectée est réalisée pour éliminer des diagnostics différentiels, notamment une cause compressive ou

démýelinisante. La confirmation du diagnostic d'AOD nécessite un prélèvement sanguin avec recherche d'une mutation pathologique de l'ADN nucléaire. Cette analyse génétique requiert les mêmes conditions énoncées dans la NOHL.

Dans 60 % des cas, un variant pathogène est trouvé dans le gène *OPA1*. Il en existe plus de 400. Si la mutation concerne un autre gène qu'*OPA1*, il y a souvent des manifestations systémiques, notamment une surdité, en plus de l'atteinte ophtalmologique. Il est donc important de s'aider du généticien pour faire le bilan des autres atteintes possibles.

● Prise en charge

À ce jour, il n'existe aucun traitement pour cette pathologie. La prise en charge

est celle de la baisse visuelle et dépend donc de l'importance de celle-ci et de son impact dans le quotidien de la personne.

2. Autres mutations de l'ADN nucléaire

Des neuropathies optiques bilatérales sont décrites dans les mutations du gène *WFS1* [10]. En fonction des mutations, le mode de transmission et la présentation clinique diffèrent. Le syndrome de Wolfram de type 1 est le plus connu de ce groupe. La transmission est autosomique récessive. La neuropathie optique est bilatérale et sévère, aboutissant généralement à la cécité. Le diabète insulino-dépendant précède l'atteinte des nerfs optiques. Il peut s'y associer un diabète insipide, une surdité, des signes neurologiques et psychiatriques.

Plus récemment le gène *ACO2* [11] a été incriminé dans la survenue de neuropathies optiques bilatérales dont le tableau clinique ressemble à celui de l'AOD. Le mode de transmission est soit récessif, soit dominant. Comme pour l'AOD, une atteinte systémique peut être associée à la neuropathie optique.

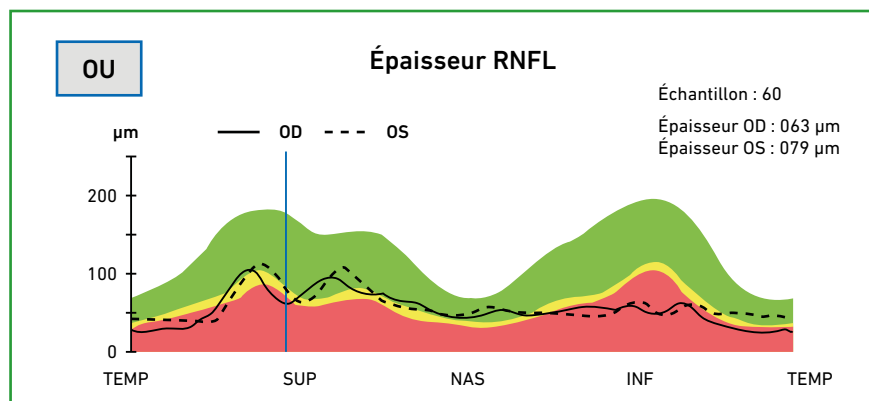


Fig. 11 : OCT RNFL (Circus, Zeiss) des deux yeux montrant un amincissement diffus et symétrique de la pRNFL prédominant en temporal.

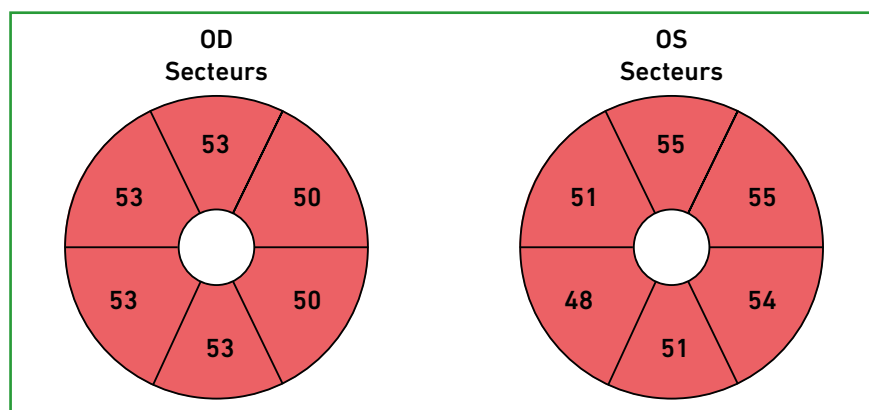


Fig. 12 : OCT du GCC (Circus, Zeiss) des deux yeux montrant un amincissement diffus prédominant en nasal de la fovéa.

BIBLIOGRAPHIE

- CLERMONT CV. [Leber hereditary optic neuropathy: clinical picture and initial workup data]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:S3-S8.
- HAGE R. [Medical treatments in Leber's hereditary optic neuropathy]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:S24-S31.
- ORSSAUD C. [Leber hereditary optic neuropathy: differential diagnosis]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:S9-S16.
- SMIMOV VM. [Leber hereditary optic neuropathy: update on genetics and pathomechanisms]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:S17-S23.
- ZANLONGHI X. [The care of patients with Leber's hereditary optic neuropathy/patient associations]. *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:S32-S39.
- ROCATCHER A, DESQUIRET-DUMAS V, CHARIF M *et al.* The top 10 most frequently involved genes in hereditary optic neuropathies in 2186 probands. *Brain J*, 2023;146:455-460.

7. FRASER JA, BIOUSSE V, NEWMAN NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*, 2010;55:299-334.
8. LENAERS G, NEUTZNER A, LE DANTEC Y *et al*. Dominant optic atrophy: Culprit mitochondria in the optic nerve. *Prog Retin Eye Res*, 2021;83:100935.
9. YU-WAI-MAN P, GRIFFITHS PG, CHINNERY PF. Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*, 2011;30:81-114.
10. MAJANDER A, JURKUTE N, BURTÉ F *et al*. WFS1-Associated Optic Neuropathy: Genotype-Phenotype Correlations and Disease Progression. *Am J Ophthalmol*, 2022;241:9-27.
11. CHARIF M, GUEGUEN N, FERRÉ M *et al*. Dominant ACO2 mutations are a frequent cause of isolated optic atrophy. *Brain Commun*, 2021;3:fcab063.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.