

Neuropathie optique héréditaire de Leber

Zineb Lazrak, Catherine Vignal-Clermont

La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) est une maladie mitochondriale responsable d'une baisse d'acuité visuelle. Nous décrivons l'observation d'une patiente atteinte de NOHL dont la présentation est inhabituelle.

Le cas de Madame A.

Mme A., âgée de 72 ans, est adressée pour avis concernant une baisse d'acuité visuelle (AV) bilatérale simultanée survenue brutalement.

Dans ses antécédents personnels, on retrouve une hypertension artérielle traitée et une myopie forte. Dans ses antécédents familiaux, on note que ses deux filles sont en bonne santé, son fils âgé de 33 ans est atteint d'une neuropathie optique bilatérale depuis l'enfance étiquetée NOHL, sans preuve génétique (recherche génétique non faite à l'époque).

En 2005, dans les suites d'une chirurgie du cristallin, l'AV de la patiente était chiffrée à 10/10-P2 aux deux yeux.

Tout a commencé en décembre 2008 par la survenue d'une baisse d'AV d'emblée bilatérale, brutale, indolore, à 2-3/10 avec un fond d'œil normal. L'évolution a été marquée par l'aggravation de la baisse visuelle en une semaine.

La patiente a été adressée en service de neurologie pour un bilan étiologique : l'examen clinique, le bilan inflammatoire, la ponction lombaire, la recherche d'une mutation de l'ADN mitochondrial et l'imagerie orbito-cérébrale sont revenus normaux.

L'examen à notre consultation en juillet 2009, soit six mois après la baisse visuelle retrouve une AV limitée à « compte les doigts à 30 cm » aux deux yeux, le segment antérieur est normal. Le fond d'œil montre une dysversion papillaire et tout au plus une discrète pâleur papillaire bilatérale diffuse sans excavation (figure 1).

Le champ visuel révèle une atteinte sévère bilatérale avec une perte du champ visuel central et la persistance de quelques îlots périphériques résiduels (figure 2).

La tomographie en cohérence optique des deux nerfs optiques révèle une perte en fibres en temporal et en

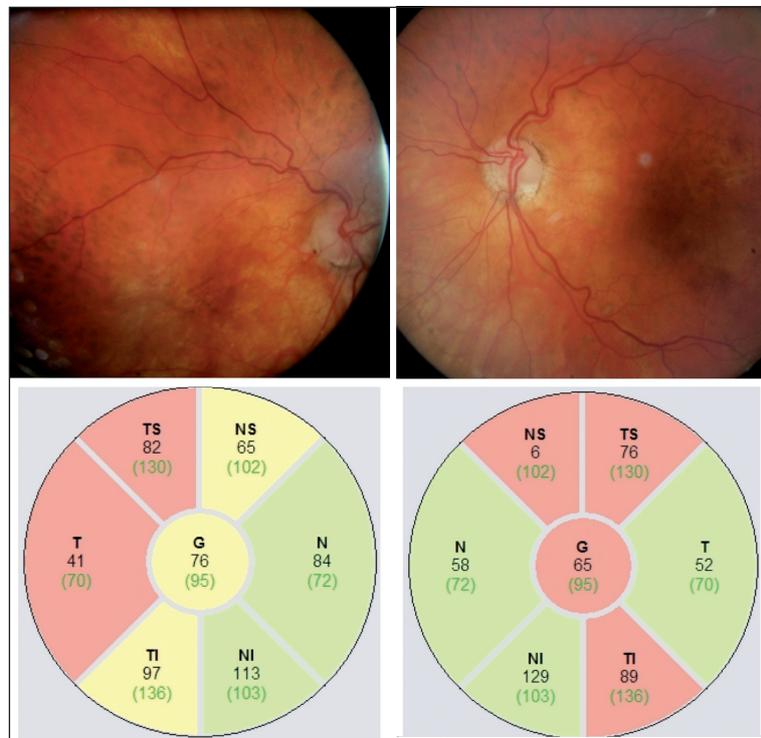


Figure 1. En haut, fond d'œil ODG de Mme A. : pâleur papillaire diffuse sur dysversion. En bas, cartographie ODG : la perte en fibres optiques prédomine en temporal.

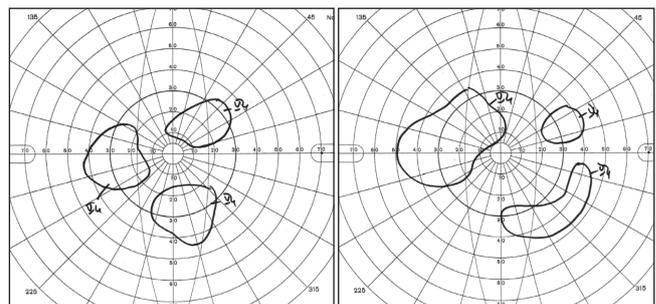


Figure 2. Champ visuel Goldmann de Mme A. Atteinte sévère bilatérale avec une perte du champ visuel central et la persistance de quelques îlots périphériques.

Unité de neuro-ophtalmologie, service du Dr Caputo, Fondation ophtalmologique A. de Rothschild, Paris

Clinique

supérieur (figure 1). La tomographie en cohérence optique de la macula paraît normale.

Étant donné l'âge de la patiente, l'installation brutale de la baisse visuelle et la négativité du bilan génétique, une neuropathie optique ischémique postérieure aiguë d'origine vasculaire est évoquée malgré l'absence d'arguments cliniques et biologiques en faveur d'une origine artérielle.

En revanche, la discordance entre la sévérité de l'atteinte de la fonction visuelle d'une part et la coloration quasi normale des nerfs optiques d'autre part à six mois de l'épisode aigu motive une nouvelle recherche génétique qui, cette fois, révèle que la patiente est porteuse d'une mutation homoplasmique G11778A.

Le diagnostic de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) est retenu.

Un bilan génétique est également réalisé chez son fils âgé de 33 ans : celui-ci est porteur de la même mutation. L'atteinte clinique est en revanche moins sévère chez lui puisque l'AV est < 1/10 à droite mais de 5/10 à gauche, la pâleur papillaire est sectorielle avec un secteur nasal mieux coloré sur l'œil gauche (figure 3) et le champ visuel est mieux conservé (figure 4).



Figure 3. Fond d'œil du fils de Mme A. Pâleur papillaire cette fois sectorielle prédominante en temporal ODG.

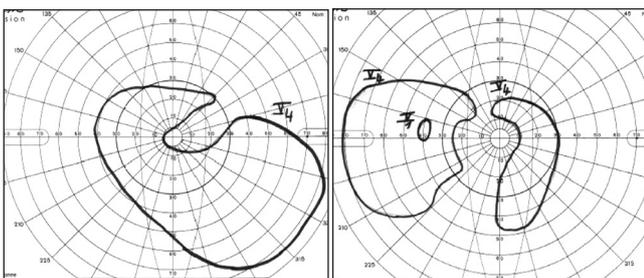


Figure 4. Champ visuel Goldmann du fils de Mme A. Perte du CV central mais CV périphérique mieux préservé que chez la mère malgré la durée d'évolution plus longue de l'atteinte et la similitude de mutation causale.

Le cas de Mme A. illustre un tableau de NOHL avec de nombreuses atypies :

- l'âge d'installation tardif : 72 ans,
- le sexe féminin,
- l'atteinte d'emblée bilatérale,
- la négativité du premier bilan génétique,
- l'atteinte moins sévère chez le fils alors qu'il est porteur de la même mutation que sa mère.

Ce cas clinique permet aborder certains aspects spécifiques

Décrite pour la première fois par l'ophtalmologiste allemand Theodore Leber en 1871, la NOHL est une maladie mitochondriale responsable d'une baisse d'acuité visuelle isolée. C'est une étiologie fréquente de neuropathie optique héréditaire, sa prévalence est estimée à 1 cas pour 50 000 individus. Elle est plus souvent retrouvée chez l'homme que chez la femme, le sexe-ratio varie selon les pays : 5/1 en Europe et en Amérique du nord, 6/4 au Japon.

La NOHL est due à une mutation de l'ADN mitochondrial

La NOHL est due à une dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine.

Trois mutations causales de l'ADN mitochondrial (ADN mt) sont responsables de 90 à 95 % des NOHL dans le monde : en position 11778 dans 69 % des cas, en position 14484 dans 14 % des cas, en position 3460 dans 13 % des cas. Ces trois mutations sont situées sur des gènes qui codent des sous-unités du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale responsable de la formation d'ATP.

Ces mutations sont qualifiées d'homoplasmiques quand toutes les mitochondries d'un individu sont porteuses de la mutation (85 % des cas), et d'hétéroplasmiques quand seulement une partie des mitochondries sont porteuses de la mutation (15 % des cas).

Si l'on étudie l'influence de la mutation sur l'expression clinique, l'hétéroplasmie et la réplication ségrégative contribuent largement à l'expression de la maladie et expliquent l'hétérogénéité phénotypique même chez des individus d'une même famille.

Une BAV brutale qui se bilatéralise dans la première année dans 97 % des cas

Dans sa forme typique, la NOHL débute entre 15 et 35 ans. Des âges de début allant de 2 à 78 ans ont été décrits.

La présentation habituelle est celle d'une baisse d'AV brutale, indolore du premier œil, suivie de l'atteinte du deuxième œil. Celui-ci est touché en moyenne 6 à 8 semaines plus tard. Plus de 97 % des patients développent l'atteinte du second œil dans l'année.

Une atteinte bilatérale simultanée se voit dans près de 50 % des cas amenant l'AV à moins de 1/50 en 8 jours, mais elle inclut souvent des baisses visuelles bilatérales séquentielles où la baisse visuelle du premier œil est passée inaperçue.

Le pronostic dépend de la mutation causale et de l'âge de début

La mutation responsable de la NOHL est le facteur prépondérant pour le pronostic visuel. Les chances d'amélioration sont de 37 à 71 % pour la mutation 14484 mais de seulement 4 % pour la mutation 11778.

L'âge de début est le second marqueur de la récupération visuelle même minime : les formes infantiles survenant avant l'âge de 10 ans seraient de meilleur pronostic.

Le conseil génétique

La NOHL se transmet selon un mode mitochondrial ; un homme ne transmettra jamais la mutation à sa descendance (*figure 5*). Le risque de transmission d'une mère porteuse de la mutation est plus difficile à évaluer : lorsque la mutation est homoplasmique, toute la descendance va être porteuse de cette mutation ; en cas d'hétéroplasmie, le risque est plus difficile à quantifier.

La pénétrance de l'atteinte visuelle est incomplète : le risque est environ de 46 % chez les hommes et 11 % pour

les femmes. Cette atteinte préférentielle des hommes reste une énigme : l'hypothèse d'un facteur lié à l'X ainsi que la notion de prédisposition génétique sont évoquées. Il semble que des facteurs environnementaux (cyanates, tabac, alcool), par le biais d'une augmentation de la consommation énergétique cellulaire, jouent un rôle dans la déclaration de l'affection.

Des traitements symptomatiques existent... en attendant la thérapie génique

Des études sur le traitement par l'idébénone sont en cours. La brimonidine en collyre n'a pas montré son efficacité dans la prévention de l'atteinte du deuxième œil. La rééducation en basse vision doit être proposée en cas de BAV importante.

Il est conseillé aux apparentés sains porteurs de la mutation et aux patients présentant une atteinte visuelle d'éviter la prise de substance toxique ou la surconsommation énergétique cellulaire. Un ECG sera systématiquement pratiqué à la recherche de possibles troubles du rythme cardiaque.

La NOHL est un diagnostic à évoquer devant toute baisse visuelle centrale, rapide, quels que soient l'âge et le sexe. Il ne faut pas hésiter à rechercher une mutation mitochondriale dans des formes atypiques de neuropathie optique au stade aigu ou au stade d'atrophie optique. Cette recherche génétique peut être négative dans un premier temps ; elle doit être réitérée en cas de doute clinique majeur ou de discordance des données comme le montre le cas de cette patiente.

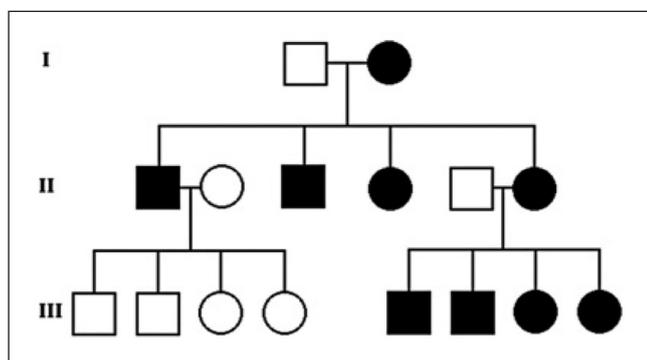


Figure 5. Transmission selon un mode maternel de la NOHL. Les femmes transmettent la mutation à leur descendance. Les hommes ne transmettent jamais la mutation.

Pour en savoir plus

Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55:299-334.

Lamirel C. Les traitements des neuropathies optiques héréditaires. *Les Cahiers d'Ophthalmologie* 2010;143(octobre):32-6.

Newman NJ, Biousse V, David R *et al.* for the Leber hereditary optic neuropathy study group. Prophylaxis for second eye involvement in Leber hereditary optic neuropathy: an open-labeled, nonrandomized multicenter trial of topical brimonidine purite. *Am J Ophthalmol* 2005;140:407-15.

Sprijt L, Kolbach DN, De Coo RF *et al.* Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2006;141:676-82.

Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet* 2009;46:145-58.