

## Neuropathies optiques héréditaires

Olivia Xerri, Matthieu Robert

Service d'ophtalmologie (Pr Brémond-Gignac),  
Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP

Devant une neuropathie optique, l'origine génétique est souvent difficile à prouver. En dehors d'antécédents familiaux, le diagnostic de neuropathie optique héréditaire reste le plus souvent un diagnostic d'élimination. Les examens d'imagerie et électrophysiologiques ont pour rôle d'éliminer les diagnostics différentiels, de confirmer la neuropathie optique et d'en quantifier l'atteinte.

Ce sont ensuite les tests d'analyse génétique, qui permettront de retrouver la mutation causale et de préciser ainsi le caractère héréditaire de l'affection.

Le diagnostic de neuropathie optique héréditaire repose sur l'association d'une baisse d'acuité visuelle ou d'une acuité visuelle restant basse chez un enfant, ou un adulte jeune, d'une pâleur papillaire bilatérale, d'une dyschromatopsie et d'altérations du champ visuel. L'OCT papillaire (RNFL) montre une épaisseur en fibres ganglionnaires diminuée. Les réponses des potentiels évoqués visuels (PEV) sont altérées en raison d'un trouble de la conduction des voies visuelles.

Avant de poser le diagnostic de neuropathie optique, il faut

- éliminer toute lésion rétinienne, éventuel diagnostic différentiel qui pourrait également expliquer la pâleur papillaire (le bilan électrophysiologique sera alors d'une grande aide) ;
- distinguer une atrophie optique d'une hypoplasie papillaire.

L'électrophysiologie va donc permettre d'éliminer les diagnostics différentiels tel que les dystrophies rétinienne ou maculaires, notamment la maladie de Stargardt, la dystrophie des cônes pauci-lésionnelle en début d'évolution. La réalisation d'un ERG global et d'un test de la vision macu-

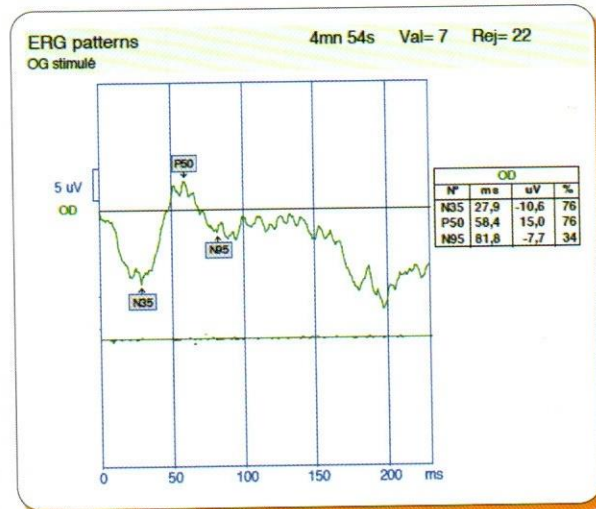


Figure 1 : ERG Pattern de référence

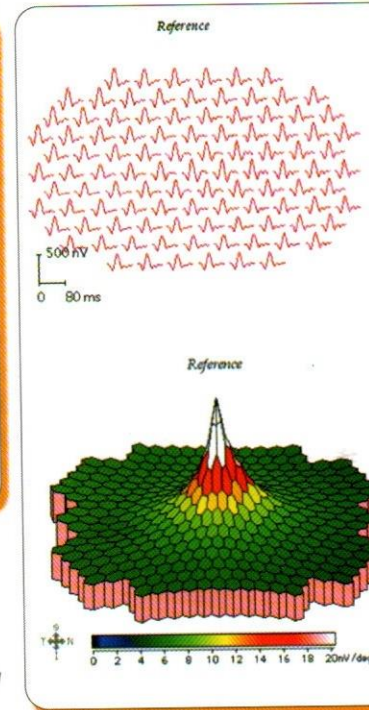


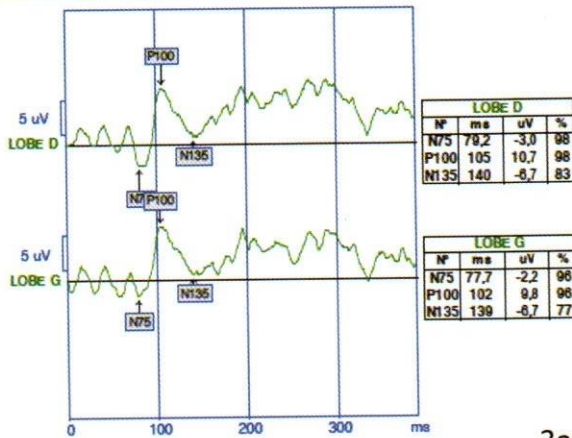
Figure 2 : ERG multifocal de référence

laire de type pattern ERG (Figure 1) ou ERGmultifocal (Figure 2) permettra d'interpréter au mieux les réponses des PEV (Figure 3).

Ces dernières sont le plus souvent altérées, sauf dans le cas de la simulation. En cas de neuropathie optique mais également de maculopathie on note le plus souvent une diminution de l'amplitude et/ou une augmentation du temps de culmination de l'onde p100. Devant de telles anomalies des PEV, si le test a été fait dans de bonnes conditions sous contrôle d'une bonne fixation, on pourra éliminer l'hypothèse de baisse d'acuité visuelle anorganique.

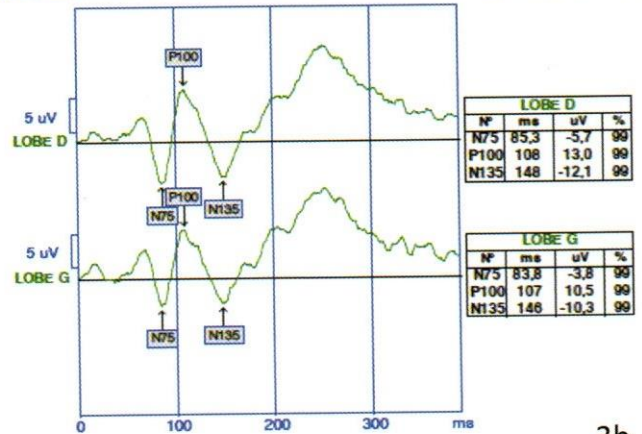
Une fois le diagnostic de neuropathie optique retenu, avant d'envisager une cause génétique, il faut éliminer toute cause de neuropathie optique acquise. On s'attardera donc à rechercher plus spécifiquement au cours d'un bilan orienté, biologique

PEV damier 30° 1mn 20s Val= 16 Rej= 0  
OG stimulé



3a

PEV damier 15° 1mn 38s Val= 41 Rej= 0  
OD stimulé



3b

Figure 3 : PEV Damiers 30° et 15°: Réponses de références

3a: Références des Damiers 30°

3b: Références des Damiers 15°

et d'imagerie, une origine toxico-carentielle, iatrogénique, compressive, inflammatoire, infectieuse. Une fois ces étiologies éliminées, la cause génétique sera évoquée.

Les neuropathies optiques génétiques les plus fréquentes sont : l'atrophie optique dominante (AOD) ou maladie de Kjer, la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL). Les autres mutations donnent généralement des neuropathies optiques syndromiques, c'est-à-dire associées à d'autres symptômes, ophtalmologiques ou extra ophtalmologiques.

## Quelques spécificités pour chacune de ces pathologies

### »»» L'atrophie optique dominante ou maladie de Kjer

L'atrophie optique dominante se définit par une acuité visuelle basse, sans nystagmus à début précoce. Au fond d'œil, on met en évidence une pâleur papillaire temporale bilatérale, parfois discrète, plus rarement associée à une excavation papillaire. Sur le plan fonctionnel, on retrouve un scotome central relatif et une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune (type III de Verriest, assez semblable à un axe tritan) contrairement à la majorité des autres neuropathies optiques non glaucomateuses, qui sont d'axe rouge-vert (type II de Verriest, partiellement parallèle à l'axe deutan).

L'AOD est liée à des mutations dans *OPA1*<sup>(1)</sup> dans environ 60% des cas. Elle peut être syndromique (on parle alors d'AOD+) et s'associer à une surdité débutant dans l'enfance ou à des manifestations neurologiques diverses dont une ophtalmoplégie progressive externe, une hyperréflexie, des crampes musculaires et une ataxie.

### »»» La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL)

Le contexte clinique de la NOHL est généralement très différent de l'AOD.

Il s'agit typiquement d'une baisse d'acuité visuelle brutale ou rapidement progressive, chez un enfant ou un adulte. Habituellement, cette baisse d'acuité visuelle est unilatérale, rapidement suivie en quelques semaines de l'atteinte sur le même mode de l'œil adelphe.

Au fond d'œil, on observe un pseudo-cœdème papillaire en lien avec des télangiectasies péri-papillaires qui sont spécifiques du diagnostic mais à distance de la phase aiguë, la papille devient progressivement pâle. Il n'existe pas toujours de déficit pupillaire afférent relatif à la phase de neuropathie optique unilatérale, ce qui constitue un piège diagnostique classique. On met rapidement en évidence un large scotome central et une dyschromatopsie d'axe rouge-vert (type II de Verriest). Il existe trois mutations principales (3460, 11778 et 14484)<sup>(2-4)</sup>. Une récupération spontanée est parfois observée et dépend du type de mutation : 3460 (20-40%) et 14484 (70 à 95%). En cas de NOHL confirmée, un traitement par l'debenone peut être prescrit à la phase aiguë pour augmenter les chances de

récupération visuelle. La dose recommandée est de 900mg à partir de 15 ans, pendant 1 an.

La NOHL peut être associée à des manifestations neurologiques, on parle alors de « Leber Plus », associant NOHL et neuropathie périphérique, épilepsie, ataxie, dystonie... L'IRM cérébrale peut alors montrer la présence d'hypersignaux en séquence T2 de la substance blanche.

### »»» Les neuropathies syndromiques s'intègrent le plus souvent dans le contexte d'une atteinte neurologique plus large

Le syndrome de Wolfram associe une neuropathie optique à une surdité, un diabète insipide et/ou sucré et parfois une insuffisance rénale, une ataxie, des troubles psychiatriques ou une déficience intellectuelle. Le syndrome de Wolfram est

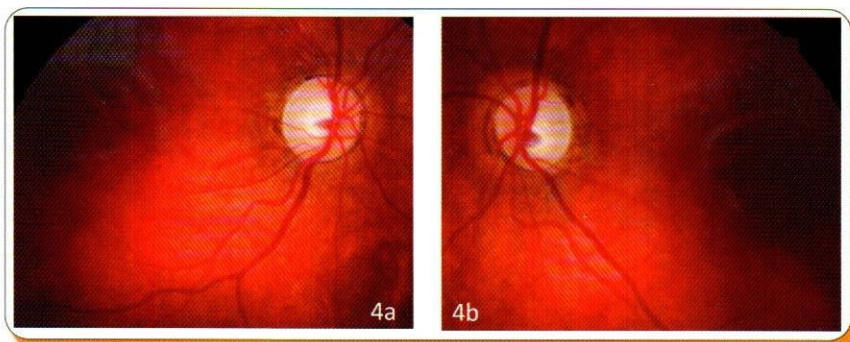
de transmission autosomique récessive, lié à des mutations dans le gène *WFS1*. La neuropathie optique se développe souvent dans l'adolescence avant ou après le diabète. Parfois, l'atrophie optique est isolée, l'atteinte visuelle est alors moins sévère que dans les formes systémiques de la maladie<sup>(5)</sup>. Parfois l'atrophie optique peut être le premier signe de la maladie.

Il existe de nombreuses autres causes d'atrophie optique syndromique : l'ataxie de Friedreich, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, les paraplégies spastiques, les atrophies spino-cérébelleuses ou encore les atrophies optiques métaboliques comme le syndrome de Costeff ou 3-méthylglutaconic acidurie de type III associant atrophie optique, syndrome extrapyramidal et déficience intellectuelle en lien avec des mutations dans *OPA3*<sup>(6)</sup>.

## ■ Cas clinique n°1

Une jeune fille de huit ans est adressée pour suspicion de neuropathie optique. Elle n'a pas d'antécédents personnels ni familiaux. Son acuité est de 3/10<sup>èmes</sup> R2 OD et 1,6/10<sup>ème</sup> R4 OG. Elle présente une mydriase réactive bilatérale. Les segments antérieurs sont calmes, la PIO est basse. Au fond d'œil, il existe une importante pâleur papillaire bilatérale (*Figure 4*). L'OCT-RNFL montre une atrophie optique globale (*Figure 5*). Le premier champ visuel de Goldmann ne met en évidence qu'un simple élargissement de la tache aveugle (*Figures 6a* et *b*). Quelques années après, le même examen montrera un large scotome central (*Figures 6c* et *d*). La vision des couleurs montre une dyschromatopsie compatible avec un type II de Verriest. L'ERG global est normal. Les réponses des PEV damiers sont de morphologie et d'amplitude normale mais le temps de culmination de l'onde p100 est augmenté (151 et 152ms sur les damiers 30° et 161 et 157ms sur les damiers 15°) en comparaison aux normes du laboratoire (105ms pour les damiers 30° et 108ms pour les damiers 15°) (*Figure 7*) alors que l'ERG multifocal est considéré comme normal.

La présentation clinique étant compatible avec un diagnostic d'atrophie optique dominante, la première analyse génétique a recherché une mutation dans le gène *OPA1*, sans résultat. Finalement, une analyse moléculaire plus étendue a permis l'identification de mutations dans le gène *WFS1*. Les signes endocriniens n'apparaîtront que dans un second temps.



**Figure 4 :** Rétinographies montrant une pâleur papillaire bilatérale  
4a: OD et 4b: OG

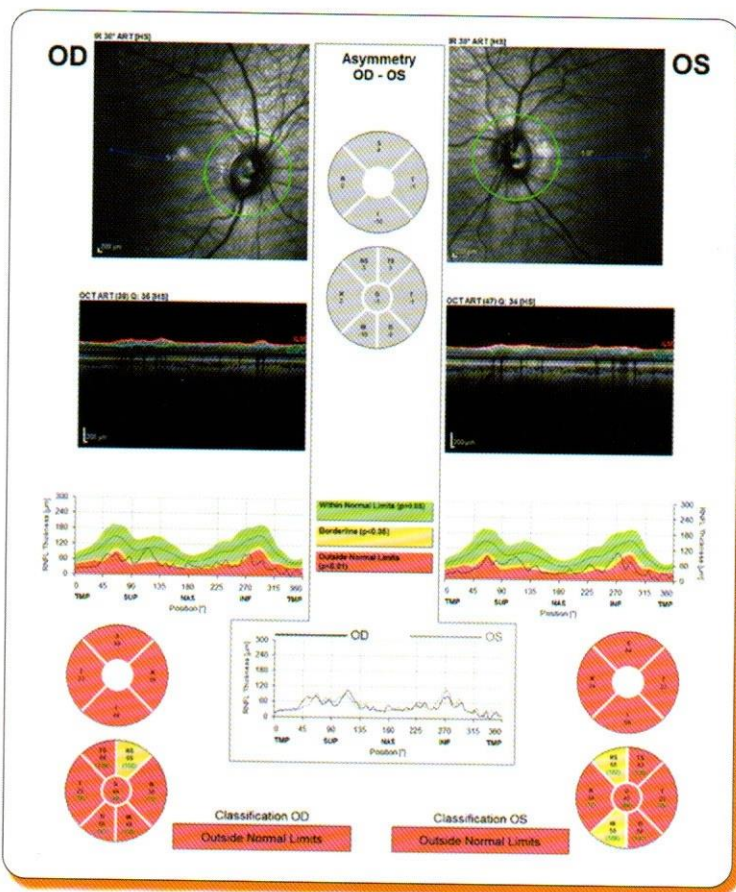


Figure 5 : L'OCT-RNFL montre une atrophie optique globale

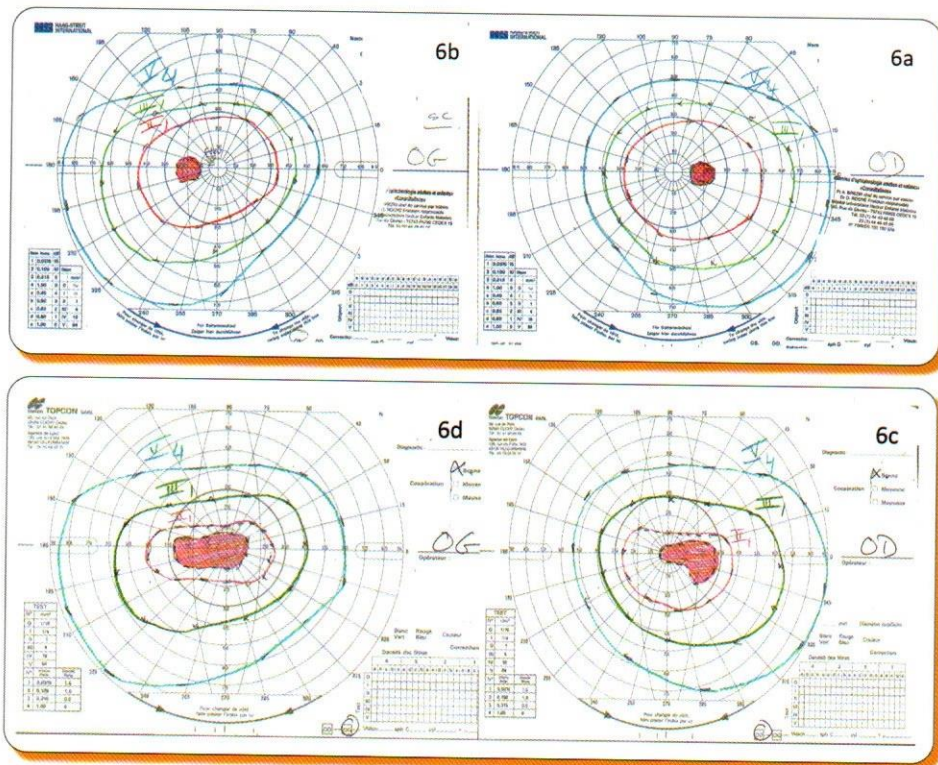


Figure 6 : Champ visuel de Goldmann  
 6a: OD, à l'âge de 8 ans  
 6b: OG, à l'âge de 8 ans  
 6c: OD, à l'âge de 11 ans  
 6d: OG, à l'âge de 11 ans

### Cas clinique n°2

Un garçon de huit ans est adressé en urgence pour une baisse d'acuité visuelle brutale.

Il n'a pas d'antécédents médicaux personnels en dehors d'un asthme. Son acuité visuelle un an auparavant était de 10/10<sup>èmes</sup> P2 ODG. Sur le plan familial, son oncle maternel a perdu brutalement la vision à l'âge de 30 ans.

A l'examen, l'acuité visuelle est limitée à 1/40<sup>ème</sup> P8 à l'œil droit et au décompte des doigts et P50 à l'œil gauche. Il n'y a pas de déficit pupillaire afférent relatif. Les segments antérieurs sont calmes. Au fond d'œil on retrouve un aspect de pseudo-œdème papillaire avec la présence de télangiectasies à droite (*Figure 8a*) et une pâleur papillaire à gauche (*Figure 8b*). L'analyse en OCT-RNFL montre une atrophie débutante à droite malgré le pseudo-œdème encore présent ; à gauche la papille est déjà atrophique en temporal et en inférieur, témoignant d'une atrophie déjà ancienne et passée inaperçue (*Figure 9*). Le champ visuel de Goldmann montre la présence d'un large scotome central à droite, tandis qu'à gauche il ne reste plus qu'un îlot de vision temporale (*Figure 10*).

Le diagnostic suspecté est celui de neuropathie optique héréditaire de Leber, secondairement confirmé par l'analyse moléculaire.

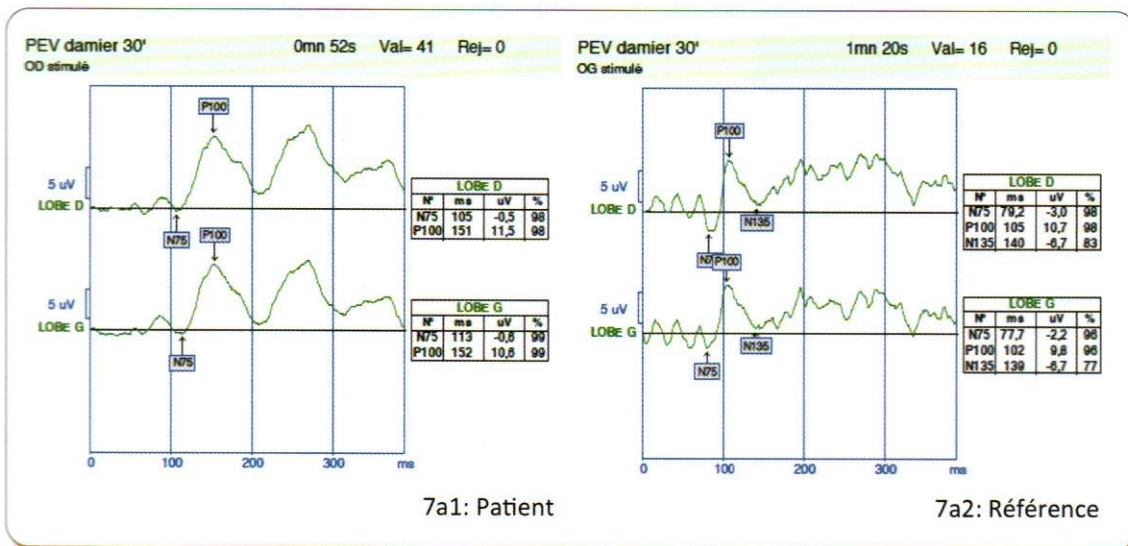


Figure 7a : PEV damiers 30°  
7a1: Réponses du patient avec allongement du temps de culmination à 151 et 152ms  
7a2: Références du laboratoire, p100 à 105 et 102 ms

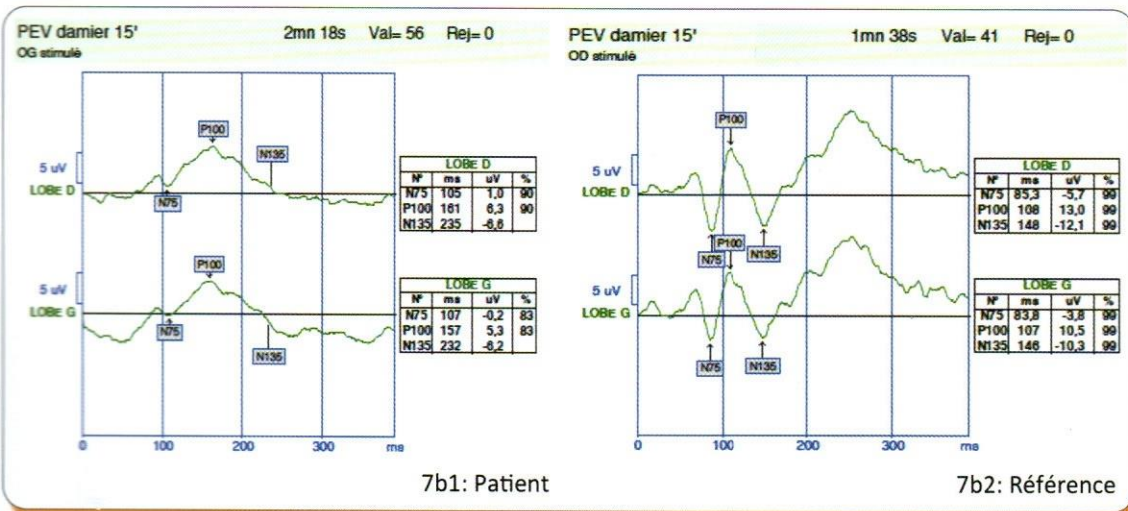
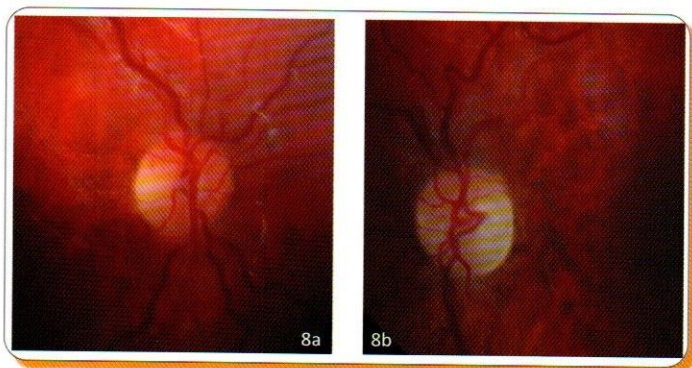


Figure 7b : PEV damiers 15°  
7b1: Réponses du patient avec allongement du temps de culmination à 161 et 157ms  
7b2: Références du laboratoire, p100 à 108 et 107 ms

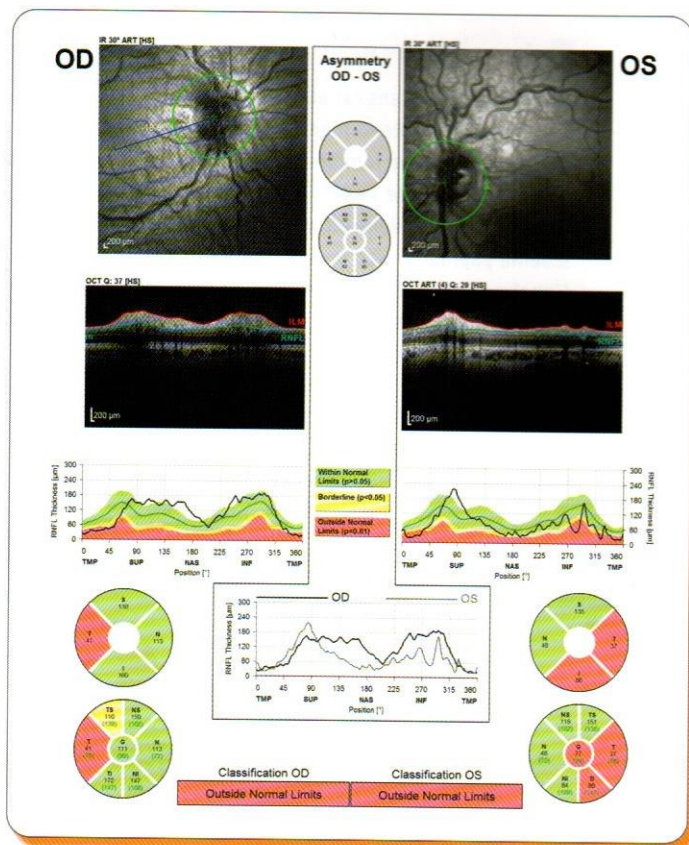


**Figure 8 :** Rétinophotographies des nerfs optiques  
8a: pseudo-œdème papillaire OD  
8b: pâleur papillaire OG

En dehors du traitement par Idebenone actuellement testé dans le cadre de la neuropathie optique héréditaire de Leber, ainsi que de quelques essais de thérapie génique dans la NOHL, il n'y a pas à l'heure actuelle de molécule ou de thérapeutique disponible dans les neuropathies optiques héréditaires. La prise en charge repose sur une bonne compréhension de la maladie qui associe une acuité visuelle basse et une atteinte du champ visuel initialement centrale puis périphérique. Des conseils hygiéno-diététiques peuvent être donnés : l'arrêt du tabac et de l'alcool, la recherche d'une alimentation variée. Sur le plan visuel, une réadaptation basse-vision pourra être proposée.

Pour l'instant peu concernées par les avancées scientifiques, il faut espérer que les neuropathies optiques héréditaires puissent bientôt être traitées par voie pharmaceutique, par thérapie génique ou toute autre thérapie ciblée. ■

Liens d'intérêts : aucun



**Figure 9 :** Analyse de l'OCT-RNFL. A droite, il existe un mélange d'œdème et d'atrophie. A gauche, on retrouve déjà une atrophie temporale et inférieure



**Figure 10 :** Champ visuel de Goldmann  
10a: OD, 10b: OG

## RÉFÉRENCES

1. Fuhrmann N, Alavi MV, Bitoun P, Woernle S, Auburger G, et al. 2009. Genomic rearrangements in OPA1 are frequent in patients with autosomal dominant optic atrophy. *Journal of medical genetics* 46:136-44
2. Newman NJ, Lott MT, Wallace DC. 1991. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *American journal of ophthalmology* 111:750-62
3. Johns DR, Smith KH, Miller NR. 1992. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 3460 mutation. *Archives of ophthalmology* 110:1577-81
4. Johns DR, Heher KL, Miller NR, Smith KH. 1993. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 14484 mutation. *Archives of ophthalmology* 111:495-8
5. Grenier J, Meunier I, Daien V, Baudoin C, Halloy F, et al. 2016. WFS1 in Optic Neuropathies: Mutation Findings in Nonsyndromic Optic Atrophy and Assessment of Clinical Severity. *Ophthalmology* 123:1989-98
6. Anikster Y, Kleta R, Shaag A, Gahl WA, Elpeleg O. 2001. Type III 3-methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome, or Costeff optic atrophy syndrome): identification of the OPA3 gene and its founder mutation in Iraqi Jews. *American journal of human genetics* 69:1218-24