

Neuropathies optiques héréditaires

M Urvoy
M Tiengou

Résumé. – Les neuropathies héréditaires sont des affections rares, dont la reconnaissance a largement bénéficié des progrès de la biologie moléculaire. C'est le cas de la maladie de Leber qui se caractérise par un début en général brutal, un scotome central profond, une atrophie optique et un pronostic sombre avec une acuité visuelle effondrée. Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes, la pénétrance est incomplète et le risque incertain pour le sujet porteur de la mutation. C'est aussi le cas de la maladie de Kjer qui se caractérise au contraire par un début insidieux, entre 4 et 8 ans, un scotome plus discret, centrocaecal, un pronostic moins sombre avec conservation d'une acuité visuelle qui, la plupart du temps, permet une scolarité normale. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance quasi-complète et un risque de 50 % pour tous les enfants. Le syndrome de Wolfram, beaucoup plus rare, associe à l'atrophie optique (AO) un diabète insipide, un diabète insulino-dépendant (DID) et une surdité, et le syndrome de Behr, des signes neurologiques. Il n'y a pas actuellement de traitement des neuropathies optiques héréditaires. Le conseil génétique est possible pour la maladie de Kjer, beaucoup plus aléatoire pour les femmes vectrices ou atteintes de maladie de Leber.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : atrophie optique, neuropathies optiques héréditaires, maladie de Leber, maladie de Kjer, maladie de Wolfram, maladie de Behr, atrophie optique autosomique récessive, atrophie optique autosomique récessive liée au sexe.

Introduction

Le terme de neuropathie désigne une souffrance des fibres optiques pré-géniculées, à savoir des neurones rétinogéniculés (appelés aussi « deutoneurones visuels »), neurones dont le corps cellulaire, la cellule ganglionnaire, siège dans la rétine, et dont l'axone s'étend jusqu'au corps genouillé latéral. Ce terme ne préjuge nullement de l'étiologie et sert à désigner aussi bien le stade initial que le stade séquentiel de la maladie (stade qui correspond à l'atrophie optique [AO]). Les neuropathies héréditaires constituent un cadre nosologique dont la compréhension a largement bénéficié des progrès de la biologie moléculaire. Il n'en persiste pas moins de nombreuses incertitudes pathogéniques.

Diagnostic d'une neuropathie héréditaire

DIAGNOSTIC D'UNE ATROPHIE OPTIQUE

Elle est révélée par une baisse de la vision, tantôt brutale, les deux yeux en même temps, ou l'un après l'autre, tantôt au contraire progressive, baisse qui justifie naturellement un examen ophtalmologique et des examens complémentaires : une étude du fond d'œil montre une pâleur de la papille qui peut être cirreuse, un peu jaunâtre, grisâtre ou totalement blanche, témoin de l'AO, totale ou partielle (secteur temporal), ou encore une hyperhémie de la

papille (aspect pseudo-œdémateux qui peut orienter vers une maladie de Leber), un examen de la vision des couleurs à la recherche d'un axe bleu-jaune, une étude du champ visuel en périmétrie automatisée (qui a l'avantage de mieux visualiser les scotomes, surtout s'ils sont relatifs), des examens électrophysiologiques avec des potentiels évoqués visuels (PEV) qui confirment l'atteinte du nerf optique, sans préjuger de l'étiologie, un électrorétinogramme (ERG) normal excluant ainsi une atteinte dans le cadre d'une dégénérescence tapéto-rétinienne (DTR), une angiographie fluorescéinique qui permet de confirmer la raréfaction des vaisseaux papillaires ou de réfuter un œdème papillaire. Un bilan neuroradiologique va naturellement éliminer une étiologie tumorale ou une aplasie du nerf optique^[9].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il doit éliminer tout ce qui n'est pas une atrophie optique : des variations physiologiques^[23], un colobome de la papille ou une fossette colobomateuse, une dysversion papillaire, une aplasie ou une hypoplasie de la papille^[13], un retard de myélinisation.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DE NEUROPATHIE HÉRÉDITAIRE

Une fois la neuropathie affirmée, si aucune étiologie n'est évidente, l'interrogatoire doit être minutieusement repris pour rechercher de façon plus précise les antécédents familiaux, notion de malvoyance sévère, d'apparition brutale, chez des frères, des cousins, ou progressive, dans la fratrie et les ascendants du sujet, pour déceler des signes qui pourraient orienter vers une pathologie héréditaire (diabète insipide, diabète insulino-dépendant [DID], surdité). Parfois, c'est un interrogatoire fait dans le cadre d'un examen demandé par

Martine Urvoy : Professeur des Universités, 4 bis, rue Saint-Martin, 35700 Rennes, France.
Marie Tiengou : Interne des Hôpitaux, ophtalmologiste, 9, rue du Doyen Barbeau, 14000 Caen.

des parents inquiets de la survenue potentielle, chez leur enfant, d'une affection héréditaire dont ils connaissent l'existence. Dans l'un et l'autre cas, des recherches en biologie moléculaire seront indispensables pour mettre en évidence une éventuelle mutation, affirmer ainsi l'hérédité de la neuropathie et permettre un conseil génétique, voire même un diagnostic prénatal.

Formes cliniques

ATROPHIE OPTIQUE PRIMITIVE ISOLÉE

Il peut s'agir d'une maladie de Leber, d'une maladie de Kjer, d'une atrophie optique autosomique récessive, d'une atrophie optique autosomique récessive liée au sexe.

■ Maladie de Leber

Généralités

La neuropathie optique de Leber est une affection génétique décrite pour la première fois par von Graefe en 1858^[62], puis par Leber en 1871^[42], mais dont le mode de transmission n'a été élucidé qu'en 1988 par la mise en évidence d'une mutation mitochondriale appelée 11778^[8]. Cette découverte a permis de parler d'hérédité mitochondriale à l'acide désoxyribonucléique muté (ADNmt)^[28] sans que pour autant soit expliquée l'atteinte préférentielle du sexe masculin^[8]. Depuis, d'autres mutations, dont les principales sont les 3460, 14484 et 15257, ont été mises en évidence (tableau I)^[29, 34, 45].

L'évaluation exacte de sa fréquence (1/55 000) est difficile en raison de formes tardives de la maladie, maladie surtout observée en Europe du Nord et en Australie^[8]. Classiquement, il s'agit d'une maladie familiale, bien que 41 à 57 % des patients atteints n'aient pas d'antécédents familiaux. Le pourcentage varie avec la mutation de l'ADNmt retrouvée (tableau II)^[36, 39].

En Europe, en Amérique du Nord et en Australie, le *sex-ratio* est de 5 hommes pour 1 femme (80 à 90 %). Au Japon, le rapport serait moindre, sauf pour la mutation 11778^[26] (tableau III). Le *sex-ratio* connaît des variations selon la mutation concernée^[3, 43].

Bien que des signes puissent apparaître à tout âge (4 ans et 86 ans pour les âges extrêmes décrits), la neuropathie se manifeste habituellement dans la deuxième et la troisième décennie^[44], et 2 à 15 ans plus tôt chez les hommes^[3]. L'âge semble corrélé avec le type de mutation mitochondriale (avant 10 ans pour la 4160).

Tableau I. – Tableau synoptique de la fréquence en fonction du type de mutation.

Type de mutation	Pourcentage
11778	43 %
3460	78 %
12257	57 %
14484	65 %

Tableau II. – Tableau synoptique du *sex-ratio*.

Pays	Année	Mutation	Pourcentage d'hommes atteints
Europe du Nord Amérique du Nord Australie			80 à 90 %
Japon	1925		59 %
	1973		68 %
	1995	3460	3/1
Canada	1998	14484	8/1
		11778	90 %

Tableau III. – Tableau synoptique des atrophies optiques (AO) héréditaires isolées et associées, et des AO secondaires entrant dans le cadre de maladies ou syndromes.

AO au premier plan	AO intégrées dans un tableau complexe
AO optiques isolées	AO secondaires ou associées à :
- Maladie de Leber - AO autosomique dominante - AO autosomique récessive - AO récessive liée au sexe	- Surdité - Maladies métaboliques - Dégénérescences tapétorétiniennes - Dégénérescences du système nerveux - Dysplasies osseuses
AO associée	
- AO du syndrome de Wolfram (AR) - AO du syndrome de Behr (AR)	

Tableau clinique

Le tableau clinique initial, classique^[42], est celui d'un homme jeune, dans sa deuxième ou troisième décennie, qui présente une baisse d'acuité visuelle centrale, brutale, bilatérale, de manière simultanée ou consécutive, sans douleurs ni signes accompagnateurs et dont l'anamnèse familiale est positive (cas de cécités chez des hommes jeunes).

En fait, cette sémiologie est loin d'être aussi stéréotypée^[5]. C'est ainsi que l'on a décrit (et confirmé par la biologie moléculaire) des cas précédés d'une baisse transitoire de l'acuité visuelle, d'autres commençant par un œil dont l'atteinte peut passer inaperçue avec un intervalle libre de 2 à 17 mois, et même des cas strictement unilatéraux. La perte d'acuité visuelle est le plus souvent brutale et profonde, rapidement progressive, en 8 à 16 semaines, pour n'être plus que de 1/10^e au moment du diagnostic^[26, 47, 53].

• Fond d'œil

L'examen du fond d'œil montre, chez 60 % des patients au stade aigu de la maladie, une microangiopathie télangiectasique péripapillaire (fig 1)^[15], un œdème de la couche des fibres optiques et un gonflement de la papille simulant un œdème (mais l'absence de fuite en angiographie permet de conclure à un pseudo-œdème). L'absence de tels signes ne doit pas pour autant faire éliminer le diagnostic. Ces anomalies sont également retrouvées chez des sujets de la lignée maternelle, même asymptomatiques, d'où l'intérêt de les examiner^[49].

Cet aspect du fond d'œil s'accompagne d'anomalies du champ visuel (CV) (large scotome centrocaecal absolu englobant les 25° centraux)^[23], d'une dyschromatopsie acquise d'axe rouge-vert, d'altérations non spécifiques des PEV (allongement des temps de culmination et diminution de l'amplitude)^[47].

À un stade plus tardif, on observe une pâleur papillaire totale ou partielle, en général temporaire à limites nettes, ainsi qu'une raréfaction des vaisseaux péripapillaires.

Évolution

La baisse d'acuité visuelle se poursuit pendant 3,7 mois en moyenne, baisse dont l'intensité varie peu selon la mutation. Puis la maladie se stabilise et le scotome central persiste. Mais parfois, dans un délai de 10 à 24 mois, on peut assister à une récupération fonctionnelle spectaculaire dont la fréquence est corrélée au type de mutation^[35], dans 40 à 50 % des cas, avec la mutation 14484^[43, 45], 20 % des cas avec la mutation 3460^[25, 36]. La récupération est plus probable si la maladie est survenue avant l'âge de 18 ans^[35, 44, 53].

• Formes associées

Bien que des associations aient été décrites (anomalies histologiques des muscles striés comparables à celles des maladies mitochondriales, troubles de la conduction cardiaque, anomalies neurologiques [dystonie, anomalies de la substance blanche, neuropathies périphériques, encéphalopathie infantile, un cas de



1 Aspect du fond d'œil dans la neuropathie optique de Leber.
A. À la phase aiguë, aspect de pseudo-cedème et microangiopathie télangiectasique péripapillaire.
B. À la phase d'atrophie optique (AO), AO temporale et raréfaction des vaisseaux péripapillaires.

maladie de Charcot-Tooth]), la maladie de Leber est toujours considérée comme une maladie isolée. Des cas de sclérose en plaques (SEP) ont été rapportés^[24] ; toutefois, l'hypothèse d'une susceptibilité pour la SEP n'est pas confirmée^[4].

Physiopathogénie

La pathogénie de la maladie de Leber n'est pas élucidée. La biologie moléculaire a permis de situer l'anomalie génique sur la chaîne respiratoire de la mitochondrie (cycle de Krebs), sans que soit pour autant connue la cascade d'événements biochimiques responsables de la mort des cellules des voies optiques^[27, 51].

Génétique

• Mode de transmission

L'hypothèse d'une hérédité cytoplasmique, appelée aussi hérédité maternelle, évoquée dès 1936^[39], ne sera prouvée qu'en 1988 par la découverte de la mutation 11778 dans 9 des 11 familles étudiées par Wallace^[63]. Mais l'atteinte préférentielle des garçons reste encore inexplicée (facteur lié à l'X ?)^[3, 61]. La pénétrance de la maladie est incomplète^[51, 53] et serait le résultat de l'action de nombreux facteurs secondaires^[20] tels que l'hétéroplasmie mitochondriale^[43] (moins fréquente dans la maladie de Leber que dans les autres cytopathies mitochondriales), la prédisposition génétique (ou « fond génétique »), invoquée pour expliquer la pénétrance incomplète^[14], des facteurs environnementaux et épigénétiques^[12]. C'est ainsi que la consommation d'alcool et de tabac est incriminée comme facteur de l'affection^[16] et le risque en serait plus grand pour les mutations 3460 et 14484^[20, 35, 47].

• Biologie moléculaire

Jusqu'à maintenant, 18 mutations ont été identifiées. Toutes ces mutations sont des mutations ponctuelles de l'ADNmt. Elles sont généralement mises en évidence par amplification génique d'une partie de l'ADNmt et utilisation d'une enzyme de restriction. En raison de la pléthore des mutations, il a été nécessaire de procéder^[53] à une classification en fonction de leur signification pathogénique avec les mutations primaires, ou de classe I, susceptibles à elles seules d'entraîner la maladie, et les mutations secondaires, ou de classe II, qui agiraient seulement en favorisant la maladie (pour devenir pathogènes, elles doivent être associées entre elles ou à des mutations de classe I). Il faut savoir qu'il existe des faux négatifs qui s'expliquent par l'existence d'une mutation primaire, présente mais encore inconnue, ou par la coexistence de mutations secondaires^[45, 50, 51].

• Conseil génétique de la neuropathie de Leber

Il est décevant car la transmission de la mutation n'est pas synonyme de transmission de la maladie. Si le consultant est un homme atteint ou le frère d'un sujet atteint, on peut lui affirmer que sa descendance sera indemne. En revanche, si le consultant est une femme, la situation est plus délicate en raison de la pénétrance incomplète de la maladie. Ainsi, une femme atteinte ou vectrice transmettra la mutation à ses enfants sans pour autant que ceux-ci aient une maladie de Leber. Pour la mutation 14484^[43], le risque est de 28 % chez les frères et de 5 % chez les sœurs d'un sujet atteint.

Actuellement, le diagnostic prénatal n'est pas contributif car un fœtus porteur de la mutation n'aura pas forcément la maladie.

■ Maladie de Kjer

Elle est encore appelée « atrophie optique dominante » (AOD). La première description de la maladie est attribuée à Batten^[1] en 1896. Elle a longtemps été confondue avec la maladie de Leber jusqu'à la publication de Kjer en 1959 sur l'AOD^[41].

Généralités

C'est la plus fréquente des neuropathies optiques héréditaires (1 cas/50 000)^[39] ; elle est décrite en France, au Danemark, en Grande-Bretagne, en Allemagne, aux États-Unis, à Cuba.

Tableau clinique

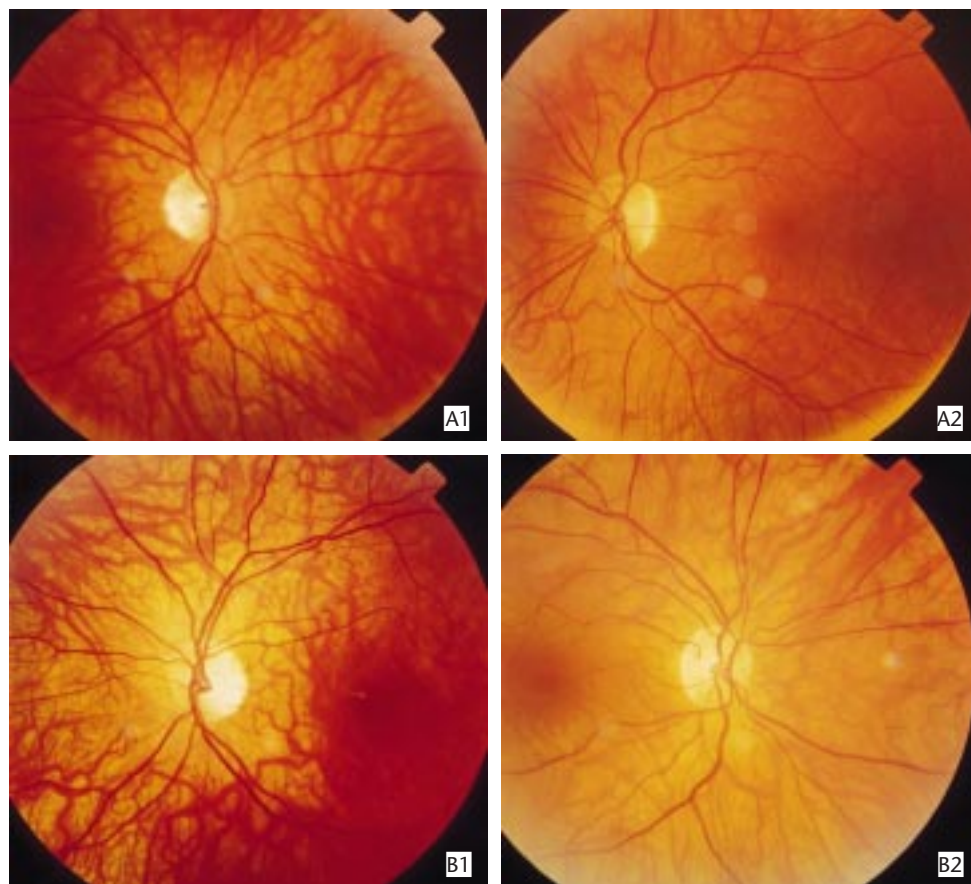
Les huit critères retenus par Smith^[56] en 1972, et toujours d'actualité, sont : une hérédité autosomique dominante, un début insidieux survenant à l'âge de 4 à 8 ans, une acuité visuelle modérément réduite, une pâleur temporaire du disque optique, un scotome centrocaecal, un champ visuel périphérique inversé aux tests colorés, une dyschromatopsie acquise d'axe bleu-jaune.

Le début, insidieux, souvent méconnu, a classiquement lieu entre 4 et 8 ans, parfois plus tard, entre 11 et 20 ans, et même après 21 ans, selon Johnston et al^[38] avec deux pics, l'un à l'âge de 5 ans et l'autre entre 21 et 30 ans selon Votruba^[63], et se révèle, en classe, par une incapacité à lire au tableau, ou lors du passage du permis de conduire.

La baisse d'acuité visuelle, à l'exception des formes congénitales, est progressive, symétrique, modérée (entre 2 et 5/10^e), avec conservation de l'acuité visuelle de près, à tel point qu'elle peut passer inaperçue^[23]. Le pronostic visuel est meilleur que celui de la maladie de Leber^[10, 18, 38].

• Fond d'œil

L'AO, en général présente au moment du diagnostic, est tantôt partielle (fig 2), avec une excavation temporaire (45 à 65 % des cas), considérée par certains comme pathognomonique de l'AOD (45 à 65 % des cas), tantôt totale (35 à 55 % des cas). Le degré de pâleur et d'excavation est proportionnel à l'importance de la baisse visuelle, avec de grandes variations intrafamiliales. Elle est parfois associée à une atrophie péripapillaire ou à un remaniement maculaire.



2 Aspect du fond d'œil dans un cas de maladie de Kjer.
 A. Atrophie temporale marquée, bilatérale, chez la fille dont l'acuité visuelle (AV) est de 3/10° (A1 : œil droit ; A2 : œil gauche).
 B. Atrophie temporale plus discrète chez la mère dont l'AV est de 8/10° (B1 : œil droit ; B2 : œil gauche).

• Campimétrie

L'atteinte du CV est discrète, centrale^[18]. Il s'agit tantôt d'un élargissement de la tache aveugle, tantôt d'un scotome centrocaecal, paracentral ou central, toujours discret, parfois dit en « tamis »^[18, 57, 63]. Ces scotomes sont mieux détectés par la périmétrie automatisée^[2]. Plus sensible pour la recherche de scotomes relatifs, (surtout si le spot utilisé est de couleur bleue), elle permet aussi une meilleure appréciation de l'évolutivité. L'atteinte du CV est corrélative avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie.

• Autres explorations fonctionnelles

La dyschromatopsie, d'axe bleu-jaune, présente chez tous les sujets atteints, est le signe le plus précoce de l'affection et permet la détection des sujets infracliniques, lors de l'enquête familiale. L'altération du sens chromatique progresse avec l'évolution, parfois jusqu'à l'âge de 40 ans, puis se stabilise^[7]. À ce stade, tous les axes sont atteints, avec toutefois prépondérance de l'axe bleu-jaune. Elle est également corrélative avec l'âge et l'acuité visuelle.

Les examens électrophysiologiques et l'angiographie fluorescéinique, ont en fait peu d'intérêt pour le diagnostic. Les PEV confirment l'atteinte des voies visuelles, mais les anomalies observées (allongement de la latence et diminution de l'amplitude) ne sont pas spécifiques. En revanche, leur intensité est proportionnelle à la dégradation de l'acuité. L'ERG est normal, en revanche l'ERG-pattern montre une diminution de l'onde N95^[2, 64] ou du rapport N95/P50. Enfin, l'angiographie met en évidence une raréfaction des vaisseaux de la papille et surtout des petits vaisseaux de sa partie temporale^[10].

• Formes associées

L'AOD est considérée comme une affection héréditaire primitive isolée (de très rares cas d'association avec un retard mental modéré, avec une surdité, ont été rapportés^[37, 40]).

Évolution

Elle se fait vers une aggravation lente ou, au contraire, une relative stabilité.

Le pronostic est meilleur que celui de la maladie de Leber, mais l'expressivité variable du phénotype entraîne des pronostics différents d'une famille à l'autre ou même à l'intérieur d'une famille^[7, 18, 38]. L'acuité visuelle est liée à la durée de la maladie^[32].

Le handicap social est diversement apprécié selon les familles et les statistiques. Pour Kjer et Brown^[7, 40], l'intégration scolaire est satisfaisante. En revanche, 19 % des patients de Johnston^[38] et 20 % de ceux de Votruba^[62] ont été scolarisés en école pour malvoyants.

Génétique

• Mode de transmission

Il s'agit d'une affection autosomique dominante qui atteint garçons et filles dans la même proportion, en raison d'une pénétrance presque complète (98 %)^[39]. Kjer a émis l'hypothèse d'une atteinte initiale des cellules ganglionnaires, hypothèse vérifiée par Johnston lors d'un examen post mortem^[37], confirmant ainsi le caractère ascendant de la neuropathie. Sa physiopathogénie n'est pas encore élucidée.

• Biologie moléculaire

Le gène *OPA1*^[16] a été découvert en 1994 et localisé sur le bras long du chromosome 3, en 3q28-qter. Cette localisation s'est progressivement affinée à la région 3q28-q29. Les études de génétique moléculaire confirment la grande variabilité inter- et intrafamiliale du phénotype^[38, 62]. Une hétérogénéité est possible^[56].

• Conseil génétique

Comme il s'agit d'une affection autosomique dominante, un individu atteint a donc un risque de 50 % d'avoir un enfant atteint. Ce risque est valable pour chaque enfant. Un diagnostic prénatal est possible à condition que la famille soit informative. Il est demandé dans les formes très sévères à révélation très précoce, autrefois connues sous le nom d'« AOD avec nystagmus congénital »^[31, 40].

■ Atrophie optique autosomique récessive

Il s'agit d'une affection très rare et très sévère. Elle débute dans la période néonatale, avec un retentissement majeur et précoce sur

l'acuité visuelle [21] ; elle s'accompagne d'un nystagmus. Elle peut être confondue avec l'amaurose congénitale de Leber. C'est l'ERG, qui permet de les différencier : normal dans l'atrophie optique autosomique récessive, il est éteint dans l'amaurose congénitale de Leber. Une consanguinité est en général retrouvée chez les parents.

■ **Atrophie optique autosomique récessive liée au sexe**

C'est la forme la plus grave, mais aussi la plus rare des AO primitives. Une équipe aurait localisé le gène de cette affection sur le chromosome X, en Xp11.4-p11.21 [6].

ATROPHIE OPTIQUE PRIMITIVE ASSOCIÉE

Ce peut être un syndrome de Wolfram, un syndrome de Behr.

■ **Syndrome de Wolfram**

C'est une entité clinique rare [22], à transmission autosomique récessive, à pénétrance incomplète et à expressivité variable. Le locus du gène serait sur le bras court du chromosome 4 [44]. Une transmission par l'ADNmt est suspectée, mais non prouvée.

Dans sa forme complète, ce syndrome associe un DID, un diabète insipide, une AO et une surdité de perception. Il est aussi appelé « syndrome oto-optico-diabétique » ou DIDMOAD syndrome (*Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness*). Sa fréquence est évaluée à 1/770 000 dans la population générale et à 1/150 des diabètes juvéniles. Son origine est encore inconnue, mais des hypothèses récentes concluent à un dysfonctionnement mitochondrial.

Les deux signes majeurs, DID et AO, apparaissent en général pendant la première décennie, la surdité et le diabète insipide au cours de l'évolution.

Les signes ophtalmologiques comprennent une baisse progressive de l'acuité visuelle, un scotome central et/ou un rétrécissement concentrique des isoptères, une dyschromatopsie acquise et une AO bilatérale pouvant conduire à la cécité en quelques années. D'autres signes peuvent être notés, une ophtalmoplégie interne, un ptosis, une rétinopathie pigmentaire. En revanche, la rétinopathie diabétique est rarement observée.

Le diabète insipide est retrouvé dans 50 % des cas, aussi convient-il de le rechercher chez tout enfant diabétique dont la polyurie-polydipsie est persistante, malgré un bon équilibre du DID.

La surdité de perception, prédominant sur les fréquences aiguës, est bilatérale, progressive et de survenue tardive.

Des manifestations urologiques et neuropsychiatriques ont aussi été décrites.

■ **Syndrome de Behr**

L'AO est associée à des troubles neurologiques variés : spasticité, ataxie, réflexes ostéotendineux vifs, hypertonie, retard mental [60]. La baisse visuelle est en général reconnue avant l'âge de 8 ans et s'accompagne souvent d'un nystagmus.

Il s'agit d'une affection autosomique récessive, mais il est possible que ce syndrome appartienne en fait aux dégénérescences spinocérébelleuses [44].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose surtout entre la maladie de Leber et la maladie de Kjer, en raison de leur pronostic totalement différent

Tableau IV. – Comparaison entre les signes de la maladie de Leber et de la maladie de Kjer.

Signes	Leber	Kjer
Début	brutal	progressif
Âge	2 ^e /3 ^e décennie	4 à 8 ans
AO	totale	temporale
CV	scotome central +	scotome centrocaecal
Pronostic	sévère ++	moins sévère
Pathogénie	?	?
Transmission	atteinte préférentielle des garçons	autosomique dominant les deux sexes
Biologie moléculaire	18 mutations connues	gène <i>OPA1</i> sur bras long chromosome 3
Conseil génétique pour descendance	homme atteint, faible femme atteinte ou vectrice ?	risque : 50 % pour tous les enfants
Diagnostic anténatal	non contributif	possible

AO : atrophie optique ; CV : champ visuel.

(tableau IV). Il faut savoir les évoquer et demander un examen en biologie moléculaire qui lèvera toute ambiguïté diagnostique dans les formes atypiques de baisse visuelle (que ce soit une baisse transitoire, unilatérale, etc). On aura naturellement éliminé au préalable toute autre cause d'AO, traumatique, tumorale, infectieuse [9].

Mais il faut savoir qu'une atrophie optique peut s'observer dans de nombreuses pathologies héréditaires et être associée à une surdité, entrer dans le cadre d'une maladie métabolique, d'une maladie dégénérative, ou être associée à une DTR.

Traitement

Il n'y a pas de traitement curatif des neuropathies héréditaires. Pour la maladie de Leber, on a proposé des traitements à base de quinones à chaîne longue ou de vitamine B₁₂ (sans résultats significatifs), des mesures hygiénodietétiques (éviction du tabac et de l'alcool, surtout pour les mutations 3460 et 14484, et de certains aliments riches en cyanates, comme les amandes amères, le manioc et certaines variétés de choux) et l'éviction de certains médicaments, la zidovudine et l'éthambutol [20, 44]. Un conseil génétique peut être proposé.

Conclusion

Les neuropathies héréditaires sont rares, certaines d'entre elles sont réellement exceptionnelles. Les conditions du diagnostic ont été totalement transformées par les progrès de la biologie moléculaire, permettant d'espérer dans l'avenir des possibilités de thérapie génique. Toutefois, de nombreuses incertitudes persistent, incertitudes pathogéniques, incertitudes aussi pour le conseil génétique, lorsque celui-ci est demandé pour une femme atteinte ou vectrice de la maladie de Leber.

Actuellement, il est déconseillé de tester les enfants non symptomatiques, pour des raisons éthiques et afin de ne pas induire la hantise de voir apparaître la maladie.

Références ➤

Références

- [1] Batten B. A family suffering from hereditary optic atrophy. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1896; 16: 125
- [2] Berninger TA, Jaeger W, Krastel H. Electrophysiology and colour perimetry in dominant infantile optic atrophy. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 49-52
- [3] Black GC, Craig JW, Oostra RJ, Norby S, Rosenberg T, Morten K et al. Leber's hereditary optic neuropathy: implications of the sex ratio for linkage studies in families with the 3460 ND1 mutation. *Eye* 1995; 9: 513-516
- [4] Blanc S. Rôle des mutations mitochondriales de la maladie de Leber dans la sclérose en plaques. [thèse], Université Claude Bernard Lyon I, 1994
- [5] Borruat FX, Sanders MD. Présentations atypiques de la maladie de Leber. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994; 204: 400-402
- [6] Brindeau C, Mortemousque B, Barac'h D, Dorot T, Verin PH. Atrophies héréditaires et familiales. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1998; 83-85
- [7] Brown J Jr, Finger JH, Taylor CM, Lake M, Sheffield VC, Stone EM. Clinical and genetic analysis of a family affected with dominant optic atrophy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 95-99
- [8] Brown MD, Voljavac AS, Lott MT, McDonald I, Wallace DC. Leber's hereditary optic neuropathy: a model for mitochondrial neurodegenerative diseases. *FASEB J* 1992; 6: 2791-2799
- [9] Cabanis EA, Bourgeois H, Iba-Zizen MT et al. L'imagerie en ophtalmologie. Société française d'ophtalmologie. Rapport annuel. Paris: Masson, 1996
- [10] Caldwell JB, Howard RO, Riggs LA. Dominant juvenile optic atrophy. A study in two families and review of hereditary diseases in childhood. *Arch Ophthalmol* 1971; 85: 133-147
- [11] Carroll WM, Mastaglia FL. Leber's optic neuropathy: a clinical and visual evoked potential study of affected and asymptomatic members of a six generation family. *Brain* 1979; 102: 559-580
- [12] Chalmers RM, Schapira AH. Clinical, biochemical and molecular genetic features of Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1410: 147-158
- [13] Chassain C, Lods F. Aplasie de la papille. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1990; 1191-1194
- [14] Cock HR, Tabrizi SJ, Cooper JM, Schapira AH. The influence of nuclear background of the biochemical expression of 3460 Leber's hereditary optic neuropathy. *Ann Neurol* 1998; 44: 187-193
- [15] Cohen SY. Diagnostic angiographique des maladies rétinienues. Paris: Éditions scientifiques et médicales Elsevier, 1997
- [16] Cullom SH, Heher KH, Miller NR, Savino PJ et al. Leber's hereditary optic neuropathy masquerading as tobacco-alcohol amblyopia. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1482-1485
- [17] Eiberg H, Kjer B, Kjer P, Rosenberg T. Dominant optic atrophy (OPA1) mapped to chromosome 3q region. Linkage analysis. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 977-980
- [18] Elliott D, Traboulsi EI, Maumenee IH. Visual prognosis in autosomal dominant optic atrophy (type Kjer). *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 360-367
- [19] Erikson RP. Leber's optic atrophy: a possible example of maternal inheritance. *Am J Hum Genet* 1972; 24: 348-349
- [20] Flament J, Storck D. Œil et pathologie générale. Société française d'ophtalmologie. Rapport annuel. Paris: Masson, 1997
- [21] François J. Les atrophies optiques héréditaires. *Ann Oculist* 1976; 209: 169-179
- [22] Haggi Z, Halhal M, Chaoui Z, Chefchaoui L et al. Syndrome de Wolfram: à propos de trois cas. *J Fr Ophtalmol* 1998; 21: 734-740
- [23] Hamard H, Chevaleraud J, Rondot P et al. Neuropathies optiques. Société française d'ophtalmologie. Rapport annuel. Paris: Masson, 1986
- [24] Harding AE, Sweeney MG, Miller DH, Mumford CJ, Kellar-Wood H, Menard D et al. Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1992; 115: 979-989
- [25] Hedges TR. Two brothers with bilateral optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 417-424
- [26] Hotta Y, Fujiki K, Hayakawa M, Nakajima A, Kanai A, Mashima Y et al. Clinical features of Japanese Leber's hereditary optic neuropathy with 11778 mutation of mitochondrial DNA. *Jpn J Ophthalmol* 1995; 39: 96-108
- [27] Howell N. Leber hereditary optic neuropathy: how do mitochondrial DNA mutations cause degeneration of the optic nerve? *J Bioenerg Biomembr* 1997; 29: 165-173
- [28] Howell N. Human mitochondrial diseases: answering questions and questioning answers. *Int Rev Cytol* 1999; 186: 49-116
- [29] Howell N, Bogolin C, Jamieson R, Marena DR, Mackey DA. Mt DNA mutations that cause optic neuropathy: how do we know? *Am J Hum Genet* 1998; 62: 196-202
- [30] Howell N, Mackey DA. Low penetrance branches in matrilineal pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1220-1224
- [31] Hoyt CS. Autosomal dominant atrophy. A spectrum of disability. *Ophthalmology* 1980; 87: 245-251
- [32] Iannaccone A. Clinical and functional features of patients with dominant optic atrophy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 287-288
- [33] Imai Y, Moriaki D. A probable case of cytoplasmic inheritance in man. A critique of Leber's disease. *J Genet Hum* 1963; 3: 163-167
- [34] Johns DR. Mitochondrial ND1 mutation in Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 872-874
- [35] Johns DR, Heher KL, Miller NR, Smith KH. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 14484 mutation. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 495-498
- [36] Johns DR, Smith KH, Miller NR. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 3460 mutations. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1577-1581
- [37] Johnston PB, Gaster RN, Smith VC, Tripathi RC. A clinicopathologic study of autosomal dominant optic atrophy. *Am J Ophthalmol* 1979; 88: 868-875
- [38] Johnston RL, Sellar MJ, Behnam JT, Burdon MA. Dominant optic atrophy: refining the clinical diagnostic criteria in light of genetic linkage studies. *Ophthalmology* 1999; 106: 123-128
- [39] Kivlin JD, Lovrien EW, Bishop DT, Maunee IH. Linkage analysis in dominant optic atrophy. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1190-1195
- [40] Kjer P. Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance. A clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta Ophthalmol [suppl]* 1959; 37: 1-146
- [41] Kline LB, Glaser JS. Dominant optic atrophy. The clinical profile. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 1680-1686
- [42] Leber T. Ueber Hereditäre und congenital- angelegte Sehnervenleiden. *Graefes Arch Ophthalmol* 1871; 17: 249-291
- [43] Mac Millan C, Kirkham T, Fu K, Allison V et al. Pedigree analysis of french canadian families with T14484C Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 417-422
- [44] Mackey DA. Optic atrophy. Genetics diseases of the eye. Oxford University Press. 1998
- [45] Mackey DA, Howell N. A variant of Leber hereditary optic neuropathy characterized by recovery of vision and an unusual mitochondrial genetic etiology. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 1218-1228
- [46] Meire FM, Cochaux P, Candele C, Broux C. Clinical and genetical manifestations in 34 families with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1994; 254: 137-146
- [47] Newman NJ, Lott MT, Wallace DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 750-762
- [48] Nikolskainen E, Hoyt WF, Nummelin K. Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy. II The fundus findings in the affected family members. *Arch Ophthalmol* 1983; 102: 981-989
- [49] Nikoskelainen EK, Savontas ML, Wanne OP, Katila MJ. Leber's hereditary optic neuropathy, a maternally inherited disease: a genealogic study in four pedigrees. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 665-671
- [50] Oostra RJ, Van Den Bogert C, Nijtmans LGJ, Van Galen MJ et al. Simultaneous occurrence of the 11778 (DN4) and the 9438 (COXIII) mtDNA mutations in Leber hereditary optic neuropathy: molecular, biochemical, and clinical findings. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 954-957
- [51] Pagot V, Malecaze F, Rötig A, Simorre V, Maillard P, Mathis A et al. Neuropathies optiques de Leber: nouvelles perspectives diagnostiques. *J Fr Ophtalmol* 1992; 15: 19-22
- [52] Repka MX, Miller NR. Optic atrophy in children. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 191-193
- [53] Riorda-Eva P, Harding AE. Leber's hereditary optic neuropathy: the clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations. *J Med Genet* 1995; 32: 81-87
- [54] Risse JF, Delplace MP. Champ visuel neurologique: méthodes d'examen-sémiologie. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Ophtalmologie*, 21-480-E-50, 1998, 1-14
- [55] Ronne H. Cytoplasmic inheritance in Leber's disease. *Acta Ophthalmol* 1945; 23: 89-93
- [56] Sellar MJ, Benham JT, Lewis CM, Johnston RL. Linkage studies in dominant optic atrophy, Kjer type: possible evidence for heterogeneity. *J Med Genet* 1997; 34: 967-972
- [57] Smith DP. Diagnostic criteria in dominantly inherited juvenile optic atrophy. A report of three new families. *Am J Optom* 1972; 49: 183-194
- [58] Smith DP, Hoyt WF, Susac JO. Ocular fundus in acute Leber optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 344-354
- [59] Souied E, Pisella PJ, Ossareth B, Brezin A. Diagnostic positif de neuropathie optique de Leber par génétique moléculaire. *J Fr Ophtalmol* 1997; 20: 65-67
- [60] Urvoy M, Le Berre CL, Le Marec B. Ophtalmologie de l'enfant. Neurologie et génétique. Diffusion générale de librairie, 1992
- [61] Vilkkij, Ott J, Savontaus ML, Aula P, Nikoskelainen EK. Optic atrophy in Leber hereditary optic neuropathy is probably determined by an X-chromosomal gene closely linked to DXS7. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 486-491
- [62] Von Graefe A. Ein ungewöhnlicher Fall von hereditäre Amaurose. *Graefes Arch Ophthalmol* 1854; 4: 266-268
- [63] Votruba M, Moore AT, Bhattacharya SS. Demonstration of a founder effect and fine mapping of dominant optic atrophy locus on 3q28-qter by linkage disequilibrium method. A study of 38 British Isles pedigrees. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 352-358
- [64] Wallace DC, Singh G, Lott MT. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427-1430