



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Particularités de la présentation clinique et de l'évolution de la neuropathie optique héréditaire de Leber chez l'enfant : étude de 18 cas.**

Présentée et soutenue publiquement le 30/03/2015 à 18 heures  
au Pôle Recherche  
**Par Vasily SMIRNOV**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

**Madame le Docteur Claire-Marie DHAENENS**

**Madame le Docteur Sabine DEFOORT-DHELLEMMES**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Sabine DEFOORT-DHELLEMMES**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide desoxyribonucléique
<b>ADNmt</b>	ADN mitochondrial
<b>ATP</b>	Adénosine-triphosphate
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>BSOF</b>	Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France
<b>DFP</b>	Distance fovéa – papille
<b>DMP</b>	Diamètre moyen de la papille optique
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EDTA</b>	Ethylène-diamine-tétra-acétate
<b>ERG</b>	Electrorétinogramme
<b>ETDRS</b>	Score d'acuité visuelle de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>ITP</b>	Indice de taille de la papille optique
<b>logMAR</b>	Acuité visuelle exprimée en logarithme de l'angle de résolution minimum
<b>MELAS</b>	Encéphalopathie mitochondriale, acidose lactique et épisodes d'AVC
<b>NOHL</b>	Neuropathie optique héréditaire de Leber
<b>OCT</b>	Tomographie en cohérence optique
<b>OD</b>	Œil droit
<b>OG</b>	Œil gauche
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ONU</b>	Organisation des Nations Unies
<b>PCR</b>	Réaction de polymérisation en chaîne
<b>PEV</b>	Potentiels évoqués visuels
<b>RNFL</b>	Retinal Nerve Fiber Layer

... ..

## Table des matières

1. Résumé	12
2. Introduction	13
2.1. Préambule	13
2.2. Historique	14
2.3. Epidémiologie de la NOHL	14
2.4. Présentation clinique	16
2.5. Génétique de la NOHL et les facteurs déclenchants	20
2.5.1. Généralités sur les mutations de l'ADN mitochondrial	20
2.5.2. Pénétrance	21
2.5.3. Facteurs génétiques mitochondriaux	21
2.5.4. Facteurs génétiques nucléaires	23
2.5.5. Facteurs intrinsèques et environnementaux	23
2.6. Essais thérapeutiques dans la NOHL	24
2.6.1. Cocktails vitaminiques	25
2.6.2. Analogues de l'ubiquinone	25
2.6.3. Brimonidine	26
2.6.4. Corticoïdes et immunosuppresseurs	26
2.6.5. Thérapie génique	26
2.7. Légitimité de l'étude	27
2.8. Objectifs de l'étude	27
3. Matériel et Méthodes	28
3.1. Population sollicitée	28
3.2. Recueil des données	28
3.3. Méthodologie des examens	29
3.4. Génotypage des mutations de la NOHL	32
3.5. Analyse statistique	33
4. Résultats	34
4.1. Analyse descriptive des caractéristiques de la population	34
4.2. Analyse descriptive du taux de récupération	39
4.3. Récupération en fonction de l'âge de début	40

4.4. Récupération en fonction de taille de la papille	40
4.5. Qualité de récupération	43
4.5.1. Atteinte du champ visuel	43
4.5.2. Atteinte de la vision des couleurs	43
4.5.3. Atteinte des PEV	44
5. Discussion	45
6. Conclusion	52
7. Bibliographie	54
8. Annexes	63
8.1. Annexe 1	63
8.2. Annexe 2	64

## 1. RESUME

**Contexte** : La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) est une maladie rare pouvant toucher l'enfant et l'adolescent. Les manifestations cliniques et leur évolution chez l'enfant seraient différentes de celles de l'adulte. Il n'y a que très peu d'études concernant les particularités de la NOHL chez l'enfant.

**Objectifs** : L'objectif principal de ce travail était d'analyser le taux de récupération visuelle dans la NOHL de l'enfant. Les facteurs pouvant influencer cette récupération, tels que l'âge au début des symptômes et la taille de la papille optique ont été également étudiés. Notre objectif secondaire était de décrire les particularités cliniques de la NOHL pédiatrique ainsi que d'analyser la qualité de cette récupération visuelle.

**Méthode** : L'acuité visuelle strictement supérieure à 3/10 ( $\log\text{MAR} < 0,5$ ) à 2 ans minimum d'évolution était choisie comme critère de récupération. L'âge des enfants ayant récupéré a été comparé à celui de ceux qui n'ont pas récupéré. L'analyse statistique de la différence de taille de la papille optique, évaluée par 2 critères indépendants (l'indice de taille de la papille et l'aire du disque optique) a été effectuée dans le groupe des yeux avec et sans récupération. La qualité de récupération était jugée par la périmétrie statique automatisée et les tests de la vision colorée (indice de confusion colorée aux tests de classement).

**Résultats** : 18 patients âgés de moins de 18 ans avec une médiane de suivi de 5 ans ont été inclus. Les présentations bilatérales d'emblée, subaiguës ou à type d'amblyopie relative étaient aussi fréquentes que la forme séquentielle classique de l'adulte (baisse d'acuité visuelle brutale, unilatérale qui se bilatéralise en quelques semaines/mois). L'acuité visuelle a récupéré chez 78% des enfants toutes mutations confondues. La moyenne d'âge des patients avec récupération visuelle était de  $8,5 \pm 3$  ans versus  $12,5 \pm 3,2$  ans pour le groupe sans récupération. Une tendance ( $p=0,08$ ) pour un lien entre la précocité du début de la maladie et une meilleure acuité visuelle finale a été établie. Bien que fréquente chez les enfants, la récupération visuelle était incomplète. Il persistait un déficit du champ visuel modéré (déficit moyen de  $6,3 \pm 4,4$  dB), mais cause d'une gêne fonctionnelle car la récupération du scotome central se faisait de façon fenêtrée. La vision des couleurs était anormale chez 93% chez les patients ayant récupéré: l'indice de confusion colorée était de  $1,22 \pm 0,17$  pour le test saturé de 15 Teintes de Farnsworth et de 1,76 pour le test désaturé de 15 Teintes de Lanthony. Nous n'avons pas mis en évidence de lien statistique entre l'acuité visuelle finale, le déficit moyen du champ visuel et l'indice de confusion colorée.

**Conclusion** : Nos données indiquent la fréquence des formes bilatérales d'emblée et des formes atypiques de la NOHL chez l'enfant. La majorité des enfants atteints a présenté une récupération visuelle qui était néanmoins incomplète et dissociée.

## 2. INTRODUCTION

### 2.1. Préambule.

La neuropathie optique de Leber appartient à un groupe d'atrophies optiques héréditaires primitives dont le *primo movens* est une dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine due à une mutation de l'ADN mitochondrial. C'est une maladie qui affecte la transmission de l'information visuelle de l'œil au cerveau par le mécanisme de dégénérescence des axones des cellules ganglionnaires constituant le nerf optique, un véritable « câble connecteur » du système visuel. Il s'agit d'une maladie oculaire rare mais catastrophique, puisqu'elle survient chez un sujet jeune en bonne santé comme « un coup de tonnerre dans le ciel serein ». L'acuité visuelle baisse à des niveaux non chiffrables, ce qui représente un handicap majeur : impossibilité de la lecture, l'écriture et de la reconnaissance des objets et des visages. Les projets scolaires, professionnels, sociaux s'en trouvent brisés. Compte tenu que la neuropathie optique de Leber est une maladie héréditaire à transmission maternelle, rentrent en jeu les questions concernant le mode de transmission avec une enquête familiale sous-jacente. Des sujets porteurs ont comme une « épée de Damoclès au-dessus de la tête » en termes de risque de transmission pour les femmes et de risque de déclenchement de la maladie chez les hommes. Une culpabilité maternelle, une dégradation des relations intrafamiliales, des ruptures affectives sont autant de pourvoyeurs de conséquences psychologiques dévastatrices chez les adolescents ou les jeunes adultes que l'affection touche préférentiellement.

Il n'existe actuellement aucun traitement réellement efficace. Les espoirs sont portés vers des essais thérapeutiques, qui sont en cours. Néanmoins, des cas de récupération spontanée existent sans que l'on sache prédire exactement la possibilité d'une telle amélioration naturelle.

Peu d'études sont consacrées à cette possibilité de récupération, sa qualité et sa fréquence. Très peu d'informations sont disponibles sur la neuropathie de Leber de l'enfant.

La présente étude a pour but de mettre en évidence des caractéristiques distinctives d'une neuropathie optique de Leber dans un groupe de 18 enfants du Nord Pas-de-Calais suivis dans le service des Explorations de la Vision et de Neuro-ophtalmologie du CHR de Lille pour cette affection.

## 2.2. Historique.

La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) était décrite comme une nouvelle entité clinique en 1871 par l'ophtalmologiste allemand Theodor Karl Gustav von Leber (1840-1917). Il rapporte quatre grandes familles avec « une névrite optique rétrobulbaire » accompagnée d'un scotome central et des troubles de distinction des couleurs et dans certains cas « des bandes blanches partant de la papille avec hyperhémie des vaisseaux péripapillaires » ; cette « névrite » se bilatéralise en quelques semaines et amène rapidement « une amaurose avec atrophie optique bleuâtre » dont il fait le dessin dans son article[1]. Il indique déjà dans celui-ci la prédominance masculine de cette neuropathie et des « sujets collatéraux dans la lignée maternelle » fréquemment atteints. Ses observations ont été confirmées par d'autres ophtalmologistes dans de multiples familles d'origines différentes[2–4]. Des études princeps ont souligné quelques particularités de la maladie : une transmission maternelle, l'atteinte préférentielle de l'homme jeune, l'implication quasiment exclusive du nerf optique.

Il a fallu attendre plusieurs décennies pour avoir une explication sur le type de ségrégation de la maladie à l'intérieur des familles, car les premiers arbres généalogiques démontraient un caractère non-mendélien de la transmission. Grâce à l'essor de la biologie moléculaire, l'équipe de D.C. Wallace découvre en 1988 qu'il s'agit d'une mutation de l'ADN mitochondrial. Il décrit la première mutation, qui est en même temps la plus fréquemment observée : m.11778G>A[5]. Deux autres mutations de l'ADN mitochondrial sont ensuite décrites : m.3460G>A et m.14484T>C. La caractérisation par la biologie moléculaire a mis en évidence que les produits de ces gènes mitochondriaux atteints sont des sous-unités de la chaîne respiratoire mitochondriale[6]. Plus récemment, grâce aux développements de la génétique mitochondriale, des mutations beaucoup plus rares, dites secondaires, ont été décrites.

## 2.3. Epidémiologie.

La NOHL est la maladie mitochondriale la plus fréquente avec une prévalence globalement assez uniforme dans les populations caucasiennes. Elle est estimée à 1 : 31000 en Angleterre en terme de sujets atteints et 1 : 8500 pour les porteurs à risque de déclencher la maladie[7]. Globalement la même prévalence est décrite pour

les Pays Bas[8] et pour la Finlande [9]: 1 : 39000 et 1 : 50000 respectivement. En Australie, 2% environ des patients aveugles sont diagnostiqués avec une NOHL[10]. Il n'y a pas d'étude épidémiologique sur la population française. En terme de fréquence relative, la NOHL représenterait 16% de toutes les neuropathies optiques héréditaires du Sud de la France[11].

La maladie atteint essentiellement des sujets jeunes de sexe masculin, avec un pic de fréquence entre 15 et 30 ans. Pour 95% des patients, elle va se présenter avant l'âge de 50 ans. Néanmoins, les cas de début précoce, avec le plus jeune patient âgé de 4 ans[12–16] et très tardif, avec le plus vieux patient octogénaire [17–19] sont décrits ce qui nécessite l'inclusion de la NOHL dans les tableaux de diagnostic différentiel d'une atrophie optique à tout âge. Concernant le sex-ratio, il s'agit essentiellement d'hommes atteints, avec un taux global de 5 hommes pour 1 femme atteinte, bien que ces chiffres soient légèrement nuancés en fonction du type de mutation. Des familles d'atteinte féminine sont décrites[12], néanmoins sous réserve d'une forte prédominance féminine dans les arbres présentés (15 filles et 4 garçons dans cette famille). Le sommaire des études épidémiologiques est représenté dans le tableau 1 (d'après [20]).

*Tableau 1. Sommaire de récupération en NOHL.*

Mutation	Nombre de familles étudiées	Age moyen de début	Sex-ratio, H/F	Récupération visuelle (%)	Référence
<b>m.3460G&gt;A</b>	9	29	2,3 :1	22	Johns DR, 1992 [21]
	8	20	4,3 :1	25	Harding AE, 1995 [22]
<b>m.11778G&gt;A</b>	49	28	4,5 :1	4	Newman NJ, 1991 [23]
	66	24	3,7 :1	25	Harding AE, 1995 [22]
	10	29	5,3 :1	25	Nikoskelainen EK, 1994 [24]
<b>m.14484T&gt;C</b>	17	27	2,1 :1	37	Johns DR, 1993 [25]
	23	19	7,7 :1	58	Macmillan, 1998 [26]

Habituellement les patients ont des antécédents familiaux. Néanmoins, parfois il est difficile de recueillir une histoire familiale correcte et le cas se présente comme sporadique. Dans l'absolue majorité de pareils cas il ne s'agit pas de mutation *de novo* car ceux-là sont extrêmement rares, de l'ordre de 5%[27].

#### 2.4. Présentation clinique.

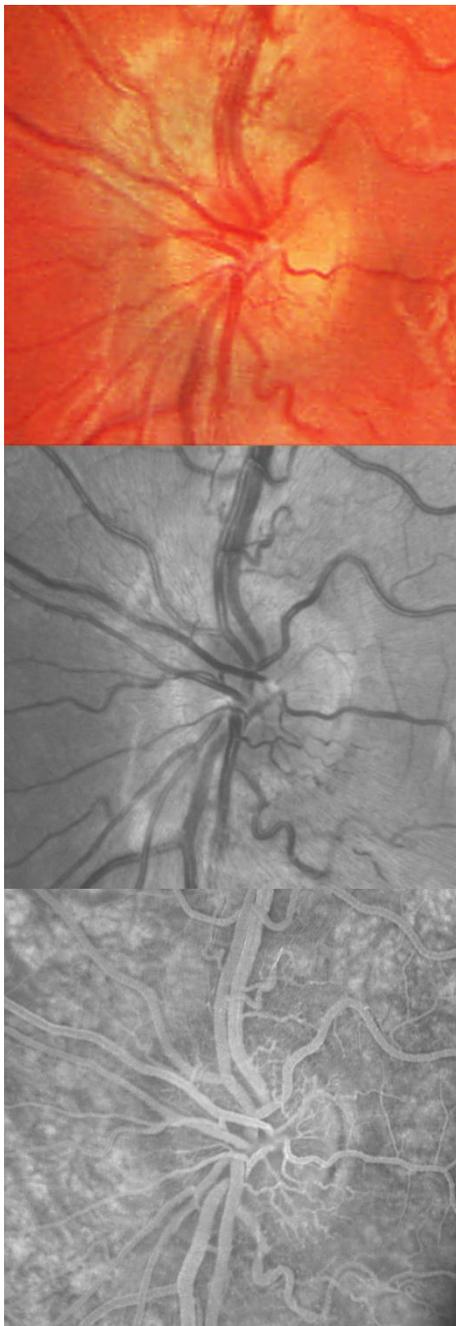


Figure 1. **Fond d'œil dans la NOHL.** En haut : cliché couleur. Tortuosité et pseudo-œdème. Au milieu : cliché anérythre. Télangiectasies. En bas : angiographie à la fluorescéine. Absence de fuite de colorant. Patient 17.

Phase pré-symptomatique. Un pseudo-œdème papillaire avec télangiectasies péripapillaires peut être retrouvé chez les patients encore asymptomatiques et chez les porteurs d'une des mutations pathogènes ; le même aspect se voit dans le cas d'une atteinte asynchrone des deux yeux. La neuropathie *incipiens* peut être objectivée par les examens paracliniques. Le champ visuel peut retrouver une baisse du seuil fovéolaire. La vision des couleurs peut retrouver une dyschromatopsie acquise d'axe rouge-vert[28,29]. La sensibilité au contraste et les PEV sont de même précocement atteints, avant la manifestation clinique [30].

#### Phase aiguë.

Le mode d'entrée dans la maladie peut se faire de plusieurs façons et les résultats des séries dépendent surtout du recrutement.

Dans la vaste majorité des cas adultes[22], l'atteinte est initialement unilatérale et la bilatéralisation dite « séquentielle » se produit au bout de 6 à 8 semaines (75%). Les formes bilatérales d'emblée seraient plus rares (25%). Des cas d'atteinte strictement unilatérale sont décrits[31].

Lors de la phase aiguë, l'acuité visuelle gagne son nadir en 6 à 8 semaines, habituellement moins de 1/10. Cette baisse est indolore. Les réflexes photomoteurs peuvent être préservés, même en cas d'atteinte unilatérale, puisque la maladie semble

épargner les cellules ganglionnaires à mélanopsine qui sont à l'origine des réflexes photiques, comme le témoigne l'examen histologique post-mortem de 2 yeux de patients atteints de la NOHL[32]. Cette préservation des réflexes pupillaires peut être un argument en faveur du diagnostic de la NOHL.

Sur le fond d'œil on observe classiquement une tortuosité des vaisseaux au pôle postérieur, un épaissement de la couche des fibres optiques et une microangiopathie télangiectatique péripapillaire (dilatation des artérioles et des veinules au voisinage de la papille, avec des shunts artério-veineux). (Cf. Fig.1). L'épaississement de la couche des fibres optiques donne une discrète surélévation de la papille dite pseudo-œdème, car cette dernière ne donne pas de fuite de colorant à l'examen angiographique à la différence d'un vrai œdème. Il faut néanmoins remarquer que 20% des patients atteints de la NOHL ont un fond d'œil tout à fait normal[24] ; le diagnostic erroné d'un trouble *fonctionnel* est fréquent dans ce sous-groupe.

Phase chronique. Le pseudo-œdème laisse place à une atrophie optique, qui s'installe inévitablement, généralement dans un délai de 6 mois (Cf. Fig.2).

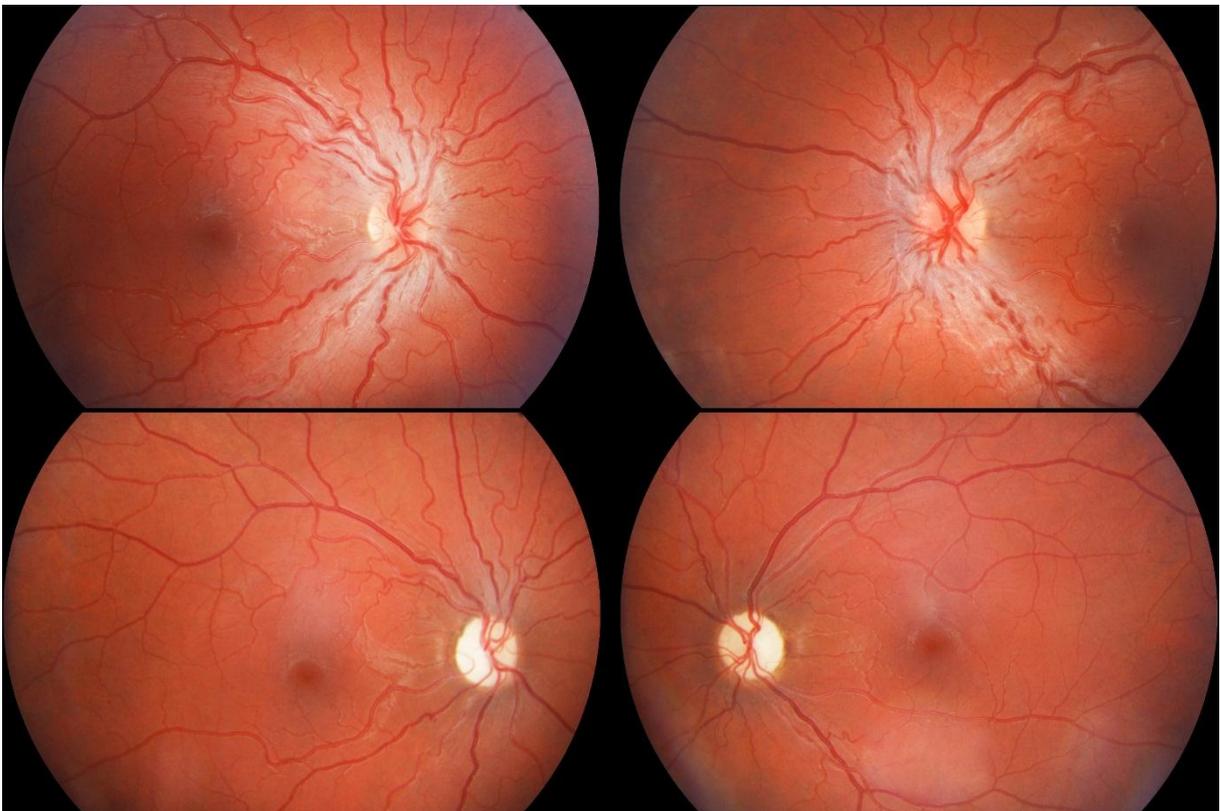


Figure 2. **Evolution de l'atteinte papillaire.** En haut : phase initiale avec épaissement de fibres optiques, tortuosité vasculaire et télangiectasies. En bas : à 6 mois d'évolution, atrophie optique. Patient 15.

La dynamique de cette atrophie optique en OCT est bien décrite pour la RNFL [33] et pour les épaisseurs maculaires [34,35]. Ainsi, l'épaisseur de la RNFL temporale et

inférieure augmente déjà au stade préclinique, tandis que les segments supérieur et nasal s'épaississent maximalement vers 3 mois après le début des signes. La diminution de l'épaisseur de la RNFL temporale est observée à partir de 3 mois de l'évolution de la maladie. L'atrophie devient nette et globale à 9 mois d'évolution. L'atteinte de complexe ganglionnaire rétinien (CGL) serait beaucoup plus précoce que celle de la RNFL [35].

Récupération visuelle. Bien que la majorité écrasante des patients ne présente pas d'amélioration et nécessite une reconnaissance au titre de handicapés visuels, quelques-uns d'entre eux vont présenter des signes de récupération. Elle commence par la fenestration du scotome central, ce qui va permettre aux patients de balayer la scène visuelle. La probabilité de récupération est influencée par le type de mutation : les patients atteints par m.14484T>C ont des chances maximales de récupération, ceux atteints par m.11778G>A, malheureusement la plus fréquente, ont des chances minimales de récupérer (Cf. Tab.1).

#### Formes atypiques et associées.

**La NOHL-« plus »** regroupe les patients avec les diverses atteintes extraoculaires concomitantes à une neuropathie optique : neuropathie périphérique ou myopathie ou dystonie ou ataxie. Les anomalies du mouvement semblent être les plus fréquentes (tremblement postural, dystonie), suivies d'une neuropathie périphérique et enfin d'une scoliose[36]. Deux patients porteurs d'une mutation m.11778G>A ont présenté des myoclonies[37]. Deux cas d'une neuropathie auditive progressive ont été décrits[38], ce qui a incité la réalisation d'une étude plus large retrouvant l'atteinte auditive chez 25% des patients atteints de la NOHL[39].

**Des syndromes de chevauchement** avec d'autres maladies mitochondriales sont possibles : les mutations m.3376G>A et m.3697G>A donnent un tableau clinique de MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) associée à la NOHL[40] ; m.4171C>A partage les caractéristiques cliniques d'une NOHL et de l'encéphalomyopathie de Leigh (ataxie cérébelleuse, surdité, rigidité, hyperréflexie, paralysie du regard)[41].

**La maladie de Harding** correspond à une survenue simultanée d'une NOHL et d'une sclérose en plaques[42,43]. La question de l'association de la sclérose en plaques avec la NOHL reste débattue et non résolue. Une récente étude collaborative conclut à un risque extrêmement élevé de développement de la sclérose en plaques pour les femmes atteintes de la NOHL[43]. Ces résultats sont à prendre en

considération avec précaution puisqu'il y a une forte prédominance féminine dans l'étude (11/19 patients) ne reflétant pas la population des patients atteints de la NOHL (90% des hommes, cf. ci-dessous).

**Des atteintes cardiaques** sont décrites[44]. Ce sont notamment les syndromes de pré-excitation donnant des troubles du rythme (syndrome de Wolf-Parkinson-White et de Lown-Ganong-Levine) dont la fréquence est évaluée à 9%[45,46]. Une consultation d'un cardiologue avec réalisation d'un ECG est alors obligatoire pour chaque nouveau patient atteint de la NOHL.

#### Examens complémentaires.

Les examens mentionnés ci-dessus ne sont pas spécifiques de la NOHL mais confirment une neuropathie optique axiale.

**Le champ visuel** statique retrouve l'aspect d'un scotome central ou caeco-central dense, témoignant d'une atteinte d'un faisceau interpapillo-maculaire. En cas de récupération, ce scotome a tendance à se fenêtrer dans sa partie centrale ; parallèlement, sa densité diminue sur les bords du scotome (Cf. Fig.3). En campimétrie cinétique les isoptères périphériques restent indemnes.

**Les PEV** sont précocement déstructurés ainsi que l'ERG pattern, les deux étant en rapport avec l'altération de l'acuité visuelle.

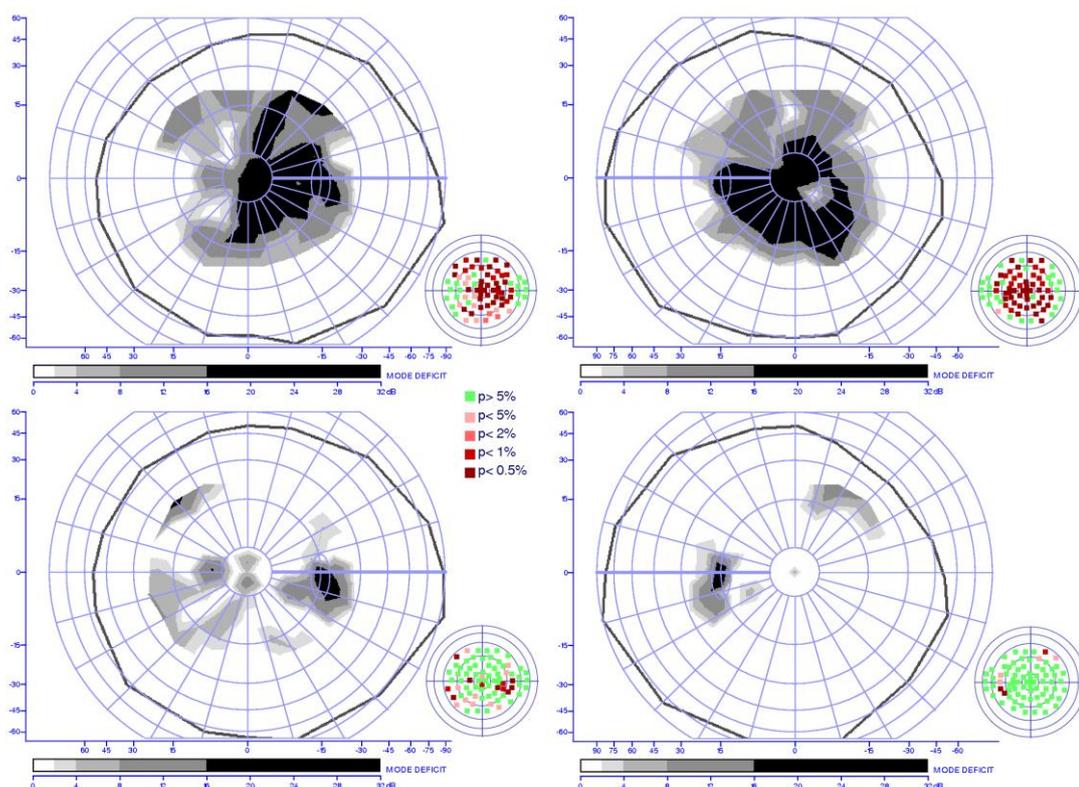


Figure 3. **Evolution du champ visuel.** En haut : scotome caeco-central dense. En bas : fenestration des scotomes laissant des déficits relatifs épars. Patient 14.

**La vision des couleurs** retrouve une dyschromatopsie acquise d'axe rouge-vert le plus fréquemment ou bleu-jaune chez certains patients. Il faut remarquer que l'atteinte de l'axe tritan est souvent sous-estimée car la dyschromatopsie rouge-vert est au premier plan[47]. Enfin, une dyschromatopsie sans axe est très fréquente, surtout si la baisse d'acuité visuelle est sévère. Une étude de la vision des couleurs dans la population brésilienne des porteurs asymptomatiques suggère des anomalies de la vision des couleurs beaucoup plus fréquentes que dans la population générale[28].

La réalisation d'une IRM cérébrale est souvent nécessaire dans l'attente des résultats des tests génétiques, en cas d'atteinte atypique ou d'une atrophie optique inaugurale.

## 2.5. Génétique de la NOHL et les facteurs déclenchants (Cf. Annexe 1).

2.5.1. L'analyse génétique consiste à rechercher en première intention les trois mutations dites « primaires », qui

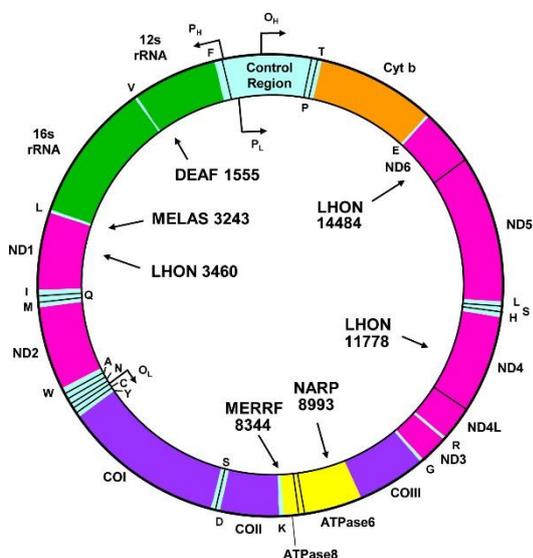


Figure 4. **Schéma de l'ADN mitochondrial** (adapté d'après [www.mitomap.org](http://www.mitomap.org))

correspondent aux mutations identifiées chez 90% des patients présentant une NOHL: m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C. Ces régions de l'ADN mitochondrial (Fig.4) codent les composants des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale qui assure la production du substrat énergétique universel de la cellule : l'ATP. La répartition de ces trois mutations dans la population humaine n'est pas homogène. La mutation la plus fréquente en Europe du Nord, en Australie et aux Etats-Unis est la m.11778G>A, alors qu'au Canada, c'est la m.14484T>C qui est la plus répandue[26], ceci reflète l'effet fondateur[48].

Les mutations primaires liées à la NOHL sont désignées à l'intérieur du cercle représentant la séquence. Les complexes de la chaîne respiratoire atteints par ces mutations sont désignés à l'extérieur du cercle.

En dehors des 3 mutations fréquentes, 14 autres variations ont été décrites plus rarement (Cf.Tab.2). Elles sont analysées en seconde intention, en cas de négativité

des mutations fréquentes et chez les patients fortement suspectés de NOHL. 18 autres variations candidates ont été rapportées [49]. Elles sont présumées pathogènes mais décrites dans une seule famille ou dans un cas unique.

2.5.2. La pénétrance de la maladie est incomplète. Il est généralement admis que 50% des hommes porteurs et seulement 10% des femmes porteuses d'une des trois mutations les plus fréquentes vont développer la maladie. Cela signifie l'existence d'autres facteurs génétiques et environnementaux qui conditionnent le déclenchement de la maladie.

### 2.5.3. Facteurs génétiques mitochondriaux.

#### L'hétéroplasmie.

Chaque cellule comporte de 100 à 10000 mitochondries et chacune d'entre elles est pourvue de 2 à 10 copies d'ADNmt. Si toutes les mitochondries d'une cellule ou d'un tissu possèdent un seul type d'ADNmt, soit normal, soit muté, on parle d'homoplasmie. A l'inverse, si les mitochondries contiennent à la fois de l'ADNmt sauvage et de l'ADNmt muté, on parle d'hétéroplasmie. La proportion d'ADNmt muté détermine le taux d'hétéroplasmie, qui varie en fonction du tissu étudié, et qui détermine le degré de l'atteinte clinique. Dans le cas de la NOHL, la majorité des sujets atteints est homoplasmique.

Tableau 2. **Mutations associées avec la NOHL.** Adapté d'après: [www.mitomap.org](http://www.mitomap.org)

Mutation	% des patients atteints	Pénétrance chez les porteurs, %	Pénétrance chez les hommes, %	Récupération, %
<b>MTND4*LHON11778A</b>	<b>69</b>	<b>33-60</b>	<b>82</b>	<b>4</b>
<b>MTND1*LHON3460A</b>	<b>13</b>	<b>14-75</b>	<b>40-80</b>	<b>22</b>
<b>MTND6*LHON14484C</b>	<b>14</b>	<b>27-80</b>	<b>68</b>	<b>37-65</b>
MTND1*LHONMELAS3376A	Rare	NA*	NA	NA
MTND1*LHON3635A	Rare	29	54	Faible
MTND1*LDYT3697A	Rare	NA	NA	NA
MTND1*LHON3700A	Rare	NA	NA	NA

MTND1*LHON3733A	Rare	24-30	36-44	Possible
MTND1*LHON4171A	Rare	46	47	Possible
MTND3*LDYT10197A	Rare	NA	NA	NA
MTND4*LHON10663C	Rare	56	60	NA
MTND6*LDYT14459A	Rare	NA	NA	Faible
MTND6*LHON14482A	Rare	NA	89	Possible
MTND6*LHON14482G	Rare	NA	NA	NA
MTND6*LHON14495G	Rare	NA	NA	Faible
MTND6*LHON14502C	Rare	14502:10%	14502:11%	NA
MTND6*LHON14568T	Rare	NA	NA	NA

Les mutations primaires sont en gras.

\*NA – données non accessibles

Seulement 10 à 15% des sujets sont hétéroplasmiques et les études montrent que le taux d'hétéroplasmie contribue au phénomène de pénétrance incomplète (un individu porteur de la mutation n'exprime pas forcément la maladie). En dessous d'un seuil d'hétéroplasmie de 60%, le risque de déclencher la maladie est minime, notamment en ce qui concerne la m.11778G>A[50].

Un faible taux d'hétéroplasmie chez un sujet s'explique par le mécanisme du « goulot d'étranglement » mitochondrial (*bottleneck*) : le nombre de mitochondries diminue drastiquement à un stade précoce de la gamétogénèse, entre la cellule germinale et l'ovocyte qui va reprendre la méiose. Cette réduction s'accompagne d'une répartition aléatoire de quelques mitochondries dans les ovocytes. Cette répartition aléatoire, suivie de l'amplification des mitochondries dans les ovocytes est à l'origine des variations importantes du taux d'hétéroplasmie dans la descendance. Théoriquement il s'agit d'un mécanisme luttant contre la transmission des maladies mitochondriales, car la sélection des copies mutées rendrait le zygote moins viable, empêchant sa survie[51]. Evidemment, cela ne se produit pas en cas de NOHL, qui

est une maladie organe-spécifique, s'exprimant dans les cellules ganglionnaires de la rétine et non pas au niveau du zygote.

#### Les haplogroupes de l'ADNmt.

La fréquence des mutations spontanées dans l'ADN mitochondrial est 10 fois plus importante que dans l'ADN nucléaire, du fait de son organisation moins compacte, de systèmes de réparations moins performants et de la proximité à des sources d'espèces réactives de l'oxygène. Il en résulte un polymorphisme très important (existence de variations de la séquence nucléotidique non pathogènes). Plusieurs polymorphismes localisés en des sites particuliers de l'ADNmt définissent un haplotype et plusieurs haplotypes forment un haplogroupe. Ces haplogroupes reflètent l'évolution du génome mitochondrial dans le temps et dans l'espace[52], ils influencent également l'expression des mutations de l'ADNmt. Ainsi, neuf haplogroupes sont principalement retrouvés dans la population caucasienne européenne: H,I,J,K,T,U,V,W et X[53]. Les études récentes montrent que le risque maximal de déclencher la maladie chez les patients porteurs des mutations m.11778 et m.14484 est maximal dans l'haplogroupe J, tandis que pour la mutation m.14484 c'est l'haplogroupe K. Inversement, le risque de cécité est minimal pour la m.11778 si le sujet appartient à l'haplogroupe H[54]. Les haplogroupes H, J et K sont des variantes du gène codant le cytochrome b, composant du complexe III de la chaîne mitochondriale. Les études expérimentales suggèrent l'existence d'interactions (assemblage en supercomplexes) entre les complexes qui assurent la stabilité de leur fonctionnement[55].

#### 2.5.4. Facteurs génétiques nucléaires.

La prédominance d'atteinte masculine ne peut pas être expliquée par la transmission mitochondriale seule. L'étude de ségrégation suggère l'existence d'un gène modificateur sur le chromosome X, qui agit de concert avec la mutation de l'ADNmt [56]. Bien que ce gène ne soit pas encore connu, deux locus sont décrits : Xp21[57] et Xq25[58]. Certains haplotypes du locus Xp21 augmenteraient considérablement le risque de déclencher la NOHL[57].

#### 2.5.5. Facteurs intrinsèques et environnementaux.

La pénétrance incomplète et aléatoire de la maladie chez les porteurs des mutations pose d'emblée la question des facteurs extrinsèques participant au déclenchement de cette neuropathie. Plusieurs cas de jumeaux monozygotes porteurs de mutations de la NOHL ont été décrits dans la littérature. Sur les cinq fratries, deux sont restées discordantes quant à l'apparition de la NOHL[59]. Cette observation

suggère ainsi l'existence possible de facteurs épigénétiques ou environnementaux qui modifieraient l'expression de la maladie.

Les toxiques pourvoyeurs de stress oxydatif et plus spécialement les poisons de fonctionnement mitochondrial peuvent précipiter le développement de la NOHL chez les sujets porteurs d'une mutation.

Ainsi la consommation alcoolo-tabagique augmenterait le risque de conversion chez les porteurs d'une des mutations pour certains [60,61], mais non confirmé par d'autres auteurs [62]. Les cas isolés abondent. D'autre part, la recherche systématique d'une mutation de l'ADNmt chez les sujets diagnostiqués comme atteints d'une neuropathie optique alcoolo-tabagique retrouve un nombre non négligeable de NOHL et permet le redressement diagnostique [63–65].

Certaines toxines industrielles, comme par exemple le cyclohexane ont été accusées [66], de même que l'exposition à la fumée [67].

Enfin, les médicaments dont le métabolisme dépend de la mitochondrie, peuvent agir comme facteur déclenchant [68,69] et doivent être évités par les porteurs connus de la mutation de l'ADNmt (Cf. Annexe 2).

Les substances narcotiques addictives, comme par exemple les alcaloïdes d'*Ephédra* peuvent précipiter la maladie [70].

**La taille de la papille du nerf optique** est un facteur individuel qui influence la survenue de la maladie. Plusieurs études ont trouvé que la petite taille de la papille optique était un facteur de risque pour la conversion de portage asymptomatique dans une maladie aiguë, tandis que la papille plus large serait un facteur protecteur [16,71]. L'explication physiopathologique de ce phénomène est assez logique : le transport axonal des mitochondries se heurte à un « passage étroit » au niveau de la lame criblée ; à cet endroit se passent des phénomènes de fission et de fusion mitochondriale, très énergodépendants [72]. L'étroitesse du passage scléral gênerait alors le transport axonal des mitochondries par encombrement axonal et participerait au cercle vicieux en cas de carence énergétique chez les sujets avec dysfonctionnement des cellules ganglionnaires, indépendamment de leur origine [73].

## **2.6. Essais thérapeutiques.**

La compréhension des mécanismes du fonctionnement mitochondrial a permis la proposition d'un certain nombre de traitements contre la NOHL [74].

### 2.6.1. Cocktails vitaminiques.

C'est le traitement le plus ancien, basé sur les propriétés antioxydantes et bioénergétiques des combinaisons diverses des vitamines B2, B12, C, E et de l'acide folique. Les publications sont abondantes, mais toutes les études ont un faible effectif et ne sont pas méthodologiquement irréprochables. Il n'y a pas de preuve d'efficacité dans une méta-analyse récente[75,76].

### 2.6.2. Analogues de l'ubiquinone.

Il s'agit d'une petite molécule lipophile qui assure le transport des électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale.

Dans la NOHL, le fonctionnement du complexe I de la chaîne respiratoire est plus ou moins sévèrement atteint, ce qui bloque le transfert des électrons vers d'autres complexes. L'ubiquinone est supposée pouvoir court-circuiter ce blocage.

**Le coenzyme Q10** est le premier analogue de l'ubiquinone à être utilisé dans de multiples cytopathies mitochondriales. Son efficacité n'a pas été mise en évidence car le nombre d'essais est petit[76].

**L'idébénone** est un autre analogue de l'ubiquinone qui est beaucoup plus efficace *in vitro* que le coenzyme Q10. Les premiers essais thérapeutiques ont été réalisés au Japon par l'équipe de Mashima avec des résultats tout à fait prometteurs, bien qu'assez biaisés en l'absence d'un protocole rigoureux [77,78], ce qui a incité la réalisation d'une étude RHODOS (Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study) à plus grande échelle. Cette étude prospective, randomisée et placebo-contrôlée n'a pas mis en évidence de récupération de l'acuité visuelle à 24 semaines de traitement à 900mg/jour. Néanmoins, les analyses montrent des tendances positives dans le groupe de patients traités et l'analyse *post hoc* objective une efficacité particulière dans le groupe des patient avec une atteinte asymétrique des yeux ( $\Delta\log\text{MAR} > 0,2$ ) : l'idébénone préviendrait la détérioration de l'acuité visuelle du meilleur œil[79]. L'idébénone sous forme de Raxone® produit par le laboratoire Suisse Santhera Pharmaceuticals Ltd était disponible en France sous ATU jusqu'en septembre 2015, date où ce médicament obtient l'AMM.

**L'EPI-743**, un analogue encore plus puissant de l'ubiquinone, qui est actuellement à l'étude a été utilisé pour traiter 5 patients avec une NOHL. Chez 4 patients ce traitement a eu un effet abortif sur l'évolution de la maladie, 1 patient a présenté une dégradation visuelle malgré le traitement ; l'acuité visuelle s'est même améliorée chez 2 patients (+ 2 lignes ETDRS minimum, en prenant en considération

que l'un des patients présentant une amélioration était porteur d'une mutation m.14484, de « bon » pronostic)[80].

**Thérapie ciblée.** Il est actuellement possible d'étudier l'assemblage séquentiel des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale et connaître l'étape exacte de l'interruption du flux électronique à l'intérieur de cette chaîne en cas de pathologie d'assemblage créée par une mutation de l'ADN mitochondrial ou/et nucléaire. La connaissance exacte du site d'atteinte permet de prévoir la réponse aux médicaments court-circuitant les flux électroniques (quinones) en termes de restauration de la production énergétique [communication personnelle de D. Bonneau et de V. Procaccio, Angers].

#### 2.6.3. Brimonidine.

C'est une molécule neuroprotectrice agissant par un mécanisme de blocage de l'excitotoxicité. Elle est extensivement testée dans les rétinites pigmentaires. La brimonidine en collyre était testée sur 9 patients atteints d'une NOHL à début unilatéral afin de prévenir l'atteinte du deuxième œil. L'étude n'a pas objectivé de bénéfice[81], c'est-à-dire l'atteinte du deuxième œil est survenue chez tous les patients.

#### 2.6.4. Corticostéroïdes et immunosuppresseurs.

Les corticoïdes sont fréquemment utilisés chez les patients avec des neuropathies optiques unilatérales dans l'hypothèse d'une atteinte inflammatoire et en attente d'un diagnostic en biologie moléculaire. Les études rétrospectives ne trouvent pas d'efficacité des corticoïdes ni pour l'amélioration de vue de l'œil déjà atteint ni pour la prévention de l'atteinte du deuxième œil[82].

La ciclosporine a démontré des effets antiapoptotiques *in vitro*. Une étude française menée par l'équipe du CHU d'Angers est en cours pour évaluer l'efficacité de la ciclosporine pour la prévention de l'atteinte du deuxième œil dans la présentation unilatérale de NOHL. Les résultats ne sont pas encore disponibles.

#### 2.6.5. Thérapie génique.

Finalement, les plus grands espoirs se tournent actuellement vers la thérapie génique. La transfection est réalisée par un vecteur viral via une injection intravitréenne. L'expression du gène sauvage apporté est *allotopique*, car le vecteur viral a comme cible le génome nucléaire. Plusieurs études multicentriques de phase II et III sont en cours mais leurs résultats ne sont pas encore disponibles. L'inclusion des patients porteurs d'une m.11778 doit bientôt commencer en France (Dr C. Vignal-Clermont, Hôpital XV-XX, Paris).

### **2.7. Légitimité de l'étude.**

Très peu d'informations sont disponibles concernant les manifestations de la NOHL chez l'enfant, puisque la maladie touche préférentiellement les jeunes adultes. Seule l'étude de Barboni[16] rapporte un large panel de 14 enfants atteints de la NOHL ; celle de Nikoskelainen[24] présente un sous-groupe de 9 enfants. Les études des cas pédiatriques uniques sont multiples mais ne permettent pas de tirer de conclusions générales.

Dans notre expérience personnelle, les enfants présentaient une récupération globalement beaucoup plus fréquente comparée à celle des adultes atteints de la NOHL.

Le mode d'entrée dans la maladie et les manifestations inaugurales pouvaient être beaucoup plus atypiques que chez les patients adultes ce qui nécessiterait une bonne mise en évidence des atypies afin d'orienter le diagnostic.

Même après une bonne récupération de l'acuité visuelle, des plaintes concernant la qualité de la vision (fins contrastes, vision colorée, microscotomes) persistaient, nous orientant vers une étude de la *qualité* de cette récupération.

Cela nous a motivés pour réaliser l'étude de la NOHL dans le sous-groupe des patients pédiatriques.

### **2.8. Objectifs de l'étude.**

L'objectif principal de l'étude est de définir le taux de récupération visuelle dans la population pédiatrique atteinte d'une NOHL.

L'objectif secondaire de l'étude est de décrire la qualité de cette récupération sur les critères de la vision des couleurs et du champ visuel central.

De même, nous avons étudié la dépendance de la récupération visuelle de l'âge de l'enfant et de la taille de la papille du nerf optique dans la population pédiatrique.

## 3. MATERIELS ET METHODES

### 3.1. Population sollicitée.

Nous avons réalisé une étude rétrospective de patients pédiatriques suivis dans le Service des Explorations de la Vision et de Neuro-Ophtalmologie du CHRU de Lille pour une neuropathie optique héréditaire de Leber.

Les dossiers ont été retrouvés grâce au logiciel de codage diagnostique (Base Accès®).

**Les critères d'inclusion** étaient :

- l'âge de début des symptômes dans la fourchette pédiatrique (0-18 ans) selon la définition de l'OMS et de la Convention relative aux droits de l'Enfant de l'ONU[83] ;
- une durée de suivi d'au moins 2 ans.

**Les critères d'exclusion** étaient :

- patients qui ont bénéficié d'une seule consultation diagnostique sans suivi ultérieur.

Chaque jeune patient a bénéficié d'un bilan complémentaire (et notamment une IRM cérébrale) dans le service de neuropédiatrie du CHRU de Lille pour exclusion d'autres causes de neuropathie optique.

### 3.2. Recueil des données.

Les données suivantes ont été recueillies dans les dossiers :

a) pour chaque patient :

- l'âge de début des symptômes visuels ;
- le mode de découverte de la maladie, à savoir :
  - = baisse d'acuité visuelle séquentielle (une preuve anamnestique ou une baisse d'acuité du deuxième œil constatée au cours du suivi dans notre service) ;
  - = baisse d'acuité visuelle bilatérale d'emblée (preuve anamnestique d'une bonne acuité visuelle précédente) ;
  - = mauvaise acuité visuelle (patients adressés pour une amblyopie relative bilatérale) ;

= atypiques (nystagmus, strabisme) ;

- la durée de suivi dans le service ;
- le type de mutation ;

b) pour chaque œil :

- l'acuité visuelle (cf. méthodologie) ;
- l'indice de la taille de la papille optique ;
- l'aire du disque de la papille optique ;
- le déficit moyen du champ visuel à la dernière visite ;
- les paramètres de la vision des couleurs à la dernière visite :

= indice de la confusion colorée au panel 15 teintes saturées de Farnsworth,

= indice de la confusion colorée au panel 15 teintes désaturées de Lanthony,

= axe(s) de confusions colorées.

Les données suivantes, nécessaires pour une description clinique des patients, ont été recueillies lorsque disponibles :

- description clinique du champ visuel au dernier examen ;
- morphologie de PEV damiers 15' ;
- vision des contrastes ;
- taux d'IPP sur la grille d'Esterman.

Ces données sont présentées à titre indicatif et n'ont pas été utilisées pour le traitement statistique.

### 3.3. Méthodologie des examens.

Tous les patients ont eu un examen ophtalmologique complet (réfractométrie avec cycloplégie, acuité visuelle, examen à la lampe à fente du segment antérieur, examen du segment postérieur).

**L'acuité visuelle** de loin était mesurée à l'aide de l'échelle adaptée à l'âge de l'enfant lorsqu'il s'agissait d'enfants pré-scolaires (dessins de Sander-Zanlonghi, E de Raskin) et sur l'échelle ETDRS pour les enfants connaissant l'alphabet avec une meilleure correction optique.

Pour l'analyse statistique, nous avons utilisé l'acuité visuelle la plus basse que les patients ont eue au cours de leur suivi et l'acuité visuelle à la dernière visite.

Toutes les valeurs étaient calculées ou converties en équivalent logMAR.

Pour les acuités visuelles basses inchiffrables, les valeurs suivantes de log MAR étaient attribuées : 2, 2.3, 2.6 respectivement pour « compte les doigts », « voit la main bouger » et « perception lumineuse » d'après Lange et coll, 2009 [84]

Etaient considérés comme « récupérés » les yeux ayant une acuité visuelle strictement supérieure à 3/10<sup>ème</sup> (logMAR < 0,52) à la dernière visite, c'est-à-dire une acuité visuelle supérieure aux critères de malvoyance de la catégorie 1 établie par la classification de l'OMS[85].

La même limite d'acuité visuelle a déjà été utilisée comme critère de récupération dans les études princeps [24] et pour les études interventionnelles dans la neuropathie optique de Leber [86] et pour la série chinoise, la plus large publiée à ce jour (1281 sujets atteints)[87].

**L'indice de la taille de la papille optique** est un rapport numérique permettant de s'affranchir des amétropies, des grandissements et des résolutions différentes des rétino-graphes pour évaluer la taille de la papille. Le calcul se fait comme suit sur les rétino-graphies couleurs (Cf. Fig.5) :

$$ITP = (DFP+0,5DMP)/DMP, \text{ où :}$$

DMP – diamètre moyen de la papille, calculé comme la moitié de la somme du diamètre vertical et horizontal de la papille ;

DFP – distance de la fovéa au bord temporal de la papille.

D'après l'étude *princeps* d'Alvarez[88], la limite supérieure de l'indice de taille de

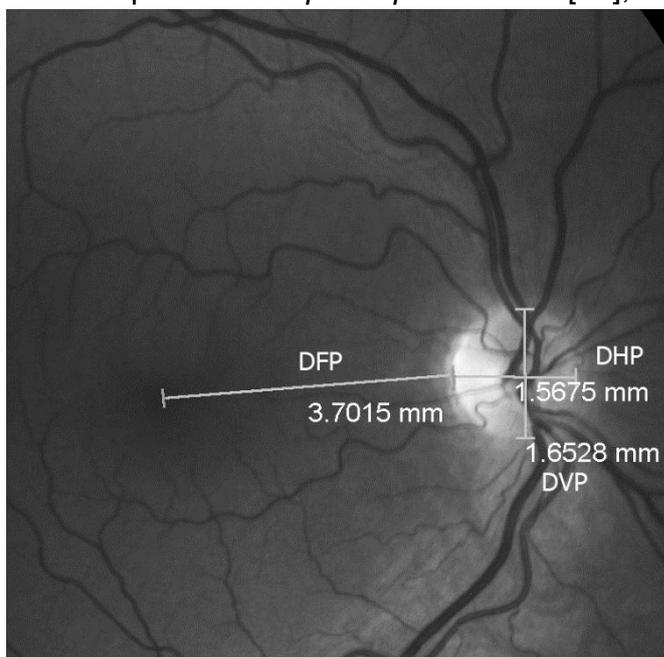


Figure 5. **Calcul de l'indice de taille de la papille optique.** DFP: distance fovea-papille, DHP: diamètre horizontal de la papille, DVP: diamètre vertical de la papille. IPP=2,79.

la papille se trouve à 3,0 pour 95% de la population ; au dessus il s'agit d'une hypoplasie papillaire [89].

Nous avons traité les rétino-graphies *après résolution du pseudo-œdème papillaire* afin de s'affranchir de ce facteur confondant. En cas de doute sur le bord de la papille, des rétino-graphies anérythres ont été utilisées.

**L'aire du disque de la papille optique** (Disc Area) était une autre donnée indépendante sur la taille de la papille optique. Elle était calculée

par un logiciel d'analyse de la tête du nerf optique (software version 5.0) inhérent à l'appareil Zeiss Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA).

De même, seules les acquisitions *après la résolution du pseudo-œdème papillaire* ont été traitées.

Le champ visuel statique à la dernière visite était réalisé sur Moniteur Ophtalmologique® de Métrovision en utilisant un algorithme « Fast 24 static perimetry test ». Des valeurs du **déficit moyen corrigé** ont été recueillies.

Les tests de la vision des couleurs ont été de même réalisés lors de la dernière visite pour tous les patients ayant une acuité visuelle chiffrable suivant les recommandations décrites en détails par Leid [90].

Le calcul de l'**indice de la confusion colorée** se fait selon la méthode des intervalles dégradés à partir du test de 100 teintes de Farnsworth. La somme des intervalles colorés entre les pions représente le score coloré d'un patient donné. Ce score est pondéré par le score normal en fonction de l'âge. Si l'indice est égal à 1, il n'y a pas de confusion dans le classement des pions. Plus l'indice est élevé, plus les erreurs de classement sont nombreuses.

Pour le panel dichotomique de 15 teintes saturées de Farnsworth, les intervalles colorés entre les pions et la méthode de calcul du score sont issus du travail de Bowman [91].

Pour le panel dichotomique de 15 teintes désaturées de Lanthony, les intervalles colorés entre les pions et la méthode de calcul sont issus du travail de Lantony [92].

Le logiciel de calcul automatisé des indices est disponible sur le site <http://www.torok.info/colorvision/> et a été extensivement utilisé pour faciliter des calculs relativement simples mais fastidieux.

La détermination de l'**axe de confusion colorée** suit les règles pour les panels D15 qui sont exposés dans le rapport de BSOF[93]. Nous avons distingué l'axe rouge-vert, bleu-jaune et les confusions sans axe.

### 3.4. Génotypage des mutations de la NOHL

Tous les examens de biologie moléculaire étaient réalisés par l'équipe du Docteur Claire-Marie Dhaenens, Dr Claire-Marie DHAENENS, UF Génopathies-UF Neurobiologie, Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, Centre de Biologie-Pathologie- Génétique, CHRU de Lille.

Le diagnostic moléculaire de la Neuropathie Optique Héritaire de Leber a été effectué par recherche des mutations m.3460G>A, m.11778G>A et m.14484T>C de l'ADN mitochondrial par PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism). Les ADN des patients ont été extraits à partir de 5ml de sang prélevé sur tube EDTA. Les trois régions encadrant ces mutations sont tout d'abord amplifiées par PCR (Polymerase Chain Reaction) à l'aide de couples d'amorces spécifiques :

m.3460G>A : sens 5'CACACCCACCCAAGAACAGGG3'-antisens

5'GCGATGGTGAGAGCTAAGGTC3' ; m.11778G>A : sens

5'GCATACTCTTCAATCAGCCA3'-antisens 5'TTCTCCCAGTAGGTTAATAG3' ;

m.14484T>C: sens 5' TAGTATATCCAAAGACAACGA3'-antisens

5'TTTGGGGGAGGTTATATGGG3'.

Les amplicons obtenus sont ensuite mis en présence d'enzymes de restriction une nuit à 37°C ou à 55°C. Ces enzymes coupent l'ADN au niveau de séquences définies appelées sites de restriction. Les enzymes utilisées sont BsaH1 (Biolabs), qui reconnaît et coupe l'ADN en présence du nucléotide G en m.3460, MaeIII (Roche), qui reconnaît et coupe l'ADN en présence du A en m.11778, et enfin DpnII (Biolabs), qui reconnaît et coupe l'ADN en présence du T en m.14484. Les fragments obtenus après digestion enzymatique sont séparés selon leur taille par électrophorèse sur gel de polyacrylamide (Euromedex). Le génotype à la position étudiée est déduit des tailles obtenues par comparaison à un marqueur de taille (DNA ladder 50bp). La mutation est dite homoplasmique si seuls sont visibles les fragments correspondants à l'allèle muté. La mutation est dite hétéroplasmique si, sur le gel, on observe des fragments correspondants à l'allèle sain et à l'allèle pathologique.

Tableau 3. **Taille des fragments obtenus avant et après digestion enzymatique, pour l'allèle sain et l'allèle pathologique\***.

	m.3460G>A (BsaH <sub>1</sub> )	m.11778G>A (MaeIII)	m.14484T>C (DpnII)
Taille des fragments de PCR avant digestion	345 bp	275 bp	75 bp
Taille des fragments de PCR après digestion chez patient sain	254 + 91 bp	242 + 33 bp	54 + 21 bp
Taille des fragments de PCR après digestion chez patient muté	345 bp	124 + 118 + 33 bp	75 bp

\* Les tailles sont exprimées en paires de bases (bp). Pour chaque position de l'ADN mitochondrial étudiée, l'enzyme de restriction est indiqué entre parenthèse.

Chaque mutation identifiée par PCR-RFLP est confirmée par séquençage Sanger double brin. A nouveau, les régions encadrant les mutations recherchées sont amplifiées par PCR puis séquencées à l'aide des mêmes amorces que précédemment, à l'exception de l'amorce m.14484T>C sens 5'TCAACCAGTAACTACTACT3'. La séparation des fragments est réalisée sur séquenceur capillaire ABI3730 (Life Technologies). Cette technique permet ainsi de valider le résultat obtenu en première intention et d'évaluer plus précisément le taux d'hétéroplasmie en mesurant sur l'électrophorégramme, la hauteur des pics obtenus pour les deux allèles.

### 3.5. Analyse statistique.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Statistical Analysis System ® v 9. 3. Nous avons utilisé les tests statistiques non paramétriques de de Mann-Whitney et un coefficient de corrélation de Spearman. Un seuil de significativité de 5% a été choisi.

## 4. RESULTATS

### 4.1. Analyse descriptive des caractéristiques de la population étudiée.

La synthèse des données cliniques et génétiques est présentée tableau 4.

Nous avons inclus 18 patients soit 36 yeux. Parmi eux, 1 fille et 17 garçons.

L'âge moyen de début de la maladie était de  $9,6 \pm 4$  ans ; tous les âges de la population pédiatrique ont été représentés (allant du nouveau-né à 16 ans pour le plus grand).

La médiane de la durée de suivi était de 5 ans ; les suivis longs ont fortement influencé la moyenne qui est de 12,5 ans (allant de 3 à 68 ans).

Concernant le mode de découverte, la répartition était la suivante (Cf.Fig.6) :

- une baisse d'acuité visuelle séquentielle (un œil, puis un autre après un laps de temps variable) était observée dans 44% des cas soit chez 9 patients sur 18 ;
- une baisse d'acuité visuelle bilatérale d'emblée était observée dans 28% des cas soit chez 5 patients sur 18 ;
- une présentation de patient sous forme d'une mauvaise acuité visuelle bilatérale, soit une amblyopie relative bilatérale, était observée chez 16% des cas, soit chez 3 patients sur 18 ;
- des présentations atypiques ont été observées chez 2 patient (11%) dont l'un avait un *spasmus nutans* et l'autre un strabisme divergent.

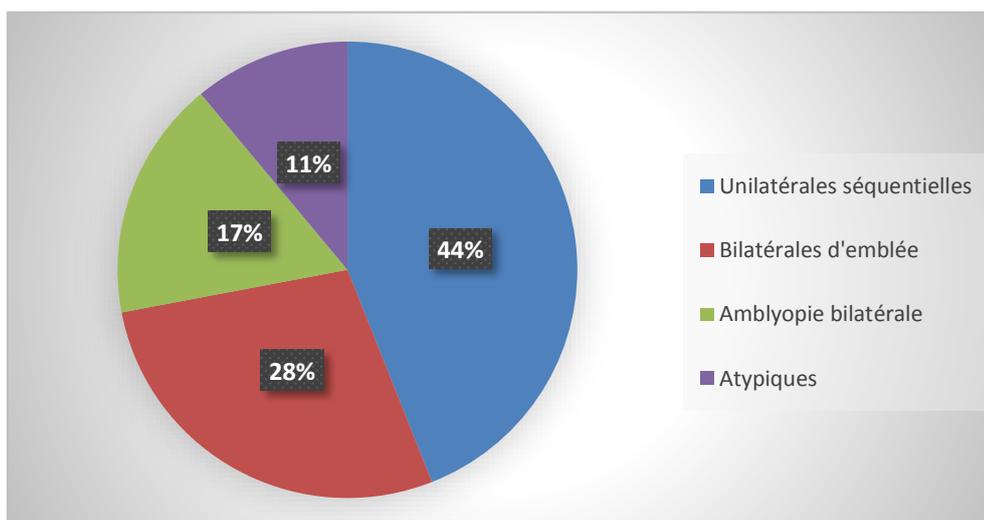


Figure 6. Répartition selon le mode de découverte.

Tableau 4. Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic.

Patient, sexe	Age de début	Mode de découverte	AV au 1 <sup>er</sup> examen		Particularité de l'examen initial	Type de mutation	Hétéroplasmie	Famille répertoriée
			OD	OG				
1H	Congénital (1 mois)	<i>Spasmus nutans</i>	NA	NA	Mauvais comportement visuel Nystagmus Atrophie optique bilatérale	m.11778G>A	homoplasmique	Oui
2H	5	BAV bilatérale	0,2	0,32	FO normal au début	m.11778G>A	homoplasmique	Oui*
3H	5	Amblyopie bilatérale	0,05	0,05	Albinoïdisme (blond, transillumination irienne, hypoplasie maculaire) Absence de nystagmus	m.11778G>A	homoplasmique	Oui*
4H	7	BAV séquentielle	0,1	0,3	Pseudo-œdème papillaire Télangiectasies	m.11778G>A	homoplasmique	Oui
5H	7	BAV bilatérale modérée	0,4	0,6	Atrophie optique temporale bilatérale	m.11778G>A	homoplasmique	Oui
6H	8	Strabisme	0,8	0,4	Atrophie optique bilatérale Exotropie constante de grand angle	m.11778G>A	homoplasmique	Non**
7H	8	BAV unilatérale (dépistage scolaire)	0,2	1,0	Neuropathie infraclinique de l'œil initialement adelphe	m.11778G>A	homoplasmique	Oui*
8H	9	BAV bilatérale	0,05	0,05	Atrophie optique Déviations toniques du regard vers le haut	m.11778G>A	homoplasmique	Non**
9H	10	BAV unilatérale	0,32	CLD 1m	Atrophie optique bilatérale Exotropie à grand angle	m.11778G>A	homoplasmique	Non
10H	10	BAV bilatérale modérée	0,8	0,6	Atrophie optique bilatérale	m.11778G>A	homoplasmique	Oui

11H	10	BAV séquentielle espacée de 5 mois	1,0	0,1	Atrophie optique unilatérale	m.14484T>C	Hétéroplasmique Taux NA	Non
12H	11	BAV bilatérale progressive	0,1	0,1	Atrophie optique bilatérale	m.11778G>A	homoplasmique	Non
13H	12	BAV séquentielle suite à une hyperthermie	CLD 2m	0,05	Pseudo-œdème et télangiectasies papillaires unilatérales Deutéranopie héréditaire	m.3460G>A	homoplasmique	Non
14H	13	BAV séquentielle espacée de 3 semaines	0,05	0,05	Atrophie papillaire temporale bilatérale	m.14459G>A <sup>†</sup>	hétéroplasmique à 50%	Non
15F	14	BAV bilatérale d'emblée	VLMB	0,03	Pseudo-œdème et télangiectasies papillaires bilatérale	m.11778G>A	homoplasmique	Non
16H	14	BAV bilatérale d'emblée	0,05	0,05	Pseudo-œdème et télangiectasies papillaires bilatérale	m.14484T>C	Hétéroplasmique à 90%	Non
17H	15	BAV unilatérale	VLMB	1,0	Exotropie Ataxie Atrophie optique OD Pseudo-œdème et télangiectasies papillaires de l'œil adelphe	NA	NA	Non
18H	16	BAV unilatérale Dépistage scolaire	1,6	0,03	Pseudo-œdème et télangiectasies papillaires bilatérales Neuropathie optique infraclinique de l'œil adelphe	m.11778G>A	homoplasmique	Non

\* Les membres de la même famille sont marqués par le même nombre d'astérisques.

† Mutation secondaire rare, responsable des tableaux sévères de NOHL , de NOHL associé avec dystonie [94] et d'encéphalopathie de Leigh [95].

Les patients à présentation/manifestations atypiques sont mis en bleu clair.

NA données inaccessibles

Concernant les particularités de l'examen clinique initial (Cf.Fig.7) :

- les troubles oculomoteurs (strabisme, nystagmus, déviations toniques du regard) étaient présentes chez 6/18 patients soit dans 33% des cas ;
- l'atrophie optique bilatérale d'emblée était présente chez 8/18 patients soit dans 44% des cas ;
- le tableau classique avec pseudo-œdème et des télangiectasies péripapillaires était présent chez 6 patients soit dans 33% des cas ;
- les papilles optiques étaient considérées comme normales chez 1 patient ;
- de même, 1 patient présentait des caractéristiques cliniques d'albinoïdisme.

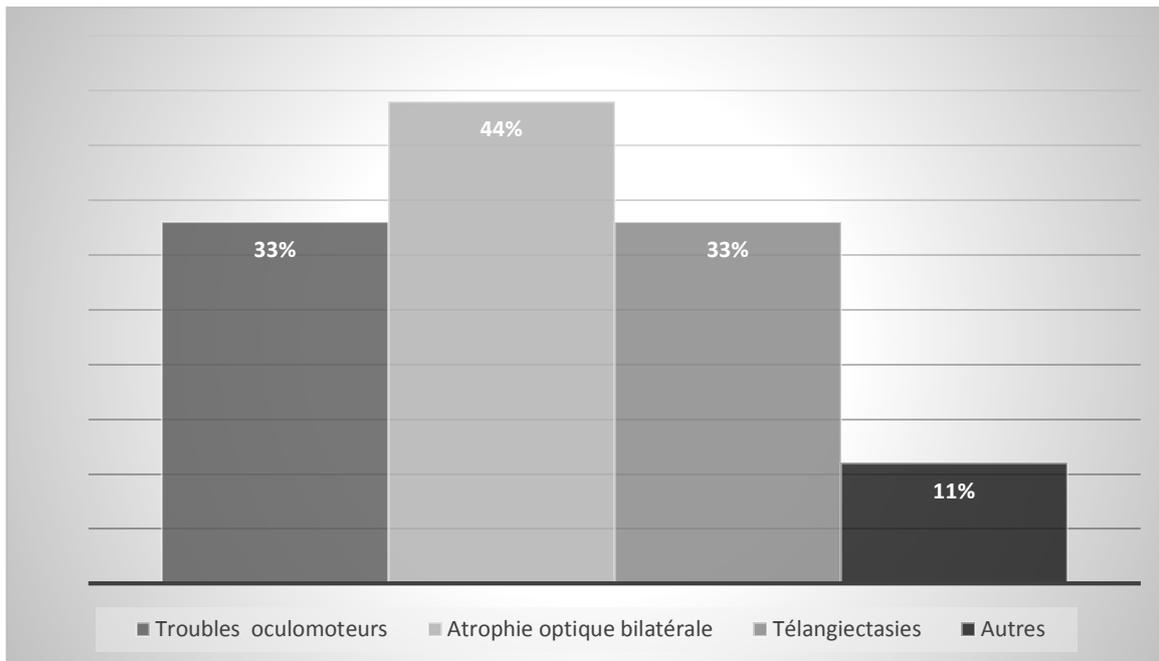


Figure 7. **Particularités de l'examen initial.**

Sur le plan de la présentation familiale :

- 7 cas/18 soit 38% était survenus dans les familles connues et répertoriées dans le service ;
- 11 cas/18 soit 62 % étaient d'apparence initialement sporadique.

Concernant la biologie moléculaire de l'atteinte (Cf. Fig.8),

- 13/18 patients soit 72% étaient porteurs d'une mutation primaire m.11778G>A qui était homoplasmique dans tous les cas;
- 2 patients soit 11% arboraient la mutation primaire m.14484T>C à l'état hétéroplasmiques ;
- 1 patient (5,5%) avait une mutation primaire m.3460G>A à l'état homoplasmique;

- 1 patient (5,5%) avait une mutation secondaire rare m.14459G>A à l'état hétéroplasmique à 50%;
- recherche de mutation de l'ADNmt était infructueuse pour 1 patient (5,5%).

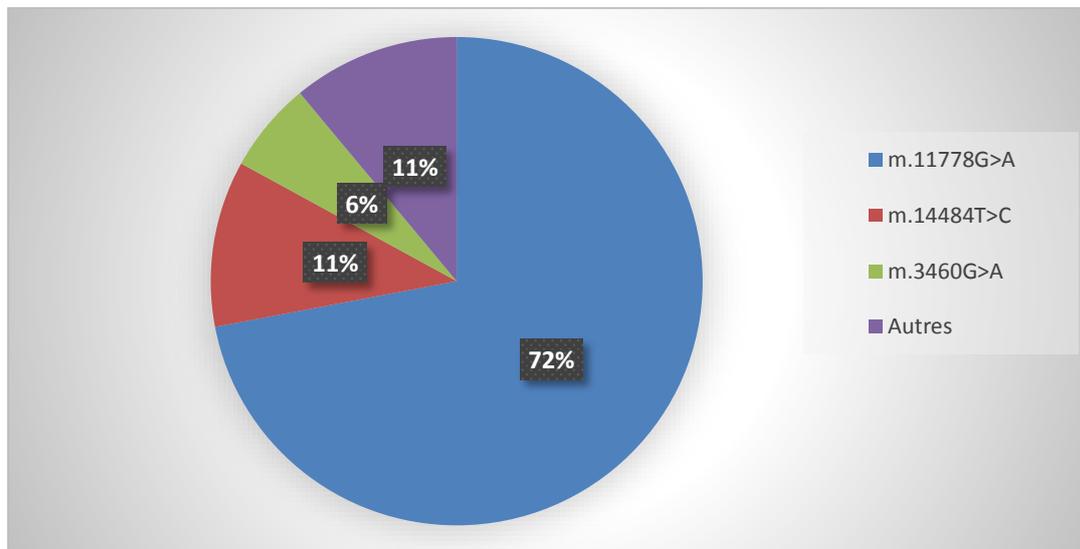


Figure 8. Répartition de types de mutation de l'ADNmt.

#### 4.2. Analyse descriptive du taux de récupération visuelle.

Une synthèse des données caractérisant la récupération visuelle des patients étudiés est présentée dans le tableau 5.

Dans notre échantillon pédiatrique, 78% des patients (14/18) ont présenté une récupération visuelle. En termes d'yeux, cela représente 61% des yeux (22 /36) ayant présenté une amélioration de l'acuité visuelle supérieure à 3/10. Parmi les patients ayant présenté une récupération, un œil uniquement récupérait dans 43% des cas (Cf.Fig.9).

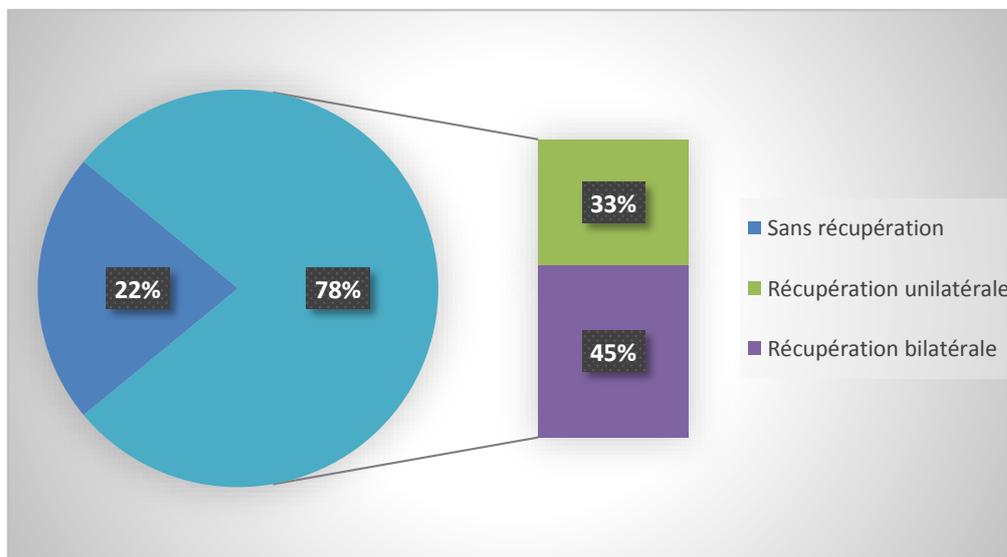


Figure 9. Taux de récupération visuelle (patients).

### 4.3. Récupération visuelle en fonction de l'âge de début de la maladie.

L'âge moyen dans le groupe des enfants présentant une récupération visuelle était de  $8,5 \pm 3$  ans (médiane à 9,5 ans); celui du groupe sans récupération était de  $12,5 \pm 3,2$  ans (médiane à 14,5 ans) . Nous n'avons pas pu réaliser de test statistique car l'effectif était insuffisant.

En ce qui concerne l'analyse œil par œil, il n'y avait pas de différence d'âge statistiquement significative entre les yeux avec et sans récupération ( $p < 0,26$ ).

Il existe une forte tendance (Cf.Fig.10) qui montrerait une corrélation entre l'âge de début de la maladie et l'acuité visuelle finale en logMAR ( $p = 0,08$ ) ; le sens de ce lien est positif (coefficient de corrélation de Spearman,  $r = 0,4$ ).

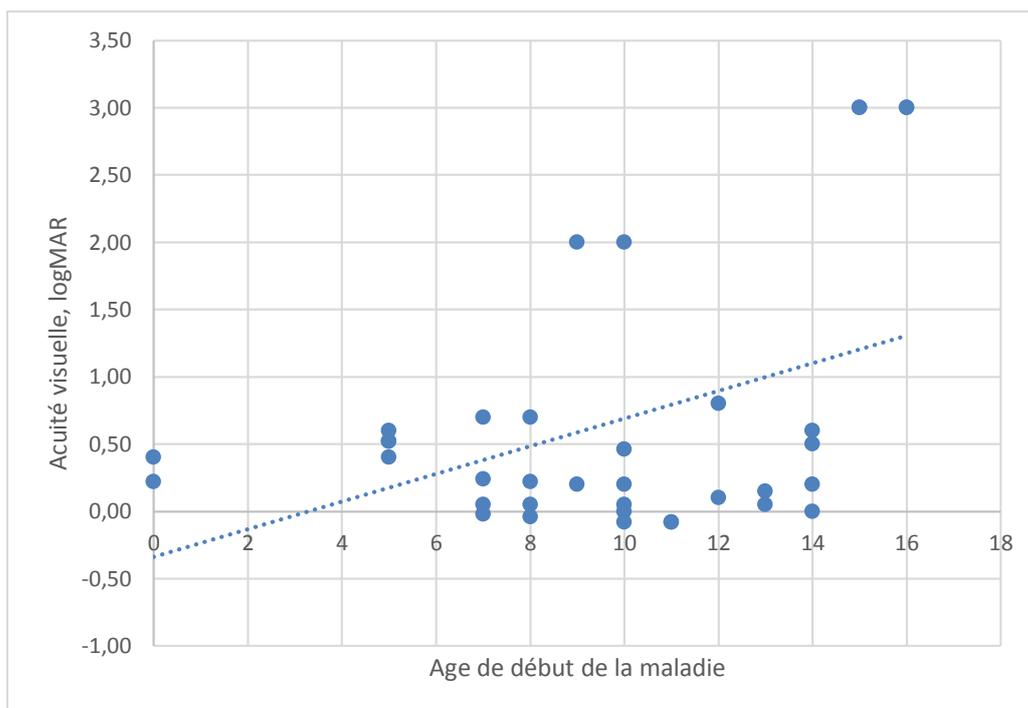


Figure 10. **Corrélation entre l'acuité visuelle finale et l'âge de début de la maladie.**

### 4.4. Récupération visuelle et taille de la papille optique.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'aire du disque entre le groupe des yeux avec récupération visuelle et le groupe des yeux sans icelle (test de U de Mann-Whitney,  $p = 0,35$ ).

De même, il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'indice de taille de la papille optique entre le groupe des yeux avec récupération visuelle et le groupe des yeux sans icelle (test de U de Mann-Whitney,  $p = 0,27$ ).

Tableau 5. *Caractéristiques de récupération de la fonction visuelle. En vert les patients récupérés, en rouge sans récupération.*

Patient, sexe, âge de début	Durée de suivi, ans	AV de l'OD		AV de l'OG		Champ visuel	Vision des couleurs	PEV damiers 15'	Vision des contrastes	Taux d'IPP sur la grille d'Esterman
		Min	Dernière	Min	Dernière					
1, H, 1 mois	24	0,4	0,6	0,2	0,4	OD : normal OG : microscotomes centraux	Sans axe, quelques confusions voisines	OD : temps de culmination augmenté OG : indiscernables	NA	0%
2, H, 5 ans	4	0,2	0,25	0,32	0,4	Microscotomes en archipel	Bleu-jaune au test désaturé Classement normal au test saturé	Temps de culmination très augmenté	NA	NA
3, H, 5	4	0,05	0,3	0,05	0,3	Scotome caeco-central	Bleu-jaune	Indiscernables	NA	NA
4, H, 7	8	0,1	0,9	0,1	0,2	OD : scotome central fragmenté OD : scotome central dense	Rouge-vert	OD : latence augmentée OG : indiscernables	NA	1%
5, H, 7	7	0,4	0,63	0,6	1,0	Déficit caeco-central relatif	Rouge-vert	Retardés et de faible amplitude	Altérée en hautes, moyennes et basses fréquences	12%
6, H, 8	44	NA	0,9	NA	0,6	Elargissement de la tache aveugle	Rouge-vert	Temps de culmination normale OD Indiscernables pour OG	NA	NA
7, H, 8	5	0,1	0,5	0,3	1,1	Microscotomes paracentraux	Sans axe, confusions multiples	Temps de culmination très augmenté	NA	2%
8, H, 9	8	0,05	0,63	CLD	CLD	OD : scotome large et dense avec un petit îlot central	Sans axe, quelques confusions NA pour OG	Indiscernables	NA	36%

9, H, 10	68	NA	0,4	NA	CLD	Scotome central	Rouge-vert NA pour OG	Indiscernables	NA	11%
10, H, 10	20	0,7	0,9	0,6	1,0	Scotome caeco- central fenestré	Sans axe, quelques confusions	Temps de culmination normale mais asymétrie interoculaire	NA	3%
11, H, 10	3	CLD	0,8	0,1	1,0	Scotome caeco- central fenestré	Sans axe, quelques confusions voisines	Indiscernables	Altérée en hautes, moyennes et basses fréquences	NA
12, H, 11	18	0,1	1,2	0,1	1,2	Déficit central relatif	Confusions voisines	Temps de culmination très augmenté aux 2 yeux	Altérée en hautes fréquences	NA
13, H, 12	3	VLMB	0,8	0,05	0,16	OD : scotome central fenestré OG : petit scotome central dense	Rouge vert	Indiscernables	NA	NA
14, H, 13	3	0,05	0,9	0,05	0,7	Déficit central relatif	Rouge-vert	Temps de culmination très augmenté	NA	7%
15, F, 14	4	VLMB	0,63	VLMB	1,0	Scotome central fenestré	Rouge-vert	Indiscernables	Altérée en hautes, moyennes et basses fréquences	69%
16, H, 14	3	0,05	0,25	0,05	0,32	Scotome caeco- central dense de petite taille	Rouge-vert	Indiscernables	NA	0%
17, H, 15	15	VLMB	VLMB	VLMB	VLMB	Goldmann : fenêtres paracentrales	NA	Indiscernables	NA	NA
18, H, 16	3	VLMB	VLMB	VLMB	VLMB	Scotome central dense de petite taille	NA	Indiscernables	NA	2%

#### 4.5. Qualité de récupération : analyse statistique pour les yeux ayant une acuité inférieure à 0,5 logMAR (> à 0,3).

##### 4.5.1. L'atteinte du champ visuel.

La moyenne du déficit moyen du champ visuel était de  $6,3 \pm 4,4$  dB pour les yeux présentant une récupération visuelle.

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'acuité visuelle finale et le déficit moyen du champ visuel pour les yeux avec récupération visuelle (coefficient de corrélation de Spearman,  $p=0,54$ ).

En termes descriptifs, il s'agissait souvent d'un déficit relatif central de petite taille, comme le souligne le faible taux des non vus à la grille d'Esterman.

##### 4.5.2. Atteinte de la vision des couleurs.

En ce qui concerne la répartition des axes de confusions colorées, 46% des yeux récupérés présentaient un déficit dans l'axe rouge-vert, 14% des yeux dans l'axe bleu-jaune, 33% des yeux des confusions sans axe et seulement 7% avait une vision des couleurs normale (Cf. Fig. 11).

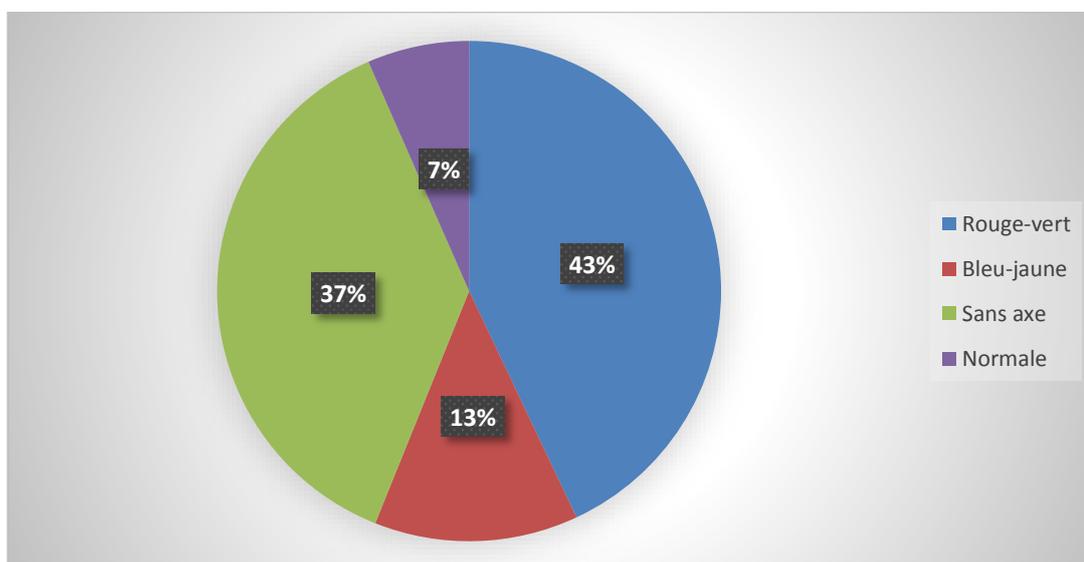


Figure 11. **Types de déficit coloré.**

La moyenne de l'indice de confusion était de  $1,22 \pm 0,17$  pour le panel de 15 teintes saturées de Farnsworth.

La moyenne de l'indice de confusion était de  $1,76 \pm 0,61$  pour le panel de 15 teintes désaturées de Lanthony.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre l'acuité visuelle finale et l'indice de confusion colorée pour le test saturé ( $p=0,5$ ) ni pour le test désaturé ( $p=0,9$ ).

Il existe néanmoins un lien fort et statistiquement significatif pour les résultats des deux tests ( $p=0,001$ ) dont le sens est positif (coefficient de corrélation de Spearman,  $r=0,6$ ).

#### 4.5.3. Les PEV.

Parmi 14 patients qui ont récupéré, seul 9 avaient des PEV 15' enregistrables. Seulement 1 patient avait des tracés normaux, les 8 autres présentaient un retard de culmination majeur avec un émoussement d'amplitudes de l'onde p100.

## 5. DISCUSSION

Patients. Notre étude rétrospective a inclus 18 jeunes patients présentant une neuropathie optique de Leber. C'est le plus grand effectif de cas pédiatriques publié à ce jour. Ces patients étaient suivis en moyenne pendant 5 ans dans le service d'Explorations de la Vision et de Neuro-ophtalmologie du CHR de Lille.

Tous les âges de la patientèle pédiatrique ont été représentés avec une moyenne de l'âge de début à  $9,6 \pm 4$  ans.

La grande particularité de notre étude est le fait que les patients ont été examinés rapidement après l'apparition de signes visuels inquiétants ce qui a permis d'évaluer l'acuité visuelle initiale, son nadir le long du suivi et ensuite une récupération, si cette dernière était présente ; dans la plus large série de cas pédiatriques de la NOHL (14 patients), publiée par Barboni[16], le délai moyen entre le début de la maladie et le premier examen par l'équipe spécialisée était de 22,6 ans, sauf pour 2 patients qui ont été vus dans l'année suivant le début des signes cliniques. Cette étude ne donne que l'acuité visuelle finale.

Il est intéressant de remarquer que la présentation clinique inhabituelle est l'apanage de la NOHL de l'enfant, ce qui est confondant pour le diagnostic. Dans notre série, une présentation classique avec une baisse d'acuité visuelle séquentielle et un aspect typique du fond d'œil (pseudo-œdème et télangiectasies) n'était observée que dans moins de la moitié des cas (44%), alors que les présentations inhabituelles bilatérales avec une atrophie optique inaugurale étaient au moins aussi fréquentes (45%). Parmi ces formes bilatérales, certaines se sont présentées comme une baisse d'acuité d'emblée bilatérale (28%) avec modification du comportement de l'enfant ce qui a finalement motivé la consultation ; d'autres cas étaient caractérisés comme une « mauvaise » acuité visuelle bilatérale ou une amblyopie relative bilatérale (17%) qui ne récupérait pas après une correction optique. De tels enfants étaient adressés par les ophtalmologistes traitants. Les baisses d'acuités visuelles unilatérales passent souvent inaperçues chez un petit enfant qui ne se plaint que peu, ce qui pourrait augmenter faussement la fréquence des formes bilatérales d'emblée dans notre série. Néanmoins, nos données sont assez concordantes avec celles de Barboni et coll. : 50% des enfants de sa série étaient adressés pour une amblyopie bilatérale.

L'autre difficulté du diagnostic de la NOHL pédiatrique était l'atypie des signes cliniques à la présentation. Le classique pseudo-œdème papillaire avec des

télangiectasies péripapillaires n'était présent que dans 33% des cas qui étaient des cas d'atteinte séquentielle. L'atrophie optique bilatérale était l'apanage des patients avec une présentation bilatérale d'emblée, que ce soit une baisse d'acuité visuelle ou l'amblyopie bilatérale relative. Les mêmes constatations étaient faites par Barboni. Cela mettrait en évidence une plus grande fréquence des formes bilatérales d'emblée, des formes subaiguës/chroniques et des retards diagnostiques chez l'enfant. Comparativement, chez l'adulte les formes aiguës unilatérales séquentielles sont majoritaires, touchant 70 à 80% des patients [24].

Les troubles oculomoteurs étaient extrêmement fréquents (33% des patients), ce qui peut représenter un autre biais : un diagnostic d'amblyopie strabique pourrait être émis à tort.

Enfin, les présentations extrêmement atypiques, non attestées chez l'adulte, existent chez l'enfant : ainsi un de nos patients (patient 1 des Tab.4 et 5) a développé un tableau de *spasmus nutans* à l'âge d'un mois, qui a été spontanément résolutif. Cet enfant a pu récupérer une bonne acuité visuelle (0,6 pour OD et 0,4 pour OG) malgré la mutation m.11778 de pronostic a priori négatif. Un autre enfant (patient 3) présentait des traits albinoïdes avec une hypoplasie fovéolaire mais sans nystagmus. Son acuité visuelle s'est de même améliorée progressivement (malheureusement il ne rentre pas dans les critères de récupération utilisés dans ce travail).

Pour récapituler, la présentation avec une mauvaise acuité visuelle bilatérale et une atrophie optique bilatérale en l'absence d'histoire familiale de neuropathie est finalement typique pour les enfants atteints de la NOHL. De tels patients, âgés de moins de 25 ans, ont été sélectionnés par Bosley et coll.[96] pour séquençage de l'ADNmt : seulement 4 patients sur 21 avaient une mutation de la NOHL dans le génome mitochondrial. Cette discordance entre les statistiques et la pratique souligne encore une fois la difficulté de suspecter/émettre une hypothèse sur le diagnostic d'une neuropathie optique de Leber.

Mutations. Sur le plan des fréquences relatives du type de mutation, notre effectif pédiatrique était assez comparable aux populations adultes européennes[22,24] atteintes de NOHL. Par exemple, une série de Nikoskelainen annonçait 78% de patients avec m.11778, 13% avec m.14484 et 10% avec m.3460 ce qui se rapproche des résultats de notre étude. La série pédiatrique de Barboni comportait 65% des sujets avec m.11778, 30% avec m.3460 et 5% d'autres types de mutations. L'auteur fait une mention spéciale pour une mutation rare m.14459 : dans les 4 familles suivies

il n'y a aucun enfant atteint. Il s'agit d'une mutation à expression phénotypique sévère partageant les caractéristiques cliniques d'un syndrome de Leigh (encéphalopathie, dystonie) et de la NOHL ; les sujets atteints n'avaient aucune récupération visuelle[94]. La littérature médicale concernant la NOHL associée à ce type de mutation ne rapporte aucun cas pédiatrique. Nous décrivons pour la première fois un enfant de 13 ans (patient 14) avec m.14459G>A atteint de la NOHL avec finalement une excellente récupération visuelle (0,9 et 0,7 pour l'OD et l'OG respectivement) et sans aucun signe d'atteinte cérébrale/musculaire/neurologique. Ce tableau d'atteinte très modérée pourrait être expliqué partiellement par un fort taux d'hétéroplasmie qui était de 50%.

La mutation de l'ADNmt n'a pas été retrouvée pour un de nos patients qui présentait un tableau clinique et ophtalmoscopique typique de la NOHL (patient 17, Tab.5 et 6, Fig.1). Nous comptons beaucoup sur les résultats du séquençage de l'ADNmt qui est en cours.

Une particularité pédiatrique des plus flagrantes était la pauvreté de l'anamnèse familiale : 62% des enfants présentaient une neuropathie d'allure sporadique. Cela refléterait une mauvaise information intrafamiliale sur la survenue de la NOHL plus qu'une fréquence des formes *de novo*, extrêmement rares.

Récupération. Pour cette étude, nous avons défini la récupération comme l'acuité visuelle d'au moins un œil strictement supérieure à 0,32. Chez l'enfant, le taux de récupération était de 78%.

Ce taux de récupération visuelle est nettement supérieur à celui de la population adulte des larges études épidémiologiques : ainsi l'étude de Nikoskelainen [24] trouve un taux de récupération visuelle (définie comme supérieure ou égale à 4/10) seulement chez 23% des adultes atteints sans distinction du type de mutation de l'ADNmt.

Les patients adultes porteurs de la mutation m.11778, la plus fréquente, ont un moindre taux de récupération, entre 5 et 20% d'après les travaux de Harding [22], Newmann [23] et Nikoskelainen [24]. Une étude nord-américaine récente de Lam et coll.[97] retrouve une amélioration de l'acuité visuelle d'au moins +3 lignes ETDRS seulement chez 18% des patients. Inversement, nos jeunes patients atteints de la NOHL avec le même type de mutation ont présenté une récupération dans 84% des cas.

Nous avons trouvé que l'âge des patients présentant une récupération visuelle et ceux sans récupération était différent ( $8,5 \pm 3$  contre  $12,5 \pm 3,2$  ans respectivement)

sans malheureusement pouvoir effectuer de test statistique. De même, nous avons mis en évidence une tendance de meilleure récupération visuelle avec l'âge de début de la maladie plus précoce.

Il n'y a que peu d'informations dans la littérature médicale concernant la récupération de la NOHL chez les enfants. Dans le sous-groupe de 7 patients âgés de moins de 15 ans de l'étude de Nikoskelainen [24], 5 ont présenté une bonne récupération. Le plus large groupe de NOHL à début infantile est celle de Barboni [16] : il inclut 14 enfants âgés de moins de 10 ans. Bien que cette étude n'annonce pas clairement les critères de jugement par rapport à la récupération, elle rapporte en termes descriptifs un taux de récupération beaucoup plus important chez les enfants que chez les patients adultes, sans pour autant donner de chiffre exact de l'acuité visuelle. Une étude sud-américaine de Romero et coll.[98] qui rapporte 26 cas de la NOHL comporte un sous-groupe de 10 sujets âgés de moins de 18 ans au début des signes cliniques. Bien que le recul fût assez inhomogène (de 2 à 51 ans entre la première manifestation et l'examen final), globalement l'acuité visuelle était chiffrable seulement dans ce sous-groupe pédiatrique. La meilleure récupération ( $> 0,3$ ) était décrite pour 2 enfants (8 et 17 ans) atteints de m.11778.

L'âge précoce de déclaration de la maladie serait donc un facteur prédictif majeur d'une bonne récupération visuelle.

Parmi nos jeunes patients présentant une récupération, cette récupération était unilatérale dans un nombre non négligeable de cas (42% contre 68% de récupération bilatérale). Ce fait pose le problème d'une possible amblyopie fonctionnelle surajoutée, d'autant plus dans le cas de strabisme d'un œil amblyope. Il est parfois possible de trancher à la base d'examens complémentaires (champ visuel, PEV) si ces derniers sont réalisables. Proposer une rééducation de l'amblyopie par occlusion paraît difficile pour ces enfants en atrophie optique avancée, mais c'est un pas probablement nécessaire à tenter. D'autres études seraient bienvenues pour avancer sur ce chemin.

Champ visuel. Le déficit moyen du champ visuel statique était de  $6,3 \pm 4,4$  dB pour les yeux qui ont présenté une récupération visuelle. Ces déficits étaient centraux et de petite taille en périmétrie Goldman ( $< 10^\circ$ ), ce qui était confirmé sur la grille d'Esterman. Seulement 2 patients présentaient des scotomes larges (patient 8 et 15, Tab.5) malgré une relativement bonne récupération d'acuité visuelle. Ces résultats sont comparables à ceux publiés par Nikoskelainen et coll.[24] pour le groupe des

patients adultes avec une évolution visuelle favorable. Elle retrouvait des déficits centraux et paracentraux relatifs de petite taille et un aspect de scotomes fragmentés. Il n'y a pas d'étude statistique du champ visuel chez l'enfant atteint de la NOHL. Les illustrations rapportées par Barboni et coll. montrent globalement le même aspect que celui que nous venons de décrire. Pezzi et coll.[13] rapportent une évolution positive du champ visuel de la NOHL chez un enfant de 10 ans atteint de la mutation m.3460 : un scotome central dense s'est initialement fenêtré au centre et ensuite s'est désintégré en scotomes paracentraux de petite taille. A 2 ans d'évolution, l'acuité visuelle était de 1.0 à chaque œil. Thieme et coll.[12] rapportent les champs visuels de 3 filles d'une famille atteinte de mutation m.11778 : l'aspect identique de petits scotomes centraux et paracentraux a été retrouvé au cours de l'évolution, bien qu'aucune des patientes n'ait présenté d'amélioration de l'acuité visuelle.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation statistique entre l'acuité visuelle finale et le déficit moyen du champ visuel. L'explication de ce fait serait cependant assez simple : pour la même acuité visuelle finale (récupération de la fonction fovéolaire), l'aspect des scotomes pouvait être très différent. Les patients avec un début de fenestration de scotome dense et large (e.g., patients 13 et 15, Tab.5) présentaient des difficultés et une grande fatigabilité à la lecture comparés aux patients avec les scotomes paracentraux relatifs (e.g., patients 4 et 7) pour une acuité visuelle assez semblable. Des études complémentaires centrées sur *l'efficacité visuelle* paraissent nécessaires pour étayer cette inégalité de récupération.

Vision des couleurs. Seulement 7% de nos jeunes patients dont l'acuité visuelle a récupéré avaient une vision des couleurs normale. Ce fait confirme notre impression clinique : malgré une bonne acuité visuelle nos patients se plaignaient souvent de mal distinguer les couleurs ou de les voir désaturées. L'axe majoritaire des confusions était le rouge-vert (46%), comme c'est classiquement constaté dans la littérature médicale concernant la NOHL de l'adulte[21,23–25] et de l'enfant [12,96,99] . Ce serait explicable par le fait que la maladie affecte principalement le faisceau interpapillo-maculaire qui comporte essentiellement les axones de la voie parvocellulaire, responsable en même temps de la distinction des couleurs dans l'axe rouge-vert[29,100]. 33% des yeux présentaient des confusions colorées sans axe particulier et 14% faisaient des confusions dans l'axe bleu-jaune. Nos résultats sont assez concordants avec ceux de Rudolph et coll.[47] : dans le sous-groupe de patients âgés de moins de 20 ans (13/39) seulement 2 avaient des seuils de perception colorée

normaux. Les auteurs soulignent que l'axe tritan (bleu-jaune) était assez épargné dans la NOHL même chez les patients n'ayant pas d'acuité visuelle chiffrable.

Nous n'avons pas retrouvé de lien statistiquement significatif entre l'indice de confusion colorée (qui reflète le nombre d'erreurs pour les tests de classements colorés) et l'acuité visuelle finale des yeux présentant une récupération. Des études de la vision des couleurs dans des pathologies oculaires diverses[93] démontrent habituellement une étroite corrélation entre l'acuité visuelle et les tests de la vision des couleurs. Il en est de même dans le cas de la NOHL, mais les études disponibles prenaient en considération *tous* les yeux, avec et sans récupération. Ainsi Rudolph et coll. retrouvent de fortes corrélations pour les patients dont l'acuité logMAR était supérieure à 1,4 tandis que les patients sélectionnés dans notre étude avaient une acuité logMAR inférieure à 0,5. Si l'on ne considère dans l'étude citée ci-dessus que les patients avec cette acuité, les seuils de perception colorée deviennent beaucoup plus disparates (entre 10 et 70% dans l'axe rouge-vert et de 10 à 90% dans l'axe bleu-jaune d'après les plots de corrélation présentés dans l'article). Cette discordance entre l'acuité et la vision des couleurs signifierait pour nous le fait que le nombre des cellules ganglionnaires fonctionnelles serait suffisant pour assurer une séparation spatiale (contraste lumineux) et en même temps insuffisant pour une séparation colorée (contraste chromatique). Nous n'avons pas pu tenir compte de la vision de contrastes dans notre étude car seulement un petit nombre de patients a pu bénéficier de cet examen. D'autres études, portant sur les corrélations entre le déficit du champ visuel, la vision des couleurs et la vision des contrastes sont à réaliser.

PEV. L'intérêt de cet examen est le diagnostic positif d'une neuropathie, surtout dans les cas où l'aspect des papilles est encore « normal » (e.g. patients 2 et 3, Tab. 4 et 5) et dans ceux où un trouble somatoforme peut être suspecté. L'atteinte des PEV peut être très précoce[101] et marque une neuropathie optique infraclinique de l'œil encore adelphe dans les cas d'une manifestation séquentielle. Globalement les PEV damiers restaient altérés en degrés divers après la récupération : 5 patients avaient des tracés indiscernables et 8 présentaient un retard de culmination et un émoussement de l'onde p100, témoignant d'une récupération très partielle de la conduction dans les voies visuelles.

Taille de la papille. Les paramètres de la papille optique étaient extensivement étudiés comme un facteur dans le déclenchement de la maladie chez les adultes[71]et chez les enfants[16]. Ces études signalent que le risque de conversion en cas de

portage asymptomatique d'une des mutations liées à la NOHL augmente avec la diminution de la taille de la papille optique. Ramos et coll.[71] montrent de même que le diamètre vertical de la papille était plus grand chez les patients qui ont récupéré au moins de 3 lignes d'acuité ETDRS. Il n'y avait de différences significatives ni pour l'aire du disque ni pour le diamètre horizontal. D'après notre étude, ni l'indice de taille de la papille ni l'aire du disque ne seraient un facteur de bonne récupération. Nous n'avons pas étudié séparément les diamètres de la papille car leurs mesures directes sont biaisées par plusieurs facteurs [88] et il nous paraissait plus logique d'utiliser une mesure relative, tel l'indice de taille.

Faiblesses de l'étude. Elles sont globalement celles des études rétrospectives. La faiblesse d'effectif oblige une réalisation des tests non paramétriques. Le petit nombre d'enfants sans aucune récupération ne nous a pas permis de réaliser le test statistique portant sur l'âge des deux groupes d'enfants (avec et sans récupération visuelle). Certaines données anamnestiques sont manquantes et ne permettent pas de trancher avec certitude quant au type de présentation initiale de la maladie. Nous n'avons pas pu récupérer l'information sur le réflexe pupillaire dans tous les cas de présentation unilatérale. Le critère de récupération était un seuil statique à la différence des études qui proposent un gain d'un certain nombre de lignes d'acuité visuelle. Il serait intéressant de comparer la récupération visuelle des enfants par rapport à celle des adultes issus de la même famille ; malheureusement, les formes sporadiques sont fréquentes chez l'enfant. Un patient de notre étude était traité par idébénone (patient 16). Compte tenu de la non-récupération, il n'a pas été exclu de l'étude. Enfin, les particularités de la patientèle pédiatrique doivent faire considérer les résultats des tests psychophysiologiques avec une certaine marge d'erreur, sûrement plus importante que dans la population adulte.

## 6. CONCLUSION

La neuropathie optique de Leber est une maladie oculaire rare et peu caractérisée chez l'enfant. Notre étude présente le plus grand échantillon pédiatrique rapporté à ce jour. Elle décrit les particularités cliniques de la NOHL et les caractéristiques de la récupération visuelle dans un groupe de 18 patients âgés de moins de 18 ans.

Notre travail confirme le résultat déjà rapporté, à savoir la fréquence des présentations atypiques (bilatérales et/ou subaiguës) chez l'enfant, qui sont aussi répandues que les présentations typiques (unilatérales aiguës avec bilatéralisation secondaire), apanage de l'adulte. La fréquence de l'atrophie optique bilatérale d'emblée et des troubles oculomoteurs était une autre particularité de l'enfant atteint de la NOHL.

La récupération visuelle d'après nos critères, bien qu'arbitraires, était présente chez 78% de nos jeunes patients à la grande différence de la population d'adultes où cette récupération est décrite comme très rare. Cette amélioration visuelle survenait malgré la prépondérance (72%) de la mutation m.11778 G>A, classiquement décrite comme donnant le plus faible taux de récupération chez l'adulte.

Cette récupération visuelle était très incomplète malgré de relativement bons chiffres d'acuité visuelle que les enfants et les adolescents ont atteints. Ainsi, il persistait le plus fréquemment un déficit du champ visuel central et une anomalie de la vision des couleurs. Il n'a pas été mis en évidence de lien statistiquement significatif entre ces déficits et l'acuité visuelle finale. Ce fait souligne un caractère facétieux de la fonction visuelle dont l'atteinte et la récupération dans la NOHL ne sont pas proportionnelles.

Enfin, contrairement à certaines études, nous n'avons pas trouvé de différence de taille de la papille optique, mesurée par 2 méthodes indépendantes, dans les groupes des yeux avec récupération et ceux sans.

Le seul facteur de bonne récupération serait l'âge du patient au début des manifestations cliniques. Dans notre étude, le groupe des enfants avec récupération visuelle était plus jeune que le groupe des enfants sans récupération. De même, une

forte tendance statistique était observée pour créer un lien entre une meilleure acuité visuelle finale et l'âge plus jeune de début de la maladie.

Ces données doivent être prises en compte pour les essais thérapeutiques futurs sur la NOHL de l'enfant, afin de ne pas attribuer à une médication /intervention, une action miraculeuse (souvent au prix d'effets secondaires) qu'elle ne possède pas, la récupération dans les cas pédiatriques étant fréquente et naturelle.

## 7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Leber T. Ueber hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden. *Albrecht Von Graefes Arch Für Ophthalmol.* 1871 Sep;17(2):249–91.
2. Bell J. Hereditary optic atrophy. In: *The treasury of human inheritance.* Cambridge University Press. Cambridge; 1931. p. 345–423.
3. Imai Y, Moriwaki D. A probable case of cytoplasmic inheritance in man: a critique of Leber's disease. *J Genet.* 1936;33:163–7.
4. Lundsgaard R. A genealogic, genetic and clinical study of 101 cases of retrobulbar optic neuritis in 20 Danish families. 1944;21:1–306.
5. Wallace D, Singh J, Hodge J, Schurr T, Lezza A, Elsas Lj, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science.* 1988;242:1427–30.
6. Mackey DA, Oostra RJ, Rosenberg T, Nikoskelainen E, Bronte-Stewart J, Poulton J, et al. Primary pathogenic mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet.* 1996 Aug;59(2):481–5.
7. Man PYW, 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 Feb;72(2):333–9.
8. Spruijt L, Kolbach DN, de Coo RF, Plomp AS, Bauer NJ, Smeets HJ, et al. Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2006 Apr;141(4):676–82.
9. Puomila A, Hämäläinen P, Kivioja S, Savontaus M-L, Koivumäki S, Huoponen K, et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2007 Oct;15(10):1079–89.
10. Mackey DA, Buttery RG. Leber hereditary optic neuropathy in Australia. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1992 Aug;20(3):177–84.
11. Bocquet B, Lacroux A, Surget M-O, Baudoin C, Marquette V, Manes G, et al. Relative Frequencies of Inherited Retinal Dystrophies and Optic Neuropathies in Southern France: Assessment of 21-year Data Management. *Ophthalmic Epidemiol.* 2013 Feb 1;20(1):13–25.

12. Thieme H, Wissinger B, Jandek C, Christ-Adler M, Kraus H, Kellner U, et al. A pedigree of Leber's hereditary optic neuropathy with visual loss in childhood, primarily in girls. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 1999 Sep;237(9):714–9.
13. Pezzi PP, De Negri AM, Sadun F, Carelli V, Leuzzi V. Childhood Leber's hereditary optic neuropathy (ND1/3460) with visual recovery. *Pediatr Neurol*. 1998 Oct;19(4):308–12.
14. Balayre S, Gicquel J-J, Mercie M, Dighiero P. [Childhood Leber hereditary optic neuropathy. A case of a 6-year-old girl with loss of vision]. *J Fr Ophtalmol*. 2003 Dec;26(10):1063–6.
15. Moorman CM, Elston JS, Matthews P. Leber's hereditary optic neuropathy as a cause of severe visual loss in childhood. *Pediatrics*. 1993 May;91(5):988–9.
16. 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 Dec;47(12):5303–9.
17. Dagi LR, Rizzo JF, Cestari DM. Leber hereditary optic neuropathy in an octogenarian. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2008 Jun;28(2):156.
18. Decanini-Mancera A, Harrison AR, Lee MS. Another case of leber hereditary optic neuropathy in an octogenarian. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2009 Jun;29(2):159–60.
19. Yu-Wai-Man P, Bateman DE, Hudson G, Griffiths PG, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy presenting in a 75-year-old man. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2008 Jun;28(2):155.
20. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet*. 2009 Mar;46(3):145–58.
21. Johns DR, Smith KH, Miller NR. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 3460 mutation. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1992 Nov;110(11):1577–81.
22. Harding AE, Sweeney MG, Govan GG, Riordan-Eva P. Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation. *Am J Hum Genet*. 1995 Jul;57(1):77–86.

23. 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 Jun 15;111(6):750–62.
24. 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 Mar;103(3):504–14.
25. Johns DR, Heher KL, Miller NR, Smith KH. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 14484 mutation. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1993 Apr;111(4):495–8.
26. Macmillan C, Kirkham T, Fu K, Allison V, Andermann E, Chitayat D, et al. Pedigree analysis of French Canadian families with T14484C Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology.* 1998 Feb;50(2):417–22.
27. Biousse V, Brown MD, Newman NJ, Allen JC, Rosenfeld J, Meola G, et al. De novo 14484 mitochondrial DNA mutation in monozygotic twins discordant for Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology.* 1997 Oct;49(4):1136–8.
28. Quiros PA, Torres RJ, Salomao S, Berezovsky A, Carelli V, Sherman J, et al. Colour vision defects in asymptomatic carriers of the Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) mtDNA 11778 mutation from a large Brazilian LHON pedigree: a case-control study. *Br J Ophthalmol.* 2006 Feb;90(2):150–3.
29. Ventura DF, Gualtieri M, Oliveira AGF, Costa MF, Quiros P, Sadun F, et al. Male prevalence of acquired color vision defects in asymptomatic carriers of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 May;48(5):2362–70.
30. 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.
31. Sugisaka E, Ohde H, Shinoda K, Mashima Y. Woman with atypical unilateral Leber's hereditary optic neuropathy with visual improvement. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007 Dec;35(9):868–70.
32. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, Hannibal J, Munarini A, Mantovani V, et al. Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain J Neurol.* 2010 Aug;133(Pt 8):2426–38.
33. Barboni P, Carbonelli M, Savini G, Ramos C do VF, Carta A, Berezovsky A, et al. Natural history of Leber's hereditary optic neuropathy: longitudinal analysis of the

retinal nerve fiber layer by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2010 Mar;117(3):623–7.

34. Santos-Bueso E, Asorey-García A, Porta-Etessam J, Vinuesa-Silva JM, García-Sánchez J. [Debut of Leber's hereditary optic neuropathy. Macular segmentation analysis using optical coherence tomography]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015 May;90(5):233–6.

35. Zhang Y, Huang H, Wei S, Gong Y, Li H, Dai Y, et al. Characterization of macular thickness changes in Leber's hereditary optic neuropathy by optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:105.

36. Nikoskelainen EK, Marttila RJ, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Sonninen P, et al. Leber's "plus": neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Aug;59(2):160–4.

37. Carelli V, Valentino M, Liguori R, Meletti S, Vetrugno R, Provini F, et al. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON/11778) with myoclonus: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Dec;71(6):813–6.

38. Ceranić B, Luxon LM. Progressive auditory neuropathy in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Apr;75(4):626–30.

39. Rance G, Kearns LS, Tan J, Gravina A, Rosenfeld L, Henley L, et al. Auditory function in individuals within Leber's hereditary optic neuropathy pedigrees. *J Neurol*. 2012 Mar;259(3):542–50.

40. Spruijt L, Smeets HJ, Hendrickx A, Bettink-Remeijer MW, Maat-Kievit A, Schoonderwoerd KC, et al. A MELAS-associated ND1 mutation causing leber hereditary optic neuropathy and spastic dystonia. *Arch Neurol*. 2007 Jun;64(6):890–3.

41. La Morgia C, Caporali L, Gandini F, Olivieri A, Toni F, Nasseti S, et al. Association of the mtDNA m.4171C>A/MT-ND1 mutation with both optic neuropathy and bilateral brainstem lesions. *BMC Neurol*. 2014;14:116.

42. 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 J Neurol*. 1992 Aug;115 ( Pt 4):979–89.

43. Matthews L, Enzinger C, Fazekas F, Rovira A, Ciccarelli O, Dotti MT, et al. MRI in Leber's hereditary optic neuropathy: the relationship to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 May;86(5):537–42.

44. Sorajja P, Sweeney MG, Chalmers R, Sachdev B, Syrris P, Hanna M, et al. Cardiac abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Heart Br Card Soc.* 2003 Jul;89(7):791–2.
45. Mashima Y, Kigasawa K, Hasegawa H, Tani M, Oguchi Y. High incidence of pre-excitation syndrome in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Clin Genet.* 1996 Dec;50(6):535–7.
46. Nikoskelainen E. Pre-excitation syndrome in Leber's hereditary optic neuropathy. *The Lancet.* 1994 Sep;344(8926):857–8.
47. Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, Heck S, Al-Tamami J, Seidensticker F, et al. Effects of Idebenone on Color Vision in Patients With Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2013 Mar;33(1):30–6.
48. Laberge A-M, Jomphe M, Houde L, Vezina H, Tremblay M, Desjardins B, et al. A "Fille du Roy" introduced the T14484C Leber hereditary optic neuropathy mutation in French Canadians. *Am J Hum Genet.* 2005 Aug;77(2):313–7.
49. MutationsLHON < MITOMAP < MITOWEB [Internet]. Available from: <http://mitomap.org/bin/view.pl/MITOMAP/MutationsLHON#TableKey>
50. Chinnery PF, Andrews RM, Turnbull DM, Howell NN. Leber hereditary optic neuropathy: Does heteroplasmy influence the inheritance and expression of the G11778A mitochondrial DNA mutation? *Am J Med Genet.* 2001 Jan 22;98(3):235–43.
51. Khrapko K. Two ways to make an mtDNA bottleneck. *Nat Genet.* 2008 Feb;40(2):134–5.
52. Wallace DC. Mitochondrial DNA Variation in Human Radiation and Disease. *Cell.* 2015 Sep 24;163(1):33–8.
53. Torroni A, Huoponen K, Francalacci P, Petrozzi M, Morelli L, Scozzari R, et al. Classification of European mtDNAs from an analysis of three European populations. *Genetics.* 1996 Dec;144(4):1835–50.
54. Torroni A, Petrozzi M, D'Urbano L, Sellitto D, Zeviani M, Carrara F, et al. Haplotype and phylogenetic analyses suggest that one European-specific mtDNA background plays a role in the expression of Leber hereditary optic neuropathy by increasing the penetrance of the primary mutations 11778 and 14484. *Am J Hum Genet.* 1997 May;60(5):1107–21.
55. Pello R, Martín MA, Carelli V, Nijtmans LG, Achilli A, Pala M, et al. Mitochondrial DNA background modulates the assembly kinetics of OXPHOS

complexes in a cellular model of mitochondrial disease. *Hum Mol Genet.* 2008 Dec 15;17(24):4001–11.

56. Bu XD, Rotter JI. X chromosome-linked and mitochondrial gene control of Leber hereditary optic neuropathy: evidence from segregation analysis for dependence on X chromosome inactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 Sep 15;88(18):8198–202.

57. Hudson G, Keers S, Yu Wai Man P, Griffiths P, Huoponen K, Savontaus M-L, et al. Identification of an X-chromosomal locus and haplotype modulating the phenotype of a mitochondrial DNA disorder. *Am J Hum Genet.* 2005 Dec;77(6):1086–91.

58. Shankar SP, Fingert JH, Carelli V, Valentino ML, King TM, Daiger SP, et al. Evidence for a novel x-linked modifier locus for leber hereditary optic neuropathy. *Ophthalmic Genet.* 2008 Mar;29(1):17–24.

59. Johns DR, Smith KH, Miller NR, Sulewski ME, Bias WB. Identical twins who are discordant for Leber's hereditary optic neuropathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1993 Nov;111(11):1491–4.

60. Tsao K, Aitken PA, Johns DR. Smoking as an aetiological factor in a pedigree with Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 1999 May;83(5):577–81.

61. Sadun AA, Carelli V, Salomao SR, Berezovsky A, Quiros PA, Sadun F, et al. Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003 Aug;136(2):231–8.

62. Kerrison JB, Miller NR, Hsu F, Beaty TH, Maumenee IH, Smith KH, et al. A case-control study of tobacco and alcohol consumption in Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2000 Dec;130(6):803–12.

63. Cullom ME, Heher KL, Miller NR, Savino PJ, Johns DR. Leber's hereditary optic neuropathy masquerading as tobacco-alcohol amblyopia. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1993 Nov;111(11):1482–5.

64. Amaral-Fernandes MS, Marcondes AM, Miranda PM do AD, Maciel-Guerra AT, Sartorato EL. Mutations for Leber hereditary optic neuropathy in patients with alcohol and tobacco optic neuropathy. *Mol Vis.* 2011;17:3175–9.

65. Korkiamäki P, Kervinen M, Karjalainen K, Majamaa K, Uusimaa J, Remes AM. Prevalence of the primary LHON mutations in Northern Finland associated with

bilateral optic atrophy and tobacco-alcohol amblyopia. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2013 Nov;91(7):630–4.

66. Carelli V, Franceschini F, Venturi S, Barboni P, Savini G, Barbieri G, et al. Grand rounds: could occupational exposure to n-hexane and other solvents precipitate visual failure in leber hereditary optic neuropathy? *Environ Health Perspect*. 2007 Jan;115(1):113–5.

67. Sanchez RN, Smith AJ, Carelli V, Sadun AA, Keltner JL. Leber hereditary optic neuropathy possibly triggered by exposure to tire fire. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2006 Dec;26(4):268–72.

68. Mackey DA, Fingert JH, Luzhansky JZ, McCluskey PJ, Howell N, Hall AJH, et al. Leber's hereditary optic neuropathy triggered by antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus. *Eye Lond Engl*. 2003 Apr;17(3):312–7.

69. Luca CC, Lam BL, Moraes CT. Erythromycin as a potential precipitating agent in the onset of Leber's hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion*. 2004 juin;4(1):31–6.

70. Warner RB, Lee AG. Leber hereditary optic neuropathy associated with use of ephedra alkaloids. *Am J Ophthalmol*. 2002 Dec;134(6):918–20.

71. Ramos C do VF, Bellusci C, Savini G, Carbonelli M, Berezovsky A, Tamaki C, et al. Association of optic disc size with development and prognosis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Apr;50(4):1666–74.

72. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies – Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2011 Mar;30(2):81–114.

73. Lenaers G. Genetics and pathophysiology of inherited optic neuropathies. *Société de Génétique Ophtalmologique Francophone*; 2015 Oct 17; Florence, Italy.

74. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye*. 2014 May;28(5):521–37.

75. Pfeffer G, Horvath R, Klopstock T, Mootha VK, Suomalainen A, Koene S, et al. New treatments for mitochondrial disease—no time to drop our standards. *Nat Rev Neurol*. 2013 Jul 2;9(8):474–81.

76. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev*.

77. Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y. Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet Lond Engl*. 1992 Aug 8;340(8815):368–9.

78. Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, Oguchi Y. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J. Neuroophthalmol.* 2000;20:166–70.
79. Klopstock T. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2011;134:2677–86.
80. Sadun AA. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol.* 2012;69:331–8.
81. Newman NJ, Biousse V, David R, Bhatti MT, Hamilton SR, Farris BK, et al. Prophylaxis for second eye involvement in leber hereditary optic neuropathy: an open-labeled, nonrandomized multicenter trial of topical brimonidine purite. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep; 140(3):407–15.
82. Newman NJ. Treatment of hereditary optic neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2012 Oct;8(10):545–56.
83. Convention relative aux droits de l'enfant [Internet]. [cited 2015 Dec 20]. Available from: <http://www.ohchr.org/FR/ProfessionalInterest/Pages/CRC.aspx>
84. Lange C, Feltgen N, Junker B, Schulze-Bonsel K, Bach M. Resolving the clinical acuity categories “hand motion” and “counting fingers” using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* 2009 Jan;247(1):137–42.
85. OMS | Publications sur la cécité et déficiences visuelles [Internet]. WHO. . Available from: <http://www.who.int/blindness/publications/fr/>
86. Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, Oguchi Y. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* 2000 Sep; 20(3):166–70.
87. Jiang P, Liang M, Zhang J, Gao Y, He Z, Yu H, et al. Prevalence of Mitochondrial ND4 Mutations in 1281 Han Chinese Subjects With Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2015 Jul 25; 56(8):4778.
88. Alvarez E, Wakakura M, Khan Z, Dutton GN. The disc-macula distance to disc diameter ratio: a new test for confirming optic nerve hypoplasia in young children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1988 Jun;25(3):151–4.
89. Zeki SM, Dudgeon J, Dutton GN. Reappraisal of the ratio of disc to macula/disc diameter in optic nerve hypoplasia. *Br J Ophthalmol.* 1991 Sep;75(9):538–41.

90. Leid J, Roth A, Lanthony P. Les conditions générales d'examen de la vision des couleurs. In: Les dyschromatopsies. Marseille: BSOF; 2001. p. 93–102.
91. Bowman KJ. A method for quantitative scoring of the Farnsworth Panel D-15. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1982 Dec;60(6):907–16.
92. Lanthony P. [Evaluation of the desaturated Panel D-15. I. Method of quantification and normal scores]. *J Fr Ophtalmol*. 1986;9(12):843–7.
93. Leid J, Lanthony P, Roth A. Les dyschromatopsies. Marseille: BSOF; 2001.
94. Jun AS, Brown MD, Wallace DC. A mitochondrial DNA mutation at nucleotide pair 14459 of the NADH dehydrogenase subunit 6 gene associated with maternally inherited Leber hereditary optic neuropathy and dystonia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jun 21;91(13):6206–10.
95. Ronchi D, Cosi A, Tonduti D, Orcesi S, Bordoni A, Fortunato F, et al. Clinical and molecular features of an infant patient affected by Leigh Disease associated to m.14459G>A mitochondrial DNA mutation: a case report. *BMC Neurol*. 2011;11:85.
96. Bosley TM, Brodsky MC, Glasier CM, Abu-Amero KK. Sporadic bilateral optic neuropathy in children: the role of mitochondrial abnormalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Dec;49(12):5250–6.
97. Lam BL, Feuer WJ, Schiffman JC, et al. Trial end points and natural history in patients with g11778a leber hereditary optic neuropathy: Preparation for gene therapy clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014 avril;132(4):428–36.
98. Romero P, Fernández V, Slabaugh M, Seleme N, Reyes N, Gallardo P, et al. Pan-American mtDNA haplogroups in Chilean patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Mol Vis*. 2014 Mar 14; 20:334–40.
99. Brodsky MC. *Pediatric Neuro-Ophthalmology*. New York, NY: Springer New York; 2010.
100. Sadun AA, Win PH, Ross-Cisneros FN, Walker SO, Carelli V. Leber's hereditary optic neuropathy differentially affects smaller axons in the optic nerve. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000; 98:223–35.
101. Sherman J, Kleiner L. Visual system dysfunction in Leber's hereditary optic neuropathy. *Clin Neurosci*. 1994;(2):121–9.

## 8. ANNEXES

### Annexe 1 : petit glossaire de la génétique mitochondriale

**ADNmt** : ADN double brin, circulaire, localisé dans la matrice des mitochondries ; 1 à 5 copies par mitochondrie

**ADN sauvage** : séquence d'ADN statistiquement la plus fréquente dans la population générale et ne contenant pas de mutation

**Variant de séquence** : changement dans la séquence nucléotidique d'un ADN sauvage, sans précision de conséquence phénotypique

**Polymorphisme** : variant de séquence qui n'est pas pathologique

**Mutation** : variant de séquence pathologique

**Haplotype** : groupe de polymorphismes situés sur un même chromosome ou dans une région précise de l'ADNmt. Ces polymorphismes sont généralement transmis ensemble à la descendance.

**Haplogroupe** : groupe composé de plusieurs haplotypes qui reflète l'évolution temporelle et spatiale de l'ADNmt ; par exemple, certaines ethnies diffèrent par leur haplogroupe

**Homoplasmie** : existence d'un seul type d'ADNmt (muté ou sauvage) dans toutes les mitochondries d'une cellule ou d'un tissu

**Hétéroplasmie** : coexistence d'ADNmt sauvage et d'ADNmt muté dans des proportions variables dans les mitochondries d'une cellule ou d'un tissu

**Mitochondrial bottleneck ou « goulot d'étranglement »** : les cellules primordiales germinales féminines contiennent près de cent mille molécules d'ADNmt et le taux d'hétéroplasmie y est très variable. A un stade précoce de la gamétogénèse, il se produit une réduction drastique du nombre de mitochondries (bottleneck) et leur répartition aléatoire dans les cellules filles. Cette répartition aléatoire, suivie de l'amplification des mitochondries dans les ovocytes sont à l'origine des variations importantes du taux l'hétéroplasmie dans la descendance. En effet, si une grande quantité d'ADNmt muté est sélectionné, le taux d'hétéroplasmie dans la descendance sera élevé et donc responsable d'un phénotype sévère. A l'inverse, si l'ovocyte contient peu de mitochondries mutées, le taux d'hétéroplasmie chez les enfants sera faible et l'atteinte clinique légère.

**Annexe 2 : Médicaments incriminés dans la survenue des neuropathies optiques ou pouvant aggraver le dysfonctionnement mitochondrial (à éviter en cas de la NOHL).**

**Amiodarone**

Benoxaprofène

**Chlorambucil**

**Chloramphénicol**

**Cisplatine**

**Clioquinol**

Dapsone

**Didéoxyinosine et autres médicaments anti-rétroviraux**

Diflunisal

Disulfirame

**Ethambutol**

**Fludarabine**

Isoniaside

**Linezolid**

Lithium

Methotrexate

Minocycline

Nitrofurantoïne

Pénicillamine

Phénylbutazone

Quinine

**Stréptomycine**

Sulfonamides

Tétracycline

**Vincristine**

D'après : Flament J et Storck D. Œil et pathologie générale. Masson, Paris, 1997

Lui G, Volpe NJ, Galetta SL. Neuro-ophthalmology. Diagnosis and management. 2<sup>nd</sup> ed. Saunders-Elsevier, 2010.

En gras : lien de causalité certain, grand nombre des cas rapportés

**AUTEUR : Nom : SMIRNOV**

**Prénom : VASILY**

**Date de Soutenance : 30/03/2016**

**Titre de la Thèse : Particularités de la présentation clinique et de l'évolution de la neuropathie optique héréditaire de Leber chez l'enfant : étude de 18 cas.**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : Ophtalmologie**

**Mots-clés : neuropathie optique de Leber, enfant, récupération visuelle, champ visuel, vision des couleurs**

### Résumé

**Contexte :** La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) est une maladie rare pouvant toucher l'enfant et l'adolescent. Les manifestations cliniques et leur évolution chez l'enfant seraient différentes de celles de l'adulte. Il n'y a que très peu d'études concernant les particularités de la NOHL chez l'enfant.

**Objectifs :** L'objectif principal de ce travail était d'analyser le taux de récupération visuelle dans la NOHL de l'enfant. Les facteurs pouvant influencer cette récupération, tels que l'âge au début des symptômes et la taille de la papille optique ont été également étudiés. Notre objectif secondaire était de décrire les particularités cliniques de la NOHL pédiatrique ainsi que d'analyser la qualité de cette récupération visuelle.

**Méthode :** L'acuité visuelle strictement supérieure à 3/10 ( $\log\text{MAR} < 0,5$ ) à 2 ans minimum d'évolution était choisie comme critère de récupération. L'âge des enfants ayant récupéré a été comparé à celui de ceux qui n'ont pas récupéré. L'analyse statistique de la différence de taille de la papille optique, évaluée par 2 critères indépendants (l'indice de taille de la papille et l'aire du disque optique) a été effectuée dans le groupe des yeux avec et sans récupération. La qualité de récupération était jugée par la périmétrie statique automatisée et les tests de la vision colorée (indice de confusion colorée aux tests de classement).

**Résultats :** 18 patients âgés de moins de 18 ans avec une médiane de suivi de 5 ans ont été inclus. Les présentations bilatérales d'emblée, subaiguës ou à type d'amblyopie relative étaient aussi fréquentes que la forme séquentielle classique de l'adulte (baisse d'acuité visuelle brutale, unilatérale qui se bilatéralise en quelques semaines/mois). L'acuité visuelle a récupéré chez 78% des enfants toutes mutations confondues. La moyenne d'âge des patients avec récupération visuelle était de  $8,5 \pm 3$  ans versus  $12,5 \pm 3,2$  ans pour le groupe sans récupération. Une tendance ( $p=0,08$ ) pour un lien entre la précocité du début de la maladie et une meilleure acuité visuelle finale a été établie. Bien que fréquente chez les enfants, la récupération visuelle était incomplète. Il persistait un déficit du champ visuel modéré (déficit moyen de  $6,3 \pm 4,4$  dB), mais cause d'une gêne fonctionnelle car la récupération du scotome central se fait de façon fenêtrée. La vision des couleurs était anormale chez 93% chez les patients ayant récupéré: l'indice de confusion colorée était de  $1,22 \pm 0,17$  pour le test saturé de 15 Teintes de Farnsworth et de 1,76 pour le test désaturé de 15 Teintes de Lanthony. Nous n'avons pas mis en évidence de lien statistique entre l'acuité visuelle finale, le déficit moyen du champ visuel et l'indice de confusion colorée.

**Conclusion :** Nos données indiquent la fréquence des formes bilatérales d'emblée et des formes atypiques de la NOHL chez l'enfant. La majorité des enfants atteints a présenté une récupération visuelle qui était néanmoins incomplète et dissociée.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Madame le Docteur Claire-Marie DHAENENS

Madame le Docteur Sabine DEFOORT-DHELLEMES