



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2007

THESE N° 43

LA NEUROPATHIE OPTIQUE DE LEBER

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE/.../2007
PAR

Mlle. **Hanane EL ALAMA**

Née le 23/01/1981 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Mitochondriopathie - Neuropathie optique héréditaire
Neuropathie optique de Leber

JURY

Mr. **M. SBIHI**

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. **A. MOUTAOUAKIL**

Maître de conférence agrégé d'Ophtalmologie

RAPPORTEUR

Mme. **L. ESSAADOUNI**

Maître de conférence agrégée de Médecine Interne

Mr. **A. OUBAAZ**

Maître de conférence agrégé d'Ophtalmologie

Mr. **N. KISSANI**

Maître de conférence agrégé de Neurologie

JUGES

DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS

A mes très chers parents,

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect
et la reconnaissance.*

*Je vous remercie pour votre amour, soutien, confiance ainsi que vos
sacrifices pour m'aider à mener à terme mes ambitions depuis toute petite
jusqu'aujourd'hui.*

*Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime
et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime
que je ressens.*

*Que dieu vous apporte bonheur, santé et longue vie. Je vous aime PAPA et
je vous aime MAMAN*

A mes sœurs Samira, Amal et Meryem,

*En témoignage de mon amour et ma profonde admiration. Je vous dédie
mon travail et je vous souhaite plein de bonheur et de réussite dans votre
vie.*

A mes frères Issam et Youness,

*Je vous remercie pour votre amour et soutien, je vous souhaite énormes
succès et beaucoup de bonheur dans votre vie.*

A la mémoire de mes grands parents paternels

Que Dieu vous accorde sa miséricorde.

A mes grands parents maternels

En témoignage de mon affection.

A toutes les Familles : El alama, Ilias, Bouizmoune, Idrissi aouad

Que vos avens soient éclairés de réussite et comblés de joie

À tous mes ami(es) et collègues,

Keltouma, Afaf, B. Ibtissam, M. houda, Wafae, Hafssa, Laila, Jihane, Fatima Zahra, Dalal, Ilham, D. Sanae, H. Ibtissam, Riyad, El Houssam, Sara, Youssef, B. Houda, Manar, Bouchra, Tarek, E. Sanae, Loubna, Hanane, Rajia, Sofia, Samira, Mustafa, Siham, Fadoua, Tarik, .. À tous ceux que j'ai pas pu citer.

En témoignage de mon affection, de mon admiration, de mon amour et de mon profond respect.

À tous les médecins dignes de ce nom.

JE DEDIE CETTE THESE.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR

A. MOUTAOUKIL

Maître de conférence agrégé d'Ophtalmologie au CHU Mohammed VI de

Marrakech

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech.

*Vous m'avez fait l'honneur de m'avoir confié le sujet de cette thèse.
Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire ainsi que votre professionnalisme sont
pour moi une source d'admiration et de profond respect.
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance, de mon profond respect et de ma vive
gratitude.*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR

M. SBIHI

Professeur de Pédiatrie au CHU Mohammed VI de Marrakech

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech.

*Je suis très touchée par l'honneur que vous me faites en présidant le jury de ma thèse.
Votre compétence pratique et professionnelle ainsi que votre compréhension à l'égard des
étudiants m'inspirent une grande admiration.
Veuillez croire à ma reconnaissance et à ma grande estime.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MADAME LE PROFESSEUR

L. SAADOUNI

Maître de conférence agrégée de la Médecine Interne au CHU Mohammed VI de

Marrakech

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech.

*Je suis très honorée par votre présence au sein de notre jury de thèse.
Votre compétence et professionnalisme ainsi que votre rigueur scientifique m'inspirent un grand
respect.
Veuillez croire à ma reconnaissance et à mon profond respect cher maître.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR
A. OUBAAZ
MAITRE DE CONFERENCE AGREGE D'OPHTALMOLOGIE DE VAL DE GRACE
A L'HOPITAL MILITAIRE D'AVICENNE DE MARRAKECH
Faculté de Médecine et de Pharmacie de RABAT.

*Je suis très touchée par l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ma thèse.
Permettez moi de vous exprimer ma profonde gratitude et ma grande estime.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR
N. KISSANI
Maître de conférence agrégé de Neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech.

*Vous me faites un grand honneur de juger cette thèse.
L'ampleur de vos connaissances, votre gentillesse et votre serviabilité ont toujours suscité mon admiration.
Veuillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de mon estime et ma considération.*

A TOUTE L'EQUIPE SANS LAQUELLE NOTRE TRAVAIL NE SERAIT MENE A TERME,
JE CITE :

*Dr Kfioumiri rabii, qui n'a pas hésité à nous orienter durant ce travail. Merci pour votre présence précieuse et votre gentillesse.
Madame saida, Madame Nezha et à toute l'équipe du service d'Ophtalmologie et du service de Neurologie CHU Med VI.*

PLAN

Introduction.....	1
Rappels.....	3
Rappel sur le nerf optique.....	4
I. Embryologie du nerf optique.....	4
II. Anatomie du nerf optique.....	6
1- Généralités	6
2- Gaines du nerf optique.....	6
3- Rapports du nerf optique.....	7
4- Vascularisation du nerf optique.....	11
5- Innervation.....	14
6- Systématisation du nerf optique.....	14
III. Histologie.....	15
IV. Physiologie du nerf optique.....	15
V. Moyens d'exploration.....	16
1- Imagerie du nerf optique.....	16
2- Explorations fonctionnelles du nerf optique.....	18
3- Perspectives	21
Classification des neuropathies optiques héréditaires.....	23
Observation.....	24
Discussion.....	34
I. Définition de la maladie.....	35

II. Historique	35
III. Épidémiologie.....	36
1- Sex-ratio.....	36
2- Répartition des mutations de l'ADN mitochondrial.....	37
IV. Génétique.....	37
1- Bases de l'ADN mitochondrial.....	37
2- Mutations mitochondriales de la neuropathie optique de Leber.....	38
2-1- Mutations primaires et secondaires.....	38
2-2 - Méthodes d'identification.....	41
3- Notion d'hétéroplasmie/ homoplasmie.....	42
V. Physiopathologie.....	43
1- Pénétrance.....	44
2- Facteurs génétiques.....	44
2-1- Degré d'hétéroplasmie.....	44
2-2- Autres facteurs génétiques mitochondriaux	45
2-3- Existence d'un second facteur génétique, lié au chromosome. X.....	46
3- Facteurs épigénétiques.....	46
3-1- Facteur environnementaux internes et externes.....	46
3-2- Facteur immunitaire.....	48
VI. Histologie.....	48
V. Clinique.....	49

1–La neuropathie optique de Leber typique.....	50
1-1- La clinique.....	50
a/ Mode d'installation.....	50
b/ Age de début.....	50
c/ Acuité visuelle.....	50
d/ Examen du fond d'œil.....	51
1-2 - Les examens complémentaires.....	52
a/ La vision des couleurs.....	53
b/ Le champ visuel	53
c/ Les potentiels évoqués visuels (PEV)	53
d/ L'angiographie à la fluorescéine	53
e/ L'électrorétinogramme	54
f/ L'imagerie cérébro-orbitaire	54
g/ L'étude du réflexe pupillaire afférent	55
h/ Les activités enzymatiques de la chaîne respiratoire	55
i/ Autres	56
2–La neuropathie optique de Leber atypique.....	57
2-1- La neuropathie optique de Leber sporadique.....	57
2-2 - La neuropathie optique de Leber « accompagnée ».....	57
VIII. Diagnostic différentiel	60
1– Les neuropathies optiques héréditaires avec mutation de l'ADN	
nucléaire	60
2– La neuropathie alcoolo tabagique	61
3– Autres.....	62
IX. Évolution et pronostic.....	62
X. Prise en charge thérapeutique.....	64

1– Traitement médical.....	64
1-1- Molécules testées.....	64
1-2- Prise en charge psychologique	65
1-3- Les mesures d'hygiène	65
2– La thérapie génique.....	65
XI. Conseil génétique	65
Conclusion.....	67
Annexes.....	69
Résumés.....	72
Références.....	76

ABREVIATIONS

ADNmt: Acide désoxy-ribonucléique mitochondrial

AO : Atrophie optique

ATP : Adénosine triphosphate

BAV : Baisse d'acuité visuelle

ERG : Electrorétinogramme

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NOH : Neuropathie optique héréditaire

NOL : Neuropathie optique de Leber

OCT : Tomographie par cohérence optique

PEV : Potentiel évoqué visuel

PCR : Polymerase chain reaction

SC : Sensibilité au contraste

SEP : Sclérose en plaque

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

TDM : Tomodensitométrie

INTRODUCTION

La neuropathie optique de Leber (NOL) est une maladie héréditaire caractérisée par la présence de mutations du génome mitochondrial. Ces mutations affectent des gènes codant pour des co-facteurs de la chaîne respiratoire cellulaire.

De transmission maternelle, la NOL touche les hommes dans 80 à 90% des cas, avec une prévalence estimée à 1/50.000 habitants.

Forme fréquente d'atrophie optique (AO) héréditaire, elle se manifeste généralement par une baisse de l'acuité visuelle (BAV) brutale rapidement bilatérale, un scotome central profond, une atrophie optique et un pronostic sombre. L'homme jeune (entre 15 et 35 ans) est le plus souvent atteint, la pénétrance est incomplète et le risque incertain pour le sujet porteur de la mutation. La physiopathogénie de cette affection est encore mal élucidée et le rôle de facteurs toxiques ou environnementaux demeure controversé.

La thérapeutique reste Malheureusement quasi-inexistante, le conseil génétique est possible mais plus aléatoire pour les femmes vectrices ou atteintes de la maladie.

Le but de notre travail est de revoir à travers un cas de NOL, colligé au service d'ophtalmologie du centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI –Marrakech–, les aspects épidémiologique, clinique, génétique et paraclinique de la maladie avec revue de la littérature, ainsi qu'un rappel actualisé sur l'anatomophysiologie et les moyens d'exploration du nerf optique.

RAPPEL

RAPPEL SUR LE NERF OPTIQUE

Deuxième paire crânienne. Le nerf optique est une structure neurosensorielle destinée à la vision.

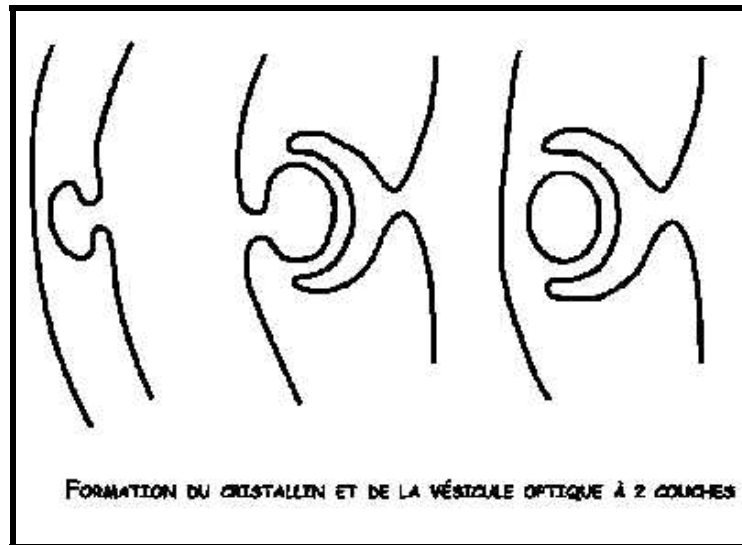
I. Embryologie du nerf optique

Jusqu'à la 5^{ème} semaine l'ébauche oculaire est la vésicule optique (figure 1). A partir de cette date et pendant le 2^{ème} mois la fissure foetale se ferme progressivement et circonscrit les vaisseaux hyaloïdiens. Cette fermeture se fait par accollement des deux feuillets qui constituent la vésicule et le pédicule optique (figure 2). L'insertion du pédicule se déplace en remontant vers le milieu du pôle postérieur, puis l'extrémité proximale et le prolongement antérieur de la fente embryonnaire s'invaginent en enserrant les vaisseaux hyaloïdiens, ils forment un repli qui se détache progressivement de la paroi et deviendra un cordon plein cylindrique centré par l'artère hyaloïde : c'est la pièce intercalaire.

Dès la 5^{ème} semaine les fibres optiques naissent des cellules ganglionnaires et entourent la papille primitive et les vaisseaux hyaloïdiens puis s'engagent dans le pédicule qui constituera le futur nerf optique. Au début de la 7^{ème} semaine les fibres nerveuses remplissent presque complètement le pédicule optique.

A la fin du 2^{ème} mois, le pédicule est en longueur et en épaisseur entièrement occupé par les fibres nerveuses qui vont jusqu'au chiasma.

C'est au début du 3^{ème} mois que la trame névroglie apparaît, le mésoderme se condense autour du tronc nerveux et en forme la charpente conjonctive qui va se diviser en deux couches : externe qui sera la dure-mère, interne très vascularisée qui sera la pie-mère. L'arachnoïde s'intercalera entre les deux. Au cours de ce même mois des bourgeons vasculaires qui proviennent de la gaine gliale vont pénétrer le nerf.



library.med.utah.edu

Figure 1 : Formation de la vésicule optique à 2 couches



Figure 2 : Vésicule optique au 33^{ème} jour

Au 7^{ème} mois la myélinisation des fibres se fait au niveau du chiasma, d'origine centrifuge. Au 8^{ème} mois elle atteint le nerf optique et au 9^{ème} elle s'arrête à la lame criblée.

Ces fibres nerveuses ont les caractères de celles de l'axe cérébrospinal : elles ne possèdent pas de gaine de schwann.

II. Anatomie du nerf optique

1- Généralités

Le nerf optique s'étend de la papille jusqu'à l'angle antéro-latéral du chiasma.

On lui décrit 3 parties :

La portion intra-orbitaire divisée en 2 :

- ❖ La partie intra-oculaire qui est représentée par la portion rétro laminaire de la papille.
- ❖ La portion orbitaire proprement dite longue de 2.5cm ou le nerf optique est l'axe du cône musculo-aponévrotique. Elle dessine deux fluctuosités en S allongé : antérieure à convexité interne, postérieure à convexité externe.

La portion intra-canaulaire longue de 0,6cm est située dans le canal optique.

La portion intra-crânienne est longue d'environ 1cm et représente le tiers postérieur du nerf. À ce niveau, le nerf situé dans la base du crâne à son étage moyen.

2- Gaines du nerf optique

Les gaines du nerf optique : dure-mère, arachnoïde et pie-mère, sont en continuité avec les méninges.

- ❖ La dure-mère enveloppe le nerf depuis l'orifice intracrânien du canal optique jusqu'à la sclérotique sur laquelle elle se perd.
- ❖ L'arachnoïde comprend deux feuillets, l'un pariétal qui tapisse la face profonde de la dure-mère, et l'autre viscéral.

- ❖ La pie-mère entoure le nerf et envoie à son intérieur des fibres qui forment les septa. En arrière du globe la pie-mère rejoint la sclère et la choroïde, plus en arrière elle se continue à travers le canal optique pour former la seule membrane de recouvrement du nerf optique intracrânien.

L'espace situé entre l'arachnoïde et la pie-mère est en continuité avec l'espace intracrânien et contient du liquide céphalo-rachidien. On lui donne le nom de cul de sac vaginal.

3- Rapports du nerf optique

Variables au cours de son trajet.

- ❖ **La région rétro laminaire**

À ce niveau le nerf optique est en rapport avec les artères et les nerfs ciliaires courts.

- ❖ **Le trajet intra-orbitaire** proprement dit

Dans ce trajet le nerf optique entre en rapport avec :

- Le cône musculo-aponévrotique (figure 3)

Constitué par les 4 muscles droits renforcés par les muscles obliques et l'aponévrose de Tenon.

La bandelette supéro-interne du tendon de Zinn se divise en deux languettes qui vont se réunir et former l'orifice de passage (circonscrivant en avant l'orifice orbitaire du canal optique) du nerf optique et d'où va venir l'artère ophtalmique (figure 4).

- A l'intérieur du cône

Le nerf entouré de ses 3 gaines méningées et par l'intermédiaire de la graisse orbitaire entre en rapport avec :

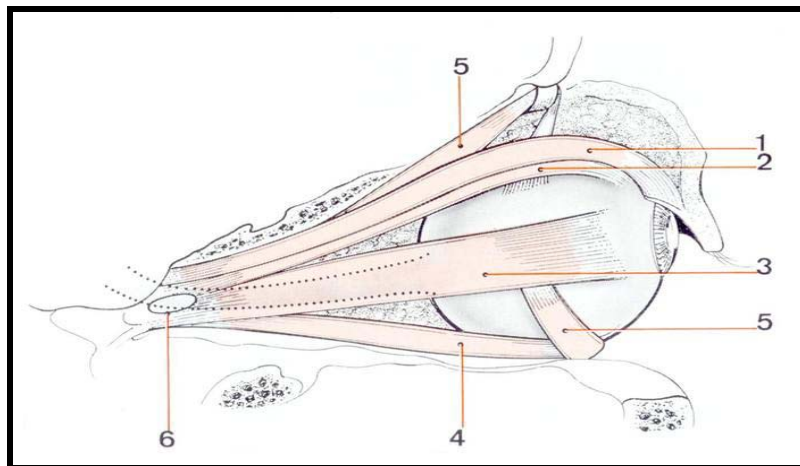


Figure 3 : Rapports du nerf optique dans son trajet intra-orbitaire (1)

- | | |
|---------------------------------------|--------------------|
| 1. releveur de la paupière supérieure | 4. Droit inférieur |
| 2. Droit supérieur | 5. Petit oblique |
| 3. Droit externe | 6. Anneau de Winn |

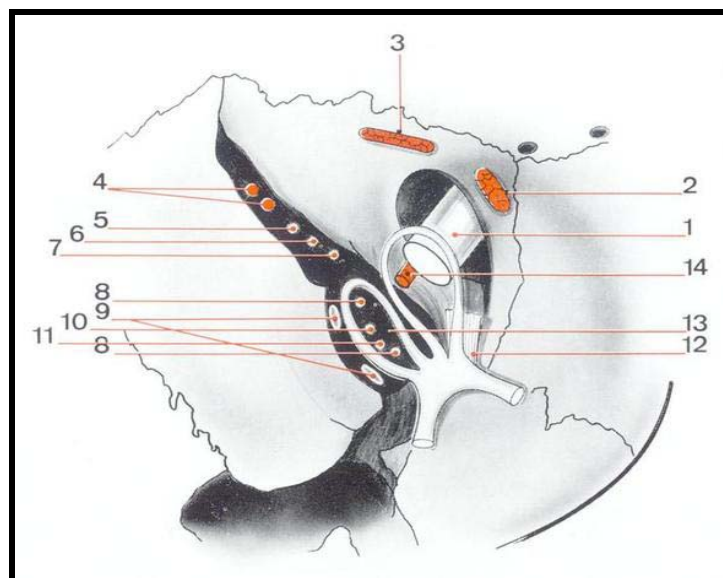


Figure 4 :L'orifice de passage orbitaire du nerf optique (1)

- | | |
|---------------------------------------|------------------------|
| 1. Nerf optique | 8. Nerf III |
| 2. Grande oblique | 9. Veines ophtalmiques |
| 3. Releveur de la paupière supérieure | 10. Nerf VI |
| 4. Artère méningé moyenne | 11. Nerf nasal |
| 5. Lacrymal | 12. Tendon de Zinn |
| 6. Frontal | 13. Racine sympathique |
| 7. Nerf VII | 14. Artère ophtalmique |

L'artère ophtalmique et ses branches (figure 5)

Située d'abord dans la partie postérieure du cône musculo-aponévrotique sous la face inférieure du nerf optique, elle s'en dégage peu à peu et se place à l'union de ses faces inférieure et externe. Puis elle croise le nerf optique passant d'abord sur sa face externe puis surcroisant sa face supérieure d'arrière en avant et de dehors en dedans.

Parmi les branches collatérales, seules sont en rapport avec le nerf optique :

- L'artère lacrymale
- L'artère centrale de la rétine, qui pénètre dans le nerf optique à sa face inférieure entre 5 et 15mm du pôle postérieur du globe
- Les artères ciliaires postérieures : longues et courtes
- L'artère sus-orbitaire

Les veines

- La veine ophtalmique supérieure
- La veine ophtalmique inférieure
- La veine centrale de la rétine
- Les veines vortiqueuses

Les nerfs (figure 6)

- Le ganglion ciliaire
- Les nerfs ciliaires : longs et courts
- Le nerf nasal
- Les nerfs occulo-moteurs : le moteur oculaire commun, le pathétique et le moteur oculaire externe

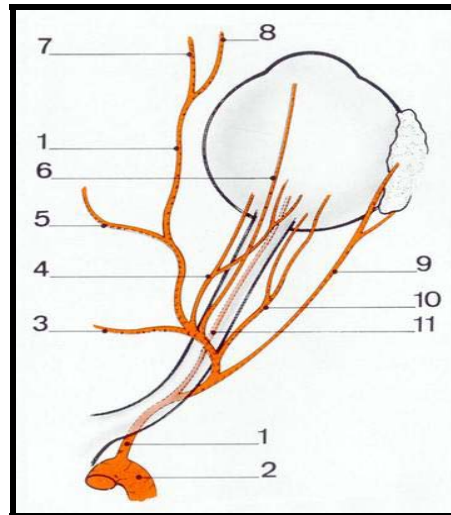


Figure 5 : Rapports vasculaires du nerf optique à l'intérieur du cône musculo-aponévrotique (1)

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| 1. Artère ophtalmique | 7. Artère nasale |
| 2. Carotide interne | 8. Artère frontale interne |
| 3. Artère ethmoïdale postérieure | 9. Artère lacrymale |
| 4. Artère ciliaire longue interne | 10. Artère ciliaire longue externe |
| 5. Artère ethmoïdale antérieure | 11. Artère centrale de la rétine |
| 6. Artère sus-orbitaire | |

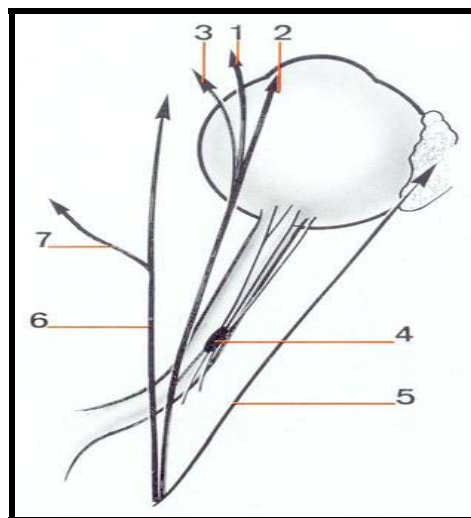


Figure 6 : Rapports nerveux du nerf optique à l'intérieur du cône musculo-aponévrotique (1)

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------|
| 1. Frontal interne | 5. Nerf lacrymal |
| 2. Frontal externe ou sous orbitaire | 6. Nerf nasal externe |
| 3. Rameaux sus trochléaire | 7. Nerf nasal interne |
| 4. Ganglion ciliaire | |
- ❖ Le trajet intra-canalair

Le nerf optique, entouré de ses 3 gaines méningées, est fixé au périoste des parois osseuses par la dure-mère, accompagné par l'artère ophtalmique qui le sous croise, et par son plexus sympathique.

Par l'intermédiaire du canal optique, le nerf optique entre en rapport d'une part avec le sinus sphénoïdal en dedans et en arrière, avec les cellules ethmoïdales en dedans et en avant, et le lobe frontal en haut.

❖ **Le trajet intra-crânien** (figure 7)

À ce niveau le nerf optique est en rapport avec :

- En bas : la partie externe de la gouttière optique, puis la partie antérieure de la tente de l'hypophyse
- En arrière et en dehors : la partie antérieure du toit du sinus caverneux d'où émerge la carotide interne qui donne l'artère ophtalmique
- En haut :
 - Le repli falciforme dure-mérien
 - L'espace perforé antérieur
 - L'artère cérébrale antérieure
- En dehors : la carotide interne
- En dedans : l'espace opto-chiasmatique

4- Vascularisation du nerf optique

❖ **La vascularisation artérielle**

- La partie intra-crânienne du nerf

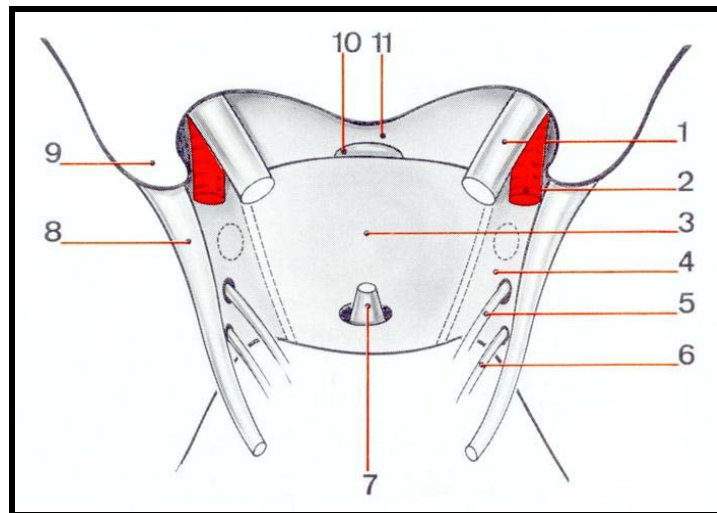


Figure 7: Rapports du nerf optique dans son trajet intra-crânien (1)

- | | |
|----------------------------|---|
| 1. Nerf optique | 7. Tige pituitaire |
| 2. Carotide interne | 8. Petite circonférence de la tente du cervelet |
| 3. Tente hypophysaire | 9. Clinoïde antérieure |
| 4. Toit de sinus caverneux | 10. Tubercule de la selle |

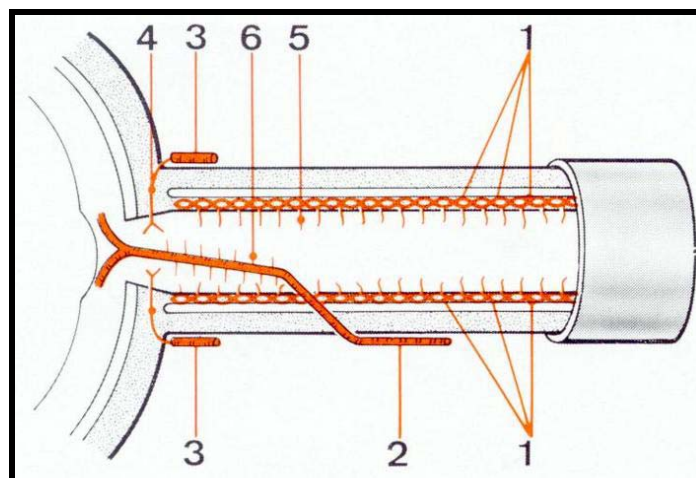


Figure 8 : Vascularisation artérielle de la partie intra-orbitaire du nerf optique (1)

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1. Artérioles pré-merienne | 4. Cercle inconstant de Zinn - Haller |
| 2. Artère centrale de la rétine | 5. Artérioles intra-neurales d'origine piale |
| 3. Artère ciliaire courte postérieure | 6. Artérioles intra-neurales de l'artère centrale de la rétine |

Reçoit des branches collatérales venant de l'artère ophtalmique en nombre variable. La plus importante des branches vient de l'artère hypophysaire antérieure et supérieure.

- La partie intra-canaulaire

Est irriguée par des branches de l'artère ophtalmique

- La partie intra-orbitaire (figure 8)

Celle-ci est divisée en deux par le point d'entrée variable de l'artère centrale de la rétine.

- En arrière du point de pénétration de l'artère centrale la vascularisation est uniquement périphérique et centripète, assurée par des artères piales provenant de l'artère ophtalmique et de l'artère centrale de la rétine.

- Entre ce point et le globe, la vascularisation comporte :

- Un système axial centrifuge, formé par les branches collatérales intra-neurales de l'artère centrale de la rétine.
- Un système périphérique centripète, formé par les branches récurrentes piales provenant : des vaisseaux péripapillaires choroïdiens, de l'artère centrale de la rétine et de l'artère ophtalmique.

- La partie intra-oculaire

Nous n'envisageons ici que la région rétro laminaire qui est irriguée par des branches centripètes venant des vaisseaux piaux, ces derniers sont le plus souvent des branches récurrentes piales de la choroïde péripapillaire.

❖ La vascularisation veineuse

Le sang veineux est drainé :

- Dans l'orbite par la veine centrale de la rétine, les veines pie-mériennes qui se jettent dans les veines ciliaires postérieures
- Dans le canal optique par la veine centrale postérieure de kunht

L'ensemble du sang veineux est drainé pour la plus grande partie vers le sinus caverneux, mais aussi vers les réseaux orbito-facial et orbito-ptéroïdien.

5- Innervation

Les nervi nervorum du nerf optique proviennent des plexus nerveux péri vasculaires de la gaine piale et des artères de l'orbite.

6- Systématisation du nerf optique

Trois faisceaux : temporal, nasal, maculaire.

Dans le segment intra-scléral

- ❖ Le faisceau maculaire s'étale du centre à la périphérie externe, en forme de triangle.
- ❖ Le faisceau temporal est divisé en deux, une partie supérieure, une partie inférieure.
- ❖ Le faisceau nasal est interne.

Dans le segment orbitaire

- ❖ Le faisceau maculaire s'arrondit et devient central.
- ❖ Les parties supérieure et inférieure du faisceau temporal se rejoignent.
- ❖ Le faisceau nasal reste en place.

Dans le segment canalaire

- ❖ Le faisceau maculaire devient central.
- ❖ Le faisceau nasal est interne et inférieur.
- ❖ Le faisceau temporal est externe et supérieur.

Dans le segment intra-crânien

- ❖ Les faisceaux : temporal et nasal ont la même disposition.
- ❖ Le faisceau maculaire s'aplatit et se déporte en dedans.

III. Histologie

Les fibres : 500000 à 1000000 selon les auteurs, ces fibres ont une épaisseur de 2 μ , certaines plus épaisses seraient en réalité les fibres pupillaires. Elles sont groupées en fascicules ; ceux-ci sont réunis en faisceaux indépendants les uns des autres. Nues jusqu'à la lame criblée, myélinisées ensuite, elles n'ont jamais de gaine de schwann.

L'appareil de soutien :

- ❖ La trame conjonctive, d'origine mésodermique : il s'agit de cloisons émanées de la pie-mère. elles divisent le nerf en faisceaux.
- ❖ La trame neurogliale, d'origine ectodermique comporte :
Les astrocytes et les oligodendroglies

IV. Physiologie du nerf optique

Les cellules ganglionnaires génèrent des potentiels d'action. Leurs champs récepteurs (c'est-à-dire toute portion de rétine qui, stimulée, modifie leur rythme de base) sont sensiblement circulaires et présentent une organisation spatiale antagoniste.

On distingue chez l'homme 2 grands types de cellules ganglionnaires.

1. **Les cellules M (parasols) ou magno-cellules**, dont les axones se terminent aux couches ventrales du corps géniculé latéral. Ce sont des cellules de grande taille avec des champs récepteurs étendus. Elles sont activées par des stimuli de faible contraste, de basses fréquences spatiales ou de hautes fréquences temporelles. Leurs axones, qui conduisent rapidement les potentiels d'action sur un mode phasique, forment le début de la voie M ou magno (environ 20% des fibres du nerf optique). La voie M a une fonction dans la détection des mouvements rapides et celle des faibles contrastes.
2. **Les cellules P (naines) ou parvocellules** dont les axones se terminent dans les couches dorsales du corps géniculé latéral, reçoivent les messages provenant des cônes L ou M et des bâtonnets. Elles ont des corps cellulaires et des champs récepteurs de petite taille.

Elles sont à l'origine de la voie P ou parvo (environ 80% des fibres du nerf optique). Leurs axones conduisent lentement les potentiels d'action sur un mode tonique. Elles sont sensibles à la composition spectrale de la stimulation, ont une résolution spatiale élevée et une résolution temporelle faible. la voie P a une fonction dans la vision des forts contrastes.

Les deux voies M et P travaillent en parallèle en transmettant tous les paramètres du stimulus sur un mode phasique ou tonique, sous forme de potentiels d'action propagés et adressés aux structures cibles du cerveau. Ces 2 voies restent séparées jusqu'à l'aire visuelle primaire (ou aire striée ou VI). Le corps géniculé latéral est la destination principale des axones des cellules ganglionnaires. Mais un petit contingent se projette également sur l'hypothalamus et le colliculus supérieur.

Outre la propagation de l'information sensorielle par les potentiels d'action, les axones sont le siège d'un transport axonal ou circulation à double courant (ortho- et rétrograde) de molécules et d'organites cellulaires, entre le corps cellulaire et leurs terminaisons axonales, et entre le corps cellulaire et les dendrites. Ce système de transport biochimique est bidirectionnel fournit à l'axones les éléments nécessaires à la production des neurotransmetteurs, à l'élaboration et à la maintenance de son métabolisme.

V. Moyens d'exploration

L'ophtalmologie bénéficie depuis de nombreuses années des progrès considérables réalisés en imagerie médicale ainsi qu'en explorations fonctionnelles.

1 – Imagerie du nerf optique

❖ Scanographie

Est un progrès très important dans l'exploration radiologique de l'orbite, en raison de son caractère non invasif et de la possibilité d'évaluation sélective des parties molles du contenu orbitaire. La seule critique à son encontre est l'irradiation oculaire, qui demeure néanmoins tout à fait acceptable (3,5 à 5 rads pour un examen avec deux plans de coupe). Les coupes axiales

sont réalisées en décubitus, dans le plan neuro-oculaire de Cabanis qui englobe d'avant en arrière le cristallin, le grand diamètre du globe oculaire, le nerf optique, le chiasma, les voies optiques et le lobe occipital. Les coupes coronales nécessitent l'extension céphalique, elles devraient être perpendiculaires aux coupes axiales. L'épaisseur de coupe est généralement de l'ordre de 5mm, mais des coupes d'épaisseur 1mm sont nécessaires pour préciser les zones pathologiques intéressantes :

- Gros nerf optique : c'est en fait la gaine du nerf qui est habituellement concernée, mais la différence ne peut être faite : gliome du nerf optique, méningiome de la gaine du nerf, sarcoïdose.
- Déplacement direct par un processus anormal localisé : masse tumorale ou pseudo-tumorale déplaçant le nerf optique.
- Changement de densité du nerf optique (il faut savoir que la densité est fonction de l'endroit de la mesure, en raison de l'effet de volume partiel)

❖ Résonance magnétique

Les principaux avantages de la résonance magnétique sont l'absence de radiations ionisantes, la possibilité de réaliser des coupes dans les trois plans de l'espace (axial, coronal, sagittal) sans mobiliser le patient, et l'absence d'effets indésirables. Il existe cependant des impératifs techniques : longue durée de l'examen, nécessité d'une antenne « de surface » adaptée à l'orbite, épaisseur de coupe relativement importante d'où des effets de volume partiel. En pratique on utilise surtout les plans axial transverse neuro-oculaire, coronal et sagittal. La reconstruction en 3 dimensions est possible. C'est la séquence T_2 qui est utilisée en pathologie ophtalmologique. En séquence pondérée en T_1 : le tissu adipeux donne un signal très intense et apparaît blanc ; le vitré est noir. En séquence pondérée en T_2 : le vitré devient blanc, les muscles et le nerf optique sont bien visibles, les lésions pathologiques se manifestent par un hypersignal en cette séquence.

2- Explorations fonctionnelles du nerf optique

Après l'examen ophtalmologique clinique complet [acuité visuelle, réfraction, examen à la lampe à fente, examen du fond d'œil (FO) et de la papille en particulier], le clinicien peut et doit parfois s'aider des explorations fonctionnelles visuelles.

❖ Champ visuel

Le relevé du champ visuel est un examen capital pour l'exploration du nerf optique. Les méthodes d'exploration du champ visuel sont de deux types : la périmétrie manuelle, ou champ visuel de Goldmann (périmétrie cinétique), et la périmétrie automatisée (périmétrie statique). La périmétrie de Goldmann a comme avantages sa rapidité, sa simplicité, et le fait qu'elle explore la périphérie du champ visuel au-delà des 30° centraux ; cependant, elle est dépendante de l'opérateur et n'est donc pas totalement reproductible ; de plus, elle explore moins bien le champ visuel central que la périmétrie statique. Dans l'exploration des neuropathies optiques, elle est donc surtout utilisée lorsque l'acuité visuelle est basse, qu'il existe un large scotome central et (ou) que le patient a du mal à fixer la cible. La périmétrie automatisée est utilisée, en particulier dans l'étude du champ visuel central. Elle trouve donc tout son intérêt dans l'exploration des neuropathies optiques. Ses avantages sont le caractère standard de l'examen, l'existence d'indices de « fiabilité patient » et la quantification précise des déficits ; cependant, cette technique nécessite un apprentissage et une coopération du patient. Plus récente, la périmétrie bleu-jaune permet une détection plus précoce des déficits campimétriques, en particulier glaucomateux.

❖ Vision des couleurs

Quelques précautions doivent être prises pour effectuer ce test sans de bonnes conditions (éclairage de type lumière du jour, fond brun non réfléchissant). Il doit être effectué en vision monoculaire avec port de la correction optique éventuelle (verres non teintés), des temps de repos, et seulement si l'acuité visuelle est supérieure ou égale à 2 dixièmes. Le test le plus utilisé permettant la détection des anomalies acquises est le test de Farnsworth 15 Hue dénaturé de Lanthony. Il permet le diagnostic précoce des dyschromatopsies acquises. Le sujet

doit classer 15 pastilles qui ne diffèrent que par leur tonalité en partant de la pastille de référence. Chez le sujet normal, on obtient un cercle superposable au cercle de schéma. Lors des atteintes à minima du nerf optique, il existe des confusions variables de tonalité, évolutives au cours du temps, mais qui se font selon une direction qui suit le plus souvent celle d'un axe de type « rouge-vert » dans les atteintes non glaucomateuses, et « bleu-jaune » dans la neuropathie glaucomateuse. L'étude de la vision des couleurs, examen psychophysique, permet d'affirmer l'atteinte du nerf optique au cours de pathologie par lésions de fibres véhiculant le sens du codage chromatique.

❖ Examens électrophysiologiques

La participation restreinte du sujet classe le bilan électrophysiologique parmi les examens objectifs et en fait un examen de choix pour tester les sujets difficiles, du fait de leur âge ou de leur pathologie. Les principes de l'électrophysiologie visuelle reposent sur la connaissance de la physiologie du système visuel, sur la mise en activité de tout ou partie du système visuel à l'aide de stimulations judicieusement choisies, sur le recueil à distance des différences de potentiel engendrées par des variations d'activité cellulaires avec sommation et moyennage des signaux, et enfin sur l'interprétation des réponses. Des protocoles internationaux sont publiés *par l'international society for clinical Electrophysiology of vision (ISCEV)*. Lors d'une pathologie du nerf optique, l'examen de choix est le recueil des potentiels évoqués visuels. L'électrorétinogramme-pattern permet de tester le fonctionnement de la partie intra-rétinienne du nerf (corps des cellules ganglionnaires). L'interprétation de ces examens ne peut s'effectuer que couplée à celle de l'électrorétinogramme.

-L'électrorétinogramme

L'électrorétinogramme (ERG) est le témoin de l'état fonctionnel de la rétine. La plupart du temps, il est normal dans les atteintes fonctionnelles récentes du nerf optique mais il est indispensable de le contrôler. Il présente une morphologie constante et caractéristique pour des conditions précises de stimulation et de recueil. La durée de l'examen peut varier de 5 min (protocole court) à 40 min si on utilise le protocole international de l'ISCEV (20 min d'obscurité

totale avant la pose des électrodes). L'interprétation des réponses porte sur l'analyse de la morphologie, l'amplitude et le temps de culmination de ces ondes, et leur comparaison avec une population témoin.

-ERG-pattern

L'ERG-pattern traduit l'activité de la couche des cellules ganglionnaires de la rétine. La stimulation est réalisée par des damiers alternants comme pour les PEV, après correction optique du patient. Le recueil du signal s'effectue avec des électrodes de type *gold-foil* introduites dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, afin de ne pas gêner le champ de vision. ERG-pattern peut être utile pour différencier les dysfonctionnements rétiniens maculaires des maladies de la tête du nerf optique.

-Potentiels évoqués visuels

Potentiels évoqués visuels (PEV) résultent de l'enregistrement des variations de potentiels générés par l'activité bio-ionique du cortex occipital consécutif à un stimulus visuel dont un paramètre varie dans le temps. Ils étudient le fonctionnement maculaire et péri-maculaire ainsi que la conduction des voies visuelles. Deux types de stimulations peuvent être utilisés pour générer 2 types de PEV.

- Les PEV flashes, qui étudient le fonctionnement de la rétine centrale et l'ensemble des voies de conduction.
- Les PEV par damiers alternants : cette technique s'est imposée comme la technique de référence. Les PEV par damiers étudient les capacités de détection de la rétine centrale et la conduction des voies visuelles. Les PEV par damiers alternants de taille 60 min étudient la zone péri-maculaire, ceux de 30 min la zone maculaire, et ceux de 15 min la zone fovéolaire avec les voies de conduction qui leurs sont respectivement attribuées. Les réponses obtenues comportent une onde principale positive P100 (dénomination internationale). La réponse fovéolaire participe très largement à la genèse des potentiels évoqués. Le signal émis par la rétine centrale est conduit par les voies visuelles, avec amplification importante du signal issu de la macula par le corps géniculé latéral et par

l'aire corticale striée. Ainsi, quand l'intégrité du fonctionnement rétinien est certaine, les PEV renseignent sur l'état des voies de conduction visuelle.

Dans le diagnostic des neuropathies optiques ; par exemple toxiques (alcoolo-tabagiques, ethambutol, cordarone), dans la neuropathie optique de Leber et dans les AO L'intérêt des PEV est majeur.

De nouvelles techniques de PEV (PEV stationnaires, PEV au mouvement) ont un intérêt dans le glaucome.

-Sensibilité au contraste

La sensibilité au contraste (SC) est définie comme l'inverse du contraste minimal qui est nécessaire à un observateur pour détecter une fréquence spatiale donnée. La sensibilité est maximale pour les fréquences spatiales intermédiaires (d'environ 3 cycles par degré d'angle visuel). La variation du seuil de sensibilité au contraste en fonction de la fréquence spatiale définit la fonction de sensibilité au contraste. On établit, pour un sujet, sa courbe de sensibilité au contraste qui est comparée à celle des sujets normaux du même âge. La méthode est utilisée en complément des explorations dans la pathologie du nerf optique.

3- Perspectives :

D'autres explorations mises en œuvre très récemment dans le domaine de l'imagerie permettent de compléter les différentes investigations du nerf optique. Elles sont essentiellement au nombre de 4 :

- Les photographies du disque optique : stéréo-photos informatisées permettant des calculs sur le disque optique et l'excavation papillaire.
- La tomographie laser confocale à balayage, qui procède à l'acquisition et à l'analyse d'images en 3 dimensions et permet une analyse morphologique de la papille et des fibres optiques (analyseur des fibres optiques, *Heidelberg retina tomograph HRT*).
- L'analyse des fibres optiques par le *nerve fiber analyser* (NFA), qui apprécie l'épaisseur de la couche des fibres optiques.

- La tomographie par cohérence optique (OCT) de résolution 10 fois supérieure à celle de l'échographie classique, qui permet de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres optiques.

Classification des neuropathies optiques héréditaires

Les neuropathies optiques héréditaires (NOH) sont des affections rares caractérisées par une atrophie optique. Elles sont révélées par une BAV tantôt brutale, tantôt au contraire progressive, ce qui justifie naturellement un examen ophtalmologique et des examens complémentaires : un FO qui montre une pâleur de la papille, un examen de la vision des couleurs à la recherche d'un axe de dyschromatopsie, une étude du champ visuel en périmétrie automatisée, des examens électrophysiologiques avec des PEV qui confirment l'atteinte du nerf optique, un ERG normale, une angiographie fluorescéinique qui permet de réfuter un œdème papillaire. Un bilan neuroradiologique va éliminer une étiologie tumorale ou une aplasie du nerf optique.

Une fois la neuropathie optique affirmée l'interrogatoire recherchera de façon plus précise les antécédents familiaux ; notion de malvoyance, pour déceler des signes qui pourraient orienter vers une pathologie héréditaire (diabète insipide, diabète type 1, surdité). Des recherches en biologie moléculaire seront indispensables pour mettre en évidence une éventuelle mutation.

Plusieurs formes cliniques de NOH ont été décrites dans la littérature. Certaines AO sont isolées, d'autres sont associées à des affections variées : diabète type 1, surdité de perception ou à des troubles neurologiques de gravité variable. (2)

Tableau 1 : Classification des atrophies optiques héréditaires

Atrophies optiques héréditaires	
AO isolées	AO associées
-Neuropathie optique de Leber -AO autosomique dominante (maladie de Kjer) -AO autosomique récessive -AO récessive liée au sexe	-AO du syndrome de Wolfram (AO, diabète, hypoacousie) -AO du syndrome de Behr (AO, nystagmus, signes neurologiques)

OBSERVATION

Il s'agit d'un jeune patient âgé de 22 ans, 2^{ème} d'une fratrie de 4, droitier de latéralité, originaire et résident à Ouarzazate. Ayant comme antécédents familiaux la notion de rétinopathie pigmentaire chez le père et deux de ses tantes paternelles, sans antécédents personnels ; pas de notion d'habitudes toxiques, ni de prise médicamenteuse, ni d'atteinte générale surtout neurologique.

Ce patient a présenté, en décembre 2003, une BAV brutale non douloureuse, de l'oeil droit avec flou et brouillard visuel, puis de l'oeil gauche un mois plus tard, sans autres signes associés. L'examen ophtalmologique au début n'a pas montré d'anomalie (le fond d'œil et l'angiographie étaient normales). Le patient a bénéficié d'un traitement à base de corticothérapie orale.

L'examen clinique après 6 mois d'évolution note une acuité visuelle avec correction limitée aux comptes des doigts de près au niveau des deux yeux, l'examen neurologique et général reste sans particularité, l'examen à la lampe à fente est normal, l'examen des réflexes pupillaires est également normal. Le fond d'œil montre une atrophie optique totale de l'œil droit et une atrophie optique temporale de l'œil gauche (Figure : 9, 10), l'angiographie rétinienne ne montre pas d'anomalies en dehors d'une pâleur papillaire totale de l'œil droit et temporale de l'œil gauche (Figure : 11, 12), le champ visuel est très altéré avec existence de scotomes visuels de profondeur variable (Figure : 13, 14). L'étude des potentiels évoqués visuels a montré des altérations en rapport avec une atteinte nerveuse (Figure : 15, 16) et l'électrorétinogramme est revenu normal.

Des examens complémentaires sont effectués ; la mesure de la vitesse de sédimentation et le dosage de la CRP sont normaux, l'étude cytochimique du liquide cérébro-spinal est normale, le dosage sanguin de la vitamine B12 est également normal. La tomographie crânio-orbitaire n'a pas révélé de processus tumoral compressif du nerf optique et l'IRM n'a pas trouvé de lésions inflammatoires sur le nerf optique ou dans la substance blanche.

L'étude de l'arbre généalogique montre l'existence de trois cas familiaux de rétinopathie pigmentaire (Figure 17).

Devant ce tableau d'atteinte papillaire chez ce jeune de 22 ans et vu :

- L'absence d'habitudes toxiques ou de prise médicamenteuse.
- L'absence d'atteinte générale surtout neurologique.
- L'atrophie optique à l'examen ophtalmologique.
- La TDM et l'IRM normales.

Le diagnostic de la NOL a été retenu après avoir éliminer une neuropathie optique inflammatoire, métabolique, toxique et compressive.

Une étude génétique à la recherche d'une éventuelle mutation mitochondriale pouvant affirmer l'hérédité de la maladie a été suggérée. Malgré plusieurs tentatives avec un laboratoire de biologie moléculaire à Rabat aucune étude dans ce sens n'a pu être réalisée : faute de moyens.

Le patient est revenu en consultation 2 mois plus tard. L'examen clinique ophtalmologique et général ne note aucune modification notable ainsi on a procédé à un arrêt de la corticothérapie par voie orale.

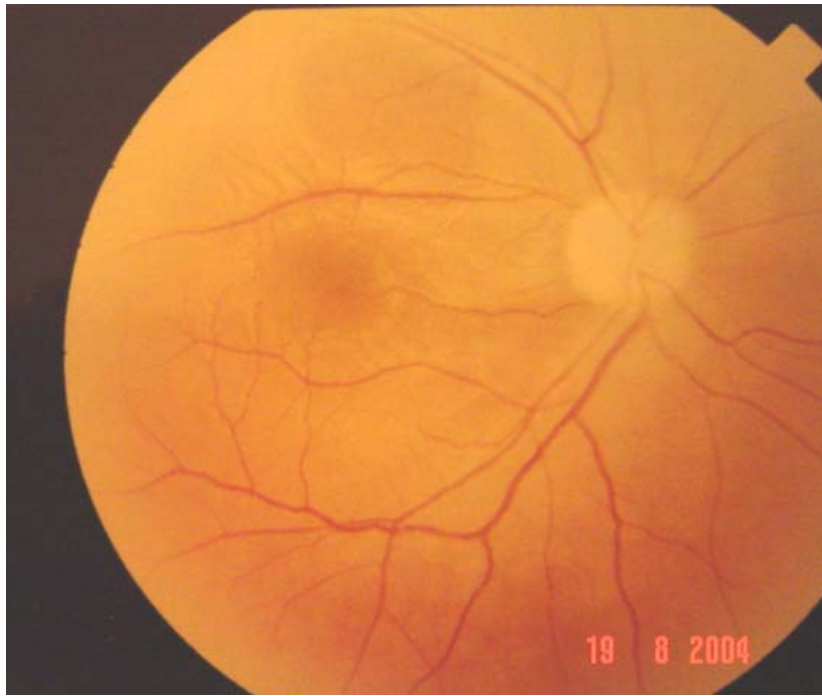


Figure 9 : Fond d'œil droit du malade, 8 mois après le début de la symptomatologie
Il objective une atrophie optique totale

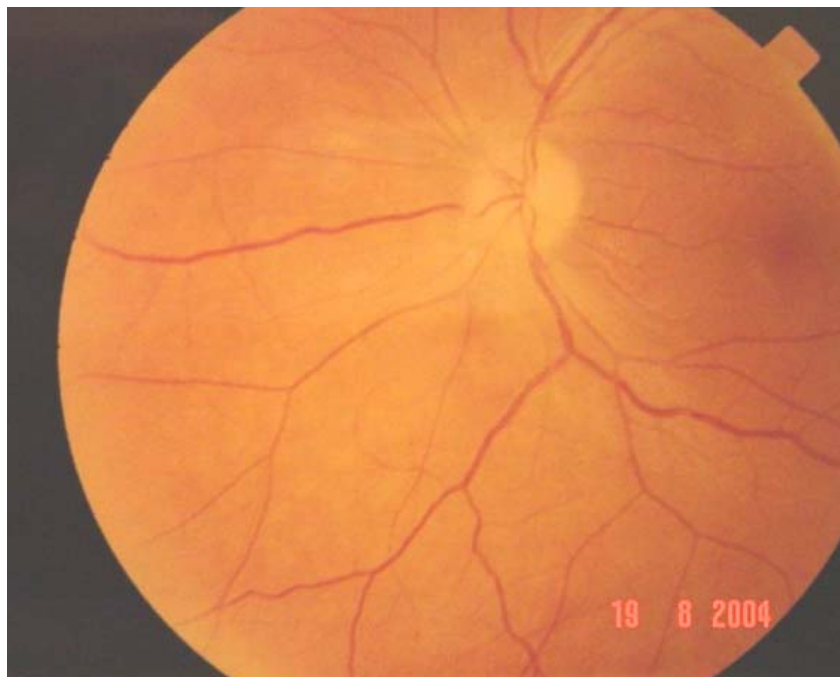


Figure 10 : Fond d'œil gauche du malade, 8 mois après le début de la symptomatologie
Il montre une atrophie optique temporale

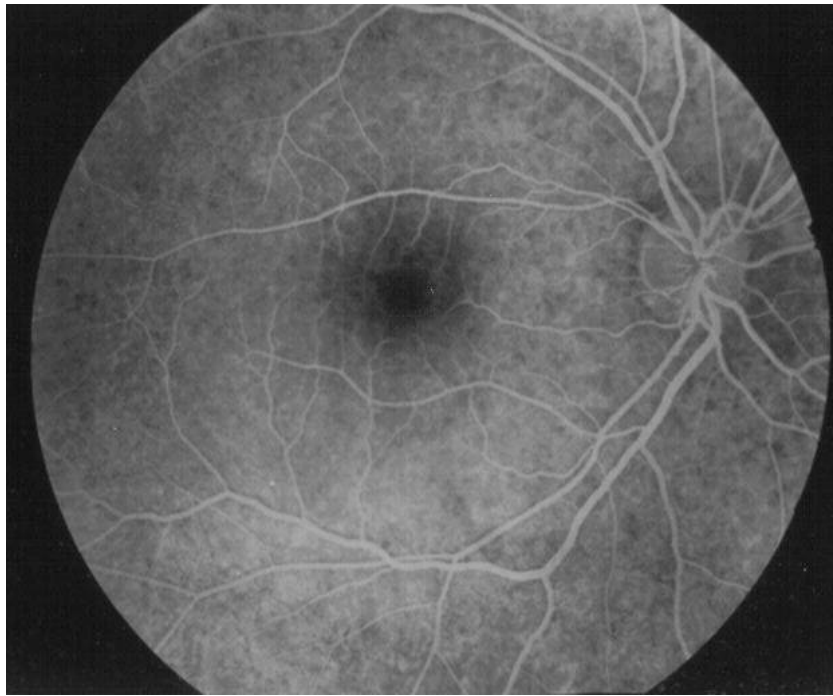


Figure 11 : Angiographie rétinienne à la fluorescéine de l'œil droit du malade
Aspect en faveur d'une pâleur papillaire totale

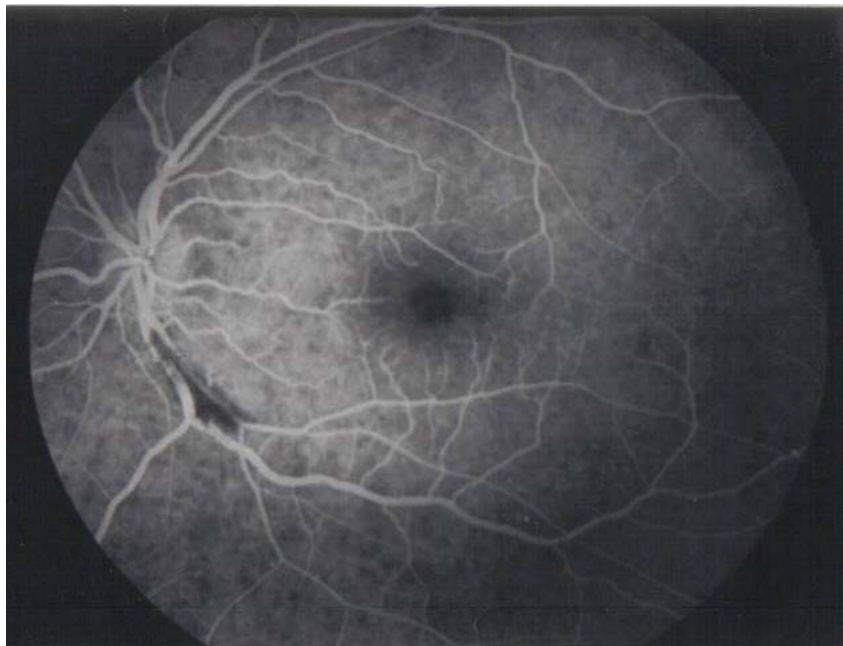


Figure 12 : Angiographie rétinienne à la fluorescéine de l'œil gauche du malade
Aspect d'une pâleur papillaire temporale

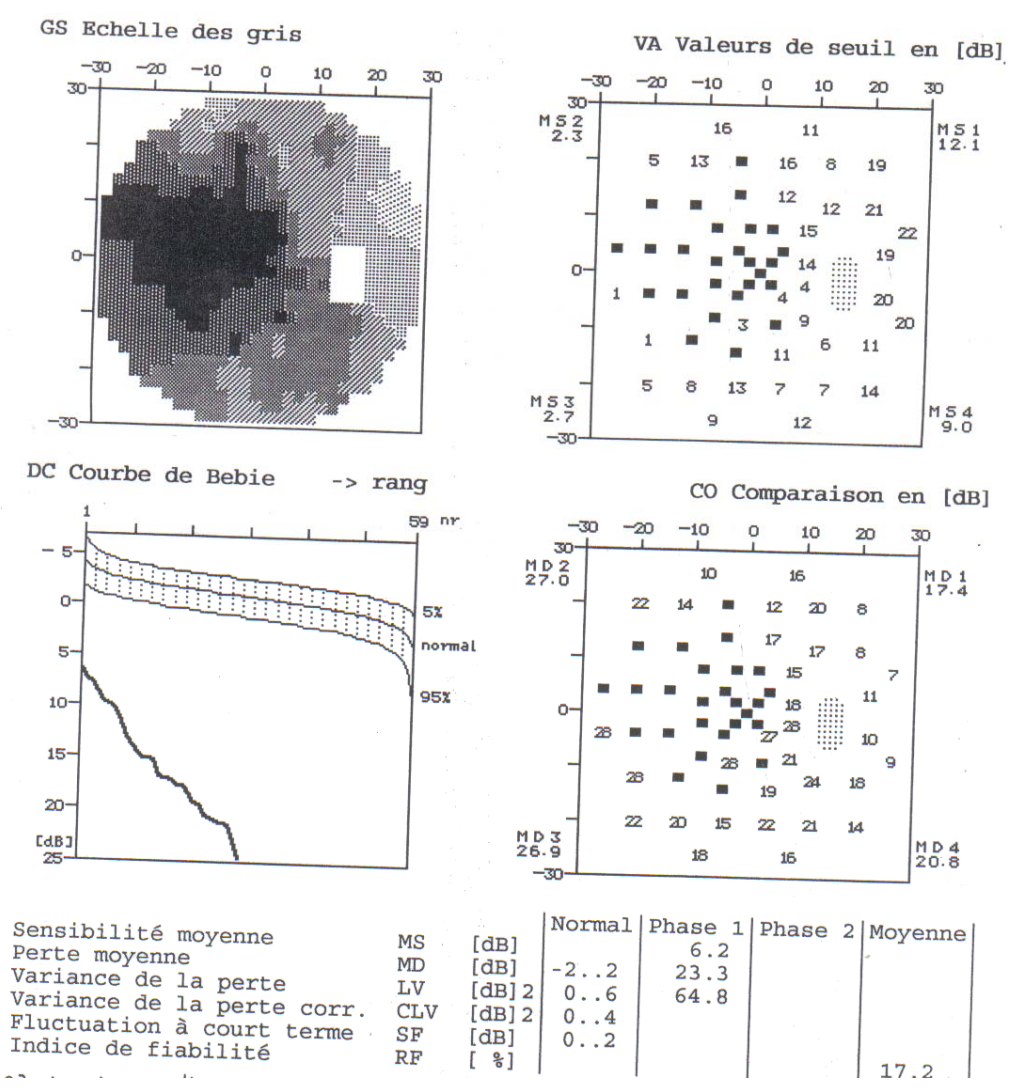


Figure 13 : Champ visuel de l'œil droit du malade
Champ visuel très altéré avec très forte perte de sensibilité

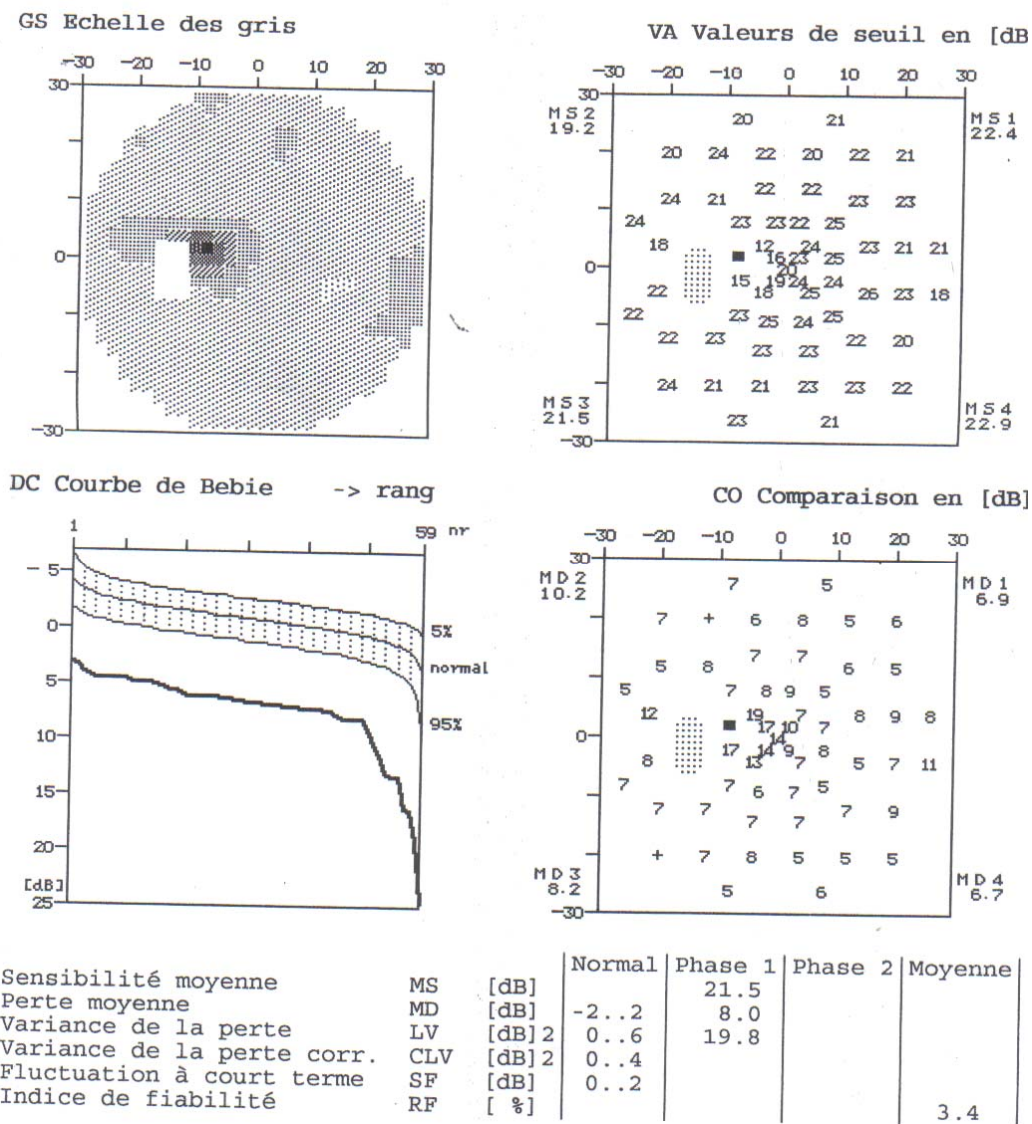
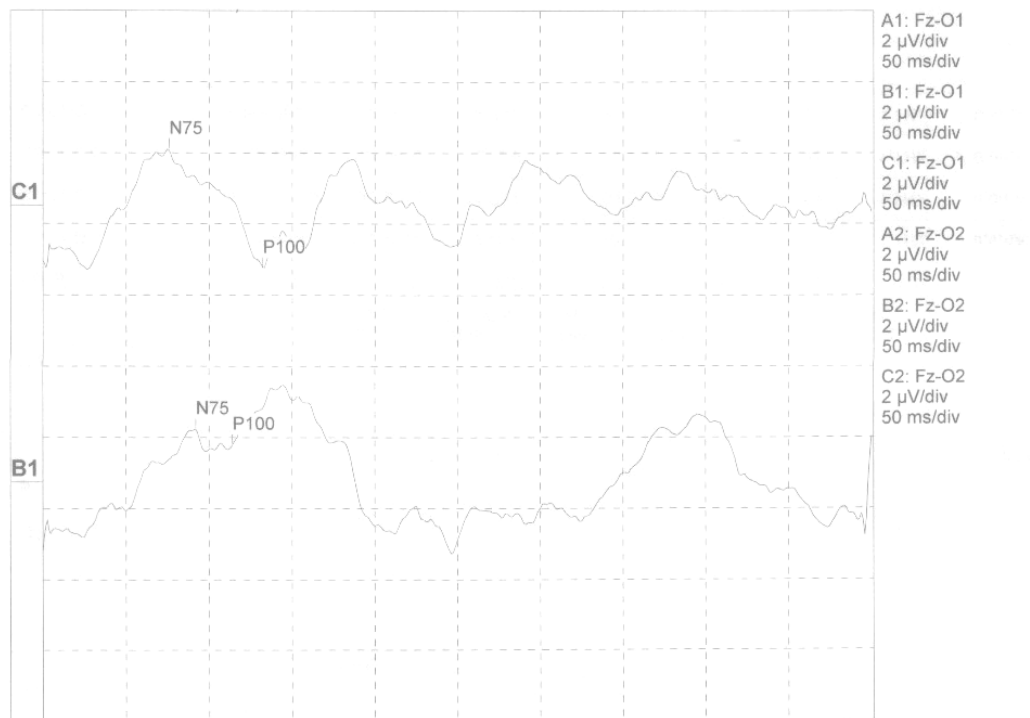


Figure 14 : Champ visuel de l'œil gauche du malade
 Champ visuel altéré : la MD et LV sont augmentées, présence d'une perte de sensibilité avec des scotomes de profondeur variable allant du relatif à l'absolus.



C2

	Lat N75	Lat N75	Amp P100-N75	Ave n	Ave n	Ave n	Freq Hz	Stim
Norm :	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
A1-Fz-O1	< 72,0ms>	72,0ms	1,6 μ V	64	64	64	1,7Hz	0,0mA
B1-Fz-O1	< 92,0ms>	92,0ms	0,4 μ V	64	64	64	1,7Hz	0,0mA
C1-Fz-O1	< 76,0ms>	76,0ms	3,4 μ V	64	64	64	1,7Hz	0,0mA
A2-Fz-O2	<292,0ms>	292,0ms	0,1 μ V	64	64	64	1,7Hz	0,0mA
B2-Fz-O2	<110,0ms>	110,0ms	0,1 μ V	64	64	64	1,7Hz	0,0mA
C2-Fz-O2	< 25,0ms>	25,0ms	0,1 μ V	64	64	64	1,7Hz	0,0mA

Figure 15 : Potentiel évoqué damier de l’oeil droit 6mois après début de la maladie
 Il montre un allongement de la latence de la P100 à 131,6 ms,
 avec chute de l’amplitude des PEV à 1,6 μ V.

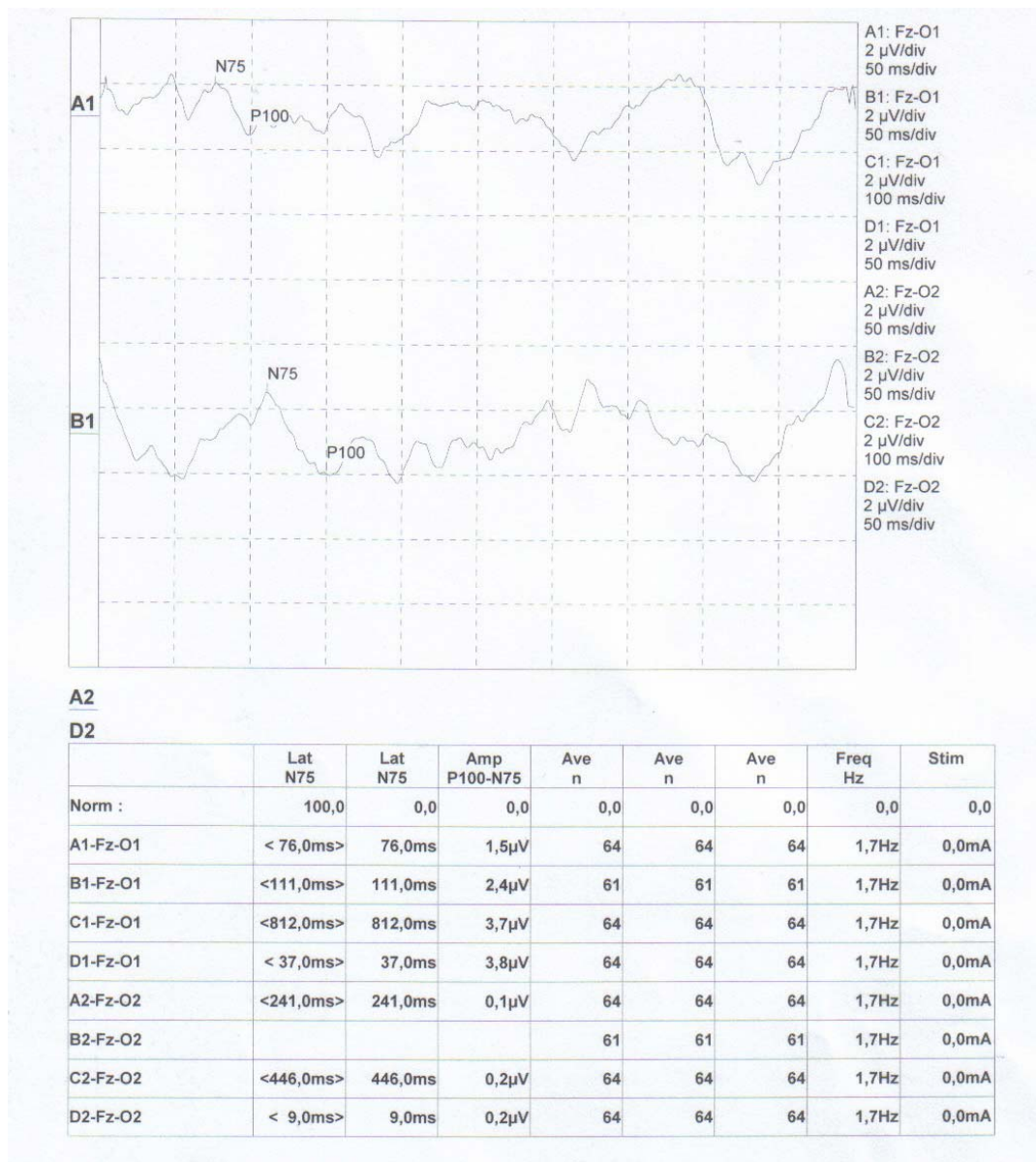


Figure 16 : Potentiel évoqué damier de l'oeil gauche 6mois après début de la maladie
 Il montre un allongement de la latence de la P100 à 152 ms,
 avec chute de l'amplitude des PEV à 2,4 μ V.

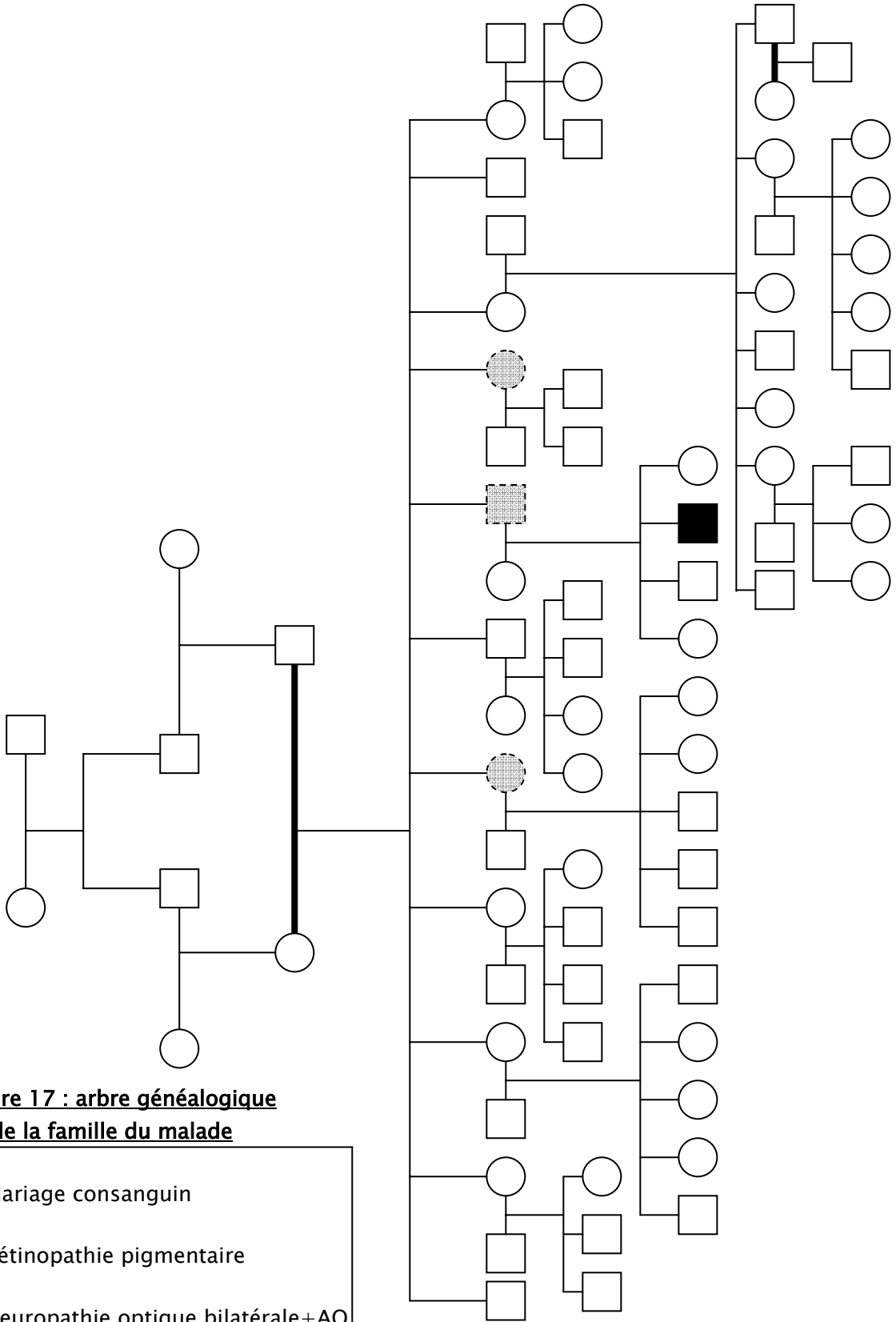





Figure 17 : arbre généalogique de la famille du malade

-  Mariage consanguin
-  Rétinopathie pigmentaire
-  Neuropathie optique bilatérale+AO

DISCUSSION

I. Définition de la maladie

La neuropathie optique de Leber est une maladie génétique héréditaire de transmission maternelle, caractérisée par la présence de mutations du génome mitochondrial. Plusieurs mutations ont été décrites dont les principales sont : 11778, 3460, 14484 et 15257 ; elles affectent des gènes codant pour des co-facteurs de la chaîne respiratoire cellulaire.

Elle se caractérise par une BAV profonde aiguë ou subaiguë, unilatérale puis rapidement bilatérale, affectant principalement l'homme jeune. (3, 4)

II. Historique

La NOL a été rapportée pour la première fois par Von Graefe en 1858, puis par Théodore Leber en 1871. Ce dernier a pu établir la première description clinique approfondie de la maladie, et a évoqué le mode de transmission maternel ainsi que la prédilection pour l'atteinte masculine. (5)

En 1902, Lauber a objectivé le caractère tortueux des vaisseaux péri-papillaires en rapport avec la NOL.

Imai et Morikawi en 1936, puis par Ronne en 1944 ont évoqué L'hypothèse d'une transmission cytoplasmique de l'affection.

En 1963, Wilson a décrit une atrophie des fibres nerveuses optiques, des cellules ganglionnaires et du faisceau papillo-maculaire, ainsi qu'une démyélinisation du nerf optique chez des patients atteints de cette maladie. (6)

Dans les années 70, Smith (1973), puis Nikoskelainen (1977), décrivent de nouveau la micro-angiopathie, remarquant qu'elle peut précéder la BAV. Erickson (1972) a avancé l'hypothèse d'une transmission mitochondriale, hypothèse qui sera par la suite confirmée par Wallace en 1988 lors de la découverte de la première mutation de l'ADNmt appelée 11778. Depuis, d'autres mutations, dont les principales sont les 3460, 14484 et 15257, ont été mises en évidence. (4)

III. Épidémiologie

La fréquence de la NOL est variable au niveau des différentes zones du globe. Elle se situe entre 1/50000 à 3,22/100000 habitants selon les études. (3, 7)

Elle est estimée généralement à 1/25000 habitants en Grande-Bretagne, qui est probablement représentative de la prévalence du nord de l'Europe. Au Japon sa prévalence est plus élevée par rapport à l'Australie.

En Australie, la NOL est la cause de 2% des cécités chez les personnes âgées de moins de 65 ans. (8, 9)

par ailleurs aucune étude épidémiologique sur la NOI n'a été réalisé en Afrique.

1 – Sex-ratio

La maladie affecte l'homme dans 80 à 90% des cas selon les études (le sex-ratio moyen est de 5 hommes pour une femme), sans différence significative entre les diverses mutations (10, 11, 12, 13).

Au Japon, la prédominance masculine était classiquement moindre (Kawakami 1925 : 59,1% ; Imachi 1973 : 68,1%), mais l'étude de Hotta, en 1995, fait état d'un sex-ratio Homme/Femme de 82/7 (soit 92,1% d'hommes atteints). Ces pourcentages s'expliqueraient par la confusion dans de nombreuses études précédentes des cas de NOL et d'AO dominante, par une sélection différente des femmes atteintes et par une occidentalisation du mode de vie japonais, qui soulève l'hypothèse de facteurs épigénétiques et environnementaux (14).

2- Répartition des mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt) :

Tableau 2 : Répartition des mutations de l'ADNmt

Mutation	Fréquence	Zone de prédilection
11778	50-70% des Leber (13)	Europe du nord (69% des Leber) (8) Australie (69%) (8) Japon (80-90%) (18)
14484	10-15% ,,	Canada (87%) (8, 19)
3460	8-25% ,,	
15257	3-10% (15, 16)	
7444	9% (17)	

IV. Génétique

La première mutation mitochondriale rattachée à la NOL a été découverte par Wallace, en 1988. Depuis, de nombreuses autres mutations ont été proposées dont le rôle pathogène est essentiel ou secondaire.

[En annexe – Abréviations des noms des Nucléotides et des Acides Aminés (1)

– Schéma de L'ADN mitochondrial (2)]

Malheureusement notre patient n'a bénéficié d'aucune étude génétique, qui aurait été souhaitable, à la recherche d'une mutation du génome mitochondriale.

1- Bases de l'ADN mitochondrial

La mitochondrie est un organisme situé dans le cytoplasme des cellules dont Le rôle essentiel est la production d'adénosine triphosphate (ATP), par le système de phosphorylation

oxydative « chaîne respiratoire » localisé dans sa membrane interne. Elle produit ainsi 90% de l'énergie utilisée par l'organisme.

Le génome mitochondrial représente 0.3% de l'ADN cellulaire total, et est composé d'un ADN circulaire double brins formé par 16569 paires de bases. Il existe des centaines de mitochondries par cellule, chaque mitochondrie contenant 2 à 10 ADN circulaires. Chacune possède tous les éléments nécessaires à sa transcription, translation et réplication locales.

37 gènes sont codés par l'ADN mitochondrial :

- 13 gènes codent pour des protéines essentielles de la chaîne respiratoire :
 - 7 polypeptides du complexe I (NADH-ubiquinone-oxydoréductase) : ND1 – ND2 – ND3 – ND4 – ND4L – ND5 – ND6
 - 1 polypeptide du complexe III (ubiquinone-cytochrome-c oxydoréductase) : apocytochrome b
 - 3 polypeptides du complexe IV (cytochrome c oxydase) : CO1 – CO2 – CO3
 - 2 polypeptides du complexe V (ATP synthétase) : ATPase 6 – ATPase 8
- 2 gènes pour ribosomes 12S et 16S
- 22 gènes pour ARNt

Le taux des mutations spontanées de l'ADNmt est 10 à 20 fois plus élevé que celui de l'ADN nucléaire, et est expliqué par plusieurs facteurs : haut turn-over mitochondrial, absence d'histones protectrices et de mécanismes de réparation, taux local élevé de radicaux libres d'oxygène. Ces mutations naturelles apparaissent dans le vieillissement normal, affectant la production d'ATP qui diminue ainsi avec l'âge (20).

2- Mutations mitochondriales de la NOL

2-1 : Mutations primaires et secondaires

Plus de dix-huit mutations de l'ADNmt ont été mises en évidence chez des patients atteints de la NOL. De nouvelles mutations sont régulièrement rapportées : mutations ND1/3275, ND1/4171, ND2/4640, ND4/10663, ND6/14568. (3, 4)

Il est possible de ne pas retrouver de mutations connues chez des patients présentant une symptomatologie évocatrice de la NOL (3, 21).

*** Les mutations primaires :**

La présence d'une mutation primaire est une cause génétiquement nécessaire pour induire la NOL. Elle entraîne la modification d'un acide aminé hautement conservé dans l'évolution des espèces, se situant dans des domaines peptidiques fonctionnellement importants. Cette mutation n'est pas retrouvée dans la population de témoins sains.

Trois sont classiquement reconnues et sont retrouvés chez 95% des patients atteints de la NOL. D'autres ont été proposées puisqu'elles ont été retrouvées isolément chez des patients porteurs de la maladie :

Tableau 3 : Mutations primaires fréquentes et d'autres rares(3, 4, 22, 23, 24)

Mutations primaires fréquentes (95%)	Mutations primaires rares (<5%)
Mutation G3460A : NDI (A52T)	Mutation 3275 : ND1
Mutation G11778A : ND4 (R340H)	Mutation C4160T : ND1(L285P)
Mutation T14484C : ND6 (M64V)	Mutation C4171A : ND1 (L289M)
	Mutation T9101C : ATPase 6 (I192T)
	Mutation G9804A : COX III (A200T)
	Mutation T11253C : ND4
	Mutation G13730A : ND5 (G465E)
	Mutation T14459A : ND6 (A72V)
	Mutation T14482 A/G : ND6 (M64I)
	Mutation C14498T : ND6
	Mutation C14568T : ND6 (G36S)
	Mutation G15257A : apocytochrome b (D150N)

(exemple de notation : Mutation G11778A : ND4 (R340H) → La mutation d'une guanine en adénine au niveau du nucléotide 11778, aboutit à la transformation au codon 340 d'une arginine, hautement conservée, en histidine. Elle touche le gène ND4 du complexe I),

*** les mutations secondaires (ou polymorphismes modificateurs) :**

Elles concernent un acide aminé moins bien conservé dans l'évolution des espèces, et sont retrouvées dans une population témoin, à une fréquence moindre que chez le sujet affecté. Elles ne sont pathogènes qu'associées à une mutation primaire (action synergique). Par ailleurs plusieurs mutations secondaires peuvent être associées.

Les plus couramment dépistées sont les suivantes : (3, 4, 22, 23, 24)

→ Mutation T3394C : ND1 ; présente chez 1% de la population témoin

→ Mutation 4136 : ND1 (Y277C)

→ Mutation T4216C : ND1 (Y304H) ; présente chez 7,3 à 13% de la population témoin, et chez 21% des Leber 11778+

→ Mutation A4917G : ND2 (D150N) ; présente chez 3,2 à 4,1% de la population témoin, et chez 3% des Leber 11778+

→ Mutation 5244 : ND2

→ Mutation G7444A : COX1 ; présente chez 1 à 3% de la population témoin selon les études.

→ Mutation G13708A : ND5 (A458T) ; présente chez 4,3 à 6% de la population Témoin, et 25 à 30% des Leber (associée à environ 15 à 20% des 11778+, 25 à 30% des 3460+, 70% des 14484+ et 90% des 15257+)

→ Mutation G15812A : CYT B

2-2 : Méthodes d'identification

D'une façon générale, la recherche de la mutation se fait sur l'ADN extrait de leucocytes circulants recueillis par un prélèvement de sang veineux périphérique. On utilise la technique de PCR (polymerase chain réaction) pour amplifier le génome étudié, puis une ou plusieurs enzyme(s) de restriction spécifique(s) de la mutation recherchée. Les résultats sont lus après migration électrophorétique sur gel d'agarose enrichi au bromure d'éthidium.

*** Les principales enzymes de restriction utilisées :**

- La mutation 11778 est mise en évidence par l'utilisation de l'enzyme de restriction Sfa NI, et de l'enzyme Mae III. (25)
- La mutation 14484 entraîne la perte du site de restriction de l'enzyme Sau 3AI, mais crée un site nouveau pour l'endonucléase Mva I.
- Les mutations 3460, 4160, 15257 et 7444 entraînent respectivement la perte du site de restriction des enzymes Bsa HI ou Aha II, de Alu I, de Acc I et de Xba I.

*** Les faux positifs :**

Le taux de faux positifs varie de 2 à 7%, selon la mutation recherchée. Afin d'obtenir un diagnostic génétique fiable, le dépistage d'une mutation doit soit coupler l'utilisation de deux enzymes de restriction, soit relever de l'analyse séquentielle directe des nucléotides après la constatation de la perte du site de reconnaissance. (26)

Pour la mutation 11778 (25, 27), le site de reconnaissance de l'enzyme Sfa NI étant multiple, la mutation de l'un des 5 nucléotides 11778, 11779, 11780, 11781 ou 11782 entraîne une réaction positive ; même la mutation 11779, cliniquement asymptomatique crée une réaction positive lors de l'utilisation de l'endonucléase. Le taux de faux positifs lié à l'utilisation de Sfa NI est évalué à 2,5%. Par contre, toute mutation autre que celle du nucléotide 11778 dans cette région du génome ne modifie pas l'action de l'enzyme Mae III.

Le risque de faux positif lors de dépistage des mutations 3460, 14484 et 15257 est évalué à respectivement 6,7%, 5% et 5,9%, par mutation asymptomatique d'un nucléotide adjacent.

* Le dépistage des mutations à partir de l'ADN capillaire :

En 1994, Kotsimbos a montré que l'analyse génétique (PCR + enzyme de restriction) de l'ADN mitochondrial de follicules capillaires permet le diagnostic positif des mutations. Néanmoins, la quantification de la mutation et sa corrélation avec la clinique n'est pas possible à partir de cette technique, car les résultats diffèrent d'un follicule capillaire à l'autre (28)

Actuellement, une technologie automatisée «Invader® Assay» représente sur le marché du diagnostic génétique une alternative et un complément aux méthodes de génotypage fondées sur la PCR, et sert aussi comme mesure du degré d'hétéroplasmie d'une mutation de l'ADNmt. Elle permet la détection de la mutation directement sur des échantillons d'ADN, sans amplification préalable de l'ADN cible. Cette technologie originale fondée sur une amplification du signal (fluorescence par transfert d'énergie) met en jeu un couple de sondes oligonucléotidiques en contact avec l'ADN cible (une sonde dite Invader® et une sonde allèle spécifique), une endonucléase thermostable et deux sondes fluorescentes. La comparaison des résultats obtenus par la technologie Invader® et ceux obtenus par la méthode «PCR+enzymes de restriction», montre que le système «Invader® Assay» est une technologie simple, rapide et fiable. (29)

3- Notion d'hétéroplasmie/homoplasmie

En général, tout les ADNmt d'un sujet sont identiques (homoplasmie). Le terme d'hétéroplasmie est expliqué par la coexistence d'ADNmt normal et mutant au niveau cellulaire (d'une même cellule), tissulaire (certains tissus seulement) ou familial (variable entre les membres d'une même famille). (3, 30)

L'ADN mutant se répliquant normalement et la division mitochondriale entre cellules filles étant randomisée, le pourcentage d'ADN mutant à chaque division cellulaire peut varier de 0 à 100%. Ainsi, dans certaines lignées cellulaires, l'ADN mutant devient-il prédominant, dans d'autres non.

Dans de nombreuses familles, le taux de mutants augmente au fil des générations évoluant vers l'homoplasmie, parallèlement à l'incidence de la maladie; ce qui laisse à penser que

l'hétéroplasmie signe l'apparition récente de la mutation dans la famille, alors que l'homoplasmie en serait un stade plus évolué (4, 31, 32). Mais cette constatation n'ayant pas été portée par d'autres auteurs, l'hypothèse n'est pas confirmée. (13)

Par ailleurs, il semble que le taux de mutants entraînant l'expression d'une mitochondriopathie diffère d'un tissu à l'autre (31).

La notion d'hétéroplasmie est surtout associée à la mutation 11778, et concerne environ 14% de la population en Amérique et en Europe (32) et 18% de la population au Japon. (7, 10, 32)

Actuellement on compte Plusieurs méthodes pour La quantification de l'hétéroplasmie cellulaire mais elles sont réalisées à partir de prélèvements sanguins ; or il n'existe pas de preuve permettant d'affirmer que les résultats obtenus sont corrélés au degré d'hétéroplasmie dans les cellules visuelles atteintes (33, 34) :

- Les méthodes classiques utilisent la détection de la mutation par PCR, enzyme de restriction et électrophorèse sur gèle d'agarose (32) ou sur gel poly-acrylamide et glycérol (14)
- La technique d'hybridation avec allèle marqué à l'Europium¹⁹ (non radioactif) et fluométrie (35)
- La technique du « mini-sequencing à phase solide » (36)
- La technique « Invader® » (29)

V. Physiopathologie

Forme fréquente d'AO héréditaire, la NOL est associée à une atteinte du génome mitochondrial. Bien que plusieurs mutations ponctuelles aient été décrites la physiopathologie expliquant cette AO reste encore mal élucidée.

La plupart des études se sont concentrées sur les défaut bioénergétiques cellulaires (l'inhibition partielle du complexe I, les dérivés des radicaux libres et la perturbation du transport de glutamate) pour expliquer la mort cellulaire dans la NOL (13, 37).

Une même mutation primaire peut être responsable de phénotypes différents au sein d'une même famille. Ainsi plusieurs facteurs semblent avoir une implication génétique dans l'expression clinique et évolutive de la NOL.

1 – Pénétrance

Si la présence d'une mutation génétique mitochondriale primaire est indispensable à l'expression de NOL, elle n'est néanmoins peut-être pas suffisante (4, 7). Seulement 50% des hommes et 10% des femmes porteurs d'une mutation primaire développent une NOL, définissant ainsi une pénétrance incomplète (13, 26).

La pénétrance incomplète et la variabilité phénotypique, impliquent la participation d'autres facteurs modificateurs ; génétiques et épigénétiques, dans l'expression phénotypique de la mutation mitochondriale (13).

2 – Facteurs génétiques

2-1 : Degré d'hétéroplasmie:

L'hypothèse avancée est que le phénotype mutant n'apparaît que lorsque le taux d'ADN mt normal ne suffit plus pour maintenir une fonction mitochondriale suffisante (c'est à dire une production d'ATP suffisante) pour le tissu. Les besoins énergétiques varient d'un tissu à l'autre. Le système visuel est l'un des plus dépendant du métabolisme oxydatif, et donc particulièrement vulnérable au déficit énergétique. Le degré d'hétéroplasmie serait ainsi corrélé à la sévérité phénotypique.

Smith a d'une part montré que le sujet hétérozygote a un risque moindre de développer la maladie, mais que la symptomatologie et le pronostic sont alors les mêmes que chez le sujet homozygote (4, 32) et d'autre part a évalué le taux de mutants sanguins nécessaire pour exprimer la maladie à 76% (13, 32), Zhu l'estime lui à 62% (38).

Isashiki a présenté également le cas d'une famille hétéroplasmique pour la mutation 11778 et dont la gravité de la symptomatologie est corrélée au taux de mutants.

Ainsi, le risque d'avoir un enfant atteint de NOL est faible pour une femme présentant moins de 80% de son ADNmt muté.

Alors qu'il existe une corrélation entre le degré d'hétéroplasmie et le phénotype de la maladie dans la plupart des familles, certains sujets homoplasmiques pour une mutation

n'expriment pas la pathologie. Par ailleurs, Johns a également rapporté le cas de vrais jumeaux homozygotes ayant la mutation 11778, et dont un seul des deux a développé la maladie (3).

Diverses hypothèses sont à l'étude, dont l'existence de facteurs nucléaires ou mitochondriaux non spécifiques, ou l'influence de facteurs épigénétiques.

2-2 : Autres facteurs génétiques mitochondriaux :

***Conséquences de l'association de mutations:**

La présence de deux mutations primaires en même temps chez un patient est extrêmement rare. Seulement quatre familles contenant les mutations primaires 11778 et 14484 ont été rapportées (Riordan-Eva1995 ; Brown 2001 ; Howell 2002) (13). Les résultats ont montré une interaction synergique délétère des deux mutations dans l'expression phénotypique.

Oostra a montré que les mutations 13708, 4917 et 4216 sont de faible importance phénotypique lorsqu'elles sont associées à la mutation primaire 11778 (39).

Le pronostic visuel de la mutation 14484 isolée est meilleur que si elle est associée à la mutation 15257. Johns a noté une récupération visuelle moindre en cas d'association de la mutation 15812 à la mutation 15257 (11).

***L'Haplotype :**

Les haplotypes sont définis comme la combinaison de deux ou trois polymorphismes modificateurs transmis ensemble d'une génération à l'autre. Ainsi, l'haplotype J communément retrouvé chez les caucasiens associe les polymorphismes ND1/4216, ND5/13708, CYTB/15257 et CYT/15812. La présence de cet haplotype J favoriserait l'apparition d'une NOL lorsqu'il est associé aux mutations causales 11778 ou 14484 (3, 40, 41, 42). En revanche la pénétrance de la NOL est réduite au sein des familles Porteuses d'une mutation 11484 et de haplotype H (22). La mutation 3460 ne présenterait aucune liaison particulière à un haplogroupe particulier (3, 13, 41).

2-3 : Existence d'un second facteur génétique, lié au chromosome. X:

Du fait de la prédominance de l'atteinte masculine, de l'existence de mutants homoplasmiques non affectés, de la pénétrance réduite de la pathologie et de l'âge de début plus tardif chez la femme, l'hypothèse d'un second facteur lié au chromosome X a été proposée.

En 1989, Chen étudie en vain 15 marqueurs du chromosome X ; aucun site ne s'avère spécifiquement lié à la NOL (43). Néanmoins, en 1991, Bu et Rotter suggèrent et valident par leur étude deux hypothèses complémentaires: l'existence d'un second gène régulateur, nucléaire et lié au sexe ; et l'état soit homozygote, soit hétérozygote avec inactivation du chromosome X sain, des femmes présentant la pathologie (44, 45).

Plus précisément, en 1991 en Finlande, Vikki met en évidence un lien entre la NOL et le site DXS7, ou sa grande proximité, au niveau de la région proximale de Xp (46). Puis après publia une réévaluation de sa précédente étude, utilisant notamment des marqueurs chromosomiques plus précis, infirmant tout lien entre le site DXS7 et la neuropathie (47).

aucune étude récente n'a pu établir cette relation ni dans les populations anglaise et italienne ni en Allemagne (13, 19, 48).

3- Facteurs épigénétiques

3-1 : Facteur environnementaux internes et externes

L'influence de facteurs épigénétiques est suspectée depuis longtemps, notamment suite à la constatation par Wilson, en 1965, de la sévérité particulière des neuropathies de Leber chez les patients fumeurs (4, 49).

Des facteurs internes ont été évoqués, tels le diabète, l'hyper-triglycéridémie et l'hypertonie oculaire, ainsi que des facteurs externes: alcool, tabac, déficit nutritionnel, traumatisme crânien (9).

Les cyanides, qui ont un effet inhibiteur direct sur la chaîne de transport des électrons mitochondriale (diminution significative de l'activité NADH-CoQ réductase du complexe 1 (50), sont les premiers incriminés. Des études ont montré une diminution de la détoxification des cyanides chez les patients ayant un Leber (51). Ces molécules sont retrouvées dans la fumée de tabac (52), dans certains aliments tel que le cassava (aliment fréquemment consommé au Niger, et à l'origine de polyneuropathie et myélopathie) (53), des infections urinaires et digestives sévères aux bactéries *Pseudomonas pyocyanique* ou *Echerichia Coli* qui produisent des cyanides, dans l'industrie (pesticides, insecticides, photographie...).

La vitamine B12 (hydroxycobalamine) favorise la conversion des cyanides en thiocyanates. Une intoxication par les cyanides entraîne un déficit en vitamine B12 avec symptomatologie spécifique dont la neuropathie optique bilatérale qui peut précéder les troubles hématologiques et neurologiques. De même, le déficit nutritionnel en vitamine B12 a été proposé comme facteur négatif (3, 13).

La susceptibilité aux facteurs toxiques dépend en partie de la mutation de l'ADNmt en cause. Les mutations 3460 et 14484 ont un risque accru de développer une neuropathie optique héréditaire de Leber induite par les toxiques (15, 54). Cependant, une étude récente n'a pas confirmé cette association (4, 55, 56).

Tableau 4 : Le rapport entre la consommation du toxique et la présence de mutations

Mutations	Consommateurs de tabac	Consommateurs d'alcool
11778	50 à 58%	14 à 46%
3460	75 à 85%	50 à 67%
14484	47 à 67%	26 à 67%
15257	17%	17%

Aucun cas de toxicité à l'éthambutol n'a été rapporté à une mutation particulière de NOL (57).

Un patient porteur d'une mutation de la NOL a développé des signes de neuropathie optique, lors de la prise d'alkaloïdes (dérivés de caféine) et d'éphédrine dans le cadre d'un sevrage alcool-tabagique (58). Deux autres ont manifesté des signes visuels lors d'un traitement antiviral contre le SIDA posant la question d'une participation de ces traitements dans le déclenchement des troubles visuels (59).

Un cas de neuropathie optique de Leber survenue deux semaines après un traumatisme crânien, avec hémianopsie bitemporale régressive et scotome central persistant, a été présenté avec l'hypothèse que le dysfonctionnement chiasmatique secondaire au traumatisme a déclenché les manifestations de neuropathie optique de Leber (60).

3-2 : Facteur immunitaire

Deux éléments plaident en sa faveur: d'une part la découverte d'antigène d'histocompatibilité codé par la mitochondrie (Loveland 1990); d'autre part, les mutations 11778, 3460 et 4160 induisent la formation d'acide aminés hydrophiles, qui par une localisation membranaire externe, peuvent former un déterminant antigénique et induire la production d'auto-anticorps (13, 61).

L'association du Leber avec la SEP, pour laquelle de nombreux travaux insistent sur la fréquence de l'antigène de classe II DR2/DQW6, a renforcé l'hypothèse de mécanismes immunologiques. Même si aucune étude n'a révélée l'association spécifique entre le Leber et le typage HLA-DR/DQ ; néanmoins la possibilité d'une réponse immune directement dirigée contre la mitochondrie, et mettant en jeu un antigène d'histocompatibilité codé par l'ADNmt (Ag de classe I) demeure probable (4, 62).

VI. Histologie

La biopsie optique lors de la NOL se caractérise par une atrophie des cellules ganglionnaires rétiniennes et de leur axone, ainsi que celle du nerf optique (Carelli 2004). Les fibres de petit calibre du faisceau papillo-maculaire sont les plus sensibles à ce processus dégénératif, avec une absence de signes inflammatoires. Ceux de grand calibre sont sélectivement épargnés (Sadun et autres 2000 ; Saadati et al1998) (13, 63)

Kerson en 1995, avait noté en outre la présence de dépôts calciques dans les cellules ganglionnaires. Il conclue que l'atrophie du nerf optique et de la rétine résulte d'un dysfonctionnement du métabolisme mitochondrial, induisant la formation de calcifications intra-mitochondriales (64). Ces inclusions mitochondriales n'ont pas été notées par Sadun, qui leur dénie toute spécificité dans la neuropathie optique de Leber (65). En 2000, ce dernier a démontré que la NOL affecte principalement les fibres issues de cellules ganglionnaires de type P, ayant le plus faible ratio volume/surface et ainsi, les plus sensibles à un déficit énergétique (3, 66).

Récemment, la tomographie par cohérence optique (L'OCT) joue le rôle d'une biopsie optique et constitue une méthode puissante d'imagerie pour le diagnostic médical. En effet, à la

différence de l'histopathologie conventionnelle qui impose l'ablation d'un échantillon de tissus et sa préparation pour l'examen microscopique, l'OCT peut fournir des images en coupes de la structure des tissus, in situ, et en temps réel (13). Elle peut montrer :

- un épaissement significatif à la phase aiguë de la NOL (Barboni 2005), expliquant le pseudo œdème péripapillaire généralement vu à l'examen de fond d'œil.

- un amincissement (atrophie) à la phase chronique touchant tous les cadrans (Barboni 2005). Les fibres temporales (faisceau papillo-maculaire) sont les premières et le plus sévèrement affectées conformément aux résultats histo-pathologiques.

- un épaissement significatif, temporal, a été détecté chez tous les porteurs sains de NOL par rapport aux sujets normaux (Savini 2005).

VII. Clinique

Le concept classique de la NOL a longtemps été basé sur l'étude clinique des malades atteints, suivis sur plusieurs générations. Les atypies cliniques telles que les cas sporadiques, la variabilité des anomalies lors de l'examen du FO ou certains cas de recouvrement de l'acuité visuelle égarait souvent le clinicien. Les découvertes génétiques de ces dernières années ont permis d'affirmer le diagnostic de la maladie, d'en évoquer le pronostic avec le patient, voire de lui proposer un conseil génétique familial.

1 – La neuropathie optique de Leber typique :

1-1 : La clinique

Il s'agit d'une neuropathie optique aiguë ou subaiguë, entraînant une baisse de l'acuité visuelle centrale, souvent unilatérale, généralement sévère (moins de 1/10), associée à une dyschromatopsie d'axe rouge-vert qui peut être le premier symptôme. Elle est indolore et sans signes fonctionnels extra oculaires accompagnateurs.

a/ Mode d'installation :

Le début de la NOL est en général très aigu mais parfois pourrait être plus progressif (19). Pour notre patient le mode d'installation de la BAV a été brutale.

b/ Age de début :

Le début de survenue de la BAV se produit typiquement entre 15 et 35 ans, avec des extrêmes allant de 2 à 80 ans dans la littérature (9, 13, 21, 67)

Il n'existe pas de différence statistique de l'âge de début entre les différentes mutations primaires isolées (4, 19), mais parfois l'atteinte est significativement plus tardive chez la femme pour les cas de mutation 11778 (10).

Notre patient avait 22 ans lors du début de la symptomatologie ce qui rejoint les données de la littérature concernant l'âge de début de la BAV.

c/ Acuité visuelle :

L'acuité visuelle est en général inférieure à 1/10 (85 à 95% des cas), réduite à « compte les doigts » avec un scotome central ; mais elle peut varier de « supérieur à 5/10 » (6% des cas) à l'absence de perception lumineuse (1% des cas) (3, 13, 15, 21)

L'atteinte simultanée des yeux est décrite par le patient dans 25% des cas, mais il apparaît en fait que la symptomatologie du premier œil est souvent passée inaperçue. L'intervalle moyen de bilatéralisation de l'affection est de 2mois (allant de la simultanéité, jusqu'à 17 mois après le premier œil dans la littérature (8, 10, 13), elle survient dans un délai inférieur à 1 an dans 97% des cas (9).

Chez notre patient on a noté une acuité visuelle limitée aux comptes des doigts de près au niveau des deux yeux après 6 mois d'intervalle.

La baisse d'acuité visuelle évolue en moyenne en 4 à 6 semaines pour chaque œil. En 1995, Nikoskelainen notait une évolution aiguë (sévère, en moins de 4 semaines) ou subaiguë (sur une période de 5 à 8 semaines) dans 60% des cas, progressive (évoluant sur plus de 8 semaines) dans 4% des cas, et infra clinique (non constatée par le patient) dans 36% des cas (21).

d/ Examen du fond d'œil :

Diffère de la phase aiguë à la phase chronique.

- A la phase aiguë de la neuropathie :

Elle dure en moyenne 6 à 8 semaines.

En 1973, Smith a décrit le fond d'œil « typique » de la phase aiguë du Leber (68)

- micro angiopathie télangiectasique péripapillaire non diffusante
- gonflement des fibres nerveuses papillaire et péripapillaire (pseudo œdème)
- absence de rétention de la fluorescéine lors de l'angiographie

Une dilatation des artéioles rétinienne, et des hémorragies péripapillaires peuvent également être observées dans respectivement 23% et 5% des cas.

L'examen du FO a fait l'objet de nombreuses études, avant l'avènement du diagnostic génétique, afin de déterminer si les observations rapportées étaient ou n'étaient pas pathognomoniques de la maladie. Il en ressort que, si un fond d'œil typique chez un patient ou ses consanguins maternels aide au diagnostic, sa normalité n'exclue pas le diagnostic (3, 7, 9). Dans 20% des cas le fond d'œil est normal au stade aigu (8). Notre patient avait un fond d'œil normal lors du début de la BAV.

Quelques mois après l'épisode aigu, ces télangiectasies tendent à disparaître, et on ne les retrouve que très rarement 6 mois après la baisse de la vision (7).

- A l'état chronique de la neuropathie :

La pâleur papillaire totale (+++) ou temporale est habituelle (87% des cas), et persiste même en cas d'amélioration de l'acuité visuelle. Elle peut être associée à une diminution du calibre artériolaire, à un aspect atrophique du faisceau inter papillo-maculaire ou à une excavation papillaire (7, 8, 69).

Nikoskelainen a noté la persistance d'une micro-angiopathie péri-papillaire dans 11% des cas (21).

Après 6 mois d'évolution le fond d'œil de notre patient a montré une atrophie optique totale de l'œil droit et une atrophie temporale de l'oeil gauche.

- Chez le patient asymptomatique :

Des télangiectasies péri-papillaires peuvent être retrouvés chez des porteurs sains de mutation primaire de l'ADNmt (3, 21). Ces anomalies pré vasculaires pourraient traduire un stade pré clinique de la maladie (3, 7, 69).

Près de 58% des patients porteurs de la mutation 11778 et 33% de ceux porteurs d'une mutation 14484 présenteraient des vaisseaux télangiectasiques (70).

1-2 : les examens complémentaires

Il n'existe aucun test clinique spécifique pour affirmer « l'étiologie Leber » d'une neuropathie optique, seul le diagnostic moléculaire (l'identification de mutation du génome mitochondriale) confirmera la maladie et contribuera au conseil génétique.

Ces examens ne sont utiles que pour éliminer une autre affection.

Notre patient a largement bénéficié d'un bilan complémentaire comprenant une étude du champs visuel, un PEV, une angiographie, un bilan radiologique...

a/ La vision des couleurs :

Généralement le patient présente une dyschromatopsie acquise avec confusion dans l'axe vert-rouge. Celle-ci peut précéder la BAV, sans valeur prédictive ultérieure. La dyschromatopsie acquise peut exister chez les sujets masculins asymptomatiques et les femmes porteuses de la mutation, et le test de farnsworth munsell 100 hue est le plus sensible pour la dépister (versus le test d'ishihara) ; il peut ne pas être réalisable chez le patient présentant une BAV majeure (inférieure à 1/10) (16, 71).

b/ Le champ visuel :

Initialement, il existe un élargissement de la tache aveugle, puis le scotome central (atteinte du nerf optique) ou coeco-central (atteinte du faisceau inter papillo-maculaire) ; absolu et persistant, est typique (supérieur à 20) dans 65% des cas. Les limites périphériques sont

classiquement normales, mais un rétrécissement périphérique a parfois été noté ; de même des déficits bitemporaux ont été relevés, évoquant une atteinte chiasmatique. Le recouvrement ultérieur d'une acuité visuelle meilleure se fait sous la forme d'une petite île d'acuité visuelle de quelques degrés au sein d'un scotome central dense (3, 21, 72).

c/ Les potentiels évoqués visuels (PEV) :

Ils sont soit abolis, soit altérés (temps de latence augmentés et amplitudes diminuées) (3). Ces modifications sont présentes chez tous les patients symptomatiques mais peuvent également être enregistrées chez certains patients asymptomatiques (71). Le PEV chez notre patient a montré des altérations en rapport avec une atteinte nerveuse.

d/ L'angiographie à la fluorescéine :

L'intérêt essentiel de la réalisation d'une angiographie est la mise en évidence de l'absence de fuite et de rétention du colorant fluorescéinique au niveau du gonflement de la papille, permettant d'éliminer un œdème papillaire réel (16).

La micro angiopathie peut être objectivée chez des sujets asymptomatiques.

A la phase aiguë, d'éventuelles angiopathies et micro-angiopathies rétiniennes sans hyperperméabilité des parois vasculaires sont mises en évidence ; à la phase chronique, l'hypo vascularisation papillaire est de règle, mais les anomalies capillaires peuvent parfois persister plusieurs années après l'épisode aigu (68).

L'angiographie de notre patient n'a pas montré d'anomalie à la phase aiguë de sa maladie, par contre à la phase chronique elle a montré une pâleur papillaire totale de l'œil droit et temporale de l'œil gauche.

e/ L'électrorétinogramme :

Classiquement, il est normal. Comme c'était le cas pour notre patient. De rares anomalies de l'onde d ont été rapportées, suggérant un dysfonctionnement des cellules de Muller dans la rétine (21).

Il peut retrouver des anomalies de la réponse maculaire, en l'absence de toute maculopathie cliniquement décelable.

f/ L'imagerie cérébro-orbitaire :

La TDM est généralement normale (9).

L'IRM peut parfois présenter des hypersignaux de la substance blanche en T₂ quelle que soit la mutation causale (9).

En 1989, Kermodé, lors de l'étude IRM avec STIR-sequence [short time inversion recovery] réalisée chez 8 patients, a remarqué une augmentation du signal au niveau des portions moyenne et postérieure du nerf optique intra-orbitaire. A la phase aiguë de la maladie, ce signal pourrait correspondre à de l'œdème (gonflement axonal), et à la phase chronique à de la gliose (73). A la phase d'état, cet examen peut également retrouver une diminution du calibre des nerfs optiques quantifiable radiologiquement (3, 74), cette donnée anatomo-radiologique a été confirmée histologiquement chez deux patients porteurs de la mutation 11778 pour l'un et 3460 pour l'autre : La NOL aboutit à une atteinte sélective initiale des cellules ganglionnaires de type P avec relative conservation des cellules ganglionnaires de type M (3, 66).

Récemment, la résonance magnétique en très haute résolution (micro IRM), qui n'est pas un examen de routine, a permis de mettre en évidence des lésions atrophiques du nerf optique chez deux patients (75).

Chez notre patient l'imagerie cérébro-orbitaire est revenue normale.

g/ L'étude du réflexe pupillaire afférent :

L'étude du réflexe pupillaire afférent est une méthode objective pour identifier un éventuel dysfonctionnement des cellules ganglionnaires et des axones.

L'examen par vidéo pupillographie infrarouge montre qu'il est normal dans la neuropathie optique de Leber, tant au niveau de l'amplitude de constriction que du taux d'échappement, et ce même avec une baisse d'acuité visuelle sévère. Cette particularité la différencie de toutes les autres neuropathies optiques, au cours desquelles ce réflexe est altéré.

L'hypothèse est que, dans la NOL, il existe une épargne de la voie pupillaire allant au cerveau moyen (correspondant aux structures anciennes et peu évoluées des mammifères) : cellules ganglionnaires rétinienne W, avec métabolisme mitochondrial différent, alors que la voie reliée au noyau géniculé latéral (80 à 85% des axones du nerf optique), d'évolution plus récente dans la phylogénie, est préférentiellement atteinte : cellules X et Y (63).

Une étude en 1998 a prouvé que dans la forme initialement monoculaire un déficit du réflexe pupillaire afférent peut être observé, disparaissant lors de la bilatéralisation (76).

h/ Les activités enzymatiques de la chaîne respiratoire :

Divers études portant sur l'activité enzymatique des différents complexes du système au niveau sanguin, ont mis en évidence des modifications :

- En 1989, Parker a trouvé une diminution de l'activité NADH/ubiquinone réductase (complexe I) avec la mutation 4160.
- En 1991, Majander a également noté une diminution de l'activité de transfert d'électrons dépendant de l'ubiquinone (complexe I), mais avec une activité NADH déshydrogénase normale, chez des patients porteurs de la mutation 3460 ; par contre, en cas de mutation 11778, aucun déficit de l'activité de transfert d'électrons au niveau NADH ubiquinone n'est noté, et les activités NADH et NADH déshydrogénase sont normales, mais l'oxydation des substrats liés à NAD est moindre (3).
- La diminution de l'activité enzymatique du complexe I en cas de mutation 3460 est aussi mentionnée par Howell, en 1991 (3, 61).
- En 1991, Larson a retrouvé, chez des patients ayant la mutation 11778, une synthèse de l'ATP mitochondrial musculaire normale, une activité de transfert d'électrons normale, mais également une diminution de l'activité d'oxydation des substrats liés à NADH (82).
- En 1996, Yen a mis en évidence une élévation compensatoire de l'activité du complexe II dans le sang périphérique de patients homoplasmiques 11778. Or le complexe II dépend uniquement du codage nucléaire ; d'où l'hypothèse d'une augmentation compensatoire de l'expression des protéines mitochondriales synthétisées par l'ADN nucléaire, en cas de diminution de l'activité de

transfert d'électrons du complexe I. Ceci est en faveur de l'existence d'un second gène régulateur nucléaire (78).

- Dans le cas de la récente mutation 7444, l'activité enzymatique du cytochrome c oxydase (complexe IV) est diminuée chez un patient (17).

i/ Autres :

- Typage HLA A, B, C et DR : aucune corrélation n'est mise en évidence avec la neuropathie optique de Leber (79).

- Recherche d'auto anticorps : l'étude de Riordan-Eva a trouvé des auto anticorps chez 4 patients sur 18, détections d'Ac anti-muscle lisse.

- Recherche d'anticorps anti-viraux : pas de mise en évidence particulière (79).

- EEG et étude du LCR : normaux.

2- La neuropathie optique de Leber atypique:

2-1 : La neuropathie optique de Leber sporadique:

Avant les découvertes génétiques, le diagnostic de NOL reposait sur la clinique et la notion d'antécédents familiaux avec transmission maternelle. Depuis l'instauration du diagnostic génétique, l'étiologie «Leber» de nombreuses neuropathies optiques survenant dans un contexte atypique (fond d'oeil non modifié, cas isolé) a pu être affirmée (19).

La proportion de cas sporadiques est estimée entre 50 et 80% des Leber aux USA, et à 50% des Leber en Europe. Une étude Australienne, en 1996, portant sur 96 cas d'AO ou de neuropathie optique bilatérale non identifiées, a diagnostiqué 11% de NOL (73% 11778, 18% 14484, 9% 3460), et a conclu à la nécessité de proposer une recherche des mutations de l'ADN mitochondrial en première intention dans le bilan de neuropathie optique (80). Souied a rapporté le cas d'un patient suivi depuis 17 ans pour une AO bilatérale, sans antécédents familiaux particuliers, et dont le diagnostic a pu être confirmé génétiquement (81).

L'existence d'antécédents familiaux varie selon la mutation considérée ; pour les mutations 11778, 3460 et 14484, les antécédents familiaux sont retrouvés dans respectivement

43 à 56%, 78% et 65 à 100% des cas (10, 12, 15). Ainsi, environ 50% des NOL liées à la mutation 11778 sont des cas isolés, alors que ce fait est rare pour la mutation 14484.

2-2 : La neuropathie optique de Leber « accompagnée »:

***Les variations ophtalmologiques associées:**

→ La sensation d'irritation ou de douleur aux mouvements oculaires est rare

→ Le syndrome d'Uhthoff: il s'agit d'une BAV transitoire (de quelques minutes à plusieurs jours), uni ou bilatérale, survenant après un effort ou au chaud (bain chaud, boisson chaude), chez un patient porteur d'une mutation de Leber; il survient dans environ 5% des Leber (12, 13, 68) s'accompagne parfois de sensation d'élargissement de la taille du scotome centrale au champ visuel (9, 67).

→ L'excavation papillaire progressive: elle a été décrite, sans association à une hypertonie oculaire (72) ; Ortiz l'explique par la perte des axones non myélinisés pré laminaires (ces axones sont riches en enzymes oxydatives et mitochondries, alors que les axones myélinisés ont moins de capacité oxydative; les axones non myélinisés seraient alors possiblement la première atteinte de la NOL, faisant des couches des fibres nerveuses rétinienne le premier site de la pathologie). Cette excavation papillaire n'est pas retrouvée chez les patients porteurs asymptomatiques (82).

→ Le déficit bitemporal du champ visuel: quelques cas ont été rapportés dans la littérature, qui entretiennent l'hypothèse d'une localisation chiasmatique ou Péri chiasmatique du Leber (constatations cliniques et chirurgicales de Imachi et Nismikazi).

→ La maculopathie: décrite par Heher et Johns en 1993, il s'agit d'une modification bilatérale de l'épithélium pigmentaire maculaire, survenant à la phase aiguë de la NOL avec la mutation 15257 (83). Le diagnostic différentiel est la maladie de Stargardt. L'association fortuite d'un Stargardt et d'une NOL est peu probable, compte tenu de la rareté de ces deux pathologies, et une identité génétique est proposée. Par ailleurs, la mutation 15257 est souvent associée à des manifestations multi systémiques, et la maculopathie n'en est peut-être qu'un nouveau symptôme, ce d'autant plus que d'autres pathologies mitochondriales présentent ce type de

maculopathie (syndrome de Kearns–Sayrc), l'histologie montrant alors des mitochondries anormales au niveau de l'épithélium pigmentaire.

→ La baisse d'acuité visuelle uniquement unilatérale: extrêmement rare, il peut aussi s'agir d'un intervalle de bilatéralisation long (9, 69).

***Les signes cardiologiques associés:**

Le risque cardiologique pour les patients porteurs de la NOL reste peu connu en l'absence d'étude prospective.

En 1963, Wilson est le premier qui décrit l'association d'une NOL et d'une cardiopathie. Il s'agit, le plus souvent, de modifications asymptomatiques, dépistées lors de l'électrocardiogramme: classiquement, une grande onde R, une onde Q profonde dans les dérivations périphériques et précordiales, et un allongement du QT peuvent être enregistrés, de signification inconnue, ainsi que des syndromes de préexcitation (Wolff–Parkinson–White et Lown–Ganong–Levine) (84, 85, 86), ces syndromes sont plus fréquents dans la population Finlandaise (ECG anormal chez 51% des sujets de la lignée maternelle, dont 18% de syndrome de pré excitation) (87), et rares chez les sujets Australiens, Américains ou Anglais (82).

Une cardiomyopathie hypertrophique a été observée pour un patient japonais porteur des mutations G11778A et de G12192A (88).

***Les signes neurologiques associés:**

→Mineurs : des réflexes ostéo–tendineux exacerbés, vertige, légère surdité, une neuropathie sensitive distale, une légère ataxie, et des troubles psychiatriques mineurs (nervosité, fatigue, irritabilité, agitation ou dépression ...) ont également été notés (16, 67, 89).

→Majeurs : ont été décrits :

- Chez une famille avec mutation 11778, dystonie, lésion du ganglion basal et trémulations, décrite par Larsson (9, 77, 84).
- Chez une famille Australienne avec mutations 4160 et 14484, et mouvements anormaux, spasticité, troubles psychiatriques et épisodes d'encéphalopathies aiguës infantiles, décrite par Howell (9, 84, 90).

- Chez une famille présentant une neuropathie optique avec mutation 7551 dans un gène codant pour ARNt et myélopathie, décrite par Johns (9, 84).

En 1928, Ferguson et Critchley ont rapporté la première association de NOL et de SEP, depuis, plusieurs publications ont rapportées des patients présentant une NOL et des manifestations cliniques compatibles avec la SEP mais la question reste débattue et non résolue. Si la mutation 11778 semble alors la plus particulièrement liée à la SEP, la mutation 15257 est d'avantage associée à des troubles neurologiques périphériques et médullaires (11, 71).

***Autres manifestations associées :**

Une atteinte musculaire purement histologique ou rarement clinique peut être observée (91).

L'association d'une dystonie avec NOL a été rapportée notamment pour la mutation G14459A dans une famille hispanique, et une famille hollandaise avec la mutation A11696G (92).

Aucune symptomatologie ophtalmologique, cardiologique, neurologique ou musculaire décrite parmi les signes possiblement associés à la neuropathie optique de Leber n'a été décrite pour notre malade.

VIII. Diagnostic différentiel

1 – Les neuropathies optiques héréditaires avec mutation de l'ADN nucléaire :

- **La neuropathie optique autosomale dominante infantile (maladie de Kjer) :** il s'agit d'une affection autosomique dominante qui atteint garçons et filles dans la même proportion en raison d'une pénétrance presque complète (98%). La biologie moléculaire a permis de découvrir le gène OPA1 localiser sur le bras long du chromosome 3, en 3q28-qter.

Le début, insidieux, souvent méconnu, a classiquement lieu entre 4 et 8 ans, parfois plus tard, avec deux pics d'âge, l'un de 5 ans et l'autre entre 21 et 30 ans. La BAV est progressive, symétrique, modéré (entre 2 et 5/10ème), avec une conservation de l'acuité visuelle de prés. Le fond d'œil qui montre en général une pâleur temporale du disque optique (dans 45 à 65% des cas). Le champ visuel montre souvent un scotome centrocaecal avec un champ visuelle

périphérique inversé aux tests colorés. La dyschromatopsie, d'axe bleu-jaune, présente chez tous les sujets atteints, est le signe le plus précoce de l'affection et permet la détection des sujets infracliniques, lors de l'enquête familiale. Les examens électrophysiologiques et l'angiographie fluorescénique, ont en fait peu d'intérêt pour le diagnostic.

Le pronostic est meilleur que celui de la NOL (2, 93)

– **Les neuropathies optiques récessives** : elles sont le plus souvent associées à des troubles neurologiques ou systémiques. Il s'agit de :

AO autosomique récessive

Affection très rare et très sévère. Débute dans la période néonatale, avec un retentissement majeur et précoce sur l'acuité visuelle ; elle s'accompagne d'un nystagmus. L'ERG ; normal ; permet de la différencier de l'amaurose congénitale de Leber. Une consanguinité est en générale retrouvée chez les parents(2).

AO autosomique récessive liée au sexe

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

AO infantile compliquée ou (syndrome de Behr)

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

Il s'agit d'une affection autosomique récessive, mais il est possible que ce syndrome appartienne en fait aux dégénérescences spino-cérébelleuses

Syndrome de wolfram

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

Dans sa forme complète, ce syndrome associe un diabète type 1, un diabète insipide dans 50% des cas, une AO et une surdité de perception. Il est aussi appelé « syndrome oto-optico-diabétique ». Les signes ophtalmologiques comprennent une baisse progressive de l'acuité visuelle, un scotome central et/ou un rétrécissement concentrique des isoptères, une

dyschromatopsie acquise et une AO bilatérale pouvant conduire à la cécité en quelques années, une ophtalmoplégie interne, un ptosis, une rétinopathie pigmentaire (2, 93).

2- La neuropathie alcoolo tabagique :

La présentation clinique initiale de la neuropathie alcoolo tabagique est très proche de celle de la NOL (BAV subaiguë avec scotome cœco-central, affectant essentiellement l'homme ; au FO, anomalies micro vasculaires péripapillaire et rétiniennes sans fuite de fluorescéine lors de l'angiographie à la phase aiguë, évoluant vers l'AO). Une récupération visuelle partielle est possible à l'arrêt du toxique, et avec une supplémentation en vitamine B12. L'alcool et les cyanides de la fumée de tabac ont un effet spécifique inhibiteur sur la chaîne de transport des électrons.

Une étude réalisée par Cullom en 1993 a trouvé 2 cas de Leber parmi 12 patients pour lesquels le diagnostic initialement porté était neuropathie alcoolo tabagique, soit 17% des patients ; il a conclu que l'étiologie héréditaire doit être systématiquement envisagée dans ces circonstances, et ce d'autant plus que l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 (13, 55).

3- Autres

Dans la littérature, les diagnostics initiaux erronés rapportés sont les suivants : la neuropathie optique ischémique chronique chez le sujet âgé ; les neuropathies optiques inflammatoire, post-traumatique, ou liée à un déficit en vitamine B12 ; l'amblyopie fonctionnelle ; la maladie de Stargardt (4, 15).

Devant le tableau symptomatique présenté par notre patient d'âge jeune et vue l'absence d'habitudes toxiques ou de prise médicamenteuse, l'absence d'atteinte générale surtout neurologique, l'AO à l'examen ophtalmologique et l'imagerie qui revient normale le diagnostic de la neuropathie optique a été retenu. Une étude génétique aurait été préférable pour la confirmation du diagnostic en montrant une éventuelle mutation même si son absence ne fait pas exclure ce diagnostic.

IX. Évolution et pronostic

Le recouvrement de l'acuité visuelle est souvent faible chez les patients atteints de la neuropathie optique de Leber. C'est l'élément différentiel essentiel entre les diverses mutations, dont la détermination revêt alors un intérêt pronostic (8, 13, 15).

Plus que la moitié des patients présentant la mutation 14484 ont eu un rétablissement partiel de la vision, indépendamment de l'intensité de leurs BAV au début de la maladie, tandis que seulement 22% présentant la mutation 11778 et 15.4% présentant la mutation 3460 ont récupéré (19).

– la mutation 14484 possède le meilleur pronostic visuel. Le recouvrement d'une acuité visuelle supérieure à 3/10 existe chez 40 à 70% des cas, avec un délai moyen de 16 mois (3,13, 54).

–La mutation 11778 possède la plus mauvaise évolution avec seulement 4 à 17% de récupération visuelle, dans un délai moyen de 36 mois (13, 21).

–les mutations 3460 et 15257 ont un pronostic visuel intermédiaire, avec respectivement 20% (sur une moyenne de 68 mois) et 30% (sur une moyenne de 16 mois) de recouvrement visuel (3, 21, 94).

La récupération visuelle survient en général à partir de 3 mois après la BAV initiale, elle est souvent unilatérale ou, tout au moins, asymétrique (67), et peut être observée jusqu'à plusieurs années après. Une amélioration spontanée de l'acuité visuelle sur 14 ans a été rapportée pour la mutation T11253C et pour deux familles tasmaniennes porteuses de plusieurs mutations décrites comme secondaires (95).

La récupération de la vision s'accompagne, au champ visuel, d'une diminution de la surface ou de la profondeur du scotome central ou du moins une fenestration de celui-ci (4, 94). Enfin, une récurrence de la BAV sur le long terme peut être observée (96).

Plusieurs études ont montré que le pronostic visuel est d'autant meilleur que la BAV a initialement eu lieu chez un sujet jeune : avant l'âge de 15 ans pour les mutations 11778 et 3460 (21, 97) ; avant l'âge de 17 ans ou 20 ans pour la mutation 14484, selon les études (15, 39).

Nikoskelainen (1995) trouve une acuité visuelle finale meilleure pour les femmes que pour les hommes, pour les mutations 11778 et 3460 (21).

X. Prise en charge thérapeutique

Actuellement, il n'existe aucun traitement spécifique de la NOL, tant préventif chez les sujets à risque que curatif.

1 – Traitement médical:

1-1 : Molécules testées

L'apport de coenzyme Q10 et de succinates, pour aider les complexes défaillants du système de phosphorylation oxydative, est utilisé dans la NOL, les résultats sont peu encourageants (lésion tissulaire irréversible? mauvais passage de la barrière hémato-cérébrale?) (4, 15, 16).

Certains ont proposé « l'Idébénone » comme molécule pouvant accélérer l'apparition une récupération visuelle:

L'Idébénone est un quinol qui stimule la formation d'ATP au niveau cérébral, et inhibe la peroxydation lipidique dans la membrane mitochondriale. En 1992, un enfant de 10 ans a reçu ce traitement à la posologie de 90 mg/j pendant onze mois, et a présenté une récupération visuelle exceptionnelle car bilatérale, rapide (délai de quatre mois pour le premier oeil, et de sept mois pour le second) et importante (10/10 aux deux yeux (98).

Cependant après 1992 aucune étude systématique portant sur une série de patients n'a pu confirmer ou infirmer le rôle de l'Idébénone dans le traitement de la NOL (99).

La corticothérapie, l'hydroxycobalamine, les antagonistes des cyanides, la Thiamine, la vitamine B₂, la vitamine C, la vitamine K ont aussi été proposés. Pour le moment, bien que certains d'entre eux font l'objet de publication de cas cliniques isolés, aucun de ces traitements ne fait l'objet d'une prescription systématique avec une efficacité prouvée sur une grande série de patients (15, 100).

1-2 : Prise en charge psychologique

Un syndrome dépressif est courant aussi bien pour des personnes symptomatiques qu'asymptomatiques. Ainsi, pour le patient et sa famille et notamment pour les personnes qui se découvrent à risque de perdre la vue, la prise en charge psychologique ainsi que l'orientation professionnelle adaptée sont très utiles.

1-3 : Les mesures d'hygiène

Il faut insister sur l'importance de la suppression des toxiques impliqués dans l'apparition de la NOL chez les patients à risque, même si cette attitude n'est étayée par aucune étude sérieuse. Ainsi, alcool, tabac, cyanides et tout environnement toxique sont-ils déconseillés ?

2- la thérapie génique

Consistant à remplacer le produit du gène mitochondrial manquant. Ce remplacement nécessite actuellement plusieurs étapes. Le gène mitochondrial doit être intégré à l'ADN nucléaire, puis l'ARN synthétisé est adressé dans la mitochondrie. Cette méthode encore en voie de recherche ouvre des perspectives intéressantes pour la prise en charge de la maladie (3, 9, 13).

XI. Conseil génétique

Le conseil génétique est très important pour les familles de NOL et en même temps décevant car la transmission de la mutation n'est pas synonyme de transmission de la maladie. La transmission de l'affection est maternelle puisque, d'une manière générale, les mitochondries d'origine paternelles sont perdues au moment de la fécondation. Un homme atteint ne peut transmettre l'affection à sa descendance (19, 100).

Une vaste étude menée en Angleterre, en 1995, a tenté d'évaluer le risque de récurrence pour les membres d'une famille porteuse d'une mutation (toutes mutations confondues) : il est

estimé à 30% pour le frère, à 8% pour la sœur, à 46% pour le neveu (pas de différence significative avec le risque du frère), à 31% pour la nièce et à 6% pour les cousins et les cousines maternels de premier degré d'un homme atteint (10).

D'autres études encore plus récentes ont prouvé que le risque de développer la NOL est de 30% à 83% chez les hommes et de 5 à 32% chez les femmes, au sein de la fratrie maternelle d'un patient atteint. Elles ont pris en considération la prédominance masculine et la notion d'effet seuil (3, 7, 100).

Le risque pour une femme atteinte d'avoir un enfant malade est supérieur à celui d'une femme porteuse asymptomatique de la mutation (10). Une femme porteuse d'une mutation NOL à l'état homoplasmique transmettra à priori la mutation à tous ses enfants masculins et féminins (avec un risque 5 fois plus important d'atteinte visuelle pour les garçons comparé aux filles). Le risque de perte visuelle varie en fonction de l'âge et du pays d'origine.

Le risque de perte de vision pour une mutation hétéroplasmique est mal connu et reste discuté mais semble pour certains plus faible que si la mutation est homoplasmique (13, 31, 38). Pour des familles où ségrège une mutation à l'état homoplasmique l'analyse moléculaire systématique est généralement peu contributive pour l'estimation du risque. Pour des cas à priori sporadiques ou si la famille n'est pas identifiée, il peut être utile de tester des patients asymptomatiques en raison de la possibilité d'une hétéroplasmie réduisant le risque visuel (24).

En général si le consultant est un homme atteint ou le frère d'un sujet atteint, on peut lui affirmer que sa descendance sera indemne. En revanche, si le consultant est une femme, la situation est plus délicate en raison de la pénétrance incomplète de la maladie.

Actuellement, le diagnostic prénatal n'est pas contributif car un fœtus porteur de la mutation n'aura pas forcément la maladie (100).

CONCLUSION

Forme clinique de neuropathies optiques héréditaires, La neuropathie optique de Leber est une maladie héréditaire caractérisée par la présence de mutations du génome mitochondrial. Elle est responsable d'une BAV profonde aiguë ou subaiguë, unilatérale puis rapidement bilatérale, affectant principalement l'homme jeune entre 15 et 35 ans.

Malgré les données physiopathogéniques et cliniques acquises, de nombreuses questions restent sans réponses concernant la NOL. La prédominance masculine et la pénétrance variable de l'affection ne sont expliquées par la seule présence de mutations du génome mitochondrial. Toutes les mutations associées à la maladie n'étant pas connues, la négativité du bilan biologique moléculaire ne doit pas faire exclure formellement ce diagnostic. Le caractère ubiquitaire des mutations mitochondriales ne permet pas de comprendre que l'affection soit généralement limitée au nerf optique, l'atteinte associée du système nerveux central étant plus rare.

Le pronostic de cette maladie n'est peut-être pas toujours aussi sombre qu'il est classique de le dire. D'authentiques malades, biologiquement « prouvés » atteint par la NOL, pourraient recouvrer une acuité visuelle « sensiblement normale ».

Aucun traitement n'a démontré son efficacité, même s'il existe certaines pistes pour réduire le délai de récupération visuel. Le conseil génétique n'est pas toujours certain.

Actuellement la thérapie génique offre de nouvelles pistes pour la prise en charge de la maladie.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Abréviations des nucléotides et des acides aminés

Nucléotides :

A : adénine

C : cytosine

G : guanine

T : thymine

Acides aminés

A : alanine

C : cystéine

D : acide aspartique

E : acide glutamique

F : phénylalanine

G : glycine

H : histidine

I : iso-leucine

K : lysine

L : leucine

M : méthionine

N : asparagine

P : proline

Q : glutamine

R : arginine

S : sérine

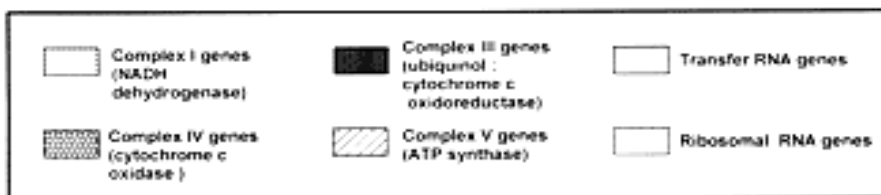
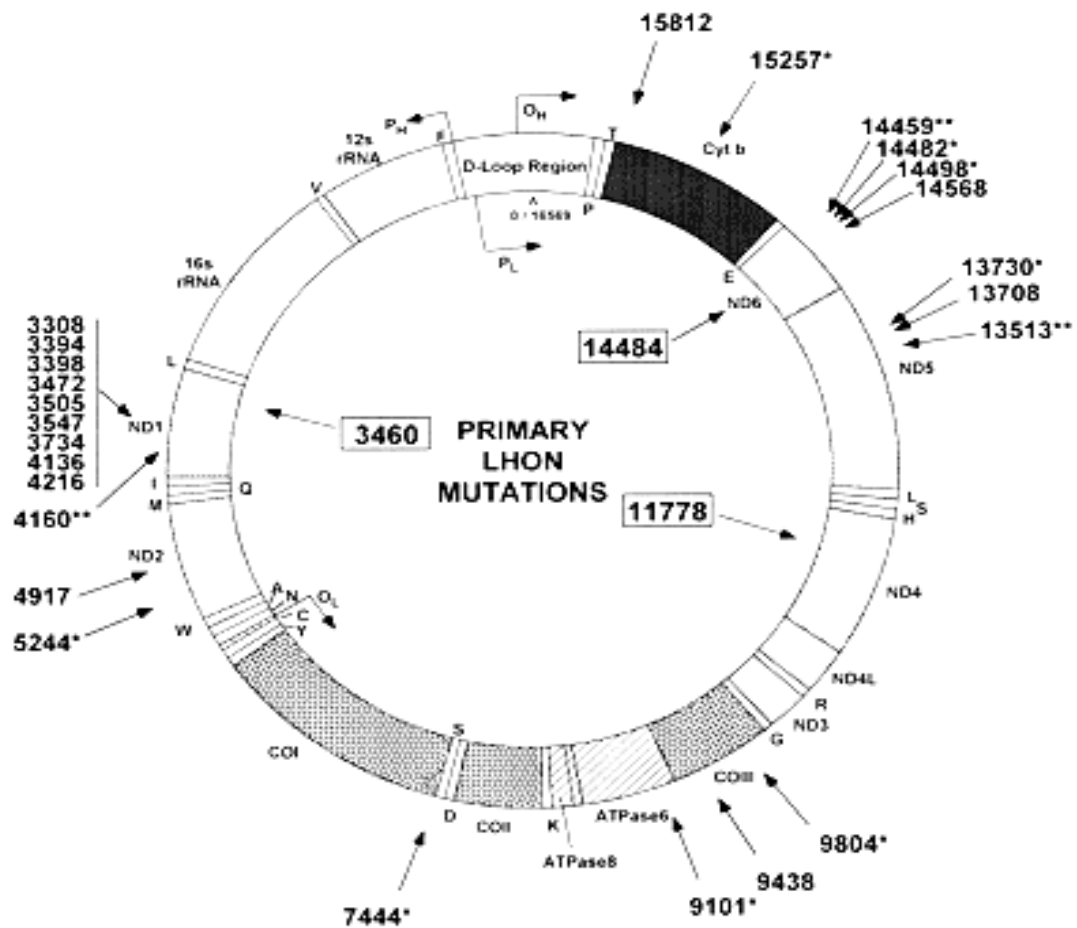
T : thréonine

V : valine

W : tryptophane

Y : tyrosine

ANNEXE 2 : Schéma de l'ADNmt (13)



RESUMES

Résumé

La neuropathie optique de Leber est une maladie génétique mitochondriale caractérisée par la présence de mutations au niveau de l'ADN mitochondrial. Le but de notre travail est de discuter les aspects épidémiologique, clinique, génétique et paraclinique de la maladie à travers un cas de neuropathie optique de Leber colligé au service d'ophtalmologie du centre hospitalier universitaire Mohamed VI -Marrakech- et une revue de littérature.

Nous rapportons le cas d'un jeune âgé de 22 ans, avec notion de rétinopathie pigmentaire chez le père et deux de ses tantes, qui a présenté une baisse visuelle brutale de l'œil droit puis de l'œil gauche un mois plus tard. L'examen du fond d'œil a révélé une atrophie optique totale au niveau de l'œil droit et temporale au niveau de l'œil gauche. Le diagnostic de neuropathie optique de Leber a été retenu après élimination d'une neuropathie optique inflammatoire, métabolique, toxique et compressive.

La neuropathie optique de Leber est une maladie héréditaire de transmission maternelle qui touche les hommes dans 80 à 90% des cas et provoque un handicap visuel majeur rapidement bilatéral, et dont l'examen ophtalmologique se résume à des altérations vasculaires du pôle postérieur. En 1988, la découverte d'une première mutation de l'ADN mitochondrial dans cette pathologie a révolutionné le diagnostic; le conseil génétique s'est développé dans les familles porteuses de l'anomalie, et des formes atypiques ont pu être confirmées. Par la suite la mise en évidence d'autres mutations mitochondriales primaires a permis la description de phénotypes et de pronostics spécifiques.

A coté de ces progrès indéniables la physiopathologie de cette maladie reste encore mal élucidée et la thérapeutique reste malheureusement quasi-inexistante.

Summary

Leber optic neuropathy is a mitochondrial genetic disease characterized by the presence of mutations in mitochondrial DNA (mtDNA). The aim of our study is to discuss epidemiologic, clinical, genetic and paraclinic aspects of the disease through one case of Leber optic neuropathy diagnosed in ophthalmology service of the Mohamed VI hospital complex university – Marrakech– and a review of literature.

We report the case of a 22-year-old young man, whom the father and two of his aunts present pigmentary retinopathy. He presented in the first time a sudden loss of visual acuity in the right eye then in the left one a month later. The fundoscopy revealed a total optic atrophy of the right eye and temporal optic atrophy of the left one. The diagnosis of Leber optic neuropathy was retained after elimination of an inflammatory, metabolic, toxic and compressive optical neuropathy.

Leber optic neuropathy is a hereditary disease with maternal transmission ; it affects the men in 80 to 90% of the cases and causes a major visual handicap quickly bilateral. Vascular deteriorations of the posterior pole are the principal sign. In 1988, the discovery of a first mutation of mitochondrial DNA in this pathology revolutionized the diagnosis; the genetic council was developed in the families carrying the anomaly, and atypical forms could be confirmed. Thereafter the discovery of other primary mitochondrial mutations allowed the description of phenotypes and specific forecasts.

Even with this undeniable progress, the physiopathology of this disease is still badly elucidated and the therapeutic remains unfortunately non existent.

ملخص

يعتبر اعتلال الجهاز العصبي البصري « ليبير » من الأمراض الوراثية التي تتميز بوجود عدة طفرات إحيائية تخص الحمض النووي لهنيات الجبله.

الهدف من دراستنا هو مناقشة المظاهر الوبائية، السريرية و الوراثية للمرض وذلك عن طريق معاينة حالة مرضية تشتكي من الإعتلال العصبي البصري « ليبير » ، شخصت بمصحة طب العيون بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس مع الإستعانة بالمراجع العلمية في هذا المجال.

لقد سردنا حالة شاب في الثانية والعشرين من عمره، له والد وعمتان يعانون من مرض الشبكية الصباغي، والذي يشتكي من نقص فجائي في درجة الإبصار بالعين اليمنى تم اليسرى وذلك بعد شهر موال من الأولى.

بين فحص قعر العين وجود ضمور بصري شامل في العين اليمنى، وصدغي في العين اليسرى. لقد تم تشخيص مرض إعتلال الجهاز العصبي البصري « ليبير » بعد التأكد من عدم علاقة هذا الإعتلال بسبب إنتهابي، استقلابي، انضغاطي أو تسممي.

يعتبر اعتلال الجهاز العصبي البصري « ليبير » من الأمراض الوراثية ذات نقل أمومي . وهي تصيب الرجال بنسبة 80 إلى 90 % من الحالات. تسبب إعاقة بصرية ، وتتميز بوجود تلف في الأوعية الدموية المتواجدة بالقطب البصري الخلفي.

لقد تطور تشخيص المرض منذ اكتشاف أول طفرة في الحمض النووي وذلك سنة 1988 وتطورت معها الإستشارة الوراثية للعائلات المصابة وتأكدت بذلك بعض الحالات الشادة المتعلقة بالمرض. بعد ذلك سمح اكتشاف طفرات وراثية أخرى من وصف الطباغ الوراثية المتعددة وبالتكهن نوعا ما من التطورات المرضية لهذا المرض.

بالإضافة إلى هذه المجموعة من النتائج المرضية، تبقى فيزيولوجيا هذا الإعتلال للجهاز العصبي البصري « ليبير » مبهمة.

REFERENCES

1) Hamard H

Nerf optique

Encycl Med Chir. Paris France, ophtalmologie, 21008 A¹⁰, 4.10.06, 7 p

2) Urvoy M Et Tierigou M

Neuropathies optiques héréditaires

Encycl Med Chir. Elsevier SAS. Paris, ophtalmologie, 21-480-E-30, 2000, 6p

3) Orssaud C

Neuropathie optique mitochondriale de Leber. Œil et génétique

Soc Fr Ophtalmol. Paris 2005 :381-385

4) Orssaud c

Neuropathie optique de Leber

Rev Prat.2001, 51:2220-2224

5) Leber Th

Ueber hereditare und congenital angelete sehnervenleiden

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1871, 17:249-291

6) Imachi J

Leber's disease: its genetics, clinical pictures, therapy and histopathology.

Acta Soc Ophtalmol Jpn. 1973, 77:190-217

7) Huoponen K

Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings

Neurogenetics. 2001, 3(3):119-25

8) Man P Y W, Turnbull D M and Chinnery P F

Leber hereditary optic neuropathy

J Med Genet. 2002, 39:162-169

9) Newman NJ

Hereditary Optic Neuropathies: From the Mitochondria to the Optic Nerve

Am J Ophthalmol. 2005, 140(3): 517.e1-517.e9

10) 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, 57:77-86

11) Johns DR, Smith KH, Savino PJ, Miller NR

Leber's optic neuropathy: clinical manifestations of the 15257 mutation
Ophthalmology. 1993,100(7): 981-986

12) Newman NJ, Lott MT and Wallace DC

The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation

Am J Ophthalmol. 1991, 111: 750-762

13) Yen May-Yung, Wang An-Guor and Wei Yau-Huei

Leber's hereditary optic neuropathy: A multifactorial disease

Prog Retin Eye Res. 2006, 25 (4): 381-396

14) Hotta Y, Fujiki K and Hayakawa M et al

Clinical features of Japanese Leber's hereditary optic neuropathy with 11778 mutation of mitochondrial DNA

Jpn J Ophthalmol. 1995, 39: 96-108

15) Johns DR ; Heher KL ; Miller NR ; Smith KH

Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 14484 mutation

Arch Ophthalmol. 1993, 111: 495 - 498

16) Newman NJ

Leber's hereditary optic neuropathy: new genetic consideration

Arch Neurol. 1993, 50:540-548

17) Brown MD, Yang CC, Trounce I, Torroni A, Lott MT, Wallace DC

A mitochondrial DNA variant, identified in leber hereditary optic neuropathy patients, which extends the amino-acid sequence of cytochrome c oxidase subunit I

Am J Hum Genet. 1992, 51:378-385

18) Yen MY, Wang AG, Chang WL, Hsu WM, Liu JH, Wei YH

Leber's hereditary optic neuropathy--the spectrum of mitochondrial DNA mutations in Chinese patients

Jpn J Ophthalmol. 2002, 46(1):45-51

19) Spruijt Liesbeth, Dinanda N, Kolbach MD, Rene F. de Coo MD, Astrid S. Plomp, Noel J. Bauer MD, Hubertus J. Smeets

Influence of Mutation Type on Clinical Expression of Leber Hereditary Optic Neuropathy

Am J Ophthalmol. 2006, 141(4): 676

20) Boffoli D, Scacco S, Vergari C R, Solarino G, Santacroce G and Papa S

Decline with age of the respiratory chain activity in human skeletal muscle

BBA- Molecular Basis of Disease. 1994, 1226(1):73-82

21) Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Nummelin K and Savontaus ML

Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations

Ophthalmology. 1996, 103: 504-514

- 22) **Aung T, Ocaka L, Ebenezer ND, Morris AG, Brice G, Child AH, Hitchings RA, Lehmann OJ, Bhattacharya SS**

Investigating the association between OPA1 polymorphisms and glaucoma: comparison between normal tension and high tension primary open angle glaucoma

J Hum Genet. 2002, 110(5):513-514

- 23) **Brown MD, Voljavec AS, Lott MT, Mcdonald I, Wallace DC**

Leber's hereditary optic neuropathy: a model for mitochondrial neurodegenerative disease

FASEB J. 1992, 6:2791-2799

- 24) **Man PY, 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, 72(2):333-9

- 25) **Stone E. M., Coppinger JM, Kardon RH and Donelson J**

Mae III positively detects the mitochondrial mutation associated with type I Leber's hereditary optic neuropathy

Arch Ophthalmol. 1990, 108 (10):1417-1420

- 26) **Johns DR and Neufeld M J**

Pitfalls in the molecular genetic diagnosis of Leber hereditary optic neuropathy (LHON)

Am J Hum Genet. 1993, 53(4): 916-920

- 27) **Mashima Y, Hiida Y, Saga M, Oguchi Y, Kudoh J, Shimizu N**

Risk of false-positive molecular genetic diagnosis of Leber's hereditary optic neuropathy

Am J Ophthalmol. 1995, 119(2):245-6

- 28) Kotsimbos N , Jean-Francois MJ Bernadette, Huizing Marjan, Kapsa Robert M I, Lertrit Patcharee, Siregar Nurjati C**

Rapid and non invasive screening of patients with mitochondrial myopathy

Hum Mutat. 1994, 4(2):132 -135

- 29) Mashima Y, Nagano M, Funayama T, Zhang Q, Egashira T, Kudho J**

Rapid quantification of the heteroplasmy of mutant mitochondrial DNAs in Leber's hereditary optic neuropathy using the Invader technology

Clin Biochem. 2004, 37 (4): 268-276

- 30) Morris MA**

Mitochondrial DNA mutations and disease : it's the quantity that counts

Neuro-ophthalmology. 1993, 13(5): 243-251

- 31) Chinnery PF; Andrews R M ; Turnbull D M ; Howell N**

Leber hereditary optic neuropathy : Does heteroplasmy influence the inheritance and expression of the G11778A mitochondrial dna mutation?

Am J Med Genet. 2001, 98(3) : 235-243

- 32) Smith KH, Johns DR, Heher KL et al**

Heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy

Arch Ophthalmol. 1993, 111: 1486-1490

- 33) Lott MT, Voljavec AS, Wallace DC**

Variable genotype of Leber's hereditary optic neuropathy patients

Am J Ophthalmol. 1990, 109(6):625-31

- 34) Howell N, Xu M, Halvorson S, Bodis-wollner I, Sherman J**

A heteroplasmic LHON family: tissue distribution and transmission of the 11778 mutation

Am J Hum Genet. 1994, 55:203-206

- 35) Huoponen K, Juvonen V, Iitiä A, Dahlen P, Siitari H, Aula P, Nikoskelainen E, Savontaus M-L**

Time-resolved fluorometry in the diagnosis of Leber hereditary optic neuroretinopathy

Hum Mutat. 1994, 3(1): 29 – 36

- 36) Juvonen V, Huoponen K, Syvanen AC, Nikoskelainen E, Savontaus ML**

Quantification of point mutations associated with Leber hereditary optic neuroretinopathy by solid-phase minisequencing

Hum Genet. 1994, 93(1):16-20

- 37) Simone Beretta, John P.M. Wood, Barry Derham, Gessica Sala, Lucio Tremolizzo, Carlo Ferrarese and Neville N**

Osborne Partial mitochondrial complex I inhibition induces oxidative damage and perturbs glutamate transport in primary retinal cultures. Relevance to Leber Hereditary Optic Neuropathy

Neurobiol Dis. 2006, 24(2):308-317

- 38) Zhu DP, Economou EP, Entonakaris SE, Maumenee IH**

Mitochondrial DNA mutation and heteroplasmy in type I leber hereditary optic neuropathy

Am J Med Genet. 1992, 42:173-179

- 39) Oostra RJ, Bolhuis PA, Wijburg FA, Zorn-Ende G, Bleeker-Wagemakers EM**

Leber's hereditary optic neuropathy: correlations between mitochondrial genotype and visual outcome

J Med Genet. 1994, 31(4):280-6

- 40) Sadun A.A., Carelli V and Salomao SR et al**

Extensive investigation of a large Brazilian pedigree with 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy

AmJ Ophthalmol. 2003, 136: 231–238

- 41) Shafa Shariat Panahi Mehdi, Massoud Houshmand and Abdol Reza Tabassi**
Mitochondrial D-Loop Variation in Leber Hereditary Neuropathy Patients
Harboring Primary G11778A, G3460A, T14484C Mutations: J and W Haplogroups
as High-Risk Factors

Arch Med Res. 2006, 37(8):1028-1033

- 42) Torroni A, M. Petrozzi and L. D'Urbano 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

AmJ HumGenet. 1997, 60: 1107-1121

- 43) Chen JD, Cox I, Denton MJ**

Preliminary exclusion of an X-linked gene in Leber optic atrophy by linkage
analysis

Hum Genet. 1989, 82(3):203-7

- 44) Bu X D and Rotter J I**

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, 88(18): 8198-8202

- 45) Nakamura M, Fujiwara Y, Yamamoto M**

The two locus control of Leber hereditary optic neuropathy and a high
penetrance in Japanese pedigrees

Hum Genet. 1993, 91(4) : 339-41

- 46) Vikki J, Ott J, Savonatus MJ, Aula P, Nikoskelainen EK**

Optic atrophy in leber hereditary optic neuropathy is probably determined by an
X-chromosomal gene closely linked to DXS7

Am J Hum Genet. 1991, 48:486-491

47) Juvonen V, Vikki J, Aula P, Nikoskelainen E, Savonatus ML

Re-evaluation of the linkage of an optic atrophy susceptibility gene to X-chromosomal markers in Finnish families with Leber hereditary optic neuropathy (LHON)

Am J Hum Genet. 1993, 53: 289-292

48) Handoko HY, PJ Wirapati, HA Sudoyo, M Sitepu and S Marzuki

Meiotic breakpoint mapping of a proposed X linked visual loss susceptibility locus in Leber's hereditary optic neuropathy

J Med Genet. 1998, 35:668-671

49) Borruat FX, Hirt L, Regli F

Optic neuropathy caused by alcoholism and smoking: a diagnostic pitfall of Leber's optic neuropathy

Rev Neurol. 1994, 150(11):799-801

50) Smith PR, Cooper JM, Govan GG, Harding AE, Schapira AH

Smoking and mitochondrial function: a model for environmental toxins

Q J Med. 1993, 86(10):657-60

51) Cagianut B, Schnebli HP, Rhyner K, Furrer J

Decreased thiosulfate sulfur transferase (rhodanese) in Leber's hereditary optic atrophy.

Klin Wochenschr. 1984, 62 (18): 850-854

52) Newman NJ, Torroni A, Brown MD

Epidemic neuropathy in Cuba not associated with mitochondrial DNA mutations founds in Leber's hereditary optic neuropathy patients

Am J Ophthalmol. 1994, 118: 158-168

53) Osuntokun BO

Cassava diet, chronic cyanide intoxication and neuropathy in the Nigerian africans

Wld Rev Nutr Diet. 1981, 36: 141-173

54) Sun Yan-Hong, Qi-Ping Wei, Xiangtian Zhou, Yaping Qian, Jian Zhou, Fan Lu, Jia Qu and Min-Xin Guan

Leber's hereditary optic neuropathy is associated with the mitochondrial ND6 T14484C mutation in three Chinese families

Biophys Res Commun. 2006, 347 (1): 221-225

55) Cullom ME , Heher KL, Miller NR, Savino PJ, Johns DR

Leber's hereditary optic neuropathy masquerading as tobacco-alcohol amblyopia

Arch Ophthalmol. 1993, 111:1482-1485

56) Kerrison JB, Miller NR, Hsu F-C, Beaty Terri H, Maumenee Irene H, Kyle H

A case-control study of tobacco and alcohol consumption in leber hereditary optic neuropathy

Am J Ophthalmol. 2000, 130 (6): 803-812

57) Hwang JM, Kim J, Park SS

Leber's hereditary optic neuropathy mutations in ethambutol-induced optic neuropathy

J Neurol. 2003, 250(1):87-89

58) Warner RB, Lee AG

Leber hereditary optic neuropathy associated with use of ephedra alkaloids

Am J Ophthalmol. 2002, 134(6): 918-920

59) Warner JE, Ries KM

Optic neuropathy in a patient with AIDS

J Neuro-Ophthalmol. 2001, 21(2):92-94

60) Shimizu H, Misumi C, Chihara E, Kashii S

Blunt head trauma led to detection of leber's hereditary optic neuropathy

Jpn J Clin Ophthalmol. 1993, 47: 617-620

61) Howell N, Bindoff LA, McCullough DA, Kubacka I, Poulton J, Mackey D, Taylor L, Turnbull DM

Leber hereditary optic neuropathy : identification of the same mitochondrial ND1 mutation in six pedigrees

Am J Hum Genet. 1991, 49:939-950

62) Govan GG, Smith PR, Kellar-wood H, Shapira AHV, Harding AE

HLA class II genotypes in Leber's hereditary optic neuropathy

J Neurol Sci. 1994, 126: 193-196

63) Sadun AA, Kashima Y, Wurdeman AE, Dao J, Heller, Sherman J

Morphological finding in the visual system in a case of leber's hereditary optic neuropathy

Clin Neurosci. 1994, 2:165-172

64) Kerrison JB, Howell N, Miller NR, Hirst L, Green WR

Leber hereditary optic neuropathy. Electron microscopy and molecular genetic analysis of a case

Ophthalmology. 1995, 102(10):1509-16

65) Sadun AA, Sadun F

Leber hereditary optic neuropathy(L/E)

Ophthalmology. 1996, 103:201-202

66) 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, 98:223-32

67) Flament J, Storck D

Ceil et pathologie générale : Safran AB, Vighetto A. Neuroophthalmologie

Paris : Masson. 1997 :437-9

68) Smith JL, Hoyt WF, Susac JO

Ocular fundus in acute leber optic neuropathy

Arch Ophthalmol. 1973, 90:349-354

69) Nikoskelainen E, Hoyt WF and Nummelin K

Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy. II. The fundus findings in the affected family members

Arch Ophthalmol. 1983, 101(7):1059-1068

70) Newman NJ

From genotype to phenotype in Leber hereditary optic neuropathy still more questions than answers

J Neuro-Ophthalmol. 2002, 22: 257-261

71) Livingstone IR, Mastaglia FL, Howe JW and Aherne GE

Leber's optic neuropathy: clinical and visual evoked response studies in asymptomatic and symptomatic members of a 4-generation family

Br J Ophthalmol. 1980, 64:751-757

72) Weiner NC, Newman NJ, Lessell S, Johns DR, Lott MT and Wallace DC

Atypical Leber's hereditary optic neuropathy with molecular confirmation

Arch Neurol. 1993, 50 (5):470-473

73) Kermodé AG, Moseley IF, Kendall BE, Miller DH, MacManus DG, McDonald WI

Magnetic resonance imaging in Leber's optic neuropathy

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989, 52(5):671-4

- 74) Inglesea M, Rovarisa M, Bianchib S, La Mantiac L, Mancardid G L, Ghezzi A, Montagnaf P, Salvig F, Filippia M**

Magnetic resonance imaging, magnetisation transfer imaging, and diffusion weighted imaging correlates of optic nerve, brain, and cervical cord damage in Leber's hereditary optic neuropathy

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001, 70:444-449

- 75) Sadun A.A., Carelli V, Bose S, Ross-Cisneros FN, Barboni P**

First application of extremely high-resolution magnetic resonance imaging to study microscopic features of normal and LHON human optic nerve

Ophthalmology. 2002, 109(6): 1085-1091

- 76) Jacobson DM, Stone EM, Miller NR, Pollock SC, Fletcher WA, Ac nussen PJ**

Relative afferent pupillary defects in patients with Leber hereditary optic neuropathy and unilateral visual loss

Am J Ophthalmol. 1998, 126(2):291-295

- 77) Larsson NG, Andersen O, Holme E, Oldfors A, Wahlstrom J**

Leber's hereditary optic neuropathy and complex I deficiency in muscle

Ann Neurol. 1991, 30(5):701-8

- 78) Yen MY, Lee HC, Liu JH and Wei YH**

Compensatory elevation of complex II activity in Leber's hereditary optic neuropathy

Br J Ophthalmol. 1996, 80: 78-81

- 79) Palan A, Stehouer A, went LN**

Studies on leber's optic neuropathy III

Doc Ophthalmol. 1989, 71:77-91

- 80) Chan C, Mackey DA, Byrne E**

Sporadic Leber hereditary optic neuropathy in Australia and new Zealand

Aust N Z J ophthalmol. 1996, 24(1):7-14

- 81) Souied E, Pisella P-J, Ossareh B, Brezin A, Junes PH, Wild-decrette C, Munnich A, Bonnefont J-P, Mondon H**

Diagnostic positif de neuropathie optique hereditaire de leber par genetique moleculaire

J Fr Ophthalmol. 1997, 20 : 1, 65-70

- 82) Ortiz RG, Newman NJ, Manoukian SV, Dienenhouse MC, Lott MT, Wallace DC**

Optic disk cupping and electrocardiographic abnormalities in an American pedigree with Leber's hereditary optic neuropathy

Am J Ophthalmol. 1992, 113 (5) : 561-6

- 83) Heher KL, Johns DR**

A maculopathy associated with the 15257 mitochondrial DNA mutation

Arch Ophthalmol. 1993, 111(11):1495-9

- 84) Newman N J**

Hereditary optic neuropathies. In: N.R. Miller, N.J. Newman, V. Biousse and J.B. Kerrison

J Clin Neuro-ophthalmol. 2005, 1: 465-501

- 85) Finsterer J, Stollberger C, Michaela J**

Familial left ventricular hyper-trabeculation in two blind brothers

Cardiovasc Pathol. 2002,11:146-148

- 86) Nikoskelainen EK, Savontaus M-L, Huoponen K, Antila K and Hartiala J**

Pre-excitation syndrome in Leber's hereditary optic neuropathy

The Lancet. 1994,344 (8926) : 857-858

- 87) Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Wanne OP, Katila MJ and Nummelin KU**

Leber's hereditary optic neuroretinopathy, a maternally inherited disease. A genealogic study in four pedigrees

Arch Ophthalmol. 1987, 105 (5) : 665-671

88) Mimaki M, Ikota A, Sato A, Komaki H, Akanuma J, Nonaka I, Goto Y

A double mutation (g11778a and G12192A) in mitochondrial DNA associated with leber's hereditary optic neuropathy and cardiomyopathy

J Hum Genet. 2003, 48(1):47-50

89) Funalot B, Reynier P, Vighetto A, Ranoux D, Bonnefont JP, Godinot G, Malthiery Y,

Leigh- like encephalopathy complicating leber's hereditary optic neuropathy

Am Neurol. 2002, 52:374-377

90) Howell n, Kubacka I, Xu M, Mc cullough DA

Leber hereditary optic neuropathy: involvement of the mitochondrial ND1 gene and evidence for an intragenic suppressor mutation

Am J Hum Genet. 1991, 48:935-942

91) Carelli V, Ross-cisneros FN , Sadun AA

Optic nerve degeneration and mithochondrial dysfunction :genetic and acquired optic neuropathies

Neuro Chemi Intern. 2001, 40:573-584

92) De vries DD , Went LN ,Bruyn GW, Scholte HR, Hofstra RM

Genetic and biochemical impairment of mitochondrial complex I activity in a family with leber hereditary optic neuropathy and hereditary spastic dystonia

Am J Hum Genet.1996, 58:703-711

93) Johns DR, Newman NJ

Hereditary optic neuropathies

Semin Ophtalmol. 1995, 10(3) : 203-213

94) Nakamura Makoto, and Misao Yamamoto

Variable pattern of visual recovery of Leber's hereditary optic neuropathy

Br J Ophthalmol. 2000, 84: 534 - 535

95) Leo-kottler B, Luberichs J, Besch D et al

Leber's hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic results in a patient with a point mutation at npT11253C in the ND4 gene and spontaneous recovery

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002, 240:758-764

96) Newman Toker DE, Horton JC, Lessel S

Recurrent visual loss in leber hereditary optic neuropathy

Arch Ophthalmol. 2003, 121(2):288-291

97) Mashima Y. Sato EA. Ohde H. Oguchi Y

Macular nerve fibers temporal to fovea may have a greater potential to recover function in patients with Leber's hereditary optic neuropathy

Jpn J Ophthalmol. 2002, 46(6):660-7

98) Mashima Y, Kigasawa K,Wakakura M .OguchiY

Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy ?

J Neuro-Ophthalmol. 2000, 20(3): 166-170

99) Geromel,DARIN N,Chrétien D, Bénit P, DelonlaY P, Rôtig A

Coenzyme Q10 and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases :
rationnelle and comparative benefits

Mol Genet Metab. 2002, 77:21-30

100) Huoponen K, Puomila A, Savontaus ML, Mustonen E, Kronqvist E, Nikoskelainen E Genetic counseling in Leber hereditary optic neuropathy (LHON)

Acta Ophthalmol Scand. 2002, 80(1):38-43