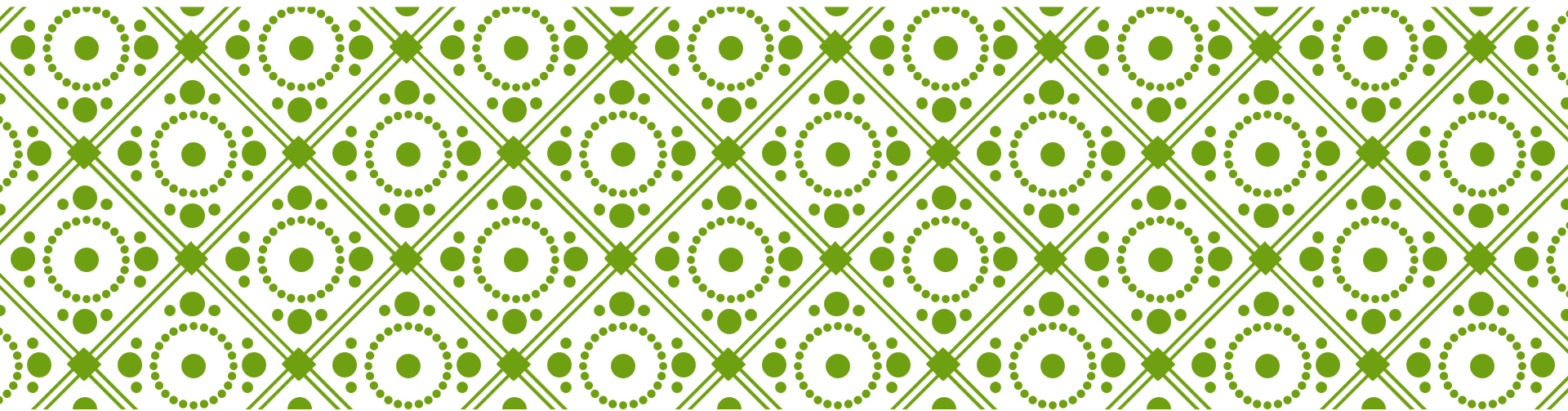


mitlab

itoVasc

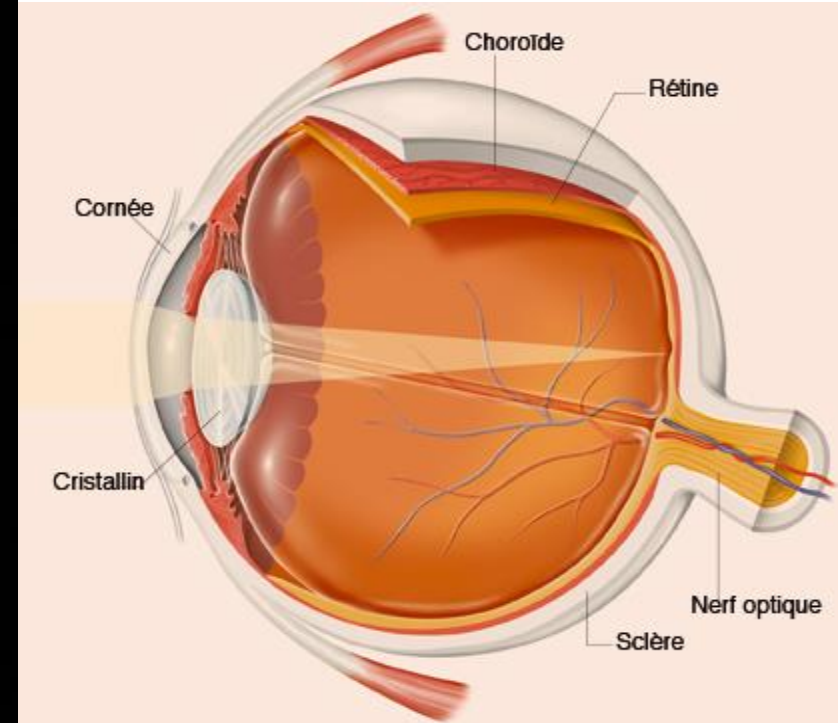
ua
université
angers



CHU
ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

LES NEUROPATHIES OPTIQUES HÉRÉDITAIRES

Dr LERUEZ Stéphanie
Praticien hospitalier
Service
d'ophtalmologie
CHU Angers



CARACTÉRISTIQUES D'UNE NEUROPATHIE OPTIQUE

BAISSE D'ACUITÉ VISUELLE

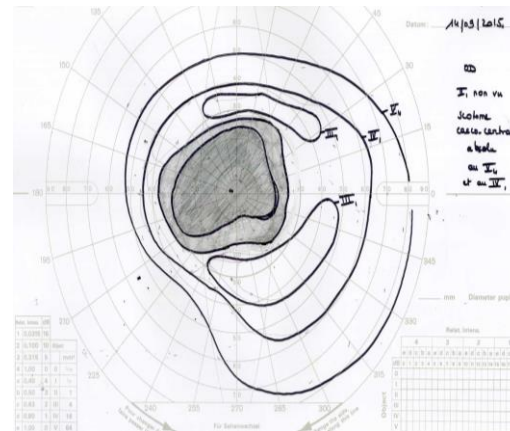
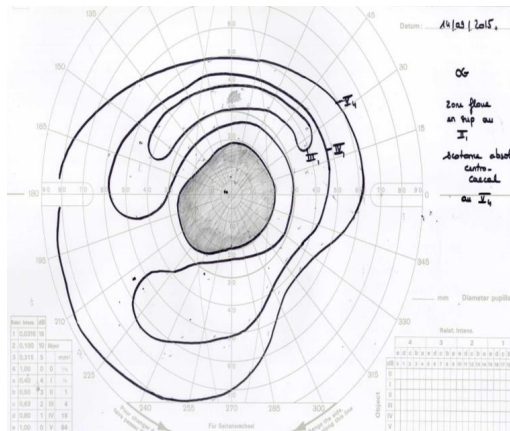
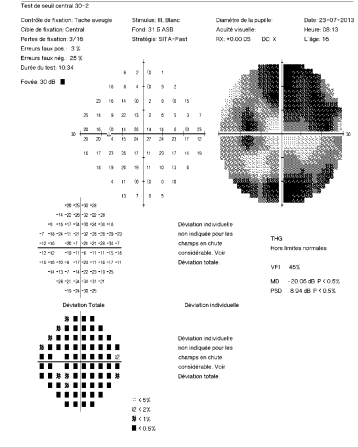
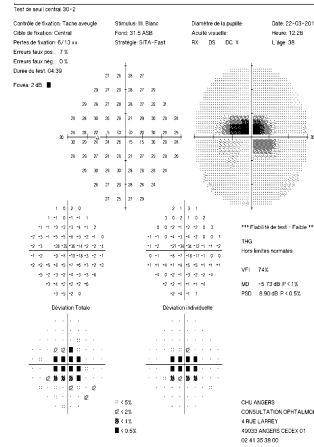
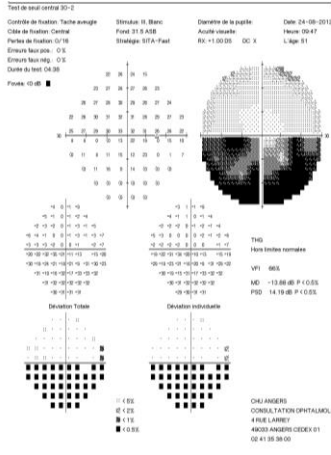
Variable en fonction de la cause

De 10/10^{ème} à une absence de perception lumineuse

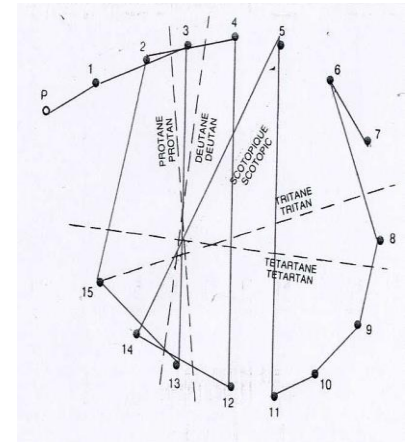
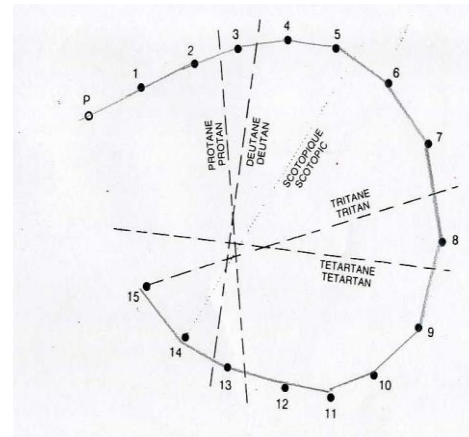
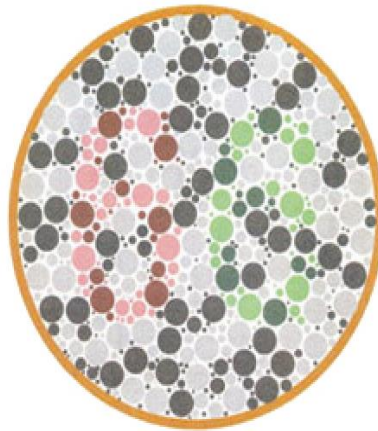
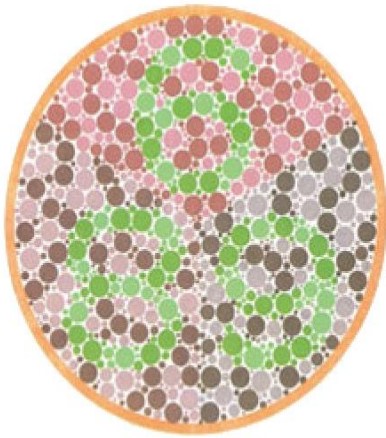
Aigüe ou progressive

Uni ou bilatérale

ATTEINTE DU CHAMP VISUEL



DYSCHROMATOPSIE



DYSCHROMATOPSIE

Dans la neuropathie optique plutôt une anomalie des cônes réceptif au rouge

Normal



Protanopie



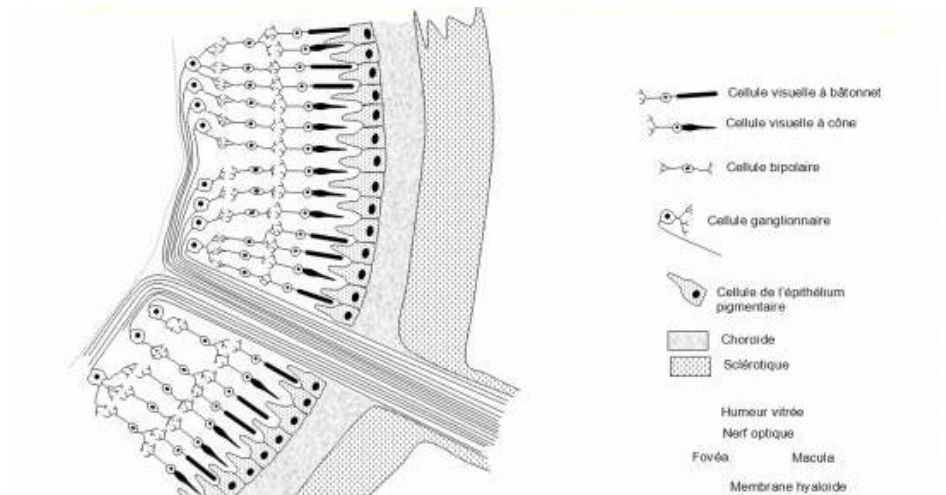
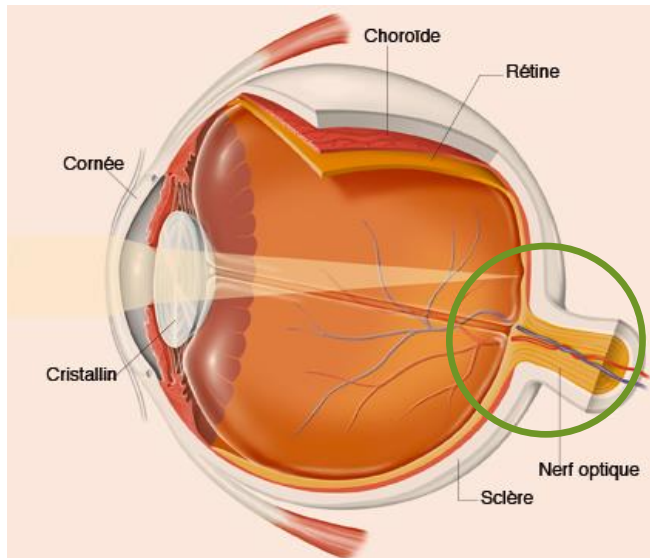
Deutéranopie



Tritanopie

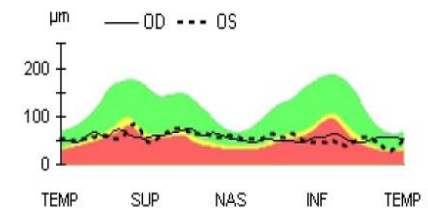
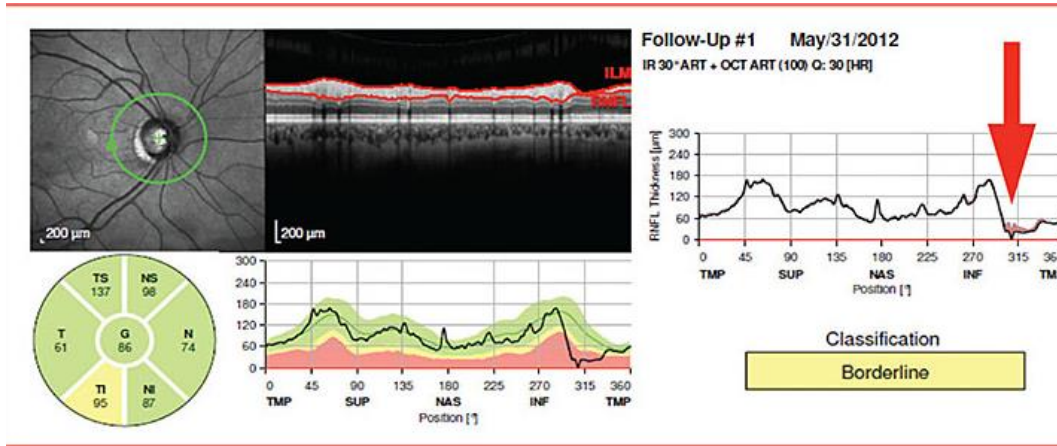


UN PEU D'ANATOMIE...



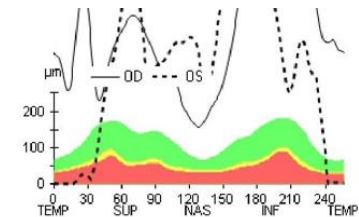
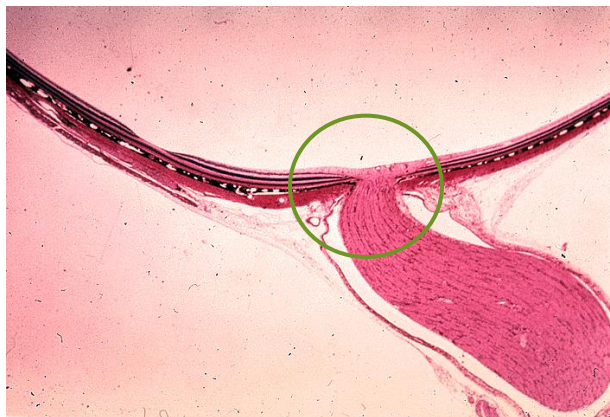
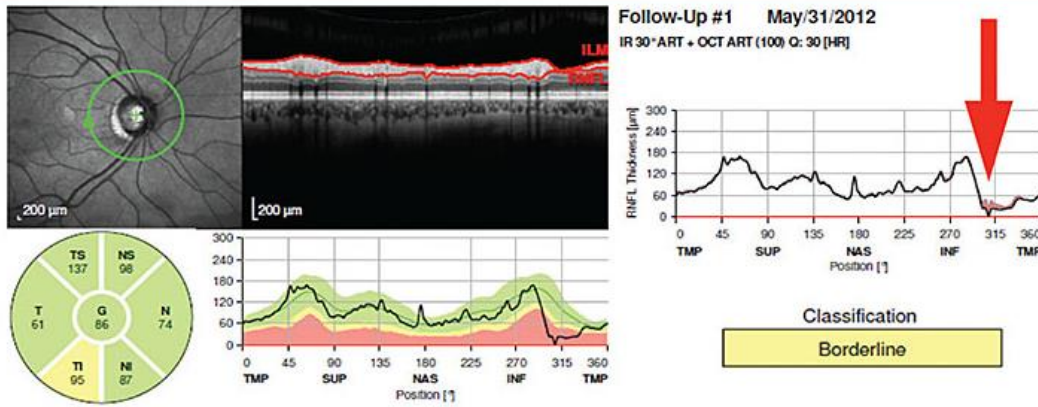
MÉTHODES D'EXPLORATION

OCT RNFL

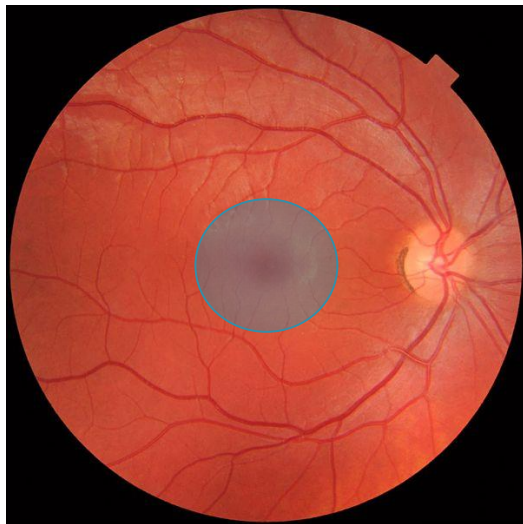
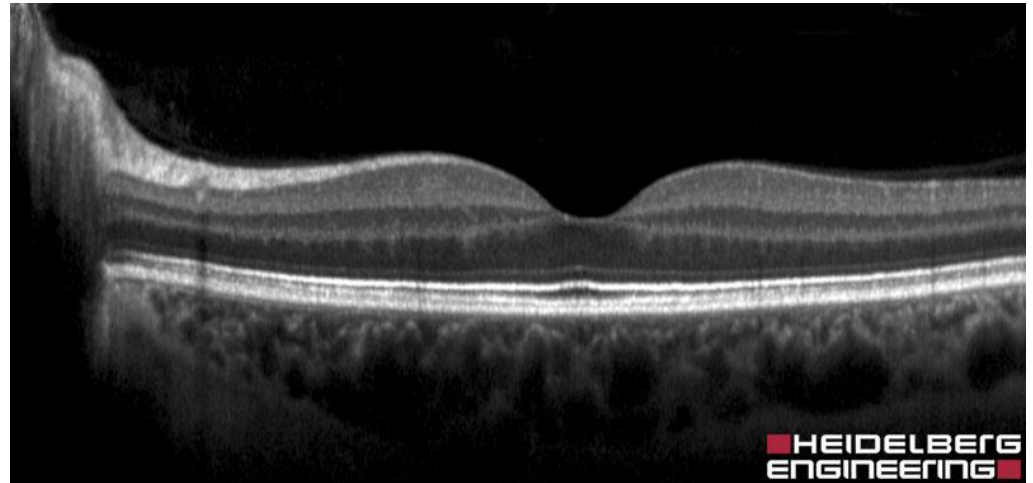
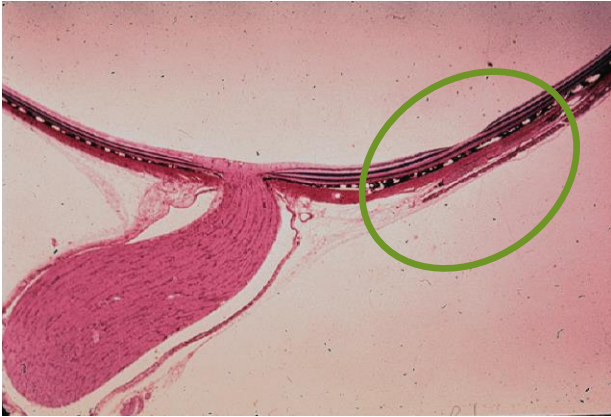


MÉTHODES D'EXPLORATION

OCT RNFL



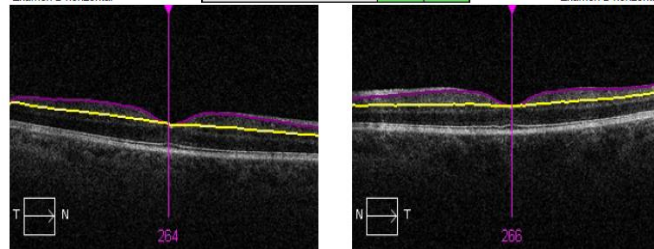
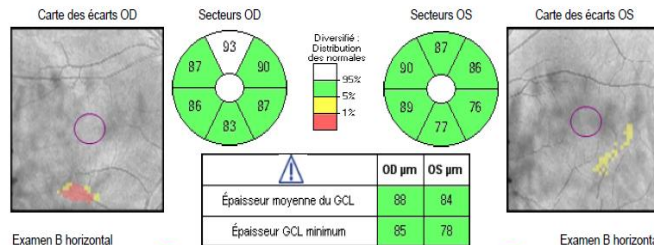
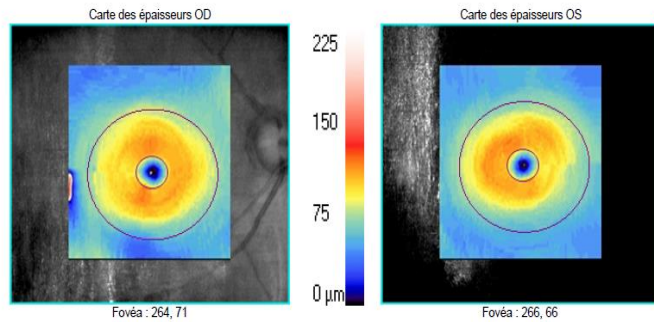
MÉTHODES D'EXPLORATION



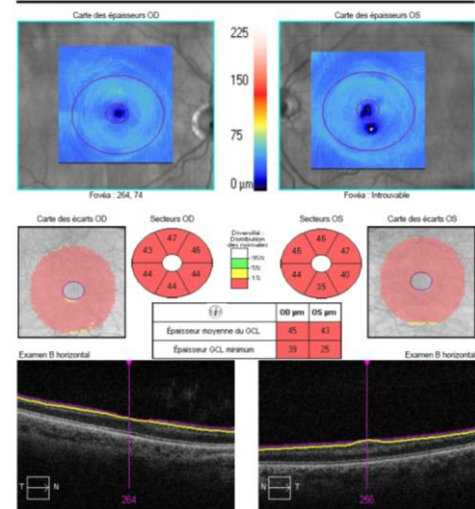
**OCT CELLULES
GANGLIONNAIRES**

MÉTHODES D'EXPLORATION

Analyse des cellules ganglionnaires : Macular Cube 512x128 OD ● OS



Analyse des cellules ganglionnaires : Macular Cube 512x128 OD ● OS



**OCT CELLULES
GANGLIONNAIRES**

SIGNES CLINIQUES ASSOCIÉS... EN FONCTION DE LA CAUSE

- ❖ GLAUCOMATEUSE
- ❖ INFLAMMATOIRE : unilatérale et rapidement progressive, douleur à la mobilisation, bonne réponse à la corticothérapie, fond d'œil normal ou œdème papillaire
- ❖ ISCHEMIQUE : unilatérale, aiguë, déficit altitudinal du champ visuel, œdème papillaire, rechercher une maladie de Horton
- ❖ TOXIQUE : bilatérale, contexte
- ❖ COMPRESSIVE : peut s'associer à d'autres signes cliniques, paralysie oculomotrice, exophtalmie...
- ❖ TRAUMATIQUE : contexte évident
- ❖ HEREDITAIRE : antécédents familiaux (mais pas toujours...), signes extra ophtalmologiques, bilatérale

SIGNES CLINIQUES ASSOCIÉS... EN FONCTION DE LA CAUSE

- ❖ GLAUCOMATEUSE
- ❖ INFLAMMATOIRE : unilatérale et rapidement progressive, douleur à la mobilisation, bonne réponse à la corticothérapie, fond d'œil normal ou œdème papillaire = **NÉVRITE**
- ❖ ISCHEMIQUE : unilatérale, aiguë, déficit altitudinal du champ visuel, œdème papillaire, rechercher une maladie de Horton
- ❖ TOXIQUE : bilatérale, contexte
- ❖ COMPRESSIVE : peut s'associer à d'autres signes cliniques, paralysie oculomotrice, exophtalmie...
- ❖ TRAUMATIQUE : contexte évident
- ❖ HEREDITAIRE : antécédents familiaux (mais pas toujours...), signes extra ophtalmologiques, bilatérale

SIGNES CLINIQUES ASSOCIÉS... EN FONCTION DE LA CAUSE

❖ GLAUCOMATEUSE

❖ INFLAMMATOIRE : unilatérale et rapidement progressive, douleur à la mobilisation, bonne réponse à la corticothérapie, fond d'œil normal ou œdème papillaire = **NÉVRITE**

❖ ISCHEMIQUE : unilatérale, aiguë, déficit altitudinal du champ visuel, œdème papillaire, rechercher une maladie de Horton

❖ TOXIQUE : bilatérale, contexte

❖ COMPRESSIVE : peut s'associer à d'autres signes cliniques, paralysie oculomotrice, exophtalmie...

❖ TRAUMATIQUE : contexte évident

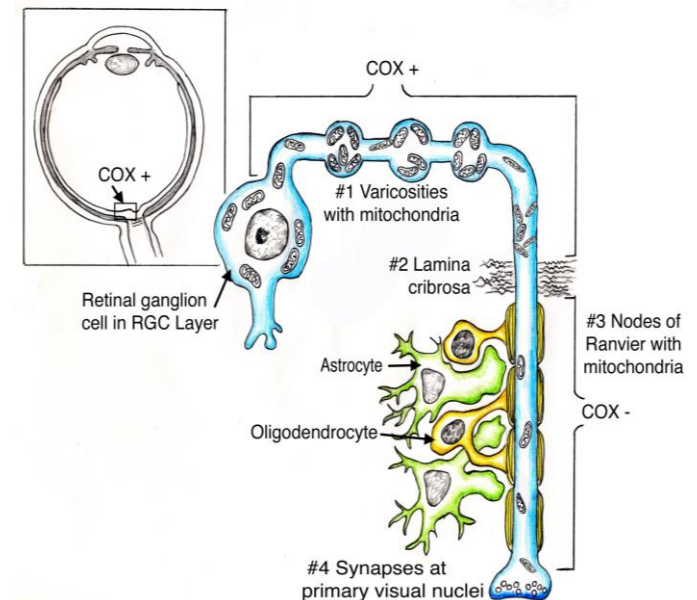
❖ **HEREDITAIRE : antécédents familiaux (mais pas toujours...), signes extra ophtalmologiques, bilatérale**

NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE

Souvent en lien avec une dysfonction mitochondriale

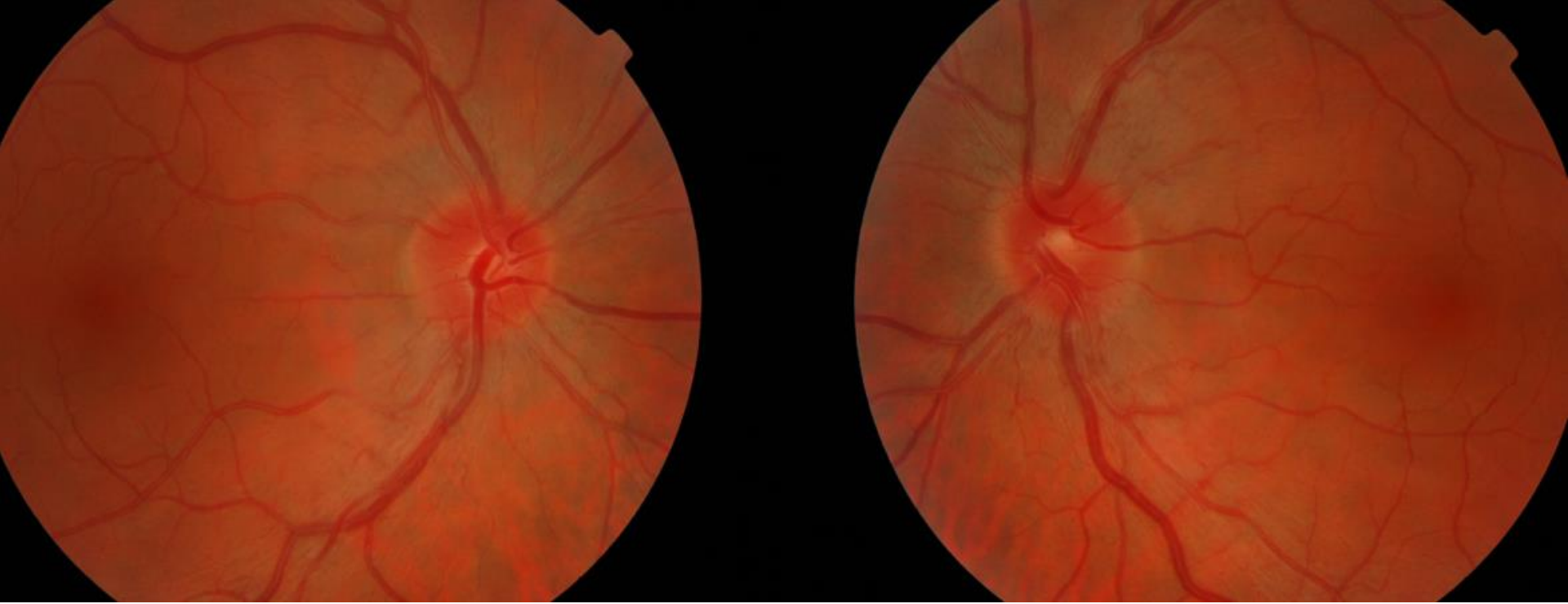
Vulnérabilité et mort sélective des cellules ganglionnaires de la rétine/nerf optique à un dysfonctionnement mitochondrial

Symptôme commun dans les maladies mitochondriales



EN PRATIQUE 4 SITUATIONS CLINIQUES

- ❖ La neuropathie optique est apparemment isolée
- ❖ La neuropathie optique est le symptôme prédominant ou révélateur
- ❖ La neuropathie optique est un symptôme parmi d'autres au cours d'un syndrome neurologique
- ❖ Syndrome neurologique complexe où la recherche d'une neuropathie optique peut orienter



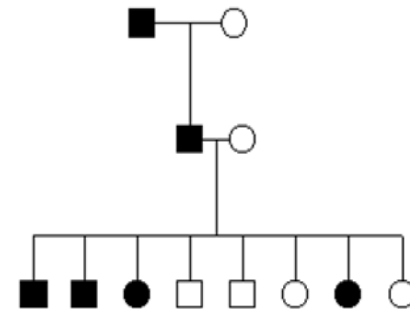
NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE

- L'atrophie optique dominante
- La neuropathie optique héréditaire de Leber

ATROPHIE OPTIQUE DOMINANTE

Maladie de Kjer, 1/10000 à 1/50000

Transmission **autosomique dominante**

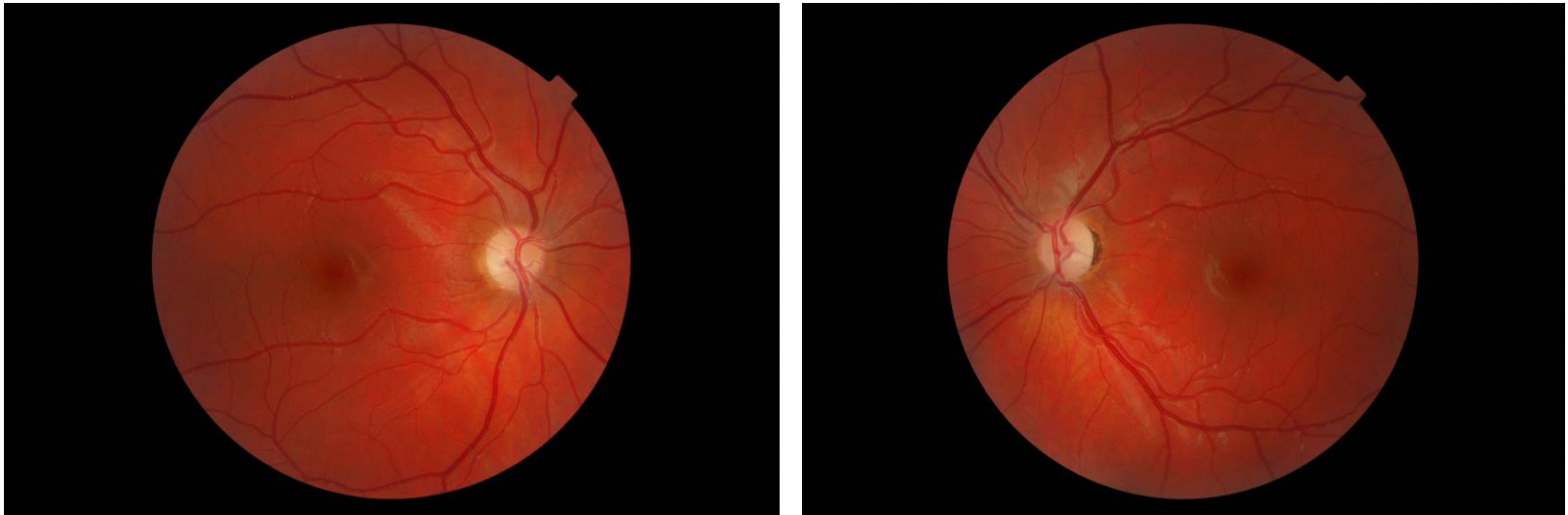


Gène *OPA1* dans 60% des cas, plus rarement *OPA2* à *OPA8* (<1%),

Bras long chromosome 3 (3q28-q29)

Code pour une dynamine/GTPase intervenant dans le maintien et la division des mitochondries

ATROPHIE OPTIQUE DOMINANTE



Débute dans l'enfance (<20 ans), baisse d'acuité visuelle bilatérale progressive

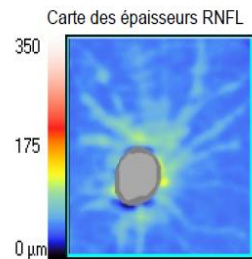
Atrophie optique au fond d'œil

Acuité visuelle très variable, peut même être asymptomatique

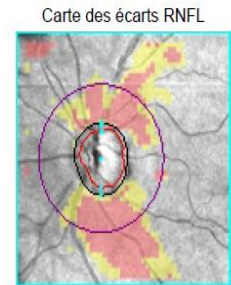
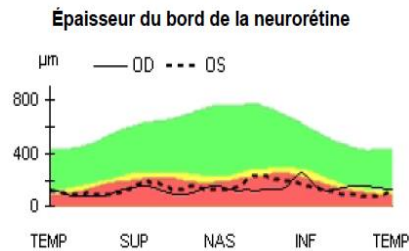
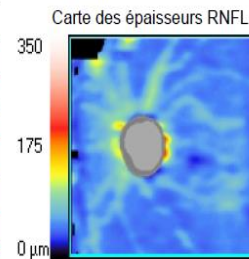
ATROPHIE OPTIQUE DOMINANTE

RNFL et ONH : Optic Disc Cube 200x200

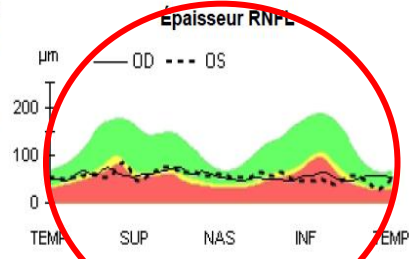
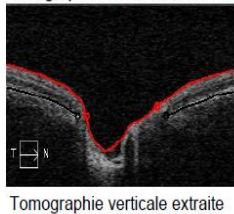
OD ● ● OS



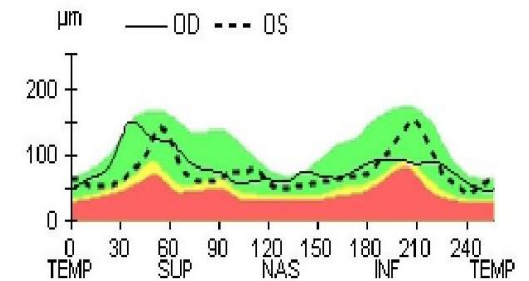
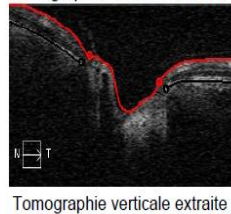
	OD	OS
Épaisseur moyenne RNFL	58 µm	57 µm
Symétrie RNFL	34%	
Aire de l'ANR	0,60 mm ²	0,64 mm ²
Aire du disque	1,91 mm ²	1,99 mm ²
Rapport C/D moyen	0,83	0,81
Rapport C/D vertical	0,78	0,79
Volume de l'excavation	0,495 mm ³	0,468 mm ³



Centre du disque (-0,75,-0,78)mm
Tomographie horizontale extraite



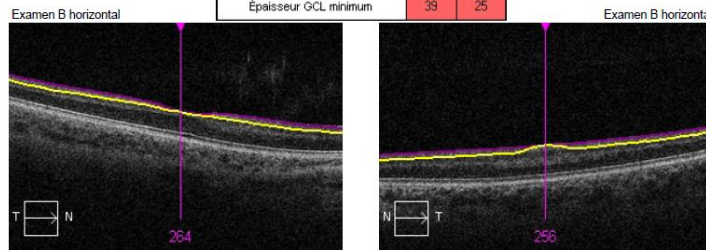
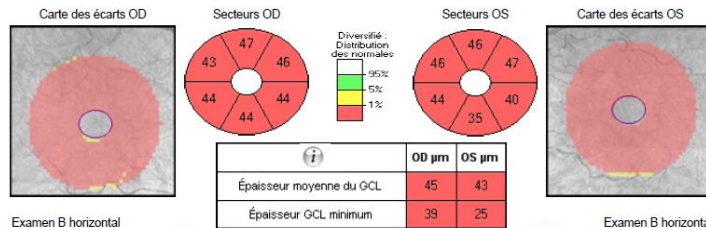
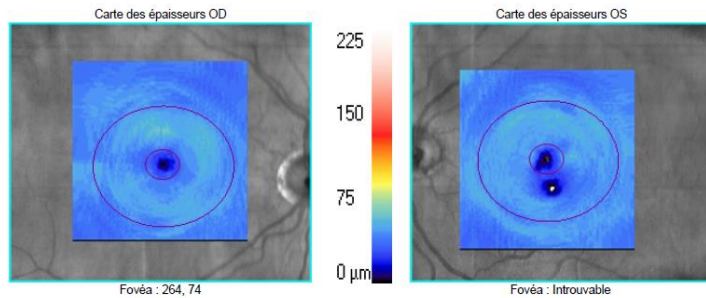
Centre du disque (-0,66,0,06)mm
Tomographie horizontale extraite



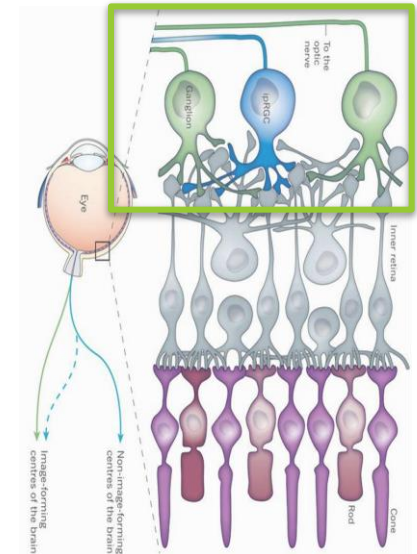
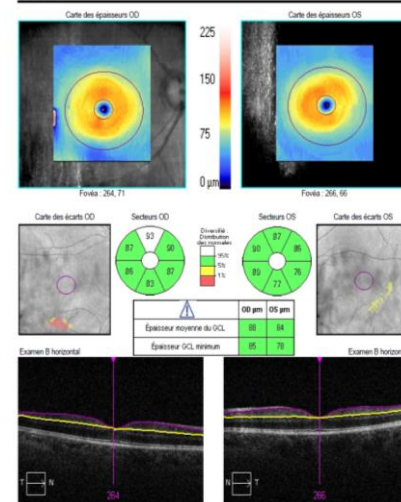
OCT RNFL Normal

ATROPHIE OPTIQUE DOMINANTE

Analyse des cellules ganglionnaires : Macular Cube 512x128 OD ● ● OS

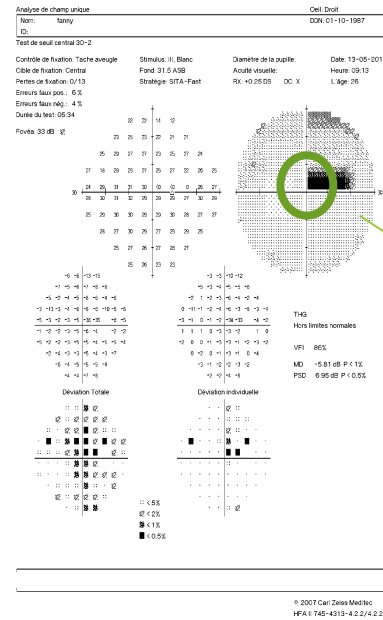
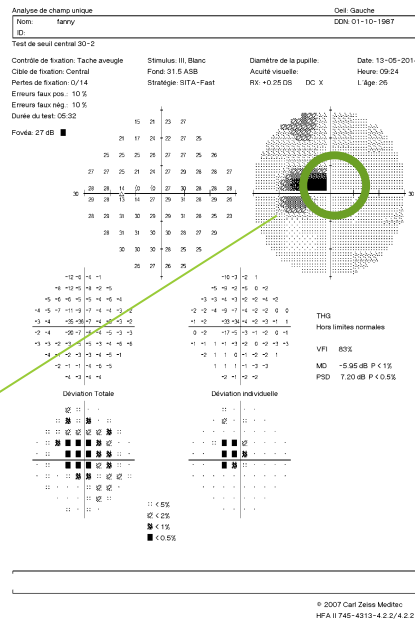


Analyse des cellules ganglionnaires : Macular Cube 512x128 OD ● ● OS



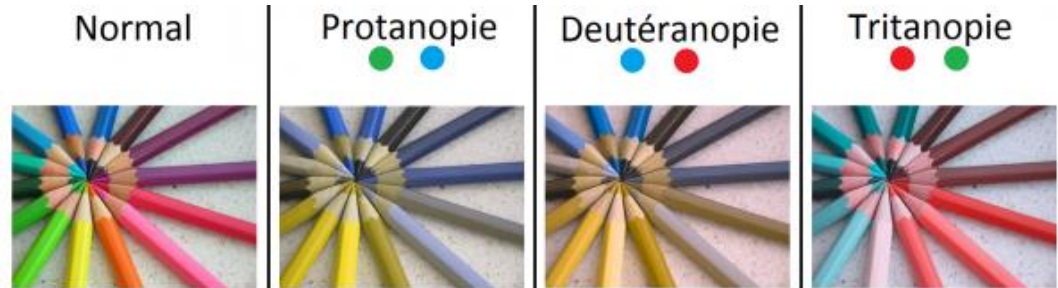
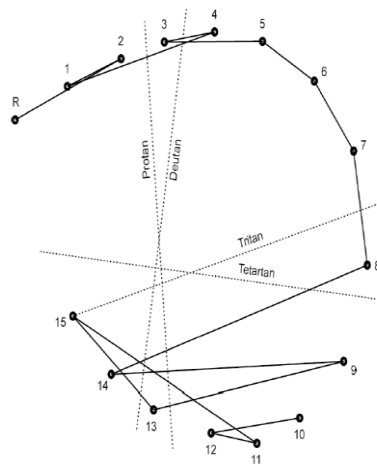
OCT cellules ganglionnaires normal

ATROPHIE OPTIQUE DOMINANTE



Scotome central au champ visuel
Aspect bitemporal assez typique (DD : compression chiasmatique)

ATROPHIE OPTIQUE DOMINANTE



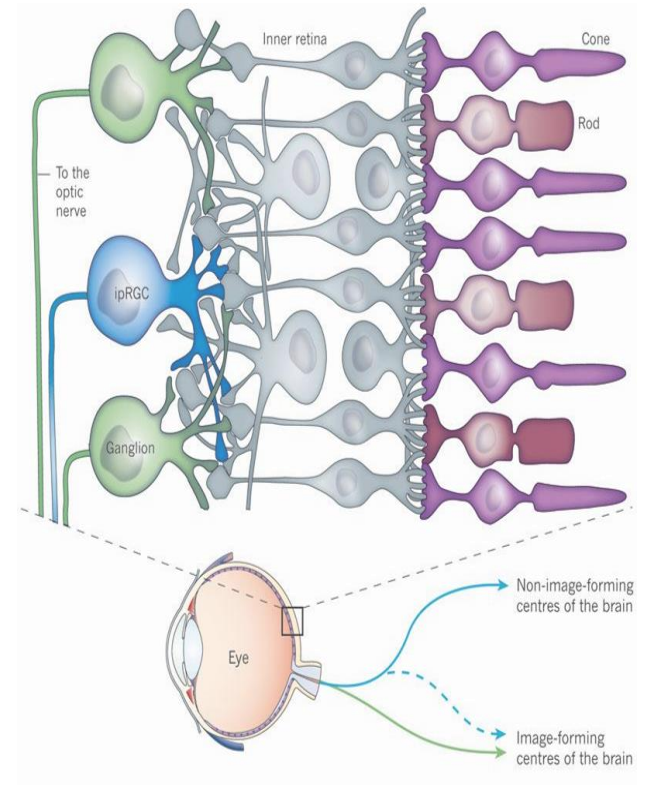
Dyschromatopsie d'axe bleu jaune: tritanopie

ATROPHIE OPTIQUE DOMINANTE

Préservation des cellules à mélanopsine :

RPM

Rythme circadien



NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER

> 5000 personnes en France

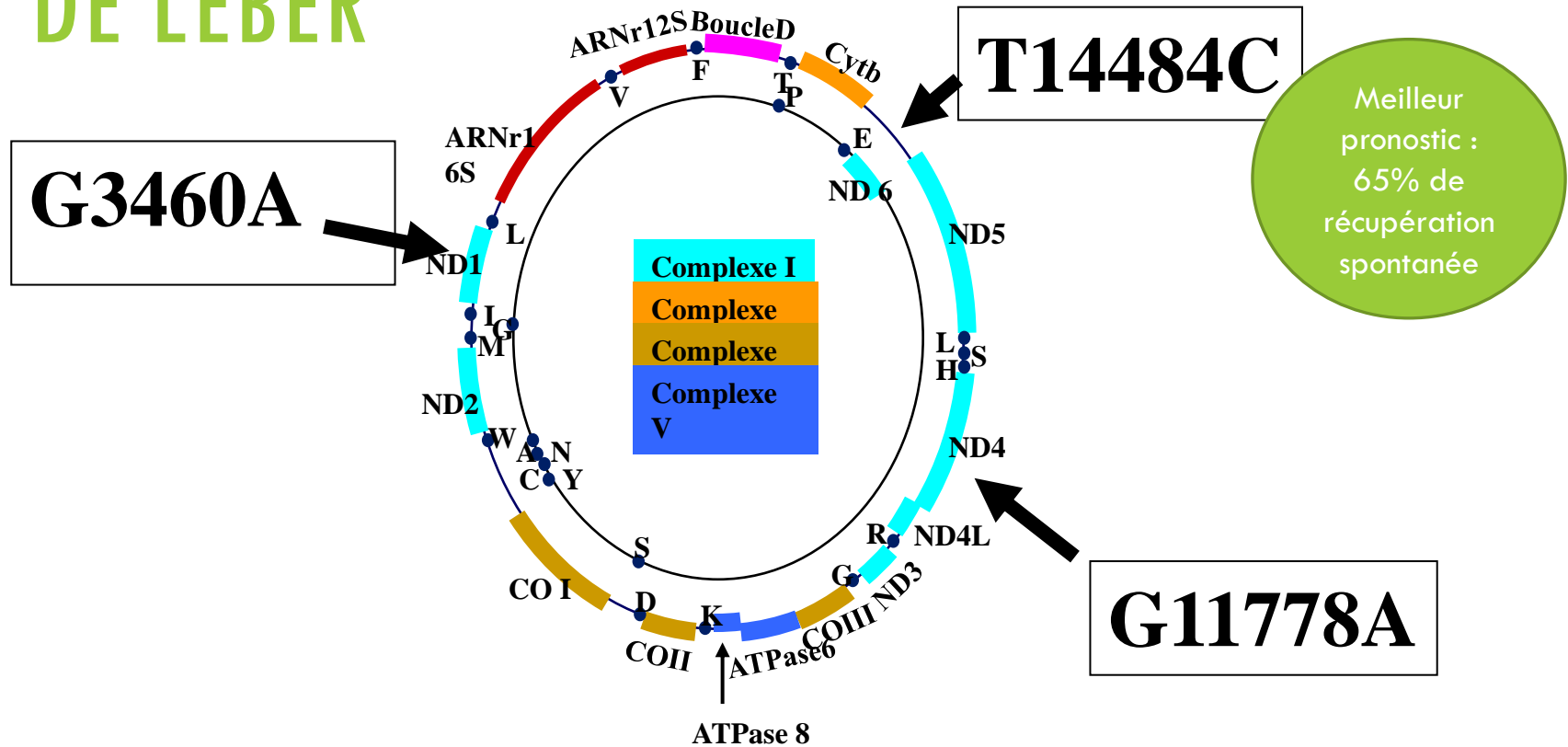
Perte brutale de la vision centrale

Unilatérale puis bilatéralisation dans les quelques semaines

Chez adolescent ou adulte jeune

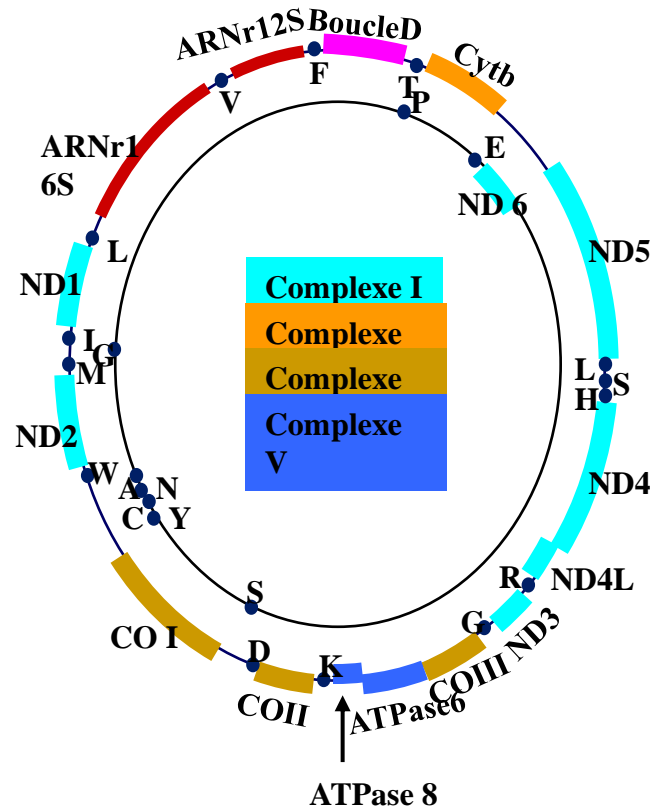
Plus fréquente chez les hommes

NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER



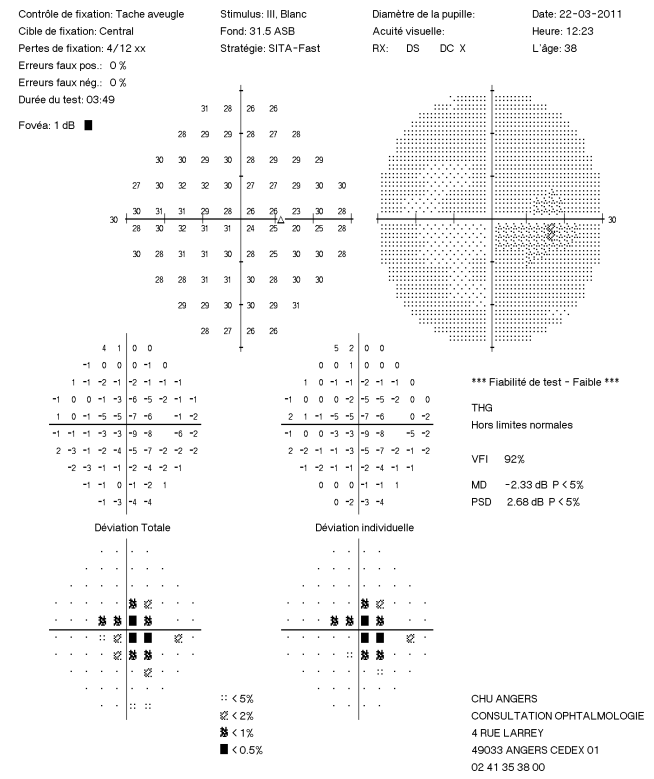
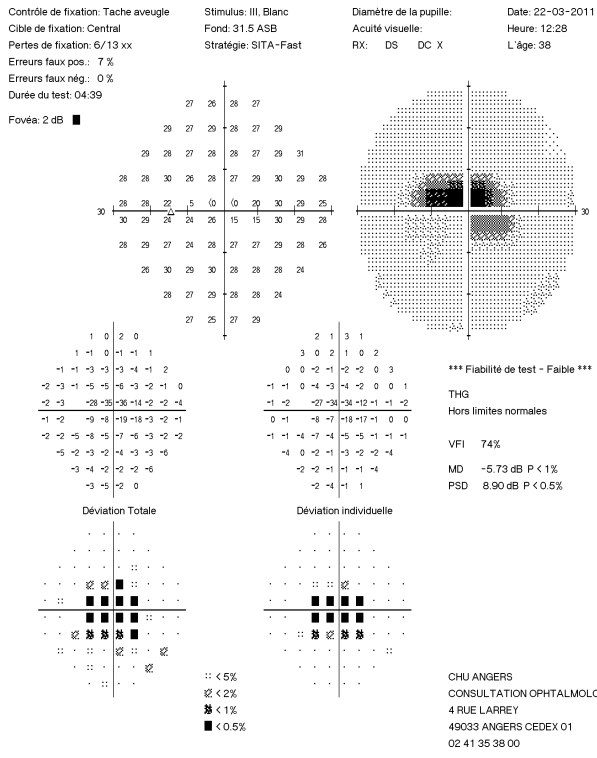
>90% des patients sont porteurs des 3 mutations principales touchant le complexe I : 11778/ND4, 3460/ND1 et 14484/ND6

NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER

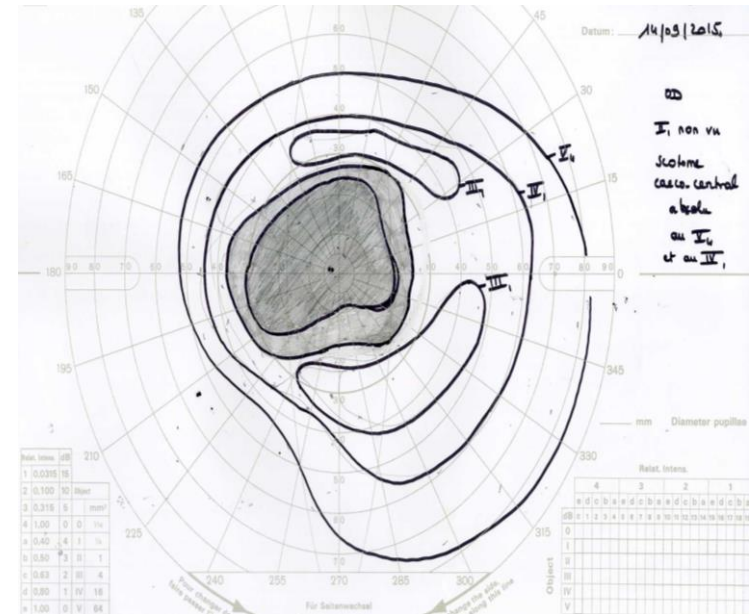
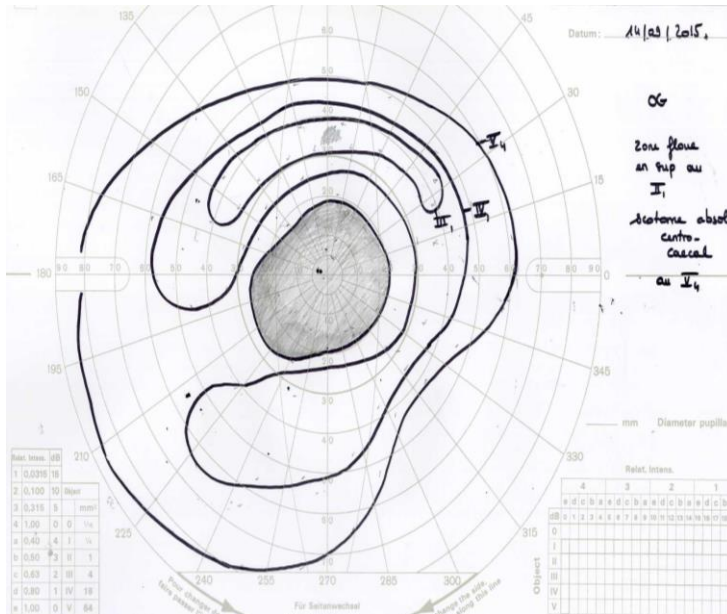


10% des patients sont porteurs de 9 mutations **MT-ND1** (m.3700G>A, m.3733G>A, m.3733G>C, m.4171C>A), **MT-ND4L** (m.10663T>C) and **MT-ND6** (m.14459G>A, m.14495A>G, m.14482C>A, and m.14568C>T)

NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER



NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER

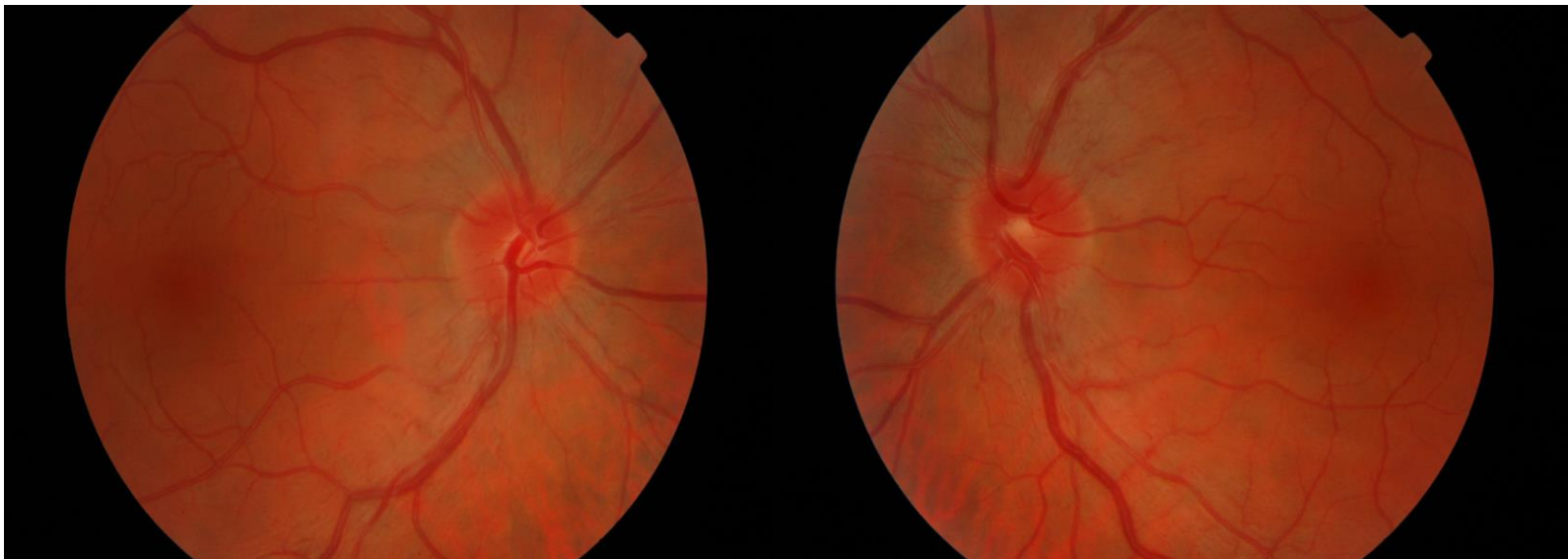
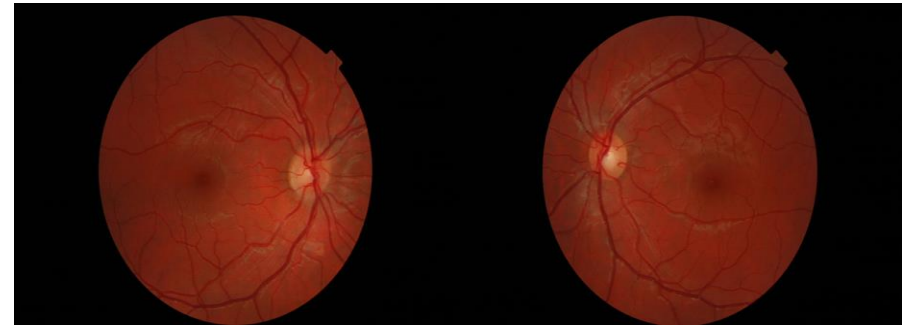


NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER

Faux œdème papillaire

Télangiectasies

Fond d'œil normal

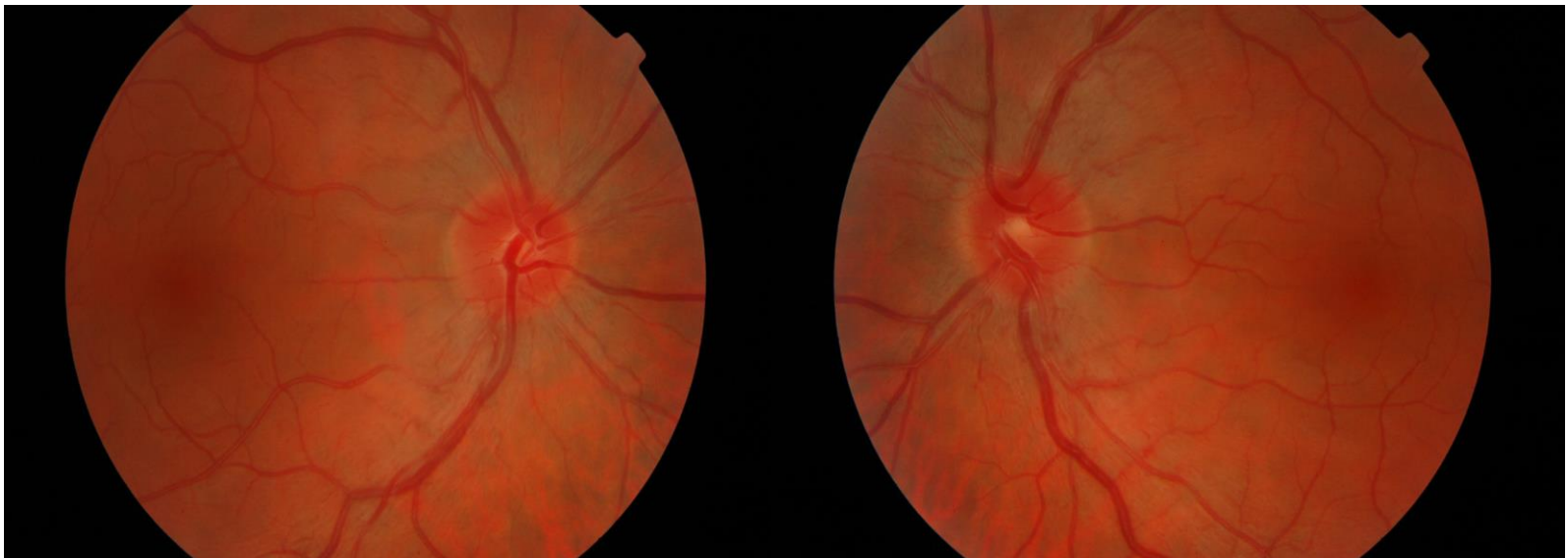
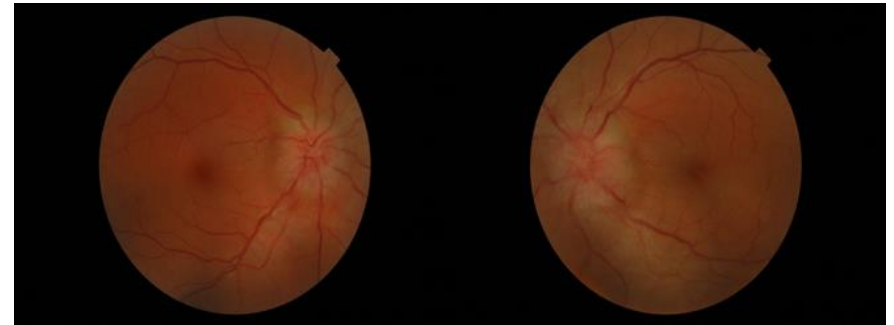


NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER

Faux œdème papillaire

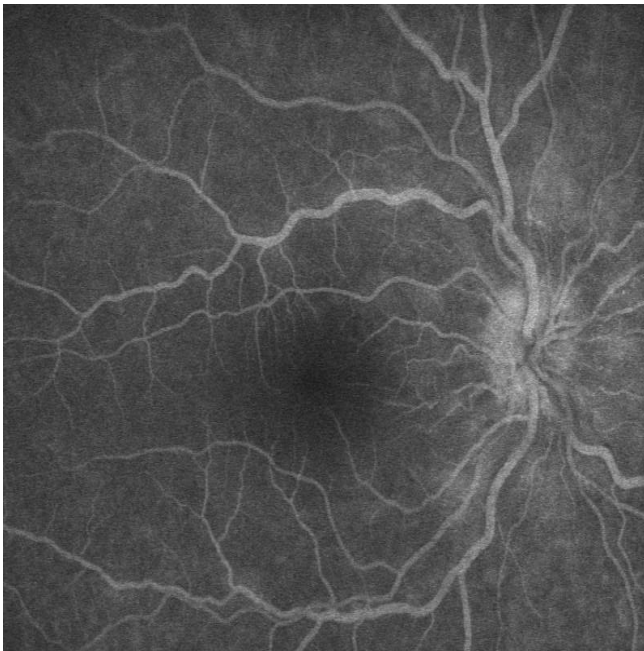
Télangiectasies

Vrai œdème papillaire



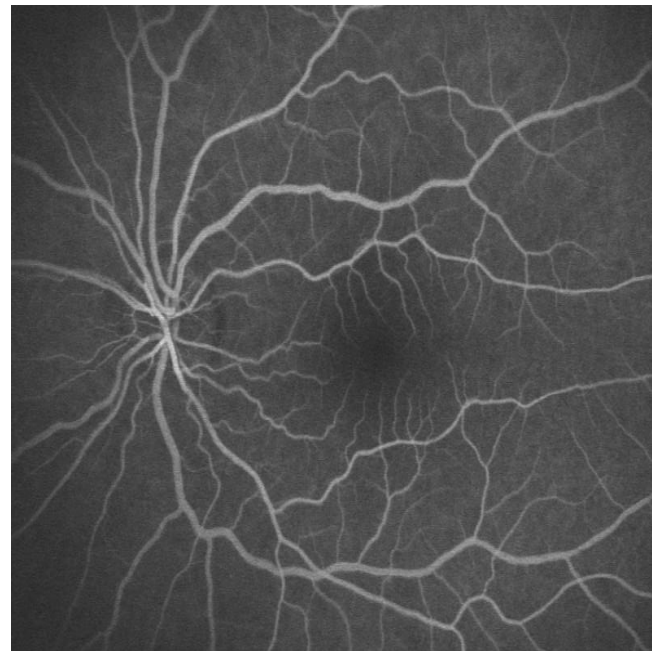
NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER

Angiographie à la fluorescéine : Absence de diffusion



DIFFUSION

VRAI OEDEME PAPILLAIRE



PAS DE DIFFUSION

LEBER

NEUROPATHIE OPTIQUE HEREDITAIRE DE LEBER

QUESTIONS ET CHALLENGES

❖ Sélectivité de l'atteinte du nerf optique ? Forme Leber « Plus »

❖ Prédominance masculine : rôle des œstrogènes, facteurs génétiques additionnels

❖ Pénétrance variable :

50% hommes et 90% femmes asymptomatiques

Type mutations, hétéroplasmie mitochondriale

Facteurs Génétiques additionnels

Facteurs Environnementaux (Prohiber consommation alcool/tabac)

❖ Récupération de l'acuité visuelle : mutation 14484, âge de début

COMPARAISON NOHL/LEBER

	<i>Atrophie optique dominante</i>	<i>Neuropathie optique héréditaire de Leber</i>
<i>Prévalence</i>	1/50000-1/10000	1-9/100000
<i>Mode transmission</i>	Autosomique dominant	Mitochondriale Maternelle
<i>Gène</i>	OPA1	ADN mitochondrial Mutations les plus fréquentes m.1778G>A, m.3460A>G, m.14484T>C
<i>Sexe ratio</i>	H=F	H>>>F (10-20%)
<i>Age de survenue</i>	Première décennie	10-30 ans
<i>Mode de survenue</i>	Progressif	Brutal, Sévère Unilatéral d'abord puis atteinte du deuxième œil dans les semaines/mois qui suivent
<i>Sévérité</i>	AV>1/10	AV<1/10
<i>Dyschromatopsie</i>	Bleu-Jaune	Rouge-Vert
<i>Fond d'œil</i>	Atrophie +/- excavation papillaire	Au début: pseudo-œdème papillaire Puis: atrophie
<i>Atteintes associées</i>	environ 20% des cas: surdité, ophthalmoplégie, ptosis, neuropathie périphérie, ataxie	Leber « plus » : neuropathie périphérique, myopathie, atteinte cardiaque, atteinte similaire à la SEP



LA NEUROPATHIE OPTIQUE EST LE SYMPTÔME PRÉDOMINANT OU RÉVÉLATEUR

- Atrophie optique dominante « PLUS »
- Leber « PLUS »
- Syndrome de Wolfram

ATROPHIE OPTIQUE DOMINANTE + SURDITÉ, (DOAD) (2005)

OPA1 R445H Mutation in Optic Atrophy Associated with Sensorineural Deafness

Patrizia Amati-Bonneau, MD,¹ Agnès Guichet, MD,²
Aurélien Olichon, PhD,³ Arnaud Chevrollier, PhD,¹
Frédérique Viala, MD,⁴ Stéphanie Miot, MSc,¹
Carmen Ayuso, MD,⁵ Sylvie Odent, MD, PhD,⁶
Catherine Arrouet, MD,⁷ Christophe Verny, MD,⁸
Marie-Noelle Calmels, MD,⁴ Gilles Simard, MD, PhD,¹
Pascale Belenguer, PhD,³ Jing Wang, MD, PhD,⁹
Jean-Luc Puel, PhD,⁹ Christian Hamel, MD, PhD,⁹
Yves Malthiery, MD, PhD,¹
Dominique Bonneau, MD, PhD,^{1,2} Guy Lenaers, PhD,⁹
and Pascal Reynier, MD, PhD¹

The heterozygous R445H mutation in OPA1 was found in five patients with optic atrophy and deafness. Audiometry suggested that the sensorineural deafness resulted from auditory neuropathy. Skin fibroblasts showed hyperfragmentation of the mitochondrial network, decreased mitochondrial membrane potential, and adenosine triphosphate synthesis defect. In addition, OPA1 was found to be widely expressed in the sensory and neural cochlear cells of the guinea pig. Thus, optic atrophy and deafness may be related to energy defects due to a fragmented mitochondrial network.

Ann Neurol 2005;58:958–963

doi:10.1093/brain/aws340

Brain 2013; 136; 1–6 | e236

BRAIN

A JOURNAL OF NEUROLOGY

LETTER TO THE EDITOR

Sensorineural hearing loss in OPA1-linked disorders

Stéphanie Leruez,¹ Dan Milea,^{1,2,3,4,5} Sabine Defoort-Dhellemmes,⁶ Estelle Colin,^{4,7}
Martine Crochet,⁶ Vincent Procaccio,^{2,3,4,7} Marc Ferré,^{2,3,4,7} Julie Lamblin,⁸ Valérie Drouin,⁹
Catherine Vincent-Delorme,¹⁰ Guy Lenaers,¹¹ Christian Hamel,¹¹ Catherine Blanchet,¹²
Gitte Juul,^{5,12} Michael Larsen,^{5,12} Christophe Verny,^{2,3,4,14} Pascal Reynier,^{2,3,4,7}
Patrizia Amati-Bonneau^{2,3,4,7} and Dominique Bonneau^{2,3,4,7}

**6,4% des patients
OPA1 (21/327)**

- Moyenne d'âge au diagnostic: 13,8 (range: 2-30)
- Surdit  progressive
- Mod r e   sévère (cophose)
- Surdit  en premier : 54%
- Surdit  neurosensorielle

ATROPHIE OPTIQUE DOMINANTE PLUS (2008)

doi:10.1093/brain/awm272

Brain (2008), 131, 529–531 doi:10.1093/brain/awm298

Brain (2008), 131, 338–351

Mutation of *OPA1* causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance

Gavin Hudson,¹ Patrizia Amati-Bonneau,² Emma L. Blakely,¹ Joanna D. Stewart,¹ Langping He,¹ Andrew M. Schaefer,¹ Philip G. Griffiths,³ Kati Ahlqvist,⁴ Anu Suomalainen,⁴ Pascal Reynier,² Robert McFarland,¹ Douglass M. Turnbull,¹⁵ Patrick F. Chinnery¹⁵ and Robert W. Taylor¹⁵

OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes

Patrizia Amati-Bonneau,^{1,2,*} Maria Lucia Valentino,^{3,*} Pascal Reynier,^{1,2} Maria Esther Gallardo,⁴ Belén Bornstein,⁴ Anne Boissière,⁵ Yolanda Campos,⁶ Henry Rivera,⁶ Jesús González de la Aleja,⁶ Rosanna Carroccia,³ Luisa Iommarini,³ Pierre Labauge,⁷ Dominique Figarella-Branger,⁸ Pascale Marcorelles,⁹ Alain Furby,¹⁰ Katell Beauvais,¹⁰ Franck Letournel,¹¹ Rocco Liguori,³ Chiara La Morgia,³ Pasquale Montagna,³ Maria Liguori,¹² Claudia Zanna,¹³ Michela Rugolo,¹³ Andrea Cossarizza,¹⁴ Bernd Wissinger,¹⁵ Christophe Verny,¹⁶ Robert Schwarzenbacher,¹⁷ Miguel Ángel Martín,⁶ Joaquín Arenas,⁶ Carmen Ayuso,¹⁸ Rafael Garesse,⁴ Guy Lenaers,⁵ Dominique Bonneau¹² and Valerio Carelli³



Multi-system neurological disease is common in patients with *OPA1* mutations

P. Yu-Wai-Man,^{1,2} P.G. Griffiths,^{1,2} G.S. Gorman,¹ C.M. Lourenco,³ A.F. Wright,⁴ M. Auer-Grumbach,⁵ A. Toscano,⁶ O. Musumeci,⁶ M.L. Valentino,⁷ L. Caporali,⁷ C. Lamperti,⁸ C.M. Tallaksen,⁹ P. Duffey,¹⁰ J. Miller,¹¹ R.G. Whittaker,¹ M.R. Baker,^{11,12} M.J. Jackson,¹¹ M.P. Clarke,² B. Dhillon,¹³ B. Czermin,¹⁴ J.D. Stewart,¹ G. Hudson,¹ P. Reynier,^{15,16} D. Bonneau,^{15,16} W. Marques Jr,³ G. Lenaers,¹⁷ R. McFarland,¹ R.W. Taylor,¹ D.M. Turnbull,¹ M. Votruba,^{18,19} M. Zeviani,⁸ V. Carelli,⁷ L.A. Bindoff,^{20,21} R. Horvath,^{1,22} P. Amati-Bonneau^{15,16} and P.F. Chinnery^{1,23}

~20% des patients *OPA1*+

Atrophie optique
 +Surdité
 +Ataxie
 +Myopathie
 +Neuropathie périphérique
 +Ophthalmoplégie progressive externe (CPEO)

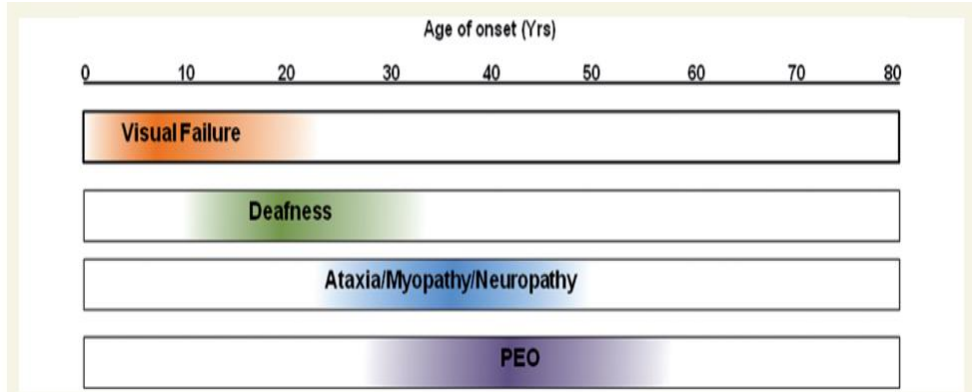


Figure 7 Evolution of the major clinical features observed in DOA+ syndromes.

AOD « PLUS » NÉONATAL = SYNDROME DE BEHR (2014)

doi:10.1093/brain/awq306

Brain 2011; 134; 1-2 | e169

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

LETTER TO THE EDITOR

Heterozygous OPA1 mutations in Behr syndrome

Cecilia Marelli,^{1,2,3,4} Patrizia Amati-Bonneau,⁵ Pascal Reynier,⁵ Valérie Layet,⁶ Antoine Layet,⁷ Giovanni Stevanin,^{1,2,3,4} Etienne Brissaud,⁸ Dominique Bonneau,⁵ Alexandra Durr^{1,2,3,4} and Alexis Brice^{1,2,3,4}

Molecular Genetics and Metabolism 103 (2011) 383-387



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme



Early-onset severe neuromuscular phenotype associated with compound heterozygosity for OPA1 mutations

Christian P. Schaaf^a, Maria Blazo^b, Richard Alan Lewis^{a,c}, Ross E. Tonini^d, Hidehiro Takei^e, Jing Wang^a, Lee-Jun Wong^a, Fernando Scaglia^{a,*}

doi:10.1093/brain/awu184

Brain 2014; Page 1 of 4 | e1

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

LETTER TO THE EDITOR

Early-onset Behr syndrome due to compound heterozygous mutations in OPA1

Dominique Bonneau,¹ Estelle Colin,¹ Florine Oca,¹ Marc Ferré,¹ Arnaud Chevrollier,¹ Naïg Guéguen,¹ Valérie Desquiret-Dumas,¹ Sylvie N'Guyen,² Magalie Barth,¹ Xavier Zanlonghi,³ Marlène Rio,⁴ Isabelle Desguerre,⁵ Christine Barnerias,⁵ Marta Momtchilova,⁶ Diana Rodriguez,⁷ Abdelhamid Slama,⁸ Guy Lenaers,⁹ Vincent Procaccio,¹ Patrizia Amati-Bonneau¹ and Pascal Reynier¹

Syndrome de Behr:

Atrophie optique précoce
avec nystagmus

Ataxie cerebelleuse

Signes pyramidaux

Neuropathie périphérique

Retard de développement

Plusieurs mode transmission

LEBER « PLUS »

Possible atteintes **extra ophtalmologiques**:

- neuropathie périphérique
- myopathie
- atteinte cardiaque (trouble conduction)
- SEP-like phénotype

SYNDROME DE WOLFRAM = DIDMOAD

Diabète sucré

Atrophie optique

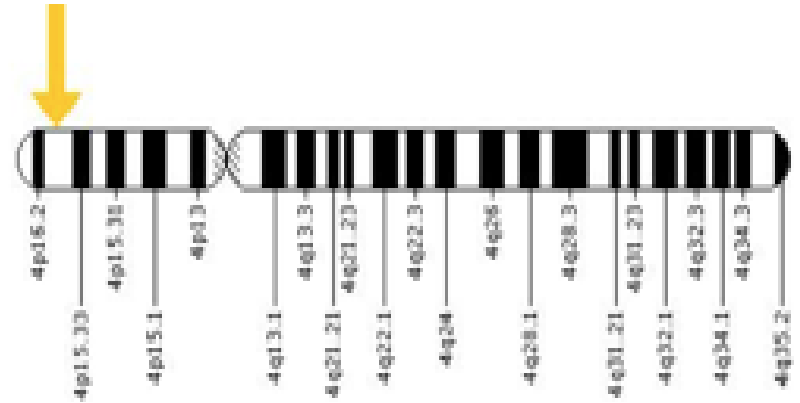
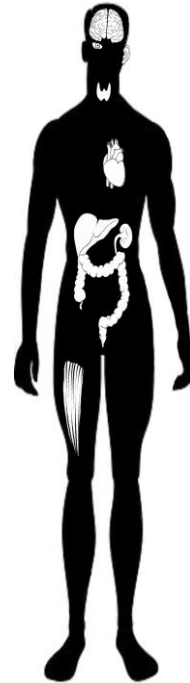
Surdit 

Diabète insipide

Neuropathie périphérique

Anomalies du tractus urinaire

Anomalies psychiatriques

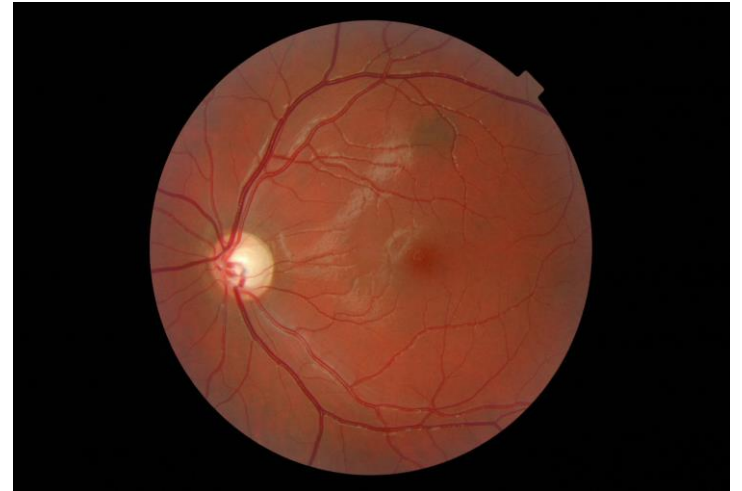


WFS1

Code pour Wolframine
Transmission autosomique r cessive: Syndrome de Wolfram

Transmission autosomique dominante: Wolfram like

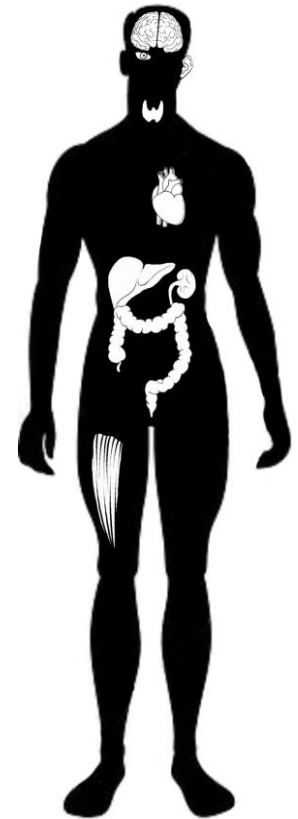
SYNDROME DE WOLFRAM = DIDMOAD



Neuropathie optique bilatérale excavée

Cataracte

Rétinopathie diabétique (moins fréquente que dans le diabète de type 1)



LA NEUROPATHIE OPTIQUE EST UN SYMPTÔME PARMI D'AUTRES AU COURS D'UN SYNDROME MITOCHONDRIAL CLASSIQUE

- Ataxie de Friedreich
- Maladie de Charcot Marie Tooth
- Paraplégie spastique héréditaire
- Ataxie spino-cerebelleuse

ATAXIE DE FRIEDREICH

Ataxie progressive

Dysarthrie

Aréflexie

Trouble de la sensibilité profonde

Scoliose

Cardiomyopathie

Diabète

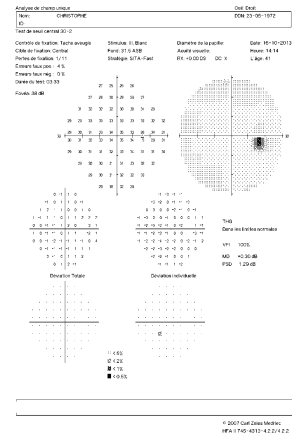
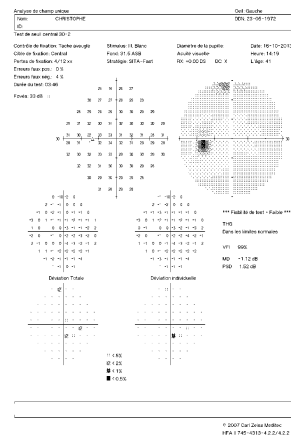
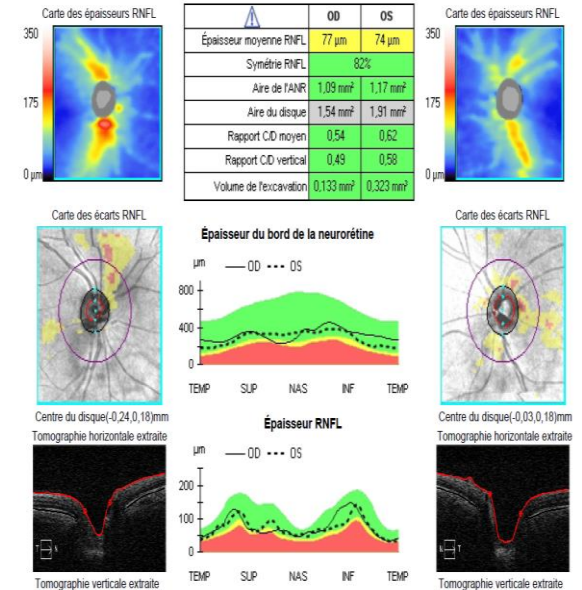
ATAXIE DE FRIEDREICH

Neuropathie optique

Chez 100% des patients

5/26 symptomatiques

2/26 avec baisse d'acuité sévère et brutale



CHARCOT MARIE TOOTH

Faiblesse musculaire

Atrophie musculaire

Neuropathie sensitive

Pieds creux

**Neuropathie sensitivo
motrice héréditaire type VI**

Mutation MFN2 (1 p36.2)

60% de neuropathie optique

Baisse visuelle bilatérale, sub
aigüe, sévère

> 10 ans après le début de
la neuropathie périphérique

Récupération spontanée chez
quelques patients (LHON)

AUTRES SYNDROMES CLINIQUES

Ataxie spino-cerebelleuse

Neuropathie optique dans la SCA1 et SCA3

Paraplégie spastique héréditaire

Gène *SPG7*: autosomique récessive et atteinte constante du nerf optique

MERRF

MELAS

.....

SYNDROME NEUROLOGIQUE COMPLEXE

Exemple devant une ataxie sans cause évidente

Penser à demander un examen ophtalmologique complet avec au moins:

- acuité visuelle et fond d'oeil
- OCT du nerf optique et de la macula

La présence d'une neuropathie optique peut évoquer une origine mitochondriale

LES ATTEINTES TOXIQUES DU NERF OPTIQUE



Neuropathie optique alcoolo tabagique:
si malgré le sevrage il existe une
aggravation.....

Penser à une neuropathies héréditaire

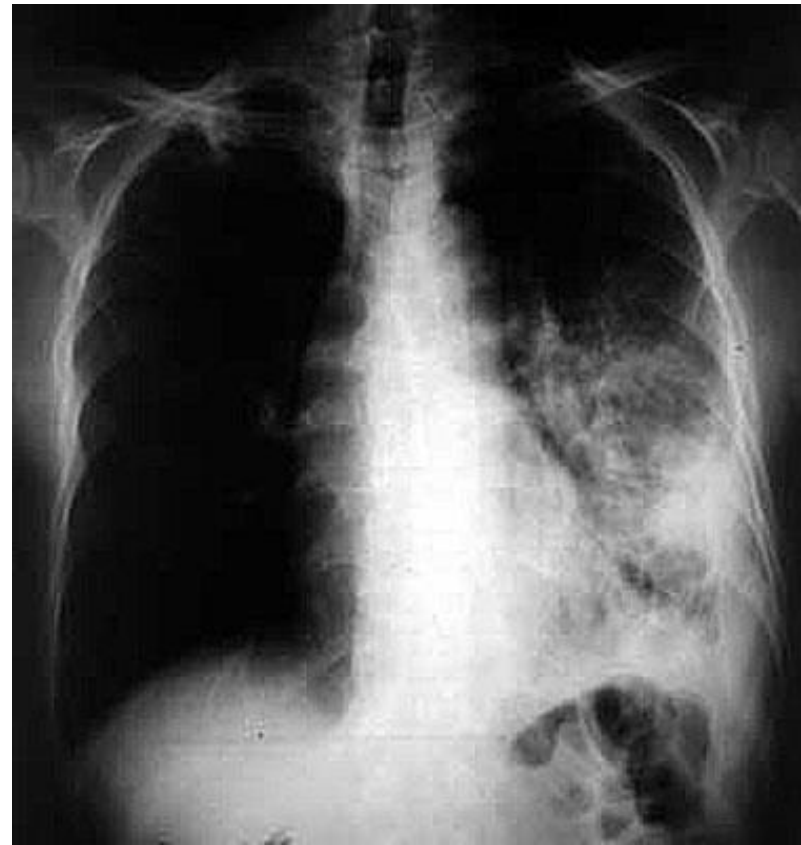


NEUROPATHIES OPTIQUES TOXIQUES

Ethambutol

Atrophie optique Dominante

Leber





AUTRES MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

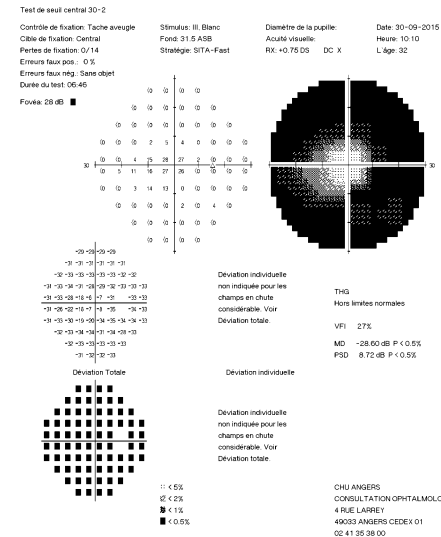
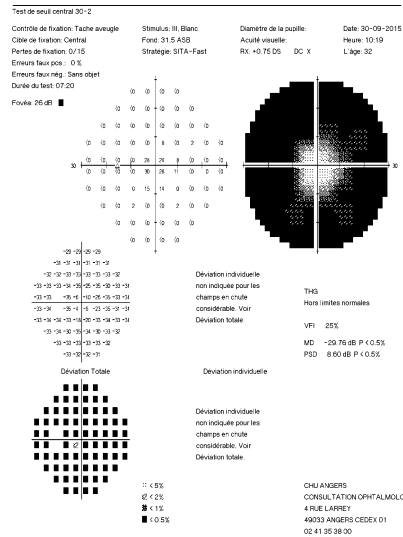
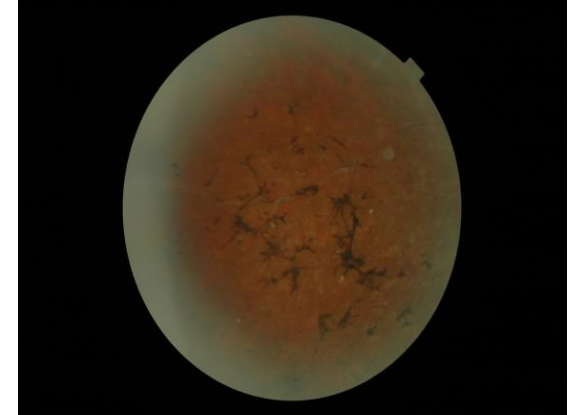
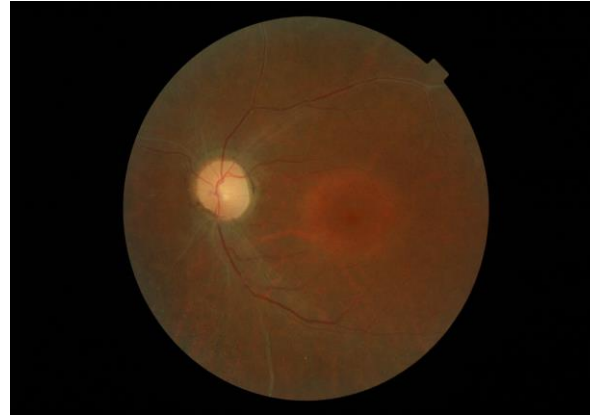
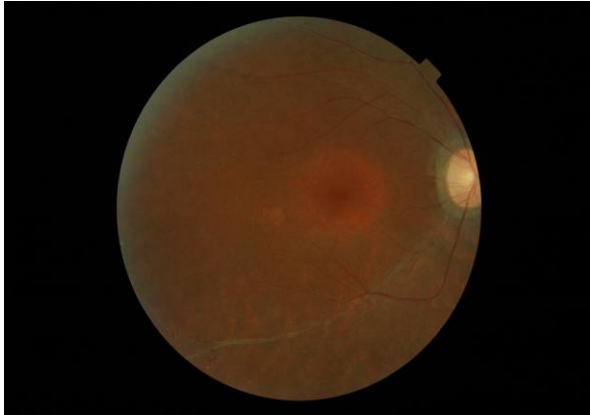
- Ophthalmoplégie progressive extrinsèque
- Rétinopathie pigmentaire
- Atteinte rétrochiasmatique
- Maculopathie

OPHTALMOPLÉGIE PROGRESSIVE EXTERNE

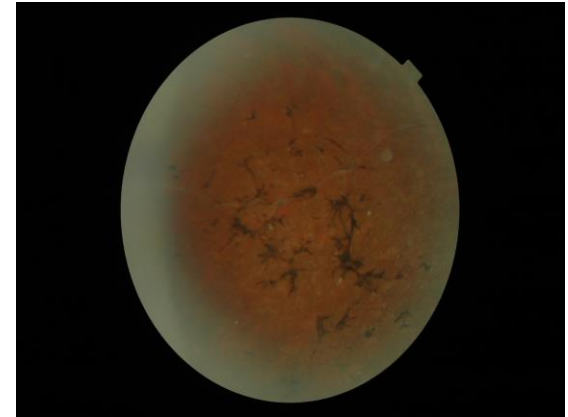
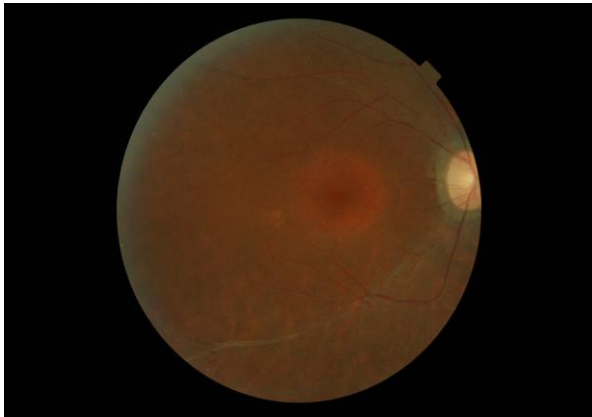


D'après *Strabisme*, rapport SFO 2013, chapitre Myopathie, F Audren

RÉTINOPATHIE PIGMENTAIRE



RÉTINOPATHIE PIGMENTAIRE



Commune dans de nombreuses affections mitochondriales :
Syndrome de Kearns-Sayre (myopathie + RP + OPE +/-
cardiopathie, ataxie)

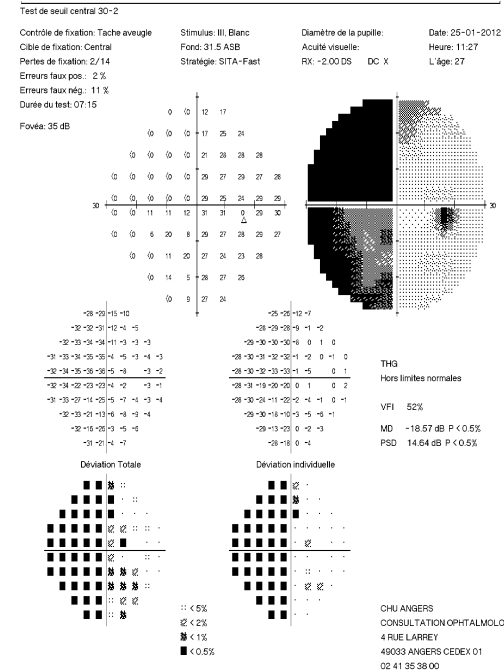
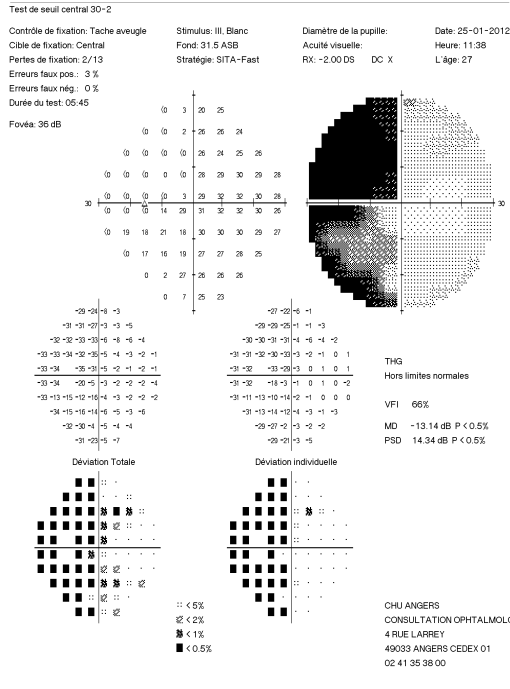
MELAS

MERRF

Neurogenic muscle weakness ataxia and retinitis pigmentosa (NARP)

Syndrome de Leigh (encéphalomyopathie)

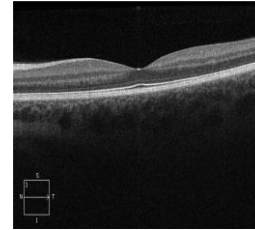
ATTEINTE RETRO CHIASMATIQUE : MELAS



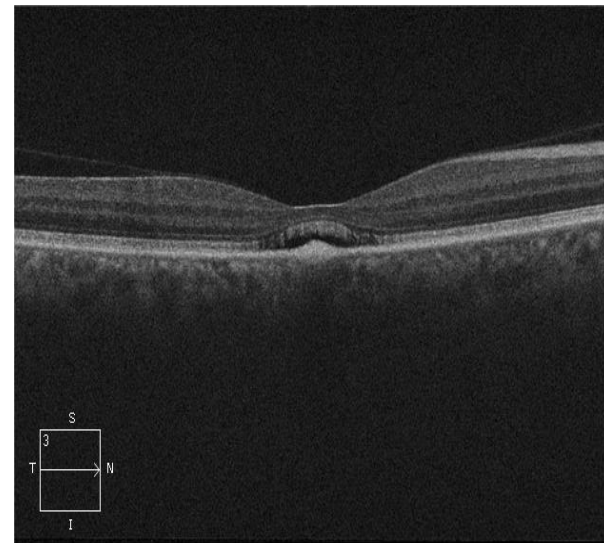
MACULOPATHIES

Ataxie spino-cerebelleuse

Maculopathie SCA7 >>>SCA1



OCT MACULAIRE NORMAL



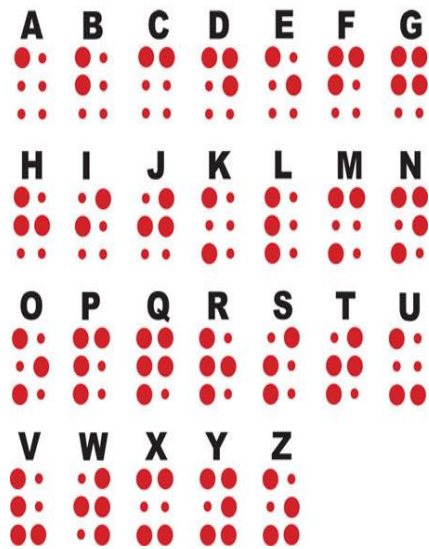
SCA1



PRISE EN CHARGE

- Basse vision
- Médicamenteuse
- Pluridisciplinaire

TRAITEMENT



Basse vision

Rééducation

Aide scolaire

Aide optique

.....



TRAITEMENT

Itinéraires Déficients Sensoriels

51 rue du Vallon
49000 ANGERS - FRANCE

>> Responsable : Sylvie ERVÉ

Permanences toute l'année
hors congés scolaires :

>> Déficience visuelle :
Conseillère technique :
Corinne HACHET
le jeudi de 14h à 17h

>> Déficience auditive :
Conseillère technique :
Dominique DANIEL
le mardi de 9h à 12h

>> Pour le CICAT :
Ergothérapeute :
Kevin LE COZ
le lundi de 9h à 12h

Accueil sur Rendez-vous

N Vert 0 800 812 353

Itinéraires Déficients Sensoriels intervient dans la Région des Pays de la Loire

Vous pouvez nous contacter
du lundi au vendredi
de 9h à 12h et de 14h à 17h

N Vert 0 800 812 353

Télécopie : 02 41 35 06 71

Courrier électronique (E-mail) :
accueil@itineraires-pdl.fr

Image: 1000000000000000

Itinéraires Déficients Sensoriels des Pays de la Loire

Informations Conseils

Evaluations

Prestations spécifiques

Vous avez une déficience auditive, une déficience visuelle, Optimisez vos compétences.



Compte rendu type pour un bilan ophtalmologique A joindre au certificat médical destiné à la maison départementale des personnes handicapées

Nom : _____ Prénom : _____

Diagnostic principal : _____ Pathologies associées : _____

Date du bilan (Œil droit Œil gauche)

Meilleure Acuité visuelle de loin Echelle de Monoyer à 5 mètres	Sans correction	Œil droit	Œil gauche
	Avec correction		
Meilleure Acuité visuelle de près Echelle de Parinaud à 40 cm avec le meilleur éclairage	Sans correction		
	Avec correction		

Le champ visuel binoculaire est-il normal ? oui non (compléter le tracé binoculaire Goldman III/4 au verso)
La vision des couleurs est-elle normale ? oui non (préciser)
La sensibilité aux faibles contrastes est-elle normale ? oui non (préciser)

Nystagmus non oui (préciser)
Diplopie non oui (préciser)
Strabisme non oui (préciser)
Photophobie non oui (préciser)
Cécité nocturne non oui (préciser)

Evolution prévisible des troubles amélioration stabilité aggravation non définie
Si amélioration : Dans quel délai ? Comment ?

Déplacement à l'extérieur du domicile

	Sans moyens de compensation*	Avec moyens de compensation* (préciser)
Seul avec aisance en permanence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seul selon certaines conditions (luminosité, durée ou difficulté du trajet)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avec l'aide d'un tiers pour certains déplacements (préciser)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avec l'aide d'un tiers pour tous les déplacements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Réalisation des tâches de la vie courante

	Sans moyens de compensation*	Avec moyens de compensation* (préciser)
Seul avec aisance en permanence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seul selon certaines conditions (luminosité...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avec l'aide d'un tiers pour certaines tâches (préciser)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avec l'aide d'un tiers pour toutes les tâches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Moyens de compensation spécifiques : stratégies cognitives et attentionnelles ; Aides techniques

Retenissement fonctionnel des troubles visuels sur la vie personnelle, sociale et professionnelle

Un lieu d'identification des ressources et d'orientation vers les pôles de compétences

Pour l'insertion professionnelle des personnes déficientes visuelles ou auditives et plus largement pour apporter des réponses :

- > aux personnes déficientes sensorielles
- > à leur entourage personnel ou professionnel



Un lieu d'études et de veille

Conventionnement AGEFIPH

Pour la déficience auditive
CAP EMPLOI, SAMETH

Des PRESTATIONS PONCTUELLES SPECIFIQUES peuvent vous aider :

- PPS 1 : Analyse approfondie de la demande formulée.
- PPS 2 : Evaluation des capacités fonctionnelles dans le cadre du projet professionnel.
- PPS 3 : Identification des techniques de compensation à mettre en œuvre au regard de situations indétectables.
- PPS 5 : Appel et conseil à l'embauche dans le cadre d'une embauche ou d'un maintien dans l'emploi.

Mais aussi :
Aménagement des situations de travail, Conseils techniques, Etude ergonomique du poste de travail

Pour la déficience sensorielle

Mobilisation du plateau d'aides techniques pour des démonstrations / prêts / essais pour les personnes déficientes visuelles ou auditives dans leur parcours d'insertion.

Un lieu d'information permanente

>> sur les questions :

- > d'orientation
- > de formation ou d'emploi

>> sur les aides techniques :

démonstrations / essais / prêts

>> sur l'accessibilité



Espace d'exposition spécialisée labellisé CICAT (Centre d'Information et de Conseil sur les Aides Techniques)

IBEDENONE

Co Enzyme Q

Amélioration acuité visuelle et vision des couleurs

LHON +++ Raxone® AMM

OPA1 encourageant



CICLOSPORINE

PHRC – 13 centres

Essai thérapeutique

Atteinte monoculaire de NOHL <6 mois

Fin de l'étude: fin 2015, en cours de publication

THÉRAPIE GÉNIQUE

Administration dans l'œil (injection intra vitrénne) du patient d'un vecteur AAV (Adeno Associated Virus) portant une copie normale du gène muté.

Essai clinique en cours :

- tolérance
- efficacité

Phase III études **RESCUE** et **REVERSE** Trials

Etudes multicentriques de Phase III Europe et USA

Etudes de Phase III rAAV2/2-ND4 à 9×10^{10} vg/eye dans 90µL

RESCUE

Baisse Visuelle < ou = 6 mois ODG

REVERSE

Baisse Visuelle de plus de 6 mois et moins d'1 an

Chaque patient reçoit une injection de rAAV2/2-ND4 dans un oeil sélectionné par randomisation et une injection simulée dans l'autre



- Doheny Eye Institute, LA, California
- Emory Eye Center, ATL, Georgia
- Wills Eye Hospital, PHL, Pennsylvania



- CHNO des Quinze-Vingts, Paris France
- Moorfields Eye Hospital, London, UK
- Ospedale Bellaria, Bologna, Italy
- Friedrich-Baur-Institute, Munich, Germany

CRITÈRES D'INCLUSION

PATIENTS PORTEUR D'UNE NHOL-G11778A

Screening (V1)

≥ 18 ans

Perte visuelle ≤ 12 mois

AV ≥ CLD

Contraception

Possibilité d'obtenir une dilatation suffisante

Consentement sign

Inclusion (V2)

Mutation G11778A+

- Sans les mutations *ND1* ou *ND6*

VIH-

Test de grossesse -

REMERCIEMENTS



Laboratory BNMI

Biologie Neurovasculaire et Mitochondriale Intégrée

UMR CNRS 6214 – INSERM 1083

Faculté de Médecine d'Angers

Centre National de Référence
des Maladies Neurogénétiques

CHU d'Angers

Guy Lenaers
Pascal Reynier
Gilles Simard
Dan Milea
Vincent Procaccio
Arnaud Chevrollier
Marc Ferré
Patrizia Amati-Bonneau
Stéphanie Leruez
Estelle Colin
Valérie Desquirit-Dumas
Naig Guéguen

Dominique Bonneau
Christophe Verny
Clarisse Scherer Gagou
Adriana Prundean
Julien Cassereau
Magalie Barth
Marie Anne Guerid
Audrey Olivier
Julie Prouzet
Marie Bost
Jeanne Muller



Alexander C, Votruba M, Pesch UEA, Thiselton DL, Mayer S, Moore A, et al. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet* 2000;26:211-215.

Al-Till M, Jarrah NS, Ajlouni KM. Ophthalmologic findings in fifteen patients with Wolfram syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:84-88.

Amati-Bonneau P, Odent S, Derrien C, Pasquier L, Malthiéry Y, Reynier P, et al. The association of autosomal dominant optic atrophy and moderate deafness may be due to the R445H mutation in the OPA1 gene. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1170-1171.

Amati-Bonneau P, Guichet A, Olichon A, Chevrollier A, Viala F, Miot S, et al. OPA1 R445H mutation in optic atrophy associated with sensorineural deafness. *Ann Neurol* 2005;58:958-963.

Amati-Bonneau P, Valentino ML, Reynier P, Gallardo ME, Bornstein B, Boissière A et al. OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes. *Brain* 2008;131(Pt 2):338-51.

Angebault C, Gueguen N, Desquiret-Dumas V, Chevrollier A, Guillet V, Verry C, et al. Idebenone increases mitochondrial complex I activity in fibroblasts from LHON patients while producing contradictory effects on respiration. *BMC Res Notes* 2011;4:557.

Barcella V, Rocca MA, Bianchi-Marzoli S, Milesi J, Melzi L, Falini A, et al. Evidence for retrochiasmatic tissue loss in Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Brain Mapp* 2010;31:1900-1906.

Barboni P, Valentino ML, La Morgia C, Carbonelli M, Savini G, De Negri A, et al. Idebenone treatment in patients with OPA1-mutant dominant optic atrophy. *Brain*. 2013 ;136:e231-e231.

Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Rizzo G, Carbonelli M, De Negri AM, et al. Idebenone Treatment In Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Brain* 2011;134:e188-e188

Cornille K, Milea D, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Zazoun L, Guillet V, et al. Reversible optic neuropathy with OPA1 exon 5b mutation. *Ann Neurol* 2008;63:667-71

Cullom ME, Heher KL, Miller NR, Savino PJ, Johns DR. Leber's hereditary optic neuropathy masquerading as Tobacco-alcohol amblyopia. *Arch Ophthalmol* 1993;111 :1482-5

d'Almeida OC, Mateus C, Reis A, Grazina MM, Castelo-Branco M. Long term cortical plasticity in visual retinotopic areas in humans with silent retinal ganglion cell loss. *NeuroImage* 2013;81:222-230

Delettre C, Lenaers G, Griffioen J-M, Gigarel N, Lorenzo C, Belenguer P, et al. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat Genet* 2000;26:207-210

De Marinis M. Optic neuropathy after treatment with anti-tuberculous drugs in a subject with Leber hereditary optic neuropathy. *J Neurol* 2001;248 :818-9

Ferre M, Amati-Bonneau P, Tourmen Y, Malthiery Y, Reynier P. eOPA1: An online database for OPA1 mutations. *Hum Mutat.* 2005;25:423-428

Fortuna F, Barboni P, Liguori R, Valentino ML, Savini G, Gellera C, et al. Visual system involvement in patients with Friedreich's ataxia. *Brain* 2008;132:116-123

Guillet V, Chevrollier A, Cassereau J, Letournel F, Gueguen N, Richard L, et al. Ethambutol-induced optic neuropathy linked to OPA1 mutation and mitochondrial toxicity. *Mitochondrion* 2010;10:115-124

Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981;104 :589-620

Hoffman PN. Myopathies affecting the extraocular muscles. In : N.R. Miller, N.J. Newman, V. Biousse, J.B. Kerrison (Eds.), *Walsh & Hoyt's clinical neuro-ophthalmology* (ed 6), Williams & Wilkins, Baltimore, MD 2005, pp. 1085–1131

Huang T, Santarelli R, Starr A. Mutation of OPA1 gene causes deafness by affecting function of auditory nerve terminals. *Brain Res* 2009;1300:97-104

Hwang JM, Kim J, Park SS. Leber's hereditary optic neuropathy mutations in ethambutol induced optic neuropathy. *J Neurol* 2003;250 :87-9

Iyer S, Xiao E, Alsayegh K, Eroshenko N, Riggs MJ, Bennett JP Jr, Rao RR. Mitochondrial gene replacement in human pluripotent stem cell-derived neural progenitors. *Gene Ther* 2012; 19: 469-75

Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, Leonhardt M, Dimitriadis K, De Coo IF et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2009;132 :2317-26

Kjer B, Eiberg H, Kjer P, Rosenberg T. Dominant optic atrophy mapped to chromosome 3q region II. Clinical and epidemiological aspects. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:3-7

Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011;134:2677-2686

Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, Buchner B., Gallenmuller C, Bailie M et al. Persistence of the treatment effect of lbedenone in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013;136 :1-5

La Morgia C, Roos-Cisneros FN, Hannibal J, Montagna P, Sadun AA, Carelli V. Melanopsin-expressing retinal ganglion cells: implications for human diseases. *Vision Res* 2011 ;51 :296-302

Lenaers G, Hamel CP, Delettre C, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:46

Leruez S, Milea D, Defoort-Dhellemmes S, Colin E, Crochet M, Procaccio V, et al. Sensorineural hearing loss in OPA1-linked disorders. *Brain* 2013;136:e236-e236

McClelland CM, Van Stavern GP, Tselis AC. Leber Hereditary Optic Neuropathy Mimicking Neuromyelitis Optica. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2011 ;31:265-8

Milea D, Sander B, Wegener M, Jensen H, Kjer B, Jorgensen TM and al. Axonal loss occurs early in dominant optic atrophy. *Acta Ophthalmol* 2010;88:342-6

Milea D, Verny C. Hereditary optic neuropathies. *Rev Neurol* 2012;168:706-9

Morris B, Votruba M. Leber's optic neuropathy - visual return on alcohol cessation. *Acta Ophthalmologica* 2012 ;90:e568-e568

Moura ALA, Nagy BV, La Morgia C, Barboni P, Oliveira AGF, Salomao SR, et al. The Pupil Light Reflex in Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Evidence for Preservation of Melanopsin-Expressing Retinal Ganglion Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013;54:4471-4477

Newman NJ. Treatment of optic hereditary neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:545-56.

Perganta G, Barnard AR, Katti C, Vachtsevanos A, Douglas RH, MacLaren RE, et al. Non-Image-Forming Light Driven Functions Are Preserved in a Mouse Model of Autosomal Dominant Optic Atrophy. *PLoS ONE.* 2013;8:e56350

Pfeffer G, Horvath R, Klopstock T, Mootha VK, Suomalainen A, Koene S and al. New treatment for mitochondrial disease-no time to drop our standard. *Nat Rev Neurol* 2013;9:474-81

Pradhan M, Sharp D, Best S, Vincent A, Vaphiades M. Drug-induced optic neuropathy—TB or Not TB. *Survey of Ophthalmology.*2010;55:378-385.

Rönnbäck C, Milea D, Larsen M. Imaging of the macula indicates early completion of structural deficit in autosomal dominant optic atrophy. *Ophthalmology*



Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, Heck S, Al-Tamami J, Seidensticker F, et al. Effects of Idebenone on color vision in patients with Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2013; 33:30-36

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

Verny C, Loiseau D, Scherer C, Lejeune P, Chevrollier A, Gueguen N, et al. Multiple sclerosis-like disorder in OPA1-related autosomal dominant optic atrophy. *Neurology*. 2008 ; 70:1152-3

Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, Lourenco CM, Wright AF, Auer-Grumbach M, et al. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. *Brain* 2010;133:771-786



MERCI POUR VOTRE ATTENTION