



Neuropathies optiques héréditaires

Y penser, mais quand ?

Dr LERUEZ Stéphanie
Praticien hospitalier
Service d'ophtalmologie
Angers



BAV aiguë

ATCD
familiaux

BAV
chronique

Quand y
penser ?

Cas
particuliers

Découverte
fortuite

Syndromes
cliniques

BAV aiguë

ATCD
familiaux

BAV
chronique

Quand y
penser ?

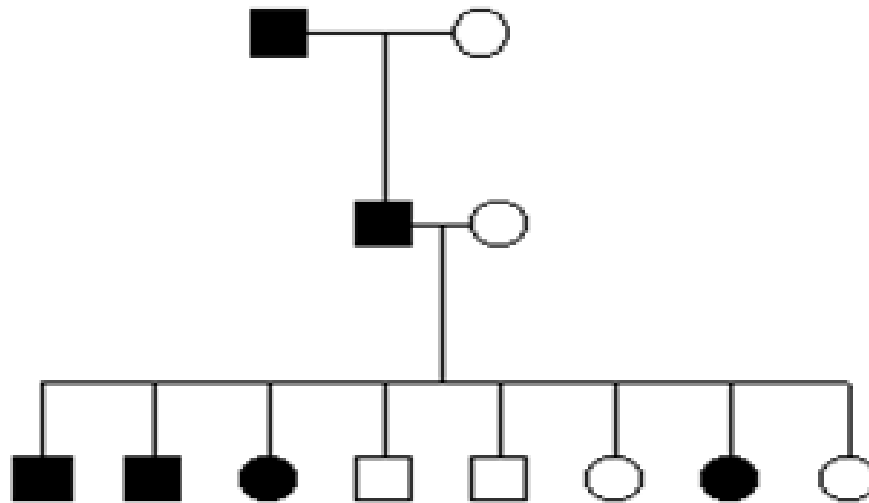
Cas
particuliers

Découverte
fortuite

Syndromes
cliniques

Antécédents familiaux

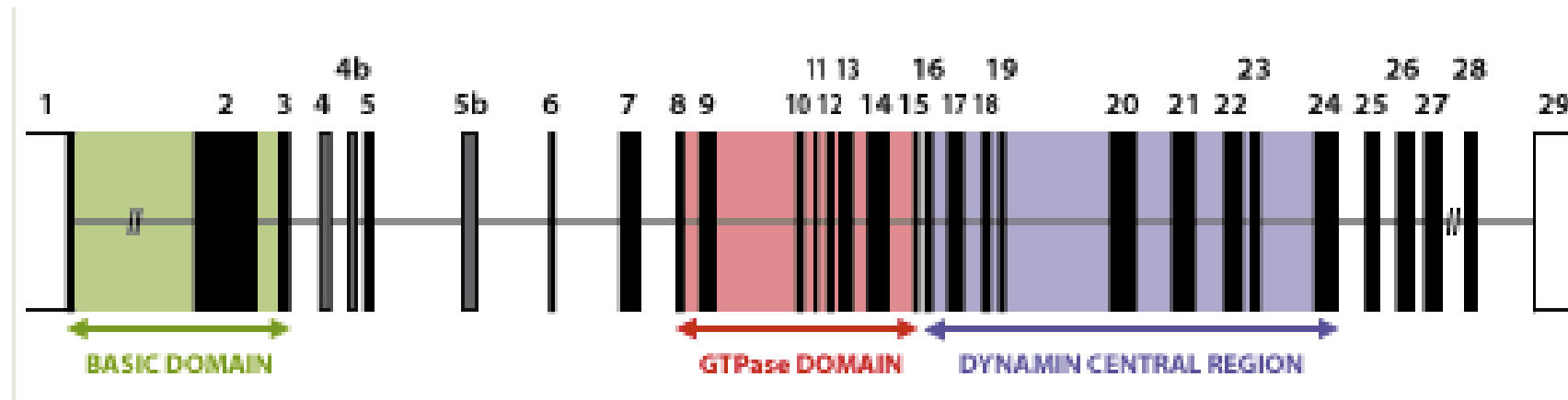
- Atrophie optique dominante



[Atrophie optique dominante]

- Transmission **autosomique dominante**
- *OPA1* dans 60% \approx
- Plus rarement *OPA2* à *OPA8* (<1%)

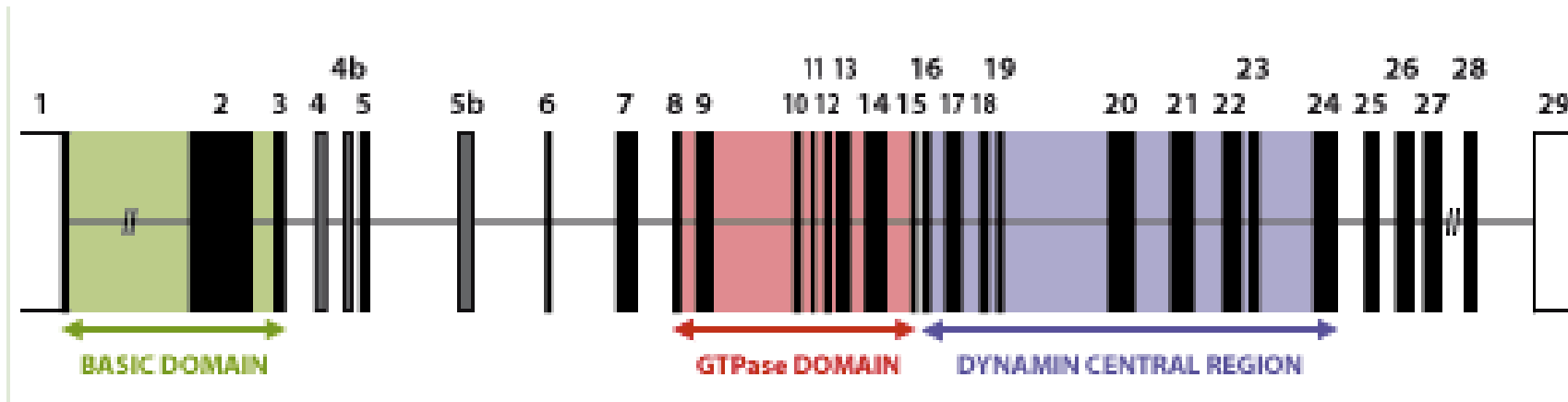
OPA1



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

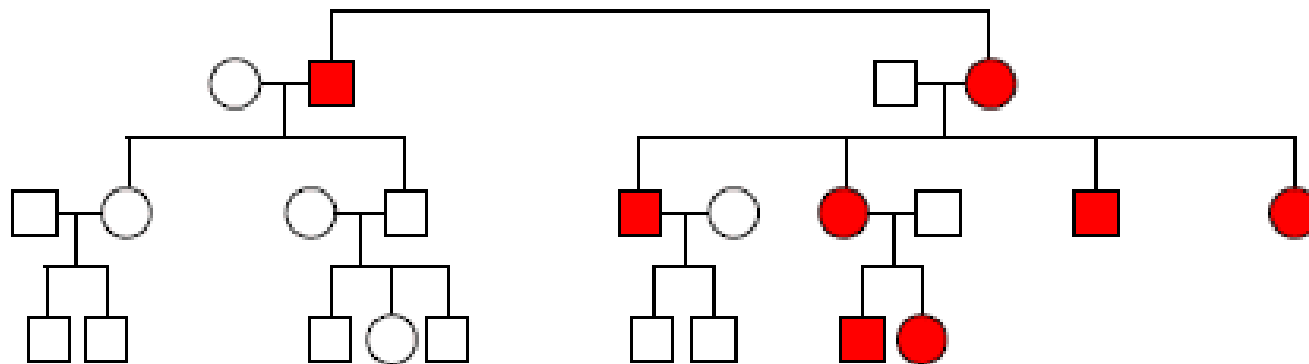
OPA1

- 302 variants pathogènes

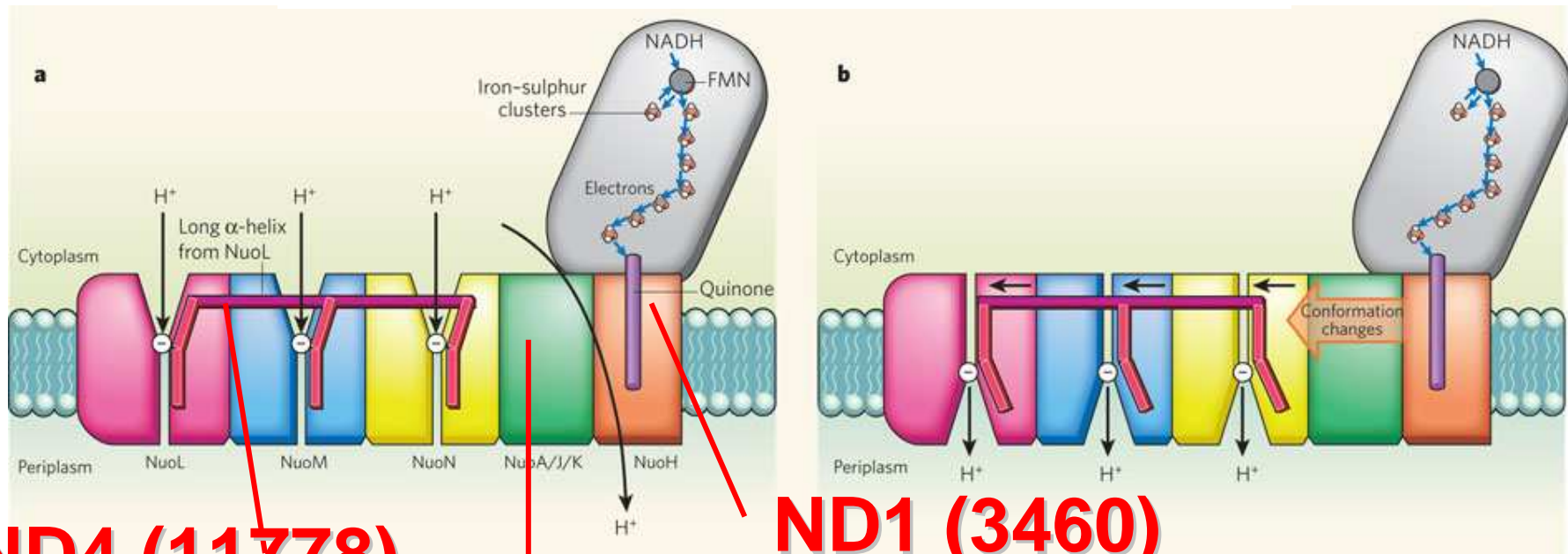
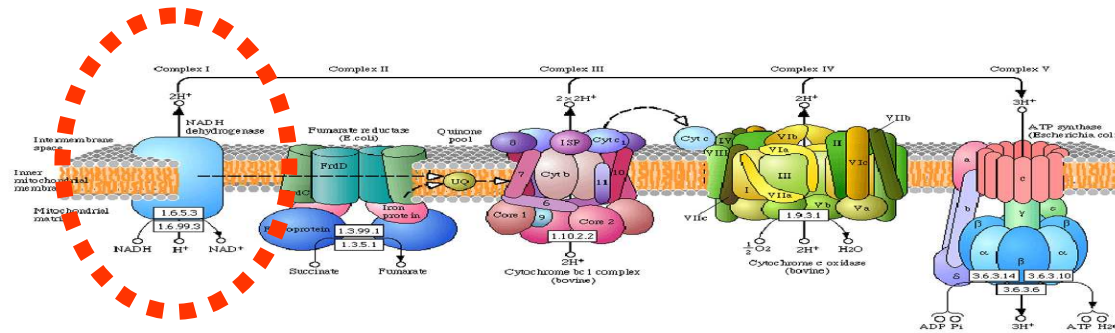


Antécédents familiaux

- Neuropathie optique héréditaire de Leber



Déficit mitochondrial du Complexe I

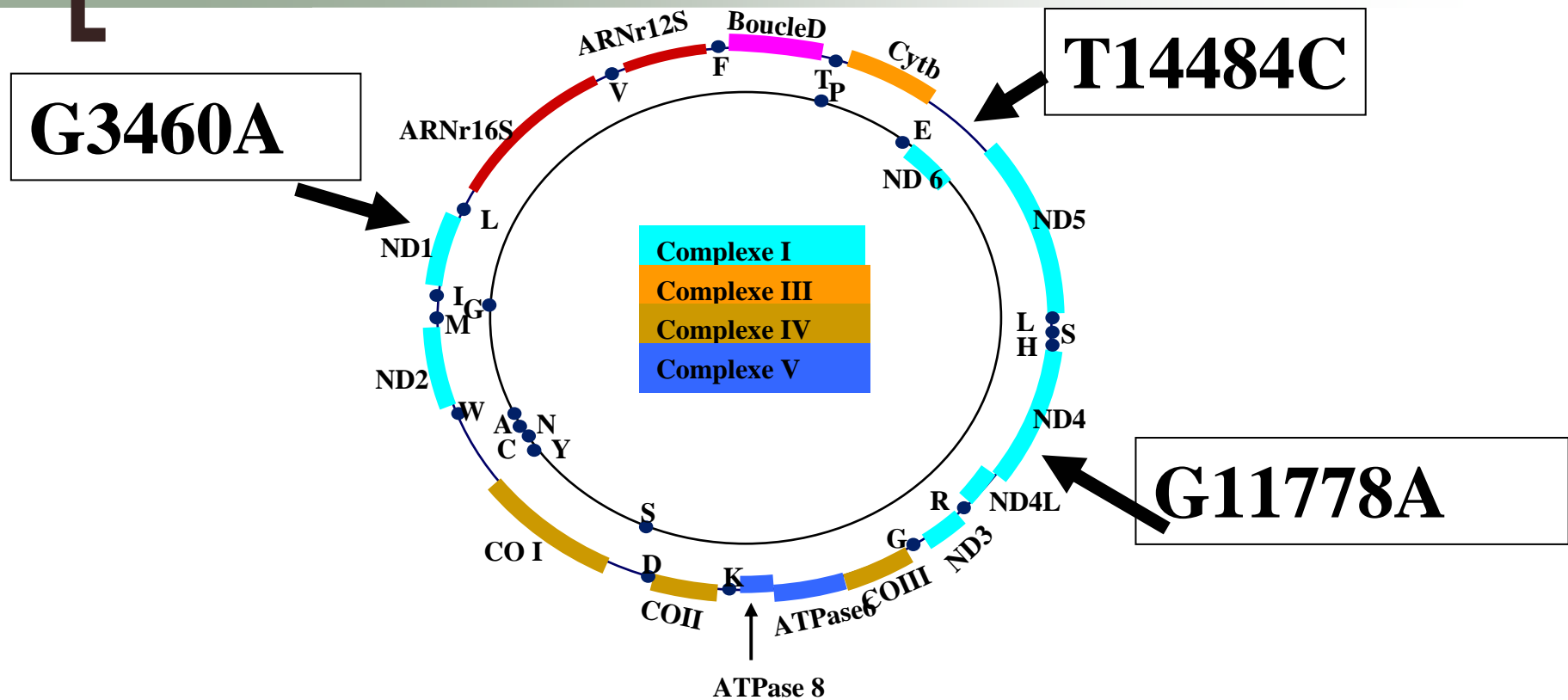


ND4 (11778)

ND1 (3460)

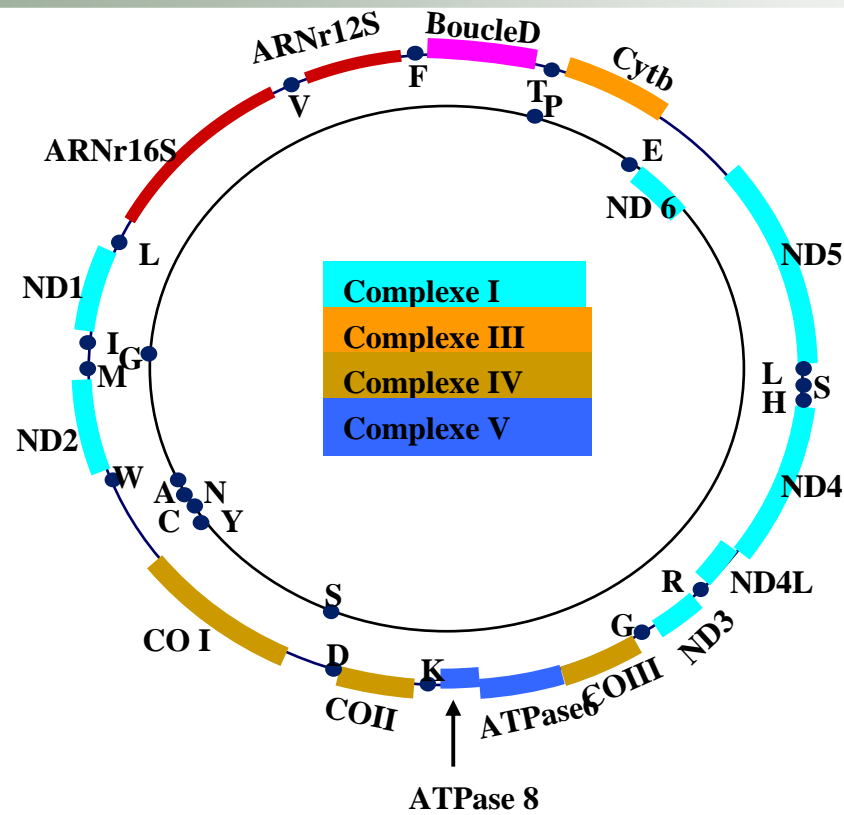
ND6 (14484)

Mutations de l'ADN mitochondrial



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

Mutations de l'ADN mitochondrial



- 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)

BAV aiguë

ATCD
familiaux

BAV
chronique

Quand y
penser ?

Cas
particuliers

Découverte
fortuite

Syndromes
cliniques

BAV aiguë

ATCD
familiaux

BAV
chronique

Quand y
penser ?

Cas
particuliers

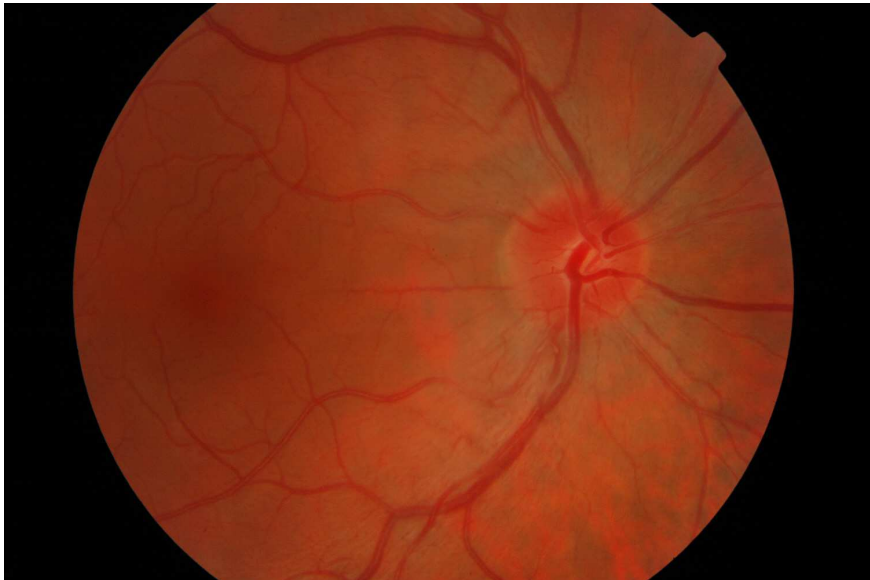
Découverte
fortuite

Syndromes
cliniques

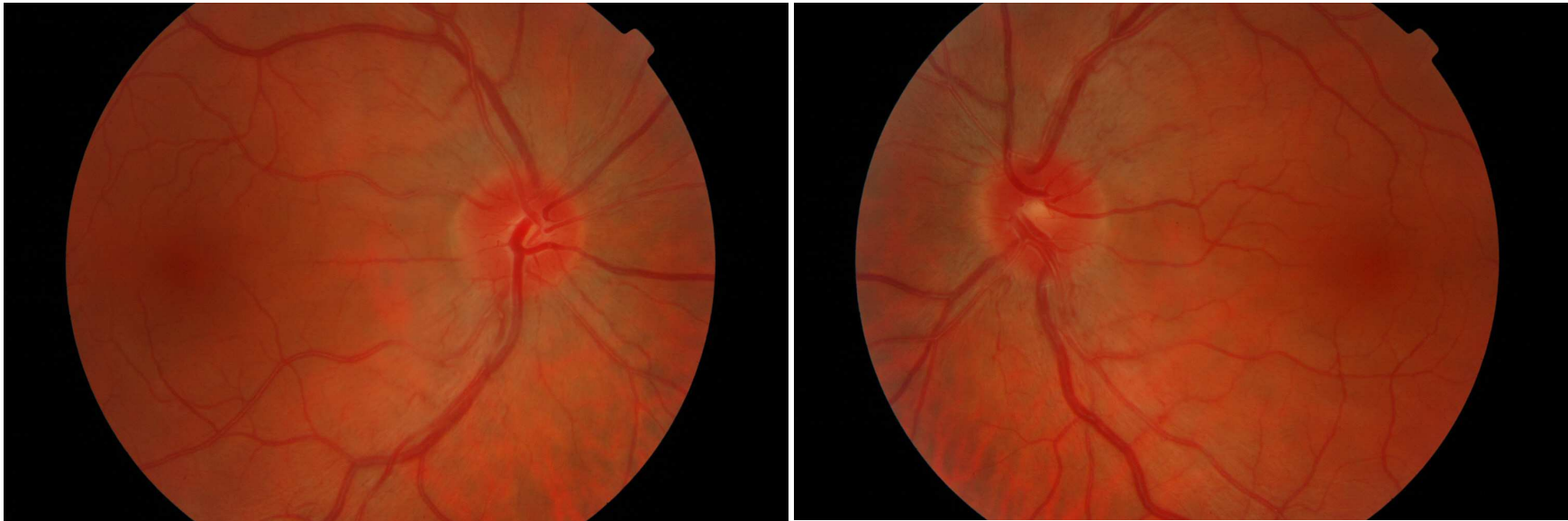
[BAV aiguë]

- Homme de 39 ans
- Sans antécédent
- BAV bilatérale rapidement progressive
1.6/10p14 ODG
- Pas de douleur à la mobilisation
- Fond d'oeil

[BAV aiguë]



BAV aiguë



Neuropathie optique héréditaire de Leber

Clinique

- Une des plus fréquente (1/30000)
- **Homme** jeune: 10-30 ans
- Baisse d'acuité visuelle **unilatérale**, **soudaine** en moins de une semaine et **sévère**
- Atteinte **controlatérale** rapide

[Fond d'oeil]



Fond d'oeil

- Faux œdème papillaire
- Télangiectasies





≠

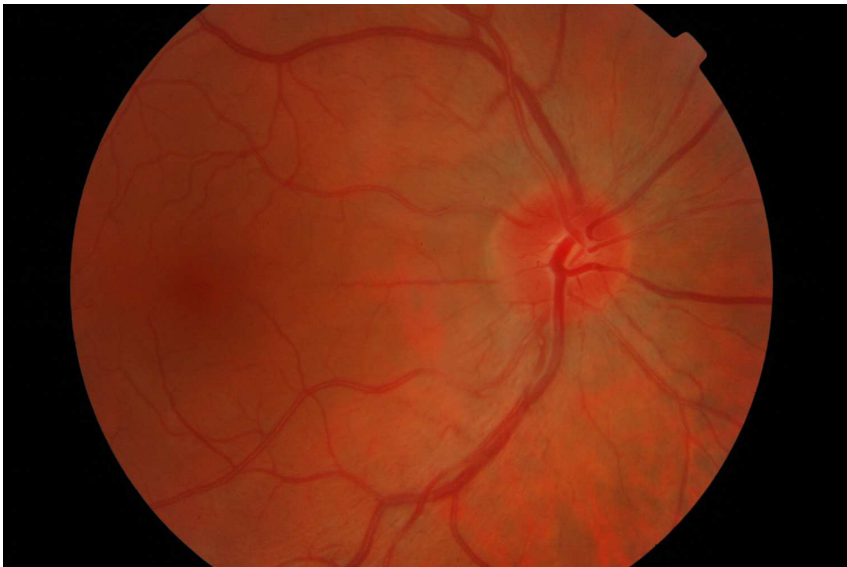
PAPILLES NORMALES





≠

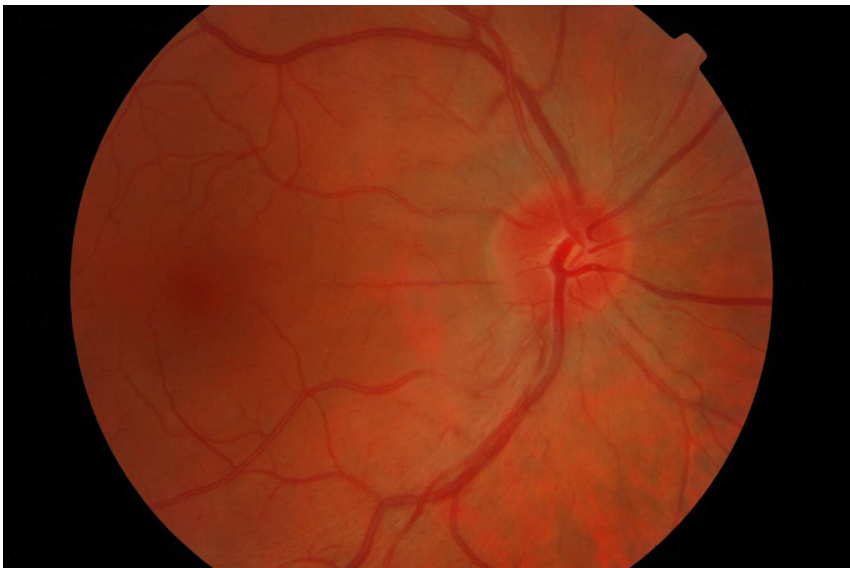
OEDEME PAPILLAIRE





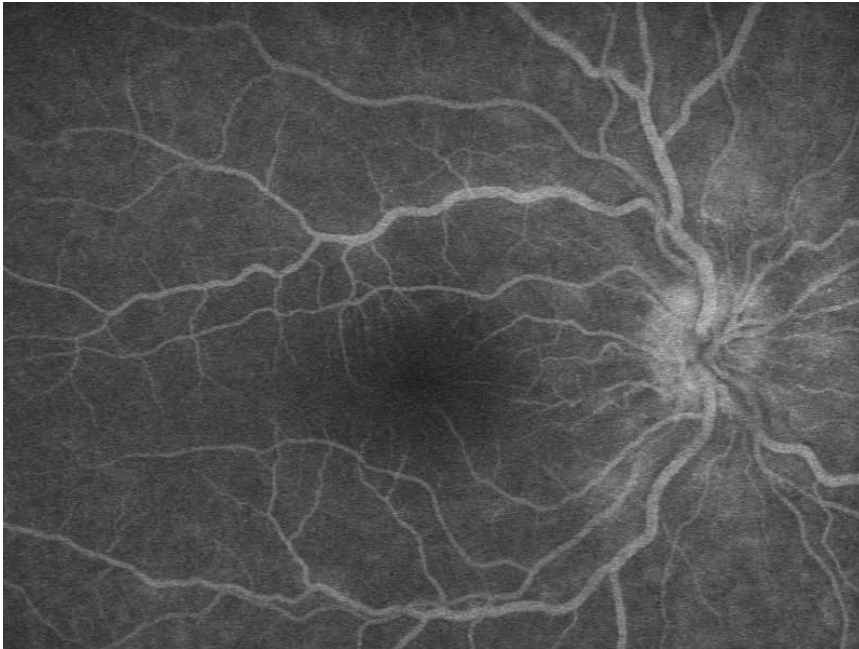
≠

OEDEME PAPILLAIRE

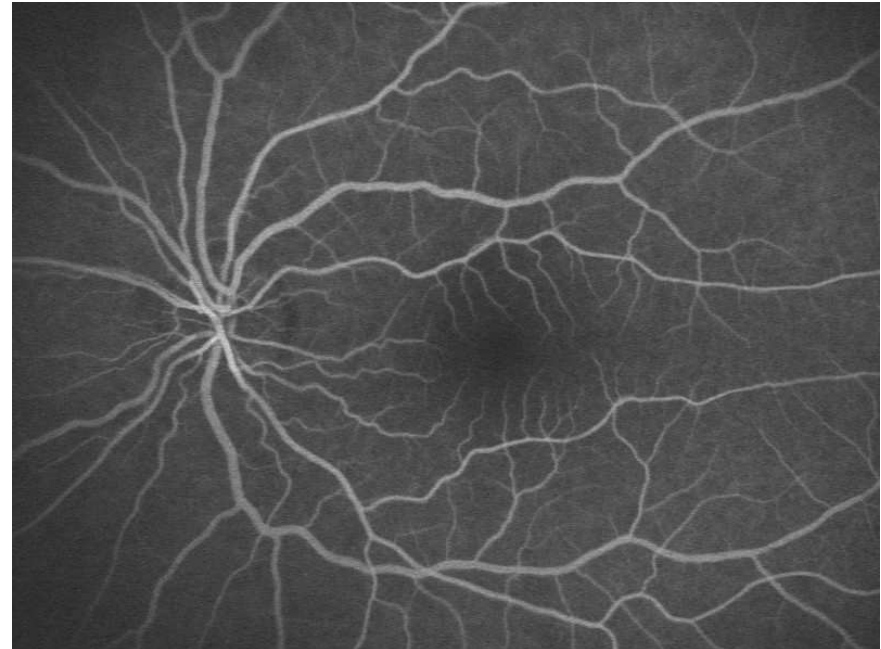


[Angiographie]

- Absence de diffusion



DIFFUSION



PAS DE DIFFUSION

[Fond d'oeil]



- Normal

Fond d'oeil



- Atrophie

[OCT RNFL]

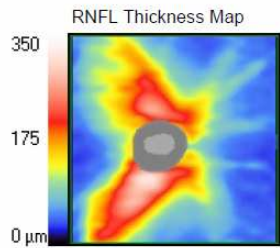


OCT RNFL

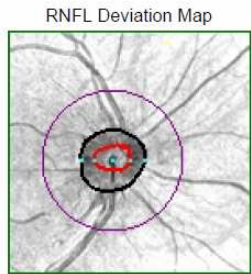
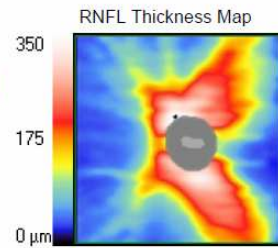
1

RNFL and ONH: Optic Disc Cube 200x200

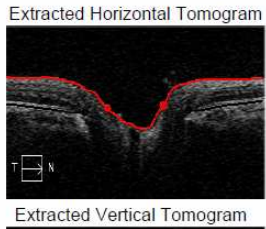
OD ● ● OS



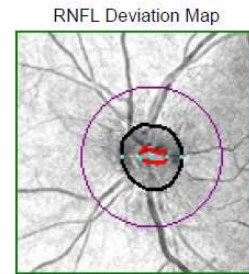
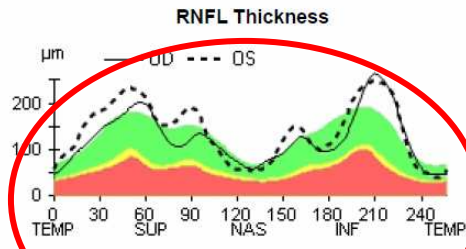
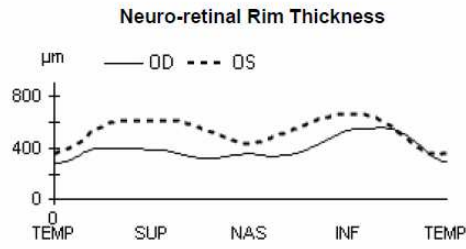
	OD	OS
Average RNFL Thickness	125 μm	141 μm
RNFL Symmetry	92%	
Rim Area	1,45 mm ²	1,70 mm ²
Disc Area	1,90 mm ²	1,89 mm ²
Average C/D Ratio	0,49	0,32
Vertical C/D Ratio	0,39	0,19
Cup Volume	0,136 mm ³	0,066 mm ³



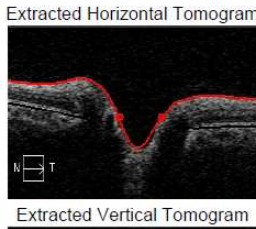
Offset (-0,45,-0,18) mm



Extracted Vertical Tomogram



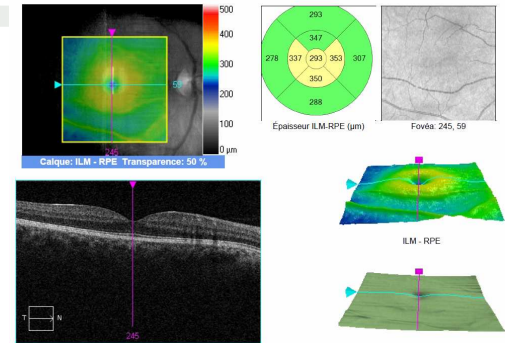
Offset (0,33,-0,09) mm



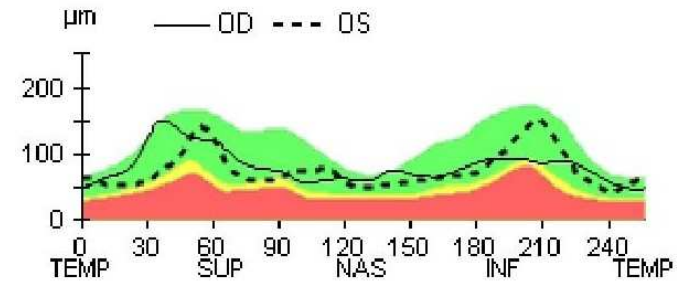
Extracted Vertical Tomogram

Épaisseur maculaire : Macular Cube 512x128

OD ● ○ OS



OCT Maculaire

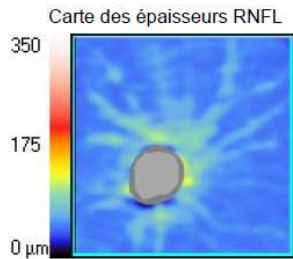


OCT RNFL Normal

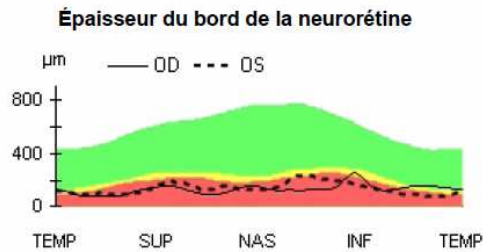
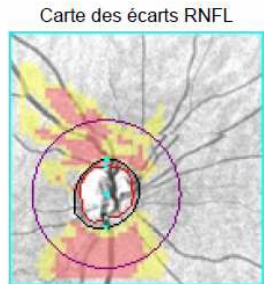
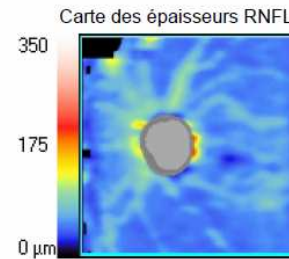
OCT RNFL

RNFL et ONH : Optic Disc Cube 200x200

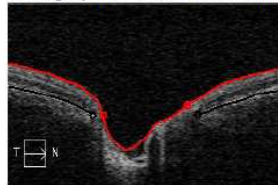
OD ● OS



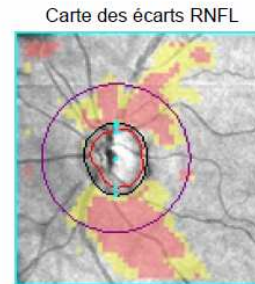
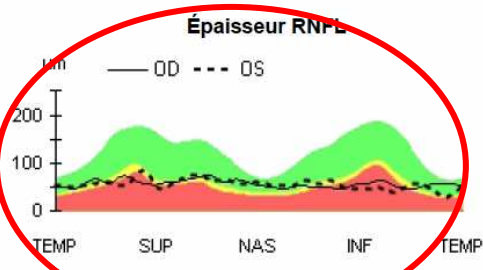
	OD	OS
Épaisseur moyenne RNFL	58 µm	57 µm
Symétrie RNFL	34%	
Aire de l'ANR	0,60 mm ²	0,64 mm ²
Aire du disque	1,91 mm ²	1,99 mm ²
Rapport C/D moyen	0,83	0,81
Rapport C/D vertical	0,78	0,79
Volume de l'excavation	0,495 mm ³	0,468 mm ³



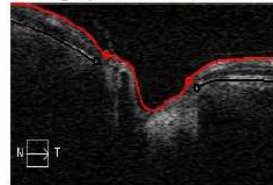
Centre du disque(-0,75,-0,78)mm
Tomographie horizontale extraite



Tomographie verticale extraite

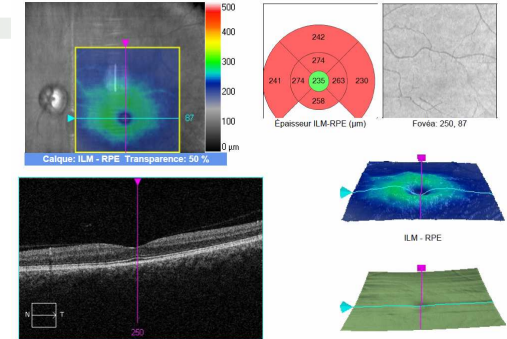


Centre du disque(-0,66,0,06)mm
Tomographie horizontale extraite

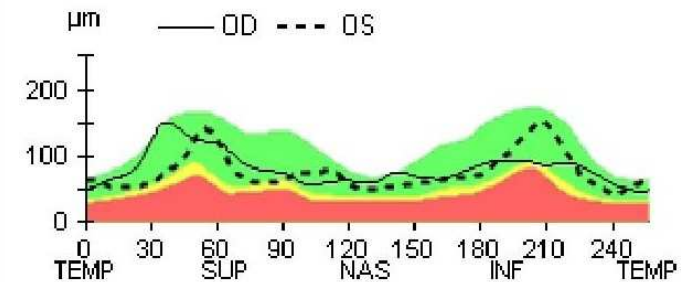


Tomographie verticale extraite

Épaisseur maculaire : Macular Cube 512x128

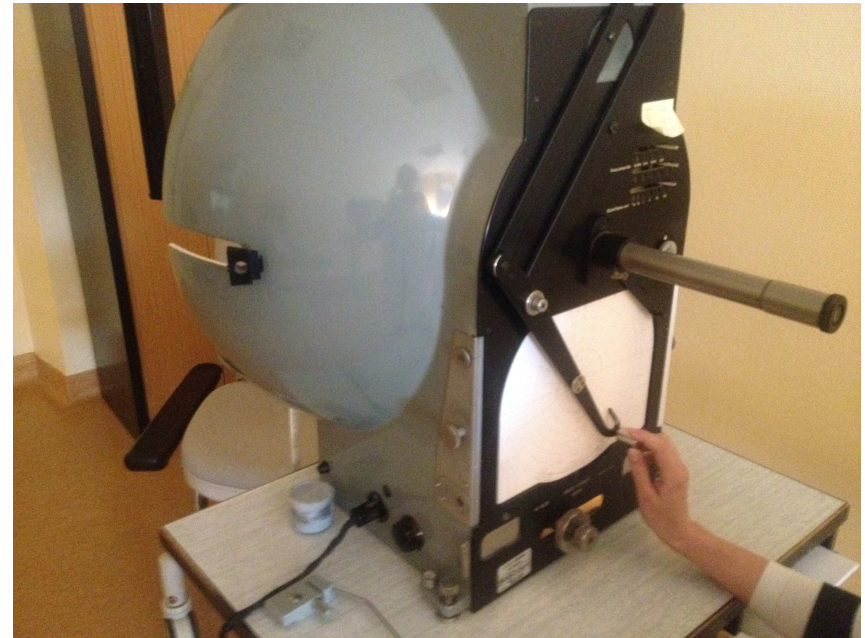


OCT Maculaire



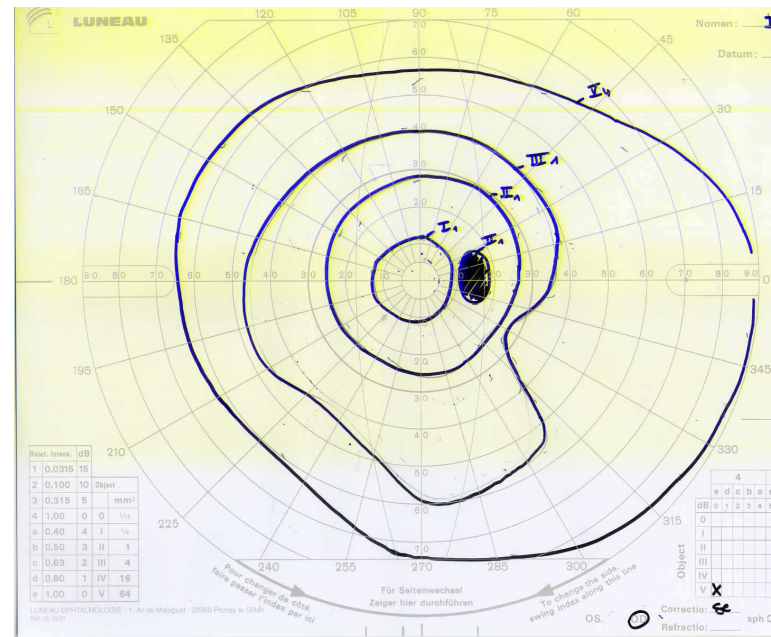
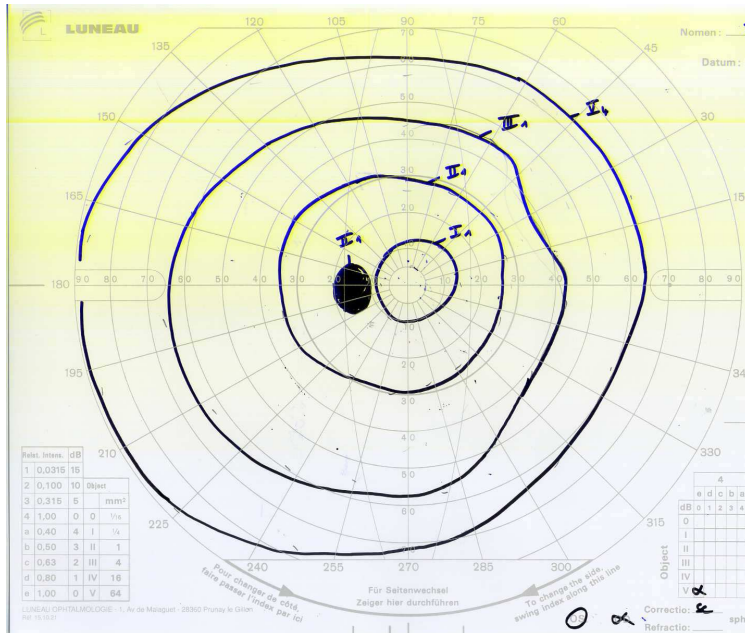
OCT RNFL Normal

[Champ visuel]

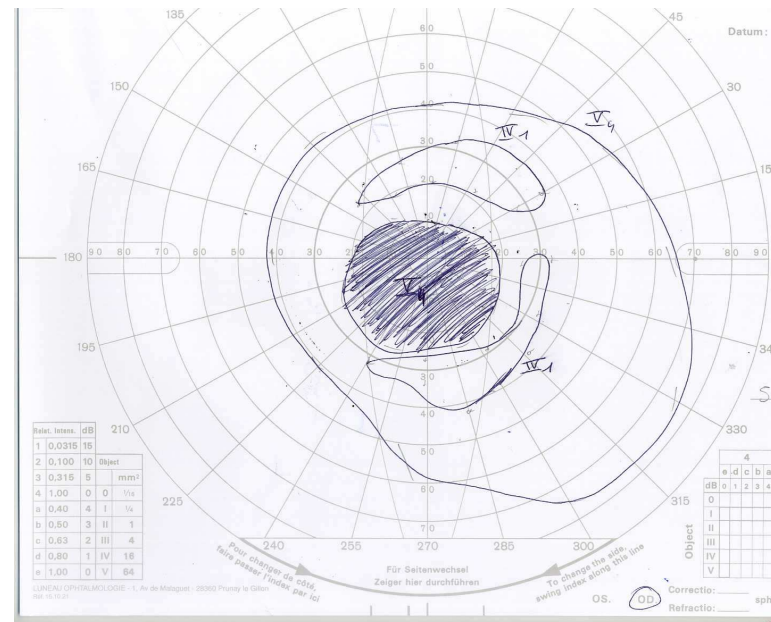
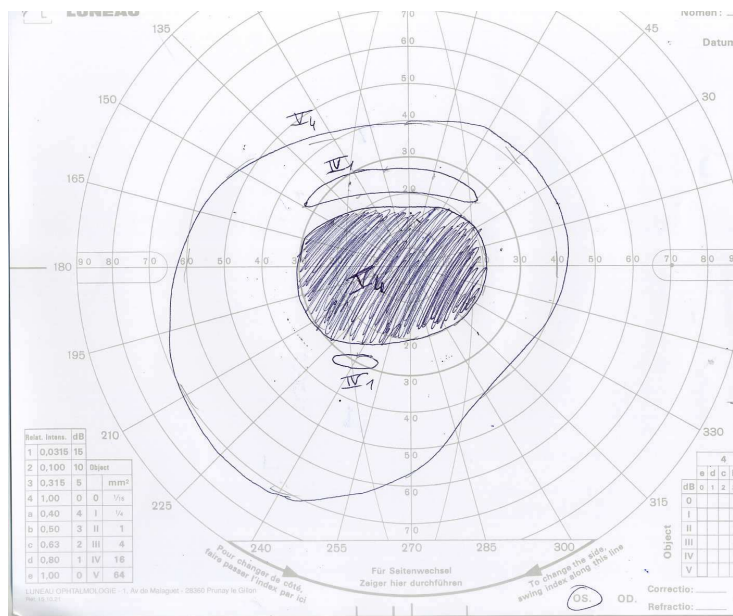


CHAMP VISUEL DE GOLDMAN

Champ visuel



Champ visuel

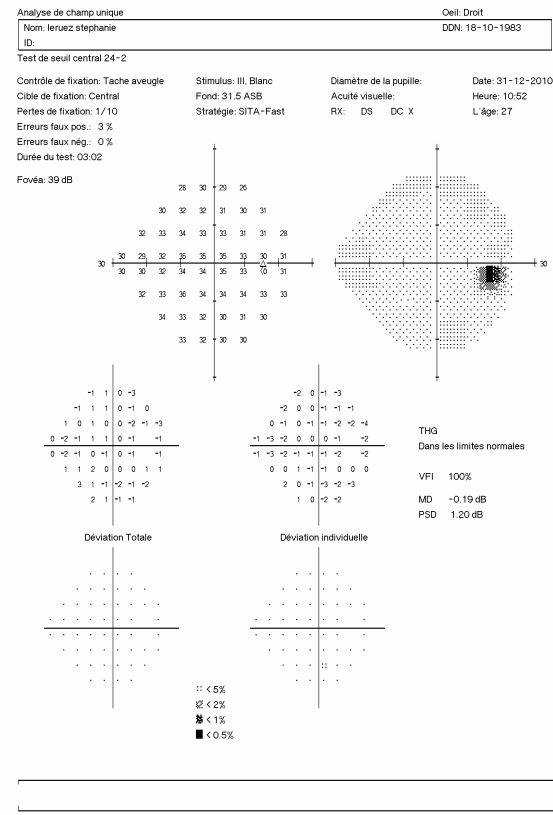
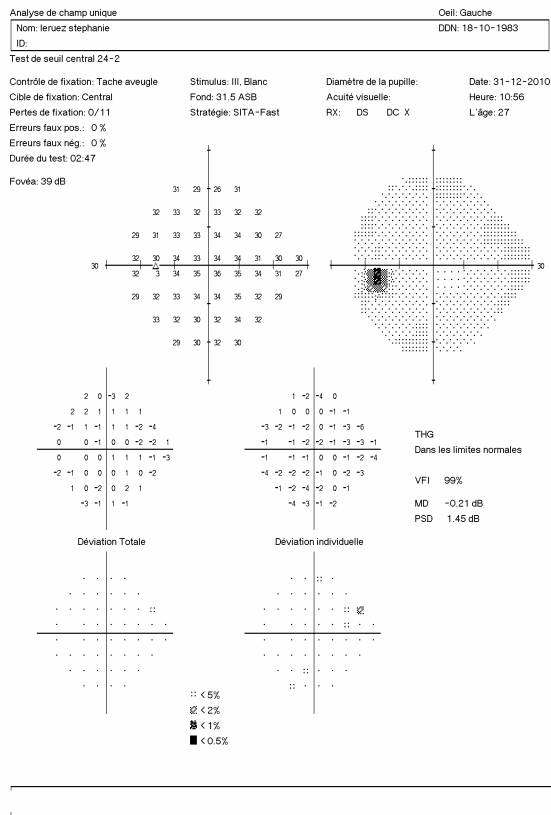


[Champ visuel]



CHAMP VISUEL AUTOMATISE

Champ visuel



Champ visuel

Analyse
 Nom:
 ID:
 Oeil: Gauche
 DDN: 18-07-1972

Test de seuil central 30-2

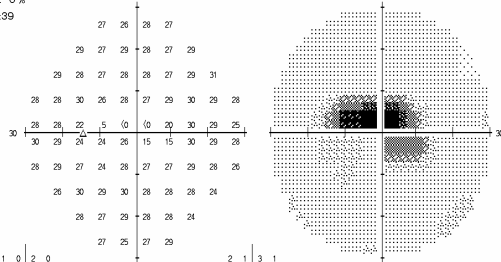
Contrôle de fixation: Tache aveugle
 Cible de fixation: Central
 Perles de fixation: 6/13 xx
 Erreurs faux pos.: 7 %
 Erreurs faux nég.: 0 %
 Durée du test: 04:39

Stimulus: III, Blanc
 Fond: 31.5 ASB
 Stratégie: SITA-Fast

Diamètre de la pupille:
 Acuité visuelle:
 RX: DS DC X

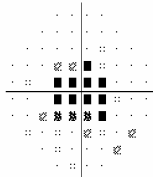
Date: 22-03-2011
 Heure: 12:28
 L'âge: 38

Fovéa: 2 dB

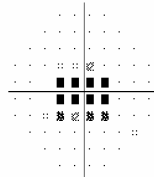


1	0	2	0						
1	-1	0	-1	-1	1				
-1	-1	-3	-3	-4	-1	2			
-2	-3	-1	-5	-6	-3	-2	1	0	
-2	-3	-28	-30	-36	-14	-2	-2	-4	
-1	-2	-9	-8	-19	-18	-3	-2	-1	
-2	-2	-5	-8	-5	-7	-6	-3	-2	-2
-5	-2	-3	-2	-4	-3	-3	-6		
-3	-4	-2	-2	-2	-6				
-3	-5	-2	0						

Déviaton Totale



Déviaton individuelle



⋮ < 5%
 ⋮ < 2%
 ■ < 1%
 ■ < 0.5%

*** Fiabilité de test - Faible ***

THG
 Hors limites normales

VFI 74%
 MD -5.73 dB P < 1%
 PSD 8.90 dB P < 0.5%

CHU ANGERS
 CONSULTATION OPHTALMOLOGIE
 4 RUE LARREY
 49033 ANGERS CEDEX 01
 02 41 35 38 00

Analyse
 Nom:
 ID:
 Oeil: Droit
 DDN: 18-07-1972

Test de seuil central 30-2

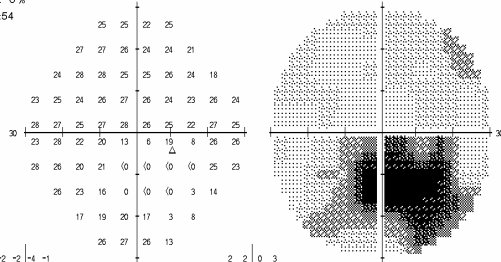
Contrôle de fixation: Tache aveugle
 Cible de fixation: Central
 Perles de fixation: 2/15
 Erreurs faux pos.: 1 %
 Erreurs faux nég.: 0 %
 Durée du test: 05:54

Stimulus: III, Blanc
 Fond: 31.5 ASB
 Stratégie: SITA-Fast

Diamètre de la pupille:
 Acuité visuelle:
 RX: DS DC X

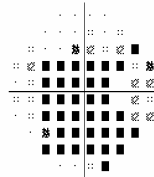
Date: 27-04-2011
 Heure: 10:24
 L'âge: 38

Fovéa: 21 dB

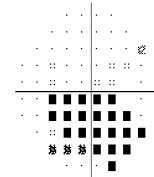


-2	-2	-4	-1						
-2	-2	-3	-4	-4	-7				
-5	-2	-3	-6	-5	-5	-6	-12		
-5	-5	-7	-6	-6	-8	-8	-8	-4	-7
-1	-4	-8	-6	-6	-8	-8	-4	-5	
-6	-3	-11	-14	-21	-21	-14	-5	-4	
0	-4	-12	-12	-16	-16	-16	-16	-6	-8
-3	-8	-16	-16	-14	-14	-14	-17		
-12	-11	-11	-14	-28	-22				
-3	-2	-4	-17						

Déviaton Totale



Déviaton individuelle



⋮ < 5%
 ⋮ < 2%
 ■ < 1%
 ■ < 0.5%

THG
 Hors limites normales

VFI 66%
 MD -11.41 dB P < 0.5%
 PSD 11.12 dB P < 0.5%

CHU ANGERS
 CONSULTATION OPHTALMOLOGIE
 4 RUE LARREY
 49033 ANGERS CEDEX 01
 02 41 35 38 00

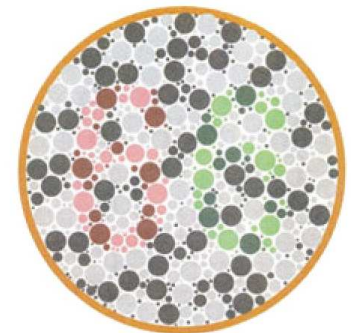
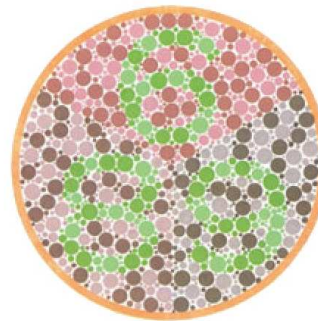
Champ visuel

- Atteinte des nerfs optiques
- Atteinte des radiations optiques et cortex visuel primaire
- Phénomène de dégénération trans-synaptique

Vision des couleurs

- ISHIHARA

Utilisé surtout pour les dyschromatopsies congénitales et les neuropathies optiques (protan)



Vision des couleurs

- Farnsworth D15-hue

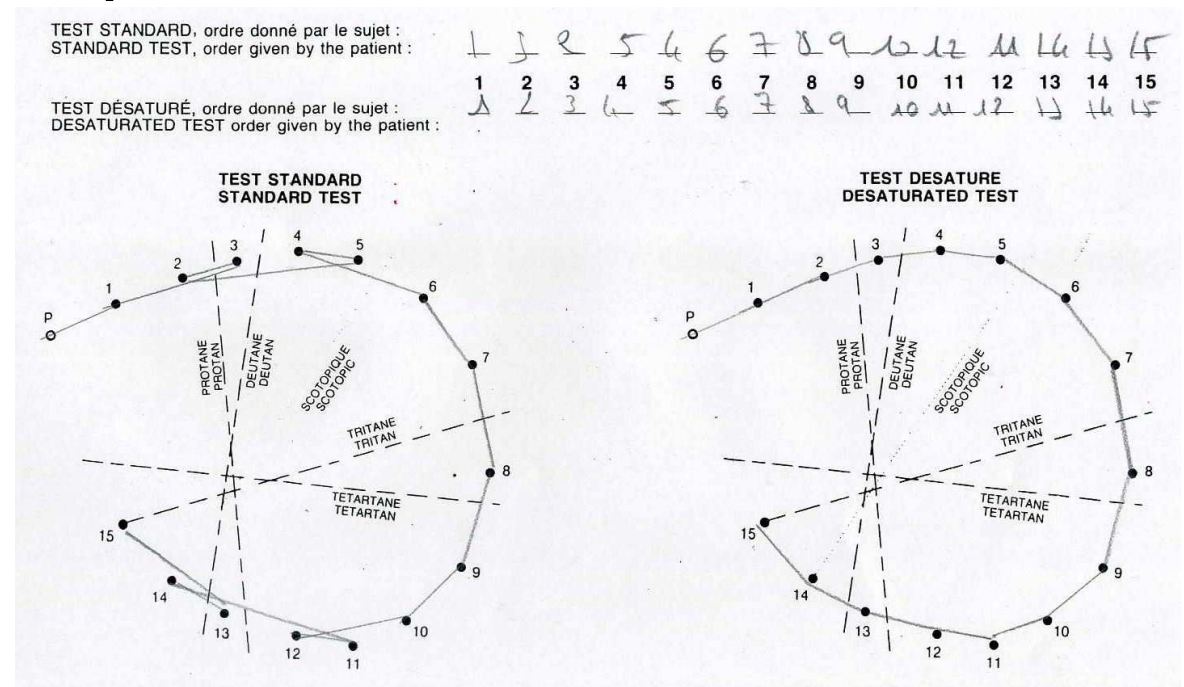
15 pastilles de couleurs doivent être classées par le patient



Vision des couleurs

- Farnsworth D15-hue

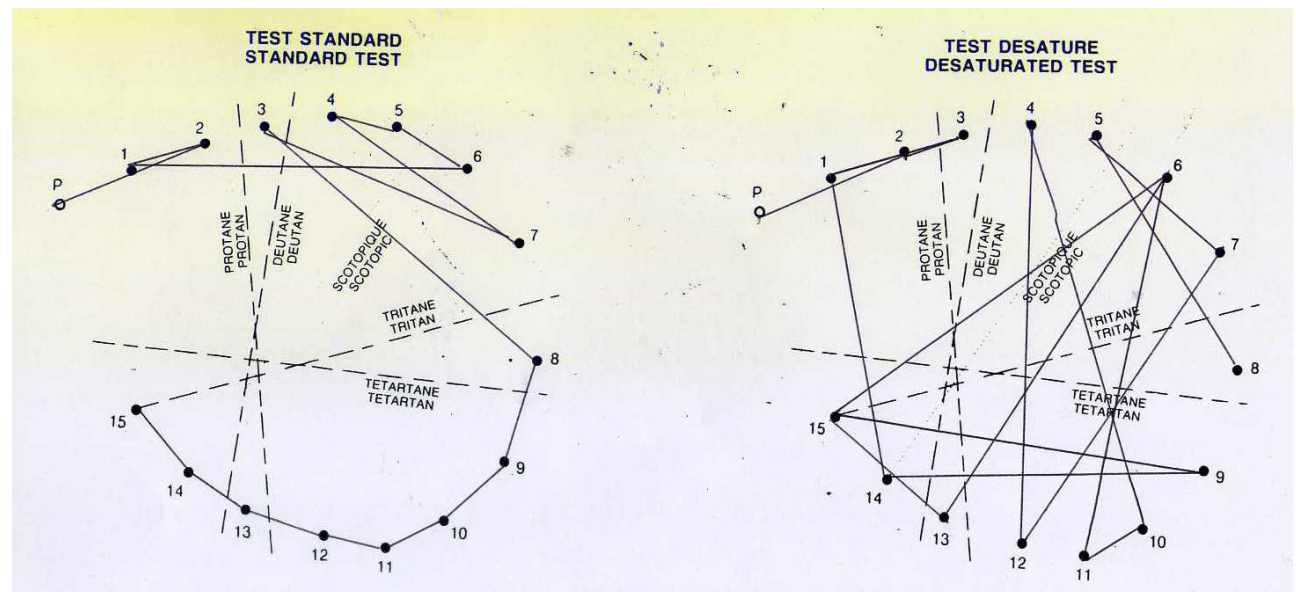
15 pastilles de couleurs doivent être classées par le patient



Vision des couleurs

- Farnsworth D15-hue

15 pastilles de couleurs doivent être classées par le patient



Clinique

- **Mutation 14484**
- Meilleur pronostic visuel
- 65% de récupération spontanée

[Leber « plus »]

- Possible atteintes **extra ophtalmologiques**:
 - neuropathie périphérique
 - myopathie
 - atteinte cardiaque (trouble conduction)
 - SEP-like phénotype

Expression clinique variable

- Facteurs génétiques (downregulation of the *OPA1* gene, X-linkage)
- Facteurs environnementaux (tabac, médicaments)
- Facteurs anatomiques (prédisposition du nerf optique)

BAV aiguë

ATCD
familiaux

BAV
chronique

Quand y
penser ?

Cas
particuliers

Découverte
fortuite

Syndromes
cliniques

BAV aiguë

ATCD
familiaux

BAV
chronique

Quand y
penser ?

Cas
particuliers

Découverte
fortuite

Syndromes
cliniques

BAV aiguë

ATCD
familiaux

BAV
chronique

Quand y
penser ?

Cas
particuliers

**Découverte
fortuite**

Syndromes
cliniques

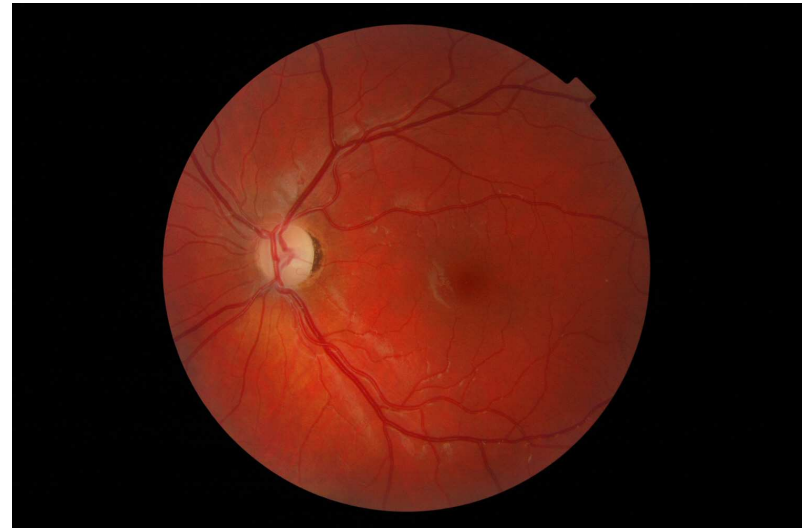
[BAV chronique/découverte fortuite]

- Homme de 20 ans
- BAV progressive depuis 4 ans
- AV: 4/10f ODG
- FO

BAV chronique/découverte fortuite



BAV chronique/découverte fortuite



Atrophie Optique Dominante

Clinique

- Maladie de Kjer, OMIM 165500
- Une des plus fréquentes neuropathies optiques héréditaires
- Prévalence de 1/10000 (Danemark) à 1/50000

Clinique

- Débute dans l'enfance, au cours de la première décennie
- Baisse d'acuité visuelle progressive

Fond d'oeil

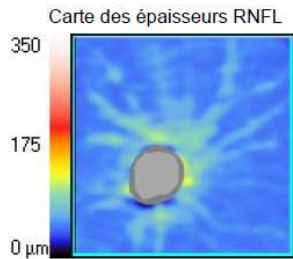
- Pâleur temporale
- Excavation



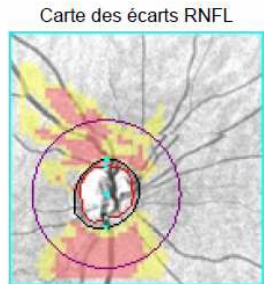
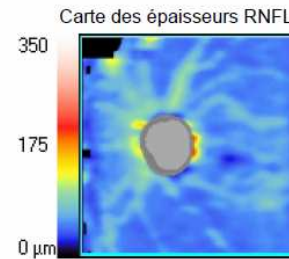
OCT RNFL

RNFL et ONH : Optic Disc Cube 200x200

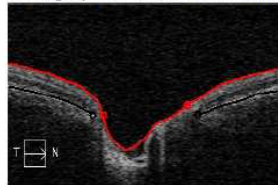
OD ● OS



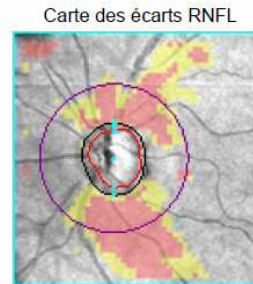
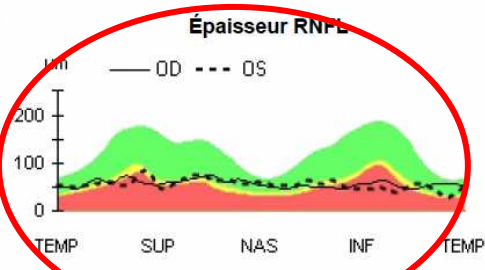
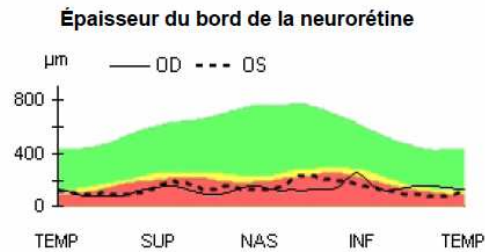
	OD	OS
Épaisseur moyenne RNFL	58 µm	57 µm
Symétrie RNFL	34%	
Aire de l'ANR	0,60 mm ²	0,64 mm ²
Aire du disque	1,91 mm ²	1,99 mm ²
Rapport C/D moyen	0,83	0,81
Rapport C/D vertical	0,78	0,79
Volume de l'excavation	0,495 mm ³	0,468 mm ³



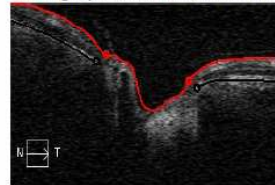
Centre du disque (-0,75, -0,78)mm
Tomographie horizontale extraite



Tomographie verticale extraite

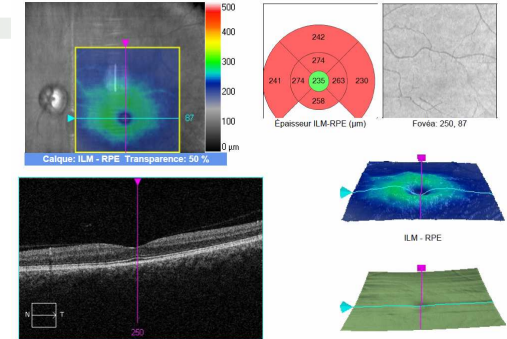


Centre du disque (-0,66, 0,06)mm
Tomographie horizontale extraite

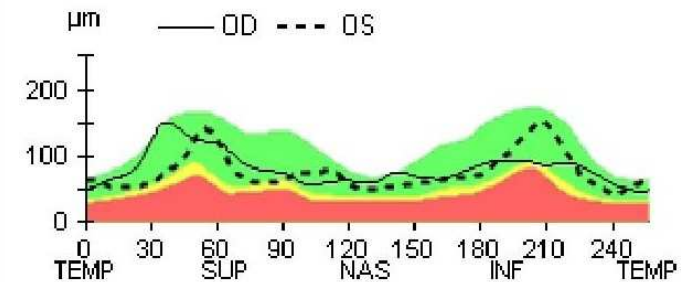


Tomographie verticale extraite

Épaisseur maculaire : Macular Cube 512x128



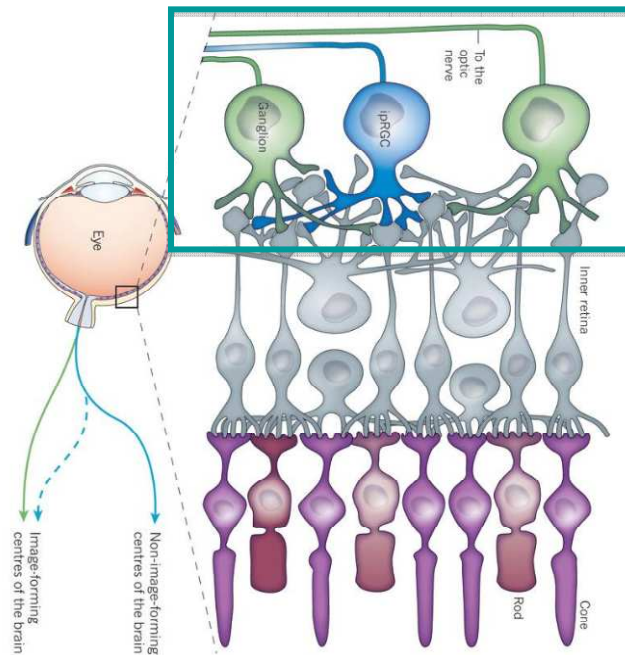
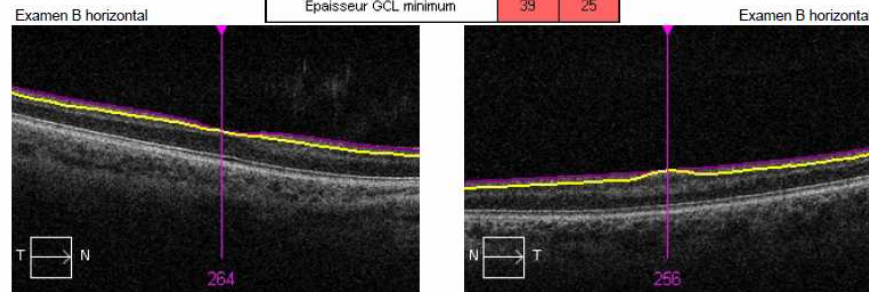
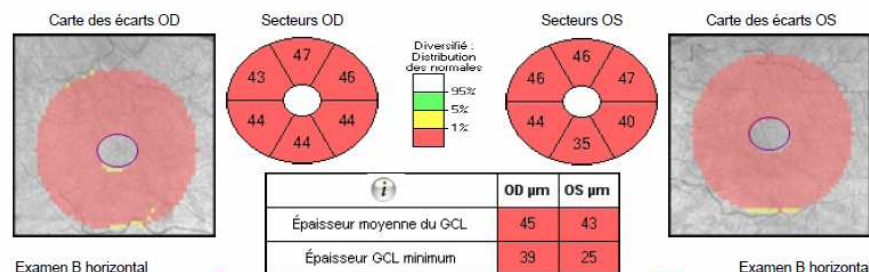
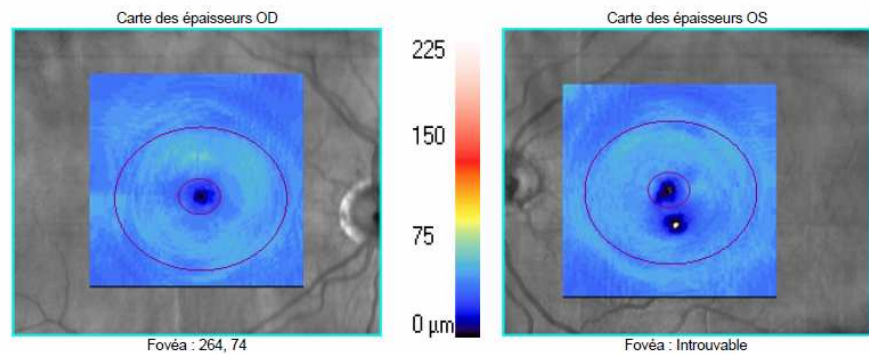
OCT Maculaire



OCT RNFL Normal

OCT Cellules ganglionnaires

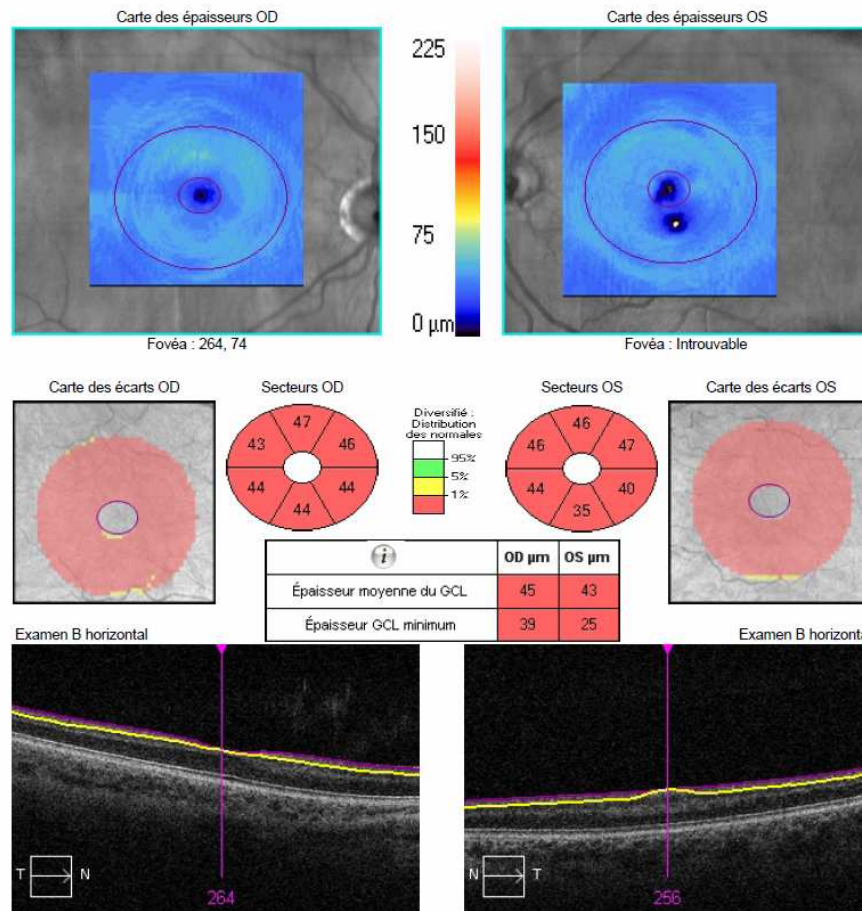
Analyse des cellules ganglionnaires : Macular Cube 512x128 OD ● OS



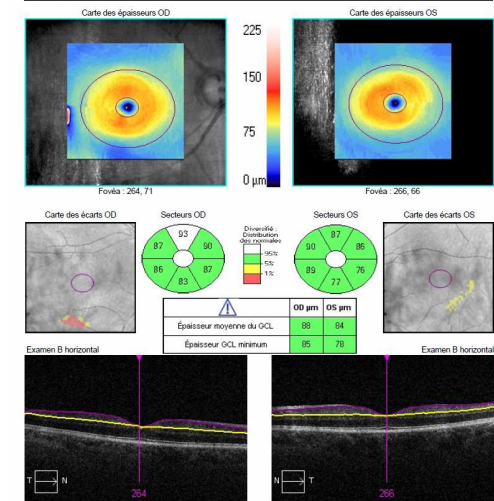
Milea D, Sander B, Wegener M, Jensen H, Kjer B, Jorgensen TM and al.
Axonal loss occurs early in dominant optic atrophy.
Acta Ophthalmol 2010;88:342-6

OCT Cellules ganglionnaires

Analyse des cellules ganglionnaires : Macular Cube 512x128



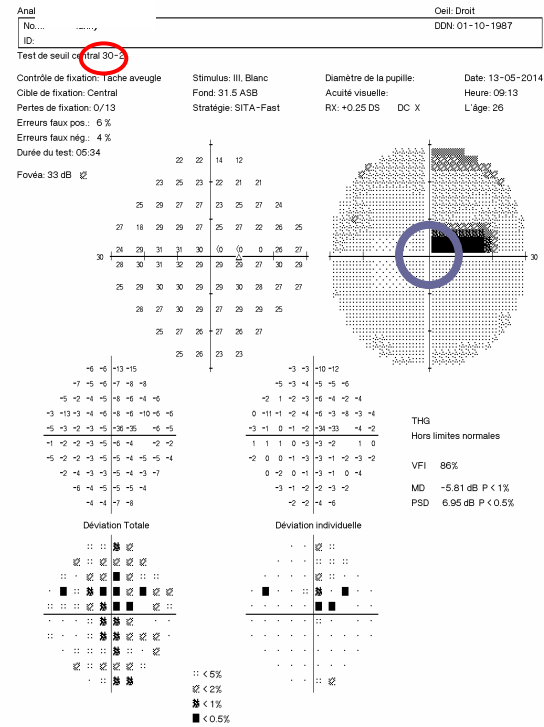
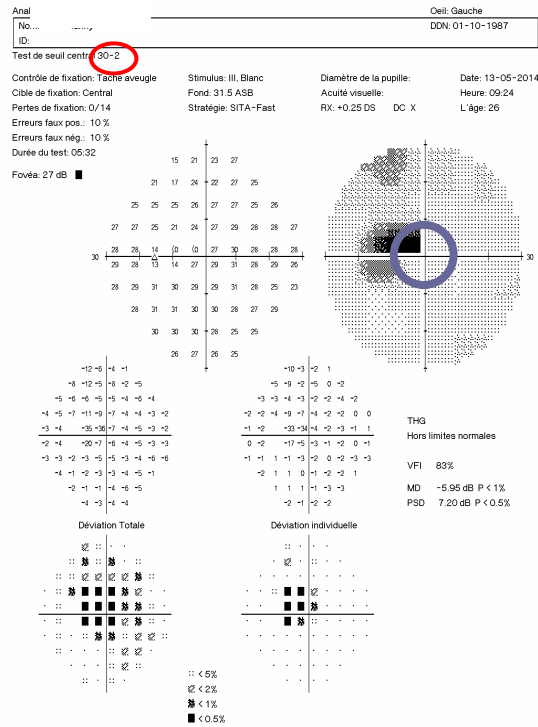
Analyse des cellules ganglionnaires : Macular Cube 512x128



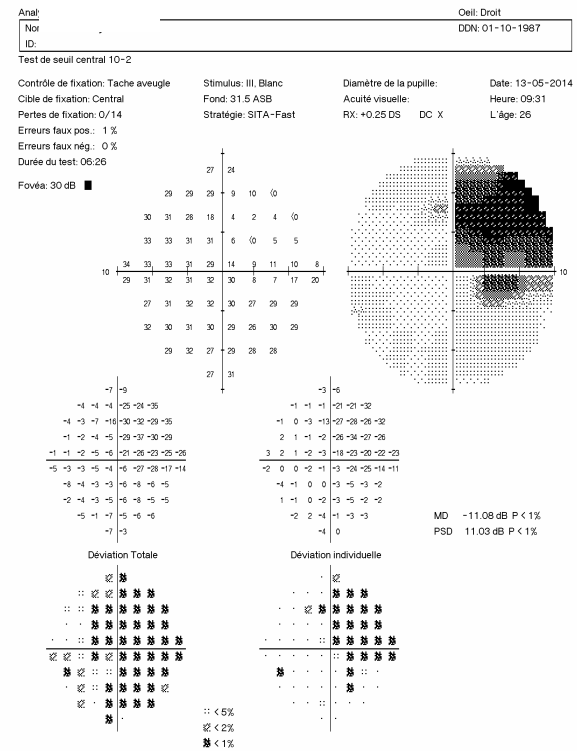
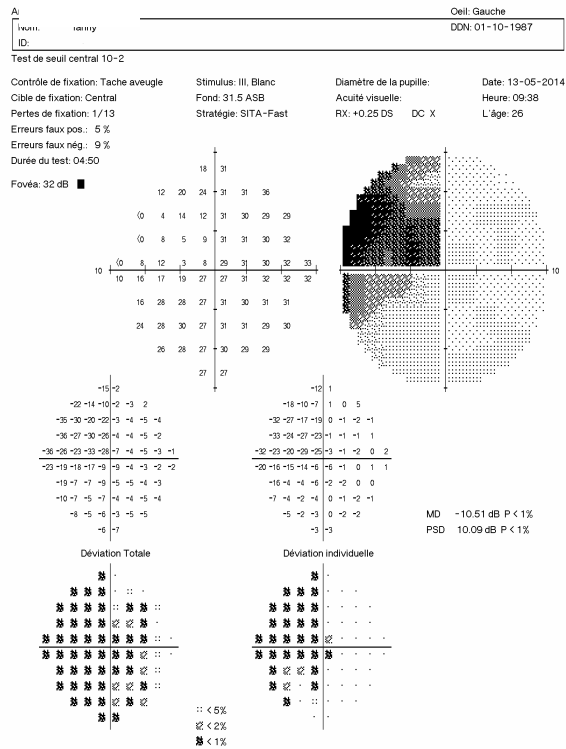
OCT CCG Normal

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

Champ visuel

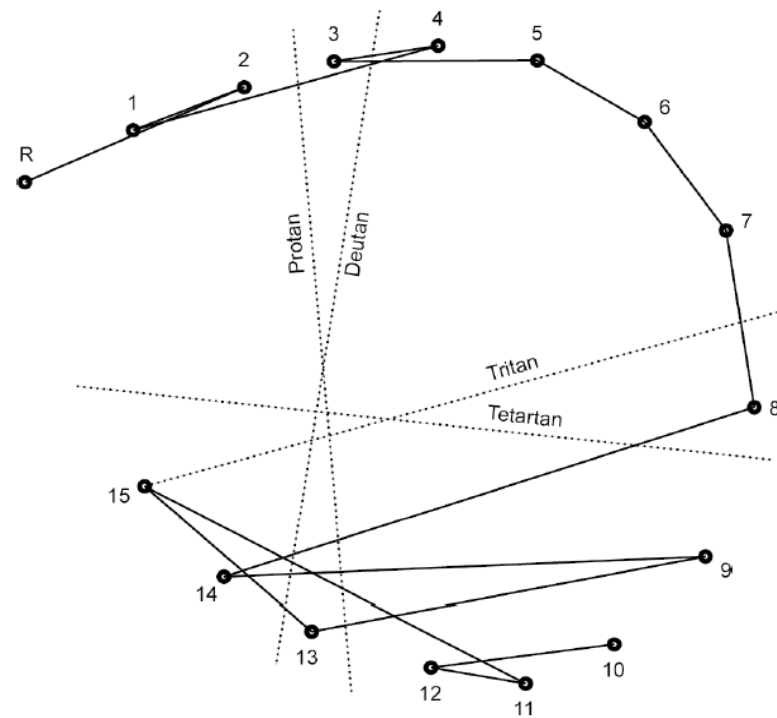


Champ visuel



Vision des couleurs

- Axe bleu-jaune (= tritan)



Atteinte extra ophtalmologique

- ADOA+
- Surdité
- Ophtalmoplégie progressive externe
- Ataxie
- Myopathie proximale
- Neuropathie

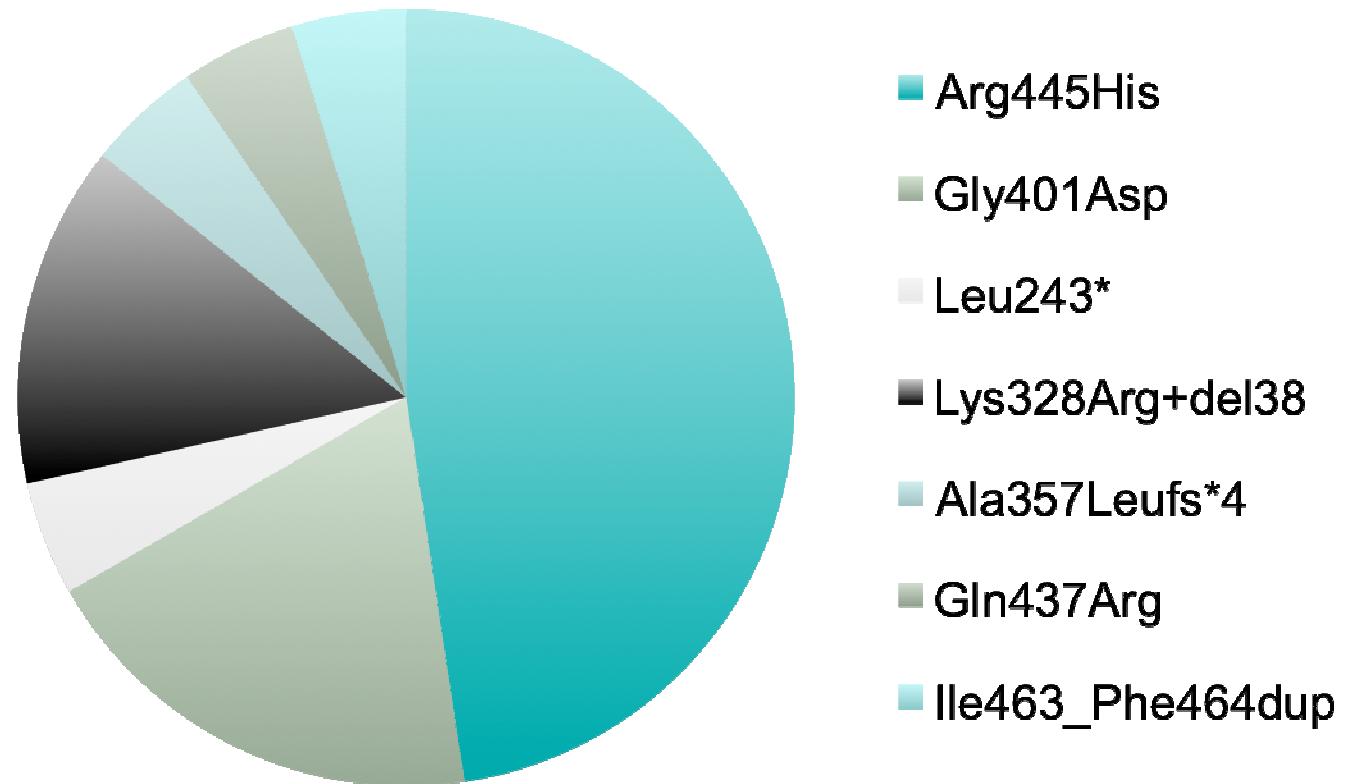
Atteinte extra ophtalmologique

- ADOAD
 - Surdité
 - 6% des patients OPA1
 - 2/3 des ADOAD
 - La surdité peut précéder l'atteinte visuelle

ADOAD

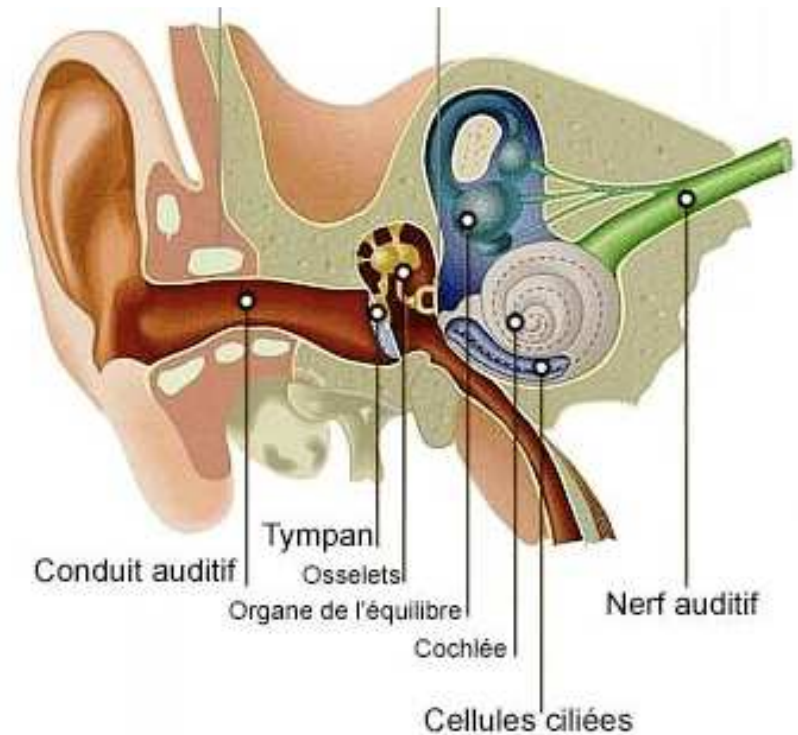
ADOAD

MUTATIONS RETROUVEES



ADOAD

- Partie terminal du ne démyélinisé
- Mitochondrie nécessaire à la production d'ATP
- Neuropathie auditive



Bases de données

- Publique
- Mitodyn.org

OPA1 homepage - MITOchondrial DYNamics variation pages - Leiden Open Variation Database - Microsoft Internet Explorer fourni pa

http://mitodyn.org/home.php?select_db=OPA1

mitodyn.org

OPA1 homepage - MITOchondrial DYNamics variation pages

LOVD v.2.0 Build 36 [Current LOVD status]
Register as submitter | Log in

Curator: Marc FERRE

Home Variants Submitters Submit Documentation

OPA1 homepage Switch gene

Please note that the eOPA1 website (lbma.univ-angers.fr/eOPA1) has now moved to the MITOchondrial DYNamics variation portal (mitodyn.org). More details on <http://mitolab.eu/eopa1-moved-to-mitodyn/>

LOVD Gene homepage

General information	
Gene name	optic atrophy 1 (autosomal dominant)
Gene symbol	OPA1
Chromosome Location	3q28-q29
Database location	mitodyn.org
Curator	Marc FERRE
Database reference for citations	Ferre et al., Hum Mutat (2005) ; Ferre et al., Hum Mutat (2014)
PubMed references	View all (unique) PubMed references in the OPA1 database
Date of creation	November 13, 2003
Last update	November 14, 2014
Version	OPA1 141114
Add sequence variant	Submit a sequence variant
First time submitters	Register here
Reference sequence file	Genomic reference sequence for describing sequence variants
Genomic refseq ID	NG_011605.1
Transcript refseq ID	NM_130837.2
Total number of unique DNA variants reported	306
Total number of individuals with variant(s)	345
Total number of variants reported	354
Subscribe to updates of this gene	S
NOTE	Autosomal dominant optic atrophy (ADOA), also known as Kjer's disease is characterized by moderate to severe loss of visual acuity with insidious onset in early childhood, blue-yellow dyschromatopsia and central scotoma. There is a considerable inter- and intra-familial variation in visual acuity, and the penetrance may be as low as about 40%. Estimated disease prevalence is between 1:10,000 in Denmark and 1:50,000 worldwide. Histopathological and electrophysiological studies suggest that the underlying defect is retinal ganglion cell degeneration associated with optic atrophy, as observed in Leber's hereditary optic atrophy (LHON). LHON has a sudden onset of visual loss in both eyes asynchronously and appears at a later age (18-35 yrs), although in atrophic phase is it difficult to distinguish LHON from ADOA without a family history. LHON is maternally

Ferré M, Caignard A, Milea D, Leruez S, Cassereau J, Chevrollier A, Amati-Bonneau P, Verny C, Bonneau D, Procaccio V, Reynier P. Improved Locus-Specific Database for OPA1 Mutations Allows Inclusion of Advanced Clinical Data. *Hum Mutat.* 2014 Sep 22. doi: 10.100

Bases de données

- Publique
- Mitodyn.org

All fields, unless specified otherwise, are required to be filled in.

Add patient data to the OPA1 database

Unknown

Charcot-Marie-Tooth Disease, Type 4A
Charcot-Marie-Tooth Disease, Dominant Intermediate
Charcot-Marie-Tooth Disease, Recessive Intermediate A
Dejerine-Sottas Syndrome

-- select --
Asymptomatic
< 1 year
1-5 years
6-10 years
11-20 years
21-30 years
31-40 years
41-50 years
> 50 years

Best corrected visual acuity (Optional)

Evolution of vision loss (Optional)

Optic disc (Optional)

Optic disc cupping (Optional)

For multiple selection: Ctrl click (PC) or Cmd Click (Mac)

-----OCULUS DEXTER-----
OD: Excellent vision (Log MAR < 0.1)
OD: Moderately impaired vision (Log MAR: 0.2-0.1)
OD: Severely impaired vision (Log MAR: 0.9-0.3)
OD: Profound visual loss (Log MAR > 0.9)

-----OCULUS SINISTER-----
OS: Excellent vision (Log MAR < 0.1)
OS: Moderately impaired vision (Log MAR: 0.2-0.1)

For multiple selection: Ctrl click (PC) or Cmd Click (Mac); OD: oculus dexter (right eye); OS: oculus sinister (left eye).
Excellent vision: Log MAR < 0.1 ↔ Snellen > 20/25 ↔ Decimal > 0.9
Moderately impaired vision: Log MAR 0.2-0.1 ↔ Snellen 20/32-20/25 ↔ Decimal 0.63-0.9
Severely impaired vision: Log MAR 0.9-0.3 ↔ Snellen 20/160-20/40 ↔ Decimal 0.13-0.5
Profound visual loss: Log MAR > 0.9 ↔ Snellen < 20/160 ↔ Decimal < 0.13
Snellen in foot.

-- select --

Please consider worsening or improvement if loss or gain of 2 or more decimal lines since diagnosis.

-----OCULUS DEXTER-----
OD: Normal
OD: Temporal pallor
OD: Diffuse pallor

For multiple selection: Ctrl click (PC) or Cmd Click (Mac); OD: oculus dexter (right eye); OS: oculus sinister (left eye).

Bases de données

- Publique
- Mitodyn.org

The screenshot shows a web browser window with the URL `mitodyn.org/submit.php?action=submit&add=pat`. The page is titled "Submit new data - Mitochondrial DYNAMics variation pages - Leiden Open Variation Database". The form is divided into several sections, each with a dropdown menu for data entry:

- Color vision (Optional):** Options include Tritanopia (Blue-Yellow), Protanopia (Red-Green), Deuteranopia, and Generalised non specific dyschromatopsia.
- Visual field (Optional):** Options include Type (Goldmann visual field, Humphrey/Octopus automated perimetry), Mean Deviation (MD) ranges (> 0, [0 to -4], [-4.03 to -12], [-12.01 to -20]), and eye selection (OD, OS).
- OCT (Optional):** Options include Mean RNFL (Thinning only in the superior quadrant, Thinning only in the inferior quadrant, Thinning only in the nasal quadrant, Thinning in 2 or more quadrants), Mean GCL (Not known, Normal), and Mean GCL (Mean average GCL thickness thinner).
- Visual handicap (Optional):** Options include DRIVING (Able to drive, Was never allowed to drive, Stopped driving) and FEEDING (Able to eat, cook and buy food without help, Able to eat and cook, but needs help to buy food, Able to eat, but needs help to cook and buy food).
- Hearing loss (Optional):** Options include PRESENCE (Yes, No) and ONSET (Age of onset < 5 years, Age of onset 5-10 years, Age of onset 11-20 years, Age of onset 21-30 years).
- Pure tone audiometry (Optional)**
- Auditory brainstem responses (Optional)**
- Otoacoustic emission (Optional)**

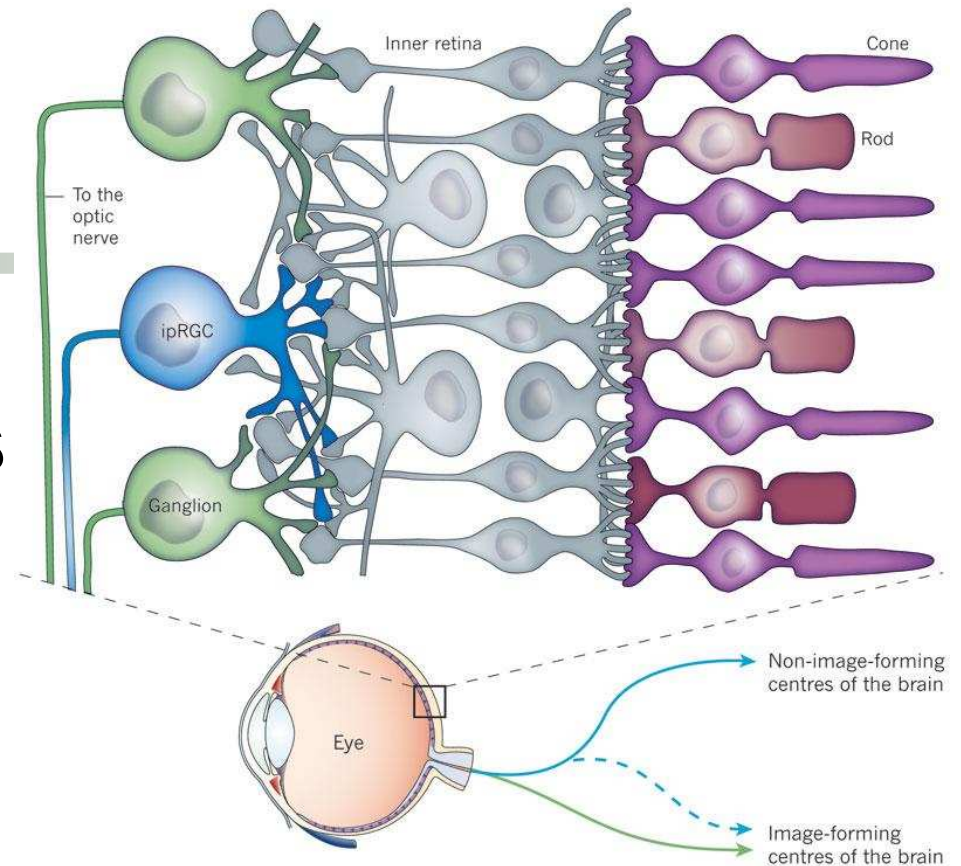
Comparaison NOHL/Leber

	<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, ophtalmoplégie, ptosis, neuropathie périphérie, ataxie	Leber « plus » : neuropathie périphérique, myopathie, atteinte cardiaque, atteinte similaire � la SEP

[

■ **Préservation des cellules à mélanopsine :**

- RPM
- Rythme circadien



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

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

BAV aiguë

ATCD
familiaux

BAV
chronique

Quand y
penser ?

Cas
particuliers

Découverte
fortuite

Syndromes
cliniques

BAV aiguë

ATCD
familiaux

BAV
chronique

Quand y
penser ?

Cas
particuliers

Découverte
fortuite

Syndromes
cliniques

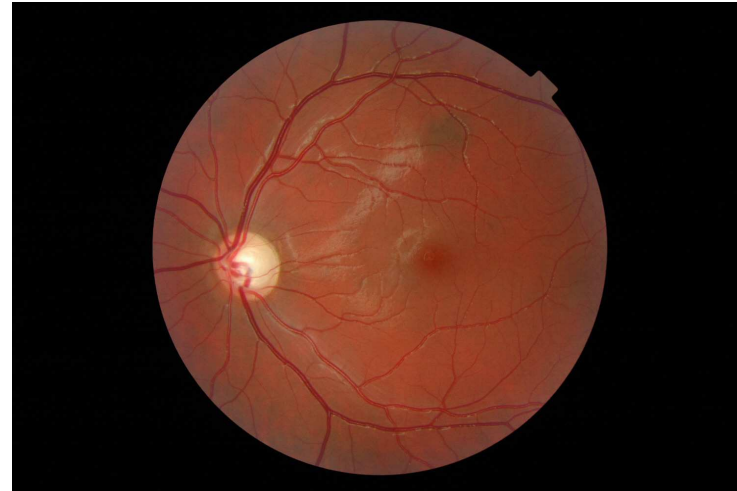
Syndromes cliniques

- Fille de 12 ans
- ATCD: surdité appareillée depuis l'âge de 10 ans, diabète insulino-dépendant avec anticorps négatif
- Baisse d'acuité visuelle progressive:
7p6/5p10
- Fond d'oeil

[

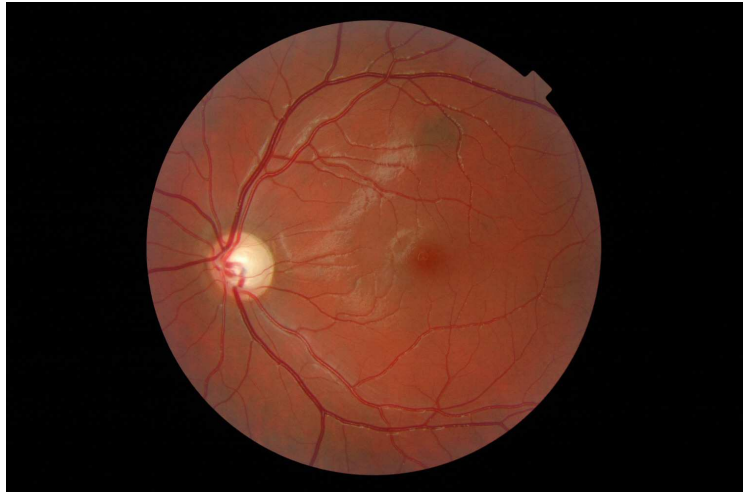
Syndromes cliniques

]

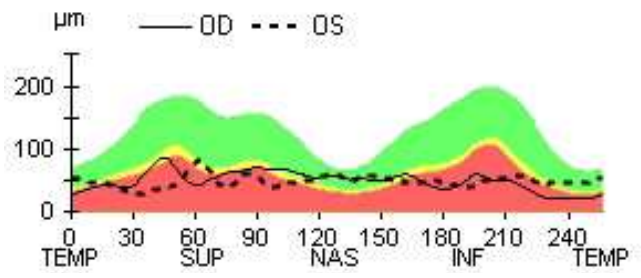
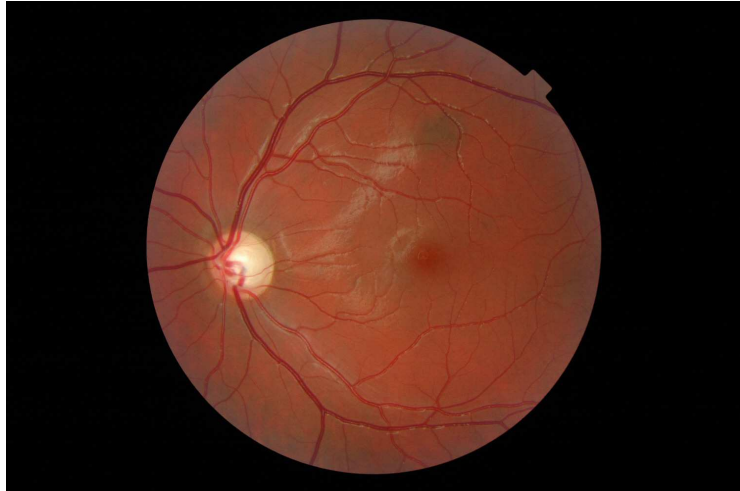
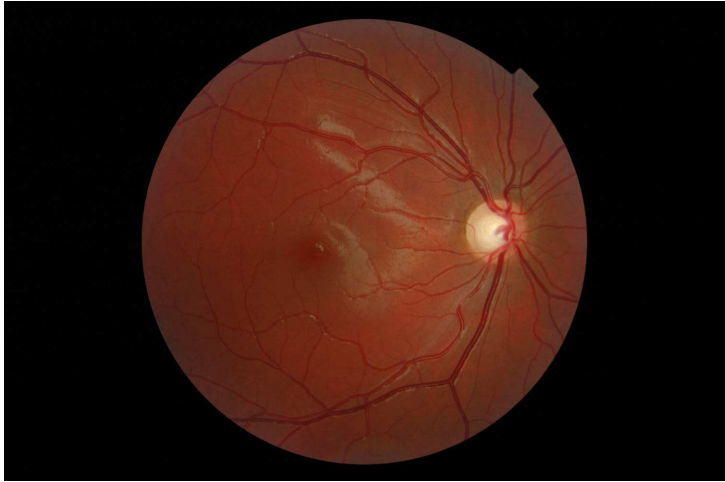




Syndromes cliniques



Syndromes cliniques



[Syndromes cliniques]

- Diabète sucré
- Atrophie optique
- Surdité



Syndrome de Wolfram

- Diabète sucré
- Atrophie optique
- Surdité
- Diabète insipide
- Neuropathie périphérique
- Anomalies du tractus urinaire
- Anomalies psychiatriques

Syndrome de Wolfram

- 1/550000 à 1/700000

- Mutations du gène *WFS1*

- *Transmission récessive*


Syndrome de Wolfram

- *Transmission dominante*

Atrophie optique dominante non syndromique

WFS1-related LFSNHL (Low Frequency Sensorineural Hearing Loss)"

Syndromes cliniques

- Ataxie progressive
 - Dysarthrie
 - Aréflexie
 - Trouble de la sensibilité profonde
 - Scoliose
 - Cardiomyopathie
 - Diabète
- 

Ataxie de Friedreich

- Ataxie progressive
- Dysarthrie
- Aréflexie
- Trouble de la sensibilité profonde
- Scoliose
- Cardiomyopathie
- Diabète

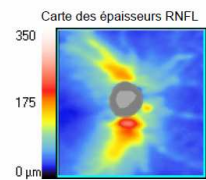
Ataxie de Friedreich

- 100% de neuropathie optique
- 5/26 symptomatique

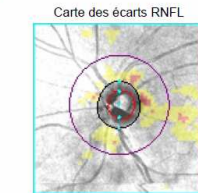
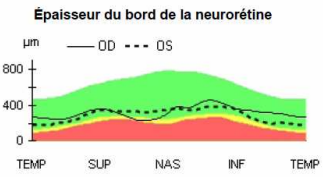
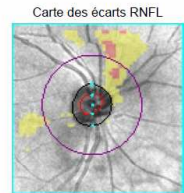
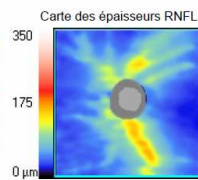
Ataxie de Friedreich

RNFL et ONH : Optic Disc Cube 200x200

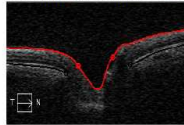
OD ● ● OS



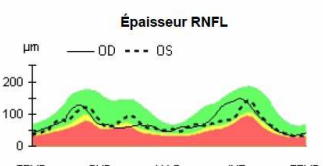
	OD	OS
Épaisseur moyenne RNFL	77 µm	74 µm
Symétrie RNFL	82%	
Aire de l'ANR	1,09 mm ²	1,17 mm ²
Aire du disque	1,54 mm ²	1,91 mm ²
Rapport C/D moyen	0,54	0,62
Rapport C/D vertical	0,49	0,58
Volume de l'excavation	0,133 mm ³	0,323 mm ³



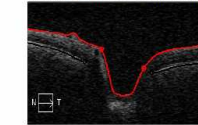
Centre du disque(-0,24,0,18)mm
Tomographie horizontale extraite



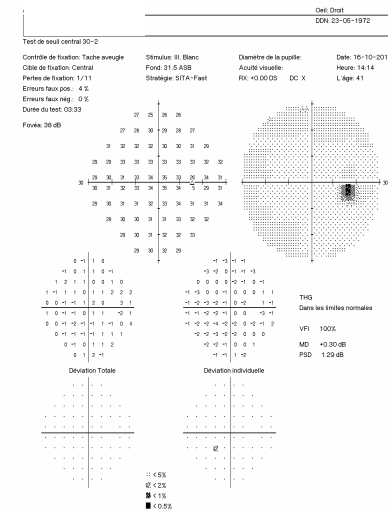
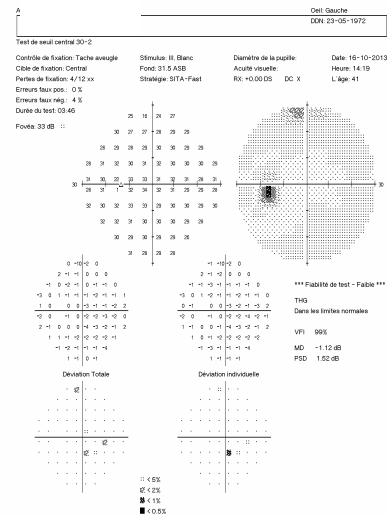
Tomographie verticale extraite



Centre du disque(-0,03,0,18)mm
Tomographie horizontale extraite



Tomographie verticale extraite



[Syndromes cliniques]

- Faiblesse musculaire
- Atrophie musculaire
- Neuropathie sensitive
- Pieds creux



Charcot Marie Tooth

- Faiblesse musculaire
- Atrophie musculaire
- Neuropathie sensitive
- Pieds creux

Charcot Marie Tooth

- **Neuropathie sensitivo motrice héréditaire type VI**
- Mutation MFN2 (1p36.2)
- 60% de neuropathie optique

Charcot Marie Tooth

- Baisse visuelle bilatérale, sub aigüe, sévère
- > 10 ans après le début de la neuropathie périphérique
- Récupération spontanée chez quelques patients (LHON)

[Syndromes cliniques]

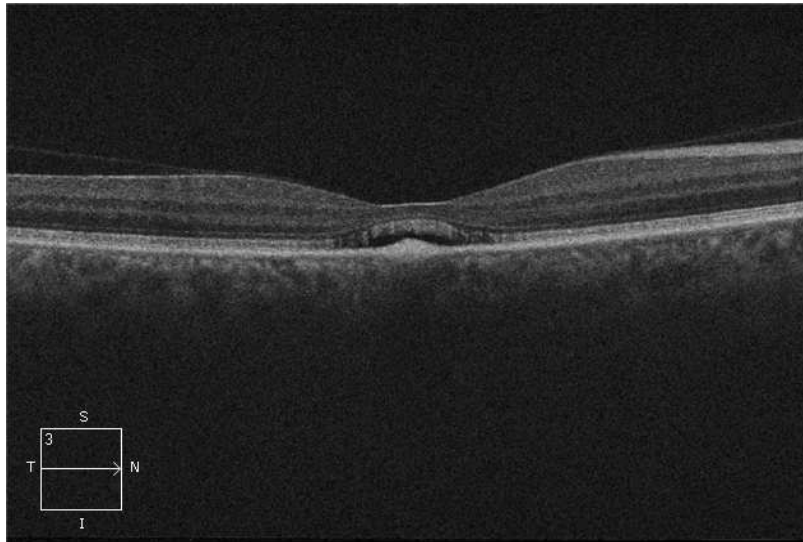
- **Ataxie cérébrospinale**

Neuropathie optique SCA1 et SCA3

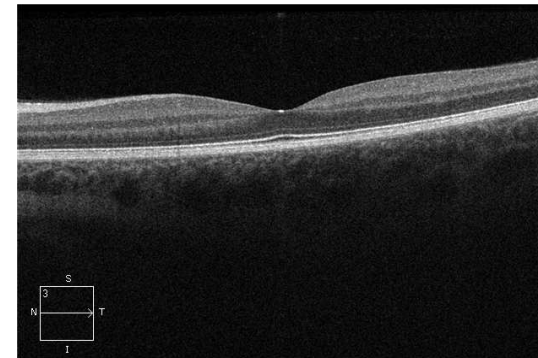
Syndromes cliniques

■ Ataxie cérébropspinale

Maculopathie SCA7 >>>SCA1



SCA1



OCT MACULAIRE NORMAL

Lebranchu P, Le Meur G, Magot D, David A, VERNY C, Weber M, Milea D.
Maculopathy and spinocerebellar ataxia type 1: A new association ?
J Neuroophthalmol 2013.

Syndromes cliniques

- Dès la petite enfance malvoyance et nystagmus
- Ataxie
- Hypertonie
- Spasticité
- Retard mental
- Epilepsie myoclonique
- Anomalie tractus urinaire



Syndromes de Behr

- Dès la petite enfance malvoyance et nystagmus
- Ataxie
- Hypertonie
- Spasticité
- Retard mental
- Epilepsie myoclonique
- Anomalie tractus urinaire

Syndromes cliniques

- **Syndrome de Costeff** (sd extra pyramidal et troubles cognitifs)

Syndromes cliniques

- **Syndrome de Costeff** (sd extra pyramidal et troubles cognitifs)
- **Syndrome de PEHO** (encéphalopathies infantiles progressives)

Syndromes cliniques

- **Syndrome de Costeff** (sd extra pyramidal et troubles cognitifs)
- **Syndrome de PEHO**
(encéphalopathies infantiles progressives)
- **Dysplasie septo-optique**

BAV aiguë

ATCD
familiaux

BAV
chronique

Quand y
penser ?

Cas
particuliers

Découverte
fortuite

Syndromes
cliniques

BAV aiguë

ATCD
familiaux

BAV
chronique

Quand y
penser ?

Cas
particuliers

Découverte
fortuite

Syndromes
cliniques

Neuropathies optiques toxiques

- Homme de 54 ans
- BAV bilatérale sur 3 mois
- AV: 1p8/1.2p8
- FO: normal ODG

- A l'interrogatoire:

Neuropathies optiques toxiques



Neuropathies optiques toxiques



**Neuropathie optique
alcoolo tabagique**



Neuropathies optiques toxiques

- Malgré sevrage: aggravation

Neuropathies optiques toxiques

- Malgré sevrage: aggravation

- Mutation m.14484T>C

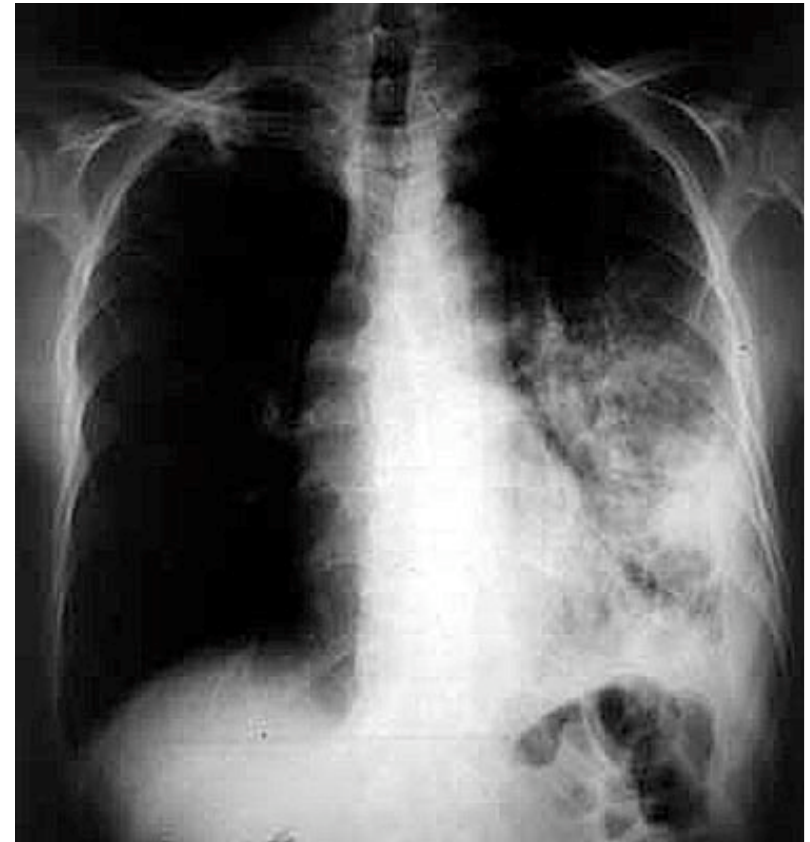
Neuropathie optique héréditaire de Leber

Neuropathies optiques toxiques

- **Rôle du tabac +++**
 - réduction complexe 1
 - réduction de la phosphorylation oxydative
- Rôle de l'alcool plus controversé

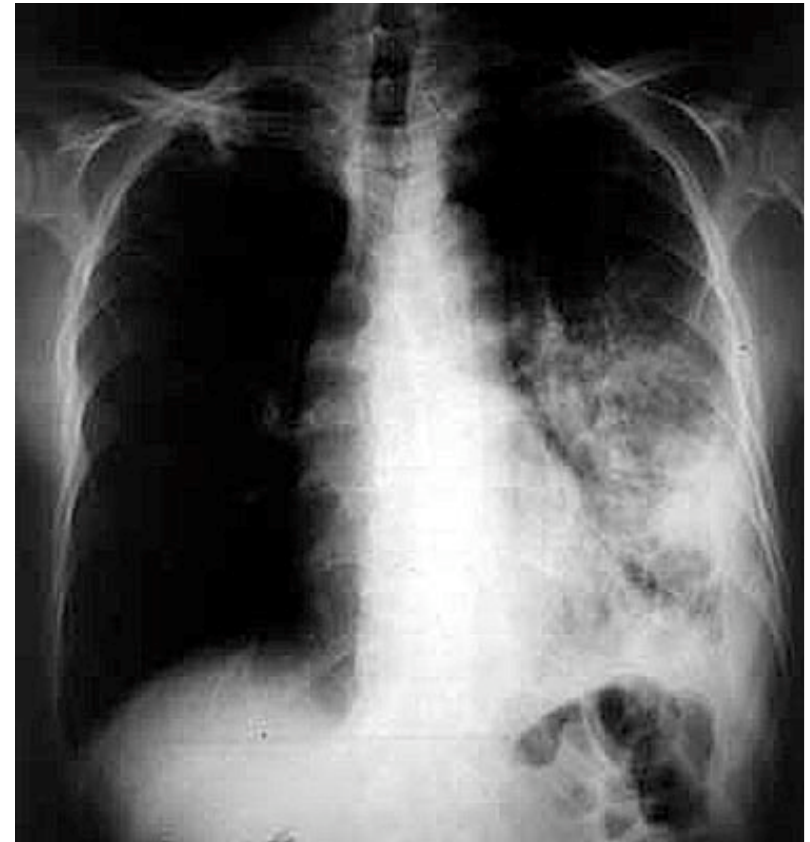
Neuropathies optiques toxiques

- Ethambutol
- **Atrophie optique Dominante**
- Atteinte complexe IV



[Neuropathies optiques toxiques]

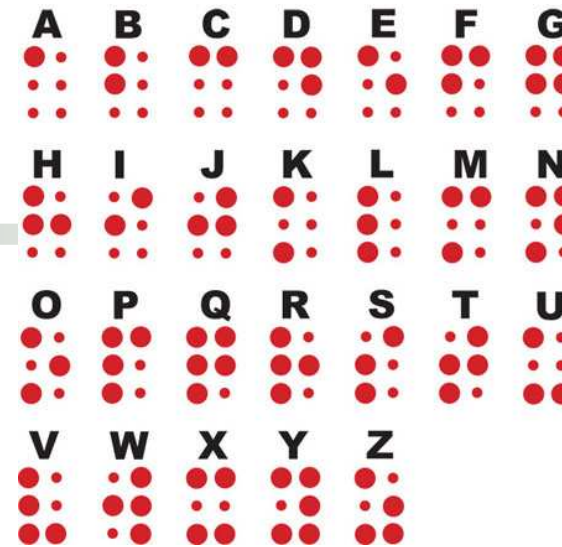
- Ethambutol
- NOHL



Traitement

- Basse vision
- Rééducation
- Aide scolaire
- Aide optique

.....



Traitement

■ Basse vision

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

Contopagare AA Editions 02 41 720 700 - 03-08

Itinéraires Déficients Sensoriels des Pays de la Loire

Informations
Conseils

Evaluations

Prestations spécifiques

Vous avez
une déficience auditive,
une déficience visuelle,

Optimisez
vos compétences.



Traitement

■ Basse vision

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 SPÉCIFIQUES** 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 identifiées.
- PPS 5 :** Appui et conseil à l'entreprise 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)



Traitement

- Verres filtrants



Traitement

■ MDPH /ALD



N° 13878*01

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
	Avec correction
Meilleure Acuité visuelle de près Echelle de Parnaud 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

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

Ibedenone

- Co Enzyme Q
- Amélioration acuité visuelle et vision des couleurs
- LHON +++
- OPA1 encourageant
- Raxone® ATU

Barboni P, Valentino ML, La Morgia C, Carbonelli M, Savini G, De Negri A, et al.
Ibedenone 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.
Ibedenone Treatment In Leber's Hereditary Optic Neuropathy.

Brain 2011;134:e188-e188

Ciclosporine

- PHRC
- Essai à la phase aigue en cas d'atteinte unilatérale de NOHL



- 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, Verny 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'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, Griffoin 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. Biouesse, J.B. Kerrison (Eds.), *Walsh & Hoyt's clinical neuro-ophthalmology* (ed 6), Williams & Willkins, 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* 2013; 120(12):2672-7



- 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