

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

NEUROPATHIES OPTIQUES HEREDITAIRES

Argumentaire

OPHTARA

JUILLET 2021



SENSGENE
Maladies Rares Sensorielles

FILIÈRE
DE SANTÉ
MALADIES
RARES

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence OPHTARA. Il a servi de base à l'élaboration du PNDIS sur les Neuropathies Optiques Héréditaires.
Le PNDIS est téléchargeable sur le site du centre de référence
[OPHTARA](#)

Sommaire

Liste des abréviations	3
Tableau 1. Recommandations de bonne pratique.....	6
Tableau 2. Revues systématiques de la littérature	8
Revue systématique sur les NOHL	8
Revue systématique sur les NOH non NOHL	8
Revue sur les traitements des NOH et NOHL	10
Tableau 3. Etudes cliniques	11
Etudes sur les NOHL	11
Etudes sur les NOH non NOHL	18
OPA2	19
OPA3	19
OPA4	20
OPA5	20
OPA6	21
OPA7	21
OPA8	22
OPA9	22
OPA10	23
OPA12	23
OPA13	24
SPG7	24
NDUFS2	25
NOHL AR	25
Etudes sur les traitements des NOH	25
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	29
Annexe 2 Liste des participants.....	31
Références bibliographiques	33

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins
NOH	Neuropathie Optique Héréditaire
OPA	Optic Atrophy
NOHL	Neuropathie Optique Héréditaire de Leber

Préambule

Le PNDS sur les Neuropathies Optiques Héréditaires a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Carelli V 2017 J Neuroophthalmol. 37(4):371-381 International	Prise en charge clinique et thérapeutique de la NOHL	Non	Oui Pannel de neuro ophtalmologistes internationaux	non	NOHL Traitement par Idébénone	Un consensus fort a été trouvé entre les experts concernant 1° les stades de la NOHL déterminés à partir de la date de survenue et des examens cliniques 2° Les examens nécessaires pour arriver au diagnostic 3° Le délai de plusieurs mois pour arriver au diagnostic 4° Les diagnostics différentiels 5° Les facteurs pronostiques de la NOHL (jeune âge, mutation 14484) 6° Les examens indisepnsables avant toute prise en charge (acuité visuelle, champ visuel et OCT) 7° La prescription d'idébénone à la dose de 900 mg qui doit être effectuée le plus tôt possible chezles patients dont la NOHL a débuté depuis moins d'un an 8° L'absence de donnée sur l'intérêt d'une prescription d'idébénone chez des patients dont la NOHL a débuté depuis plus d'un an 9° La fréquence des contrôles (tous les 3 mois au cours de la phase aiguë, puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans) 10° La notion de patient répondeur au traitement basée sur l'évolution de l'acuité visuelle (amélioration de 2 lignes d'acuité visuelle sur une échelle de Snellen) ou le champ visuel

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

						11° La durée minimale du traitement par Idébénone à la dose de 900 mg qui doit être d'un an avant de statuer sur l'efficacité 12° La durée du traitement par Idébénone à la dose de 900 mg après obtention d'un plateau d'efficacité dans les formes sub aigues, celle-ci étant d'un an 14 La durée du traitement par Idébénone à la dose de 900 mg après obtention d'un plateau d'efficacité dans les formes chroniques, celle-ci étant d'un an 15° Les examens ophtalmologiques à réaliser pendant le suivi de ces patients : acuité visuelle et champ visuel
--	--	--	--	--	--	---

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Revue systématique sur les NOHL						
Leo-Kottler 2011 Ophthalmology. 108(12):1179-92 Allemagne	Etude de la NOHL	Non	Non	Etude de la littérature	Histoire naturelle	Description de la maladie
Palace J 2009 J Neurol Sci. ;286(1-2):24-7 Grande Bretagne	Revue sur le syndrome de Harding (SEP et NOHL)	Non	Non	Etude de la littérature et méta analyse	Type de mutation, sexe, aspect du LCR, IRM cérébrale et traitement.	Fréquence élevée des femmes ayant une maladie de Harding et de la mutation 11778
Newman NJ, 2020 J Neuro ophthalmol. 40(4):547-557. USA et UK	Pronostic des patients porteurs de la mutation 11778	Oui	Oui	Meta analyse 12 études prospectives et 3 prospectives	Age de début Récupération Acuité visuelle	Après 20 ans, l'acuité visuelle reste < 20/200
Revue systématique sur les NOH non NOHL						
Gilhooley MJ, 2021 Genes 22;12(2):147 Grande Bretagne	Revue Etude de l'apport du transcriptome	Non	Ensemble des données	Transcriptome	Méthodologie Validation Apport clinique et développement possibles	Apport pour la compréhension des NOH et développements thérapeutiques
Ding Y, 2021 PeerJ. 18;9 Chine	Etude des tRNA	Oui	Oui	Mamit-tRNA database ClustalW program	Caractérisation	Rôle synergétique des variants de tRNA
Roda M, 2020 Nutrients. 12(9):2653. Italie	Revue des causes de neuropathies nutritionnelles	Non	Non	Déficit en vitamines B1, B9, B12 et en cuivre	Clinique et diagnostic différentiel	Parmi les diagnostics différentiels citons les NOH
Asanad S 2020 Ther Adv 12:251584142 0950508. USA	Revue de l'apport de l'OCT-A dans les pathologies dégénératives	Non	Non	OCT-A Alzheimer, Parkinson, NOHL AOD	Anomalies vasculaires	Il existe des anomalies vasculaires papillaires précoces
Tsokolas G, 2020 Eye Brain. 12:73-87 UK	Revue de l'apport de l'OCT-A dans les pathologies dégénératives	Oui	Oui	OCT-A SEP Alzheimer, Parkinson, NOHL AOD	Anomalies vasculaires	Il existe des anomalies vasculaires papillaires précoces

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Zelinger L 2020 J Clin Invest. 130 (1):62-64	Détermination du rôle de SSBP1 dans la maintenance de l'AND mt et la survenue de NOH dominantes	Non	Non	Rôle du gène SSBP1	Réplication et réparation de l'ADNmt	Les mutations de SSBP1 favorisent les lésions de l'ADNmt
Günbey C 2019 Turk J Pediatr. 61(4):471-476 Turquie	Revue sur les neuropathies optiques de l'enfant et leurs traitements	Non	Non	Revue de l'ensemble des neuropathies optiques	Neuropathies optiques Enfant : âge limite non défini	Ne signale que NOHL et OPA1
Carelli V 2018 Hum Mol Genet. (R2): R139-R150 Italie USA	Revue sur la neuro dégénérescence dans les NO héréditaires	Non	Non	Neuro dégénérescence des cellules ganglionnaires	Données cliniques et expérimentales	Différents aspects de la dégénérescence des cellules ganglionnaires restent à explorer
Lenaers G 2012 Orphanet J Rare Dis. 9;7:46 France	Revue sur les NOH dominantes	Non	Non	Revue de l'ensemble des neuropathies optiques dominantes	Données cliniques et génétiques	Absence de traitement ; Eviter l'alcool et le tabac ainsi que les traitements interférant avec le métabolisme mitochondrial
Milea D 2010 Curr Opin Neurol.;23(1):24-8 France	Revue des neuropathies optiques héréditaires	Non	Non	Etude de la littérature	Histoire naturelle clinique et des facteurs de déclenchement	La présentation est hétérogène
Yu-Wai-Man P 2009 J Med Genet. 46(3):145-58	Revue des neuropathies optiques héréditaires	Non	Non	Etude de la littérature	Histoire naturelle clinique et des facteurs de déclenchement	Le type de mutation de l'ADNmt et les facteurs environnementaux modifient la pénétrance de la NOHL
Wawrocka A 2007 Klin Oczna. 09:470-4 Pologne	Bases génétiques de NOH	Non	Non	Revue des gènes connus responsables de NOH isolées	Génétique	Rôle des mitochondries dans ces NOH
Newman NJ 2004 Eye (Lond). 18(11):1144-60	Revue de la littérature sur les neuropathies optiques héréditaires	Non	Non	Etude de la littérature	Histoire naturelle clinique de la NOHL, OPA1 et neuropathies optiques syndromiques	Descriptif

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Revue sur les traitements des NOH et NOHL						
Amore G, 2021, Drugs. 81(1):57-86. Italie	Revue des traitements au cours des NOH	Non	Non	NOHL, Autres NOH Antioxydant, idébénone, Elamipréride, thérapie génique, cellules souches	Données des études analysées	Approches multiples des pathologies mitochondriales
Zuccarelli M 2020 Eur J Ophthalmol. Nov;30(6):1220-1227 Malte	Revue sur les traitements en cours dans la NOHL	Non	Non	Agent de transport d'électron Thérapie génique Inhibition de l'apoptose Régénération nerveuse	Descriptif	Liste non exhaustive

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Etudes sur les NOHL liées à des mutations de l'ADNmt						
Kisilevsky E 2021 Ophthalmic Genet. 7:1-3. Canada	Description de 2 cas de NOHL avec rapide récupération	Rétrospectif	2 patients	Phénotype Génétique	Phénotype oculaire (Acuité visuelle) IRM Génétique	
Stenton SL, 2021, J Clin Invest. 15;131(6) Europe	Nouveau mode de transmission NOHL	Rétrospectif	33 patients	Phénotype Génétique	Phénotype oculaire (Acuité visuelle, OCT) Génétique	Mutations dans le gène <i>DNAJC30</i>
Rabenstein A, 2021, Orphanet J Rare Dis. 11; 16(1) :127. Allemagne	Rôle de l'alcool et du tabac dans la NOHL	Rétrospectif	71 personnes : 34 NOHL 37 porteurs	Cross-sectional analysis	% dans les groupes des personnes fumeurs / non fumeurs et consommant ou non de l'alcool	Risque accrue de développer chez les fumeurs et buveurs.
Birnbaum FA, 2021, J Neuro ophthalmol. 4 USA	Cas clinique de NOHL chez un sujet âgé	Cas clinique	Un cas	Descriptif	Données cliniques ophtalmo-logiques et neurologiques	Description clinique
Cuna AM 2021 Int Med Case Rep J 14:163-169 Portugal	Etude de la NOHL pédiatrique	Rétrospectif	3 enfants	Observationnel	Données cliniques ophtalmo-logiques (Acuité visuelle Champ visuel)	Aspect particulier de la NOHL
Cleaver J, 2021 Mult Scler Relat Disord. 48:102688 UK	Cas clinique de myélite associée à NOHL	Cas clinique	Un cas	Descriptif	Données cliniques ophtalmo-logiques et neurologiques	Possibilité de myélite en imposant pour maladie du spectre des MNO
Smirnov VM, 2020 J Neuro ophthalmol. 40(4):569-571. Lille France	Cas clinique de NOHL avec une mutation atypique de l'ADNmt	Cas clinique	Une fratrie Mutation rare	Descriptif	Données cliniques ophtalmo-logiques et neurologiques	Description clinique
Liutkeviciene R, 2021, Medicina 26; 57(3):202. Lituanie	Cas clinique de NOHL et revue de la littérature	Cas clinique	Un cas	Ophtalmologie et génétique	Données cliniques ophtalmo-logiques (Acuité visuelle Champ visuel) Données génétiques	Récupération d'un patient Mutation rare
Rizk M, 2020 J Neuro ophthalmol. 40 (4): 566-568. Liban & France	Report d'une nouvelle mutation de NOHL	Cas clinique	2 patients	Descriptif	Phénotype ophtalmo-logique. Données génétiques (nouvelles mutations)	Description de l'évolution clinique sous idébenone

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Jankauskaitė 2020 J Appl Genet. 61 (2): 195-203. Pologne	Etudier le rôle de la testostérone sur l'apoptose des cellules ganglionnaires	prospectif	Cellules de patients 11778	Masse mitochondriale Etude de la miophagie	Comparaison hommes 11778, femmes 11778, contrôles hommes et femmes	Les cellules avec testostérone ont une masse mitochondriale augmentée et sans doute réduction de la survie
Wang D, 2020 Br J Ophthalmol. UK	Etude de l'épaisseur de la couche des fibres optiques	Prospectif	145 patients (221 yeux) 6 groupes et contrôle	Mesure du RNFL en OCT	Epaisseur du RNFL selon l'ancienneté de la NOHL	L'épaisseur du RNFL augmente puis diminue
Li H, 2020, Hum Mol Genet. 29(3):444-458 Chine	Nouveau gène dans la NOHL	Rétrospectif	Cas clinique	Phénotype Génétique	Phénotype ophtalmologique Données génétiques	Mutations dans le gène <i>MCAT</i>
Ahn YJ 2020 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 258:2283-2290 Chine	Etude de la NOHL pédiatrique	Rétrospectif	13 patients < 13 ans 47 contrôles > 13 ans	Génétique, Clinique	Phénotype ophtalmologique (clinique, acuité visuelle, champ visuel OCT, Vision des couleurs) Données génétiques	Mutations différentes, formes plus insidieuses et récupération
Liu XT 2020 Int J Ophthalmol. 18;13(5):766-772 Chine	Etude de l'excavation papillaire chez des patients et porteurs sains	Prospectif	16 personnes 5 patients 11 porteurs sains	Analyse de rétinophotographies et OCT	Données paracliniques ophtalmologiques (Rétinophotographies OCT)	Aspect différent de l'excavation dans ces 2 groupes
Lee HJ, 2020 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 258(9):1975-1981. Corée du Sud	Etude de la prise en charge de 3 neuropathies optiques dont la NOHL	Rétrospectif	42	Questionnaire	Traitement	Utilisation de l'idébenone est la règle
Filatov A 2020 Cureus. 2020 12(4):e7745 USA	Cas clinique LHON et revue de la littérature	Cas clinique	Un cas	Descriptif	Données cliniques ophtalmologiques,	Importance de la recherche génétique
Park Y 2020 Neuro-ophthalmology. 44(6):387-390 Corée	Décrire une association de compression du NO et de LHON	Cas clinique	Un cas	Description	Données ophtalmologiques : (Acuité visuelle Champ visuel) et neuro-radiologiques	Se méfier des associations de causes

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Sheremet NL 2020 Vestn Oftalmol. 136(4. 2):171-182 Russie	Etude de la micro vascularisation rétinienne, péri papillaire et de la tête du nerf optique en OCT-A lors de la NOHL	Prospectif	29 patients 3 groupes selon durée de la NOHL et l'acuité visuelle	OCT-A	Etude de la densité vasculaire au niveau maculaire, péri papillaire et papillaire	La densité vasculaire péri papillaire évolue avec le temps et est corrélée à l'acuité visuelle de départ
Darvizeh F 2020 Eye (Lond). 34(9): 1624-1630 USA	Etude en OCT de l'épaisseur choroïdienne au cours de la NOHL	Prospectif	26 patients 27 contrôles matchés pour l'âge	OCT	Epaisseur de la choroïde, de la RNFL et des complexes ganglionnaires	Corrélation entre ces trois épaisseurs évoquant une atteinte vasculaire choroïdienne
Raviskanthan S 2020 Journal of Neuro-Ophthalmology: 40 (2)246-7 Australie	Description d'un cas de NOHL avec présence d'anticorps anti MOG	Rétrospectif	Cas clinique	Acuité visuelle, Champ visuel Sens chromatique OCT IRM Biologie : Recherche d'Ac NMO anti MOG	Evolution de l'acuité visuelle	1 ^{er} cas de NOHL avec présence d'anti corps anti MOG
Berardo A 2020 J Neurol. 267(3) :823-829	Etude d'un "Leber Plus" avec une double mutation de l'ADNmt	Rétrospectif	Cas clinique	Examens cliniques et paracliniques ophtalmologiques, IRM cérébral et médullaire Etude du LCR Recherche d'Ac NMO anti MOG	Phénotype d'une NOHL atypique associant, ptosis, myélite Dysarthrie et ataxie	« Leber plus » atypique chez un patient ayant une double mutation
Echiverri K 2019 Neurology. 93(19):e1830-e1831 USA	Image atypique d'hypersignaux lors de la NOHL	Rétrospectif	Un cas	IRM encéphalique	Hypersignaux encéphaliques	Hypersignal bilatéral du Locus Niger
Orssaud C 2018 J Neuroophthalmol. 38(4):466-469 France	Etude des anomalies cardiaques lors de la NOHL	Rétrospectif	73 patients	Clinique et ECG	Anomalies de la conduction cardiaque en ECG	Les anomalies cardiaques, notamment les syndromes de pré excitation sont fréquents lors de la NOHL
Leruez S 2018 Orphanet J Rare Dis. 17;13(1):33. France	Recherche d'efficacité de la Cyclosporine pour prévenir l'atteinte du 2 ^e œil dans la NOHL	Prospectif	5 patients	Examen ophtalmologique tous les 3 mois	Acuité visuelle du 2 ^e œil Acuité visuelle de l'œil atteint Champ visuel OCT	Absence d'efficacité
Zhang AM 2012 J Transl Med. 9; 10:43. Chine	Description d'une NOHL par mutation de l'ADNmt 10680G>A	Rétrospectif	2 patients de 2 fratries et étude du dossier de 5 patients d'une des fratries	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique Données génétiques	Apparition vers 30 / 40 ans en cas de mutation 10680G>A

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Vaphiades MS 2011 J Neuro ophthalmol. 31(2):194 USA	Anomalies IRM des voies optiques pré géniculées au cours de la NOHL	Rétrospectif	Un patient et revue littérature	Clinique IRM cérébrale	Description et fréquence des lésions	Il existe des hypersignaux
Rocca MA 2011 PLoS One. :e17081 Italie	Etudes des anomalies IRM extra visuelles au cours de la NOHL	Prospectif	13 patients NOHL et 13 témoins sains	IRM cérébrale	Recherche d'anomalie de signal de la substance blanche encéphalique	Les anomalies dépassent les aires corticales visuelles et touchent volontiers les régions de l'audition
La Russa A 2011 Mult Scler. 17(6):763-6. Italie	Description d'un patient avec NOHL et signes cliniques de SEO	Rétrospectif	Un patient	Etude phénotypique ophtalmo-logique, neurologique et neur radiologique (IRM cérébrale et médullaire)	Phénotype ophtalmo-logique et neurologique d'une NOHL avec mutation 14484 Zones de démyélinisation médullaire	L'atteinte médullaire a été décrite chez 4 autres patients avec une mutation 14484.
Cornish KS 2011 Semin Ophthalmol26 (1):7-10. Grande Bretagne	Déclenchement d'une NOHL par prise de Tadalafil	Rétrospectif	Un patient	Etude phénotypique ophtalmo-logique, neurologique et neur radiologique (IRM cérébrale et médullaire)	Histoire clinique Phénotype ophtalmo-logique	La prise d'inhibiteur de la phospho diestérase peut déclencher une NOHL
Zhang 2011 PLoS One. 6(11):e27750 Chine	Etude du rôle des haplogroupes de l'ADNmt	Rétrospectif	304 patients NOHL confirmé 843 suspects de NOHL sans mutation	Etude génétique	Fréquence des haplogroupes dans ces populations	Le type d'haplogroupe est important chez les patients. L'haplogroupe F est protecteur alors que le M7b est un facteur de risque
Giordano C 2011 Brain. 134(1):220-34. Italie	Etude théorique du rôle préventif des œstrogènes lors de la NOHL	Prospectif	Cybrides de NOHL	Culture cellulaire	Taux d'apoptose	Rôle protecteur des œstrogènes chez la femme
Amaral-Fernandez 2011 Mol Vis. 17:3175-9 Brésil	Etude du rôle des mutations de la NOHL dans les neuropathies alcoolico tabagiques	Rétrospectif	26 patients	Recherche de mutation de l'ADNmt	Présence de mutations de l'ADNmt	Il faut rechercher des NOHL en cas de neuropathies alcoolico tabagique

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Klopstock T 2011 Brain. 134(9):2677-86 Europe	Etude randomisée en double insu sur l'utilisation de l'idébénone dans la NOHL	Prospectif Double insu	85 patients	Acuité visuelle	Meilleure récupération de l'acuité visuelle	L'étude n'atteint pas l'objectif principal. Mais récupération dans certains sous-groupes de patients
Seo JH 2010 Clin Exp Ophthalmol.38(4):363-6 Corée	Description d'une NOHL ayant débuté suite à traitement anti tuberculeux	Rétrospectif	3 cas parmi 46 patients	Analyse de dossiers	Age de début de Type de mutation de l'ADN mt	Age de début plus tardif et 3 femmes donc rôle probable du traitement
Cawley N 2010 Ir J Med Sci. 179(4): 599-601 Irlande	Description d'un cas de NOHL tardif avec des anomalies IRM cérébrales	Rétrospectif	Un cas	Acuité visuelle Histoire clinique IRM	Description de l'IRM	Présence d'hypersignaux péricallallosal
Lamirel C 2010 J Neurol Neurosurg Psychiatry. 81(5):578-80 France	Description d'un pseudo œdème et anomalie IRM lors de l'apparition d'une NOHL dans une fratrie	Rétrospectif	Fratrie (3 patients)	Analyse de dossiers dont IRM	Aspect du fond d'œil (pseudo œdème) et de l'IRM	Au moins dans cette fratrie, l'apparition d'un pseudo œdème lors de l'apparition de la NOHL n'est pas fortuite.
Seo JH 2010 Eye 2010 24(1):107-11 Grande Bretagne	Etude de l'épaisseur de la couche des fibres optiques en présence de mutations de l'ADNmt 11778 et 144845	Rétrospectif	30 patients 23 patients avec mutation 11778 7 patients avec mutation 14484	Epaisseur de la couche des fibres optiques	Statistique en fonction de la mutation et de l'ancienneté	L'épaisseur de la couche des fibres optiques est plus élevée au stade initial et plus basse au stade chronique avec la mutation 11778
Wang K 2009 Neurogenetics. 10(4):337-45 Chine	Description d'une nouvelle mutation de l'ADNmt 10197 G>A responsable de NOHL avec dystonie	Rétrospectif	18 patients d'une même fratrie	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique et neurologique Données génétiques	Description d'une nouvelle mutation responsable de NOHL avec dystonie
Santos-García D J Neuroophthalmol;29(1):75-6 Espagne	Description de facteurs environnementaux responsables de déclenchement d'une NOHL	Rétrospectif	1 cas	Analyse de l'histoire clinique et de facteurs environnementaux	Prise de tabac Carence vitaminique post chirurgie bariatrique	Les malabsorptions peuvent jouer un rôle et une mutation de l'ADNmt peut être recherchée

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Yu-Wai-Man P 2008 J Neuroophthalmol. 28(2):155 Grande Bretagne	Description d'une présentation tardive de NOHL	Rétrospectif	1 cas	Analyse de l'histoire clinique (acuité visuelle et IRM) et des facteurs génétiques Revue de la littérature sur les formes au-delà de 50 ans	Analyse des données génétiques Mutation 3460 haplogroupe H, et haplotype à risque (gène en Xp21.1)	Analyse de facteurs de risque notamment prise d'alcool
Parry-Jones AR 2008 Pract Neurol. 8(2):118-21 Grande Bretagne	Description d'un cas de maladie de Harding	Rétrospectif	1 cas (femme de 32 ans; mutation 14484)	Analyse de l'histoire clinique (acuité visuelle et IRM)	Evolution de l'acuité visuelle Lésion en IRM encéphalique et médullaire	Rechercher une NOHL en cas de SEP avec une baisse d'acuité visuelle sévère
Yu-Wai-Man P 2008 Acta Ophthalmol. 86(6):630-3 Grande Bretagne	Intérêt d'un bilan auditif en cas de NOHL	Prospectif	10 patients NOHL	Analyse des antécédents ORL et audiométrie	Recherche de neuropathie auditive	Absence de neuropathie auditive liée à la NOHL
Leo-Kottler B 2007 Ophthalmologe. 104(12):1060-5. Allemagne	Comment différencier une NOHL d'une NOH dominante	Rétrospectif	3 patients	Etude clinique ophtalmologique puis étude génétique	Acuité visuelle, champ visuel Etude génétique	Importance de l'étude génétique
Ventura DF 2007 Invest Ophthalmol Vis Sci. 48(5):2362-70 USA	Etude du sens chromatique chez des porteurs sains de mutations de l'ADNmt	Prospectif	46 porteurs sains de NOHL 74 contrôles	Test des couleurs (spécifique et CCT) et champ visuel	Etude des erreurs de reconnaissance des couleurs	Déficit de type Rouge /vert plus fréquent chez les hommes porteurs sains sans corrélation avec l'acuité visuelle ou le champ visuel
Küker W 2007 Eur J Neurol. 4(5):591-3 Grande Bretagne	Etude des anomalies de la substance blanche en IRM chez des patients ayant une maladie de Harding	Rétrospectif	2 patients (36 et 50 ans) Mutation 11778 et 3460	IRM cérébrales répétées durant l'évolution	Analyse des lésions de la substance blanche	Les lésions de la substance blanche de la maladie de Harding différent de celle de la SEP
Puomila A 2007 Eur J Hum Genet. 15(10):1079-89 Finlande	Etude épidémiologique de la NOHL en Finlande	Prospectif	Population finlandaise	Pénétrance de la NOHL	36 familles et 1000 patients	La prévalence de la NOHL est de 1:50000 en Finlande et 9000 finlandais sont porteurs d'une mutation de l'ADNmt

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Watanabe M 2006 J Neurol Sci. 243 :31-4 Japon	Description de 2 mutations de l'ADNmt 3203 A>G et 14459G>A responsable de NOHL avec dystonie	Rétrospectif	Une fratrie	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique et neurologique Données génétiques	Description de mutations responsables de NOHL avec dystonie
Barboni P 2006 Invest Ophthalmol Vis Sci. 47(12):5303-9 Italie	Etude des NOHL à début pédiatrique	Rétrospectif	18 patients avec un âge de début inférieur à 10 ans au sein d'une population de 157 patients NOHL	Etude clinique ophtalmologique	Données génétiques (Type de mutation) Acuité visuelle Champ visuel Epaisseur de la couche des fibres optiques en OCT	Plus grande fréquence des mutations 3460 Présence de formes aiguës unilatérales Acuité visuelle meilleure en cas de formes progressives.
Pott JW 2006 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 244(10):1357-9 Pays Bas	Etude du rôle d'un déficit en vitamine B12 dans le déclenchement d'une NOHL	Rétrospectif	3 patients (28, 29 et 69 ans) avec de déficits en vitamine B12	Etude clinique ophtalmologique	Evolution sous traitement	Présentation identique de neuropathies optiques carentielles et des NOHL Eviter les carences en vitamine B12 chez les porteurs sains
Quiros PA 2006 Br J Ophthalmol. 90(2):150-3 USA / Brésil	Etude du sens chromatique chez des porteurs sains de mutations de l'ADNmt	Prospectif	91 patients d'une même fratrie dont 55 porteurs sains	Farnsworth-Munsell 100 Hue	Axe avec le plus de déficit (protan, deutan, tritan)	Présence d'anomalie du sens chromatique chez 45% des porteurs sains
Salomão SR 2004 Doc Ophthalmol. 2004 Mar;108(2):147-55 USA Brésil	Etude électrophysiologique de la NOHL	Prospectif	3 patients atteints et une porteuse saine (11778)	PEV et ERG ganzfeld	Latence et amplitude de la N75, P100 Amplitude de l'ERG et ERG flicker	PEV normal chez les porteurs sains et altérés chez les patients atteints. Atteinte maculaire possible chez certains patients
Finsterer J 2004 Acta Cardiol. 59(2):187-90 Autriche	Description d'une anomalie ventriculaire (non compaction) chez un patient NOHL	Rétrospectif	1 patient	Bilan cardiologique systématique	ECG Echographie trans œsophagienne	Fréquence des troubles cardiaques chez les patients NOHL

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Ceranić B 2004 J Neurol Neurosurg Psychiatry. 75(4):626-30 Grande Bretagne	Etude de l'atteinte auditive chez les patients NOHL	Prospectif	2 patients dont une femme présentant une maladie de Harding	Bilan audiométrique dont étude des réponses du tronc cérébral et bilan vestibulaire	Déficit des éléments du bilan audiométrique	Il peut exister une neuropathie auditive mais sa fréquence reste inconnue et donne peu de signes fonctionnels
Etudes sur les NOH non NOHL						
Etudes générales						
Evangelisti S, 2021 Biochem Pharmacol. 26:114488. Italie	Etude IRM fonctionnelle	Prospectif	12 patients 12 contrôles	IRMf Eclairage avec lumière bleue 480nm ou rouge 620nm	Activation corticale	Epargne des cellules à mélanopsine Voie pour la rééducation
Alves JM 2020 Mult Scler Relat Disord. 44:102337 Portugal	Etude de la fréquence des étiologies de neuropathies optiques	Rétrospectif sur 15 ans	172 patients 2 patients NOHL	Classement	Etiologies	Rareté des NOHL
Chen AT 2019 PLoS One. 14(11) : e0225656. Canada	Etude de l'apport des études NGS pour les neuropathies optiques isolées et études des facteurs environnementaux	Rétrospectif	94 patients	NGS Etude de la consommation d'alcool et de tabac Etude de la proprioception	Présence d'une mutation Corrélation	Identification d'une mutation dans 20,2% des cas avec prédominance d'OPA1 Risque de développer accrue en cas de consommation d'alcool
Orssaud C 2018 J Fr Ophtalmol. 2018 41(5):402-406 France	Etude sur les NOH pédiatriques	Rétrospectif	44 patients	Etude clinique et données génétiques	Type de mutation Acuité visuelle finale	L'âge de début pédiatrique n'est pas exceptionnel Les formes sont aussi sévères que celles de l'adulte
Hokazono K 2011 Arq Bras Oftalmol. 74(3):222-6. Bresil	Etude de l'ERG pattern	Descriptif	Patients avec atteinte des voies optiques antérieures	Description de la méthode d'enregistrement de l'ERG pattern et de l'intérêt	Description	L'ERG pattern est intéressant en cas de neuropathies optiques héréditaires
Scherer C 2010 Rev Neurol (Paris). 166(12):959-65 France	Etudes des neuropathies optiques héréditaires	Descriptif	Etude de la littérature	Histoire naturelle	Aspect clinique ophtalmologique et neurologique	Les symptômes neurologiques sont fréquents

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Barboni P 2005 Ophthalmology. 112(1):120-6 Italie	Etude de l'épaisseur de la couche des fibres optiques en OCT	Etude transversale	38 patients et 75 contrôles 2 groupes (inférieur ou supérieur à 6 mois d'évolution)	OCT	Epaisseur de la couche des fibres optiques	L'épaisseur de la couche des fibres optiques est augmentée par rapport aux témoins dans le groupe < à 6 mois et réduit dans le groupe > 6 mois.
OPA 2						
Assink JJ 1997 Am J Hum Genet. 61(4):934-9 Pays Bas	Description d'une fratrie porteuse d'une NOH de type OPA2	Rétrospectif	45 patients sur 6 générations d'une même fratrie	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique (Acuité visuelle, fond d'œil, sens chromatique, champ visuel, PEV) Données génétiques	Description d'une nouvelle forme de NOH dite OPA2
Katz BJ 2006 Am J Med Genet A. 15;140(20):220 7-11 USA	Description d'une fratrie porteuse d'une NOH de type OPA2	Rétrospectif	15 patients sur 3 générations porteurs ou conductrices obligatoires	Etude clinique ophtalmologique et génétique	Acuité visuelle, fond d'œil, champ visuel Etude génétique	Description d'une forme rare de NOH (OPA2)
OPA 3						
Gaier ED 2019 Ophthalmic Genet. 40(6):570-573 USA	Etude de formes récessives d'atrophie optique par du gène OPA3	Rétrospectif	3 cas (2 garçons et une fille) avec acidurie 3-methyl glutaconique	Examen clinique et paracliniques ophtalmologique, Etude métabolique et génétique	Phénotype ophtalmologique (Acuité visuelle Vision des couleurs Champ visuel). Données génétiques Dosages urinaires	Les mutations d'OPA3 sont responsables de formes AR ou AD
Verny C 2005 Rev Neurol (Paris). 2005;161:451-4. France	Description d'une fratrie avec d'une forme particulière de NOH dominante due à OPA3	Rétrospectif	Une fratrie suivie sur 40 ans	Etude phénotypique et génétique	Présence d'une NOH et d'une cataracte et de signes extra pyramidaux	Description d'une nouvelle forme de NOH
Reynier P 2004 J Med Genet. 41(9): e110. France	Description d'une nouvelle mutation responsable d'une forme particulière de NOH dominante due à OPA3	Rétrospectif	15 patients de deux fratries sur 3 générations	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique (Présence d'une NOH et d'une cataracte précoce)	Description d'une nouvelle forme de NOH

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Yu-Wai-Man P 2011 Ophthalmology. 118(3):558-63 Grande Bretagne et USA	Description de NOH dues à des mutations d'OPA1 et OPA3	Rétrospectif	27 cas d'OPA1 et 2 cas d'OPA3 issus d'une cohorte de 177 patients	Etude phénotypique et génétique	Age d'apparition Phénotype ophtalmo-logique (Acuité visuelle finale, champ visuel, vision des couleurs)	Etude systématique sur une grande série
Anikster Y 2001 Jews. Am J Hum Genet;69(6):12 18-24 USA	Description d'une nouvelle forme de NOH récessive OPA3	Rétrospectif	10 patients	Etude génétique	Présence de mutation d'un gène	Description de la cause d'un syndrome avec NOH
OPA 4						
Kerrison JB 1999 Arch Ophthalmol. 117(6):805-10. USA	Description d'une nouvelle forme de NOH dominante (OPA4)	Rétrospectif	32 patients d'une même fratrie de 86 membres	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmo-logique (Acuité visuelle, fond d'œil, sens chromatique) Données génétiques	Description de la cause d'un syndrome avec NOH appelée OPA4
OPA 5						
Gerber S 2017 Brain. 140(10): 2586-2596 France	Description clinique et génétique de neuropathies optiques dues à des mutations du gène DNML	Rétrospectif	16 patients de 3 familles	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmo-logique (Acuité visuelle, OCT) et électro physiologie. Données génétiques	Description de 16 cas d'OPA5
Nasca A 2016 Hum Mutat. 37(9):898-903 Italie	Description de 2 cas d'encéphalite néonatale due à une mutation de DNML	Rétrospectif	2 patients	Etude phénotypique et génétique	Phénotype neurologique, électro physiologie, et neuro-radiologiques Données génétiques	Description de 2 cas d'atteintes extra oculaires dues à une mutation de DNML
Fahrner JA 2016 Am J Med Genet A. 170(8):2002-11 USA	Description de 2 cas d'encéphalopathie due à une mutation de DNML	Rétrospectif	2 patients	Etude phénotypique et génétique	Phénotype: IRM, examen neurologique électro physiologie, Données génétiques	Description de 2 cas d'atteintes extra oculaires dues à une mutation de DNML

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Barbet F 2005 J Med Genet. 2005 Jan; 42(1):e1. France	Etude d'un nouveau locus de NOH (OPA5)	Rétrospectif	11 patients sur 2 générations dans 2 fratries	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique (Acuité visuelle, fond d'œil, champ visuel) Données génétiques	Les données phénotypiques sont identiques à celles d'OPA1
OPA 6						
Barbet F 2003 Eur J Hum Genet. 11(12):966-71 France	Description d'une nouvelle mutation responsable d'une forme particulière de NOH récessive OPA6	Rétrospectif	Une fratrie	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique (Age d'apparition, Acuité visuelle, fond d'œil, ..) Données génétiques	Description d'une nouvelle forme de NOH OPA6
OPA 7						
Kloth K 2019 BMC Med Genet. 20(1):62 Allemagne	Recherche de mutation du gène TMEM126A	Rétrospectif	3 patients de 2 familles	Etude phénotypique et génétique	Données cliniques ophtalmologiques et neurologiques . Données génétiques.	Description de 3 cas d'OPA7 et transmission bi allélique
Desir J 2012 Mol Vis.18:1849-57 Belgique	Description d'une fratrie porteuse d'une mutation du gène TMEM126A	Rétrospectif	3 patients homozygotes pour la mutation	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique Données génétiques	OPA7 peut apparaître à l'adolescence et s'associer à une neuropathie sensori-motrice
Meyer E 2010 Mol Vis. 13;16:650-64 Grande Bretagne	Description d'une fratrie porteuse d'une mutation du gène TMEM126A	Rétrospectif	2 enfants d'une même fratrie	Etude phénotypique ophtalmologique et ORL et génétique	Phénotype ophtalmologique (Acuité visuelle, champ visuel, OCT, vision des couleurs), électro physiologie et ORL (Auto émission et PEA)	Présence de NOH et surdité lors d'OPA7
Hanein S 2009 Am J Hum Genet. 84 (4):493-8. France	Première description d'une fratrie avec une NOH due à une mutation de TMEM1206A	Rétrospectif	Quatre fratries	Etude phénotypique et génétique	Données génétiques	Description d'une nouvelle mutation responsable d'OPA7

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
OPA 8						
Carelli 2011 Hum Mol Genet. 15;20 (10):1893-905 Italie	Description d'une forme complexe d'OPA8	Rétrospectif	Une fratrie	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmo-logique, ORL, cardiaque et neurologique/ Données génétiques	NOH sans spécificité associée à des troubles cardiaques, une surdité tardive et des troubles cardiaques
OPA 9						
Neumann MA, 2020 Sci Rep. 10(1):16736. USA	Cas clinique d'un cas d'OPA9	Cas clinique	Un adulte Evolution sur 30 ans	Descriptif	Phénotype ophtalmo-logique Données génétiques (Rôle Aco2)	Mécanismes d'action d'Aco2
Sharkia R 2019 J Inherit Metab Dis. 42(2):264-275 Israel	Description clinique et génétique de neuropathies optiques dues à des mutations d'ACO2	Rétrospectif	16 patients	Etude phénotypique ophtalmo-logique et extra ophtal-mologique Neuro imagerie Génétique	Phénotype ophtalmo-logique et neuro-radiologiques. Données génétiques.	Description de 16 cas d'OPA9 syndromiques
Kelman JC 2018 Ophthalmic Genet. 39(5):648-651 Australie	Description clinique et génétique de neuropathies optiques dues à des mutations d'ACO2	Rétrospectif	2 patients	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmo-logique, neurologiques . Données génétiques	Description de 2 cas d'OPA9 isolée
Srivastava S 2017 J Child Neurol (9):840-845 USA	Description clinique et génétique d'un cas de NOH avec atteinte cognitive modérée due à une mutation d'ACO2	Rétrospectif	1 patient	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmo-logique (Acuité visuelle, OCT) électro physiologie, neurologique, et neuro-radiologiques (IRM) Données génétiques	Description d'un cas modéré d'OPA9
Metodiev MD, 2014 J Med Genet. 51(12):834-8 France	Description de NOH isolées ou syndromiques dues à des mutation du gène ACO2	Rétrospectif	5 patients issus de 3 fratries	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmo-logique et neurologique Données génétiques	Description d'un cas d'OPA9 qui apparait comme la seconde forme la plus fréquente de NOH isolées AR

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Spiegel R 2012 Am J Hum Genet. 9;90(3):518-23. Israël	Description de dégénérescence rétino-cérébelleuse dues à des mutations du gène ACO2	Rétrospectif	8 patients (2 hommes et 6 femmes) issus de 2 fratries	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique, neurologique et radiologique (IRM) Données génétiques	Description d'un cas d'OPA9 avec atteinte neurologique, neuropathie optique et dystrophie rétinienne
OPA 10						
D'Gama AM, 2021 Am J Med Genet A.185 (1):203-207. USA	Cas clinique d'un cas d'OPA10	Cas clinique	Un bébé	Descriptif	Données cliniques ophtalmologiques et neurologiques	Description clinique de l'atteinte neurologique dans OPA 10
Zou XH 2019 J Mol Neurosci. 2019;68(4):640-646 Chine	Recherche de mutation du gène RTN4IP	Rétrospectif	2 patients	Etude phénotypique et génétique	Données cliniques ophtalmologiques. Données génétiques.	Description de 2 cas d'OPA10
Charif M 2018 JAMA Neurol. 75 (1):105-113 France	Description d'anomalies neurologiques associées aux NOH OPA10	Rétrospectif	12 patients de 11 familles	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique (Acuité visuelle, OCT) électro physiologie, et neuro-radiologiques (IRM) Données génétiques	Description de 12 cas d'OPA10 syndromiques (description des atteintes neurologiques)
Okamoto N 2017 J Hum Genet. 62(10):927-929 Japon	Description de 2 cas d'OPA10	Rétrospectif	2 frères	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique Données génétiques	Description de 2 cas d'OPA10
Angebault C 2015 Am J Hum Genet. 97(5):754-60 France	Description de 2 cas d'encéphalopathie due à une mutation de <i>RTN4IP1</i>	Rétrospectif	3 patients	Etude phénotypique et génétique	Phénotype neurologique, neuro radiologique (IRM) et électro physiologique, Données génétiques	Description d'un cas d'OPA10
OPA 12						
Caporali L 2020 Ann Neurol. 88 (1):18-32 Italie	Etude génétique des NO à AFG2L3	Rétrospectif	12 familles	Données cliniques Etude génétique	Phénotype ophtalmologique Données génétiques	Analyse neuro ophtalmologique

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
OPA 13						
Del Dotto V 2020 J Clin Invest. 130(1): 108-125 Italie	Etude du spectre des anomalies ophtalmologiques associées à des mutations de <i>SSBP1</i>	Corrélations phénotype génotype	5 familles	Description de la Etude de la réplication mitochondriale Etude de bioénergie Interruption du gène chez le poisson zèbre	Phénotype (nerf optique et œil) Mitogénome et réplication ADN mt Consommation O ₂ par fibroblastes	Maladie du spectre des atrophies optiques isolées ou syndromiques avec atteinte rétinienne et rénale
Piro-Mégy C 2020 J Clin Invest. 130(1):143-156 Italie	Décrire le phénotype d'OPA13	Prospectif	5 familles 33 cas	Etude du phénotype Expression de <i>SSBP1</i>	Structure de <i>SSBP1</i> Réplication ADNmt Phénotype	Présence d'une maculopathie dans la moitié des cas d'OPA13
Jurkute N 2019 Ann Neurol. 86: 368-383 Grande Bretagne	Description d'une nouvelle atrophie optique héréditaire due à une mutation de <i>SSBP1</i>	Rétrospectif	4 familles	Examen ophtalmologique (OCT maculaire et papillaire), électrophysiologie Etude chez la souris et le poisson zèbre	Phénotype ophtalmologique : OCT maculaire et papillaire, Electro-physiologie	Les mutations de <i>SSBP1</i> sont responsables d'OPA13
Kullar PJ 2018 Brain. 141(1):55-62 Grande Bretagne	Description clinique et génétique de patients ayant une mutation de <i>SSBP1</i>	Rétrospectif	19 patients	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique, neurologiques . Données génétiques	Description de 19 cas d'OPA13 avec atteinte auditive isolée
SPG 7 / AFG3L2						
Charif M 2020 Neurol Genet. 20;6(3) France Italie	Nouveau gène de NOH AD	Rétrospectif	15 familles	Génétique, Clinique	Phénotype ophtalmologique (clinique, acuité visuelle) Données génétiques	Mutations dans les gènes <i>SPG7</i> et <i>AFG3L2</i>
Magri S 2019 Hum Mutat. 39(12):2060-2071 Italie	Description clinique et génétique chez une patiente présentant une double mutation d' <i>AFG3L2</i> et <i>SPG7</i>	Rétrospectif	Cas clinique	Etude phénotypique ophtalmologique : Acuité visuelle, PEV, ERG, OCT, Examen neurologique et cognitif IRM	Phénotype ophtalmologique, neurologiques, neuro-radiologiques. Données génétiques.	Description d'un cas d'OPA12 avec une mutation de <i>SPG7</i>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
NDUFS2						
Gerber S 2017 J Med Genet;54(5) : 346-356. France	Description clinique et génétique de patients ayant une mutation de NDUFS2	Rétrospectif	2 patients et 3 contrôles	Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique (Acuité visuelle, champ visuel, OCT) Données génétiques	Description de 2 cas de neuropathies optiques isolées par mutation de NDUFS2
Charif M 2015 Am J Med Genet A. 167A(10):2366-74 France	Description d'une fratrie avec une NOH due à une mutation du gène <i>MTO1</i> et <i>MT-TF</i>	Rétrospectif		Etude phénotypique et génétique	Phénotype ophtalmologique (Acuité visuelle, OCT) et électro physiologique . Biopsie musculaire Données génétiques	Description d'une fratrie avec une mutation du gène <i>MTO1</i> et <i>MT-TF</i>
NOHL non liées à l'ADNmt						
Gerber S, 2021, Genes, 12(4):521, France	Nouveau gène dans la NOHL	Rétrospectif	51 familles	Phénotype Génétique	Phénotype oculaire (Acuité visuelle, OCT) Génétique	Mutations dans le gène <i>MCAT</i>
Mansukhani SA, 2021, Ophthalmology. 2128(4):628-631	Cas clinique d'un cas de NOHL nucléaire	Cas clinique	Une adulte Evolution sur plus de 20 ans	Descriptif	Phénotype ophtalmologique Données génétiques (NDUFAF5)	Description de l'évolution clinique
Etude sur les traitements de NOH						
Finsterer J 2021 Jpn J Ophthalmol. 65(2):313-314.	Traitement par idébénone	Commentaires	Néant	Critique		Module les commentaires d'Ishikawa
Vignal-Clermont C, 2021, BioDrugs. 35(2):201-214 France	Thérapie génique dans la NOHL	Prospectif Phase II	15 patients suivis 5 ans	Traitement par thérapie génique	Safety Données cliniques ophtalmologiques : Acuité visuelle	Thérapie génique sûre à 5 ans Amélioration de l'AV
Newman NJ, 2021 Ophthalmology. 12:S0161-6420(20)31187-8 Europe-USA	Thérapie génique dans la NOHL	Phase III multicentrique randomisée double insu	38 patients	Traitement par thérapie génique sur un seul œil	Acuité visuelle Champ visuel	Amélioration de 10 et 9 lettres (ETDRS) à W48

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Pemp B, 2021 J Clin Med.10 (1):151. Autriche	Apport idébénone dans le traitement de la NOHL	Rétrospectif	23 patients : 8 < 1 an du début 7 1< début < 5 ans 8>5ans du début	Suivi 12 mois minimum	Données cliniques ophtalmologiques (Acuité visuel (ETDRS), Champ visuel OCT)	Efficacité de l'idébénone y compris 5 ans après le début de la NOHL
Tonagel F, 2020 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 18.	Intérêt de l'idébénone dans la NOHL	Rétrospectif Observationnel	1 ^{er} groupe 5 patients non traités 2 nd groupes 5 patients traités	Observationnel	Données cliniques ophtalmologiques (Acuité visuelle OCT)	Efficacité y compris si mutation 11778 18 mois de traitement
Yu-Wai-Man P, 2020 Sci Transl Med. 29;12(573)	Thérapie génique dans la NOHL	Phase III multicentrique randomisée double insu	37 patients	Traitement par thérapie génique d'un œil	Données cliniques ophtalmologiques (Acuité visuelle Champ visuel)	Amélioration bilatérale de l'acuité visuelle
Catarino CB, 2020 J Neuro ophthalmol. 40(4):558-565. Italie	Intérêt de l'idébénone	Rétrospectif multicentrique	87 patients	Traitement Idébénone Suivi 25.6 mois	Acuité visuelle	Traitement de 18 à 24 mois nécessaire
Jaber SM 2020 J Neurosci. 40 (23):4609-4619 USA	Etude du mode d'action de l'idébénone dans les neurones et astrocytes	Prospectif	NA	Culture cellulaire	Consommation O2 des cellules testées	Les neurones n'utilisent pas l'idébénone comme donneur d'électrons
Zhao X 2020 Curr Eye Res. 45(10):1315-1323 Chine	Etudier l'effet de l'idébénone	Rétrospectif Cas contrôles	30 patients	observation	Données ophtalmologiques : Acuité visuelle, Champ visuel PEV, épaisseur du RNFL en OCT	Effet bénéfique de l'idébénone L'AV initiale et les PEV auraient une valeur prédictive d'efficacité
Yuan J 2020 Ophthalmology. 127(8):1125-1127 Chine	Résultats à 7 ans d'une thérapie génique	Prospectif	9 patients Un œil traité	Suivi	Données ophtalmologiques : Acuité visuelle Champ visuel	Traitement sans risque général et avec des résultats « prometteurs »
Liu HL 2020 Acta Ophthalmol.98(6): e730-e733 Chine	Etude des facteurs associés à une récupération rapide après thérapie génique	Rétrospectif	149 patients traités 2 groupes selon vitesse de récupération	Régression multivariée	Age, délai avant traitement, Meilleure acuité visuelle initiale, champ visuel, épaisseur du RNFL initial	Un délai court avant traitement et une meilleure acuité visuelle initiale sont des facteurs de récupération rapide

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Varricchio C 2020 Free Radic Biol Med 152:551-560 Ecosse	Etude du mode d'action de l'idébénone	Prospectif	Culture cellulaire	Culture cellulaire	Réduction des quinones Viabilité cellulaire Production d'ATP et de ROS Expression sur des explants rétiniens	L'idébénone shunte le complexe I et II de la chaîne respiratoire. Elle a un effet de blocage du complexe I et d'augmentation de l'oxydation avec un effet toxique à haute dose
Orssaud C 2019 J Fr Ophtalmol. 42:269-275 France	Etude de l'efficacité de Raxone dans le NOHL	Rétrospectif	17 patients	Acuité visuelle	Evolution de l'acuité visuelle sous traitement	Il existe une tendance à l'amélioration de l'acuité visuelle sous raxone chez certains patients
Sadun A 2012 Arch Neurol. 69(3):331 USA	Etude de l'EPI743	Prospectif	5 patients	Acuité visuel Champ visuel	Evolution sous traitement	Arrêt de l'évolution de l'acuité visuelle et récupération minimale chez 4 patients
Carelli V 2011 Brain 134(9) e188 Italie	Etude de l'idébénone dans la NOHL	Rétrospectif	103 patients	Acuité visuelle Durée de la NOHL avant traitement Mutation	Récupération de l'acuité visuelle	Plus grande fréquence des récupérations et surtout si le patient est traité tôt ; D'autant plus significatif que la mutation est 11778
Newman NJ 2011 Brain 134(9):24 47-50 USA	Etudes des traitements possibles en cas de NOHL	Descriptif	Patients avec une NOHL	Description des options thérapeutiques	Analyse	Description des possibilités thérapeutiques
Newman NJ 2006 Am J Ophthalmol. 141(6):1061-1067 USA	Etude de la progression du champ visuel sous Brimonidine après atteinte du 1 ^{er} œil	Prospectif non randomisé sur 24 mois	9 patients (8 mutations 11778 et 1 mutation 3460)	Etude de l'acuité visuelle et du champ visuel	Perte de plus de 15 lettres de l'œil non atteint et déficit campimétrique en dB	Présence d'anomalies campimétriques avant la baisse d'acuité visuelle Echec du traitement par Brimonidine pour prévenir l'atteinte de l'œil adelphe

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Newman NJ 2005 Am J Ophthalmol. 140(3):407-15 USA	Etude de l'efficacité de la brimonidine pour éviter l'atteinte de l'œil adelphe	Prospectif non randomisé sur 6 mois	9 patients (8 mutations 11778 et 1 mutation 3460)	Etude de l'acuité visuelle et du champ visuel	Perte de plus de 15 lettres de l'œil non atteint et déficit campimétrique en dB	Présence d'anomalies campimétriques avant la baisse d'acuité visuelle Echec du traitement par brimonidine pour prévenir l'atteinte de l'œil adelphe
Mashima Y 2000 J Neuroophthalmol. 20(3):166-7 Japon0	Intérêt de l'Idébénone pour réduire le délai avant une récupération	Prospectif	28 patients dont 14 traités par l'idébénone et 14 non traités	Nombre d'œil présentant une récupération Délai de récupération	Seuil de récupération à 3/10	Pas de modification du nombre d'yeux ayant récupéré mais délai à partir de début de la maladie plus court

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Pubmed, OMIM,
Période de recherche	1999 à 2021
Langues retenues	Français, anglais, espagnol, allemand
Mots clés utilisés	Hereditary optic neuropathy, Leber hereditary optic neuropathy, aconitase 2, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6, OPA7, OPA8, OPA9, OPA10, OPA11, OPA12, Idénobone, Gene therapy
Nombre d'études recensées	
Nombre d'études retenues	139

Critères de sélection des articles

Nous avons systématiquement retenu tous les articles présentant une nouvelle forme de neuropathie optique héréditaire liée à un nouveau gène, quel que soit le type d'article ou le nombre de patients inclus, y compris lorsque l'article était plus spécifiquement orienté vers une description de génétique. Ce choix a été dicté par la nécessité d'avoir des descriptions cliniques de ces différentes formes de neuropathies optiques héréditaires liées à différents gènes.

Nous avons également retenu les articles portant sur les traitements des neuropathies optiques héréditaires, qu'ils rapportent des études prospectives ou rétrospectives et quel que soit le nombre de patients inclus. Ce choix a été fait en raison du faible nombre de travaux portant sur ce sujet essentiel dans le cadre d'un PNDS.

Nous avons retenu les articles décrivant des associations de neuropathies optiques héréditaires à des symptômes ou anomalies extra-ophtalmologiques. Les données rapportées dans ces articles ont permis d'éclairer et guider les décisions concernant les bilans extra ophtalmologiques à demander à la découverte ou lors du suivi des neuropathies optiques héréditaires.

Par contre, nous avons exclus les articles dans les quels la description clinique des patients était succinct ne permettant pas de connaître le degré de l'atteinte visuelle.

Nous avons également exclu les articles les plus anciens rapportant des données reprises dans des travaux plus récents, souvent avec des techniques plus

performantes (OCT time domaine versus spectral domaine,) ou des articles évoquant des méthodes d'examen qui ne sont plus réalisés.

Enfin, nous avons exclu les articles évoquant des données purement génétiques ou de physio pathogénie des neuropathies optiques héréditaires lorsque les données n'ont pas d'implication clinique immédiate.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr ORSSAUD et le Dr DEFOORT DEHELMMES, Centre de référence des Maladies Rares en Ophtalmologie (UF d'Ophtalmologie, HEGP, HUPO, AP-HP, Paris) Centre de compétence des Maladies Rares en Ophtalmologie.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

- **Liste des rédacteurs :**

- Dr Sabine DEFOORT-DHELLEMMES Ophtalmologiste CHU LILLE
- Dr Christophe ORSSAUD Ophtalmologiste HEGP AP HP Paris
- Dr Françoise HERAN DREYFUS Neuro radiologue Paris
- Dr Catherine VIGNAL CLERMONT Ophtalmologiste Fondation Adolphe de Rothschild Paris
- Dr Béatrice LEBAIL Ophtalmologiste Paris
- Mme Caroline KOVARSKI Opticienne Paris

- **Liste des relecteurs :**

- Pr Valérie TOUITOU Ophtalmologiste Hôpital de la Pitié Salpêtrière AP HP Paris
- Pr Isabelle MEUNIER Ophtalmologiste CHU de MONTPELLIER
- Pr Christophe VERNY Neurologue CHU d'ANGERS
- Pr Pascal REYNIER Généticien CHU d'ANGERS
- Pr Matthieu ROBERT Ophtalmologiste Hôpital Necker – Enfants Malades AP HP Paris
- Dr Guy LENAERS Généticien CHU d'ANGERS
- Mme Soizic MAINGANT LE GALL Equipe relais handicaps rares Nord-ouest Yvetot
- Mme Gwendoline COILLIOT Directrice IME de Lille
- Mr Romain PRAUD Opticien Nantes
- Mme Maryse ROGER Présidente Association Ouvrir Les Yeux
- Mr Eric SEBAOUN Président Association ACO2 GENE

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur les Neuropathies Optiques Héréditaires ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence OPHTARA.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique, visioconférence ou e-meeting

Références bibliographiques

- 1: Amaral-Fernandes MS, Marcondes AM, do Amor Divino Miranda PM, Maciel-Guerra AT, Sartorato EL. Mutations for Leber hereditary optic neuropathy in patients with alcohol and tobacco optic neuropathy. *Mol Vis*. 2011;17:3175-9. Epub 2011 Dec 7.
- 2: Amore G, Romagnoli M, Carbonelli M, Barboni P, Carelli V, La Morgia C. Therapeutic Options in Hereditary Optic Neuropathies. *Drugs*. 2021 Jan;81(1):57-86.
- 3: Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2005 Jan;112(1):120-6.
- 4: Barboni P, Savini G, Valentino ML,. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Dec;47(12):5303-9.
- 5: Barnils N, Mesa E, Muñoz S, Ferrer-Artola A, Arruga J. Response to idebenone and multivitamin therapy in Leber's hereditary optic neuropathy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Jun;82(6):377-80.
- 6: Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, et al. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt9):e188. Epub 2011 Aug 2.
- 7: Carelli V, Carbonelli M, De Coo IF, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2017 Dec;37(4):371-381.
- 8: Catarino CB, Von Livonius B, Priglinger C, et al. Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2020 Dec;40(4):558-565.
- 9: Cawley N, Molloy A, Cassidy L, Tubridy N. Late-onset progressive visual loss in a man with unusual MRI findings: MS, Harding's, Leber's or Leber's Plus? *Ir J Med Sci*. 2010 Dec;179(4):599-601. Epub 2010 Oct 1.
- 10: Ceranić B, Luxon LM. Progressive auditory neuropathy in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Apr;75(4):626-30.
- 11: Chicani CF, Chu ER, Miller G, Kelman SE, Sadun AA. Comparing EPI-743 treatment in siblings with Leber's hereditary optic neuropathy mt14484 mutation. *Can J Ophthalmol*. 2013 Oct;48(5):e130-3..
- 12: Cornish KS, Barras C. Leber's hereditary optic neuropathy precipitated by tadalafil use for erectile dysfunction. *Semin Ophthalmol*. 2011 Jan;26(1):7-10.
- 13: Dagi LR, Rizzo JF 3rd, Cestari DM. Leber hereditary optic neuropathy in an octogenarian. *J Neuroophthalmol*. 2008 Jun;28(2):156.

- 14: Dimitriadis K, Leonhardt M, Yu-Wai-Man P, et al. Leber's hereditary optic neuropathy with late disease onset: clinical and molecular characteristics of 20 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Oct 23;9:158.
- 15: Finsterer J, Stöllberger C, Prainer C, Hochwarter A. Lone noncompaction in Leber's hereditary optic neuropathy. *Acta Cardiol*. 2004 Apr;59(2):187-90.
- 16: Finsterer J, Stollberger C, Gatterer E. Wolff-Parkinson-White syndrome and noncompaction in Leber's hereditary optic neuropathy due to the variant m.3460G>A. *J Int Med Res*. 2018 May;46(5):2054-2060. Epub 2018 Mar 22.
- 17 Finsterer J, Stöllberger C, Kopsa W, Jaksch M. Wolff-Parkinson-White syndrome and isolated left ventricular abnormal trabeculation as a manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy. *Can J Cardiol*. 2001 Apr;17(4):464-6.
- 18: Frye RE. Leber's hereditary optic neuropathy mutations associated with infantile-onset myoclonic epilepsy. *J Child Neurol*. 2011 Jun;26(6):782-5. Epub 2011 Apr 27.
- 19: Gerber S, Orssaud C, Kaplan J, Johansson C, Rozet JM. MCAT Mutations Cause Nuclear LHON-like Optic Neuropathy. *Genes (Basel)*. 2021 Apr 2;12(4):521.
- 20: Giordano C, Montopoli M, Perli E, et al. Oestrogens ameliorate mitochondrial dysfunction in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011 Jan;134(Pt 1):220-34.. Epub 2010 Oct 13.
- 21: Gueven N. Idebenone for Leber's hereditary optic neuropathy. *Drugs Today (Barc)*. 2016 Mar;52(3):173-81.
- 22: Hayashi S, Okamoto K. [Leber's hereditary optic neuropathy after head trauma: a case report]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011 Oct;51(10):781-3.
- 23: Hokazono K, Oyamada MK, Monteiro ML. Pattern-reversal electroretinograms for the diagnosis and management of disorders of the anterior visual pathway. *Arq Bras Oftalmol*. 2011 May-Jun;74(3):222-6.
- 24: Ishikawa H, Masuda Y, Ishikawa H, et al. Characteristics of Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy and idebenone trial: a prospective, interventional, non-comparative study. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Jan;65(1):133-142. Epub 2020 Nov 13. Erratum in: *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Jan 6.
- 25: Katz BJ, Zhao Y, Warner JE, Tong Z, Yang Z, Zhang K. A family with X-linked optic atrophy linked to the OPA2 locus Xp11.4-Xp11.2. *Am J Med Genet A*. 2006 Oct 15;140(20):2207-11.
- 26: Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2677-86. Epub 2011 Jul 25.

- 27: Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2013 Feb;136(Pt 2):e230. Epub 2013 Feb 6.
- 28: Küker W, Weir A, Quaghebeur G, Palace J. White matter changes in Leber's hereditary optic neuropathy: MRI findings. *Eur J Neurol*. 2007 May;14(5):591-3.
- 29: Kurtenbach A, Leo-Kottler B, Zrenner E. Inner retinal contributions to the multifocal electroretinogram: patients with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). Multifocal ERG in patients with LHON. *Doc Ophthalmol*. 2004 May;108(3):231-40.
- 30: La Russa A, Cittadella R, Andreoli V, et al. Leber's hereditary optic neuropathy associated with a multiple-sclerosis-like picture in a man. *Mult Scler*. 2011 Jun;17(6):763-6.
- 31: Lamirel C, Cassereau J, Cochereau I, et al. Papilloedema and MRI enhancement of the prechiasmal optic nerve at the acute stage of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 May;81(5):578-80.
- 32: Leo-Kottler B, Jägle H, Küpker T, Schimpf S. [How to distinguish between autosomal dominant optic atrophy and Leber's hereditary optic neuropathy]. *Ophthalmologe*. 2007 Dec;104(12):1060-5.
- 33: Leo-Kottler B, Wissinger B. [Leber's hereditary optic neuropathy]. *Ophthalmologe*. 2011 Dec;108(12):1179-92; quiz 1193-4.
- 34: Leruez S, Verny C, Bonneau D, et al. Cyclosporine A does not prevent second-eye involvement in Leber's hereditary optic neuropathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Feb 17;13(1):33.
- 35: Leveziel N, Guépratte N, Lebuissou DA. [Leber's optic neuropathy presenting as an alcohol- and tobacco-related optic neuropathy]. *J Fr Ophtalmol*. 2004 Jan;27(1):53-6.
- 36: Li CW, Zhuang ZY, Zhang SK. [Clinical study on treatment of Leber hereditary optic neuropathy]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2009 Dec;29(12):1078-80.
- 37: Mashima Y, Kigasawa K, Hasegawa H, Tani M, Oguchi Y. High incidence of pre-excitation syndrome in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Clin Genet*. 1996 Dec;50(6):535-7.
- 38: Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, Oguchi Y. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol*. 2000 Sep;20(3):166-70.
- 39: Meyer E, Michaelides M, Tee LJ, et al. Nonsense mutation in TMEM126A causing autosomal recessive optic atrophy and auditory neuropathy. *Mol Vis*. 2010 Apr 13;16:650-64.

- 40: Milea D, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D. Genetically determined optic neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2010 Feb;23(1):24-8.
- 41: Nemes A, De Coo IF, Spruijt L, et al. Is there alteration in aortic stiffness in Leber hereditary optic neuropathy? *Eur J Ophthalmol*. 2008 Mar-Apr;18(2):309-12.
- 42: Newman NJ, Biousse V. Hereditary optic neuropathies. *Eye (Lond)*. 2004 Nov;18(11):1144-60.
- 43: Newman NJ, Biousse V, David R, et al. Prophylaxis for second eye involvement in leber hereditary optic neuropathy: an open-labeled, nonrandomized multicenter trial of topical brimonidine purite. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):407-15.
- 44: Newman NJ, Biousse V, Newman SA, et al. Progression of visual field defects in leber hereditary optic neuropathy: experience of the LHON treatment trial. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jun;141(6):1061-1067.
- 45: Newman NJ. Leber hereditary optic neuropathy: bad habits, bad vision? *Brain*. 2009 Sep;132(Pt 9):2306-8.
- 46: Newman NJ. Leber hereditary optic neuropathy: some new observations. *J Neuroophthalmol*. 2011 Mar;31(1):3-5.
- 47: Newman NJ. Treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2447-50. Epub 2011 Aug 22.
- 48: Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Huoponen K, Anttila K, Hartiala J. Pre-excitation syndrome in Leber's hereditary optic neuropathy. *Lancet*. 1994 Sep 24;344(8926):857-8.
- 49: Orssaud C. Cardiac Disorders in Patients With Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2018 Dec;38(4):466-469.
- 50: Orssaud C, Robert MP, Bremond Gignac D. [Hereditary optic neuropathies in pediatric ophthalmology]. *J Fr Ophtalmol*. 2018 May;41(5):402-406.. Epub 2018 May 17.
- 51: Orssaud C, Bidot S, Lamirel C, Brémond Gignac D, Touitou V, Vignal C. [Raxone in the Leber optical neuropathy: Parisian experience]. *J Fr Ophtalmol*. 2019 Mar;42(3):269-275. Epub 2019 Feb 1.
- 52: Owczarek-Lipska M, Plattet P, Zipperle L, et al. A nonsense mutation in the optic atrophy 3 gene (OPA3) causes dilated cardiomyopathy in Red Holstein cattle. *Genomics*. 2011 Jan;97(1):51-7. Epub 2010 Oct 12.
- 53: Palace J. Multiple sclerosis associated with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *J Neurol Sci*. 2009 Nov 15;286(1-2):24-7. Epub 2009 Oct 1.

- 54: Parry-Jones AR, Mitchell JD, Gunarwardena WJ, Shaunak S. Leber's hereditary optic neuropathy associated with multiple sclerosis: Harding's syndrome. *Pract Neurol*. 2008 Apr;8(2):118-21.
- 55: Pott JW, Wong KH. Leber's hereditary optic neuropathy and vitamin B12 deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Oct;244(10):1357-9. Epub 2006 Mar 8.
- 56: Puomila A, Hämäläinen P, Kivioja S, et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet*. 2007 Oct;15(10):1079-89. Epub 2007 Apr 4.
- 57: Quiros PA, Torres RJ, Salomao S, et al. Colour vision defects in asymptomatic carriers of the Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) mtDNA 11778 mutation from a large Brazilian LHON pedigree: a case-control study. *Br J Ophthalmol*. 2006 Feb;90(2):150-3.
- 58: Rocca MA, Valsasina P, Pagani E, et al. Extra-visual functional and structural connection abnormalities in Leber's hereditary optic neuropathy. *PLoS One*. 2011 Feb 10;6(2):e17081.
- 59: Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, et al. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2013 Mar;33(1):30-6.
- 60: Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, et al. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol*. 2012 Mar;69(3):331-8.
- 61: Salomão SR, Berezovsky A, Andrade RE, Belfort R Jr, Carelli V, Sadun AA. Visual electrophysiologic findings in patients from an extensive Brazilian family with Leber's hereditary optic neuropathy. *Doc Ophthalmol*. 2004 Mar;108(2):147-55.
- 62: Santos-García D, Abella J, De Domingo B, De La Fuente-Fernández R. Leber hereditary optic neuropathy associated with malabsorption syndrome after bariatric surgery. *J Neuroophthalmol*. 2009 Mar;29(1):75-6.
- 63: Scherer C, Procaccio V, Ferre M, et al. [Hereditary optic atrophies]. *Rev Neurol (Paris)*. 2010 Dec;166(12):959-65. Epub 2010 Nov 5.
- 64: Seo JH, Hwang JM, Park SS. Comparison of retinal nerve fibre layers between 11778 and 14484 mutations in Leber's hereditary optic neuropathy. *Eye (Lond)*. 2010 Jan;24(1):107-11. Epub 2009 Feb 27.
- 65: Seo JH, Hwang JM, Park SS. Antituberculosis medication as a possible epigenetic factor of Leber's hereditary optic neuropathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010 May;38(4):363-6. Epub 2010 Feb 22.

- 66: Spruijt L, Kolbach DN, De Coo RF, et al. Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2006 Apr;141(4):676-82.
- 67: Sugisaka E, Ohde H, Shinoda K, Mashima Y. Woman with atypical unilateral Leber's hereditary optic neuropathy with visual improvement. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Dec;35(9):868-70.
- 68: Tonagel F, Wilhelm H, Richter P, Kelbsch C. Leber's hereditary optic neuropathy: course of disease in consideration of idebenone treatment and type of mutation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Apr;259(4):1009-1013. Epub 2020 Dec 18.
- 69: Vaphiades MS. Magnetic resonance findings in the pregeniculate visual pathways in Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2011 Jun;31(2):194; author reply 194.
- 70: Ventura DF, Gualtieri M, Oliveira AG, et al. Male prevalence of acquired color vision defects in asymptomatic carriers of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 May;48(5):2362-70.
- 71: Watanabe M, Mita S, Takita T, Goto Y, Uchino M, Imamura S. Leber's hereditary optic neuropathy with dystonia in a Japanese family. *J Neurol Sci*. 2006 Apr 15;243(1-2):31-4. Epub 2005 Dec 27.
- 72: Yu-Wai-Man P, Elliott C, Griffiths PG, Johnson IJ, Chinnery PF. Investigation of auditory dysfunction in Leber hereditary optic neuropathy. *Acta Ophthalmol*. 2008 Sep;86(6):630-3.
- 73: Yu-Wai-Man P, Bateman DE, Hudson G, Griffiths PG, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy presenting in a 75-year-old man. *J Neuroophthalmol*. 2008 Jun;28(2):155.
- 74: Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet*. 2003 Feb;72(2):333-9. Epub 2002 Jan 7. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2016 Jun 2;98(6):1271.
- 75: Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet*. 2009 Mar;46(3):145-58. Epub 2008 Nov 10. Erratum in: *J Med Genet*. 2011 Apr;48(4):284.
- 76: Zhang AM, Jia X, Bi R, Salas A, et al. Mitochondrial DNA haplogroup background affects LHON, but not suspected LHON, in Chinese patients. *PLoS One*. 2011;6(11):e27750. Epub 2011 Nov 15.