

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Atrophie Optique Dominante *OPA1*

Juillet 2021

Centre de Référence de Neurogénétique

Centre de Référence pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte
(CARAMMEL)

Membres de la Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM
et de la Filière de Santé Maladies Rares des maladies neuromusculaires FILNEMUS



SENSGENE
Maladies Rares Sensorielles

FILÈRE
DE SANTÉ
MALADIES
RARES



Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

L'atrophie optique dominante (AOD) causée majoritairement par des mutations du gène *OPA1* (OPTic Atrophy 1) est la forme la plus fréquente de neuropathie optique héréditaire, affectant environ 1 individu sur 30 000. Elle est due à la perte des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) qui transmettent les informations visuelles de la rétine vers les aires cérébrales spécialisées. L'AOD conduit à une perte lentement progressive de l'acuité visuelle et à une atteinte classiquement de la vision centrale (scotome centro-caecal). Elle débute le plus souvent dans l'enfance de manière insidieuse. La perte visuelle est modérée dans la majorité des cas, mais elle peut être sévère et conduire à une cécité légale, avec une forte variabilité inter- et intra-familiale. Environ 20 % des AOD sont associées à des signes extra-oculaires, neurologiques le plus souvent, apparaissant chez l'adulte jeune. Enfin, il existe de très rares formes précoces, sévères et multisystémiques, similaires à une cytopathie mitochondriale.

Diagnostic

Le diagnostic de neuropathie optique est un diagnostic clinique reposant sur divers examens ophtalmologiques permettant de documenter la baisse d'acuité visuelle et la perte des cellules ganglionnaires de la rétine : atrophie optique observée au fond d'œil, atteinte centrale du champ visuel, mesure de l'épaisseur de la couche des CGR à l'OCT (Optical Coherence Tomography), dyschromatopsie. Ce diagnostic est renforcé par l'argument génétique d'une transmission clairement autosomique dominante dans la famille.

Le diagnostic moléculaire de l'AOD est actuellement réalisé par l'identification d'un variant pathogène hétérozygote dans le gène *OPA1*, le gène plus fréquemment en cause dans les AOD, soit par séquençage en panel des gènes responsables de neuropathies optiques héréditaires isolées ou syndromiques (une cinquantaine actuellement identifiés) soit par le séquençage de l'exome.

Prise en charge

Un suivi ophtalmologique régulier permet d'évaluer l'évolution de l'atteinte visuelle qui reste la principale manifestation clinique de la maladie. Le dépistage de signes neurologiques, non-constants, doit être fait lors du diagnostic initial par un neurologue ou pédiatre, puis lors des visites de suivi par le médecin généraliste.

Les principaux signes à rechercher sont :

- une surdité neurosensorielle ou une neuropathie auditive,
- une neuropathie périphérique,
- une atteinte musculaire
- une atteinte neurologique centrale.

Il n'y a actuellement aucun traitement dont l'efficacité a été prouvée dans cette maladie en dehors de la correction optique et de la mise en place d'implants cochléaires en cas d'atteinte auditive sévère (Santarelli R *et al.*, 2015). Dans le cadre des atteintes visuelles sévères, un bilan fonctionnel est nécessaire afin d'évaluer les axes de la réhabilitation en basse vision à mettre en œuvre. La préservation des CGR passe par des règles hygiéno-diététiques empiriques : prévention

du tabagisme, de l'alcoolisme, des carences vitaminiques (ex : éviter les régimes alimentaires stricts, les chirurgies bariatriques) et la protection solaire oculaire. Il faut également avoir une vigilance particulière vis-à-vis des médicaments neurotoxiques et de certains antibiotiques tels que les tétracyclines, les aminosides, les macrolides, les chloramphénicol et l'éthambutol. Il n'y a pas de preuve scientifique ou clinique permettant à ce jour d'évoquer une contre-indication, cependant d'autres molécules peuvent être privilégiées lorsqu'un choix existe à efficacité équivalente.

Un dépistage auditif doit être systématique chez ces patients lors du diagnostic initial puis réévalué lors du suivi. En effet, la correction auditive peut être proposée dès l'existence de trouble de l'intelligibilité de la parole dans le bruit, démasquant une "surdité cachée" en lien avec la neuropathie auditive, comme en cas de surdité neurosensorielle dont la perte auditive moyenne est supérieure à 30 dB (Arrêté du 14 novembre 2018). Dans ce cadre, et compte tenu de la physiopathologie de l'atteinte, une protection auditive contre les traumatismes sonores chroniques et aigus est souhaitable malgré l'absence de preuve scientifique.

La consultation de génétique médicale permet de dépister les cas familiaux en gardant à l'esprit que certaines formes d'AOD peuvent ne pas s'exprimer ou avoir une expression très modérée sans retentissement fonctionnel. L'enquête familiale permet aussi de dépister les enfants dont l'acuité visuelle est basse et qui nécessitent la mise en place d'aménagements spécifiques à la déficience visuelle. Un examen ophtalmologique systématique des apparentés du premier degré est conseillé, et une consultation de génétique permettra de répondre à la question du risque de transmission en cas de projet parental et d'envisager un éventuel diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Rôle du médecin traitant ou du pédiatre

Le médecin traitant ou le pédiatre assure la coordination du suivi par les spécialistes (ophtalmologiste, ORL, généticien et neurologue si nécessaire) et veille à prodiguer les conseils hygiéno-diététiques. Il s'assure également que l'enquête génétique familiale a été faite, sinon il oriente le patient vers un généticien. Le médecin traitant ou le pédiatre surveille l'absence d'apparition ou d'aggravation des signes neuro-sensoriels. Il informe aussi la personne sur les prises en charge médico-sociale et les possibilités de soutien psychologique en cas de formes invalidantes.

Contacts et informations utiles

- **Filières de Santé Maladies Rares**

▶ Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux Central **BRAIN-TEAM** : <http://brain-team.fr/>

▶ Filière de Santé Maladies Rares des maladies neuromusculaires **FILNEMUS** : <https://www.filnemus.fr/>

▶ Filière de Santé Maladies Rares des maladies sensorielles **SENSGENE** : <https://www.sensgene.com/>

- **Centres de Référence Maladies Rares**

▶ Centre de Référence des maladies neurogénétiques : <http://www.neurologie-genetique-chu-angers.fr/>

▶ Centre de Référence des maladies mitochondriales (CARAMMEL) : <https://carammel.org/about>

▶ Centre de Référence des maladies rares neuro-rétiniennes (RÉFÉRÈT) : <http://www.referet.fr/quinze-vingts/>

- **Associations de patients**

▶ **Kjer France** : <https://www.kjer-france.org/>

Objectif : L'association KJER France est dédiée aux Atrophies Optiques Dominantes (non-syndromiques et syndromiques). Elle apporte son soutien aux malades et à leurs familles, elle œuvre pour faire reconnaître la maladie et apporte son soutien à la recherche médicale.

Adresse : Association KJER France, 10 rue de la Petite Entente, 37520 La Riche

Tel : 02 47 77 04 29 (messagerie) - Email : contact@kjer-france.org

▶ **Association Ouvrir les yeux** : <https://www.ouvrirlesyeux.org/fr/>

Objectif : rassembler les personnes atteintes de Neuropathies Optiques Héréditaires (NOH), agir auprès des administrations et des organismes compétents afin de faciliter les démarches, accélérer la connaissance du handicap, faire progresser les aides techniques visuelles, encourager la recherche

Adresse : Ouvrir les yeux, Maison des Associations, 45 rue François Gauthier, 62300 Lens

Tel: 03 21 05 49 56

▶ **Association RETINA France** : <https://www.retina.fr/>

Objectif : Regrouper les personnes concernées par les maladies de la vue afin de les informer, leur apporter assistance sociale et humanitaire ; aider les familles et les malades à surmonter les difficultés liées à leur handicap ; promouvoir, encourager, faciliter la Recherche thérapeutique en ophtalmologie ; entreprendre toutes actions susceptibles d'informer et d'intéresser le public et les malades sur les buts de l'Association, les résultats obtenus par elle et par les travaux des chercheurs et des scientifiques

Adresse : RETINA France, CS90062-2, chemin du Cabirol, 31771 Colomiers Cedex

Tel : 05 61 30 20 50 - Email : info@retina.fr

▶ **Association UNADEV (Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels)** :

<https://www.unadev.com/>

Objectif : Accompagner les personnes déficientes visuelles, sensibiliser au handicap visuel, combattre les maladies de la vue

Adresse : Association UNADEV, 12 rue de Cursol, 33000 Bordeaux

Tel : 0 800 940 168

► **Association Valentin Haüy** : <https://www.avh.asso.fr/fr>

Objectif : Aider les aveugles et les malvoyants à sortir de leur isolement, et leur apporter les moyens de mener une vie normale

Adresse : Association Valentin Haüy, 5 rue Duroc 75007 Paris

Tel : 01 44 49 27 27

► **Fondation Pour l'Audition** : <https://www.fondationpourelaudition.org/fr>

Objectif : fédérer les talents pour faire progresser la cause de l'audition et aider les personnes sourdes ou malentendantes à mieux vivre au quotidien.

Adresse : Fondation Pour l'Audition, 13, rue Moreau 75012 Paris

Tel : 01 55 78 20 10

- **Association de professionnels (Société Française de basse vision)**

► **ARIBa** : <http://www.ariba-vision.org/>

Objectif : Regrouper les professionnels impliqués dans la rééducation et la réadaptation des patients malvoyants, en respectant le rôle et l'autonomie de chacun ; développer et faire connaître les moyens et méthodes de réadaptation des patients malvoyants.

ARIBa, 12 chemin du Belvédère 30900 Nîmes

Tel : 04 66 68 00 30 - Fax 04 66 68 95 40 - Email : ariba-bv@orange.fr

- **Orphanet** : <https://orpha.net/>

Fiche du gène OPA1 : [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Genes.php?lng=FR&data_id=16590&MISSING%20CONTENT=OPA1&search=Disease_Genes_Simple&title=OPA1)

[bin/Disease_Genes.php?lng=FR&data_id=16590&MISSING%20CONTENT=OPA1&search=Disease_Genes_Simple&title=OPA1](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Genes.php?lng=FR&data_id=16590&MISSING%20CONTENT=OPA1&search=Disease_Genes_Simple&title=OPA1)

- **Equipe Relais Handicaps Rares dans votre région** : <https://www.gnchr.fr/reseau-acteurs-nationauxregionaux-locaux/les-equipes-relais-handicaps-rares>

- **Laboratoire de référence pour le diagnostic génétique moléculaire des neuropathies optiques héréditaires** : Dr Patrizia Amati-Bonneau et Pr Pascal Reynier, Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire, CHU d'Angers https://www.chu-angers.fr/offre-de-soins/departement-de-biochimie-et-genetique-53019.kjsp?sousMenu=ds_presentation_equipe