

Synthèse à destination du médecin traitant

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

Neuropathies optiques héréditaires

Juillet 2021

Centre de Référence des maladies rares en ophtalmologie OPHTARA

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques des neuropathies optiques héréditaires :

Les neuropathies optiques héréditaires (NOH) sont des affections dégénératives qui intéressent les cellules ganglionnaires rétiniennes. Ces dernières, dont le corps cellulaire se trouve dans la rétine, forment par leur axone le nerf optique, le chiasma optique et le tractus optique.

Il existe plusieurs formes de NOH :

- les formes dites isolées ou non syndromiques, caractérisées par une atteinte exclusive du nerf optique.
- les formes dites « plus » associées à de rares anomalies extra oculaires qu'il est essentiel de diagnostiquer (cardiaque, neurologique, auditif, etc.);
- les formes dites syndromiques au cours desquelles la dégénérescence du nerf optique s'intègre dans une atteinte neurodégénérative plus large et/ou dans une atteinte multi systémique.

Cette classification clinique entre formes idiopathiques et syndromiques est à moduler en fonction des données de la génétique. Des mêmes gènes peuvent être responsables de formes isolées ou syndromiques, comme les mutations dans le gène de l'aconitase 2 (*ACO2*) qui donnent des NOH isolées sans anomalie neurologique ou des formes syndromiques avec hypotonie, comitialité et perte de déambulation (ICRD). Certaines formes peuvent sembler isolées pendant de nombreuses années avant de toucher d'autres organes et il est indispensable de vérifier l'absence d'apparition de symptôme au cours de l'évolution.

Dans le cadre de ce PNDS, nous nous limiterons à la prise en charge des NOH dues à des mutations dans des gènes responsables de formes isolées de NOH. Actuellement, près de 20 gènes responsables de telles formes de NOH ont été identifiés. Ils sont responsables de nombreux modes de transmission : autosomique dominant, autosomique récessif ou mitochondrial (maternel). Les formes liées à l'X sont plus qu'exceptionnelles voire anecdotiques.

Nous ne ferons que citer les NOH dues à des mutations dans le gène *OPA1* qui font l'objet d'un PNDS spécifique. De même, nous n'aborderons que la forme isolée des NOH dues à des mutations de *WFS1*.

La prévalence de la plupart des NOH n'est pas connue, tous les cas n'étant pas répertoriés. Celle de la NOHL est estimée à 1/50 000 personnes.

Diagnostic des NOH :

Le diagnostic de NOH repose d'une part sur des données cliniques et paracliniques confirmant l'atteinte des nerfs optiques et d'autre part sur l'élimination des autres causes de neuropathie optique (compressives, inflammatoires, ischémiques, toxiques, ...).

L'absence d'antécédents familiaux ne va pas contre ce diagnostic du fait du grand nombre de formes sporadiques et des variations de pénétrance dans les gènes dominants.

Cliniquement, les NOH se manifestent par une baisse d'acuité visuelle (BAV) bilatérale parfois asymétrique dont l'âge d'apparition, la profondeur et la vitesse d'installation varient selon les mutations causales. Ces paramètres varient au sein d'une même fratrie porteuse d'une même mutation.

Les relevés du champ visuel objectivent un scotome central (ou centrocaecal) dont l'étendue et la profondeur sont habituellement corrélée à l'intensité de la BAV.

La tomographie en cohérence optique (OCT) met en évidence initialement une atteinte isolée des complexes ganglionnaires rétiniens au niveau maculaire. Puis s'installe une diminution d'épaisseur de la couche des fibres optiques rétinienne.

L'atteinte du sens chromatique est fréquente.

Les examens électrophysiologiques confirment les anomalies de conduction des nerfs optiques et permettent d'éliminer une atteinte rétinienne.

Un bilan neuroradiologique avec une IRM cérébrale et en cas de normalité un scanner cérébral sans injection doit être systématiquement réalisé, principalement dans le but d'éliminer d'autres causes (compressive, métabolique, etc.) de neuropathie optique. Il en est de même du bilan biologique orienté par des données anamnestiques.

Un bilan doit être assuré à la recherche d'atteintes extra-oculaires, notamment neurologique, cardiologique ou auditive en fonction du gène muté retrouvé lors du bilan génétique.

La mise en évidence d'un ou deux variants pathogènes dans un gène responsable de NOH vient renforcer le diagnostic clinique de NOH, mais elle n'est pas indispensable à celui-ci. Ce bilan génétique, dont l'analyse sera facilitée par l'existence d'antécédents familiaux, repose sur l'utilisation des puces de réséquençage en haut débit. Celles-ci permettent la recherche de mutations dans des panels de gènes connus pour être responsables de NOHs et permettent d'arriver à un diagnostic génétique dans 1/3 des cas environ. Il faut également demander une analyse de l'ADN mitochondrial lorsque la clinique ou le mode de transmission sont évocateurs de NOHL.

Prises en charge des NOH et surveillance :

Un examen ophtalmologique précoce auprès de spécialistes de centre de référence maladies rares est indispensable pour confirmer le diagnostic de NOH et en préciser la ou les mutations causales et le type de transmission.

Seule la NOHL bénéficie d'un traitement ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il s'agit de la Raxone®. La thérapie génique bénéficie également d'une ATU pour les patients ayant une NOHL due à la mutation m.11778G>A du gène ND1 porté par l'ADN mitochondrial. Il semble que cette thérapie génique doive être instaurée le plus précocement possible après le déclenchement de l'affection, justifiant un diagnostic précoce et rapide de cette NOHL. Enfin, certains auteurs ont proposé d'appliquer le régime cétogène chez les patients porteurs de NOH du fait de leur mécanisme physio-pathogénique impliquant un déficit mitochondrial.

Tous les autres traitements proposés n'ont aucune efficacité dans les NOH.

Les NOH entraînent une déficience visuelle responsable d'une limitation de l'autonomie plus ou moins marquée. Il en résulte des conséquences dans la vie personnelle, professionnelle, socio-culturelle et sportive. Lorsque la NOH apparaît précocement et devient rapidement sévère, il existe également des conséquences scolaires du fait de problèmes d'apprentissage.

La détection d'erreurs de réfraction est essentielle pour permettre une correction optique optimale. Néanmoins, l'adaptation de celle-ci est souvent difficile lorsque le patient n'a plus qu'une vision excentrée du fait de la présence d'un scotome central.

La prise en charge repose également sur :

- la rééducation « basse vision » pour favoriser le développement d'une vision excentrée permettant de compenser la présence du scotome central ;
- l'utilisation d'aides optiques au sens large (y compris télé agrandisseurs, logiciels de grossissement des caractères ou appareils de lecture avec synthèse vocale) permettant de compenser la basse vision.

Des prises en charge spécifiques, notamment O.R.L., neurologiques et cardiologiques sont parfois nécessaires dans les formes « plus ».

Enfin il ne faut pas oublier de proposer une prise en charge psychologique chez ces patients souvent jeunes et/ou devant envisager une reconversion professionnelle.

La reconnaissance du handicap visuel par la MDPH est donc essentielle pour faciliter la mise en œuvre des différentes composantes de cette prise en charge.

Les rôles du médecin généraliste sont :

- d'assurer la coordination des consultations et examens complémentaires permettant d'aboutir à la confirmation diagnostique en lien avec un Centre de Référence ou de Compétence des Maladies Rares en ophtalmologie et d'assurer le lien avec l'ophtalmologiste libéral si nécessaire ;
- de rechercher des anomalies extra-oculaires en lien avec un Centre de Référence ou de Compétence et d'assurer le lien avec les spécialistes libéraux concernés ;
- de veiller à ce que la prise en charge et le suivi du patient soient réalisés selon les recommandations du PNDS par une équipe ophtalmologique connaissant les spécificités des NOH ;

- de mettre en place un soutien psychologique si besoin ;
- d'assurer la surveillance des manifestations extra oculaires de la NOH selon les recommandations du PNDS par des spécialistes connaissant les spécificités des NOH ;
- d'aider le patient pour l'accès à ses droits administratifs et sociaux et mettre en œuvre la reconnaissance du handicap par la MDPH ;
- d'orienter le patient vers les acteurs et/ou structures adaptées ;
- de s'assurer de la prise en charge du handicap visuel en lien avec la MDPH et avec l'ophtalmologiste pour les données concernant le pronostic visuel et les autres spécialistes en cas d'atteinte extra-oculaire.
- de coordonner la mise en place des différentes actions à la disposition du patient selon ses besoins pour prévenir ou minimiser les difficultés dans la vie quotidienne, professionnelle et dans les déplacements en lien avec les structures de la MDPH et les associations de patients.

Adresses utiles

- Centres de référence et de compétence : Adresses postales complètes sur le site de Sensgène (<https://www.sensgene.com/>).
 - Centre de Référence des maladies rares en ophtalmologie (OPHTARA. Necker Enfants Malades, Paris et Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris)
 - Service d'Explorations de la Vision et neuro ophtalmologie, CHU de Lille
 - MAOLYA, CHU de Montpellier
 - CARGO, CHU de Strasbourg : cargo@chru-strasbourg.fr
 - REFERET Centre de références des dystrophies rétiniennes (Hôpital des 15/20, Paris)
 - Centre de référence des surdités congénitales d'origine génétique (Hôpital Necker Enfants Malades, Paris)

- Associations de patients
 - Ouvrir les yeux : www.ouvrirlesyeux.com
 - Association ACO2 GENE : <http://aco2gene.wixsite.com/aco2gene-asso>
 - Association RETINA : <http://info@retina.fr>
- Sites de renseignements spécialisés dans le domaine médical
 - Orphanet : www.orpha.net
 - ARIBa : www.ariba-vision.org
- Equipe Relais Handicaps Rares dans votre région : <https://www.gnchr.fr/reseau-acteursnationaux-regionaux-locaux/les-equipes-relais-handicaps-rare>
- Organismes et professionnels spécialisés dans la prise en charge du handicap visuel
 - MDPH : <https://mdphenligne.cnsa.fr/>
 - UNADEV (Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels) : <https://www.unadev.com/>
 - Institut National des Jeunes Aveugles : <http://www.inja.fr/>
 - Association Valentin Haüy : <https://www.avh.asso.fr/fr>
 - Voir Ensemble : <https://www.voirensemble.asso.fr/>
- Organismes d'aide dédiés à l'adaptation du poste de travail
 - Cap Emploi : pour le placement et l'insertion des personnes en situation de handicap
 - AGEFIPH (Association Gestion Fond Insertion Professionnelle Personnes Handicapées) insertion et adaptation de postes dans les entreprises du secteur privé : <https://www.agefiph.fr/>
 - FIPHFP (Fond Insertion Personnes Handicapées Fonction Publique) insertion et adaptation de postes dans le secteur public : <http://www.fiphfp.fr/>