

I Revues générales

Neuropathie optique héréditaire de Leber: le point en 2021

RÉSUMÉ: La neuropathie optique héréditaire de Leber est une maladie mitochondriale rare, responsable de cécité par atteinte bilatérale de la vision centrale. Elle touche préférentiellement les hommes jeunes mais peut survenir à tout âge. Son diagnostic, suspecté sur les antécédents familiaux et le tableau clinique, repose sur la génétique. Son pronostic visuel est sévère mais quelques récupérations spontanées sont possibles, plus fréquentes chez l'enfant et chez les porteurs de la mutation m.14484T>C/MT-ND6.

Le traitement doit toujours comporter une prise en charge basse vision. Les traitements actuels sont limités: l'idébénone bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché européenne et son service médical est en cours de réévaluation après la publication récente d'études cliniques, et la thérapie génique, destinée aux malades porteurs de la mutation 11778, fait actuellement l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation.



C. VIGNAL-CLERMONT
Service des Urgences et
de Neuro-ophtalmologie,
Hôpital Fondation A. de Rothschild,
PARIS.

La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) est la plus fréquente des maladies mitochondriales, responsable de cécité. Elle a été décrite comme entité clinique par Théodore Leber en 1871, mais ce n'est qu'en 1988 que la première mutation de l'ADN mitochondrial responsable de cette affection a été découverte par Wallace. C'est une maladie rare, transmise par les femmes, et dont la prévalence se situe entre 1 pour 30 000 et 1 pour 50 000 en Europe du Nord [1].

Elle touche le plus souvent des sujets jeunes, entre 15 et 35 ans, mais 10 % des baisses visuelles surviennent avant cet âge et des cas ont été décrits après 80 ans. Plus de 80 % des patients Leber symptomatiques sont des hommes. La pénétrance de la maladie est variable, ainsi, pour un porteur d'une des mutations causales, le risque de développer une baisse visuelle est d'environ 50 % chez un homme mais seulement de 10 % chez une femme [2].

■ Clinique

Sur le plan clinique, les patients présentent une atteinte de la vision centrale indolore, rapidement progressive, séquentielle dans trois quarts des cas. L'atteinte du 2^e œil survient avec un délai médian de 6 à 8 semaines, mais en règle inférieur à 1 an. La vision des couleurs est altérée et le champ visuel périphérique normal. L'examen du fond d'œil (FO) oriente le diagnostic quand il retrouve des papilles un peu saillantes, hyperhémées, avec des dilatations des capillaires péripapillaires – les télangiectasies – associées à une majoration de la tortuosité vasculaire mais, dans 40 % des cas, le FO initial est normal. Cette hyperhémie papillaire contraste avec la pâleur temporale qui s'installe rapidement sur le 1^{er} œil atteint (**fig. 1A et B**).

L'OCT est évocateur lorsqu'il retrouve une augmentation de l'épaisseur de la pRNFL (*peripapillary retinal nerve fiber layer*). Celle-ci démarre en temporal et

contraste avec l'amaigrissement de la couche (ou du complexe) ganglionnaire maculaire qui débute en inter-papillo-maculaire, alors que l'acuité visuelle est encore conservée (fig. 1C et D). L'IRM sans et avec injection permet d'éliminer une névrite optique et une pathologie compressive, et retrouve un hypersignal T2 et FLAIR des nerfs optiques allant jusqu'au chiasma, en règle non rehaussé par le gadolinium [3]. L'angiographie à

fluorescéine ne montre pas de diffusion du colorant aux temps tardifs.

La vision va s'effondrer jusqu'au point le plus bas (le nadir), atteint 6 mois environ après le début de la baisse visuelle, avec un élargissement du scotome central de chaque côté. Ainsi, la majorité des patients est légalement aveugle [4]. Une conférence d'experts, qui s'est réunie en 2016, a défini 4 stades cliniques à cette

maladie : **asymptomatique** pour les porteurs sains de la mutation, **subaigu** les 6 premiers mois de l'affection lorsque l'acuité visuelle s'effondre et que l'atteinte des fibres ganglionnaires s'aggrave et s'étend. L'épaisseur de la pRNFL, augmentée au départ, va progressivement diminuer en commençant par les fibres inter-papillo-maculaires localisées en temporal. Cet amaigrissement suit la diminution de l'épaisseur maculaire

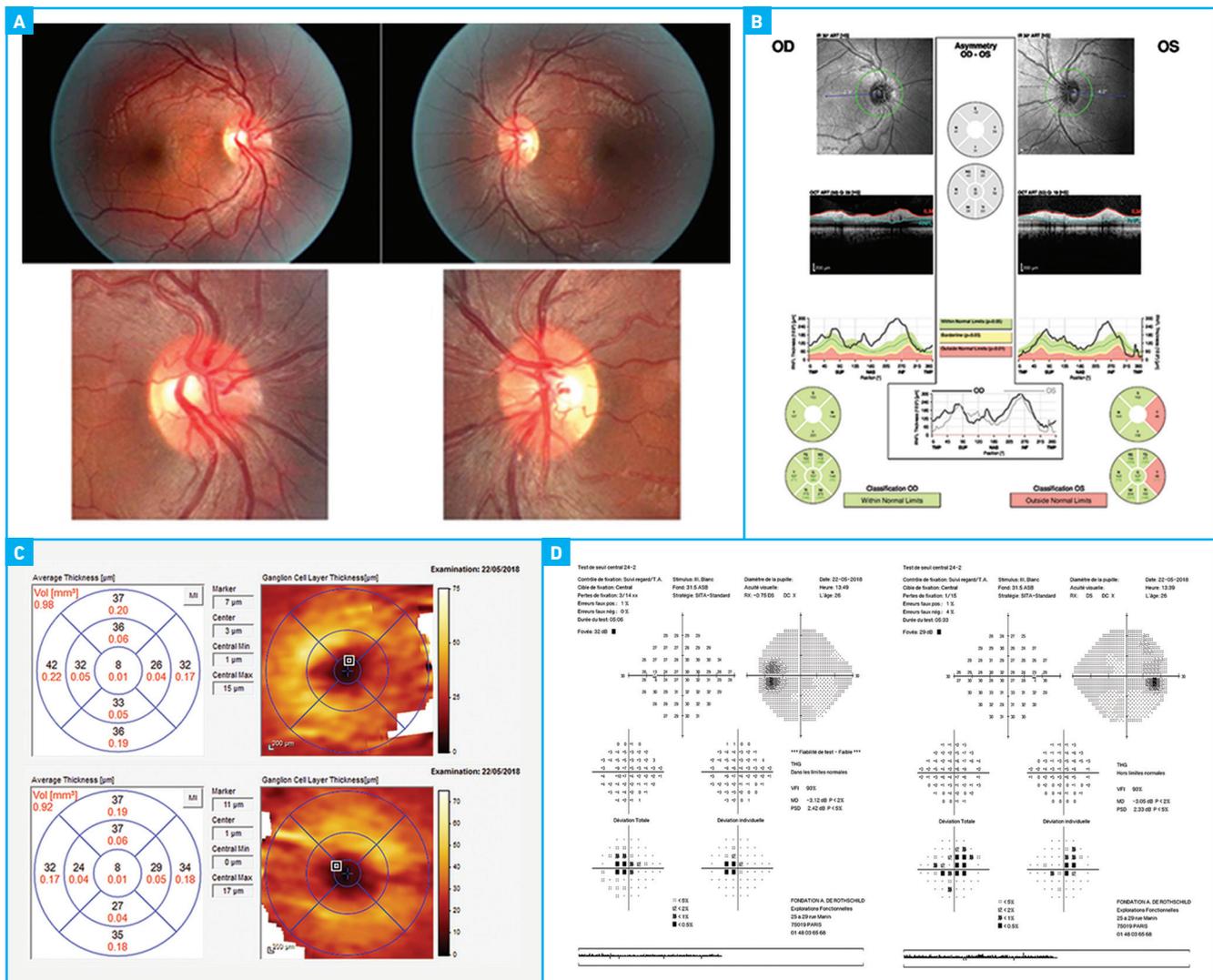


Fig. 1 : Patient de 27 ans, sans antécédent particulier. Baisse visuelle indolore, d'abord à gauche puis un mois plus tard à droite. L'IRM cérébrale est normale. Au stade initial (mai 2018), l'acuité est mesurée à 0,2 OG et 0,4 ODT. **A :** papilles rosées à droite et à gauche avec des télangiectasies et déjà une pâleur papillaire gauche (premier œil atteint). **B :** l'OCT retrouve une augmentation de la pRNFL avec déjà un amaigrissement temporal sur le premier œil atteint. **C :** le volume des cellules ganglionnaires maculaires est un peu diminué à droite (0,98) et à gauche (0,92), de manière plus marquée en inter-papillo-maculaire. **D :** le champ visuel montre un scotome central bilatéral. La vision va baisser jusqu'à compte des doigts avec aggravation de l'atrophie optique. La recherche génétique retrouve une mutation de l'ADN mitochondrial à l'état homoplasmique en position m.11778G>A/MT-ND4. Après un an de traitement par idébénone à 900 mg par jour, l'acuité visuelle finale en juin 2021 est de 0,1 P28 à droite et 0,16 P10 à gauche non améliorable.

I Revues générales

des cellules ganglionnaires. Entre 6 et 12 mois, on parle de **phase dynamique** avec une progression/bilatéralisation de la baisse visuelle et une aggravation de l'atteinte structurelle. Au-delà d'un an, c'est le **stade chronique** avec une acuité visuelle qui va rester très basse dans la majorité des cas, une atrophie optique bilatérale, et une perte majeure et diffuse en cellules et en fibres ganglionnaires [5].

La NOHL est le plus souvent monosymptomatique, limitée au nerf optique, mais des phénotypes plus sévères, en particulier neurologiques, ont été décrits, associés à des dystonies, des myoclonies ou une sclérose en plaques (maladie de Harding). La coexistence de troubles du rythme cardiaque justifie la réalisation systématique d'un électrocardiogramme chez tout patient Leber.

■ Génétique

La NOHL, transmise par les femmes, est causée par une mutation de l'ADN mitochondrial. L'interrogatoire portant sur les antécédents familiaux est primordial mais, dans 50 % des cas environ, l'enquête génétique est négative. Trois mutations dites primaires représentent plus de 90 % des cas. La mutation la plus fréquente est localisée sur le gène *ND4* en position 11778 (m.11778G>A/MT-ND4), elle concerne 60 à 70 % des patients en Europe et environ 90 % en Asie. Les deux autres mutations primaires concernent les gènes *ND1* (m.3460G>A/MT-ND1) et *ND6* (m.14484T>C/MT-ND6).

La recherche de mutation de l'ADN mitochondrial doit être précoce et ne pas se limiter à ces trois mutations. En cas de négativité et de clinique évocatrice, d'autres mutations seront recherchées avec parfois un séquençage de tout le génome mitochondrial. Dans la grande majorité des cas, ces mutations sont homoplasmiques, mais la maladie a également été rapportées chez des patients porteurs de mutations hétéroplasmiques. Récemment, des cas de

NOHL transmises sur un mode autosomique récessif et en rapport avec des mutations du gène nucléaire *DNAJC30* ont été rapportés, posant le problème d'un éventuel séquençage de tout l'exome en cas de suspicion clinique forte. Toutes ces mutations entraînent une altération du complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale, diminuant la production d'ATP et augmentant les radicaux libres.

Dans tous les cas, le résultat génétique doit être rendu au cours d'une consultation médicale et le conseil génétique permet au patient et à sa famille de comprendre les implications d'un résultat positif [6].

■ Importance du terrain

Le sexe masculin et le jeune âge sont les principaux facteurs de risque de survenue de la baisse visuelle. Les estrogènes ont un rôle protecteur et diminuent la pénétrance de la maladie.

Le type de mutation ne semble pas modifier la pénétrance de la maladie.

Le tabac est un facteur de risque majeur de baisse visuelle, alors que le rôle de l'alcool est moins significatif. Il faut donc conseiller aux patients porteurs d'une mutation NOHL de cesser de fumer et de réduire leur consommation d'alcool, et ce, y compris en l'absence de symptôme visuel.

■ Évolution

Une récupération visuelle spontanée a été rapportée dans 14,4 % des cas dans une méta-analyse de 695 patients de tous âges et 11,3 % des 15 ans et plus [7]. Elle est plus fréquente chez l'enfant avant 12 ans. La mutation 14484 dans le gène *ND6* est associée à un pourcentage de récupération spontanée plus important que les mutations 11778 *ND4* et 3460 *ND1*.

■ Traitements symptomatiques

L'atteinte visuelle sévère et bilatérale liée au Leber nécessite dans tous les cas une prise en charge en rééducation basse vision ainsi qu'un équipement par des aides visuelles. La survenue d'une dépression réactionnelle est très fréquente et demande souvent une prise en charge psychologique.

■ Traitements médicamenteux

1. Antioxydants

La réduction du stress oxydatif et de la production de radicaux libres est au centre des stratégies thérapeutiques. Les différentes combinaisons de vitamines testées (B2, B3, B9, B12, C, E) n'ont pas montré d'efficacité.

L'idébénone, analogue synthétique hydrosoluble du coenzyme Q10, by-passe le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale défaillante dans la NOHL. L'étude RHODOS prospective randomisée, incluant 85 patients atteints depuis moins de 5 ans porteurs d'une des 3 mutations primaires de l'ADN mitochondrial et traités par 900 mg/jour d'idébénone (n = 55) ou placebo (n = 30) pendant 24 semaines, a montré une bonne tolérance du produit, un léger bénéfice visuel chez les patients traités et une meilleure efficacité chez les patients vus à un stade précoce et porteurs des mutations 11778 et 3460, ainsi que la persistance de cet effet à 5 ans [8, 9]. L'idébénone a été approuvée par l'Agence européenne du médicament dans cette indication en 2015, et la conférence d'experts réunis en 2016 a préconisé son utilisation thérapeutique précoce et pour une durée minimale d'un an [5].

Une étude rétrospective en vie réelle publiée en 2020 a montré son efficacité dans un groupe de patients traités. Ainsi, un gain d'acuité visuelle d'au

POINTS FORTS

- La NOHL est une maladie cécitante, transmise par les femmes, et qui atteint les hommes jeunes dans 80 % des cas.
- Le diagnostic est suspecté devant une atteinte bilatérale de la vision centrale rapidement progressive et indolore, séquentielle ou simultanée chez un homme jeune.
- Le diagnostic de certitude repose sur la génétique, qu'il faut demander dès la suspicion.
- Trois mutations principales de l'ADN mitochondrial (11778-ND4, 3460-ND1 et 14484-ND6) représentent 90 % des cas.
- Le pronostic visuel est sombre, avec une récupération très limitée pour la plupart des patients.
- Les patients et leur famille doivent être aidés dans leur démarches (démarches administratives, associations de patients).
- Les traitements symptomatiques (basse vision, voire soutien psychologique) sont toujours nécessaires.
- Il faut discuter un traitement par idébénone en cas de forte suspicion clinique, à maintenir après confirmation au moins un an en cas de réponse visuelle.
- La thérapie génique est en cours d'évaluation.

moins 10 lettres ETDRS par rapport à la moins bonne valeur d'acuité visuelle enregistrée au cours de l'étude (ou, pour les yeux qui ne pouvaient plus lire les lettres de ce tableau, la lecture de la première ligne du tableau à 1 m) sur au moins un œil a été rapporté chez 39 % des patients (21/54) porteurs de la mutation *ND4* après 25 mois de traitement par idébénone [10].

Enfin, les résultats de l'étude de phase IV LEROS (NCT02774005), qui a inclus 199 patients Leber porteurs d'une des trois mutations primaires et malades depuis moins de 5 ans, ont fait l'objet d'un communiqué de presse publié le 23 juin 2021. Après 12 mois de traitement, 43,1 % des patients ont observé un bénéfice clinique (selon les critères précédemment énoncés), comparés à 20,7 % d'améliorations spontanées dans le groupe non traité. Ce résultat positif s'est maintenu à 24 mois.

Après avoir bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permettant une délivrance hospitalière en France, ce dispositif a été interrompu au 30 juin 2021 mais l'accès au traitement, actuellement mis à disposition hospitalière par le laboratoire, est maintenu pour les patients NOHL. Une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été déposée et est en cours d'examen par les autorités.

2. Thérapie génique

Elle est à l'étude chez les malades porteurs de la mutation m.11778G>A/MT-ND4 et trois produits bénéficient d'essais cliniques [11]. Il n'est actuellement pas possible d'insérer directement un gène dans la mitochondrie et les études de thérapie génique dans la NOHL sont basées sur le principe de "l'expression allotopique optimisée", qui consiste à insérer dans le noyau de

la cellule ganglionnaire, par voie intravitréenne et à l'aide d'un vecteur viral non répliquatif, la version nucléaire du gène *ND4* sain associée à une séquence d'adressage mitochondrial.

Après des études sur modèle murin en 2008, le premier essai clinique de thérapie génique par lenadogene nolparavec a débuté en France en 2014 et a inclus 15 patients atteints de NOHL avec la mutation m.11778G>A (gène *ND4*). Il a montré une bonne tolérance et une bonne sécurité du produit et a permis la sélection de la dose thérapeutique pour les essais de phase III.

Des essais randomisés multicentriques et internationaux en double aveugle avec injection de thérapie génique dans un œil et simulée dans l'autre (39 patients atteints depuis moins de 6 mois : RESCUE ; 37 patients de 6 mois à un an : REVERSE) ont mis en évidence un effet controlatéral inattendu de l'injection intravitréenne et une réponse (toujours définie selon les mêmes critères) d'au moins un œil chez 71 % des patients de l'étude RESCUE et 81 % de l'étude REVERSE deux ans après l'injection. L'acuité visuelle finale reste cependant limitée et l'injection n'a pas empêché la baisse visuelle initiale chez les patients injectés très tôt (RESCUE). La récupération d'acuité visuelle par rapport au point le plus bas est de +26,5 et +28,5 lettres EDTRS en moyenne pour les yeux injectés avec le lenadogene nolparavec, et de +23,0 et +24,5 lettres ETDRS pour les yeux ayant reçu une injection simulée. L'effet indésirable le plus fréquent (74 % RESCUE et 92 % REVERSE) est l'inflammation intraoculaire, mais celle-ci est bien contrôlée par la corticothérapie prescrite actuellement de manière systématique.

Une étude chez trois primates non humains injectés dans un œil a détecté et quantifié l'ADN du vecteur thérapeutique dans l'œil et les tissus visuels controlatéraux à l'œil injecté, indiquant la possibilité d'un transfert interoculaire

I Revues générales

du matériel thérapeutique. En raison de l'effet controlatéral de l'injection intravitreuse de lenadogene nolparavec, les résultats des essais cliniques de phase III devront être confrontés à l'histoire naturelle de la maladie pour évaluer le bénéfice de ce traitement, qui jouit actuellement d'une ATU [7, 12-14].

3. Autres perspectives thérapeutiques [15]

L'EPI-743 est une quinone plus efficace que l'idébénone *in vitro* pour réduire le stress oxydatif. Elle a permis une amélioration visuelle chez 4 patients Leber sur 5 et a été testée dans d'autres affections mitochondriales, mais des investigations plus larges sont nécessaires pour définir sa place [16].

Le bézafibrate intervient au niveau cellulaire pour éviter le stress oxydatif mitochondrial et augmenter l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il est actuellement en cours d'évaluation en France chez 14 patients NOHL, malades depuis moins de 5 ans et porteurs des principales mutations de l'ADN mitochondrial.

Le régime de diète céto-gène, riche en graisses, pauvre en hydrates de carbone et qui augmenterait la capacité bioénergétique mitochondriale, peut être proposé dans certains cas.

BIBLIOGRAPHIE

1. YU-WAI-MAN P, TURNBULL DM, CHINNEY PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet*, 2002;39:162-169.
2. RIORDAN-EVA P, SANDERS MD, GOVAN GG *et al.* The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain*, 1995; 118:319-337.
3. BLANC C, HERAN F, HABAS C *et al.* MRI of the optic nerves and chiasm in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 2018;38:434-437.
4. NEWMAN NJ, CARELLI V, TAIEL M *et al.* Visual outcomes in Leber hereditary optic neuropathy patients with the m.11778G>A (MTND4) mitochondrial DNA mutation. *J Neuroophthalmol*, 2020;40:547-557.
5. 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;37:371-381.
6. WIGGS JL. DNAJC30 biallelic mutations extend mitochondrial complex I-deficient phenotypes to include recessive Leber's hereditary optic neuropathy. *J Clin Invest*, 2021;131:e147734.
7. NEWMAN NJ, YU-WAI-MAN P, CARELLI V *et al.* Intravitreal gene therapy versus natural history in patients with Leber hereditary optic neuropathy carrying the m.11778G>A ND4 mutation: systematic review and indirect comparison. *Front Neurol*, 2021;12:662838.
8. 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;134:2677-2686.
9. 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;136:e230.
10. CATARINO CB, VON LIVONIUS B, PRIGLINGER C *et al.* Realworld clinical experience with Idebenone in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, 2020;40:558-565.
11. GUY J, FEUER WJ, DAVIS JL *et al.* Gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy: low- and medium-dose visual results. *Ophthalmology*, 2017;124: 1621-1634.
12. NEWMAN NJ, YU-WAI-MAN P, CARELLI V *et al.* Efficacy and safety of intravitreal gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy treated within 6 months of disease onset. *Ophthalmology*, 2021; 128:649-660.
13. YU-WAI-MAN P, NEWMAN NJ, CARELLI V *et al.* Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. *Sci Transl Med*, 2020;12:eaaz7423.
14. BIOUSSE V, NEWMAN NJ, YU-WAI-MAN P *et al.*; LHON Study Group. Long-term follow-up after unilateral intravitreal gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy: The RESTORE Study. *J Neuroophthalmol*, 2021;41:309-315.
15. HAGE R, VIGNAL-CLERMONT C. Leber hereditary optic neuropathy: review of treatment and management. *Front Neurol*, 2021;12:651639.
16. MARTINELLI D, CATTERUCCIA M, PIEMONTE F *et al.* EPI-743 reverses the progression of the pediatric mitochondrial disease-genetically defined Leigh Syndrome. *Mol Genet Metab*, 2012;107:383-388.

L'auteure a déclaré être consultante pour Santhera Pharmaceuticals et GenSight Biologics.