

RARE DISEASE NEWS, VOTRE NEWSLETTER MALADIES RARES

NEUROPATHIE OPTIQUE HEREDITAIRE DE LEBER (LHON) : ENSEIGNEMENT D'UNE COHORTE CHINOISE DE 1516 FAMILLES

Y Zheng et coll.

La neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON pour *Leber hereditary optic neuropathy*) est une maladie mitochondriale rare, caractérisée par une diminution rapidement progressive, indolore et bilatérale, le plus souvent séquentielle, de la vision centrale suivie d'une phase dynamique avec atrophie progressive du nerf optique pouvant conduire à une cécité. Dans la majorité des cas, la maladie est causée par l'une de ces trois mutations ponctuelles primaires de l'ADN mitochondrial : *m.11778G>A (ND4)*, *m.14484T>C (ND6)* et *m.3460G>A (ND1)*.

Une étude rétrospective publiée en 2024 a analysé les données de 1540 patients atteints de LHON, issus de 1516 familles, et suivis dans un centre spécialisé en Chine. L'étude visait à mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie et à identifier les facteurs associés au pronostic visuel.

Treize mutations mitochondrielles pathogènes ont été identifiées dans la cohorte, avec une prédominance de *m.11778G>A* (84,5 %), suivie de *m.14484T>C* (11,35 %), *m.3460G>A* (1,65 %) et *m.3635G>A* (1,39 %). Cette distribution génétique diffère de celle observée chez les patients non asiatiques, notamment par la plus forte proportion de *m.11778G>A* (84,50 % versus 69,67 %) et la plus faible proportion de *m.3460G>A* (1,65 % versus 13,72 %).

Environ 95 % des patients étaient âgés entre 8 et 40 ans au moment de l'apparition des symptômes, avec un âge médian de 16 ans. Les formes liées à la mutation *m.14484T>C*, les

formes pédiatriques (< 12 ans), et le sexe féminin étaient généralement associés à une évolution plus favorable. Afin d'identifier des facteurs pronostiques visuels, les auteurs ont analysé 439 photographies de fond d'œil de patients *m.11778G>A* pour lesquels la cinétique de la baisse visuelle était documentée. Les images ont été classées en quatre catégories selon l'aspect de la papille optique, C1 à C4, par ordre de sévérité croissante. C1 (n=46) : saillie papillaire sur 360° et télangiectasies péri papillaires ; C2 (n=117) : pâleur temporaire < 90° et flou papillaire polaire ; C3 (n=97) pâleur sur plus de 90° et secteur nasal respecté ; la papille C4 (n=179) était globalement pâle et à bords nets. Les yeux au stade C4 étaient vus à un stade plus tardif de la maladie et avaient une moins bonne acuité visuelle. En combinant cette classification morphologique à la vitesse de progression de l'atteinte papillaire, quatre grades pronostiques de G1 (le plus favorable) à G4 (le plus sévère) ont été mis en évidence. Les disques optiques du grade G1 sont restés classés C1-C2 pendant plus d'un an à compter de l'apparition de la maladie et ont eu l'évolution visuelle la moins sévère. G2 concernait les papilles classées C1-C2 pendant la première année suivant l'apparition de la maladie, puis évoluant ; G3 désignait les disques classés C3-C4 plus d'un an après l'apparition de la maladie ; les yeux du grade 4, défini par les disques optiques progressant vers la catégorie C3-C4 au cours de la première année, ont présenté le taux de cécité légale le plus élevé. Cette étude montre que plus le temps de conversion d'une catégorie optique inférieure à une catégorie supérieure est court, plus le pronostic visuel est mauvais.

RARE DISEASE NEWS, VOTRE NEWSLETTER MALADIES RARES

De plus, selon cette matrice de risque, le risque de cécité était maximal chez les patients G4 ayant développé la maladie tardivement, et plus modéré chez les patients du même grade dont la maladie était apparue plus précocement. Une progression plus lente de l'atteinte de la papille optique (grades G1-G3 versus G4) constituait un facteur pronostique favorable.

Cette étude, dont les principales limites sont son caractère rétrospectif et l'absence de prise en compte de facteurs

exogènes de sévérité de la maladie, permet d'améliorer les connaissances sur l'histoire naturelle et la distribution génétique de la LHON en Chine, en s'appuyant sur les données d'une large cohorte. Elle propose également une matrice pronostique combinant l'âge d'apparition des symptômes et le profil évolutif de la papille optique, susceptible d'aider au suivi individualisé des patients et d'optimiser la sélection des participants pour de futurs essais cliniques thérapeutiques.

Référence

Zheng Y, Wang Y, Jiang Y, Wang J, Li S, Xiao X, et al. Variant and clinical landscape of Leber hereditary optic neuropathy based on 1516 families with mtDNA variants in a tertiary centre. *British Journal of Ophthalmology*. 2024;108(9):1318–27. [Lien PubMed](#)