

# RARE DISEASE NEWS, VOTRE NEWSLETTER MALADIES RARES

## NEUROPATHIE OPTIQUE HEREDITAIRE DE LEBER (LHON) A TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE : UN NOUVEAU PARADIGME GENETIQUE

G. Lenaers et coll.

La neuropathie optique héréditaire de Leber (*LHON, Leber hereditary optic neuropathy*) est une maladie génétique rare caractérisée par une diminution bilatérale soudaine et d'évolution rapidement progressive de la vision centrale, une perte des cellules ganglionnaires rétiniennes et une atrophie du nerf optique. Elle est traditionnellement associée à des mutations ponctuelles du génome mitochondrial (mtLHON), principalement les mutations m.3460G>A, m.11778G>A et m.14484T>C respectivement dans les gènes *ND1*, *ND4* et *ND6*, impliqués dans la formation du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, et qui représentent 90 % des cas.

Pourtant, certaines formes typiques de LHON restaient sans mutation causale identifiée malgré une analyse complète du génome mitochondrial. L'identification récente de cas à transmission autosomique récessive (arLHON), liés à des mutations bialléliques sur quatre gènes nucléaires : *DNAJC30*, *NDUFS2*, *NDUFA12*, *MCAT* (codant pour les protéines mitochondrielles impliquées respectivement dans le renouvellement, l'assemblage, l'activité du complexe I et la biosynthèse des acides gras), a remis en question l'origine génétique exclusivement mitochondriale de la LHON. Une revue de la littérature publiée par l'équipe du MitoLab (*Université d'Angers*) en 2023 fait le point sur ce nouveau mode de transmission.

Sur le plan clinique, les patients atteints d'arLHON sont très similaires à ceux atteints de mtLHON, avec une perte visuelle aiguë suivie d'une phase chronique avec une atrophie du nerf optique. Le fond de l'œil révèle initialement une hyperémie papillaire associée à des télangiectasies péri-

papillaires, un gonflement de la couche de fibres nerveuses rétiennes péri papillaires et une tortuosité vasculaire rétinienne et évolue vers l'atrophie optique. Comme pour la mtLHON, la pénétrance de l'arLHON est souvent incomplète, en particulier chez les porteurs de mutation du gène *DNAJC30*. Elle touche principalement les hommes jeunes, les femmes sont plus rarement atteintes et le plus souvent porteuses asymptomatiques. Dans la cohorte analysée par les auteurs, l'âge moyen d'apparition des symptômes était de 19 ans pour l'arLHON ( $n = 103$ ) et de 25 ans pour la mtLHON ( $n > 1000$ ) ; le ratio homme/femme était respectivement de 8,6/1 et 5/1.

Des récupérations visuelles partielles ou complètes sont rapportées dans la LHON, spontanément ou sous traitement médicamenteux, aussi bien pour la forme à transmission autosomique récessive que pour la forme mitochondriale. Chez les patients arLHON porteurs de la mutation la plus fréquente (*DNAJC30*), une amélioration visuelle a été observée dans 50 à 81 % des cas, plus fréquente sous traitement médicamenteux.

Ce mode de transmission de l'arLHON rompt avec le dogme de l'hérité maternelle exclusive de la mtLHON. Il a des implications importantes pour le diagnostic moléculaire, le conseil génétique et la prise en charge thérapeutique. La recherche de mutations parmi les quatre gènes nucléaires nouvellement identifiés devra être envisagée en cas de suspicion clinique de LHON pour laquelle une mutation mitochondriale n'a pas pu être retrouvée. De nouvelles études seront nécessaires pour déterminer si d'autres gènes nucléaires pourraient également être impliqués.

### Référence

Lenaers G, Beaulieu C, Charif M, Gerber S, Kaplan J, Rozet JM. Autosomal recessive Leber hereditary optic neuropathy, a new neuro-ophthalmo-genetic paradigm. *Brain*. 2023; 146(8):3156–61. [Lien PubMed](#).