

Compte-rendu du staff multi-sites

15/01/2019

Présents : env. 69 personnes
12 connexions:

CIC XV-XX : 32 personnes (8 médecins dont Dr Saddek Mohand Said, Pr Isabelle Audo, Dr Pierre Queromes, Dr Caroline Bottin, Pr Michel Pâques, Dr Chiara Eandi, Dr Emmanuel Héron, Dr Ores Raphaelle ; 17 internes, 3 ARCs, 2 Orthoptistes et pour la filière SENSGENE : Larissa Moutsimilli) ; 8 personnes pour le **CHU de Toulouse**; 6 personnes au **CARGO** : Dr Muring Laura, Fouzia Studer (orthoptiste), Valérie Pelletier (conseillère en génétique) Filière SENSGENE : Maryline Oswald, Caroline Iberg, Francesco Rotolo) ; **CHU de Montpellier** (Dr Anne Françoise Roux) ; **CHRU de Tours** (Dr Annick Toutain) ; **Clinique Jules Verne** (5 personnes dont Pr Xavier Zanlonghi et le Dr Guy Lenaers) ; **Necker**, 15 personnes (Dr Olivia Xerri, Dr Sophie Valeix, Pr Dominique Bremond-Gignac, Dr Mathieu Robert, Dr Marc Abitbol , 8 internes ou externes, Nathalie de Vergnes (Arc) et pour la filière SENSGENE : Zoia Mincheva, Ines Ben Aissa) ; **CHU Dijon** : Dr Sébastien Moutton ; **FOR** : Dr Philibert Manon

1^e Partie présentée par le CCMR de la clinique Jules Verne de Nantes Dr Xavier Zanlonghi

«Les atrophies optiques dominantes OPA1 à phénotypes variables et autres atrophies optiques »

But du staff:

Présenter les aspects phénotypiques des atrophies optiques

I-Cas des AO dominantes OPA1

- Elles sont caractérisées par une BAV bilatérale progressive, avec une variabilité de l'AV allant de 10/10 à 1/40
- Le diagnostic est généralement réalisé dans l'enfance entre 6-10 ans
- La caractéristique majeure est la présence d'une pâleur papillaire en temporal
- La Présence d'un scotome caecal au champ visuel
- Une dyschromatopsie bleu/jaune

- En imagerie à l'OCT on observe : une atteinte des faisceaux nerveux en temporal, l'atteinte en nasal se retrouve dans les formes les plus sévères, un amincissement des RNFL en maculaire.
- En imagerie cérébrale, on observe des atteintes cérébelleuses, de la substance blanche, des voies optiques profondes et un pic de lactate

Bastien Roux du CHU d'Angers a mené une étude sur l'évolution à long terme de l'AO chez des patients de Nantes et d'Angers. Cette étude a montré une progression lente de l'AO, en effet il y a une perte de 1/10 de l'AV tous les 10-20 ans. Toutefois, pour les patients dont le diagnostic est fait avant 20 ans, l'AV se détériore plus rapidement.

II-Présentation de cas cliniques de Nantes

• Cas 1

Une famille OPA1 dans laquelle tous les membres présentent un phénotype OPA1 avec une AV 1.6/10-1/20 voire 1/30 chez les plus âgés, une dyschromatopsie bleu/jaune. Deux exceptions sont néanmoins identifiées avec deux membres présentant un nystagmus horizontal congénital.

• Cas 2

Il s'agit d'un jeune homme qui présente une atteinte sévère sur le plan visuel, une AV avec une correction non mesurable mais VBLM, un nystagmus vertical et un scotome central, sur le plan moteur, une ataxie qui fait qu'il est en fauteuil. Le diagnostic OPA1 a été fait tardivement à l'âge de 8ans. Deux mutations OPA1 ont été identifiées sur les exons 24 et 12.

III-Les Néomutations

• Cas 1

Il s'agit d'un enfant suivi depuis 19 ans, issus de parents indemnes avec des néo-mutations. Ce patient est atteint d'une AO OPA 1 avec une atteinte des faisceaux en temporal et nasal et un retard psychomoteur.

• Cas 2

Il s'agit d'un cas d'AO isolé en effet, c'est une jeune femme kinésithérapeute de 30 ans avec une AO qui n'évolue pas cliniquement, présentant deux mutations dans les exons 2 et 17. La patiente n'a pas d'atteintes neurologiques et une AV non évolutive à 1.6/10.

• Cas 3

Il s'agit d'une grande famille AOD avec des membres porteurs sains, le cas index a une AV à 1/20, une achromatopsie anarchique et aucune mutation n'a été identifiée, quelques membres de la famille ne présentent pas dyschromatopsie bleu/jaune.

Conclusion

Les AO OPA1 présentent une grande variabilité phénotypique et génotypique en effet, on retrouve des cas de néo-mutations, des cas récessifs avec deux mutations, des parents indemnes OPA1 avec deux mutations des formes introniques...

IV-Les autres AOD

Le deuxième gène le plus fréquemment retrouvé dans les AOD est le gène **ACO2**. Dans une famille AO ACO2, un phénotype très particulier a été observé, le père et deux des fils sont malvoyants à CLD et présentent une AO avec des œdèmes en relief visibles en OCT.

2^e Partie présentée par le CCMR CHU d'Angers Dr Guy Lenaers

«Originalité dans le diagnostic moléculaire des neuropathies optiques héréditaires »

Le Dr Lenaers précise que le CHU d'Angers, grâce à Mme Patrizia Bonneau, assure le diagnostic moléculaire sur toute la France pour les AOD/R/NOHL.

Des résultats sur le diagnostic génétique des AO d'une étude rétrospective par criblage moléculaire ont été présentés. Cette étude a été réalisée sur 400 patients d'une cohorte pour lesquels ont été éliminés par séquençage classique des mutations dans OPA1/3, WFS1 et les 3 mutations primaires dans l'ADN mitochondrial.

A la suite de cette étude, une puce appelée NOH a été créée avec l'ensemble des gènes connus et suspectés. Les résultats montrent qu'il y a environ 20% des gènes pour lesquels les mutations ont été trouvées et 80% sans mutations.

La distribution des mutations se traduit selon deux modes de transmission ; dominante quand un allèle est muté et récessif quand les deux allèles sont mutés. La particularité pour les AO est que l'on retrouve des gènes tels que OPA1, ACO2 et RTN4LP1 qui sont distribués selon les deux modes de transmission et d'autres gènes qui ne présentent qu'un mode de transmission.

Les gènes distribués selon un mode de transmission dominant responsables des AOD sont clairement identifiés, il s'agit de **OPA1, DNMT1L, SPG7/AFG3L2, ACO2, CPH1 et PKCA**.

➤ **OPA1** découvert en 2000 est le gène majeur des AOD, il est impliqué dans les mécanismes de fusion des mitochondries. Actuellement 400 mutations ont été identifiées dans 1000 familles, répertoriées dans la base LOVD3. Ces mutations sont identifiées dans la partie codante mais un séquençage du gène entier est en cours dans une famille. Toutefois l'interprétation des mutations trouvées est encore complexe.

OPA1 est aussi retrouvé dans les AOR mais très rarement. Un cas a été identifié en Angleterre en 2016, il s'agit d'un enfant issu d'une union consanguine. Deux autres cas ont été identifiés en France, un patient présentant une mutation homozygote OPA1 issu d'une

famille turque consanguine et un patient présentant deux mutations d'OPA1 issu d'une union non consanguine, les parents sont porteurs chacun d'une des deux mutations et sont asymptomatiques.

- **DNM1L** est impliqué dans la fission du réseau mitochondrial, il a donc une fonction opposée à celle de OPA1 mais il engendre le même phénotype clinique.
A l'heure actuelle, deux mutations dans trois familles dominantes ont été publiées par l'équipe de Jean-Michel Rozet/Jocelyne Kaplan en 2017. Une nouvelle mutation a été identifiée dans la cohorte d'Angers.
- **SPG7/AFG3L2** sont des gènes qui régulent le clivage d'OPA entre la forme longue profusion et la forme courte pro fission. Des articles ont montré que des mutations de SPG7 sont responsables des formes d'AOR et le CHU d'Angers a montré que des mutations de AFG3L2 sont responsables des AOD.
SPG7 est aussi impliqué dans la paraplégie spastique (3 mutations ont été identifiées) et AFG3L2 (5 mutations ont été identifiées) est impliqué dans des ataxies spino-cérébelleuses et certaines AOD.
- **ACO2** n'est pas impliqué dans la dynamique mitochondriale en effet, il code pour une enzyme l'aconitase, impliquée dans le cycle de Krebs. Une famille a été identifiée dans l'équipe de JM Rozet en 2014. En Europe, actuellement 40 familles dominantes et 20 familles récessives sont identifiées.
- **CPH1** a été identifié récemment par le Dr X. Zanlonghi et le Pr C. Hamel. Il est distribué selon un mode de transmission dominante et est impliqué dans les mécanismes de régulation de l'ADN mitochondrial. Cinq familles ont été identifiées avec une composante maculaire.
- **PKCA** est impliqué dans une NOH qui n'en est pas une car il y a une atteinte non pas des cellules ganglionnaire mais des cellules bipolaires. Une caractérisation électrophysiologique va permettre de confirmer l'atteinte des cellules bipolaires.

Conclusion

Dans les AO, le gène OPA1 est le gène principal impliqué, WFS1 et ACO2 en termes de fréquence des mutations sont les 2^{ème} dans les formes dominantes et récessives. De nombreux autres gènes sont identifiés par l'analyse du génome mais leur implication dans les AO reste à clarifier en augmentant le nombre de familles.

Questions/Réponses

Q1 : Dans les familles où les mutations de ACO2 ont été retrouvées, des anomalies du métabolisme du fer sont-elles recherchées ?

R1 : Dr G.Lenaers : Les recherches sont en cours mais il n'y a pas de résultats à l'heure actuelle.

Q2 : Dans les AOR OPA1, un cas de cardiopathie a été identifié dans une famille ? Qu'en est-il des deux familles françaises ?

R2 : Dr G.Lenaers : Aucun cas de cardiopathies en France.

Q3 : Une étude fonctionnelle sur les mitochondries par caractérisation des mutations de classes ¾ quand OPA1 est impliqué est-elle réalisée ?

R3 : G.Lenaers : Négatif car trop laborieux à réaliser.

Q4 : Dr AF.Roux: Des mutations d'épissage dans OPA1 expliquant des mutations introniques pourraient-elles être responsables de cas inexplicables ?

R4 : Dr G.Lenaers : Affirmatif, ce sont des mutations peu éloignées des séquences codantes.

Q5 : Dr AF.Roux: Qu'est ce qui fait qu'une mutation soit dominante ou récessive ?

R5 : Dr G.Lenaers : Les mutations R sont des mutations faux-sens généralement et dans les mutations D il y a une altération d'environ 30% de l'activité de OPA1 qui seule n'est pas pathogène, il faut qu'il y ait la mutation sur les deux allèles affectant au moins 50% de l'activité de OPA1 pour que ce soit pathogène.

Q6 : Dr AF.Roux: Les mutations d'épissage n'étant pas complètes, y a-t-il des altérations d'épissage entre les formes D et R ?

R6 : Dr G.Lenaers : Aucun travail n'a encore été effectué sur les ARNm des patients, mais c'est une question qui mérite un grand intérêt.