

Article original, Editeur KJER France : rédigé : 15/11/2015 ; publié : 23/11/2015

## **Approches thérapeutiques des Neuropathies Optiques Héréditaires**

---

Cet article est un résumé de l'article « Therapeutic Approaches to Inherited Optic Neuropathies », Patrick Yu-Wai-Man, MD, PhD, Wellcome Trust Centre for Mitochondrial Research, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom , Seminar of Neurology 2015;35:578–586 (Octobre 2015).

Le texte a été visé et corrigé par l'auteur.

L'auteur met en avant le fait que dans les différentes Neuropathies Optiques Héréditaires (NOH) (Leber, Kjer, syndrome de Wolfram, et maladie de Charcot-Marie-Tooth) le même processus cellulaire semble être la cause de la mort des cellules ganglionnaires (RGC) et de la perte de la vue.

Dans ce groupe de maladies, la chaîne respiratoire de la mitochondrie est détériorée ce qui entraîne un défaut de production d'énergie (ATP), puis la mort des RGCs et finalement la dégénérescence du nerf optique.

La protéine OPA1 se situe dans la membrane interne de la mitochondrie où elle joue un rôle important dans la fusion mitochondriale. Les patients atteints d'une Atrophie Optique Dominante (AOD ou maladie de Kjer) sont porteurs d'une mutation qui code pour la protéine OPA1. La protéine produite est altérée ou détruite prématurément et de ce fait le réseau de mitochondries à l'intérieur des cellules est fragmenté. Cette perturbation physique du réseau mitochondrial participe au dysfonctionnement de la chaîne respiratoire des mitochondries, à une réduction significative de la production d'ATP et à la libération de médiateurs stockés dans la mitochondrie ce qui entraîne la mort de la cellule<sup>1</sup>.

L'AOD provoque une perte visuelle chez environ une personne sur 25 000 et il n'y a pas aujourd'hui de traitement éprouvé pour arrêter la progression de la maladie. Une revue des publications concernant le traitement des maladies mitochondriales a montré que la plupart de ces recherches publiées ne sont pas valides à cause du petit nombre de patients recrutés (souvent moins de cinq) et à cause d'autres faiblesses méthodologiques diverses<sup>2</sup>. Les conclusions de ces travaux doivent donc être prises avec précaution.

Article original, Editeur KJER France : rédigé : 15/11/2015 ; publié : 23/11/2015

### Approches thérapeutiques

- Les compléments alimentaires

Les suppléments hors prescription comme l'arginine ou la créatinine et diverses vitamines n'ont pas d'effets prouvés sur les troubles visuels des personnes atteintes de Neuropathies Optiques Héréditaires.

- Les analogues de la quinone

L'ubiquinone est une molécule dont on trouve une grande concentration dans la membrane interne de la mitochondrie où elle joue un rôle central pour le transport d'électrons dans la chaîne respiratoire. Comme un des problèmes majeurs dans les AOD est justement la circulation inefficace de l'énergie dans la membrane interne des mitochondries, il serait possible de compenser ce défaut avec le Coenzyme Q10 (CoQ10) ou avec une nouvelle génération d'analogues de l'ubiquinone comme l'idébénone et EPI-473. Ces deux nouveaux produits sont connus pour être plus efficaces que CoQ10, au moins *in vitro*, parce que ces molécules sont plus petites et qu'elles peuvent mieux pénétrer le cerveau. L'idébénone a été récemment évaluée sur un petit groupe de 7 patients porteurs d'une AOD due à une mutation d'OPA1. Les résultats sur la vision ne sont pas évidents et il faudra conduire une étude sur un groupe plus important de malades et sur une durée de traitement plus longue<sup>3</sup>. EPI-473 a donné des résultats préliminaires encourageants pour la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL) mais cette molécule n'a pas été évaluée sur des patients avec une AOD.

- Thérapies géniques

La thérapie par remplacement de gène devrait être possible dans le cas de l'AOD. Des essais sont en cours sur des souris modèles porteuses de mutations OPA1 qui développent une neuropathie optique similaire à l'AOD. Cependant, la thérapie génique des AOD en est au début et la question difficile du juste dosage des gènes doit être réglée avant tout.

Article original, Editeur KJER France : rédigé : 15/11/2015 ; publié : 23/11/2015

- Les cellules souches

L'usage des cellules souches est envisagé soit pour favoriser la survie des cellules existantes de la rétine soit pour implanter de nouvelles cellules de remplacement<sup>4</sup>. Bien que séduisantes, ces stratégies thérapeutiques sont complexes et demandent encore beaucoup de travaux expérimentaux. Les patients et leurs familles sont mis en garde contre les traitements chers et sans preuve d'efficacité proposés sur Internet par des « Instituts des cellules souches ».

- Le conseil génétique

La question du test prénatal n'est pas simple dans le cas des AOD à cause de la grande variabilité intrafamiliale de la sévérité de la maladie et des différences de vitesse de progression de la perte visuelle. En outre, environ 10 à 20% des personnes porteuses d'une mutation du gène OPA1 n'ont pas de perte significative des cellules ganglionnaires de la rétine et ne présentent aucun symptôme visuel<sup>5</sup>.

## Références

<sup>1</sup> Burte F, Carelli V, Chinnery PF, Yu-Wai-Man P. Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(1):11–24

<sup>2</sup> Pfeffer G, Horvath R, Klopstock T, et al. New treatments for mitochondrial disease-no time to drop our standards. *Nat Rev Neurol* 2013;9(8): 474–481

<sup>3</sup> Barboni P, Valentino ML, La Morgia C, et al. Idebenone treatment in patients with OPA1-mutant dominant optic atrophy. *Brain* 2013; 136(Pt 2)

<sup>4</sup> Johnson TV, Martin KR. Cell transplantation approaches to retinal ganglion cell neuroprotection in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13(1):78–82

<sup>5</sup> Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Burke A, et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations *Ophthalmology* 2010; 117(8):1538–1546, 1546.e1