

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Atrophie Optique Dominante *OPA1*

Texte du PNDS

Juillet 2021

Centre de Référence de Neurogénétique

Centre de Référence pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte (CARAMMEL)

Membres de la Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM
et de la Filière de Santé Maladies Rares des maladies neuromusculaires FILNEMUS



SENSGENE | FILIÈRE
Maladies Rares Sensorielles | DE SANTÉ
MALADIES RARES



Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	6
1 Introduction.....	10
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	10
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	11
3.1 Description clinique	11
3.2 Les pathologies associées	12
3.3 Bilan initial	12
3.3.1 Bilan ophtalmologique	12
3.3.2 Bilan neurologique	13
3.3.3 Bilan ORL	14
3.4 Génétique médicale	14
3.4.1 Généralités	14
3.4.2 Règles de prescription des examens de génétique	15
3.4.3 Conseil génétique	15
4 Prise en charge thérapeutique.....	16
4.1 Objectifs	16
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	16
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	16
4.3.1 Prise en charge pharmacologique	17
4.3.2 Compensation sensorielle	18
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	19
4.5 Recours aux associations de patients	19
5 Suivi.....	20
5.1 Objectifs	21
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	21
5.3 Rythme et contenu des consultations ophtalmologiques	21
5.4 Suivi des pathologies associées	22
5.5 Transition adolescent – jeune adulte	22
6 Accompagnement médico-social	24
6.1 Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare et des aidants proches	24
6.1.1 Pour les enfants	24
6.1.2 Pour les adultes	25
6.1.3 Aides financières ou allocations	26
6.1.4 AOD et conduite (permis du groupe léger)	26
6.2 Recommandations particulières à destination des structures sociales et médico-sociales	27
6.3 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de la maladie rare	27
6.3.1 La Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) / Maison Départementale de l'Autonomie (MDA)	27
6.3.2 Recommandations pour le remplissage du formulaire de demande à la MDPH/MDA	28
6.4 Contacts et autres informations utiles	28
Annexe 1. Liste des participants	31

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	33
Références bibliographique	43

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
AEEH	Allocation d'Education pour l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
ALDHL	Affection de Longue Durée Hors Liste
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOD	Atrophie Optique Dominante
APA	Allocation Personnalisée d'Autonomie
AV	Acuité Visuelle
AVJ	Auxiliaire de Vie Journalière
AVS	Auxiliaire de Vie Scolaire
CAF	Caisse d'Allocation Familiale
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CCAS	Centre Communal d'Action Sociale
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CGR	Cellules Ganglionnaires de la Rétine
CLIC	Central Local d'Information et de Coordination
CNED	Centre National d'Enseignement à Distance
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
CV	Champ Visuel
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
GCC	Ganglion Cell Complex
HAS	Haute Autorité de Santé
INJA	Institut National des Jeunes Aveugles
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MDA	Maison Départementale de l'Autonomie
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NOH	Neuropathies Optiques Héréditaires
OCT	Optical Coherence Tomography
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPA1	Optic Atrophy 1
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCH	Prestation Personnalisée d'Autonomie

PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
pRNFL	Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SA	Semaine d'Aménorrhée
SAAAIS	Service d'Aide à l'Acquisition de l'Autonomie et à l'Intégration Scolaire
SAFEP	Service d'Accompagnement Familial et d'Education Précoce
SESSAD	Services d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile
ULIS	Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire
UNADEV	Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

L'atrophie optique dominante (AOD) causée majoritairement par des mutations du gène *OPA1* (OPTic Atrophy 1) est la forme la plus fréquente de neuropathie optique héréditaire, affectant environ 1 individu sur 30 000. Elle est due à la perte des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) qui transmettent les informations visuelles de la rétine vers les aires cérébrales spécialisées. L'AOD conduit à une perte lentement progressive de l'acuité visuelle et à une atteinte classiquement de la vision centrale (scotome centro-caecal). Elle débute le plus souvent dans l'enfance de manière insidieuse. La perte visuelle est modérée dans la majorité des cas, mais elle peut être sévère et conduire à une cécité légale, avec une forte variabilité inter- et intra-familiale. Environ 20 % des AOD sont associées à des signes extra-oculaires, neurologiques le plus souvent, apparaissant chez l'adulte jeune. Enfin, il existe de très rares formes précoces, sévères et multisystémiques, similaires à une cytopathie mitochondriale.

Diagnostic

Le diagnostic de neuropathie optique est un diagnostic clinique reposant sur divers examens ophtalmologiques permettant de documenter la baisse d'acuité visuelle et la perte des cellules ganglionnaires de la rétine : atrophie optique observée au fond d'œil, atteinte centrale du champ visuel, mesure de l'épaisseur de la couche des CGR à l'OCT (Optical Coherence Tomography), dyschromatopsie. Ce diagnostic est renforcé par l'argument génétique d'une transmission clairement autosomique dominante dans la famille.

Le diagnostic moléculaire de l'AOD est actuellement réalisé par l'identification d'un variant pathogène hétérozygote dans le gène *OPA1*, le gène plus fréquemment en cause dans les AOD, soit par séquençage en panel des gènes responsables de neuropathies optiques héréditaires isolées ou syndromiques (une cinquantaine actuellement identifiés) soit par le séquençage de l'exome.

Prise en charge

Un suivi ophtalmologique régulier permet d'évaluer l'évolution de l'atteinte visuelle qui reste la principale manifestation clinique de la maladie. Le dépistage de signes neurologiques, non-constants, doit être fait lors du diagnostic initial par un neurologue ou pédiatre, puis lors des visites de suivi par le médecin généraliste.

Les principaux signes à rechercher sont :

- une surdité neurosensorielle ou une neuropathie auditive,
- une neuropathie périphérique,
- une atteinte musculaire
- une atteinte neurologique centrale.

Il n'y a actuellement aucun traitement dont l'efficacité a été prouvée dans cette maladie en dehors de la correction optique et de la mise en place d'implants cochléaires en cas d'atteinte auditive sévère (Santarelli R *et al.*, 2015). Dans le cadre des atteintes visuelles sévères, un bilan fonctionnel est nécessaire afin d'évaluer les axes de la réhabilitation en basse vision à mettre en œuvre. La préservation des CGR passe par des règles hygiéno-diététiques empiriques : prévention

du tabagisme, de l'alcoolisme, des carences vitaminiques (ex : éviter les régimes alimentaires stricts, les chirurgies bariatriques) et la protection solaire oculaire. Il faut également avoir une vigilance particulière vis-à-vis des médicaments neurotoxiques et de certains antibiotiques tels que les tétracyclines, les aminosides, les macrolides, les chloramphénicol et l'éthambutol. Il n'y a pas de preuve scientifique ou clinique permettant à ce jour d'évoquer une contre-indication, cependant d'autres molécules peuvent être privilégiées lorsqu'un choix existe à efficacité équivalente.

Un dépistage auditif doit être systématique chez ces patients lors du diagnostic initial puis réévalué lors du suivi. En effet, la correction auditive peut être proposée dès l'existence de trouble de l'intelligibilité de la parole dans le bruit, démasquant une "surdité cachée" en lien avec la neuropathie auditive, comme en cas de surdité neurosensorielle dont la perte auditive moyenne est supérieure à 30 dB (Arrêté du 14 novembre 2018). Dans ce cadre, et compte tenu de la physiopathologie de l'atteinte, une protection auditive contre les traumatismes sonores chroniques et aigus est souhaitable malgré l'absence de preuve scientifique.

La consultation de génétique médicale permet de dépister les cas familiaux en gardant à l'esprit que certaines formes d'AOD peuvent ne pas s'exprimer ou avoir une expression très modérée sans retentissement fonctionnel. L'enquête familiale permet aussi de dépister les enfants dont l'acuité visuelle est basse et qui nécessitent la mise en place d'aménagements spécifiques à la déficience visuelle. Un examen ophtalmologique systématique des apparentés du premier degré est conseillé, et une consultation de génétique permettra de répondre à la question du risque de transmission en cas de projet parental et d'envisager un éventuel diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Rôle du médecin traitant ou du pédiatre

Le médecin traitant ou le pédiatre assure la coordination du suivi par les spécialistes (ophtalmologiste, ORL, généticien et neurologue si nécessaire) et veille à prodiguer les conseils hygiéno-diététiques. Il s'assure également que l'enquête génétique familiale a été faite, sinon il oriente le patient vers un généticien. Le médecin traitant ou le pédiatre surveille l'absence d'apparition ou d'aggravation des signes neuro-sensoriels. Il informe aussi la personne sur les prises en charge médico-sociale et les possibilités de soutien psychologique en cas de formes invalidantes.

Contacts et informations utiles

- **Filières de Santé Maladies Rares**

▶ Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux Central **BRAIN-TEAM** : <http://brain-team.fr/>

▶ Filière de Santé Maladies Rares des maladies neuromusculaires **FILNEMUS** : <https://www.filnemus.fr/>

▶ Filière de Santé Maladies Rares des maladies sensorielles **SENSGENE** : <https://www.sensgene.com/>

- **Centres de Référence Maladies Rares**

▶ Centre de Référence des maladies neurogénétiques : <http://www.neurologie-genetique-chu-angers.fr/>

▶ Centre de Référence des maladies mitochondriales (CARAMMEL) : <https://carammel.org/about>

▶ Centre de Référence des maladies rares neuro-rétiniennes (RÉFÉRÉT) : <http://www.referet.fr/quinze-vingts/>

- **Associations de patients**

▶ **Kjer France** : <https://www.kjer-france.org/>

Objectif : L'association KJER France est dédiée aux Atrophies Optiques Dominantes (non-syndromiques et syndromiques). Elle apporte son soutien aux malades et à leurs familles, elle œuvre pour faire reconnaître la maladie et apporte son soutien à la recherche médicale.

Adresse : Association KJER France, 10 rue de la Petite Entente, 37520 La Riche

Tel : 02 47 77 04 29 (messagerie) - Email : contact@kjer-france.org

▶ **Association Ouvrir les yeux** : <https://www.ouvrirlesyeux.org/fr/>

Objectif : rassembler les personnes atteintes de Neuropathies Optiques Héréditaires (NOH), agir auprès des administrations et des organismes compétents afin de faciliter les démarches, accélérer la connaissance du handicap, faire progresser les aides techniques visuelles, encourager la recherche

Adresse : Ouvrir les yeux, Maison des Associations, 45 rue François Gauthier, 62300 Lens

Tel: 03 21 05 49 56

▶ **Association RETINA France** : <https://www.retina.fr/>

Objectif : Regrouper les personnes concernées par les maladies de la vue afin de les informer, leur apporter assistance sociale et humanitaire ; aider les familles et les malades à surmonter les difficultés liées à leur handicap ; promouvoir, encourager, faciliter la Recherche thérapeutique en ophtalmologie ; entreprendre toutes actions susceptibles d'informer et d'intéresser le public et les malades sur les buts de l'Association, les résultats obtenus par elle et par les travaux des chercheurs et des scientifiques

Adresse : RETINA France, CS90062-2, chemin du Cabirol, 31771 Colomiers Cedex

Tel : 05 61 30 20 50 - Email : info@retina.fr

▶ **Association UNADEV (Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels)** :

<https://www.unadev.com/>

Objectif : Accompagner les personnes déficientes visuelles, sensibiliser au handicap visuel, combattre les maladies de la vue

Adresse : Association UNADEV, 12 rue de Cursol, 33000 Bordeaux

Tel : 0 800 940 168

► **Association Valentin Haüy** : <https://www.avh.asso.fr/fr>

Objectif : Aider les aveugles et les malvoyants à sortir de leur isolement, et leur apporter les moyens de mener une vie normale

Adresse : Association Valentin Haüy, 5 rue Duroc 75007 Paris

Tel : 01 44 49 27 27

► **Fondation Pour l'Audition** : <https://www.fondationpurlaudition.org/fr>

Objectif : fédérer les talents pour faire progresser la cause de l'audition et aider les personnes sourdes ou malentendantes à mieux vivre au quotidien.

Adresse : Fondation Pour l'Audition, 13, rue Moreau 75012 Paris

Tel : 01 55 78 20 10

- **Association de professionnels (Société Française de basse vision)**

► **ARIBa** : <http://www.ariba-vision.org/>

Objectif : Regrouper les professionnels impliqués dans la rééducation et la réadaptation des patients malvoyants, en respectant le rôle et l'autonomie de chacun ; développer et faire connaître les moyens et méthodes de réadaptation des patients malvoyants.

ARIBa, 12 chemin du Belvédère 30900 Nîmes

Tel : 04 66 68 00 30 - Fax 04 66 68 95 40 - Email : ariba-bv@orange.fr

- **Orphanet** : <https://orpha.net/>

Fiche du gène OPA1 : https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Genes.php?lng=FR&data_id=16590&MISSING%20CONTENT=OPA1&search=Disease_Genes_Simple&title=OPA1

- **Equipe Relais Handicaps Rares dans votre région** : <https://www.gnchr.fr/reseau-acteurs-nationauxregionaux-locaux/les-equipes-relais-handicaps-rares>

- **Laboratoire de référence pour le diagnostic génétique moléculaire des neuropathies optiques héréditaires** : Dr Patrizia Amati-Bonneau et Pr Pascal Reynier, Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire, CHU d'Angers https://www.chu-angers.fr/offre-de-soins/departement-de-biochimie-et-genetique-53019.kjsp?sousMenu=ds_presentation_equipe

Texte du PNDS

1 Introduction

L'Atrophie Optique Dominante causée par les mutations du gène *OPA1* est une pathologie neurodégénérative affectant le nerf optique et induisant une perte progressive de l'acuité visuelle et du champ visuel central (Chao de la Barca JM *et al.*, 2015). Cette maladie touche 1/30 000 individus. Il s'agit de la forme la plus fréquente de neuropathie optique héréditaire et des maladies mitochondriales. La responsabilité du gène *OPA1* dans cette maladie a été établie il y a 20 ans (Delettre C *et al.*, 2000 ; Alexander C *et al.*, 2000). *OPA1* est situé en 3q29 et code pour une dynamine GTPase impliquée dans la maintenance des mitochondries et du réseau mitochondrial, ainsi que dans la régulation de la production cellulaire d'énergie.

Le diagnostic d'AOD est généralement posé dans les deux premières décennies après l'apparition des premiers signes cliniques visuels ; il est confirmé par l'identification génétique d'un variant pathogène hétérozygote dans le gène *OPA1*. Une atteinte infra-clinique est fréquente et la perte de l'acuité est modérée et lentement progressive dans la majorité des cas. Elle peut plus rarement être sévère conduisant à la cécité légale. Environ 20 % des personnes hétérozygotes présentent une atteinte syndromique associant une atrophie optique à d'autres signes neurologiques tels qu'une neuropathie auditive ou périphérique, une myopathie ou une atteinte centrale (Yu-Wai-Man P *et al.*, 2010). Ces formes syndromiques, affectant l'adulte jeune, sont appelées « AOD+ » (MIM#125250). Enfin, de très rares formes bialléliques (variants homozygotes ou hétérozygotes composites) sont associées à des atteintes multisystémiques précoces et sévères (Syndrome de Behr ; MIM#210000) (Bonneau *et al.*, 2014), similaires à celles observées dans les cytopathies mitochondriales (Amati-Bonneau *et al.*, 2008; Hudson *et al.*, 2008).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'une personne atteinte d'Atrophie Optique Dominante *OPA1*. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue par une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence pour le médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas particuliers, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas se prévaloir d'être exhaustif sur les conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'une personne atteinte d'AOD causée par les

mutations dans le gène *OPA1*. Il devra être mis à jour en fonction des nouvelles données médicales validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.neurologie-genetique-chu-angers.fr>) ainsi que sur le site internet des Filières de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM, FILNEMUS et SENSGENE.

3 Diagnostic et évaluation initiale

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée qui doit permettre d'informer la personne sur la maladie et ses conséquences. Cette consultation d'annonce est faite par le médecin qui a prescrit l'analyse génétique auquel peut se joindre, soit dans le même temps soit dans un deuxième temps, différents membres d'une équipe multidisciplinaire comportant notamment des spécialistes d'organes en fonction des manifestations cliniques (Ophtalmologue, ORL, Neurologue...), un généticien, un psychologue clinicien, assistante sociale et un conseiller en génétique.

Au cours de la consultation d'annonce sont précisés :

- L'histoire naturelle de la maladie ;
- Son pronostic, en sachant qu'il s'agit d'une pathologie chronique pouvant éventuellement être associée à des signes extra-ophtalmologiques (une surdité par exemple) ;
- La prise en charge médicale et le suivi ultérieur ;
- La prise en charge sociale et médico-sociale concernant notamment la basse vision et le déficit auditif éventuel ;
- Le conseil génétique pour la personne touchée et sa famille ;
- La présentation des associations de patients.

Lorsqu'il s'agit d'enfant ou d'adolescent, il est indispensable que l'annonce du diagnostic ait lieu en présence des deux parents. Il est souhaitable de revoir le patient et sa famille à distance de cette consultation pour répondre de nouveau à leurs interrogations.

3.1 Description clinique

L'AOD est caractérisée par une baisse d'acuité visuelle, lentement progressive, souvent diagnostiquée pendant les deux premières décennies de la vie. Le déficit visuel est variable, l'acuité visuelle est généralement comprise entre $2/10^{\text{ème}}$ et $6/10^{\text{ème}}$. Ce déficit peut néanmoins être plus sévère conduisant à une cécité légale ($< 1/20^{\text{ème}}$), ou au contraire être très modéré, voire absent chez des personnes asymptomatiques. Les formes sévères sont fréquemment découvertes pendant l'enfance. Les formes frustes peuvent n'être diagnostiquées qu'à l'âge adulte dans le cadre d'un examen systématique ou d'une enquête familiale. Cette variabilité d'expression peut être intra-familiale et impose l'examen systématique de tous les membres des familles dans lesquelles a été identifié un cas index.

L'atteinte du champ visuel n'est pas spécifique de l'origine génétique : classiquement, on retrouve un scotome central ou cæco-central, avec une bonne préservation des isoptères

périphériques. D'autres déficits peuvent également être observés, notamment une atteinte bitemporale centrale devant conduire à éliminer une lésion chiasmatique.

Un élément diagnostique d'orientation est la tritanopie ou dyschromatopsie d'axe bleu-jaune plus fréquente dans l'AOD liée aux mutations d'*OPA1* que dans les autres types de neuropathies optiques, y compris des autres AOD, dans lesquelles l'axe de confusion des couleurs est en général rouge-vert.

L'atrophie optique est visible au fond d'œil sous la forme d'une pâleur papillaire essentiellement temporale bilatérale et symétrique. Chez les personnes âgées ou dans les formes sévères, la papille peut être totalement atrophique. A l'inverse, chez les personnes asymptomatiques ou pauci symptomatiques, l'atrophie optique peut être indétectable au fond d'œil même si l'OCT peut trouver une atteinte du nerf optique et des cellules ganglionnaires maculaires.

L'analyse de l'épaisseur des fibres optiques et de celle des cellules ganglionnaires réalisées par l'OCT permettent une quantification de la perte axonale et neuronale, y compris chez les personnes asymptomatiques.

En cas de doute, les potentiels évoqués visuels (PEV) peuvent aider au diagnostic.

Une prise en charge psychologique concernant l'atteinte et la perte de la vision est souvent nécessaire pour le patient et ses proches.

3.2 Les pathologies associées

La revue de la littérature montre qu'environ de 20 % des individus porteurs d'une mutation d'*OPA1* ont des signes neurologiques centraux ou périphériques (Yu-Wai-Man P *et al.*, 2010). Cette association est appelée AOD plus (AOD+). Il conviendra donc de rechercher systématiquement ces signes par un examen neurologique orienté (Ham M *et al.*, 2019). De façon exceptionnelle, les signes neurologiques peuvent survenir avant l'atteinte du nerf optique.

Concernant le retentissement fonctionnel des atteintes neurologiques, il conviendra de mettre en œuvre les mesures symptomatiques habituelles face aux déficits neurologiques observés. Il s'agira essentiellement de mettre en place les prises en charge kinésithérapeutique, ergothérapeutique et orthophonique en s'aidant éventuellement d'aides techniques, comme par exemple des releveurs de pied en cas de neuropathie périphérique entraînant un steppage invalidant.

Un bilan ORL orienté vers la recherche d'une surdité neurosensorielle voire d'une neuropathie auditive permettra de proposer la mise en place d'un appareillage auditif, avec une rééducation orthophonique auditivo-perceptive si besoin.

Il sera important d'assurer une prise en charge psychologique tant pour la dimension personnelle que familiale de la maladie. S'agissant souvent de patients jeunes, en âge de travailler, un suivi social devra être envisagé avec l'aide d'un Assistant de Service Social. La Médecine du Travail devra être associée aux démarches de maintien ou de retour à l'emploi. Un avis peut également être sollicité auprès d'un service hospitalier de pathologie professionnelle.

3.3 Bilan initial

3.3.1 Bilan ophtalmologique

Le bilan initial ophtalmologique comprend :

- Un bilan orthoptique avec mesure de l'acuité visuelle avec la meilleure correction optique et l'évaluation de la présence d'une éventuelle amblyopie strabique ou réfractive ;

- Une mesure de la réfraction sous cycloplégie chez l'enfant et le jeune adulte pour ne pas méconnaître un trouble réfractif associé ;
- Une mesure du tonus oculaire ;
- Un examen du fond d'œil dilaté est nécessaire et met en évidence une pâleur papillaire, bilatérale et symétrique, pouvant s'accompagner d'une excavation ;
- Une photographie du fond d'œil en grand champ ;
- une évaluation de la vision des couleurs avec le test à 15 Hue saturé ou désaturé recherchant une dyschromatopsie selon un axe de confusion bleu/jaune est possible dès l'âge de 8 ans ;
- Un champ visuel manuel cinétique de Goldmann et/ou statique automatisé à partir de 8 ans.
- Une imagerie multimodale du nerf optique :
 - photographies couleur centrée sur la papille ;
 - clichés en autofluorescence pour éliminer les diagnostics différentiels (drusen de la papille, dystrophie rétinienne héréditaire...) ;
 - une mesure en OCT de l'épaisseur des fibres optiques autour de la papille optique et de l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires dans la région maculaire ;
 - un OCT maculaire pour éliminer les diagnostics différentiels et rechercher des microkystes de la couche nucléaire interne (anomalies aspécifiques décrites dans les atrophies optiques quelle que soit l'origine).

Des explorations électrophysiologiques peuvent être demandées en cas de doute diagnostique (Pattern ERG et PEV damiers et flash permettant d'objectiver l'atteinte du nerf optique). La micropérimétrie peut aider à objectiver la fixation excentrée et à donner le contour du scotome.

3.3.2 Bilan neurologique

Chez l'enfant, il conviendra de réaliser un bilan clinique par un pédiatre à la recherche d'un syndrome extrapyramidal, d'un syndrome cérébelleux, d'un tremblement, d'une dystonie, mais également de troubles oculomoteurs, de signes de myopathie ou de neuropathie périphérique (Jinho L *et al.*, 2016 ; Ham M *et al.*, 2019). L'indication d'une IRM cérébrale et orbitaire sera discutée si elle n'a pas été déjà réalisée pour le diagnostic et si celle-ci peut être réalisée dans de bonnes conditions, notamment sans anesthésie générale et en fonction du cadre syndromique.

Chez l'adolescent et l'adulte, il conviendra de réaliser un bilan clinique par un neurologue pour rechercher un syndrome extrapyramidal, un syndrome cérébelleux, un tremblement, une dystonie, mais également des troubles oculomoteurs, des signes de myopathie ou de neuropathie périphérique (Jinho L *et al.*, 2016 ; Ham M *et al.*, 2019). De plus, si cela n'a pas été déjà réalisé, il conviendra de compléter l'examen clinique par une IRM cérébrale et orbitaire (comportant si possible des séquences de spectrométrie) à la recherche d'une atrophie cérébelleuse touchant plus particulièrement le vermis, d'anomalies aspécifiques de la substance blanche, d'une possible atrophie corticale, et enfin à la spectrométrie, d'un pic de lactate. Celle-ci pourra servir d'IRM de référence en l'absence de signe neurologique et en cas de problème ultérieur en lien ou non avec la pathologie.

L'IRM cérébrale et orbitaire permettra, en outre, d'écarter les diagnostics différentiels et plus particulièrement les pathologies inflammatoires du système nerveux central au premier plan desquelles la sclérose en plaques (Roubertie A *et al.*, 2015). En cas de doute diagnostique avec une forme progressive de sclérose en plaques, une ponction lombaire à la recherche des bio-

marqueurs spécifiques devra être réalisée. Une atteinte neurologique périphérique pourra être documentée par un électroneuromyogramme.

3.3.3 Bilan ORL

Une évaluation ORL initiale, puis un dépistage clinique sont nécessaires en raison du caractère sournois de la neuropathie auditive, qui cependant fait l'objet d'une prise en charge thérapeutique reconnue, même en l'absence d'atteinte des seuils auditifs en audiométrie tonale.

Ainsi, chez l'enfant de moins de 6 ans, le bilan ORL devra comprendre une audiométrie subjective (audiométrie tonale et vocale dans le silence), associée à une audiométrie objective (potentiels évoqués auditifs et otoémissions acoustiques ou produits de distorsion acoustique).

Chez l'enfant de plus de 6 ans et chez l'adulte, il conviendra de réaliser une audiométrie subjective avec audiométrie vocale dans le bruit. En cas d'altération de l'intelligibilité dans le bruit, une audiométrie objective (potentiels évoqués auditifs et otoémissions acoustiques ou produits de distorsion acoustique) sera proposée.

3.4 Génétique médicale

3.4.1 Généralités

Les variants pathogènes d'*OPA1* se transmettent selon deux modes d'hérédité mendélienne (Delettre-Cribaillet C *et al.*, 1993 ; Lenaers G *et al.*, 2012) :

- Le mode autosomique dominant qui rend compte de la très grande majorité des cas (plus de 99 %)
- Le mode autosomique récessif pour les très rares cas de formes syndromiques de neuropathies optiques qui ne font pas l'objet de ce PNDS

Dans 80 % des cas des formes dominantes, la neuropathie optique est isolée. Elle est associée à des signes extra-ophtalmologiques dans environ 20 % des cas (AOD+) (Yu-Wai-Man P *et al.*, 2010).

Les personnes touchées par les formes autosomiques dominantes sont porteuses de variants pathogènes d'*OPA1* à l'état hétérozygote. Dans la plupart des cas l'un de leurs parents est également porteur du même variant à l'état hétérozygote mais des mutations peuvent survenir *de novo* (Baris O *et al.*, 2003).

La plupart des variants pathogènes d'*OPA1* ont une pénétrance irrégulière et une expressivité variable. C'est-à-dire qu'un individu porteur du variant peut être asymptomatique ou avoir des signes de gravité moindre que ceux des autres membres de sa famille.

La pénétrance d'un variant varie d'une famille à l'autre et d'un variant à l'autre.

A l'heure actuelle, il n'y a aucun marqueur fiable permettant de prévoir la gravité et l'évolution de la maladie pour une personne (et à fortiori pour un fœtus) porteur d'un variant pathogène et les corrélations génotype-phénotypes connues pour *OPA1* ne sont pas utilisables au niveau individuel (Ham M *et al.*, 2019)

3.4.2 Règles de prescription des examens de génétique

Des règles de bonne pratique pour la prescription des examens génétiques ont été établies par l'agence de la Biomédecine et la Haute Autorité de Santé en 2013 disponible sur le site internet suivant : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1360718/fr/regles-de-bonnes-pratiques-en-genetique-constitutionnelle-a-des-fins-medicales-hors-diagnostic-prenatal.

Les points principaux adaptés à la prescription de l'analyse du gène *OPA1* et des neuropathies optiques héréditaires en général sont les suivants :

- Les analyses génétiques pour les neuropathies héréditaires peuvent être prescrites par un médecin généticien, un conseiller en génétique sous la responsabilité d'un généticien ou un médecin non généticien (ophtalmologiste, neurologue, etc.) connaissant la situation clinique (maladie, prise en charge thérapeutique) et les conséquences familiales et capable d'en interpréter le résultat. Ce médecin doit travailler en relation avec une équipe de génétique clinique.
- Les mineurs asymptomatiques ne doivent pas être testés, car il n'y a actuellement aucun bénéfice à connaître leur statut génétique. En cas d'exception, la décision est prise par les experts des Centres de Référence Maladies Rares.
- Lorsqu'un test génétique est envisagé, la personne concernée doit bénéficier au préalable d'une information appropriée, adaptée à son degré de maturité et à son niveau de compréhension.
- Le consentement écrit de la personne, de ses parents pour un mineur ou du tuteur doit être obtenu au préalable à la réalisation de l'examen génétique.
- Le résultat de l'examen génétique ne doit pas être communiqué directement au patient par le laboratoire, mais par le prescripteur.

3.4.3 Conseil génétique

► Généralités

Le conseil génétique doit être donné au cours d'une consultation de génétique médicale. Celle-ci a pour objectifs d'informer la personne et sa famille des risques de transmission de la maladie, des conséquences cliniques potentielles d'une telle transmission et des possibilités éventuelles de réaliser un diagnostic prénatal (DPN) ou un diagnostic pré-implantatoire (DPI).

Cette consultation doit être faite en amont du projet parental de façon à éviter d'avoir à prendre des décisions difficiles en cas de grossesse déjà débutée.

Rappelons que le DPN ou le DPI ne sont possibles que si un variant pathogène a été identifié au préalable dans la famille. Rappelons également que la décision du couple d'avoir recours à un DPN ou un DPI est une décision individuelle devant être prise de façon autonome après avoir reçu une information complète et sincère sur la maladie.

► Évaluation du risque de transmission

Le risque pour un individu porteur d'un variant pathogène d'*OPA1* de transmettre ce variant est de 50 % pour chaque enfant à naître. Cependant, ce risque doit être pondéré en raison de la pénétrance irrégulière et de l'expressivité variable des variants d'*OPA1* rendant très délicates les décisions à prendre vis-à-vis d'un éventuel DPN qui pourrait déboucher sur une interruption de grossesse.

► Diagnostic prénatal et diagnostic pré-implantatoire

Certains couples peuvent exprimer le souhait de ne pas transmettre la maladie à leur descendance. C'est en particulier le cas des familles confrontées à des formes sévères de la maladie. Il peut alors être proposée à ces couples soit un DPN par biopsie de trophoblaste à 12-13 semaines d'aménorrhée (SA) soit d'avoir recours d'emblée à un DPI.

Toute demande de DPN ou de DPI doit être présentée devant un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Un DPN ou un DPI peuvent être proposés :

- Lorsqu'une mutation classée pathogène ou probablement pathogène a été identifiée chez le parent porteur ;
- Si la demande du couple a été évaluée de façon pluridisciplinaire (généticien, gynécologue-obstétricien du CPDPN, psychologue), afin d'expliquer les procédures du DPI ou du DPN ainsi que les modalités d'interruption de grossesse ;
- Si le CPDPN accepte la demande ;
- Après une période de réflexion pour le couple.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont multiples :

- Assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille ;
- Ralentir ou compenser les handicaps sensoriels (visuel, et parfois auditif) et neurologiques ;
- Permettre à l'enfant de poursuivre sa scolarité dans des conditions satisfaisantes ;
- Maintenir un adulte sur son poste de travail quand cela est possible ;
- Favoriser l'insertion scolaire ou socioprofessionnelle de la personne ;

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire coordonnée par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence. La prise en charge globale des patients implique de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital travaillant conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre.

Les professionnels paramédicaux (orthoptistes, ergothérapeutes, Aide à la Vie Journalière (AVJiste), instructeur en locomotion, kinésithérapeute) et les professionnels du secteur médico-social participent aux évaluations, adaptent les prises en charge selon les besoins et assurent les actions relevant de leurs compétences. En cas de déficience auditive associée d'autres professionnels seront impliqués (médecin ORL, orthophoniste, audioprothésiste, instructeur en communication).

Des établissements spécialisés dans le handicap sensoriel visuel et auditif peuvent être sollicités selon certains critères d'éligibilité au cours du parcours de soin de la personne.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- La prescription de la spécialité est possible¹, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

Dans ce cas :

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfiques susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
- la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée².

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation³.

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁴.

4.3.1 Prise en charge pharmacologique

A ce jour, il n'existe pas de médicament efficace pour traiter l'AOD et améliorer la fonction visuelle.

► Ibedenone

Le Coenzyme Q10 et ses analogues synthétiques (Ibedenone) améliorent les anomalies de la chaîne respiratoire et sont utilisés dans certaines maladies d'origine mitochondriale dont la neuropathie optique de Leber (Carelli V *et al.*, 2011). Les essais de l'idébénone chez les souris mutantes *OPA1*^{+/−} n'ont pas montré d'efficacité (Smith TG *et al.*, 2016). Deux études, de la même équipe, suggèrent une possible efficacité de l'idebenone mais sans pouvoir conclure du fait de leur méthodologie : la première est une étude sans groupe contrôle (Barboni P *et al.*, 2013) et dans la seconde le groupe contrôle est une cohorte historique (Romagnoli M *et al.*, 2020).

¹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

³ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

⁴ Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

► **Antioxydants (Vitamine C, E, B2, B3, B12, acide folique, acide lipoïque)**

Quelques études chez la drosophile suggèrent un rôle bénéfique de la supplémentation en antioxydants mais aucune étude n'a montré son efficacité chez l'homme.

► **Thérapie génique**

Il n'existe pas à ce jour de thérapie génique pour l'AOD cependant la recherche préclinique est très active dans ce domaine et pourrait parvenir dans les années à venir à élaborer une thérapie génique applicable à l'homme.

4.3.2 Compensation sensorielle

► **Réadaptation du déficit visuel**

La décision du mode de prise en charge (globale, spécifique) et de la mise en place d'aides techniques se fait individuellement, il dépend de la situation de chaque patient, du degré de l'atteinte et des répercussions de celle-ci et de l'organisation de chaque centre. Cette rééducation doit permettre d'optimiser la vision résiduelle afin de faciliter la vie quotidienne des malades souvent fortement impactée par ce déficit.

Professionnels	Réadaptation	Aides techniques
Ophthalmologiste	Confirmation du diagnostic étiologique et évaluation du potentiel évolutif Evaluation de la fonction visuelle et de la vision fonctionnelle	Examen clinique, échelles d'acuité visuelle, de vision des contrastes et réfraction Informers les patients et les proches sur la déficience visuelle
Orthoptiste	Travail des stratégies visuelles, telles que l'excentration et le balayage Amélioration de la lecture Appropriation des aides optiques	Agrandisseur Monoculaire, Kepler, etc. Essais de filtres avec différentes nuances de transmission lumineuse et d'éclairage adapté
Opticien	Essais et adaptation des aides optiques	Correction optique adaptée Lunettes loupe Loupe optique Loupe électronique Agrandisseur Monoculaire, Kepler, etc. Essais de filtres avec différentes nuances de transmission lumineuse et d'éclairage adapté
Instructeur en locomotion	Marche Technique de guide Déplacement seul en extérieur Utilisation des transports en commun Orientation vers écoles de chien guide	Repères (plan du quartier en relief, simulation, etc.) Canne de signalement, canne de détection, canne électronique GPS Logiciel d'aide pour les transports en commun
Psychomotricien	Travail du déroulé du pas et de la posture Travail de l'équilibre Travail des prises de repères externes/internes	Plateau technique adapté
Ergothérapeute et « AVJiste »	Participation aux activités de la vie quotidienne, mise en situation (cuisine, tenue à table, courses, couture, ménage, paiement, soins personnels, etc.) Planification des actions	Aides techniques non optiques telles que l'éclairage, la vaisselle contrastée, les marquages en relief, les détecteurs de couleur, etc.
Instructeur en communication (éducateur, ergothérapeute, professeur, etc.)	Braille Utilisation de l'ordinateur et de la tablette Ecriture manuelle	Matériel de Braille (lecture et écriture) Logiciel informatique (grossissement et/ou retour vocal) Tablette Guide ligne et guide chèque
Assistante sociale	Les droits	Carte de stationnement Aides financières compensatoires Aides humaines Financement de matériel
Psychologue	Evaluer et aider l'intégration du handicap Détecter les symptômes d'anxiété et/ou de dépression	Groupes de parole Suivis individuels et familiaux

(Meyniel C, Zanlonghi X, Beaunoir M-P, SFO 2020)

► Réadaptation du déficit auditif

La correction auditive peut être proposée dès l'existence d'une surdité neurosensorielle dont la perte auditive moyenne est supérieure à 30 dB ou en cas de trouble de l'intelligibilité de la parole dans le bruit démasquant une "surdité cachée" en lien avec la neuropathie auditive :

- Appareillage conventionnel, implants cochléaires en cas de surdité sévère à profonde, insuffisamment corrigée par un appareillage conventionnel surpuissant (Chaudhry D *et al.*, 2020).

Les aides techniques peuvent comprendre l'utilisation de micro FM ou bluetooth permettant d'extraire le signal du locuteur du bruit ambiant, l'utilisation de la boucle magnétique dans les lieux publics, en plus des interfaces pour la télévision ou les smartphones et tablettes.

En fonction de la sévérité de l'atteinte et des difficultés de compréhension rencontrées à l'école ou dans le cadre professionnel, une rééducation orthophonique peut être nécessaire.

- Approche audio-phonatoire (stimule la voie auditive) avec entraînement auditivo-perceptif et entraînement à la discrimination sonore dans le bruit, apprentissage de la lecture labiale
- Approche bilingue (langue des signes) plutôt qu'approche visuo-gestuelle exclusive qui peut être complétée de l'utilisation de la langue des signes tactile ou de la lecture fictive dans les cas les plus sévères de surdi-cécité sans compensation prothétique possible
- Une prise en charge socio-éducative faisant intervenir, médecin scolaire, ORL, ergothérapeute, orthophoniste permettra de mettre en place les aides à la scolarisation et à la professionnalisation (micro FM ou bluetooth, ordinateur à reconnaissance vocale, tiers temps, ...).

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

S'agissant d'une maladie mitochondriale, des facteurs externes peuvent aggraver la pathologie et doivent être connus afin d'être évités. La préservation des CGR passe par des règles hygiéno-diététiques empiriques : prévention du tabagisme, de l'alcoolisme, des carences vitaminiques (régimes alimentaires stricts, chirurgies bariatriques) et la protection solaire oculaire. Il faut également avoir une vigilance particulière vis à vis des médicaments neurotoxiques et de certains antibiotiques tels que les tétracyclines, les aminosides, les macrolides les chloramphénicolés et l'éthambutol. Il n'y a pas de preuve scientifique ou clinique permettant à ce jour d'évoquer une contre-indication, cependant d'autres molécules peuvent être privilégiées lorsqu'un choix existe à efficacité équivalente.

Dans le cas d'atteinte auditive, une protection contre les traumatismes sonores doit être préconisée, car le bruit est clairement établi comme responsable de neuropathie auditive, indépendamment de l'atrophie optique dominante (PMID: 26610938). Des études sont nécessaires pour évaluer le risque de l'exposition sonore chronique ou aiguë traumatique concernant l'apparition de la neuropathie auditive.

4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ont un rôle important de conseils et d'échanges. Les professionnels de santé, les patients et les aidants doivent être informés de l'existence de ces associations. Celles-ci peuvent apporter une aide et des informations aux malades et à leurs proches.

Les coordonnées des associations de patients concernées par cette l'AOD sont données dans la partie 6.4. : « Contacts et informations utiles » ou dans l'Annexe 2.

5 Suivi

Le traitement de la baisse de l'acuité visuelle est symptomatique. L'acuité visuelle peut être stable ou diminuer avec l'âge. Le taux de progression est variable d'un individu à l'autre. Les facteurs prédictifs et pronostiques de cette progression ne sont pas connus. En revanche, quand la progression de la baisse visuelle existe, celle-ci est considérée comme linéaire au cours du temps. Ainsi, mesurer cette progression dès le diagnostic permet d'anticiper le passage à la malvoyance légale ou son aggravation selon la classification de l'OMS et de prévoir de mettre en place des mesures de prise en charge adaptées. La variabilité des mesures de la fonction visuelle dans cette maladie n'est pas connue, de ce fait, les recommandations relatives au rythme de surveillance se fondent sur les pratiques habituelles en génétique ophtalmologique, en neuro-ophtalmologie et sur celles du glaucome.

Compte tenu du fait que la fonction visuelle périphérique est préservée, l'acuité visuelle est la principale mesure de la fonction visuelle à effectuer pour définir le degré de malvoyance. La mesure des autres paramètres de la fonction visuelle et les examens structurels du nerf optique et de la rétine restent néanmoins importants pour apprécier le retentissement global de la pathologie sur la vision et la qualité de vie de la personne.

La définition de la déficience visuelle et de la cécité se fonde sur l'acuité visuelle et le champ visuel selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2014) et de l'International Council of Ophthalmology (ICO, 2002).

OMS	Perte visuelle	Acuité visuelle (AV)	Champ visuel (CV)
0	Absence de déficience visuelle	AV \geq 3/10 ¹ AV \geq 20/70 ² AV \geq 6/18 ³	
1	Déficience visuelle modérée	3/10 > AV \geq 1/10 ¹ 20/70 > AV \geq 20/200 ² 6/18 > AV \geq 6/60 ³	20° > CV \geq 10°
2	Déficience visuelle sévère	1/10 > AV \geq 1/20 ¹ 20/200 > AV \geq 20/400 ² 6/60 > AV \geq 3/60 ³	10° > CV \geq 5°
3 à 5	Cécité binoculaire	1/20 > AV ¹ 20/400 > AV ² 3/60 > AV ³	5° > CV

1. Echelle décimale. 2. Echelle de Snellen. 3. Echelle des 6m

(Meyniel C, Zanlonghi X, Beaunoir M-P, SFO 2020)

L'apparition d'autres symptômes en rapport avec la pathologie, en particulier ORL et neurologiques est impossible à prévoir mais ceux-ci surviennent habituellement au cours des 3^{èmes} et 4^{èmes} décennies respectivement. Comme leurs traitements sont uniquement symptomatiques, le dépistage par un interrogatoire systématique est suffisant. Les consultations spécialisées ne seront demandées que si de signes fonctionnels sont présents. L'interrogatoire doit rechercher une gêne à la compréhension dans le bruit ainsi que l'impression de microcoupures dans le discours de l'interlocuteur. Le dépistage de l'atteinte auditive peut aussi se faire à l'aide d'applications validées, permettant de réaliser un test d'intelligibilité dans le bruit telle l'application Höra, disponible gratuitement sur Apple et Android (application disponible sur le site internet : <https://www.fondationpourlaudition.org/en/node/485>). En effet, la surdité peut rester "cachée" du

fait de la neuropathie, entravant la qualité de compréhension, sans atteinte évidente des seuils de détection des sons.

5.1 Objectifs

Les objectifs principaux du suivi sont :

- D'évaluer l'évolution de la maladie au niveau ophtalmologique et surveiller l'apparition de symptômes extra-ophtalmologiques ;
- D'adapter les traitements et les modalités de la prise en charge ;
- D'informer le patient et son entourage de l'état des connaissances scientifiques et des avancées récentes ;
- De répondre aux questions du patient et de son entourage, accompagner, soutenir.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Un médecin spécialiste, en général l'ophtalmologiste, assure la coordination des différents professionnels impliqués au sein du centre de référence ou de compétence, en lien avec la personne, sa famille, l'ophtalmologiste traitant et le médecin traitant ou le pédiatre. Suivant l'âge du patient, il est nécessaire d'impliquer un médecin scolaire ou un médecin du travail dans le cadre d'un projet personnalisé de soins.

Les consultations médicales spécialisées, en particulier d'ORL et de neurologie, seront demandées selon les recommandations du bilan initial ou en présence de symptômes spécifiques.

5.3 Rythme et contenu des consultations ophtalmologiques

Si le profil évolutif de la maladie n'est pas connu, en particulier au moment du diagnostic, un suivi annuel sur une durée de 5 ans est nécessaire pour établir la courbe de progression de la baisse de l'acuité visuelle. Le suivi annuel pourra être prolongé selon les besoins, en particulier chez l'enfant.

Une fois le profil évolutif établi, le rythme des consultations ophtalmologiques dépend de la profondeur de la baisse visuelle, du mode de progression de la baisse visuelle, des besoins du patient et de son âge. Le suivi sera assuré à partir du Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) en collaboration et en alternance avec l'ophtalmologiste de ville du patient ce qui permettra un suivi de proximité, la surveillance de la réfraction et si besoin la prise en charge de pathologies oculaires non liées à l'AOD. A titre d'exemple, chez un adulte sans progression, une consultation tous les 2 à 3 ans dans le centre de référence ou de compétence est à envisager avec une consultation intermédiaire chez l'ophtalmologiste traitant. Pour l'enfant, un suivi annuel ou bisannuel dans le centre de référence ou de compétence semble raisonnable avec si besoin une consultation intermédiaire avec l'ophtalmologiste traitant.

La consultation ophtalmologique devra comprendre (à adapter en fonction de l'âge du patient) :

- L'évaluation des symptômes et de la gêne fonctionnelle ;
- L'évaluation de l'apparition d'autres symptômes non ophtalmologiques ;
- La mesure de la réfraction sous cycloplégique chez l'enfant et le jeune adulte ;
- Evaluation de l'acuité visuelle avec la meilleure correction optique possible, évaluation faite de loin et de près avec des tests adaptés à l'âge du sujet ;
- Un test de la vision des couleurs ;

- L'analyse du champ visuel (si possible automatisé et toujours sur la même machine pour mesurer le taux de progression à l'aide d'un logiciel d'analyse de progression) ;
- Si besoin pour demande de prise en charge sociale et de rééducation basse vision : un champ visuel de Goldmann binoculaire et d'une micropérimétrie afin d'objectiver la qualité de la fixation de suppléance mise en place ;
- Un examen en lampe à fente ;
- Une tonométrie ;
- Un fond d'œil dilaté
- Une rétinothotographie de la papille et du pôle postérieur ;
- Un OCT pRNFL, GCC, maculaire (si possible toujours avec le même équipement afin de réaliser un suivi et permettre d'évaluer la progression) ;
- Un bilan fonctionnel orthoptique permettant d'objectiver les limitations et les incapacités en lien avec la déficience visuelle et de proposer la prise en charge la plus adaptée en collaboration avec d'autres professionnels (opticien basse vision, ergothérapeute, instructeur en locomotion, ...) ;
- Tout autre examen utile dans la prise en charge du patient ;
- La synthèse et les préconisations sur la prise en charge et la suite du suivi.

Le bilan par l'ophtalmologiste de ville du patient est clinique (réfraction, acuité visuelle, examen en lampe à fente, tonométrie et fond d'œil) mais peut comprendre les autres examens ophtalmologiques selon les besoins notamment d'imagerie et s'il y a d'autres pathologies oculaires non liées à une mutation du gène *OPA1*. Il peut demander une consultation anticipée dans le centre de référence ou de compétence si besoin.

5.4 Suivi des pathologies associées

Le médecin traitant ou le pédiatre assure le suivi général du patient et de ses autres pathologies s'il y a lieu. Il dépiste les atteintes extra-ophtalmologiques, en particulier ORL et neurologique, et en cas de symptômes devant alerter (trouble de la compréhension dans le bruit, micro-coupures du signal auditif perçu), il pourra demander une consultation anticipée dans le centre référence ou de compétence si besoin. De plus, en cas d'atteinte visuelle modérée à sévère chez l'enfant, la surveillance otoscopique devra être réalisée par le médecin traitant à la recherche d'otite sérumuqueuse qu'il conviendra de traiter activement pour ne pas entraver les acquisitions par une atteinte auditive fluctuante surajoutée.

Les consultations médicales spécialisées, en particulier ORL et neurologie, seront demandées selon les résultats du bilan initial et en cas de survenue de nouveaux symptômes. En cas d'atteinte ORL et/ou neurologique, le rythme du suivi dépendra de la profondeur du déficit et de son mode évolutif, idéalement en même temps que l'évaluation ophtalmologique pour diminuer le nombre de passages du patient.

5.5 Transition adolescent – jeune adulte

En ophtalmologie, le passage de la prise en charge d'ophtalmologie pédiatrique à la prise en charge type adulte est habituellement réalisée par l'équipe d'ophtalmologie pédiatrique et s'adapte à chaque enfant et à ses besoins.

La transition de l'équipe enfant à l'équipe adulte est de ce fait une étape moins critique que dans les autres maladies rares. L'organisation de la transition enfants - adultes pourra être facilitée si

besoin par des consultations mixtes des membres des équipes médicales et soignantes pédiatriques et adultes du centre de référence ou de compétence.

6 Accompagnement médico-social

L'accompagnement médico-social dépend du degré de malvoyance selon la classification OMS. Dans l'AOD liée aux mutations du gène *OPA1*, celui-ci se fera, dans la plupart des cas, en fonction de la baisse de l'acuité visuelle car le champ visuel périphérique est souvent préservé. La classification OMS en fonction de l'acuité visuelle est détaillée ci-dessous (p 20) (Meyniel C *et al.*,2020).

Toutefois un bilan basse-vision peut apporter des éléments supplémentaires permettant de mettre en place un accompagnement médico-social même si le seuil OMS de 3/10 n'est pas atteint. Cette prise en charge nécessite la constitution d'un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) permettant d'obtenir une notification et la possibilité d'une orientation vers ces structures spécialisées dans le handicap visuel. Une atteinte auditive ou un trouble neurologique associé peuvent contraindre à demander plus précocement un accompagnement médico-social.

Pour l'ensemble des démarches réalisées auprès de la MDPH ou de la Maison Départementale de l'Autonomie (MDA), il faut joindre au certificat général rempli par le médecin traitant ou le pédiatre, un certificat ophtalmologique spécifique pour la déficience visuelle et un certificat ORL en cas de surdité. Concernant la déficience visuelle, il est important de joindre au certificat médical avec le bilan basse-vision ou le bilan fonctionnel réalisé par l'orthoptiste. Ceci permettra d'établir le plus exactement possible les incapacités ou limitations générées par le handicap visuel et de faire des propositions quant à la mise en place des aides techniques ou optiques permettant de surmonter au mieux le handicap visuel.

6.1 Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare et des aidants proches

En cas de déficience visuelle modérée et isolée, les personnes seront orientées par le centre de référence ou de compétence vers un binôme orthoptiste/opticien spécialisés en basse vision. Cette prise en charge permet d'optimiser les stratégies visuelles et d'adapter les aides optiques dans la proximité de la personne.

En cas de déficience visuelle sévère, de cécité ou de déficience modérée associé à une autre pathologie invalidante (en particulière auditive et/ou neurologique), il est préférable d'organiser une prise en charge multidisciplinaire dans des centres de rééducation et de réadaptation adaptée à la déficience visuelle. Des spécialistes de la basse vision seront impliqués selon le degré de malvoyance : orthoptiste, opticien, instructeur en locomotion, psychomotricien, ergothérapeute, AVJiste, instructeur en communication, psychologue, assistant de service social et autres professionnels du secteur médico-social. Ce type de structure permettra de mettre en place les aides à la vie quotidienne, à l'insertion scolaire ou professionnelle, et un accompagnement social.

6.1.1 Pour les enfants

Pour les enfants ayant un déficit visuel important, les familles peuvent avoir recours à plusieurs structures médico-sociales.

Si le diagnostic est porté avant l'âge de 6 ans, un Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) peut être sollicité, ce d'autant qu'il existe un handicap associé à l'atteinte visuelle. Il

s'agit d'une orientation faite par le médecin traitant ou le pédiatre et qui ne nécessite pas de notification à la MDPH.

Avant l'âge de 3 ans, le Service d'Accompagnement Familial et d'Education Précoce (SAFEP) accompagne l'enfant et les parents en soutenant le développement de ses capacités visuelles, sensorielles et psychomotrices. Une aide est également proposée pour accompagner les professionnels des lieux de vie de l'enfant (crèche, école maternelle, halte-garderie...). Pour ce type de demande, il est nécessaire d'établir un dossier MDPH/MDA.

Après l'âge de 3 ans, il est possible d'avoir recours au Service d'Aide à l'Acquisition de l'Autonomie et à l'Intégration Scolaire (SAAAIS ou S3AIS). Il s'agit d'un service départemental faisant partie des Services d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile (SESSAD) spécialisé dans l'accompagnement des enfants déficients visuels. Le SAAAIS peut accompagner l'enfant jusqu'à l'âge de 20 ans. L'accompagnement SAFEP ou SAAAIS est soumis à une orientation relevant de la Maison Départementale des Personnes Handicapées/Maison Départementale de l'Autonomie (MDPH/MDA).

Il est possible d'établir un Projet d'Accueil Individuel (PAI) de façon à ce qu'au cours de la scolarité soient prises en compte la pathologie et les rééducations en cours, comme cela est le cas pour toute pathologie chronique. Les enfants avec une gêne visuelle modérée peuvent suivre une scolarité normale sans adaptation. Les enfants souffrant d'une malvoyance plus importante peuvent suivre une scolarité en milieu ordinaire mais avec des aménagements :

- Accessibilité de l'établissement et de la classe ;
- Aménagements pédagogiques (adaptation des supports pédagogiques en gros caractères par exemple, pupitre, utilisation de l'outil informatique, ...) ;
- Adaptation des horaires de scolarisation ;
- Adaptation des examens ;
- Soutien humain : les Accompagnants d'Élèves en Situation de Handicap (AESH), qui remplacent progressivement les Auxiliaires de Vie Scolaire (AVS), ont des fonctions d'aide à l'inclusion scolaire, y compris en dehors des temps scolaires.

Les élèves qui ont une malvoyance plus importante peuvent être orientés vers des dispositifs de scolarisation adaptés tels que : les instituts médico-éducatifs (IME) pour déficients visuels ; les établissements adaptés pour déficients visuels tel que l'Institut National des Jeunes Aveugles (INJA), les Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) présentes dans les écoles primaires, les collèges, les lycées généraux ou technologiques. Si l'élève n'a pas la possibilité de suivre un enseignement ordinaire, la famille peut faire appel au Centre National d'Enseignement à Distance (CNED).

Pour ceux qui souhaitent poursuivre leur parcours en université, un service d'accueil et d'accompagnement des étudiants en situation de handicap est disponible.

En parallèle, des aides pour les parents pourront être demandées auprès de la Caisse d'Allocation Familiale (CAF) et/ou de la MDPH ou de la-MDA.

6.1.2 Pour les adultes

Sur le plan professionnel, il est possible de demander une Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) auprès de la MDPH/MDA. La RQTH est attribuée par la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) qui conseille aussi

la personne pour son orientation professionnelle, l'accompagnement médico-social et les aides financières.

6.1.3 Aides financières ou allocations

En cas de déficience visuelle sévère, de cécité ou de déficience modérée, associée à une autre pathologie invalidante (en particulière auditive et/ou neurologique), la personne peut bénéficier de certaines aides si elle remplit les critères d'attribution. Ces aides ne sont pas forcément cumulables entre elles :

- L'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP), versé à un parent d'enfant en situation de handicap. La demande administrative et le certificat médical doivent être transmis à la CAF. Cette allocation est non cumulable avec le complément d'AEEH et la PCH aide humaine.
- L'Allocation d'Education pour l'Enfant Handicapé (AEEH) et ses compléments chez l'enfant (dossier à faire auprès des MDPH/ MDA).
- La Prestation de Compensation du Handicap (PCH) destinée à couvrir les surcoûts liés au handicap (aide humaine, aides techniques, aménagement...). Ce droit est possible si la situation de handicap est reconnue avant l'âge de 60 ans. Un forfait « cécité » peut être attribué dès lors que l'acuité visuelle binoculaire est strictement inférieure à 1/20 après correction (dossier à faire auprès des MDPH/MDA).
- L'Allocation Adulte Handicapé (AAH) pour les adultes.
- L'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA) si l'atteinte est reconnue après l'âge de 60 ans. Le dossier est à faire auprès d'un Centre Local d'Information et de Coordination (CLIC), ou du Conseil Départemental ou d'un Centre Communal d'Action Sociale (CCAS) auprès de la mairie de rattachement.

La carte de mobilité inclusion (priorité et invalidité et/ou stationnement) sera délivrée en fonction du taux d'incapacité permanente et/ou de votre périmètre de marche, elle est demandée à la MDPH/MDA quel que soit l'âge du patient.

6.1.4 AOD et conduite (permis du groupe léger)

L'ophtalmologiste doit se référer aux dernières réglementations relatives à l'aptitude visuelle à la conduite automobile. A la date de rédaction du PNDS : il y a incompatibilité à la conduite si l'acuité visuelle binoculaire est inférieure à 5/10^{ème}. Si l'un des deux yeux a une acuité visuelle nulle ou inférieure à 1/10^{ème}, l'autre œil doit avoir une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10^{ème}. Pour être autorisé à conduire, le champ visuel horizontal doit être supérieur ou égal à 120° avec 50° vers la gauche et la droite ; 20° vers le haut et vers le bas. Aucun défaut ne doit être présent dans les 40 degrés centraux. La conduite n'est pas possible en cas d'atteinte notable du champ visuel si l'acuité visuelle d'un des deux yeux est nulle.

Pour les conducteurs qui ne satisfont pas aux normes relatives de champ visuel ou d'acuité visuelle, la délivrance du permis de conduire peut-être envisagée dans des cas exceptionnels. Le conducteur doit alors se soumettre à l'examen d'une autorité médicale compétente.

Le médecin, en raison du secret professionnel, ne dispose d'aucun moyen coercitif pour interdire la conduite automobile à une personne, même s'il estime que la pathologie dont il est porteur peut poser un problème en termes de sécurité routière. Cependant, il se doit d'informer cette personne sur les dangers qu'elle encourt pour elle-même et autrui en conduisant. C'est dans le cadre de

cette obligation d'information que la responsabilité du médecin pourra éventuellement être engagée.

6.2 Recommandations particulières à destination des structures sociales et médico-sociales

Les aides paramédicales, médico-sociales, humaines et techniques peuvent être obtenues soit :

- Sur prescription du médecin traitant, de l'ophtalmologiste traitant, du neurologue, de l'ORL ou du médecin du centre de référence ou de compétence avec une prise en charge et un protocole d'Affection Longue Durée Hors Liste (ALD 31) par la Sécurité Sociale.
- Sur demande de la personne atteinte ou de sa famille auprès d'une MDPH/MDA qui informe sur les aides et les prestations existantes (aides humaines, techniques, financières, relatives au travail...).

6.3 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de la maladie rare

6.3.1 La Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) / Maison Départementale de l'Autonomie (MDA)

Dès lors qu'il existe un handicap sensoriel avant l'âge de 60 ans, un dossier doit être déposé auprès d'une MDPH/MDA. Des droits pourront être attribués suite à l'évaluation de la situation, des besoins, et éventuellement des ressources du patient par une équipe pluridisciplinaire de la MDPH/MDA qui évalue les besoins des personnes en situation de handicap, sur la base d'un dossier administratif ainsi que d'un projet de vie complété par la personne et/ou sa famille. Lorsqu'il s'agit d'une première demande, il est judicieux de se faire aider par l'assistante sociale du CRM ou de se rapprocher de la MDPH de son département. Ce dossier présente aussi une partie médicale qui elle peut et doit être renseignée par l'ensemble des professionnels médicaux qui ont en charge la personne. A ces certificats médicaux doivent s'ajouter tous les bilans réalisés par des paramédicaux, ergothérapeute, orthoptiste... afin d'appréhender au plus près les difficultés rencontrées par la personne dans l'ensemble des actes de la vie quotidienne. Ainsi, le dossier se compose :

- D'un dossier administratif,
- D'un certificat médical du médecin traitant,
- D'un certificat médical de l'ophtalmologiste traitant ou du centre de référence ou de compétence indispensable pour calculer le taux médical d'incapacité,
- D'un certificat médical de l'ORL en cas de surdité associée,
- D'un certificat médical du neuro-pédiatre, du neurologue, du médecin de r education s'il existe une déficience neurologique en plus de la déficience visuelle,
- Parfois d'un certificat médical d'un pédopsychiatre ou d'un psychiatre.

C'est la CDAPH qui assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises. Elle accorde et fixe, à l'aide d'un guide barème, le taux d'incapacité permettant l'ouverture du droit à des aides humaines, techniques et financières.

6.3.2 Recommandations pour le remplissage du formulaire de demande à la MDPH/MDA

Il est préférable de réserver une consultation dédiée spécifiquement au remplissage du dossier MDPH/MDA. Lors d'une première demande, il est préférable qu'il soit rempli par le médecin du centre de référence ou de compétence ou du moins par un médecin connaissant bien la maladie.

Les personnes âgées de plus de 60 ans remplissent en principe les critères d'octroi de APA. Pour faire une demande, elles peuvent se rapprocher du conseil départemental, du CCAS ou du CLIC de leur commune. Cependant, il est important de demander à la personne si elle peut prouver que sa situation de handicap a débuté avant l'âge de 60 ans (comptes-rendus antérieurs). En effet, si c'est le cas, elle peut bénéficier de la PCH qui pourrait être plus avantageuse que l'APA (conditions de l'octroi de la PCH : avoir une difficulté absolue dans les activités de la vie quotidienne ou une difficulté grave dans deux actes importants du quotidien). Cette demande se fait auprès de la MDPH/MDA.

6.4 Contacts et autres informations utiles

- **Orphanet** : <https://orpha.net/>

Fiche du gène OPA1 : https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Genes.php?lng=FR&data_id=16590&MISSING%20CONTENT=OPA1&search=Disease_Genes_Simple&title=OPA1

- **Filières de Santé Maladies Rares**

▶ Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux Central **BRAIN-TEAM** : <http://brain-team.fr/>

▶ Filière de Santé Maladies Rares des maladies neuromusculaires **FILNEMUS** : <https://www.filnemus.fr/>

▶ Filière de Santé Maladies Rares des maladies sensorielles **SENSGENE** : <https://www.sensgene.com/>

- **Centres de Référence Maladies Rares**

▶ Centre de Référence des maladies neurogénétiques : <http://www.neurologie-genetique-chu-angers.fr/>

▶ Centre de Référence des maladies mitochondriales (CARAMMEL) : <https://carammel.org/about>

▶ Centre de Référence des maladies rares neuro-rétiniennes (RÉFÉRÈT) : <http://www.referet.fr/quinze-vingts/>

- **Associations de patients**

▶ **Kjer France** : <https://www.kjer-france.org/>

Objectif : L'association KJER France est dédiée aux Atrophies Optiques Dominantes (non-syndromiques et syndromiques). Elle apporte son soutien aux malades et à leurs familles, elle œuvre pour faire reconnaître la maladie et apporte son soutien à la recherche médicale. Adresse : Association KJER France, 10 rue de la Petite Entente, 37520 La Riche
Tel : 02 47 77 04 29 (messagerie) – Email : contact@kjer-france.org

▶ **Association Ouvrir les yeux** : <https://www.ouvrirlesyeux.org/fr/>

Objectif : Rassembler les personnes atteintes de Neuropathies Optiques Héréditaires (NOH), agir auprès des administrations et des organismes compétents afin de faciliter les démarches, accélérer la connaissance du handicap, faire progresser les aides techniques visuelles, encourager la recherche

Adresse : Ouvrir les yeux, Maison des Associations, 45 rue François Gauthier, 62300 Lens
Tel : 03 21 05 49 56

► **Association RETINA France** : <https://www.retina.fr/>

Objectif : Regrouper les personnes concernées par les maladies de la vue afin de les informer, leur apporter assistance sociale et humanitaire ; aider les familles et les malades à surmonter les difficultés liées à leur handicap ; promouvoir, encourager, faciliter la Recherche thérapeutique en ophtalmologie ; entreprendre toutes actions susceptibles d'informer et d'intéresser le public et les malades sur les buts de l'Association, les résultats obtenus par elle et par les travaux des chercheurs et des scientifiques

Adresse : RETINA France, CS90062-2, chemin du Cabirol, 31771 Colomiers Cedex
Tel : 05 61 30 20 50 - Email : info@retina.fr

► **Association UNADEV (Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels)** : <https://www.unadev.com/>

Objectif : Accompagner les personnes déficientes visuelles, sensibiliser au handicap visuel, combattre les maladies de la vue

Adresse : Association UNADEV, 12 rue de Cursol, 33000 Bordeaux
Tel : 0 800 940 168

► **Association Valentin Haüy** : <https://www.avh.asso.fr/fr>

Objectif : Aider les aveugles et les malvoyants à sortir de leur isolement, et leur apporter les moyens de mener une vie normale

Adresse : Association Valentin Haüy, 5 rue Duroc 75007 Paris
Tel : 01 44 49 27 27

► **Fondation Pour l'Audition** : <https://www.fondationpurlaudition.org/fr>

Objectif : fédérer les talents pour faire progresser la cause de l'audition et aider les personnes sourdes ou malentendantes à mieux vivre au quotidien.

Adresse : Fondation Pour l'Audition, 13 rue Moreau 75012 Paris
Tel : 01 55 78 20 10

- **Association de professionnels (Société Française de basse vision)**

► **ARIBa** : <http://www.ariba-vision.org/>

Objectif : Regrouper les professionnels impliqués dans la rééducation et la réadaptation des patients malvoyants, en respectant le rôle et l'autonomie de chacun ; développer et faire connaître les moyens et méthodes de réadaptation des patients malvoyants.

ARIBa, 12 chemin du Belvédère 30900 Nîmes

Tel : 04 66 68 00 30 - Fax 04 66 68 95 40 - Email : ariba-bv@orange.fr

- **Equipe Relais Handicaps Rares dans votre région** : <https://www.gnchr.fr/reseau-acteurs-nationauxregionaux-locaux/les-equipes-relais-handicaps-rares>
- **Laboratoire de référence pour le diagnostic génétique moléculaire des neuropathies optiques héréditaires** : Dr Patrizia Amati-Bonneau et Pr Pascal Reynier, Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU d'Angers https://www.chu-angers.fr/offre-de-soins/departement-de-biochimie-et-genetique-53019.kjsp?sousMenu=ds_presentation_equipe

- **Accès au dossier administratif et certificat médical MDPH/MDA** : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R19993>

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Christophe VERNY, coordonnateur et neurologue du Centre de Référence de Neurogénétique, et par le Pr. Dominique BONNEAU, coordonnateur du Centre de Référence pour les maladies mitochondriales de l'enfant à l'adulte (CARAMMEL).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Pr Christophe VERNY, Neurologue, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Service de Neurologie, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9,

Pr Dominique BONNEAU, Généticien, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Service de Génétique, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9,

Pr Pascal REYNIER, Médecin Biologiste, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Département de Biochimie et Génétique, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9,

Dr Stéphanie LERUEZ, Ophtalmologue, Clinique Saint Joseph, 17 Rue de Bellinière, 49800 Trélazé,

Dr Cédric LAMIREL, Ophtalmologue, Hopital Fondation Adolphe de Rothschild, 25 rue Manin, 75019 Paris et Hopital Bichat–Claude Bernard, APHP, 75018 Paris,

Groupe de travail multidisciplinaire

Dr Xavier Zanlonghi, Neuro-Ophtalmologue, Centre de compétence maladie rare, FSMR SENSGENE, Clinique Jules Verne Route de Paris 44300 Nantes,

Dr Catherine Vignal-Clermont, Ophtalmologue, Service d'Ophtalmologie, Hopital Fondation Adolphe de Rothschild, 25 rue Manin, 75019 Paris Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier National des Quinze-Vingts, 20 Rue de Charenton, 75012 Paris,

Dr Christophe Orssaud, Ophtalmologue, Service d'Ophtalmologie, Hopital Européen Georges Pompidou (HEGP),

Dr Vincent Lambert, Médecin Généraliste, 46 Avenue Yolande d'Aragon, 49100 Angers

Dr Sophie Boucher, Médecin ORL, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Service d'ORL, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9,

Pr Hélène Dollfus, Ophtalmo-Généticienne, Les Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Centre de Référence pour les affections rares en génétique ophtalmologique CARGO, FSMR SENSGENE, 1 place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg Cedex,

Mme Alexandra Costes, Assistante sociale, Plateforme Régionale d'Information et d'Orientation des maladies Rares (PRIOR), CHU Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9,

Mme Marie-Pierre Beaunoir, Orthoptiste, Fondation A de Rothschild, 25 rue Manin, 75019 Paris

Mme Fouzia Studer, Orthoptiste, Les Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Centre de Référence pour les affections rares en génétique ophtalmologique CARGO, FSMR SENSGENE 1 place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg Cedex

Mr Jean-Louis Bernard, Président de l'association Kjer France, 10 rue de la Petite Entente, 37520 La Riche

Dr Guy Lenaers, Directeur de recherche de l'équipe « MitoLab » pathophysiologie mitochondriale, MITOVASC | UMR Inserm 1083 | UMR CNRS 6015, 3 Rue Roger Amsler, 49100 Angers

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet des centres de référence et sur le site internet des filières de santé maladies rares BRAIN-TEAM (<http://brain-team.fr/>) et FILNEMUS (<https://www.filnemus.fr/>).

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Centres de Référence ayant élaboré ce PNDS

► Centre de Référence Neurogénétique

Angers – Responsable : Pr Christophe Verny
CHU Angers, Département de Neurologie, 4 rue Larrey, 49100 Angers
Tél : 02.41.35.78.56 – Courriel : neurogenet@chu-angers.fr

► Centre de Référence pour les maladies mitochondriales de l'enfant à l'adulte (CARAMMEL)

Angers – Responsable : Pr Dominique Bonneau
CHU Angers, Département de Biochimie et Génétique, 4 rue Larrey, 49100 Angers
Tél : 02.41.35.38.83

► Fondation Adolphe de Rothschild

Paris – Responsable : Dr Catherine Vignal
Hopital Fondation Adolphe de Rothschild, Département d'Ophtalmologie, 25 rue Manin 75019 Paris
Tel : 01 48 03 65 65

► Clinique Saint Leonard

Angers – Dr Stéphanie Leruez
Clinique Saint-Léonard, Département Ophtalmologie, 18 Rue de Bellinière, 49800 Trélazé,
Tél : 02.41.41.73.73

► Laboratoire de référence pour le diagnostic génétique moléculaire des neuropathies optiques héréditaires :

Angers - Dr Patrizia Amati-Bonneau et Pr Pascal Reynier,
Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire, CHU d'Angers

Centres de Référence et de Compétence de la filière SENSGENE

► Centre de Référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO)

Centre Coordonnateur :

Strasbourg - Pr Helène Dollfus

Hôpital Civil de Strasbourg, Ancienne Clinique Ophtalmologique, Bâtiment 2 1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex

Tel : 03.88.11.67.53. Mail : cargo@chru-strasbourg.fr

Centre Constitutif :

Toulouse – Pr Patrick Calvas

CHU Toulouse, 2, rue Viguerie – TSA 80035, 31059 Toulouse Cedex 09

Tél : 05.61.77.90.79

Centres de Compétence :

Lille – Dr Sabine Defoort-Dhellemmes

CHU de Lille, 2, avenue Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex

Tél : 02.40.06.82.87

Nantes – Dr Guylène LE MEUR

CHU de Nantes, 5, allée de l'Île Gloriette - BP 1005, 44093 Nantes Cedex 1

Tél : 02.40.08.34.06

Nantes – Dr Xavier Zanlonghi

Clinique Jules Verne, 2 Route de Paris, 44300 Nantes

Tél : 02.51.83.07.17

Poitiers – Pr Nicolas Leveziel

CHU de Poitiers, 350, av. Jacques Coeur, BP 57, Poitiers

Tél : 05.49.44.43.27

Fondation ophtalmologique Rothschild – Pr Eric Gabison

Fondation ophtalmologique Rothschild, 25 rue Manin, 75019 Paris

Tél : 01.48.03.64.89

► Centre de Référence Maladies Rares Maladies Sensorielles Génétiques (MAOLYA)

Centre Coordonnateur

Montpellier – Pr Isabelle Meunier

Hôpital Guy de Chauliac, Service Ophtalmologie, 1er étage, Bureau 1414, 80, avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 05

Tél : 04.67.33.02.78

Centres de Compétences

Nantes – Dr Guylène LE MEUR

CHU de Nantes, 5, allée de l'Île Gloriette - BP 1005, 44093 Nantes Cedex 1

Tél : 02.40.08.34.06

Dr Xavier Zanlonghi

Clinique Jules Verne, 2 Route de Paris, 44300 Nantes

Tél : 02.51.83.07.17

Lille – Dr Sabine Defoort-Dhellemmes
CHU de Lille, 2, avenue Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex
Tél : 02.40.06.82.87

AP-HM – Dr Stéphane Roman et Frédéric Matonti
80, rue Brochier, 13354 Marseille Cedex 5
Tél : 04.91.96.81.90 ou Tél : 04.91.96.49.92

Toulouse – Pr Vincent Soler
2, rue Viguerie – TSA 80035, 31059 Toulouse Cedex 9
Tél : 05.61.77.71.74

Grenoble – Dr Karine Palombi
Boulevard de la Chantourne CS10217, 38000 Grenoble
Tél : 04.76.76.55.40

► **Le centre de Référence des maladies rares en ophtalmologie (OPHTARA)**

Centre coordonnateur

Paris, HU Necker-Enfants malades – AP-HP

Dysgénésie du segment antérieur, neuroophtalmologie, cataracte et glaucome congénitaux, strabisme, aniridie, orbito palpébral, rétine, albinisme, microphthalmie, allerge-ophtalmologie

Tél : 01.44.49.45.02

Mail : rdv.ophtalmologie.nck@aphp.fr

Centres constitutifs

Paris, HU Paris-Centre Cochin - Pr Antoine Brezin

Paris Ophtalmopôle de Paris Birdshot, vitréorétinopathie

Tél : 01.58.41.28.98

Mail : souhila.kecili@aphp.fr

Dystrophie cornéenne, kératocône

Tél : 01.58.41.22.51

Mail : morgane.dubault@aphp.fr

Paris, HU Paris-Ouest HEGP – Dr Christophe Orssaud

Neuro-ophtalmologie, neuropathie optique héréditaire, transition adolescents-adultes

Tél : 01.56.09.34.98

Mail : christophe.orssaud@aphp.fr

Paris, HU La Pitié-Salpêtrière – Pr Bahram Bodaghi

Uvéite, neuro-ophtalmologie

Tél : 01.42.16.32.30.20

Centres de compétences

Brest – Pr Béatrice Cochener-Lamard

CHU Brest

Kératocône, cataracte et glaucome congénitaux, neuropathie de leber, aniridie, syndrome iridoendothéliodésicmetique, arthrite juvénile, ichtyose, cytopathie mitochondriale

Tél : 02.98.22.38.66

Mail : ophtalmologie@chu-brest.fr

Clermont Ferrand – Pr Frédéric Chiambaretta

CHU Gabriel Montpied

Cataracte et glaucome congénitaux, dystrophie cornéenne, strabisme, kératocône, allerge-ophtalmologie, aniridie

Tél : 04.73.75.14.78

Grenoble – Dr Karine Palombi

CHU Grenoble

Cataracte et glaucomes congénitaux, neuropathie optique, aniridie, albinisme, syndrome de Goldenhar, Bardet-Biedl

Tél : 04.76.76.55.66

Lille – Dr Sabine Defoort-Dhellemmes

CHU Lille

Dystrophie rétinienne mixte syndromique, maladie héréditaire des cônes, neuropathie optique héréditaire, maculopathie, dysgénésie du segment antérieur, colobome

Tél : 03.20.44.62.89

Mail : evno.secretariat@chru-lille.fr

Marseille – Pr Louis Hoffart

CHU La Timone

Dystrophie de cornée, aniridie

Tél : 04.91.38.54.58

Mail : SecretariatOphtalmo.Timone@ap-hm.fr

Nantes

CHU Nantes – Dr Guylène LE MEUR

Dystrophie rétinienne

Tél : 02.40.08.34.01

Clinique Jules Verne – Dr Xavier Zanlonghi

Dystrophie rétinienne

Tél : 02.51.83.07.17

Nice – Pr Stéphanie Baillif

CHU Nice

Uvéite

Tel : 04.92.03.37.37

Mail : ophtalmologie.consultation@chu-nice.fr

Poitiers – Pr Nicolas Leveziel

CHU Poitiers

Myopie rare

Tél : 05.49.44.43.27

Paris – AP-HP, HU Ambroise Paré – Pr Antoine Labbe

Boulogne Billancourt

Cataracte et glaucome congénitaux, dystrophie de Fuchs, kératocône, marfan

Tél : 01.49.09.55.09

Mail : consultation.ophtalmologie.apr@aphp.fr

Paris – AP-HP, HU Paris Sud Bicêtre - Kremlin-Bicêtre – Pr Marc Labetoulle

Kératite herpétique récidivante, atteinte oculaire de neuropathie amyloïde héréditaire

Tél : 01.45.21.36.90 / 01.45.21.27.99

Paris – AP-HP, HU Robert Debré – Dr Emmanuel Bui Quoc

Cataracte et glaucomes congénitaux, segment antérieur, pathologie malformative

Tél : 01.40.03.57.63

Mail : emmanuel.bui-quoc@aphp.fr

Paris – AP-HP, Fondation Rothschild – Pr Eric Gabison

Dystrophie de cornée, kératocône, aniridie

Tél : 01.48.03.65.68

Paris – AP-HP, CHU Est Parisien Trousseau

Pédiatrie : Cataracte et glaucome congénitaux, rétinopathie, marfan, albinisme, homocystinurie
Tél : 01.44.73.69.92.

Centres de compétences Outre-Mer

CHU La Réunion

Dystrophie rétinienne, dystrophie cornéenne cataracte et glaucomes congénitaux

Tél : 02.62.33.10.15

Mail : camsplesjacarandas-sud@irsam.fr

Tél : 02.62.90.56.40

Mail : ophtalmo.fguyon@chu_reunion.fr

CHU Pointe à Pitre

Keratocône, cataracte et glaucomes congénitaux

Tél : 05.90.89.14.50

sec.ophtalmologie@chu-guadeloupe.fr

► **Centre de Référence des maladies rares neuro-rétiniennes (RÉFÉRÈT)**

Centre coordonnateur

Paris– Dr Saddek Mohand-Saïd

Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, 28, rue de Charenton 75571 Paris Cedex 12

Tél : 01.40.02.14.30 /14. 32

Mail : cmr4@15-20.fr

Centres constitutifs

Paris – Pr Eric Souied

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Service hospitalo-universitaire d'ophtalmologie, 40, avenue de Verdun, 94010 Créteil Cedex

Paris - Dr Yannick Le Mer

Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, 25 rue Manin, 75019 Paris

Centres de compétences

Lille - Dr Sabine Defoort-Delhemmes

CHU Lille, 2, avenue Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex

Tél : 03.20.44.62.11

Bordeaux – Dr Marie-Noëlle Delyfer

CHU Bordeaux, 12 rue Dubernat, 33404 Talence Cedex

Tél : 05.56.79.57.41

Poitiers - Pr Nicolas Leveziel

CHU de Poitiers, 350, av. Jacques Coeur - BP 577, Poitiers

Tél : 05.49.44.41.82

Nantes

Clinique Jules Verne - Dr Xavier Zanlonghi

2 Route de Paris, 44300 Nantes

Tél : 02.51.83.07.17

CHU Nantes - Dr Guylène LE MEUR

5, allée de l'Île Gloriette - BP 1005, 44093 Nantes Cedex 1

Tél : 02.40.08.34.06

Membres du Club de Neuro-Ophtalmologie Francophone

► Région Bretagne

Rennes – Dr Catherine Cochard et Dr Xavier Zanlonghi, Service d'ophtalmologie, CHU Rennes, Rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes
Tel : 02.99.28.42.89

► Région Pays de la Loire

Nantes – Dr. Xavier Zanlonghi
Centre de compétence maladie rare, filière sensgène, Clinique Jules Verne Route de Paris 44300 Nantes
Tel : 02.51.83.07.17

Angers – Pr. Christophe Verny
Service de Neurologie, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49100 Angers
Tél : 02.41.35.78.56

Angers – Pr. Dominique Bonneau
Service de génétique, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49100 Angers
Tél : 02.41.35.38.83

Angers – Dr Stéphanie Leruez
Ophtalmologue, 17 rue de Bellinière, 49800 Trelazé
Tél : 02.41.20.13.65

► Région Nord-Pas-De-Calais

Lille – Dr. Sabine Deffort et Dr. Ikram Bouacha
Service d'exploration de la Vision et Neuro-ophtalmologie, Pôle d'Imagerie et Explorations Fonctionnelles, CHRU de Lille - Hôpital Roger Salengro, Rue du Pr. Emile Laine, 59037 Lille Cedex
Tél : 03.20.44.62.11

Lille – Dr. Jean Philippe Woilliez
Ophtalmologue - 7 Ter Boulevard Louis XIV, 59800 Lille
Tel : 03 20 57 10 30

► Région Picardie

Amiens – Pr. Olivier Godefroy
Service de Neurologie, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, 1 Rond Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens Cedex 1
Tél : 03 22 66 79 88

Creil – Dr. Martine Crochet
Ophtalmologue, 82 Rue de la République 60100 Creil
Tél : 03 44 55 31 92

► Région Ile-de-France

Villeneuve-Saint-Georges – Dr. Audrey Fel Service d'Ophtalmologie, CHI Lucie et Raymond Aubrac, 40 Allée de la Source, 94190 Villeneuve-Saint-Georges Tel : 01.43.86.22.57

Paris – Dr. Nathalie Guépratte
Service d'Ophtalmologie, Neuro-ophtalmologue, Electrophysiologue, 2, avenue du Général Balfourier, 75016 Paris Tel: 01 47 43 39 11

Paris – Dr. Matthieu Robert Service d'ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris Tel : 01 44 49 53 62

Paris – Pr. Valérie Touitou Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-92 Bd de l'Hôpital 75013
Paris Tel : 01 42 16 32 14

Paris – Dr. Catherine Vignal-Clermont

Département d'Ophtalmologie, Hopital Fondation A de Rothschild, 25 rue Manin, 75019 Paris Tel : 01 48 03 66 55

Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier National des Quinze-Vingts, 20 Rue de Charenton, 75012 Paris
Tel : 01 40 02 14 24

Paris – Dr. Rabih Hage

Département d'Ophtalmologie, Hopital Fondation A de Rothschild, 25 rue Manin, 75019 Paris Tel : 01 48 03 66 55

Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier National des Quinze-Vingts, 20 Rue de Charenton, 75012 Paris
Tel : 01 40 02 14 24 ou Tél : 02.41.20.13.65

► Région Nord-Pas-De-Calais

Lille – Dr. Sabine Deffort et Dr. Ikram Bouacha

Service d'exploration de la Vision et Neuro-ophtalmologie, Pôle d'Imagerie et Explorations Fonctionnelles,
CHRU de Lille - Hôpital Roger Salengro, Rue du Pr. Emile Laine, 59037 Lille Cedex

Tél : 03.20.44.62.11

Lille – Dr. Jean Philippe Woilliez

Ophtalmologue - 7 Ter Boulevard Louis XIV, 59800 Lille

Tel : 03 20 57 10 30

► Région Picardie

Amiens – Pr. Olivier Godefroy

Service de Neurologie, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, 1 Rond Point du Professeur Christian Cabrol,
80054 Amiens Cedex 1

Tél : 03 22 66 79 88

Creil – Dr. Martine Crochet

Ophtalmologue, 82 Rue de la République 60100 Creil

Tél : 03 44 55 31 92

► Région Ile-de-France

Villeneuve-Saint-Georges – Dr. Audrey Fel

Service d'Ophtalmologie, CHI Lucie et Raymond Aubrac, 40 Allée de la Source, 94190 Villeneuve-Saint-
Georges

Tel : 01.43.86.22.57

Paris – Dr. Nathalie Guépratte

Service d'Ophtalmologie, Neuro-ophtalmologue, Electrophysiologue, 2, avenue du Général Balfourier, 75016
Paris

Tel: 01 47 43 39 11

Paris – Dr. Matthieu Robert

Service d'ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris

Tel : 01 44 49 53 62

Paris – Pr. Valérie Touitou

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-92 Bd de l'Hôpital 75013 Paris

Tel : 01 42 16 32 14

Paris – Dr. Catherine Vignal-Clermont

Département d'Ophtalmologie, Hopital Fondation A de Rothschild, 25 rue Manin, 75019 Paris

Tel : 01 48 03 66 55

Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier National des Quinze-Vingts, 20 Rue de Charenton, 75012 Paris

Tel : 01 40 02 14 24

Paris – Dr. Rabih Hage

Département d'Ophtalmologie, Hopital Fondation A de Rothschild, 25 rue Manin, 75019 Paris

Tel : 01 48 03 66 55

Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier National des Quinze-Vingts, 20 Rue de Charenton, 75012 Paris

Tel : 01 40 02 14 24

Paris – Dr. Cédric Lamirel

Département d'Ophtalmologie, Hopital Fondation A de Rothschild, 25 rue Manin, 75019 Paris

Tel : 01 48 03 66 55

Paris – Dr. Christophe Orssaud

Service d'Ophtalmologie, Hopital Européen Georges Pompidou (HEGP)

Tel : 01 56 09 34 98

► **Région Haute Normandie**

Rouen – Dr. Maud Lebas

Ophtalmologue, Clinique Mathilde, 4 rue de Lessard, 76100 Rouen

Tel : 02 76 64 10 30

► **Région Basse Normandie**

Caen – Dr. Marie-Alice Laville

Ophtalmologue, CHU de Caen, Service d'Ophtalmologie, Avenue de la Côte de Nacre, CS 30001, 14033 Caen Cedex 9

Tel : 02 31 06 46 30

► **Région Aquitaine**

Bordeaux – Dr. Marie-Bénédicte Rougier

Service d'Ophtalmologie, CHU de Bordeaux, Groupe Hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux

Tel : 05 56 79 55 30

► **Région Midi-Pyrénées**

Toulouse – Dr. Damien Biotti

Service d'Ophtalmologie, CHU de Toulouse, Hopital Purpan, Bat Pierre Paul Riquet, Place Du Docteur Baylac, 31300 Toulouse

Tel : 05 61 77 22 33

Toulouse – Dr. Claude Mekies

PolyClinique Du Parc, 105 rue Achille Viadieu, 31400 Toulouse

Tel : 05 61 36 65 60

Saint Jean – Dr. Claude Mekies

Service de Neurologie, Nouvelle Clinique De L'Union, Boulevard De Ratalens, 31240 Saint Jean

Tel : 05 61 37 87 34

► **Région Languedoc-Roussillon**

Montpellier – Pr. Pierre Labauge

Service de Neurologie, Coordinateur du Département de Neurologie, CHU de Montpellier, 191 av. du Doyen Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5

Tel : 04 67 33 94 69

Montpellier – Pr. Isabelle Meunier

Service Ophtalmologie, CHU de Montpellier, Centre national de référence des maladies rares "Maladies Sensorielles Génétiques" » CHU Montpellier Hôpital Gui de Chauliac

Nîmes – Dr. Luc Jeanjean

Service Ophtalmologie, CHU de Nîmes, Place du Pr. Robert Debré, 30000 Nîmes
Tel : 04 66 68 32 71

► **Région Provence-Alpes-Côte-D'Azur**

Cannes – Dr. Henri Becker

Neurologue, Les Anémones, 71 Boulevard Carnot, 06400 Cannes
Tel : 04 93 39 06 85

Nice – Dr. Mikael Cohen

Service de Neurologie, Hopital Pasteur, CHU de Nice, 30 Avenue De La Voie Romaine, 06000 Nice
Tel : 04 92 03 81 73

Nice – Dr. Bérengère Schneider-Lise

Service Ophtalmologie, Hopital Pasteur, CHU de Nice, 30 Avenue De La Voie Romaine, 06000 Nice
Tel : 04 92 03 27 01

Service d'ophtalmologie, Avenue Sainte Claire Deville, 83000 Toulon
Tel : 04 94 14 57 76

► **Région Rhône-Alpes**

Bron – Pr. Alain Vighetto, Neurologue, Pr. Caroline Tilikete, Neurologue, Dr. Elodie Nerrant, Neurologue et Dr. Lucie Abouaf, Ophtalmologue

Service d'Ophtalmologie, Hopital Pierre Wertheimer, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron
Tel : 04 72 11 80 12

Valence – Dr. Frédéric Pollet-Villard

Service Ophtalmologie, Centre Hospitalier de Valence, 179, Avenue du Maréchal Juin, 26000 Valence
Tel : 04 75 75 75 32

► **Région Bourgogne**

Dijon – Dr. Christelle Blanc-Labarre

Service de Neurologie, CHU de Dijon, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon
Tel : 03.80.29.30.89

► **Région Alsace**

Strasbourg – Pr. Jérôme de Sèze

Service de Neurologue, Pôle Tête-Cou / CETD, CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière, 67200 Strasbourg
Tel : 03 88 12 85 83

Strasbourg – Pr. Claude Speeg – Schatz

Service d'Ophtalmologie, Nouvel Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital - B.P. 426 - 67091 Strasbourg Cedex
Tel : 03 69 55 04 37

► **Région Champagne-Ardenne**

Reims – Pr. Carl Arndt

Ophtalmologue, CHU Reims, Service d'ophtalmologie, Hopital Robert Debré, Avenue du Général Koenig, 51092 Reims
Tel : 03 26 78 77 20

Reims - Pr. Ayman Tourbah

Hôpital Ambroise-Paré, 9 avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt

Tel : 01 47 10 77 52

Association de patients

► **Kjer France** : <https://www.kjer-france.org/>

Objectif : L'association KJER France est dédiée aux Atrophies Optiques Dominantes (non-syndromiques et syndromiques). Elle apporte son soutien aux malades et à leurs familles, elle œuvre pour faire reconnaître la maladie et apporte son soutien à la recherche médicale

Adresse : Association KJER France, 10 rue de la Petite Entente, 37520 La Riche

Tel : 02 47 77 04 29 (messagerie) – Email : contact@kjer-france.org

► **Association Ouvrir Les Yeux** : <https://www.ouvrirlesyeux.org/fr/>

Objectif : rassembler les personnes atteintes de Neuropathies Optiques Héréditaires (NOH), agir auprès des administrations et des organismes compétents afin de faciliter les démarches, accélérer la connaissance du handicap, faire progresser les aides techniques visuelles, encourager la recherche

Adresse : Ouvrir les yeux, Maison des Associations, 45 rue François Gauthier, 62300 Lens

Tel : 03 21 05 49 56

► **Association RETINA France** : <https://www.retina.fr/>

Objectif : Regrouper les personnes concernées par les maladies de la vue afin de les informer, leur apporter assistance sociale et humanitaire ; aider les familles et les malades à surmonter les difficultés liées à leur handicap ; promouvoir, encourager, faciliter la Recherche thérapeutique en ophtalmologie ; entreprendre toutes actions susceptibles d'informer et d'intéresser le public et les malades sur les buts de l'Association, les résultats obtenus par elle et par les travaux des chercheurs et des scientifiques

Adresse : RETINA France, CS90062-2, chemin du Cabirol, 31771 Colomiers Cedex

Tel : 05 61 30 20 50 - Email : info@retina.fr

► **Association UNADEV (Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels) :**

<https://www.unadev.com/>

Objectif : Accompagner les personnes déficientes visuelles, sensibiliser au handicap visuel, combattre les maladies de la vue

Adresse : Association UNADEV, 12 rue de Cursol, 33000 Bordeaux

Tel : 0 800 940 168

► **Association Valentin Haüy** : <https://www.avh.asso.fr/fr>

Objectif : Aider les aveugles et les malvoyants à sortir de leur isolement, et leur apporter les moyens de mener une vie normale

Adresse : Association Valentin Haüy, 5 rue Duroc 75007 Paris

Tel : 01 44 49 27 27

► **Fondation Pour l'Audition** : <https://www.fondationpourlaudition.org/fr>

Objectif : fédérer les talents pour faire progresser la cause de l'audition et aider les personnes sourdes ou malentendantes à mieux vivre au quotidien.

Adresse : Fondation Pour l'Audition, 13, rue Moreau 75012 Paris

Tel : 01 55 78 20 10

Association de professionnels (Société Française de basse vision)

► **ARIBa** : <http://www.ariba-vision.org/>

Objectif : Regrouper les professionnels impliqués dans la rééducation et la réadaptation des patients malvoyants, en respectant le rôle et l'autonomie de chacun ; développer et faire connaître les moyens et méthodes de réadaptation des patients malvoyants.

ARIBa, 12 chemin du Belvédère 30900 Nîmes

Tel : 04 66 68 00 30 - Fax 04 66 68 95 40 - Email : ariba-bv@orange.fr

Références bibliographique

1. Amati-Bonneau P, Milea D, Bonneau D, Chevrollier A, Ferré M, Guillet V, Gueguen N, Loiseau D, de Crescenzo MA, Verny C, Procaccio V, Lenaers G, Reynier P. *OPA1-associated disorders: phenotypes and pathophysiology*. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Oct;41(10):1855-65. doi: 10.1016/j.biocel.2009.04.012. Epub 2009 Apr 21. PMID: 19389487.
2. Bonneau D, Colin E, Oca F, Ferré M, Chevrollier A, Guéguen N, Desquiret-Dumas V, N'Guyen S, Barth M, Zanlonghi X, Rio M, Desguerre I, Barnerias C, Momtchilova M, Rodriguez D, Slama A, Lenaers G, Procaccio V, Amati-Bonneau P, Reynier P. *Early-onset Behr syndrome due to compound heterozygous mutations in OPA1*. *Brain*. 2014 Oct;137(Pt 10):e301. doi: 10.1093/brain/awu184. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25012220.
3. Chao de la Barca JM, Prunier-Mirebeau D, Amati-Bonneau P, Ferré M, Sarzi E, Bris C, Leruez S, Chevrollier A, Desquiret-Dumas V, Gueguen N, Verny C, Hamel C, Miléa D, Procaccio V, Bonneau D, Lenaers G, Reynier P. *OPA1-related disorders: Diversity of clinical expression, modes of inheritance and pathophysiology*. *Neurobiol Dis*. 2016 Jun;90:20-6. doi: 10.1016/j.nbd.2015.08.015. Epub 2015 Aug 23. PMID: 26311407.
4. Corajevic N, Larsen M, Rönnbäck C. *Thickness mapping of individual retinal layers and sectors by Spectralis SD-OCT in Autosomal Dominant Optic Atrophy*. *Acta Ophthalmol*. 2018 May;96(3):251-256. doi: 10.1111/aos.13588. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29091347.
5. Delettre-Cribaillet C, Hamel CP, Lenaers G. *Optic Atrophy Type 1*. 2007 Jul 13 [updated 2015 Nov 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301426.
6. Ferré M, Caignard A, Milea D, Leruez S, Cassereau J, Chevrollier A, Amati-Bonneau P, Verny C, Bonneau D, Procaccio V, Reynier P. *Improved locus-specific database for OPA1 mutations allows inclusion of advanced clinical data*. *Hum Mutat*. 2015 Jan;36(1):20-5. doi: 10.1002/humu.22703. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25243597.
7. Fuhrmann N, Schimpf S, Kamenisch Y, Leo-Kottler B, Alexander C, Auburger G, Zrenner E, Wissinger B, Alavi MV. *Solving a 50 year mystery of a missing OPA1 mutation: more insights from the first family diagnosed with autosomal dominant optic atrophy*. *Mol Neurodegener*. 2010 Jun 14;5:25. doi: 10.1186/1750-1326-5-25. PMID: 20546606; PMCID: PMC2893178.
8. Ham M, Han J, Osann K, Smith M, Kimonis V. *Meta-analysis of genotype-phenotype analysis of OPA1 mutations in autosomal dominant optic atrophy*. *Mitochondrion*. 2019 May;46:262-269. doi: 10.1016/j.mito.2018.07.006. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30165240.
9. Lee J, Jung SC, Hong YB, Yoo JH, Koo H, Lee JH, Hong HD, Kim SB, Chung KW, Choi BO. *Recessive optic atrophy, sensorimotor neuropathy and cataract associated with novel compound heterozygous mutations in OPA1*. *Mol Med Rep*. 2016 Jul;14(1):33-40. doi: 10.3892/mmr.2016.5209. Epub 2016 May 4. PMID: 27150940; PMCID: PMC4918608.
10. Lenaers G, Reynier P, Elachouri G, Soukkarieh C, Olichon A, Belenguer P, Baricault L, Ducommun B, Hamel C, Delettre C. *OPA1 functions in mitochondria and dysfunctions in optic nerve*. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Oct;41(10):1866-74. doi: 10.1016/j.biocel.2009.04.013. Epub 2009 Apr 21. PMID: 19389483.
11. Lenaers G, Hamel C, Delettre C, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, Reynier P, Milea D. *Dominant optic atrophy*. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Jul 9;7:46. doi: 10.1186/1750-1172-7-46. PMID: 22776096; PMCID: PMC3526509.
12. Le Roux B, Lenaers G, Zanlonghi X, Amati-Bonneau P, Chabrun F, Foulonneau T, Caignard A, Leruez S, Gohier P, Procaccio V, Milea D, den Dunnen JT, Reynier P, Ferré M. *OPA1: 516 unique variants and 831 patients registered in an updated centralized Variome database*. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Sep 10;14(1):214. doi: 10.1186/s13023-019-1187-1. PMID: 31500643; PMCID: PMC6734442.
13. Leruez S, Milea D, Defoort-Dhellemmes S, Colin E, Crochet M, Procaccio V, Ferré M, Lamblin J, Drouin V, Vincent-Delorme C, Lenaers G, Hamel C, Blanchet C, Juul G, Larsen M, Verny C, Reynier P, Amati-Bonneau P, Bonneau D. *Sensorineural hearing loss in*

- OPA1-linked disorders*. Brain. 2013 Jul;136(Pt 7):e236. doi: 10.1093/brain/aws340. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23384603.
14. Liskova P, Ulmanova O, Tesina P, Melsova H, Diblik P, Hansikova H, Tesarova M, Votruba M. *Novel OPA1 missense mutation in a family with optic atrophy and severe widespread neurological disorder*. Acta Ophthalmol. 2013 May;91(3):e225-31. doi: 10.1111/aos.12038. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23387428.
 15. Rönnbäck C, Milea D, Larsen M. *Imaging of the macula indicates early completion of structural deficit in autosomal-dominant optic atrophy*. Ophthalmology. 2013 Dec;120(12):2672-2677. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.008. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24120325.
 16. Rouzier C, Bannwarth S, Chaussonnet A, Chevrollier A, Verschueren A, Bonello-Palot N, Fragaki K, Cano A, Pouget J, Pellissier JF, Procaccio V, Chabrol B, Paquis-Flucklinger V. *The MFN2 gene is responsible for mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotype*. Brain. 2012 Jan;135(Pt 1):23-34. doi: 10.1093/brain/awr323. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22189565.
 17. Scherer C, Procaccio V, Ferre M, Guillet V, Reynier P, Amati-Bonneau P, Dubas F, Bonneau D, Verny C. *Les atrophies optiques héréditaires [Hereditary optic atrophies]*. Rev Neurol (Paris). 2010 Dec;166(12):959-65. French. doi: 10.1016/j.neurol.2010.07.033. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21056443.
 18. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Burté F, La Morgia C, Barboni P, Carelli V. *A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies*. Acta Neuropathol. 2016 Dec;132(6):789-806. doi: 10.1007/s00401-016-1625-2. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27696015; PMCID: PMC5106504.
 19. Agier V, Oliviero P, Lainé J, L'Hermitte-Stead C, Girard S, Fillaut S, Jardel C, Bouillaud F, Bulteau AL, Lombès A. *Defective mitochondrial fusion, altered respiratory function, and distorted cristae structure in skin fibroblasts with heterozygous OPA1 mutations*. Biochim Biophys Acta. 2012 Oct;1822(10):1570-80. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.07.002. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22800932.
 20. Aleo SJ, Del Dotto V, Fogazza M, Maresca A, Lodi T, Goffrini P, Ghelli A, Rugolo M, Carelli V, Baruffini E, Zanna C. *Drug repositioning as a therapeutic strategy for neurodegenerations associated with OPA1 mutations*. Hum Mol Genet. 2021 Jan 21;29(22):3631-3645. doi: 10.1093/hmg/ddaa244. PMID: 33231680; PMCID: PMC7823107.
 21. Amati-Bonneau P, Valentino ML, Reynier P, Gallardo ME, Bornstein B, Boissière A, Campos Y, Rivera H, de la Aleja JG, Carroccia R, Iommarini L, Labauge P, Figarella-Branger D, Marcorelles P, Furby A, Beauvais K, Letournel F, Liguori R, La Morgia C, Montagna P, Liguori M, Zanna C, Rugolo M, Cossarizza A, Wissinger B, Verny C, Schwarzenbacher R, Martín MA, Arenas J, Ayuso C, Garesse R, Lenaers G, Bonneau D, Carelli V. *OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes*. Brain. 2008 Feb;131(Pt 2):338-51. doi: 10.1093/brain/awm298. Epub 2007 Dec 24. PMID: 18158317.
 22. Barboni P, Savini G, Parisi V, Carbonelli M, La Morgia C, Maresca A, Sadun F, De Negri AM, Carta A, Sadun AA, Carelli V. *Retinal nerve fiber layer thickness in dominant optic atrophy measurements by optical coherence tomography and correlation with age*. Ophthalmology. 2011 Oct;118(10):2076-80. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.027. Epub 2011 May 31. PMID: 21621262.
 23. Barboni P, Valentino ML, La Morgia C, Carbonelli M, Savini G, De Negri A, Simonelli F, Sadun F, Caporali L, Maresca A, Liguori R, Baruzzi A, Zeviani M, Carelli V. *Idebenone treatment in patients with OPA1-mutant dominant optic atrophy*. Brain. 2013 Feb;136(Pt 2):e231. doi: 10.1093/brain/aws280. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23388408.
 24. Bocca C, Kouassi Nzoughet J, Leruez S, Amati-Bonneau P, Ferré M, Kane MS, Veyrat-Durebex C, Chao de la Barca JM, Chevrollier A, Homedan C, Verny C, Miléa D, Procaccio V, Simard G, Bonneau D, Lenaers G, Reynier P. *A Plasma Metabolomic Signature Involving Purine Metabolism in Human Optic Atrophy 1 (OPA1)-Related Disorders*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Jan 1;59(1):185-195. doi: 10.1167/iovs.17-23027. PMID: 29340645.
 25. Biamino E, Di Gregorio E, Belligni EF, Keller R, Riberi E, Gandione M, Calcia A, Mancini C, Giorgio E, Cavalieri S, Pappi P, Talarico F, Fea AM, De Rubeis S, Cirillo Silengo M,

- Ferrero GB, Brusco A. *A novel 3q29 deletion associated with autism, intellectual disability, psychiatric disorders, and obesity*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2016 Mar;171B(2):290-9. doi: 10.1002/ajmg.b.32406. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26620927.
26. Bocca C, Kouassi Nzoughe J, Leruez S, Amati-Bonneau P, Ferré M, Kane MS, Veyrat-Durebex C, Chao de la Barca JM, Chevrollier A, Homedan C, Verny C, Miléa D, Procaccio V, Simard G, Bonneau D, Lenaers G, Reynier P. *A Plasma Metabolomic Signature Involving Purine Metabolism in Human Optic Atrophy 1 (OPA1)-Related Disorders*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Jan 1;59(1):185-195. doi: 10.1167/iovs.17-23027. PMID: 29340645.
27. Bolognini R, Gerth-Kahlert C, Abegg M, Bartholdi D, Mathis N, Sturm V, Gallati S, Schaller A. *Characterization of two novel intronic OPA1 mutations resulting in aberrant pre-mRNA splicing*. BMC Med Genet. 2017 Feb 28;18(1):22. doi: 10.1186/s12881-017-0383-x. PMID: 28245802; PMCID: PMC5331656.
28. Bonifert T, Karle KN, Tonagel F, Batra M, Wilhelm C, Theurer Y, Schoenfeld C, Kluba T, Kamenisch Y, Carelli V, Wolf J, Gonzalez MA, Speziani F, Schüle R, Züchner S, Schöls L, Wissinger B, Synofzik M. *Pure and syndromic optic atrophy explained by deep intronic OPA1 mutations and an intralocus modifier*. Brain. 2014 Aug;137(Pt 8):2164-77. doi: 10.1093/brain/awu165. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24970096; PMCID: PMC4107747.
29. Bosley TM, Hellani A, Spaeth GL, Myers J, Katz LJ, Moster MR, Milcarek B, Abu-Amero KK. *Down-regulation of OPA1 in patients with primary open angle glaucoma*. Mol Vis. 2011 Apr 27;17:1074-9. PMID: 21552501; PMCID: PMC3086630.
30. Cesareo M, Ciuffoletti E, Martucci A, Sebastiani J, Sorge RP, Lamantea E, Garavaglia B, Ricci F, Cusumano A, Nucci C, Brancati F. *Thickness mapping of individual retinal layers and sectors by Spectralis Spectral Domain-optical Coherence Tomography in Autosomal Dominant Optic Atrophy*. Acta Ophthalmol. 2020 May;98(3):e390. doi: 10.1111/aos.14257. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31602818.
31. Chen Y, Jia X, Wang P, Xiao X, Li S, Guo X, Zhang Q. *Mutation survey of the optic atrophy 1 gene in 193 Chinese families with suspected hereditary optic neuropathy*. Mol Vis. 2013;19:292-302. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23401657; PMCID: PMC3566897.
32. Chen J, Xu K, Zhang X, Jiang F, Liu L, Dong B, Ren Y, Li Y. *Mutation screening of mitochondrial DNA as well as OPA1 and OPA3 in a Chinese cohort with suspected hereditary optic atrophy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Sep 9;55(10):6987-95. doi: 10.1167/iovs.14-14953. PMID: 25205859.
33. Ferré M, Bonneau D, Milea D, Chevrollier A, Verny C, Dollfus H, Ayuso C, Defoort S, Vignal C, Zanlonghi X, Charlin JF, Kaplan J, Odent S, Hamel CP, Procaccio V, Reynier P, Amati-Bonneau P. *Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel OPA1 mutations*. Hum Mutat. 2009 Jul;30(7):E692-705. doi: 10.1002/humu.21025. PMID: 19319978.
34. Fülöp L, Rajki A, Maka E, Molnár MJ, Spät A. *Mitochondrial Ca²⁺ uptake correlates with the severity of the symptoms in autosomal dominant optic atrophy*. Cell Calcium. 2015 Jan;57(1):49-55. doi: 10.1016/j.ceca.2014.11.008. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25533789.
35. Gallus GN, Cardaioli E, Rufa A, Collura M, Da Pozzo P, Pretegianni E, Tumino M, Pavone L, Federico A. *High frequency of OPA1 mutations causing high ADOA prevalence in south-eastern Sicily, Italy*. Clin Genet. 2012 Sep;82(3):277-82. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01751.x. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21745197.
36. Gallus GN, Cardaioli E, Rufa A, Da Pozzo P, Bianchi S, D'Eramo C, Collura M, Tumino M, Pavone L, Federico A. *Alu-element insertion in an OPA1 intron sequence associated with autosomal dominant optic atrophy*. Mol Vis. 2010 Feb 10;16:178-83. PMID: 20157369; PMCID: PMC2820104.
37. Guillet V, Chevrollier A, Cassereau J, Letournel F, Gueguen N, Richard L, Desquiret V, Verny C, Procaccio V, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D. *Ethambutol-induced optic neuropathy linked to OPA1 mutation and mitochondrial toxicity*. Mitochondrion. 2010

- Mar;10(2):115-24. doi: 10.1016/j.mito.2009.11.004. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19900585.
38. Guo Y, Chen X, Zhang H, Li N, Yang X, Cheng W, Zhao K. *Association of OPA1 polymorphisms with NTG and HTG: a meta-analysis*. PLoS One. 2012;7(8):e42387. doi: 10.1371/journal.pone.0042387. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22879959; PMCID: PMC3411762.
39. Hogewind BF, Pennings RJ, Hol FA, Kunst HP, Hoefsloot EH, Cruysberg JR, Cremers CW. *Autosomal dominant optic neuropathy and sensorineural hearing loss associated with a novel mutation of WFS1*. Mol Vis. 2010 Jan 12;16:26-35. PMID: 20069065; PMCID: PMC2805421.
40. Hudson G, Amati-Bonneau P, Blakely EL, Stewart JD, He L, Schaefer AM, Griffiths PG, Ahlqvist K, Suomalainen A, Reynier P, McFarland R, Turnbull DM, Chinnery PF, Taylor RW. *Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance*. Brain. 2008 Feb;131(Pt 2):329-37. doi: 10.1093/brain/awm272. Epub 2007 Dec 7. PMID: 18065439.
41. lida K, Ohkuma Y, Hayashi T, Katagiri S, Fujita T, Tsunoda K, Yamada H, Tsuneoka H. *A novel heterozygous splice site OPA1 mutation causes exon 10 skipping in Japanese patients with dominant optic atrophy*. Ophthalmic Genet. 2016 Sep;37(3):354-6. doi: 10.3109/13816810.2015.1066829. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26854526.
42. Ito Y, Nakamura M, Yamakoshi T, Lin J, Yatsuya H, Terasaki H. *Reduction of inner retinal thickness in patients with autosomal dominant optic atrophy associated with OPA1 mutations*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Sep;48(9):4079-86. doi: 10.1167/iovs.07-0024. PMID: 17724190.
43. Jin X, Chen YH, Liu Z, Deng Y, Li NN, Huang H, Qi M, Yi X, Zhu J. *Identification of copy number variation in the gene for autosomal dominant optic atrophy, OPA1, in a Chinese pedigree*. Genet Mol Res. 2015 Sep 21;14(3):10961-72. doi: 10.4230/gmr.140310961-72. PMID: 26400325.
44. Kane MS, Alban J, Desquiret-Dumas V, Gueguen N, Ishak L, Ferre M, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, Lenaers G, Reynier P, Chevrollier A. *Autophagy controls the pathogenicity of OPA1 mutations in dominant optic atrophy*. J Cell Mol Med. 2017 Oct;21(10):2284-2297. doi: 10.1111/jcmm.13149. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28378518; PMCID: PMC5618673.
45. Kao SH, Yen MY, Wang AG, Yeh YL, Lin AL. *Changes in Mitochondrial Morphology and Bioenergetics in Human Lymphoblastoid Cells With Four Novel OPA1 Mutations*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Apr;56(4):2269-78. doi: 10.1167/iovs.14-16288. PMID: 25744979.
46. Li Y, Deng T, Tong Y, Peng S, Dong B, He D. *Identification of two novel OPA1 mutations in Chinese families with autosomal dominant optic atrophy*. Mol Vis. 2008;14:2451-7. Epub 2008 Dec 29. PMID: 19112530; PMCID: PMC2610289.
47. Lida K, Ohkuma Y, Hayashi T, Katagiri S, Fujita T, Tsunoda K, Yamada H, Tsuneoka H. *A novel heterozygous splice site OPA1 mutation causes exon 10 skipping in Japanese patients with dominant optic atrophy*. Ophthalmic Genet. 2016 Sep;37(3):354-6. doi: 10.3109/13816810.2015.1066829. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26854526.
48. Lodi R, Tonon C, Valentino ML, Manners D, Testa C, Malucelli E, La Morgia C, Barboni P, Carbonelli M, Schimpf S, Wissinger B, Zeviani M, Baruzzi A, Liguori R, Barbiroli B, Carelli V. *Defective mitochondrial adenosine triphosphate production in skeletal muscle from patients with dominant optic atrophy due to OPA1 mutations*. Arch Neurol. 2011 Jan;68(1):67-73. doi: 10.1001/archneurol.2010.228. Epub 2010 Sep 13. PMID: 20837821.
49. Lynch DS, Loh SHY, Harley J, Noyce AJ, Martins LM, Wood NW, Houlden H, Plun-Favreau H. *Nonsyndromic Parkinson disease in a family with autosomal dominant optic atrophy due to OPA1 mutations*. Neurol Genet. 2017 Sep 22;3(5):e188. doi: 10.1212/NXG.000000000000188. PMID: 28955727; PMCID: PMC5610041.

50. Mayorov VI, Lowrey AJ, Biousse V, Newman NJ, Cline SD, Brown MD. *Mitochondrial oxidative phosphorylation in autosomal dominant optic atrophy*. BMC Biochem. 2008 Sep 10;9:22. doi: 10.1186/1471-2091-9-22. PMID: 18783614; PMCID: PMC2547100.
51. Milea D, Sander B, Wegener M, Jensen H, Kjer B, Jørgensen TM, Lund-Andersen H, Larsen M. *Axonal loss occurs early in dominant optic atrophy*. Acta Ophthalmol. 2010 May;88(3):342-6. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01469.x. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19302076.
52. Millet AM, Bertholet AM, Daloyau M, Reynier P, Galinier A, Devin A, Wissinguer B, Belenguer P, Davezac N. *Loss of functional OPA1 unbalances redox state: implications in dominant optic atrophy pathogenesis*. Ann Clin Transl Neurol. 2016 Apr 25;3(6):408-21. doi: 10.1002/acn3.305. PMID: 27547769; PMCID: PMC4891995.
53. Miyata K, Nakamura M, Kondo M, Lin J, Ueno S, Miyake Y, Terasaki H. *Reduction of oscillatory potentials and photopic negative response in patients with autosomal dominant optic atrophy with OPA1 mutations*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Feb;48(2):820-4. doi: 10.1167/iovs.06-0845. PMID: 17251483.
54. Namba K, Mutai H, Takiguchi Y, Yagi H, Okuyama T, Oba S, Yamagishi R, Kaneko H, Shintani T, Kaga K, Matsunaga T. *Molecular Impairment Mechanisms of Novel OPA1 Mutations Predicted by Molecular Modeling in Patients With Autosomal Dominant Optic Atrophy and Auditory Neuropathy Spectrum Disorder*. Otol Neurotol. 2016 Apr;37(4):394-402. doi: 10.1097/MAO.0000000000000978. PMID: 26905822.
55. Nasca A, Rizza T, Doimo M, Legati A, Ciolfi A, Diodato D, Calderan C, Carrara G, Lamantea E, Aiello C, Di Nottia M, Niceta M, Lamperti C, Ardisson A, Bianchi-Marzoli S, Iarossi G, Bertini E, Moroni I, Tartaglia M, Salvati L, Carrozzo R, Ghezzi D. *Not only dominant, not only optic atrophy: expanding the clinical spectrum associated with OPA1 mutations*. Orphanet J Rare Dis. 2017 May 12;12(1):89. doi: 10.1186/s13023-017-0641-1. PMID: 28494813; PMCID: PMC5427524.
56. Payne M, Yang Z, Katz BJ, Warner JE, Weight CJ, Zhao Y, Pearson ED, Treft RL, Hillman T, Kennedy RJ, Meire FM, Zhang K. *Dominant optic atrophy, sensorineural hearing loss, ptosis, and ophthalmoplegia: a syndrome caused by a missense mutation in OPA1*. Am J Ophthalmol. 2004 Nov;138(5):749-55. doi: 10.1016/j.ajo.2004.06.011. PMID: 15531309.
57. Pierron D, Ferré M, Rocher C, Chevrollier A, Murail P, Thoraval D, Amati-Bonneau P, Reynier P, Letellier T. *OPA1-related dominant optic atrophy is not strongly influenced by mitochondrial DNA background*. BMC Med Genet. 2009 Jul 20;10:70. doi: 10.1186/1471-2350-10-70. PMID: 19619285; PMCID: PMC2726129.
58. Ortega-Suero G, Fernández-Matarrubia M, López-Valdés E, Arpa J. *A Novel Missense OPA1 Mutation in a Patient with Dominant Optic Atrophy and Cervical Dystonia*. Mov Disord Clin Pract. 2018 Nov 12;6(2):171-173. doi: 10.1002/mdc3.12699. PMID: 30838318; PMCID: PMC6384180.
59. Rocca MA, Bianchi-Marzoli S, Messina R, Cascavilla ML, Zeviani M, Lamperti C, Milesi J, Carta A, Cammarata G, Leocani L, Lamantea E, Bandello F, Comi G, Falini A, Filippi M. *Distributed abnormalities of brain white matter architecture in patients with dominant optic atrophy and OPA1 mutations*. J Neurol. 2015 May;262(5):1216-27. doi: 10.1007/s00415-015-7696-5. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25794858.
60. Romagnoli M, La Morgia C, Carbonelli M, Di Vito L, Amore G, Zenesini C, Cascavilla ML, Barboni P, Carelli V. *Idebenone increases chance of stabilization/recovery of visual acuity in OPA1-dominant optic atrophy*. Ann Clin Transl Neurol. 2020 Apr;7(4):590-594. doi: 10.1002/acn3.51026. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32243103; PMCID: PMC7187718.
61. Roubertie A, Leboucq N, Picot MC, Nogue E, Brunel H, Le Bars E, Manes G, Angebault Prouteau C, Blanchet C, Mondain M, Chevassus H, Amati-Bonneau P, Sarzi E, Pagès M, Villain M, Meunier I, Lenaers G, Hamel CP. *Neuroradiological findings expand the phenotype of OPA1-related mitochondrial dysfunction*. J Neurol Sci. 2015 Feb 15;349(1-2):154-60. doi: 10.1016/j.jns.2015.01.008. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25641387.

62. Santarelli R, Rossi R, Scimemi P, Cama E, Valentino ML, La Morgia C, Caporali L, Liguori R, Magnavita V, Monteleone A, Biscaro A, Arslan E, Carelli V. *OPA1-related auditory neuropathy: site of lesion and outcome of cochlear implantation*. Brain. 2015 Mar;138(Pt 3):563-76. doi: 10.1093/brain/awu378. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25564500; PMCID: PMC4339771.
63. Schaaf CP, Blazo M, Lewis RA, Tonini RE, Takei H, Wang J, Wong LJ, Scaglia F. *Early-onset severe neuromuscular phenotype associated with compound heterozygosity for OPA1 mutations*. Mol Genet Metab. 2011 Aug;103(4):383-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.04.018. Epub 2011 May 7. PMID: 21636302.
64. Sitarz KS, Almind GJ, Horvath R, Czermin B, Grønskov K, Pyle A, Taylor RW, Larsen M, Chinnery PF, Yu-Wai-Man P. *OPA1 mutations induce mtDNA proliferation in leukocytes of patients with dominant optic atrophy*. Neurology. 2012 Oct 2;79(14):1515-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826d5f60. Epub 2012 Sep 19. PMID: 22993284; PMCID: PMC3525295.
65. Spinazzi M, Cazzola S, Bortolozzi M, Baracca A, Loro E, Casarin A, Solaini G, Sgarbi G, Casalena G, Cenacchi G, Malena A, Frezza C, Carrara F, Angelini C, Scorrano L, Salviati L, Vergani L. *A novel deletion in the GTPase domain of OPA1 causes defects in mitochondrial morphology and distribution, but not in function*. Hum Mol Genet. 2008 Nov 1;17(21):3291-302. doi: 10.1093/hmg/ddn225. Epub 2008 Aug 4. PMID: 18678599.
66. Van Bergen NJ, Crowston JG, Kearns LS, Staffieri SE, Hewitt AW, Cohn AC, Mackey DA, Trounce IA. *Mitochondrial oxidative phosphorylation compensation may preserve vision in patients with OPA1-linked autosomal dominant optic atrophy*. PLoS One. 2011;6(6):e21347. doi: 10.1371/journal.pone.0021347. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21731710; PMCID: PMC3120866.
67. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, Lourenco CM, Wright AF, Auer-Grumbach M, Toscano A, Musumeci O, Valentino ML, Caporali L, Lamperti C, Tallaksen CM, Duffey P, Miller J, Whittaker RG, Baker MR, Jackson MJ, Clarke MP, Dhillon B, Czermin B, Stewart JD, Hudson G, Reynier P, Bonneau D, Marques W Jr, Lenaers G, McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM, Votruba M, Zeviani M, Carelli V, Bindoff LA, Horvath R, Amati-Bonneau P, Chinnery PF. *Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations*. Brain. 2010 Mar;133(Pt 3):771-86. doi: 10.1093/brain/awq007. Epub 2010 Feb 15. PMID: 20157015; PMCID: PMC2842512.
68. Yu-Wai-Man P, Shankar SP, Biousse V, Miller NR, Bean LJ, Coffee B, Hegde M, Newman NJ. *Genetic screening for OPA1 and OPA3 mutations in patients with suspected inherited optic neuropathies*. Ophthalmology. 2011 Mar;118(3):558-63. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.07.029. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21036400; PMCID: PMC3044822.
69. Yu-Wai-Man P, Sitarz KS, Samuels DC, Griffiths PG, Reeve AK, Bindoff LA, Horvath R, Chinnery PF. *OPA1 mutations cause cytochrome c oxidase deficiency due to loss of wild-type mtDNA molecules*. Hum Mol Genet. 2010 Aug 1;19(15):3043-52. doi: 10.1093/hmg/ddq209. Epub 2010 May 18. PMID: 20484224; PMCID: PMC2901142.
70. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Burke A, Sellar PW, Clarke MP, Gnanaraj L, Ah-Kine D, Hudson G, Czermin B, Taylor RW, Horvath R, Chinnery PF. *The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations*. Ophthalmology. 2010 Aug;117(8):1538-46, 1546.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.12.038. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20417570; PMCID: PMC4040407.
71. Yu-Wai-Man P, Bailie M, Atawan A, Chinnery PF, Griffiths PG. *Pattern of retinal ganglion cell loss in dominant optic atrophy due to OPA1 mutations*. Eye (Lond). 2011 May;25(5):596-602. doi: 10.1038/eye.2011.2. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21378995; PMCID: PMC3094220.
72. Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. *Dominant optic atrophy: novel OPA1 mutations and revised prevalence estimates*. Ophthalmology. 2013 Aug;120(8):1712-1712.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.04.022. Erratum in: Ophthalmology. 2013 Dec;120(12):2448. PMID: 23916084; PMCID: PMC6542663.
73. Zanna C, Ghelli A, Porcelli AM, Karbowski M, Youle RJ, Schimpf S, Wissinger B, Pinti M,

Cossarizza A, Vidoni S, Valentino ML, Rugolo M, Carelli V. *OPA1 mutations associated with dominant optic atrophy impair oxidative phosphorylation and mitochondrial fusion*. Brain. 2008 Feb;131(Pt 2):352-67. doi: 10.1093/brain/awm335. PMID: 18222991.

74. Zerem A, Yosovich K, Rappaport YC, Libzon S, Blumkin L, Ben-Sira L, Lev D, Lerman-Sagie T. *Metabolic stroke in a patient with bi-allelic OPA1 mutations*. Metab Brain Dis. 2019 Aug;34(4):1043-1048. doi: 10.1007/s11011-019-00415-2. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30972688.

75. Zhang J, Liu X, Liang X, Lu Y, Zhu L, Fu R, Ji Y, Fan W, Chen J, Lin B, Yuan Y, Jiang P, Zhou X, Guan MX. *A novel ADOA-associated OPA1 mutation alters the mitochondrial function, membrane potential, ROS production and apoptosis*. Sci Rep. 2017 Jul 18;7(1):5704. doi: 10.1038/s41598-017-05571-y. PMID: 28720802; PMCID: PMC5515948.