

Anomalies de l'électrorétinogramme au cours de la neuropathie optique de Leber

A propos de 15 observations

C. ORSSAUD, I. GHAZI, J.L. DUFIER

Résumé. Introduction. La maladie de Leber est une neuropathie optique dégénérative transmise selon le mode mitochondrial. Les PEV sont altérés mais l'électrorétinogramme est généralement normal. Le but de cette étude est de rapporter et de discuter l'existence d'anomalies photopiques de l'électro-génèse rétinienne au cours de cette affection.

Matériel et méthode. Un électrorétinogramme a été recueilli chez 15 patients porteurs d'une neuropathie optique de Leber, à l'aide du Moniteur Ophtalmologique en utilisant des stimulations colorées. Les patients ont été répartis en 2 groupes en fonction des procédures de stimulation pratiquées. Pour le premier groupe (11 patients), les stimulations étaient effectuées en ambiance photopique avant adaptation de la rétine à l'obscurité et en ambiance scotopique après adaptation. Lors de la seconde procédure (4 patients), les stimulations étaient effectuées en ambiance scotopique avant et après adaptation de la rétine à l'obscurité. Le diagnostic de maladie de Leber a été porté sur des arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques.

Résultats. Dans le premier groupe, 2 patients présentaient des tracés dans les limites de la normale. Par contre, l'électrorétinogramme des 9 autres patients était d'amplitude effondrée sous stimulation rouge. Trois des patients explorés selon la seconde procédure avaient des examens électrorétinographiques normaux. Le dernier présentait des tracés hyperamples.

Discussion. L'électrorétinogramme est habituellement normal au cours de la maladie de Leber, bien que des observations de tracés hyperamples aient été rapportées. Cette étude objective l'existence d'anomalies photopiques inhabituelles de l'ERG pouvant traduire l'existence d'une maculopathie sans manifestation ophtalmoscopique.

Conclusion. Il est possible de retrouver des anomalies de l'électro-génèse rétinienne lors de l'atrophie optique de Leber, à type d'atteinte photopique. Leur existence ne va pas à l'encontre du diagnostic. Ces anomalies sont probablement dues à une atteinte maculaire, mais d'autres causes peuvent être évoquées.

Mots-clés : Electrorétinogramme; Maladie de Leber; Neuropathie optique; Syndrome de Kearns-Sayre.

Electroretinogram anomalies in Leber hereditary optic neuropathy

Summary. Introduction. Leber hereditary optic neuropathy is a disease associated with mitochondrial DNA mutations. VEP are always affected, but electroretinography is usually normal. The aim of this study is to present photopic abnormalities of the ERG in affected patients.

Methods. Electroretinogram was recorded in 15 affected patients with the Moniteur Ophtalmologique. Patients were divided between two groups according to the recording procedures achieved, using colored stimulations. In the first group, (11 patients), photopic stimulations were achieved before obscurity adaptation of the retina. During the second procedure (4 patients), recording were performed under scotopic illumination of the room before and after obscurity adaptation of the retina. Diagnosis of Leber hereditary optic neuropathy was assessed on familial history, clinical and electrophysiological data.

Results. In the first group, 2 patients exhibited normal ERG. But, the b-wave amplitude was reduced by means of red stimulations for 9 patients. Normal results were observed in three patients of the second group. Hyperample waves was obtained for the last patient.

Discussion. Electroretinographic studies are usually normal in Leber hereditary optic neuropathy. However, hyperample electroretinograms were described in the literature. This study objectivate unusual photopic ERG abnormalities. They can be due to a macular dysfunction without ophthalmoscopic manifestation.

Conclusion. It is possible to observe reduction of the photopic ERG in Leber hereditary optic neuropathy. It is not an argument against the suspected diagnosis. A macular abnormalities is the most probable explanation of tis ERG abnormalities.

Key-words : Electroretinogram; Kearns-Sayre syndrom; Leber hereditary optic neuropathy; Optic neuropathy.

INTRODUCTION

La maladie de Leber est une neuropathie optique dégénérative d'origine mitochondriale. En effet, plusieurs mutations localisées au niveau de l'ADN mito-

chondrial ont été retrouvées dans le cadre de cette affection, telles que celles des nucléotides 11778, 3460 ou 15257 (1-4). Toutes ces mutations affectent des gènes codant pour des co-facteurs de la chaîne respiratoire cellulaire. Elles concernent donc des gènes ubiquitaires, présents dans toutes les mitochondries de l'organisme. Néanmoins, cette neuropathie optique reste souvent isolée (5). En effet, seules de rares manifestations neurologiques ou cardiaques ont été rapportées chez des patients porteurs de cette affection. Au niveau ophtalmologique, il existe au stade aigu un gonflement papillaire et des anomalies vasculaires péripapillaires. L'évolution aboutit à une atrophie optique (6). Mais, la maladie de Leber ne s'associe habituellement à aucune anomalie rétinienne, contrairement à ce qui est observé au cours d'autres affections mitochondriales, si ce n'est une diminution des fibres optiques principalement dans la région interpapillo-maculaire.

Si cette pathologie dégénérative s'associe généralement à des altérations sévères des potentiels évoqués visuels, traduisant le dysfonctionnement du nerf optique, l'électrorétinogramme est habituellement considéré comme normal. Cependant, quelques anomalies, à type de tracés hyperamples, ont été rapportées dans la littérature (7, 8). Par contre, contrairement à ce qui est observé au cours d'autres neuropathies optiques, telles que les neuropathies toxiques, il n'a jamais été décrit de réduction de l'amplitude de l'onde b sous stimulation photopique.

Nous souhaitons rapporter ici les observations électrorétinographiques de 15 patients chez plus de la moitié desquels nous avons constaté l'existence de telles anomalies inhabituelles du système photopique.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Quinze patients porteurs d'une neuropathie optique de Leber et ayant bénéficié dans le service d'un bilan électrophysiologique comportant un électrorétinogramme ont été inclus dans cette étude rétrospective. Le diagnostic de la maladie de Leber a été porté sur des arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques. Nous avons pris en compte, outre l'existence d'antécédents familiaux, l'âge de survenue de cette neuropathie optique, son mode évolutif, l'acuité visuelle résiduelle, l'aspect ophtalmoscopique et les résultats des potentiels évoqués visuels. Chez aucun de ces patients, il n'a été observé l'existence d'anomalie du reflet maculaire, de la pigmentation du fond d'œil ou du calibre des vaisseaux rétiens. Par contre, l'existence de mutations caractéristiques de cette affection au niveau de l'ADN mitochondrial n'a pas été systématiquement recherchée. Chez un seul patient nous avons pu mettre en évidence une mutation 11778.

Ce groupe de patients est constitué de 14 hommes et 1 femme. Les âges extrêmes de survenue de la maladie étaient 6 ans et 33 ans. Mais, lors de la réalisation des bilans électrophysiologiques, l'âge des patients était compris entre 8 et 49 ans. En effet, ces examens n'ont pas tous été réalisés lors du diagnostic de la neuropathie. Le délai entre le début de l'affection et la réalisation du bilan électrophysiologique est compris entre 2 et 16 ans.

Les électrorétinogrammes pratiqués chez ces 15 patients ont été enregistrés à l'aide du Moniteur Ophtalmologique. Ils

ont été réalisés en utilisant des stimulations colorées de longueurs d'onde variables, présentées dans une coupole de type Ganzfeld. Il a été utilisé, pour tous nos patients des coques sclérales comme électrodes actives. Les électrodes de références étaient placées au niveau des lobes des oreilles. Deux techniques différentes de stimulation ont été suivies. Dans le premier groupe, l'examen avant adaptation à l'obscurité était effectué en ambiance photopique avec des stimulations blanches, rouges, bleues et orangées. L'enregistrement de l'électrorétinogramme a été réalisé en suivant cette technique chez 11 patients (10 hommes/1 femme). De plus, des électrorétinogrammes ont été répétés à plusieurs reprises, entre 2 et 6 mois, chez sept patients de ce premier groupe.

Par contre, dans le deuxième groupe (4 patients), l'enregistrement des réponses rétinienne avant adaptation à l'obscurité était réalisé en ambiance scotopique en utilisant des stimulations blanches, rouges et bleues.

Après une adaptation de la rétine à l'obscurité de 7 mn environ, des examens ont été pratiqués en ambiance scotopique pour les deux protocoles, quoiqu'en ne suivant pas le même ordre de présentation de stimulations colorées.

RÉSULTATS

Les limites normales retenues tant pour le temps de latence que pour l'amplitude des différentes ondes sont celles habituellement utilisées en pratique courante dans notre service.

Deux patients du premier groupe, chez lesquels un ERG photopique avait été enregistré avant adaptation à l'obscurité, présentaient des réponses électrorétinographiques dont la morphologie, les valeurs de temps de latence et d'amplitude étaient comprises dans les limites de la normale quelles que soient les conditions de stimulation. Pour les 9 autres patients inclus dans ce premier groupe, l'amplitude de l'onde b sous stimulation rouge était réduite voire effondrée (*fig. 1*). L'amplitude de l'onde était également altérée. De plus, quatre de ces neuf patients présentaient également une réduction modérée de l'amplitude de l'onde b sous stimulation blanche ou orangée. Par contre, chez tous ces patients, les temps de latence des ondes a et b étaient normaux.

Parmi les patients explorés selon la seconde procédure, trois avaient des examens électro-rétinographiques normaux, quelles que soient les conditions de stimulation. Le dernier patient présentait des anomalies de la réponse électrorétinographique avec un tracé de type hyperample, sous stimulation blanche et rouge (*fig. 2*).

Enfin, aucun de nos quinze patients n'a présenté d'anomalie de l'adaptation rétinienne à l'obscurité. En effet, la morphologie des réponses, les temps de latence des différentes ondes et leur amplitude étaient dans la limite de valeurs normales.

Le bilan électrophysiologique a été répété chez sept patients du premier groupe dont deux avaient présenté des tracés normaux lors du bilan initial. Les réponses recueillies sur les enregistrements ultérieurs avaient un aspect identique à celui de l'enregistrement initial (*fig. 3 et 4*). Lorsqu'elles existent, les anomalies électrorétinographiques sont stables dans le temps.

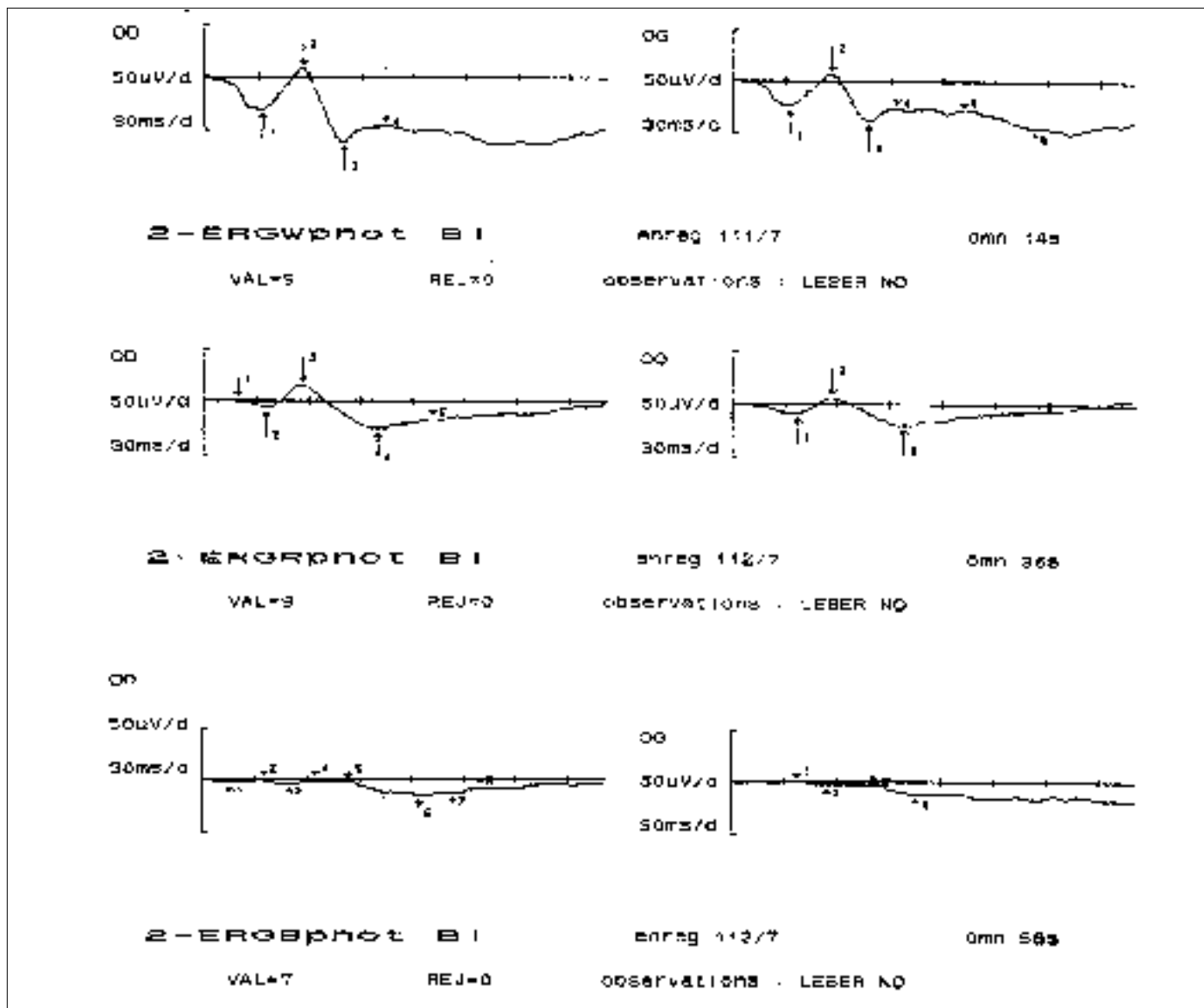


FIG.1. — Tracés d'électrorétinogramme enregistré en ambiance photopique (phot), avant adaptation à l'obscurité sous stimulation blanche (ERGW), rouge (ERGR) et bleue (ERGB). Les amplitudes des ondes b sous stimulations blanche et rouge sont diminuées.

DISCUSSION

Les anomalies de l'enregistrement électrorétinographique présentées dans ce travail sont donc de deux types : il peut s'agir soit de réponses hyperamples soit d'atteinte du système photopique. Par contre, cinq patients présentaient un ERG normal comme il est habituel lors de la neuropathie optique de Leber (9).

En effet, au cours de cette affection, l'atteinte du nerf optique prédomine sur le faisceau maculaire, comme en témoigne la présence constante d'un scotome central au champ visuel. Les potentiels évoqués visuels sont toujours très perturbés, avec des réponses de morphologie anormale, désynchronisées, polyphasiques et un

allongement du temps de latence (fig. 5) (9). Ces anomalies des potentiels évoqués visuels ne sont pas spécifiques et ne traduisent que le dysfonctionnement du nerf optique. Lorsque des stimulations par flashes colorés sont réalisées, ce sont les réponses obtenues sous stimulation par flashes rouges qui sont préférentiellement déstructurées, confirmant l'atteinte du faisceau central du nerf optique. L'électro-rétinogramme est habituellement normal au cours de la neuropathie optique de Leber, puisqu'il n'y a en principe aucun retentissement de cette affection sur la rétine en dehors d'une souffrance des cellules ganglionnaires. Or, ces cellules ganglionnaires ne participent pas à la genèse de l'ERG et leur dégénérescence est sans effet sur cet

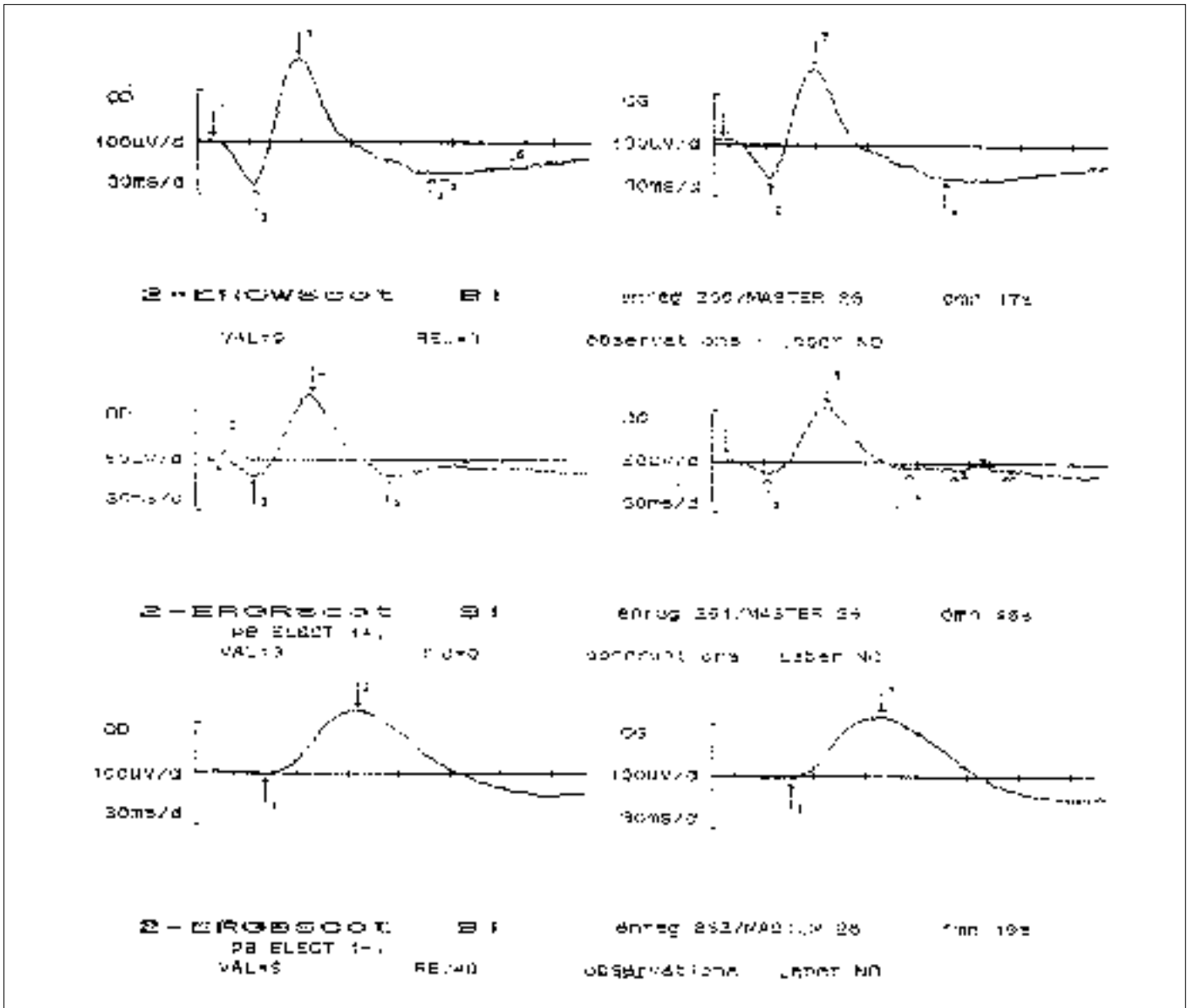


FIG. 2. — Tracés d'électrorétinogramme enregistré en ambiance scotopique (scot), avant adaptation à l'obscurité sous stimulation blanche (ERGW), rouge (ERGR) et bleue (ERGB). La réponse est hyperamplée sous stimulation rouge.

examen (8). Cependant, de nombreux auteurs font état de l'existence de tracés hyperamplés, comme nous l'avons noté chez un patient, avec une augmentation d'amplitude en particulier de l'onde b. Cette anomalie a déjà été rapportée par Hickenlively et Fishman (8, 9). Cette augmentation d'amplitude de l'onde b témoignerait d'un phénomène de levée d'inhibition au niveau des cellules rétinienne par suppression d'un rétro-contrôle du nerf optique. Néanmoins, cette explication n'a pas été confirmée, puisque aucune fibre rétrograde n'a pu être mise en évidence au niveau du nerf optique du singe ou de l'homme.

D'autre part, nous avons retrouvé des atteintes photopiques pures chez 9 patients sur 15 dans cette

série, avec des altérations des tracés prédominant sous stimulation rouge. Un tel aspect correspond à un dysfonctionnement de la neuro-rétine de la région maculaire et/ou des cônes. Un tel aspect électrophysiologique d'altération photopique est classiquement décrit au cours des neuropathies optiques toxiques ou iatrogènes. Mais pour de nombreux auteurs, sa présence doit amener à rediscuter le diagnostic de maladie de Leber. La fréquence avec laquelle cette anomalie a été retrouvée et son caractère constant sur plusieurs enregistrements successifs permettent d'éliminer un artefact. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer la présence de cette anomalies de l'ERG.

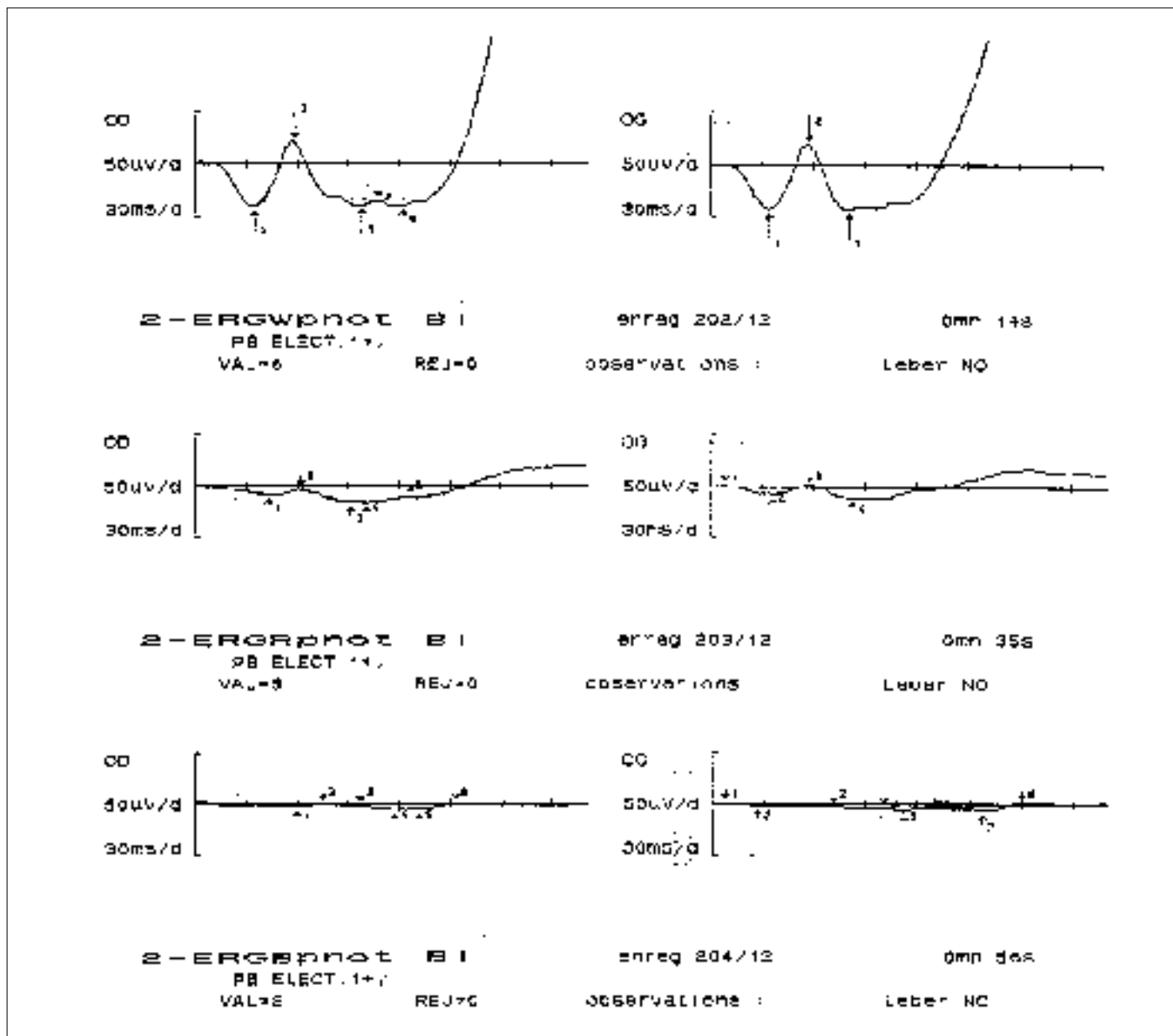


FIG. 3. — Tracés d'électrorétinogramme enregistré en ambiance photopique, avant adaptation à l'obscurité sous stimulation blanche, rouge et bleue. Il existe une nette diminution de l'amplitude de l'onde b sous stimulation rouge.

La neuropathie optique de Leber est une affection génétiquement déterminée qui se transmet selon les lois de l'hérédité mitochondriale. Néanmoins, les causes de sa prédominance masculine ne sont pas totalement élucidées. Plus de 10 mutations différentes du génome mitochondrial ont été retrouvées chez des patients porteurs de neuropathies optiques de Leber. Toutes ces mutations (telles que celles localisées au niveau des acides aminés 11778, 3460, 15257...) affectent des gènes de la chaîne respiratoire, dans toutes les cellules de l'organisme (1-4). Aussi, les manifestations de la neuropathie optique de Leber ne sont pas toujours

uniquement localisées au niveau du nerf optique. En effet, quelques anomalies myocardiques, de l'histologie des fibres musculaires ou surtout neurologiques ont été rapportées (4, 5). Cette diffusion des manifestations cliniques, quoique rares ne sont pas sans rappeler d'autres maladies mitochondriales, telles que le syndrome de Kearns-Sayre, l'« ophtalmoplégie plus » ou le MELAS. Dans ces trois syndromes, des formes particulières de rétinopathies pigmentaires peuvent être observées, avec un aspect poivre et sel de la pigmentation rétinienne en moyenne périphérie. Mais, le retentissement sur l'acuité visuelle de ces rétinopathies

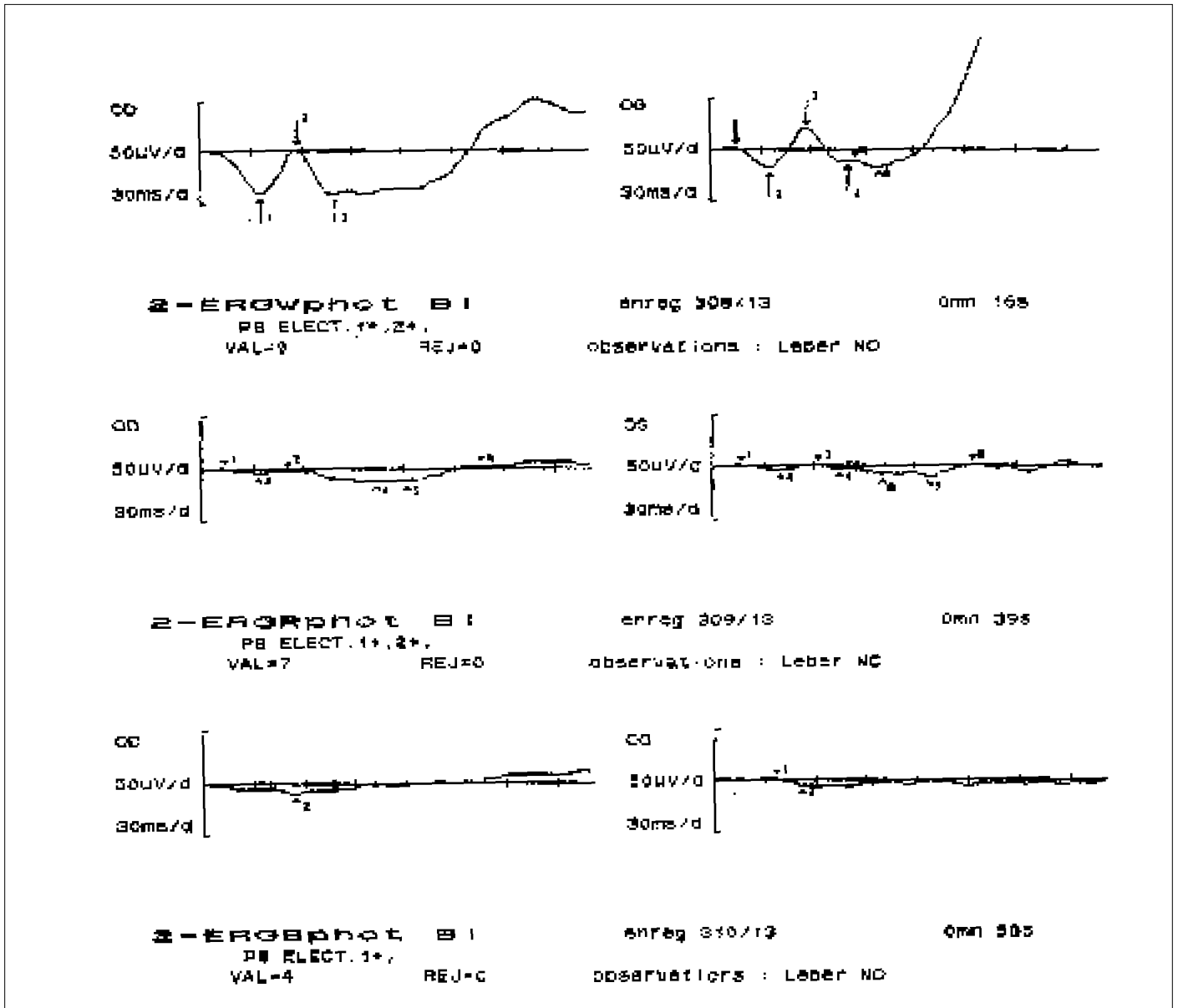


FIG. 4. — ERG recueilli dans les mêmes conditions d'enregistrement chez le même patient qu'à la figure n° 3, mais 2 mois plus tard. Il existe une stabilité des anomalies retrouvées sur le premier tracé.

pigmentaires est le plus souvent modéré et les atteintes électrophysiologiques sont le plus souvent absentes ou peu importantes (9). C'est la raison pour laquelle il semble justifié d'exclure l'hypothèse d'une anomalie du fonctionnement rétinien, d'origine mitochondriale, identique à ce qui est observé lors du syndrome de Kearns-Sayre.

La seconde hypothèse qui peut être avancée pour expliquer les anomalies électrorétinographiques observées est l'existence éventuelle de lésions maculaires. La sémiologie classique de la neuropathie optique de Leber mérite d'être rappelée. Il s'agit d'une maladie dont l'âge de début est extrêmement variable, compris

entre 8 et 60 ans. L'acuité visuelle des patients chute rapidement avec un léger décalage dans le temps entre les deux yeux et reste le plus souvent effondrée. Néanmoins, des récupérations modérées peuvent être observées, elles dépassent rarement 1 à 2/10, mais sont parfois plus marquées (jusqu'à 6/10) (1).

Au stade aigu, l'aspect ophtalmoscopique de cette neuropathie est caractéristique, avec saillies papillaires et anomalies vasculaires péri-papillaires, à type de télangiectasies. Il est également rapporté la présence d'un œdème des fibres optiques péri-papillaires et du faisceau interpapillo-maculaire. L'évolution aboutit à la constitution d'une atrophie optique et d'une atrophie de

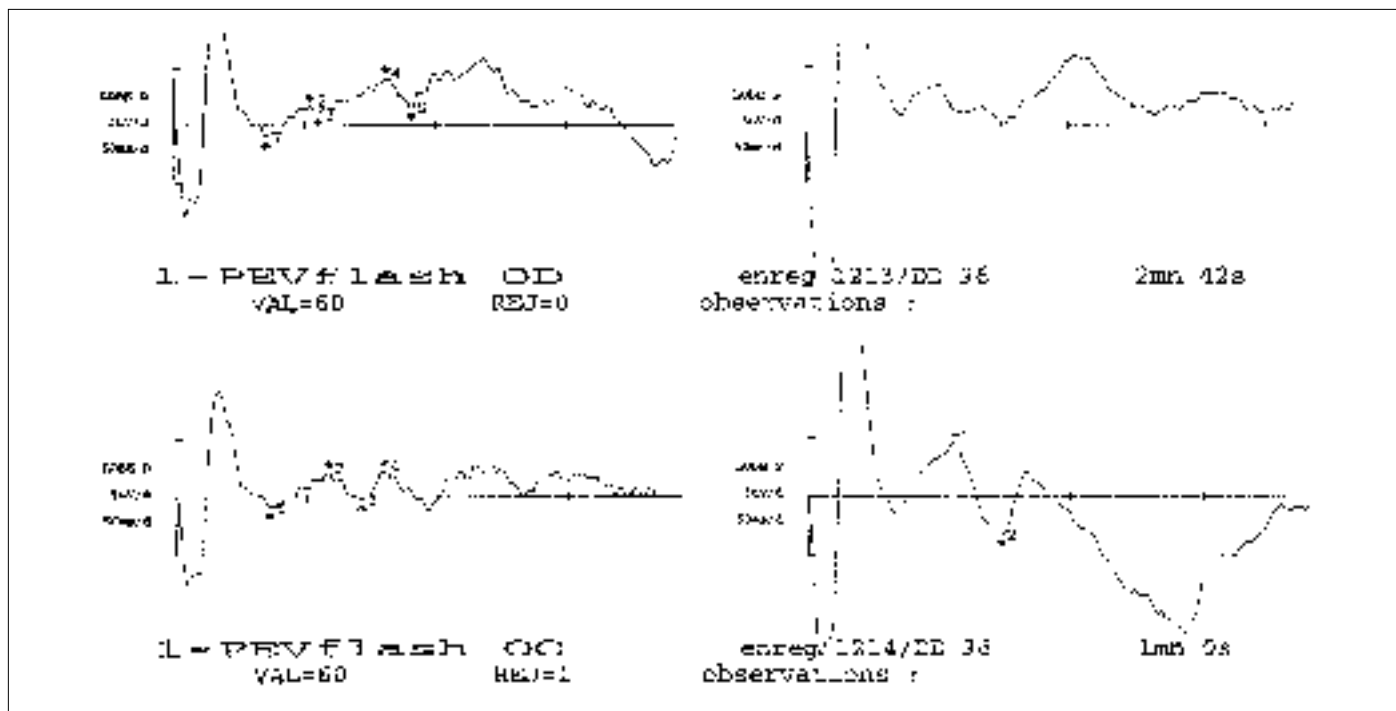


FIG.5. — PEV par flashes très altérés chez un patient porteur d'une neuropathie optique de Leber.

la couche des fibres optiques (5, 6). Par contre, il n'est généralement pas retrouvé de modification de la pigmentation rétinienne ni du reflet maculaire.

L'aspect ophtalmoscopique de nos patients correspond bien à celui décrit dans les neuropathies optiques de Leber, et est très différent de celui rencontré au cours des maculopathies. Cette normalité ophtalmoscopique du fond d'œil permet donc d'écartier l'existence d'affections maculaires. Des anomalies de la microcirculation rétinienne ont également été rapportées. Mais les atteintes vasculaires rétiniennes chroniques n'ont pas la symptomatologie électrorétinographique de nos observations, hormis lorsqu'elles aboutissent à une dégénérescence des photorécepteurs et des cellules de la neuro-rétine.

Il faut cependant noter qu'Heher a évoqué l'existence de maculopathies mimant une maladie de Stargardt chez des patients porteurs de la mutation 15257 (10). Bien sûr aucun de nos patients n'avait d'anomalie ophtalmoscopique. Mais, il n'est donc pas exclu que différents degrés d'atteintes maculaires puissent être retrouvés selon les génotypes, par dysfonction de la chaîne respiratoire dans les cellules de la neuro-rétine.

Enfin, il n'est pas possible d'éliminer, chez ces patients vus à distance de l'installation de la neuropathie, l'existence d'un retentissement de l'altération du nerf optique, par le biais de différents mécanismes, comme l'altération du transport axonal. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que l'atteinte de la maladie de Leber porte essentiellement sur le faisceau maculaire.

CONCLUSION

Si l'ERG est souvent considéré comme normal, il est néanmoins possible de retrouver différentes formes d'anomalies de l'électrogenèse rétinienne lors de l'atrophie optique de Leber : tracés hyperamplés, mais également réduction d'amplitude de l'onde b. Cette atteinte électrophysiologique de la région maculaire, sans traduction ophtalmoscopique, ne va pas à l'encontre du diagnostic. Son mécanisme reste incertain, mais l'hypothèse d'un retentissement de la mutation de l'ADN mitochondrial sur les cellules de la neuro-rétine n'est pas exclue. C'est dire l'importance que peut avoir une recherche de ces mutations devant une telle affection.

Références

1. NEWMAN NJ, LOTT MT, WALLACE DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol* 1991; 111 : 750-62.
2. JOHNS DR, SMITH KH, MILLER NR. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 3460 mutation. *Arch Ophthalmol* 1992; 110 : 1577-81.
3. NIKOSKELAINEN EK, HUOPONEN K, JUVONEN V, LAMMINEN T, NUMMELIN K, SAVONTAUS ML. Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmol* 1996; 103 : 504-14.
4. JOHNS DR, SMITH KH, SAVINO PJ, MILLER NR. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 15257 mutation. *Ophthalmol* 1993; 100: 981-6.
5. HAMARD H, CHEVALERAUD J, RONDOT P. *Neuropathies optiques*. Paris, Masson 1986: 424 p.

6. NIKOSKELAINEN E, HOYT WF, NUMMELIN K. Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy. II. Fundus findings in the affected family members. Arch Ophthalmol 1983; 101: 1059-68.
7. FISHMANN GA, SOKOL S. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway. San Francisco. American Academy of Ophthalmology 1990 : 163 p.
8. BERNINGER TA. Leber's hereditary optic neuropathy. In : Heckenlively JR, Arden GB, eds. Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. St Louis, Mosby 1991 : 763-5.
9. ORSSAUD C, DUFIER JL. Le syndrome de Kearns-Sayre. Bull Soc Ophthalmol Fr 1995; XCV : 323-5.
10. HEHER KL, JOHNS DR. A maculopathy associated with 15227 mitochondrial DNA mutation. Arch Ophthalmol 1993; 111 : 1495-8.