

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Atrophie Optique Dominante *OPA1*

Argumentaire

Juillet 2021

**Centre de Référence de Neurogénétique  
Centre de Référence pour les maladies mitochondriales de  
l'enfant à 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



Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence de Neurogénétique et le Centre de Référence pour les maladies mitochondriales de l'enfant à l'adulte (CARAMMEL).

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Atrophie Optique Dominante *OPA1*.

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Préambule .....</b>	<b>5</b>
<b>Argumentaire .....</b>	<b>5</b>
1.1 Recommandations et conférences de consensus (bonnes pratiques)	6
1.2 Revu systématique de la littérature et des méta-analyses	7
1.3 Etudes cliniques	16
<b>Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles .....</b>	<b>43</b>
<b>Annexe 2. Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire .....</b>	<b>44</b>
<b>Annexe 3. Liste des participants .....</b>	<b>45</b>
<b>Annexe 4. Contacts et informations utiles .....</b>	<b>47</b>
<b>Références Bibliographiques.....</b>	<b>49</b>

## Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADNc	ADN complémentaire
ADNmt	Acide DésoxyriboNucléique mitochondriale
AOD	Atrophie Optique Dominante
AOD+	Atrophie Optique Dominante « plus »
ARNm	ARN messenger
ATP	Adénosine-Triphosphate
AV	Acuité Visuelle
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CGR	Cellules Ganglionnaires de la Rétine
COX	Cytochrome c Oxydase
CV	Champ Visuel
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
EEG	Electroencéphalogramme
GM	Gray Matter
GPAO	Glaucome Primitif à Angle Ouvert
GTP	Guanosine-5'-Triphosphate
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LOVD	Leiden Open Variation Database
MFN2	Mitofusine 2
MGM1	Mitochondrial Genome Maintenance 1
OCT	Optical Coherence Tomographie
OPA1	Optic Atrophy 1
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
OXPPOS	Oxydation – Phosphorylation
PEO	Ophtalmoplégie Externe Progressive
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
POAG	Primary Open-Angle Glaucoma
pRNFL	Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROS	Reactive Oxygen Species
WFS1	Wolfram Syndrome 1
WM	White Matter

## Préambule

Le PNDS sur l'Atrophie Optique Dominante 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](http://www.has-sante.fr)).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Argumentaire

Le PNDS sur l'Atrophie Optique Dominante 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](http://www.has-sante.fr)).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## **1.1 Recommandations et conférences de consensus (bonnes pratiques)**

Il n'existe aucune recommandation et conférences de consensus de prise en charge des patients atteints d'Atrophie Optique Dominante *OPA1*.

## 1.2 Revu systématique de la littérature et des méta-analyses

Tableau 2 : Revue systématique de la littérature et des méta-analyses						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Lee J et al., 2016, Molecular Medicine Report, Corea	Mise à jour sur les connaissances actuelles, les aspects cliniques	oui	NA	Revue de 8 cas cliniques	Non	Le début des symptômes est entre l'âge de 12 et 42 ans. Une neuropathie périphérique, une ataxie ou une atrophie cérébelleuse peuvent être associés à l'atrophie optique. Les mutations OPA1 doivent être prises en compte lors du dépistage des patients atteints d'atrophie optique récessive, en particulier ceux atteints de neuropathie périphérique, et de cataractes.
Ham M et al., 2019, Mitochondrion, USA	une revue systématique de la littérature OPA1 publiée sur les corrélations phénotype /génotype	oui	Tout document publié sur des individus ou des familles en anglais et pouvant être consultés ont été examinés.	408 personnes présentant des mutations OPA1 confirmées, dont 120 ont signalé des manifestations extra-oculaires (ADOA «plus») à travers leurs descriptions des symptômes visuels et multisystémiques.	Etudes sur de individus et des familles avaient confirmé des mutations OPA1	Variation significative de la fréquence des exons spécifiques impliqués entre les patients AOD classic et AOD 'plus'. 30% des AOD peuvent avoir des pathologies associées telles qu'une neuropathie, une ataxie, une hypopécusie, une myopathie.
Yu-Wai-Man et al, 2016, Acta Neuro-pathol, UK	Revue sur les neuropathies optiques héréditaires, clinique et physiopathologique	Oui	Revue de la littérature disponible	Non	Non	Comparaison des présentations cliniques des différentes formes de neuropathies optiques, revue sur les connaissances physiopathologiques. Conclusion : toutes les neuropathies optiques héréditaires ont pour origine un dysfonctionnement mitochondrial

Tableau 2 : Revue systématique de la littérature et des méta-analyses						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Chao de la Barca et al., 2015, Neurobiol Dis, France	Revue de la littérature sur l'AOD/OPA1	Oui	Revue de la littérature disponible	Non	Non	Description des formes cliniques associées à des variants pathogènes d'OPA1. Modes de transmission. Relations génotype/phénotype
Ferré et al., 2014, Humain Mutation, France	Base de données internationale répertoriant les variants d'OPA1	Oui	NA	Mise en place, gestion et curation de la base de données	Oui	302 variants dont 241 pathogènes. Répartition des variants sur le gène. Description des types de variants pathogènes. Statistiques
Lenaers et al., 2009, Int J Biochem Cell Biol, France	Revue bibliographique sur les mécanismes physiopathologiques de l'AOD/OPA1	Non	NA	Non	Non	Respiration mitochondriale, dynamique mitochondriale, apoptose et sensibilité des cellules ganglionnaires de la rétine à l'altération de ces mécanismes
Scherer et al., 2010, Rev Neurol, France	Revue bibliographique sur les neuropathies optiques héréditaires,	Oui	NA	Non	Non	Les deux neuropathies optiques habituellement (Kjer et Leber) isolées sont parfois associées à des symptômes extraoculaires, notamment neurologiques, justifiant ainsi une évaluation neurologique systématique et une imagerie cérébrale.

Tableau 2 : Revue systématique de la littérature et des méta-analyses						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Le Roux et al., 2019, Orphanet Journal of Rare Diseases, France	base de données dédiée à OPA1 ( <a href="https://www.lovd.nl/OPA1">https://www.lovd.nl/OPA1</a> )	Non	NA	Mise à jour de la base de données OPA1 sur Open-source Variation Database (LOVD) partagée de Leiden créée en 2005	Non	L'évolution de la base de données OPA1 vers la LOVD, devrait garantir son interopérabilité avec d'autres bases de données et s'avérer utile pour les diagnostics moléculaires basés sur le séquençage de panel de gènes, les statistiques de mutation à grande échelle et les corrélations génotype-phénotype
Amati-Bonneau, 2009, France	Mise à jour sur les connaissances actuelles, les aspects cliniques et physiopathologiques	Non	Non	NA	NA	L'atrophie optique dominante présente un spectre clinique large pouvant inclure d'autres manifestations neurologiques (surdité, symptômes neurologiques et musculaire), similaires aux pathologies mitochondriales
Lenaers, 2012, France	Mise à jour des connaissances actuelles épidémiologiques, cliniques, génétiques et thérapeutiques	Non	Non	NA	NA	L'AOD est une pathologie neuro-ophtalmologique caractérisée par une neuropathie optique bilatérale dont la sévérité est variable. Environ 20% des patients présentent des manifestations extra-ophtalmologiques. Deux gènes (OPA1, 75% des patients, et OPA3, 1%) et 3 loci (OPA4, OPA5, OPA8) sont connus et responsables de l'atrophie optique dominante. La baisse visuelle débute actuellement pendant l'enfance, avec au fond d'oeil une atrophie optique, et progresse très lentement au cours de la puberté et l'âge adulte. A l'heure actuelle il n'y a pas de traitement préventif ou curatif.

Tableau 2 : Revue systématique de la littérature et des méta-analyses						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bonneau, 2014, France	Description clinique et génétique du syndrome de Behr à partir de 4 cas cliniques.	Non	NA	Revue de 4 cas cliniques	NA	Le syndrome de Behr est caractérisé par une atrophie optique précocement associée à une dégénérescence spinocérébelleuse et un retard du développement et peut être lié à différents modes de transmission.
Corajevic, 2018, Danemark	Description tomographique des fibres optiques et cellules ganglionnaires de patients avec AOD.	Oui	NA	41 patients	Épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires, des fibres optiques péri-fovéolaires et péripapillaires et de la couche plexiforme interne	Dans l'atrophie optique dominante, il existe un amincissement prédominant en nasal de la couche des cellules ganglionnaires et en temporal des fibres nerveuses rétiniennes péri-papillaires, constituant un marqueur OCT de la maladie.

Tableau 2 : Revue systématique de la littérature et des méta-analyses						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Rönnbäck, 2013, Danemark	Description tomographique des fibres optiques et cellules ganglionnaires de patients avec AOD.	Oui	NA	49 patients et 51 contrôles	Epaisseur de la couche plexiforme interne et des fibres nerveuses rétiniennes péri-fovéolaires.	L'OCT est un examen sensible pour le diagnostic d'AOD, il est altéré précocement dans l'enfance ou dans la période périnatale.
Leruez, 2013, France	Description clinique et génétique de patients avec atrophie optique dominante et surdité partir de 21 cas et revue de la littérature.	Non	NA	21 patients	NA	L'association atrophie optique dominante et surdité n'est pas liée uniquement à la mutation p.Arg445His. La surdité semble liée à une neuropathie auditive, peut précéder l'atteinte ophtalmologique et peut être au premier plan.

Tableau 2 : Revue systématique de la littérature et des méta-analyses						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Liskova, 2013, République Tchèque	Description clinique d'une famille avec mutation OPA1 et atteinte multisystémique	Non	NA	7 patients	NA	Sept patients d'une même famille avec atrophie optique dominante ont été décrits avec une atteinte multisystémique sévère, avec notamment une atteinte neurologique étendue et une atteinte cardiaque (tachycardie)
Delettre-Cribaillet, 2015, France	Mise à jour des connaissances actuelles épidémiologiques, cliniques, génétiques et thérapeutiques	Non	Non	Non	Non	L'AOD est caractérisée par une neuropathie optique bilatérale et symétrique avec une acuité visuelle pouvant être normale ou au contraire effondrée (cécité). Elle peut s'accompagner de signes extra-ophtalmologiques et notamment une surdité. A l'heure actuelle il n'y a pas de traitement spécifique mais une rééducation basse vision doit être proposée.

Tableau 2 : Revue systématique de la littérature et des méta-analyses						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Fuhrmann, 2010, Allemagne.	Réévaluation clinique et génétique d'une publication originale de 1954.	Non	Non	Non	Non	57 membres une famille de 216 (8 générations) présentaient une atrophie optique dominante (ou décrit comme tel). Une analyse génétique a pu être réalisée pour 22 cas et 31 membres non affectés. Deux patients ont pu avoir une évaluation clinique 50 ans après la première, révélant une détérioration progressive de leur vision.
Rouzier C et al. (2012) France	Présentation clinique du phénotype «plus» d'atrophie optique autosomique dominante liée aux mutations OPA1 mais également associée à une nouvelle mutation faux-sens MFN2	Etude Familiale Niveau de preuve : C	Grande famille avec une atrophie optique débutant dans la petite enfance, associée à une neuropathie axonale et une myopathie mitochondriale dans la vie adulte.	Analyse moléculaire	Description clinique	MFN2 est un nouveau gène associé au syndrome de «rupture de l'ADN mitochondrial». Les fibroblastes porteurs de la mutation MFN2 présentent un déficit de la chaîne respiratoire, une fragmentation du réseau mitochondrial et une réduction significative de l'expression de la protéine MFN2. Il est montré pour la première fois qu'une fusion mitochondriale altérée est responsable d'une déficience pour réparer les dommages à l'ADN mitochondrial induits par le stress.

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, Chausseot 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.

### 1.3 Etudes cliniques

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Zerem A et al., 2019, Metab Brain Dis, Israel	Décrire le tableau clinique d'une patiente OPA1 bi-allélique	Etude de cas, Niveau de preuve : C	1 fille avec mutation bi-allélique OPA1+ âgée de 12 ans	Description clinique	Examen clinique et génétique	Cette patiente présente une atteinte encéphalique, des tremblements, une ataxie, des troubles cognitifs. Elle a fait un AVC métabolique à l'âge de 12 ans. La sévérité de l'atteinte neurologique pourrait s'expliquer par le fait d'avoir une mutation bi-allélique.
Ortega-Suero G et al., 2018, Movements disorders, Espagne	Décrire le tableau clinique d'une patiente OPA1	Etude de cas, Niveau de preuve : C	1 femme avec mutation OPA1	Description clinique	Examen clinique et génétique	Cette patiente présente une dystonie cervicale
Lynch D et al., 2017, Neurol Genet, UK	Etudier les caractéristiques cliniques et génétiques d'une famille atteinte d'OPA1 associée à un syndrome parkinsonien	Etude familiale, Niveau de preuve : C	3 membres d'une même famille : 2 femmes atteintes d'atrophie optique OPA1 et de la maladie de Parkinson (mère et fille), 1 femme atteinte d'atrophie optique OPA1 (fille)	Description clinique	Examen clinique, biopsie de peau, génétique	Une forme de maladie de Parkinson syndromique avec démence, neuropathie et surdité était associée à des mutations OPA1.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Nasca A et al., 2017, Orphanet Journal of Rare Diseases, Italie	Etudier les caractéristiques cliniques et génétiques d'un membre de 3 familles différentes atteint d'OPA1 (mutation bi-allélique)	Etude familiale, Niveau de preuve : C	3 membres de famille différentes : 1 homme avec mutation, 2 femmes avec une mutation de novo hétérozygote OPA1	Description clinique	Analyse moléculaire, analyse des fibroblastes, électrophysiologie, examen clinique (OCT, IRM, EEG)	Les mutations bi-alléliques OPA1 peuvent conduire à des troubles mitochondriaux récessifs multisystèmes complexes et sévères, où l'atrophie optique ne serait la caractéristique principale.
Biamino E et al., 2016, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, Italie	Etudier les variabilités phénotypiques chez une famille australienne	Etude familiale, Niveau de preuve : C	6 femmes et 2 hommes	Description clinique	Evaluation clinique et génétique	L'âge de début des symptômes est de 50 ans pour les atrophies optiques. L'âge de début des patients OPA1 + est moins élevé et peut être associé

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Santarelli R et al., 2015, Brain, Italie	Evaluer l'intérêt d'un implant cochléaire pour les patients atteints de neuropathie auditive liée à OPA1	Niveau de preuve : B	2 groupes de sujets OPA1, l'un comprenant 11 patients (sept hommes; tranche d'âge 13–79 ans) porteurs de mutations OPA1 induisant une haploinsuffisance, l'autre, 10 sujets (trois hommes; tranche d'âge 5–58 ans) porteurs de mutations faux-sens OPA1.	Description clinique	Evaluation audiométrique, évaluation de la perception du ton et de la parole purs, électrocochléographie transtympanique	La déficience auditive sous-jacente chez les patients porteurs de mutations faux-sens OPA1 est une synchronisation désordonnée de l'activité des fibres nerveuses auditives résultant de la dégénérescence neurale affectant les dendrites terminales. L'implantation cochléaire améliore la perception de la parole et l'activation synchrone des voies auditives en contournant le site de la lésion.
Roubertie A et al., 2015, Journal of Neurological Sciences	Cette étude décrit les caractéristiques cliniques et neuroradiologiques	Niveau de preuve : C	Vingt-deux patients de 17 familles OPA1, dont 6 patients présentés une surdité	Description clinique	IRM, imagerie spectroscopique, évaluation clinique	Les anomalies d'imagerie cérébrale sont fréquentes chez les patients OPA1, même chez ceux avec un examen neurologique normal.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Barboni P et al., 2013, Brain, Italie	Traitement par l'idébénone chez les patients atteints d'atrophie optique dominante mutante OPA1	Essai clinique à faible puissance Niveau de preuve : B	7 patients OPA1 : 4 femmes et 3 hommes	Examen clinique : Acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs	Les patients ont été traités par Idébénone et suivis pendant au moins 1 an.	Les résultats montrent une certaine amélioration de la fonction visuelle chez les patients présentant une atrophie optique dominante après un traitement à l'idébénone.
Rocca M et al., 2015, J Neurol, Italie	Etudier la présence d'altérations de la matière grise cérébrale (GM) et de la substance blanche (WM) chez les patients atteints d'atrophie optique dominante (DOA) avec une mutation OPA1	Etude comparative	2 groupes : un premier groupe composé de 19 patients OPA1 dont 16 avec une baisse d'acuité visuelle et 4 avec une atteinte auditive ; le second groupe est composé de 20 témoins	Description clinique	Evaluation clinique, évaluations des potentiels évoqués auditifs neurologiques, IRM	Il existe une atteinte de la substance blanche du cervelet, du tronc cérébral, du thalamus, des lobes fronto-occipital-temporaux, y compris le cingulum, le corpus callosum, tractus cortico-spinal et rayonnement optique bilatéralement. En revanche, il n'y a pas de corrélation avec l'atteinte clinique.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Bocca et al., 2018, Invest Ophthalmol Vis Sci, France	Recherche de biomarqueurs métaboliques par métabolomique dans le plasma de patients OPA1	Utilisation d'une technique de métabolomique par spectrométrie de masse validée. Traitement des données par approches statistiques uni- et multivariées et machine learning	Plasma de 25 patients OPA1 et 20 témoins sains. Les patients présentaient différents phénotypes, de l'état asymptomatique à des formes sévères	Comparaison des concentrations de 500 métabolites dans le plasma de patients porteur d'une mutation hétérozygote d'OPA1 et de témoins sains	Variations significatives de métabolites chez les patients OPA1 par rapport aux contrôles	Identification d'une vingtaine de métabolites significatifs témoignant d'une altération du métabolisme des purines, de l'aspartate et du glutamate ainsi que d'un déficit relatif en nicotinamide (vitamine B3 dont le rôle neuroprotecteur pour les CGR est connu).
Kane et al., 2017, J Cell Mol Med, France	Recherche de mécanisme biologique différenciant les formes AOD isolées des formes AOD+ multi-systémiques	Exploration de l'autophagie et de la mitophagie par des techniques biochimiques et d'imagerie cellulaire.	Fibroblastes de 7 patients.	Morphologie mitochondriale, biomarqueurs de la mitophagie/autophagie, microscopie électronique, respiration cellulaire, quantification de l'ADN mitochondrial	Variations significatives des biomarqueurs en fonction du type de mutations (à effet dominant négatif ou conduisant à une haploinsuffisance)	Les mutations d'OPA1 impactent le flux auto/mitophagique et le renouvellement (control de qualité) des mitochondries. Altération différente selon le type de mutation.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Zhang et al., 2017, Sci Rep, Chine	Description d'un nouveau variant pathogène: c.1198C>G.	Cas clinique avec études fonctionnelles de pathogénicité du variant.	Lignées de lymphoblastes de membres de la famille OPA1 et de contrôles.	Morphologie mitochondriale, quantification ADNmt, respiration mitochondriale, production d'ATP, production de ROS, susceptibilité à l'apoptose.	Morphologie mitochondriale	Atteinte de la respiration mitochondriale, du métabolisme de l'ADN mitochondrial, déficit de production d'ATP, augmentation des ROS, susceptibilité accrue à l'apoptose. Conclusion: démonstration de la pathogénicité du variant.
Bolognini et al., BMC Med Genet 2017, Suisse	Description de deux nouveaux variants intro-zygotes dans 2 familles: c.[611-37_611-38insACTGGA GAATGTAAAG GGCTTT;611-6_611-16delCATATTATCT] et c.2012+4_2012+7delAGTA	Démonstration du splicing sur l'ARNm	Deux familles AOD.	Analyse du cDNA.	Altération de l'épissage.	Démonstration de la pathogénicité des variants altérant l'épissage et la stabilité de l'ARNm.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Millet et al., Ann Clin Transl Neurol, 2016, France	Recherche d'un état prooxydant dans les fibroblastes de patients OPA1	Biomarqueurs du stress oxydant. Recherche d'une altération significative	Fibroblastes de 8 patients AOD/OPA1 et 5 contrôles sains	Biomarqueurs du stress oxydant	Variations significatives	Démonstration expérimentale d'un effet pro-oxydant de la perte d'OPA1 et de la baisse des défences anti-oxydantes dans les fibroblastes des patients
Namba et al., Otol Neurotol 2016, Japon	Etudes fonctionnelles sur deux variants hétérozygotes identifiés chez des patients avec atrophie optique et neuropathie auditive. p.T414P (c.1240A>C) and p.T540P (c.1618A> C)	Modélisation bioinformatique: capacité de dimérisation d'OPA1 et activité GTPase	Données moléculaires de 2 patients	Modélisation bio-informatique	Prédiction	Prédiction de l'altération de la capacité à dimériser d'OPA1 muté et de l'altération du domaine GTPase d'OPA1. Arguments de pathogénicité de ces variants sans démonstration expérimentale

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lida et al., Ophthalmic Genet, 2016, Japon	Description d'un variant hétérozygote chez un patient: c.985G>T in exon 10	Bioinformatique	3 patients AOD apprennés	Modélisation bio-informatique	Prédiction de l'altération de l'épissage	Prédiction de pathogénicité du variant
Jin et al., Genet Mol Res, 2015, Chine	Description d'un variant OPA1 (déletion des exons 1-9)	Recherche de variants OPA1 dans une population d'AOD.	Une famille.	Identification de variant.	Identification de variants.	Description d'un nouveau variant probablement pathogène (grande délétion).
Kao et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, Taiwan	Description de 4 nouveaux variants.	Tests fonctionnels de pathogénicité.	4 patients AOD.	Tests fonctionnels.	Variations significatives.	Démonstration de la pathogénicité de ces variants.
Fülöp et al., Cell Calcium, 2015, Japon	Pathogénicité d'un variant d'épissage: c. 984+1G>A dans l'intron 9	Tests fonctionnels de pathogénicité.	Une famille AOD + surdité.	Tests fonctionnels flux calciques.	Variations significatives.	Démonstration d'une altération des flux calcique proportionnelle à la sévérité de l'atteinte auditive.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Chen et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, Chine	Criblage génétique d'une cohorte de 520 patients avec AOD	Séquençage	520 patients AOD	Séquençage OPA1	Identification de variants pathogènes	Description de 46 variants dont 23 nouveaux variants. Pas d'études fonctionnelles
Bonifert et al., Brain, 2014, Allemagne et Italie	Description d'un variant d'épissage profond et d'un variant modifier (p.I382M)	Séquençage et tests fonctionnels	Criblage de 360 patients AOD	Séquençage et tests fonctionnels	Identification de variants pathogènes	Identification d'un variant intronique profond a 364 du 3' de l'exon 4b. Identification du variant p.I382M
Yu-Xai-Man et al., Erratum in: Ophthalmology, 2013, UK	Etude de prévalence	Etude exhaustive des patients diagnostiqués dans le nord de l'Angleterre	Toute la population du nord de l'Angleterre	Calculs statistiques	Calcul de prévalence	Estimation de prévalence de patients AOD/OPA1 de 1/25 000. Une des très rares études de prévalence couvrant de manière exhaustive une population de plusieurs millions d'habitants
Chen et al., Mol Vis, 2013, Chine	Criblage de 193 patients AOD	Détection d'un variant hétérozygote	193 patients AOD	Séquençage	Identification d'un variant hétérozygote.	Description de 11 variant dont 8 nouveaux. Pas de tests fonctionnels

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Sitarz et al., Neurology, 2012, UK, Allemagne, Danemark	Recherche d'une variation du taux d'ADN mitochondrial dans le sang des patients OPA1	Quantification de l'ADN mitochondrial dans les leucocytes	140 patients AOD/OPA1 issus de 3 cohortes de 3 pays	Quantification ADNmt	Variation significative	Augmentation significative du taux d'ADNmt dans les leucocytes des patients. Probable reflet d'un mécanisme visant à compenser le déficit mitochondrial
Guo et al., PLoS One, 2012, Chine	Recherche d'association entre glaucome a pression normale et polymorphisme d'OPA1	Etude d'association.	713 cas et 964 controles.	Etude d'association.	Variants significativement associés au glaucome a pression normale.	2 variants significativement associés au glaucome à pression normale.
Agier et al., Biochim Biophys Acta, 2012, France.	Recherche physiopathologique sur fibroblastes de patients	Biochimie, imagerie cellulaire, OXPHOS	4 fibroblastes de patients hétérozygotes	Biochimie, imagerie cellulaire, OXPHOS	Recherche de biomarqueurs significatifs	Défaut de structure des mitochondries, déficit de fusion des mitochondries, déficit du complexe IV de la chaîne respiratoire, susceptibilité accrue à l'apoptose

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Gallus et al., Clin Genet, 2012, Italie	Etude de prévalence	Criblage de population	Etude de 9 familles sur 123 000 habitant dans la province de Siracuze en Sicile	Séquençage des cas d'AOD	Calcul de prévalence	Prévalence calculée a 1/1200, comparée à 1/12 000 au Danemark (effet fondateur d'une mutation) et 1/50 000 dans la population générale. Avec 3 variants pathogènes chez 48 patients (9 familles). Explication proposée: Institutions qui accueillaient les déficients visuels
Van Bergen et al., PLoS One, 2011, Australie.	Mesure de l'activité OXPHOS dans les lymphoblastes de patients AOD/OPA1.	Activité OXPHOS et production d'ATP.	15 patients.	Activité OXPHOS et production d'ATP.	Recherche de paramètres significatifs entre les sujets avec perte sévère de l'acuité visuelle comparée et les sujets avec acuité visuelle préservée.	Production d'ATP significativement plus altérée chez les patients les plus sévèrement atteints. Et augmentation compensatrice de l'activité OXPHOS chez les patients avec acuité visuelle préservée.
Bosley et al., Mol Vis, 2011, Arabie Saoudite et USA	Etude de la quantité d'ARNm OPA1 dans les leucocytes des patients GPAO vs témoins	Quantification de l'ARNm OPA1 dans les leucocytes.	43 patients GPAO et 27 contrôles.	Quantification de l'ARNm OPA1 dans les leucocytes.	Recherche de significativité.	Taux significativement plus bas de l'ARNm OPA1 chez les patients GPAO/ aux contrôles.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Yu-Wai-Manet al., Eye (Lond), 2011, UK et USA	Criblage OPA1 sur 188 probants atteints d'AOD.	Séquençage OPA1	188 probants avec AOD	Recherche de variants d'OPA1	Identifications de variants pathogènes	21 variants identifiés dont six de nouveaux.
Lodi et al., Arch Neurol, 2011, Italie.	Etude de la production d'ATP dans le muscle squelettique des patients	RMN in vivo	18 patients AOD/OPA1 et 14 contrôles	RMN in vivo	Recherche de significativité	Production d'ATP significativement diminuée chez les patients OPA1 / aux contrôles
Yu-Wai-Man et al., Ophthalmology, 2010, UK	Etude du taux d'ADNmt chez les patients AOD/OPA1	Quantification de l'ADNmt dans les biopsies musculaires	14 patients	Quantification de l'ADNmt dans le muscle des patients	Recherche de significativité	Augmentation significative du taux d'ADNmt patients vs contrôles. Mécanisme compensatoire probable
Gallus et al., Clin Genet, 2010, Italie	Description de variant original	Séquençage OPA1	Une famille AOD	Séquençage OPA1	Description d'un nouveau variant hétérozygote	Insertion d'une séquence Alu dans l'intron 7 entraînant l'exclusion de l'exon 8
Guillet et al., Mitochondrion, 2010, France	Cas clinique	Tests fonctionnels mitochondriaux	Un cas	Description d'une induction de l'AOD après la prise d'éthambutol. Exploration fonctionnelle sur fibroblastes	Recherche de significativité sur les tests biologiques	Description d'un patient de 62 ans ayant déclenché une atrophie optique brutale 3 mois après la prise d'éthambutol en 1974. Démonstration d'un effet découplant sur les mitochondries de l'éthambutol, entraînant des vacuoles cellulaires

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Pierron et al., BMC Med Genet, 2009, France	Etude des haplogroupes de l'ADNmt chez les patients AOD/OPA1	Séquençage ADNmt	41 patients	Séquençage ADNmt	Recherche d'association significative entre les groupes	Pas d'association ADNmt/AOD/OPA1 identifiée
Ferré et al., Hum Mutat, 2009, France	Criblage OPA1 chez les cas d'atrophies optiques	Séquençage OPA1	980 cas d'atrophie optique	Séquençage OPA1	Recherche de variants pathogènes	Identification de 295 cas avec variant d'OPA1. Dont 40% de cas sporadiques
Li et al., Mol Vis, 2008, Chine	Identification de deux nouveaux variants dans des familles AOD/OPA1	Séquençage OPA1	2 familles	Séquençage OPA1	Identification de variants OPA1	Identification de deux nouveaux variants pathogènes avec vérification de l'altération de l'épissage pour l'un d'entre eux
Mayorov et al., BMC Biochem, 2008, USA	Recherche d'anomalies de la respiration cellulaire chez des patients AOD/OPA1	Mesure OXPHOS dans les lymphoblastes	7 patients	Mesure OXPHOS dans les lymphoblastes	Variations significatives ?	Pas d'anomalie significative détectées

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Spinazzi et al., Hum Mol Genet, 2008, Italie	Description d'un nouveau variant OPA1 chez trois patients AOD et étude fonctionnelles dans le muscle et les fibroblastes	Etude du muscle et des fibroblastes. OXPHOS et morphologie	3 patients	Etude du muscle et des fibroblastes. OXPHOS et morphologie	Description de variant et tests fonctionnels	Identification d'une délétion de 38 paires de bases (c1410_1443 p 4del38) entre l'intron et l'exon 14 avec tests fonctionnels. Anomalies morphologiques dna sle muscle et anomalies de la distribution des mitochondries dans les fibroblastes et déficit de la production énergétique
Zanna et al., Brain, 2008, Italie	Etude OXPHOS dans les fibroblastes de patients AOD/OPA1 par rapport à des controles	Mesures OXPHOS	5 patients et 5 controles	Mesures OXPHOS.	Recherche de facteurs significativement modifiés	Déficit du complexe I de la chaine respiratoire chez les patients
Amati-Bonneau et al., Brain, 2008, France, Italie, Espagne	Première description des formes AOD+ syndromiques	Description clinique et etude fonctionnelle du muscle des patients et des fibroblastes	8 patients AOD+	Etude ADNmt, OXPHOS, morphologie	Cohérence phénotypique de plusieurs cas	Première description de formes AOD+ et de la présence de délétions de l'ADNmt dans le muscle des patients

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Barboni P et al., Ophthalmology, 2011, Italie	Correlation de l'épaisseur de la pRNFL en fonction de l'âge	Coupe transversale, Niveau de preuve : C	33 cas de NO OPA1 vs 43 témoins	Description clinique	OCT pRNFL	Les cas OPA1 naissent probablement avec moins de fibres et ensuite en perdent au même rythme que les contrôles
Yu-Wai-Main P et al. Eye (Lond), 2011, UK	Aspect de l'amincissement du pRNFL en OCT	Coupe transversale, Niveau de preuve : C	40 cas de NO OPA1 (26 AOD et 14 AOD+) vs 15 témoins	Description clinique	OCT pRNFL (Time domain)	les patients AOD+ ont un pRNFL plus fin ; peu de patients avec pRNFL temporal normal (1%)
Yu-Mai-Man et al., Ophthalmology, 2010, UK	Histoire naturelle de la NO OPA1+	Suivi longitudinal, Niveau de preuve : C	43 cas de NO OPA1	Description clinique	AV	Suivi moyen de 18 ans mais groupe hétérogène de 1-53 ans de suivi perte moyenne : 0,032 logMar/an [0-0,171] 29 patients sur 43 progressent : 4 patients ≤2 lignes logMAR ; 25 patients > 2 lignes logMAR Presque la moitié des patients ne progressent pas ou peu
Milea D et al., Acta Ophthalmol, 2010, Danemark	Amincissement du pRNFL au cours du vieillissement	Coupe transversale, Niveau de preuve : C	100 cas OPA1 vs 30 témoins	Description clinique	OCT pRNFL et AV	Même perte d'OCT avec l'âge, mais ordonnée à l'origine plus basse = apparition de l'atrophie optique très tôt puis vieillissement selon évolution naturelle

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Ito Y et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, Japon	Amincissement du pRNFL et la rétine interne maculaire	Coupe transversale, Niveau de preuve : C	15 yeux OPA1 vs 16 yeux témoins	Description clinique	Time domain OCT pRNFL et coupe horizontale et verticale de la rétine maculaire	Amincissement du pRNFL et de la rétine interne maculaire des yeux OPA1
Miyata K et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, Japon		Coupe transversale, Niveau de preuve : C	8 patients OPA1 vs 25 témoins	Description clinique	ER	Réduction de la réponse négative photopique et des potentiels oscillatoires chez les patients OPA1 sans corrélation avec le pRNFL ou la sensibilité du CV
Schaaf CP et al., Mol Genet Metab, 2011, USA	Etudier les caractéristiques cliniques et génétiques au sein d'une famille	Etude Familiale Niveau de preuve : C	2 frères et sœurs atteints d'ataxie sévère, d'hypotonie, de dysmotilité gastro-intestinale, de dysphagie et d'atrophie optique sévère à début précoce	Analyse moléculaire	Description clinique	L'hétérozygotie composée des mutations pathogènes OPA1 peut provoquer des phénotypes neuromusculaires sévères en plus d'une atrophie optique précoce.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Yu-Wai-Man P et al., Brain, 2010, UK	Etudier les caractéristiques cliniques et génétiques des patients OPA1 et OPA1+	Etude Familiale Niveau de preuve : C	104 patients de 45 familles indépendantes, dont 60 nouveaux cas	Description clinique	Examen clinique et génétique	Les complications neurologiques extra-oculaires sont communes dans la maladie OPA1, et affecte jusqu'à 20% des porteurs de mutation. Il existe différentes atteintes neurologiques : Surdité bilatérale, ataxie, myopathie, ophtalmoplégie externe progressive à partir de la troisième décennie de la vie. Il peut exister également des paraparésies spastiques. Les personnes atteintes AOD « + » ont également des résultats visuels nettement moins bons. Une surveillance attentive est donc obligatoire pour optimiser la détection.
Hogewind BF et al., Mol Vis, 2010, Netherlands	Décrire le phénotype d'une nouvelle mutation Wolframin (WFS1) dans une famille avec neuropathie optique autosomique dominante et surdité	Etude Familiale Niveau de preuve : C	7 membres d'une famille néerlandaise	Description clinique	Description phénotypique chez les membres de la famille affectés	Perte des fibres optiques de l'anneau neuro-rétinien du nerf optique à l'examen du fond d'�il. Ils ont montré une anomalie de la vision des couleurs rouge-vert. Les audiogrammes des personnes touchées ont montré une perte auditive. Une nouvelle mutation faux-sens c.2508G>C (p.Lys836Asn) dans l'exon 8 de WFS1 a été identifiée chez ces personnes.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Hudson G et al., Brain, 2008, UK	Etudier les caractéristiques cliniques des personnes atteintes de la mutation OPA1	Niveau de preuve : C	7 membres d'une famille	Description clinique	Description no-type/phénotype	Les personnes atteintes de la mutation OPA1 présentent un déficit visuel et une atrophie optique dans l'enfance, suivies d'une ophtalmoplégie externe progressive autosomique dominante PEO, d'une ataxie, d'une surdité et d'une neuropathie sensori-motrice à l'âge adulte. Les fibres musculaires squelettiques déficientes en cytochrome c oxydase (COX ) contiennent des niveaux supra-seuils de multiples délétions d'ADNmt, et la liaison génétique, le séquençage et l'analyse de l'expression excluaient POLG1, PEO1 et SLC25A4, le gène codant Ant 1, comme cause. Cela démontre l'importance du gène OPA1 dans la maintenance de l'ADNmt, et implique OPA1 dans les maladies associées à des défauts secondaires de l'ADNmt.
Payne M et al., Am J Ophthalmol, 2004, USA	Décrire les caractéristiques cliniques	Série de cas d'observation	30 personnes atteintes d'atrophie optique dominante syndromique	Description clinique	Identifier la mutation causant la maladie dans une grande famille de l'Utah séparant un syndrome héréditaire dominant d'atrophie optique, de surdité neurosensorielle, de ptose et d'ophtalmoplégie.	Prescription d'un bilan ORL pour dépister une éventuelle perte auditive associée.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Cesareo M et al., Acta Ophthalmol, 2019, Italie	Description des caractéristiques ophtalmologique	Niveau de preuve C	5 patients de familles indépendantes hébergeant des variants pathogènes du gène OPA1	Description clinique	Description no-type/phénotype	Réduction de la couche de cellule ganglionnaire, dans tout le pôle postérieur. La construction d'une morpho-fonctionnelle matrice est utile dans l'enquête sur l'histoire naturelle de l'atrophie optique dominante. Il existe un léger épaissement du plexiforme de la couche externe. Ce résultat serait dû à une gliose réactive couvrant toute l'épaisseur de la rétine.
Romagnoli et al., 2020, Ann Clin Transl Neurol, Italie	Evaluer l'effet de l'administration d'idébénone chez des patients AOD-OPA1 traités par Idébénone versus des patients AOD-OPA1 non traités	Etude comparative, niveau de preuve : B	50 patients traités versus 37 patients non traités	Description clinique	Acuité visuelle	Une différence significative entre la dernière visite et l'AV de base en faveur de la stabilisation / récupération chez les patients traités par l'idébénone par rapport aux patients non traités.

Tableau 3 : Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, Pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Aleo SJ et al., 2021, Hum Mol Genet, Italie	Identifier les molécules approuvées par la FDA capables de sauver les dysfonctionnements mitochondriaux induits par les mutations OPA1.	Criblage phénotypique de taille moyenne de molécules en utilisant une souche mutante de levure portant la mutation mgm1I322M et la mutation chim3P646L		Criblage des bibliothèques chimiques	Identifier les médicaments capables de sauver l'anomalie respiratoire due à une mutation dans MGM1	Certaines de ces molécules ont pu améliorer les fonctions énergétiques et / ou la morphologie du réseau mitochondrial, selon le type de mutation OPA1.

1. 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.bbadis.2012.07.002. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22800932.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Biamino E, Di Gregorio E, Belligni EF, Keller R, Riberi E, Gandione M, Calcia A, Mancini C, Giorgio E, Cavaliere 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Fülöp L, Rajki A, Maka E, Molnár MJ, Spät A. Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> 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.
17. 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.
18. 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.
19. Guillet V, Chevrollier A, Cassereau J, Letournel F, Gueguen N, Richard L, Desquirit 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.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. Iida 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.
24. 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.
25. 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: 10.4238/2015.September.21.8. PMID: 26400325.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Iida 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Millet AM, Bertholet AM, Daloyau M, Reynier P, Galinier A, Devin A, Wissinger 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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, Salviati L, Carozzo 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Roubertie A, Leboucq N, Picot MC, Nogue E, Brunel H, Le Bars E, Manes G, Angebault Prouteau C, Blanchet C, Mondain M, Chevasus 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.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.

## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED, Clinical trial.gov Haute Autorité de Santé <a href="http://www.has-sante.fr">http://www.has-sante.fr</a> CRD databases <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a> Guidelines Finder (National Library for Health) : <a href="http://www.library.nhs.uk/guidelinesfinder">http://www.library.nhs.uk/guidelinesfinder</a>
Période de recherche	De 2009 à 2021 : étendue aux articles antérieurs pour les articles pionniers
Langues retenues	Français Anglais
Mots clés utilisés	Atrophie optique dominante, OPA1, Kjer, Dominant optic atrophy
Nombre d'études recensées	384
Nombre d'études retenues	76

Critères de sélection des articles :

- Le type de la publication :
  - o Tous les articles de revue, de consensus d'experts, de recommandations, les workshops ont été retenus
  - o La qualité de la revue (valeur scientifique) : L'analyse de la qualité sera réalisée à partir du niveau de preuve établi par l'HAS (niveau A, B et C) quand celui-ci sera applicable et leur pertinence.
  
- Le thème et la pertinence par rapport au sujet traité (Atrophie optique dominante *OPA1*)

## Annexe 2. Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Date	Type de réunion	Présents	Objectifs
21/06/2019	Présentielle	CV, DB, CL, SL, PR, JM	Cadrage du PNDS
28/06/2019	Echanges mails	CV, DB, CL, SL, PR, JM	Revue de la littérature
23/10/2019	Présentielle	CV, DB, CL, SL, PR, JM	Validation de la sélection de l'ensemble des articles
04/11/2019	Echanges mails	CV, DB, CL, SL, PR, JM	Début de la rédaction de l'argumentaire scientifique et du texte du PNDS
21/04/2020	Présentielle	CV, DB, CL, SL, PR, JM	Point sur l'avancement de la rédaction de l'argumentaire et du PNDS avec les rédacteurs
26/05/2020	Echanges mails	CV, DB, CL, SL, PR, JM	Envoi de la 1 <sup>ère</sup> version du PNDS aux rédacteurs
23/09/2020	Présentielle	CV, DB, CL, SL, PR, JM	Validation des corrections sur le texte du PNDS et sur l'argumentaire avec les rédacteurs
19/11/2020	Echanges mails	Ensemble des rédacteurs et relecteurs	Envoi du texte du PNDS et de l'argumentaire pour relecture des documents par les experts
24/02/2021	Présentielle	CV, DB, CL, SL, PR, JM	Validation des corrections par les rédacteurs suite aux remarques des experts
03/2021 – 04/2021	Echanges mails	Ensemble des rédacteurs et relecteurs	Derniers échanges avec les experts pour validation des corrections
14/06/2021	Echanges mails	CV, DB, CL, SL, PR, JM	Dernière relecture des livrables
16/06/2021	Echanges mails	CV, DB, CL, SL, PR, JM	Validation de la version finale du PNDS

## Annexe 3. 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 Trélaillé,

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 SENS-GENE, 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

### **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 4. Contacts et 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](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](mailto:contact@kjer-france.org)

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

Objectif : Rassembler les personnes atteintes de Neuropathies Optiques Héritaires (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](mailto: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](mailto:ariba-bv@orange.fr)

- **Equipe Relais Handicaps Rares dans votre région :** <https://www.qnchr.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](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>

## Références Bibliographiques

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, Desquirit-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, Desquirit-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
6. LH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301426.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Lenaers G, Reynier P, Elachouri G, Soukariéh 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.
12. 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.
  13. 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.
  14. 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/aw340. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23384603.
  15. 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.
  16. 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.
  17. Rouzier C, Bannwarth S, Chaussnot 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.bbadis.2012.07.002. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22800932.
  21. 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.
  22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Bocca C, Kouassi Nzoughet J, Leruez S, Amati-Bonneau P, Ferré M, Kane MS, Veyrat-Durebex C, Chao de la Barca JM, Chevrollier A, Hamedan 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.
26. 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 Neuro-psychiatr Genet*. 2016 Mar;171B(2):290-9. doi: 10.1002/ajmg.b.32406. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26620927.
27. Bocca C, Kouassi Nzoughet J, Leruez S, Amati-Bonneau P, Ferré M, Kane MS, Veyrat-Durebex C, Chao de la Barca JM, Chevrollier A, Hamedan 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.
28. 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.
29. 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. Jul;30(7):E692-705. doi: 10.1002/humu.21025. PMID: 19319978.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Fülöp L, Rajki A, Maka E, Molnár MJ, Spät A. Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> 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.
36. 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.
37. 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.
38. Guillet V, Chevrollier A, Cassereau J, Letournel F, Gueguen N, Richard L, Desquirit 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. Iida 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.
43. 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.
44. 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: 10.4238/2015.September.21.8. PMID: 26400325.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Iida 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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, Salviati 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.

76. 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.