

Maladies mitochondriales

F. Feillet, E. Schmitt, R. Gherardi, C. Bonnemains

Les maladies mitochondriales forment le groupe le plus fréquent des maladies héréditaires du métabolisme. L'ensemble de ces pathologies touche un individu sur 5000 à 10 000 en fonction des études. Ces maladies sont liées à un déficit de la phosphorylation oxydative mitochondriale qui entraîne un déficit énergétique. Ces pathologies s'expriment surtout au niveau des organes consommateurs d'énergie (cœur, muscle, cerveau, foie, rein, œil, etc.), et une association non cohérente ou « illégitime » de ces atteintes tissulaires à des anomalies biochimiques (hyperlactacidémie) ou radiologiques (imagerie par résonance magnétique cérébrale) doit faire évoquer une pathologie mitochondriale. Elles peuvent se manifester à tout âge, de la période anténatale à l'âge adulte. La démarche diagnostique est souvent longue car la suspicion clinique doit être confortée par des arguments biologiques, anatomopathologiques et enzymologiques avant d'aboutir à un diagnostic. Ces pathologies ont une grande hétérogénéité génétique. Elles sont liées à des mutations de l'acide désoxyribonucléique mitochondrial ou de gènes nucléaires dont la majorité n'est pas encore connue. L'identification de ces mutations est importante, à la fois pour le diagnostic, le conseil génétique et le diagnostic prénatal. Le pronostic de ces maladies reste encore sombre car le traitement étiologique est actuellement peu efficace.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Mitochondrie ; Cytopathie mitochondriale ; Chaîne respiratoire ; Acidose lactique ; Métabolisme énergétique

Plan

■ Introduction	1
■ Mitochondrie	2
■ Chaîne respiratoire	2
Phosphorylation oxydative	2
Différents complexes de la chaîne respiratoire	2
■ Génétique des maladies mitochondriales	2
Génome mitochondrial	2
Anomalies de l'acide désoxyribonucléique mitochondrial	4
Gènes nucléaires	4
■ Clinique des maladies mitochondriales	4
Signes cliniques	4
Principaux syndromes	4
■ Moyens diagnostiques	7
Bilan métabolique	7
Bilan radiologique	8
Bilan d'extension	8
Anatomopathologie	8
Enzymologie	8
Études génétiques	9
■ Moyens thérapeutiques	9
Coenzyme Q ₁₀	9
Régime cétogène	9
Traitement de l'acidose lactique	9
Autres traitements	9
Traitement du syndrome MELAS par la L-arginine	9
Supplémentation en acide folique	9
Activité physique	9
Contre-indications médicamenteuses	9

■ Conseil génétique et diagnostic prénatal	10
Pathologies d'origine nucléaire	10
Pathologies liées aux anomalies de l'ADN mitochondrial	10
■ Conclusion	10

■ Introduction

Les mitochondries auraient pour origine des bactéries anaérobies qui auraient colonisé des cellules eucaryotes il y a plus de 1 million d'années^[1]. Les mitochondries jouent un rôle essentiel dans de nombreuses voies métaboliques et particulièrement dans la bioénergétique et l'apoptose cellulaire^[2]. Les substrats énergétiques alimentaires que sont les glucides et les lipides vont fournir des substrats à la chaîne respiratoire (CR) via les voies de la glycolyse et de la bêta-oxydation des acides gras^[3].

La CR constitue la voie finale de la production énergétique cellulaire via la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP). Les pathologies primaires de la CR sont appelées maladies mitochondriales ou cytopathies mitochondriales. Ces pathologies ont une fréquence de 1/5000 à 1/10 000^[4], ce qui les place parmi les pathologies métaboliques les plus fréquentes. Elles peuvent se présenter sous des aspects cliniques très variables et s'expriment toujours par l'atteinte d'organes consommateurs d'énergie : cerveau, muscle, cœur, foie, rein, tissu hématopoïétique, système endocrinien, etc. Ces organes peuvent présenter soit un dysfonctionnement aigu, soit une atteinte chronique et progressive.

On dénombre aujourd'hui plus de 200 maladies mitochondriales^[5] et le diagnostic peut être d'autant plus difficile que les marqueurs biochimiques ne sont pas toujours présents. Le diagnostic se fait le plus souvent devant un faisceau d'arguments

cliniques, biochimiques, enzymologiques et génétiques. Toutes les formes de transmission génétique sont possibles avec notamment une hérédité spécifique de ce groupe de pathologies, liée à l'acide désoxyribonucléique mitochondrial (ADNmt) spécifique de ce groupe de pathologies. Enfin, **les traitements proposés sont rarement efficaces** [5].

■ Mitochondrie

La mitochondrie est une organelle intracellulaire avec une membrane externe, une membrane interne qui forme des crêtes à l'intérieur de la mitochondrie et une matrice dans laquelle on trouve en particulier l'ADNmt [6]. Ces organelles ont une morphologie variable et sont en perpétuel renouvellement sous l'influence de gènes nucléaires qui assurent leur multiplication et leur maintenance. Ces organelles jouent un rôle majeur dans le métabolisme énergétique mais également dans de nombreuses réactions métaboliques comme la bêta-oxydation des acides gras, le catabolisme des acides aminés mais aussi dans l'apoptose et dans le vieillissement par exemple [7]. La fonction essentielle de la mitochondrie est la synthèse d'ATP via la conversion du glucose en pyruvate par la glycolyse qui permet la synthèse de **36 ATP par mole de glucose en situation aérobie**. Pour cela, le pyruvate doit intégrer le cycle de Krebs pour générer les formes réduites nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné (**NADH**) et flavine adénine dinucléotide réduite (**FADH₂**) qui fourniront les substrats à la CR. Les acides gras et la glutamine peuvent également servir de substrats à ce métabolisme, via respectivement l'acétyl-CoA, produit final de la bêta-oxydation des acides gras, et l'alpha-cétoglutarate, un des métabolites essentiels du cycle de Krebs.

■ Chaîne respiratoire

Phosphorylation oxydative

La production d'énergie cellulaire sous forme d'ATP se fait par la phosphorylation oxydative réalisée par la CR au niveau de la membrane interne de la mitochondrie [8].

Différents complexes de la chaîne respiratoire

La CR est constituée de **cinq complexes** dont la fonction est la synthèse de l'ATP. Les substrats issus de la glycolyse et de la bêta-oxydation des acides gras fournissent des **électrons** aux complexes I à IV de la CR qui les transfèrent dans l'espace intermembranaire mitochondrial, générant ainsi un **gradient électrochimique**. Ce gradient ainsi créé permet la synthèse d'ATP

via le complexe V (ATP synthase) de la CR (Fig. 1) [9]. Les cinq complexes fonctionnent donc principalement comme des transporteurs d'électrons :

- le complexe I (NADH-coenzyme Q réductase) est constitué de 46 sous-unités différentes (codées par 39 gènes d'origine nucléaire et sept d'origine mitochondriale). Il transfère les équivalents réduits du NADH (issus de la glycolyse via le cycle de Krebs) au coenzyme Q [10] ;
- le complexe II (succinate-coenzyme Q réductase) est composé de quatre sous-unités (codées par des gènes exclusivement d'origine nucléaire) et transfère les équivalents réduits du FADH₂ (issus de la bêta-oxydation des acides gras) au coenzyme Q [11] ;
- le complexe III (ubiquinol cytochrome C réductase) est constitué de 11 sous-unités (codées par dix gènes d'origine nucléaire et un d'origine mitochondriale) ; il transporte les électrons de l'ubiquinone (autre nom du coenzyme Q₁₀) au cytochrome C [12] ;
- le complexe IV (cytochrome C oxydase) est constitué de deux cytochromes (a et a₃), de deux atomes de cuivre et de 13 sous-unités protéiques (codées par dix gènes d'origine nucléaire et trois d'origine mitochondriale). Le complexe IV catalyse le transfert des équivalents réduits du cytochrome C jusqu'à l'accepteur final qui est l'oxygène [13] ;
- le complexe V (ATP synthase) est constitué de 14 sous-unités (codées par 12 gènes d'origine nucléaire et deux d'origine mitochondriale). Il permet la synthèse d'ATP au niveau de la matrice mitochondriale grâce au gradient d'électrons réalisé au niveau de l'espace intermembranaire par les quatre premiers complexes de la CR (Fig. 1) [9].

Ce processus qui consiste en la phosphorylation de l'adénosine diphosphate (ADP) en ATP requiert des mitochondries intactes dans leurs structures et dans leurs fonctions, ce qui nécessite la participation d'environ 1500 gènes différents. Ces gènes sont codés à la fois par le génome nucléaire et par le génome mitochondrial [3].

■ Génétique des maladies mitochondriales

La CR est le seul complexe enzymatique sous la dépendance conjointe d'un double génome, nucléaire et mitochondrial.

Génome mitochondrial

Les mitochondries possèdent un génome propre formé d'une molécule d'ADN circulaire double brin de 16 659 paires de bases localisée dans la matrice mitochondriale. Chaque génome

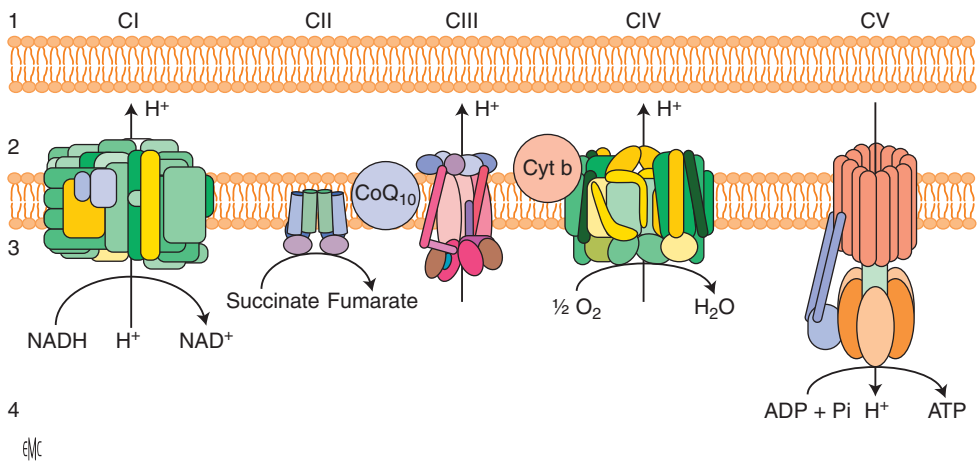


Figure 1. Chaîne respiratoire mitochondriale. La chaîne respiratoire est un système multi-enzymatique formé de cinq complexes (c) dont la finalité est la production de l'adénosine triphosphate (ATP). Les quatre premiers complexes génèrent un **gradient électrochimique au niveau de l'espace intermembranaire mitochondrial** ; ce gradient permet ensuite de produire de l'ATP via le complexe V (ou ATP synthase). ADP : adénosine diphosphate ; Pi : phosphate inorganique ; NAD : nicotinamide adénine dinucléotide ; NADH : nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné. 1. Membrane externe ; 2. espace intermembranaire ; 3. membrane interne ; 4. matrice mitochondriale.

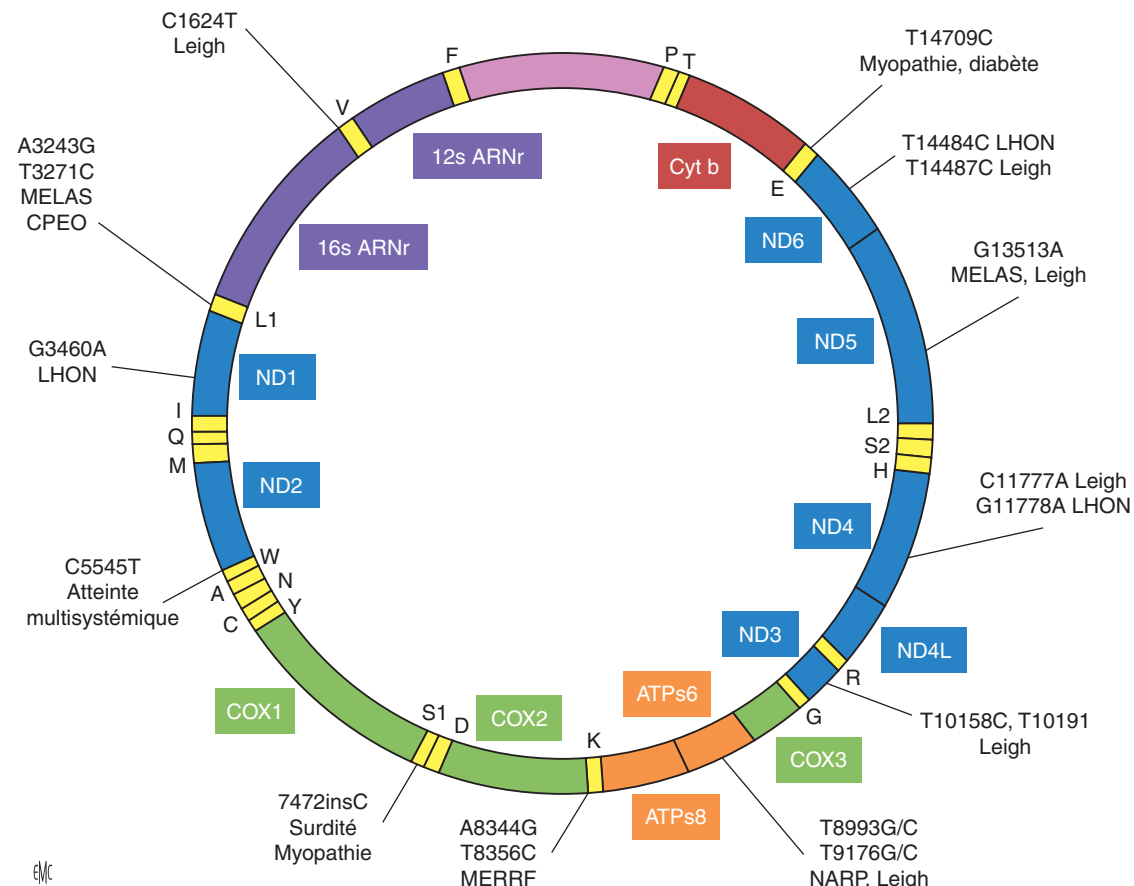


Figure 2. Acide désoxyribonucléique mitochondrial (ADNmt). Le génome mitochondrial est une molécule d'ADN circulaire double brin de 16 569 paires de bases. Cette molécule possède 37 gènes codant deux acides ribonucléiques ribosomiques (ARNr) (violet), 22 ARN de transfert (jaune) et 13 gènes qui codent des sous-unités protéiques des complexes de la chaîne respiratoire (complexe I : bleu ; complexe III : rouge ; complexe IV : vert et complexe V : orange). Les ARN de transfert codent les acides aminés suivants : proline : P ; thréonine : T ; glutamate : E ; leucine : L1 et L2 ; sérine : S1 et S2 ; histidine : H ; arginine : R ; glycine : G ; lysine : K ; aspartate : D ; tryptophane : W ; asparagine : N ; tyrosine : Y ; alanine : A ; cystéine : C ; isoleucine : I ; glutamine : Q ; méthionine : M ; valine : V ; phénylalanine : F. Les principales mutations de l'ADNmt sont décrites dans le schéma. Une même mutation peut entraîner plusieurs types de pathologies et une même pathologie peut être liée à plusieurs mutations. LHON : neuropathie optique héréditaire de Leber ; MELAS : encéphalomyopathie, acidose lactique et épisodes *stroke-like* ; MERRF :  pilepsie myoclonique et *ragged red fibers* ; CPEO : ophtalmoplégie chronique progressive ; NARP : neuropathie sensitive, épilepsie et retard mental.

mitochondrial contient 37 gènes codant 13 sous-unités protéiques des complexes de la CR (sept du complexe I, une du complexe III, trois du complexe IV et deux du complexe V), deux acides ribonucléiques (ARN) ribosomiques et 22 ARN de transfert [6] (Fig. 2).

Le génome mitochondrial (ADNmt) a plusieurs particularités majeures expliquant l'expression clinique et le mode de transmission des pathologies liées à l'ADNmt.

Transmission maternelle

La transmission de l'ADNmt est exclusivement d'origine maternelle. En effet, **seules les mitochondries d'origine maternelle sont transmises à l'enfant**. En conséquence, l'analyse de l'arbre généalogique est une étape essentielle de l'approche des patients atteints de cytopathies mitochondriales ; **une transmission par les femmes est un argument fort pour suspecter une anomalie de l'ADNmt** [6]. Il y a eu un cas de transmission paternelle de l'ADNmt qui a été décrit, s'il ne doit pas remettre en cause la règle générale de la transmission maternelle, doit nous rappeler qu'elle n'est pas un dogme absolu [14].

Notion d'hétéroplasmie

Les cellules contiennent plusieurs mitochondries qui contiennent à leur tour plusieurs copies d'ADNmt. Si la cellule comprend 100 % de l'ADNmt sain ou muté, on parle d'homoplasmie. Si les deux types d'ADNmt (sain et muté) cohabitent au sein d'une même cellule, on parle d'hétéroplasmie dont le taux dépend du pourcentage d'ADNmt muté au sein de cette

cellule [15]. Plus ce degré d'hétéroplasmie est élevé, plus le risque d'expression de la pathologie est grand au niveau de cette cellule (Fig. 3). **La plupart des mutations de l'ADNmt n'entraînent une conséquence métabolique que s'il y a un degré d'hétéroplasmie supérieur à 60 %.**

Répartition tissulaire de l'acide désoxyribonucléique mitochondrial

Au cours des mitoses, **les mitochondries se multiplient et sont réparties au hasard dans les deux cellules filles** (ségrégation mitotique). Si une cellule contient deux types d'ADNmt (sain et muté), ceux-ci vont se répartir au hasard en générant un **degré d'hétéroplasmie variable dans les cellules filles**. Au cours de l'embryogenèse, cette répartition aléatoire des mitochondries porteuses de l'ADNmt sain et muté **va générer des tissus dont le degré d'atteinte dépend du pourcentage de mitochondries porteuses de l'ADNmt muté** [15]. Cette répartition aléatoire entraîne une expression clinique qui peut être très variable d'une génération à l'autre en fonction des tissus touchés, voire qui peut épargner une génération.

Mutagénicité de l'acide désoxyribonucléique mitochondrial

Le niveau de mutagenèse de l'ADNmt est 10 à 20 fois plus élevé que pour le génome nucléaire et la prévalence des mutations de l'ADNmt est estimée de 0,14 à 0,20 % [16].

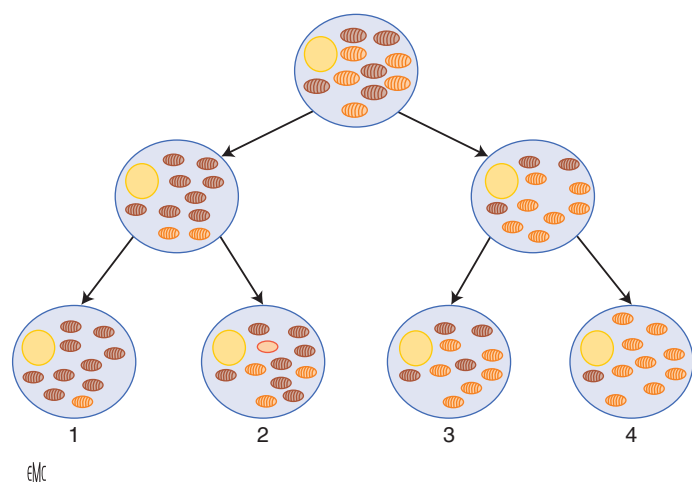


Figure 3. Conséquences de l'hétéroplasmie. Lors de la production d'ovocytes, la quantité d'acide désoxyribonucléique mitochondrial (ADNmt) muté va se répartir au hasard dans les cellules filles. La teneur en ADNmt muté va conditionner la sévérité de l'atteinte clinique des enfants issus de la fécondation de ces ovules. Un fort taux d'ADNmt muté (degré d'hétéroplasmie élevé) va entraîner une atteinte clinique sévère, alors qu'un taux faible d'ADNmt muté (faible degré d'hétéroplasmie) n'entraîne aucune atteinte clinique ou une expression très faible de la mutation. 1. Hétéroplasmie faible, tissu sain ; 2. hétéroplasmie modérée, tissu sain ; 3. hétéroplasmie prépondérante, symptomatologie modérée ; 4. hétéroplasmie importante, symptomatologie sévère.

Anomalies de l'acide désoxyribonucléique mitochondrial

Depuis 1988 où les premières mutations et délétions de l'ADNmt ont été décrites^[17,18], plus de 300 anomalies de l'ADNmt ont été associées à une grande variété de symptômes et de syndromes (<http://www.mitomap.org>). De nombreuses mutations faux-sens ont été décrites au niveau de l'ensemble des gènes codant les sous-unités protéiques des complexes I, III, IV et V de la CR. Les principales mutations de l'ADNmt sont représentées sur la Figure 2. De plus, certaines mutations sont retrouvées à l'état homoplasmique (mutations de l'ADNmt aux paires de bases 11778, 3460 et 14484 dans la névrite optique de Leber^[19]) ou à l'état hétéroplasmique comme la mutation A3243G dans le syndrome *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episode* (MELAS)^[20]. Les autres anomalies de l'ADNmt sont essentiellement les délétions qui peuvent entraîner des symptomatologies variées dont le syndrome de Kearns-Sayre^[21] et les déplétions de l'ADNmt qui sont en fait liées à des anomalies de gènes nucléaires dont le rôle est la maintenance de l'ADNmt. Ces déplétions de l'ADNmt (pouvant être < 10 %) sont notamment à l'origine du syndrome d'Alpers^[22] entraînant une insuffisance hépatique avec encéphalopathie en période néonatale.

Les mutations de l'ADNmt n'ont pas de spécificités cliniques en raison du mode de transmission et du degré d'hétéroplasmie de la mutation en cause. Une même mutation peut donner plusieurs types de syndromes. La mutation « MELAS » A3243G peut toucher les systèmes neurologique, cardiologique et endocrinien par exemple^[23]. Par ailleurs, un même syndrome peut être secondaire à des mutations différentes comme le syndrome *myoclonic epilepsy and ragged red fibers* (MERRF) observé avec la mutation A8344G touchant l'ARN de transfert de la leucine comme avec des mutations des ARN de transfert de la lysine, de l'histidine, de la sérine ou de la phénylalanine^[24].

Gènes nucléaires

Chez l'Homme, on estime qu'il y a plus de 1500 gènes nucléaires impliqués dans le fonctionnement de la CR^[3] ; 228 gènes ont déjà été identifiés (cette liste a été récemment publiée)^[3]. Les premières mutations d'un gène nucléaire à l'origine d'un déficit de la CR

ont été publiées en 1995 par l'équipe de Munnich qui a mis en évidence une anomalie sur le gène *SDHA* du complexe II de la CR chez un patient porteur de syndrome de Leigh^[25]. Parmi les gènes nucléaires figurent les gènes codant les sous-unités des complexes de la CR (gènes de structure), pour les protéines d'assemblage des complexes, pour le métabolisme de l'ADNmt, pour les protéines de transport, pour de nombreuses protéines impliquées dans le métabolisme mitochondrial et pour les protéines de fission/fusion des mitochondries.



Clinique des maladies mitochondriales

Signes cliniques

Les maladies mitochondriales peuvent se développer à tout âge, de la période néonatale à l'âge adulte. Le processus du vieillissement comprend d'ailleurs une altération des fonctions mitochondriales^[7]. Les mitochondries sont présentes de façon ubiquitaire dans tous les tissus ; l'expression clinique de ces pathologies peut donc être très hétérogène. Néanmoins, ce sont essentiellement les tissus ayant des besoins énergétiques élevés qui expriment le plus ces déficits. Les maladies mitochondriales peuvent s'exprimer de façon aiguë (acidose lactique infantile), subaiguë (encéphalomyopathie), voire chronique (névrite optique de Leber). Le pronostic est le plus souvent péjoratif, surtout dans les formes infantiles, même si des évolutions spontanément favorables, voire dans certains cas des améliorations sous traitement ont pu être décrites. Enfin, la demande énergétique tissulaire diminuant avec l'âge, la survenue des épisodes aigus est souvent plus fréquente dans la petite enfance qu'à l'âge adulte. Les signes cliniques, appareil par appareil, sont résumés dans le Tableau 1.

Principaux syndromes

Plus de 150 syndromes ont été rapportés^[26,27] et il n'est pas possible de les décrire tous. Comme nous l'avons vu, le très grand nombre de gènes impliqués et le mode de transmission des maladies mitochondriales, qui comporte une part aléatoire dans le type d'atteinte tissulaire, ouvrent la porte à un nombre considérable de présentations cliniques. Nous décrivons donc ici les principaux syndromes et leurs modes de transmission génétique. Les principaux syndromes sont résumés dans le Tableau 2.

Maladies mitochondriales de la première année de vie

Acidose lactique infantile létale

Le tableau le plus sévère des maladies mitochondriales est l'acidose lactique infantile létale, qui s'exprime surtout comme une détresse neurologique majeure avec acidose lactique. L'atteinte hépatique y est moins sévère que dans le syndrome de déplétion en ADNmt. De multiples gènes ont été incriminés dans ce syndrome^[28-30].

Syndrome d'Alpers

Le syndrome d'Alpers correspond à une atteinte hépatique et cérébrale survenant dans la première année de vie, parfois dès les premiers mois. Les enfants présentent une épilepsie myoclonique liée à une atteinte du cortex cérébral, associée à une atteinte hépatique qui peut être déclenchée par la prise de valproate^[31]. Celle-ci comprend une hépatomégalie avec une cytolysse modérée et une stéatose. Le décès survient le plus souvent dans la première année de vie. La présence d'acide lactique dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien (LCR) n'est pas systématique. Ce syndrome est lié à une déplétion de l'ADNmt et le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de mutations dans les gènes *DGUOK*, *MPV17*, *POLG*, *POLG2* ou *p53R2*^[20,32].

Tableau 1.
Principaux signes cliniques observés dans les maladies mitochondriales.

Signes généraux
Hypotrophie
Retard de croissance
Signes neurologiques
Encéphalomyopathie nécosante subaiguë
Ataxie cérébelleuse
Pseudo-accidents vasculaires cérébraux (<i>pseudo strokes</i>)
Leucodystrophie
Épilepsie partielle (myoclonique) ou généralisée
Syndrome pyramidal
Signes extrapyramidaux (dystonie, mouvements anormaux)
Signes médullaires
Syndrome cordonal postérieur
Signes musculaires
Ptosis, troubles de l'oculomotricité
Myopathie, fatigabilité à l'effort
Rhabdomyolyse
Signes périphériques
Neuropathie périphérique
Signes cognitifs
Atteinte cognitive, retard mental, régression psychomotrice
Démence précoce
Autres
Dysautonomie
Migraine
Signes sensoriels
Vision
Diminution de l'acuité visuelle, cécité
Hémianopsie latérale homonyme
Atrophie optique
Rétinite pigmentaire
Audition
Hypoacousie, surdité
Signes cardiaques
Myocardiopathies
Cardiomyopathie hypertrophique
Cardiomyopathie dilatée (plus rare)
Non-compaction du ventricule gauche
<i>Troubles du rythme</i>
Bloc de conduction auriculoventriculaire
Dysautonomie
Signes digestifs
<i>Signes hépatiques</i>
Hépatomégalie
Cholestase
Cirrhose
Insuffisance hépatique
<i>Signes pancréatiques</i>
Insuffisance pancréatique externe
<i>Signes intestinaux</i>
Vomissements (cycliques)
Diarrhée chronique
Pseudo-obstruction intestinale chronique
Signes rénaux
Tubulopathie proximale
Protéinurie
Néphropathie tubulo-interstitielle (plus rare)
Signes endocriniens
Retard de croissance intra-utérin
Diabète insulino- et non insulino dépendant
Hypoglycémie
Hypothyroïdie
Déficit en hormone de croissance
Hyperaldostéronisme
Hypoparathyroïdie
Insuffisance gonadique
Panhypopituitarisme

Syndrome de Pearson

Le syndrome de Pearson se présente chez le nourrisson comme une anémie sidéroblastique réfractaire accompagnée de façon variable d’une neutropénie, d’une thrombocytopénie et d’une vacuolisation des précurseurs des cellules souches hématopoïétiques^[33]. Il s’y associe une insuffisance pancréatique externe et une diarrhée chronique dans 50 % des cas. On retrouve une anomalie du statut redox plasmatique. Les patients deviennent **dépendants des transfusions dans la première année de vie** et le décès survient souvent avant 3 ans (62 % des cas). Les patients qui survivent peuvent évoluer vers un syndrome de Kearns-Sayre^[34]. D’un point de vue génétique, on va retrouver des délétions/duplications hétéroplasmiques de l’ADNmt.

Syndromes neurologiques et musculaires

Syndrome de Leigh

Le syndrome de Leigh est une **encéphalopathie grave** de l’enfant évoluant par poussées avec **régression psychomotrice, atteinte pyramidale et extrapyramidale, leucodystrophie et atteinte du tronc cérébral**^[35]. On retrouve une atteinte nécosante bilatérale des thalami, du tronc cérébral et des voies cordonales postérieures. En microscopie, on voit des lésions spongiformes de démyélinisation avec prolifération vasculaire. De nombreuses étiologies génétiques différentes sont à l’origine de ce syndrome. De nombreux gènes codant des sous-unités des différents complexes ou des protéines d’assemblage de ces complexes (*SURF1*) ont été incriminés dans la genèse du syndrome de Leigh. Le déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH) qui ne touche pas directement la CR peut également donner un syndrome de Leigh. Cette pathologie évolue par poussées et le décès survient souvent en raison de l’atteinte du tronc cérébral^[36].

Syndrome « mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episode »^[22]

Le début survient habituellement dans l’enfance. Ce syndrome débute souvent par des céphalées avec vomissements. Il y a une atteinte musculaire des ceintures et des **épisodes de déficits neurologiques récurrents s’apparentant à des accidents vasculaires cérébraux** (*pseudo strokes*). Les explorations retrouvent une acidose lactique (sang et parfois LCR) et on peut mettre en évidence des aspects dits de « fibres rouges déchiquetées » (*ragged red fibers*) à la biopsie musculaire. L’imagerie cérébrale montre des hypodensités, surtout dans les régions postérieures du cerveau, qui peuvent toucher les régions corticales et sous-corticales. Ces images ne correspondent pas toujours à des territoires vasculaires systématisés. Ces patients sont le plus souvent porteurs d’une mutation de l’ARN de transfert de la leucine au niveau de l’ADNmt (A3243G)^[22].

Syndrome « myoclonic epilepsy and ragged red fibers »

Ce syndrome associe à une épilepsie myoclonique, une **ataxie, une surdité et une fatigabilité musculaire**. On retrouve, de façon constante, des *ragged red fibers* à la biopsie musculaire. Ce syndrome est lié à une mutation faux-sens de l’ARN de transfert de la lysine dans l’ADNmt (A8344G) que l’on retrouve dans 80 % des cas. D’autres mutations ont été également décrites comme étant responsables du syndrome MERRF^[37]. Ces deux derniers syndromes sont parfois associés avec certaines mutations de l’ADNmt^[38].

Syndrome neuropathie, ataxie, rétinite pigmentaire

Ce syndrome associe une **neuropathie sensitive, une épilepsie et un retard mental**. Il est lié à la mutation T8993G dans le gène de l’ATPase 6 de l’ADNmt^[39]. Cette mutation n’est pas spécifique de ce syndrome et peut causer également un syndrome de Leigh.

Syndromes ophtalmologiques

Syndrome de Kearns-Sayre

Le syndrome de Kearns-Sayre est une maladie multisystémique basée sur la triade : début avant 20 ans, ophtalmoplégie externe

Tableau 2.
Principaux signes cliniques des maladies mitochondriales en fonction de l’âge de survenue [78].

Atteinte anténatale	Nouveau-né (0–1 mois)	Nourrisson (1 mois–2 ans)	Enfant jusqu’à l’âge adulte
Retard de croissance intra-utérin	<i>Système nerveux central</i> Apnées, léthargie, somnolence	<i>Système nerveux central</i> Apnées, léthargie, somnolence	<i>Système nerveux central</i> Ataxie cérébelleuse
Hydramnios	Malaise grave du nourrisson	Malaise grave du nourrisson	Épilepsie
Oligoamnios	Hypotonie globale	Hypotonie globale	Myoclonies
Arthrogrypose	Coma avec acidocétose	Coma avec acidocétose	Spasticité
Diminution des mouvements fœtaux	Retard psychomoteur, retard mental	Retard psychomoteur, retard mental	Retard psychomoteur, retard mental
CIV	Acidose lactique congénitale	Ataxie cérébelleuse	Épisodes <i>stroke-like</i>
Cardiomyopathie hypertrophique	Épilepsie myoclonique	Épilepsie myoclonique	Migraines
Malformations diverses (syndrome VACTERL)	Encéphalopathie subaiguë nécosante (syndrome de Leigh)	Encéphalopathie subaiguë nécosante (syndrome de Leigh)	Hémiparésie récurrente
	<i>Musculaire</i> Présentation myopathique	Syndrome d’Alpers	Leucodystrophie
	Atrophie musculaire	<i>Musculaire</i> Présentation myopathique	Neuropathie périphérique
	Hypotonie globale	Atrophie musculaire, hypotonie globale	<i>Musculaire</i> Présentation myopathique
	Hypertonie, enraidissement	Myalgies, intolérance à l’effort	Faiblesse musculaire (proximale)
	Myoglobulinurie récurrente	Myoglobulinurie récurrente	Myalgies, intolérance à l’effort
	<i>Cardiaque</i> Cardiomyopathie hypertrophique	<i>Cardiaque</i> Cardiomyopathie hypertrophique	Myoglobulinurie récurrente
	<i>Hépatique</i> Hépatomégalie progressive	<i>Hépatique</i> Hépatomégalie progressive	<i>Cardiaque</i> Cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée
	Insuffisance hépatique (induite par le valproate)	Insuffisance hépatique (induite par le valproate)	Troubles de la conduction cardiaque
	<i>Rénal</i> Tubulopathie proximale (syndrome de Toni-Debré-Fanconi)	<i>Rénal</i> Tubulopathie proximale (syndrome de Toni-Debré-Fanconi)	<i>Endocrinologie</i> Diabète insulino- et non insulino dépendant
	Insuffisance hépatique	Néphrite tubulo-interstitielle	Déficit en hormone de croissance
	<i>Rénal</i> Tubulopathie proximale (syndrome de Toni-Debré-Fanconi)	Syndrome néphrotique	Hypoparathyroïdie
		<i>Digestif</i> Vomissements récurrents	Hypothyroïdie
		Diarrhée chronique, atrophie villositaire	Déficit corticotrope
		Insuffisance pancréatique externe	Hyperaldostérionisme
		Pseudo-obstruction intestinale chronique	Stérilité
		Hypotrophie	<i>Ceil</i> Ptosis
		<i>Endocrinologie</i> Petite taille	Strabisme
		Retard de maturation squelettique	Ophtalmoplégie externe progressive
		Hypoglycémies	Rétinite pigmentaire
		Panhypopituitarisme	Atrophie optique de Leber
		<i>Signes médullaires</i> Anémie sidéroblastique	Opacités cornéennes
		Neutropénie, trhombo pénie	Cataracte
		Myélodysplasie, dysérythro poïèse	<i>ORL</i> Surdité neurosensorielle
		<i>Signes sensoriels</i> Céil	Surdité aux aminosides
		– strabisme, ophtalmoplégie externe progressive	
		– atrophie optique	
		– ptosis	
		– cataracte	
		– rétinite pigmentaire	
		ORL	
		– surdité	
		<i>Dermatologie</i> Pigmentation en « motte » sur les zones exposées à la lumière	
		Trichothiodystrophie	
		Cheveux secs, épais et cassants	

CIV : communication interventriculaire ; syndrome VACTERL : anomalies vertébrales, atrésie anale, fistule trachéo-œsophagienne, cardiopathie congénitale, dysplasie radiale, anomalies des membres.

progressive et rétinite pigmentaire. Il s’y associe souvent un bloc auriculoventriculaire pouvant nécessiter la mise en place d’un pacemaker, un diabète sucré, une hypoparathyroïdie, une dysphagie, une ataxie cérébelleuse et une démence. On peut trouver une hyperprotéïnorrhachie (> 1 g/l). L’IRM cérébrale peut montrer une leucodystrophie avec atteinte de la substance blanche sous-corticale, une atteinte des noyaux gris centraux (± calcifications), une atteinte du thalamus, du mésencéphale, une atrophie corticale, cérébelleuse ou du tronc cérébral. Ce syndrome est le plus souvent dû à une délétion hétéroplasmique de l’ADNmt et sa survenue est le plus souvent sporadique [40].

Neuropathie optique de Leber

La névrite optique de Leber consiste en une **perte rapide de la vision** centrale, bilatérale et indolore liée à une dégénérescence du nerf optique [41]. Des **troubles du rythme cardiaque** (syndrome de Wolff-Parkinson-White) sont souvent associés à ce syndrome. L’âge médian de survenue des troubles est de 20 à 24 ans avec une prédominance masculine nette. L’habitus (alcool, tabac, etc.) joue un rôle important dans l’expression de ce syndrome. Ce syndrome est lié à de nombreuses mutations de l’ADNmt (G11778A, G3460A, T14484C, etc.) [18].

Syndromes digestifs et rénaux

Syndrome « mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy »

Le syndrome *mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy* (MNGIE) comprend une myopathie, une neuropathie périphérique, une atteinte gastro-intestinale (pseudo-obstruction intestinale chronique) et une atteinte neurologique centrale. Cette pathologie est liée à des mutations du gène de la thymidine phosphorylase qui génère de multiples délétions de l'ADNmt au niveau des différents tissus atteints [42].

Syndrome GRACILE

Le syndrome GRACILE (retard de croissance intra-utérin, aminoacidurie, cholestase, surcharge martiale hépatique, acidose lactique), que l'on voit chez le nourrisson, est dû à une atteinte du gène *BCS1L*, gène d'assemblage du complexe III [43].

Syndromes cardiaques

Syndrome de Barth

Le syndrome de Barth est la seule maladie mitochondriale de transmission liée à l'X [44]. Ce syndrome comprend une cardiomyopathie dilatée, une neutropénie cyclique, une myopathie squelettique et des mitochondries morphologiquement anormales sur les biopsies tissulaires. Il y a parfois une excrétion d'acide méthylglutaconique dans les urines. Ce syndrome est lié à des mutations du gène de la taffazine situé en Xq28 [45]. Des mutations de ce gène ont également été décrites dans des formes non syndromiques de cardiomyopathie dilatée ou de non-compaction du ventricule gauche [46].

Cardiomyopathies

Les anomalies de la CR doivent être recherchées quand une cardiomyopathie hypertrophique [47] ou plus rarement dilatée [48] est associée à d'autres signes pouvant faire évoquer un déficit de la CR, en particulier une atteinte multiviscérale, ou des anomalies biochimiques comme une hyperlactacidémie.

Syndromes endocriniens

Syndrome de Wolfram

Le syndrome de Wolfram associe un diabète, un diabète insipide, une atrophie optique et une surdité (*diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness* [DIDMOAD]). Si la plupart de ces patients sont porteurs d'une mutation de transmission autosomique récessive sur le gène *BAC/PI* localisé en 4p16 [49], certains patients sont porteurs de mutations ou de délétions de l'ADNmt [50].

Déficit en coenzyme Q10

Le déficit en coenzyme Q10 a été décrit initialement chez un enfant porteur d'une encéphalomyopathie avec acidose lactique [51]. Depuis, de nombreux malades ont été décrits avec un syndrome de Leigh, une maladie multisystémique avec néphropathie prédominante, des épisodes de rhabdomyolyse avec convulsions, une ataxie, une myopathie isolée, etc. Dans ces formes particulières, le traitement par coenzyme Q10 est efficace, surtout si celui-ci est mis en place précocement.

Moyens diagnostiques

Le diagnostic suspecté devant le tableau clinique va devoir être confirmé par des explorations paracliniques qui sont tout d'abord biochimiques et radiologiques. Si la suspicion se confirme, des biopsies tissulaires permettent une analyse anatomopathologique et enzymatique, puis les analyses génétiques viennent (ou non) confirmer l'hypothèse initiale. Un organigramme diagnostique est proposé (Fig. 4).

Bilan métabolique

Le bilan métabolique est essentiellement basé sur l'étude du bilan d'oxydoréduction qui comprend le dosage de la glycémie, des acides gras libres, des corps cétoniques et surtout de

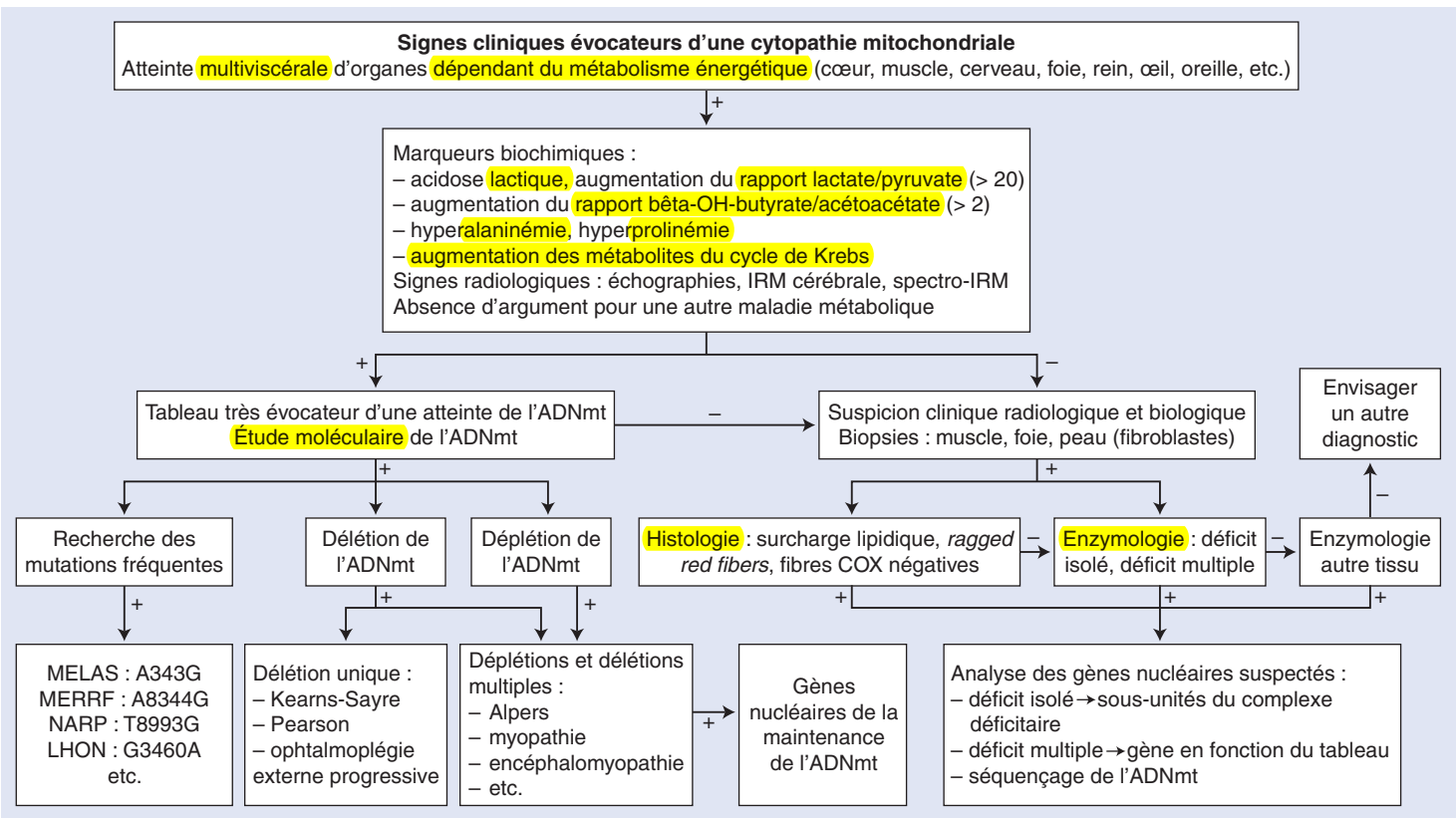


Figure 4. Arbre décisionnel. Prise en charge devant une suspicion de maladie mitochondriale. ADNmt: acide désoxyribonucléique mitochondrial; IRM: imagerie par résonance magnétique; COX: cytochrome C oxydase; MELAS: encéphalomyopathie, acidose lactique et épisodes *stroke-like*; MERRF: épilepsie myoclonique et *ragged red fibers*; NARP: neuropathie sensitive, épilepsie et retard mental; LHON: neuropathie optique héréditaire de Leber.

l'acide lactique et de l'acide pyruvique avec calcul du rapport lactate/pyruvate. Ce bilan énergétique doit être réalisé à jeun et 1 heure après un repas car les paramètres peuvent varier de façon importante en fonction de l'état à jeun ou nourri du patient.

Une hyperlactacidémie persistante (> 2,5 mmol/l) associée à une augmentation du rapport lactate/pyruvate (L/P > 20) et du rapport des corps cétoniques (3-hydroxybutyrate/acétoacétate > 2) font suspecter une maladie mitochondriale, en particulier dans la période néonatale. Cette hyperlactacidémie peut se dévoiler uniquement en période postprandiale.

L'étude des acides aminés plasmatiques peut montrer une augmentation de l'alanine et de la proline, témoins indirects de l'hyperlactacidémie. Une hypocitrullinémie est plus rarement rencontrée et serait plus spécifique des déficits du complexe V liés à une mutation du syndrome neuropathie, ataxie, rétinite pigmentaire (NARP) [39].

L'analyse des lactates peut être réalisée dans le sang mais aussi dans le liquide cébrospinal (LCS) où ils sont fréquemment élevés avec augmentation du rapport lactate/pyruvate, en particulier dans les maladies mitochondriales avec atteinte neurologique [30].

L'étude des acides organiques urinaires peut retrouver une augmentation des dérivés issus du cycle de Krebs (peu spécifiques) ou une augmentation de l'acide 3-méthylglutaconique (syndrome de Barth) [52].

L'absence de ces anomalies biochimiques n'exclut jamais formellement une maladie mitochondriale et devant une forte suspicion clinique, il faut réaliser les analyses radiologiques et surtout enzymologiques pour authentifier cette pathologie.

Bilan radiologique

Le bilan radiologique est réalisé en fonction des différentes atteintes tissulaires mises en évidence, soit au niveau clinique, soit au niveau biologique.

Bilan échographique

Le bilan échographique (hépatique, rénal et cardiaque) est surtout réalisé dans l'optique du bilan d'extension de la maladie mitochondriale (à la recherche d'une atteinte des autres organes) mais il est rarement diagnostique, hormis certains aspects évocateurs de cardiomyopathie hypertrophique [53].

Imagerie par résonance magnétique et spectroscopie de résonance magnétique cérébrale

L'IRM cérébrale est l'examen principal qui peut montrer des aspects très variables. Le scanner cérébral n'a d'intérêt que pour rechercher des calcifications cérébrales (qui sont parfois visible en IRM en séquence pondérée [Sp] T2*). Les principales anomalies des maladies mitochondriales (observées de façon isolée ou en association) sont :

- des anomalies bilatérales et symétriques de la substance grise (noyaux gris centraux) et tronc cérébral ;
- des anomalies de la substance blanche (leucodystrophie ou hypersignaux non spécifiques) ;
- une atrophie cérébrale ou cérébelleuse ;
- des calcifications cérébrales ;
- des aspects d'accident vasculaire cérébral de topographie non vasculaire ;
- un pic de lactate à la spectroscopie de résonance magnétique cérébrale (SRM).

Les nouvelles techniques d'IRM, en particulier le coefficient apparent de diffusion, permettent de préciser la nature des hypersignaux en SpT2, ce qui permet d'améliorer la démarche diagnostique. En effet, ces séquences permettent de différencier l'œdème vasogénique (associé aux cytopathies mitochondriales) de l'œdème cytotoxique (observé dans les infarctus cérébraux) [15]. La spectroscopie par résonance magnétique (spectro-IRM) est une méthode non invasive qui permet d'étudier certains métabolites intracérébraux. Dans le cadre des maladies mitochondriales, cette technique permet de mettre en évidence un double pic appelé doublet de lactates comme dans le syndrome MELAS [54],

en général associé à une diminution du glutamate et de la créatinine. Cet outil est utile, à la fois pour le diagnostic mais aussi pour le suivi thérapeutique des essais cliniques.

Certaines atteintes IRM sont déterminantes pour le diagnostic des maladies mitochondriales à expression neurologique. Dans le syndrome de Leigh, on observe une atteinte bilatérale des noyaux gris centraux et du tronc cérébral. Dans le syndrome MELAS, on observe des lésions focales *pseudo strokes* de distribution non vasculaire [55].

Bilan d'extension

Tout diagnostic de déficit de la CR doit faire réaliser un bilan d'extension pour dépister les différentes atteintes potentielles pouvant survenir dans ce cadre. Il faut faire systématiquement :

- un bilan cardiaque (électrocardiogramme, échographie cardiaque) ;
- un bilan fonctionnel rénal complet avec recherche de tubulopathie ;
- un bilan audiométrique à la recherche d'une surdité ;
- un bilan ophtalmologique avec fond d'œil, électrorétinogramme et potentiels évoqués visuels ;
- un bilan musculaire (dosage des créatine-phosphokinases, voire un électromyogramme) ;
- s'il y a un doute sur une atteinte neurologique :
 - une IRM cérébrale avec spectroscopie,
 - une étude des vitesses de conduction nerveuses (en fonction de la clinique),
 - une ponction lombaire avec dosage du lactate dans le LCS ;
- un bilan digestif hépatique (échographie abdominale, transaminases, coagulation) et pancréatique (stéatorrhée, élastase fécale, activité chymotrypsine fécale).

Anatomopathologie

L'analyse anatomopathologique permet d'orienter le diagnostic en mettant en évidence, sur la biopsie musculaire, une surcharge lipidique et glycogénique et des agrégats mitochondriaux sous-sarcolemmiques formant des *ragged red fibers* quand ils empiètent sur l'espace myofibrillaire (fibres rouges déchiquetées sur le trichrome de Gomori), en particulier dans le syndrome de Kearns-Sayre et dans le syndrome MERRF [56]. Les techniques d'immunohistochimie permettent de mettre en évidence des déficits du complexe IV sous la forme d'une coloration cytochrome C oxydase (COX) déficitaire. Le déficit en COX contraste typiquement avec le maintien ou l'augmentation de l'expression du complexe II, ce qui peut être visualisé sur la réaction double COX/SDH. Des anomalies ultrastructurales sont également observées : mitochondries globulaires, inclusions paracrystallines et crêtes mitochondriales anormales.

Au niveau hépatique, on peut observer toutes sortes d'anomalies : stéatose, hémossidrose, prolifération des canaux biliaires, fibrose, cirrhose, etc. Ces anomalies sont évocatrices mais non spécifiques. L'absence de toute anomalie anatomopathologique, que ce soit sur le muscle ou sur le foie, ne doit jamais faire réfuter le diagnostic, s'il y a d'autres arguments cliniques ou biochimiques.

Enzymologie

Lorsque la clinique et les examens paracliniques (biologie et anatomopathologie) génèrent une forte suspicion de maladie mitochondriale, l'analyse enzymologique est une étape essentielle du diagnostic. Cette analyse se fait habituellement sur une biopsie musculaire mais quand celle-ci est normale, il faut savoir faire également l'analyse sur tissu hépatique, voire sur fibroblastes.

Les études enzymologiques comportent des études en polarographie et en spectrophotométrie. Ces deux analyses fournissent des renseignements différents et complémentaires. La polarographie ne peut se faire que sur tissu frais et va donner une valeur sur le fonctionnement global de la CR. Ces études extemporanées ne sont possibles que si la biopsie est réalisée dans le lieu où réside

le laboratoire qui fait l'analyse. Les études en spectrophotométrie sont réalisées sur tissu congelé et sont donc accessibles pour tous les patients. Cette technique permet de mesurer l'activité des complexes de la CR de façon isolée ou de façon combinée.

Ces analyses peuvent se faire sur tissu musculaire, hépatique, cardiaque, rénal ou sur fibroblastes.

Ces analyses montrent différents types de résultats :

- un déficit d'un seul complexe est en faveur du déficit d'une des sous-unités protéiques de ce complexe (NFD1^[57] pour le complexe I par exemple) ou d'une protéine d'assemblage spécifique de ce complexe (SURF1^[58] pour le complexe IV par exemple). Ces atteintes d'un seul complexe peuvent être liées à des mutations touchant des gènes nucléaires ou de l'ADNmt ;
- un déficit multiple des complexes I, III, IV et V, avec activité normale du complexe II, est très en faveur d'une atteinte de l'ADNmt, en particulier des syndromes de délétions et de déplétions de l'ADNmt. En effet, l'ADNmt code des sous-unités de tous les complexes de la CR hormis le complexe II qui est donc normal dans ces situations particulières ;
- les autres déficits combinés sont souvent plus compliqués à interpréter. Ils peuvent être liés aux anomalies de l'ADNmt touchant en particulier les gènes de transfert des acides aminés servant à la synthèse des sous-unités protéiques codées par l'ADNmt comme cela a été montré dans le syndrome MELAS^[22].

Études génétiques

Les études génétiques vont venir confirmer le diagnostic et peuvent permettre l'accès à un diagnostic prénatal (cf. infra). La double origine génomique et le très grand nombre de gènes en cause nécessitent une étude précise de chaque situation (clinique, étude des antécédents familiaux, arbre généalogique, données biochimiques, radiologiques, morphologiques, enzymologiques, etc.) avant de débiter ces études. La démarche du diagnostic génétique est résumée sur la Figure 4.

■ Moyens thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique des maladies mitochondriales est essentiellement symptomatique, chaque atteinte d'organe devant être prise en compte (myopathie, cardiomyopathie, tubulopathie, atteinte digestive ou pancréatique, cholestase, insuffisance hépatique, symptomatologie neurologique, atteinte sensorielle, etc.). Les traitements spécifiques sont rares et ne concernent que les déficits primaires ou secondaires en coenzyme Q₁₀^[59-61]. Une récente publication Cochrane d'avril 2012^[62] n'a pas pu mettre en évidence d'efficacité prouvée des différents traitements essayés dans ce cadre ; néanmoins, des succès anecdotiques ont été rapportés avec différents types de traitements.

Coenzyme Q₁₀

Le coenzyme Q₁₀ représente le seul médicament spécifique des déficits de la CR. Il doit être prescrit dans les déficits avérés (primaires ou secondaires) en coenzyme Q₁₀. Son efficacité peut être alors remarquable^[61]. Il est souvent essayé dans les autres types de déficits de la CR et des succès anecdotiques ont été rapportés. Les résultats des études contrôlées randomisées sont contradictoires^[63], probablement en raison de la très grande hétérogénéité des déficits de la CR. Ce médicament est disponible en France sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dont la demande doit être renouvelée annuellement.

Régime cétogène

Un régime pauvre en hydrates de carbone est recommandé dans les déficits de la CR, l'apport de lipides pouvant atteindre 60 à 70 % de la ration calorique. Ce régime est recommandé dans les déficits du complexe I. Ce régime a été proposé dans les déficits de la CR avec épilepsie^[64] mais également avec d'autres atteintes

comme les myopathies^[65]. Il a même pu être montré in vitro que le régime cétogène pouvait diminuer le degré d'hétéroplasmie de cellules avec anomalies de l'ADNmt^[66].

Traitement de l'acidose lactique

L'acidose métabolique peut être liée à une augmentation des lactates ou à une fuite urinaire de bicarbonates par tubulopathie. Les bicarbonates peuvent être utilisés de façon symptomatique pour lutter contre cette acidose. Le dichloroacétate (DCA) qui maintient l'activité de la PDH peut être efficace dans les situations d'acidose aiguë. Son utilisation est limitée dans les acidoses chroniques du fait de sa toxicité responsable d'une neuropathie périphérique, régressive à l'arrêt du traitement^[67]. Des épurations extrarénales ont pu être réalisées en situation d'acidose aiguë mettant en jeu le pronostic vital.

Autres traitements

De nombreux agents pharmacologiques ont été essayés dans les déficits de la CR avec des bénéfices limités, hormis cas exceptionnels. Différents agents thérapeutiques ont été essayés : riboflavine^[68], succinate, L-carnitine, acide alphalipoïque, vitamines B₁^[69], C, E, K avec des résultats très variables. Les quelques essais cliniques randomisés en double aveugle n'ont donné que des résultats contradictoires et peu concluants^[62]. La très grande hétérogénéité des déficits de la CR (plus de 1500 gènes en cause avec une grande variation phénotypique en fonction du type de mutation ou du degré d'hétéroplasmie tissulaire quand il s'agit d'anomalies de l'ADNmt) permet de comprendre que l'efficacité de ces agents thérapeutiques est très difficile à authentifier^[62,70].

Traitement du syndrome MELAS par la L-arginine

Un dysfonctionnement endothélial a été mis en évidence dans les pseudo-accidents vasculaires cérébraux (ou *pseudo strokes*) objectivés dans le syndrome MELAS avec une altération de la vasodilatation artérielle et une production de métabolites pro-oxydants. L'arginine permettrait de réduire ces épisodes en favorisant la microvascularisation cérébrale et en diminuant la production de radicaux libres. L'arginine permettrait également d'améliorer les symptômes neurologiques en phase aiguë^[71]. Enfin, une supplémentation en arginine au long cours semblerait diminuer de manière significative la fréquence et la gravité des *pseudo strokes*^[72].

Supplémentation en acide folique

Une carence en folates a pu être mise en évidence chez certains patients atteints de syndrome de Kearns-Sayre ou de leucoencéphalopathie liée à une délétion de l'ADNmt. Cette carence en folates (entraînant un déficit secondaire au niveau central) peut parfois être traitée de façon efficace avec de l'acide folinique qui passe la barrière hématoencéphalique^[73].

Activité physique

L'exercice physique a été proposé comme prise en charge de certaines myopathies mitochondriales. Il doit bien entendu être réalisé avec précaution, de façon progressive et après réalisation d'un bilan cardiologique, mais le réentraînement physique est une option qu'il ne faut pas négliger, l'inactivité physique étant à contrario délétère sur le devenir musculaire^[74].

Contre-indications médicamenteuses

Certains médicaments altèrent le fonctionnement de la CR et leur utilisation doit être contre-indiquée ou réalisée avec précaution chez ces patients^[15]. Certaines substances comme

le chloramphénicol ou l'interféron alpha peuvent avoir un effet inhibiteur sur la synthèse des protéines mitochondriales. D'autres molécules, comme le valproate, agissent sur la bêta-oxydation des acides gras et séquestrent le coenzyme A^[75]. **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent également entraîner des insuffisances hépatiques sévères. Parmi les anesthésiants, le propofol a des interactions complexes avec la mitochondrie et le propofol infusion syndrome (PRIS) contre-indique son utilisation en cas de déficit de la CR.** Une prudence est également de mise avec l'utilisation des halogénés et du curare.

■ Conseil génétique et diagnostic prénatal

Le conseil génétique est radicalement différent en fonction de l'origine génétique de la pathologie en cause.

Pathologies d'origine nucléaire

Comme nous l'avons vu, la majorité des déficits de la CR est liée à des anomalies de gènes nucléaires. Si la maladie est due à des mutations d'un gène nucléaire, on se trouve dans le cadre classique du conseil génétique mendélien, dont la majorité des transmissions se fait sur un mode autosomique récessif, sauf pour le syndrome de Barth qui se fait sur un mode de transmission lié à l'X. Dans ce cadre, quand les mutations sont connues, un diagnostic prénatal peut être proposé sur prélèvements de villosités choriales à 11 semaines d'aménorrhée, comme pour toute autre maladie d'origine génétique.

Pathologies liées aux anomalies de l'ADN mitochondrial

Les délétions uniques de l'ADNmt sont généralement sporadiques et si la mère du sujet index n'est pas porteuse de la délétion, le risque de récurrence est très faible mais non nul^[15,76].

Si le déficit est lié à une mutation hétéroplasmique de l'ADNmt, la situation est beaucoup plus difficile. Si les différents prélèvements maternels (cellules épithéliales urinaires, leucocytes, frottis buccal) sont négatifs, le risque de récurrence est faible (mais non nul) et il s'agit vraisemblablement d'une néomutation. Si la mutation est retrouvée dans un prélèvement maternel, on peut faire une recherche de cette mutation sur les amniocytes après ponction amniotique. Néanmoins, le risque de récurrence est difficile à évaluer avec précision, en raison de la notion d'hétéroplasmie^[15]. Certaines équipes ont pu proposer des prélèvements multiples pour mieux évaluer le risque de récurrence de la cytopathie mitochondriale^[77].

Enfin, si c'est un homme qui est atteint, il n'a aucun risque de transmettre la pathologie à sa descendance étant donné l'absence de transmission paternelle de l'ADNmt.

■ Conclusion

Les maladies mitochondriales représentent un domaine où les progrès ont été considérables depuis 20 ans. Les mécanismes génétiques liés à l'ADNmt sont de mieux en mieux connus et un nombre de plus en plus grand de gènes nucléaires sont maintenant identifiés. La compréhension de ces mécanismes explique la très grande hétérogénéité clinique de ces maladies. Elles doivent donc être évoquées devant des symptomatologies très variées dont le dénominateur commun est l'expression d'une carence énergétique tissulaire. La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques n'a pas encore permis de trouver des traitements spécifiques qui soient efficaces dans la majorité de ces situations dont le pronostic reste lié aux types d'atteintes tissulaires et à leur gravité.



■ Références

- [1] Vafai SB, Mootha VK. Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle. *Nature* 2012;**491**:374–83.
- [2] Martinou JC. Dynamique mitochondriale : de la géométrie à la fonction des mitochondries. *Med/Sci* 2010;**26**:783–5.
- [3] Koopman W, Willems P, Smeitink J. Monogenic mitochondrial disorders. *N Engl J Med* 2012;**366**:1132–41.
- [4] DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;**348**:2656–68.
- [5] Przyrembel H. Therapy of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis* 1987;**10**(Suppl. 1):129–46.
- [6] Tuppen H, Blakely E, Turnbull D, Taylor RW. Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;**1797**:113–28.
- [7] Bratic I, Trifunovic A. Mitochondrial energy metabolism and ageing. *Biochim Biophys Acta* 2010;**1797**:961–7.
- [8] Brown GC. Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cells. *Biochem J* 1992;**284**(Pt1):1–13.
- [9] Elston T, Wang H, Oster G. Energy transduction in ATP synthase. *Nature* 1998;**391**:510–3.
- [10] Mammeri HP, Loublier S, Legrand A, Benit P, slama A. Mitochondrial complex I deficiency of nuclear origin. I. Structural genes. *Mol Genet Metab* 2012;**105**:163–72.
- [11] Cecchini G. Function and structure of complex II of the respiratory chain. *Annu Rev Biochem* 2003;**72**:77–109.
- [12] Mourmans J, Wendel U, Bentlage HA, Trijbels JM, Smeitink JA, de Coo IF, et al. Clinical heterogeneity in respiratory chain complex III deficiency in childhood. *J Neurol Sci* 1997;**149**:111–7.
- [13] Ostermeier C, Iwata S, Michel H. Cytochrome c oxidase. *Curr Opin Struct Biol* 1996;**6**:460–6.
- [14] Schwartz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 2002;**347**:576–80.
- [15] Chaussonot A, Rotig A, Paquis V. Progrès dans les pathologies mitochondriales. In: Chabrol B, de Lonlay P, editors. *Progrès en pédiatrie maladies métaboliques héréditaires*. Doin: Rueil Malmaison; 2011. p. 69–89.
- [16] Sarzi E, Rotig A. Instabilité du génome mitochondrial et pathologies associées. *Med/Sci* 2010;**26**:171–6.
- [17] Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988;**331**:717–9.
- [18] Wallace DC, Singh D, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988;**242**:1427–30.
- [19] Chalmers RM, Schapira AH. Clinical, biochemical and molecular genetic features of Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochim Biophys Acta* 1999;**1410**:147–58.
- [20] Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;**348**:651–3.
- [21] Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988;**1**:885.
- [22] Nguyen KV, Ostergaard E, Ravn SH, Balslev T, Danielsen ER, Vardag A, et al. POLG mutations in Alpers syndrome. *Neurology* 2005;**65**:1493–5.
- [23] Harrison-Gomez C, Harrison-Ragle A, Macias-Hernandez A, Guerrero-Sanchez V. A3243G mitochondrial DNA mutation and heterogeneous phenotypic expression. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009;**47**:219–25.
- [24] Bindoff LA, Desnuelle C, Birch-Machin MA, Pellissier JF, Seratrice G, Dravet C, et al. Multiple defects of the mitochondrial respiratory chain in a mitochondrial encephalopathy (MERRF): a clinical, biochemical and molecular study. *J Neurol Sci* 1991;**102**:17–24.
- [25] Bourgeron T, Rustin P, chretien D, birch-Machin MA, Bourgeois M, Viegas-Pequinot E, et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet* 1995;**11**:144–9.
- [26] Brini M, Pinton P, King MP, Davidson M, Schon EA, Rizzuto R. A calcium signaling defect in the pathogenesis of a mitochondrial DNA inherited oxidative phosphorylation deficiency. *Nat Med* 1999;**5**:951–4.
- [27] Pang CY, Huang CC, Yen MY, Wang EK, Kao KP, Chen SS, et al. Molecular epidemiologic study of mitochondrial DNA mutations in patients with mitochondrial diseases in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1999;**98**:326–34.

- [28] Procaccio V, Mousson B, Beugnot R, Duborjal H, Feillet F, Putet G, et al. Nuclear DNA origin of mitochondrial complex I deficiency in fatal infantile lactic acidosis evidenced by transnuclear complementation of cultured fibroblasts. *J Clin Invest* 1999;**104**:83–92.
- [29] Gotz A, Isohanni P, Liljestrom B, Rummukainen J, Nikolajev K, Herrgard E, et al. Fatal neonatal lactic acidosis caused by a novel de novo mitochondrial G7453A tRNA-Serine ((UCN)) mutation. *Pediatr Res* 2012;**72**:90–4.
- [30] Feillet F, Mousson B, Grignon Y, Leonard JV, Vidailhet M. Necrotizing encephalopathy and macrocephaly with mitochondrial complex I deficiency. *Pediatr Neurol* 1999;**20**:305–8.
- [31] Delarue A, Paut O, Guys JM, Montfort MF, Lethel V, Roquelaure B, et al. Inappropriate liver transplantation in a child with Alpers-Huttenlocher syndrome misdiagnosed as valproate-induced acute liver failure. *Pediatr Transplant* 2000;**4**:67–71.
- [32] Mandel H, Szargel R, Labay V, Elpeleg O, Saada A, Shalata A, et al. The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet* 2001;**29**:337–41.
- [33] Bader-Meunier B, Rotig A, Mielot F, Lavergne JM, Croisille L, Rustin P, et al. Refractory anaemia and mitochondrial cytopathy in childhood. *Br J Haematol* 1994;**87**:381–5.
- [34] Guirado Gimenez F, Montoya Villarroya J, Olivan del Cacho MJ, Playan Ariso A, Alcaine Villarroya MJ, Rabano Rodriguez A, et al. A patient with Pearson and Kearns-Sayre syndrome and a common 4.9 Kb deletion of mitochondrial DNA in blood. *An Esp Pediatr* 1998;**49**:510–2.
- [35] Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 1996;**39**:343–51.
- [36] Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatr Neurol* 2008;**39**:223–35.
- [37] Arenas J, Campos Y, Bornstein B, Ribacoba R, Martin MA, Rubio JC, et al. A double mutation (A8296G and G8363A) in the mitochondrial DNA tRNA (Lys) gene associated with myoclonus epilepsy with ragged-red fibers. *Neurology* 1999;**52**:377–82.
- [38] Mongini T, Doriguzzi C, Chiado-Piat L, Silvestri G, Servidei S, Palmucci L. MERRF/MELAS overlap syndrome in a family with A3243G mtDNA mutation. *Clin Neuropathol* 2002;**21**:72–6.
- [39] Santorelli FM, Tanji K, Shanske S, DiMauro S. Heterogeneous clinical presentation of the mtDNA NARP/T8993G mutation. *Neurology* 1997;**49**:270–3.
- [40] Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanske S, Miranda AF, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989;**320**:1293–9.
- [41] Waardenburg PJ. Leber's optic atrophy and the opinions of Ruth Lundsgaard. *Ophthalmologica* 1948;**115**:369–71.
- [42] Bardosi A, Creutzfeldt W, DiMauro S, Felgenhauer K, Friede RL, Goebel HH, et al. Myo-, neuro-, gastrointestinal encephalopathy (MNGIE syndrome) due to partial deficiency of cytochrome-c-oxidase. A new mitochondrial multisystem disorder. *Acta Neuropathol* 1987;**74**:248–58.
- [43] Kotarsky H, Karikoski R, Morgelin M, Marjavaara S, Bergman P, Zhang DL, et al. Characterization of complex III deficiency and liver dysfunction in GRACILE syndrome caused by a BCS1L mutation. *Mitochondrion* 2010;**10**:497–509.
- [44] Christodoulou J, McInnes RR, Jay V, Wilson G, Becker LE, Lehotay DC, et al. Barth syndrome: clinical observations and genetic linkage studies. *Am J Med Genet* 1994;**50**:255–64.
- [45] Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, Gedeon AK, Bolhuis PA, Toniolo D. A novel X-linked gene, G4. 5. is responsible for Barth syndrome. *Nat Genet* 1996;**12**:385–9.
- [46] Barth PG, Scholte HR, Berden JA, Van der Klei-Van Moorsel JM, Luyt-Houwen IE, Van't Veer-Korthof ET, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J Neurol Sci* 1983;**62**:327–55.
- [47] Rustin P, Lebedois J, Chretien D, Bourgeron T, Piechaud JF, Rotig A, et al. Endomyocardial biopsies for early detection of mitochondrial disorders in hypertrophic cardiomyopathies. *J Pediatr* 1994;**124**:224–8.
- [48] McCutcheon LJ, Cory CR, Nowack L, Shen H, Mirsalami M, Lahucky R, et al. Respiratory chain defect of myocardial mitochondria in idiopathic dilated cardiomyopathy of Doberman pinscher dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;**70**:1529–33.
- [49] Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998;**20**:143–8.
- [50] Hofmann S, Bezold R, Jaksch M, Obermaier-Kusser B, Mertens S, Kaufhold P, et al. Wolfram (DIDMOAD) syndrome and Leber hereditary optic neuropathy (LHON) are associated with distinct mitochondrial DNA haplotypes. *Genomics* 1997;**39**:8–18.
- [51] Ogasahara S, Engel AG, Frens D, Mack D. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;**86**:2379–82.
- [52] Wortmann SB, Duran M, Anikster Y, Barth PG, Sperl W, Zschocke J, et al. Inborn errors of metabolism with 3-methylglutaconic aciduria as discriminative feature: proper classification and nomenclature. *J Inher Metab Dis* 2013. Jan 8 [Epub ahead of print].
- [53] Marin-Garcia J, Goldenthal MJ, Filiano JJ. Cardiomyopathy associated with neurologic disorders and mitochondrial phenotype. *J Child Neurol* 2002;**17**:759–65.
- [54] Wilichowski E, Pouwels PJ, Frahm J, Hanefeld F. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral metabolic disturbances in patients with MELAS. *Neuropediatrics* 1999;**30**:256–63.
- [55] Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, Defendini R, Pavlakis SG, DeVivo DC, et al. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992;**2**:125–35.
- [56] Blakely EL, Trip SA, Swalwell H, He L, Wren DR, Rich P, et al. A new mitochondrial transfer RNAPro gene mutation associated with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers and other neurological features. *Arch Neurol* 2009;**66**:399–402.
- [57] Howell N, Kubacka I, Xu M, McCullough DA. Leber hereditary optic neuropathy: involvement of the mitochondrial ND1 gene and evidence for an intragenic suppressor mutation. *Am J Hum Genet* 1991;**48**:935–42.
- [58] Zhu Z, Yao J, Johns T, Fu K, De Bie I, Macmillan C, et al. SURF1, encoding a factor involved in the biogenesis of cytochrome c oxidase, is mutated in Leigh syndrome. *Nat Genet* 1998;**20**:337–43.
- [59] Cotan D, Cordero MD, Garrido-Maraver J, Oropesa-Avila M, Rodriguez-Hernandez A, Gomez Izquierdo L, et al. Secondary coenzyme Q10 deficiency triggers mitochondria degradation by mitophagy in MELAS fibroblasts. *FASEB J* 2011;**25**:2669–87.
- [60] Artuch R, Salvati L, Jackson S, Hirano M, Navas P. Coenzyme Q10 deficiencies in neuromuscular diseases. *Adv Exp Med Biol* 2009;**652**:117–28.
- [61] Horvath R, Schneiderat P, Schoser BG, Gempel K, Neuen-Jacob E, Ploger H, et al. Coenzyme Q10 deficiency and isolated myopathy. *Neurology* 2006;**66**:253–5.
- [62] Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**4**:CD004426.
- [63] Chinnery P, Majamaa K, Turnbull D, Thorburn D. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004426.
- [64] Rahman S. Mitochondrial disease and epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2012;**54**:397–406.
- [65] Ahola-Erkila S, Carroll CJ, Peltola-Mjosund K, Tulkki V, Mattila I, Seppanen-Laakso T, et al. Ketogenic diet slows down mitochondrial myopathy progression in mice. *Hum Moll Genet* 2010;**19**:1974–84.
- [66] Santra S, Gilkerson RW, Davidson M, Schon EA. Ketogenic treatment reduces deleted mitochondrial DNAs in cultured human cells. *Ann Neurol* 2004;**56**:662–9.
- [67] Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, Bunch ST, Carney PR, Fennell EM, et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics* 2006;**117**:1519–31.
- [68] Horvath R. Update on clinical aspects and treatment of selected vitamin-responsive disorders II (riboflavin and CoQ(10)). *J Inher Metab Dis* 2012;**35**:679–87.
- [69] Tinsa F, Ben Amor S, Kaabachi N, Ben Lasoud M, Boussetta K, Bousnina S. Unusual case of thiamine responsive megaloblastic anemia. *Tunisie Med* 2009;**87**:159–63.
- [70] DiMauro S, Mancuso M. Mitochondrial diseases: therapeutic approaches. *Biosci Rep* 2007;**27**:125–37.
- [71] Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Fukiyama R, et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005;**64**:710–2.
- [72] Koga Y, Akita Y, Junko N, Yatsuga S, Povalko N, Fukiyama R, et al. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology* 2006;**66**:1766–9.
- [73] Pineda M, Ormazabal A, Lopez-Gallardo E, Nascimento A, Solano A, Herrero MD, et al. Cerebral folate deficiency and leukoencephalopathy caused by a mitochondrial DNA deletion. *Ann Neurol* 2006;**59**:394–8.
- [74] Scarpelli M, Cotelli MS, Mancuso M, Tomelleri G, Tonin P, Baronchelli C, et al. Current options in the treatment of mitochondrial diseases. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2010;**5**:203–9.

[75]

Pronicka E, Weglewska-Jurkiewicz A, Pronicki M, Sykut-Cegielska J, Kowalski P, Pajdowska M, et al. Drug-resistant epilepsy and fulminant valproate liver toxicity. Alpers-Huttenlocher syndrome in two children confirmed post mortem by identification of p. W748S mutation in POLG gene. *Med Sci Monit* 2011;**17**:CR203–9.

[76]

Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, Schon EA, Zeviani M, Mariotti C, et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. *Lancet* 2004;**364**:592–6.

[77]

Bouchet C, Steffann J, Corcos J, Monnot S, Paquis V, Rotig A, et al. Prenatal diagnosis of myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like syndrome: contribution to understanding mitochondrial DNA segregation during human embryofetal development. *J Med Genet* 2006;**43**:788–92.

[78]

Munnich A. Defects of the respiratory chain. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, editors. *Inborn metabolic diseases*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 197–208.

F. Feillet (f.feillet@chu-nancy.fr).
Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Nancy, Inserm U954, Hôpital d’Enfants, Centre hospitalier universitaire Brabois, allée du Morvan, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France.

E. Schmitt.
Service de Neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, Hôpital central, Centre hospitalier universitaire de Nancy, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France.

R. Gherardi.
Centre expert neuromusculaire, Département de pathologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

C. Bonnemains.
Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Nancy, Inserm U954, Hôpital d’Enfants, Centre hospitalier universitaire Brabois, allée du Morvan, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Feillet F, Schmitt E, Gherardi R, Bonnemains C. Maladies mitochondriales. EMC - Pédiatrie 2014;9(1):1-12 [Article 4-059-T-20].

Disponibles sur www.em-consulte.com

 Arbres décisionnels

 Iconographies supplémentaires

 Vidéos/ Animations

 Documents légaux

 Information au patient

 Informations supplémentaires

 Auto-évaluations

 Cas clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)

3 iconographies supplémentaires

Iconosup 5

Aspects d'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale caractéristiques des déficits de la chaîne respiratoire.

a à c. Enfant de 10 ans présentant un syndrome de Leigh lié à un déficit du complexe I. Les images IRM en coupe axiale en séquence T2 montrent des images d'hypersignaux des pédoncules cérébraux (a) et des noyaux gris centraux en séquence *fluid attenuated inversion recovery* (Flair) (b). L'image de spectroscopie IRM réalisée au niveau de la lésion occipitale droite montre la présence d'un doublet de lactates (c).

d, e. Enfant de 3 ans présentant une perte de marche à l'âge de 2 ans ½ liée à un déficit en SURF1 (protéine d'assemblage du complexe IV). Les images IRM en coupe coronale en pondération T2 montrent des hypersignaux de la substance blanche sus-tentorielle (1), des noyaux dentelés (2) et des pédoncules cérébraux (3).

f à i. Enfant de 15 ans présentant un syndrome *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episode* (MELAS) (mutation A3243G de l'acide désoxyribonucléique mitochondrial). L'IRM en coupe axiale montre des images de type MELAS en séquence de diffusion (f), en Flair (g) et en cartographie *apparent diffusion coefficient* (ADC) (h) (pas de baisse de l'ADC). L'image de spectroscopie IRM (i) réalisée au niveau de la lésion occipitale droite montre la présence d'un doublet de lactates et une diminution du pic de N-acétylaspartate. La topographie des lésions n'est pas reliée à un territoire vasculaire systématisé.

[Cliquez ici](#)

Iconosup 6

Aspects anatomopathologiques musculaires retrouvés dans les cytopathies mitochondriales.

a. *Ragged red fibers*. L'étude (× 80) en coloration de trichrome Gomori montre la présence de *ragged red fibers* chez un enfant de 4 mois présentant une encéphalomyopathie sévère dans un contexte de déficit du complexe I de la chaîne respiratoire.

b, c. Déficit généralisé en complexe IV. L'étude (× 40) en immunohistochimie montre un déficit généralisé en cytochrome C oxydase (COX) chez une petite fille de 6 mois présentant une hypotonie sévère avec une absence complète de marquage (b) que l'on peut comparer avec une biopsie de muscle montrant un marquage pour la COX qui est normal (c).

[Cliquez ici](#)

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 04/01/2019 par CHUV Lausanne - (294444). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

1 information supplémentaire

[Cliquez ici](#)