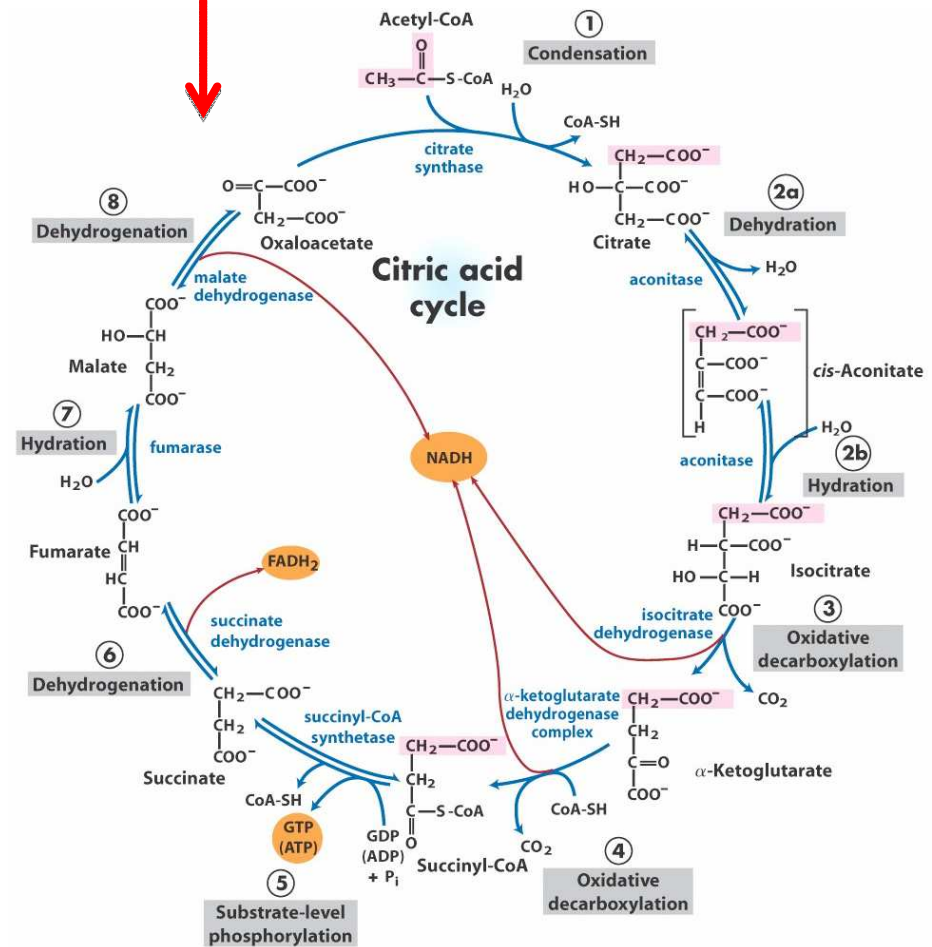
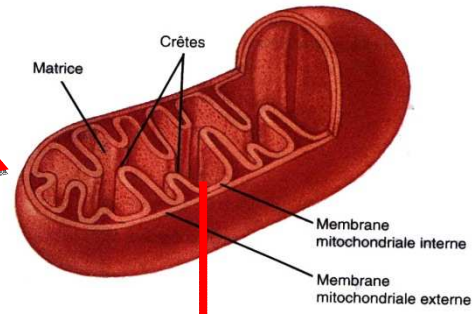
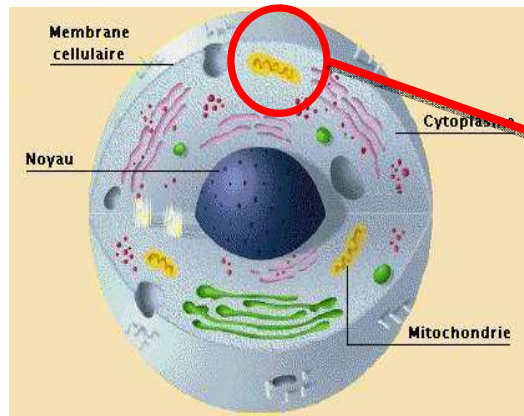
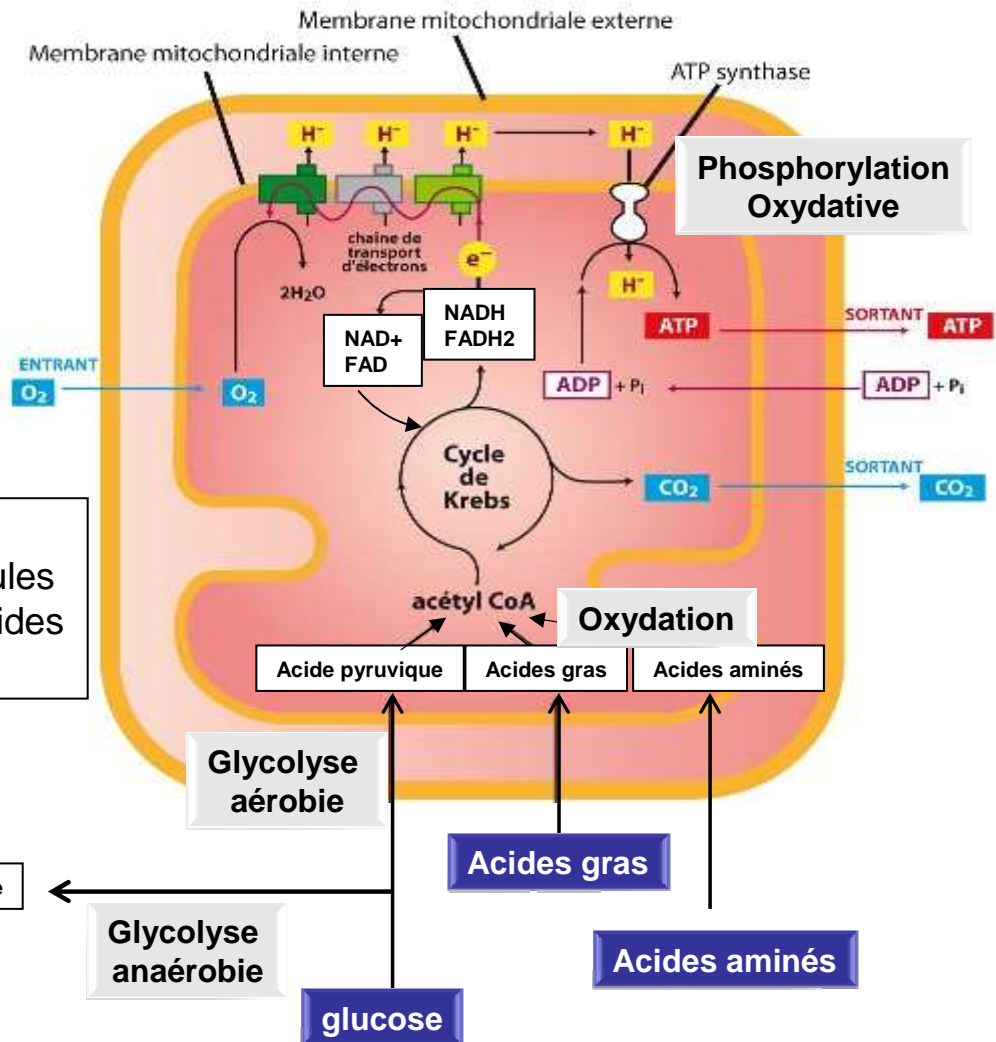
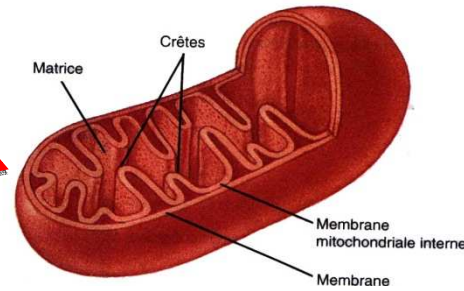
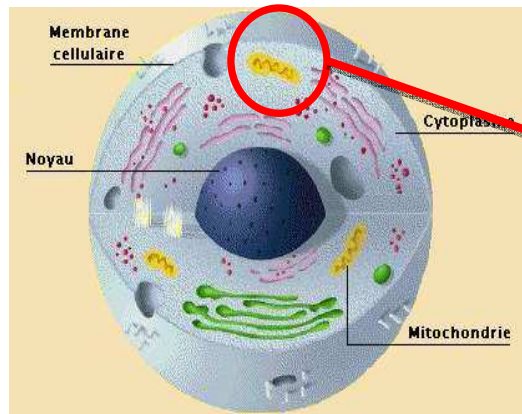


# LES CYTOPATHIES MITOCHONDRIALES

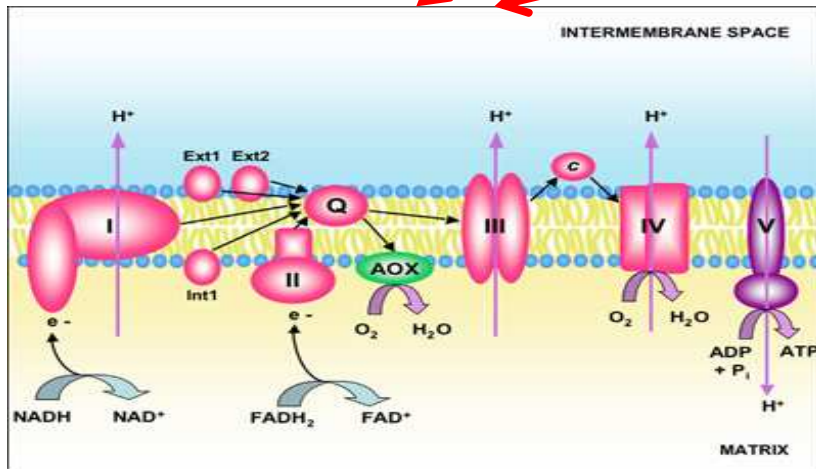
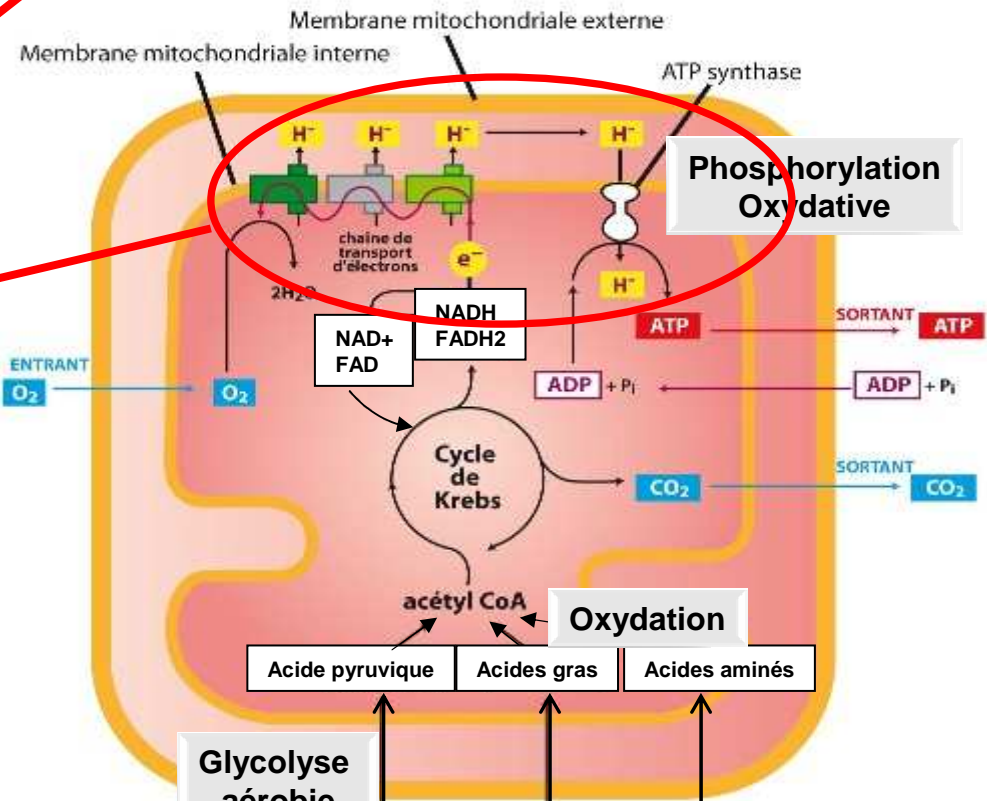
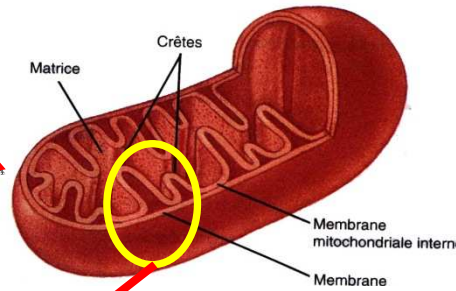
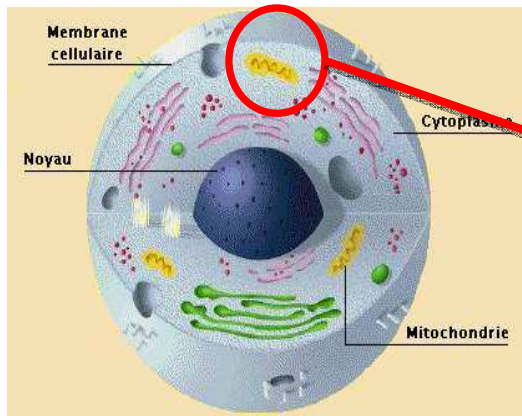
Quand?  
Comment ?

Dr F. Taithe  
Centre de référence des neuropathies rares  
11/04/2014





**Cycle de Krebs =**  
Voie finale commune de l'oxydation des molécules énergétiques : acides aminés, acides gras, glucides



Acide lactique

Glycolyse anaérobie

glucose

Acides gras

Acides aminés

Glycolyse aérobie

Acide pyruvique

Acides gras

Acides aminés

Oxydation

acétyl CoA

Cycle de Krebs

NAD<sup>+</sup> FAD

NADH FADH<sub>2</sub>

Phosphorylation Oxydative

ATP synthase

Membrane mitochondriale externe

Membrane mitochondriale interne

ENTRANT O<sub>2</sub>

SORTANT ATP

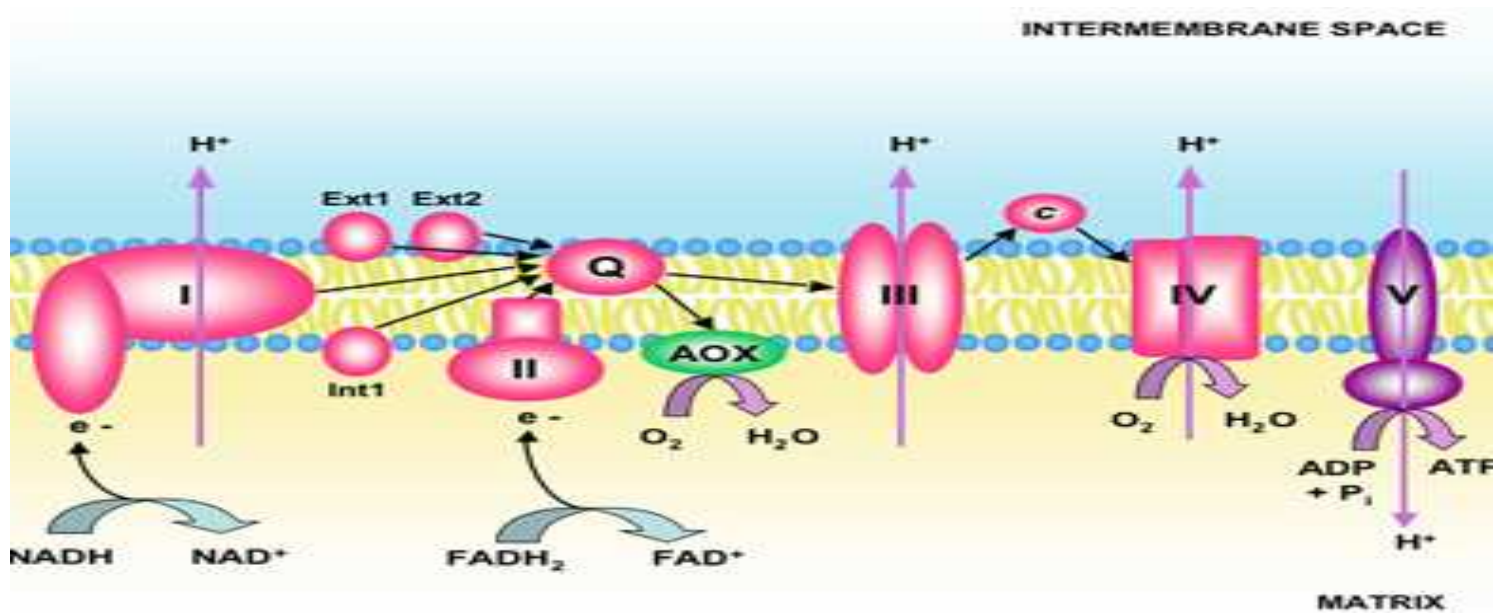
SORTANT CO<sub>2</sub>

ADP + P<sub>i</sub>

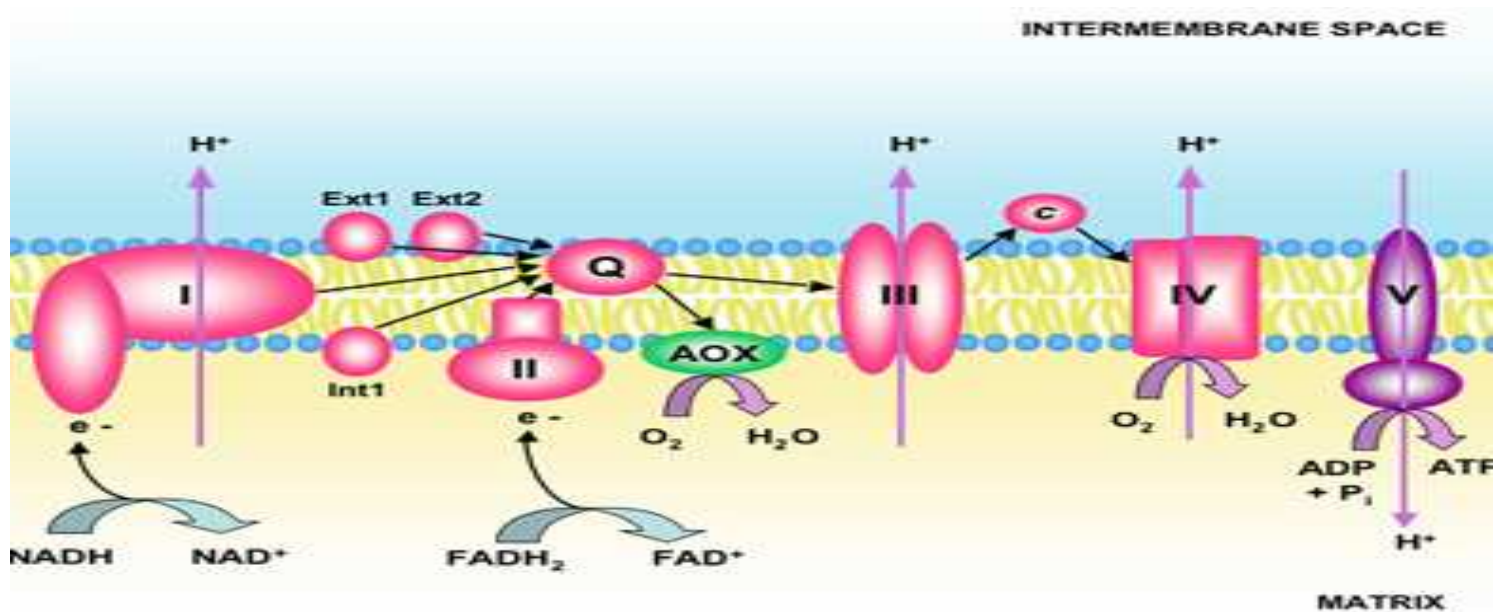
ADP + P<sub>i</sub>

ATP

ATP



**Cytopathies mitochondriales =  
atteinte de la chaîne respiratoire mitochondriale / phosphorylation oxydative**

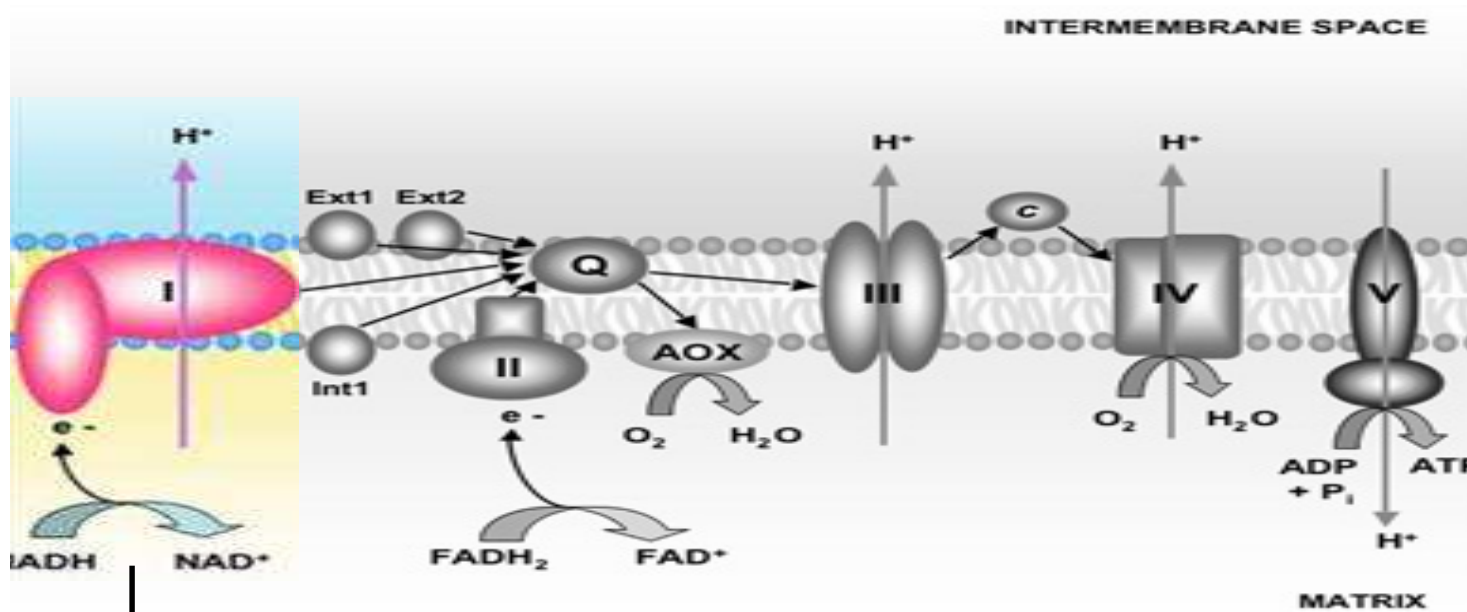


**Cytopathies mitochondriales =  
atteinte de la chaîne respiratoire mitochondriale / phosphorylation oxydative**

**Carence en ATP**

**Formation de radicaux libres et  
accumulation de substrats non  
dégradés**

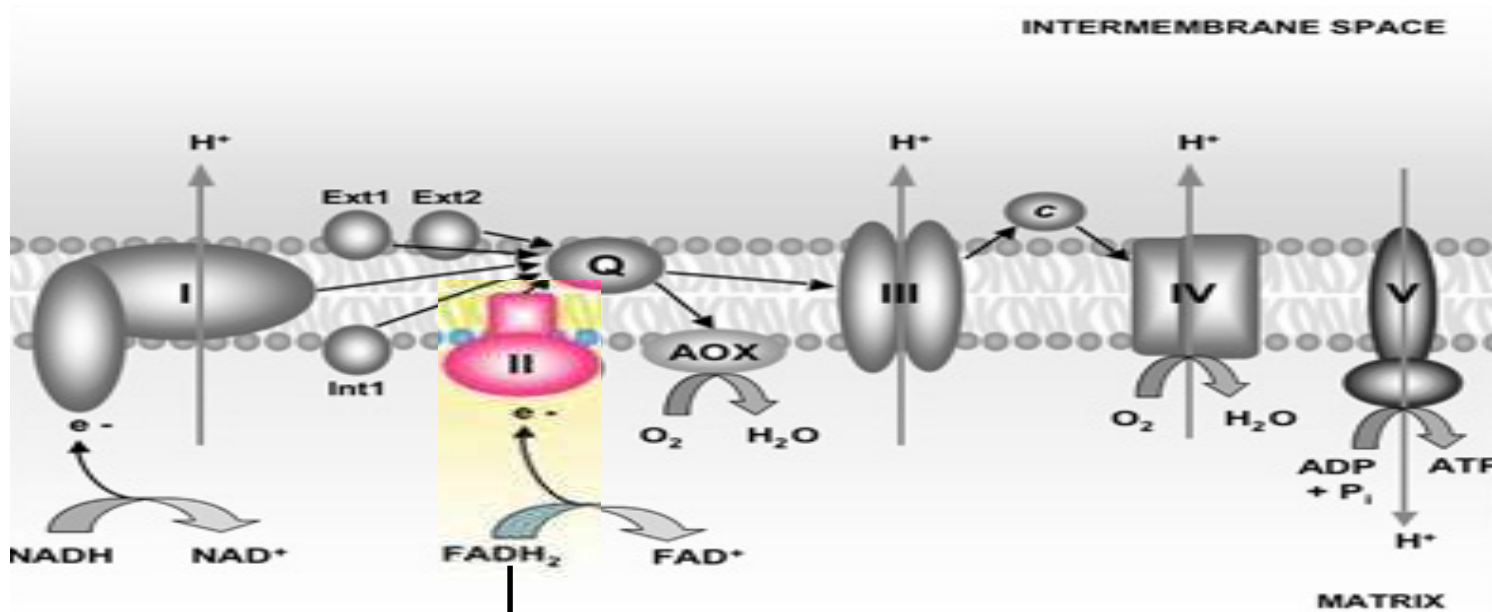
# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe



## Complexe I

(NADH-coenzyme Q réductase)  
Transfère les équivalents réduits  
Du NADH au coenzyme Q  
**40 sous-unités**

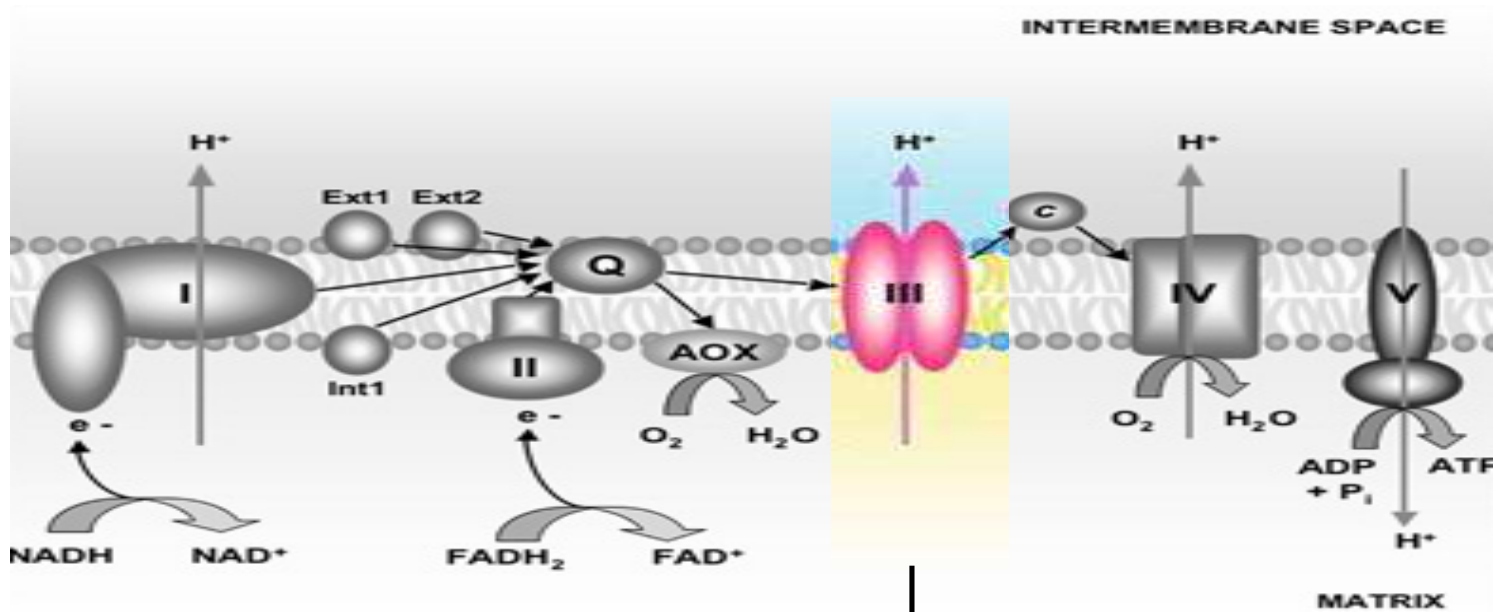
# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe



**Complexe II**  
(succinate-CoQ réductase)  
Transfère les équivalents réduits  
du FADH<sub>2</sub> vers le CoQ  
**4 sous-unités**



# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe



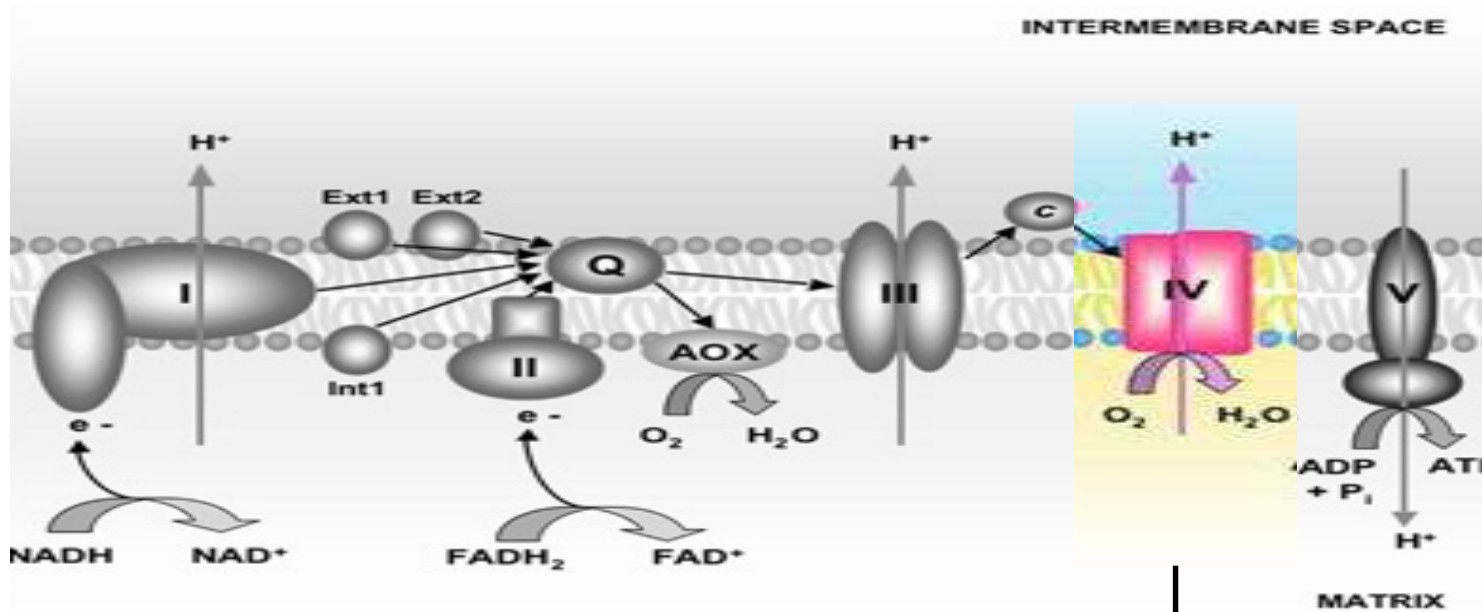
## Complexe III

(ubiquinol cytochrome C réductase)

Transporte les électrons vers le cytochrome C

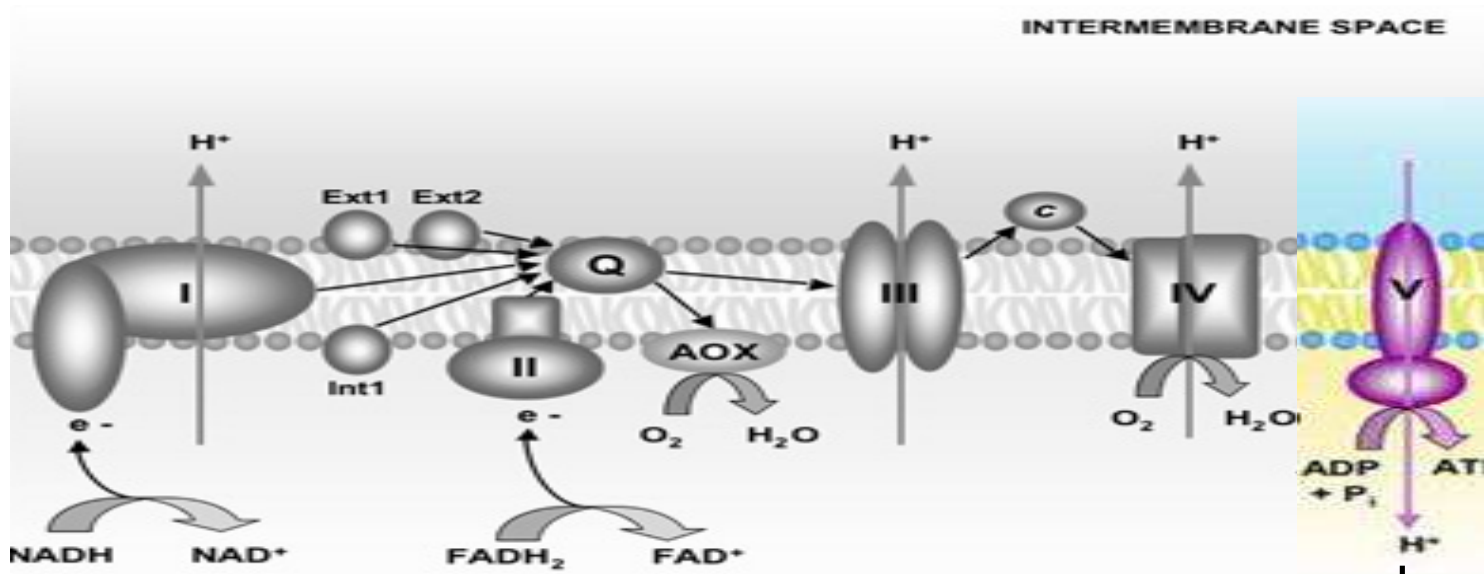
**11 sous-unités**

# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe

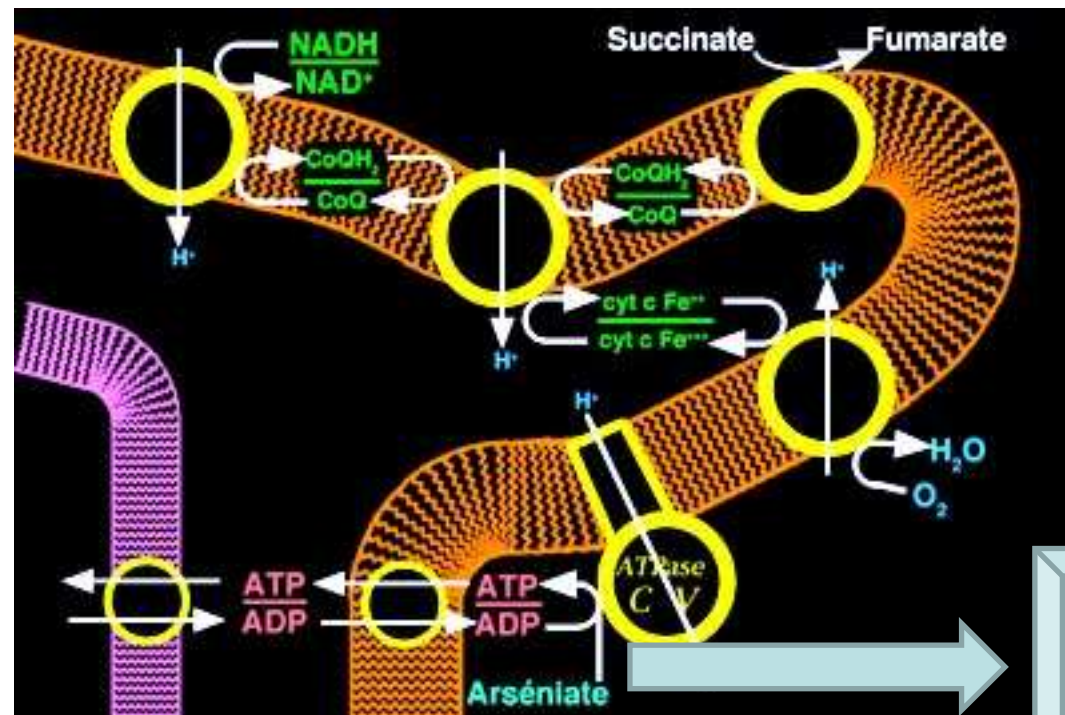


**Complexe IV**  
(Cytochrome C oxydase = COX)  
oxydation  
**13 sous-unités**

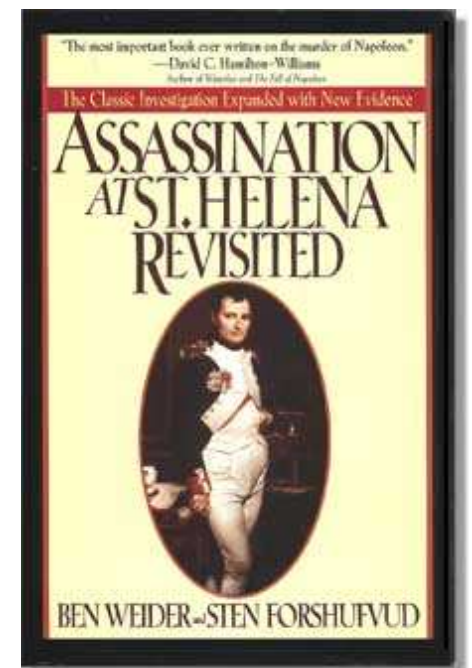
# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe

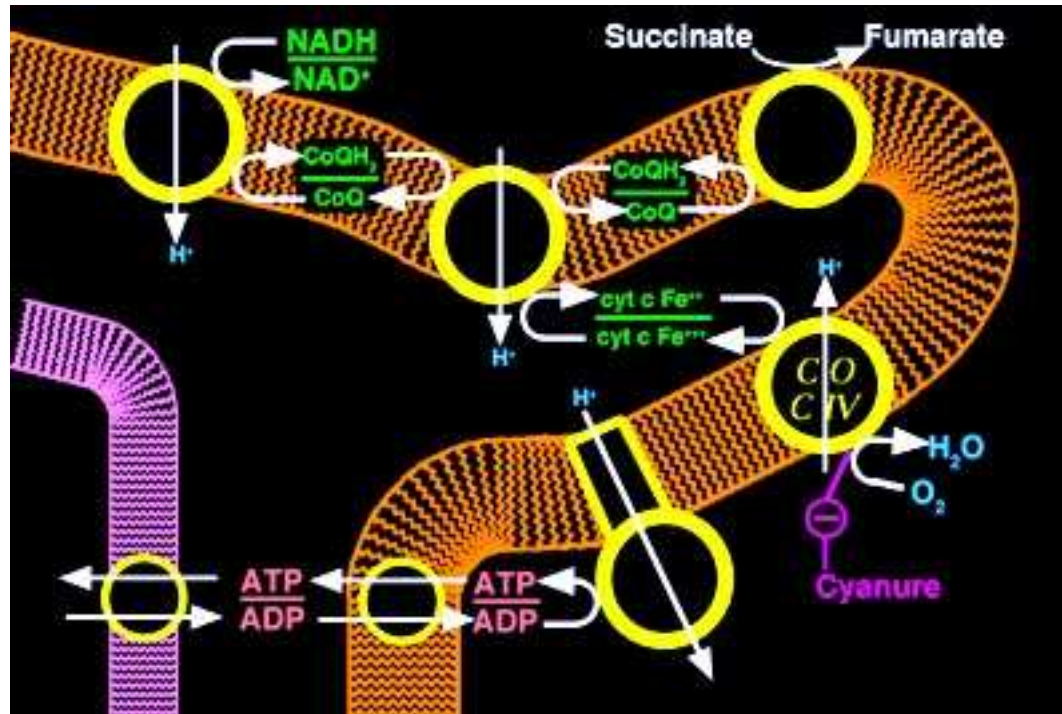


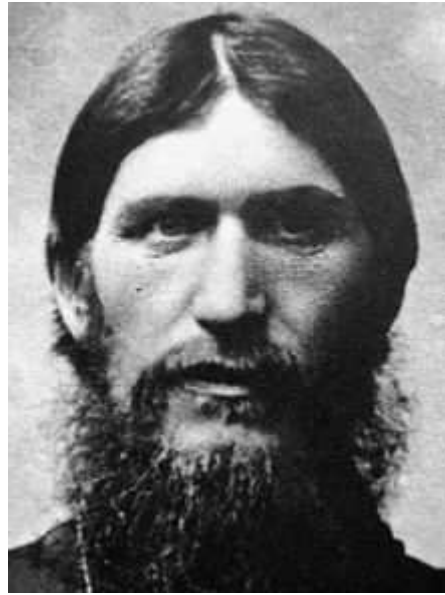
**Complexe V**  
(ATPase)  
Phosphorylation ADP  
**14 sous-unités**



ADP-arsenyl









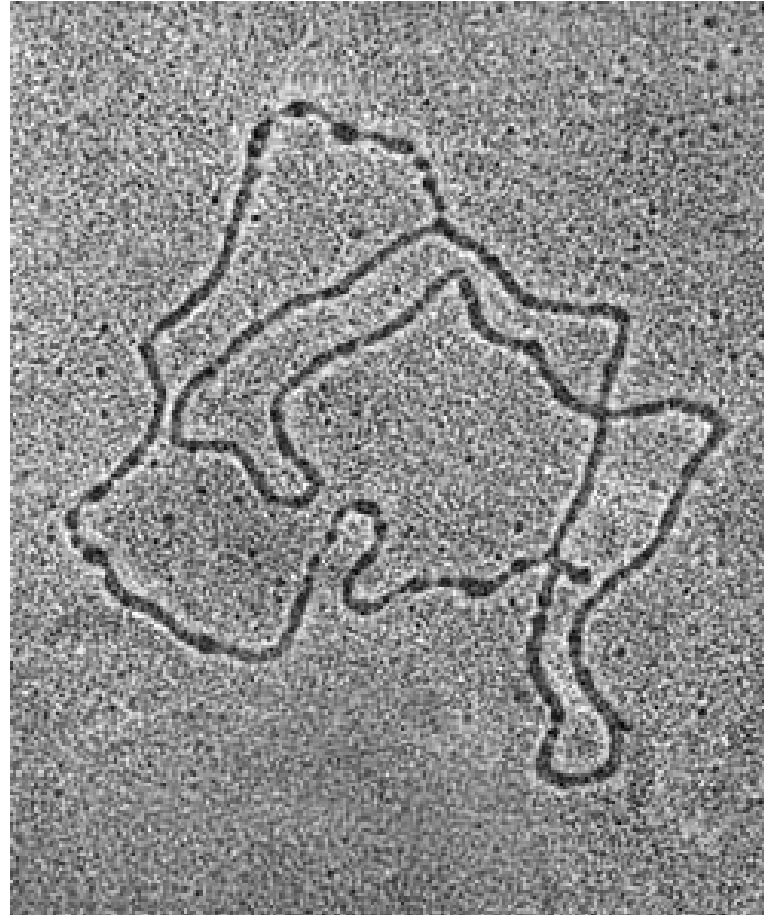
**Tableau 1.** Principaux médicaments responsables de dysfonctions mitochondriales.

<b>Dysfonction respiratoire</b>	
<i>Lésion de l'ADNmt</i>	Alcool, Tacrine, INTIs, Fialuridine, INF- $\alpha$
<i>Effet découplant</i>	Amiodarone, perhexiline, tamoxifène, buprénorphine
Inhibition de la $\beta$ -oxydation	Aspirine, acide valproïque, tétracyclines, AINS (arylpropioniques), amineptine, tianeptine
Inhibition de la respiration et de la $\beta$ -oxydation	Amiodarone, perhexiline, tamoxifène, DEAEH (stéatohépatites) Buprénorphine (hépatite cytolitique + stéatose microvésiculaire)
Transition de perméabilité mitochondriale	Aspirine, acide valproïque Métabolites réactifs (germandrée, scutellaire)

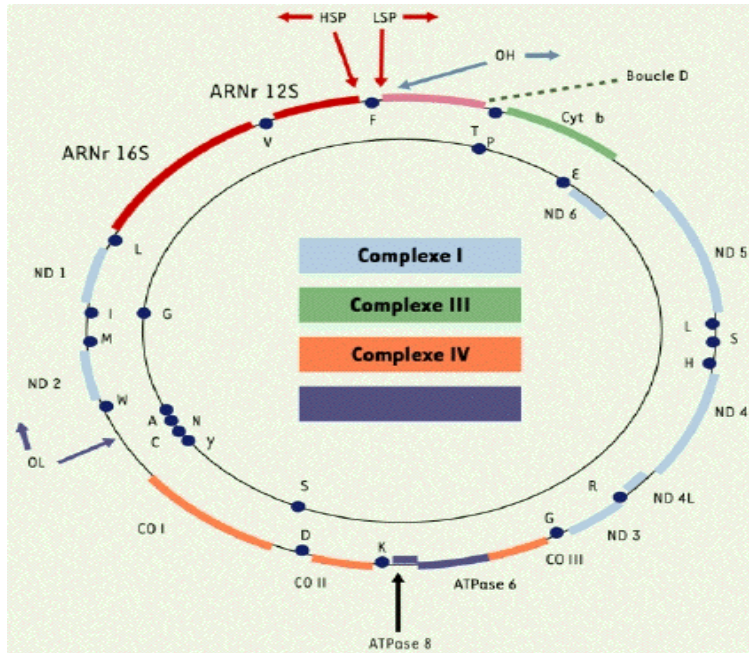
INTs: inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse



# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe



# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe



•13 gènes codant pour des protéines de la chaîne  
( 7 pour le complexe I, 1 / complexe III, 3 / complexe IV et 2 / complexe V)

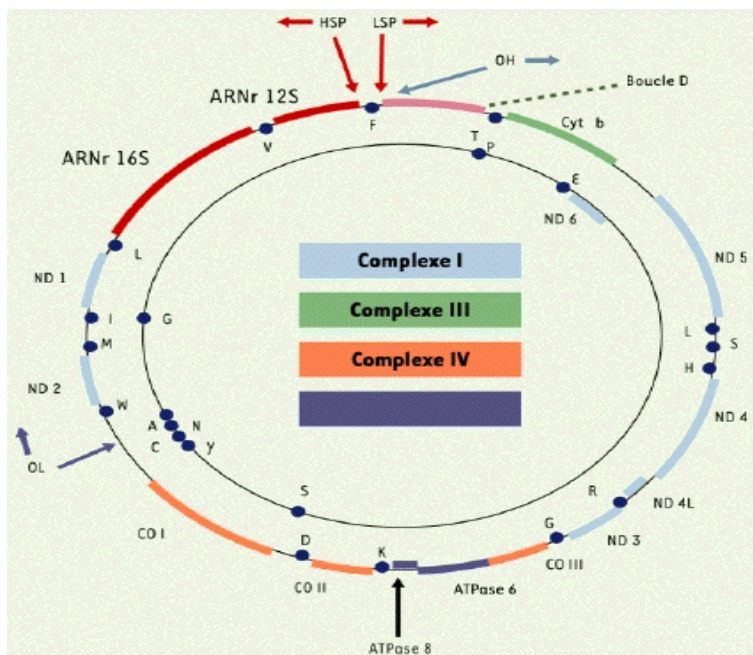
•22 gènes ARNt

•2 gènes ARNr

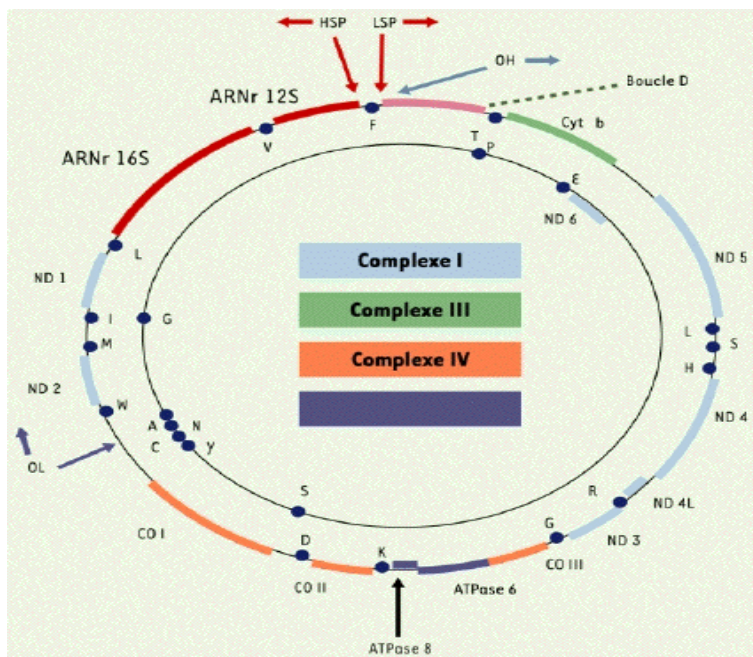
Deux spécificités de l'ADN mt



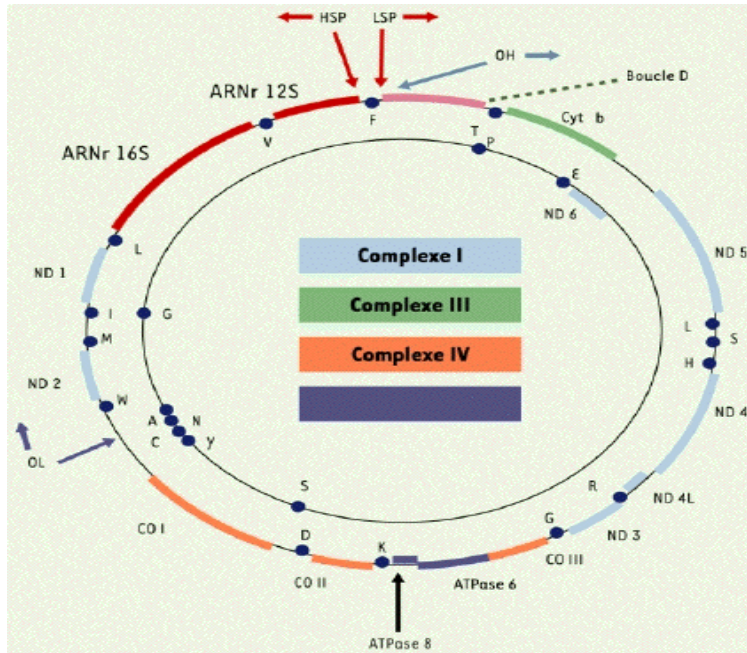
# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe



# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe



# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe

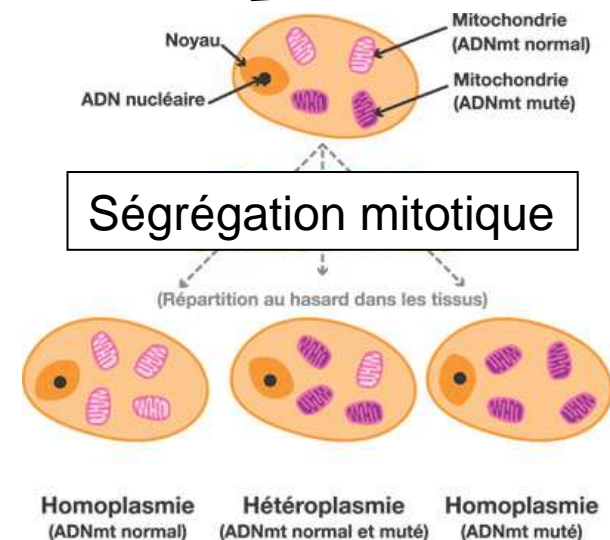


•13 gènes codant pour des protéines de la chaîne  
( 7 pour le complexe I, 1 / complexe III, 3 / complexe IV et 2 / complexe V)

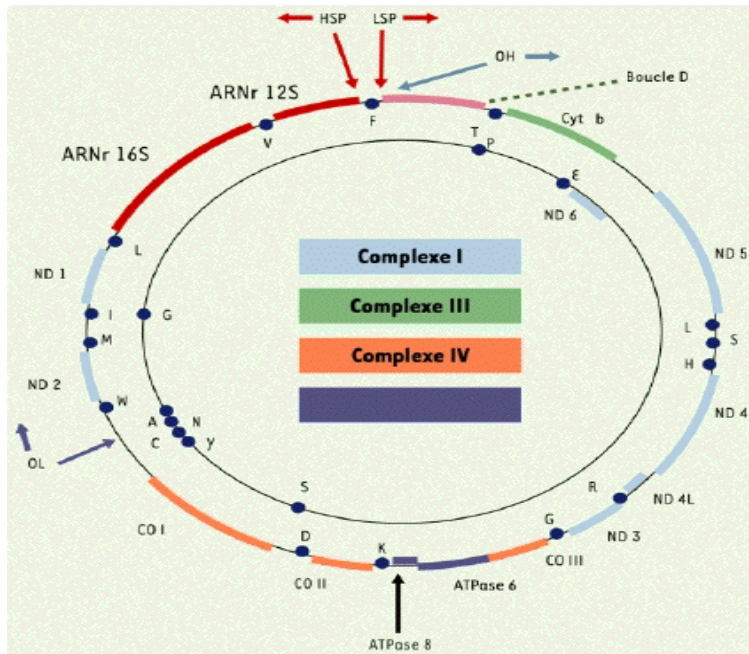
•22 gènes ARNt

•2 gènes ARNr

Deux spécificités de l'ADN mt



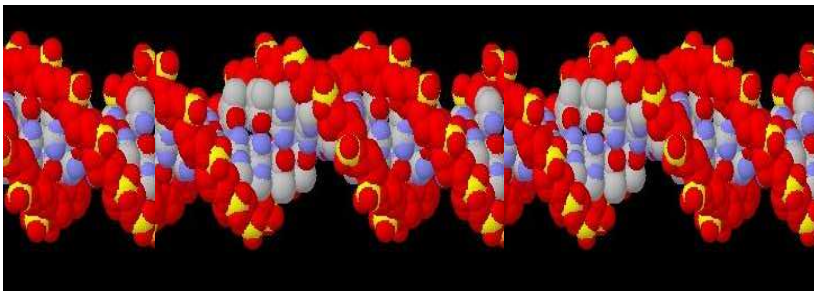
## Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe



- **13 gènes codant pour des protéines de la chaîne**  
( 7 pour le complexe I, 1 / complexe III, 3 / complexe IV et 2 / complexe V)

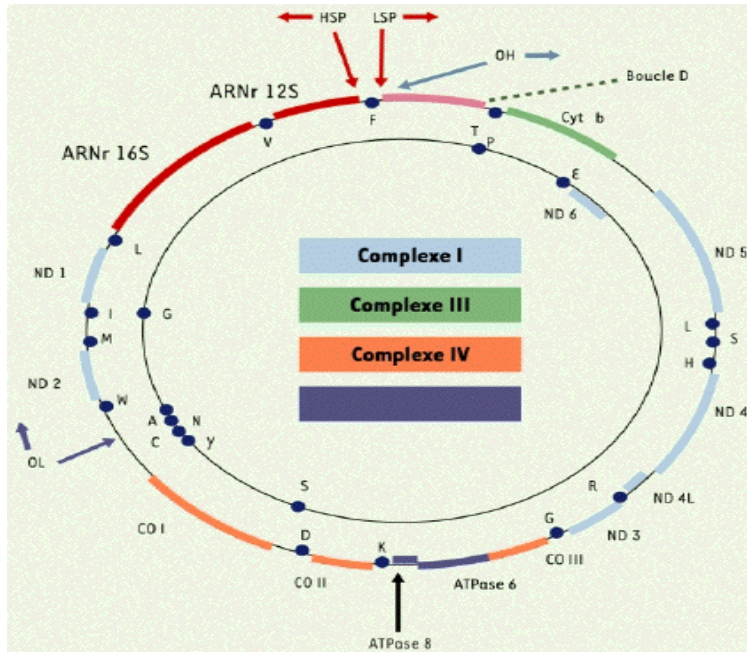
- 22 gènes ARNt

- 2 gènes ARNr

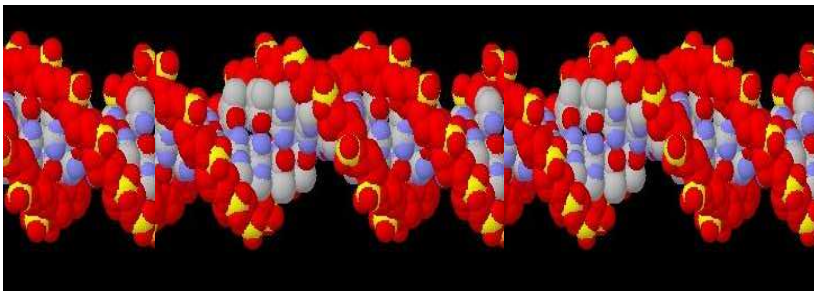


- **>90 gènes codant pour des protéines de la chaîne**

# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe



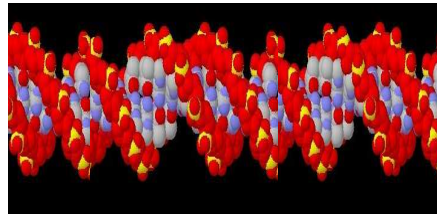
- **13 gènes codant pour des protéines de la chaîne**  
( 7 pour le complexe I, 1 / complexe III, 3 / complexe IV et 2 / complexe V)
- 22 gènes ARNt
- 2 gènes ARNr



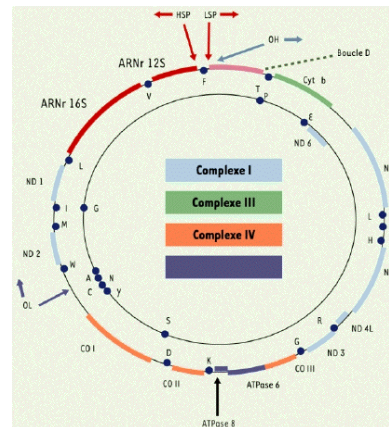
- **>90 gènes codant pour des protéines de la chaîne**
- **plusieurs centaines si l'on tient compte des protéines de transport et de régulation**

# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe

## Niveau d'atteinte



Hétérogénéité clinique des cytopathies mitochondriales



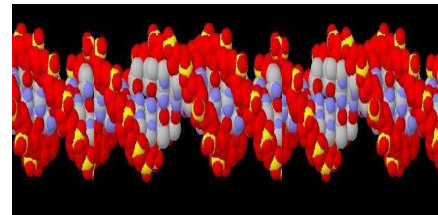
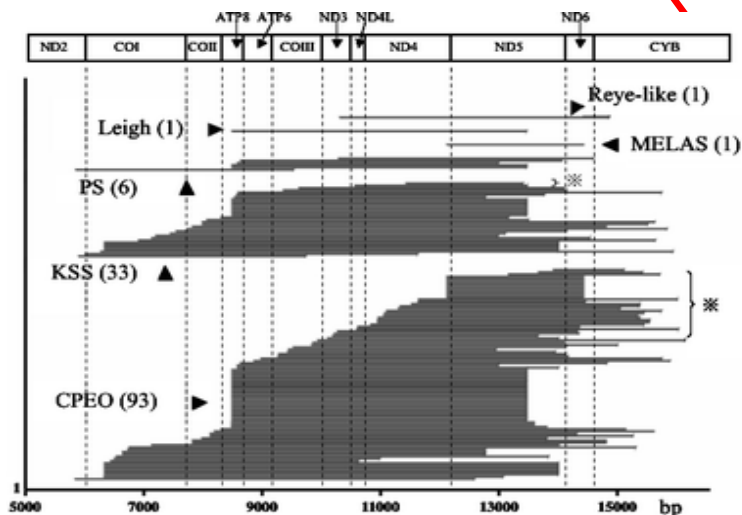


# Cytopathies mitochondriales: une origine génétique complexe

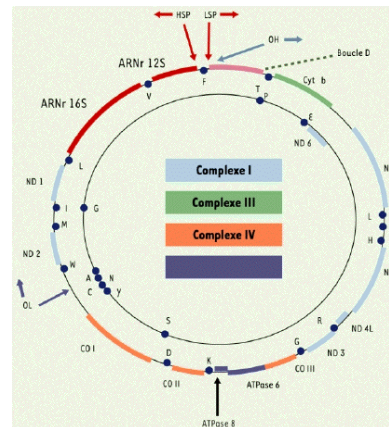
## Niveau d'atteinte

## Variabilité phénotypique

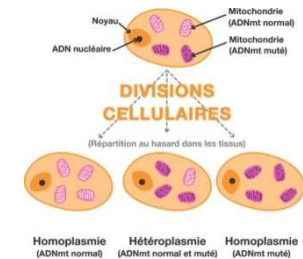
### Hétérogénéité clinique des cytopathies mitochondriales

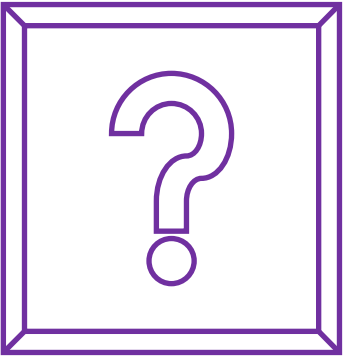


- Type de transmission (AD, AR, X, S)
- Type de mutation
- Mutations retrouvées dans toutes les cellules mais pas d'atteinte multiviscérale systématique ?

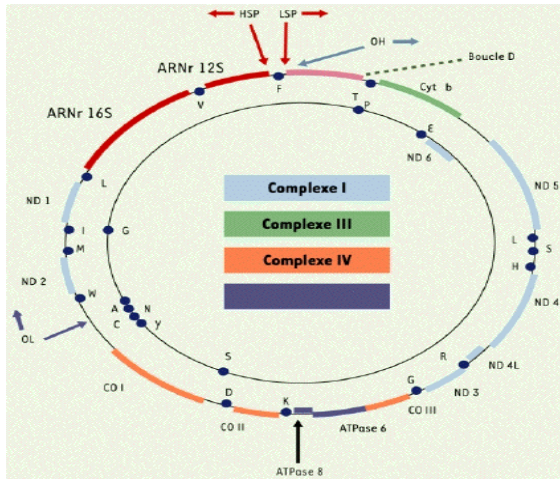


- Type de transmission (maternelle ou délétion unique sporadique)
- Type de mutation
- Hétéroplasmie
- Absence de Corrélation phénotype-génotype





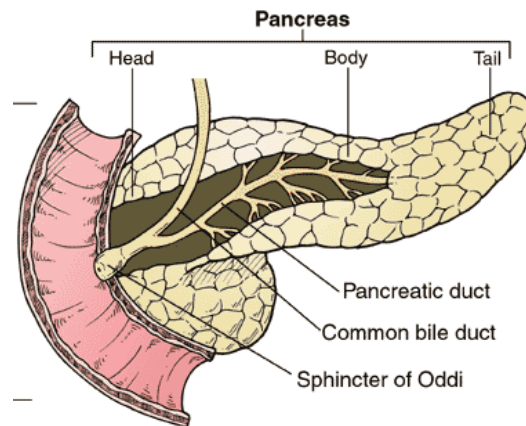
# Principaux syndromes liés à des anomalies de l'ADNmt (mutations/ délétions)



## Syndrome Pearson (PS)



Anémie sidéroblastique réfractaire  
+ neutropénie et thrombopénie

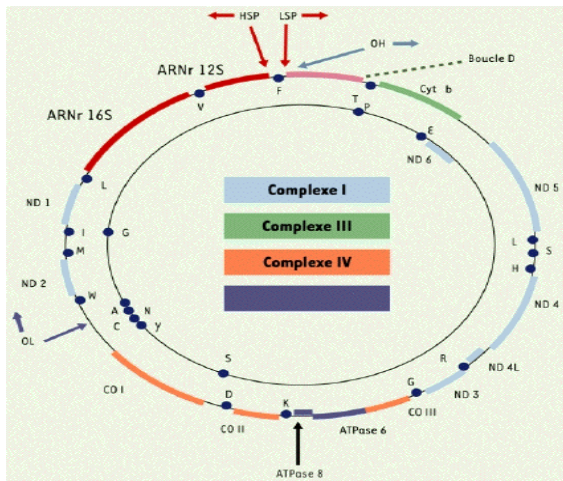


Insuffisance pancréatique externe:  
Malabsorption / diarrhée

**En cas de survie:**

- régression des signes hématologique
- apparition des signes neuro-musculaire
- possible évolution vers un KSS

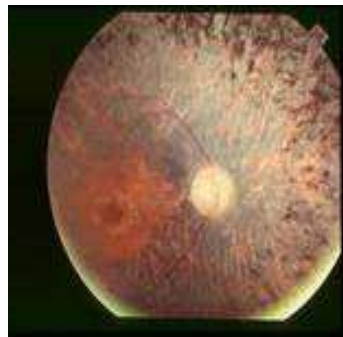
# Principaux syndromes liés à des anomalies de l'ADNmt (mutations/ délétions)



## Syndrome Kearns-Sayre (KSS)



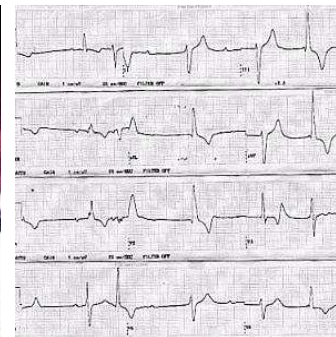
Ophthalmoplégie externe et ptosis



Rétinite pigmentaire



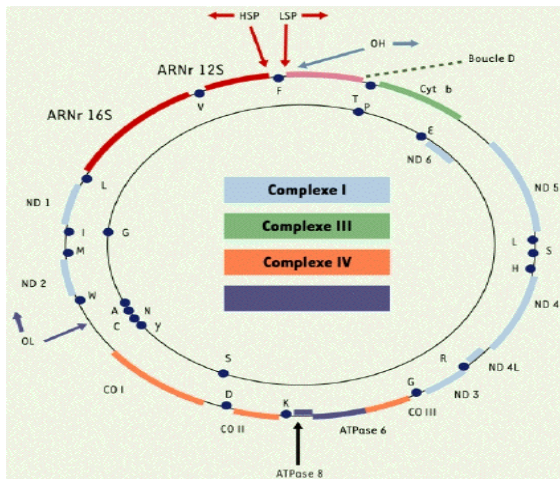
Myopathie



Troubles de la conduction Cardiaque (BAV)

- Ataxie cérébelleuse
- Troubles cognitifs
- Diabète insipide
- Autres désordres endocriniens

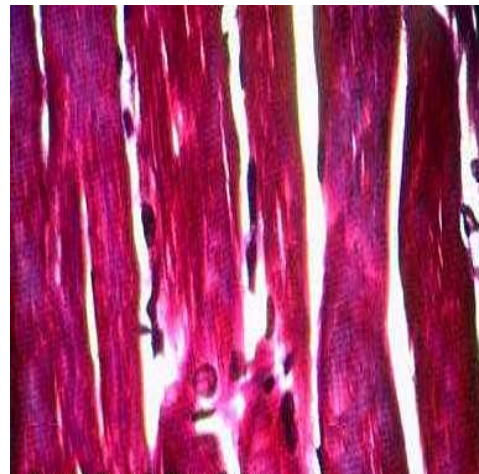
# Principaux syndromes liés à des anomalies de l'ADNmt (mutations/ délétions)



## Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO)



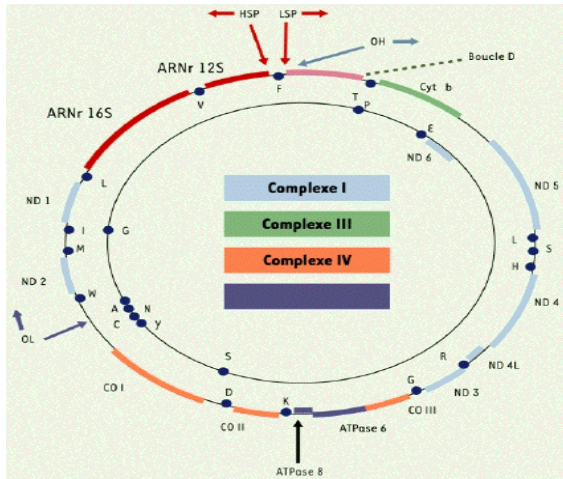
Ptosis et ophthalmoparésie



Myopathie

- Troubles de conduction cardiaque

# Principaux syndromes liés à des anomalies de l'ADNmt (mutations/ délétions)



Hirano M. *Neuromuscul Disord* 1992  
Deschauer M. *Neurology* 2007

**Mitochondrial myopathy, encephalomyopathy  
Lactic acidosis, strokes-like episodes (MELAS)**

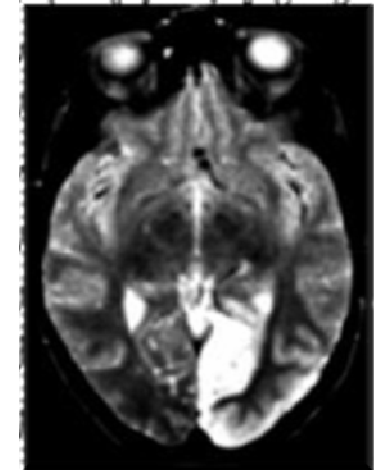


Pseudo épisodes AVC  
Migraines

- lobe pariétal et/ou occipital
- substance blanche et substance grise
- Pas strictement dans un territoire vasculaire
- fluctuent dans le temps sous forme d'une extension aux régions adjacentes en quelques semaines

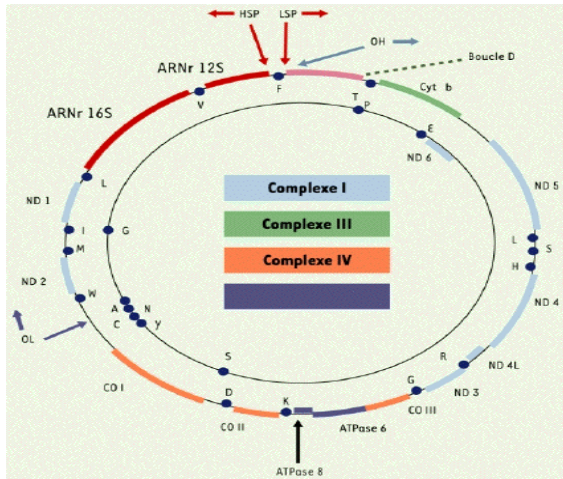


oedème vasogénique



Schlaug G et al, 1997  
Iizuka T et al, 2003

# Principaux syndromes liés à des anomalies de l'ADNmt (mutations/ délétions)

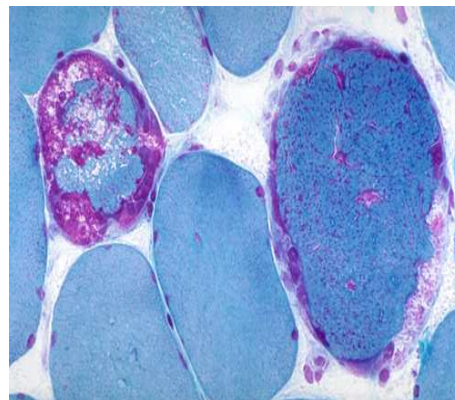


Hirano M. *Neuromuscul Disord* 1992  
Deschauer M. *Neurology* 2007

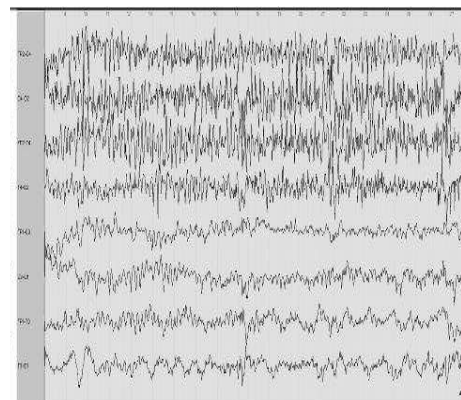
## Mitochondrial myopathy, encephalomyopathy Lactic acidosis, strokes-like episodes (MELAS)



Pseudo-épisodes vasculaires  
cérébraux  
Migraines



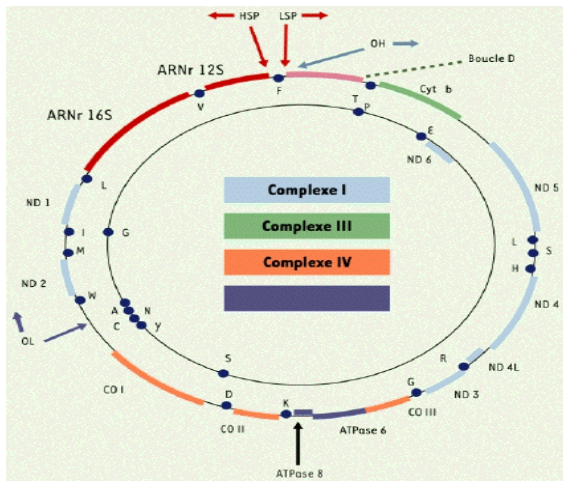
myopathie



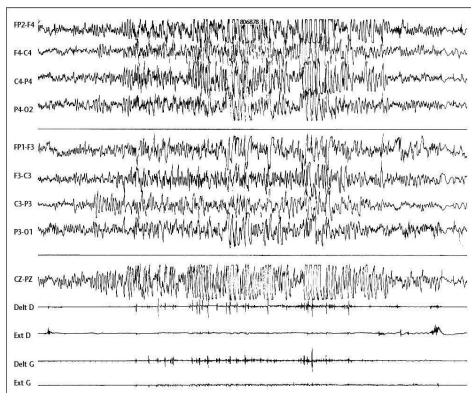
Crise partielle ou  
généralisée

- Acidose lactique
- Surdité
- diabète
- cardiomyopathie
- troubles cognitifs
- petite taille
- rétinite pigmentaire

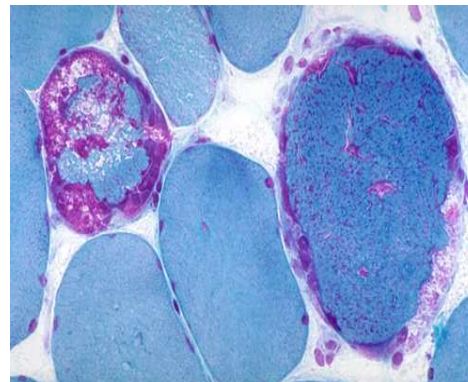
# Principaux syndromes liés à des anomalies de l'ADNmt (mutations/ délétions)



## Myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers (MERRF)



Epilepsie photosensible généralisée / myoclonies



Myopathie (atteinte oculaire)

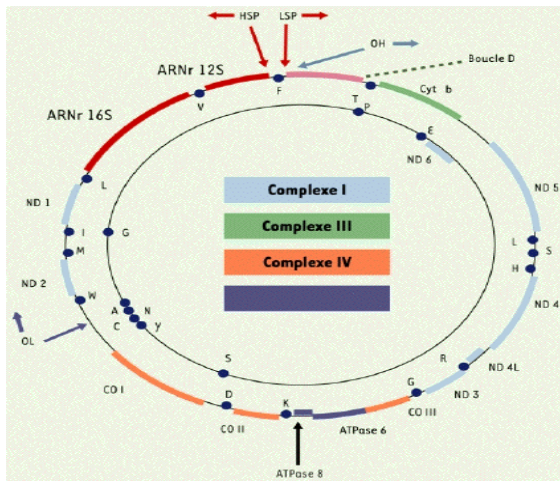
- Surdité
- ataxie cérébelleuse
- rétinite pigmentaire
- petite taille
- acidose lactique
- pseudo AVC
- neuropathie périphérique
- troubles cognitifs
- cardiomyopathie
- ophtalmoparésie

Hirano M. 1996

Sinha S, *Journal of the Neurological Science* 2007



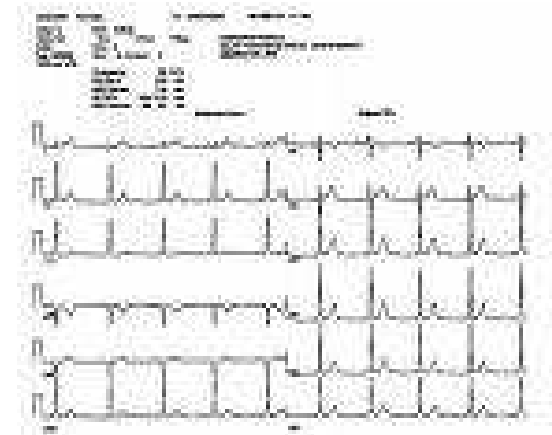
# Principaux syndromes liés à des anomalies de l'ADNmt (mutations/ délétions)



## Atrophie optique de Leber

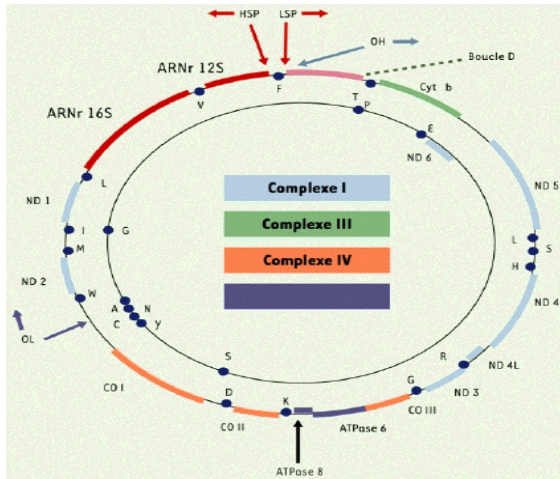


Télangiectasies péripapillaires, microangiopathie, pseudo-oedème et tortuosités vasculaires précèdent l'**atrophie optique bilatérale** au FO



Troubles de la conduction cardiaque  
WPW

# Principaux syndromes liés à des anomalies de l'ADNmt (mutations/ délétions)



## Neuropathie Ataxiante et Rétinite Pigmentaire NARP

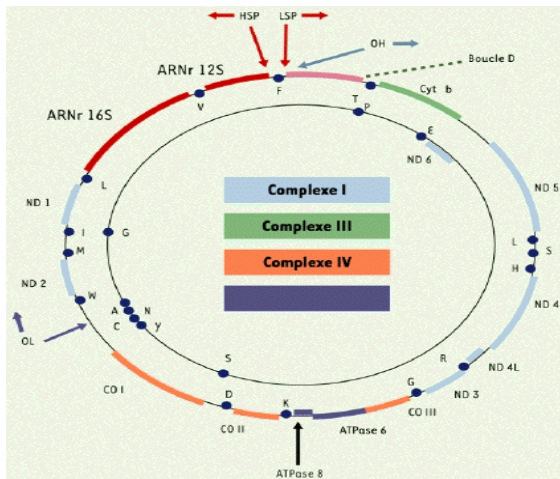


Rétinite pigmentaire



Ataxie cérébelleuse et proprioceptive

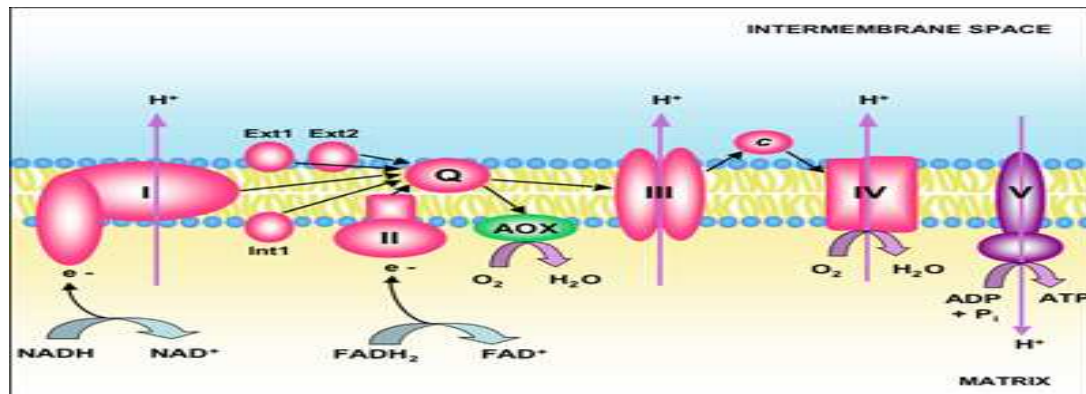
## Principaux syndromes liés à des anomalies de l'ADNmt (mutations/ délétions)



### Autres :

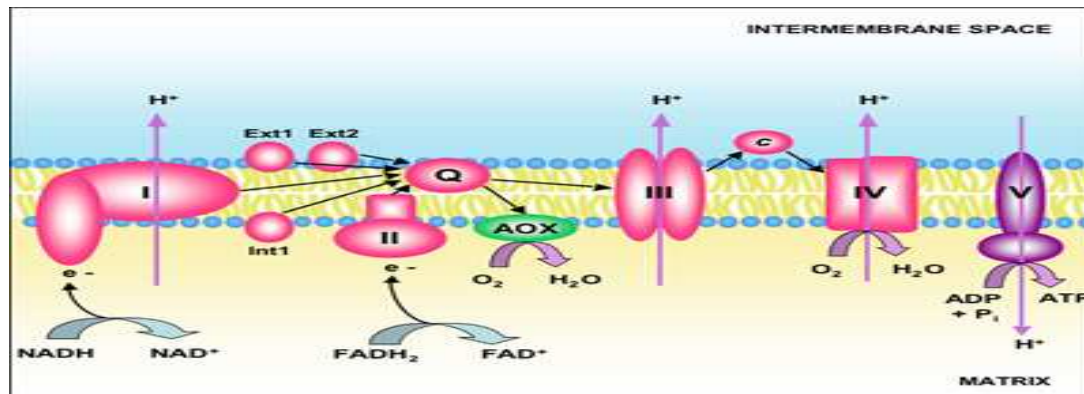
- Syndrome de Leigh
- insuffisance hépato-cellulaire
- myocardiopathie hypertrophique
- Diabète-surdité
- ...

# Cytopathies mitochondriales d'origine nucléaire



Phénotype clinique	Gène	Transmission
<b>Gènes de structure de la CR</b>		
<b>Complexe I</b>		
LS	<i>NDUFS1, NDUFS3, NDUFS4,</i>	AR
LS	<i>NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1,</i>	AR
LS	<i>NDUFA2</i>	AR
Encéphalopathie et cardiomyopathie	<i>NDUFS2, NDUFV2</i>	AR
Pathologie néonatale létale	<i>NDUFS6</i>	AR
Encéphalomyopathie	<i>NDUFA1</i>	Liée à l'X
Cardioencéphalomyopathie, forme infantile létale	<i>NDUFA11</i>	AR
<b>Complexe II</b>		
LS	<i>SDHA</i>	AR
Phéochromocytomes et paragangliomes familiaux	<i>SDHB, SDHD</i>	AD
Paragangliomes familiaux	<i>SDHC</i>	AD
<b>Complexe III</b>		
Hypoglycémie, acidose lactique	<i>UQCRB</i>	AR
Retard psychomoteur sévère et signes extrapyramidaux	<i>UQCRQ</i>	AR
<b>Complexe IV</b>		
Encéphalomyopathie infantile	<i>COX6B1</i>	AR

# Cytopathies mitochondriales d'origine nucléaire

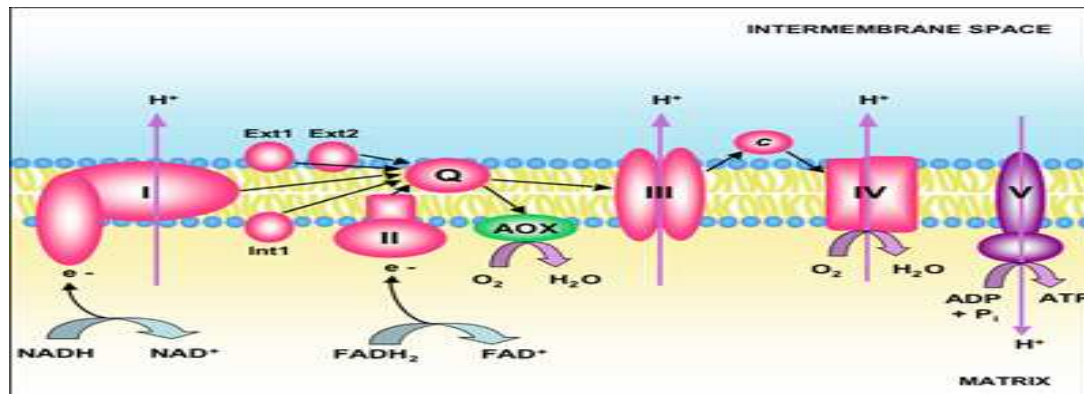


## Gènes impliqués dans l'assemblage de la CR

	Complexes	Inheritance
<b>Complex I</b>		
Encéphalopathie progressive de début précoce	<i>NDUFAF2 (B17.2L)</i>	AR
Cardioencéphalomyopathie	<i>NDUFAF1 (CIA30)</i>	AR
Encéphalomyopathie	<i>C6orf66 (HRPAP20)</i>	AR
Pathologie néonatale létale	<i>C20orf7</i>	AR
<b>Complex III</b>		
Encéphalopathie, tubulopathie et insuffisance rénale, LS, syndrome GRACILE	<i>BCS1L</i>	AR
<b>Complex IV</b>		
LS	<i>SURF1</i>	AR
Insuffisance hépatique et encéphalopathie néonatales	<i>SCO1</i>	AR
Cardioencéphalomyopathie néonatale	<i>SCO2</i>	AR
Tubulopathie et encéphalopathie néonatales, LS, cardiomyopathie	<i>COX10</i>	AR
Cardiomyopathie hypertrophique, LS	<i>COX15</i>	AR
LS franco-canadien	<i>LRPPRC</i>	AR
Encéphalomyopathie	<i>FASTKD2</i>	AR
<b>Complex V</b>		
Encéphalopathie de début précoce, dysmorphie, acidurie méthylglutaconique	<i>ATP12</i>	AR
Encéphalocardiomyopathie	<i>TMEM70</i>	AR
Encéphalomyopathie	<i>AIFM1</i>	Liée à l'X

Rahman S. Ann Neurol 1996  
 Finsterer J. Pediatr Neurol 2008  
 Chaussonnet et al, 2011

# Cytopathies mitochondriales d'origine nucléaire



Phénotype clinique	Gène	Transmission
<b>Gènes impliqués dans la traduction mitochondriale</b>		
<b>Mitoribosome</b>		
Agénésie du corps calleux, dysmorphie et acidose lactique néonatale fatale	<i>MRPS16</i>	AR
Œdème cutané, cardiomyopathie et tubulopathie	<i>MRPS22</i>	AR
<b>Maturation des ARNt mitochondriaux</b>		
Myopathie, acidose lactique et anémie sidérolastique	<i>PUS1</i>	AR
Atteinte hépatique	<i>TRMU</i>	AR
<b>Facteurs d'élongation</b>		
Leucodystrophie infantile macrokystique avec micropolygyrie	<i>EFTu</i>	AR
Encéphalomyopathie, cardiomyopathie hypertrophique	<i>EFTs</i>	AR
Encéphalopathie sévère avec acidose lactique/atteinte hépatique	<i>EFG1</i>	AR
<b>Gènes impliqués dans la stabilité de l'ADNmt</b>		
AdPEO	<i>POLG1, POLG2, PEO1, ANT1, OPA1, RRM2B</i>	AD
ArPEO	<i>POLG1</i>	AR
MNGIE	<i>TP</i>	AR
Atteinte hépatocérébrale, syndrome d'Alpers	<i>POLG1, PEO1, DGUOK, MPV17</i>	AR
Myopathie	<i>TK2</i>	AR
Myopathie avec déplétion très sévère	<i>RRM2B</i>	AR
Encéphalopathie néonatale avec acidémie méthylmalonique	<i>SUCLG1, SUCLA2</i>	AR



**Syndrome Kearns-Sayre (KSS)**

Ophthalmoplogie externe et ptosis    Rétinite pigmentaire    Myopathie    Troubles de la conduction Cardiaque (BAV)

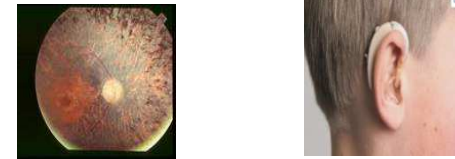
- Ataxie cérébelleuse
- Troubles cognitifs
- Diabète insipide
- Autres désordres endocriniens

**Associations illégitimes  
Atteinte d'organes riches en énergie  
(seuil abaissé / hétéroplasmie)**

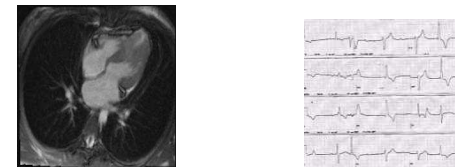
**Atteinte neurologique**



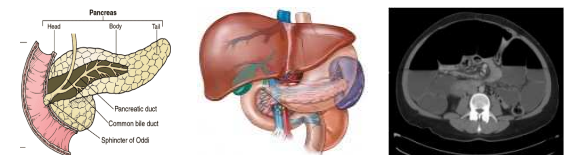
**Atteinte sensorielle**



**Atteinte cardiaque**



**Atteinte digestive**



**Atteinte rénale**

**Atteinte hématologie**

**Atteinte endocrinienne**



**Explorations  
indirectes**

**Explorations  
Tissulaires**

**Explorations  
génétiques**



## Biologie

## Explorations indirectes

Hyperlactémie persistante ( $> 2,5$  mM)  
parfois associé à une hyperlactatorachie

Élevation du rapport Lactate / pyruvate ( $> 20$ )

Chromatographie des AA sanguins: élévation du  
taux d'alanine et proline

Élevation des corps cétoniques  
3-hydroxybutyrate/acéto-acétate ( $> 2$ )



# FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study

THE LANCET  
Neurology

Aru Suomalainen, Jenni M Elo,\* Kirsi H Pietiläinen,\* Anna H Hakonen, Ksenia Sevastianova, Mari Korpela, Pirjo Isohanni, Sanna K Marjavaara, Tiina Tyni, Sari Kluru-Enari, Helena Pihka, Niklas Darin, Kabrin Öunap, Leo A J Kluijtmans, Anders Pastau, Jana Buzkova, Laurence A Bindoff, Johanna Annunen-Rasila, Johanna Luusimaa, Ailla Rissanen, Hannele Yki-Järvinen, Michio Hirano, Mar Tulinius, Jan Smeltink, Henna Tyynismäa


www.thelancet.com/neurology Vol 10 September 2011

	Sensitivity					Specificity					Positive predictive value					Negative predictive value				
	FGF-21	Lac	Pyru	LPt	CK	FGF-21	Lac	Pyru	LPt	CK	FGF-21	Lac	Pyru	LPt	CK	FGF-21	Lac	Pyru	LPt	CK
Adult muscle-manifesting mitochondrial disorders (MELAS, PEO, and MNGIE; n=29)	89.7 (72.7-97.8)	40.0 (21.1-61.3)	63.6 (30.8-89.1)	9.0 (0.2-41.3)	31.8 (13.9-54.9)	91.7 (84.8-96.1)	92.7 (83.9-97.6)	87.2 (74.2-95.2)	100.0 (92.5-100.0)	73.7 (62.3-83.1)	74.3 (56.7-87.5)	66.7 (38.4-88.2)	53.9 (25.1-80.8)	100.0 (25-100.0)	25.9 (11.1-46.3)	97.1 (91.6-99.4)	81.0 (70.6-89.0)	91.1 (78.8-97.5)	82.5 (70.1-91.3)	78.9 (67.6-87.7)
Adult mitochondrial disorders with nervous system involvement (MIRAS; n=12)	41.7 (15.2-72.3)	9.1 (0.2-41.3)	77.8 (40.0-97.2)	0 (0-7.6)	8.3 (0.2-38.5)	91.7 (84.8-96.1)	92.8 (83.9-97.6)	87.2 (74.3-95.2)	100.0 (66.4-100.0)	73.7 (62.3-83.1)	35.7 (12.8-64.9)	16.7 (0.4-64.1)	53.9 (25.1-80.8)	NA†	4.8 (0.1-23.8)	93.4 (86.9-97.3)	86.5 (76.6-93.3)	95.4 (84.2-99.4)	83.9 (71.7-92.4)	83.6 (72.5-91.5)
Child muscle-manifesting mitochondrial disorders (n=23)	95.7 (78.1-99.9)	90.5 (69.6-98.8)	83.3 (51.6-97.9)	75.0 (42.8-94.5)	70.0 (34.8-93.3)	91.7 (84.8-96.1)	92.8 (83.9-97.6)	83.3 (51.6-97.9)	100.0 (92.5-100.0)	73.7 (62.3-83.1)	71.0 (52.0-85.8)	79.2 (57.9-92.9)	62.5 (35.4-84.8)	100.0 (66.4-100.0)	25.9 (11.1-46.3)	99.0 (94.6-100.0)	87.0 (89.5-99.6)	95.4 (84.2-99.4)	94.0 (83.5-98.8)	94.9 (85.9-98.9)

## Biologie

## Epreuves d'effort

## Explorations indirectes


**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**  
 MEDECINE DU SPORT ET EXPLORATIONS FONCTIONNELLES  
 Hôpital G. Montpied  
 2ème étage  
 Secrétariat  
 ☎ 04 73 751 660  
 Fax 04 73 751 661

Professeur Martine DUCLOS (PU PH)  
 Chef de Service  
 Professeur Ruddy RICHARD (PU PH)  
 Nicole FELLMANN (MCU PH)  
 Docteur Corinne KAUFFMANN (PH)  
 Docteur Mathieu ABBOT (PH)

Praticiens Attachés  
 Docteur Vincent CAVELIER  
 Docteur Michel FANGET  
 Docteur Nicolas LAMAUDIERE  
 Docteur Isabelle PETIT  
 Docteur Isabelle RIGAUT  
 Docteur Frank TERDIMAN  
 Docteur Guillaume VALY  
 Diététicienne Christelle PANAFIEU  
 Psychologue Jonathan ROUGIER  
 Educateur Médico Sportif Stéphane PENANDO

E104704953 M 2232438

### Test d'Effort Cardio-Pulmonaire

Age : 49 ans

Taille : 170 cm

Date : 26/06/2012

Poids : 73 kg

Ergomètre : cycle



	Repos	Epreuve Maximale	Seuil Ventilatoire 1	Seuil ventilatoire 2
Temps (minutes)		11		
Puissance (Watt)		135		
Vitesse (l/min)			1463	
Consommation d'oxygène (VO <sub>2</sub> ) (l/min)	302	2016		
Consommation d'oxygène (ml/kg/min)		27,6	20	
Quotient Respiratoire	0,81	1,13	0,93	
Débit Ventilatoire (lBTPS/min)	9,1	75,3	44,1	
Fréquence Cardiaque (bpm)	82	139	108	130
Pression Systolique (mmHg)	110	170		
Pression Diastolique (mmHg)	60	70		

Epreuve d'effort chez un homme de 49 ans dans le cadre de douleurs musculaires des membres inférieurs à l'effort évoluant depuis 2 ans avec mesures des enzymes musculaires à l'effort. Protocole en rampe (3 min à 30W puis 15W toutes les minutes). Epreuve d'effort sous-maximale sur cycle réalisée jusqu'à épuisement musculaire. La fréquence cardiaque maximale atteinte (139 bpm) représente 81% de la FMT. Le débit ventilatoire max est de 75 l/min pour une théorique à 152 l/min.

La consommation maximale d'oxygène est de 2016 l/min soit une **VO<sub>2</sub> max = 27,6 ml/min/kg**.  
 Fréquence cardiaque pour le seuil ventilatoire 1 = 108 bpm pour un travail de 75 W.  
 Fréquence cardiaque pour le seuil ventilatoire 2 = 130 bpm pour un travail de 120 W.

Les bilans cardiovasculaire et tensionnel au repos, à l'effort et durant la récupération sont normaux (cf. compte rendu du cardiologue, Dr. M. Fanget).

Le bilan biologique montre des lactates en fin d'effort à 10,3, avec un rapport lactate sur pyruvate à 40,6

#### CONCLUSION

Bilan de douleurs musculaires à l'effort. Aptitude aérobie modeste compte tenu de l'âge et du sexe. Epreuve sous-maximale avec limitation périphérique d'origine musculaire probable. Reproduction des douleurs musculaires tendineuses dès la période d'échauffement, bilatérales et prédominantes à gauches. Profil tensionnel normal. Epreuve d'effort négative sur le plan cardiovasculaire et ventilatoire.

N. Lamaudière

Julien (interne)

Biologie

Epreuves  
d'effort

Explorations  
indirectes



BIOCHIMIE METABOLIQUE

INSTANT DU PRELEVEMENT  
Acide lactique : \* 2,6 /  
Dimension Vista - Siemens  
PYRUVATE Sang  
RAPPORT LACTATE/PYRUVATE

Avant effort  
mmol/L (0,4 - 2,0 )  
\* 0,133 mmol/l (0,041 - 0,067)  
19,6

INSTANT DU PRELEVEMENT  
Acide lactique : \* 10,3  
Dimension Vista - Siemens  
PYRUVATE Sang  
RAPPORT LACTATE/PYRUVATE

Après effort  
mmol/L (0,4 - 2,0 )  
\* 0,254 mmol/l (0,041 - 0,067)  
40,6

**Explorations  
indirectes**

**Biologie**

**Epreuves  
d'effort**

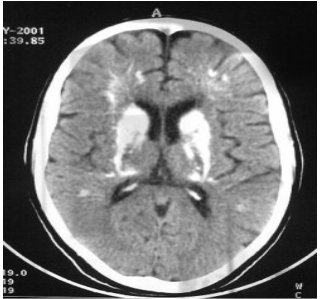
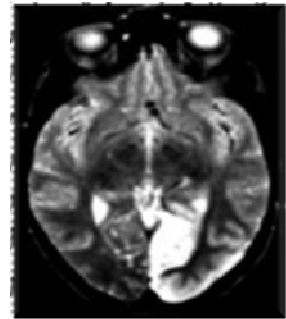
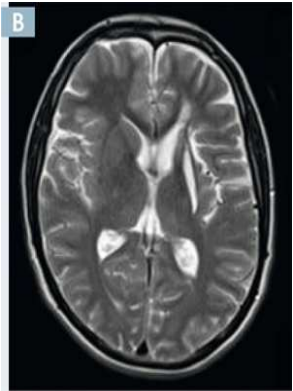
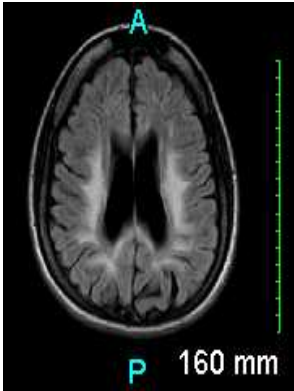


**Explorations indirectes**

**Biologie**

**Epreuves d'effort**

**IRM  
Spectro-IRM**

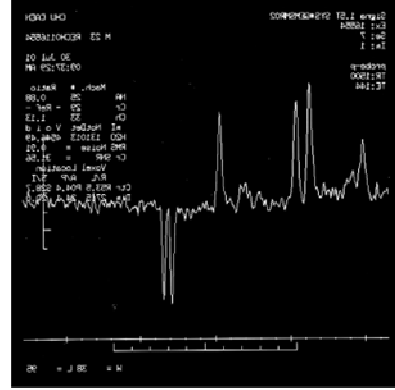
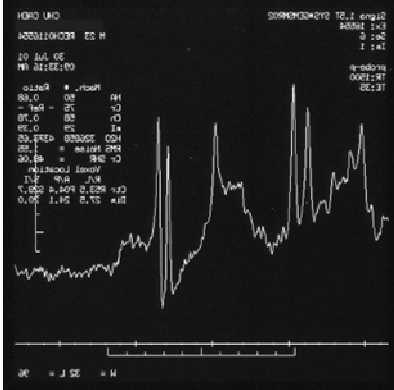
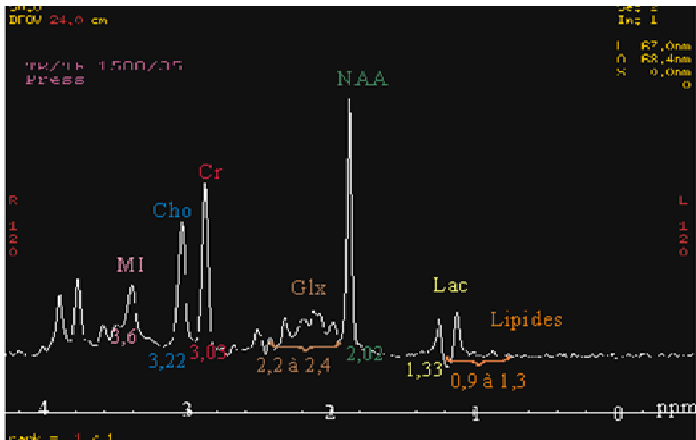


# Explorations indirectes

Biologie

Epreuves d'effort

IRM Spectro-IRM



## Explorations indirectes

<b>Syndrome de Kearns-Sayre/PEO</b>	Leucodystrophie (atteinte de la SB sous-corticale qui est épargnée dans la plupart des autres leucodystrophies) Atteinte des NGC ( $\pm$ calcifications), du thalamus et du mésencéphale Atrophie corticale, du cervelet et du tronc cérébral
<b>MELAS</b>	Association de lésions corticales de topographie non vasculaire, souvent occipitales ( $\pm$ prise de contraste), et de lésions des NGC ( $\pm$ calcifications) En phase aiguë : hypersignal en séquence de diffusion puis disparition des lésions ou apparition d'une atrophie Pic de lactates dans les régions affectées en spectro-IRM Atrophie du cervelet, leucoencéphalopathie (rare)
<b>NARP</b>	Atrophie pontocérébelleuse, pic de lactates en spectro-IRM Caractéristiques mimant celles du syndrome de Leigh, du MELAS, de l'encéphalomyélite aiguë disséminée ou d'une leucomalacie périventriculaire
<b>LHON</b>	Hypersignaux de la SB
<b>MNGIE</b>	Leucoencéphalopathie épargnant le corps calleux
<b>Déficit en coenzyme Q<sub>10</sub></b>	Atrophie marquée du cervelet, $\pm$ agénésie du corps calleux

## IRM Spectro-IRM



# Explorations indirectes

Biologie

Epreuves d'effort

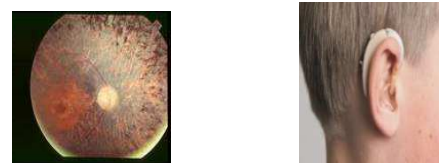
IRM  
Spectro-IRM

Bilan d'extension

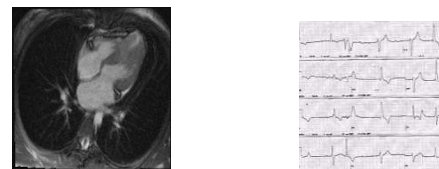
## Atteinte neurologique



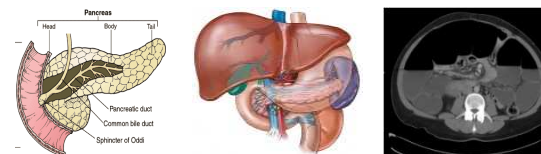
## Atteinte sensorielle



## Atteinte cardiaque



## Atteinte digestive



## Atteinte rénale

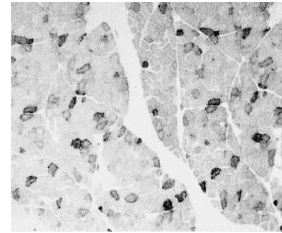
## Atteinte hématologie

## Atteinte endocrinienne

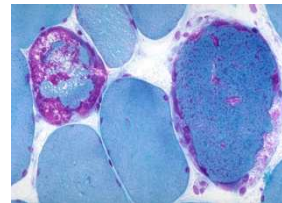
# Explorations Tissulaires



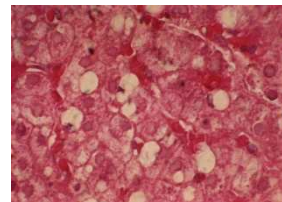
Agrégats  
mitochondriaux  
sous-sarcolemniques



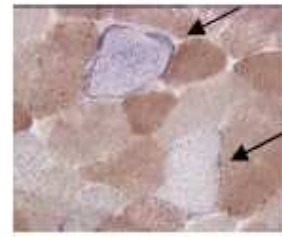
Ragged-Red fibers  
(trichrome de Gomori)



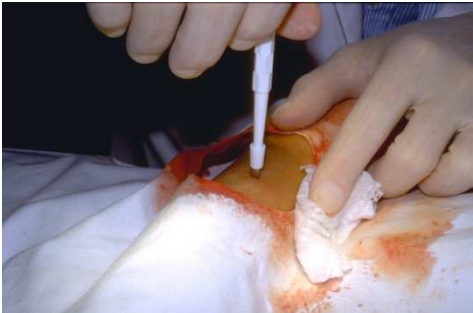
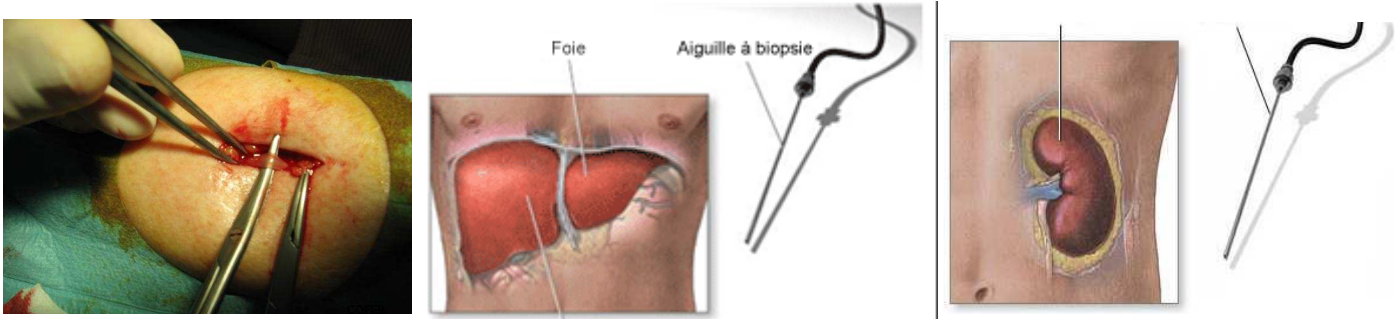
Surcharges lipidiques



Fibres musculaires  
COX-négatives  
(COX-SDH)



# Explorations Tissulaires

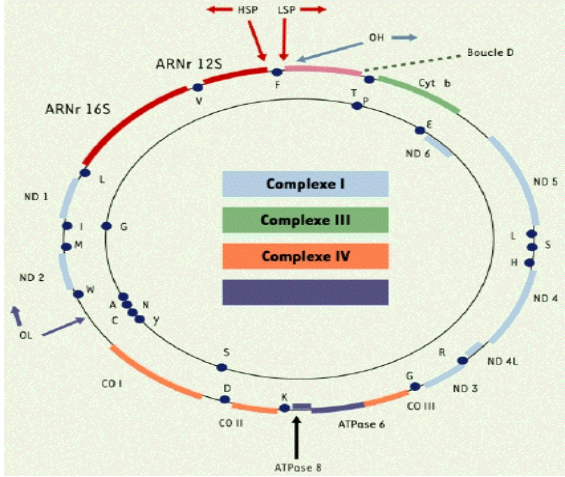


Mesure de l'activité enzymatique  
des différents complexes de la chaine respiratoire



Spectrophotométrie

# Explorations génétiques



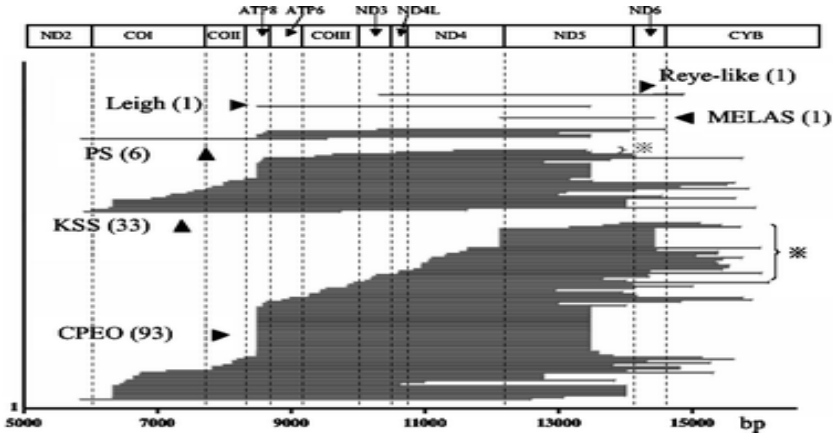
Faible rentabilité



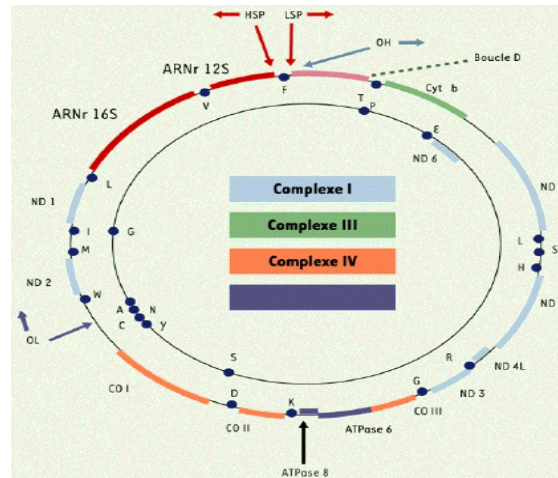
A privilégier

Délétion unique

Pearson  
Kearns-Sayre  
CPEO



## Explorations génétiqes



### Délétion unique

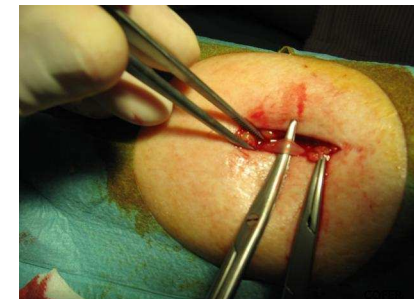
Pearson  
Kearns-Sayre  
CPEO

### Mutation ponctuelle

NARP  
MELAS  
MERRF  
LEBER

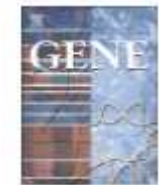
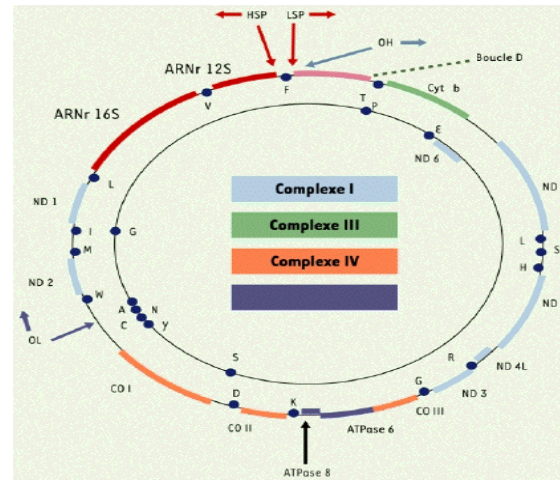


Faible rentabilité



A privilégier

## Explorations génétiqes



### Délétion unique

Pearson  
Kearns-Sayre  
CPEO

### Mutation ponctuelle

NARP  
MELAS  
MERRF  
LEBER

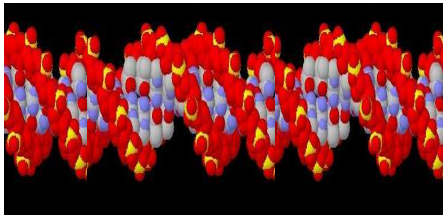
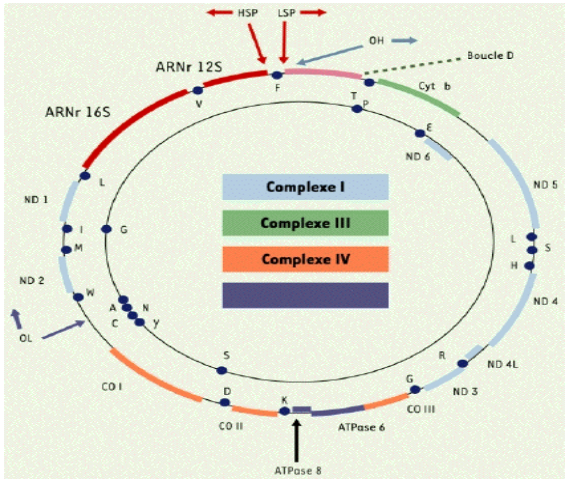
A novel mitochondrial mutation m.8989G>C associated with neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa – The NARP syndrome

Morten Duno <sup>a,\*</sup>, Flemming Wibrand <sup>a</sup>, Kirsten Baggesen <sup>b</sup>, Thomas Rosenberg <sup>c</sup>,



Du 01/01/2014 au 02/04/2014:  
4 nouvelles mutations ADN mt

# Explorations génétiques



≈ 50 gènes responsables connus

Structure de la CR

Assemblage de la CR

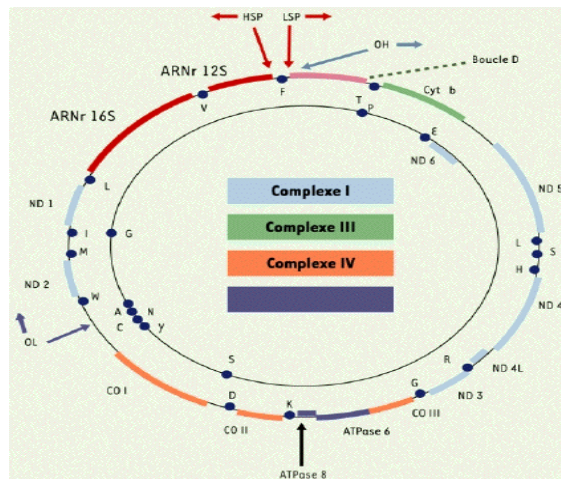
Traduction mitochondriale

Stabilité de l'ADNmt

Délétions multiples

Déplétions

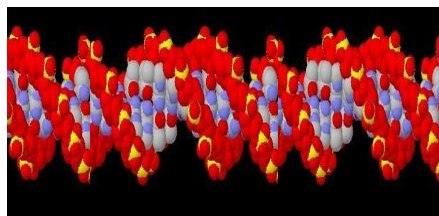
## Explorations génétiques



PubMed

National Library of Medicine  
NLM

Du 01/01/2014 au 02/04/2014:  
-3 nouvelles mutations ADN nucléaire  
-1 nouveau gène impliqué (*pnpt1*)

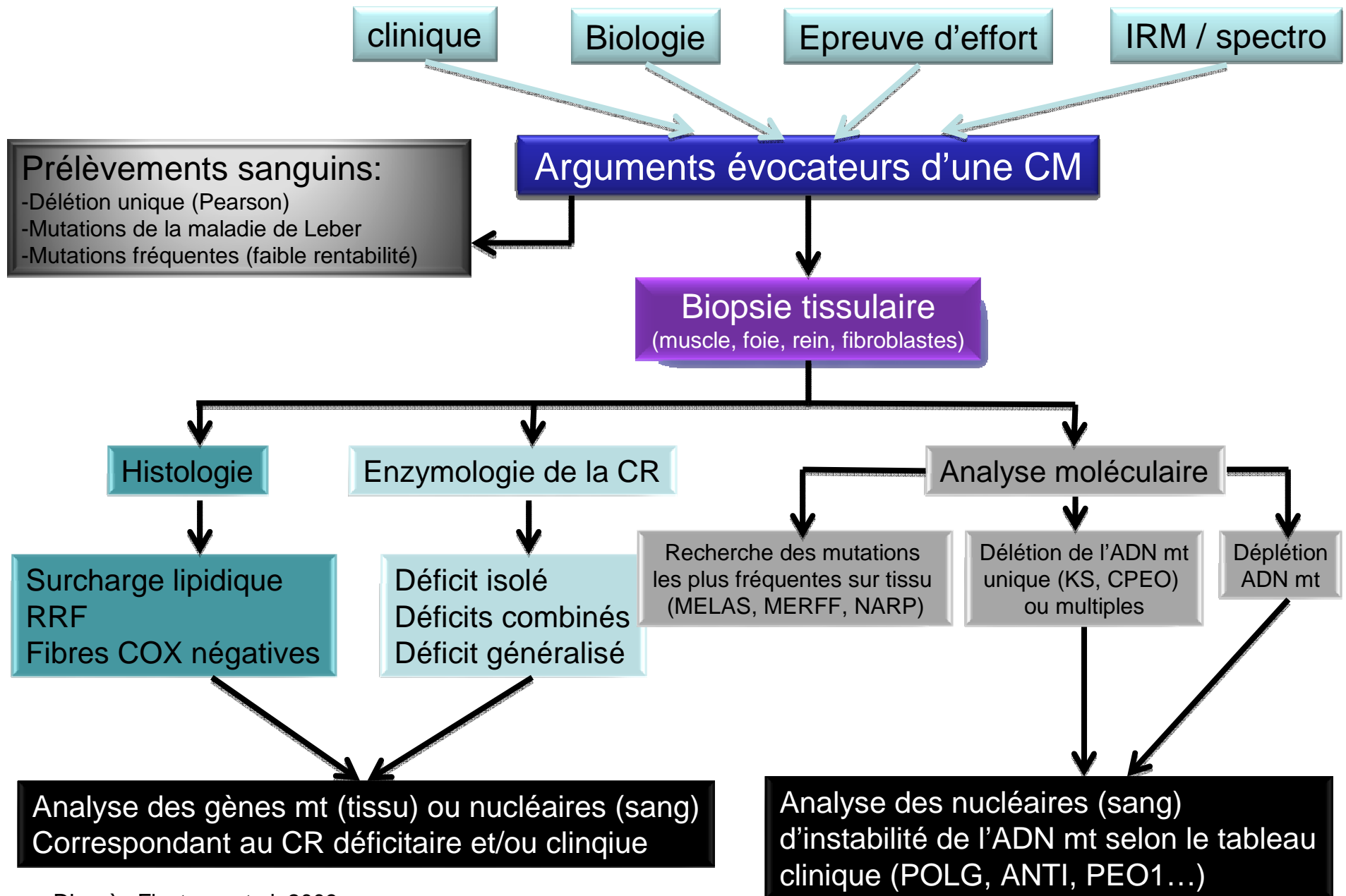


Leigh syndrome associated with mitochondrial complex I deficiency due to novel mutations in *NDUFV1* and *NDUFS2*☆☆☆

Samantha E. Marin <sup>a</sup>, Ronit Mesterman <sup>a</sup>, Brian Robinson <sup>b</sup>, Richard J. Rodenburg <sup>c</sup>,







D'après Finsterer et al, 2009