

## Physiopathologie des maladies mitochondriales

Anne Lombès<sup>1,2</sup>, Karine Auré<sup>1,3,4</sup> et Claude Jardel<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Inserm U1016, CNRS UMR 8104, Institut Cochin, 24 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France

<sup>2</sup> Université Paris-Descartes-Paris 5, 75014 Paris, France

<sup>3</sup> AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Service d'Explorations Fonctionnelles, 92100 Boulogne-Billancourt, France

<sup>4</sup> Université Versailles-Saint-Quentin en Yvelines, 78180 Montigny-Le-Bretonneux, France

<sup>5</sup> AP-HP, Service de Biochimie Métabolique et Centre de Génétique moléculaire et chromosomique, CHU Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris, France

Auteur correspondant : Anne Lombès, [anne.lombes@inserm.fr](mailto:anne.lombes@inserm.fr)

Reçu le 18 décembre 2014

**Résumé** – Les maladies mitochondriales, définies comme les affections dues à un défaut de la chaîne des oxydations phosphorylantes, sont les plus fréquentes des maladies héréditaires du métabolisme. Ce sont des maladies de présentation clinique très variée et de diagnostic difficile. Elles sont essentiellement génétiques, dues à l'altération de gènes très divers localisés soit dans l'ADN mitochondrial, soit dans le génome nucléaire. Leurs mécanismes physiopathologiques restent encore très mal connus. Une expression clinique restreinte à certains tissus est souvent observée malgré une expression ubiquitaire du gène muté. Les processus en sont essentiellement hypothétiques. Parmi ceux-ci sont discutés le niveau d'expression du gène causal ou de ses partenaires, l'importance quantitative du flux des oxydations phosphorylantes (OXPHOS) dans le tissu et l'hétéroplasmie de certaines mutations de l'ADN mitochondrial.

**Mots clés** : Maladies mitochondriales / oxydations phosphorylantes / ADN mitochondrial / hétéroplasmie / expression tissulaire

**Abstract** – Pathophysiology of human mitochondrial diseases.

Mitochondrial diseases, defined as the diseases due to oxidative phosphorylation defects, are the most frequent inborn errors of metabolism. Their clinical presentation is highly diverse. Their diagnosis is difficult. It relies on metabolic parameters, histological anomalies and enzymatic assays showing defective activity, all of which are both inconstant and relatively unspecific. Most mitochondrial diseases have a genetic origin. Candidate genes are very numerous, located either in the mitochondrial genome or the nuclear DNA. Pathophysiological mechanisms of mitochondrial diseases are still the matter of much debate. Those underlying the tissue-specificity of diseases due to the alterations of a ubiquitously expressed gene are discussed including (i) quantitative aspect of the expression of the causal gene or its partners when appropriate, (ii) quantitative aspects of the bioenergetic function in each tissue, and (iii) tissue distribution of heteroplasmic mitochondrial DNA alterations.

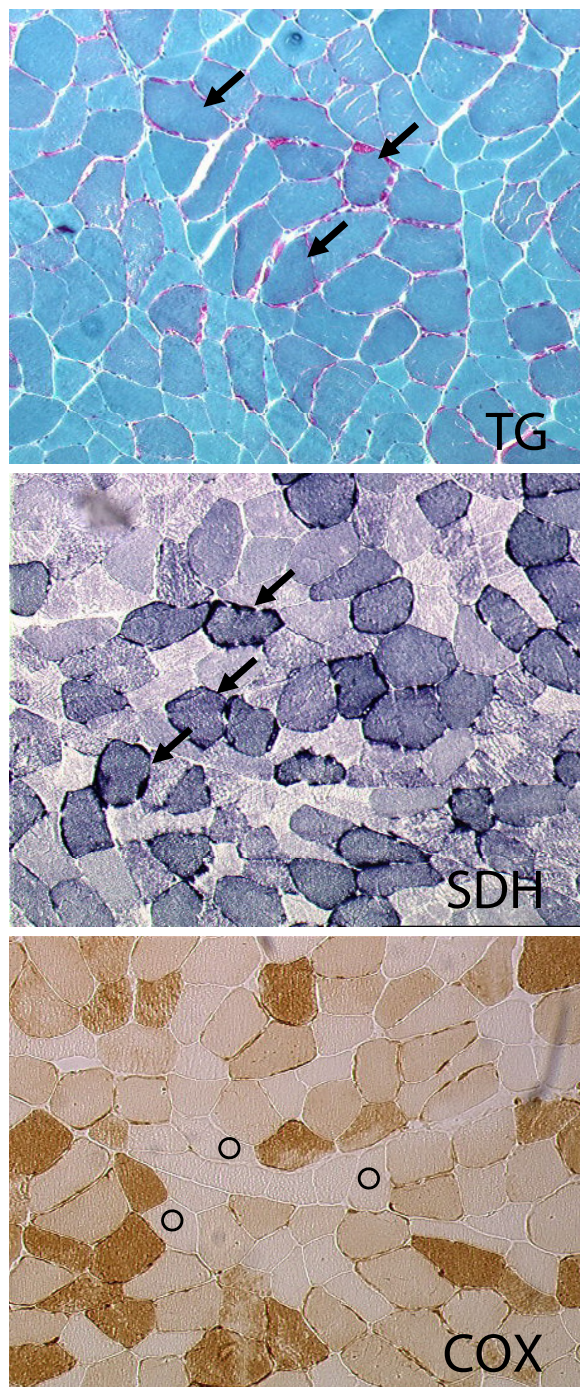
**Key words**: Mitochondrial diseases / oxidative phosphorylations / mitochondrial DNA / heteroplasmism / tissue-specificity

---

### Définition des maladies mitochondriales

Les maladies mitochondriales ont été initialement définies par la présence d'anomalies histologiques

mitochondriales, essentiellement observées dans le muscle de patients (Byrne *et al.*, 1983) (figure 1). Ces anomalies sont le reflet d'un dysfonctionnement de la chaîne des oxydations phosphorylantes (OXPHOS).



**Fig. 1.** Coloration histologique par le trichrome de Gomori (TG) et révélation histochimique de l'activité succinate déshydrogénase (SDH) et cytochrome c oxydase (COX) chez un patient porteur d'une mutation délétère dans l'un des ARN de transfert portés par l'ADN mitochondrial. Ces techniques mettent en évidence la prolifération mitochondriale anormale (flèches) colorée en rouge par le TG et en noir par la SDH ainsi que le déficit profond en COX (cercles) dans de très nombreuses fibres musculaires du patient.

L'appellation « maladie mitochondriale » a donc ensuite été appliquée aux maladies dues à un défaut des OXPHOS, qu'elles présentent ou non ces anomalies histologiques caractéristiques (DiMauro, 2004). Cette définition a l'avantage de regrouper des maladies qui partagent le même profil diagnostique et, *a priori*, les mêmes mécanismes physiopathologiques.

Une autre définition parfois utilisée considère comme une maladie mitochondriale toute maladie due à l'altération d'un composant mitochondrial (Koopman *et al.*, 2012). Cette deuxième définition a l'inconvénient de regrouper des maladies qui ont très peu de mécanismes en commun : par exemple les déficits du cycle de l'urée dus à des mutations des gènes *CPS* ou *OTC* ou les hyperplasies congénitales des surrénales par défaut de stéroïdogénèse dû à des mutations dans les gènes *CYP21* ou *CYP11B1*. Elle écarte en même temps des anomalies de gènes codant pour des protéines non localisées dans les mitochondries mais dont l'altération entraîne un défaut secondaire des OXPHOS responsable de la maladie. Le meilleur exemple de cette situation est donné par les mutations du gène *TYMP* codant pour la thymidine phosphorylase. Le déficit de cette enzyme entraîne une accumulation systémique majeure de thymidine et d'uridine qui interfèrent avec la réplication de l'ADN mitochondrial en induisant l'apparition de délétions multiples et de déplétion (réduction quantitative majeure). La définition restreignant les maladies mitochondriales aux défauts des OXPHOS sera donc utilisée dans cet article traitant de mécanismes physiopathologiques.

## Diagnostic des maladies mitochondriales

Le diagnostic des maladies mitochondriales repose sur un faisceau d'arguments apportés par les investigations métaboliques, histopathologiques et biochimiques des patients.

Les marqueurs métaboliques de dysfonction des OXPHOS sont analysés dans les liquides biologiques (sang, urines ou liquide céphalorachidien) (Poggi-Travert *et al.*, 1996). Les principaux sont l'accumulation de métabolites en amont du bloc enzymatique (essentiellement lactate, pyruvate, alanine, dérivés du cycle de Krebs et corps cétoniques) et l'altération des rapports redox cellulaires reflétée par l'augmentation du rapport lactate/pyruvate pour le cytosol et  $\beta$ -hydroxybutyrate/acétoacétate pour le compartiment mitochondrial.

Les marqueurs histopathologiques de maladie mitochondriale sont la présence d'une prolifération anormale des mitochondries et la mise en évidence d'un déficit des activités des complexes II ou IV de la chaîne des OXPHOS par les méthodes histochimiques

**Tableau 1.** Altérations génétiques dans les maladies mitochondriales.

<b>Gènes de structure</b>	
<b>ADN mitochondrial</b> : 13 gènes	(CI, CIII, CIV et CV)
<b>ADN nucléaire</b> : 54 gènes	(CI, CII, CIII, CIV et CV, biosynthèse/assemblage des hèmes/cytochromes, des centres Fe-S, de l'ubiquinone, des atomes de Cu)
<b>Expression/réplication de l'ADN mitochondrial</b>	
<b>ADN mitochondrial</b> : 24 gènes	(2 ARNr, 22 ARNt)
<b>ADN nucléaire</b> : 40 gènes	(Pool des nucléotides intramitochondriaux, réplication, transcription et traduction de l'ADN mitochondrial)
<b>Biogenèse des OXPHOS</b>	
<b>ADN nucléaire</b> : 65 gènes	(Assemblage des complexes, import mitochondrial, métabolisme des phospholipides, modifications post-traductionnelles, contrôle de qualité...)

CI, CII, CIII, CIV, CV : complexe I, II, III, IV ou V de la chaîne des OXPHOS; ARNr : ARN ribosomal; ARNt : ARN de transfert.

spécifiques de ces activités (Dubowitz & Brooke, 1973).

Le défaut de la chaîne des OXPHOS peut enfin être directement mesuré par l'analyse de la respiration, de la synthèse d'ATP ou par le dosage spectrophotométrique de différents segments de la chaîne des OXPHOS (Medja *et al.*, 2009).

Tous ces éléments diagnostiques de maladie mitochondriale ne sont ni constants ni spécifiques. Seuls les déficits sévères et de répartition tissulaire large entraînent une accumulation significative des métabolites en amont du bloc; seuls les complexes II et IV sont analysables par histochimie; de nombreux déficits n'entraînent pas de prolifération mitochondriale significative; les déficits modérés ne réduisent pas significativement le flux respiratoire... En outre le déficit peut ne s'exprimer que dans un tissu inaccessible aux investigations comme le cerveau. Ces difficultés imposent de ne considérer comme définitif un diagnostic de maladie mitochondriale qu'après avoir identifié la cause de la maladie.

## Causes des maladies mitochondriales

Il existe des maladies mitochondriales acquises, notamment dans le cadre de la toxicité des antirétroviraux initialement utilisés contre le virus de l'immunodéficience humaine (Vittecoq *et al.*, 2002). Cependant la plupart des maladies mitochondriales sont d'origine génétique. Plus de 180 gènes ont actuellement été impliqués dans différentes formes de maladie mitochondriale. Ils sont localisés soit sur l'ADN mitochondrial, soit sur l'ADN nucléaire (tableau 1). Un grand nombre de ces gènes avait une fonction connue dans les OXPHOS avant leur implication dans

une maladie mitochondriale. C'est le cas par exemple des sous-unités des différents complexes respiratoires. En revanche, pour plusieurs gènes, la fonction du produit du gène dans les OXPHOS a été découverte au travers de son implication dans une maladie mitochondriale. C'est le cas par exemple des facteurs d'assemblage du complexe IV que sont SURF1 et COX14 (Zhu *et al.*, 1998; Weraarpachai *et al.*, 2012). Enfin le lien direct avec les activités des OXPHOS reste hypothétique pour un certain nombre de gènes codant pour des protéines localisées dans le compartiment mitochondrial. Les maladies mitochondriales associées à ces gènes sont en règle générale des maladies neurodégénératives sans marqueur systémique de bloc mitochondrial. Dans ces maladies, on présume que le retentissement fonctionnel des mutations ne serait significatif que dans les neurones. Les maladies dues aux mutations de *SPG7*, *MFN2* ou *OPA1* sont des exemples typiques de ce cadre nosologique (Casari *et al.*, 1998; Alexander *et al.*, 2000; Delettre *et al.*, 2000; Zuchner *et al.*, 2004).

## Incidence des maladies mitochondriales

Les maladies mitochondriales sont de loin les plus fréquentes des maladies héréditaires du métabolisme. Leur incidence est évaluée autour de 1/5000 de la population générale (Skladal *et al.*, 2003; Schaefer *et al.*, 2008). Cette estimation, fondée sur les cas répertoriés, représente une incidence minimale. De nombreux patients sont probablement encore méconnus du fait de la difficulté du diagnostic des maladies mitochondriales. La présence de mutations pathogènes de l'ADN mitochondrial dans 0,5 % de plus de 3000 échantillons de sang de cordon analysés de

façon prospective renforce la probabilité de cette sous-estimation, d'autant que l'analyse dans ce travail était limitée à 10 mutations connues (Elliott *et al.*, 2008).

### Tableaux cliniques

La présentation clinique des maladies mitochondriales prises dans leur ensemble est extrêmement variée.

Les premiers signes de maladie mitochondriale peuvent apparaître à tout âge, depuis la période néonatale, voire anténatale, jusqu'à la deuxième partie de l'âge adulte, après 50 ans. Sauf exception, la précocité des premiers signes est un signe de gravité associé à des maladies évoluant plus rapidement, vers un handicap plus sévère et souvent un décès prématuré (Auré *et al.*, 2007).

Tous les tissus de l'organisme peuvent être atteints lors d'une maladie mitochondriale (Auré *et al.*, 2005). Cependant les atteintes de loin les plus fréquentes impliquent le système neuromusculaire : cerveau, cervelet et nerfs périphériques d'une part, muscle squelettique, oculaire, cardiaque ou lisse d'autre part.

Dans un même tissu, les types cellulaires impliqués peuvent différer selon la maladie mitochondriale. Par exemple les délétions de l'ADN mitochondrial sont associées dans le rein à une tubulopathie proximale (van den Ouweland *et al.*, 2000), alors que la mutation m.3243A>G du gène de l'ARN de transfert de la leucine porté par l'ADN mitochondrial est associée à une insuffisance rénale progressive avec atteinte glomérulaire (Manouvrier *et al.*, 1995).

Bien qu'il existe des variations, le profil de présentation clinique d'une maladie mitochondriale particulière, définie par sa cause génétique, est le plus souvent reproductible, aussi bien dans le type de l'atteinte que dans les organes touchés. Ceci indique que les mécanismes des différentes maladies ne sont pas exactement superposables. Ils ne peuvent donc pas être résumés par le déficit de la fourniture en ATP mais sont la résultante des caractéristiques bioénergétiques du déficit, de la dépendance du tissu vis-à-vis de la chaîne des OXPHOS et aussi des capacités de ce tissu à développer des réponses compensatoires efficaces.

La reproductibilité de l'expression des maladies a permis la définition de nombreux syndromes reconnaissables par l'association de signes/symptômes particuliers. Une liste non exhaustive de ces syndromes est donnée dans le tableau 2. Elle montre la variabilité des tableaux cliniques observés au cours des maladies mitochondriales, la prépondérance des atteintes neuromusculaires et la fréquence des atteintes combinées de plusieurs tissus qui démontrent le caractère pluri-systémique de l'atteinte.

### Mécanismes de l'expression tissulaire restreinte d'une maladie mitochondriale

L'atteinte de multiples tissus est attendue d'une altération d'un métabolisme aussi important et ubiquitaire que la chaîne des OXPHOS. Il est d'autant plus remarquable qu'un certain nombre de maladies mitochondriales aient en fait une expression restreinte à certains organes. Les mécanismes qui sous-tendent cette expression restreinte sont actuellement hypothétiques.

#### Expression tissulaire restreinte du gène causal ou de ses partenaires

Une expression tissulaire restreinte de la maladie est attendue lors de l'altération de gènes ayant eux-mêmes une expression restreinte à certains tissus. L'expression des gènes responsables de maladie mitochondriale à expression tissulaire restreinte est cependant presque toujours ubiquitaire. Certaines sous-unités des complexes respiratoires ont des isoformes spécifiques du tissu musculaire (Capaldi *et al.*, 1988) mais aucune altération de ces sous-unités n'a encore été associée à une maladie mitochondriale. L'aspect quantitatif de l'expression du gène causal a donc été considéré comme un paramètre très important pour la sélectivité tissulaire. Une expression génétique faible renforcerait l'effet des mutations en faisant passer l'activité de la protéine en dessous d'un seuil critique. Cette hypothèse a par exemple été proposée pour expliquer l'atteinte musculaire exclusive associée aux mutations du gène *TK2* qui code pour la thymidine kinase responsable de la première phosphorylation dans la voie de récupération mitochondriale des nucléotides pyrimidiques dans tous les tissus (Saada *et al.*, 2003). Ce raisonnement peut aussi s'appliquer non au gène causal lui-même mais à ses partenaires dont une expression faible diminuerait la capacité de compensation. Les conséquences délétères, essentiellement hépatiques, des mutations du gène *EFG1* codant pour un facteur d'élongation de la traduction intramitochondriale, seraient ainsi aggravées par la faible expression dans le foie des gènes partenaires *EFTu* et *EFTs* (Antonicka *et al.*, 2006).

#### Importance quantitative de la fonction des OXPHOS

La forte consommation énergétique des tissus neuromusculaires a été proposée comme explication de la prédominance de leur atteinte dans les maladies mitochondriales (DiMauro, 2004). Elle ne suffit cependant pas à expliquer de nombreuses situations observées dans les maladies mitochondriales. Le meilleur exemple est apporté par les mutations

**Tableau 2.** Présentations syndromiques des maladies mitochondriales.

<b><u>Syndrome de Pearson</u></b>
Anémie sidérolastique, insuffisance pancréatique externe, acidose lactique Délétion de l'ADN mitochondrial
<b><u>Syndrome hépatocérébral avec déplétion de l'ADN mitochondrial</u></b>
Insuffisance hépatocellulaire, encéphalopathie Mutations des gènes <i>DGUOK</i> , <i>MPV17</i> ,
<b><u>Syndrome de Leigh</u></b>
Encéphalopathie progressive avec atteinte des noyaux gris de la base et du tronc et hyperlactatorrachie Mutations de nombreux gènes responsables de déficit énergétique sévère touchant le métabolisme : PDH, cycle de Krebs et chaîne des OXPHOS
<b><u>Syndrome de Barth</u></b>
Maladie récessive liée à l'X associant cardiomyopathie, neutropénie cyclique, faiblesse musculaire proximale, retard de croissance et acidurie 3-méthylglutaconique Mutations du gène <i>TAZ</i>
<b><u>Syndrome d'Alpers</u></b>
Epilepsie sévère avec atteinte hépatique du jeune enfant, déplétion de l'ADN mitochondrial hépatique Mutations du gène <i>POLG</i>
<b><u>Myopathie avec déplétion de l'ADN mitochondrial musculaire</u></b>
Myopathie progressive avec détresse respiratoire Mutations du gène <i>TK2</i>
<b><u>LTBL (<i>Leukoencephalopathy, Thalamus and Brainstem involvement, Lactate elevation</i>)</u></b>
Encéphalopathie progressive avec ataxie cérébelleuse, syndrome pyramidal, retard mental et imagerie cérébrale typique associant atteinte de la substance blanche des thalami et du tronc et pic de lactate dans la substance blanche Mutations du gène <i>EARS2</i>
<b><u>Syndrome de Kearns Sayre Shy</u></b>
Ophthalmoplégie et rétinopathie pigmentaire débutant avant l'âge de 20 ans, avec ataxie et hyperprotéinorrhachie et bloc de conduction cardiaque Délétion de l'ADN mitochondrial
<b><u>MELAS (<i>Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes</i>)</u></b>
Encéphalopathie progressive avec acidose lactique, accidents pseudo-vasculaires et myopathie mitochondriale Mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial (le plus souvent m.3243A>G)
<b><u>MERRF (<i>Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers</i>)</u></b>
Épilepsie myoclonique avec faiblesse musculaire progressive et myopathie mitochondriale Mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial m.8344G>A
<b><u>NARP (<i>Neurogenic Ataxia, Retinitis Pigmentosa</i>)</u></b>
Neuropathie sensitive ataxiante, rétinopathie pigmentaire Mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial m.8993T>G/C
<b><u>MNGIE (<i>Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalopathy</i>)</u></b>
Diarrhée chronique, pseudo-obstruction intestinale chronique, neuropathie périphérique démyélinisante et leucoencéphalopathie Mutations du gène <i>TYMP</i>

Ce tableau n'est pas exhaustif. Il donne un aperçu de la variabilité des présentations cliniques des maladies mitochondriales qui ont pu être identifiées grâce à la reproductibilité de leur relation génotype/phénotype. Il montre également la fréquence relative des atteintes neuromusculaires par rapport aux atteintes des autres tissus.

du gène *TMEM70*, qui code pour un facteur d'assemblage du complexe V ou ATP synthase (Cizkova *et al.*, 2008 ; Honzik *et al.*, 2010). Les mutations délétères de *TMEM70* sont responsables d'un déficit important de l'ATP synthase dont la quantité et l'activité sont réduites d'environ 70 %. La maladie présentée par les patients est extrêmement sévère. Elle associe un retard de croissance intra-utérin, une

prématurité fréquente, et une insuffisance cardiaque néonatale avec acidose lactique qui entraîne le décès des deux tiers des patients avant l'âge de 4 ans, et avant l'âge de 2 mois pour la plupart. Le cœur est l'organe le plus consommateur d'énergie produite par les OXPHOS, il est donc attendu qu'il souffre particulièrement du déficit en complexe V. Cependant le tiers des patients qui survivent au-delà de

l'âge de 4 ans voit leur fonction cardiaque se stabiliser, voire s'améliorer. Leur développement neurologique est par contre très anormal avec microcéphalie progressive. Ils présentent également des accès de décompensation métabolique avec acidose lactique et hyperammoniémie dont l'origine est essentiellement hépatique. Cet exemple montre qu'un déficit donné peut entraîner une défaillance d'organes dont l'identité varie au cours du temps. Ni la nature ou la sévérité du déficit, ni l'importance de la consommation énergétique des différents organes, ne sont significativement modifiées au cours du temps. Cette évolution des tissus-cibles est donc liée à la différence d'impact d'un même déficit sur ces tissus. Dans le cas des déficits en TMEM70, le cœur semble capable après la période néonatale de développer des mécanismes de compensation efficaces ; ce n'est pas le cas pour le cerveau qui ne peut se développer normalement ; le foie quant à lui présente des accès aigus de dysfonction qui impliquent très probablement des facteurs additionnels au déficit (jeûne ? catabolisme intercurrent ?).

### Hétéroplasmie

Un troisième phénomène, spécifique aux mutations de l'ADN mitochondrial, peut expliquer une expression tissulaire restreinte de la maladie mitochondriale. Il s'agit du phénomène d'hétéroplasmie qui est la coexistence dans une même cellule de molécules normales et mutées de l'ADN mitochondrial.

Le nombre de copies d'ADN mitochondrial varie selon le type cellulaire. Il va de quelques centaines de molécules dans un lymphocyte à quelques milliers dans un hépatocyte, plus de 10 000 dans un cardiocyte et plus de 200 000 dans un ovocyte prêt à être fécondé (Veltri *et al.*, 1990). La proportion d'une mutation de l'ADN mitochondrial peut donc varier de 0 à 100 % dans les différents organes d'un individu.

Une répartition très hétérogène de l'hétéroplasmie est la règle pour les délétions de grande taille de l'ADN mitochondrial qui sont présentes en proportion élevée dans le muscle, et très variable, parfois nulle, dans les autres tissus. Certaines mutations ponctuelles suivent ce même schéma comme, par exemple les mutations des gènes *MT-CYB*, *MT-CO1*, *MT-CO2* ou *MT-CO3* associées à un déficit important de l'activité enzymatique impliquée. Ce type de répartition très hétérogène induit une expression tissulaire de la maladie mitochondriale restreinte aux tissus présentant une proportion élevée d'ADN mitochondrial anormal. De nombreuses autres mutations ponctuelles de l'ADN mitochondrial, comme par exemple la mutation récurrente m.8344A>G responsable du syndrome MERRF, présentent cependant une répartition tissulaire tout à fait homogène dans les différents tissus et

sont néanmoins associées à des atteintes essentiellement neuromusculaires.

La proportion des mutations ne diffère pas seulement entre les organes d'un même patient, elle diffère aussi entre cellules d'un même organe. Ceci a été largement démontré dans le muscle des patients porteurs de mutation délétère hétéroplasmique de l'ADN mitochondrial. En effet la proportion de mutation peut être quantifiée dans les fibres musculaires individuelles en extrayant l'ADN de fibres musculaires individuelles isolées par microdissection laser puis en utilisant la méthode de PCR-restriction pour analyser la proportion de mutation. Cette approche a permis de démontrer que la variation de la proportion de mutation expliquait l'aspect mosaïque du déficit en cytochrome c oxydase observé dans le muscle des patients (illustré dans la figure 1) (Bataillard *et al.*, 2001). Elle permet d'évaluer la sévérité des différentes mutations par la proportion de mutation en dessous de laquelle l'activité cytochrome c oxydase est maintenue grâce à l'ADN mitochondrial sauvage résiduel. Cette proportion est le plus souvent très élevée, autour de 60 % pour les délétions de grande taille et le plus souvent au-dessus de 80 % pour les mutations ponctuelles. Une modification de quelques % de la proportion de mutation pourrait donc avoir des effets très importants en permettant de dépasser ce seuil critique de proportion de mutation.

Comprendre les mécanismes de la ségrégation des mutations hétéroplasmiques de l'ADN mitochondrial est indispensable dans l'optique thérapeutique de modulation de la proportion de mutation chez un patient. Les principaux progrès accomplis ont cependant essentiellement concerné la ségrégation à travers les générations grâce à l'utilisation d'un modèle murin porteur de deux espèces sauvages différentes d'ADN mitochondrial (Jenuth *et al.*, 1996 ; Cree *et al.*, 2008 ; Wai *et al.*, 2008). La ségrégation entre organes d'un même individu ou entre cellules d'un même organe reste essentiellement mystérieuse malgré la récente identification d'un des gènes gouvernant ce mécanisme (Jenuth *et al.*, 1997 ; Battersby *et al.*, 2003 ; Jokinen *et al.*, 2010).

### Conclusion

Les maladies mitochondriales sont très nombreuses et très diverses. Les principaux progrès réalisés depuis leurs descriptions initiales, essentiellement dans les années 70–80, ont porté sur l'identification de leurs causes génétiques.

Malgré cette identification précise, leur mécanismes physiopathologiques sont très loin d'être compris. Même si l'on ne considère que la restriction des symptômes à certains tissus de l'organisme, les hypothèses sur les mécanismes sous-tendant

cette restriction sont diverses et ne s'appliquent pas à toutes les situations. Il est très probable que chaque tissu module les conséquences bioénergétiques d'un déficit des OXPHOS en fonction d'un faisceau de facteurs qui vont de l'expression du déficit lui-même (expression du gène causal, expression des partenaires de ce gène, importance du flux des OXPHOS dans le tissu) aux diverses possibilités de compensation bioénergétiques et/ou cellulaires (prolifération mitochondriale, réponse anti-oxydante et balance pro- et anti-apoptotique).

## Références

- Alexander, C., Votruba, M., Pesch, U.E., Thiselton, D.L., Mayer, S., Moore, A., Rodriguez, M., Kellner, U., Leo-Kottler, B., Auburger, G., Bhattacharya, S.S., and Wissinger, B. (2000). OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet*, 26, 211-215.
- Antonicka, H., Sasarman, F., Kennaway, N.G., and Shoubridge, E.A. (2006). The molecular basis for tissue specificity of the oxidative phosphorylation deficiencies in patients with mutations in the mitochondrial translation factor EFG1. *Hum Mol Genet*, 15, 1835-1846.
- Auré, K., Jardel, C., and Lombès, A. (2005). Mitochondrial diseases: molecular mechanisms, clinical presentations and diagnosis investigations. *Ann Pathol*, 25, 270-281.
- Auré, K., Ogier de Baulny, H., Laforet, P., Jardel, C., Eymard, B., and Lombès, A. (2007). Chronic progressive ophthalmoplegia with large-scale mtDNA rearrangement: can we predict progression? *Brain*, 130, 1516-1524.
- Bataillard, M., Chatzoglou, E., Rumbach, L., Sternberg, D., Tournade, A., Laforêt, P., Jardel, C., Maisonobe, T., and Lombès, A. (2001). Atypical MELAS syndrome associated with a new mitochondrial tRNA glutamine point mutation. *Neurology*, 56, 405-407.
- Battersby, B.J., Loredó-Osti, J.C., and Shoubridge, E.A. (2003). Nuclear genetic control of mitochondrial DNA segregation. *Nat Genet*, 33, 183-186.
- Byrne, E., Blumbergs, P.C., Hallpike, J.F., and Mukherjee, T.M. (1983). Clinical features of mitochondrial myopathy. *Aust N Z J Med*, 13, 353-358.
- Capaldi, R.A., Halphen, D.G., Zhang, Y.Z., and Yanamura, W. (1988). Complexity and tissue specificity of the mitochondrial respiratory chain. *J Bioenerg Biomembr*, 20, 291-311.
- Casari, G., De Fusco, M., Ciarmatori, S., Zeviani, M., Mora, M., Fernandez, P., De Michele, G., Filla, A., Cocozza, S., Marconi, R., Dürr, A., Fontaine, B., and Ballabio, A. (1998). Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in Paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell*, 93, 973-983.
- Cizkova, A., Stranecky, V., Mayr, J.A., Tesarova, M., Havlickova, V., Paul, J., Ivanek, R., Kuss, A.W., Hansikova, H., Kaplanova, V., Vrbacky, M., Hartmannova, H., Noskova, L., Honzik, T., Drahota, Z., Magner, M., Hejzlarova, K., Sperl, W., Zeman, J., Houstek, J., and Kmoch, S. (2008). TMEM70 mutations cause isolated ATP synthase deficiency and neonatal mitochondrial encephalocardiomyopathy. *Nat Genet*, 40, 1288-1290.
- Cree, L.M., Samuels, D.C., de Sousa Lopes, S.C., Rajasimha, H.K., Wonnapijit, P., Mann, J.R., Dahl, H.H., and Chinnery, P.F. (2008). A reduction of mitochondrial DNA molecules during embryogenesis explains the rapid segregation of genotypes. *Nat Genet*, 40, 249-254.
- Delettre, C., Lenaers, G., Griffoin, J.M., Gigarel, N., Lorenzo, C., Belenguer, P., Pelloquin, L., Grosgeorge, J., Turc-Carel, C., Perret, E., Astarie-Dequeker, C., Lasquellec, L., Arnaud, B., Ducommun, B., Kaplan, J., and Hamel, C.P. (2000). Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nature Genet*, 26, 207-210.
- DiMauro, S. (2004). Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta*, 1658, 80-88.
- Dubowitz, V., and Brooke, M.H. (1973). Muscle biopsy: a modern approach. Philadelphia, W.B. Saunders Company.
- Elliott, H.R., Samuels, D.C., Eden, J.A., Relton, C.L., and Chinnery, P.F. (2008). Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Hum Genet*, 83, 254-260.
- Honzik, T., Tesarova, M., Mayr, J.A., Hansikova, H., Jesina, P., Bodamer, O., Koch, J., Magner, M., Freisinger, P., Huemer, M., Kostkova, O., van Coster, R., Kmoch, S., Houstek, J., Sperl, W., and Zeman, J. (2010). Mitochondrial encephalocardiomyopathy with early neonatal onset due to TMEM70 mutation. *Arch Dis Child*, 95, 296-301.
- Jenuth, J.P., Peterson, A.C., Fu, K., and Shoubridge, E.A. (1996). Random genetic drift in the female germline explains the rapid segregation of mammalian mitochondrial DNA. *Nature Genet*, 14, 146-151.
- Jenuth, J.P., Peterson, A.C., and Shoubridge, E.A. (1997). Tissue-specific selection for different mtDNA genotypes in heteroplasmic mice. *Nature Genet*, 16, 93-95.
- Jokinen, R., Marttinen, P., Sandell, H.K., Manninen, T., Teerenhovi, H., Wai, T., Teoli, D., Loredó-Osti, J.C., Shoubridge, E.A., and Battersby, B.J. (2010). Gimap3 regulates tissue-specific mitochondrial DNA segregation. *PLoS Genet*, 6, e1001161.
- Koopman, W.J., Willems, P.H., and Smeitink, J.A. (2012). Monogenic mitochondrial disorders. *N Engl J Med*, 366, 1132-1141.
- Manouvrier, S., Rötig, A., Hannebique, G., Gheerbrandt, J.D., Royer-Legrain, G., Munnich, A., Parent, M., Grünfeld, J.P., Largillière, C., Lombès, A., and Bonnefont, J.P. (1995). Point mutation of the mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup> gene (A3243G) in maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy, diabetes mellitus, renal failure, and sensorineural deafness. *J Med Genet*, 32, 654-656.

- Medja, F., Allouche, S., Frachon, P., Jardel, C., Malgat, M., de Camaret, B.M., Slama, A., Lunardi, J., Mazat, J.P., and Lombes, A. (2009). Development and implementation of standardized respiratory chain spectrophotometric assays for clinical diagnosis. *Mitochondrion*, 9, 331-339.
- Poggi-Travert, F., Martin, D., Billette de Villemeur, T., Bonnefont, J.P., Vassault, A., Rabier, D., Charpentier, C., Kamoun, P., Munnich, A., and Saudubray, J.M. (1996). Metabolic intermediates in lactic acidosis: compounds, samples and interpretation. *J Inherit Metab Dis*, 19, 478-488.
- Saada, A., Shaag, A., and Elpeleg, O. (2003). mtDNA depletion myopathy: elucidation of the tissue specificity in the mitochondrial thymidine kinase (TK2) deficiency. *Mol Genet Metab*, 79, 1-5.
- Schaefer, A.M., McFarland, R., Blakely, E.L., He, L., Whittaker, R.G., Taylor, R.W., Chinnery, P.F., and Turnbull, D.M. (2008). Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol*, 63, 35-39.
- Skladal, D., Halliday, J., and Thorburn, D.R. (2003). Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain*, 126, 1905-1912.
- van den Ouweland, J.M., de Klerk, J.B., van de Corput, M.P., Dirks, R.W., Raap, A.K., Scholte, H.R., Huijtmans, J.G., Hart, L.M., Bruining, G.J., and Maassen, J.A. (2000). Characterization of a novel mitochondrial DNA deletion in a patient with a variant of the Pearson marrow-pancreas syndrome. *Eur J Hum Genet*, 8, 195-203.
- Veltri, K., Espiritu, M., and Singh, G. (1990). Distinct genomic copy number in mitochondria of different mammalian organs. *J Cell Physiol*, 143, 160-164.
- Vittecoq, D., Jardel, C., Barthélémy, C., Escaut, L., Cheminot, N., Chapin, S., Sternberg, D., Maisonobe, T., and Lombès, A. (2002). Mitochondrial damage associated with long-term antiretroviral treatment: associated alteration or causal disorder? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 31, 299-308.
- Wai, T., Teoli, D., and Shoubridge, E.A. (2008). The mitochondrial DNA genetic bottleneck results from replication of a subpopulation of genomes. *Nat Genet*, 40, 1484-1488.
- Weraarpachai, W., Sasarman, F., Nishimura, T., Antonicka, H., Auré, K., Rotig, A., Lombès, A., and Shoubridge, E.A. (2012). Mutations in C12orf62, a factor that couples COX I synthesis with cytochrome c oxidase assembly, cause fatal neonatal lactic acidosis. *Am J Hum Genet*, 90, 142-151.
- Zhu, Z., Yao, J., Johns, T., Fu, K., De Bie, I., Macmillan, C., Cuthbert, A.P., Newbold, R.F., Wang, J., Chevrette, M., Brown, G.K., Brown, R.M., and Shoubridge, E.A. (1998). SURF1, encoding a factor involved in the biogenesis of cytochrome c oxidase, is mutated in Leigh syndrome. *Nature Genet*, 20, 337-343.
- Zuchner, S., Mersiyanova, I.V., Muglia, M., Bissar-Tadmouri, N., Rochelle, J., Dadali, E.L., Zappia, M., Nelis, E., Patitucci, A., Senderek, J., Parman, Y., Evgrafov, O., Jonghe, P.D., Takahashi, Y., Tsuji, S., Pericak-Vance, M.A., Quattrone, A., Battaloglu, E., Polyakov, A.V., Timmerman, V., Schroder, J.M., Vance, J.M., and Battaloglu, E. (2004). Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet*, 36, 449-451.