

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Atteintes rétiniennes dans les maladies mitochondriales.

Présentée et soutenue publiquement le 28/09/2022 à 16h00
au Pôle Recherche
par **Vincent LOISEAU**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Madame le Professeur Claire-Marie DHAENENS

Madame le Docteur Claire DOUILLARD

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Vasily SMIRNOV

**Travail du Service des Explorations de La Vision et de Neuro-
Ophtalmologie
Hôpital Roger Salengro**

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Abréviations	8
Résumé.....	9
Introduction.....	11
I. Préambule	11
II. Bref historique	12
III. Épidémiologie	14
IV. La mitochondrie et le génome mitochondrial	16
1. Définition et nature d'une mitochondrie	16
2. Anatomie simplifiée d'une mitochondrie.....	17
1. Composition d'une mitochondrie.....	17
2. Le génome mitochondrial.....	18
a) L'ADN mitochondrial en comparaison à l'ADN nucléaire	18
b) Principes de transmission des anomalies du génome mitochondrial.....	21
c) Notion d'haplogroupes	23
3. Rôle des mitochondries.....	24
1. Le métabolisme	24
2. Autres fonctions	25
V. La rétine humaine	27
1. Anatomie macroscopique	27
2. Anatomie microscopique	28
3. Physiologie de la rétine	30
4. L'examen clinique et paraclinique de la rétine	31
1. Le fond œil.....	31
2. L'examen du champ visuel	31
3. Imagerie rétinienne	32
a) Autofluorescence rétinienne	32
b) Tomographie en cohérence optique (OCT)	33
4. Électrophysiologie rétinienne : l'électrorétinogramme (ERG).....	34
VI. Les maladies mitochondriales	36
1. Phénotype et génotype des maladies mitochondriales	36
1. Généralités	36

2.	Les différents syndromes et variants associés	38
a)	Le syndrome MIDD, MELAS et le variant m.3243A>G	39
b)	Le syndrome de Kearns-Sayre (KSS).....	40
c)	Le syndrome NARP et les gènes <i>MT-ATP6</i> et <i>MT-ATP8</i>	40
d)	Le syndrome MERFF	41
3.	Les atteintes rétiniennes décrites	41
2.	Diagnostic des maladies mitochondriales.....	43
1.	La biologie moléculaire.....	44
2.	Les explorations biochimiques et métaboliques	44
3.	La biopsie musculaire	45
3.	Pronostic des maladies mitochondriales.....	46
4.	Approches thérapeutiques.....	47
1.	Approche symptomatique : compléments alimentaires et autres molécules.....	48
2.	Perspectives en « Médecine de précision »	48
VII.	Rationnel de l'étude.....	49
VIII.	Objectifs de l'étude.....	50
Matériel et Méthode	51	
I. Population d'étude	51	
1.	Patients inclus	51
2.	Critères d'inclusions et d'exclusions.	52
II. Méthodes	52	
1.	Type d'étude	52
2.	Mesures et recueil de données	52
3.	Analyses en biologie moléculaire	57
1.	Généralités	57
2.	Techniques	58
a)	Recherche de variants délétères	58
b)	Recherche de délétion	59
c)	Séquençage de nouvelle génération (NGS)	60
4.	Tests statistiques.....	61
1.	Objectifs principaux.....	61
2.	Évolution de l'acuité visuelle	62
Résultats.....	63	
I. Description de la population d'étude	63	
1.	Caractéristiques et données générales	63

2.	Génotype et phénotype (hors atteintes rétiniennes)	65
1.	Génotype	66
2.	Phénotype clinique (hors atteintes rétiniennes)	68
3.	Description du phénotype rétinien	69
1.	Données générales	69
2.	Dystrophie maculaire incipiens	71
a)	Clinique	71
b)	Imagerie et électrophysiologie	73
3.	Dystrophie maculaire réticulée	74
a)	Clinique	74
b)	Imagerie et électrophysiologie	76
4.	Rétinopathie pigmentaire.....	78
a)	Clinique	78
b)	Imagerie.....	79
c)	Électrophysiologie.....	81
4.	Comparaison entre le groupe de syndromes MIDD et MELAS et le groupe KSS.....	81
5.	Caractéristiques des patients décédés.....	82
6.	Données sur l'hétéroplasmie et association à la gravité clinique	83
7.	Données sur la paraclinique : imagerie cérébrale et lactates	84
II.	Profil évolutif de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC).....	87
1.	Patients atteints de MELAS	87
2.	Patients atteints de MIDD	88
3.	Patients atteints de KSS et autres syndromes.....	89
Discussion	91	
I. Relation génotype-phénotype.....	91	
1.	Les atteintes rétiniennes	91
2.	Les syndromes cliniques.....	96
3.	Profil évolutif de la MAVC	97
II. Les données générales et atteintes extra-ophtalmologiques	98	
III. Limites de l'étude.....	100	
Conclusion	103	
Références Bibliographiques	104	
Annexe : Arbre d'aide diagnostique en ophtalmologie	112	
Résumé.....	114	

Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ADNmt : ADN mitochondrial

ADP : adénosine-biphosphate

ARN : acide ribonucléique

ATCD : antécédent(s)

ATP : adénosine-triphosphate

AVC : accident vasculaire cérébral

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

EPR : épithélium pigmentaire rétinien

ERG : électrorétinogramme

ETDRS : score d'acuité visuelle de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

EVNO : Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie

KSS : syndrome de Kearns Sayre

IRM : imagerie par résonance magnétique

logMAR : acuité visuelle exprimée en logarithme de l'angle de résolution minimum

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

MELAS : encéphalopathie mitochondriale avec acidose lactique et pseudo-AVC

MERFF : épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées

MIDD : diabète et surdité hérités de la mère

MNGIE : encéphalopathie myo-neuro-gastrointestinale

NARP : neuropathie, ataxie et rétinite pigmentaire

NGS : séquençage nouvelle génération

NOHL : neuropathie optique héréditaire de Leber

OCT : tomographie en cohérence optique

OD : œil droit

OG : œil gauche

ORL : oto-rhino-laryngologie

PCR : réaction de polymérisation en chaîne

RP : rétinite pigmentaire

SNC : système nerveux central

Résumé

Contexte : Les maladies mitochondriales sont des maladies rares, graves liées à un défaut de production d'énergie. Les atteintes rétiniennes dans ces maladies sont fréquentes, mais il existe très peu d'études portant sur celles-ci du fait de leur rareté et de leur caractère souvent asymptomatique.

Objectif : L'objectif de notre étude était de réaliser une analyse descriptive clinique et paraclinique des atteintes rétiniennes qui peuvent être présentes dans les maladies mitochondriales. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la progression de l'acuité visuelle des patients atteints et d'étudier le lien entre l'hétéroplasmie mitochondriale et la présence d'atteintes cliniques extra-ophtalmologiques.

Matériel et méthode : Nous avons recueilli rétrospectivement les données de 76 patients avec diagnostic confirmé d'une maladie mitochondriale, suivis dans des centres de compétences maladies rares ophtalmologiques à Lille et à Nantes. Les données générales sur la maladie, les caractéristiques cliniques concernant l'acuité visuelle, l'aspect du fond d'œil, l'autofluorescence, la tomographie en cohérence optique, les données de l'électrorétinogramme et les atteintes extra-ophtalmologiques ont été étudiées.

Résultats : Dans notre population d'étude 28 patients (37%) étaient atteints de MELAS, 24 (31%) de KSS, 10 (13%) de MIDD, 3 (4%) de NARP, 2 (3%) de MERFF, et 9 patients n'avaient pas d'atteinte classable sur le plan clinique. 28 patients (37%) n'avaient aucune atteinte rétinienne, 25 (33%) avaient une rétinopathie pigmentaire atypique, 14 (18%) une dystrophie maculaire réticulée et 9 (12%) une dystrophie maculaire incipiens. Les patients avec KSS avaient significativement plus d'atteintes à type de rétinopathie pigmentaire atypique que les patients avec MIDD et MELAS.

Vincent LOISEAU

Dans ces derniers syndromes c'est la dystrophie maculaire (incipiens et réticulée) qui était majoritaire.

Conclusion : Dans les maladies mitochondriales, il existe deux principaux phénotypes d'atteinte rétinienne : la dystrophie maculaire dans les syndromes de MIDD et MELAS, et la rétinopathie pigmentaire atypique dans le syndrome de Kearns-Sayre. Elles ont chacune des aspects spécifiques à connaître pour en faire le diagnostic à un stade précoce, et ce d'autant plus que l'atteinte ophtalmologique peut parfois précéder l'atteinte générale.

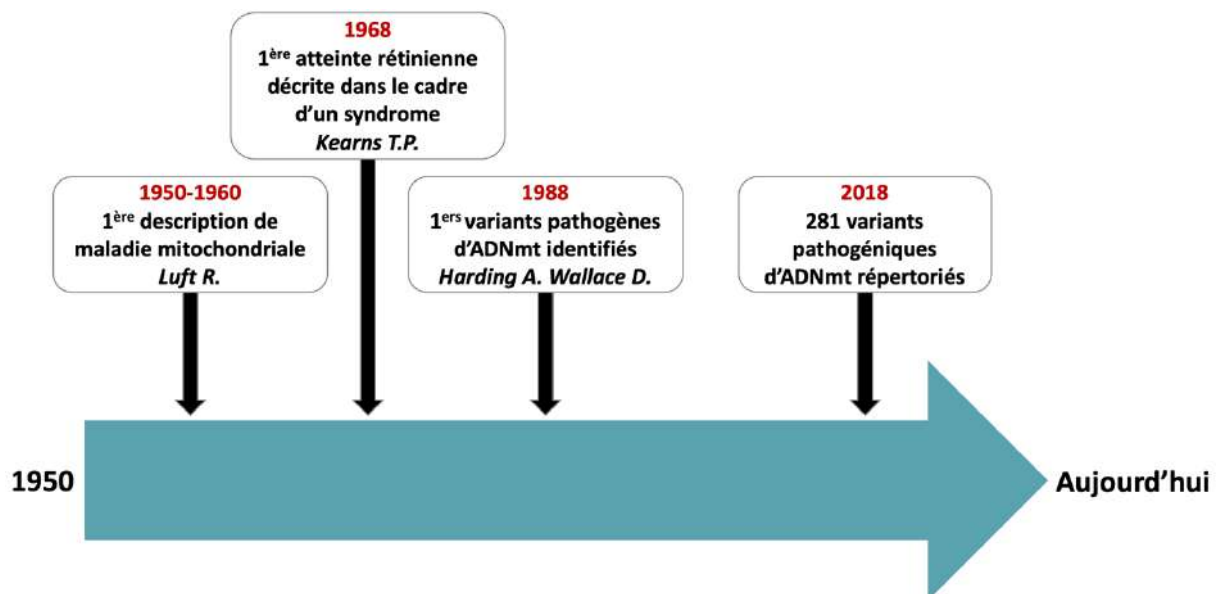
Introduction

I. Préambule

Les maladies mitochondriales sont des maladies neuro-métaboliques héréditaires. Ce sont des atteintes qui ont pour point commun d'entraîner un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale et par ce biais de nuire à la production d'ATP, le principal médiateur d'énergie dans la cellule [1],[2]. La mitochondrie a un rôle central dans l'organisme, faisant intervenir de nombreuses enzymes codées par plusieurs centaines de gènes, expliquant la grande fréquence de ces maladies parmi les maladies métaboliques (toutes atteintes confondues) et leur sévérité [1]. Elles peuvent toucher toutes les cellules (sauf les érythrocytes) mais sont réparties de manière inhomogène dans les tissus/organes ce qui explique certaines atteintes topographiques préférentielles. Cette thèse a pour objet de caractériser les maladies mitochondriales primaires en lien donc avec des variants génétiques germinaux mais ne traitera pas des dysfonctions mitochondriales secondaires qui peuvent accompagner de nombreuses maladies chroniques génétiques ou non [3]. L'objectif est de décrire les atteintes rétiniennes que l'on peut retrouver dans ces maladies à partir d'un groupe de 76 patients, suivis dans le service des Explorations de la Vision et de Neuro-ophtalmologie (EVNO) du CHRU de Lille ainsi que dans le Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle et Imagerie de la Vision et Centre de Compétence Maladie Rare Ophtalmologique regroupés à la Clinique Jules Verne à Nantes.

II. Bref historique

La découverte des maladies mitochondriales et des mécanismes impliqués dans ces maladies est très récente [Figure 1](#). La première description de maladie mitochondriale remonte à la fin des années 50 par le docteur Roland Luft et ses collègues qui avaient évoqué une dysfonction mitochondriale chez une patiente atteinte d'hypermétabolisme à fonction thyroïdienne normale. Ce cas précis était en lien avec une dissipation de l'énergie produite par un catabolisme excessif de l'ATP [4].



[Figure 1](#) : Frise chronologique simplifiée des découvertes majeures dans le domaine des maladies mitochondriales [4],[5],[6].

Thomas P. Kearns est le premier à décrire des patients présentant une association de symptômes : dégénérescence rétinienne pigmentée, atteinte oculomotrice, trouble de conduction cardiaque, et de les rapprocher sous une seule et même entité. En effet certains avaient déjà noté cet aspect pathologique particulier de la rétine mais n'avaient pas évoqué une origine génétique syndromique

possible [6]. Il donnera en 1975 son nom au syndrome de Kearns-Sayre qui reprend la triade décrite précédemment [7].

Les premiers cas d'encéphalopathies mitochondriales avec acidose lactique et pseudo-AVC (MELAS) ont été décrits en 1975, mais il n'y avait pas encore eu d'atteinte ophtalmologique rétinienne retrouvée à cette époque dans le syndrome [8][9]. Il faudra attendre 1988 et l'essor des techniques de biologie moléculaire pour l'identification de la première délétion large d'ADN mitochondrial (ADNmt) sur des biopsies musculaires de patients malades (par la chercheuse Anita Harding à Londres). En parallèle la première variation ponctuelle d'ADNmt est découverte au sein du gène codant pour la sous-unité 4 du complexe de NADH déshydrogénase (*MT-ND4*) associée à la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) (par le chercheur Doug Wallace à Atlanta) [5].

En 1989 et 1991, deux nouveaux types de maladies mitochondriales transmises sur un mode mendélien sont décrites par Massimo Zeviani et Carlos Moraes. C'est la première fois qu'est évoqué une altération de l'intégrité de l'ADNmt en lien avec un défaut primitif du génome nucléaire [10].

On recense 281 variants délétères du génome mitochondrial en 2018 [5].

III. Épidémiologie

Les atteintes de la chaîne respiratoire mitochondriale issues de variants pathogéniques de l'ADNmt ou de l'ADN nucléaire ont une prévalence qui pourrait atteindre jusqu'à un individu sur 4300 [11]. Cela en fait l'un des groupes le plus fréquent des maladies neuro-métaboliques héréditaires. Mais elles représentent en réalité un groupe d'entités qui, prises isolément, sont extrêmement rares ce qui rend leur reconnaissance et leur diagnostic difficile. A cela est à ajouter une grande hétérogénéité phénotypique pour un même variant et une pénétrance incomplète. Ces maladies sont par conséquent largement sous-diagnostiquées [3].

Concernant les formes avec atteintes cliniques associées, on distingue classiquement les formes qui se développent pendant l'enfance (avant 16 ans), de celles qui se développent à l'âge adulte, bien qu'elles puissent survenir à tout âge. La prévalence chez l'enfant varie de 4,7 à 15 pour 100 000 individus, pouvant atteindre 71 pour 100 000 individus dans les familles d'origine Libanaise [12]. Chez les adultes, la prévalence des variants délétères d'ADNmt est de 9,6 pour 100 000 individus et celle des variants délétères de l'ADN nucléaire de 2,9 pour 100 000 individus [11]. Cette dernière étude était réalisée en Angleterre du Nord et de l'Est. Les données sur les prévalences sont résumées sur le Tableau 1 [13].

Tableau 1 : Prévalence des maladies mitochondriales avec atteinte clinique toutes études confondues (hors familles d'ancêtres Libanais) rapportée dans la littérature [13]. Chez les enfants, les populations d'études étaient variées alors que chez les adultes, la population d'étude était l'Angleterre du Nord et de l'Est.

Enfants	ADNmt et ADN nucléaire	4,7 à 15 pour 100 000 individus
Adultes	ADNmt	9,6 pour 100 000 individus
	ADN nucléaire	2,9 pour 100 000 individus

Il existe très peu de données épidémiologiques précises sur les atteintes réiniennes des maladies mitochondriales dans la littérature car leur étude est complexe : les patients sont parfois asymptomatiques, non diagnostiqués, et il peut y avoir un manque d'extrapolabilité de l'échantillon étudié à la population générale [14]. Il est cependant reconnu par exemple, que les atteintes maculaires dans les maladies mitochondriales à type de *diabète et surdité hérités de la mère* (MIDD) ont une prévalence importante [15].

IV. La mitochondrie et le génome mitochondrial

1. Définition et nature d'une mitochondrie

Les mitochondries sont des organites cellulaires intracytoplasmiques mesurant plusieurs centaines de nanomètres à quelques micromètres. Elles sont présentes en nombre variable dans chacune de nos cellules en fonction de leur caractère actif ou inactif sur le plan métabolique. Les mitochondries s'organisent entre elles grâce à une grande mobilité et grâce à un équilibre dynamique entre :

- **fusion** pour la création d'énergie métabolique et la réparation de l'ADNmt, sous forme d'un réseau mitochondrial tubulaire.
- **fission** notamment pour la croissance, la division, la production de radicaux libres ou pour l'apoptose et la mitophagie [16].

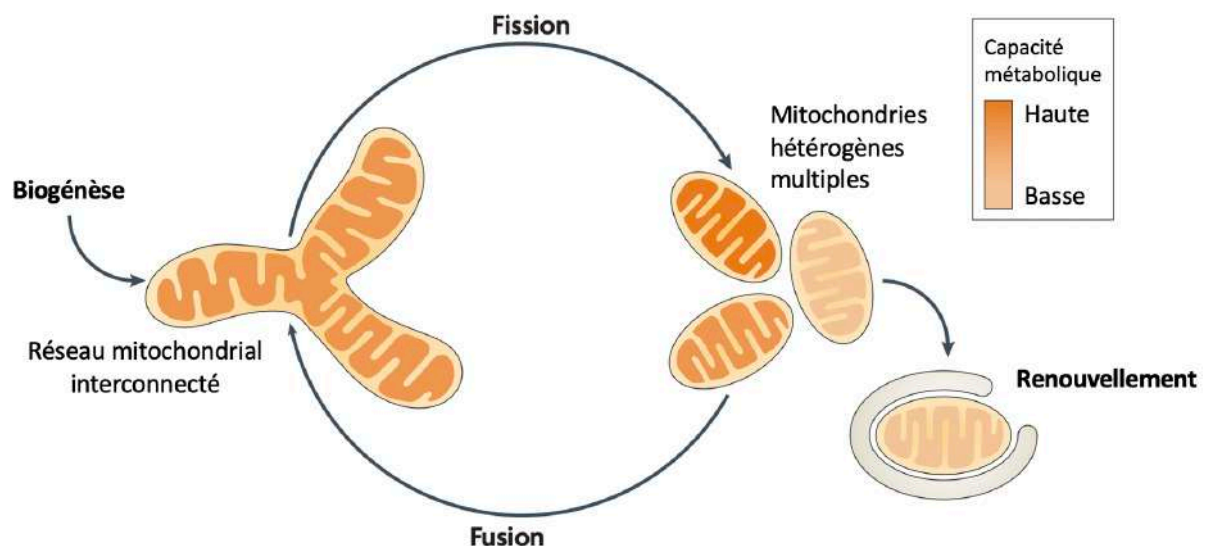


Figure 2 : Équilibre dynamique mitochondrial entre fusion et fission et fonction. Adapté d'après « *Mitochondrial fusion and fission in cell life and death* »; Westermann B.; Nature (2010) [16].

2. Anatomie simplifiée d'une mitochondrie

1. Composition d'une mitochondrie

De manière synthétique une mitochondrie est constituée d'un système de double membrane : une membrane externe et une membrane interne, séparées par un espace intermembranaire (cf. Figure 3). La matrice est l'espace le plus interne qui contient le matériel génétique mitochondrial (ADNmt, ARN messager et ARN de transfert), ainsi que les enzymes et les substrats nécessaires au métabolisme. Les crêtes mitochondriales sont des invaginations de la membrane interne (dans la matrice) qui contiennent le système de phosphorylation oxydative encore appelé la *chaîne respiratoire* qui aura pour but la production d'ATP, principale source d'énergie de la cellule.

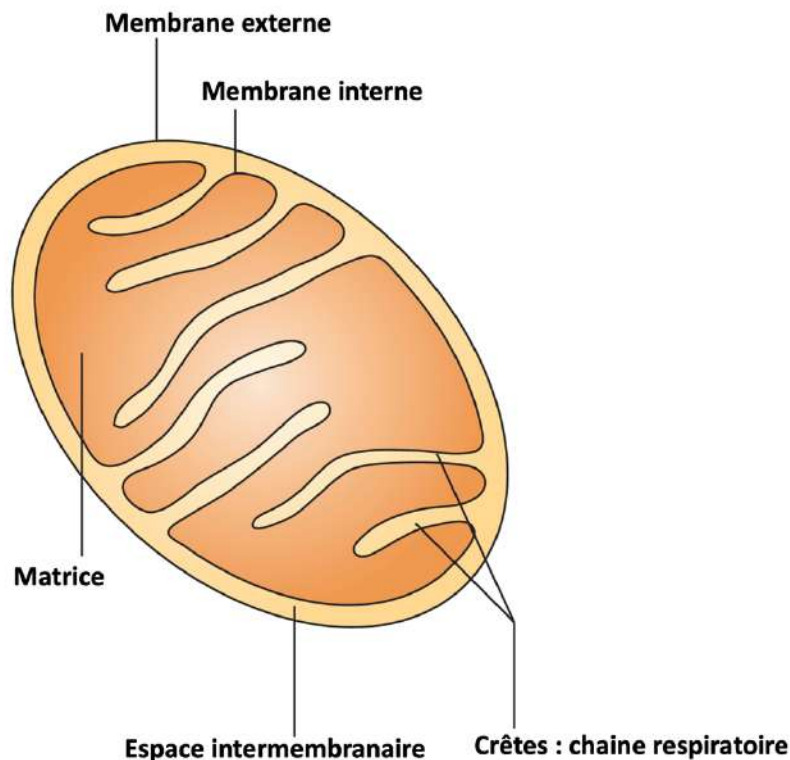


Figure 3 : Anatomie simplifiée d'une mitochondrie. Adapté d'après « *Mitochondrial fusion and fission in cell life and death* »; Westermann B.; Nature (2010) [16].

2. Le génome mitochondrial

a) L'ADN mitochondrial en comparaison à l'ADN nucléaire

Les mitochondries possèdent leur propre système génétique qui est séparé et distinct du génome nucléaire. Ils sont en effet très différents et leurs caractéristiques s'opposent dans quasiment tous les domaines (cf. Tableau 2). L'ADN mitochondrial est une molécule circulaire composée de deux brins enroulés l'un autour de l'autre, formée de 16569 paires de bases. Elle a une très forte densité en gènes codants (avec près de 93% de gènes codants) utilisant son propre code génétique (différent de celui du génome nucléaire). Elle code ainsi 37 gènes : 13 sous-unités pour la chaîne respiratoire, 22 ARN de transfert et 2 ARN ribosomiaux [17]. On notera cependant que la majorité des protéines mitochondriales proviennent du cytoplasme (environ 1500 protéines) via un système d'import et d'adressage précis [18]. Ces dernières sont codées par le génome nucléaire.

Le génome mitochondrial est plus susceptible d'être endommagé que le génome nucléaire. En effet, le taux de mutagenèse est environ 10 à 20 fois plus élevé pour l'ADNmt. Cela est lié à plusieurs facteurs : le fait que celui-ci ne contienne pas d'introns et qu'il ne soit pas soutenu par des histones. Les histones sont des protéines qui servent à la compaction et à la régulation du génome nucléaire. Les introns sont des portions génétiques non codantes qui servent à protéger le génome nucléaire. Ils sont transcrits puis éliminés dans un second temps lors du processus d'épissage. Le génome mitochondrial est également à proximité des espèces réactives de l'oxygène produites pour le fonctionnement de la chaîne respiratoire, ce qui le rend plus vulnérable [19]. Cependant, les maladies mitochondriales ne sont pas uniquement la conséquence d'anomalies de l'ADNmt du fait de la grande contribution du génome nucléaire aux protéines de la mitochondrie.

En cas de maladie mitochondriale avec atteinte du génome mitochondrial, l'anomalie peut être de type petit polymorphisme ponctuel (transition et transversion) ou de type grand variant de structure (délétion ou plus rarement duplication de l'ADNmt) [20].

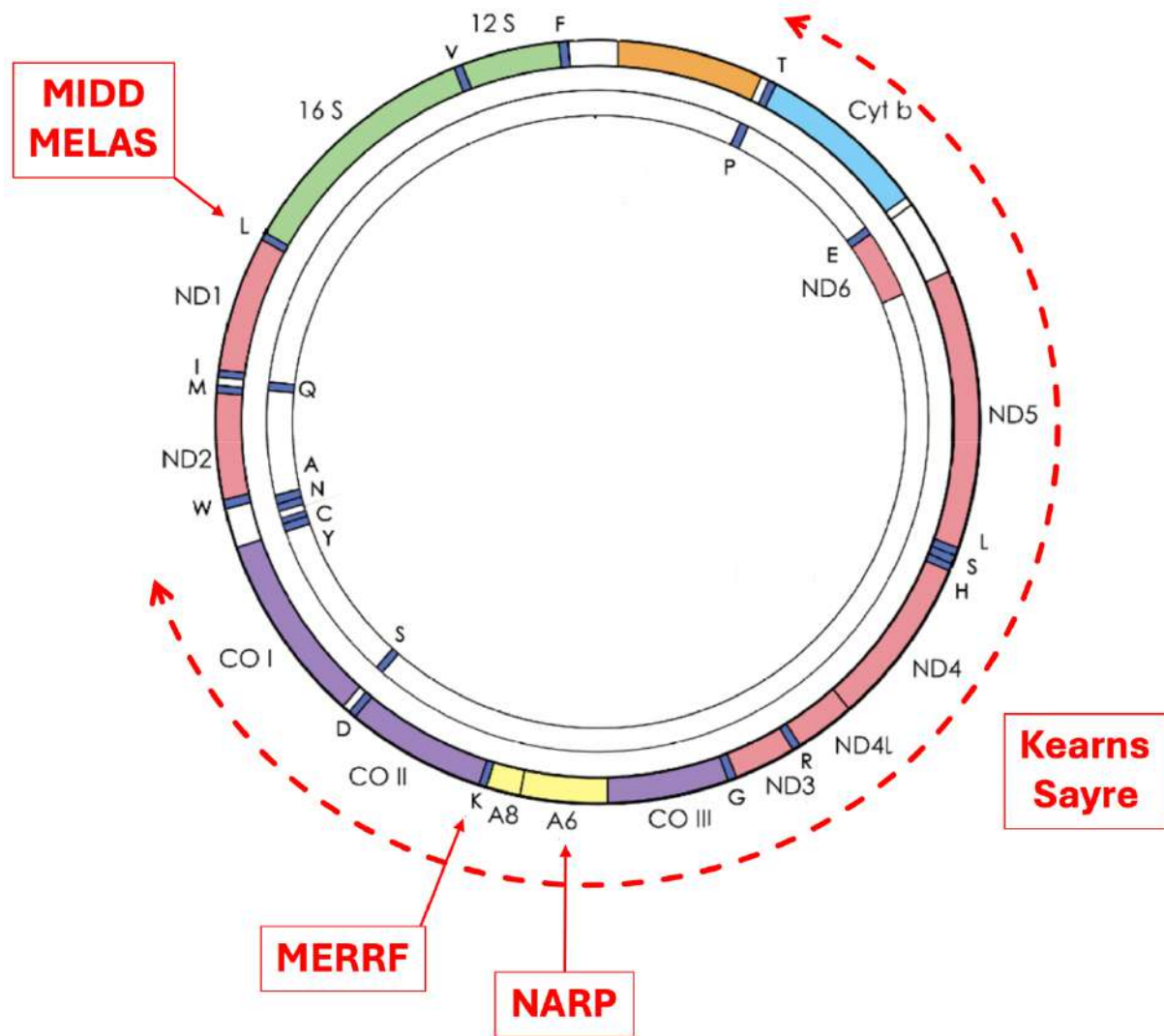


Figure 4 : Schéma de l'ADN mitochondrial. Les maladies mitochondriales traitées dans cette thèse et les anomalies correspondantes sont indiquées en rouge (flèches pleines : variants délétères, flèche pointillée : délétion). Adapté d'après « *A Brief History of Mitochondrial Pathologies* » ; Di Mauro S.; International Journal of Molecular Sciences (2019) [5].

Tableau 2 : Résumé et exposé des caractéristiques et différences entre ADN nucléaire et ADN mitochondrial. Adapté d'après « *Mitochondrial DNA Mutations in Human Disease* » ; Taylor W.R. ; Nature Reviews : Genetics (2005) et « *The Role of Mitochondrial DNA Variation in Drug Response: A Systematic Review* » ; Jones et al. ; Frontiers in Genetics (2021) [21],[22].

Caractéristiques	Génome nucléaire	Génome mitochondrial
Taille	3,3 milliards de paires bases	16 569 paires de base
Forme	Linéaire	Circulaire double brin
Nombre de gènes codants	20 000 à 30 000	37 (13 polypeptides, 22 ARN de transfert, 2 ARN ribosomiques)
ADN codant et densité de gènes	Environ 3% Faible densité en gènes	93% Forte densité en gènes
Usage des codons	Code génétique universel	Propre code génétique
Protéines associées	Protéines histones et non histones	Pas d'histone mais protéines associées propres
Transmission	Hérédité Mendélienne	Transmission Maternelle
Réplication	Dépendante de la mitose	Indépendante
Transcription	Individuelle des gènes (monocystronique)	Tous les gènes ensemble sous la forme de polycystrons
Nombre d'exemplaires par cellule	2 copies par cellule somatique	Copies multiples

b) Principes de transmission des anomalies du génome mitochondrial

Il existe trois principes fondamentaux de génétique mitochondriale qui régissent notamment la transmission des anomalies de ce génome et l'expression des maladies mitochondriales :

- **Principe de « Polyplasmie, Homoplasmie, Hétéroplasmie »** : Chaque exemplaire d'ADNmt est présent en 10 à 20 copies par mitochondrie, soit plusieurs milliers d'exemplaires par cellule. C'est le principe de *polyplasmie*. Dans une cellule normale, toutes les copies de l'ADNmt sont identiques. C'est l'état d'*homoplasmie*. L'ADN est dit de type sauvage, ce qui signifie qu'il n'est pas muté. Lorsqu'une variation survient, la distribution entre ADN muté et ADN sauvage se fait de manière aléatoire, si bien qu'il co-existe dans une même cellule des mitochondries saines et pathologiques. C'est le principe d'*hétéroplasmie*. Elle est variable au cours du temps et en fonction du tissu/organe concerné. Plus l'hétéroplasmie est élevée, plus le variant est présent dans la cellule et risque de provoquer un effet délétère. La chaîne respiratoire mitochondriale sera dysfonctionnelle à partir d'une certaine proportion d'ADN muté (variable, habituellement entre 60 et 80%). C'est «*l'effet seuil*» [23].
- **Le mode de transmission** : les variants ponctuels de l'ADNmt sont transmis par la mère. Les cellules germinales maternelles contiennent les mitochondries qui seront transmises à l'embryon, tandis que les cellules germinales paternelles subissent un phénomène de suppression de mitochondries et de matériel génétique mitochondrial [24]. Par opposition, les délétions d'ADNmt responsables de maladies mitochondriales ne sont pas héritées mais dans la grande majorité des cas sporadiques "*de novo*". En cas de défaut du génome

nucléaire responsable d'un dysfonctionnement mitochondrial, la transmission se fait selon un modèle d'hérédité mendélienne (dominant, récessif ou lié à l'X).

- **Le principe de ségrégation et « *bottleneck effect* » (*effet entonnoir*)** (Figure 5) : Lors de la formation des cellules germinales, un nombre défini et restreint de molécules d'ADNmt maternelles sont transférées dans les oocytes à la suite d'une "dilution" des mitochondries. Il y a ensuite un processus de maturation de ces cellules, où l'ADNmt suit une réplication rapide et sélective. Il y a donc la transmission d'une quantité aléatoire de molécules mutées et de molécules sauvages, en fonction des mitochondries qui sont retenues dans la cellule germinale et qui se répliquent (phénomène de restriction-amplification). Cela explique que le génotype et le phénotype peuvent varier au cours du temps et dans la descendance [5][21]. La variance du génotype mitochondrial transmis à la descendance est donc importante et survient au cours de la folliculogénèse par le biais de ces phénomènes (cf. Figure 6) [25].

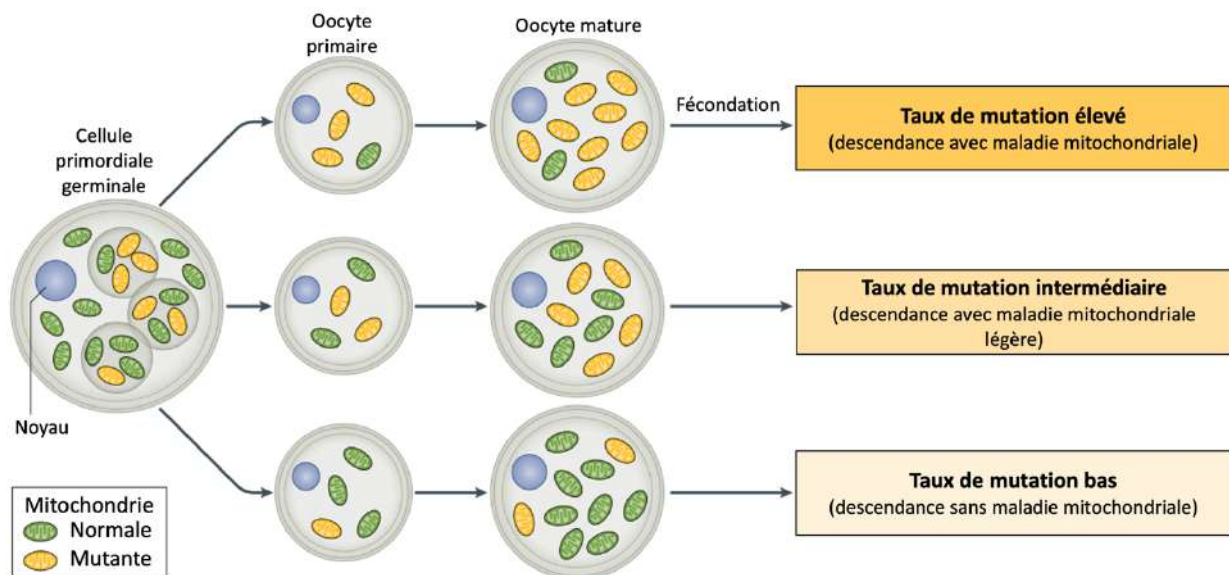


Figure 5 : Illustration du principe de ségrégation mitochondriale, de « *l'effet entonnoir* ». Adapté d'après « *Mitochondrial Diseases* » ; Gorman G. S. et al.; Nature Primer (2016) [13].

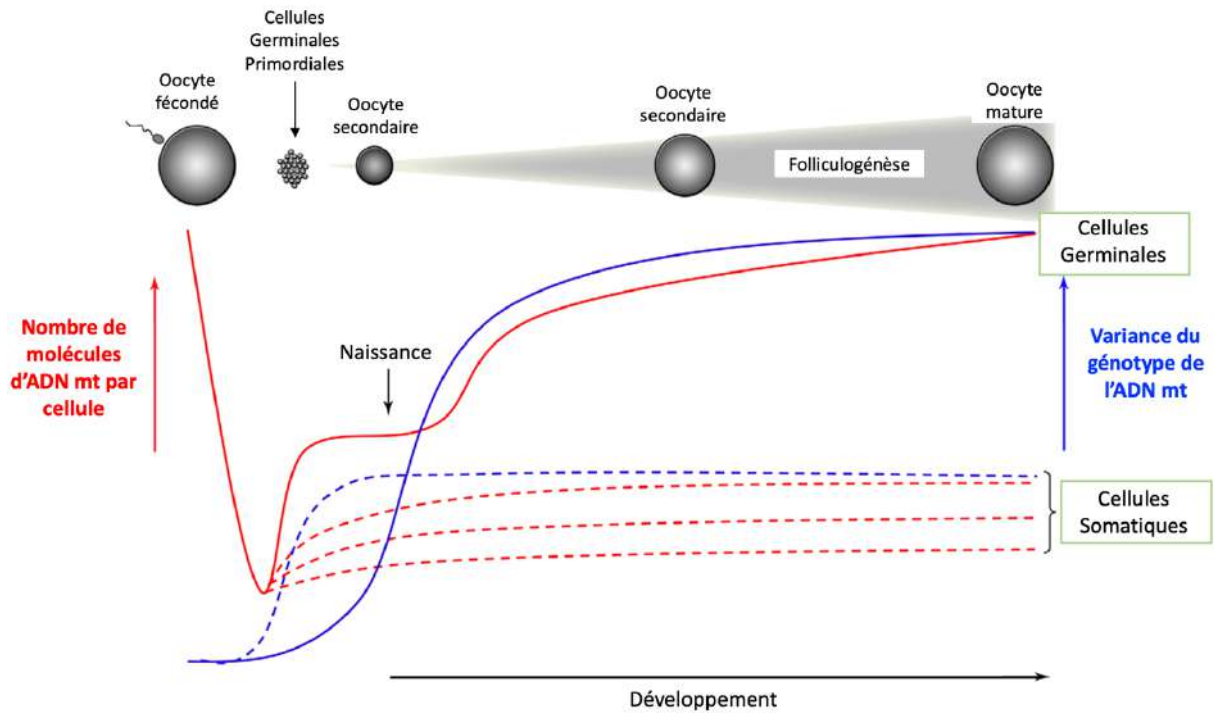


Figure 6 : Nombre de copies d'ADNmt et variance génotypique tout au long du développement des cellules somatiques et germinales humaines. Adapté d'après « *Transmission of Mitochondrial DNA Diseases and Ways to Prevent Them* »; Poulton J. et al.; PLOS Genetics (2018) [25].

c) Notion d'haplogroupes

Le taux de mutagenèse de l'ADNmt est relativement haut. Cependant, le taux de recombinaison du génome mitochondrial est négligeable à l'échelle d'une population étant donné qu'il est hérité uniquement de la mère (donc sur un mode uniparental). Il en résulte une possible accumulation significative de variants neutres ou faiblement délétères en des zones géographiques données [23]. Les polymorphismes non pathogènes localisés en des sites particuliers de l'ADNmt définissent un *haplotype* et plusieurs haplotypes constituent un *haplogroupe* [26]. Ces haplogroupes sont un ensemble de variants anciens adaptatifs qui se sont accumulés au cours de la migration d'espèces sur le globe et ont joué un rôle par exemple dans l'adaptation aux changements climatiques. Ils exercent également une influence sur l'expression de l'ADNmt. Brièvement, le plus ancien haplogroupe est l'haplogroupe L,

survenu sur le continent africain et qui a donné par la suite naissance aux haplogroupes M (en Asie) et N (en Europe et en Asie). Eux-mêmes ont donné naissance à d'autres haplogroupes (cf. [Figure 7](#)). De nos jours, il y a plus de 5400 haplogroupes à l'échelle planétaire [27]. Il existe 9 principaux haplogroupes en Europe dans la population caucasienne que nous allons étudier : haplogroupes H, I, J, T, U, Uk, V, W, X. En fonction de l'haplogroupe du patient malade, la pénétrance d'une maladie mitochondriale sera différente.

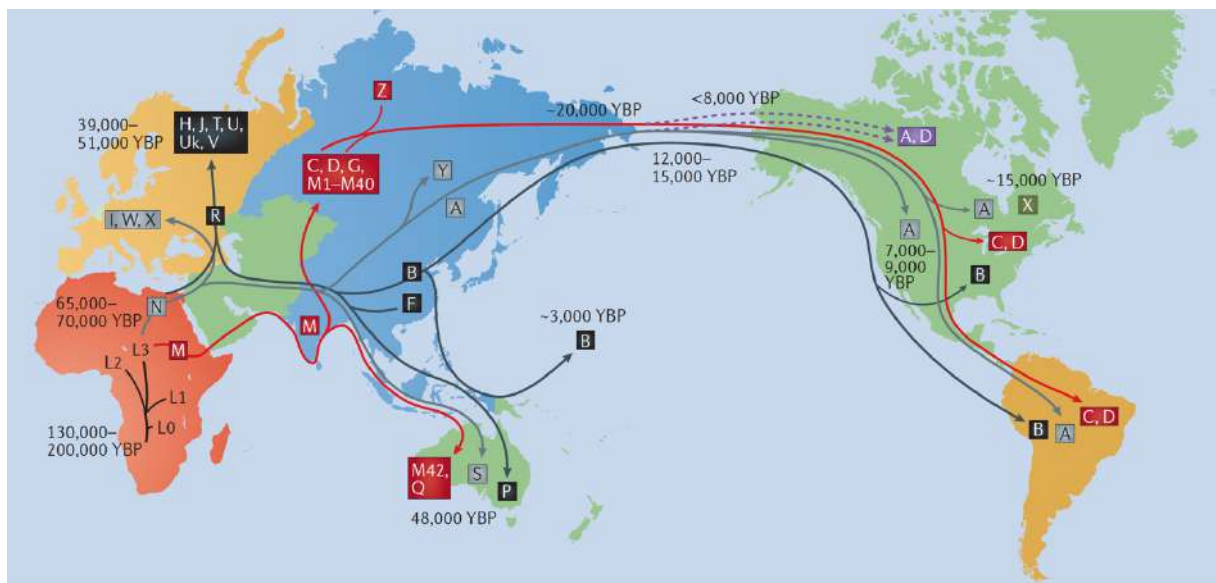


Figure 7 : Les haplogroupes majeurs de l'ADNmt et la migration de la population humaine au cours du temps. YBP = *years before present* (années avant le présent). Adapté d'après « *The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease* » Stewart J.B. et al.; *Nature reviews Genetics* (2015) [23].

3. Rôle des mitochondries

1. Le métabolisme

Son rôle central est celui du métabolisme avec notamment la chaîne respiratoire cellulaire. Il s'agit d'un ensemble de cinq complexes protéiques situés dans les crêtes mitochondriales (cf. [Figure 3](#)). Le transfert d'électrons le long de ces complexes via des réactions d'oxydo-réduction permet le pompage des protons au travers de la membrane interne. Cela crée ainsi un gradient de protons qui sera

nécessaire à la phosphorylation oxydative de l'ADP en ATP (cf. Figure 8). Le processus consomme une molécule d'oxygène O_2 et produit une molécule d'eau H_2O : c'est la respiration cellulaire. L'ensemble de ces réactions est rendu possible par la présence de cofacteurs qui sont issus du catabolisme des différentes molécules énergétiques (glucides, lipides et protéines) au sein de la mitochondrie (excepté la partie initiale de la glycolyse). La mitochondrie participe aussi à la synthèse d'urée et à la formation des hormones stéroïdiennes [17][18].

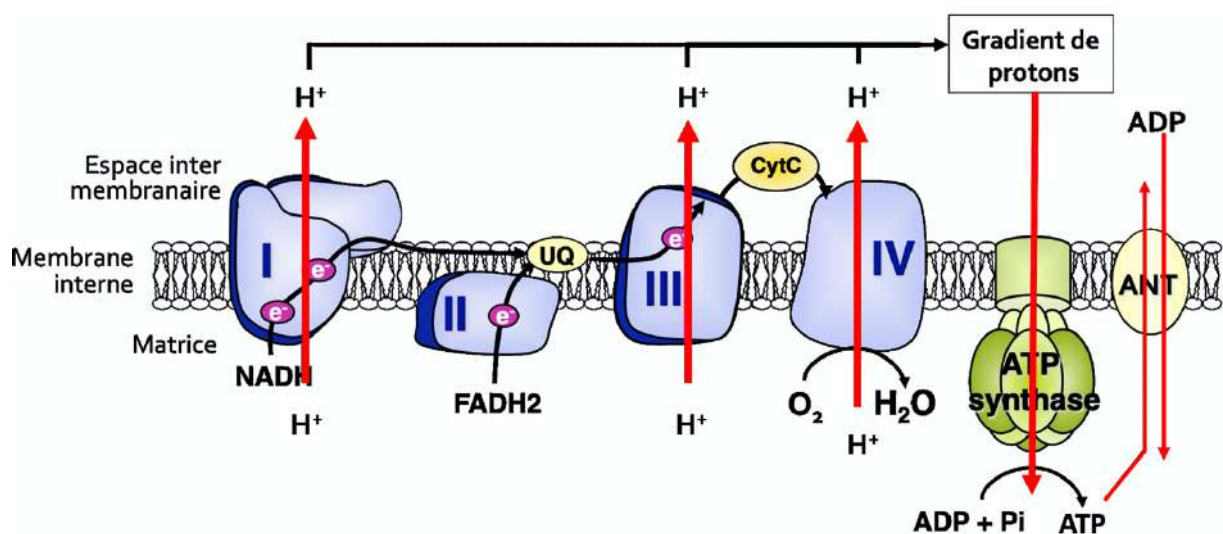


Figure 8 : La chaîne respiratoire mitochondriale. Adapté d'après « *Mitochondries : Généralités* » Guillet Pichon V. (2014) [17].

2. Autres fonctions

Les mitochondries participent à l'homéostasie des ions cellulaires, la protection contre les radicaux libres (qu'elles produisent au cours de la chaîne respiratoire), la nécrose et l'apoptose cellulaire. Elle a aussi des rôles au sein de la réponse immunitaire innée, la maintenance des cellules souches, l'inflammation et la sénescence etc...

Les mitochondries jouent également un rôle dans la régulation des mécanismes épigénétiques du génome nucléaire, c'est-à-dire la régulation de la

transcription de certains gènes, notamment dans la programmation métabolique [27].

Les différentes fonctions des mitochondries sont résumées dans la Figure 9 et la Figure 10.

Rôle central dans le métabolisme	Phosphorylation oxydative, oxydation des acides gras, synthèse urée, hormone stéroïdiennes
Homéostasie des ions cellulaires	Calcium Ca^{2+} , Proton H^+
Protection contre les radicaux libres	Manganèse/Zinc superoxyde dismutase
Nécrose et Apoptose	Activation des caspases par la libération du cytochrome C induite par la protéine Bcl-2 associated X (BAX).

Figure 9 : Synthèse précise des différentes fonctions mitochondriales. Créé à partir de sources multiples [18],[28].

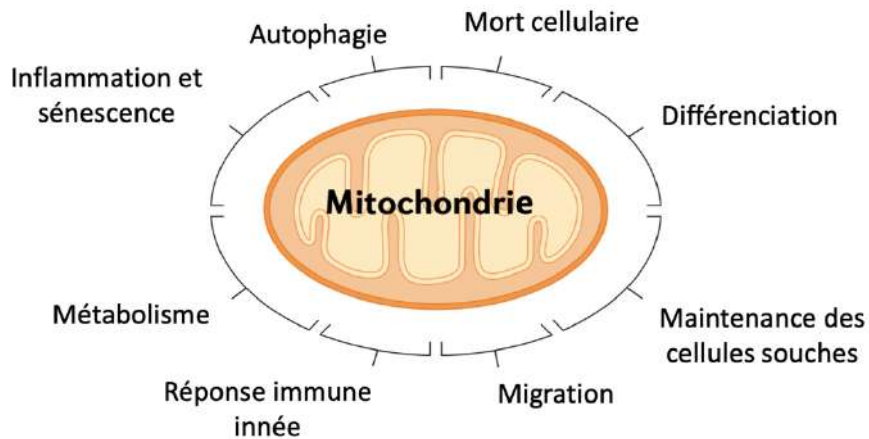


Figure 10 : Schéma simplifié des principales fonctions mitochondriales. Adapté d'après : « *The cell biology of mitochondrial membrane dynamics* » Giacomello M. et al.; Nature (2020) [29].

V. La rétine humaine

1. Anatomie macroscopique

La rétine est la couche la plus interne de l'œil. C'est un tissu neurosensoriel qui permet la conversion de lumière en influx nerveux. Ces influx vont ensuite transiter par le nerf optique jusqu'au cortex cérébral visuel situé au niveau du lobe occipital où l'information sera interprétée par le cerveau [30]. La rétine est une membrane transparente de 500 µm d'épaisseur qui s'étend de l'ora serrata jusqu'au nerf optique (papille optique) où elle s'attache Figure 11-A. On peut la séparer en deux parties :

- Une partie **centrale** appelée la **macula** (5% de la rétine totale), centrée sur la fovéa : une dépression avasculaire de la rétine. La macula est visualisable au fond d'œil du fait d'une coloration jaune-orangée en lien avec des pigments xanthophylles : la lutéine et la zéaxanthine (cf. Figure 11-B).
- Une partie **périphérique** plus étendue (95% de la surface rétinienne).

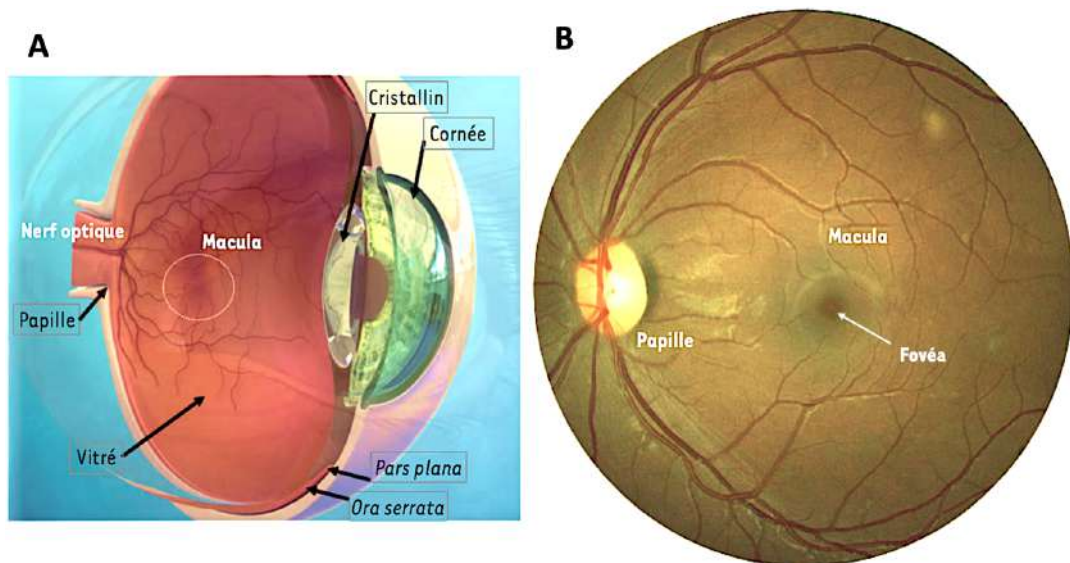


Figure 11 : Schéma d'anatomie macroscopique de l'œil. A : coupe sagittale d'un œil humain. B : Zoom sur la rétine centrale : photo de fond d'œil humain par rétinographie. Adapté d'après « *Anatomie de la rétine* » ; Behar-Cohen F. et al.; (2009) [31].

2. Anatomie microscopique

A l'échelle microscopique la rétine se compose de 10 couches successives séparées en 2 parties (cf. Figure 12) :

- La partie neurale (neurorétine) composée d'alternance de noyaux et de synapses avec de l'intérieur vers l'extérieur : membrane limitante interne, couche des fibres nerveuses, couche des cellules ganglionnaires, couche plexiforme interne, couche nucléaire interne, couche plexiforme externe, couche nucléaire externe, membrane limitante externe puis la couche des photorécepteurs englobant les segments externes et internes [31].
- La partie épithéliale : l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR).

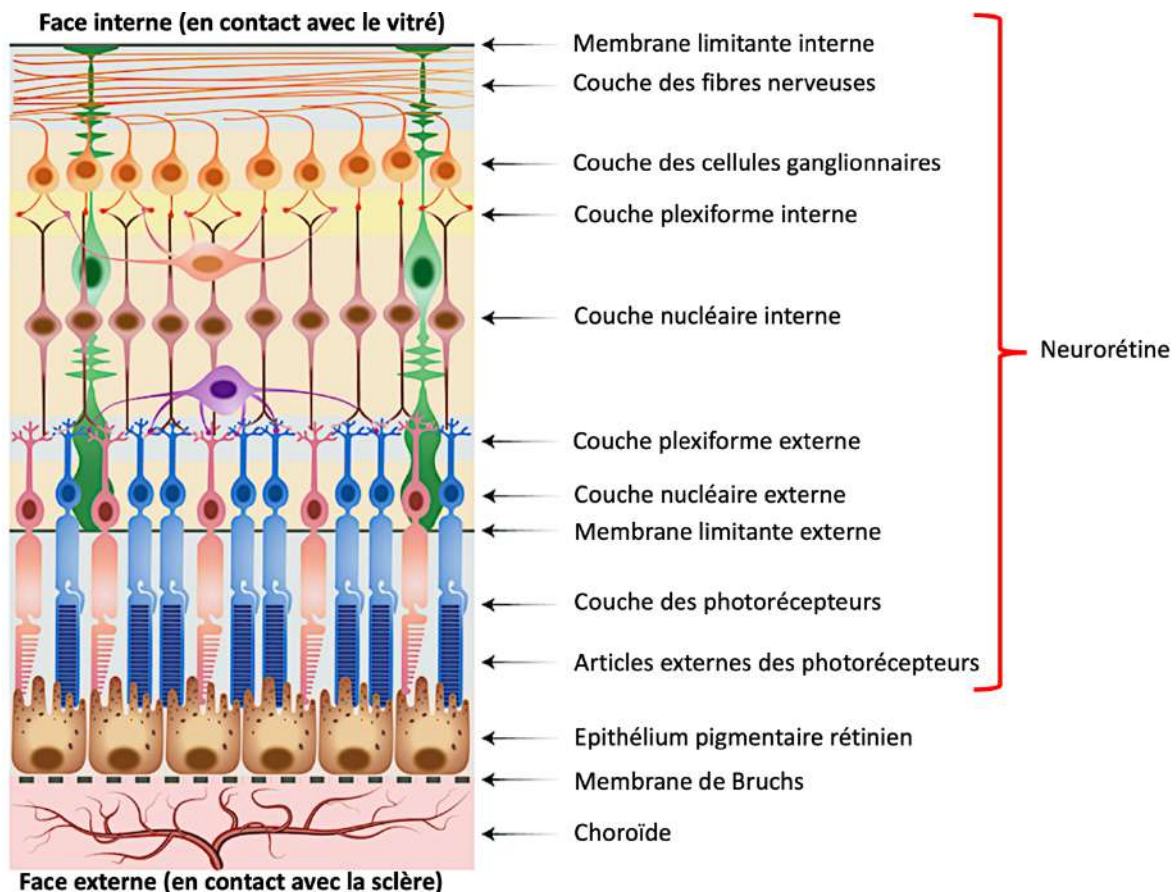


Figure 12 : Diagramme schématisique des différentes couches rétiniennes, de la membrane de Bruchs et de la choroïde. Adapté d'après « *Biomechanical properties of retina and choroid: a comprehensive review of techniques and translational relevance* » ; Ferrera M. et al.; The Royal College of Ophthalmologists (2021) [32].

Ces couches sont présentes en épaisseur variable selon la localisation centrale ou périphérique de la rétine du fait de leur constitution différente (cf. Figure 13) :

- Au niveau central (hormis dans la zone centrale de la fovéa) la rétine est plus épaisse du fait d'une densité plus élevée en photorécepteurs de type cône et de leurs cellules bipolaires et ganglionnaires associées. En conséquence, la couche plexiforme interne est plus épaisse du fait de synapses plus nombreuses. La fovéa, elle, contient uniquement des photorécepteurs de type cône en haute densité.
- Au niveau périphérique, la rétine est plus fine même si les noyaux sont plus larges. Les photorécepteurs dominants sont les bâtonnets.

La couche nucléaire externe est constituée des noyaux des photorécepteurs. Elle est d'épaisseur relativement semblable entre la rétine centrale et périphérique bien que sa composition soit différente : les cônes sont beaucoup plus nombreux dans la rétine centrale et les bâtonnets dans la rétine périphérique [33].

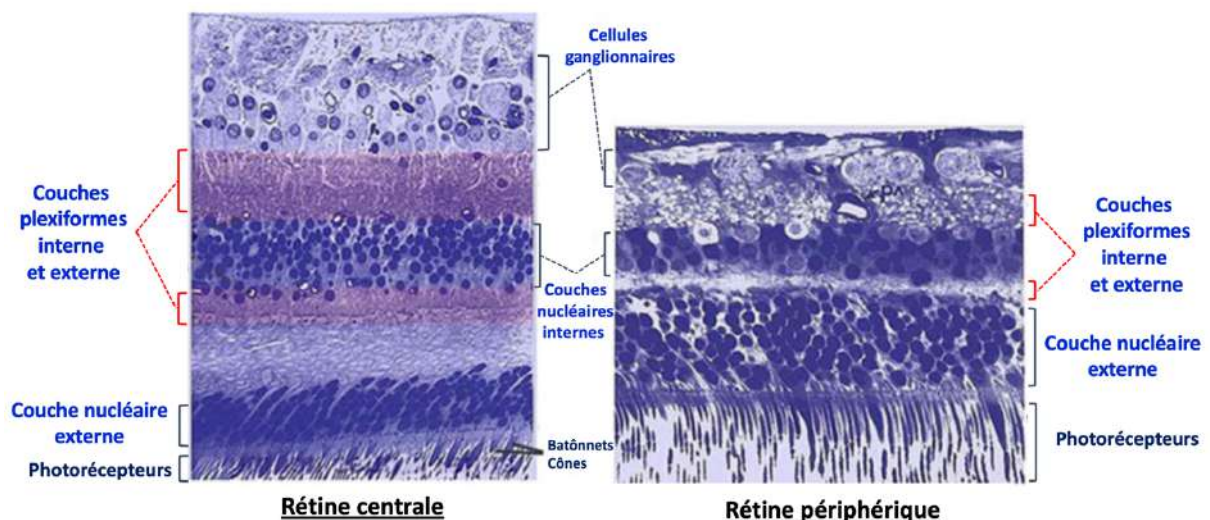


Figure 13 : Comparaison visuelle de l'épaisseur des couches rétinienne en la rétine centrale et périphérique sur coupe anatomopathologique colorée au bleu de toluidine. Adapté d'après « *The Organization of the Retina and Visual System ; Simple Anatomy of the Retina* » Chapter 2 ; Kolb H.; Salt Lake City (UT) (1995) [33].

Les couches les plus internes de la rétine sont vascularisées par un réseau capillaire issu de l'artère centrale de la rétine. On la visualise au fond d'œil comme émergeant du centre du nerf optique, se divisant après avoir traversé le canal optique. Les couches les plus externes de la rétine sont, elles, vascularisées indirectement par diffusion d'un réseau choroïdien sous-jacent à la rétine. Le drainage veineux se réalise via la veine centrale de la rétine et ses branches que l'on visualise également au fond d'œil [31].

3. Physiologie de la rétine

Afin d'assurer la fonction de système visuel tel qu'on le connaît, la rétine a un rôle crucial de phototransduction. Les photons perçus sont transformés en influx électriques grâce à leur absorption par des pigments photosensibles contenus dans les photorécepteurs. Il y a un grand nombre de mitochondries dans ces cellules du fait de leur métabolisme actif [34]. Il existe 2 types de photorécepteurs (cf. Figure 14) :

- Les **cônes** (environ 6,4 millions), qui sont présents de manière prépondérante au niveau de la macula. Ils sont responsables de la vision diurne, la vision précise des détails et de la vision des couleurs.
- Les **batônnets** (environ 110 millions), qui sont présents de manière prépondérante en dehors de la macula. Ils contiennent la rhodopsine qui est le pigment le plus photosensible. Ils sont responsables de la vision nocturne [30].

L'**épithélium pigmentaire rétinien (EPR)** joue un rôle clé dans la rétine par ses nombreuses activités métaboliques (cycle des rétinoïdes, phagocytose, recyclage des segments externes des photorécepteurs). De plus, il forme une partie de la barrière hémato-rétinienne grâce à son activité de transport sélectif entre le réseau vasculaire

et la neurorétine. Il contient de multiples mitochondries.

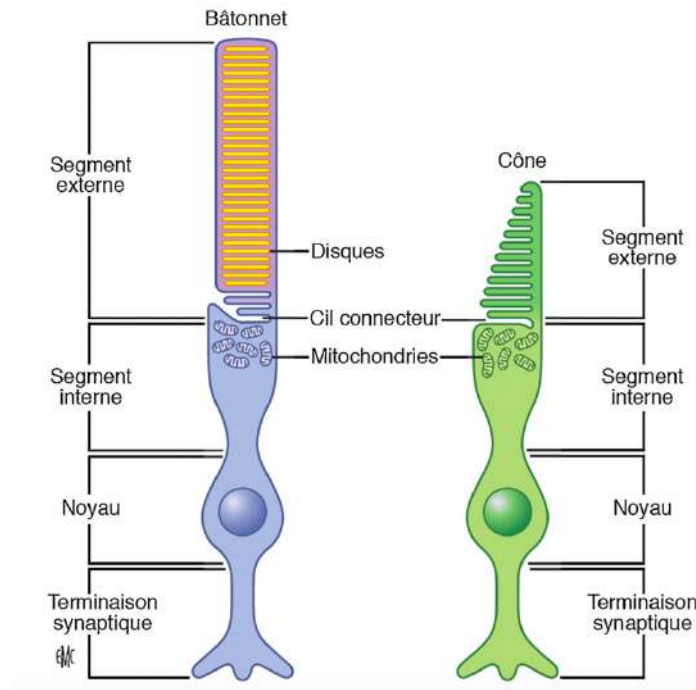


Figure 14 : Schéma d'un bâtonnet et d'un cône. Tiré de « *Physiologie du signal visuel rétinien : de la phototransduction jusqu'au cycle visuel* »; Salesses C. Journal Français d'Ophtalmologie (2017) [34].

4. L'examen clinique et paraclinique de la rétine

1. Le fond d'œil

L'examen du fond d'œil est le pilier de l'examen ophtalmologique. Il permet la visualisation de la rétine dans son ensemble. Il peut être réalisé à l'ophtalmoscope direct ou réalisé de manière indirecte à l'aide d'une lentille tenue à proximité de l'œil. Dans ce dernier cas l'image obtenue est inversée. La rétinographie couleur est une photographie du fond d'œil permettant une analyse globale simultanée de la rétine centrale et périphérique.

2. L'examen du champ visuel

Le champ visuel est la partie de la scène visuelle perçue par un œil immobile en position primaire du regard [35]. Il est incontournable dans l'analyse

du retentissement visuel des rétinopathies. Il peut être réalisé en monoculaire ou binoculaire. Il en existe deux types :

- **La périmétrie statique** qui explore jusqu'à 30 degrés dans le champ central. Elle repose sur la quantification de la sensibilité rétinienne à des stimuli lumineux fixes d'intensité différente en des localisations prédéterminées.
- **La périmétrie cinétique** qui explore le champ visuel périphérique. Elle repose sur l'analyse de la sensibilité à un point lumineux d'intensité et de taille variables. Ce point est projeté sur une coupole, et déplacé progressivement de la périphérie vers le centre. On obtient alors une carte d'isoptères qui sont des surfaces perçues avec des index définis (classiquement isoptères central, paracentral, intermédiaire et périphérique).

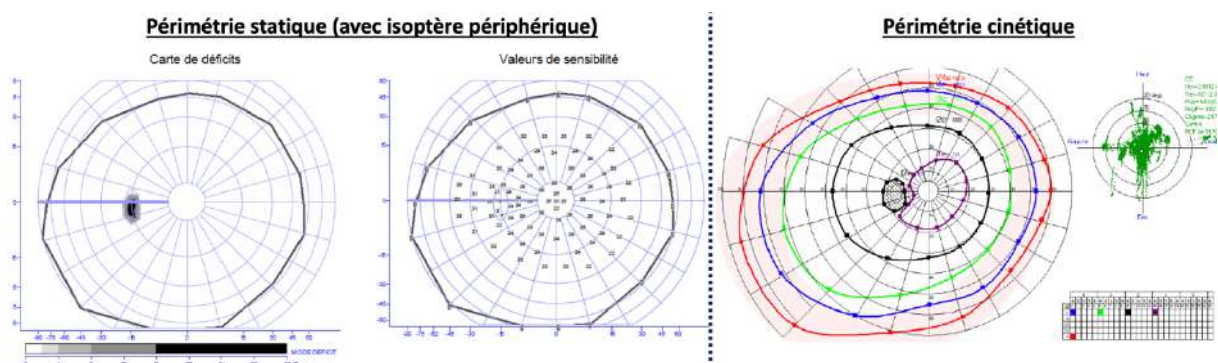


Figure 15 : Champs visuels monoculaires gauches normaux. A gauche: périmétrie statique automatisée avec isoptère périphérique; à droite: carte des isoptères en périmétrie cinétique. Remerciements au Docteur Vasily Smirnov pour ces illustrations.

3. Imagerie rétinienne

a) **Autofluorescence rétinienne**

L'autofluorescence rétinienne est une technique non invasive d'imagerie fonctionnelle. Elle repose sur l'excitation de la lipofuscine (contenue dans les cellules de l'épithélium pigmentaire) par des photons d'une longueur d'onde appropriée. Il en résulte donc une cartographie de la lipofuscine rétinienne. Chez un

sujet sain, on note une autofluorescence rétinienne maximale dans la région péri-fovéolaire qui décroît jusqu'en périphérie rétinienne. L'autofluorescence est minimale au centre de la fovéa du fait de l'absorption de la lumière bleue par les pigments xanthophylles (cf. Figure 16). De manière synthétique, il peut y avoir des anomalies de cet examen en cas de dysfonction de l'épithélium pigmentaire: soit par une modification de quantité ou de qualité des fluorophores (lipofuscine) dans le cytoplasme des cellules, soit par la présence d'un matériel autofluorescent (*hyperautofluorescence*) en avant de l'épithélium, ou à l'opposé, par un matériel absorbant le signal autofluorescent (*hypoautofluorescence*) [36].



Figure 16: Autofluorescence de l'œil droit chez un sujet sain. Adapté de « *Autofluorescence du fond d'œil dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge* » Bellmann C. et al.; Journal Français d'Ophtalmologie (2007) [37].

b) Tomographie en cohérence optique (OCT)

L'OCT est une technique non invasive d'imagerie qui permet d'obtenir des coupes micrométriques (5-10 microns de résolution) quasi histologiques de la rétine par la reconstruction de lumières réfléchies. La réflectivité optique

différente et propre à chaque couche rétinienne permet cette reconstruction (cf. Figure 17) [38],[39].

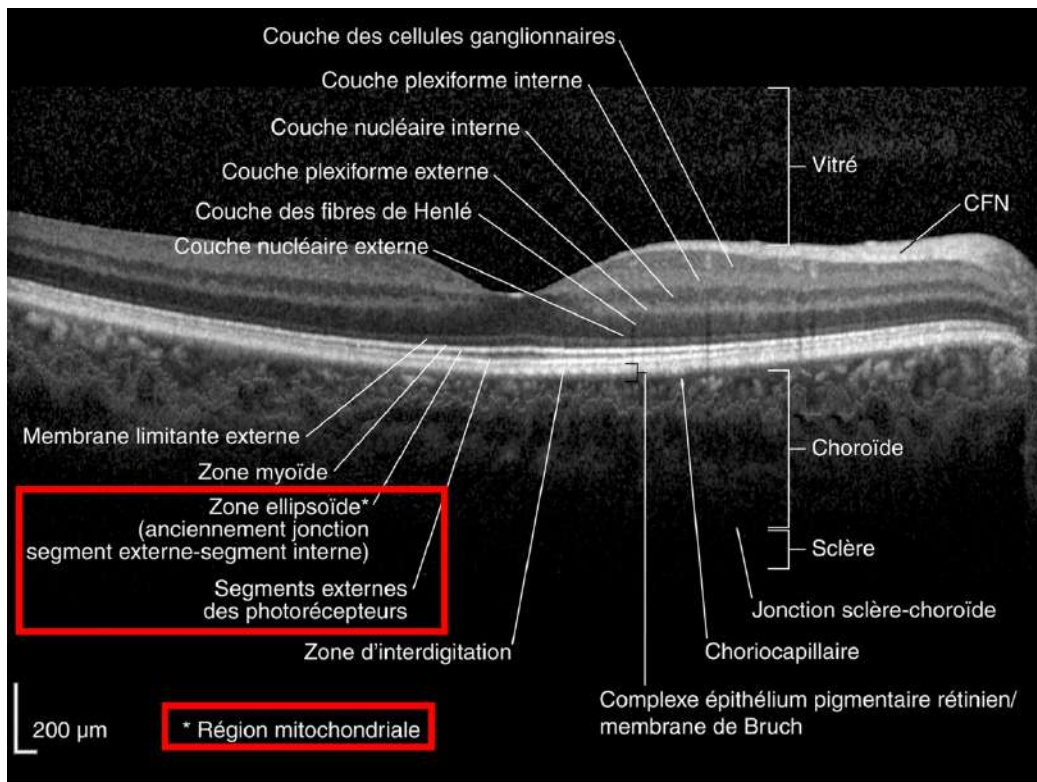


Figure 17 : Image en tomographie par cohérence optique de type *spectral-domain* montrant une coupe transversale de la rétine et de la choroïde. Les différentes couches sont indiquées, les couches contenant photorécepteurs sont entourées en rouge (hors couche nucléaire externe). Adapté d'après « *Rétine et Vitré* »; Rapport SFO 2018 [39].

4. Électrophysiologie rétinienne : l'électrorétinogramme (ERG)

L'électrorétinogramme est basé sur la réponse électrique de la rétine à une stimulation lumineuse. Il est l'examen paraclinique de choix pour le diagnostic d'une rétinopathie. Il permet d'étudier la rétine dans son ensemble pour l'ERG global et peut, si besoin, être complété par un ERG pattern ou multifocal pour une étude plus complète de la fonction maculaire. Il peut être réalisé à tout âge sous simple anesthésie locale et dure peu de temps. Sa réalisation doit être standardisée selon un protocole donné par l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision www.iscev.org) [40].

Cet examen comporte deux phases successives : rétine adaptée à l'obscurité (pendant 20 minutes dans le protocole ISCEV) permettant d'isoler la réponse issue des bâtonnets (composantes scotopiques de l'ERG), puis rétine adaptée à la lumière (10 minutes) permettant d'obtenir la réponse issue des cônes (composantes photopiques) à des stimulations lumineuses [41]. Les photorécepteurs et les cellules avec lesquelles ils sont connectés vont s'hyperpolariser puis se dépolariser entraînant la formation d'ondes analysables : onde négative pour l'hyperpolarisation (onde a) et positive pour la dépolarisation (ondes b) (cf. Figure 18).

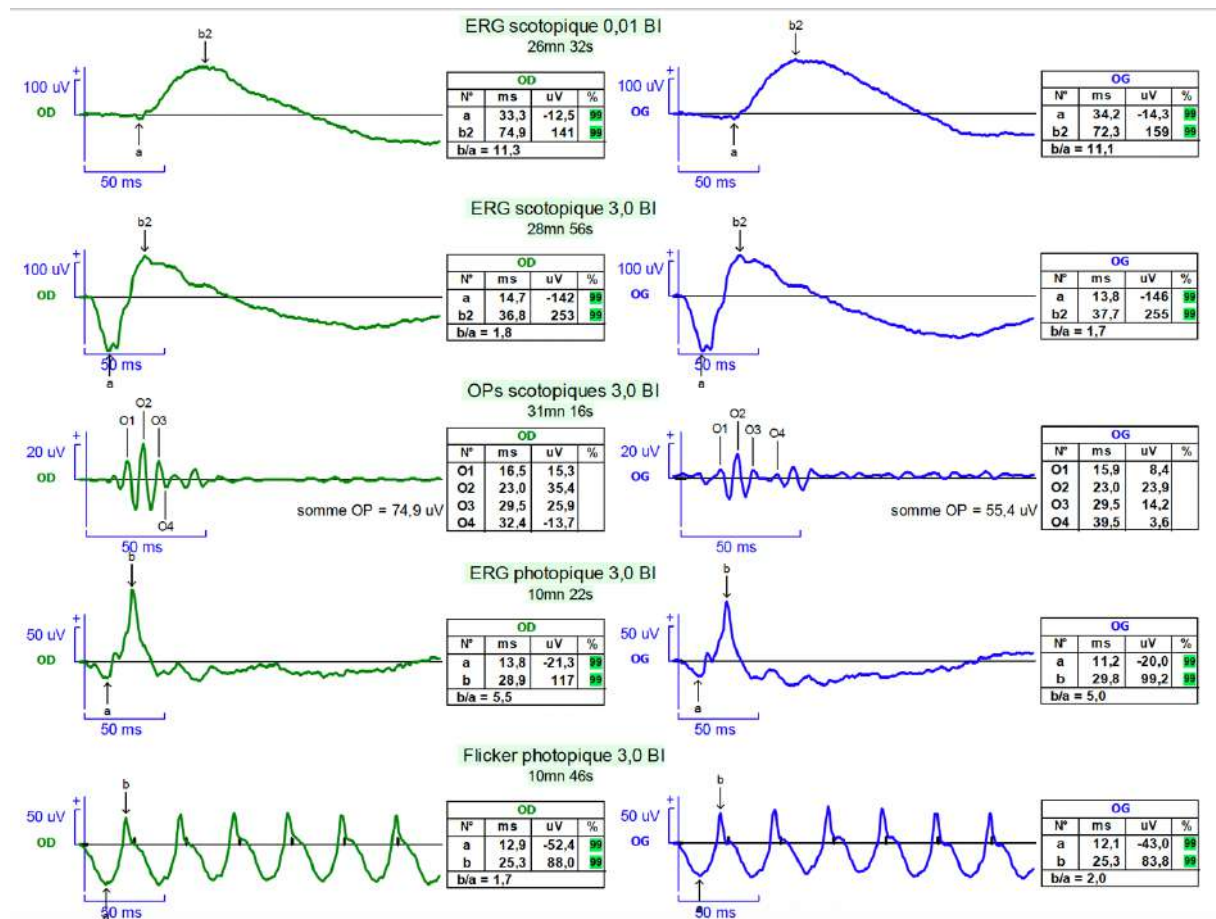


Figure 18 : ERG d'un adulte sain obtenu à l'aide d'électrodes cornéo-sclérales. Remerciements au Docteur Vasily Smirnov pour cette illustration.

VI. Les maladies mitochondriales

1. Phénotype et génotype des maladies mitochondriales

1. Généralités

Il existe un grand nombre de maladies mitochondriales qui peuvent soit être liées à une atteinte du génome mitochondrial, soit à une atteinte du génome nucléaire codant pour les protéines mitochondriales. Elles peuvent survenir à tout âge, bien qu'il y ait deux périodes d'apparition préférentielles : le premier pic survient dans les 3 premières années de vie, le deuxième couvre la période allant de la fin de l'adolescence à la quatrième décennie. Pour la première période d'apparition, les maladies mitochondriales sont en général insidieuses et progressives dans le temps et peuvent être associées à une grande morbi-mortalité [42]. Celles survenant tardivement sont associées à une espérance de vie normale et une expression limitée [43]. Bien que les maladies mitochondriales puissent se limiter à l'atteinte d'un seul organe, elles sont dans la plupart des cas multisystémiques, ce qui signifie qu'elles peuvent atteindre une multitude d'organes. Elles ont toutefois une prédilection pour les organes qui sont très dépendants du métabolisme aérobie (dépendant de l'oxygène) [13]. Sur le plan symptomatique les atteintes du système nerveux (central ou périphérique), musculaires (squelettique ou cardiaque) et sensorielles (vue et audition) sont au premier plan. On distingue classiquement les atteintes neurologiques de celles non neurologiques. Les atteintes que l'on peut retrouver sont résumées dans la Figure 19. L'hétérogénéité clinique et l'expressivité variable de ces maladies en fonction des atteintes génétiques et des individus rendent le diagnostic plus complexe. Il doit être évoqué devant des associations atypiques, des atteintes de tissus et d'organes d'origine embryologique différente et n'ayant aucune relation sur le plan physiologique

et fonctionnel [44]. L'association plus ou moins constante de plusieurs atteintes d'organes ont donné lieu à la description de plusieurs syndromes que nous allons détailler dans les sections suivantes. Nous avons, dans cette thèse, matérialisé le nombre d'atteintes cliniques par un score dont les modalités sont précisées page 66.

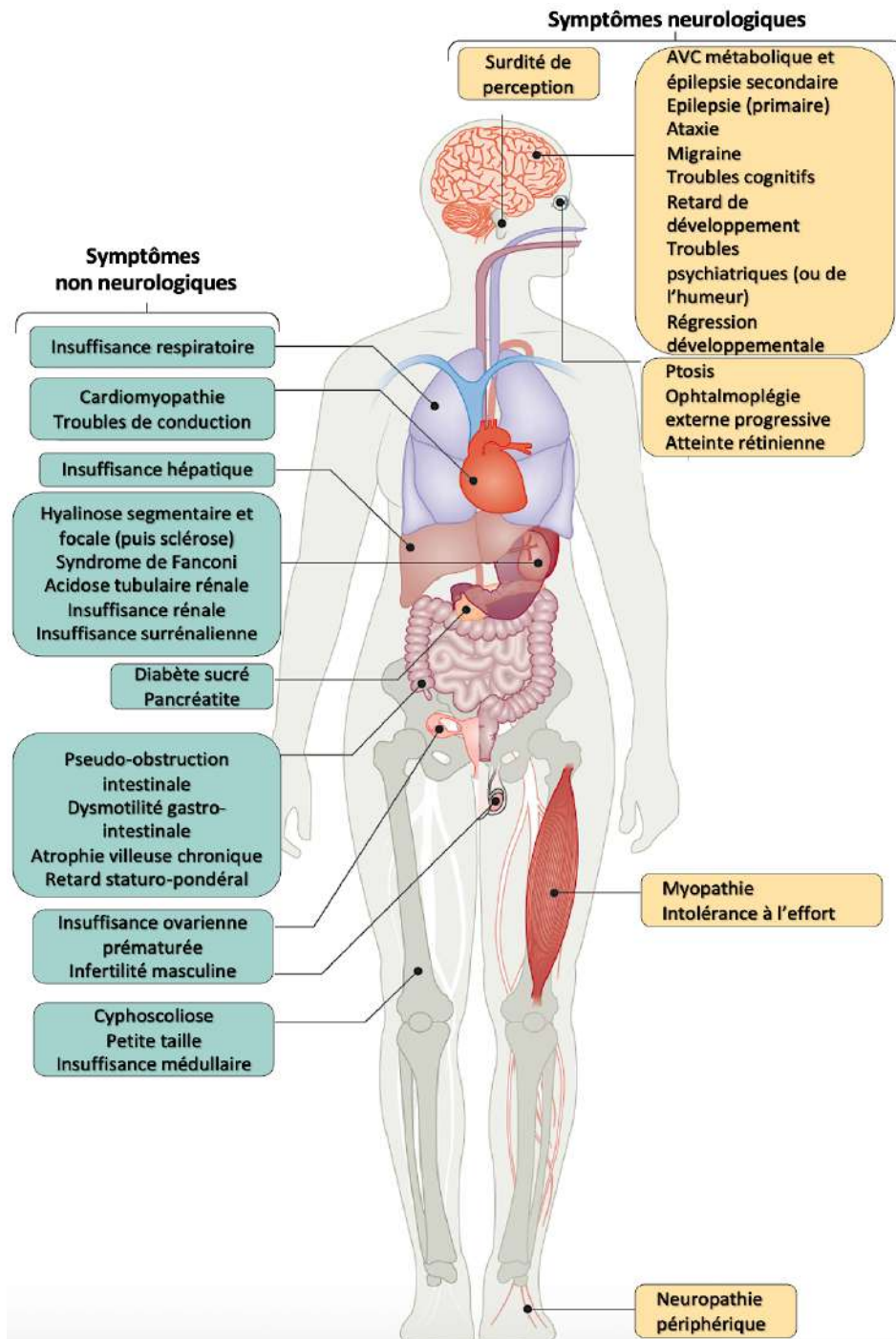


Figure 19 : Présentations cliniques possibles des maladies mitochondriales : organes atteints et pathologies associ es. Adapté d'après « *Mitochondrial Diseases* » ; Gorman G. S. et al. Nature Primer (2016) [13].

2. Les différents syndromes et variants associés

Les syndromes pouvant donner des atteintes rétiniennes et les anomalies génétiques associées sont résumés dans le Tableau 3. Nous ne traiterons pas dans cette thèse des atteintes donnant des neuropathies optiques isolées (comme la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL)), ni des atteintes oculomotrices pures (de type ophtalmoplégie externe progressive sans atteinte rétinienne associée).

Tableau 3 : Syndromes cliniques avec atteinte rétinienne possible. Adapté d'après « *Mitochondrial Diseases* » ; Gorman G. S. et al. Nature Primer (2016) [13].

Syndromes	Atteinte associée	Symptômes possibles
Kearns-Sayre (KSS)	Délétion simple de grande taille de l'ADNmt	<ul style="list-style-type: none"> - Ophtalmoplégie externe progressive avant 20 ans - Rétinite pigmentaire - Troubles du rythme cardiaque - Ataxie cérébelleuse - Autres : trouble de conduction cardiaque, démence, surdité, diabète, atteinte bulbaire - Hyperprotéinorachie
MELAS (encéphalopathie mitochondriale avec acidose lactique et pseudo-AVC)	ADNmt : gène <i>MT-TL1</i> m.3243A>G (80% cas) et 43 autres variants... Autres gènes : <i>MT-ND5</i> , <i>MT-TF</i> , <i>MT-TV</i> , <i>MT-TQ</i> ...	<ul style="list-style-type: none"> - Encéphalo-myopathie - Acidose lactique, vomissements - Pseudo- AVC, épilepsie, ataxie cérébelleuse, déclin cognitif - Cardiomyopathie - Surdité - Rétinopathie - Diabète - Petite taille
MERFF (épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées)	ADNmt : <i>MT-TK</i> m.8344A>G (80% cas) et autres : <i>MT-TF</i> , <i>MT-TL1</i> , <i>MT-TI</i> , <i>MT-TP</i> ...	<ul style="list-style-type: none"> - Épilepsie myoclonique progressive, ataxie cérébelleuse - Myopathie mitochondriale - Lipomatose - Surdité - Rétinopathie - Trouble de conduction cardiaque, acidose lactique...
MIDD (diabète et surdité hérités de la mère)	ADNmt (gène <i>MT-TL1</i> m.3243A>G)	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète insulino-dépendant - Surdité d'hérédité maternelle - Dystrophie maculaire
MNGIE (encéphalopathie)	Nucléaires : <i>TYMP</i> mais aussi <i>POLG</i> , <i>RRM2B</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Myopathie - Dysmotilité gastro-intestinale - Neuropathie périphérique

<i>myo-neuro-gastrointestinale)</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Leucoencéphalopathie - Paralysie oculomotrice externe - Rétinopathie
NARP (<i>neuropathie, ataxie et rétinite pigmentaire</i>)	ADNmt : <i>MT-ATP6</i> (m.8993T>G ; m.8993T>C) et autres	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropathie - Ataxie - Rétinopathie pigmentaire - Autres symptômes variés possibles

a) Le syndrome MIDD, MELAS et le variant m.3243A>G

La formule m.3243A>G signifie qu'en position nucléotidique 3243 de l'ADNmt (au sein du gène *tRNA^{leu}* qui code pour une leucine), l'adénine est remplacée par une guanine. Il en résulte une atteinte de la transcription et de la traduction de l'ADNmt. La prévalence de ce variant, dans les différentes études, varie selon la localisation géographique allant de 0,95 pour 100 000 habitants en Angleterre à 236 pour 100 000 habitants en Australie. Le spectre clinique associé à ce variant est très large. Il peut être résumé en 4 formes par ordre croissant de gravité : la forme asymptomatique, le syndrome MIDD, la forme intermédiaire (oligosymptomatique) et le syndrome MELAS [45]. Elles constituent selon certains auteurs un continuum physiopathologique du fait de l'existence de formes frontières difficiles à classer, ou de l'évolution de certains patients d'une forme à une autre [46]. Le syndrome MIDD associe un diabète mitochondrial et/ou une surdité de perception. La forme oligosymptomatique associe les symptômes aspécifiques des maladies mitochondriales neuromusculaires, cardiovasculaires, rénaux et digestifs (cf. [Figure 19](#)). Le syndrome MELAS, lui, associe en plus des épisodes déficitaires mimant un AVC (appelés "*stroke-like*"), ou possiblement une encéphalopathie avec épilepsie (épilepsie partielle continue, épilepsie myoclonique) et/ou une démence. Les autres atteintes sont décrites dans le [Tableau 3](#). Des éléments évocateurs peuvent être

recherchés sur l'IRM cérébrale, tels que des atrophies corticales focales ou diffuses supra et infratentorielles ou des calcifications symétriques des noyaux gris centraux. Ceux-ci sont en faveur de son diagnostic [45].

b) Le syndrome de Kearns-Sayre (KSS)

Le syndrome de Kearns-Sayre (KSS) correspond à l'atteinte bilatérale et précoce (dans les deux premières décades de vie) associant ptosis, ophtalmoplégie externe (paralysie des muscles extra-oculaires) et rétinopathie pigmentaire. Ces symptômes sont progressifs dans le temps. D'autres manifestations systémiques sont décrites (Tableau 3) et évoluent en parallèle de l'atteinte ophtalmologique vers l'aggravation. Une atteinte d'organe extra-oculaire doit être associée pour en faire le diagnostic [47]. Le syndrome est associé à une délétion large simple de l'ADNmt de 2,5 à 8 kilo-paires de bases sur le matériel codant pour des ARNs de transfert et les sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire [48]. La prévalence du syndrome est d'environ 1 à 3 cas pour 100 000 habitants [49].

c) Le syndrome NARP et les gènes *MT-ATP6* et *MT-ATP8*

Le syndrome NARP est caractérisé par la triade clinique suivante : faiblesse musculaire neurogénique (et neuropathie sensitive), ataxie et rétinopathie pigmentaire. Les symptômes neurologiques commencent généralement dans l'enfance. Ce syndrome est habituellement lié à une variation dans le gène mitochondrial *ATP6* qui code pour une sous-unité de l'ATP synthase (enzyme qui produit l'ATP dans la mitochondrie au niveau du complexe V) [50]. Le variant pathogénique le plus fréquemment retrouvé est le variant m.8993T>G. La prévalence du syndrome est d'environ 1 à 9 cas pour 100 000 habitants. Le gène *ATP8* code pour une autre sous-unité de l'ATP synthase et possède une portion commune avec le gène *ATP6* (cf. Figure 20). A ce titre quelques variants ont été décrits comme étant délétères

et responsables de maladies mitochondriales avec des symptômes similaires [51]. Pour cette raison, il a été décidé de regrouper les variants délétères du gène *ATP6* et du gène *ATP8* (plus rares).

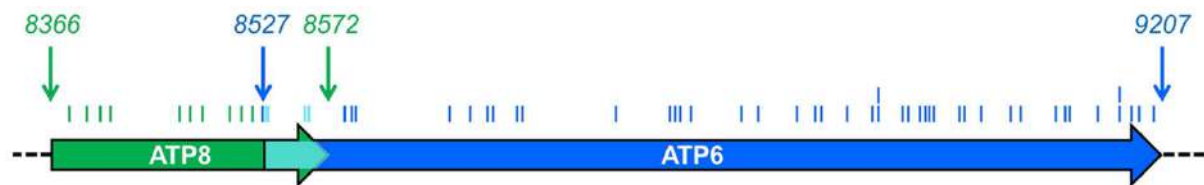


Figure 20: Gènes *ATP6* et *ATP8*, positions nucléotidiques respectives dans le génome mitochondrial et variants décrits dans la littérature. Adapté d'après « *ATP Synthase Diseases of Mitochondrial Genetic Origin* »; Dautan A. et al.; *Frontiers in Physiology* (2018) [51].

d) Le syndrome MERFF

Cette maladie mitochondriale est dominée par un tableau d'épilepsie myoclonique progressive survenant dans l'enfance ou l'adolescence. Les autres atteintes cliniques possibles sont aspécifiques et sont décrites dans le Tableau 3. Elle est associée dans la grande majorité des cas au variant pathogénique m.8344A>G (sur le gène *tRNA^{lys}*) qui entraîne un défaut sévère de la traduction durant la synthèse protéique mitochondriale. La prévalence peu précise est estimée à moins de 1 cas sur 100 000 habitants [52].

3. Les atteintes rétiniennes décrites

Très peu de publications dans la littérature, sur un faible nombre de sujets, décrivent avec précision les atteintes rétiniennes présentes dans les maladies mitochondriales. Le mécanisme physiopathologique semblerait être une dégénérescence primaire de l'épithélium pigmentaire rétinien, suivie secondairement d'une dégénérescence des photorécepteurs [53]. Dans le syndrome de MELAS, De Laat et al. ont décrit et classé une dystrophie rétinienne mitochondriale maculaire grâce à l'examen de 29 patients atteints, allant de simples dépôts pigmentés (grade

1), dépôts jaunâtres sous-rétiniens (grade 2) à une atrophie maculaire en patch (grade 3) ou diffuse (grade 4) (cf. [Figure 21](#)) [54].

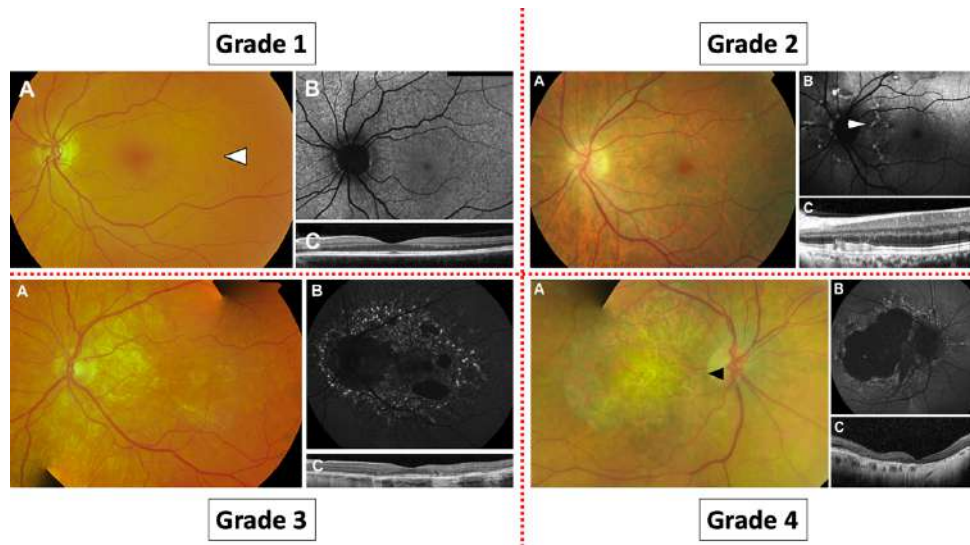


Figure 21: Les 4 grades de dystrophie rétinienne mitochondriale selon De Laat P. et al. A : Rétinographies couleur, B : Autofluorescence, C : OCT. Adapté d'après « *Mitochondrial Retinal Dystrophy Associated with the m.3243A>G Mutation* » De Laat P. et al., *Ophthalmology* Volume 120, Number 12, (2013).

Dans le syndrome de Kearns-Sayre le phénotype clinique est beaucoup moins précis. Il est décrit dans les termes de rétinite pigmentaire, de rétinopathie pigmentaire atypique, de rétinopathie poivre et sel (mottes hypo et hyperpigmentées de rétine), de dystrophie rétinienne ou encore de dégénérescence tapéto-rétinienne [55]. Il existe en effet une confusion générale entre rétinite pigmentaire et la rétinopathie pigmentaire atypique des maladies mitochondriales.

Birtel J. et al, eux, ont décrit et réparti le phénotype rétinien des maladies mitochondriales en 3 types différents (cf. [Figure 22](#)) :

- **Type 1** : Anomalies pigmentaires focales de la macula, visibles en autofluorescence et associées à l'OCT à des anomalies de l'interface entre EPR et segments externes des photorécepteurs.
- **Type 2** : Dépôts sous-rétiniens blanc-jaunâtres ou pigmentés maculaires

visibles de manière ponctuelle à l'autofluorescence, avec possibles patches d'atrophie (l'OCT retrouve ces dépôts).

- **Type 3** : Pigmentation granulaire diffuse au fond d'œil et à l'autofluorescence. L'OCT montre une altération de la ligne ellipsoïde avec augmentation de sa distance avec l'EPR.

Cette classification est empirique et étudiée, elle aussi, un petit échantillon de malades (23 patients) [55].

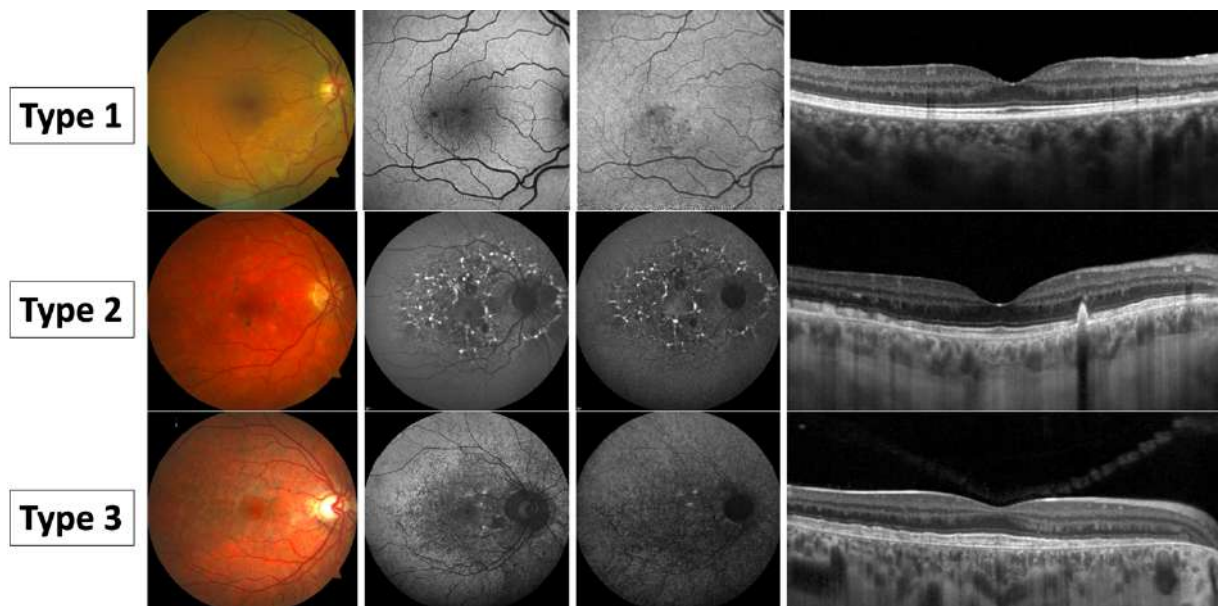


Figure 22 : Les 3 différents types de rétinoopathies mitochondriales selon Birtel J. et al. De gauche à droite : rétinoographies couleur, autofluorescence avec excitation de photons de 488 nm de longueur d'onde puis 787 nm et OCT des patients. D'après « *Mitochondrial Retinopathies* » Birtel J. et al ; Ophthalmology Retina (2022) [55].

2. Diagnostic des maladies mitochondriales

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments et doit être guidé par la clinique évocatrice, mais aussi par la recherche d'atteintes infracliniques qui pourraient s'intégrer dans un syndrome. L'anamnèse doit être minutieuse à la recherche d'antécédent de maladie mitochondriale ou d'un symptôme qui pourrait en être évocateur, tel qu'une surdité.

1. La biologie moléculaire

L'analyse génétique reste l'examen de choix pour la confirmation d'une maladie mitochondriale. Il est nécessaire d'orienter la recherche en fonction de la suspicion clinique. Elle peut être réalisée sur les leucocytes plasmatiques, les cellules épithéliales urinaires mais aussi sur du tissu musculaire. On réalise alors une extraction de l'ADNmt pour un séquençage. Les délétions peuvent être recherchées par Southern Blot ou PCR-Longue, tandis que les variants ponctuels les plus communs sont recherchés par séquençage ou PCR restriction [43].

2. Les explorations biochimiques et métaboliques

L'analyse des marqueurs métaboliques apporte un argument diagnostique complémentaire, mais peut également être faite après le diagnostic à visée pronostique et d'étude du retentissement. Dans une maladie mitochondriale on observe une augmentation des métabolites en amont du bloc enzymatique (essentiellement lactate, pyruvate, alanine, dérivés du cycle de Krebs, corps cétoniques) dans le sang, l'urine ou même le liquide céphalorachidien. On observe également une altération des rapports redox cellulaires (oxydo-réducteurs) comme l'augmentation du rapport lactate/pyruvate et du rapport beta-hydroxybutyrate/acétoacétate. Ils peuvent être mesurés au repos ou lors de tests (à jeun, épreuve d'effort...) [56].

Le défaut de la chaîne respiratoire peut également être mesuré par l'analyse de la respiration, de la production d'ATP ou par le dosage spectrophotométrique des différents complexes.

3. La biopsie musculaire

En cas de doute diagnostique ou de bilan génétique négatif, il est possible de réaliser une biopsie musculaire même en l'absence d'atteinte clinique franche. Cela permet une étude histologique, immunohistochimique et enzymologique du tissu musculaire. En cas de maladie mitochondriale, elle peut montrer en coloration au trichrome de Gomori un aspect caractéristique en fibres rouges déchiquetées (prolifération anormale de mitochondries). Présentes à un taux de plus de 2%, elles constituent pour certains auteurs un argument majeur en faveur du diagnostic [57]. On peut également mettre en évidence des déficits dans l'activité du complexe II (via la révélation de l'activité de la succinate déshydrogénase) et du complexe IV (via l'activité de la cytochrome-c oxydase) (Figure 23). Une biopsie négative est nettement en défaveur de la maladie, mais celle-ci peut être normale dans certains cas (parfois dans les déficits du complexe I ou V de l'enfant) [44].

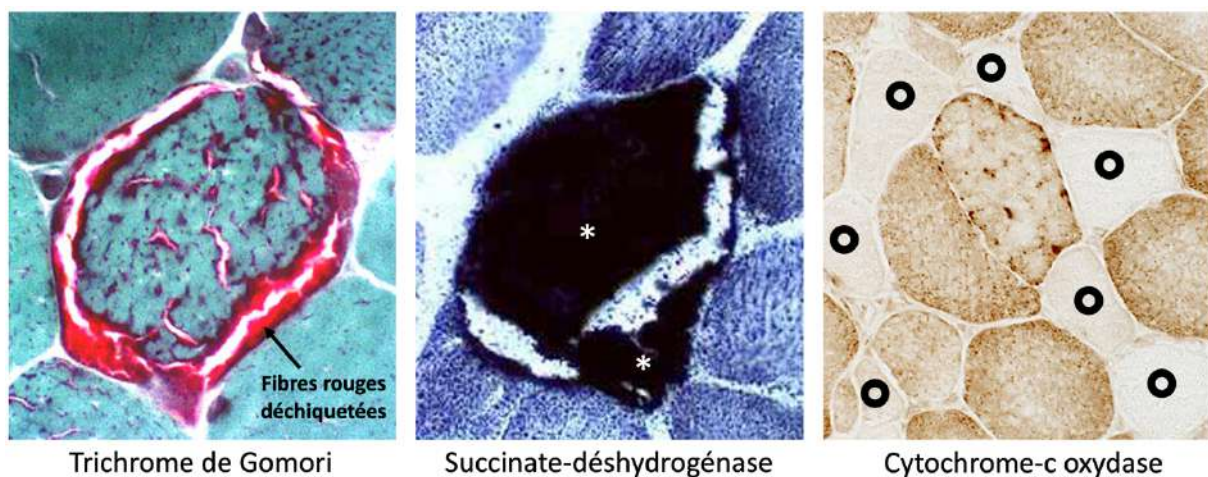


Figure 23 : Coupes histologiques avec coloration au trichrome de Gomori, et révélation histochemique de l'activité de la succinate-déshydrogénase et de la cytochrome-c oxydase chez un patient atteint de maladie mitochondriale. La prolifération mitochondriale est colorée en rouge (fibres rouges déchiquetées, et en noir (astérisques). On note un déficit profond en cytochrome-c oxydase dans de nombreuses cellules (cercles). D'après « *Mitochondrial Disease Pathology* »; Pestronk A.; <https://neuromuscular.wustl.edu/pathol/mitochondrial.htm> (2018) [58].

3. Pronostic des maladies mitochondriales

Le pronostic dépendra de la sévérité des atteintes d'organes propre à chaque individu, de la prise en charge des comorbidités et de la précocité du traitement (s'il est possible). Il sera donc très important dès la suspicion diagnostique de réaliser un bilan complet résumé dans le Tableau 4 [20].

Tableau 4: Bilan à réaliser au diagnostic et au cours du suivi des patients atteints de maladies mitochondriales en lien avec le variant m.3243A>G selon le « *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)* » (France) (2021) [45].

Spécialité	Examens et signes à rechercher	Examens complémentaires
Général et endocrinien	<ul style="list-style-type: none"> - Signes de dénutrition - Évaluation du traitement complications du diabète et facteurs de risque cardiovasculaire associés - Poids, taille, IMC, courbes de croissance 	<ul style="list-style-type: none"> - Glycémie à jeun, HbA1c, créatine phosphokinase, créatininémie avec débit de filtration glomérulaire estimé, exploration des anomalies lipidiques, bilan hépatique, lactacidémie, peptide C si signes insulinopénie - Calcium, phosphore, vitamine D, TSH (hormone thyroïdienne)
Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes et signes cliniques d'atteinte neurologique et neuro-musculaire 	<ul style="list-style-type: none"> Aucun examen systématique - En fonction des symptômes : IRM cérébrale, électroencéphalogramme, tests neuropsychologiques, électroneuromyogramme
Cardiologie	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche des signes fonctionnels - Examen clinique 	<ul style="list-style-type: none"> - Électrocardiogramme (ECG) - Échographie cardiaque
Rénal	Mesure de la TA	<ul style="list-style-type: none"> - Microalbuminurie, protéinurie, créatininurie sur échantillon - Échographie rénale
ORL	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'acouphènes - Examen otoscopique bilatéral 	Audiogramme tonal ou vocal
Ophtalmologique	<ul style="list-style-type: none"> - Acuité visuelle de loin et de près - Examen clinique complet 	<ul style="list-style-type: none"> - Champ visuel - OCT maculaire et papillaire - Autofluorescence si possible

	- Motilité oculaire	
<i>Digestifs</i>	Recherche signes fonctionnels	
<i>Mesure Physique et Réadaptation</i>	Évaluation du handicap fonctionnel et des besoins en rééducation ou en aides techniques	

Il semblerait qu'un taux d'hétéroplasmie mitochondriale plus important dans les cellules des organes atteints, et notamment le muscle, puisse être associé à une fréquence plus élevée de symptômes et parfois une sévérité plus importante [59]. Chez les sujets atteints de MELAS il semblerait qu'un âge inférieur à 18 ans soit associé à un plus mauvais pronostic [60].

D'autres mécanismes génétiques encore non élucidés (tel que les polymorphismes de l'ADNmt, des gènes nucléaires modificateurs) pourraient également jouer un rôle dans la sévérité de la maladie mitochondriale [45].

4. Approches thérapeutiques

Malgré notre compréhension grandissante des mécanismes génétiques en lien avec les maladies mitochondriales, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif. Notre prise en charge restera symptomatique et palliative. Il ne faudra également pas oublier la surveillance régulière par organe et la prise en charge spécialisée d'atteintes spécifiques (tels que les troubles du rythme cardiaque par un cardiologue).

1. Approche symptomatique : compléments alimentaires et autres molécules

En pratique, on administre des antioxydants (comme le coenzyme-Q, l'acide Alpha-lipoïque, la vitamine C, la vitamine E, le glutathion et la N-acétylcystéine), des agents modulants du transfert d'électron de la chaîne respiratoire (comme la vitamine B2 (riboflavine) et le coenzyme-Q), des précurseurs d'oxide nitrique (comme la L-Arginine, la L-Citrulline), des réserves d'énergie (comme la créatine), des molécules impliquées dans l'absorption d'acide gras (L-Carnitine) et des molécules impliquées dans la biogénèse mitochondriale (vitamine B3 et bien d'autres stimulant la voie PGC1-alpha [61]). Le but étant de stimuler les capacités de la chaîne respiratoire, d'augmenter la production d'ATP ou de réduire les dommages créés par les espèces réactives de l'oxygène. Cependant, l'efficacité de toutes ces thérapeutiques a un faible niveau de preuve, rapporté sur de petites séries rétrospectives. Un essai thérapeutique en double aveugle sur la L-Arginine a été en faveur d'une efficacité de ce traitement dans le MELAS pour la réduction de survenue des pseudo-AVC [62]. De manière associée, une activité physique régulière a démontré une efficacité dans le soulagement et le contrôle des symptômes [13],[27].

2. Perspectives en « Médecine de précision »

Il s'agit des futures technologies reproductives basées sur le remplacement mitochondrial (don mitochondrial) : par exemple, le « Maternal Spindle Transfert » qui consiste à prélever le noyau maternel et à le réinjecter dans un ovocyte préalablement énucléé d'une donneuse saine avant de réaliser la fécondation in vitro. Il existe également le transfert de matériel nucléaire post- fécondation, où cette fois ci, la fécondation avec la cellule germinale paternelle est réalisée à la fois pour la mère pathologique et pour la donneuse saine. Puis on réalise un échange de noyaux embryonnaires avant l'implantation. Ces techniques posent parfois des problèmes de

comptabilité d'haplogroupes et de récurrences de variants délétères [63].

Il y a également les thérapies ciblées, comme l'inversion d'ADNmt (mtDNA shifting). L'idée attrayante est de cliver de manière spécifique l'ADNmt pathologique afin que l'ADNmt sain redevienne majoritaire au sein de la mitochondrie. Cela peut être réalisé grâce à des enzymes de restriction, des oligonucléotides anti-sens, des ciseaux moléculaires et autres molécules...

Enfin il existe des recherches sur des thérapies géniques pour les maladies mitochondriales en lien avec les variants du génome nucléaire. Elles permettraient de réexprimer la forme sauvage d'un gène muté [61].

VII. Rationnel de l'étude

Il existe très peu d'études, peu d'information, pas de consensus concernant les atteintes rétiniennes dans les maladies mitochondriales du fait de la rareté de ces atteintes, de l'absence de consultation ophtalmologique à des stades asymptomatiques ou au contraire avancés de la maladie [55].

L'ophtalmologue est souvent l'un des premiers spécialistes qui reçoit des patients atteints de maladies mitochondriales à un stade débutant, en particulier devant la fréquence de certains symptômes ophtalmologiques comme le ptosis [64]. Il est donc important qu'il ait conscience et connaissance des signes cliniques, moyens techniques afin d'établir un diagnostic et une prise en charge précoce. Le bilan ophtalmologique est un examen simple sur le plan technique, peu onéreux. Il viendra d'ailleurs apporter des arguments pour le diagnostic positif dans les cas les plus douteux voire les cas négatifs sur le plan génétique [15].

VIII. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ma thèse était d'étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques des atteintes rétiniennes observées dans la cohorte de patients suivis pour maladie mitochondriale.

Les objectifs secondaires étaient :

- d'évaluer la progression de l'acuité visuelle des patients porteurs d'un variant délétère étant susceptible de donner une atteinte rétinienne,
- d'étudier le rapport entre l'hétéroplasmie mitochondriale, la présence d'atteintes cliniques extra-ophtalmologiques et leur gravité.

L'objectif tertiaire de cette étude était d'élaborer un arbre d'aide diagnostique pratique à mettre à disposition de l'ensemble des ophtalmologues dans leur exercice quotidien. Celui-ci résumerait les atteintes ophtalmologiques cliniques et paracliniques les plus évocatrices à rechercher.

Matériel et Méthode

I. Population d'étude

1. Patients inclus

Nous avons inclus pour notre étude 65 patients suivis à l'hôpital Roger Salengro dans le service des Explorations Fonctionnelles de la Vision et de Neuro-Ophtalmologie (EVNO), au CHRU de Lille entre mars 1989 et décembre 2021. Ce service est un centre de compétence s'intégrant dans la filière nationale de santé maladies rares sensorielles appelée SENSGENE. Nous avons également inclus 12 patients suivis dans le centre compétence maladies rares ophtalmologiques de la Clinique Jules Verne à Nantes de juillet 1998 à avril 2022.

Dans le service d'EVNO, les dossiers ont été retrouvés de deux manières différentes : grâce au logiciel de codage diagnostique « Base Accès® », ainsi que par une recherche ciblée dans l'ensemble des comptes rendus médicaux informatiques comportant les mots : mitochondrial, MERFF, MIDD, MELAS, NARP, Kearns-Sayre. La recherche a abouti à environ 700 comptes rendus de patients, que nous avons ensuite sélectionnés manuellement.

Pour les dossiers des patients ayant consulté à Nantes, ils ont été retrouvés à l'aide de la recherche sur le logiciel métier « Area® ». Les dossiers « maladies rares » sont codés comme tels. Une recherche croisée entre les « maladies mitochondriales », « rétinite », « maculopathie » a été effectuée parmi ces codages de maladies rares.

2. Critères d'inclusions et d'exclusions.

Nous avons inclus les patients atteints d'anomalies de l'ADNmt et/ou nucléaire connues pour donner (même dans de rares cas) des atteintes rétiniennes. Il s'agissait principalement de malades atteints de MELAS, de MIDD, de KSS, de NARP et de MERFF.

Nous avons exclu les patients qui n'avaient aucune confirmation diagnostique histologique ou en biologie moléculaire (aucune biopsie musculaire, ni analyse d'ADN mitochondrial) même en cas de forte suspicion clinique.

Nous avons exclu les patients atteints de maladies mitochondriales de type neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) ou tout autre atteinte isolée du nerf optique. Nous avons exclu les patients atteints d'ophtalmoplégie externe progressive sans atteinte rétinienne associée. De même, tous les autres syndromes liés à une variation de l'ADNmt ou de l'ADN nucléaire donnant des maladies mitochondriales mais n'étant pas connus pour donner des atteintes rétiniennes dans la littérature ont été exclus.

II. Méthodes

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective bicentrique.

2. Mesures et recueil de données

Les données ont été recueillies à partir du logiciel institutionnel "Sillage", des comptes rendus ophtalmologiques, et des dossiers physiques archivés lorsque cela était possible. Pour chaque patient nous avons recueilli les données suivantes lors de la dernière consultation en date :

- **Sexe** féminin ou masculin,
- **Âge lors de la première** et de la **dernière consultation** ophtalmologique, extrapolant ainsi la durée de suivi ophtalmologique,
- **Motif de consultation** séparé en deux groupes : motif ophtalmologique ayant conduit au diagnostic, adressage par un médecin spécialiste avec diagnostic suspecté ou confirmé,
- **Âge au premier symptôme**, et **nature du premier symptôme** en rapport avec la maladie réparti en six groupes : aucun, symptômes ORL, ophtalmologiques, neuromusculaires, endocrinologiques (métaboliques) ou autres symptômes.
- La présence ou non d'**antécédents familiaux connus**.
- La **meilleure acuité visuelle corrigée** MAVC mesurée en décimales sur l'échelle logarithmique ou en score, à l'aide de l'échelle EDTRS de loin et avec l'échelle de Parinaud de près, ensuite convertie en LogMAR. Dans le cas des enfants d'âge préverbal, c'est l'échelle Bébé Vision qui a été utilisée pour estimer l'acuité visuelle, puis une conversion a été effectuée.
- Le **moyen de confirmation diagnostique** réparti en six groupes : biopsie musculaire évocatrice sans analyse d'ADNmt, sur ADNmt leucocytaire seul, sur ADNmt urinaire seul, sur ADNmt leucocytaire et urinaire, sur ADNmt musculaire seul, sur ADNmt sur biopsie musculaire et leucocytaire.
- L'**anomalie du génome** retrouvée en six groupes : m.3243A>G, délétion de l'ADNmt, duplication de l'ADNmt, m.8344A>G, variants sur les gènes *ATP6* (notamment m.8993T>C) et *ATP8*, et autres variants.
- Le **syndrome clinique** en six groupes : MELAS, MIDD, MERFF, KSS, NARP et autres. Pour différencier le syndrome MIDD du syndrome MELAS, nous avons analysé les symptômes de chaque patient à la recherche d'un épisode

de pseudo-AVC, les comptes rendus neurologiques des patients et le compte rendu d'IRM cérébrale du patient s'il était disponible.

- L'**atteinte rétinienne** déterminée par la synthèse des examens réalisés, en quatre groupes : aucune, dystrophie maculaire incipiens, dystrophie maculaire réticulée, dystrophie rétinienne globale (rétinopathie pigmentaire)
- L'**hétéroplasmie** mitochondriale sur les prélèvements effectués (musculaire, urinaire, leucocytaire).
- L'**examen du fond d'œil** en deux groupes : réalisé et non réalisé ou données manquantes. Les photographies du fond d'œil ont été relues pour chaque patient afin de classer l'atteinte rétinienne.
- L'**autofluorescence rétinienne** en sept groupes : examen non fait, examen normal, aspect tacheté hypoautofluorescent (poivre et sel), dépôts autofluorescents réticulés, dépôts de mélanine hypoautofluorescents en réseau au pôle postérieur et en mottes en périphérie, large plage hypoautofluorescente (atrophie) ou autres. Les images en autofluorescence étaient le plus souvent faites sur Heidelberg Retinal Tomograph® (Heidelberg Engineering, Inc.™, Heidelberg, Germany). Seules quelques-unes ont été faites sur imagerie ultra grand champ (Daytona Optomap®; Optos™, Marlborough, MA, USA).
- L'**examen de la tomographie en cohérence optique (OCT)** en six groupes : examen non fait, examen normal, granité de la couche plexiforme externe, dépôts réticulés intra ou sous-rétiens, déstructuration et/ou atrophie des couches externes maculaires, autres. L'OCT était réalisé soit sur OCT spectral domain (SD-OCT): Spectralis® (Heidelberg Engineering, Inc.™, Heidelberg, Germany) ou Zeiss Cirrus HD-OCT® (Carl Zeiss Meditec™, Jena, Germany).

- **L'examen du champ visuel** en sept groupes : examen non fait, examen normal, hyposensibilité ou déficit fasciculaire, rétrécissement concentrique des isoptères, scotome annulaire, scotome absolu (extinction visuelle) ou autre atteinte. L'examen du champ visuel était réalisé sur Moniteur Ophtalmologique Métrovision® mais également champ visuel périphérique de Goldman.
- **L'électrorétinogramme photopique** en trois groupes : examen non fait, examen normal ou examen altéré.
- **L'électrorétinogramme scotopique** en trois groupes : examen non fait, examen normal ou examen altéré.
- **Ptosis** en deux groupes : absent ou présent
- **Troubles oculomoteurs** en quatre groupes : aucun trouble, ophtalmoparésie (limitation dans certaines directions du regard), ophtalmoplégie globale et nystagmus
- **L'atteinte neuromusculaire** en sept groupes : pas d'atteinte retrouvée, épilepsie (+/- encéphalopathie), symptômes musculaires (myopathie, crampes musculaires, fatigue musculaire isolée), ataxie cérébelleuse isolée, association de plusieurs symptômes évocateurs, AVC + épilepsie et autres en lien avec la maladie mitochondriale.
- **L'atteinte cardiologique** en cinq groupes : absente, présente à type de cardiomyopathie hypertrophique ou cardiopathie hypokinétique dilatée non obstructive, troubles de conduction, troubles du rythme et autres.
- **L'atteinte endocrinologique** en cinq groupes : pas d'atteinte, diabète (ou intolérance aux hydrates de carbone), diabète associé à d'autres atteintes évocatrices (insuffisance corticotrope, somatotrope (déficit GH), insuffisance thyroïdienne gonadotrope), autres atteintes en lien avec la maladie

mitochondriale et autres atteintes sans lien avec la maladie.

- L'**atteinte ORL** en trois groupes : pas d'atteinte, hypoacousie (surdité de perception) et autres sans rapport évident avec la maladie mitochondriale.
- L'**atteinte uro-néphrologique** en trois groupes : pas d'atteinte, atteintes en lien avec la maladie mitochondriale (hyalinose segmentaire et focale, insuffisance rénale, tubulopathie hypokaliémante hypomagnésiante) et autres.
- L'**atteinte gastro-intestinale** en 3 groupes : pas d'atteinte, atteinte en rapport avec la maladie mitochondriale : dénutrition, dysphagie, nausées, pseudo-obstruction (constipation) et autres.
- L'**atteinte clinique multisystémique** (en lien avec la **médecine interne**) en 3 groupes : pas d'atteinte, acrosyndromes et autres.
- Un **score clinique** a été créé à partir du nombre total d'atteintes cliniques d'organe : un score de 1 est donc lié à une atteinte organe en lien avec la maladie (parmi les 8 classes précédentes (atteinte ophtalmologique incluse = ophtalmoplégie et/ou ptosis et/ou atteinte rétinienne ne comptant que pour un point)). Un score de 2 est donc lié à 2 atteintes organes en lien avec la maladie et ainsi de suite jusqu'à un score maximal de 8.
- Données d'**imagerie par résonance magnétique (IRM)** en 3 groupes : examen non réalisé ou manquant, examen normal et atteinte en lien avec la maladie mitochondriale (leucopathie métabolique, atrophie corticale et sous-corticale, atrophie vermienne, séquelles ischémiques d'AVC ou lésions de pseudo-AVC, calcifications et lésions des noyaux gris centraux...) [65].
- **Lactates** sanguins, ou dans le liquide céphalorachidien. Au moins une augmentation dans un liquide biologique suffisait. En 3 catégories : non mesurés, normaux ou augmentés

Dans un second tableau nous avons recueilli les meilleures acuités visuelles corrigées mesurées de loin et de près (de la même manière que décrit précédemment) au cours de chacune des consultations ophtalmologiques afin d'obtenir un profil évolutif.

3. Analyses en biologie moléculaire

1. Généralités

Le consentement éclairé écrit a été recueilli pour tous les patients avant la réalisation des prélèvements à visée d'analyse génétique. Pour les patients mineurs, le consentement a été recueilli auprès de l'autorité parentale, et pour les patients sous tutelle, auprès de leur tuteur.

Les examens de biologie moléculaire pour les patients prélevés à Lille ont été réalisés par l'équipe du Professeur Claire-Marie DHAENENS, UF Génopathies-UF Neurobiologie, Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, Centre de Biologie-Pathologie-Génétique, CHRU de Lille. Pour les patients prélevés à la clinique Jules Verne, les examens ont été réalisés par l'équipe du Professeur Vincent PROCACCIO, UF de Biologie Moléculaire CHRU d'Angers. Dans certains cas, le diagnostic moléculaire avait été réalisé antérieurement dans un autre centre hospitalier prescrit par un autre spécialiste.

2. Techniques

Les analyses génétiques ont été effectuées à partir d'ADN extrait des leucocytes, des urines ou de prélèvements musculaires. Les extractions d'ADN leucocytaire ont été faites sur extracteur automatique Chemagic Star[®], à l'aide du kit chemagic STAR DNA Blood Kit[®] (RefCMG-1793[™], Perkin Elmer, Waltham, USA) à partir de 1 ml de sang total prélevé sur EDTA. L'ADN est élué dans 200µL de tampon. Pour les urines, l'ADN a été extrait à partir des cellules vésicales recueillies après centrifugation de 8ml d'urines dans du tampon Tris EDTA 10mM pH8. Le culot a ensuite été extrait par le kit Quickgene DNA Tissue Kit S[®] sur extracteur automatique Quickgene. Pour le tissu musculaire, l'extraction de l'ADN a été réalisée par la même kit (Quickgene DNA Tissue Kit S[®]) sur le même extracteur.

a) Recherche de variants délétères

La recherche des variants délétères de l'ADNmt repose sur l'amplification de l'ADN par PCR puis un séquençage Sanger de la zone d'intérêt.

Pour le syndrome MELAS, le variant m.3243A>G de l'ADNmt majoritaire a d'abord été recherché. La région de l'ADNmt amplifiée était la région comprise entre les nucléotides 3153 et 3551, à l'aide de l'amorce sens 5'-TTCACAAAGCGCCTTCCCCC-3' (position 3153-3172) et de l'amorce anti-sens 5'-GCGATGGTGAGAGCTAAGGTC-3' (position 3551-3531) soit un amplicon de 435 paires de bases.

Pour le syndrome NARP, c'est le variant m.8993T>G qui a été recherché. La région de l'ADNmt amplifiée était la région comprise entre les nucléotides 8929 et 9199, à l'aide de l'amorce sens 5'-ACACCCCTTATCCCCATACT-3' (position 8929-8948) et de l'amorce anti-sens 5'-TGTCGTGCAGGTAGAGGCTT-3'

Vincent LOISEAU

(position 8629-8609) soit un amplicon de 307 paires de bases.

Pour le syndrome MERFF enfin c'est le variant m.8344A>G qui a été recherché. La région de l'ADNmt amplifiée était la région comprise entre les nucléotides 8155 et 8629, à l'aide de l'amorce sens 5'-GGTATACTACGGTCAATGCTCT-3' (position 8155-8176) et de l'amorce anti-sens 5'-TGGAGGTGGGGATCAATAGAG -3' (position 9199-9180) soit un amplicon de 511 paires de bases.

La purification des produits de PCR a été effectuée à l'aide d'Exonuclease (Affymetrix™, Santa Clara, USA) et de TSap (Promega™, Lyon, France). Les amplifiats ont été séquencés en BigDye Terminator kit V3.1® (ThermoFisher Scientific™, Waltham, USA) sur séquenceur automatique ABI PRISM 3730® (ThermoFisher Scientific™, Waltham, USA). Les séquences ont été analysées sur le logiciel SeqScape Version 2.7® (ThermoFisher Scientific™, Waltham, USA).

L'hétéroplasmie des variants génétiques a été estimée d'après la hauteur des pics (normaux et mutés) obtenus sur les électrophorégrammes. Le seuil minimal de détection des hétéroplasmies était de 5% pour le séquençage Sanger et de 0,5% pour la NGS.

b) Recherche de délétion

La recherche de délétion a été réalisée par PCR Longue (long range PCR), du nucléotide 3214F au nucléotide 16146B (bande attendue de 13 kb) et du nucléotide 15698F au nucléotide 14861B (bande attendue de 15 kb).

Pour les prélèvements antérieurs à 2013, la confirmation diagnostique a été réalisée par Southern Blot.

Pour les prélèvements les plus récents, la confirmation a été faite

par NGS sur l'ADNmt par les techniques suivantes : Amplification de l'ADNmt à l'aide de deux couples d'amorces : fragment 1 amorce sens nt9850 et amorce anti-sens nt9339 ; fragment 2 amorce sens nt15698 et amorce anti-sens nt14861. Préparation de la librairie à l'aide du kit « Nextera XT DNA Library Preparation Kit® » (Illumina™). Séquençage Haut-Débit sur MiSeq® (Illumina™) : Analyse des 16569 pb du génome mitochondrial (séquence de référence : Genbank NC_012920.1). L'analyse a été réalisée à partir des logiciels : SeqPilot JSI® et Mitoverse, puis la recherche de délétion à l'aide du logiciel eKLIPse® (Goudenège et al., 2019) à partir des données de séquençage haut débit [66].

c) Séquençage de nouvelle génération (NGS)

Certains patients ont directement bénéficié d'une analyse par NGS. Le génome mitochondrial a été amplifié selon la séquence de référence de l'ADN mitochondrial humain Cambridge (rCRS) NC_012920.1. Deux fragments distincts ont été amplifiés (premier fragment du nucléotide m.9850 au nucléotide m.9339 ; deuxième fragment du nucléotide m.15698 au m.14861) en utilisant le kit TaKaRa LA Taq® (Takara Clontech™, Mountain View CA, États-Unis). Les librairies d'ADN ont été préparées à l'aide du kit Illumina Nextera XT DNA library preparation kit® (Illumina™, San Diego, CA) selon le protocole du fabricant et séquençé sur un MiSeq® (Illumina™, San Diego, CA, USA). Les séquences générées ont été analysées à l'aide du logiciel Seqnext® (JSI Medical System™, Ettenheim, Allemagne) et du serveur Mitoverse (<https://mitoverse.readthedocs.io>).

4. Tests statistiques

1. Objectifs principaux

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ième et 75ième percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes. L'association entre le décès, le score clinique et l'hétéroplasmie mitochondriale (sanguine et urinaire) a été mesurée à l'aide d'un test de Wilcoxon.

L'association entre les atteintes rétiniennes (dystrophie maculaire incipiens, dystrophie maculaire réticulée et dystrophie rétinienne (*RP-like*)) et les scores de meilleure acuité visuelle corrigée (logMAR), le score clinique, les atteintes du champ visuel, les atteintes en imagerie, les atteintes en électrophysiologie, les atteintes oculomotrices, la présence ou non du ptosis, les signes d'atteintes d'organes (par spécialité), les hétéroplasmies des différents prélèvements et les lactates a été étudiée à l'aide du test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et du test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Les associations ont aussi été évaluées en regroupant les dystrophies maculaires réticulées et les dystrophies rétiniennes (RP like) à l'aide du test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives, du test du Khi-Deux ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

La corrélation entre le score clinique et l'hétéroplasmie mitochondriale (musculaire, sanguine et urinaire) a été mesurée par le coefficient de corrélation de Spearman.

L'association entre les syndromes (MELAS et MIDD versus KSS) et les atteintes rétinienne (avec et sans regroupement), les atteintes présentes en autofluorescence, les atteintes à l'OCT, les atteintes à l'ERG photopique et scotopique a été analysée par un test exact de Fisher ou un test du Khi-Deux.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%. L'ensemble des graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Microsoft PowerPoint 2022®.

2. Évolution de l'acuité visuelle

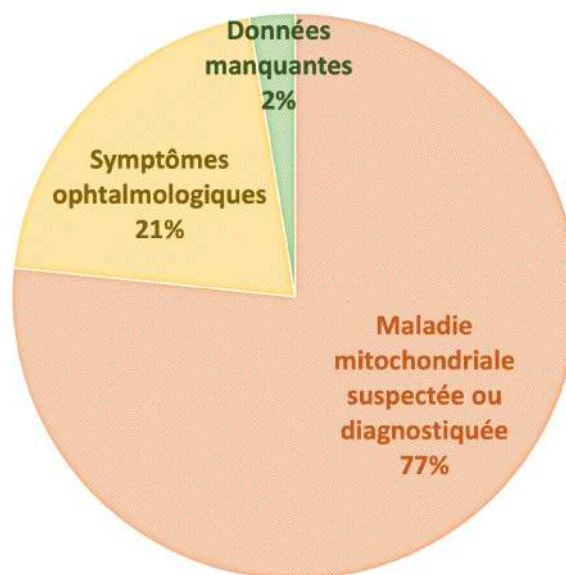
Les valeurs quantitatives de meilleure acuité visuelle corrigée (en logMAR) de l'œil droit et de l'œil gauche ont été comparées par un test non paramétrique U de Mann-Whitney. Elles n'étaient pas significativement différentes. Nous avons donc utilisé l'acuité visuelle moyenne (en logMAR) pour les graphiques à type de nuages de points représentant l'évolution de l'acuité visuelle. L'ensemble des graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Microsoft PowerPoint 2022®.

Résultats

I. Description de la population d'étude

1. Caractéristiques et données générales

Nous avons étudié 76 patients soit 152 yeux. Parmi eux 29 hommes (38,2%) et 47 femmes (61,8%). Parmi ces patients, 38 (50%) n'avaient aucun antécédent connu, alors que 35 (46,1%) avaient au moins un antécédent au premier ou deuxième degré de maladie mitochondriale. Les données sur les antécédents de 3 patients étaient manquantes. Concernant les motifs de consultation, 58 patients (76,3%) étaient adressés dans le service avec suspicion ou diagnostic de maladie mitochondriale préexistants. Pour 16 patients (21,1%) des symptômes ophtalmologiques ont été à l'origine de la consultation et ont abouti au diagnostic de maladie mitochondriale (cf. [Figure 24](#)). Les données sur le motif de consultation de 2 patients étaient manquantes.



[Figure 24](#): Motif initial de consultation des patients inclus dans les centres d'étude en pourcentage.

Nous avons recueilli (dans la mesure du possible) les informations concernant la première manifestation de la maladie, en particulier sa nature, l'âge de survenue puis l'âge au diagnostic de maladie mitochondriale. L'âge moyen lors de la première manifestation était de 15,2 +/- 13,8 ans avec une médiane à 11,5 (3,00 ; 27,5) alors que l'âge moyen au diagnostic était de 27,6 +/- 18,0 ans pour une médiane 26,00 (14,0 ; 41,0) donnant alors un délai moyen diagnostique à 10,9 +/- 7,8 ans (médiane de 11,5 (3,00 ;17,0)). Concernant l'âge à la survenue du premier symptôme, les données étaient manquantes pour 32 patients. Concernant l'âge au diagnostic, les données étaient manquantes pour 11 patients. La nature de la première manifestation était répartie de la manière suivante : 22% de symptômes neuromusculaires, 20% de symptômes ophtalmologiques (ptosis, paralysie oculomotrice, baisse vision), 13% de symptômes ORL (surdité principalement), 13% de symptômes "autres", 9% de manifestations endocrinologiques, 8% de cas asymptomatiques (découverte lors d'un bilan à titre systématique). Les données étaient manquantes pour 11 patients. Les résultats sont r esum es dans le Tableau 5 et la Figure 25.

Tableau 5: Données concernant l'âge au moment du premier symptôme, de l'âge au diagnostic et donc du délai diagnostique de maladie mitochondriale (en année(s)).

	Médiane (Q1 ; Q3)	Moyenne +/- écart-type
<i>Age lors de la première manifestation</i>	11,5 (3,00 ; 27,5)	15,2 +/- 13,8
<i>Age au diagnostic</i>	26,0 (14,0 ; 41,0)	27,6 +/- 18,0
<i>Délai diagnostique</i>	11,5 (3,00 ; 17,0)	10,9 +/- 7,8

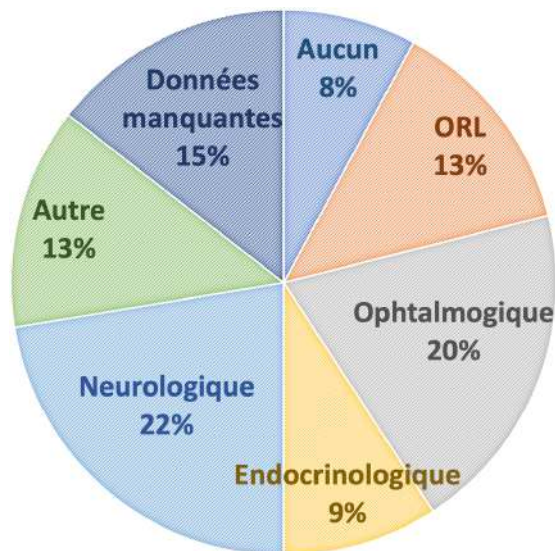


Figure 25: Nature du premier symptôme ou première atteinte survenu(e) chez les patients dans notre série en pourcentage.

2. Génotype et phénotype (hors atteintes rétiniennes)

Dans notre population d'étude 28 patients (37%) étaient atteints de syndrome MELAS, 24 (31%) de KSS, 10 (13%) de syndrome MIDD, 3 (4%) de syndrome NARP, 2 (3%) de MERFF, et le reste (9 patients) n'avaient pas de syndrome identifiable sur le plan clinique (cf. Figure 26).

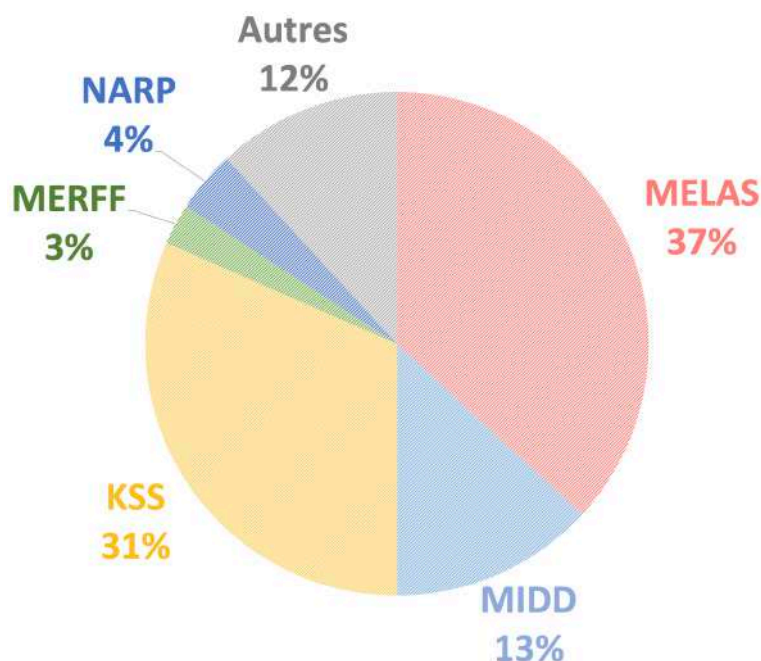


Figure 26: Répartition des syndromes retrouvés dans notre série en pourcentage.

1. Génotype

La répartition des anomalies génétiques est la suivante (cf. Figure 27) : 37 patients (49%) portaient le variant m.3243A>G (en lien avec les syndromes MELAS et MIDD), 23 patients (30%) étaient porteurs d'une délétion large de l'ADNmt et 1 patient (1%) d'une duplication de l'ADNmt. Ces deux dernières anomalies sont en lien avec le syndrome de Kearns-Sayre. 2 patients (3%) étaient porteurs du variant m.8344A>G en lien avec le syndrome MERFF. 6 patients (8%) avaient un variant pathogène dans le gène *ATP6* ou *ATP8*, à savoir : un patient m.8851T>C homoplasmique, un patient m.8993T>C homoplasmique, un patient m.8993T>G, un patient m.8958C>A, un patient m.8969G>A de l'ADNmt et un patient un variant délétère dans le gène de l'*ATP8* non précisé. Enfin, 2 patients étaient porteurs de variants plus rares : un patient m.14724G>A et un patient m.3252A>T. Les données concernant le variant précis de 5 patients étaient manquantes. Il est également à noter qu'un patient a été exclu de l'étude car il présentait en plus d'une variation du gène nucléaire *POLG* (responsable de dysfonction mitochondriale primaire) une variation du gène *PRPH2* connue pour entraîner le développement de rétinite pigmentaire.

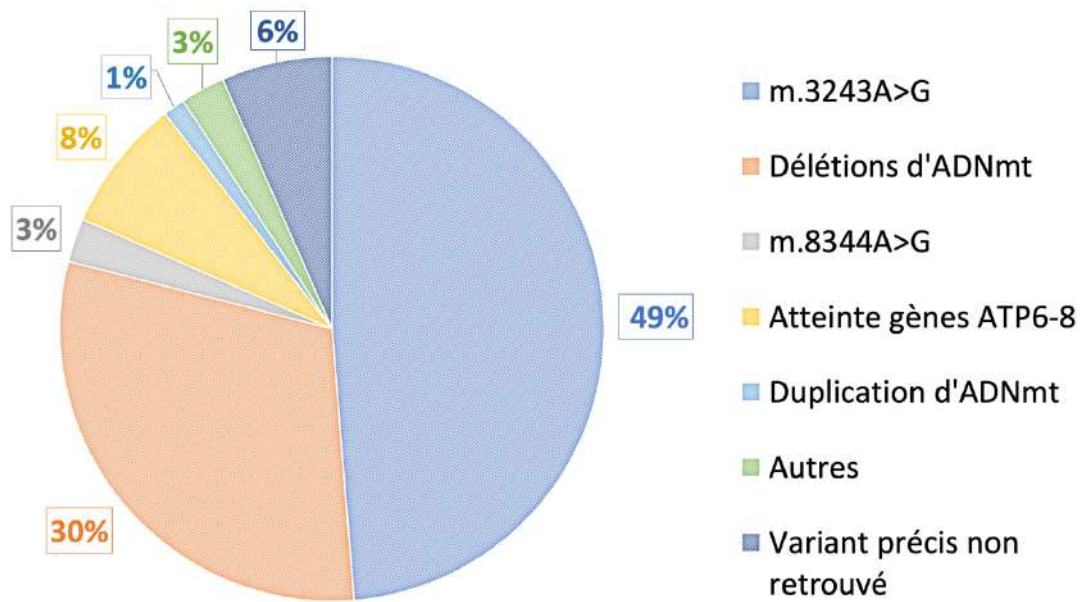


Figure 27 : Répartition des anomalies génétiques retrouvées dans notre série en pourcentage.

Les techniques ayant permis l'obtention de ces résultats génétiques sont exposées dans la [Figure 28](#). 22 patients (29%) avaient eu une analyse seule d'ADNmt leucocytaire (sang), 7 patients (9%) une analyse d'ADNmt urinaire seule, 13 patients (17%) une analyse combinée leucocytaire et urinaire, 17 patients (22%) une analyse d'ADNmt musculaire et 5 patients (7%) une analyse combinée d'ADNmt musculaire et leucocytaire. Les données concernant la technique utilisée étaient manquantes pour 11 patients (15%). Il est à noter qu'un patient avait eu une biopsie musculaire évocatrice de maladie mitochondriale sans confirmation génétique.

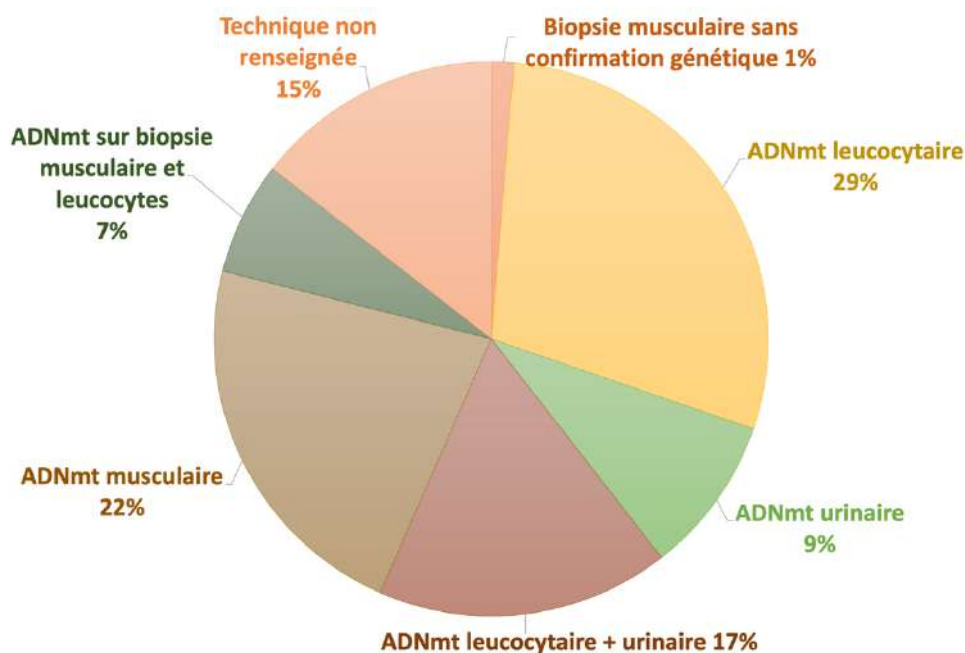
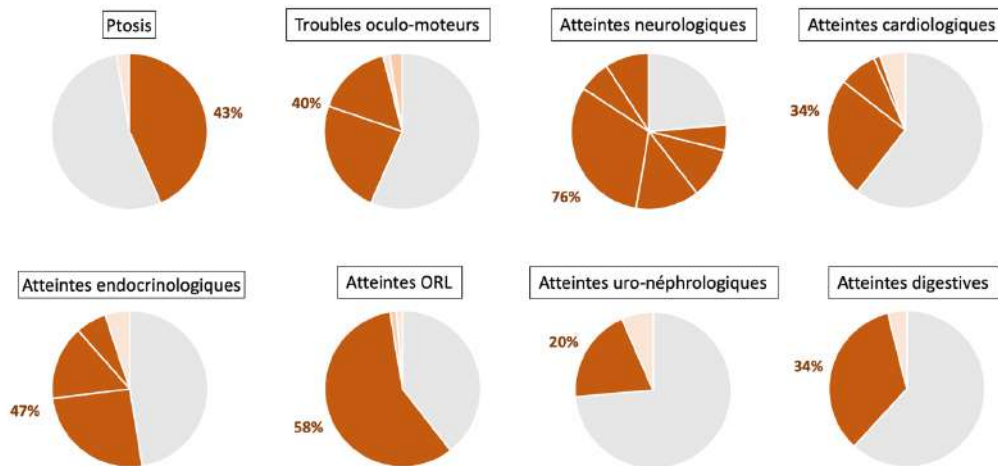


Figure 28: Méthodes diagnostiques ayant permis le diagnostic de maladie mitochondriale dans notre série en pourcentage.

2. Phénotype clinique (hors atteintes rétiniennes)

Dans notre série de patients, les atteintes retrouvées très probablement en lien avec la maladie mitochondriale étaient : pour 33 d'entre eux (43%) un ptosis, pour 30 d'entre eux (40%) une atteinte oculomotrice (18 patients une ophtalmoparésie, 12 patients une ophtalmoplégie globale), pour 58 d'entre eux (76%) une atteinte neuromusculaire (4 patients une épilepsie (+/- encéphalopathie) isolée, 8 patients des symptômes purement musculaires isolés : myopathie, crampes musculaires, fatigue musculaire rapportée, 10 patients une ataxie cérébelleuse isolée, 24 patients une association de plusieurs symptômes évocateurs, 5 patients un AVC associé à une épilepsie (précédent ou secondaire), 7 patients une autre atteinte isolée en lien avec la cytopathie), pour 26 d'entre eux (34%) une atteinte cardiologique (19 patients une cardiomyopathie hypertrophique ou une cardiopathie hypokinétique dilatée non obstructive, 6 patients un trouble de conduction, 5 patients un trouble du rythme), pour 37 d'entre eux (47%) une atteinte endocrinologique (20 patients un

diabète isolé ou une intolérance aux hydrates de carbone isolée, 12 patients un diabète associé à d'autres atteintes évocatrices telles qu'une insuffisance corticotrope, une insuffisance somatotrope (déficit GH), une insuffisance thyroïdienne ou gonadotrope, et 5 patients une autre atteinte en lien), pour 44 d'entre eux (58%) une atteinte ORL à type de surdité de perception, pour 15 d'entre eux (20%) une atteinte néphrologique à type de hyalinose segmentaire et focale, d'insuffisance rénale ou de tubulopathie hypokaliémante hypomagnésiante, pour 26 d'entre eux (34%) une atteinte digestive à type de dénutrition, dysphagie, nausées, pseudo-obstruction intestinale (constipation) (cf. [Figure 29](#)).



[Figure 29](#): Atteintes cliniques d'organes en lien avec la maladie mitochondriale en pourcentage de patients atteints.

3. Description du phénotype rétinien

1. Données générales

La meilleure acuité visuelle corrigée de loin lors de la dernière consultation (en logMAR) était en moyenne de 0,3 +/- 0,3 pour l'œil droit avec une médiane de 0,1 (0,0 ; 0,4) et de 0,3 +/- 0,3 pour l'œil gauche avec une médiane de 0,2 (0,0 ; 0,4). Dans notre série, 28 patients (37%) n'avaient aucune atteinte rétinienne objectivée, 25 (33%) avaient une atteinte de type rétinopathie pigmentaire, 14 (18%)

une dystrophie maculaire réticulée et 9 (12%) une dystrophie maculaire incipiens (Figure 30).

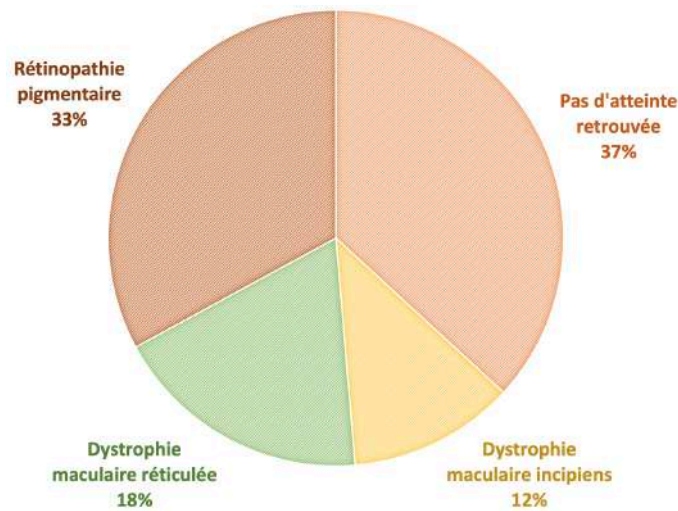


Figure 30: Répartition des atteintes rétiniennes de notre série en pourcentage.

La médiane du score clinique était de 2,5 (1,0 ; 4,0) pour le groupe "sans atteinte rétinienne", de 4,0 (3,0 ; 4,0) pour le groupe "dystrophie maculaire incipiens", de 4,5 (3,0 ; 5,0) pour le groupe "dystrophie maculaire réticulée" et de 4,0 (3,0 ; 5,0) pour le groupe "rétinopathie pigmentaire". Cette médiane variait significativement entre au moins deux groupes d'atteinte rétinienne ($p=0,003$ avec Test de Kruskal-Wallis). Le score clinique était donc lié à l'atteinte rétinienne de façon significative.

Concernant la médiane d'âge au premier symptôme, elle était significativement plus élevée dans le groupe dystrophie maculaire (incipiens et réticulée réunies) que dans les groupes sans atteinte rétinienne ou avec rétinopathie pigmentaire (cf. Tableau 6).

Tableau 6: Comparaison de l'âge au premier symptôme en fonction des atteintes rétiniennes présentes. Test Kruskal-Wallis ($p < 0,001$)

	<i>Absence d'atteinte rétinienne</i>	<i>Dystrophie maculaire (incipiens + réticulée)</i>	<i>Rétinopathie pigmentaire</i>
Médiane (Q1 ; Q3)	10,5 (1,5 ; 18,0)	28,0 (22,0 ; 35,0)	4,0 (3,0 ; 11,0)

2. Dystrophie maculaire incipiens

a) Clinique

A ce stade de l'atteinte rétinienne, les lésions sont pigmentées en mottes ou punctiformes (parfois sous forme de petites travées à minima) donnant volontiers un aspect dit "poivre et sel". Elles sont limitées à la région maculaire (souvent péri-fovéolaire) ou moyenne périphérie (souvent temporo-maculaire). Il peut y avoir une ponctuation jaunâtre localisée en sous-rétinien. Le fond d'œil peut parfois être interprété comme normal du fait des remaniements peu marqués (cf. [Figure 31](#), [Figure 32](#), [Figure 33](#), [Figure 34](#)). La rétine périphérique peut également avoir un aspect "poivre et sel". Les vaisseaux sont normaux, la papille est normale et bien colorée.

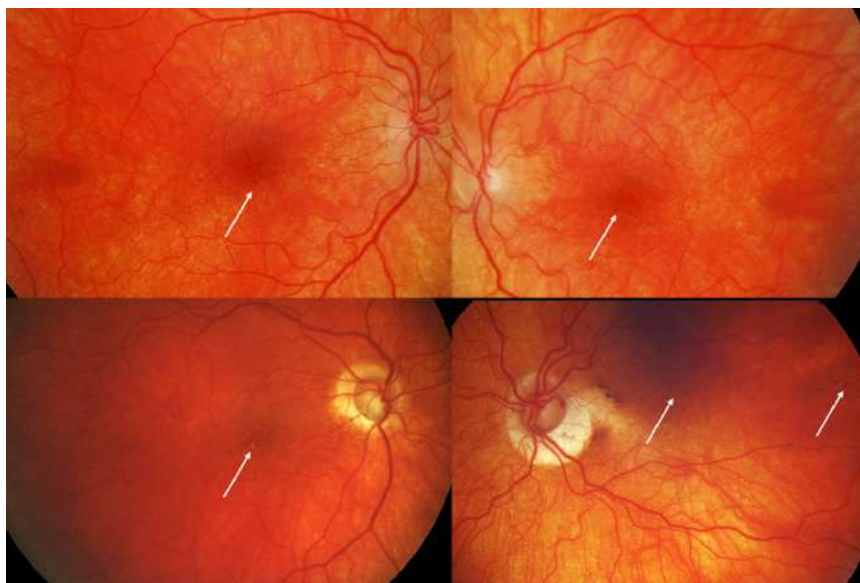


Figure 31 : Dystrophie maculaire incipiens, rétino-graphies de 2 patients atteints. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov.

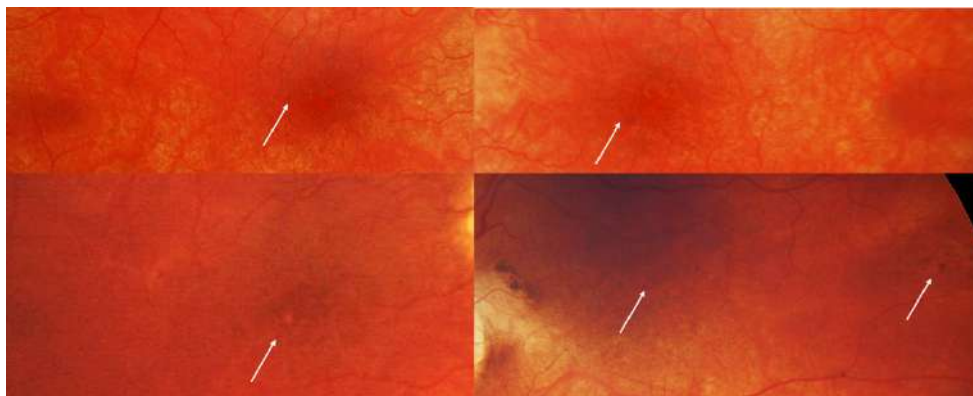


Figure 32 : Dystrophie maculaire incipiens zoom sur l'image précédente, rétino-graphies de 2 patients atteints. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov.

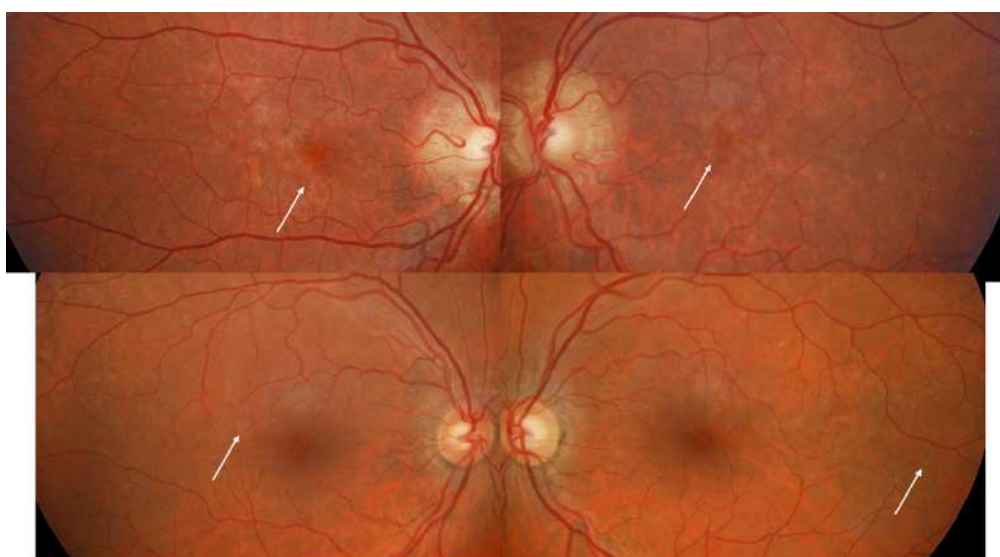


Figure 33 : Dystrophie maculaire incipiens, rétino-graphies de 2 autres patients atteints. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov.

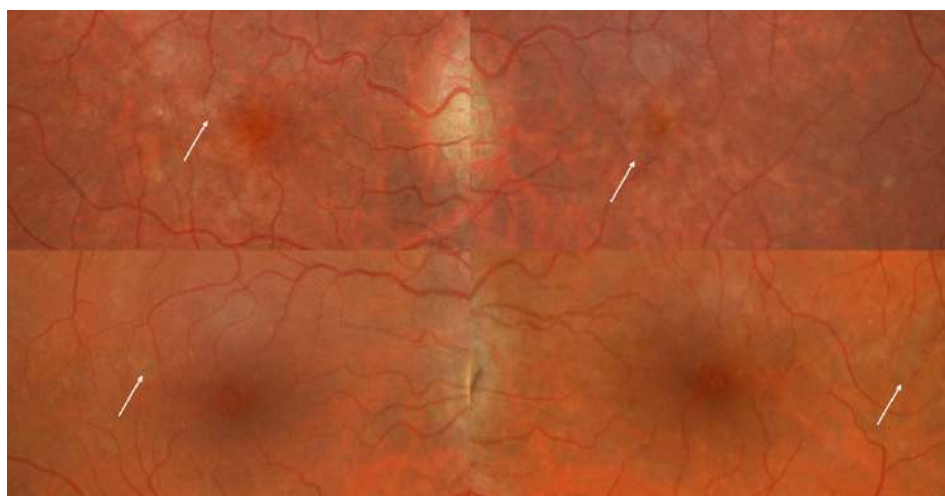


Figure 34 : Dystrophie maculaire incipiens zoom sur l'image précédente, (rétino-graphies de 2 autres patients atteints). Remerciements au Dr. Vasily Smirnov.

b) Imagerie et électrophysiologie

Les imageries en autofluorescence montrent à ce stade un aspect mottelé hypoautofluorescent en regard des lésions visualisées au fond d'œil. Il est également possible d'avoir des ponctuations hyperautofluorescentes en regard de dépôts sous-rétiniens minimes (cf. [Figure 35,36](#))

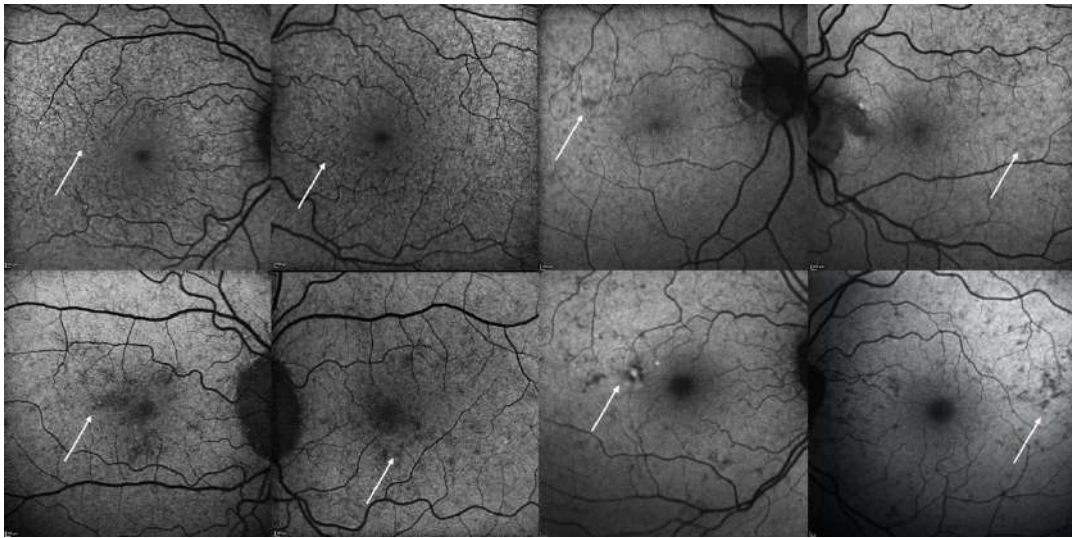


Figure 35 : Dystrophie maculaire incipiens aspect en autofluorescence rétinienne 30° centraux de quatre patients atteints.

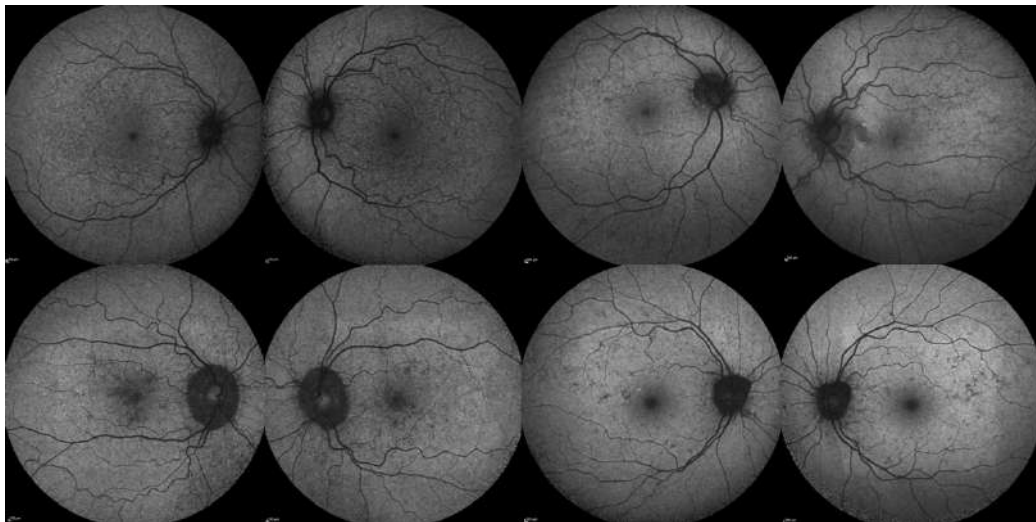


Figure 36 : Dystrophie maculaire incipiens aspect en autofluorescence rétinienne 55° degrés centraux de quatre patients atteints.

L'examen en tomographie en cohérence optique (OCT) maculaire dans cette atteinte est le plus souvent normal. On peut toutefois retrouver des remaniements sous l'épithélium pigmenté (Figure 37). Les électrorétinogrammes réalisés chez les patients ayant ces atteintes étaient tous normaux.

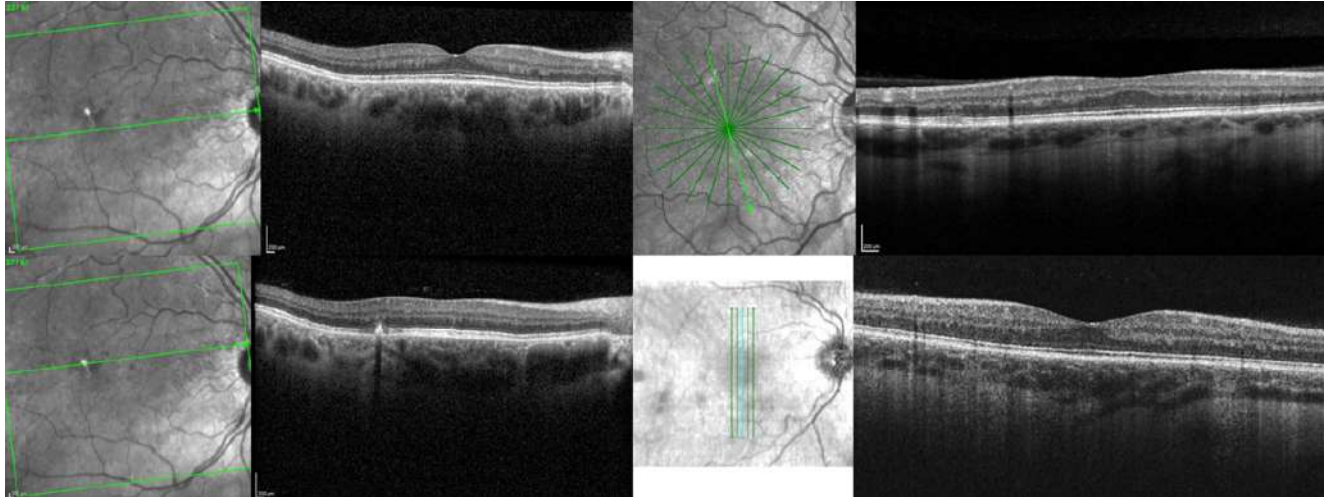


Figure 37 : Dystrophie maculaire incipiens aspect OCT de quatre patients atteints. OCT normaux sauf pour le patient en bas en gauche : dépôt sous-rétinien.

3. Dystrophie maculaire réticulée

a) Clinique

Les lésions élémentaires au fond d'œil de cette atteinte sont des réticulations pigmentées confluentes pouvant être accompagnées de discrets dépôts jaunâtres de localisation interpapillo-maculaire et/ou en rétine nasale juxta-papillaire. Les anomalies visualisées dans la dystrophie maculaire incipiens peuvent également être visualisées (rétine poivre et sel). Chez certains patients on note une évolution du stade de dystrophie incipiens au stade de dystrophie réticulée. L'évolution de cette dystrophie est illustrée dans la Figure 38. L'aspect des réticulations est en travées sinueuses mieux visualisées sur les examens paracliniques avec atteinte péripapillaire fréquente. Il n'y a pas de réticulation en contact direct avec la papille. La choroïde et ses vaisseaux sont généralement bien visualisés chez les patients atteints.

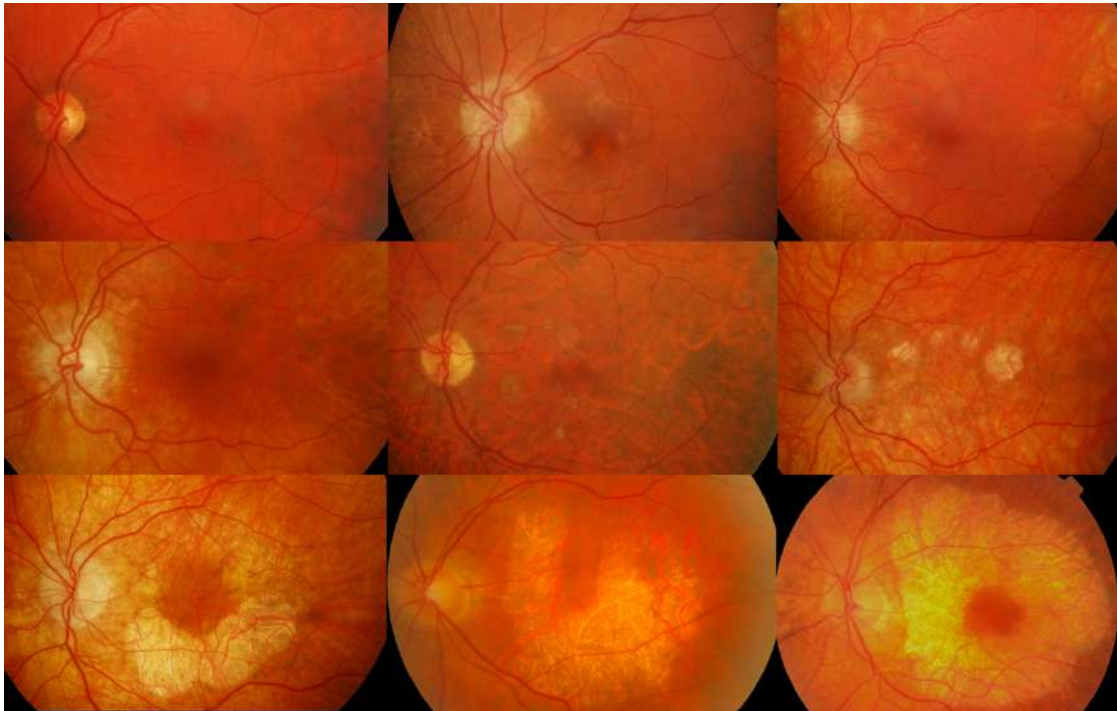


Figure 38 : Histoire naturelle de la dystrophie maculaire réticulée : rétino-graphies couleur de différents patients, rangées par sévérité de l'atteinte au cours du temps. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov, au Dr. Sabine Defoort, au Dr. Bruno Sautière, au Dr. Bernard Puech et au Dr. Xavier Zanlonghi.

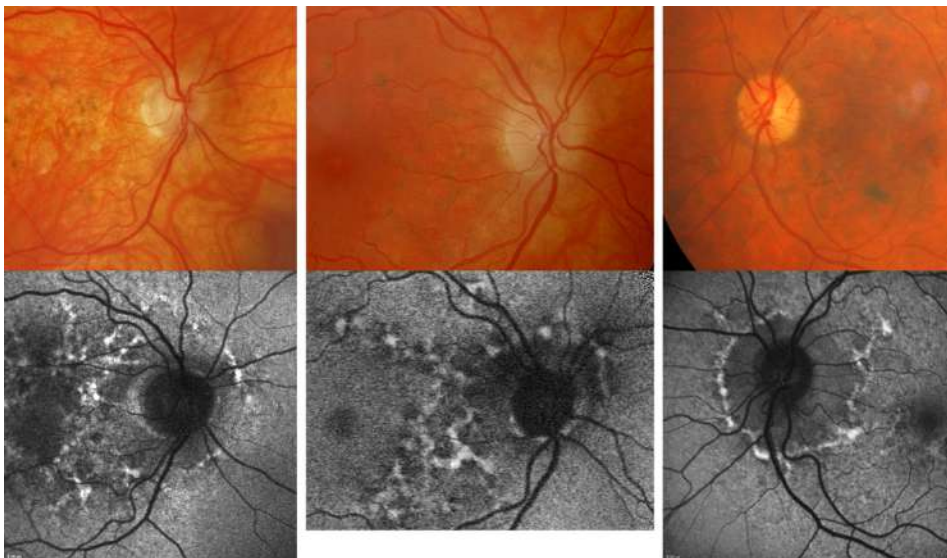
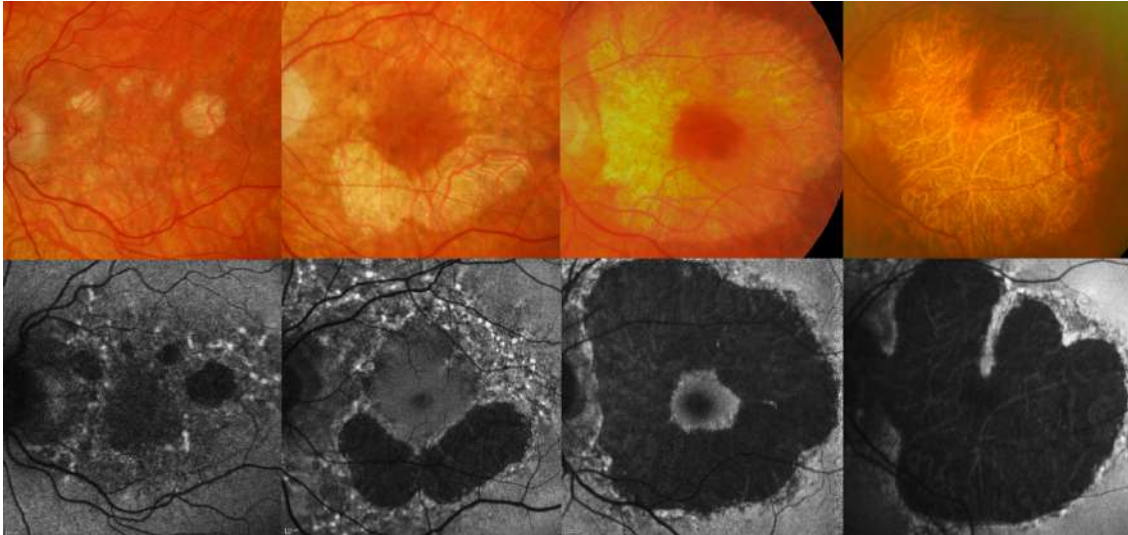


Figure 39: Aspect des réticulations dans la dystrophie maculaire réticulée. Rétino-graphies couleur et images en autofluorescence correspondantes. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov et au Dr. Xavier Zanlonghi.

L'atrophie maculaire fait suite aux réticulations, elle est limitée à l'aire maculaire mais peut légèrement dépasser les héli-arcades vasculaires. On note d'abord l'apparition de petites zones d'atrophies de manière multifocale, qui vont

évoluer vers la coalescence. Les plaques d'atrophie ainsi formées sont larges mais vont longtemps épargner la fovéa jusqu'à une évolution tardive où l'atrophie maculaire sera globale. On note à tous les stades d'atrophie la persistance de réticulations sur le bord des lésions (cf. [Figure 40](#)).



[Figure 40](#): Atrophie maculaire compliquant la dystrophie réticulée. Rétinographies couleur et images en autofluorescence correspondantes. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov, au Dr. Sabine Defoort, au Dr. Bruno Sautière et au Dr. Xavier Zanlonghi.

b) Imagerie et électrophysiologie

Les images en autofluorescence permettent d'individualiser avec plus de précisions les réticulations et montrent dans ce cas des travées sinueuses irrégulières hyperautofluorescentes en réseau maculaire épargnant la fovéa. Autour de ces lignes, il existe des zones hypoautofluorescentes peu étendues. Il peut par la suite y avoir des patches atrophiques visualisés sous la forme de zones hypoautofluorescentes à bords arrondis qui coalescent pour apparaître sous forme de larges plaques hémicirculaires ou circulaires. L'évolution de la dystrophie maculaire au cours du temps en autofluorescence a été illustrée dans la [Figure 41](#).

A l'OCT maculaire, on note pour les réticulations la présence de dépôts à la jonction du segment externe du photorécepteur et l'épithélium pigmentaire.

Les dépôts peuvent parfois être sous celui-ci. La ligne ellipsoïde peut être interrompue par ce matériel. Les lésions atrophiques débutent avec une diminution puis la disparition de la couche nucléaire externe entraînant un affaissement de la couche plexiforme externe au sein de la rétine (bouversement de l'architecture rétinienne et amincissement global) (cf. [Figure 42](#)). L'îlot central fovéolaire et périfovéolaire est relativement préservé de l'atrophie pendant l'évolution. Les électrorétinogrammes réalisés chez les patients ayant ces atteintes étaient tous normaux également.

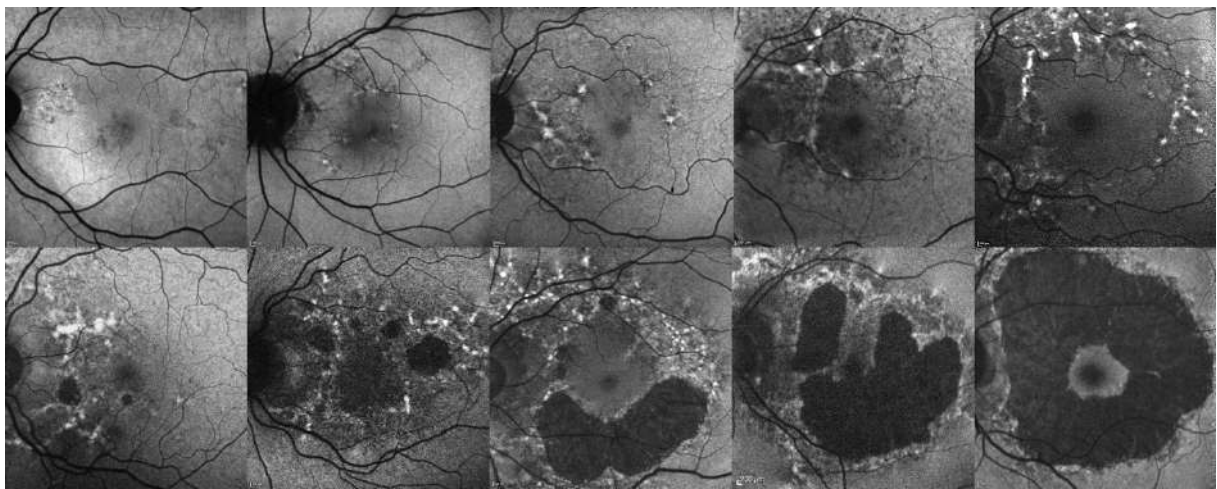


Figure 41 : Histoire naturelle de la dystrophie maculaire : images en autofluorescence maculaires 30° de différents patients, classées par sévérité de l'atteinte. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov, au Dr. Sabine Defoort, au Dr. Bruno Sautière et au Dr. Xavier Zanlonghi

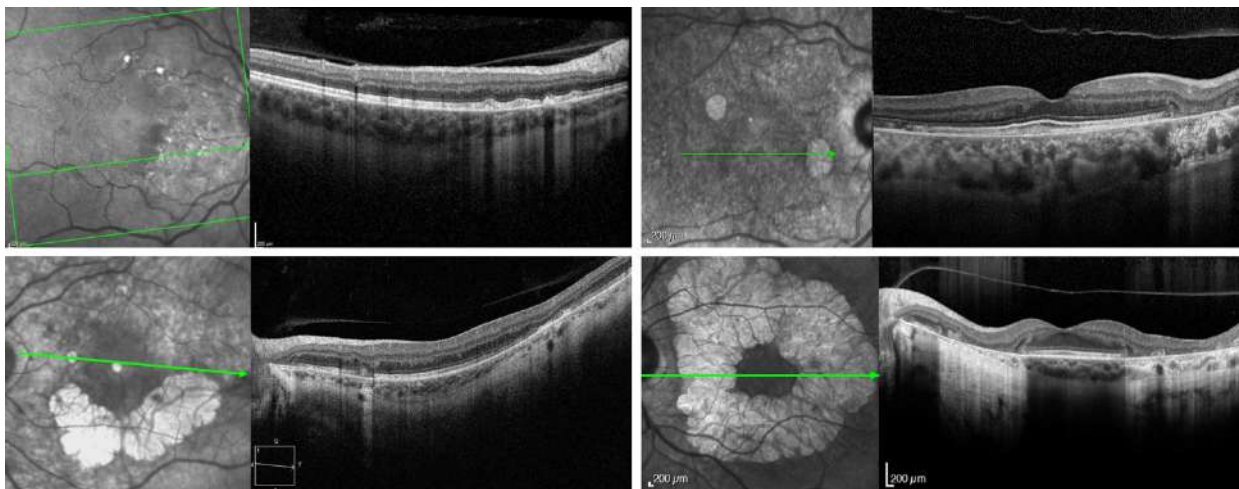


Figure 42 : Aspects OCT des différentes atteintes visualisées dans la dystrophie maculaire réticulée. Images de 4 patients différents et image en réflectance infra-rouge associée. Remerciements au Dr. Bruno Sautière et au Dr. Xavier Zanlonghi.

4. Rétinopathie pigmentaire

a) **Clinique**

A l'examen du fond d'œil, les patients atteints de rétinopathie pigmentaire peuvent présenter à un stade précoce un aspect poivre et sel de la rétine périphérique et centrale. Il s'agit de pigmentations sous-rétiniennes tachetées, en mottes (*clumping/mottling* des auteurs anglo-saxons), entourées de zones dépigmentées et **sans aucun rapport avec les pseudo-ostéoblastes**, décrits en cas de rétinite pigmentaire typique. C'est pour cette raison que nous utilisons le terme « **rétinopathie pigmentaire** » ou **RP-like**. A un stade plus évolué, on note la constitution d'une atrophie chorioretinienne extensive ainsi que d'un aspect dépigmenté de toute la rétine. Les vaisseaux sont généralement grêles et on peut retrouver l'aspect d'une papille cireuse. Les pigments périphériques sont peu marqués (et ne sont pas disposés en pseudo-ostéoblastes comme dans la rétinite pigmentaire typique). C'est uniquement dans les phases tardives de NARP que les pigments peuvent prendre l'aspect pseudo-ostéoblastique typique et être disposés en fin réseau de mailles au niveau de la périphérie rétinienne (cf. [Figure 44](#)).

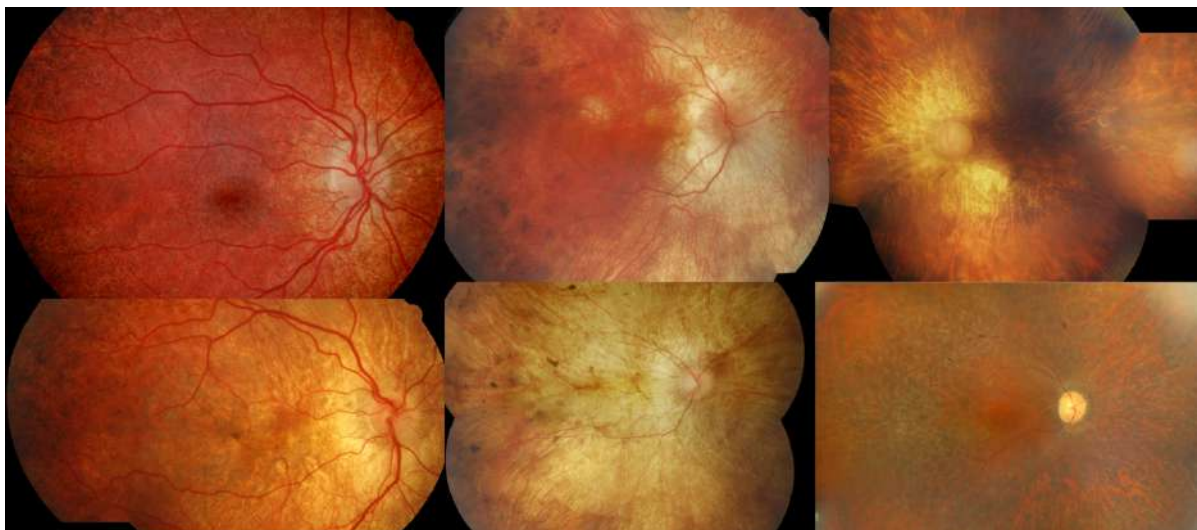


Figure 43: *Rétinopathie pigmentaire atypique*, caractéristique dans les maladies mitochondriales : aspects possibles du fond d'oeil. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov, au Dr. Bernard Puech, au Dr. Sabine Defoort.

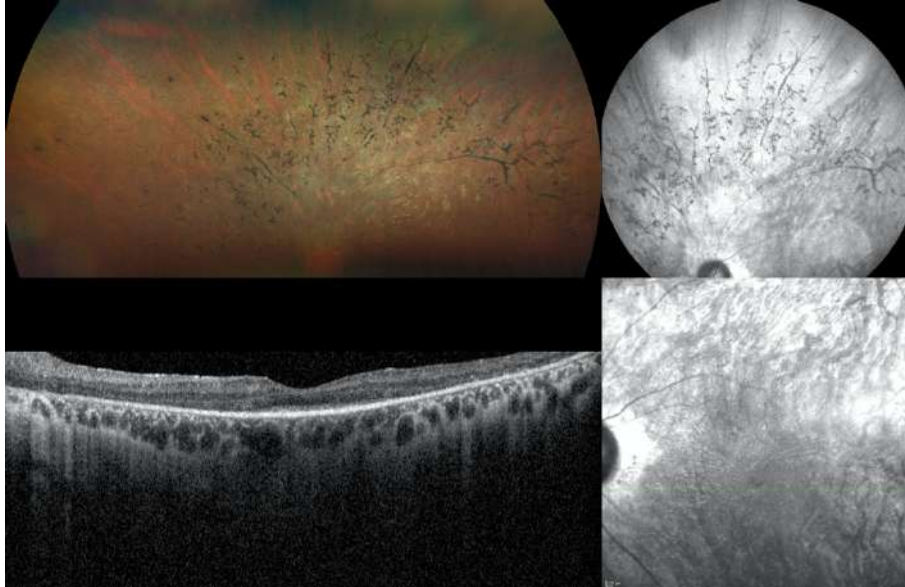


Figure 44 : Par opposition, cas précis d'un patient atteint de NARP : aspect de *pseudo-ostéoblaste*, sur rétinographie couleur, images en réflectance infrarouge et imagerie OCT. Aspect typique d'une *rétinite pigmentaire* évoluée. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov.

b) Imagerie

Les examens de rétine en autofluorescence sont plus compliqués chez ces patients du fait de la photophobie intense. Les lésions et la souffrance de l'épithélium pigmentaire sont néanmoins beaucoup mieux visualisés (cf. Figure 45). L'aspect que l'on peut retrouver est celui de mottes hypoautofluorescentes juxta-papillaires ou périmaculaires (moyenne périphérie rétinienne), jusqu'à de larges zones hypoautofluorescentes en lien avec l'atrophie chorioretinienne (cf. Figure 46). L'OCT peut être normal au stade dit de rétine en poivre et sel, puis la rétine périphérique est la première touchée par atteinte de la ligne ellipsoïde qui devient mitée, jusqu'à s'interrompre complètement en respectant la zone fovéolaire qui sera la dernière atteinte. On peut retrouver une atrophie globale des couches externes aux stades plus avancés (cf. Figure 47).



Figure 45 : Illustration du caractère paucisymptomatique du fond d'œil en comparaison à l'atteinte en autofluorescence chez un même patient atteint de rétinopathie pigmentaire atypique mitochondriale. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov.

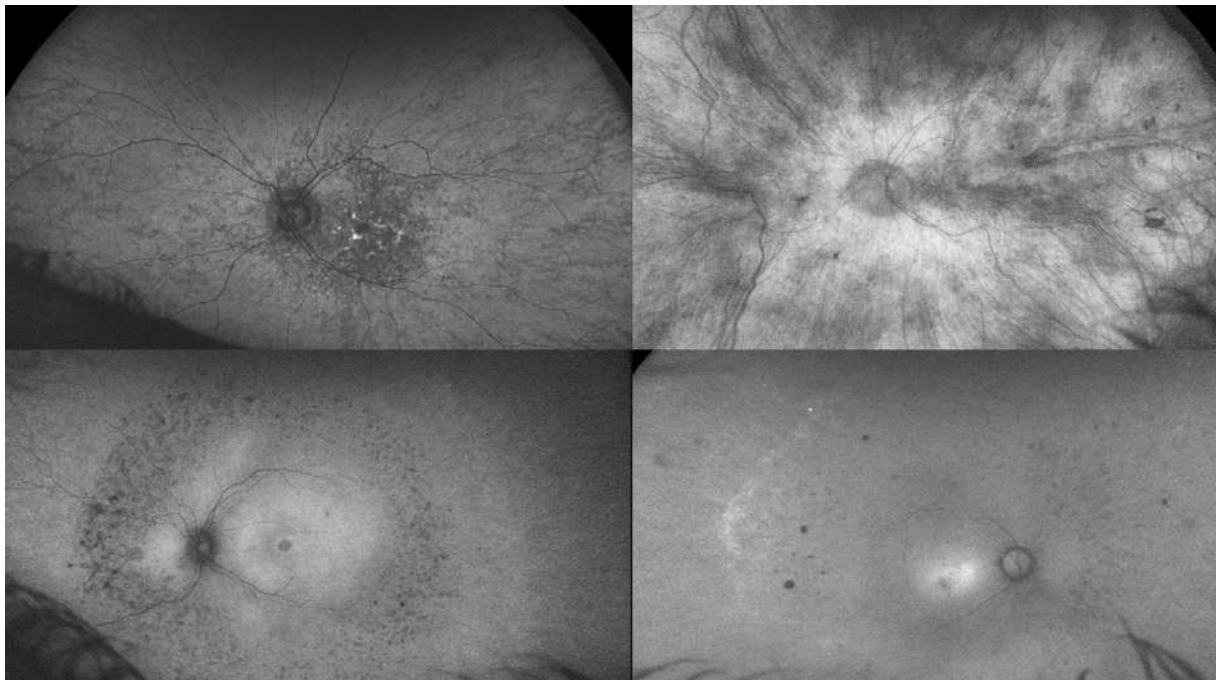


Figure 46 : Rétinopathie pigmentaire dans les maladies mitochondriales : aspects en autofluorescence de patients différents. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov au Dr. Sabine Defoort, au Dr. Bruno Sautière et au Dr. Xavier Zanlonghi.

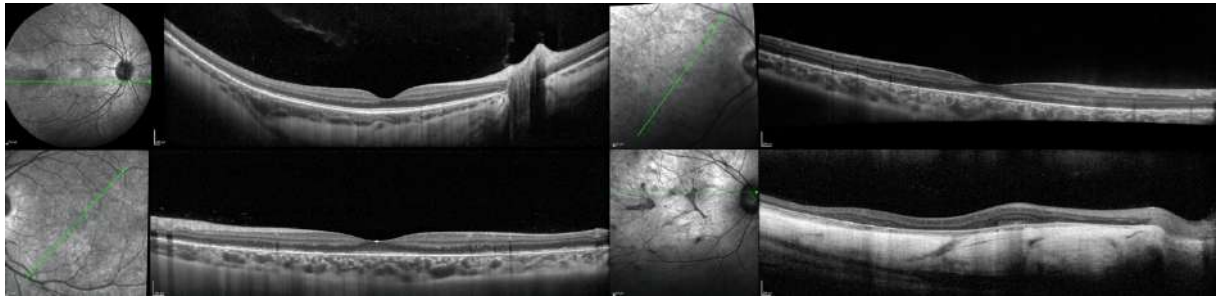


Figure 47 : Rétinopathie pigmentaire dans les maladies mitochondriales : aspects OCT de patients différents. En haut à gauche : OCT normal au centre mais début d'altération en périphérie ; en bas à gauche : aspect mité de la ligne ellipsoïde ; en haut à droite : disparition de la ligne ellipsoïde, en bas à droite : atrophie globale des couches rétinienne. Remerciements au Dr. Vasily Smirnov et Dr. Xavier Zanlonghi.

c) Électrophysiologie

Dans cette pathologie, l'ERG se détériore en l'espace de quelques années, à la fois en scotopique et en photopique (cf. [Figure 48](#)).

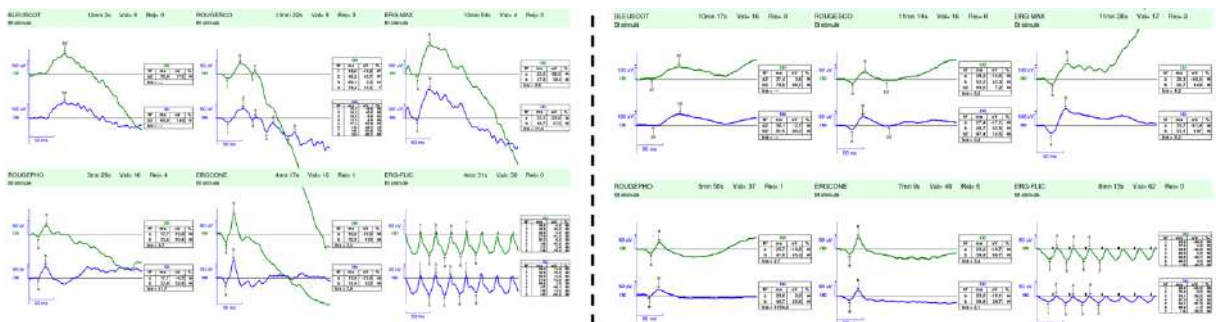


Figure 48 : Évolution de l'ERG chez une même patient atteinte d'une forme précoce de KSS. ERG de contrôle 3 ans après la première consultation à droite. Diminution de l'amplitude des réponses. Remerciements au Dr. Sabine Defoort.

4. Comparaison entre le groupe de syndromes MIDD et MELAS et le groupe KSS

Parmi le groupe des malades atteints d'un syndrome MIDD ou MELAS, il y avait significativement plus de patients n'ayant aucune atteinte rétinienne et significativement plus de patients atteints de dystrophie maculaire incipiens et réticulée en comparaison avec le groupe atteint de KSS ([Tableau 7](#)). De même l'ERG

scotopique et photopique étaient significativement plus souvent normaux parmi le groupe atteint de MIDD ou de MELAS que parmi le groupe atteint de KSS où il était plus fréquemment altéré.

Tableau 7: Comparaison de plusieurs variables entre le groupe de patients atteints de KSS et le groupe atteint de MIDD et MELAS.

Variable étudiée		MELAS + MIDD	KSS	p-value
<i>Atteinte rétinienne</i>	Aucune atteinte	21 (55,3%)	3 (12,5%)	p < 0,001
	Dystrophie maculaire incipiens et réticulée	15 (39,5%)	6 (25%)	
	Rétinopathie pigmentaire	2 (5,3%)	15 (62,2%)	
<i>ERG photopique</i>	Normal	14 (63,6%)	6 (30%)	p = 0,029
	Altéré	8 (36,4%)	14 (70%)	
<i>ERG scotopique</i>	Normal	17 (77,3%)	6 (30%)	p = 0,002
	Altéré	5 (22,7%)	14 (70%)	

Dans le groupe atteint de KSS, l'atteinte rétinienne prédominante était la rétinopathie pigmentaire et il y en avait significativement plus dans ce groupe que dans le groupe MIDD et MELAS. Trois patients dans ce groupe ont été étiquetés KSS malgré l'absence d'atteinte rétinienne, ce qui correspondait à une erreur de diagnostic. Nous ne pouvions pas comparer les autres syndromes du fait d'un effectif de patients trop faible.

5. Caractéristiques des patients décédés

Au cours de la période d'étude, 12 patients inclus sont décédés (soit 15,8% des patients de notre série). Nous n'avons pas pu étudier si leur

hétéroplasmie était significativement plus élevée que les autres patients sur un plan statistique du fait d'un effectif trop faible (aussi bien pour les valeurs d'hétéroplasmie sanguine qu'urinaire). On constate que les patients décédés avaient des scores cliniques d'au moins 4 et allant jusqu'à 6 avec une médiane de 4,5 (4,0 ; 5,5) statistiquement différente du groupe de patient non décédés (médiane de 3,0 (2,0 ; 4,0) ($p = 0,002$ avec le test de Wilcoxon).

6. Données sur l'hétéroplasmie et association à la gravité clinique

Nous avons la valeur de l'hétéroplasmie musculaire pour 10 patients, sanguine pour 34 patients, urinaire pour 24 patients. Leurs valeurs moyennes et médianes sont indiquées dans le Tableau 8.

Tableau 8: Hétéroplasmie valeurs moyennes, médianes dans notre série de patients.

	Médiane (Q1 ; Q3)	Moyenne +/- écart-type
<i>Hétéroplasmie musculaire</i>	0,8 (0,2 ; 1,0)	0,7 +/- 0,4
<i>Hétéroplasmie sanguine</i>	0,2 (0,1 ; 0,5)	0,3 +/- 0,3
<i>Hétéroplasmie urinaire</i>	0,6 (0,3 ; 0,8)	0,5 +/- 0,3

Tableau 9 : Lien entre hétéroplasmie et score clinique (coefficients de corrélation de Spearman/ p valeur/ Nombre de patients concernés). Résultats non significatifs.

Coefficients de corrélation de Spearman			
p-value			
Nombre d'observations			
	Hétéroplasmie musculaire	Hétéroplasmie sanguine	Hétéroplasmie urinaire
Score clinique	Coeff = -0.25565 p-valeur = 0.4759 N = 10	Coeff = -0.26491 p-valeur = 0.1300 N = 34	Coeff = -0.10368 p-valeur = 0.6297 N = 24

L'analyse des coefficients de corrélation de Spearman ne revenait pas statistiquement significative, ce qui signifie que rien ne nous permettait de dire que les trois variables d'hétéroplasmie étaient liées au score clinique dans notre population (Tableau 9).

7. Données sur la paraclinique : imagerie cérébrale et lactates

A propos de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (cf. Figure 49) : 15 patients (20%) n'avaient pas eu l'examen, 13 patients (17%) avaient un examen normal, 35 patients avaient une ou des anomalies évocatrices qui pouvaient correspondre à :

- Une atrophie cérébrale diffuse et/ou cérébelleuse vermiennne.
- Une leucopathie sus et/ou sous tentorielle (à type de leucodystrophie sous-corticale) périaqueducale, périventriculaire, ou des centres semi-ovales.
- Des lésions bilatérales et/ou calcifications des noyaux gris centraux (pallidum)
- Un aspect de pseudo-AVC et d'hypersignaux de la substance blanche aux séquences FLAIR, souvent de localisation non vasculaire (comme en temporal ou occipital).
- Une migration des lésions au cours du temps avec disparition de certaines et apparition d'autres.

Les anomalies les plus évocatrices sont illustrées dans la Figure 50. Les données étaient manquantes pour 13 patients.

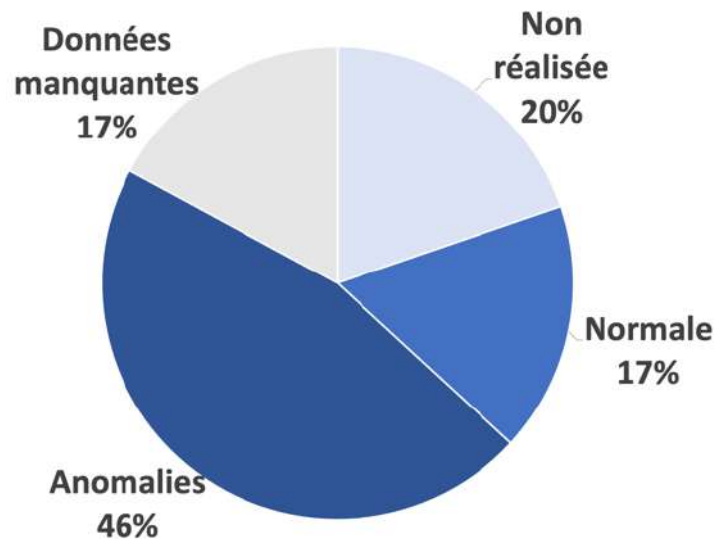


Figure 49: Données sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale des patients dans notre série.

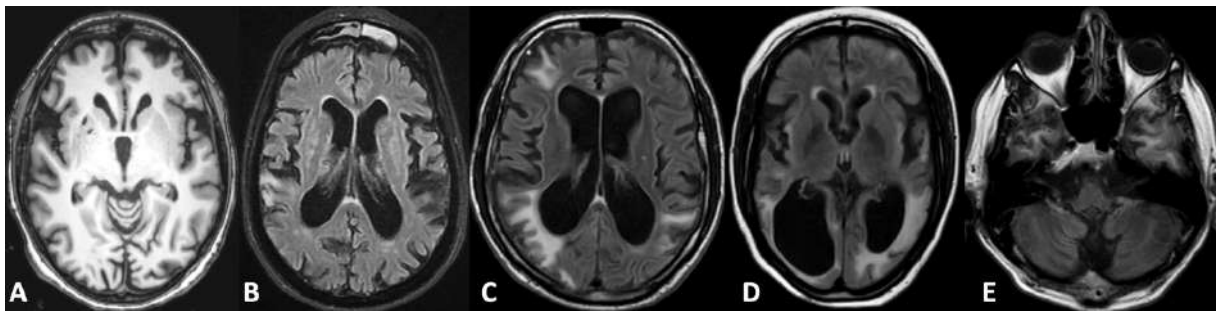


Figure 50: Exemples d'IRM pathologiques dans notre série de patients. A : IRM séquence T1, Atrophie corticale et sous-corticale, lésions des noyaux gris centraux (lacunes). B, C, D : IRM séquences T2 FLAIR (saturation du liquide céphalorachidien) Atrophie corticale et sous-corticale, dilatations des cornes ventriculaires, leucopathie périventriculaire, aspects évocateurs de séquelles de pseudo-AVC. E : IRM séquence T2 FLAIR, atrophie vermine majeure.

Concernant les données relatives aux lactates dans le sang et/ou dans le liquide céphalorachidien, 11 patients (15%) n'avaient pas eu d'analyse, 9 patients (12%) avaient un bilan normal, 11 patients (14%) avaient des lactates augmentés dans au moins un liquide biologique. Les données étaient manquantes pour 45 patients (cf. [Figure 51](#)).

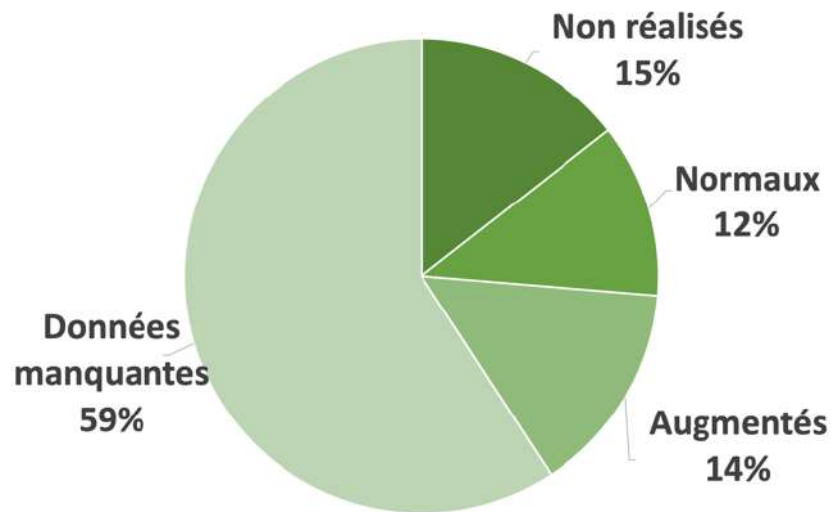


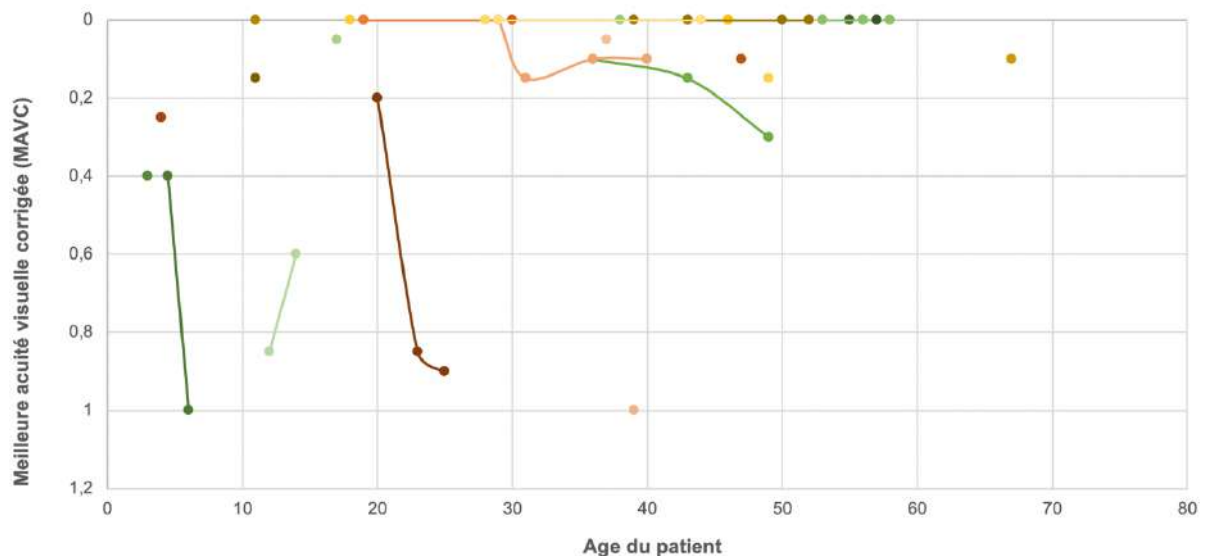
Figure 51: Données sur les lactates dans le sang et/ou dans le liquide céphalorachidien des patients dans notre série.

II. Profil évolutif de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC)

Tous les patients ont eu au moins une mesure d'acuité visuelle corrigée. Il y avait 208 valeurs d'acuité visuelle de loin pour l'œil droit et 208 valeurs d'acuité visuelle de loin pour l'œil gauche dans notre série. Ces valeurs n'étaient pas significativement différentes entre les deux yeux, nous avons donc utilisé l'acuité visuelle moyenne pour l'étude de l'évolution de la MAVC. La médiane de la durée de suivi était de 1 an (0,0 ; 9,0) et la moyenne de durée de suivi de 4,6 ans +/- 6,4 (allant de 0 à 27 ans).

1. Patients atteints de MELAS

Pour les sujets atteints de MELAS, les acuités visuelles mesurées au cours du suivi sont illustrées dans la [Figure 52](#). La courbe de tendance ne retrouvait pas de tendance particulière. Celle-ci n'a donc pas été représentée.



[Figure 52](#): MAVC moyenne en fonction de l'âge chez les sujets atteints de MELAS.

2. Patients atteints de MIDD

Pour les sujets atteints de MIDD, les acuités visuelles mesurées au cours du suivi sont illustrées dans la Figure 53. La courbe de tendance polynomiale retrouvait une tendance à une dégradation modérée de l'acuité visuelle à partir de soixante ans.

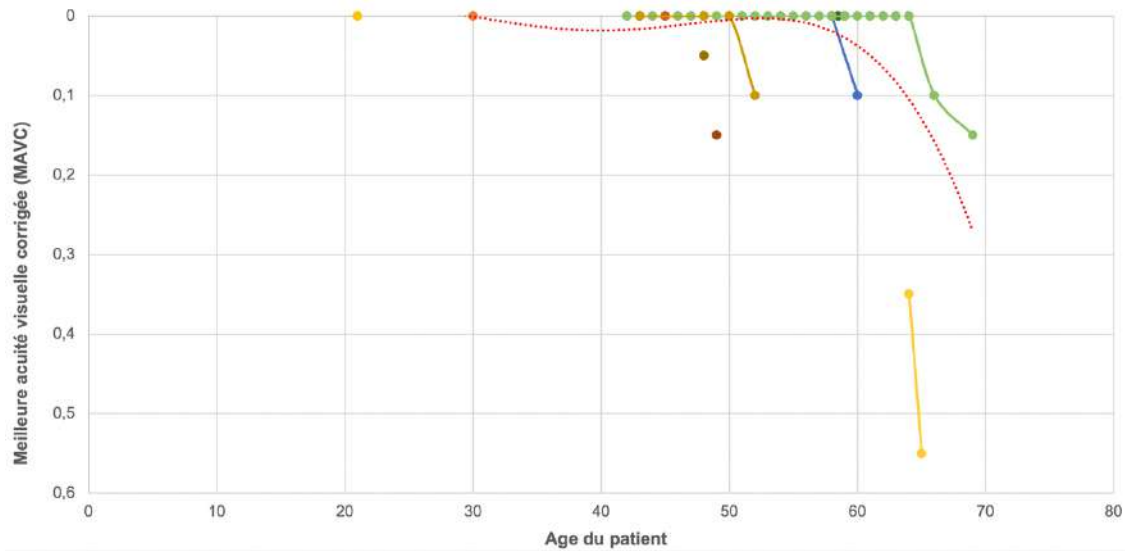


Figure 53: MAVC moyenne en fonction de l'âge chez les sujets atteints de MIDD.

Le patient 71 a été celui qui a eu le plus de consultations de suivi au cours du temps (de 42 ans à 69 ans soit une durée de suivi de 27 ans). La courbe d'évolution de l'acuité visuelle de ce sujet qui était atteint de dystrophie maculaire réticulée montre une acuité visuelle normale jusqu'à un âge approximatif de 65 ans. A partir de cet âge l'acuité visuelle s'est dégradée (cf. Figure 54).

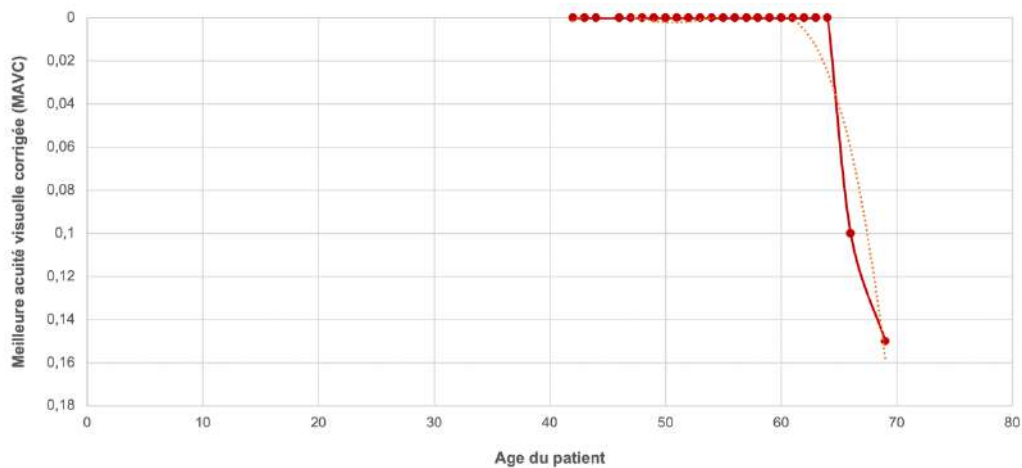


Figure 54: MAVC moyenne en fonction de l'âge du patient 71 ayant eu le plus de consultations de suivi.

3. Patients atteints de KSS et autres syndromes

Pour les sujets atteints de KSS les acuités visuelles mesurées au cours du suivi sont illustrées dans la Figure 55. La courbe de tendance polynomiale semble avoir 2 reliefs différents en fonction de l'âge de début (avant 20 ans et après 20 ans). Nous avons poursuivi par l'analyse de l'évolution dans ces 2 sous-groupes.

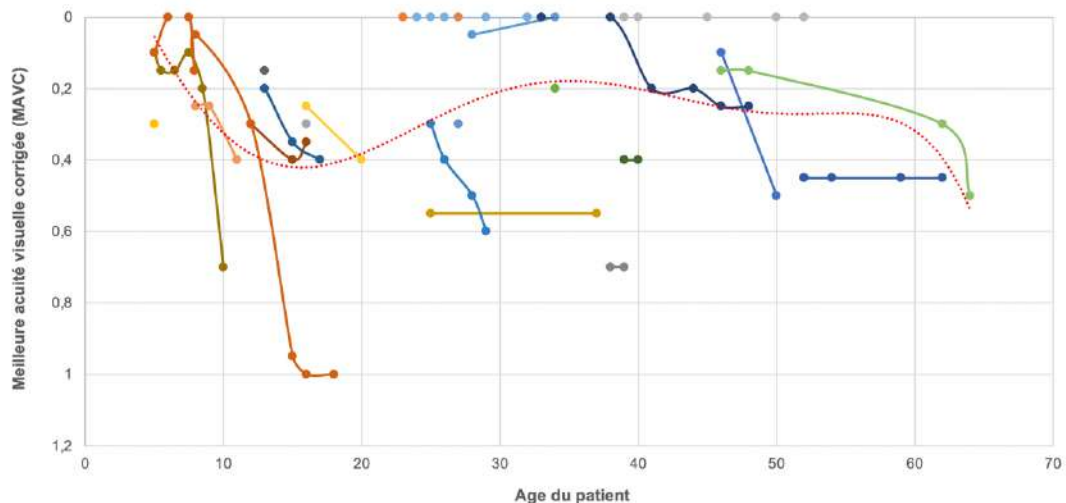


Figure 55: MAVC moyenne en fonction de l'âge chez les sujets atteints de KSS.

Le nuage de points représentant l'évolution des acuités visuelles dans les formes précoces (sujets atteints de KSS avant 20 ans) montre une baisse de l'acuité visuelle mesurée au cours du temps. La courbe de tendance polynomiale a

une pente négative pendant tout le suivi (cf. [Figure 56](#)).

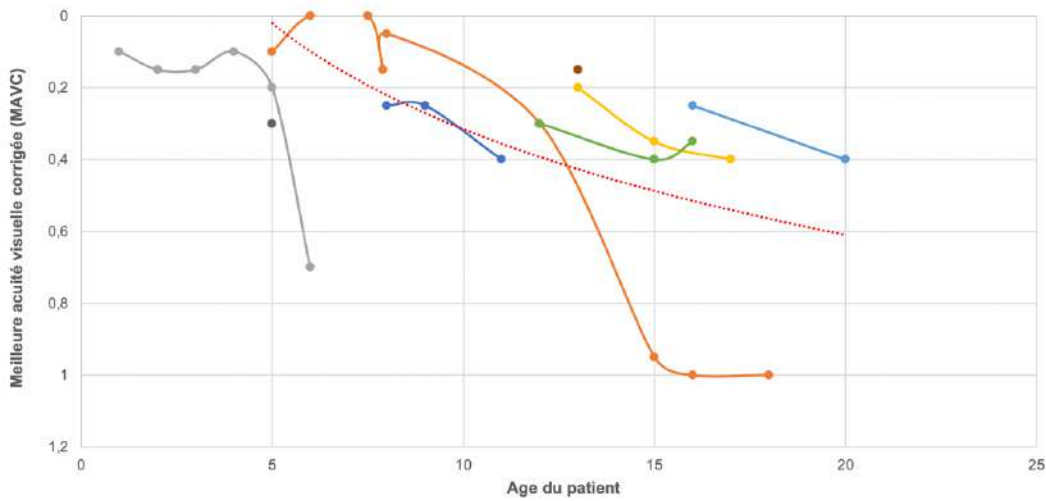


Figure 56: MAVC moyenne en fonction de l'âge chez les sujets de moins de 20 ans atteints de KSS (formes précoces).

Nous avons également représenté le nuage de points des acuités visuelles pour les formes plus tardives de KSS dont l'âge lors des consultations est supérieur à 20 ans (cf. [Figure 57](#)). La courbe de tendance semble indiquer une dégradation de l'acuité visuelle un peu plus tardive.

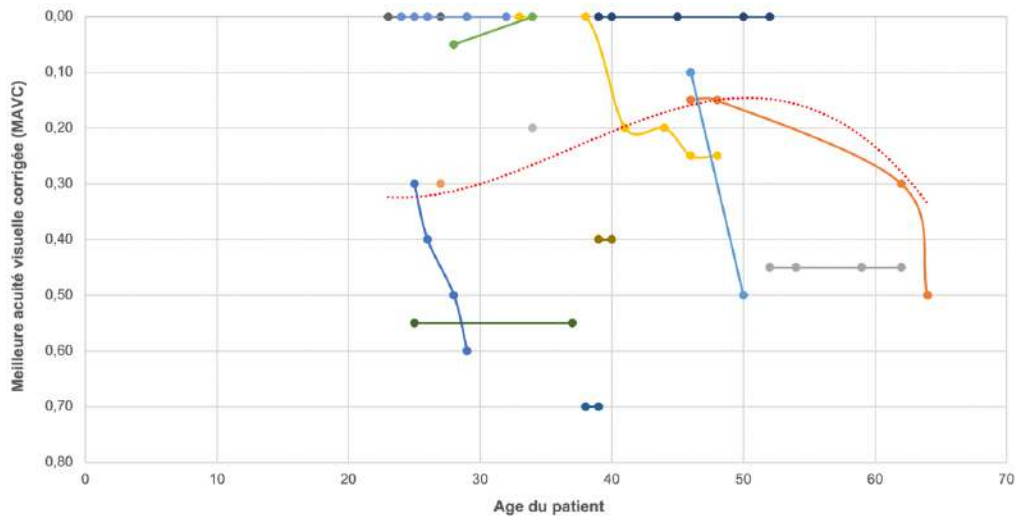


Figure 57: MAVC moyenne en fonction de l'âge chez les sujets de plus de 20 ans atteints de KSS (formes plus tardives).

Il n'y avait pas assez de valeurs pour représenter l'évolution des sujets atteints de NARP, MERFF ou autres syndromes.

Discussion

I. Relation génotype-phénotype

1. Les atteintes rétiniennes

Dans notre série plus d'un tiers des malades n'avaient pas d'atteinte rétinienne (37%), un tiers avaient une rétinopathie pigmentaire et le reste (30%) une dystrophie maculaire (réticulée chez 18% d'entre eux et incipiens pour 12% d'entre eux). Les deux phénotypes rétiniens majeurs dans les maladies mitochondriales sont donc (cf. Figure 58) :

- La **dystrophie maculaire** (incipiens et réticulée) qui évolue en plusieurs stades. L'atteinte initiale est une épithéliopathie avec pigmentation mottelée limitée à la zone maculaire ou à la moyenne périphérie rétinienne (rétine poivre et sel). Ces zones sont visibles en autofluorescence sous la forme de points hypoautofluorescents. Puis on note l'apparition de réticulations pigmentées pouvant être associées à des dépôts jaunâtres. Ces modifications peuvent être visibles en juxta-papillaire sans toutefois rejoindre la papille. L'évolution se fait ensuite vers l'atrophie maculaire d'abord limitée à quelques zones puis plus étendue respectant souvent la fovéa (c'est *l'épargne fovéolaire*). En autofluorescence on retrouve des travées sinueuses irrégulières hyperautofluorescentes en réseau maculaire épargnant la fovéa. Autour de ces réticulations il existe des zones hypoautofluorescentes peu étendues au départ puis plus étendues à bord nets en lien avec l'atrophie maculaire. L'OCT est normal au stade de maculopathie incipiens puis retrouve des altérations entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire (dépôts sous-rétiniens). Il y

aura ensuite une atrophie des couches externes rétiniennes et un amincissement maculaire global. La dystrophie maculaire n'était pas associée à une atteinte de l'ERG global du fait de son atteinte rétinienne limitée même à des stades évolués. La dystrophie maculaire dans cette thèse (maculopathie incipiens et dystrophie réticulée réunies) était significativement associée au syndrome MIDD et MELAS (avec 15 patients atteints (39,5%)). On retrouve qu'elle est globalement associée à un meilleur pronostic visuel. Elle sera toutefois associée à une baisse de vision tardive lorsque l'atrophie atteint la zone fovéolaire (dystrophie évoluée avec atrophie aéroilaire).

- La **rétinopathie pigmentaire atypique**. On retrouve dans cette atteinte des pigmentations sous-rétiniennes tachetées (*rétine poivre et sel*) ou en mottes, entourées de zones dépigmentées. Les vaisseaux sont généralement grêles et on peut retrouver l'aspect d'une papille cireuse. Les pigments périphériques sont peu marqués (et ne sont pas disposés en pseudo-ostéoblastes comme dans la rétinite pigmentaire typique). Plus tardivement, l'atteinte évolue vers une atrophie chorioretinienne extensive associée à un aspect dépigmenté de toute la rétine. L'autofluorescence met en évidence des mottes hypoautofluorescentes jusqu'à de larges zones hypoautofluorescentes en cas d'atrophie chorioretinienne. L'OCT peut être normal à un stade précoce, puis la ligne ellipsoïde disparaît progressivement, d'abord au niveau de la rétine périphérique, puis au niveau de la macula. La dernière zone touchée sera la fovéa. On retrouve une atrophie globale des couches externes aux stades plus avancés. Dans la rétinopathie pigmentaire atypique, la dégénérescence affecte aussi bien les bâtonnets que les cônes. Elle est donc associée à une altération de l'ERG global dans ses composantes scotopique et photopique. A l'opposé

de la dystrophie maculaire, la rétinopathie pigmentaire est associée à une altération précoce et marquée de la fonction visuelle. La rétinopathie pigmentaire atypique était significativement associée au KSS dans notre étude (avec 15 patients atteints (62,2%)). Dans le syndrome NARP, on peut trouver une atteinte à type de rétinopathie pigmentaire atypique mais également à type de rétinite pigmentaire typique à des stades plus évolués, avec notamment un aspect de pseudo-ostéoblastes.

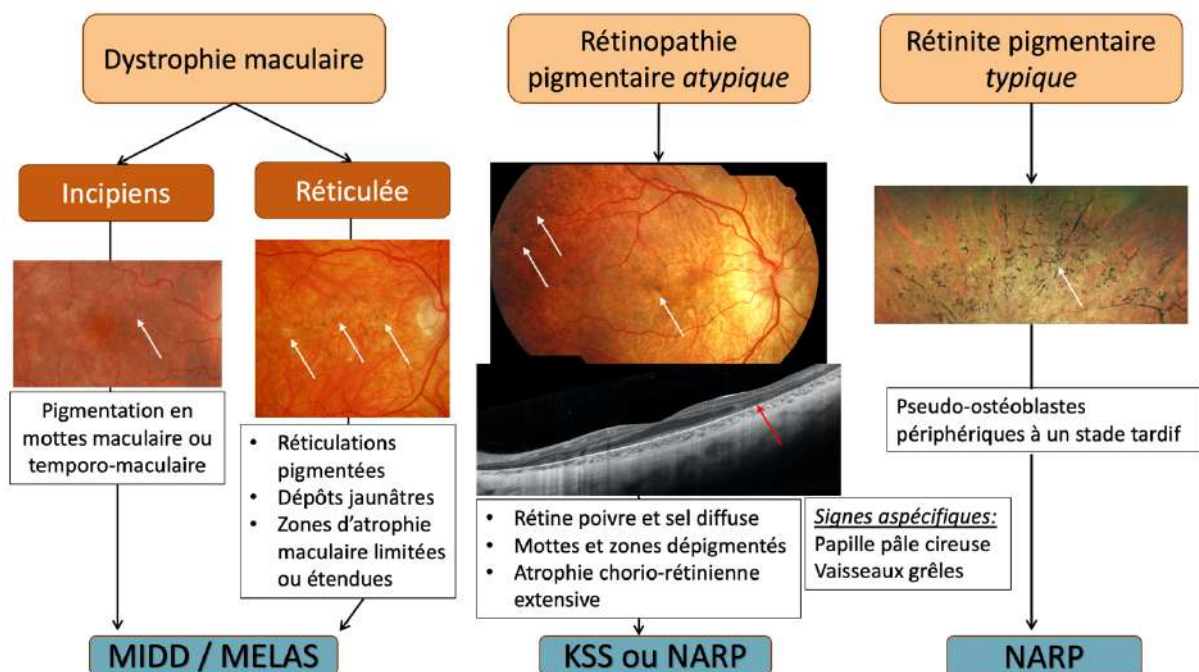


Figure 58: Résumé des atteintes rétinienne dans les maladies mitochondriales. Remerciements au Dr. Sabine Defoort et au Dr. Vasily Smirnov.

Comme illustré dans cette thèse, les clichés en autofluorescence rétinienne permettent en complément du fond d'œil de mieux visualiser les altérations de l'épithélium pigmentaire survenant dans les maladies mitochondriales [55].

La description de dystrophie maculaire que nous avons réalisée rejoint celle de De Laat et al. et vient la compléter en retrouvant la possible progression de l'atteinte rétinienne de dystrophie maculaire incipiens à une dystrophie réticulée, ce qu'ils n'avaient pas été en mesure de confirmer (cf. [Figure 59](#)) [54]. De

Laat et al. avaient étudié 29 patients porteurs du variants m.3243A>G. Ils avaient retrouvé :

- 21% de patients atteints de dystrophie maculaire incipiens (contre 8% des patients porteurs de la même mutation dans notre série),
- 38% de patients atteints de dystrophie réticulée avec/ou sans atrophie limitée (contre 26,3% dans notre série),
- 21% de patients atteints d'atrophie chorio-rétinienne étendue (contre 5,3% dans notre série),
- 7% de patients avec une atrophie sous-fovéolaire (contre 5,3% dans notre série).

Ils n'avaient pas retrouvé de patient asymptomatique (alors que dans notre série 21 patients l'étaient (55,3%)) [54]. Nous n'avons pas retrouvé de formes avec des dépôts vitelliformes comme c'était le cas dans cette même étude [54].

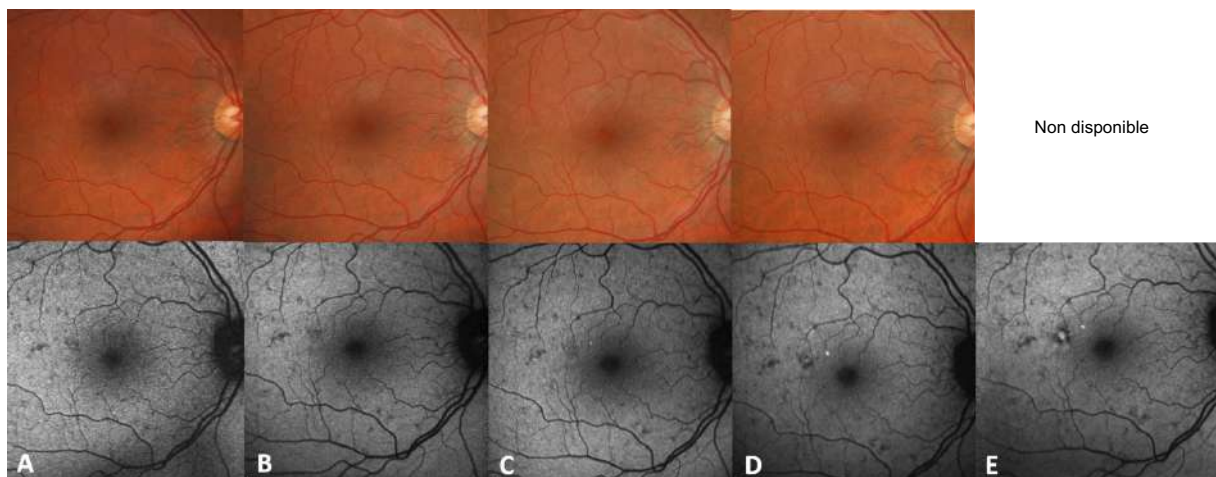


Figure 59 : Évolution d'une dystrophie maculaire incipiens vers une dystrophie maculaire réticulée chez un même patient. Rétino-graphies couleur et images en autofluorescence correspondantes. A : première consultation ; B : 3 ans plus tard ; C : 6 ans plus tard ; D : 8 ans plus tard ; E : 10 ans plus tard, constitution d'un dépôt typique des dystrophies réticulées à type de « dot-halo ».

Birtel et al. avaient étudié 23 patients atteints de maladies mitochondriales avec atteinte rétinienne associée (toutes anomalies génétiques confondues) [55]. Ils ont retrouvé :

- 26% de patients atteints de dystrophie maculaire incipiens (contre 11,8% dans notre étude (toutes atteintes confondues))
- 30% de patients atteints de dystrophie réticulée (contre 18,4% dans notre série)
- 35% de patients atteints de rétinopathie pigmentaire atypique (contre 32,9% dans notre série)
- 9% de patients avec autre phénotype, dont un patient atteint de maculopathie occulte et un patient atteint de rétinopathie associée au gène *RRMB2* avec atrophie fovéolaire et périfovéolaire avec des remaniements atypiques. Nous n'avons pas retrouvé de tels phénotypes dans notre série.

Dans ce travail nous n'avons pas étudié les corrélations entre acuité visuelle, âge et sévérité de l'atteinte rétinienne du fait de la complexité d'évaluation de cette dernière (bien qu'il aurait été intéressant de le faire). Mais l'âge médian de survenue du premier symptôme était statistiquement plus faible chez les patients atteints de rétinopathie pigmentaire atypique (âge médian de 4 ans) et donc potentiellement dans le syndrome KSS que dans la dystrophie maculaire (âge médian de 28 ans) (et donc potentiellement les syndromes MIDD/MELAS).

Les diagnostics différentiels de ces atteintes dépendent du type d'atteinte et de l'âge de survenue. Pour la dystrophie maculaire, on peut évoquer la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la chorioretinite séreuse centrale et les dystrophies héréditaires. Parmi ces atteintes héréditaires, il faut évoquer les dystrophies réticulées associées à la myotonie de Steinert, les « *pattern-dystrophies* » de type réticulé associées au syndrome de Gougerot-Sjögren, les « *pattern-*

dystrophies » associées à des mutations dans le gène *PRPH2*, ou les dystrophies réticulées associées à une anomalie dans le gène *CTNNA1* [67],[68],[69]... Pour la rétinopathie pigmentaire il faut évoquer la rétinite pigmentaire, la rétinopathie post-syphilitique, rubéolique, toxique (au phénothiazine, à la chloroquine) ... [55].

2. Les syndromes cliniques

Concernant la répartition des syndromes cliniques, nous avons une majorité de syndrome MIDD et/ou MELAS (50% réunis) associés quasi-exclusivement avec le variant m.3243A>G de l'ADNmt (retrouvé chez 49% des patients). Il y avait ensuite le syndrome de Kearns-Sayre (KSS) pour 31% des patients qui étaient porteurs soit d'une délétion large de l'ADNmt ou d'une duplication de l'ADNmt (1 patient). Nous avons retrouvé un syndrome MERFF chez 2 patients (2%) et ils étaient porteurs du variant m.8344A>G. Enfin il y avait le syndrome NARP qui concernait 4% des patients et qui était en lien avec un variant dans le gène *ATP6* ou *ATP8*. On note que pourtant 8% des patients étaient porteurs de variants dans les gènes *ATP6* ou *ATP8* alors que seulement la moitié a eu un diagnostic de NARP. Parmi ces autres patients, un patient était atteint d'un syndrome de myopathie mitochondriale, acidose lactique et anémie sidéroblastique (MLASA) en lien avec le variant rare m.8969G>A dans le gène *ATP6* mais dans notre étude n'avait pas d'atteinte rétinienne. Un autre patient était porteur du variant m.8851T>C (homoplasmique) dans le gène *ATP6* et il était atteint d'une dystrophie maculaire (qui n'entre donc pas dans le syndrome NARP). De même, un patient était porteur du variant m.8958C>A et était atteint de dystrophie maculaire également. Un variant dans le gène *ATP6* ou *ATP8* peut donc être associé soit à une rétinopathie pigmentaire soit à une dystrophie maculaire similaire à celles retrouvées dans les syndromes MIDD et MELAS.

3. Profil évolutif de la MAVC

L'étude de la cinétique de l'acuité visuelle a été complexe du fait du faible nombre de consultations de suivi et de l'absence de suivi pour certains patients. La durée moyenne de suivi était de 4,6 ans pour une médiane de 1 an ce qui montre que la majorité des patients ont bénéficié d'une faible durée de suivi. Notre analyse réalisée à l'aide des courbes de tendance montre dans le syndrome MIDD et MELAS une relative stabilité de l'acuité visuelle au cours du temps. Cela peut traduire une évolution plus lente ou des consultations de suivi pas assez espacées dans notre cohorte. Une baisse de la MAVC après un certain âge pouvait être observée chez certains patients. Dans le syndrome de Kearns-Sayre nous avons choisi de séparer l'étude des formes précoces (survenues avant 20 ans) de celles survenues plus tard du fait d'une courbe de tendance nettement différente entre ces deux catégories de patients. Il semble que l'acuité visuelle se dégrade beaucoup plus rapidement en cas de début précoce (<20 ans) par rapport à un début plus tardif. Les scores cliniques de ces patients étaient supérieurs ou égaux à trois ce qui pourrait traduire des formes sévères avec évolution rapide vers l'aggravation. Nous n'avons pas étudié la taille des délétions d'ADNmt car elles ne seraient pas proportionnelles à la gravité clinique [70]. Le profil évolutif de l'acuité visuelle chez les patients atteints de maladies mitochondriales n'a jamais été étudié auparavant dans la littérature.

II. Les données générales et atteintes extra-ophtalmologiques

Nous avons inclus 76 patients atteints de maladies mitochondriales, ce qui est l'un des effectifs les plus importants décrits à ce jour. Dans notre série, il y avait plus de femmes que d'hommes. La moitié des patients présentaient des antécédents familiaux ce qui confirme l'intérêt de les rechercher à l'interrogatoire. On note que la majorité des patients étaient adressés par d'autres spécialistes dans le cadre d'un bilan général pour une forte suspicion diagnostique de maladie mitochondriale ou un diagnostic déjà fait. Le délai diagnostique moyen (entre premier symptôme et diagnostic définitif) était de 10,9 +/- 7,8 ans. Ce délai relativement long peut s'expliquer par le caractère très progressif et insidieux des symptômes au début de la maladie, qui se manifestent par des signes non spécifiques et peu apparents (ce qui justifie l'examen oculaire). On confirme ici le caractère retardé et sous-évalué du diagnostic de ces maladies. La consultation ophtalmologique est donc primordiale pour apporter une aide diagnostique, dès que l'on suspecte une de ces maladies. Celles-ci pouvant engager le pronostic vital, il est donc important de dépister les atteintes les plus graves et de démarrer une prise en charge pluridisciplinaire précoce afin de limiter la morbi-mortalité.

Les premiers symptômes décrits par les patients étaient principalement neuro-musculaires pour 22% d'entre eux (avec en chef de ligne la myopathie) et ophtalmologiques pour 20% d'entre eux (avec en chef de ligne le ptosis touchant lors de leur dernière consultation près de 43% des patients). Un des symptômes initiaux également fréquent était l'atteinte ORL à type de surdité de perception plus ou moins sévère pour 13% des patients.

Il existait dans notre série de nombreux signes cliniques extra ophtalmologiques: neuromusculaires (76%), ORL (58%), endocrinologiques (47%), cardiologiques (34%), digestifs (34%) et rénaux (20%). Il est très important de rechercher ces atteintes pour optimiser la prise en charge.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre un certain niveau d'hétéroplasmie et les atteintes rétiniennes ou même avec la gravité clinique du patient. Cela était déjà le cas dans de nombreuses études dans lesquelles l'hétéroplasmie sanguine et urinaire n'avaient pas été reliées à la gravité clinique du patient [55]. Cependant une étude avait démontré une corrélation entre l'hétéroplasmie musculaire et la sévérité clinique et biologique de la maladie [59]. Plus que l'hétéroplasmie sanguine ou urinaire, c'est l'hétéroplasmie intratissulaire qui semble être liée au phénotype clinique. Dans notre série, le nombre de patients ayant obtenu une confirmation par analyse d'ADNmt musculaire était trop faible pour réaliser une étude de corrélation avec le score clinique. Cela est expliqué par le fait que cette technique invasive n'est que rarement pratiquée dans la clinique courante.

46% des patients de notre série présentaient des atteintes à l'IRM cérébrale. Ces lésions sont le plus souvent aspécifiques. Leur disposition symétrique, l'évolutivité et l'absence de diagnostic différentiel rendent le diagnostic plus évocateur et peuvent constituer un argument diagnostique à part entière [71]. L'acidose lactique est l'anomalie biologique la plus souvent retrouvée dans les maladies mitochondriales, bien qu'elle soit aspécifique. Plus que les lactates, le rapport lactate / pyruvate semble être plus spécifique [72]. Les lactates seraient plus élevés dans les dysfonctions mitochondriales en lien avec mutation de l'ADNmt que l'ADN nucléaire [73]. Dans notre série, nous n'avons retrouvé l'augmentation des

lactates biologiques que chez 14% de nos patients alors que dans la littérature la proportion s'approche plutôt des 50% voire plus [74]. Cela est probablement lié à un défaut de recueil d'informations et aux données manquantes.

III. Limites de l'étude

Les limites de l'étude sont majoritairement liées à son caractère rétrospectif. Il existe de nombreuses données manquantes. Il n'existait pas de protocole diagnostique standardisé, de consultation ou de suivi systématique. L'inclusion des patients s'étalant sur plus de 30 ans, les moyens d'examens paracliniques ne sont pas homogènes. Il est possible qu'une atteinte rétinienne débutante n'ait pas été détectée par les examens les plus anciens. Le recueil des données de spécialité d'organe a été effectué à partir du dossier médical partagé du CHRU mais il est possible que le suivi d'un patient ait été fait ultérieurement dans un autre centre hospitalier sans que les comptes rendus récents n'aient été accessibles. Nous n'avons pas recueilli les données sur les atteintes respiratoires alors que ces atteintes sont invalidantes et graves, ni les données concernant les atteintes dermatologiques ou rhumatologiques. Les données de champ visuel n'ont pas pu être analysées du fait d'une disparité importante entre les différents examens réalisés (parfois de type cinétique ou de type statique), de la difficulté voire de l'impossibilité de réalisation pour certains patients, de l'absence de réalisation systématique et d'une interprétation entravée par les troubles oculomoteurs et le ptosis.

Les patients sont souvent adressés pour un avis diagnostique simple puis sont suivis par la suite dans d'autres centres ou en ville ce qui explique la faible durée de suivi dans notre étude. Il y a trop peu de mesures d'acuité visuelle et trop peu de consultations de suivi pour obtenir des courbes de tendance fiables.

Le score clinique est un score créé dans cette étude afin d'avoir une indication du nombre d'atteinte d'organe, mais ne permet pas de conclure à la sévérité de la maladie avec certitude car aucune étude n'a étudié la relation entre ce score et la morbi-mortalité des patients dans la maladie mitochondriale.

Il existait un biais de sélection du fait de l'inclusion des patients dans des centres de référence. Nous avons peut-être inclus des patients avec des atteintes plus graves et plus évoluées. Il existait également un biais de classement : 3 patients ont été déclarés atteints de KSS alors qu'ils n'avaient en réalité pas d'atteinte rétinienne (indispensable au diagnostic clinique). Ceci était lié à une erreur de codage diagnostique et reflète la complexité du diagnostic et d'autant plus que tous les auteurs ne sont pas équivoques concernant les critères diagnostiques. Un autre biais de classement possible dans notre étude était le diagnostic de MIDD ou de MELAS. Souvent, les patients sont adressés avec un diagnostic de MELAS alors que l'on ne retrouve pas systématiquement d'acidose lactique, ou de pseudo-AVC et/ou d'encéphalopathie dans les antécédents du patient. De plus, certains patients asymptomatiques ont été étiquetés à tort MIDD, uniquement devant la présence du variant d'intérêt dans le génome mitochondrial. Ceci a pu conduire à une mauvaise classification chez certains de nos patients et montre une mauvaise connaissance générale de ces maladies.

Il serait intéressant de pouvoir créer un protocole de prise en charge ophtalmologique des patients atteints de maladies mitochondriales, avec par exemple la réalisation systématique :

- D'un fond d'œil avec rétinographie couleur,
- D'images en autofluorescence maculaire et périphérique,
- D'un OCT maculaire et de rétine périphérique,

- Et un ERG global.

Cet examen ophtalmologique pourrait être effectué de manière semestrielle ou annuelle en cas de progression rapide de l'atteinte, et biennale si l'atteinte semble peu évolutive. Cela permettrait d'étudier de manière plus précise l'évolution de la fonction visuelle dans ces pathologies et de déterminer des facteurs pronostiques. Il serait intéressant de réaliser d'autres études sur la mortalité et leurs causes, ainsi que sur le score clinique utilisé dans cette thèse afin de déterminer s'il est lié à la mortalité.

Conclusion

Les atteintes rétiniennes dans les maladies mitochondriales sont fréquentes et ont des aspects spécifiques qu'il est nécessaire de connaître pour évoquer le diagnostic. Il y a d'une part la dystrophie maculaire limitée, évoluant lentement avec une baisse d'acuité visuelle tardive (forme la plus courante dans les syndromes de MIDD et MELAS), et de l'autre la rétinopathie pigmentaire (dystrophie rétinienne diffuse, atypique le plus souvent), avec un retentissement visuel majeur très tôt dans la vie, notamment dans le syndrome de Kearns-Sayre.

La complexité du diagnostic est liée au caractère inconstant des atteintes cliniques (pénétrance incomplète) et à une sévérité variable. Les variants s'expriment différemment selon l'haplogroupe du patient mais aussi en fonction de l'hétéroplasmie intra-tissulaire. Ce diagnostic précis est d'autant plus important que l'atteinte rétinienne peut être un des premiers symptômes dans l'histoire naturelle de la maladie qui pourra évoluer vers une atteinte générale que l'on peut espérer ralentir avec une prise en charge spécialisée précoce appropriée.

Références Bibliographiques

1. Rötig A, Rio M, Munnich A. Maladies mitochondriales. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. 2010-2011;11.
2. Chinnery PF. Primary Mitochondrial Disorders Overview. In: GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. :16. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>
3. Niyazov DM, Kahler SG, Frye RE. Primary Mitochondrial Disease and Secondary Mitochondrial Dysfunction: Importance of Distinction for Diagnosis and Treatment. *Mol Syndromol*. 2016;7(3):122-37.
4. Land JM, Morgan-Hughes JA, Hargreaves I, Heales SJR. Mitochondrial Disease: A Historical, Biochemical, and London Perspective. *Neurochem Res*. mars 2004;29(3):483-91.
5. DiMauro S. A Brief History of Mitochondrial Pathologies. *IJMS*. 12 nov 2019;20(22):5643.
6. Kearns TP. Retinitis Pigmentosa, External Ophthalmoplegia, and Complete Heart Block: Unusual Syndrome with Histologic Study in One of Two Cases. *AMA Arch Ophthalmol*. 1 août 1958;60(2):280.
7. Kearns TP. External Ophthalmoplegia, Pigmentary Degeneration of the Retina, and Cardiomyopathy: A Newly Recognized Syndrome. *Tr Am Ophth Soc*. 1965;63:67.
8. Hanna MG, Nelson IP, Morgan-Hughes JA, Wood NW. MELAS: a new disease associated mitochondrial DNA mutation and evidence for further genetic heterogeneity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 oct 1998;65(4):512-7.
9. Shapira Y, Cederbaum SD, Cancilla PA, Nielsen D, Lippe BM. Familial poliodystrophy, mitochondrial myopathy, and lactate acidemia. *Neurology*. juill 1975;25(7):614-21.

10. DiMauro S. A history of mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2011;16.
11. Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, Gomez N, Blakely EL, Alston CL, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol.* mai 2015;77(5):753-9.
12. Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain.* 1 août 2003;126(8):1905-12.
13. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 22 déc 2016;2(1):16080.
14. Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of mitochondrial disorders—past, present and future. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* déc 2004;1659(2-3):115-20.
15. Massin P, Virally-Monod M, Vialettes B, Paques M, Gin H, Porokhov B, et al. Prevalence of macular pattern dystrophy in maternally inherited diabetes and deafness. *Ophthalmology.* sept 1999;106(9):1821-7.
16. Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* déc 2010;11(12):872-84.
17. Guillet-Pichon V. Mitochondries: Généralités [Internet]. Séminaire . 2014 déc. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/files/files/enseignement/cours-seminaires/grandouest/GUILLET-PICHON-MITOCHONDRIE.pdf>
18. Rachidi W. Les mitochondries : Description structurale et fonctionnelle [Internet]. Université Joseph Fourier de Grenoble; 2010 ;59. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/media/disquemiroir/2015-06-09/UNF3Smiroir/paces2011/rachidi_walid/rachidi_walid_p02/rachidi_walid_p02.pdf
19. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: In Sickness and in

Health. Cell. mars 2012;148(6):1145-59.

20. Loyer C. Syndrome de MELAS : étude descriptive et rétrospective d'une cohorte de 55 patients hospitalisés dans un service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme [Internet]. Université Lille 2 Droit et Santé; 2016. Disponible sur: <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-6569>
21. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genet. 1 mai 2005;6(5):389-402.
22. Jones SW, Ball AL, Chadwick AE, Alfirevic A. The Role of Mitochondrial DNA Variation in Drug Response: A Systematic Review. Front Genet. 17 août 2021;12:698825.
23. Stewart JB, Chinnery PF. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease. Nat Rev Genet. sept 2015;16(9):530-42.
24. Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. Proc Natl Acad Sci U S A. nov 1980;77(11):6715-9.
25. Poulton J, Chiaratti MR, Meirelles FV, Kennedy S, Wells D, Holt IJ. Transmission of Mitochondrial DNA Diseases and Ways to Prevent Them. Suomalainen A. PLoS Genet. 12 août 2010;6(8):e1001066.
26. Smirnov V. Particularités de la présentation clinique et de l'évolution de la neuropathie optique héréditaire de Leber chez l'enfant : étude de 18 cas [Internet]. Université Lille 2 Droit et Santé; 2016. Disponible sur: <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-6155>
27. Gonçalves VF. Mitochondrial Genetics. Adv Exp Med Biol. 2019;1158:247-55.
28. Pfanner N, Warscheid B, Wiedemann N. Mitochondrial proteins: from biogenesis to functional networks. Nat Rev Mol Cell Biol. mai 2019;20(5):267-84.

29. Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, Scorrano L. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol.* avr 2020;21(4):204-24.
30. Taechameekietichai T, Nunoo RA. The Retina - Ocular Physiology- Neurology [Internet]. TeachMePhysiology. 2022. Disponible sur: <https://teachmephysiology.com/nervous-system/ocular-physiology/retina/>
31. Behar-Cohen F, Kowalczyk L, Keller N, Savoldelli M, Azan F, Jeanny JC. Anatomie de la rétine. *EMC - Ophtalmol.* janv 2009;6(1):1-14.
32. Ferrara M, Lugano G, Sandinha MT, Kearns VR, Geraghty B, Steel DHW. Biomechanical properties of retina and choroid: a comprehensive review of techniques and translational relevance. *Eye.* juill 2021;35(7):1818-32.
33. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, éditeurs. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11533/>
34. Salesse C. Physiologie du signal visuel rétinien : de la phototransduction jusqu'au cycle visuel. *J Fr Ophtalmol.* mars 2017;40(3):239-50.
35. Beaunoir MP. Champ visuel de goldmann et appréciation de la vision fonctionnelle. *Rev Francoph d'Orthoptie.* janv 2018;11(1):44-57.
36. Nghiêm-Buffet S, Pérol J, Michée S, Cohen SY, Fajnkuchen F, Delahaye-Mazza C, et al. Rétinophotographies, clichés en autofluorescence et angiographies : technique et interprétation. *EMC - Ophtalmol.* janv 2011;8(4):1-16.
37. Bellmann C, Sahel JA. Autofluorescence du fond d'œil dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophtalmol.* mai 2007;30:62-4.
38. Strehlo M, Matonti F. Techniques et principes des tomographies en cohérence optique. [//www.em-premium.com/data/traites/op/21-64331/](http://www.em-premium.com/data/traites/op/21-64331/) [Internet]. 27 sept 2018; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1247437>

39. McCannel CA, Atebara NH, Jae Kim S, Leonard BC. Rétine et Vitré [Internet]. Société Française d'Ophtalmologie; 2018. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399100002.html>
40. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol.* févr 2015;130(1):1-12.
41. Chenu C, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Déficits visuels: dépistage et prise en charge chez le jeune enfant [Internet]. Paris: Editions Inserm; 2002. Disponible sur: http://ist.inserm.fr/basisrapports/deficit_visuel.html
42. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet Neurol.* août 2010;9(8):829-40.
43. Auré K, Jardel C, Lombès A. Les maladies mitochondriales : mécanismes moléculaires, principaux cadres cliniques et approches diagnostiques. *Ann Pathol.* sept 2005;25(4):270-81.
44. Jardel C, Rucheton B. Diagnostic des maladies mitochondriales. *Rev Francoph des Lab.* avr 2018;2018(501):36-48.
45. Filière de Santé Maladies Rares FILNEMUS. Maladies mitochondriales apparentées au MELAS [Internet]. France: Centres de Référence pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte - CALISSON et CARAMMEL; 2021 sept p. 98. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/pnds_melas_texte_septembre_2021.pdf
46. Guillausseau PJ. Maternally Inherited Diabetes and Deafness: A Multicenter Study. *Ann Intern Med.* 1 mai 2001;134(9_Part_1):721.
47. Shemesh A, Margolin E. Kearns Sayre Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482341/>

48. Nelson I, Degoul F, Marsac C, Ponsot G, Lestienne P. Des délétions de l'ADN mitochondrial dans le syndrome de Kearns-Sayre et autres myopathies avec ophtalmoplégie externe progressive. *M/S*. sept 1989;5(7):472-9.
49. Lombès A. Orphanet: Syndrome de Kearns Sayre [Internet]. Orphanet. 2017. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=480
50. Mordel P, Schaeffer S, Dupas Q, Laville MA, Gérard M, Chapon F, et al. A 2 bp deletion in the mitochondrial ATP 6 gene responsible for the NARP (neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa) syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. déc 2017;494(1-2):133-7.
51. Dautant A, Meier T, Hahn A, Tribouillard-Tanvier D, di Rago JP, Kucharczyk R. ATP Synthase Diseases of Mitochondrial Genetic Origin. *Front Physiol*. 4 avr 2018;9:329.
52. Hameed S, Tadi P. Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555923/>
53. McKechnie NM, King M, Lee WR. Retinal pathology in the Kearns-Sayre syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1 janv 1985;69(1):63-75.
54. de Laat P, Smeitink JAM, Janssen MCH, Keunen JEE, Boon CJF. Mitochondrial retinal dystrophy associated with the m.3243A>G mutation. *Ophthalmology*. déc 2013;120(12):2684-96.
55. Birtel J, von Landenberg C, Gliem M, Gliem C, Reimann J, Kunz WS, et al. Mitochondrial Retinopathy. *Ophthalmol Retina*. janv 2022;6(1):65-79.
56. Lombès A, Auré K, Jardel C. Physiopathologie des maladies mitochondriales. *Biol Aujourd'hui*. 2015;209(2):125-32.
57. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology*. 12 nov 2002;59(9):1406-11.

58. Pestronk A. Mitochondrial Disease Pathology [Internet]. Neuromuscular Disease Center. 2018. Disponible sur: <https://neuromuscular.wustl.edu/pathol/mitochondrial.htm>
59. Jeppesen TD, Schwartz M, Frederiksen AL, Wibrand F, Olsen DB, Vissing J. Muscle Phenotype and Mutation Load in 51 Persons With the 3243ACG Mitochondrial DNA Mutation. *Arch Neurol.* 2006;63:6.
60. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Kulikova R, Oskoui M, Sproule DM, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243ACG genotype. *Neurology.* 2011;8.
61. Bottani E, Lamperti C, Prigione A, Tiranti V, Persico N, Brunetti D. Therapeutic Approaches to Treat Mitochondrial Diseases: “One-Size-Fits-All” and “Precision Medicine” Strategies. *Pharmaceutics.* 11 nov 2020;12(11):1083.
62. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, et al. MELAS and l-arginine therapy. *Mitochondrion.* févr 2007;7(1-2):133-9.
63. Al Khatib I, Shutt TE. Advances Towards Therapeutic Approaches for mtDNA Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1158:217-46.
64. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The Neuro-ophthalmology of Mitochondrial Disease. *Surv Ophthalmol.* juill 2010;55(4):299-334.
65. Chaussenot A, Paquis-Flucklinger V. Stratégie diagnostique des maladies mitochondriales. *La Lettre Du Neurologue.* févr 2012;XVI(2):45-50.
66. Goudenège D, Bris C, Hoffmann V, Desquiret-Dumas V, Jardel C, Rucheton B, et al. eKLIPse: a sensitive tool for the detection and quantification of mitochondrial DNA deletions from next-generation sequencing data. *Genet Med.* juin 2019;21(6):1407-16.
67. Ouederni M, Halouani S, Sassi H, Maamouri R, Cheour M. [Pattern macular dystrophy associated with Steinert myotonic dystrophy: A case report]. *J Fr Ophtalmol.* déc 2021;44(10):e579-81.
68. Tsang SH, Sharma T. Pattern Dystrophy. In: Tsang SH,

Sharma T, éditeurs. Atlas of Inherited Retinal Diseases [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 91-6. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1085). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-95046-4_17

69. Tanner A, Chan HW, Pulido JS, Arno G, Ba-Abbad R, Jurkute N, et al. Clinical and Genetic Findings in CTNNA1-Associated Macular Pattern Dystrophy. *Ophthalmology*. juin 2021;128(6):952-5.
70. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon EA, et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology*. sept 1988;38(9):1339-46.
71. Saneto RP, Friedman SD, Shaw DWW. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion*. déc 2008;8(5-6):396-413.
72. Koenig MK. Presentation and Diagnosis of Mitochondrial Disorders in Children. *Pediatr Neurol*. mai 2008;38(5):305-13.
73. Munnich A, Rötig A, Chretien D, Cormier V, Bourgeron T, Bonnefont J -P., et al. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J of Inher Metab Disea*. juill 1996;19(4):521-7.
74. Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA, Morris AAM, Turnbull DM, Bindoff LA. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. A study of 51 patients. *Brain*. 1995;118(2):339-57.

Anomalies génétiques mitochondriales les plus fréquentes	Formes cliniques	Signes caractéristiques
m. 3243A>G	Forme asymptomatique	Aucun
	MIDD	Diabète, Surdité d'hérédité maternelle +/- Dystrophie maculaire
	Forme oligosymptomatique	Atteintes neuromusculaire, cardiaque, ophtalmologique, gastrointestinale, rénale +/- Dystrophie maculaire
	MELAS	Encéphalopathie, acidose lactique, pseudo-AVC +/- autres atteintes possibles +/- Dystrophie maculaire
Délétion large ADNmt	CPEO	Ophtalmoplégie externe progressive + ptosis +/- autre atteinte (pas d'atteinte rétinienne)
	KSS	Ophtalmoplégie externe progressive < 20ans + ptosis + rétinopathie pigmentaire +/- autre atteinte (cardiaque, cérébrale,..)
m.8993T>G	NARP	Neuropathie + Ataxie + Rétinopathie pigmentaire +/- autres atteinte
m.8344A>G	MERFF	épilepsie myoclonique progressive +/- ataxie cérébelleuse +/- myopathie +/- lipomatose +/- surdité +/- rétinopathie +/- autres

AUTEUR : Nom : LOISEAU

Prénom : Vincent

Date de soutenance : 28/09/2022

Titre de la thèse : Atteintes rétiniennes dans les maladies mitochondriales

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Ophthalmologie - Génétique*

DES + spécialité : *Ophthalmologie + FST orbito-lacrymo-palpébrale*

Mots-clés : mitochondrial diseases, mitochondria, macular dystrophy, mitochondrial pigmentary retinopathy, retina

Résumé

Contexte : Les maladies mitochondriales sont des maladies rares, graves liées à un défaut de production d'énergie. Les atteintes rétiniennes dans ces maladies sont fréquentes mais il existe très peu d'études portant sur celles-ci du fait de leur rareté et de leur caractère souvent asymptomatique.

Objectif : L'objectif de notre étude était de réaliser une analyse descriptive clinique et paraclinique des atteintes rétiniennes qui peuvent être présentes dans les maladies mitochondriales. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la progression de l'acuité visuelle des patients atteints et d'étudier le lien entre l'hétéroplasmie mitochondriale et la présence d'atteintes cliniques extra-ophtalmologiques.

Méthode : Nous avons recueilli rétrospectivement les données de 76 patients avec diagnostic confirmé d'une maladie mitochondriale, suivis dans des centres de compétences maladies rares ophtalmologiques à Lille et à Nantes. Les données générales sur la maladie, les caractéristiques cliniques concernant l'acuité visuelle, l'aspect du fond d'œil, l'autofluorescence, la tomographie en cohérence optique, les données de l'électrorétinogramme et les atteintes extra-ophtalmologiques ont été étudiées.

Résultats : Dans notre population d'étude 28 patients (37%) étaient atteints de MELAS, 24 (31%) de KSS, 10 (13%) de MIDD, 3 (4%) de NARP, 2 (3%) de MERFF, et 9 patients n'avaient pas d'atteinte classable sur le plan clinique. 28 patients (37%) n'avaient aucune atteinte rétinienne, 25 (33%) avaient une rétinopathie pigmentaire atypique, 14 (18%) une dystrophie maculaire réticulée et 9 (12%) une dystrophie maculaire incipiens. Les patients avec KSS avaient significativement plus d'atteintes à type de rétinopathie pigmentaire atypique que les patients avec MIDD et MELAS. Dans ces derniers syndromes, c'est la dystrophie maculaire (incipiens et réticulée) qui était majoritaire.

Conclusion : Dans les maladies mitochondriales, il existe deux principaux phénotypes d'atteinte rétinienne : la dystrophie maculaire dans les syndromes de MIDD et MELAS, et la rétinopathie pigmentaire atypique (dystrophie rétinienne diffuse) dans le KSS. Elles ont chacune des aspects spécifiques à connaître pour en faire le diagnostic à un stade précoce, et ce d'autant plus que l'atteinte ophtalmologique peut parfois précéder l'atteinte générale.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs : Professeur Pierre LABALETTE

Professeur Claire-Marie DHAENENS

Docteur Claire DOUILLARD

Directeur de thèse : Docteur Vasily SMIRNOV