Premières observations de ganglionopathies associées au syndrome MERRF : à propos de 6 cas

Maud Michaud

▶ **To cite this version:**

Maud Michaud. Premières observations de ganglionopathies associées au syndrome MERRF : à propos de 6 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01731932

HAL Id: hal-01731932
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731932

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Maud MICHAUD

Le mercredi 17 juin 2015

PREMIERES OBSERVATIONS DE GANGLIONOPATHIES ASSOCIEES AU SYNDROME MERRF : A PROPOS DE 6 CAS

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE	Président
M. le Professeur Bruno EYMARD	Juge
Mme le Professeur Louise TYVAERT	Juge
M. le Docteur Pascal LAFORET	Directeur de thèse
Mme le Docteur Sarah LEONARD-LOUIS	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médecine)***
Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Thierry FOLLIGUET

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)
Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences)*
3ème sous-section : ***(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)***
Docteure Sandrine HENARD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)***
Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteure Lina BOLOTINE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire)*

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteure Laure JOLY

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteure Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président,

Monsieur le Professeur Marc Debouverie,

Professeur de neurologie,

Vous nous avez fait l'honneur de nous guider tout au long de nos différents travaux. Nous vous remercions pour votre écoute, votre sens de la pédagogie et votre enseignement. Nous espérons que ce travail répondra à vos attentes. Soyez assuré de nos respectueuses considérations et de notre fidèle dévouement.

A notre maître et Juge,

Monsieur le Professeur Bruno Eymard,

Professeur de neurologie,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous remercions de nous avoir accueillies au sein de votre équipe à l'Institut de myologie de la Pitié-Salpêtrière et pour tout ce que vous nous avez appris. Nous espérons être à la hauteur en répercutant ce savoir lors de notre pratique future. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre plus profond respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Louise Tyvaert,

Professeur de neurologie,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous remercions pour votre enseignement, votre écoute bienveillante, votre dynamisme. Nous espérons pouvoir bénéficier de votre expérience longtemps. Soyez assurée de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A notre Maître et Directeur,

Monsieur le Docteur Pascal Laforêt,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger et juger ce travail. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée pour mener à bien ce projet. Nous vous remercions pour votre enseignement lors de notre passage au sein de l'Institut de Myologie ainsi que de votre écoute, vos conseils et votre aide bienveillante tout au long de ce travail. Vous trouverez ici, l'expression de notre gratitude et de notre respectueuse considération.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Sarah Léonard-Louis,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez accordée dès nos débuts d'interne. Nous avons bénéficié grandement de votre enseignement attentif, de votre guidance et de votre expérience. Nous vous remercions également pour l'amitié que vous avez bien voulu nous porter. Votre courage est un exemple pour nous. Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.

A toutes les personnes qui ont permis l'accomplissement de mon internat :

Aux Docteurs … A Sophie Pittion Vouyovitch, docteur en médecine mais également en gentillesse, compassion et force de caractère. Tu es un vrai modèle pour moi et je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ces quatre années où j'ai eu le plaisir d'apprendre à te connaitre.

A Aurélie Siri, Solène Frismand, Gioia Mione, Lisa Humbertjean, Simon Gaud, Guillaume Mathey, Nicolas Carpentier, assistants de choc mais également, Marie Blonski, Luc Taillandier, Patrick Beauchesne (les biopsies musculaires avec toi, un moment culte), Xavier Ducrocq, Jean-Christophe Lacour, Sébastien Richard, Ana Maria Enea, Hervé Vespignani, Louis Maillard, Jean-Pierre Vignal, Jean-Luc Schaff, Jacques Jonas, Irina Klemina Malikova, Philippe Lonchamp, Razvan Nicolaie Gospodaru, Mirela Muresan, Mathilde Sauvé. Je pourrai écrire un chapitre entier pour chacun d'entre vous sur tout ce que vous m'avez apporté et je crois que vous savez ma reconnaissance.

Aux neurologues du service de Metz Mercy pour leur accueil chaleureux et leur enseignement.

Merci aux neurologues libéraux avec qui j'ai eu de nombreuses occasions d'échanger pendant mon internat.

Mes remerciements aux neurologues du service de pathologies neuromusculaires de l'Institut de Myologie notamment au Dr Anthony Béhin et Tanya Stojkovic, pour la transmission de leur savoir tant myologique qu'extra médical. Pour avoir décontextualisé la pesanteur du quotidien !

Aux neuroradiologues qui m'accueillent pour mon dernier semestre.

A tous les médecins du centre de rééducation de Lay Saint Christophe où j'ai passé six mois enrichissants. A M. Beis, Alice, Hélène, Nadine, Nathalie, Matthieu et Loïc qui, chose promise chose due, a le droit à 2 lignes de plus pour dire à quel point c'est un bon médecin, un excellent chef et un homme tolérant, particulièrement face à ma respectueuse insolence (j'espère que ton éloge te va mais je peux en rajouter☺). A Chantal MK, la meilleure des souris et un cœur en or.

Aux Co-internes présents ou passés … Lisa (Anastasie), Nicolas, Chifa, Lavinia, Fabien, Basile, Camille, Jean-François, Celso, Rémi, Laurent, Walid, Clotilde (Greenpeace), Mathieu, Guillaume, Noémie, Anne Laure, Jennifer, Claire, Mathilde, Nicolas, Thomas, Nolwenn, Sarah, Alexandre, David, Langouste, Hélène, Racha, Clémence, Raphaëlle… Merci pour votre soutien, les « apéros neuro », les RDV relai H du matin, les bonnes histoires échangées et pour toutes ces expériences que nous avons partagées.

Aux équipes paramédicales… de Nancy, Metz, Paris, LSC... A Béa, Christine pour leur aide à l'EMG. A Marie, Isa, Véro… travailler en rigolant c'est possible.

A Nicolas, l'homme parfait, en tout cas, parfait pour moi. Tu m'as accompagné depuis le concours de la première année jusqu'à ce jour avec une patience et un amour qui font que tout ce que j'ai réussi, c'est à toi que je le dois en grande partie. Une aventure de plus de dix ans…qui ne fait que commencer.

A mes parents, Mireille et Francis, pour m'avoir toujours soutenue. Votre culture et votre sens du débat m'ont donné envie d'apprendre, encore et toujours, de lire et de m'instruire. Merci d'avoir répondu à tous mes « C'est quoi ça ? » incessants !

A mon petit frère, Thibault, qui ne m'a pas du tout soutenu, me demandant quelle idée j'avais eu de faire « ses études de dingue ?!?» mais que j'aime plus que tout au monde. Reste toujours aussi gentil et plein d'esprit.

A mes oncles et tantes, cousins, cousines qui forment une famille formidable et tout particulièrement à ma tante Françoise sans qui je n'aurai pas pu passer 6 mois à me former à la Salpêtrière dans les meilleurs conditions qui soient (notamment rendre jaloux tout l'hôpital avec tes bons petits plats).

A tous les membres de ma belle-famille qui m'ont accueillie les bras ouverts et que je remercie de leur intérêt constant.

A Nathalie, ma meilleure amie, depuis 21 ans ! On a tout vécu ensemble, les bonheurs, les coups durs, les succès. Je crois que c'est raté pour ouvrir notre agence de détective mais les petites filles de 8 ans qu'on était nous pardonneront : médecin et avocat, ce n'est pas si mal.

A Perrine, pour toujours, mais alors vraiment toujours, avoir rigolé à mes blagues, même les plus mauvaises. J'espère qu'on vivra encore plein de belles aventures (mais plus jamais on n'ira en colo en Corse, ça c'est hors de question !)

A Mélanie, pour ton soutien et pour me voir bien meilleure que je suis en réalité. Ça m'a souvent poussé à être plus forte.

A Jennifer, ma langouste. Tous ces tea-time, ces farces, ces conseils vestimentaires avisés, quel semestre ! Je me suis mis au sport avec toi (en tout cas, j'essaye) ! Ça devrait déjà dire toute l'influence que tu as sur moi ;)

A Hélène et Rachou, les plus belles et romantiques des princesses, à Clémence la plus folle et attachante des mamans, à Guillaume le plus éclectique et drôle des « lama-gommettes ». Vous êtes mes amis et je vous aime « just the way you are ».

A Ben, Thomas, Jonathan, mes frères de cœur ! A Jérémie, Marie Luce, Charlotte, Julie, Anne, Mélanie, Ramin, Clara, Félix, Adeline, Héloïse, Hélène B, Elsa, Marie … Tant de souvenirs, de soirées, de week-end dans les Vosges, de vacances ! Merci pour votre amitié.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

SERMENT 15
TABLE DES MATIERES 16
AVANT PROPOS 17
1. MYOPATHIES MITOCHONDRIALES 17
a. LA MITOCHONDRIE 17
b. LA CHAINE RESPIRATOIRE 18
c. ADN MITOCHONDRIAL 19
d. ADN NUCLEAIRE ET MITOCHONDRIE 20
e. MALADIES MITOCHONDRIALES PAR MUTATIONS DE L'ADN MITOCHONDRIAL 21
f. MALADIES MITOCHONDRIALES PAR MUTATIONS DE L'ADN NUCLEAIRE 22
2. LE SYNDROME MERRF 24
a. DEFINITION ET HISTORIQUE 24
b. EPIDEMIOLOGIE 24
c. CLINIQUE 25
d. OUTILS DIAGNOSTIQUES PARACLINIQUES 26
e. PRISE EN CHARGE 30
3. LES GANGLIONOPATHIES 32
a. DEFINITION 32
b. ETIOLOGIES 34
ARTICLE EN FRANÇAIS 35
ARTICLE EN ANGLAIS 47
REFERENCES 58

AVANT PROPOS

1. MYOPATHIES MITOCHONDRIALES

Les myopathies mitochondriales représentent l'ensemble des maladies en rapport avec les mutations de l'ADN mitochondrial ou du génome nucléaire affectant le fonctionnement de la chaîne respiratoire.

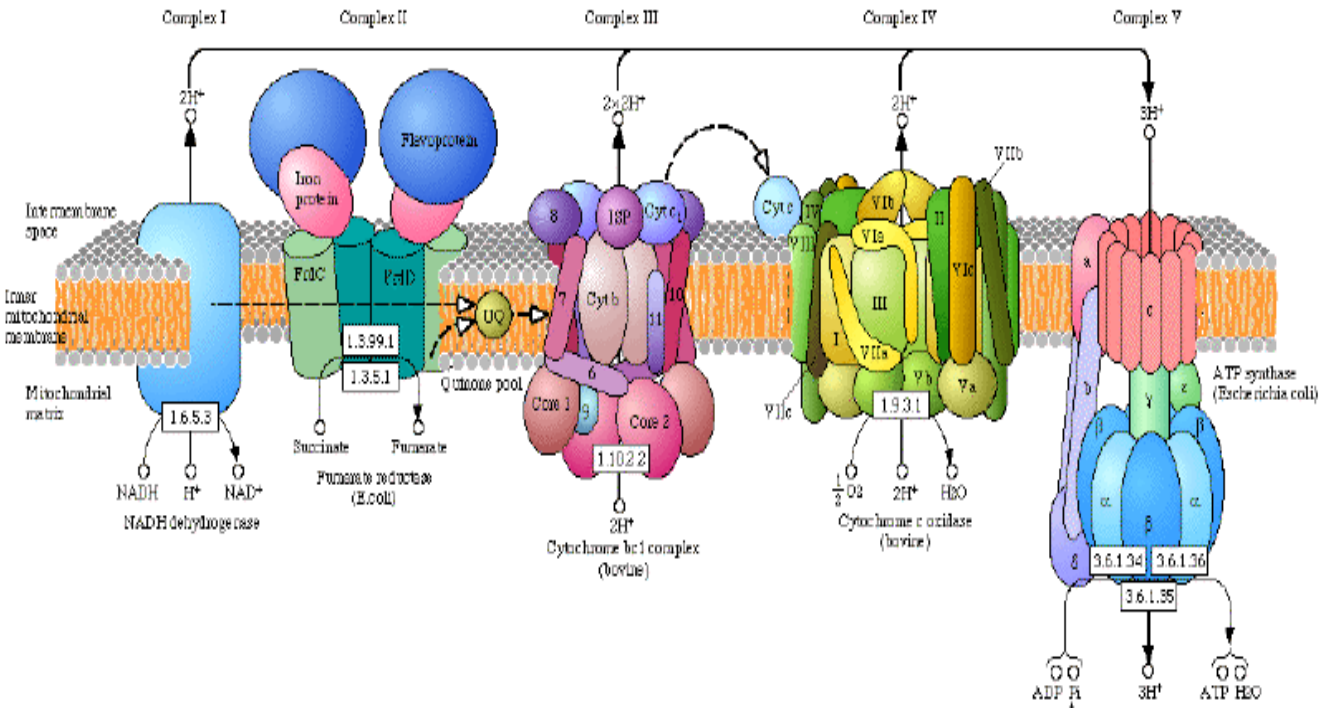
a. LA MITOCHONDRIE

La mitochondrie est un organite résultant il y a des milliards d'années de l'endosymbiose d'une alpha protéobactérie aérobie par une cellule primitive anaérobie. Elle est présente en quantité variable dans toutes les cellules sauf le globule rouge et possède son propre matériel génétique, entièrement destiné au fonctionnement de la chaîne respiratoire, productrice d'énergie. Elle a une double membrane, un espace intermembranaire, une matrice granuleuse (mitoribosomes) (1,2).

b. LA CHAINE RESPIRATOIRE

C'est l'hydrolyse de l'Adénosine TriPhosphate (ATP) qui fournit son énergie à la cellule. L'ATP est produite par phosphorylation oxydative dans la mitochondrie au niveau de la chaine respiratoire qui est un ensemble de cinq complexes enchâssés dans la membrane interne de la mitochondrie :

- Complexe I : NADH (NADH coenzyme Q réductase), molécule à haut potentiel de transfert d'électrons.
- Complexe II : FADH2 (Succinate coenzyme Q réductase), molécule à haut potentiel de transfert d'électrons.
- Complexe III : ubiquinol cytochrome C réductase
- Complexe IV : cytochrome C oxydase, COX
- Complexe V : producteur d'ATP grâce à l'apport d'H+ (phénomènes de réduction/oxydation) (3)

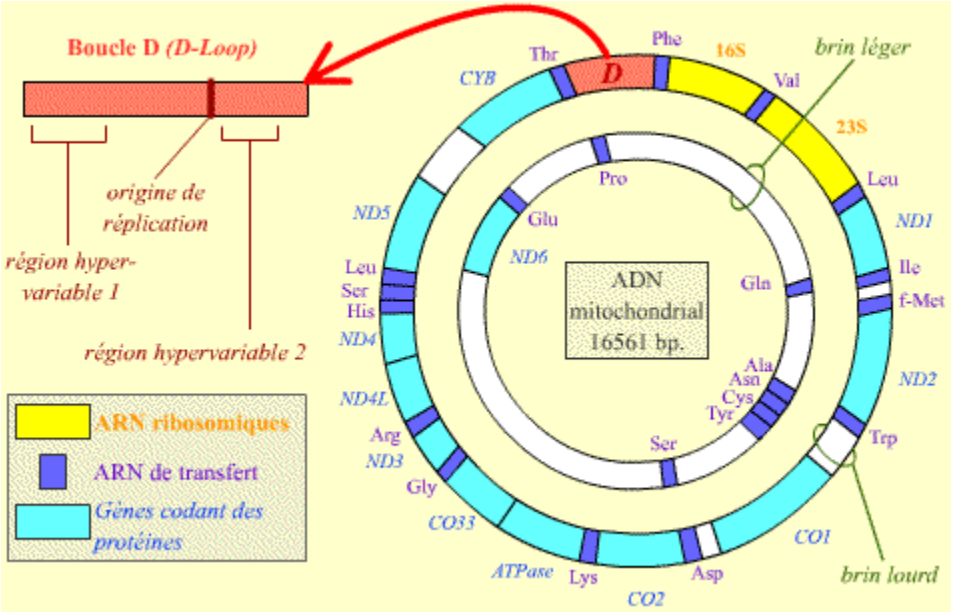


Les composants de cette chaîne respiratoire ont une double origine génétique, à la fois provenant de la transcription de l'ADN mitochondrial mais également en grande partie du génome nucléaire.

c. ADN MITOCHONDRIAL

L'ADN mitochondrial (ADNmt) est un ADN circulaire double brin de 16 569 paires de base sans introns (95% codant). Situé dans la matrice de la mitochondrie, il a son propre code génétique. Il assure la transmission d'une information essentielle pour la constitution de la chaîne respiratoire :

- 13 gènes de sous unités protéiques des complexes de la chaîne respiratoire (7 dans le complexe I, 1 dans le III, 3 dans le IV, 2 dans le V mais aucune dans le II)
- 22 gènes d'ARN de transfert spécifiques
- 2 gènes d'ARN ribosomiques spécifiques. (4)



(C. Jardel)

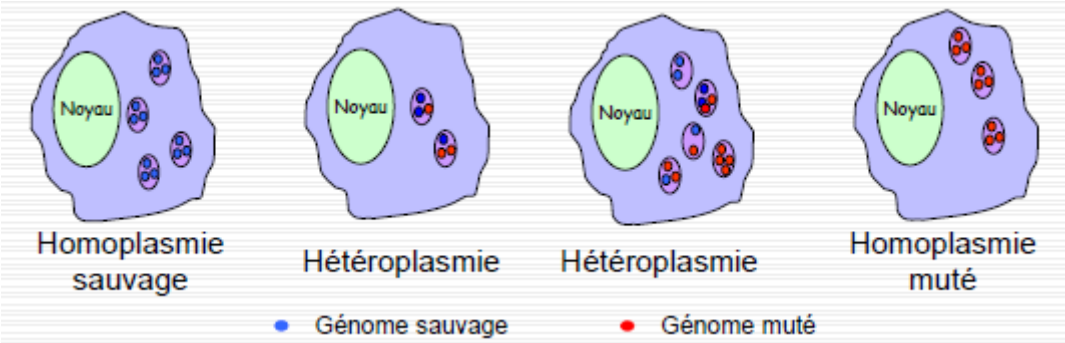
Il existe plusieurs particularités singulières à l'ADN mitochondrial.

Tout d'abord, l'ADN mitochondrial se réplique différemment de l'ADN nucléaire, sans se synchroniser avec la division cellulaire. Il existe plusieurs théories dont celle de Clayton qui propose un mécanisme bidirectionnel et asynchrone. Premièrement, le brin lourd, dit H pour Heavy, se réplique dans le sens des aiguilles d'une montre depuis son point de départ dans une séquence très préservée, la D-loop. Puis, c'est le tour du brin léger, dit L pour Light, en sens inverse.

Ensuite, il faut garder à l'esprit la transmission exclusivement maternelle de cet ADN.

Pour finir, une caractéristique très particulière à cette molécule d'ADN est qu'elle se répartit de manière aléatoire dans les cellules. En effet, lors des divisions cellulaires, les mitochondries sont réparties au hasard dans les cellules et avec elles leurs molécules d'ADN mitochondrial. S'il existe différentes molécules d'ADN

mitochondrial au sein d'une même cellule, on parle de population hétéroplasmique (coexistence d'ADNmt sauvage et muté). Si la ségrégation a conduit à une répartition d'une même molécule d'ADN mitochondrial dans une cellule, on parle de population homoplasmique. La répartition tissulaire est donc variable. On retrouve également une notion d'effet seuil avec un rapport positif entre le taux d'ADNmt muté dans le tissu et la sévérité de l'expression clinique.



d. ADN NUCLEAIRE ET MITOCHONDRIE

L'ADN nucléaire a des implications structurelles et fonctionnelles sur la mitochondrie et sa chaîne respiratoire.

Tout d'abord, il code pour de nombreuses sous unités des complexes de la chaîne respiratoire (38 pour le complexe I, 4 pour le II, 10 pour le III, 10 pour le IV, 9 pour le V) (5).

De plus, il joue un rôle dans la réplication de l'ADNmt puisque c'est grâce à deux protéines issues du génome nucléaire que les doubles brins peuvent être répliqués : l'hélicase mitochondriale appelée twinkle et la DNA polymérase gamma.

La transcription se fait de manière bidirectionnelle, polycistronique (donnant plusieurs protéines) par une ARN polymérase spécifique avec intervention de mtTFA, également d'origine nucléaire et les transcrits sont clivés en ARN de transferts, messagers, ribosomiques.

e. MALADIES MITOCHONDRIALES PAR MUTATIONS DE L'ADN MITOCHONDRIAL

Historique

C'est en 1962 que Luft et Ernster décrivent pour la première fois chez un patient un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire. Les fibres rouges déchiquetées témoins de l'atteinte mitochondriale musculaire sont décrites en 1971 par Olson et al dans le cadre d'une ophtalmoplégie externe progressive (6).

La première délétion est identifiée par Holt et al. en 1988 (7). La première mutation ponctuelle est identifiée par Wallace et al. dans le cadre d'un syndrome de Leber en 1988 puis rapidement sont également identifiées les mutations du syndrome MERRF puis MELAS en 1990 (8).

Il existe de nombreuses maladies mitochondriales en lien avec des mutations de l'ADNmt. Leur classement n'est pas aisé et peut se présenter en fonction des différents types d'anomalie génétique (3).

Délétion unique d'ADN mitochondrial :

- Ophtalmoplégie externe progressive (OEP)

- Syndrome de Kearns Sayre : ophtalmoparésie externe progressive dite + car associée à une rétinite pigmentaire, ataxie cérébelleuse, retard mental et atteinte cardiaque
- A noter que cette délétion survient le plus souvent de novo au cours du développement embryonnaire précoce ce qui explique le caractère sporadique de ces syndromes.

Mutations ponctuelles d'ADN mitochondrial :

- Neuropathie optique héréditaire de Leber : baisse d'acuité visuelle rapidement progressive, bilatérale (m.G11778A, m.G3460A, m.T14484C)
- Syndrome NARP : Neuropathie, Ataxie, Rétinite Pigmentaire. La maladie débute dans l'enfance et se complique de troubles pyramidaux, extrapyramidaux et cognitifs (m.T8993G).
- Syndrome de Leigh : encéphalopathie subaiguë, régression psychomotrice, atteinte des noyaux gris centraux en IRM (m.T8993G)
- Syndrome MELAS :
  Le syndrome MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes) est lié à une mutation ponctuelle de l'ADNmt le plus fréquemment dans l'ARN de transfert de leucine (m.A3243G). L'atteinte du système

nerveux central est au premier plan avec des lésions cérébrales mimant des AVC, une épilepsie ou un retard intellectuel mais il existe des phénotypes n'associant que diabète et surdité. Le spectre clinique est vaste et on peut retrouver une myopathie, une neuropathie, une atteinte cardiaque, rénale ou hépatique. Lorsque l'atteinte clinique est évocatrice et que la transmission est maternelle, la mutation causale peut être demandée de prime abord sur prélèvement sanguin.

- Syndrome MERRF :
  Le syndrome MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers) est également une encéphalomyopathie dont les signes cliniques les plus connus sont l'épilepsie myoclonique, une ataxie dite cérébelleuse, des lipomes mais dont les manifestations peuvent être plus diffuses. Sa mutation ponctuelle la plus fréquente A8344G peut également être recherchée sur prélèvement sanguin de prime abord. Nous développerons cette pathologie dans le chapitre II.

f. MALADIES MITOCHONDRIALES PAR MUTATIONS DE L'ADN NUCLEAIRE

Les maladies mitochondriales causées par des mutations de l'ADN nucléaire sont multiples. En effet, la mutation causale peut être à l'origine d'une atteinte structurelle de la chaîne respiratoire, d'une atteinte du système de stabilité : réparation, réplication de l'ADN mitochondrial, d'une atteinte de la traduction mitochondriale, d'une atteinte de la dynamique mitochondriale (5).

Il y a presque un millier de mutations décrites que nous ne reprendrons pas toutes. Le mode de transmission est autosomique dominant ou récessif ou lié à l'X.

- *POLG1 (gène de la polymérase gamma)*

Ses mutations sont à l'origine de délétions multiples dans l'ADN mitochondrial puisque cette enzyme joue un rôle dans sa réplication et réparation. Différents syndromes sont rattachés aux mutations de POLG :

- Ophtalmoplégies Externes Progressives de transmission récessive ou dominante.
- Syndrome SANDO : Neuronopathie sensitive ataxiante, dysarthrie, ophtalmoplégie.
- Syndrome MIRAS : Ataxie mitochondriale récessive.
- Syndrome d'Alpers : régression psychomotrice, épilepsie, hépatopathie.

- *OEP1 (gène de l'hélicase)*

Ses mutations causent également une déplétion ou des délétions multiples de l'ADN mitochondrial avec des syndromes d'ophtalmoplégie externe, des atteintes hépato-cérébrales, des formes d'ataxie spinocérébelleuses.

- *TYMP (gène de la thymidine phosphorylase)*

Ses mutations sont à l'origine de délétions multiples dans l'ADN mitochondrial puisque cette enzyme joue également un rôle dans sa réplication et réparation. Elle est responsable d'un syndrome d'encéphalopathie mitochondriale neuro gastro-intestinale :

- Syndrome MNGIE : leucopathie, ophtalmoplégie, épisodes sub-occlusifs, maigreur

- *ANT1 (code pour ADP/ATP translocase1)*

Clinique : OEP, myopathie, cardiomyopathie.

Il existe toutefois des centaines d'autres gènes impliqués (9) :

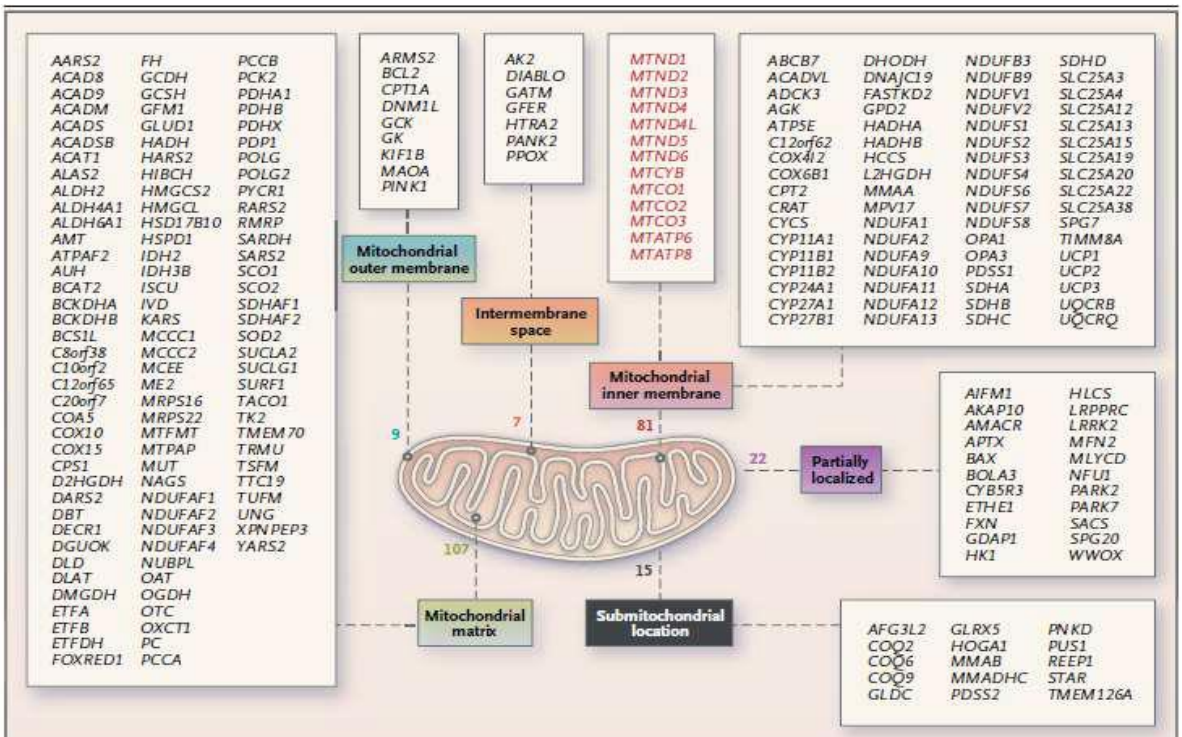


Figure 2. Genes of Mitochondria-Localized Proteins Linked to Disease in Humans.

This list summarizes the currently identified mtDNA-encoded (red) and nDNA-encoded (black) genes associated with mitochondrial diseases in humans when mutated. The genes are categorized according to the predicted localization of their corresponding proteins in the mitochondrial matrix (107 genes), the outer membrane (9 genes), the intermembrane space (7 genes), and the inner membrane (81 genes). Also included are gene products of unknown submitochondrial location (15 genes) and gene products that partially localize to mitochondria (22 genes). Detailed information about the genes and their associated disease phenotypes is provided in Table 1 in the Supplementary Appendix.

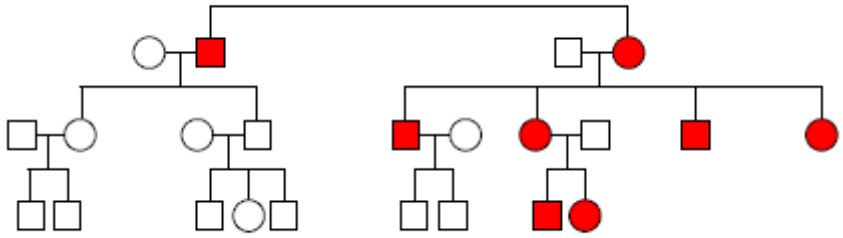
2. LE SYNDROME MERRF

a. DEFINITION ET HISTORIQUE

Le syndrome MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers) est une encéphalomyopathie mitochondriale due à une mutation ponctuelle dans le gène de transfert de la lysine, mise en évidence en 199O (m.A8344G, gène MT-TK) (8).

Son tableau clinique est un des premiers connus puisque le syndrome MERRF est décrit pour la première fois en 1980 par Fukuhara et al. (10). Ils rapportent le cas de deux patients présentant des anomalies mitochondriales à la biopsie musculaire ainsi qu'une épilepsie myoclonique, une ataxie et un déficit de la force motrice. Dans les deux cas, il existait des tableaux similaires familiaux. Ils rapprochent alors ce syndrome d'épilepsie myoclonique associé aux fibres rouges déchiquetées, aux autres encéphalomyopathies mitochondriales connues à l'époque.

La transmission se fait selon un modèle d'hérédité maternelle puisque rappelons-le, il s'agit d'une mutation de l'ADN mitochondrial, ADN transmis par les mères à leurs enfants.



b. EPIDEMIOLOGIE

Le syndrome MERRF est rare. Orphanet estime à 0,9 pour 100 000 les cas en Europe. Il existe quelques articles d'étude épidémiologique pour la mutation la plus fréquente du syndrome MERRF (11). Il n'est pas reporté à notre connaissance de prédominance de sexes. (12)

c. CLINIQUE

La maladie se développe généralement dans l'enfance ou chez l'adulte jeune.

Les symptômes principaux du syndrome MERRF sont représentés principalement par l'épilepsie myoclonique et l'ataxie mais le spectre clinique est bien plus vaste. Il faut toutefois noter l'existence d'une variabilité inter et intra familiale. La pathogénie de la maladie dépend du taux d'ADN mitochondrial muté dans les tissus (hétéroplasmie) et de leurs besoins en ATP (12–14).

Signes cliniques du syndrome MERRF	Hirano et al, 1996	Mancuso et al, 2013
Myoclonies	100% (62/62)	23,5% (8/34)
Crises d'épilepsie généralisées	100% (62/62)	35% (12/34)
Ataxie	ND	23,5% (8/34)
Myopathie	ND	59% (20/34)
Intolérance à l'effort	80% (8/10)	44% (15/34)
Lipomes	3% (2/60)	32% (11/34)
Neuropathie	63% (17/27)	15% (5/34)
Surdité	91% (41/45)	35% (12/34)
Atrophie optique	39% (14/36)	ND
Cardiomyopathie	33% (2/6)	12% (4/34)
Troubles cognitifs	75% (39/52)	6% (2/34)

ND = Non Disponible

d. OUTILS DIAGNOSTIQUES PARACLINIQUES

I. BIOLOGIE

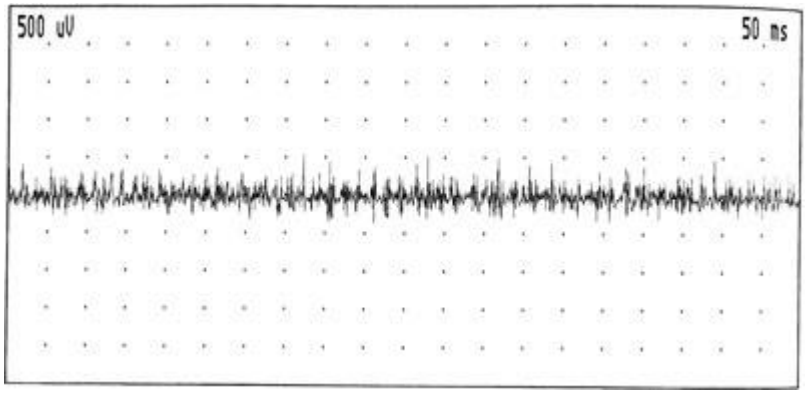
On retrouve fréquemment une élévation des lactates dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

II. ELECTROPHYSIOLOGIE

L'électroencéphalogramme (EEG) peut appuyer le diagnostic clinique d'épilepsie généralisée myoclonique. Les activités paroxystiques peuvent être aggravées par les épreuves de photosensibilisation. (13)

L'électroneuromyogramme (ENMG) peut montrer au sein du syndrome MERRF une myopathie et/ou une neuropathie.

Tracé myogène :



Les neuropathies associées au syndrome MERRF sont décrites dans la plupart des articles comme sensitivo-motrices (13).

Les données sont toutefois hétérogènes.

En 2014, Cassereau et al s'intéressaient aux neuropathies dans les maladies mitochondriales (15). A part rappeler que l'atteinte nerveuse est fréquente en raison du besoin en énergie du système nerveux périphérique, ils décrivent les neuropathies des MERRF comme fréquentes, surtout sensitives et lentement progressives. C'est aussi ce que Finsterer rapportait en 2011 dans son article d'information sur les neuropathies héréditaires mitochondriales (16). Les neuropathies du syndrome MERRF sont sensitives ou sensitivo-motrices, lentement évolutives. Les conductions nerveuses peuvent révéler une atteinte axonale ou axono-myélinique. Pour Chu et al, qui en 1997 étudient les données électrophysiologiques de trois patients MERRF, cette polyneuropathie est de sévérité modérée (17). Pour Nardin et al en

2000 et avant eux, Mizusawa et al (1991), les manifestations motrices des neuropathies sont fréquemment infra cliniques, au contraire des manifestations sensitives (18,19).

Les résultats de biopsies de nerfs suraux de patients MERRF vont montrer une perte en axones myélinisés et des figures en bulbe d'oignon (20–22). En microscopie électronique, il a été rapporté que certains axones non myélinisés présentaient des mitochondries d'aspect élargi contentant des cristaux concentriques. Cependant, Bouillot et al qui trouvent également des inclusions similaires chez deux de leurs patients MERRF rappellent qu'il n'y a pas de lien pathognomonique entre ces résultats histologiques et un diagnostic certain de neuropathie d'origine mitochondriale (23).

III. BILAN CARDIORESPIRATOIRE

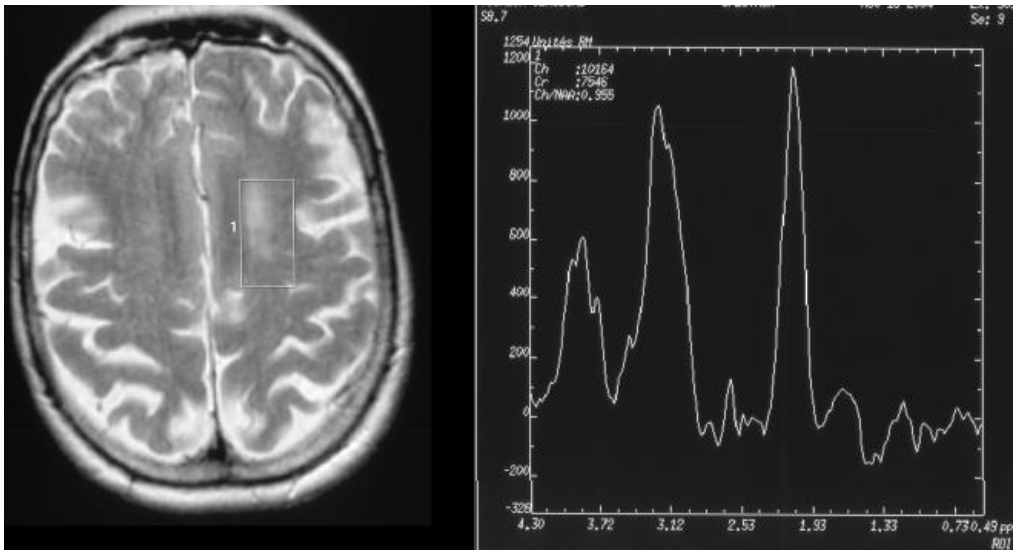
Ce bilan est particulièrement important puisque les cardiomyopathies et les insuffisances respiratoires des patients MERRF sont des facteurs de gravité de la maladie. Ce sont fréquemment ces complications qui vont entraîner le décès du patient. Or, il existe des moyens thérapeutiques pour les limiter.

Ainsi, il faut contrôler régulièrement l'électrocardiogramme (ECG) et l'échographie cardiaque pour détecter d'éventuelles cardiomyopathies ou syndromes de Wolff-Parkinson-White (24). Un suivi pluridisciplinaire incluant un cardiologue est nécessaire.

Une épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) annuelle est également recommandée. Si une insuffisance respiratoire restrictive est retrouvée, un recours aux techniques de ventilation non invasive, voire de trachéotomie est possible.

IV. IMAGERIE

L'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) cérébrale peut montrer des anomalies de la substance blanche, des ganglions de la base, une atrophie cérébrale et/ou cérébelleuse (25). On retrouve parfois un pic de lactates en spectroscopie.



L'IRM musculaire au phosphore 31 peut mettre en évidence un retard de synthèse du phosphore 31 (26).

V. BIOPSIE MUSCULAIRE

La biopsie musculaire se fait sur n'importe quel muscle accessible mais fréquemment, le prélèvement se fait sur un muscle deltoïde dont des fragments vont être congelés.

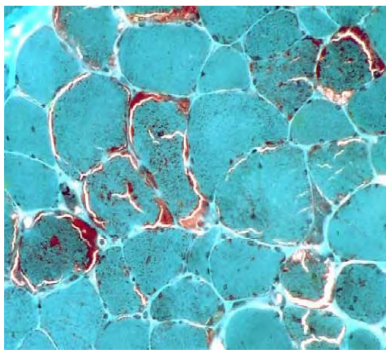
Les fibres rouges déchiquetées (ragged-red fibers) sont une des principales anomalies associées au syndrome MERRF et se retrouvent sur une coloration, le trichrome de Gomori. Il est possible de les observer dans les pathologies mitochondriales en général mais également chez le sujet sportif ou la personne âgée et le contexte est donc à prendre en compte lors de l'interprétation.

Une surcharge en lipides est possible sur les colorations au red-oil.

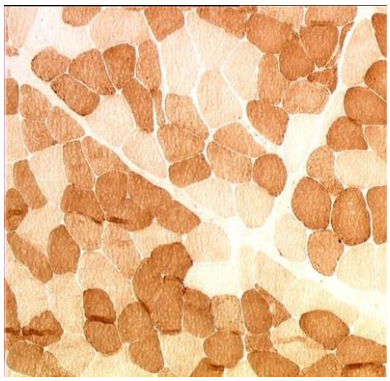
Les activités enzymatiques qui peuvent faire évoquer des anomalies mitochondriales sont :

- COX (cytochrome c oxydase) avec des fibres musculaires blanches ou pâles.
- SDH (succinate déshydrogénase) avec des fibres colorées en bleu.

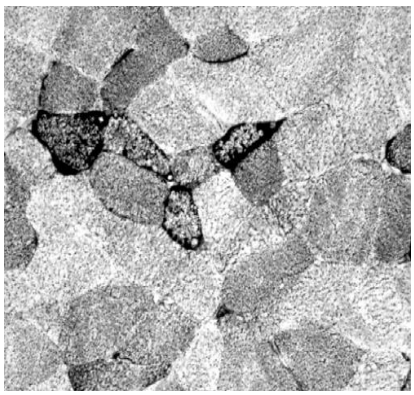
Trichrome de Gomori et RRF :



COX et fibres blanches :



SDH et fibres foncées :



L'étude en spectrophotométrie de la chaîne respiratoire mitochondriale révèle les activités isolées ou combinées des différents complexes (27).

VI. GENETIQUE ET HETEROPLASMIE

La confirmation du syndrome MERRF passe par l'identification d'une mutation ponctuelle d'un gène mitochondrial codant pour un ARN de transfert de la lysine (tRNALys).

La mutation la plus fréquente (>80%) et la plus connue est le remplacement d'un nucléotide, l'adénine par un autre, une guanine en position 8344 du gène MT-TK (A8344G). Les autres mutations du gène MT-TK sont : T8356C, G8363A, G8361A. D'autres mutations ponctuelles dans d'autres gènes mitochondriaux (MT-TF et MT-TP) ont été décrites associées avec des syndromes MERRF (28).

La mutation peut être le plus souvent mise en évidence par un prélèvement sanguin. Cependant, rappelons qu'il existe une particularité inhérente aux pathologies de l'ADN mitochondrial : l'hétéroplasmie, c'est à dire la distribution variable de l'ADN mitochondrial muté dans les cellules et cette variabilité peut rendre ce prélèvement faussement négatif. Ainsi, d'autres prélèvements sont effectués : cellules buccales, culot urinaire, cheveux, lipome, prélèvement musculaire. Pour chaque tissu, on peut estimer le taux d'hétéroplasmie de la mutation. Ces différents taux ont leurs intérêts puisqu'ils montrent parfois que l'expression de la maladie dépend en effet du taux d'hétéroplasmie dans le tissu et de l'effet seuil lié à la dépendance du tissu vis-à-vis des mécanismes oxydatifs.

e. PRISE EN CHARGE

Il n'y a, à ce jour, aucun traitement curatif des maladies mitochondriales, y compris le syndrome MERRF. Les seuls traitements prescrits sont d'une efficacité incertaine : coenzyme Q, L-carnitine.

Le traitement est uniquement symptomatique :

- La prise en charge de l'épilepsie associée au syndrome MERRF a longtemps reposé sur l'usage du valproate de sodium, qui est connu pour être un anti épileptique efficace. Cependant, il y a également des preuves que le valproate aggrave les maladies mitochondriales. Sa prescription est donc fortement déconseillée et en cas d'absolue nécessité, son usage est obligatoirement associé à la prescription de L-carnitine, qui a un effet protecteur. Le traitement de première ligne des myoclonies est le levetiracetam. La lamotrigine a été évoquée comme effet protecteur du métabolisme cérébral en condition expérimentale (29).
- Concernant les complications cardiaques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont proposés pour la prévention et le traitement des dysfonctions myocardiques (24).
- L'insuffisance respiratoire est prise en charge dans les services de pneumologie sensibilisés aux questions des pathologies musculaires. La mise en place d'une VNI peut

apporter un confort et une amélioration de sa qualité de vie au patient. Parfois, le recours à une trachéotomie est nécessaire.

- La thérapie physique est une part essentielle de la prise en charge des myopathies en général. L'évaluation multidisciplinaire par le neurologue et le médecin rééducateur des déficits, pertes de fonction est primordiale et conduira à proposer des programmes de rééducation et des solutions d'adaptation en lien avec les kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, neuropsychologues.
- La prise en charge psychologique devrait également être toujours proposée au patient.
- La prise en charge sociale est également un pan important quand on se trouve dans la situation d'une maladie évolutive avec des patients qui vont être suivis pendant des années. Les problèmes professionnels, sociaux, d'accès aux droit vont revenir systématiquement dans les questions des patients et le médecin doit pouvoir référer le patient à un professionnel capable de l'aider dans ses démarches. L'Association Française contre les Myopathies (AFM) va jouer un rôle dans cette prise en charge médico-sociale.
- Le conseil génétique est assuré par les médecins généticiens. Le patient et sa famille y reçoivent les informations adaptées sur le risque de transmission de la pathologie et l'entourage concerné peut s'il le souhaite se faire dépister. Une information sur le dépistage pré-natal (DPN) est également possible.

3. LES GANGLIONOPATHIES

a. DEFINITION

Les ganglionopathies sont des neuropathies sensitives pures, non longueur dépendantes, en lien avec une dégénérescence des neurones sensitifs dans les ganglions spinaux (30).

I. Clinique

Les ganglionopathies sont à l'origine d'une atteinte sensitive, souvent douloureuse, touchant toutes les modalités mais particulièrement la sensibilité profonde (sens vibratoire, sens positionnel) responsable d'une ataxie. Le caractère non longueur signifie que l'atteinte débute le plus souvent aux membres supérieurs ou aux quatre membres. On note également une diminution ou absence des réflexes ostéo-tendineux(31) .

Certaines caractéristiques sont plus en faveur d'une ganglionopathie que d'une neuropathie sensitive longueur-dépendante : le sexe masculin, début aigu ou subaigu, un début aux quatre membres ou aux membres supérieurs, la douleur, une augmentation de la protéinorachie et un aspect oligoclonal dans le LCR, surtout en cas d'atteinte paranéoplasique (32).

II. Electrophysiologie

En électromyographie (EMG), on retrouve une diminution voir une abolition des potentiels sensitifs des nerfs des membres supérieurs et des membres inférieurs, non longueur-dépendant (atteinte proportionnelle aux membres supérieurs et inférieurs). On ne doit pas trouver d'atteinte significative des conductions motrices.

III. Imagerie

A l'IRM médullaire, on peut retrouver un hypersignal T2 dans les cordons postérieurs de la moelle (32).

IV. Critères diagnostiques de Camdessanché

C'est en 2009 que Camdessanché et al. publient dans Brain des critères diagnostiques tirés de leur étude rétrospective sur 134 patients présentant cliniquement une neuropathie sensitive pure. Le but était de différencier par des critères cliniques et électrophysiologiques les neuronopathies sensitives des neuropathies sensitives et de permettre une meilleure enquête étiologique. Ce pattern clinique et EMG était homogène quel que soit l'origine de la ganglionopathie :

- une ataxie aux membres inférieurs ou supérieurs
- une distribution asymétrique de l'atteinte sensitive
- une atteinte non restreinte aux membres inférieurs lors de l'évolution de la maladie
- au moins 1 potentiel sensitif absent ou 3 en dessous de 30% de la normale aux membres supérieurs, particulièrement sur le radial, en dehors d'un site d'entrapement nerveux.
- moins de deux anomalies sur les conductions motrices.

La probabilité diagnostique est renforcée si on ne retrouve pas de diagnostic différentiel (carence en vitamine B12 notamment) et particulièrement si la neuronopathie sensitive est associée à un cancer, une intoxication au cisplatine ou une maladie de Gougerot Sjögren. Un hypersignal T2 dans le cordon postérieur de la moelle renforce également la certitude diagnostique.

A In a patient with a clinically pure sensory neuropathy a diagnosis of SNN is considered as possible if score >6.5		
	Yes	Points
a—Ataxia in the lower or upper limbs at onset or full development	☐	+3.1
b—Asymmetrical distribution of sensory loss at onset or full development	☐	+1.7
c—Sensory loss not restricted to the lower limbs at full development	☐	+2.0
d—At least 1 SAP absent or 3 SAP <30% of the lower limit of normal in the upper limbs, not explained by entrapment neuropathy	☐	+2.8
e—Less than two nerves with abnormal motor nerve conduction studies in the lower limbs	☐	+3.1
If >6.5, a diagnosis of SNN is possible	Total	
B A diagnosis of SNN is probable if the patient's score is >6.5 and if:		
1. The initial workup does not show biological perturbations or ENMG findings excluding SNN and 2. The patient has one of the following disorders: onconeural antibodies or a cancer within 5 years (Graus *et al*., 2004), cisplatin treatment, Sjögren's syndrome (Vitali *et al*., 2002). 3. Or MRI shows high signal in the posterior column of the spinal cord		

C A diagnosis of SNN is definite if dorsal root ganglia degeneration is pathologically demonstrated although dorsal root ganglia biopsy is not recommended.

b. ETIOLOGIES

I. Acquises

- Etiologies paranéoplasiques

L'atteinte neurologique peut être plus étendue (syndrome cérébelleux, opsoclonus-myoclonus, encéphalite…). Le bilan comporte un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien, possiblement complété par un PET scanner et recherche des anticorps anti-neuronaux, anti Hu (31).

- Etiologies dysimmunes

Les maladies les plus souvient associées à une ganglionopathie sont la maladie de Gougerot Sjögren, le lupus, la maladie cœliaque. Il faut donc réaliser un bilan biologique à la recherche d'autoanticorps et une biopsie des glandes salivaires (33)

- Etiologies toxiques : cisplatine, vitamine B6 (30).

- Etiologies infectieuses : HIV, HTLV, EBV, VZV.

II. Héréditaires

Les ataxies cérébelleuses associées à des neuropathies sensitives pures sont l'ataxie de Friedreich, l'ataxie-télangiectasie, l'ataxie avec déficience en vitamine E (31).

Les cytopathies mitochondriales associées aux ganglionopathies sont essentiellement représentées à l'heure actuelle par le syndrome SANDO lié à une mutation du gène POLG (34). Toutefois, il faut noter que si l'ataxie de Friedreich n'est pas stricto sensu une maladie mitochondriale, elle relève également d'un dysfonctionnement de la mitochondrie par accumulation de fer et production de radicaux libres.

ARTICLE EN FRANÇAIS

Premières observations de ganglionopathies associées au syndrome MERRF : à propos de 6 cas

RESUME

Introduction. Le syndrome MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers) est une encéphalomyopathie mitochondriale caractérisée par une épilepsie myoclonique, une ataxie cérébelleuse, une myopathie et des lipomes. Des neuropathies ont été fréquemment décrites en association avec ce syndrome mais des ganglionopathies n'ont jamais été rapportées. Nous décrivons six patients chez qui a été posé un diagnostic de syndrome MERRF et de ganglionopathie dans l'unité de pathologie neuromusculaire de la Pitié-Salpêtrière entre 1996 et 2014.

Patients et méthode. Vingt-quatre patients avec une mutation MERRF ont bénéficié d'un examen clinique, d'une biopsie musculaire et d'analyses de leurs ADN mitochondrial. Pour dix-sept de ces patients, un électroneuromyogramme avait été réalisé soit au moment du diagnostic soit pendant le suivi. La présence d'une ganglionopathie était définie à l'électroneuromyographie par une atteinte neuropathique sensitive non longueur-dépendante dans les quatre membres, sans anomalie motrice significative.

Résultats. Nous avons identifié six patients avec une ganglionopathie. Parmi les autres, quatre n'avaient aucune neuropathie, un avait une neuropathie sensitivomotrice et six avaient des neuropathies sensitives pures mais longueur-dépendantes. Le groupe avec ganglionopathie présentait plus souvent une ataxie (100vs61%), une atteinte myopathique (83vs61%) et était plus souvent en fauteuil roulant (50vs27%). Toutefois, la composante épileptique ou le taux d'insuffisance respiratoire étaient similaires dans les deux groupes.

Discussion. Nous rapportons pour la première fois des ganglionopathies associées au syndrome MERRF, alors que ce type de neuropathie était jusqu'à présent essentiellement lié aux mutations POLG et à l'ataxie de Friedreich. Ces résultats corroborent les données neuropathologiques ayant montré que les ganglions rachidiens pouvaient être atteints dans ce syndrome, ce qui concorde avec le développement d'une ganglionopathie. Nous concluons que l'ataxie fréquemment observée au cours de l'évolution du syndrome MERRF est probablement d'origine mixte, cérébelleuse et proprioceptive, pour certains patients. En conséquence, nous pensons que les mutations de l'ADN mitochondrial associées au syndrome MERRF devraient être recherchées dans les cas de ganglionopathies associées avec d'autres symptômes tels qu'atteinte musculaire, lipomes ou épilepsie.

INTRODUCTION

Le syndrome MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers) est une maladie mitochondriale multi systémique décrite en 1980. Elle est causée par une mutation ponctuelle dans l'ADN mitochondrial (m.A8344G dans 80% des cas) qui amène à une anomalie dans le gène MT-TK codant pour un ARN de transfert de la lysine (12).

Le syndrome MERRF est caractérisé par une épilepsie myoclonique, une ataxie et peut s'associer avec une myopathie, une surdité, des lipomes et une cardiomyopathie (12,24). Des neuropathies périphériques ont été rapportées dans des cas de syndrome MERRF avec une fréquence variable. La nature de ces neuropathies est également hétérogène : sensitive, sensitivo-motrice, démyélinisante, axonale ou axono-myélinique (16). Cependant, des ganglionopathies, neuronopathies sensitives pures par atteinte des ganglions rachidiens, n'ont jamais été rapportées à ce jour.

Nous décrivons dans ce travail six patients ayant un syndrome MERRF, cinq présentant une mutation m.A8344G et un avec une mutation m.G8363A, pour lesquels un diagnostic de ganglionopathie a été posé durant leur suivi dans l'unité de pathologie neuromusculaire de la Pitié-Salpêtrière.

PATIENTS ET METHODES

PATIENTS

Sur une cohorte de 24 patients présentant un syndrome MERRF (22 avec une mutation m.A8344G, 1 avec une mutation m.G8363A et 1 avec une mutation m.T8355C), nous avons rétrospectivement identifié six patients avec une ganglionopathie. Tous les patients avaient bénéficié d'examens cliniques, biologiques, cardiologiques et respiratoires au centre de pathologies neuromusculaires de l'Institut de Myologie de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière entre 1996 et 2014.

MEHODES

Etudes électroneuromyographiques

Un électroneuromyogramme avait été réalisé pour dix-sept patients soit au moment du diagnostic, soit au cours de leur suivi. Il incluait l'étude bilatérale des vitesses de conductions nerveuses motrices (VCM), des latences distales motrices (LD) et des amplitudes motrices (AM) des nerfs médians, ulnaires, sciatiques poplités externes (SPE) et/ou tibiaux. Les mesures des amplitudes sensitives (AS) et les vitesses de conductions nerveuses sensitives (VCS) étaient réalisées sur les nerfs radiaux, médians, ulnaires, musculo-cutanés et/ou suraux. Une ganglionopathie était définie comme une neuropathie sensitive pure non longueur-dépendante avec des amplitudes sensitives réduites ou absentes aux quatre membres sans anomalie significative des potentiels ou des vitesses de conductions motrices.

Biopsie musculaire

Les six patients avaient bénéficié d'une biopsie deltoïdienne. L'étude histologique et biochimique des sections musculaires congelées a comporté des colorations par Hématoxyline-Eosine-Safran, Trichrome de Gomori, et oil red-o et les réactions histoenzymologiques de Succinate Deshydrogenase, Cytochrome C oxydase. L'analyse de spectrophotométrie de la chaîne respiratoire sur la biopsie musculaire a pu être effectuée pour trois d'entre eux.

Analyse de l'ADN mitochondrial

L'ADN mitochondrial a été extrait à partir de prélèvements de sang, de cellules buccales, de culot urinaire, des cheveux par un kit d'extraction rapide (Qiagen®) et à partir de la biopsie musculaire par des procédures standards. L'étude du gène mitochondrial de l'ARN de transfert de lysine (MT-TK) était également réalisée selon des méthodes conventionnelles déjà décrites (24).

RESULTATS

Six patients atteints d'un syndrome MERRF présentaient une ganglionopathie (3 hommes, 3 femmes, entre 19 et 53 ans). Les patients 1 et 2 étaient mère et fils. Le patient 6 avait une mutation m.G8363A tandis que les autres avaient la mutation la plus fréquente m.A8344G.

L'étude électroneuromyographique de ces six patients retrouvait des amplitudes sensitives diminuées aux quatre membres avec une moyenne de 5 microvolt (µV) sur les nerfs médians et radiaux, de 4 µV sur les nerfs musculo-cutanés, de 3 µV sur les nerfs suraux (table 1). L'étude en détection montrait des tracés myogènes, parfois neurogène, parfois normaux.

Cliniquement, tous les patients présentaient une hypoesthésie et/ou une hypopallesthésie. Pour cinq d'entre eux, ces anomalies se situaient uniquement aux membres inférieurs et pour un, elles concernaient les quatre membres. Les réflexes ostéo-tendineux étaient diminués ou absents dans tous les cas. Une patiente présentait un tableau clinique d'ataxie proprioceptive pure, tandis qu'un syndrome cérébelleux était noté pour les autres. Les six patients avaient tous développé une myopathie avec une atteinte des ceintures. La moitié présentait une épilepsie avec myoclonies et crises tonico-cloniques généralisées traitées par lévétiracetam et clonazepam pour tous et par lamotrigine en plus pour un. Quatre avaient des lipomes localisés dans la région cervicale ou dans le dos. Trois patients étaient en fauteuil roulant. Un patient avait une insuffisance ventriculaire gauche modérée. Un patient présentait un syndrome d'apnée du sommeil tandis que deux autres souffraient d'insuffisance respiratoire restrictive sévère qui avait conduit à la réalisation de trachéotomies. Sur les six patients, deux sont décédés : l'un d'un cancer et l'autre des suites d'une détresse respiratoire aigüe (table 2).

L'étude de la répartition de la mutation de l'ADN mitochondrial effectuée sur les prélèvements multi-tissulaires de ces six patients révélait un taux de 76% dans le sang (52 à 94%), 67% dans les cellules buccales (49 à 95%), 80% dans le culot urinaire (70 à 93%), 50% dans les cheveux (5 à 81%) et 78% dans le muscle (70 à 83%). Toutes les biopsies musculaires montraient des anomalies mitochondriales telles que des fibres RRF et/ou COX négatives.

Un bilan à la recherche d'un diagnostic différentiel s'est avéré négatif pour quatre des patients sur six : taux de vitamines B9, B12 et E, anticorps anti SSA-SSB, anti-transglutaminase, anti-gangliosides et anti-neuronaux. Un patient était décédé d'un cancer de la vésicule biliaire déclaré six ans après le diagnostic de ganglionopathie et une autre avait été traitée pour un cancer du sein quelques années avant le diagnostic de ganglionopathie. Une étiologie paranéoplasique n'a pas été retenue pour ces deux patients au vu du profil évolutif lent de la neuropathie et de la rémission complète du cancer chez la seconde patiente.

Concernant les dix-huit patients MERRF restants, sept n'avaient pas eu d'examen EMG, quatre avaient un EMG normal, un présentait une neuropathie sensitivo-motrice et six une neuropathie sensitive pure mais longueur-dépendante. Cliniquement, cinq patients avaient une plainte sensitive (27%).

Lorsqu'on compare les groupes de patients avec et sans ganglionopathie, on constate que le groupe avec neuronopathie sensitive présentait dans 100% des cas une ataxie à l'examen clinique contre 61% pour les autres. Le groupe des patients avec ganglionopathies présentait plus fréquemment des lipomes (66% versus 38%) une faiblesse musculaire (83% versus 61%) et avaient plus souvent recours au fauteuil roulant (50% versus 27%). Ils avaient moins d'insuffisance cardiaque ou de Wolff-Parkinson-White (16% versus 50%). Il n'y avait pas de différence sur le taux de manifestations épileptiques dans les deux groupes (55% versus 50%) ni d'insuffisance respiratoire (27% versus 33%). Deux patients (33%) étaient décédés dans le groupe avec ganglionopathie contre cinq (27%) dans le groupe sans. Les valeurs de la proportion d'hétéroplasmie dans le sang étaient disponibles pour seulement 12 des patients sur 18 dans le groupe sans ganglionopathie. La proportion d'ADNmt muté dans le sang était de 65% dans le groupe sans ganglionopathie contre 76% pour les six patients avec ganglionopathie (figure 1).

DISCUSSION

Sur les 24 patients atteints de syndrome MERRF suivis dans le centre de référence de pathologie neuromusculaire de la Pitié Salpêtrière, 17 avaient bénéficié d'explorations électrophysiologiques des conductions nerveuses. Six patients MERRF avec mutations m.A8344G ou m.G8363A présentaient une ganglionopathie.

Les ganglionopathies sont des neuronopathies sensitives pures correspondant à une dégénérescence des ganglions rachidiens. Malgré cette définition, il n'est pas aisé de les différencier d'avec les neuropathies sensitives. Classiquement, les conductions sensitives montrent des potentiels d'action sensitifs d'amplitudes diminuées avec des vitesses de conduction préservées, sans caractère longueur-dépendant et sans anomalie significative des paramètres moteurs. Dans le cadre d'une ganglionopathie, des maladies auto-immunes (syndrome de Gougerot Sjögren, lupus, maladie cœliaque), un syndrome paranéoplasique, une infection VIH, une toxicité au cisplatine doivent être systématiquement recherchés (32).

Les ganglionopathies sont décrites dans les affections mitochondriales comme l'ataxie de Friedreich et le syndrome SANDO (Sensory Ataxic Neuropathy, Dysarthria and Ophtalmoparesis) associé à des mutations du gène *POLG* (35). A notre connaissance, les ganglionopathies n'ont jamais été rapportées en association au syndrome MERRF ou à des mutations du gène MT-TK.

Les neuropathies dans les syndromes MERRF sont fréquemment décrites. Leur nature est sensitive ou sensori-motrice, lentement progressive (15). Les études de conductions nerveuses et les biopsies de nerf révèlent une perte axonale ou une composante axono-myélinique (16,22).

Les données anatomopathologiques dans les mitochondriopathies, dont le syndrome MERRF, ont montré une dégénérescence des ganglions rachidiens, supportant l'idée que la physiopathologie du syndrome MERRF est concordante avec le développement d'une ganglionopathie (36).

Jusqu'à présent, les descriptions de neuropathies sensitives ataxiques sont insuffisantes pour conclure à des ganglionopathies (37,38) et bien que ce syndrome soit connu depuis 1980, nous manquons de cohortes avec des données électrophysiologiques détaillées dans cette maladie.

En conclusion, nous rapportons dans ce travail les premières observations de ganglionopathie confirmées sur des données ENMG détaillées, associées au syndrome MERRF. Ces résultats nous conduisent à reconsidérer les causes de l'ataxie, un des principaux symptômes du syndrome MERRF, dont l'étiologie n'est donc probablement pas uniquement cérébelleuse mais mixte, c'est-à-dire partiellement en lien avec une ganglionopathie. Nous montrons également que le syndrome MERRF doit être évoqué parmi les étiologies génétiques des ganglionopathies, avec la maladie de Friedreich et les mutations du gène POLG. Des mutations du gène MT-TK devraient par conséquent être

recherchées devant une ganglionopathie, tout particulièrement quand elle est associée à une myopathie, une lipomatose ou une épilepsie.

TABLE 1 : Etude des conductions nerveuses pour les six patients MERRF présentant une ganglionopathie.

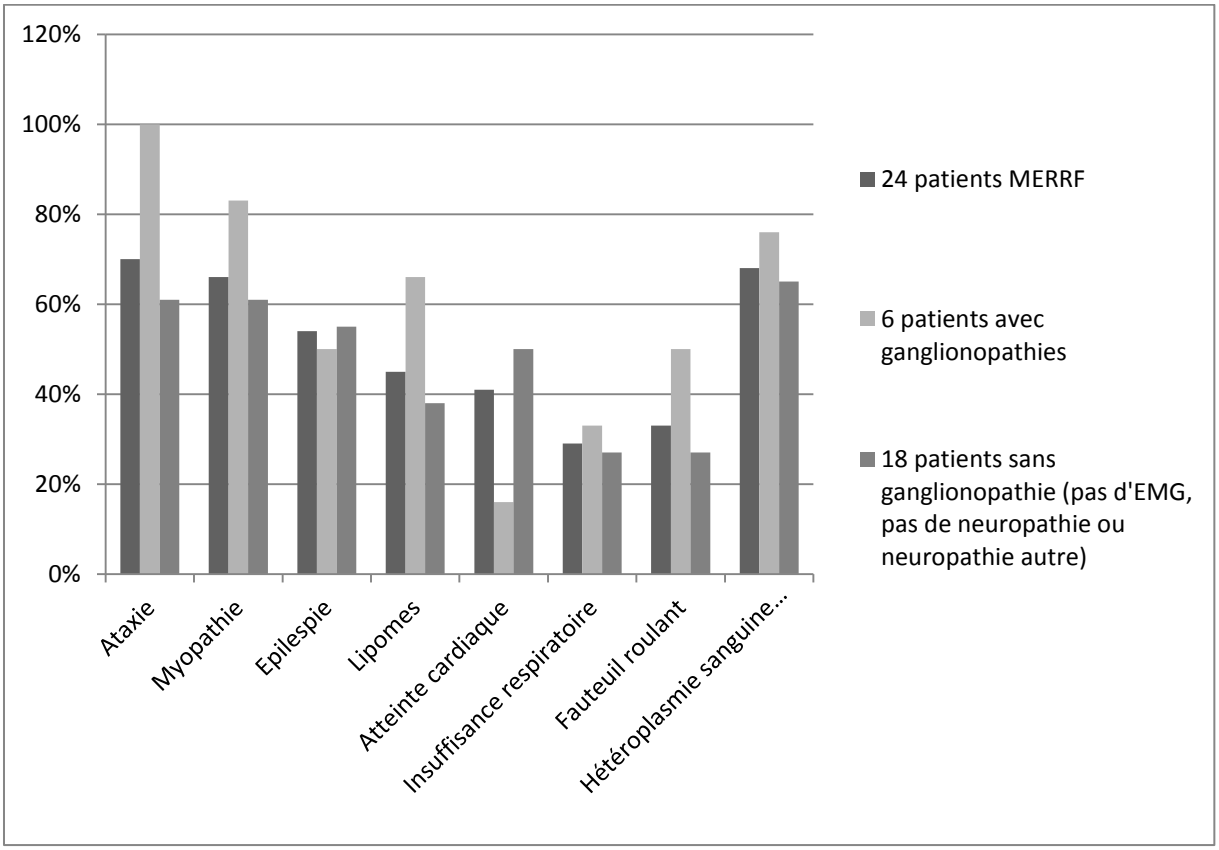
CN= Conductions Nerveuses ; VN= Valeurs Normales; D= droite ; G=Gauche ; AS=Amplitudes Sensitives ; µV = microvolt; VCS = Vitesses de Conductions Sensitives; m/s = mètres par seconde; AM = Amplitudes Motrices; mV = millivolt; P = Poignet; C = Cheville; VCM = Vitesses de Conductions Motrices; NF = Non Fait.

Patients		**1**		**2**		**3**		**4**		**5**		**6**	
Age (ans)		19		47		25		50		61		53	
CN	VN	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G
AS (µV)													
Médian	>15	0	NF	3,9	3,9	5	5	3	3	9,9	11,4	10	11
Ulnaire	> 8	0	NF	NF	NF	3	NF	2	2	NF	NF	5	6
Radial	>15	0	NF	5,5	NF	3	NF	2	NF	NF	6,6	12	NF
Musculo Cutanés	>10	NF	0	4,2	5	4	3	3	1	6,9	NF	3	3
Sural	>10	NF	NF	0	0	3	3	1	3	6,8	6,5	5	5
VCS (m/s)													
Médian	>45	0	NF	45	47	55	52	41	48	40	45	40	44
Ulnaire	>45	0	NF	NF	NF	NF	NF	60	54	NF	NF	63	61
Radial	>45	0	NF	50	NF	42	NF	53	NF	NF	55	54	NF
Musculo Cutané	>40	NF	0	34	37	42	42	49	39	43	NF	45	50
Sural	>40	NF	NF	0	0	42	41	39	38	46	43	52	43
AM (mV)													
Médian(P)	>5	7,9	NF	19	NF	11,3	NF	11	12	10	NF	12,8	NF
Ulnaire(P)	>5	7	NF	14	NF	11,1	NF	NF	NF	NF	NF	10,9	NF
SPE(C)	>3	4,4	0,2	7,6	7,3	6,8	6,8	3,3	3,8	3	NF	9,3	7,8
Tibial Postérieur(C)	>3	NF	NF	4,8	4	10	11,8	6,6	6,6	9	NF	6	6,5
VCM (m/s)													
Médian	>50	52	NF	49	NF	58	NF	51	56	51	NF	47	NF
Ulnaire	>50	50	NF	56	NF	64	NF	NF	NF	NF	NF	57	NF
SPE	>40	53	53	52	45	40	46	44	45	40	NF	49	49
Tibial Postérieur	>40	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF

Table 2: Descriptif des patients MERRF présentant une ganglionopathie. S=Sang; U=Urine; CB=Cellules Buccales; C=Cheveux; M=Muscle.

Patients	Age aux premiers symptômes	Mutation et taux moyens d'hétéroplasmie dans les tissus	Tableau clinique	Evolution
1	10	A8344G 83% (S, U, CB, C, M)	Myoclonus, épilepsie Ataxie Lipomatose Hypopallesthesie Aréflexie	Fauteuil roulant. Mort à 36ans d'insuffisance respiratoire.
2	36	A8344G 58% (S, CB, C, M)	Myoclonus, épilepsie Ataxie Myopathie Hypopallesthésie Hypoesthésie Aréflexie	Fauteuil roulant. AVC. 15 ans de suivi.
3	4	A8344G 62% (S, U, CB, C, M)	Myoclonus, épilepsie Ataxie Myopathie Aréflexie	Fauteuil roulant. Hypertrophie ventriculaire gauche. Trachéotomie. 10 ans de suivi.
4	47	A8344G 90% (S)	Myopathie Ataxie Lipomatose Hypopallesthésie Aréflexie	Ambulatoire. Mort à 55 ans d'un cancer vésiculaire.
5	48	A8344G 65% (S, U, CB, C)	Myopathie Ataxie Lipomatose Hypopallesthésie Aréflexie	Ambulatoire. 14 ans de suivi.
6	15	G8363A 76% (S, U, CB)	Myopathie Ataxie Lipomatose Hypopallesthésie Aréflexie	Ambulatoire. 6 ans de suivi.

Figure 1: Histogramme comparatif des caractéristiques cliniques, du statut fonctionnel et du taux moyen d'hétéroplasmie sanguine des patients MERRF présentant une ganglionopathie versus ceux n'en présentant pas.



ARTICLE EN ANGLAIS

First report of ganglionopathies associated with MERRF syndrome (6 cases).

ABSTRACT

Introduction. Myoclonic epilepsy with Ragged Red Fibers (MERRF) is a mitochondrial encephalomyopathy characterized by myoclonic epilepsy, cerebellar ataxia, myopathy and lipomas. Neuropathies in MERRF are frequent but ganglionopathies have never been reported. We describe six patients who have been diagnosed with ganglionopathy and MERRF in the neuromuscular center of Pitié-Salpêtrière Hospital between 1996 and 2014.

Patients and Method. Twenty-four patients with MERRF mutations underwent clinical examinations, muscle biopsy and mitochondrial DNA analyses. We retrospectively identified seventeen nerve conduction studies (NCS) carried out either at diagnosis or during follow-up. Ganglionopathy was defined as a non-length-dependent pure sensory neuropathy in the four limbs, with no significant motor abnormalities.

Results. We found six patients with ganglionopathy. Among the others, four were normal, one had sensorimotor neuropathy and six had pure sensory but length-dependent neuropathies. The group with ganglionopathy presented more often with ataxia (100% vs 61%), myopathy (83% vs 61%) or were wheelchair-bound (50% vs 27%) than the other MERRF patients, but epilepsy or respiratory failures were similar.

Discussion. Ganglionopathies have been described in mitochondrial diseases related to *POLG* mutations and Friedreich ataxia, but it is the first report in MERRF syndrome. Previous histological findings have shown that Dorsal Root Ganglia are part of degenerative features, supporting the idea that the pathophysiology of MERRF is consistent with the development of ganglionopathy. First, we conclude that ataxia, frequently observed in MERRF syndrome, is probably both cerebellar and proprioceptive for some patients. Consequently, we suggest that mutations associated with MERRF syndrome should be searched for cases of ganglionopathy associated with myopathy, lipomatosis or epilepsy.

INTRODUCTION

Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers (MERRF) syndrome has been described in 1980 as a multisystemic encephalomyopathy. This disease is due to a point mutation in mitochondrial DNA (most often m.A8344G) leading to a defect on the MT-TK gene encoding a lysine transfer RNA (12).

MERRF syndrome is characterized by myoclonic epilepsy, ataxia and may include myopathy, deafness, lipomas and cardiomyopathies (12,24). Peripheral neuropathy has been reported in MERRF myopathies with varying frequency. Moreover, its nature is very heterogeneous: sensory or sensory-motor neuropathies, with demyelinating, axonal or mixed features have been found (16). However, ganglionopathy, a pure sensitive neuronopathy affecting the dorsal root ganglia have never been noted in MERRF mutations yet.

We describe here six patients with MERRF syndrome, five with m.A8344G and one with m.G8363A mutations, which were diagnosed with ganglionopathies during their follow-up in the neuromuscular center of Pitié-Salpêtrière Hospital.

PATIENTS AND METHODS

PATIENTS

In a cohort of 24 patients presenting with MERRF syndrome (22 with m.A8344G, 1 with m.G8363A, 1 with m.T8355C), we retrospectively identified 6 patients with ganglionopathy. All underwent clinical, biological, neurophysiological, cardiologic and respiratory assessment at the neuromuscular center of the Institute of Myology in the Pitié-Salpêtrière Hospital between 1996 and 2014.

METHODS

Neurophysiological studies

Electromyography (EMG) and Nerve Conduction Studies (NCS) were carried out for each patient either at diagnosis or during follow-up. Investigations included bilateral Motor Nerve Conduction Velocities (MNCV), Distal Latencies and Compound Motor Amplitudes Potentials (CMAP) on median, ulnar, peroneal and/or tibial nerves. Sensory Nerve Amplitude Potentials (SNAP) and Sensory Nerve Conduction Velocities (SNCV) were performed on the four limbs on radial, median, ulnar, musculo-cutaneous and/or sural nerves. Sensory neuronopathy was defined as a non-length-dependent, pure sensory neuropathy with reduced or absent SNAP in the four limbs, with no significant abnormality in CMAP or MNCV.

Muscle Biopsy

All six patients underwent a muscle biopsy in deltoids. Histological and chemical studies on frozen muscle sections included special analysis with Hematoxylin-eosine-saffron, Gomori's trichromes, Succinate deshydrogenase, oil red o and Cytochrome C oxidase stains. Spectrophotometry analysis of respiratory chain was made on muscle biopsy in three cases.

Mitochondrial DNA analysis.

Muscle total DNA was extracted from muscle biopsy by standard procedure. Total DNA was extracted from blood, buccal cells, urine and hair samples with a rapid extraction kit (Qiagen®). Mitocondrial tRNALys gene (MT-TK) screening was carried out by standard procedure as previously described (24).

RESULTS

Six MERRF patients had ganglionopathies (3 male, 3 female, age range 19-53). Patient 1 and 2 were mother and son. Patient 6 had m.G8363A mutation and the other had the classical m.A8344G mutation.

SNAP were diminished for at least one side for the six patients: five microvolt (µV) on average in median and radial nerves. SNAP were also diminished on musculo-cutaneous and sural nerves with an average 4 µV amplitude in musculo-cutaneous nerves and 3 µV in sural nerves (table 1).

EMG showed myopathic or neuropathic features, but could also be normal.

All patients displayed clinical sensory abnormalities (hypoesthesia, hypopallesthesia), restricted to the lower limbs in 5 cases and affecting all four limbs in one. Deep tendon reflexes were decreased or absent in all cases. One patient suffered from pure proprioceptive ataxia, while the others had a cerebellar component. They all developed myopathy with proximal weakness. Three had myoclonus and generalized seizures treated by levetiracetam, clonazepam and lamotrigine for one of them. Four had lipomatosis in the neck and back. Three patients needed a wheelchair. One patient was found to have mild left ventricular hypertrophy. One had sleep apnea syndrome, two of them severe restrictive respiratory syndromes and tracheotomies. Two patients died, one from cancer and one consecutively to respiratory failure (table 2).

Heteroplasmy analyses showed 76% (52-94%) of mutated DNA in blood, 67% in buccal cells (49-95%), 80% in urine (70 à 93%), 50% in hair (5-81%), and 78% in muscle (70-83%). The analyses on muscle biopsies revealed mitochondrial abnormalities such as RRF and/or decreased COX staining.

None had another cause of ganglionopathy: B9, B12 and E vitamin levels, anti-SSA-SSB, anti-transglutaminase, anti-ganglioside and anti-neuronal antibodies were normal. One patient died of cancer but six years after diagnosis of his ganglionopathy and another one suffered from breast cancer, but had been successfully treated before diagnosis. Paraneoplasic etiology for both of them therefore seems unlikely.

In the remaining patients of our cohort, 7 had no NCS data, four had normal NCS, one had sensorimotor neuropathy and six had length-dependent sensory neuropathies. Only 5/18 cases (27%) had sensory complaints.

Compared to this group with no ganglionopathy, the six affected patients had more ataxia (100% versus 61%), more myopathic features (83% versus 61%), and lipomas (66% versus 38%) and were more often wheelchair-dependant (50% versus 27%). They had less often heart disease as heart failure or Wolff-Parkinson-White (16% versus 50%). They had as much epilepsy in the two groups (55% versus 50%) and respiratory failure (27% versus 33%). Two

patients (33%) deceased in the group with ganglionopathies versus five (27%) in the other group. Mean mutated DNAmt proportion in the group with ganglionopathies was 76% in the blood and 65% for the other group (66% data available) (figure 1).

DISCUSSION

Of the twenty-four patients who underwent examination in our neuromuscular disease clinic, nerve conduction studies were performed on seventeen and we found six cases of ganglionopathy in MERRF patients carrying m.A8344G or m.G8363A mutations.

Ganglionopathies are pure sensitive neuronopathies, corresponding to dorsal root ganglion disorders. Despite this definition, clinical differentiation with sensitive neuropathies can be difficult. Classically, NCS data show diffuse reduced sensory nerve action potentials with preserved conduction velocity, no length-dependent characteristics and motor potentials do not present any significant abnormality. In front of such a sensory neuronopathy, auto-immune diseases (Gougerot Sjögren, lupus, celiac disease), paraneoplastic syndrome, HIV infection, drug toxicity especially cisplatin must be systematically screened (32).

Interestingly, ganglionopathies have also been reported in mitochondrial diseases such as Friedreich ataxia and SANDO (Sensory Ataxic Neuropathy, Dysarthria and Ophtalmoparesis) associated with *POLG* mutations (35), but to the best of our knowledge, ganglionopathies have not been described with m.A8344G or other point mutations of MERRF syndrome yet.

Neuropathies in MERRF are described as frequent. Their type is sensory-motor but mostly sensitive, and slowly progressive. (15) Nerve conduction studies and biopsy studies may reveal axonal or mixed axonal and demyelinating polyneuropathies (16,22).

Histological findings in mitochondriopathies including MERRF syndrome show that the Dorsal Root Ganglia harbor degenerative features, supporting the idea that the pathophysiology of MERRF is consistent with the development of ganglionopathy(36).

Data included in reports on sensory ataxic neuropathies in patients with m.A8344G mutations are insufficient to conclude to a ganglionopathy (37,38) and despite the fact that MERRF syndrome is known since 1980, we lacked MERRF cohorts with detailed electrophysiological data in this disease.

In conclusion, the patients reported here with MERRF mutations thus represent the first cases to display signs of ganglionopathy with strong confirmation on nerve conduction studies. Whereas we know that the main feature in MERRF syndrome is ataxia, we should probably refine our knowledge, as in many cases, ataxia may not only be of cerebellar origin, but probably mixt and at least partially related to a ganglionopathy. We think that MERRF syndrome had to be considered among genetic causes of ganglionopathies, as well as Friedreich ataxia and POLG associated syndromes. Consequently, MERRF mutations should now become part of the causes screened in cases of ganglionopathy, especially if associated with myopathy, lipomatosis or epilepsy.

Table 1: Nerve Conduction Studies for the six MERRF patients diagnosed with ganglionopathy.

NCS= Nerve Conduction Studies; NV = Normal Values; R = Right; L = Left; SNAP = Sensory Nerve Action Potentials; µV = microvolt; SCV = Sensory Conduction Velocities; m/s = meters per second; CMAP = Compound Motor Action Potentials; mV = millivolt; W = Wrist; A = Ankle

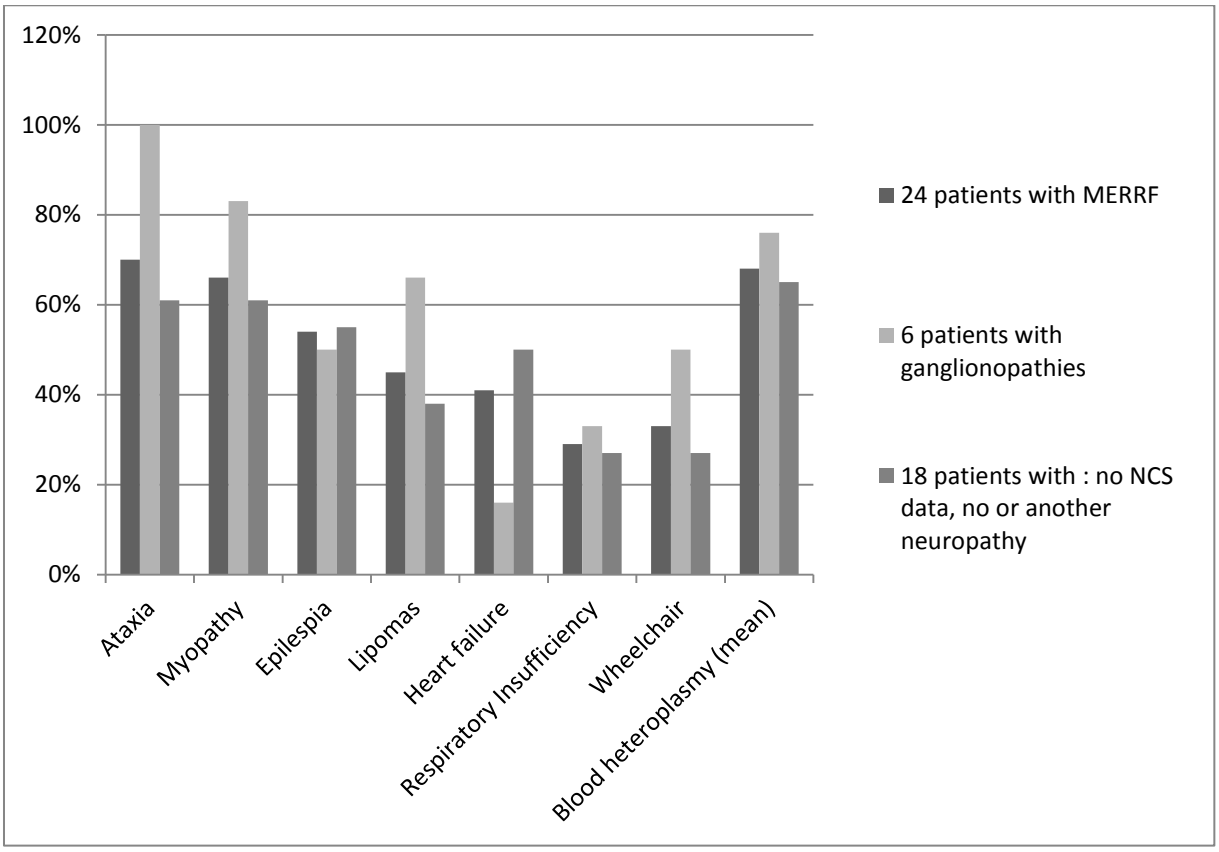
Patients		1		2		3		4		5		6	
Age (years)		19		47		25		50		61		53	
NCS	NV	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
SNAP (µV)													
Median	>15	0	ND	3,9	3,9	5	5	3	3	9,9	11,4	10	11
Ulnar	> 8	0	ND	ND	ND	3	ND	2	2	ND	ND	5	6
Radial	>15	0	ND	5,5	ND	3	ND	2	ND	ND	6,6	12	ND
Musculo Cutaneous	>10	ND	0	4,2	5	4	3	3	1	6,9	ND	3	3
Sural	>10	ND	ND	0	0	3	3	1	3	6,8	6,5	5	5
SCV (m/s)													
Median	>45	0	ND	45	47	55	52	41	48	40	45	40	44
Ulnar	>45	0	ND	ND	ND	ND	ND	60	54	ND	ND	63	61
Radial	>45	0	ND	50	ND	42	ND	53	ND	ND	55	54	ND
Musculo Cutaneous	>40	ND	0	34	37	42	42	49	39	43	ND	45	50
Sural	>40	ND	ND	0	0	42	41	39	38	46	43	52	43
CMAP (mV)													
Median(W)	>5	7,9	ND	19	ND	11,3	ND	11	12	10	ND	12,8	ND
Ulnar(W)	>5	7	ND	14	ND	11,1	ND	ND	ND	ND	ND	10,9	ND
Peroneal(A)	>3	4,4	0,2	7,6	7,3	6,8	6,8	3,3	3,8	3	ND	9,3	7,8
Posterior Tibial(A)	>3	ND	ND	4,8	4	10	11,8	6,6	6,6	9	ND	6	6,5
MCV (m/s)													
Median	>50	52	ND	49	ND	58	ND	51	56	51	ND	47	ND
Ulnar	>50	50	ND	56	ND	64	ND	ND	ND	ND	ND	57	ND
Peroneal	>40	53	53	52	45	40	46	44	45	40	ND	49	49
Posterior Tibial	>40	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Table 2: Clinical features of MERRF patients with ganglionopathy.

B=Blood; U=Urine; BC=Buccal cells; H=Hair; M=Muscle.

Patients	Age at first symptoms	Mutation and mean value of mutated DNA	Clinical features	Evolution
1	10	A8344G 83% (B,U,BC,H,M)	Myoclonus, epilepsy Ataxia Lipomatosis Hypopallesthesia Areflexia	Wheelchair Died at 36 of respiratory failure
2	36	A8344G 58% (B,BC,H,M)	Myoclonus, epilepsy Ataxia Myopathy, Hypopallesthesia Hypoesthesia Areflexia	Wheelchair Stroke 15 years of follow up
3	4	A8344G 62% (B,U,BC,H,M)	Myoclonus, epilepsy Ataxia Myopathy Areflexia	Wheelchair Left Ventricular Hypertrophy Tracheostomy 10 years of follow up
4	47	A8344G 90% (B)	Myopathy, Ataxia, Lipomatosis Hypopallesthesia Areflexia	Ambulatory Died at 55 of gallbladder cancer
5	48	A8344G 65% (B,U,BC,H)	Myopathy Ataxia Lipomatosis Hypopallesthesia Areflexia	Ambulatory 14 years of follow up
6	15	G8363A 76% (B,U,BC)	Myopathy Ataxia Lipomatosis Hypopallesthesia Areflexia	Ambulatory 6 years of follow up

Figure 1: Clinical features, functional status and mean of mutated DNA in blood for MERRF patients either carrying ganglionopathy, either carrying none or another neuropathy.



REFERENCES

1. Gray MW. Mitochondrial Evolution. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Sep 1;4(9):a011403.

2. Perlman SJ, Hodson CN, Hamilton PT, Opit GP, Gowen BE. Maternal transmission, sex ratio distortion, and mitochondria. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Apr 13;

3. Chaussenot A, Rötig A, Paquis-Flucklinger V. Progrès dans les pathologies mitochondriales. Maladies métaboliques héréditaires. Doin. France; 2011. p. 69–89.

4. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature. 1981 Apr 9;290(5806):457–65.

5. Rötig A. Genetic bases of mitochondrial disorders. 2014.

6. Olson W, Engel W, Walsh GO, Einaugler R. Oculocraniosomatic neuromuscular disease with “ragged-red” fibers: Histochemical and ultrastructural changes in limb muscles of a group of patients with idiopathic progressive external ophthalmoplegia. Arch Neurol. 1972 Mar 1;26(3):193–211.

7. Auré K, Baulny HO de, Laforêt P, Jardel C, Eymard B, Lombès A. Chronic progressive ophthalmoplegia with large-scale mtDNA rearrangement: can we predict progression? Brain. 2007 Jun 1;130(6):1516–24.

8. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNALys mutation. Cell. 1990 Jun 15;61(6):931–7.

9. Koopman WJH, Willems PHGM, Smeitink JAM. Monogenic mitochondrial disorders. N Engl J Med. 2012 Mar 22;366(12):1132–41.

10. Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, Tsubaki T. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres (mitochondrial abnormalities): Disease entity or a syndrome?: Light- and electron-microscopic studies of two cases and review of literature. J Neurol Sci. 1980 Jul;47(1):117–33.

11. Remes A, Karppa M, Rusanen H, Majamaa K, Hassinen I, Moilanen J, et al. Epidemiology of the mitochondrial DNA 8344A>G mutation for the myoclonus epilepsy and ragged red fibres (MERRF) syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Aug;74(8):1158–9.

12. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, et al. Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA “MERRF” mutation. Neurology. 2013 May 28;80(22):2049–54.

13. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CSK, Silvado CES, Werneck LC, Lorenzoni PJ, et al. When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) be the diagnosis? Arq Neuropsiquiatr. 2014 Oct;72(10):803–11.

14. Hirano M, Di Mauro S. Clinical features of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. ed. Handbook of Muscle Disease. 1996.

15. Cassereau J, Codron P, Funalot B. Inherited peripheral neuropathies due to mitochondrial disorders. Rev Neurol (Paris). 2014 May;170(5):366–74.

16. Finsterer J. Inherited mitochondrial neuropathies. J Neurol Sci. 2011 May 15;304(1-2):9–16.

17. Chu CC, Huang CC, Fang W, Chu NS, Pang CY, Wei YH. Peripheral neuropathy in mitochondrial encephalomyopathies. Eur Neurol. 1997;37(2):110–5.

18. Nardin RA, Johns DR. Mitochondrial dysfunction and neuromuscular disease. Muscle Nerve. 2001 Feb;24(2):170–91.

19. Mizusawa H, Ohkoshi N, Watanabe M, Kanazawa I. Peripheral neuropathy of mitochondrial myopathies. Rev Neurol (Paris). 1991;147(6-7):501–7.

20. Sasaki H, Kuzuhara S, Kanazawa I, Nakanishi T, Ogata T. Myoclonus, cerebellar disorder, neuropathy, mitochondrial myopathy, and ACTH deficiency. Neurology. 1983 Oct;33(10):1288–93.

21. Naumann M, Kiefer R, Toyka KV, Sommer C, Seibel P, Reichmann H. Mitochondrial dysfunction with myoclonus epilepsy and ragged-red fibers point mutation in nerve, muscle, and adipose tissue of a patient with multiple symmetric lipomatosis. Muscle Nerve. 1997 Jul;20(7):833–9.

22. Vital A, Vital C. Mitochondria and peripheral neuropathies. J Neuropathol Exp Neurol. 2012 Dec;71(12):1036–46.

23. Bouillot S, Martin-Négrier ML, Vital A, Ferrer X, Lagueny A, Vincent D, et al. Peripheral neuropathy associated with mitochondrial disorders: 8 cases and review of the literature. J Peripher Nerv Syst JPNS. 2002 Dec;7(4):213–20.

24. Wahbi K, Larue S, Jardel C, Meune C, Stojkovic T, Ziegler F, et al. Cardiac involvement is frequent in patients with the m.8344A>G mutation of mitochondrial DNA. Neurology. 2010 Feb 23;74(8):674–7.

25. Catteruccia M, Sauchelli D, Della Marca G, Primiano G, Cuccagna C, Bernardo D, et al. “Myo-cardiomyopathy” is commonly associated with the A8344G “MERRF” mutation. J Neurol. 2015 Mar;262(3):701–10.

26. Laforêt P, Wary C, Duteil S, de Kerviler E, Carlier PG, Lombès A, et al. [Exploration of exercise intolerance by 31P NMR spectroscopy of calf muscles coupled with MRI and ergometry]. Rev Neurol (Paris). 2003 Jan;159(1):56–67.

27. Chaussenot A, Rötig A. Maladies métobliques héréditaires. 2011. 20 p.

28. DiMauro S, Hirano M. MERRF. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, et al., editors. GeneReviews(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2014 Sep 8]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1520/

29. Rahman S. Mitochondrial disease and epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2012 May;54(5):397–406.

30. Kuntzer T, Antoine J-C, Steck AJ. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuronopathies (ganglionopathies). Muscle Nerve. 2004 Sep;30(3):255–68.

31. Kuntzer T. [Ganglionopathies: evolving concept and ideas on management]. Rev Neurol (Paris). 2006 Dec;162(12):1268–72.

32. Camdessanché J-P, Jousserand G, Ferraud K, Vial C, Petiot P, Honnorat J, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. Brain J Neurol. 2009 Jul;132(Pt 7):1723–33.

33. Martinez ARM, Nunes MB, Nucci A, França MC. Sensory neuronopathy and autoimmune diseases. Autoimmune Dis. 2012;2012:873587.

34. Lax NZ, Whittaker RG, Hepplewhite PD, Reeve AK, Blakely EL, Jaros E, et al. Sensory neuronopathy in patients harbouring recessive polymerase γ mutations. Brain. 2012 Jan 1;135(1):62–71.

35. Pareyson D, Piscosquito G, Moroni I, Salsano E, Zeviani M. Peripheral neuropathy in mitochondrial disorders. Lancet Neurol. 2013 Oct;12(10):1011–24.

36. Filosto M, Tomelleri G, Tonin P, Scarpelli M, Vattemi G, Rizzuto N, et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. Biosci Rep. 2007 Jun;27(1-3):23–30.

37. Calabresi PA, Silvestri G, DiMauro S, Griggs RC. Ekbom's syndrome: lipomas, ataxia, and neuropathy with MERRF. Muscle Nerve. 1994 Aug;17(8):943–5.

38. Schoffer K, Grant I. Multiple lipomas, alcoholism, and neuropathy: Madelung's disease or MERRF? Muscle Nerve. 2006 Jan;33(1):142–6.

VU

NANCY, le **12 mai 2015**

Le Président de Thèse

Professeur M. DEBOUVERIE

NANCY, le **18 mai 2015**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur M. BRAUN

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THÈSE/*6804*

NANCY, le **21 mai 2015**

POUR LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

et par délégation le Vice-Président

Martial DELIGNON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction. Le syndrome MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers) est une encéphalomyopathie mitochondriale caractérisée par une épilepsie myoclonique, une ataxie cérébelleuse, une myopathie et des lipomes. Des neuropathies ont été fréquemment décrites en association avec ce syndrome mais des ganglionopathies n'ont jamais été rapportées. Nous décrivons six patients chez qui a été posé un diagnostic de syndrome MERRF et de ganglionopathie dans l'unité de pathologie neuromusculaire de la Pitié-Salpêtrière entre 1996 et 2014.

Patients et méthode. Vingt-quatre patients avec une mutation MERRF ont bénéficié d'un examen clinique, d'une biopsie musculaire et d'analyses de leurs ADN mitochondrial. Pour dix-sept de ces patients, un électroneuromyogramme avait été réalisé soit au moment du diagnostic soit pendant le suivi. La présence d'une ganglionopathie était définie à l'électroneuromyographie par une atteinte neuropathique sensitive non longueur-dépendante dans les quatre membres, sans anomalie motrice significative.

Résultats. Nous avons identifié six patients avec une ganglionopathie. Parmi les autres, quatre n'avaient aucune neuropathie, un avait une neuropathie sensitivomotrice et six avaient des neuropathies sensitives pures mais longueur-dépendantes. Le groupe avec ganglionopathie présentait plus souvent une ataxie (100vs61%), une atteinte myopathique (83vs61%) et était plus souvent en fauteuil roulant (50vs27%). Toutefois, la composante épileptique ou le taux d'insuffisance respiratoire étaient similaires dans les deux groupes.

Discussion. Nous rapportons pour la première fois des ganglionopathies associées au syndrome MERRF, alors que ce type de neuropathie était jusqu'à présent essentiellement lié aux mutations POLG et à l'ataxie de Friedreich. Ces résultats corroborent les données neuropathologiques ayant montré que les ganglions rachidiens pouvaient être atteints dans ce syndrome, ce qui concorde avec le développement d'une ganglionopathie. Nous concluons que l'ataxie fréquemment observée au cours de l'évolution du syndrome MERRF est probablement d'origine mixte, cérébelleuse et proprioceptive, pour certains patients. En conséquence, nous pensons que les mutations de l'ADN mitochondrial associées au syndrome MERRF devraient être recherchées dans les cas de ganglionopathies associées avec d'autres symptômes tels qu'atteinte musculaire, lipomes ou épilepsie.

First report of ganglionopathies associated with MERRF syndrome (6 cases)

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : MERRF, ganglionopathies, ataxie.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex