

NÉPHROPATHIE DE L'ADULTE PAR MUTATION A3243G DE L'ADN MITOCHONDRIAL

par

B. GUÉRY*, G. CHOUKROUN**, P.-F. WESTEEL**, L.-H. NOËL*,
C. CORDONNIER***, A. RÖTIG****, A. MUNNICH****, D. CHAUVEAU*

Le spectre des maladies mitochondriales est extraordinairement vaste. La première implication des mitochondries dans un processus dégénératif a été établie il y a 40 ans, dans une maladie du muscle squelettique dénommée myopathie mitochondriale au vu de mitochondries dont le nombre et la taille étaient excessifs [1]. Dans la dernière décennie, l'implication des anomalies mitochondriales s'est étendue à un grand nombre d'affections dégénératives héréditaires, mais également au processus de vieillissement, et aux cancers [2, 3]. De plus, la toxicité de divers agents sur le fonctionnement des mitochondries a été reconnue : l'effet toxique des sels de platine ou de l'ifosfamide sur les mitochondries du tubule rénal, et la déplétion mitochondriale induite par des antirétroviraux dans le muscle (zidovudine) ou le tubule rénal (adéfovir) constituent des exemples remarquables de maladies mitochondriales acquises [4, 5]. Enfin, l'interaction de génopathies mitochondriales et de facteurs d'environnement a été établie : la surdité familiale progressive a reçu une explication moléculaire, avec l'identification d'une mutation ponctuelle du génome mitochondrial, et une susceptibilité accrue à l'ototoxicité des aminosides dans ces familles a été identifiée [6].

L'approche des formes héréditaires des maladies mitochondriales, dont le démembrement syndromique est déroutant a été éclairée par la compréhension de la génétique de ces organites, qui fait intervenir le génome nucléaire et un génome mitochondrial spécifique [7]. La physiopathologie des maladies mitochondriales garde ses parts de mystère. Sans surprise, les tissus dont les besoins énergétiques sont importants, comme le cerveau, le muscle, le cœur et les glandes endocrines sont des cibles fréquentes. Le tubule rénal a été vite identifié comme victime

* Service de Néphrologie et INSERM U507, Hôpital Necker, Paris ;

** Service de Néphrologie et *** Service d'Anatomie Pathologique Hôpital Sud, Amiens, **** Département de génétique médicale et Inserm U393, Hôpital Necker, Paris.

potentielle dans diverses variétés de maladies du génome mitochondrial. Plus récemment, des lésions d'autres structures du néphron ont été reconnues en association avec une mutation ponctuelle du génome mitochondrial : pour les expliquer, la génération de formes réactives de l'oxygène, ou l'initiation de l'apoptose, deux conséquences des pathologies de la mitochondrie ont été avancées. La création de modèles expérimentaux de maladies mitochondriales chez le rongeur devrait aider à disséquer ces éventualités [8].

L'objet de cette revue est de rappeler succinctement l'organisation du génome mitochondrial et les mécanismes de production d'énergie dans la mitochondrie. Puis de résumer les atteintes rénales observées chez l'enfant atteint de cytopathie mitochondriale. Enfin de détailler les manifestations rénales observées chez l'adulte en association avec la mutation A3243G du génome mitochondrial – une substitution dans le gène qui code pour l'ARN de transfert de la leucine (tARN^{Leu}) – et de dresser le panorama des manifestations extrarénales associées à cette néphropathie.

GÉNÉTIQUE DE LA MITOCHONDRIE

La principale fonction de la mitochondrie est de produire de l'énergie. Elle génère l'essentiel de l'énergie cellulaire sous forme d'ATP (adénosine 5'-triphosphate) résultant de la phosphorylation oxydative. Celle-ci implique 83 protéines organisées en cinq complexes (I à V) formant la chaîne respiratoire localisée dans la membrane interne de la mitochondrie. Hormis les érythrocytes qui en sont dépourvus, chaque cellule compte plusieurs centaines à plusieurs milliers de mitochondries. Ces organites intracytoplasmiques probablement issus d'une symbiose très ancienne entre une cellule proto-eucaryote et un micro-organisme indépendant sont dotés d'une double membrane et d'un génome propre, bien distinct du matériel génétique nucléaire. Le génome mitochondrial (ADN mitochondrial, ADNmt) représente moins de 1 p. 100 du génome cellulaire total. C'est une molécule circulaire bicaténaire de petite taille (16 569 paires de bases) particulièrement compacte, dont les 37 gènes sont contigus, dépourvus d'introns et de structures flanquantes à l'exception d'une boucle d'environ 1 000 paires de bases où des protéines et des facteurs de transcription codés par le génome nucléaire régulent la transcription et la réplication utiles pour la coordination entre synthèses cytoplasmique et mitochondriale [9]. Chaque mitochondrie compte deux à 10 molécules d'ADN. Le code génétique mitochondrial diffère du code nucléaire. L'ADNmt code pour 13 protéines essentielles de la chaîne respiratoire, deux ARN ribosomiaux et 22 ARN de transfert (ARNt) requis pour la synthèse des protéines mitochondriales. Le génome nucléaire code donc pour la majorité des protéines de la chaîne respiratoire ainsi synthétisées dans le cytoplasme puis importées dans la mitochondrie.

Le génome mitochondrial compte deux autres caractéristiques. D'abord, il est exclusivement d'origine maternelle. À l'issue de la fertilisation de l'ovule, les rares mitochondries du gamète mâle incorporées sont activement dégradées lors des premières divisions cellulaires [10]. Ensuite l'absence d'histones ou de systèmes de réparation de l'ADNmt et l'exposition aux radicaux libres de l'oxygène générés par la phosphorylation oxydative exposent à une mutabilité accrue de l'ADNmt, 10 à 20 fois supérieure à celle de l'ADN nucléaire [11]. Le terme d'homoplasmie

désigne la présence de molécules d'ADNmt identiques chez un individu – ou dans un tissu. Lorsqu'une altération génomique survient, la cellule contient un mélange d'ADNmt sauvage et muté : on parle d'hétéroplasmie. Au hasard des divisions cellulaires, la répartition des mitochondries contenant l'ADN muté aboutit à des populations cellulaires dont le génome contient un pourcentage variable d'ADNmt muté. À l'extrême, deux lignées cellulaires contiennent chacune un seul type d'ADNmt, l'un muté, l'autre sauvage.

BIOLOGIE DE LA MITOCHONDRIE

La mitochondrie utilise plusieurs substrats (fig. 1). Le pyruvate, principalement issu de la glycolyse aérobie constitue le substrat mitochondrial majeur. Au cours du cycle tricarboxylique, son oxydation libère des électrons dont le transfert d'un complexe à l'autre dans la membrane interne de la mitochondrie s'accompagne d'une extrusion de protons. Leur accumulation dans l'espace situé entre les deux membranes de la mitochondrie génère un gradient d'environ 150 mV. Le potentiel de membrane mitochondrial est négatif à l'intérieur de la membrane interne. La réintégration des protons vers la matrice mitochondriale s'effectue le long du gradient électrochimique par un canal contribuant à la phosphorylation de l'ATP à partir de l'ADP et de phosphate inorganique (ATPase, ou complexe V). Via l'ATP, la cellule dispose de l'énergie requise pour le maintien des gradients ioniques transmembranaires, les synthèses protéiques et le transport dans les vésicules. Ce processus est régulé par les flux de substrats – pyruvate, mais également glutamate, β -hydroxybutyrate, et acides gras – et la concentration intracytosolique de Ca^{++} [12].

Les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale induisent trois conséquences importantes dans la pathogénie des maladies mitochondriales : 1) le déficit de production énergétique ; 2) la génération de formes réactives de l'oxygène ; 3) l'apoptose. La phosphorylation oxydative est la principale source des formes réactives de l'oxygène (anion superoxyde O_2^- , peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et radical hydroxyl OH^\cdot) qui sont des produits intermédiaires de la respiration. L'inhibition de la chaîne des transporteurs d'électrons à un stade précoce facilite la formation d'anion superoxyde qui est détoxifié par la superoxyde dismutase

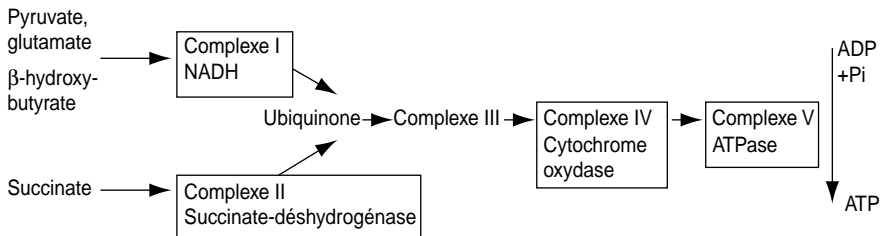


FIG. 1. — Organisation des complexes de la phosphorylation oxydative dans la membrane interne de la mitochondrie.

mitochondriale (MnSOD). L'exposition aiguë aux formes réactives de l'oxygène inactive plusieurs complexes de la chaîne respiratoire.

La mitochondrie joue un rôle intégrateur des voies de mort cellulaire programmée [13]. Une collection hétérogène de protéines impliquées dans la régulation de l'apoptose sont normalement localisées dans les mitochondries. Des membres anti-apoptotiques de la famille Bcl-2, dont Bcl-X_L y sont également présents. La perméabilité d'un mégacanal traversant les membranes interne et externe de la mitochondrie est déterminante. Ce mégacanal ou pore de transition de perméabilité (PTP) compte plusieurs constituants, dont la porine ou VDAC (*voltage-dependant anion channel*), le translocateur de nucléotides à adénine (TNA), le récepteur périphérique aux benzodiazépines et la cyclophiline D. Les mécanismes précis de perméabilisation mitochondriale ne sont pas totalement élucidés, mais les facteurs contribuant à l'ouverture ou à la fermeture du mégacanal pourraient avoir un effet pro- ou anti-apoptotique. En effet son ouverture gouverne le relargage cytosolique du cytochrome c, d'une flavoprotéine induisant l'apoptose (AIF) et de caspases lésant le cytoplasme, tous facteurs impliqués dans la mort cellulaire programmée. La présence de formes réactives de l'oxygène ou la diminution de la production d'énergie par la mitochondrie active le mégapore PTP [13].

MALADIES MITOCHONDRIALES

Selon que le génome mitochondrial ou nucléaire est en cause, la transmission des maladies mitochondriales est maternelle ou mendélienne (Tableau I) [14, 15]. Pour ce qui concerne l'ADNmt, les altérations génomiques pathogènes sont tantôt des mutations ponctuelles, tantôt des réarrangements (délétions uniques ou multiples, ou duplications). Chaque gène mitochondrial peut être concerné. Les conséquences des mutations ponctuelles diffèrent en principe selon qu'elles touchent un gène codant pour une protéine, ou des gènes codant pour les ARNt avec des effets généralisés sur la synthèse protéique intramitochondriale. Parmi la centaine d'altérations génomiques identifiées dans les maladies mitochondriales, plus de la moitié sont des mutations ponctuelles des gènes de l'ADNmt. Quatre d'entre elles sont fréquentes [16]. Les deux premières concernent les gènes codant pour deux ARN de transfert nécessaires à l'importation de la leucine et de la lysine. La mutation A3243G identifiée dans le gène codant pour l'ARNt de la leucine (tARN^(Leu) A3243G) est l'anomalie mitochondriale dont la prévalence est la plus élevée en pathologie humaine. Ses conséquences sont détaillées plus loin. Une substitution A → G dans le gène de l'ARNt de la lysine (tARN^(Lys) A8344G) procure une encéphalomyopathie progressive associant épilepsie myoclonique et atteinte musculaire où la biopsie montre une image caractéristique de myopathie mitochondriale avec accumulation de mitochondries à la périphérie de la fibre musculaire dont les fibres rouges sont dites déchiquetées – *myoclonic epilepsy and ragged fibers* – d'où l'acronyme MERRF [2]. Les deux autres sont des substitutions dans les gènes codant pour la sous-unité 6 de l'ATPase (T8993G) ou la sous-unité 4 du complexe I (G11778A), et respectivement responsables d'un syndrome désigné par l'acronyme NARP (*neurogenic weakness, ataxia, retinitis pigmentosa*) ou de la variété la plus grave de névrite de Leber [16]. Ces mutations ont été distinguées des polymorphismes en s'aidant des critères habituels : 1) coségrégation de la

TABLEAU I. — CLASSIFICATION GÉNOTYPIQUE DES MALADIES MITOCHONDRIALES.

-
1. Mutations du génome mitochondrial (ADNmt)
 - Mutations ponctuelles (fréquentes, hérédité maternelle, > 50 variétés) :
 - Gènes codant pour des protéines
ex : névrite optique de Leber (G11778A, T14484C)
 - Gènes codant pour un ARN de transfert
ex : A3243G (MELAS) ; G8344A (MERRF)
 - Gènes codant pour un ARN ribosomique
ex : surdité de perception héréditaire (A7455G) ;
surdité de perception héréditaire aggravée par les aminosides (A1555G)
 - Réarrangements : délétions ou duplications (rares, sporadiques le plus souvent, > 100 variétés)
ex : ophtalmoplégie externe progressive ; syndrome de Kearns-Sayre

 2. Mutation d'un gène nucléaire
 - Codant pour une protéine de la chaîne respiratoire
transmission récessive (homozygote ou hétérozygote composite)
ex : syndrome de Leigh
 - Codant pour une protéine impliquée dans l'import ou l'assemblage intramitochondrial
 - transmission liée à l'X (ex : paraparésie spastique héréditaire),
 - ou transmission autosomique récessive (ex : ataxie de Friedreich ; maladie de Wilson)

 3. Mécanisme inconnu
 - Déplétion en ADNmt (rare, < 50 observations), transmission récessive (?)
 - Ou délétions multiples de l'ADNmt
ex : ophtalmoplégie externe progressive dominante
-

maladie et de la modification génétique s'accordant avec une transmission maternelle ; 2) mutation ponctuelle concernant une base conservée ; 3) mutation identifiée dans des groupes ethniques distincts ; 4) accessoirement, corrélation entre pourcentage d'hétéroplasmie et sévérité du phénotype.

L'hétérogénéité clinique des maladies liées aux anomalies de l'ADNmt est frappante : tantôt un seul organe est atteint, tantôt le tableau est celui d'une atteinte systémique multiviscérale [14]. Les conséquences neuromusculaires des maladies mitochondriales sont certainement les plus fréquentes (Tableau II). Les autres manifestations possibles sont utiles pour alerter sur la possibilité d'une maladie mitochondriale (Tableau III) ; elles peuvent exister isolément ou s'associer à l'atteinte neurologique ou musculaire. La possibilité de dissociations extrêmes entre génotype et phénotype est propre aux maladies mitochondriales. Des anomalies génomiques différentes peuvent donner lieu à un phénotype identique. La même anomalie peut donner lieu à des phénotypes différents. Quels sont les mécanismes de cette hétérogénéité ? Les informations sont encore lacunaires. Chez des patients ayant une déplétion du génome mitochondrial, un mécanisme de compensation par transcription accrue a été démontré dans les phénotypes à progression lente [17]. Pour les mutations ponctuelles, leur nature, leur distribution tissulaire, la dépendance d'un organe à l'égard de l'oxygène, l'influence des gènes nucléaires ou de polymorphismes du génome mitochondrial ont été évoquées [18]. Pour ce

TABLEAU II. — MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET MUSCULAIRES
DES MALADIES MITOCHONDRIALES.

Myoclonies**Convulsions****Ataxie**

Accident vasculaire cérébral avant 40 ans

Démence progressive

Calcifications des noyaux gris centraux

Dépression

Ophthalmoplégie externe progressive

Névrite optique

Surdité de perception

Myélopathie

Hyperprotéïnorachie

Neuropathie périphérique

Dystonie**Myopathie**

Fatigabilité ou intolérance à l'effort

Myoglobulinurie récidivante

Les manifestations les plus fréquentes ou les plus suggestives sont indiquées en gras

TABLEAU III. — MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES DES MALADIES MITOCHONDRIALES.

Acidose lactique

Retard de croissance

Diabète sucré

Hypoparathyroïdie

Rétinite pigmentaire

Cataracte

Surdité

Surdité liée aux aminosides

Cardiomyopathie

Troubles de la conduction cardiaque

Hépatopathie

Insuffisance pancréatique externe

Pseudo-obstruction intestinale

Atrophie villositaire

Pancytopénie

Anémie sidéroblastique

Tubulopathie proximale

Glomérulopathie

Les manifestations les plus fréquentes ou les plus suggestives sont indiquées en gras

qui est du déficit énergétique, la notion de seuil a été proposée. En bref, lorsque le pourcentage d'ADNmt muté dans une cellule ou dans un tissu excède ce seuil, la capacité de production énergétique de la première ou du second devient insuffisante, et les symptômes apparaissent [2]. Enfin, des facteurs épigénétiques peuvent moduler le spectre clinique.

Hors du champ de la néphrologie, la maladie de Leber illustre cette extraordinaire diversité [2, 15-16]. Il s'agit d'une variété héréditaire de névrite optique, dont la transmission maternelle est caractérisée par une perte rapide et bilatérale de la vue avec scotome central et trouble de la vision des couleurs survenant dans la troisième décennie. Elle s'inscrit en fréquence au premier rang des causes ophtalmologiques de cécité chez l'adulte jeune. Au moins huit gènes codant pour trois sous-unités distinctes de la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent être le siège d'anomalies pathogènes. En pratique, quatre mutations ponctuelles de l'ADNmt sont fréquentes. Pour une raison inconnue, l'affection touche 3 à 4 fois plus souvent les hommes que les femmes. Des mères vectrices asymptomatiques peuvent avoir une hétéroplasmie similaire à celle de leurs fils atteints. Alcool et tabac sont identifiés comme facteurs épigénétiques d'aggravation. La variété de mutation conditionne la possibilité de récupération visuelle. Fait singulier, l'une des mutations impliquée dans la maladie de Leber (une mutation ponctuelle dans le gène *ND6* qui code pour une sous-unité de la NAD, complexe I) peut donner lieu à un phénotype très différent dès la petite enfance, débutant par une dystonie puis se complétant de troubles du langage, d'un retard mental et d'une petite taille. Un pourcentage d'hétéroplasmie de l'ADNmt plus élevé chez les patients dystoniques est l'unique différence génotypique connue entre les deux affections.

ATTEINTE RÉNALE DES CYTOPATHIES MITOCHONDRIALES

Les cytopathies mitochondriales donnent lieu à des lésions rénales diverses. Chez l'enfant, un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi, une néphropathie tubulointerstitielle ou plus rarement une atteinte glomérulaire ont été observés, en rapport avec des altérations variées du génome mitochondrial. Chez l'adulte, le tableau est beaucoup plus stéréotypé. Il se résume le plus souvent à la coségrégation de lésions de hyalinose segmentaire et focale glomérulaire ou de lésions vasculaires de nécrose des myocytes artériels ou artériolaires et de signes extrarénaux avec la mutation A3243G de l'ADNmt.

Manifestations pédiatriques

CLINIQUE

L'atteinte rénale n'est pas fréquente au cours des maladies mitochondriales : dans l'expérience du Service de Génétique Médicale de Necker Enfants-Malades en 1997, seuls 11 patients étaient affectés parmi 300 enfants (4 p. 100) souffrant d'un déficit de la chaîne respiratoire [19]. La tubulopathie proximale est l'anomalie la plus fréquente, peut-être en raison des besoins énergétiques requis par la cellule tubulaire proximale pour l'activité de transport. Elle peut se résumer à une aminoacidurie, ou combiner une fuite urinaire de bicarbonate de potassium, de phosphate,

de glucose, d'acide urique et de protéines tubulaires. Le syndrome de De Toni-Debré-Fanconi peut être le premier symptôme d'une maladie mitochondriale [19-20] précédant de plusieurs années des anomalies systémiques [21] ou ne survenir que tardivement dans un tableau extra-rénal éventuellement complexe. La tubulopathie proximale survient habituellement avant l'âge de 2 ans et peut se compliquer d'une insuffisance rénale. Dans plusieurs observations, des anomalies des mitochondries des cellules tubulaires proximales ont été documentées par l'étude en microscopie électronique ; par exemple des mitochondries augmentées en taille et en nombre, ou dont les crêtes sont désorganisées [22]. Des lésions d'atrophie tubulaire, et de dilatation ou d'oblitération de la lumière par des cylindres sont habituelles. D'autres anomalies tubulaires fonctionnelles ont été observées à titre anecdotique, acidose tubulaire [23] ou syndrome de Bartter [24], en coexistence avec des anomalies extra-rénales.

Une néphropathie tubulo-interstitielle chronique, suggérée par la présence d'une insuffisance rénale en l'absence d'albuminurie et de signes de tubulopathie proximale a été documentée dans d'autres observations où l'atteinte rénale survenait dans l'évolution d'un tableau extrarénal complexe [25-29]. Des lésions de fibrose interstitielle sont observées dans ces cas. Les cellules tubulaires contiennent des mitochondries anormales en microscopie électronique. Enfin quelques observations de glomérulonéphrite chronique ont été rapportées chez l'enfant [30-33]. L'image histologique univoque est celle d'une hyalinose segmentaire et focale.

DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE ET HISTOLOGIQUE

La récurrence familiale et la transmission maternelle sont suggestives d'une maladie de l'ADNmt. Dans les cas index ou sporadiques, l'atteinte inattendue d'organes divers doit suggérer la possibilité d'un tel diagnostic [14, 19]. Cependant les symptômes systémiques peuvent évoquer d'autres affections – un syndrome d'Alport par exemple – ou faire défaut initialement.

Les explorations biochimiques initiales incluant une détermination du rapport lactate/pyruvate et des corps cétoniques à jeun et après le repas, ou mieux après un exercice physique constituent les examens de première intention chez un patient suspect de déficit énergétique : une hyperlactatémie persistante après le repas, son aggravation à l'effort, et la cétonémie s'accroissant paradoxalement en post-prandial suggèrent une anomalie de la chaîne respiratoire [14]. Cependant, une tubulopathie proximale peut s'accompagner d'une fuite urinaire de lactate, de sorte qu'une lactatémie normale n'exclut pas une maladie mitochondriale si un syndrome de Fanconi est identifié. Ici la spectrométrie de masse peut montrer l'excès de lactates urinaires et quantifier les métabolites intermédiaires du cycle de Krebs [19]. Chez les petits enfants ayant une encéphalopathie, la concentration de lactate dans le liquide céphalorachidien peut-être augmentée.

La biopsie musculaire constitue un outil diagnostique facile à obtenir. L'aspect de *red ragged fibers* est évocateur mais peut être observé dans les myopathies inflammatoires ou les myosites à inclusions [14]. Une quantification immunochimique pour la succinodéshydrogénase et la cytochrome oxydase, ainsi que l'aspect ultrastructural des mitochondries peuvent orienter vers le diagnostic de cytopathie mitochondriale [34]. Enfin l'activité enzymologique des complexes de la chaîne respiratoire est quantifiable par spectrophotométrie ou polarographie [19]. Les mêmes mesures peuvent être effectuées dans les lymphocytes, mais les unes et les autres peuvent être normales avec une authentique maladie mitochondriale.

La biopsie rénale, ou celle d'un autre organe cliniquement affecté reste alors l'ultime possibilité de prélèvement. L'intérêt de la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire du muscle est en cours d'évaluation.

EXPLORATION GÉNÉTIQUE

Au terme, l'identification d'une anomalie du génome mitochondrial reste de difficulté variable. Elle peut être orientée par l'identification préalable de la sous-unité déficitaire ou le phénotype clinique. Les mutations ponctuelles de l'ADNmt sont souvent décelées dans les lymphocytes, contrairement aux réarrangements ; les deux variétés d'altération de l'ADNmt sont identifiables dans le muscle (ou le rein) [14]. Les polymorphismes sont abondants dans l'ADNmt et en cas de mutation ponctuelle, les conclusions du généticien sont étroitement tributaires des critères de pathogénicité rappelés plus haut. Cette étape moléculaire est indispensable pour le conseil génétique.

Chez l'enfant, la néphropathie des cytopathies mitochondriales est associée à un grand éventail d'anomalies génétiques. Le plus souvent, c'est une délétion de l'ADNmt qui est en cause [27, 35-37]. Parfois des délétions responsables d'un syndrome néphrotique et d'une insuffisance rénale [17], ou des mutations ponctuelles de l'ADNmt associées à une tubulopathie [38], à une atteinte tubulo-interstitielle [29] ou à une glomérulopathie [21] ont été observées. Tout récemment des mutations autosomiques récessives d'un gène nucléaire codant pour le complexe III ont été identifiées dans 4 familles avec tubulopathie proximale [39].

Manifestations rénales observées à l'âge adulte

Contrastant avec l'hétérogénéité des anomalies mitochondriales et des néphropathies observées dans l'enfance, le tableau quasi-univoque observé à l'âge adulte combine glomérulonéphrite avec lésions de hyalinose segmentaire et focale et mutation A3243G du gène codant pour l'ARN de transfert de la leucine.

PRÉVALENCE

Dans la population finlandaise, la prévalence de la mutation A3243G est de 1/7 000 [40]. Au Japon la fréquence de cette mutation a été évaluée dans deux situations néphrologiques distinctes. D'une part, chez des sujets ayant une hyalinose segmentaire et focale primitive sans syndrome néphrotique, où elle est décelée chez quatre patients parmi les sept testés [41]. D'autre part, chez des patients dialysés : dans un premier travail, parmi 158 dialysés souffrant simultanément de diabète (n = 106), de surdité (n = 26) ou de ces deux anomalies (n = 26), un seul individu âgé de 42 ans et appartenant au troisième sous-groupe avait cette mutation (prévalence, 0,6 p. 100) [42]. Dans la deuxième étude effectuée chez 135 diabétiques dialysés, cette mutation A3243G était décelée chez 8 individus (prévalence, 5,9 p. 100), mais aucun des 92 patients contrôles, dialysés mais indemnes de diabète [43]. Nous ne possédons pas d'information équivalente chez des patients caucasoïdes. Par contre, en France, la prévalence de la néphropathie chez 54 patients ayant une mutation A3243G responsable d'un diabète et d'une surdité est de 28 p. 100 12 ans après le diagnostic du diabète [44].

CLINIQUE : PHÉNOTYPES LIÉS À LA MUTATION TARN^(LEU) A3243G
DE L'ADN MITOCHONDRIAL

Plusieurs phénotypes associés à la mutation A3243G ont été individualisés : le syndrome MELAS – *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes* – survenant dans l'enfance [22] et dont la mutation A3243G est la cause principale mais non exclusive ; un diabète associé à une surdité [23] ; la mutation passe d'ailleurs pour responsable d'environ 1 p. 100 des diabètes [16] ; une ophtalmoplégie externe progressive (*PEO*) ; une cardiomyopathie [45] ; enfin la possibilité qu'une néphropathie associée à des signes extrarénaux soit observée a été rapportée [46].

Vingt et une observations issues de 16 familles sont disponibles pour caractériser les néphropathies explorées après l'âge de 16 ans et le spectre extra-rénal associés à la mutation A3243G de l'ADNmt : trois brèves séries de la littérature comptant chacune quatre patients [41, 46-47], une observation isolée [48], et notre expérience chez huit patients [49]. Trois observations d'adultes ont été écartées car les caractéristiques de l'atteinte rénale ou encore l'âge au diagnostic étaient trop évanescentes [50-52]. Chez les 21 patients retenus, l'âge au diagnostic varie de 17 à 50 ans (médiane, 32) : l'atteinte rénale concerne des adultes jeunes. La prédominance féminine est forte (17/21, 81 p. 100). La néphropathie est dans sept cas la manifestation initiale et isolée de la mutation de l'ADNmt. La première anomalie qui attire l'attention vers le rein est une protéinurie dans 16 observations (76 p. 100), une insuffisance rénale terminale dans deux cas et une HTA gravidique précoce et sévère dans 3 observations [47, 49]. L'âge médian au dépistage de la protéinurie est de 22 ans (extrêmes, 10-47). À l'évaluation initiale de la néphropathie, le débit médian de protéinurie est de 1,5 g/jour (extrêmes, 0,5-5). Un seul patient a un syndrome néphrotique. Il n'y a jamais d'hématurie macroscopique, et tous les patients sauf un (hématurie, 1+) [48] ont un débit urinaire d'hématies normal. La pression artérielle est normale chez deux tiers des patients, parfois à un stade avancé de l'insuffisance rénale. Aucun patient n'a d'anomalie suggestive de tubulopathie proximale. La morphologie des reins est banale sauf chez quatre patients : chez l'un, ils sont augmentés de taille par la présence de kystes bilatéraux corticaux et médullaires semblables à ceux d'une polykystose rénale dominante, chez trois autres, ils sont de taille réduite. Enfin, si l'on met de côté les quatre observations de Jansen dans lesquelles l'information fait défaut [46], 11 patients (65 p. 100) ont une fonction rénale normale ou peu altérée (créatininémie inférieure à 100 $\mu\text{mol/l}$ ou clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/min), quatre ont une insuffisance rénale modérée, deux sont d'emblée au stade terminal [41, 47-49]. À compter de la caractérisation initiale de la néphropathie, les 21 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,5 ans (extrêmes, 0-19). Dix d'entre eux (47 p. 100) ont progressé vers l'insuffisance rénale terminale. L'âge médian à l'initiation du traitement de suppléance rénale est de 34 ans (extrêmes, 30-42), semblable à celui des patients non dialysés (23-51 ans).

Trois variétés d'anomalies histologiques rénales ont été caractérisées à partir des prélèvements effectués chez 15 des 21 patients. Elles sont éventuellement associées. 1) Les lésions de hyalinose segmentaire et focale des glomérules sont les plus fréquentes (80 p. 100). Chez l'adulte, c'est l'observation de Manouvrier et coll. qui a initialement attiré l'attention sur cette possibilité dans une grande famille où 5 des 40 apparentés ayant une mutation A3243G avaient une néphropathie, et

l'un d'eux une hyalinose segmentaire et focale [50]. Ces données ont été confirmées par deux observations de Jansen [46] et précisées par Kurogouchi, puis Moulonguet et Hotta [41, 47-48]. En microscopie optique, les lésions ne diffèrent pas de ce qui est observé dans la hyalinose segmentaire et focale primitive : chez les quatre patients de Hotta, la proportion de glomérules objets d'une sclérose segmentaire est de 4 à 7 p. 100, 0 à 20 p. 100 des glomérules sont totalement scléreux, une biopsie itérative documente une progression de ces pourcentages, le volume moyen des glomérules n'est pas augmenté, contrairement à l'hypertrophie observée dans d'autres variétés de hyalinose glomérulaire secondaire. L'étude en microscopie électronique chez ces patients montre des podocytes binucléés ou multinucléés, et des anomalies mitochondriales plus spécifiques (nombre, taille, forme, nombre des crêtes neurales), mais variables d'un podocyte à l'autre et d'un glomérule à l'autre [41]. Dans notre expérience, ces anomalies sont inconstantes, les mitochondries sont normales dans les cellules endothéliales et mésangiales, et la membrane basale glomérulaire a une épaisseur et une organisation normales [49].

2) L'intensité et la singularité d'anomalies vasculaires associées aux lésions glomérulaires a été soulignée par Moulonguet et coll : le cytoplasme des cellules musculaires lisses des artérioles afférentes et à un degré moindre des artères interlobulaires est focalement l'objet d'une transformation hyaline, interprétée comme le signe d'une nécrose ou d'une apoptose [47]. À l'inverse, Hotta n'a décelé aucune anomalie vasculaire chez ses patients ; de même, bien que plusieurs de nos patients aient des lésions vasculaires importantes combinant hyalinose artériolaire et endartérite fibreuse, nous n'avons pas observé les aspects vasculaires insolites décrit par Moulonguet dans le rein, et par d'autres dans les artérioles des muscles ou de la pie-mère chez des patients souffrant d'un syndrome MELAS [revue in 47].

3) Dans trois observations, des lésions de fibrose tubulo-interstitielle en l'absence de hyalinose segmentaire des glomérules [49]. L'atrophie des cellules tubulaires affecte tubes proximaux et distaux, une dilatation de la lumière tubulaire est possible, la fibrose interstitielle n'a pas de caractère spécifique. Une accumulation de mitochondries anormales dans les tubes proximaux et distaux a été observée [41, 49], mais faisait défaut chez le patient de Kurogouchi [48].

À l'issue de ces observations histologiques, quatre faits sont à souligner : (i) aucune lésion imputable au diabète n'a été observée chez les 15 patients, notamment chez les quatre sujets diabétiques au moment de la biopsie ; (ii) l'originalité de l'une de nos observations tient à la présence de kystes rénaux, qui n'ont jusqu'ici jamais été observés dans les néphropathies liées à une maladie mitochondriale [49]. Cependant, une observation japonaise a documenté une maladie glomérulokystique au cours d'un syndrome de Leigh [53] ; (iii) le pourcentage d'hétéroplasmie est éminemment variable : dans les lymphocytes circulants, il est de 5 à 10 p. 100 chez nos 8 patients, 6 à 34 p. 100 pour Jansen, 18 à 28 p. 100 pour Hotta, 49 à 59 p. 100 pour Moulonguet, sans corrélation avec les lésions anatomiques ou la vitesse de progression de la néphropathie [41, 46-47, 49]. L'hétéroplasmie est encore plus marquée dans le tissu rénal ou le sédiment urinaire, respectivement 55-60 p. 100 [47] et 38-69 p. 100 [41] ; (iv) la hyalinose segmentaire et focale secondaire à la mutation A3243G de tARN^{Leu} allonge la liste des affections héréditaires qui donnent lieu à cette variété de lésion rénale, comme la drépanocytose ou les mutations du gène de la podocine. Comme ces dernières, il s'agit d'une forme secondaire de hyalinose corticorésistante [41, 47, 49].

DIAGNOSTIC : COMMENT RATTACHER LA NÉPHROPATHIE À SA CAUSE, LA MUTATION A3243 DE L'ADN MITOCHONDRIAL ?

Histoire familiale et transmission maternelle

Le recueil détaillé des antécédents familiaux et une transmission maternelle peuvent être suggestives. C'est le cas pour 16 des 21 patients (76 p. 100). Quatorze d'entre eux ont d'ailleurs un apparenté ayant une néphropathie. Dans les cinq dernières observations, la maladie semble sporadique.

Manifestations extrarénales

Les manifestations extrarénales sont à nouveau un appoint considérable pour progresser vers le diagnostic, pourvu qu'elles précèdent la néphropathie ou que leur émergence stimule l'attention pour reclasser une maladie rénale dite primitive. Le fil d'Ariane est l'association inexplicée, simultanée ou successive, d'atteintes d'organes disparates (Tableau IV). La surdité de perception est l'anomalie extrarénale la plus fréquente, souvent précoce et sévère, c'est-à-dire qu'elle précède la néphropathie et requiert un appareillage. Son aggravation progressive et symétrique est attribuée à une atteinte de la strie vasculaire ou des cellules ciliées endocochléaires. Une détérioration brutale unilatérale suggère un accident vasculaire occipital [54]. Une grande fréquence d'hypo-acousie infraclinique a été récemment constatée dans divers phénotypes associés à la mutation A3243G [55]. La coexistence d'une néphropathie et d'une surdité évoque plusieurs diagnostics chez l'adulte, en premier lieu un syndrome d'Alport – c'est ainsi que trois patients de Jansen et deux de nos patients ont été durablement mal classés [46, 49] ; l'absence d'hématurie et d'anomalies des membranes basales épidermiques ou glomérulaires contredisent cette hypothèse. Doivent être également écartés : un syndrome de Muckle-Wells débutant par des angio-œdèmes et responsable d'amylose AA ; la maladie de Refsum avec néphropathie de surcharge ; les syndromes de Bardet-Biedl ou d'Alström, autosomiques récessifs ; le syndrome de Cockayne également récessif avec nanisme, retard mental et rétinite pigmentaire ; le syndrome de Wolfram, où diabète insipide et atrophie optique coexistent ; ou encore une variété de Charcot-Marie-Tooth.

Le diabète sucré est également fréquent : son incidence atteint 81 p. 100 au terme du suivi des 21 patients, mais son apparition est postérieure à la néphropathie dans

TABLEAU IV. — FRÉQUENCE DES SIGNES EXTRARÉNAUX CHEZ 21 PATIENTS ADULTES AVEC MUTATION A3243G DE L'ADN MITOCHONDRIAL.

SYMPTÔMES	TOTAL (N PATIENTS)	CHRONOLOGIE D'APPARITION PAR RAPPORT À L'EXPLORATION DE LA NÉPHROPATHIE		
		Antérieure	Simultanée	Postérieure
Surdité	18	15	0	3
Diabète	17	4	2	11 (dont 7 pendant corticothérapie ou greffe)
Neuromusculaire	7	4	0	3
Cardiomyopathie	5	1	1	3
Dystrophie maculaire	5	0	2	3

deux tiers des cas. Un antécédent de diabète est quasi-constant dans la famille maternelle. Chez nos huit patients, le diabète est survenu entre 24 et 49 ans, en l'absence de surpoids (indice de masse corporelle $< 24 \text{ kg/m}^2$) [49]. Dans la population générale, les cytopathies mitochondriales sont responsables d'environ 1 p. 100 des diabètes. Le suivi prospectif de 54 patients dont le diabète coségrégait avec la mutation A3243G a montré qu'initialement 87 p. 100 d'entre eux étaient non insulino-dépendants, contre 41 p. 100 douze ans plus tard. À ce terme, la prévalence de la rétinopathie diabétique était de 8 p. 100, environ cinq fois moins fréquente que dans les autres populations de diabétiques [44]. Les diabètes « mitochondriaux » sont dus à un défaut d'exocytose des vésicules contenant l'insuline dans les cellules β du pancréas. Il n'y a pas d'insulinorésistance périphérique [56].

Le spectre des anomalies neuromusculaires identifiées chez 7 des 21 patients, avant ($n = 4$) ou après ($n = 3$) la néphropathie est hétéroclite : ataxie, accident vasculaire cérébral avant l'âge de 40 ans, neuropathie périphérique axonale, déclin cognitif, troubles psychiatriques, myopathie. L'imagerie peut déceler des anomalies de la substance blanche, une atrophie cérébrale ou cérébelleuse, des calcifications des noyaux gris centraux. Avant l'âge de 45 ans, la mutation A3243 est responsable d'1 p. 100 des accidents vasculaires cérébraux et de 6 p. 100 des accidents du territoire occipital [40]. Ces accidents aigus n'ont pas une topographie vasculaire stricte, et résultent possiblement d'une diffusion des anomalies métaboliques au-delà d'une zone ischémique. La dystrophie maculaire observée chez cinq patients est caractérisée par une pigmentation linéaire bilatérale de la région de la macula ou du disque optique [57]. L'angiographie rétinienne est le meilleur test pour dépister cette dystrophie. Dans les diabètes avec surdité, la prévalence de cette anomalie très spécifique atteint 86 p. 100 [44].

Enfin, une cardiomyopathie hypertrophique majeure a été observée chez cinq patients en l'absence d'hypertension artérielle sévère ou de valvulopathie. L'hypertrophie septale peut atteindre 20 mm. Un syndrome de Wolff-Parkinson-White peut coexister. L'association d'une néphropathie et d'une cardiomyopathie sévère liées à A3243G a été mentionnée [48, 50].

Biochimie et génétique

Contrairement aux observations pédiatriques, les cycles lactate/pyruvate et l'exploration biochimique de la chaîne respiratoire dans les lymphocytes n'ont jamais été rentables dans ces observations d'adultes avec néphropathie. La recherche directe de la mutation A3243G codant pour tARN^(Leu) constitue donc une approche rapide et logique. En cas de réponse négative malgré une suspicion forte, la recherche de mutation dans les cellules tubulaires du sédiment urinaire pourrait être proposée [41].

PHYSIOPATHOLOGIE

Modèles animaux

Il n'y a pas de modèle spontané de maladie mitochondriale. Par contre, l'introduction stable d'ADNmt délété a été obtenue à l'issue de manipulations complexes aboutissant à des lignées de souris hétéroplasmiques. Initialement

des lignées de cellules contenant une délétion somatique liée à l'âge et ayant emporté 4 696 paires de bases ont été fusionnées avec des cellules dépourvues d'ADNmt. Ces cybrides débarrassés de leurs noyaux ont été fusionnés avec des pronucléus ultérieurement implantés chez des femelles pseudo-gestantes qui donnent naissance à des fondatrices hétéroplasmiques. Dans la descendance, l'anomalie de l'ADNmt a suivi une transmission maternelle [8]. Par une technique apparentée, des souriceaux hétéroplasmiques ou homoplasmiques dont les mitochondries mutées avaient une mutation ponctuelle conférant une résistance au chloramphénicol ont été obtenus, mais leur survie n'a pas dépassé 11 jours [58]. Dans les deux modèles, les phénotypes murins ont des similitudes avec les maladies mitochondriales humaines – anémie, atteinte du muscle strié et du muscle cardiaque dans le premier modèle ; cataracte et rétinite, hypotrophie et cardiomyopathie dans le deuxième. Fait intéressant, les souris dont les mitochondries sont délétées meurent d'insuffisance rénale à l'âge de 6 mois, avec des dilatations des tubules proximaux et distaux. Une corrélation entre la proportion d'ADNmt muté et la concentration sanguine de lactate, ou l'activité résiduelle de la cytochrome *c* oxydase suggéraient que l'intensité de la tubulopathie soit liée à la diminution de l'activité respiratoire. Ces modèles encore imparfaitement décrits ouvrent la voie d'une meilleure compréhension de la pathogénie des maladies mitochondriales.

Lignées cellulaires

La mutation A3243G diminue la liaison de la leucine à son ARNt et la stabilité de protéines codées par l'ADNmt, aboutissant à un déficit de synthèse de certaines protéines mitochondriales. Un syndrome MELAS est fréquemment observé lorsque l'hétéroplasmie est supérieure à 85 p. 100 ; au contraire, si ce pourcentage oscille entre 5 et 30 p. 100 l'association diabète-surdité est fréquente [2]. Les conséquences fonctionnelles de cette mutation ont été attentivement scrutées dans des lignées de cybrides issues de la fusion de cellules totalement dépourvues de mitochondries et de cellules de patients dont l'ADNmt est altéré. Elles sont modérées, et une complémentation directe entre les molécules sauvages et mutées de l'ADNmt survient dans ces cybrides où une respiration cellulaire normale persiste aussi longtemps que la proportion d'ADNmt sauvage est supérieure à 10 p. 100 [revue in 2, 59-60]. La possibilité qu'une complémentation issue d'un échange moléculaire intermitochondrial joue un rôle protecteur en pathologie a été évoquée, sans être définitivement prouvée. Au laboratoire, cette possibilité est soutenue par de solides arguments expérimentaux [61].

Néphropathie

La pathogénie de la hyalinose segmentaire et focale est incertaine. En marge des conséquences podocytaires directes de la cytopathie mitochondriale, une perte de l'autorégulation de la pression intraglomérulaire secondaire à la nécrose des myocytes artériolaires a été proposée [47].

TRAITEMENT

Il n'y a pas de traitement curatif des maladies de l'ADNmt. Les perspectives de remplacement de l'ADNmt muté par de l'ADN normal via une thérapie génique ou cellulaire sont encore lointaines. Une autre possibilité est explorée : l'inhibition sélective de l'ADNmt muté. Le traitement symptomatique compte deux volets.

Néphropathie et désordres métaboliques [14-16]

L'emploi d'une supplémentation en bicarbonate est indiquée pour s'opposer à l'acidose lactique ; l'épuration extrarénale peut être transitoirement indiquée en cas d'acidose grave. Les conséquences d'une tubulopathie proximale doivent être traitées. Chez les adultes dont l'albuminurie est supérieure à 1 g par jour, les précautions habituelles doivent être combinées – régime limité en sel, usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion – bien que leur bénéfice n'ait pas été spécifiquement évalué. En cas de syndrome néphrotique par hyalinose segmentaire et focale, l'usage de la corticothérapie ou d'immunosuppresseurs n'est pas indiqué. Au stade de l'insuffisance rénale terminale, un projet de transplantation peut être organisé si les manifestations extrarénales ne font pas obstacle. Il n'a pas été observé de récurrence de la maladie initiale sur le greffon. Si une greffe familiale est envisagée, le père est un donneur potentiel indemne ; pour les autres apparentés, il est indispensable de s'assurer qu'ils n'ont pas hérité de la mutation A3243G. Les receveurs indemnes de diabète avant transplantation doivent être bien informés qu'ils ont un risque proche de 100 p. 100 de développer un diabète après cette procédure. On ignore si la dialyse ou la greffe sont associées à une aggravation des autres manifestations potentielles de la cytopathie mitochondriale. En coïncidence avec la greffe rénale, deux de nos patients ont développé des complications neurologiques sévères.

Traitement des autres manifestations

En cas de myopathie, exercice physique et kinésithérapie musculaire incluant des contractions isométriques sont importants : une réduction du pourcentage des molécules d'ADNmt mutées peut être observée. La diffusion des informations destinées à éviter les accidents paroxystiques de myoglobulinurie est utile [1, 34]. Parmi les anticonvulsifs, le phénobarbital qui inhibe la phosphorylation oxydative ne doit pas être employé ; de même, le valproate de sodium qui inhibe plusieurs voies du métabolisme intermédiaire doit être employé avec précaution. La prise en charge des accidents vasculaires cérébraux n'a pas de particularité. Une surveillance régulière de la glycémie, de l'ECG et de l'échocardiographie est indiquée. Si besoin, un appareillage cardiaque ou auditif, et la correction chirurgicale d'un ptosis ou d'une cataracte sont indiqués [14]. Le diabète doit être traité avec les précautions diététiques usuelles, les hypoglycémisants oraux, et si nécessaire l'insuline [56]. L'efficacité d'une supplémentation en ubiquinone (coenzyme Q10), thiamine, riboflavine, vitamines C et K n'est pas établie [14], bien que l'insulinosécrétion de patients diabétiques ait été accrue par le premier de ces produits [56] ou qu'un effet neuromusculaire encourageant ait été observé [62].

CONSEIL GÉNÉTIQUE

L'imprévisibilité du phénotype clinique complique singulièrement la prise en charge. Néanmoins, pour ce qui concerne la mutation A32443G : 1) les hommes atteints doivent être rassurés, ils ne la transmettent jamais à leurs enfants mais leur capacité de reproduction peut cependant être affectée ; 2) les femmes atteintes peuvent être informées que le risque de transmission à leur descendance s'accroît en proportion de l'hétéroplasmie de leurs lymphocytes circulants. Entre 1 et 19 p. 100 d'hétéroplasmie, environ 20 p. 100 des enfants sont atteints ; pour une hétéroplasmie sanguine maternelle supérieure à 20 p. 100, 50 p. 100 des enfants sont atteints [14, 63].

Remerciements

Les auteurs remercient chaleureusement le Dr B. Mougenot, le Dr R. Makdassi, le Dr P. Clavel, le Dr A. Lombès et le Pr M. Kessler pour leur aide dans la collection de données cliniques, génétiques ou histologiques, et Mme M. Nguyen pour l'aide à la mise en forme du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. LUFT R, IKKOS D, PALMIERI G et al. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance respiratory control. *J Clin Invest*, 1962, **41**, 1776-18042.
2. WALLACE DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science*, 1999, **283**, 1482-1488.
3. LARSSON NG, CLAYTON DA. Molecular genetic aspects of human mitochondrial disorders. *Annu Rev Genet*, 1995, **29**, 151-178.
4. ARNAUDO E, DALAKAS M, SHANSKE S et al. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet*, 1991, **337**, 508-510.
5. TANJI N, TANJI K, KAMBHAM N et al. Adefovir nephrotoxicity : possible role of mitochondrial DNA depletion. *Hum Pathol*, 2001, **32**, 734-740.
6. ESTIVILL X, GOVEA N, BARCELO A et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Am J Hum Genet*, 1998, **67**, 27-35.
7. GRAY MW, BURGER G, LANG BF. Mitochondrial evolution. *Science*, 1999, **283**, 1476-1481.
8. INOUE K, NAKADA K, OGURA A et al. Generation of mice with mitochondrial dysfunction by introducing mouse mtDNA carrying a deletion into zygotes. *Nat Genet*, 2000, **26**, 176-181.
9. LARSSON NG, WANG J, WILHELMSSON H et al. Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice. *Nature Genet*, 1998, **18**, 231-236.
10. KANEDA H, HIYASHI JI, TAKAHAMA S et al. Elimination of paternal mitochondrial DNA in intraspecific crosses during early mouse embryogenesis. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1995, **92**, 4542-4546.
11. BECKMAN KB, AMES BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*, 1998, **78**, 547-581.
12. DUCHEN MR. Contributions of mitochondria to animal physiology : from homeostatic sensor to calcium signalling and cell death. *J Physiol*, 1999, **516**, 1-17.
13. KROEMER G, REED JC. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med*, 2000, **6**, 513-519.
14. LEONARD JV, SCHAPIRA AHV. Mitochondrial respiratory chain disorders I : mitochondrial DNA defects. *Lancet*, 2000, **355**, 299-304.
15. LEONARD JV, SCHAPIRA AHV. Mitochondrial respiratory chain disorders II : neurodegenerative disorders and nuclear gene defects. *Lancet*, 2000, **355**, 389-394.
16. CHINNERY PF, TUMBULL DM. Mitochondrial DNA and disease. *Lancet*, 1999, **354**, 17-21.

17. BARTHÉLÉMY C, OGIER DE BAULNY H, DIAZ J et al. Late-onset mitochondrial DNA depletion : DNA copy number, multiple deletions, and compensation. *Ann Neurol*, 2001, **49**, 607-617.
18. JOHNS DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 638-644.
19. NIAUDET P, RÖTIG A. The kidney in mitochondrial cytopathies. *Kidney Int*, 1997, **51**, 1000-1007.
20. KUWERTZ-BROKING E, KOCH HG, MARQUARDT T et al. Renal Fanconi syndrome : first sign of partial respiratory chain complex IV deficiency. *Pediatr Nephrol*, 2000, **14**, 495-498.
21. MOCHIZUKI H, JOH K, KAWAME H et al. Mitochondrial encephalomyopathies preceded by de-Toni-Debré-Fanconi syndrome or focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*, 1996, **46**, 347-352.
22. GOTO Y, ITAMI N, KAJII N et al. Renal tubular involvement mimicking Bartter syndrome in a patient with Kearns-Sayre syndrome. *J Pediatr*, 1990, **116**, 904-910.
23. EVIATAR L, SHANSKEE S, GAUTHIER B et al. Kearns-Sayre syndrome presenting as renal tubular acidosis. *Neurology*, 1990, **40**, 1761-1763.
24. GOTO Yi, NONAKA I, HORAI S. A mutation in the tRNA^{Leu(UUR)} gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*, 1990, **348**, 651-653.
25. EGGER J, LAKE BD, WILSON J. Mitochondrial cytopathy. A multisystem disorder with ragged red fibers on muscle biopsy. *Arch Dis Child*, 1981, **56**, 741-752.
26. DONALDSON MDC, WARNER AA, TROMPETER RS et al. Familial juvenile nephronophthisis, Jeune's syndrome, and associated disorders. *Arch Dis Child*, 1985, **60**, 426-434.
27. SZABOLCS MJ, SEIJE R, SHANSKI S et al. Mitochondrial DNA deletion : a cause of chronic tubulointerstitial nephropathy. *Kidney Int*, 1994, **45**, 1388-1396.
28. RÖTIG A, GOUTIÈRES F, NIAUDET P et al. Deletion of mitochondrial DNA in patient with chronic tubulointerstitial nephritis. *J Pediatr*, 1995, **126**, 597-601.
29. TZEN CY, TSAI JD, WU TY et al. Tubulointerstitial nephritis associated with a novel mitochondrial point mutation. *Kidney Int*, 2001, **59**, 846-854.
30. BRUN P, OGIER DE BAULNY H, PEUCHMAUR M et al. Les atteintes rénales des cytopathies mitochondriales. Journées Parisiennes de Pédiatrie, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1994, 227-234.
31. CHEONG HI, CHAE JH, KIM JS et al. Hereditary glomerulopathy associated with a mitochondrial tRNA^{Leu} gene mutation. *Pediatr Nephrol*, 1999, **13**, 477-480.
32. INUI K, FUKUSHIMA H, TSUKAMATO H et al. Mitochondrial encephalomyopathies with the mutation of the tRNA^{Leu(UUR)} gene. *J Pediatr*, 1992, **120**, 62-66.
33. YORIFUJI T, KAWAI M, MOMOI M et al. Nephropathy and growth hormone deficiency in a patient with mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} mutation. *J Med Genet*, 1996, **33**, 621-622.
34. GRIGGS RC, KARPATI G. Muscle pain, fatigue, and mitochondriopathies. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 1077-1078.
35. MAJANDER A, SUOMALAINEN A, VETTENRANTTA K et al. Congenital hypoplastic anemia, diabetes, and severe renal tubular dysfunction associated with a mitochondrial DNA deletion. *Pediatr Res*, 1991, **30**, 327-330.
36. RÖTIG A, BESSIS JL, ROMERO N et al. Maternally inherited duplication of the mitochondrial genome in a syndrome of proximal tubulopathy, diabetes mellitus and cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet*, 1992, **50**, 364-370.
37. NIAUDET P, HEIDET L, MUNNICH A et al. Deletion of the mitochondrial DNA in a case of de Toni-Debré-Fanconi syndrome and Pearson syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1994, **8**, 164-168.
38. OGIER H, LOMBES A, SHOLTE HR et al. De Toni-Fanconi-Debré syndrome with Leigh syndrome revealing severe muscle cytochrome c oxydase deficiency. *J Pediatr*, 1998, **112**, 734-739.
39. DE LONLAY P, VALNOT I, BARRIENTOS A et al. A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure. *Nature Genet*, 2001, **29**, 57-61.
40. MAJAMAA K, TURKKA J, KARPPA M et al. The common MELAS mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. *Neurology*, 1997, **49**, 1331-1334.
41. HOTTA O, INOUE CN, MIYABAYASHI S et al. Clinical and pathologic features of focal segmental glomerulosclerosis with mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene mutation. *Kidney Int*, 2001, **59**, 1236-1243.
42. YAMAGATA K, TOMIDA C, UMEYAMA K et al. Prevalence of japanese dialysis patients with an A-to-G mutation at nucleotide 3243 of the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15**, 385-388.

43. IWASAKI N, BABAZONO T, TSUCHIYA K et al. Prevalence of A-to-G mutation at nucleotide 3243 of the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene in Japanese patients with diabetes mellitus and end-stage renal disease. *J Hum Genet*, 2001, **46**, 330-334.
44. GUILLAUSSEAU PJ, MASSIN P, DUBOIS-LAFOREGUE D et al. Maternally inherited diabetes and deafness : a multicenter study. *Ann Intern Med*, 2001, **134**, 721-728.
45. ZEVIANI M, GELLERA C, ANTOZZI C et al. Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy : association with mutation in mitochondrial DNA tRNA^{Leu(UUR)}. *Lancet*, 1991, **338**, 143-147.
46. JANSEN JJ, ANTONIE MAASSEN JA, VAN DER WOUDE FJ et al. Mutation in mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene associated with progressive kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 1997, **8**, 1117-1124.
47. MOULONGUET-DOLERIS L, HILL GS, CHEDIN P, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with mitochondrial cytopathy. *Kidney Int*, 2000, **58**, 1851-1858.
48. KUROGOUCHI F, OGUCHI T, MAWATARI E et al. A case of mitochondrial cytopathy with a typical point mutation for MELAS, presenting with severe focal-segmental glomerulosclerosis as main clinical manifestation. *Am J Nephrol*, 1998, 551-556.
49. GUÉRY B, NOËL LH, CHOUKROUN G et al. The spectrum of systemic involvement in adults presenting with renal lesion and mitochondrial tRNA^(Leu) gene mutation. In preparation.
50. MANOUVRIER S, RÖTIG A, HANNEBIQUE G et al. Point mutation of the mitochondrial tRNA^{Leu} gene (A 3243 G) in maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy, diabetes mellitus, renal failure, and sensorineural deafness. *J Med Genet*, 1995, **32**, 654-656.
51. NAKAMURA S, YOSHINARI M, DOI Y, et al. Renal complications in patients with diabetes mellitus associated with an A to G mutation of mitochondrial DNA at the 3243 position of leucine tRNA. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, **44**, 183-189.
52. IHARA M, TANAKA H, YASHIRO M et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) with chronic renal failure : report of mother-child cases. *Clin Neurol*, 1996, **36**, 1069-1073.
53. YAMAKAWA T, YOSHIDA F, KUMAGAI T et al. Glomerulocystic kidney associated with subacute necrotizing-encephalitis. *Am J Kidney Dis*, 2001, **37**, E14.
54. SUE CM, LIPSETT LJ, CRIMMINS DS et al. Cochlear origin of hearing loss in MELAS syndrome. *Ann Neurol*, 1998, **43**, 350-359.
55. DESCHAUER M, MULLER T, WIESER T et al. Hearing impairment is common in various phenotypes of the mitochondrial DNA A3243G mutation. *Archiv Neurol*, 2001, **58**, 1185-1188.
56. MAECHLER P, WOLLHEIM CB. Mitochondrial function in normal and diabetic β -cells. *Nature*, 2001, **414**, 807-812.
57. MASSIN P, VIRALLY-MONOD M, VIALETES B et al. Prevalence of macular pattern dystrophy in maternally inherited diabetes and deafness. GEDIAM Group. *Ophthalmology*, 1999, **106**, 1821-1827.
58. SLIGH JE, LEVY SE, WAYMIRE KG et al. Maternal germ-line transmission of mutant mtDNAs from embryonic stem cell-derived chimeric mice. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2000, **97**, 14461-14466.
59. CHOMYN A, MARTINUZZI A, YONEDA M et al. MELAS mutation in mtDNA binding site for transcription termination factor causes defects in protein synthesis and in respiration but no change in levels of upstream and downstream mature transcripts. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1992, **89**, 4221-4225.
60. VAN DEN OUWELAND JMW, MAECHLER P, WOLLHEIM CB et al. Functional and morphological abnormalities of mitochondria harbouring the tRNA^{Leu(UUR)} mutation in mitochondrial DNA derived from patients with maternally inherited diabetes and deafness and progressive kidney disease. *Diabetologia*, 1999, **42**, 485-492.
61. TAKAI D, ISOBE K, HAYASHI J. Transcomplementation between different types of respiration-deficient mitochondria with different pathogenic mutant mitochondrial DNAs. *J Biol Chem*, 1999, **274**, 11199-11204.
62. RÖTIG A, APPELKVIST EL, GEROMEL V et al. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency. *Lancet*, 2000, **356**, 391-395.
63. CHINNERY PF, HOWELL N, LIGHTOWLERS RN et al. Molecular pathology of MELAS and MERRF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. *Brain*, 1997, **120**, 1713-1721.