



**HAL**  
open science

# Syndrome de Leigh d'origine mitochondriale, quand y penser ?

Gauthier Toutain

► **To cite this version:**

Gauthier Toutain. Syndrome de Leigh d'origine mitochondriale, quand y penser ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04753780

**HAL Id: dumas-04753780**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04753780v1>**

Submitted on 25 Oct 2024

**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.

**Syndrome de Leigh d'origine mitochondriale, quand y penser ?**

**T H E S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 23 Octobre 2024**

**Par Monsieur Gauthier TOUTAIN**

**Né le 16 août 1995 à Grenoble (38)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PEDIATRIE OPTION NEUROPEDIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Madame le Professeur CHABROL Brigitte</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur MILH Mathieu</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur HOEBEKE Célia</b>	<b>Directeur</b>
<b>Madame le Docteur (MCU-PH) GASTALDI Marguerite</b>	<b>Assesseur</b>

## Faculté des sciences médicales et paramédicales

### Doyen

Vice-Doyen aux affaires générales  
Vice-Doyen aux professions paramédicales  
Conseiller

### Pr. Georges LEONETTI

Pr. Patrick DESSI  
Pr. Philippe BERBIS  
Pr. Patrick VILLANI

### Assesseurs :

- Aux études
- À la recherche
- À l'unité mixte de formation continue en santé
- Pour le secteur NORD
- Groupements Hospitaliers de territoire
- Aux masters

Pr. Kathia CHAUMOITRE  
Pr. Jean-Louis MEGE  
Pr. Justin MICHEL  
Pr. Stéphane BERDAH  
Pr. Jean-Noël ARGENSON  
Pr. Pascal ADALIAN

### Chargés de mission :

- Sciences humaines et sociales
- Relations internationales
- DU/DIU
- DPC
- Développement DPC

Pr. Pierre LE COZ  
Pr. Stéphane RANQUE  
Pr. Véronique VITTON  
Pr. Gabrielle SARLON  
Pr. Frédéric CASTINETTI  
Pr. Thomas GRAILLON

## Ecole de médecine

### Directeur

### Pr. Jean-Michel VITON

### Chargés de mission

- PASS - LAS
- DFGSM
- DFASM
- DFASM
- Préparation aux ECN
- DES spécialités
- DES stages hospitaliers
- DES MG
- Démographie médicale
- Etudiant

Pr. Régis GUIEU  
Pr. Anne-Laure PELISSIER  
Pr. Marie-Aleth RICHARD  
Pr. Marc BARTHET  
Pr. Aurélie DAUMAS  
Pr. Patrick DESSI  
Pr. Benjamin BLONDEL  
Pr. Christophe BARTOLI  
Dr. Noémie RESSEGUIER  
Lily BLANC-PACCHIONI

## Ecole de médecine dentaire

### Directeur

Directeurs adjoints

### Chargés de mission

- Formation initiale
- Recherche
- Formation continue
- Relations internationales
- Internat et diplômes d'études spécialisées
- Affaires générales

### Pr. Bruno FOTI

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Frédéric BUKIET

Pr. Hervé TASSERY

Pr. Virginie MONNET-CORTI

Dr. Alain TOSELLO

## Ecole de maïeutique

### Directrice

**Madame Carole ZAKARIAN**

### Chargés de mission :

- 1er cycle
- 2e cycle

Madame Estelle BOISSIER

Madame Cécile NINA

## Ecole des sciences de la réadaptation

### Directeur

Directrice adjointe

**Pr. Laurent BENSOUSSAN**

Pr. Valérie AGHABABIAN

## Ecole des sciences infirmières

### Directeur

**Pr. Sebastien COLSON**

## Professeurs honoraires

AGOSTINI Serge	CHARPIN Denis	GEROLAMI-SANTANDREA André
ALBANESE Jacques	CHARREL Michel	GIUDICELLI Sébastien
ALDIGHERI René	CHAUVEL Patrick	GOUDARD Alain
ALESSANDRINI Pierre	CHOUX Maurice	GOUIN François
ALLIEZ Bernard	CIANFARANI François	GRILLO Jean-Marie
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel	GRIMAUD Jean-Charles
AQUARON Robert	CLEMENT Robert	GRISOLI François
ARGEME Maxime	COMBALBERT André	GROB Jean-Jacques
ASSADOURIAN Robert	CONTE-DEVOLX Bernard	GROULIER Pierre
AUFFRAY Jean-Pierre	CORRIOL Jacques	GUY S Jean-Michel
AUTILLO-TOUATI Amapola	COULANGE Christian	HADIDA/SAYAG Jacqueline
AZORIN Jean-Michel	CURVALE Georges	HARLE Jean-Robert
BAILLE Daniel	DALMAS Henri	HASSOUN Jacques
BAILLE Yves	DE MICO Philippe	HEIM Marc
BARDOT Jacques	DEJOU Jacques	HOUEL Jean
BARDOT André	DELPERO Jean-Robert	HUGUET Jean-François
BERARD Pierre	DESSEIN Alain	JAQUET Philippe
BERGOIN Maurice	DELARQUE Alain	JAMMES Yves
BERLAND Yvon	DENIS Danièle	JOUVE Paulette
BERNARD Dominique	DEVIN Robert	JUHAN Claude
BERNARD Jean-Louis	DEVRED Philippe	JUIN Pierre
BERNARD Pierre-Marie	DJIANE Pierre	KAPHAN Gérard
BERTRAND Edmond	DONNET Vincent	KASBARIAN Michel
BISSET Jean-Pierre	DUCASSOU Jacques	KLEISBAUER Jean-Pierre
BLANC Bernard	DUFOUR Michel	LACHARD Jean
BLANC Jean-Louis	DUMON Henri	LAFFARGUE Pierre
BOLLINI Gérard	DURAND Jean-Marc	LAUGIER René
BONGRAND Pierre	ENJALBERT Alain	LE TREUT Yves
BONNEAU Henri	ERARD Jacques	LEGRE Régis
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Samuel
BONNOIT Jean	FAVRE Roger	LOUCHET Edmond
BORY Michel	FIECHI Marius	LOUIS René
BOTTA Alain	FARNARIER Georges	LUCIANI Jean-Marie
BOTTA-FRIDLUND Danielle	FIGARELLA Jacques	MAGALON Guy
BOUBLI Léon	FIGARELLA-BRANGER Dominique	MAGNAN Jacques
BOURGADE Augustin	FONTES Michel	MALLAN- MANCINI Josette
BOUVENOT Gilles	FOUREL Jean	MALMEJAC Claude
BOUYALA Jean-Marie	FRANCES Yves	MARANINCHI Dominique
BREMOND Georges	FRANCOIS Georges	MARIANI Paul
BRICOT René	FUENTES Pierre	MARTIN Claude
BRUNET Christian	GABRIEL Bernard	MARTINI Louis
BUREAU Henri	GALINIER Louis	MATTEI Jean François
CAMBOULIVES Jean	GALLAIS Hervé	MERCIER Claude
CARTOUZOU Guy	GAMERRE Marc	MICHEL Jean
CAU Pierre	GARCIN Michel	MICHOTÉY Georges
CHABOT Jean-Michel	GARNIER Jean-Marc	MIRANDA François
CHAMLIAN Albert	GAUTHIER André	MONFORT Gérard
	GERARD Raymond	MONGES André

## Professeurs honoraires

MONGIN Maurice  
MOULIN Guy  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLIVE Daniel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
ORTHLIEB Jean-Daniel  
PANUEL Michel  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RAOULT Didier  
REBOUL Maurice  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUDIER Jean  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SALVADORI André  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SIMEONI Horace  
SIMON Jean  
SOULAYROL René  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
TRIGLIA Jean-Michel  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean  
ZATTARA Henri

# Emeritat

## 2023

Pr AMBROSI Pierre	31/08/2026
Pr OLIVE Daniel	31/08/2026
Pr ROUDIER Jean	31/08/2026
Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr BERLAND Yvon	31/08/2024
Pr CHARPIN Denis	31/08/2024
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2024
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2024
Pr COZZONE Patrick	31/08/2024
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2024
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2024

## 2022

Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2023
Pr CHARPIN Denis	31/08/2023
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2023
Pr COZZONE Patrick	31/08/2023
Pr FONTES Michel	31/08/2023
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2023
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2023
Pr DEJOU Jacques	31/08/2023
Pr HUE Olivier	31/08/2023

## 2021

Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2022
Pr BRUNET Christian	31/08/2022
Pr COZZONE Patrick	31/08/2022
Pr FAVRE Roger	31/08/2022
Pr FONTES Michel	31/08/2022
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2022
Pr OLIVER Charles	31/08/2022

## 2020

Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2021
Pr COZZONE Patrick	31/08/2021
Pr FAVRE Roger	31/08/2021
Pr FONTES Michel	31/08/2021
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2021
Pr WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021



## 2019

Pr	BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr	CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr	FRANCES Yves	31/08/2022
Pr	CAU Pierre	31/08/2020
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2020
Pr	DELMONT Jean	31/08/2020
Pr	FAVRE Roger	31/08/2020
Pr	FONTES Michel	31/08/2020
Pr	MAGALON Guy	31/08/2020
Pr	NAZARIAN Serge	31/08/2020
Pr	OLIVER Charles	31/08/2020
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

## 2018

Pr	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
Pr	COZZONE Pierre	31/08/2019
Pr	DELMONT Jean	31/08/2019
Pr	FAVRE Roger	31/08/2019
Pr	OLIVER Charles	31/08/2019
Pr	RIDINGS Bernard	31/08/2021

## 2017

Pr	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
Pr	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
Pr	COZZONE Pierre	31/08/2018
Pr	DELMONT Jean	31/08/2018
Pr	FAVRE Roger	31/08/2018
Pr	OLIVER Charles	31/08/2018
Pr	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

## 2016

Pr	BONGRAND Pierre	31/08/2019
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
Pr	BRUNET Christian	31/08/2019
Pr	CAU Pierre	31/08/2019
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2017
Pr	FAVRE Roger	31/08/2017
Pr	FONTES Michel	31/08/2019
Pr	JAMMES Yves	31/08/2019
Pr	NAZARIAN Serge	31/08/2019
Pr	OLIVER Charles	31/08/2017
Pr	POITOUT Dominique	31/08/2019
Pr	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
Pr	VIALETES Bernard	31/08/2019

## 2015

Pr	COULANGE Christian	31/08/2018
Pr	COURAND François	31/08/2018
Pr	FAVRE Roger	31/08/2016
Pr	MATTEI Jean-François	31/08/2016
Pr	OLIVER Charles	31/08/2016
Pr	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## 2014

Pr	FUENTES Pierre	31/08/2017
Pr	GAMERRE Marc	31/08/2017
Pr	MAGALON Guy	31/08/2017
Pr	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

## 2013

Pr	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
Pr	CARAYON Pierre	31/08/2016
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2016
Pr	DELMONT Jean	31/08/2016
Pr	HENRY Jean-François	31/08/2016
Pr	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
Pr	RUFO Marcel	31/08/2016
Pr	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

## 2012

Pr AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
Pr BOUVENOT Gilles	31/08/2015
Pr CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
Pr FAVRE Roger	31/08/2015
Pr MATTEI Jean-François	31/08/2015
Pr OLIVER Charles	31/08/2015
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2015

## 2011

Pr DI MARINO Vincent	31/08/2015
Pr MARTIN Pierre	31/08/2015
Pr METRAS Dominique	31/08/2015

## 2010

Pr MAGNAN Jacques	31/12/2014
-------------------	------------

## 2009

Pr DJIANE Pierre	31/08/2011
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2012

## 2008

Pr LEVY Samuel	31/08/2011
Pr JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
Pr PONCET Michel	31/08/2011
Pr KASBARIAN Michel	31/08/2011
Pr ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

# Docteurs Honoris Causa

## 1967

Pr DADI (Italie)  
Pr CID DOS SANTOS (Portugal)

## 1974

Pr MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
Pr T.A. LAMBO (Suisse)

## 1975

Pr O. SWENSON (U.S.A.)  
Pr Lord J. WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

## 1976

Pr P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Pr Z.J. BOWERS (U.S.A.)

## 1977

Pr C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
Pr C. GIBBS (U.S.A.)  
J.DACIE (Grande-Bretagne)

## 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

## 1980

Pr A. MARGULIS (U.S.A.)  
Pr R.D. ADAMS (U.S.A.)

## 1981

Pr H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
Pr M. SCHOU (Danemark)  
Pr M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
Pr S. REFSUM (Norvège)

## 1982

Pr W.H. HENDREN (U.S.A.)

## 1985

Pr S. MASSRY (U.S.A.)  
Pr KLINSMANN (R.D.A.)

## 1986

Pr E. MIHICH (U.S.A.)  
Pr T. MUNSAT (U.S.A.)  
Pr LIANA BOLIS (Suisse)  
Pr L.P. ROWLAND (U.S.A.)

## 1987

Pr P.J. DYCK (U.S.A.)

## 1988

Pr R. BERGUER (U.S.A.)  
Pr W.K. ENGEL (U.S.A.)  
Pr V. ASKANAS (U.S.A.)  
Pr J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
Pr A. DAVIGNON (Canada)  
Pr A. BETTARELLO (Brésil)

## 1989

Pr P. MUSTACCHI (U.S.A.)

## 1990

Pr J.G. MC LEOD (Australie)  
Pr J. PORTER (U.S.A.)

## 1991

Pr J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
Pr W. BURGDORFER (U.S.A.)

## 1992

Pr H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
Pr D. CARSON (U.S.A.)  
Pr T. YAMAMURO (Japon)

## 1994

Pr G. KARPATI (Canada)  
Pr W.J. KOLFF (U.S.A.)

## 1995

Pr D. WALKER (U.S.A.)  
Pr M. MULLER (Suisse)  
Pr V. BONOMINI (Italie)

## 1997

Pr C. DINARELLO (U.S.A.)  
Pr D. STULBERG (U.S.A.)  
Pr A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
Pr P.I. BRANEMARK (Suède)

## 1998

Pr O. JARDETSKY (U.S.A.)

## 1999

Pr J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
Pr D. COLLEN (Belgique)  
Pr S. DIMAURO (U. S. A.)

# Docteurs Honoris Causa

## 2000

D. SPIEGEL (U. S. A.)

C. R. CONTI (U.S.A.)

## 2001

P-B. BENNET (U. S. A.)

G. HUGUES (Grande Bretagne)

J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

## 2002

M. ABEDI (Canada)

K. DAI (Chine)

## 2003

T. MARRIE (Canada)

G.K. RADDI (Grande Bretagne)

## 2004

M. DAKE (U.S.A.)

## 2005

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

## 2006

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

## 2007

S. KAUFMANN (Allemagne)

## Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CASTINETTI Frédéric	FLECHER Xavier
ALIMI Yves	CECCALDI Mathieu	FOUILLOUX Virginie
AMABILE Philippe	CERMOLACCE Michel	FOTI Bruno
ANDRE Nicolas	CHAGNAUD Christophe	FOURNIER Pierre-Edouard
ARGENSON Jean-Noël	CHAMBOST Hervé	FRANCESCHI Frédéric
ASTOUL Philippe	CHAMPSAUR Pierre	FUENTES Stéphane
ATTARIAN Shahram	CHANEZ Pascal	GABERT Jean
AUDOIN Bertrand	CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GABORIT Bénédicte
AUQUIER Pascal	CHARREL Rémi	GAINNIER Marc
AVIERINOS Jean-François	CHAUMOITRE Kathia	<i>GARCIA Stéphane (disponibilité)</i>
AZULAY Jean-Philippe	CHIARONI Jacques	GARIBOLDI Vlad
BARLIER-SETTI Anne	CHINOT Olivier	GAUDART Jean
BARLOGIS Vincent	CHOSSEGROS Cyrille	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BARTHET Marc	COLLART Frédéric	GENTILE Stéphanie
BARTOLI Christophe	COSTELLO Régis	GERBEAUX Patrick
BARTOLI Jean-Michel	COUDERC Anne-Laure	GEROLAMI/SANTANDREA René
BARTOLI Michel	COURBIERE Blandine	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
BARTOLOMEI Fabrice	CRAVELLO Ludovic	GIORGI Roch
BASTIDE Cyrille	CUISSET Thomas	GIOVANNI Antoine
BAT Flora	CUNY Thomas	GIRARD Nadine
BELIARD-LASSERRE Sophie	DA FONSECA David	GIRAUD/CHABROL Brigitte
BENSOUSSAN Laurent	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	GONCALVES Anthony
BERBIS Philippe	DANIEL Laurent	GONZALEZ Jean- Michel
BERBIS Julie	DARMON Patrice	GRAILLON Thomas
BERDAH Stéphane	DAUMAS Aurélie	GRANEL/REY Brigitte
BEROUD Christophe	DAVID Thierry	GRANDVAL Philippe
BERTRAND Baptiste	D'ERCOLE Claude	GREILLIER Laurent
BERTUCCI François	D'JOURNO Xavier	GUEDJ Eric
BEYER-BERJOT Laura	DEHARO Jean-Claude	GUIEU Régis
BLAISE Didier	DELAPORTE Emmanuel	GUIS Sandrine
BLANC Julie	<i>DESSI Patrick (Surnombre)</i>	GUYOT-CECCALDI Laurent
BLIN Olivier	DEVILLIER Raynier	GUYE Maxime
BLONDEL Benjamin	DISDIER Patrick	HABIB Gilbert
BOISSIER Romain	DODDOLI Christophe	HARDWIGSEN Jean
BONIN/GUILLAUME Sylvie	DRANCOURT Michel	HOUVENAEGHEL Gilles
BONELLO Laurent	DUBOURG Grégory	HRAIECH Sami
BOULATE David	DUBUS Jean-Christophe	JACQUIER Alexis
BOYER Laurent	DUFFAUD Florence	JOURDE-CHICHE Noémie
BREGEON Fabienne	DUFOUR Henry	JOUVE Jean-Luc
BRETELLE Florence	DUSSOL Bertrand	KAPLANSKI Gilles
BROUQUI Philippe	EBBO Mikaël	KARSENTY Gilles
BRUDER Nicolas	ESCLASSAN Rémi	KERBAUL François (détachement)
BRUE Thierry	EUSEBIO Alexandre	KRAHN Martin
BRUNET Philippe	FABRE Alexandre	LAFFORGUE Pierre
BUKIET Frédéric	FAKHRY Nicolas	LAGIER Jean-Christophe
BURTEY Stéphane	FAURE Alice	LAMBAUDIE Eric
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	FELICIAN Olivier	LANCON Christophe
CASANOVA Dominique	FENOLLAR Florence	LA SCOLA Bernard

## Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LE GALL Michel  
LECHEVALLIER Eric  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
*LEVY Nicolas (disponibilité)*  
LOOSVELD Marie  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MONNET-CORTI Virginie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia  
PAGANELLI Franck  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PERRIN Jeanne  
PESENTI Sébastien  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PHILIP-ALLIEZ Camille  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe

PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RADULESCO Thomas  
RANQUE Stéphane  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
RICHIERI Raphaëlle  
ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
SALAS Sébastien  
SARLON-BARTOLI Gabrielle  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
SUISSA Laurent  
TABOURET Emeline  
TAIEB David  
THOMAS Pascal  
THUNY Franck  
TOMASINI Pascale  
TOSELLO Barthélémy  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TROPANO Patrick  
*TSIMARATOS Michel (détachement)*  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLA Antoine  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
*VIEHWEGER Heide Elke (détachement)*  
VIVIER Eric  
XERRI Luc  
ZIELESKIEWICZ Laurent

## ◆ **Professeurs des Universités**

ABOUT Imad  
ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
COLSON Sébastien  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## ◆ **Professeur certifié**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

## ◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps**

REVIS Joana

## ◆ **Professeur des Universités médecine générale**

GENTILE Gaëtan

## ◆ **Professeur associé des Universités à mi-temps médecine générale**

BARGIER Jacques  
JANCZEWSKI Aurélie

## ◆ **Professeur des Universités associé à temps plein des disciplines médicales**

BOUSSUGES Alain

## ◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps des disciplines médicales**

BOURVIS Nadège



## Maître de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers

ABOUDHARAM Gérard	GIRAUD Thomas	RESSEGUIER Noémie
AHERFI Sarah	GIRAUDEAU Anne	ROBERT Philippe
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Thomas
ANTEZACK Angéline	GOURIET Frédérique	ROCHE-POGGI Philippe
APPAY Romain	GRIMALDI Stéphane	ROCHIGNEUX Philippe
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GUERIN Carole	ROMANET Pauline
BALLESTER Benoit	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SABATIER Renaud
BARON Sophie	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GUIBVARC'H Maud	SAULTIER Paul
BELLONI Didier	GUIVARCH Jokthan	SAVEANU Alexandru
BENYAMINE Audrey	HABERT Paul	SILVESTRI Frédéric
BIRNBAUM David	HAK Jean-François	STELLMANN Jan-Patrick
BLANCHET Isabelle	HAUTIER Aurélie	STEPHAN Grégory
BOBOT Mickael	HEIM Xavier	SUCHON Pierre
BOHAR Jacques	IBRAHIM KOSTA Manal	<i>TOGA Isabelle Retraite au 20/09/2023</i>
BONINI Francesca	JACQUOT Bruno	TOSELLO Alain
BOUCRAUT Joseph	JALOUX Charlotte	TROUDE Lucas
BOULAMERY Audrey	JARROT Pierre-André	TROUSSE Delphine
BOULLU/CIOCCA Sandrine	KASPI-PEZZOLI Elise	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
BOUSSEN Salah Michel	L'OLLIVIER Coralie	VELY Frédéric
BUFFAT Christophe	LABORDE Gilles	VENTON Geoffroy
CAMILLERI Serge	LABIT-BOUVIER Corinne	ZATTARA/CANNONI Hélène
CAMOIN Ariane	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	
CAMPANA Fabrice	LAGARDE Stanislas	
CARRON Romain	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
CASAZZA Estelle	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
CASSAGNE Carole	LAMBERT Isabelle	
CATHERINE Jean-Hugues	LAURENT Michel	
CHAUDET Hervé	LENOIR Marien	
CHOPINET Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
CHRETIEN Anne-Sophie	MAAROUF Adil	
COZE Carole	MACAGNO Nicolas	
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	MALISSEN Nausicaa	
DALES Jean-Philippe	<i>MAUES DE PAULA André (disponibilité)</i>	
DARIEL Anne	MEGE Diane	
DEHARO Pierre	MENSE Chloé	
DELLIAUX Stéphane	MENU Estelle	
DELTEIL Clémence	MORAND-HUGUET Aurélie	
DESPLAT/JEGO Sophie	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NETTER Antoine	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOIRRIET-ESCLASSAN Emmanuelle	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	PIZZO Francesca	
GARCIAZ Sylvain	POMMEL Ludovic	
GASTALDI Marguerite	PRECKEL Bernard-Eric	
GAUDRY Marine	PROST Solène	
GELSI/BOYER Véronique	RE Jean-Philippe	

## ◆ Maître de conférences des Universités (mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad  
BARBACARU/PERLES T. A.  
BERLAND Caroline  
BOYER Sylvie  
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît  
MARANINCHI Marie  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky  
MEZOUAR Soraya  
POGGI Marjorie

RUEL Jérôme  
THOLLON Lionel  
THIRION Sylvie  
VERNA Emeline

## ◆ Maître de conférence des Universités de médecine générale

CASANOVA Ludovic  
JEGO SABLIER Maëva

## ◆ Maître de conférences associés de médecine générale à mi-temps

BERNAL Alexis  
FIERLING Thomas  
FORTE Jenny  
GUERCIA Olivier  
GUILLOT Laure  
MIGLIARDI Jonathan  
MITILIAN Eva  
THERY Didier

## ◆ Maître de conférences associés à mi-temps

BOURRIQUEN Maryline  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie  
MORIN-GALFOUT Sara  
ROMAN Christophe  
TRINQUET Laure  
VILLA Milène

## ◆ **CDI LRU temps plein Ecole des Sciences de la réadaptation**

### **Formation Ergothérapie**

BLANC Catheline  
DESPRES Géraldine  
GIRAUDIER Anaïs  
PAVE Julien

### **Formation Pédicurie-Podologie**

GRIFFON Patricia  
PETITJEAN Aurélie

### **Formation Orthoptie**

MONTICOLO Chloé

### **Formation Masso-Kinésithérapie**

AUTHIER Guillaume	HOUDANT Benjamin
CAORS Béatrice	MIRAPEIX Sébastien
CHAULLET Karine	MULLER Philippe
ERCOLANO Bruno	ROSTAGNO Stéphan
HENRY Joannie	

## ◆ **CDD LRU temps plein Ecole des Sciences infirmières**

CHAYS-AMANIA Audrey

## ◆ **CDD LRU temps plein Anglais**

GILSINN Amanda

## ◆ **Attaché temporaire d'enseignement et de recherche**

SACHAU-CARCEL Géraldine

## ◆ **CDI LRU Ecole de Maïeutique**

CLADY Emilie  
FREMONDIERE Pierre  
MATTEO Caroline  
MONLEAU Sophie  
MUSSARD-HASSLER Pascale  
RIQUET Sébastien  
ZAKARIAN Carole

# Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers Maîtres de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers Enseignants mono-appartenants Enseignants médecine générale Enseignants associés

## ◆ ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)  
GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) (disponibilité)*  
THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

## ◆ ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
*GARCIA Stéphane (PU-PH) (disponibilité)*  
XERRI Luc (PU-PH)  
APPAY Romain (MCU-PH)  
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
*MAUES DE PAULA André (MCU-PH) (disponibilité)*

## ◆ ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801

BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)  
BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

## ◆ ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

## ◆ ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)  
SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

## ◆ BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
DUBOURG Grégory (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) (disponibilité)*  
BARON Sophie (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)  
CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

## ◆ BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)  
BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MARLINGE Marion (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE ET MEDECINE DU  
DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

◆ **BIOPHYSIQUE ET MEDECINE  
NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)  
BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)  
CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF)  
(69ème section)

◆ **BIostatISTIQUES,  
INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES  
DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)  
CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

◆ **CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE  
ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)  
PROST Solène (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

◆ **CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)  
DEHARO Pierre (MCU PH)

◆ **CHIRURGIE VISCERALE  
ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)  
BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
CHOPINET Sophie (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
PESENTI Sébastien (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) (détachement)*  
DARIEL Anne (MCU-PH)

## ◆ **CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
TABOURET Emeline (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)  
ROCHIGNEUX Philippe (MCU-PH)  
SABATIER Renaud (MCU-PH)

## ◆ **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)  
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)  
GAUDRY Marine (MCU-PH)

## ◆ **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

## ◆ **DERMATOLOGIE - VENERELOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)  
MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

## ◆ **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT-CECCALDI Laurent (PU-PH)  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

## ◆ **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

BOULATE David (PU-PH)  
COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)  
LENOIR Marien (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

## ◆ **CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
CASANOVA Dominique (PU-PH)  
HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
JALOUX Charlotte (MCU-PH)

## ◆ **GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

## ◆ **GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité  
NGYUEN Karine (PU-PH)  
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

## ◆ ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
CUNY Thomas (PU-PH)

## ◆ EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BERBIS Julie (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

## ◆ IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)  
FERON François (PR) (69ème section)  
BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
HEIM Xavier (MCU-PH)  
JARROT Pierre-André (MCU PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

## ◆ MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
MILLION Matthieu (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)  
ELDIN Carole (MCU-PH)

## ◆ GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BLANC Julie (PU-PH)  
BRETTELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)  
NETTER Antoine (MCU-PH)

## ◆ HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
DEVILLIER Raynier (PU PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
LOOSVELD Marie (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)  
GARCIAZ Sylvain (MCU-PH)  
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
SUCHON Pierre (MCU-PH)  
VENTON (MCU-PH)  
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

## ◆ MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)  
DELTEIL Clémence (MCU PH)  
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)  
BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

## ◆ MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
VITON Jean-Michel (PU-PH)

## ◆ **MEDECINE D'URGENCE 4805**

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
KERBAUL François (PU-PH) détachement  
MICHELET Pierre (PU-PH)

## ◆ **MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
COUDERC Anne-Laure (PU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
EBBO Mikael (PU-PH)  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)  
BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

## ◆ **NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)  
BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
MOAL Valérie (PU-PH)  
BOBOT Mickael (MCU-PH)  
ROBERT Thomas (MCU-PH)

## ◆ **NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)  
DARMON Patrice (PU-PH)  
RACCAH Denis (PU-PH)  
VALERO René (PU-PH)  
*ATLAN Catherine (MCU-PH) (disponibilité)*  
MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

## ◆ **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)  
MEZOUAR Soraya (65ème section)

## ◆ **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)  
VILLA Antoine (PU-PH)  
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

## ◆ **MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)  
BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)  
JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)  
CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)  
JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)  
BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
GUERCIA Olivier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
GUILLOT Laure (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
MIGLIARDI Jonathan (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

## ◆ **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
FUENTES Stéphane (PU-PH)  
GRAILLON Thomas (PU PH)  
REGIS Jean (PU-PH)  
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
SCAVARDA Didier (PU-PH)  
CARRON Romain (MCU PH)  
TROUDE Lucas (MCU-PH)

## ◆ **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
FELICIAN Olivier (PU-PH)  
PELLETIER Jean (PU-PH)  
SUISSA Laurent (PU-PH)  
GRIMALDI Stéphan (MCU-PH)  
MAAROUF Adil (MCU-PH)



## ◆ OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

## ◆ OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

*DESSI Patrick (PU-PH) (surnombre)*

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

## ◆ PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

MENU Estelle (MCU-PH)

*TOGA Isabelle (MCU-PH) Retraite le 20/09/2023*

## ◆ PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

## ◆ PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

## ◆ PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904

BAT Flora (PU-PH)

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

## ◆ PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

## ◆ PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

## ◆ PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

PIZZO Francesca (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

◆ **PSYCHOLOGIE -  
PSYCHOLOGIE CLINIQUE,  
PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

◆ **RADIOLOGIE ET  
IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)  
HABERT Paul (MCU PH)  
HAK Jean-François (MCU PH)  
STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

◆ **REANIMATION MEDICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
HRAIECH Sami (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

◆ **SCIENCES DE LA REEDUCATION  
ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)  
AUTHIER Guillaume  
BLANC Catheline  
CAORS Béatrice  
CHAULLET Karine  
ERCOLANO Bruno  
GRIFFON Patricia  
GIRAUDIER Anaïs  
GRIFFON Patricia  
HENRY Joannie  
HOUDANT Benjamin  
MIRAPEIX Sébastien  
MONTICOLO Chloé  
MULLER Philippe  
PAVE Julien  
PETITJEAN Aurélie  
ROSTAGNO Stéphan  
LAZZAROTTO Sébastien (MAST)  
TRINQUET Laure (MAST)

◆ **PNEUMOLOGIE ;  
ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)  
GREILLIER Laurent (PU PH)  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)  
TOMASINI Pascale (PU-PH)

◆ **RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)

◆ **THERAPEUTIQUE ;  
MEDECINE D'URGENCE ;  
ADDICTOLOGIE 4804**

DAUMAS Aurélie (PU-PH)  
VILLANI Patrick (PU-PH)

◆ **UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
BOISSIER Romain (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

◆ **MAÏËTIQUE 90**

CLADY Emilie  
FREMONDIERE Pierre  
MATTEO Caroline  
MONLEAU Sophie  
MUSSARD-HASSLER Pascale  
REPELLIN David  
RIQUET Sébastien  
ZAKARIAN Carole

◆ **SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)  
BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
LUCAS Guillaume (MAST)  
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
MELLINAS Marie (MAST)  
ROMAN Christophe (MAST)  
VILLA Milène (MAST)

## ◆ **ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

LE GALL Michel (PU-PH)  
PHILIP-ALLIEZ Camille (PU-PH)  
TARDIEU Corinne (PU-PH)  
BLANCHET Isabelle (MCU-PH)  
BOHAR Jacques (MCU-PH)  
CAMOIN Ariane (MCU-PH)  
GAUBERT Jacques (MCU-PH)  
NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle (MCU-PH)

## ◆ **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

BUKIET Frédéric (PU-PH)  
ESCLASSAN Rémi (PU-PH)  
TASSERY Hervé (PU-PH)  
TERRER Elodie (PU-PH)  
ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)  
BALLESTER Benoît (MCU-PH)  
CASAZZA Estelle (MCU-PH)  
GIRAUD Thomas (MCU-PH)  
GIRAUDEAU Anne (MCU-PH)  
GUIVARC'H Maud (MCU-PH)  
JACQUOT Bruno (MCU-PH)  
LABORDE Gilles (MCU-PH)  
LAURENT Michel (MCU-PH)  
MENSE Chloé (MCU-PH)  
POMMEL Ludovic (MCU-PH)  
PRECKEL Bernard-Eric (MCU-PH)  
RE Jean-Philippe (MCU-PH)  
SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)  
STEPHAN Grégory (MCU-PH)  
TOSELLO Alain (MCU-PH)

## ◆ **CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)  
ANTEZACK Angéline (MCU-PH)  
BELLONI Didier (MCU-PH)  
CAMPANA Fabrice (MCU-PH)  
CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)  
ROCHE-POGGI Philippe (MCU-PH)

## ◆ **PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)  
LE GALL Michel (PU-PH)  
LAN Romain (MCU-PH)

## ◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 65**

ABOUT Imad (PR)

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Brigitte CHABROL. Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Merci pour votre encadrement, votre disponibilité et vos précieux conseils tout au long de cette aventure. Merci d'avoir su me transmettre votre passion pour la pédiatrie, et particulièrement pour la neurologie et le métabolisme. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

Au Docteur Célia HOEBEKE, ma directrice de thèse, merci pour tes conseils judicieux. Ta bienveillance et ta pédagogie ont nourri mon intérêt pour le métabolisme.

Au Professeur MILH, merci pour toute l'implication dont tu as fait preuve pour l'internat de pédiatrie, ainsi que pour tous les cours organisés et les formations où tu nous pousses à nous surpasser. Je te remercie également pour ta disponibilité, je me réjouis d'avance de rejoindre ton équipe.

Au Docteur GASTALDI, merci de m'avoir accueillie au laboratoire pendant un stage. Merci pour tes nombreuses explications qui m'ont permis de mieux comprendre les examens de biochimie métabolique (traumatisants pour plus d'un pédiatre). Je garderai longtemps en mémoire ce stage, véritable bouffée d'oxygène au cours de mon internat.

À toute l'équipe de neuropédiatrie : Dr Béatrice Desnous, Dr Anne Lépine, Dr Frédérique Audic, Dr Chloé Di Meglio, Dr Aline Cano, Dr Dufosset et Dr Chavany. Merci de m'avoir transmis votre savoir, votre expérience et votre passion pour la neuropédiatrie.

Merci également à toute l'équipe paramédicale du 6e : Toutes les Marion, Axelle, Blandine, Mélanie... et toutes celles que j'oublie, pour votre patience, votre bienveillance et votre sympathie.

Au Professeur ANDRÉ et à toute l'équipe d'oncologie pédiatrique, merci de m'avoir encadrée lors de la réalisation de mon premier article. Une équipe formidable, à l'écoute des internes. Petite pensée particulière au Dr Arthur STERIN pour cet incroyable week-end de paques d'astreinte passés ensemble.

Au Service de Biochimie Métabolique, merci aux supers techniciens avec qui j'ai tant appris (et partagé de nombreux cafés) : Patrick, Coralie et Audrey, je vous adore !!!

Au Professeur De LONLAY et à toute l'équipe des maladies métaboliques de Necker : Pr Schiff, Dr Berat, Dr Arnoux, Dr Bouchereau, Dr Brassier, ainsi que Tristan, Margaux et Emma (les meilleurs assistants). Merci de m'avoir accueillie à Paris et d'avoir partagé vos connaissances et expériences.

Au Professeur Michel et à l'équipe de réanimation pédiatrique, merci de m'avoir transmis votre savoir, même dans les situations difficiles.

### **À ma famille**

À mes parents : mon premier soutien. Merci de m'avoir guidé depuis mes premiers pas jusqu'à aujourd'hui. Merci d'avoir cru en moi et d'être fiers de moi chaque jour. Mais ne comptez pas sur moi pour vous soigner avec de l'homéopathie.

À ma femme, toujours présente pour les bons moments (et même les mauvais). Merci pour ton amour et ton soutien sans faille.

À Flavie, 8 mois et déjà je me demande comment nous avons pu vivre sans tes sourires et tous ces petits moments de joie dont tu nous combles.

À mes frères, Jean-Baptiste et Stanislas, mes partenaires de jeu. Je suis admiratif de voir ce que vous devenez. Je n'oublie pas Anne-Cécile, qui a su rendre mon frère heureux et être une redoutable adversaire aux jeux de société.

Raphaël et Étienne, mes deux petites crapules préférées ! J'espère que vous aurez tout compris à ce que je raconte.

À mes grands-parents, merci pour tous ces bons moments et ces vacances passées ensemble. Papy et Nany, vous qui me donnez déjà envie d'être à la retraite pour pouvoir voyager à travers l'Europe et écouter de la musique. Bon papa et bonne maman, merci

pour vos histoires épiques qui ont fait grandir mon amour pour la France et le goût de l'effort.

À ma belle-famille : merci de m'avoir accueilli très naturellement au sein de votre famille si énergique !

### **Mes amis Dijonnais**

Camille, une amie toujours présente depuis la première année. Tu sais être là quand j'en ai besoin (surtout quand il s'agit de porter des meubles lourds). Malgré ton orientation politique, merci d'avoir été une oreille attentive.

Emanuel, dire qu'au début je ne t'appréciais pas, mais tu as su, avec patience, m'apprivoiser. Merci pour ces après-midis de jeux de société (même si nous n'avions pas toujours compris toutes les règles).

Maxime, pédiatre strasbourgeois (et quel pédiatre !), judoka, acromégale, ami dévoué. Merci pour ta gentillesse et ton immuable entrain. PS : entraîne-toi pour refaire le GR 20.

Léa, toi qui as su mettre des paillettes dans ma vie en étant la seule personne à accepter de débattre avec moi de tous les sujets, surtout les plus absurdes. Merci de m'avoir prouvé qu'on peut survivre en ne mangeant que des pâtes et des steaks.

Daphnée, ma pote de Sens, merci pour les journées à vélo le long du canal de Bourgogne ainsi que pour ta présence constante lors de nos escapades en Normandie.

Thomas, le premier. Moi qui croyais rencontrer Pierre Niney... Toujours le premier à répondre présent pour les vacances, les week-ends et les soirées. Ton grain de folie a su enflammer nos soirées.

Nicolas, digne VP com de la cafet, partenaire de randos dans le Morvan, homme aux multiples vies. Merci pour ton je-m'en-foutisme qui m'as aidé à relativiser durant toutes nos études.

Brice, coloc dans les contrées hostiles où nous a menés notre externat. Toi qui as élevé le ménage au rang d'art. Merci pour toutes ces heures passées ensemble en sous-colles le dimanche, dans la joie et la bonne humeur.

Arthur, partenaire de folles parties de Zombies (rends l'argent des kills d'ailleurs).

Esther, génie incompris, merci d'avoir partagé l'amour du bon vin avec moi.

Eléonore, merci de m'avoir permis de t'accompagner dans tes innombrables activités culturelles. Grâce à toi, l'opéra de Dijon n'a plus de secret pour moi.

Louis P, aux 400 coups fait au foyer international.

Cléa, pour toutes ces heures de trains

### **Les Avignonnais**

Malou, depuis le premier verre de cidre, j'ai su que nous allions être amis ! boute-en-train du groupe de neuropéd, fan de fromages et partenaire de soirée, le trio gagnant.

Lucas, mon cointerne et ami, merci pour tous ces barbecues argentins et ces nombreux verres de Fernet. Je n'oublie pas la souffrance ressentie en allant courir ensemble le matin avant le stage. Mathilde, avec qui on a refait le monde tant de fois, et je n'oublie pas ma meilleure partenaire de jeu, Iris.

Sarah, dite SFF, éternelle partenaire pour des activités potentiellement létales et pour pratiquer l'immobilisme. Nous deux c'est comme le lactate et le pyruvate dans le cycle des Cori voués à tourner dans la sffmobile sans fin.

Marion, "le calme au milieu de la tempête", tu as toujours été là pour veiller sur nous lors des soirées les plus folles de l'internat d'Avignon. Merci de m'avoir toujours accompagné dans mes activités sportives. Merci à Christopher formidable adversaire aux jeux société.

Guillain, mon "bro", super partenaire de course, de musculation et de bons repas. Je n'oublierai pas ce week-end dans le sud-ouest, et ces belles randonnées (même si askip tu n'as toujours pas digéré mon tapioca au lait)

Jawad, merci pour ta joie de vivre et ton rire iconique. Je te souhaite plein de bonheur dans ta nouvelle vie digne d'un conte de Noël.

Nadiya, Anastasia, Cédric, Solène, Matthieu... merci pour ce semestre qui ressemblait plus à une colonie de vacances qu'à un stage.

### **À la Team DROIT AU BUT**

Dr Grimaldi, Dr Wasier, Perrine, Ambrine et Amélie, quelle formidable aventure médicale et humaine dans laquelle nous nous sommes lancés ! Une équipe de choc, menée par des passionnées, qui nous a permis de ramener la coupe à la maison et de partir boire des petits spritz à Rome.

Anne-Pascale et Céline : merci pour tout ce que vous nous avez appris, tous ces réflexes qui me permettent d'aborder les urgences plus sereinement.

Ambrine, tu as été un vrai rayon de soleil durant notre stage de neuropédiatrie, ton sourire et ta joie de vivre sont contagieux.

Perrine, tant de motivation en une seule personne, merci d'avoir toujours remotivé les troupes quand il le fallait !

Amélie, la reine des voies aériennes, ta réactivité nous a permis de remporter la victoire !

### **À mes cointernes**



Nathan, le plus fou du groupe. Tu as été une véritable rencontre à Marseille. Merci pour les soirées de l'AMIP, les 10 heures de camions, pour la coloc parisienne, et pour toutes les soirées "traquenard" partagées ensemble.

Marine, même si nous n'avons jamais vraiment été cointernes, tu as su me faire rire tellement de fois dans le bureau des internes du 6e.

Margaux, toujours sérieuse et motivée, toujours prête à te battre pour la condition des internes.

Valentin, même si tu m'envoies balader lors de mes demandes d'avis en pleine nuit, ton calme et ta manière d'appréhender la pédiatrie me permettent toujours de relativiser.

Simon, le seul à qui j'ai confié mes veines et ma coupe de cheveux en stage.

Lena, calme et sérieuse, toujours de bon conseil. J'ai trouvé la personne idéale lors des moments où j'ai juste besoin de râler.

Lisa, petite pile électrique qui a égayé les stages les plus compliqués. Toi qui m'as forcé à faire tous mes CRH en temps et en heure.

Aux Parisiens Domitille, Julie, Sylvia, Simon, Oriane, Louise, Marie-Mechtilde: La preuve que les Parisiens savent être accueillant. 6mois passés avec vous et pleins de bons souvenirs en tête

La team Labo Mathilde, Andréa, Laurie : merci pour tous les exploits réalisés en stage, comme les distributions de glaces, toujours avoir de la nourriture à disposition, et le brunch de service.

A toute l'équipe de réanimation : Annelyse, les deux Charlotte, Raph, Antoine, Oriane, Marie, Yassine, Iris, Quentin, Luc, Melissa Coco, Val, Margaux, Nathan et Maëlle.

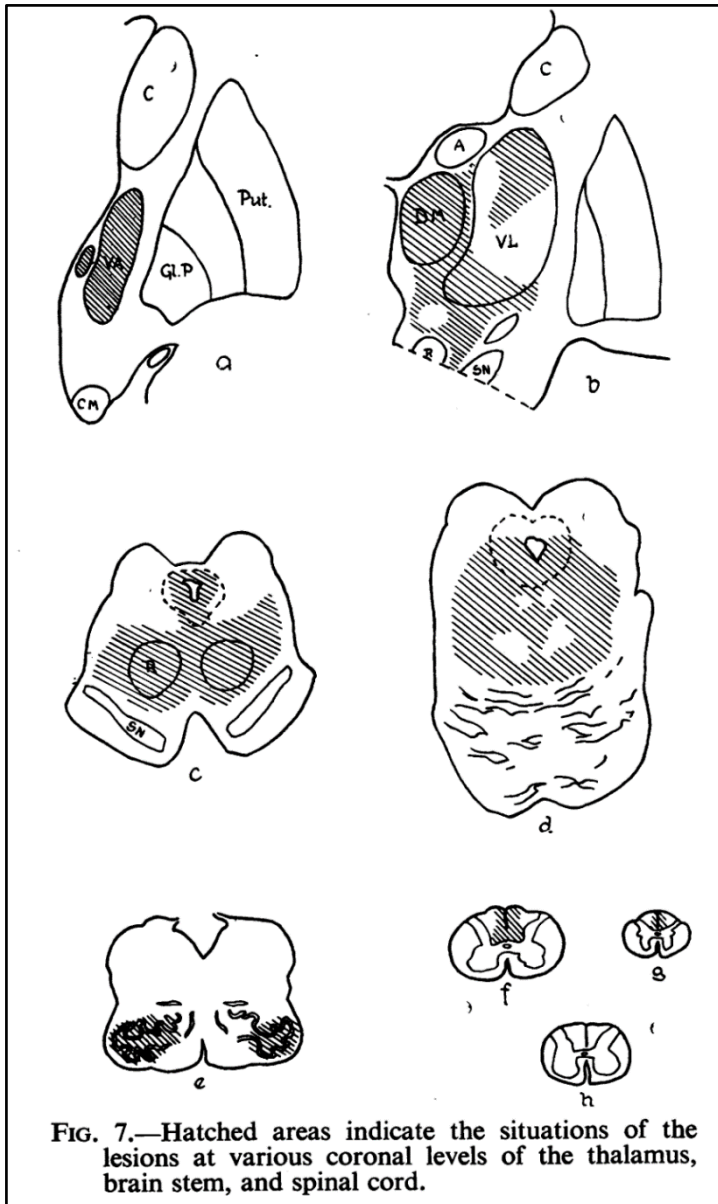
Quelle équipe de choc pour mon dernier semestre !!



## Syndrome de Leigh d'origine mitochondriale, quand y penser ?

### 1.Introduction

En 1951, Denis Leigh a décrit une nouvelle entité clinico-neuropathologique appelée par la suite syndrome de Leigh. Cette description est basée sur l'histoire et l'examen neuropathologique d'un enfant de 7 mois décédé d'un tableau incluant une somnolence, une baisse des prises alimentaires, une transpiration excessive, une atrophie optique, une surdité, une tétraplégie spastique, une encéphalopathie progressive et une hyperthermie. Il a mis en évidence, à l'autopsie, des lésions cérébrales macroscopiques et microscopiques. Ces lésions sont retrouvées, de manière bilatérale et symétrique au niveau des thalami, la partie postérieure du tronc cérébral et des colonnes postérieures de la moelle thoracique. L'analyse microscopique des lésions retrouve une intense prolifération capillaire, une gliose avec une importante diminution du nombre de neurones mais une relative préservation des astrocytes (Leigh 1951).



Leigh, Denis. "SUBACUTE NECROTIZING ENCEPHALOMYELOPATHY IN AN INFANT." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 14, no. 3, Aug. 1951, pp. 216–21, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC499520/>.

L'arrivée de l'IRM a permis de mettre en évidence ces lésions très caractéristiques dans les années 90 avec la description d'anomalies radiologiques spécifiques à l'IRM (Medina 1990). Cette adéquation anatomo- radio-clinique a permis l'élaboration d'une définition simple du syndrome de Leigh. La dernière définition publiée (McCormick 2023) fait porter le diagnostic soit devant la présence d'anomalies anatomopathologiques spécifiques à l'autopsie, ou l'association d'une maladie neurologique progressive et de lésions neuroradiologiques spécifiques associant en particulier une atteinte du tronc cérébral et des ganglions de la base.

Le syndrome de Leigh ou encéphalomyelopathie subaiguë nécrosante est la maladie mitochondriale la plus répandue. Si la physiopathologie exacte du syndrome de Leigh reste floue, il est admis qu'une anomalie sous-jacente, parmi lesquelles sont retrouvées principalement des atteintes de la chaîne respiratoire mitochondriale, du complexe de la pyruvate déshydrogénase, une accumulation de métabolites toxiques pour la mitochondrie.

Les mitochondries sont des organites cellulaires pouvant être comparées à une "centrale énergétique" dans la mesure où elles contribuent à l'essentiel de la production d'ATP (adénosine triphosphate). La mitochondrie n'est pas figée dans le temps et l'espace, le pool de mitochondries au sein d'une cellule est soumis à des cycles de fusion/ fission permettant la réparation, et la multiplication des mitochondries (Youle and Van der Bliek 2012). Leur nombre par cellule varie en fonction des tissus. Elles sont en effet plus nombreuses dans les tissus à forte consommation d'énergie (foie, muscle, cerveau).

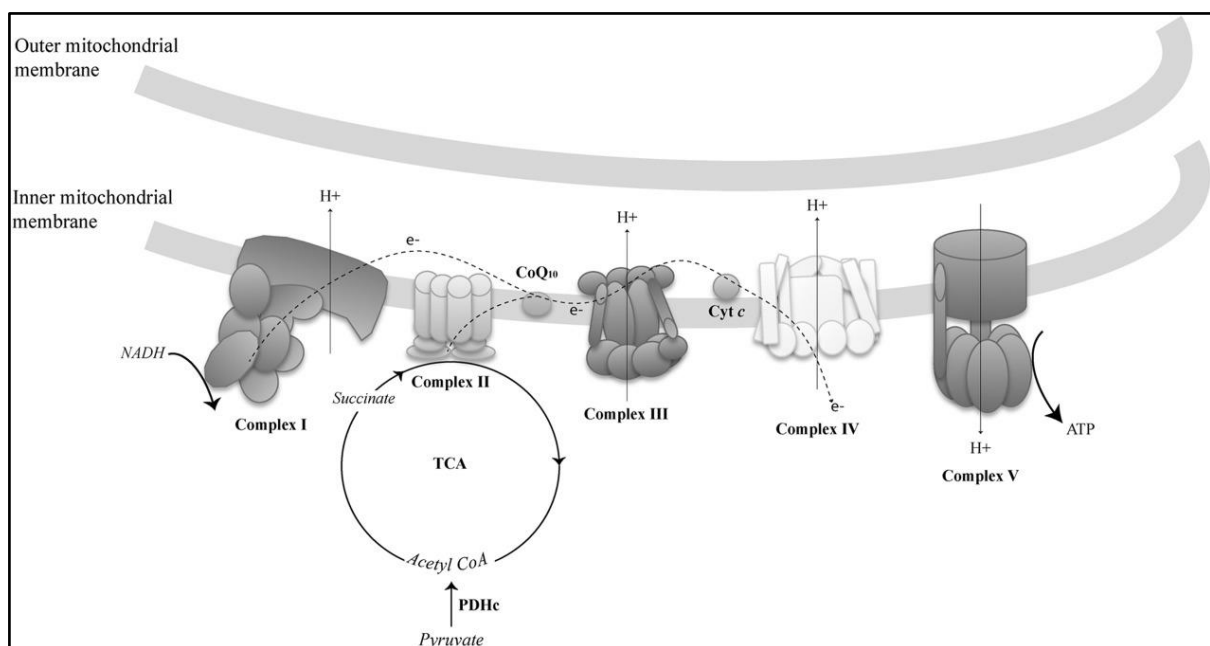
Cette production d'énergie est dépendante d'étapes clés se succédant au sein de la mitochondrie, la bêta-oxydation des acides gras, le cycle de Krebs, et la phosphorylation oxydative au travers de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM).

Une des premières étapes intéresse le complexe pyruvate déshydrogénase (PDC) qui est l'association de trois enzymes intervenant séquentiellement pour la catalyse du pyruvate en Acétyl-CoA.

Ensuite interviennent le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire mitochondriale ayant pour cofacteur la biotine (ou vitamine B2). La CRM est composée des complexes I à IV, couplés à l'ATP synthase (complexe V). De manière simple les électrons rentrent dans le CRM via le NADH (complexe I) ou le FADH<sub>2</sub> (complexe II). Ces électrons sont par la suite successivement transmis au complexe III via le coenzyme Q10 puis au complexe IV via le cytochrome C. L'énergie produite par le transport d'électron permet aux complexes I, III, IV de transférer des protons depuis la matrice mitochondriale vers l'espace inter-membranaire. Enfin la différence de potentiel membranaire permet, grâce à un transfert de proton, la phosphorylation d'ADP en ATP par le complexe V.

Tous les complexes de la CRM ont un double contrôle génétique, principalement par le génome nucléaire mais également par l'ADN mitochondrial (ADNmt). Le génome

mitochondrial est une molécule d'ADN circulaire double brin de 16569 paires de bases, localisée dans la matrice mitochondriale. Chaque mitochondrie comporte plusieurs molécules d'ADNmt. Il existe deux spécificités de l'ADNmt: d'une part, la transmission de l'ADNmt est d'origine maternelle. En effet, les femmes transmettent leur ADNmt à leurs enfants, alors que les hommes ne le transmettent théoriquement pas. D'autre part, au cours des mitoses, les mitochondries sont réparties au hasard dans les cellules filles (ségrégation mitotique). Les gènes nucléaires codent pour des protéines impliquées dans le fonctionnement de la CRM (assemblage et maintien des différents complexes, traduction mitochondriale, maintien et la stabilité de l'ADNmt, la réplication et la réparation de l'ADNmt, biogenèse mitochondriale). La transmission des mutations nucléaires se fait selon un mode mendélien.



Lake 2014

## Épidémiologie

Au niveau épidémiologique, le syndrome de Leigh est une maladie rare avec une incidence de 1/40 000 naissances en Australie. (Rahman and all, 1996). 1/34 000 en Suède (Darin, 2001).

Le sexe- ratio est de 1,7 hommes pour 1 femme (Rahman et al., 1996 ; Sofou et al., 2018 ; Alves et al., 2020).

Le syndrome de Leigh est une maladie présente de manière ubiquitaire dans toutes les ethnies. Mais certains sous-types génétiques ont une prévalence bien plus élevée dans certaines populations. La mutation SUCLA2 associée au syndrome de Leigh et retrouvée avec une incidence de 1/1700 naissance dans les populations des îles Féroé (Ostergaard 2007). Ainsi qu'une mutation fondatrice, SLSJ- Cox induisant des syndromes de Leigh like. Cette mutation est retrouvée à l'état hétérozygote chez 1 personne sur 23 au sein d'une population de canadiens français vivant autour du lac Saguenay (Debray et al 2011).

## 2. Méthodologie

Le présent article comporte une partie des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDP. Elle a reposé sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible.

Les principales sources et sites internet consultés sont:

- PubMed : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>
- Orphanet : <https://www.orpha.net/fr>
- OMIM : <https://www.omim.org/>
- Google Scholar : <https://scholar.google.com/>
- Leigh Map : <https://www.vmh.life/#leighmap>
- Clinical Trials : <https://clinicaltrials.gov/>

La période de recherche s'étend de 1951, date de la première description jusqu'à 2023. Les mots clés utilisés pour les recherches étaient : LEIGH, LEIGH syndrome, Leigh Syndrome Spectrum, subacute necrotizing encephalomyelopathy. Ainsi que "Mitochondrial" associé à "traitement , therapeutic, Arginine , Coenzym Q10, Carnitine Riboflavine, ketogenic diet, N-acetyl-cystein, Thiamine.

## 3. Syndrome de Leigh

### 3.1 Circonstances de découverte

Le diagnostic de syndrome de Leigh et le plus souvent évoqué devant la présence de symptômes d'origine neurologiques progressifs, évoluant par poussée et apparaissant dans les premières années de vie.

Le plus souvent, mais de manière inconstante il est retrouvé, précédemment à la régression un facteur déclenchant. Les triggers les plus fréquemment rapportés sont de nature infectieuse,

même banale (toutes virose) ou de nature métabolique (Mise à jeun ou une intervention chirurgicale)

Au total le tableau typique est celui d'un enfant de moins d'un an qui, lors d'évènements infectieux ou de stress, présente une régression des acquis ainsi que l'apparition d'une dystonie progressive.

### 3.2 Critères diagnostiques

#### 3.2.1 Critères cliniques

Les critères de diagnostic des maladies s'apparentant au spectre du syndrome de Leigh ont été publiés en 2023 par McCormick. Il s'agit d'un critère majeur ou la combinaison de critères mineurs. Le critère majeur reste le diagnostic neuropathologique comme décrit par Leigh en 1951 (Leigh 1951), il est considéré comme le gold standard mais les autopsies sont très rarement effectuées aujourd'hui. Les critères mineurs permettent d'évoquer le diagnostic lorsque sont combinés des éléments radiologiques, cliniques et biochimiques (Table1 selon Mc Cormick 2023).

<b>Critère majeur</b>	<b>ou</b>	<b>Critères mineurs</b>
<b>Anatomopathologie</b>		Radiologiques Hyper signaux T2. Bilatéraux et symétriques. <ul style="list-style-type: none"><li>- Tronc cérébral</li><li>- Noyaux gris centraux</li></ul> Hyper intensité T2 <ul style="list-style-type: none"><li>- Thalamus</li><li>- Cervelet</li><li>- Substance blanche souscorticale</li><li>- Moelle épinière</li></ul>



Pic de lactates à la spectro IRM	
Et au moins UN	
Symptôme clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evolution par poussée</li> <li>- Régression</li> <li>- Hypotonie musculaire</li> <li>- Ataxie</li> <li>- Anomalies visuelles (strabisme, nystagmus, atrophie optique)</li> <li>- Dystonie progressive</li> <li>- Troubles psychiatriques</li> </ul>
Associé a au moins un :	
Anomalie biochimique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elévation des lactates sanguins ou dans le LCR</li> <li>- Déficit enzymatique de la CRM (&lt;30%) dans les tissus atteints.</li> </ul>

La présentation clinique peut être variée avec une atteinte neurologique prédominante sur les atteintes extra neurologiques.

### 3.2.1.1 Atteintes neurologiques

Les atteintes neurologiques sont multiples et peu spécifiques. Elles comprennent un retard du développement, une régression, une hypotonie, une spasticité, une dystonie, une faiblesse musculaire, des anomalies des réflexes ostéotendineux (abolis ou augmentés), des crises d'épilepsie, des anomalies du mouvement et une ataxie cérébelleuse.

Une étude menée en 2001 chez des patients en Suède (Darin 2001) retrouve une déficience intellectuelle chez 75% des patients, une épilepsie dans 50% des cas, une atrophie optique et ou une dyskinésie dans 37% des cas, une ataxie dans 25% des cas et enfin une faiblesse musculaire chez 62% des patients.

Les crises épileptiques sont de différents types : myocloniques, tonico-clonique généralisée, spasmes infantiles, absences (Ferdinandusse 2013).

Une neuropathie périphérique est retrouvée dans certaines causes spécifiques. Les neuropathies démyélinisantes sont associées de manière plus spécifique dans la mutation SURF1 (Menez 2016). Mais la présence d'une neuropathie associée à un syndrome de Leigh doit aussi faire évoquer les mutations MFF (Koch 2016), OPA1 (Rubegni 2017), POLG (Menez 2016), PET117 (Renkema 2017).

A cela s'ajoute un unique cas de présentation pseudo-psychiatrique d'un syndrome de Leigh chez une adolescente de 15 ayant une anomalie du transporteur de la biotine (Fassone 2013).

Une atteinte dysautonomique secondaire aux lésions du tronc cérébral est aussi observée sous la forme d'atteintes respiratoires centrales (apnées, hypo ou hyperventilation), des vomissements et un trouble de la thermorégulation.

### 3.2.1.2 Atteintes extra neurologiques

#### Atteintes auditives

Une perte de l'audition d'origine neurosensorielle est retrouvée dans 15% des cas (Ball 2024). 27 gènes sont associés à une perte de l'audition (MEGDEL, SUCLA2, SUCLG1) (Rahman 2017, Fassone 2013).

#### Atteintes ophtalmologiques

L'atteinte ophtalmologique regroupe une atteinte principale qui est l'atrophie optique retrouvée dans 37% des cas (Darin 2011). D'autres atteintes peuvent être observées : rétinite pigmentaire, rapporté chez 12 des 13 patients avec une mutation MT-ATP 6 (Ng 2019), une

ophtalmoplégie rapportés chez des patients porteurs de mutation MT-DNA, NDUF (Sofou 2018), SURF1 (Wedatilake 2013), un strabisme, un ptosis, un nystagmus.

#### Atteintes digestives

Les atteintes digestives représentent les manifestation extra-neurologiques les plus fréquentes avec 25% de troubles digestifs au diagnostic (dysmobilité, mauvaise prise pondérale, vomissements, gastroparésie, troubles de la déglutition).

#### Atteintes cardiaques

Elles sont rapportées chez 15% des patients ayant un syndrome de Leigh. Les atteintes cardiaques incluent des cardiomyopathies (hypertrophiques ou dilatés) et des troubles de la conduction. Certains variants sont plus à risque d'avoir une atteinte cardiaque, 38 gènes de syndrome de Leigh sont associés à une cardiomyopathie (Rahman 2017). Par exemple une cardiomyopathie dilatée a été rapportée chez 70% des patients ayant une mutation MTD 5 (Stenton 2022).

#### Atteintes hépatiques

Bien que non spécifiques, une augmentation des transaminases et une hépatomégalie sont rapportées chez 10% des patients atteints de syndrome de Leigh (Alves 2020). Les syndromes de MEGDEL, comprenant, dans leur définition un Leigh Like, sur mutation SERAC se présentent en période néonatale dans 40 % des cas par une insuffisance hépatique sévère avec hypoglycémie (Maas 2017).

#### Atteintes rénales

Les atteintes rénales incluant des tubulopathies ou des atteintes glomérulaires, sont retrouvées dans moins de 5% des cas (sofou2018, Stenton 2022).

#### Atteintes endocriniennes

Elles sont rares dans le syndrome de Leigh, quelques cas ont été rapportés dans la littérature de diabète ou d'insuffisance surrénalienne (Alves 2020).

### 3.2.2 Critères IRM

L'IRM est l'examen de choix pour le diagnostic du syndrome de Leigh.

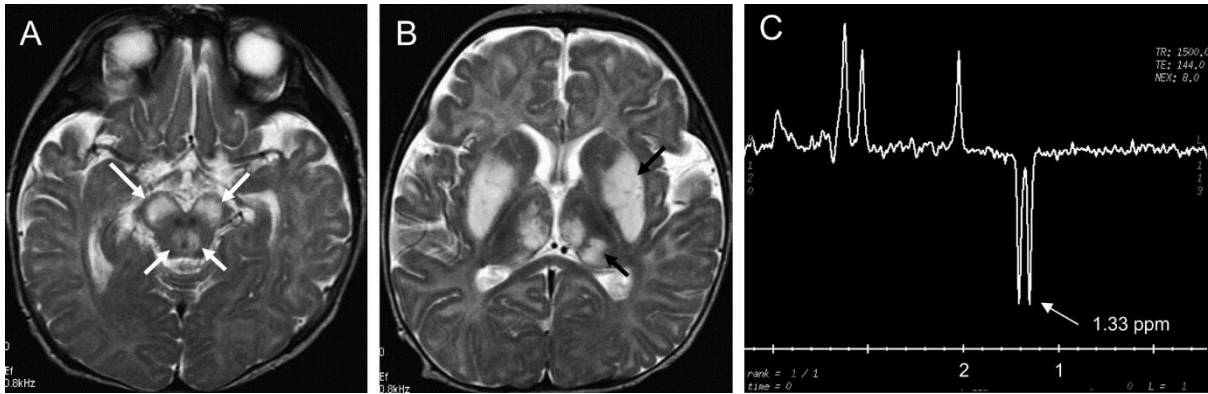
Initialement, les lésions décrites par Médina en 1990, (Medina 1990) sur une cohorte de 9 patients, atteints de syndrome de Leigh, étaient des lésions T2 hyperintenses des noyaux gris centraux et du tronc cérébral. Ce pattern de lésion est très conservé dans le syndrome de Leigh quel que soit la mutation responsable (tableau 2)

<i>Localisation</i>	Stenton	Sofou	Ogawa	Ardissonne	Alves	Lebre
	2022	2018	2020	2021	2020	2011
<i>Noyaux gris centraux</i>	77%	85%	79%	90%	74%	90%
<i>Thalamus</i>	40%	28%	-	42%	25%	33%
<i>Moelle épinière</i>	73%	42%	-	62%	74%	-
<i>Cervelet</i>	17%	27%	-	23%	19%	45%

Certaines anomalies à l'IRM peuvent orienter vers une étiologie spécifique. Même s'il n'y a pas de corrélation franche entre le phénotype et le génotype retrouvé. Nous pouvons citer une involution de la substance blanche et grise cérébrales qui est statistiquement plus fréquemment associée aux mutations de l'ADN mitochondrial, particulièrement MT- ND5. Enfin. Il est noté une association non statistique entre la mutation PDHa et des lésions du Globus Pallidus sans lésion du noyau caudé ou du putamen. Une corrélation entre l'atteinte des noyaux sous thalamiques et la mutation SURF1 est retrouvée par Savoiaro et all (2020).

La spectroscopie en résonance magnétique (SRM) est une technique complémentaire apportant de précieuses informations. La présence de doublets de lactates dans les noyaux gris centraux détectée à 1.3ppm est en faveur d'une souffrance énergétique (Distelmaier 2023).

Les anomalies peuvent aussi être retrouvées au scanner cérébral. Bien que moins spécifiques, il s'agit d'hypodensités bilatérales et symétriques des noyaux gris centraux et du tronc cérébral. Ainsi que des anomalies bilatérales ou non de la substance blanche sous corticale, du cervelet et de la moelle épinière.



(Lebre 2011)

### 3.2.3 Critères biologiques

#### 3.2.3.1 Biologie standard :

- Augmentation des Lactates sanguins (69% des patients chez Ardissonne 2021)
- Augmentation du pyruvate
- Rapport lactate/ pyruvate restant bas

#### LCR :

- Augmentation des lactates (59% des patients chez Ardissonne 2021)
- Pyruvate
- Augmentation fréquente de la protéinorachie

A noter : si l'augmentation des lactates est un argument en faveur d'une maladie mitochondriale, son absence n'exclue pas une origine mitochondriale du syndrome de Leigh.

#### 3.2.3.2 Biochimie spécialisée :

La chromatographie des acides aminés peut retrouver de manière aspécifique : une augmentation de l'alanine et/ou de la proline reflétant une augmentation chronique de lactates.

Les acides organiques peuvent retrouver de manière aspécifique : une acidurie lactique, une élévation des intermédiaires du Krebs et des acides dicarboxyliques.

L'augmentation de l'acide 3-méthylglutaconique oriente vers un MEGDEL (3-Méthylglutaconic aciduria, Deafness-dystonia[hepatopathy], encephalomyopathy, Leigh-like) causé par la mutation SERAC1 (Maas 2017).

L'augmentation de l'acide éthylmalonique fait le diagnostic d'acidurie éthylmalonique par mutation ETHE1 (Tiranti 2004).

### 3.2.4 Aspects histologiques

#### 3.2.4.1 Biopsie musculaire

La présence de fibres "ragged red" à la biopsie musculaire est en faveur d'une atteinte mitochondriale peu spécifique (Olson 1972). Ce marqueur de cytopathie mitochondriale est également décrit depuis longtemps chez les patients ayant un syndrome de Leigh (Crosby and Chou 1974). Ce marqueur reste cependant inconstant dans les populations pédiatriques. L'absence d'anomalie ne doit pas faire réfuter le diagnostic. Les progrès en génétique et en biologie moléculaire permettent dans de nombreuses études de surseoir à la biopsie musculaire (Rahman 1996).

#### 3.2.4.2 : Biopsie hépatique :

Lorsqu'elle est réalisée peut retrouver une stéatose, une cirrhose, une fibrose, une hémossidérose, une prolifération des canaux biliaires, voire un effondrement de l'architecture lobulaire.

### 3.3. Confirmation diagnostique

#### 3.3.1 Etude des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM)

L'exploration de la chaîne respiratoire par spectrophotométrie, oxymétrie et BN-PAGE permet de démasquer un déficit des complexes. Ces analyses se font sur biopsie de muscle, foie, peau, urines.

Le déficit en complexe I de la CRM est le plus répandu au sein des maladies mitochondriales. Dans le cas du syndrome de Leigh d'origine mitochondriale la même prédominance est retrouvée. Dans une cohorte de 127 patients (Sofou 2014) 70 % des patients présentaient une anomalie de l'étude de la CRM . Parmi ceux ayant une dysfonction de la CRM 40% avaient

un déficit multiple. Les répartitions des déficits selon les complexes sont représentées dans le tableau ci-dessous. (tableau 3)

<b>Complexe déficient</b>	<b>Pourcentage de patients porteur du déficit (Sofou 2014)</b>
<b>I</b>	70%
<b>II</b>	8 %
<b>III</b>	11%
<b>IV</b>	46%
<b>V</b>	8%
<b>Dont déficits multiples</b>	40 %

### 3.3.2 Diagnostic génétique

A l'heure actuelle le diagnostic génétique est utilisé tant pour le diagnostic positif que pour la meilleure compréhension du syndrome de Leigh. En effet, plus de 16 gènes mitochondriaux et plus d'une centaine de gènes nucléaires ont été rapportés à ce jour comme impliqué dans la maladie. Il est aussi envisageable que ce nombre augmente fortement à la suite de la découverte de nouveaux gènes responsable de pathologies mitochondriales.

Mutations des gènes nucléaires et des gènes de l'ADN mitochondrial impliqués dans le du syndrome de Leigh.

<b><i>Mitochondrial dysfunction</i></b>	<b>Genes (heredity)</b>	<b>Phenotype</b>
<i>Complex MCR</i>		
<i>Complex I</i>	NDUFA1 (XL) ; NDUFA2, NDUFA9, NDUFA10, NDUFA12, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1,	DDwR, FTT, hypertrichosis, HCM, LA, LD, liver failure, myopathy, OA, PN,

<i>Complex II</i>	NDUFV2 (AR); MT-ND1, MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4, MT-ND5, MT- MD6 (maternal)	renal tubulopathy, SNHL, SZ
	SDHA (AR)	DDwR, FTT, HCM, LA, OA, paraganglioma, pheochromocytoma, SZ
<i>Complex III</i>	UQCRQ (AR)	Ataxia, dementia, DD, dystonia, myopathy
<i>Complex IV</i>	COX8A, NDUF4A (AR) ; MT-CO3 (maternal)	Ataxia, DD, DR, diabetes mellitus, LA, LD, microcephaly, PN, SNHL, SZ
<i>Complex V</i>	MT-ATP6 (maternal)	DDwR, FTT, HCM, LA, LD, myopathy, OA, SZ
<i>Assembly factor</i>		
<i>complex I</i>	NDUFAF2, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, C17ORF89, FOXRED1, NUBPL (AR)	Anemia, DDwR, FTT, HCM, LA, liver failure, myopathy, OA, SNHL, SZ
<i>complex II</i>	SDHAF1 (AR)	DDwR, LA, LD, liver failure, myopathy



<i>complex III</i>	BCS1L, TTC19 (AR)	DDwR, FTT, LD, LA, liver failure, renal tubulopathy, SNHL, SZ
<i>Complex IV</i>	SURF1, SCO2, COX10, COX15, PET100 (AR)	DDwR, FTT, hypertrichosis, HCM, LA, LD, myopathy, OA, renal tubulopathy, SNHL, SZ
<i>Cofactor and vitamin disorders</i>		
<i>CoQ<sub>10</sub></i>	COQ9, PDSS2 (AR)	DDwR, FTT, HCM, hypotonia, myopathy, nephrotic syndrome, renal tubulopathy, SZ
<i>Lipoic acid</i>	LIAS, LIPT1 (AR)	DDwR, dystonia, FTT, hypertension, LA, LD, OA, SZ
<i>thiamin</i>	SLC19A3, TPK1 (AR)	DDwR, dystonia, microcephaly, hypoglycemia, LD, OA, SZ
<i>Biotin</i>	BTD (AR)	Ataxia, DR, hypotonia, LA, spastic tetraplegia

*Other metabolic disorders*

*Disorders of PDH*

PDHA1 (XL) ; PDHX, PDHB, DLAT, DLD (AR)

DD, FTT, LA, LD, microcephaly, myopathy, OA, PN, SZ

*Amino-acid metabolism*

HIBCH, ECHS1 (AR)

Abnormal plasma acylcarnitines, DDwR, FTT, LA, LD, microcephaly, myopathy, OA, SZ

*Other mitochondrial mechanism*

*MtDNA maintenance*

POLG, SUCLA2, SUCLG1, FBXL4 (AR)

DDwR, FTT, HCM, LA, LD, methylmalonic aciduria, myopathy, OA, renal tubulopathy, SZ

*Mitochondrial translation*

GFM1, GFM2, TSFM, TRMU, MTFMT, GTPBP3, TACO1, C12ORF65, LRPPRC, EARS2, FARS2, IARS2, NARS2 (AR) ; MT-TI, MT-TK, MT-TL1, MT-TL2, MT-TV, MT-TW (maternal)

Anemia, DDwR, FTT, hypoglycemia, HCM, LA, LD, OA, renal tubulopathy, SZ

<i>Mitochondrial dynamics</i>	SLC25A46 (AR), DNMI1L (AD)	Ataxia, DDwR, FTT, hypotonia, microcephaly, LA, SZ
<i>Mitochondrial import</i>	SLC25A19 (AR)	DD, FTT, hypotonia, microcephaly, PN, SZ
<i>Membrane phospholipids</i>	SERAC1 (AR)	3-Methylglutaconic aciduria, DDwR, FTT, LA, liver failure, OA, SNHL, SZ
<i>Mitochondrial sulfur dioxygenase</i>	ETHE1 (AR)	DDwR, ethylmalonic aciduria, LA, renal tubulopathy, SZ
<i>Oligomeric AAA + ATPase</i>	CLPB (AR)	DDwR, FTT, HCM, LD, OA, SZ
<i>Apoptosis</i>	AIFM1 (AR)	DDwR, HCM, hypoglycemia, SNHL, SZ
<i>RNA import</i>	PNPT1 (AR)	DR, dystonia, muscle weakness, SNHL, SZ
<i>RNA-specific adenosine deaminase</i>	ADAR (AR)	DDwR, microcephaly, SZ, skin hyperpigmentation
<i>Nuclear translocation pathway</i>	RANBP2 (AR)	Ataxia, cognitive impairment, myopathy, SZ

<i>Nuclear pore complex protein</i>	NUP62 (AR)	FTT, DR, OA, SZ
<i>Manganèse transporter</i>	SLC39A8 (AR)	DD, FTT, LA, SNHL, SZ

AR = autosomal recessive; DD = developmental delay; DDwR = developmental delay with regression; DR = developmental regression; FTT = failure to thrive; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LA = lactic acidosis; LD = leukodystrophy; OA = optic atrophy; OXPHOS = oxidative phosphorylation; PN = peripheral neuropathy; SNHL = sensorineural hearing loss; SZ = seizures; XL = X-linked.

### 3.4 Pronostic

Par son hétérogénéité clinique, biochimique et génétique l'histoire naturelle des patients ayant un syndrome de Leigh est variable. Son devenir est tributaire de nombreux paramètres tels que la mutation génétique causale, la variabilité phénotypique et la présence de facteurs de décompensations.

Cependant malgré la présence d'incertitudes il est important de souligner qu'en l'absence actuelle de traitements curatifs (sauf dans certaines causes bien spécifiques) le pronostic reste sombre. La dégradation des patients mène rapidement à un polyhandicap sévère et au décès. Les causes des décès sont principalement liées à la dégradation neurologique et aux complications du polyhandicap (respiratoires et infectieuses).

La survie moyenne des patients présentant un syndrome de Leigh ne dépasse pas la première décennie. Dans la littérature, une cohorte multinationale de 130 patients ayant un syndrome de Leigh, toutes causes confondues, fait état d'un âge médian de décès à 2,4 ans (Sofou 2014). Et une revue de la littérature retrouve 74% de mortalité avant l'âge de 10 ans (Keshavan et Rahman 2018).

Certains facteurs semblent être importants pour évaluer le pronostic : l'âge de début est un facteur pronostic important. Ogawa et all (2020) fait état dans la population de syndrome de Leigh japonaise de 24,1% de décès tout âge et toute étiologie confondue. La durée médiane de l'évolution de la maladie chez les patients vivants était de 91 mois. Le taux de survie à l'âge de 15 ans étant de 70 % dans la cohorte. Cependant ces résultats sont à nuancer par une mortalité de 80% chez les patients ayant moins de 6 mois contre 14.3% de mortalité chez les patients de plus de 6 mois. D'autres facteurs tel qu'une atteinte cérébelleuse bilatérale à



<b>Favorable</b>	MEGDEL	SUCL G	SUCLA 2	NDUFA F6	SLC19 A3
------------------	--------	-----------	------------	-------------	-------------

#### 4. Approches thérapeutiques

##### 4.1 Prise en charge spécifique à une cause précise

Si aucun traitement spécifique n'a fait de preuve d'une efficacité dans l'intégralité des syndromes de Leigh certaines étiologies sont accessibles à un traitement spécifique.

Etiologie spécifique	Traitement	
<b>Déficit en biotinidase</b>	Biotine (5-10mg)	Rahman 2015
<b>Déficit en transporteur de la thiamine (mut SLC19A3)</b>	Biotine (5-10 mg/kg/J) Et Thiamine (300-900 mg/J)	Rahman 2015
<b>Déficit en coenzyme Q10 (mut PDSS2 et COQ9)</b>	Coenzyme Q10 (10-30 mg/kg/J chez l'enfant et 1200-3000 mg/j chez l'adulte)	Rahman 2012,
<b>Déficit en PDHc</b>	Régime cétoène (Amélioration clinique et	Sofou 2017, Wexler 1997

neurologique corrélé au ratio  
du régime)  
+/- thiamine

## 4.2 Prise en charge globale.

### 4.2.1 A visée mitochondriale

Un large spectre de suppléments vitaminiques et diététiques, plus communément appelés “Cocktail vitaminique” sont donnés dans l’espoir d’améliorer ou de retarder les symptômes. Ces supplémentations sont basées sur une réflexion biochimique, ils ont pour objectifs : la production d’énergie par des voie alternatives, la chélation de toxines mitochondriales, la majoration du transfert d’électrons dans la CRM et l’utilisation de puissants anti-oxydants. Enfin ces supplémentations sont peu pourvoyeuses d’effets indésirables. (Rahman 2023, Kornblum 2023).

Cependant il est important de noter que la grande majorité des traitements du syndrome de Leigh est basée sur des “cases report” ou “case series”.

L’entraînement aérobie (c’est-à-dire à faible puissance pendant une longue durée) augmente les performances musculaires et cognitives des personnes atteintes de maladies mitochondriales. (Bottani 2020), mais elles ne sont le plus souvent pas réalisables dans un contexte de syndrome de Leigh.

Le Co-enzyme Q10 est fréquemment utilisé malgré le peu de preuves de son efficacité (Tiet 2020, Kornblum 2023). Par des cycles d’oxydation et de réduction le CoQ10 transfère des électrons d’un complexe enzymatique à l’autre (transfert des complexes I et II au complexe III).

La riboflavine ou vitamine B2 est nécessaire à la synthèse de la flavine adénine dinucléotide (FAD) et de la flavine mononucléotide (FMN), deux cofacteurs essentiels d’utilisation des substrats énergétiques primaires. La littérature fait mention de 18 études utilisant de la riboflavine dans le cadre de cocktail vitaminiques, faisant preuve d’une efficacité in vitro et in vivo. (Glover 2010).

La carnitine est une molécule clé dans l'utilisation des acides gras et de la bêta-oxydation des acides gras.

La N-acétylcystéine est un précurseur du glutathion, antioxydant chélatant les radicaux libres oxygénés. Son utilisation permettrait de limiter le stress oxydatif cellulaire (Bottani 2020).

L'arginine, précurseur de l'acide nitrique, agirait principalement en favorisant la microvascularisation cérébrale, en augmentant le débit sanguin par vasodilatation et en préservant les cellules endothéliales par diminution des lésions médiées par les radicaux libres. Ce traitement est proposé dans les « pseudo-stroke » du MELAS, il semble efficace dans la prévention et le traitement de ces épisodes. Quelques auteurs le préconisent dans le syndrome de Leigh sans preuve de son efficacité. ( Ng 2019).

#### 4.2.2 Régime cétogène.

Le régime cétogène via l'utilisation de la bêta-oxydation des acides gras permet une alternative à l'oxydoréduction classique. Il correspond à un régime pauvre en carbohydrates et riche en lipides (60 à 70% de la ration calorique). Son efficacité dans le syndrome de Leigh a été démontré sur le plan de l'épilepsie et de la déficience intellectuelle dans les mutations ECHS1 (Illsinger 2020), POLG (Martikainen 2012) TMEM126B (Theunissen 2017), PDHA1 (Wexler 1997, Sofou 2017).

#### 4.2.3 Prise en charge globale

L'évolution naturelle du syndrome de Leigh est péjorative avec des épisodes aigus de dégradation neurologique pouvant aboutir à un polyhandicap et à un déclin cognitif progressif. En fonction de l'évolution de la maladie et de la sévérité du handicap, le recours à une alimentation entérale sur sonde naso-gastrique ou gastrostomie est possible. Elle va permettre de couvrir les besoins nutritionnels de l'enfant, en particulier en cas de troubles de la déglutition. Elle peut également être mise en place transitoirement au décours d'une poussée de la maladie. Elle pourra, dans ces cas-là, être bénéfique en optimisant les apports caloriques dans une situation de catabolisme ou pour protéger les voies aériennes en cas de troubles de la déglutition.

Dans le cas où le pronostic vital est mis en jeu lors d'une poussée de la maladie ou dans le contexte d'un polyhandicap avec dystonie sévère ou complications infectieuses, des mesures de soins palliatifs voire d'accompagnement de fin de vie peuvent être mises en place. Elles impliquent une démarche pluridisciplinaire, entre les équipes de spécialités pédiatriques



et/ou les équipes de soins palliatifs pédiatriques et/ou les comités d'éthique et les familles. Cette démarche permet un accompagnement avec mise en place de réels soins de support, et une prise de décision éthique commune au moment de la fin de vie, en ayant comme objectif la notion de qualité de vie et de bienfaisance et en gardant toujours l'enfant au centre du projet. Dans ce cadre, la rédaction d'un certificat de patient remarquable est indiquée pour définir les objectifs d'accompagnement de fin de vie.

#### 4.3 Essais thérapeutiques.

##### Vatiquinone EPI-743

Il s'agit d'une nouvelle molécule de la famille des para-benzoquinone qui reconstitue le glutathion intracellulaire de manière plus efficace que la co-enzyme Q10 ou l'idebenone dans les anomalies de la CRM. Martinelli (Martinelli 2012) rapporte dans une étude de phase 2a monocentrique une amélioration clinique statistiquement significative chez 10 patients traités l'EPI 743 dans le cadre d'un syndrome de Leigh. Cette amélioration est mesurée sur 3 échelles d'évaluation (Newcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale, la Gross Motors Fonction Measure, et PedsQL Neuromuscular Module). Il est important de noter l'absence de corrélation entre le génotype et l'amélioration clinique.

##### Cystéamine bitartrate

Précurseur de la biosynthèse du glutathion. la cystéamine permettrait de limiter le stress oxydatif cellulaire (Bottani 2020). Deux études de phases deux sont en cours pour efficacité, sécurité, tolérance du RP103 (cystéamine bitartrate) dans les syndromes de Leigh (NCT02023866 et NCT02473445).

##### KH176

Le KH176 est un puissant modulateur intra cellulaire de l'équilibre rédox. Une étude de phase 2a chez des patients porteurs de maladies mitochondriales montre une légère amélioration clinique sur le comportement chez les patients traités par KH176. De plus des études de phase 1 retrouve une bonne tolérance du traitement (Koene 2017).

##### Nabsirolimus (ABI-009)

Traitement à l'étude, le NAB-sirolimus, nanoparticules de Sirolimus liées à l'albumine, inhibant chez la souris la mitophagie est en cours de phase 1 (essais NCT03747328) évalue la sécurité de l'ABI-009.

#### Conclusion

Le syndrome de Leigh ou encéphalomyopathie nécrosante subaiguë est une maladie neurologique progressive caractérisée par des lésions neuroradiologiques associant en particulier une atteinte du tronc cérébral et des ganglions de la base. Le diagnostic génétique regroupe un ensemble de mutation (16 gènes mitochondriaux et plus d'une centaine de gènes nucléaires). En l'absence de traitements spécifiques l'évolution naturelle du syndrome de Leigh est péjorative avec des épisodes aigus de dégradation neurologique aboutissant à un polyhandicap et à un déclin cognitif progressif. Un large spectre de suppléments vitaminiques et diététiques, est donné dans l'espoir d'améliorer ou de retarder les symptômes. La prise en charge doit se faire de manière pluridisciplinaire et en collaboration avec un centre de référence (CRMR) ou un centre de compétence (CCMR) expert dans les maladies mitochondriales.

## Références

1. Alves, Cesar A. P. F., et al. "Pediatric Leigh Syndrome: Neuroimaging Features and Genetic Correlations." *Annals of Neurology*, vol. 88, no. 2, 2020, pp. 218–32, <https://doi.org/10.1002/ana.25789>.
2. Ardissonne, Anna, et al. "Clinical, Imaging, Biochemical and Molecular Features in Leigh Syndrome: A Study from the Italian Network of Mitochondrial Diseases." *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 16, no. 1, Oct. 2021, p. 413, <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02029-3>.
3. Baide-Mairena, Heidy, et al. "Mutations in the Mitochondrial Complex I Assembly Factor NDUFAF6 Cause Isolated Bilateral Striatal Necrosis and Progressive Dystonia in Childhood." *Molecular Genetics and Metabolism*, vol. 126, no. 3, Mar. 2019, pp. 250–58, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.01.001>.
4. Ball, Megan, et al. "Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome Spectrum." *GeneReviews®*, edited by Margaret P. Adam et al., University of Washington, Seattle, 1993, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1173/>.
5. Bottani, Emanuela, et al. "Therapeutic Approaches to Treat Mitochondrial Diseases: 'One-Size-Fits-All' and 'Precision Medicine' Strategies." *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 11, Nov. 2020, p. 1083, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111083>.
6. Carrozzo, Rosalba, et al. "Succinate-CoA Ligase Deficiency Due to Mutations in SUCLA2 and SUCLG1: Phenotype and Genotype Correlations in 71 Patients." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 39, no. 2, 2016, pp. 243–52, <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9894-9>.

7. CROSBY, T. W., and S. M. CHOU. “‘Ragged-red’ Fibers in Leigh’s Disease.” *Neurology*, vol. 24, no. 1, Jan. 1974, pp. 49–49, <https://doi.org/10.1212/WNL.24.1.49>.
8. Darin, Niklas, et al. “The Incidence of Mitochondrial Encephalomyopathies in Childhood: Clinical Features and Morphological, Biochemical, and DNA Abnormalities.” *Annals of Neurology*, vol. 49, no. 3, 2001, pp. 377–83, <https://doi.org/10.1002/ana.75>.
9. Debray, François-Guillaume, et al. “LRPPRC Mutations Cause a Phenotypically Distinct Form of Leigh Syndrome with Cytochrome c Oxidase Deficiency.” *Journal of Medical Genetics*, vol. 48, no. 3, Mar. 2011, pp. 183–89, <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.081976>.
10. Distelmaier, Felix, and Thomas Klopstock. “Neuroimaging in Mitochondrial Disease.” *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 194, 2023, pp. 173–85, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821751-1.00016-6>.
11. Fassone, Elisa, et al. “Treatable Leigh-like Encephalopathy Presenting in Adolescence.” *BMJ Case Reports*, vol. 2013, Oct. 2013, p. bcr2013200838, <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200838>.
12. Ferdinandusse, Sacha, et al. “HIBCH Mutations Can Cause Leigh-like Disease with Combined Deficiency of Multiple Mitochondrial Respiratory Chain Enzymes and Pyruvate Dehydrogenase.” *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 8, Dec. 2013, p. 188, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-188>.
13. Glover, Elisa I., et al. “A Randomized Trial of Coenzyme Q10 in Mitochondrial Disorders.” *Muscle & Nerve*, vol. 42, no. 5, Nov. 2010, pp. 739–48, <https://doi.org/10.1002/mus.21758>.
14. Illsinger, Sabine, et al. “Paroxysmal and Non-Paroxysmal Dystonia in 3 Patients with Biallelic ECHS1 Variants: Expanding the Neurological Spectrum and Therapeutic Approaches.” *European Journal of Medical Genetics*, vol. 63, no. 11, Nov. 2020, p. 104046, <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104046>.
15. Keshavan, Nandaki, and Shamima Rahman. “Natural History of Mitochondrial Disorders: A Systematic Review.” *Essays in Biochemistry*, vol. 62, no. 3, July 2018, pp. 423–42, <https://doi.org/10.1042/EBC20170108>.
16. Koch, Johannes, et al. “Disturbed Mitochondrial and Peroxisomal Dynamics Due to Loss of MFF Causes Leigh-like Encephalopathy, Optic Atrophy and Peripheral Neuropathy.” *Journal of Medical Genetics*, vol. 53, no. 4, Apr. 2016, pp. 270–78, <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103500>.

17. Koene, S., et al. "Natural Disease Course and Genotype-Phenotype Correlations in Complex I Deficiency Caused by Nuclear Gene Defects: What We Learned from 130 Cases." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 35, no. 5, Sept. 2012, pp. 737–47, <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9492-z>.
18. Koene, Saskia, et al. "KH176 under Development for Rare Mitochondrial Disease: A First in Man Randomized Controlled Clinical Trial in Healthy Male Volunteers." *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 12, Oct. 2017, p. 163, <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0715-0>.
19. Kornblum, Cornelia, et al. "Currently Available Therapies in Mitochondrial Disease." *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 194, 2023, pp. 189–206, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821751-1.00007-5>.
20. Lebre, A. S., et al. "A Common Pattern of Brain MRI Imaging in Mitochondrial Diseases with Complex I Deficiency." *Journal of Medical Genetics*, vol. 48, no. 1, Jan. 2011, pp. 16–23, <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.079624>.
21. Leigh, Denis. "SUBACUTE NECROTIZING ENCEPHALOMYELOPATHY IN AN INFANT." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 14, no. 3, Aug. 1951, pp. 216–21, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC499520/>.
22. Lim, Albert Z., et al. "Natural History of Leigh Syndrome: A Study of Disease Burden and Progression." *Annals of Neurology*, vol. 91, no. 1, Jan. 2022, pp. 117–30, <https://doi.org/10.1002/ana.26260>.
23. Maas, Roeltje R., et al. "Progressive Deafness–Dystonia Due to SERAC1 Mutations: A Study of 67 Cases." *Annals of Neurology*, vol. 82, no. 6, Dec. 2017, pp. 1004–15, <https://doi.org/10.1002/ana.25110>.
24. Martikainen, Mika H., et al. "Successful Treatment of POLG-Related Mitochondrial Epilepsy with Antiepileptic Drugs and Low Glycaemic Index Diet." *Epileptic Disorders*, vol. 14, no. 4, Dec. 2012, pp. 438–41, <https://doi.org/10.1684/epd.2012.0543>.
25. Martinelli, Diego, et al. "EPI-743 Reverses the Progression of the Pediatric Mitochondrial Disease—Genetically Defined Leigh Syndrome." *Molecular Genetics and Metabolism*, vol. 107, no. 3, Nov. 2012, pp. 383–88, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.09.007>.
26. McCormick, Elizabeth M., et al. "Expert Panel Curation of 113 Primary Mitochondrial Disease Genes for the Leigh Syndrome Spectrum." *Annals of Neurology*, vol. 94, no. 4, 2023, pp. 696–712, <https://doi.org/10.1002/ana.26716>.

27. Medina, L., et al. "MR Findings in Patients with Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy (Leigh Syndrome): Correlation with Biochemical Defect." *AJR. American Journal of Roentgenology*, vol. 154, no. 6, June 1990, pp. 1269–74, <https://doi.org/10.2214/ajr.154.6.2159689>.
28. Menezes, Manoj P., et al. "Neurophysiological Profile of Peripheral Neuropathy Associated with Childhood Mitochondrial Disease." *Mitochondrion*, vol. 30, Sept. 2016, pp. 162–67, <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.014>.
29. Ng, Yi Shiau, et al. "Pathogenic Variants in MT-ATP6: A United Kingdom–Based Mitochondrial Disease Cohort Study." *Annals of Neurology*, vol. 86, no. 2, Aug. 2019, pp. 310–15, <https://doi.org/10.1002/ana.25525>.
30. Ogawa, Erika, et al. "Mortality of Japanese Patients with Leigh Syndrome: Effects of Age at Onset and Genetic Diagnosis." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 43, no. 4, 2020, pp. 819–26, <https://doi.org/10.1002/jimd.12218>.
31. Olson, W., et al. "Oculocranosomatic Neuromuscular Disease with 'Ragged-Red' Fibers." *Archives of Neurology*, vol. 26, no. 3, Mar. 1972, pp. 193–211, <https://doi.org/10.1001/archneur.1972.00490090019001>.
32. Ostergaard, Elsebet, et al. "Mitochondrial Encephalomyopathy with Elevated Methylmalonic Acid Is Caused by SUCLA2 Mutations." *Brain*, vol. 130, no. 3, Mar. 2007, pp. 853–61, <https://doi.org/10.1093/brain/awl383>.
33. Pronicka, Ewa, et al. "The Natural History of SCO2 Deficiency in 36 Polish Children Confirmed the Genotype–Phenotype Correlation." *Mitochondrion*, vol. 13, no. 6, Nov. 2013, pp. 810–16, <https://doi.org/10.1016/j.mito.2013.05.007>.
34. Rahman, Joyeeta, et al. "Leigh Map: A Novel Computational Diagnostic Resource for Mitochondrial Disease." *Annals of Neurology*, vol. 81, no. 1, 2017, pp. 9–16, <https://doi.org/10.1002/ana.24835>.
35. Rahman, S., et al. "Leigh Syndrome: Clinical Features and Biochemical and DNA Abnormalities." *Annals of Neurology*, vol. 39, no. 3, Mar. 1996, pp. 343–51, <https://doi.org/10.1002/ana.410390311>.
36. Rahman, Shamima. "Emerging Aspects of Treatment in Mitochondrial Disorders." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 38, no. 4, 2015, pp. 641–53, <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9855-3>.
37. ---. "Leigh Syndrome." *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 194, 2023, pp. 43–63, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821751-1.00015-4>.
38. Renkema, G. H., et al. "Mutated PET117 Causes Complex IV Deficiency and Is Associated with Neurodevelopmental Regression and Medulla Oblongata Lesions."

- Human Genetics, vol. 136, no. 6, 2017, pp. 759–69, <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1794-7>.
39. Rubegni, Anna, et al. “Leigh-like Neuroimaging Features Associated with New Biallelic Mutations in OPA1.” *European Journal of Paediatric Neurology*, vol. 21, no. 4, July 2017, pp. 671–77, <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.04.004>.
  40. Savoiaro, Mario, et al. “MRI in Leigh Syndrome with SURF1 Gene Mutation.” *Annals of Neurology*, vol. 51, no. 1, 2002, pp. 138–49, <https://doi.org/10.1002/ana.10031>.
  41. Sofou, Kalliopi, Irenaeus F. M. De Coo, et al. “A Multicenter Study on Leigh Syndrome: Disease Course and Predictors of Survival.” *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 9, no. 1, Apr. 2014, p. 52, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-52>.
  42. Sofou, Kalliopi, Maria Dahlin, et al. “Ketogenic Diet in Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Short- and Long-Term Outcomes.” *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 40, no. 2, 2017, pp. 237–45, <https://doi.org/10.1007/s10545-016-0011-5>.
  43. Sofou, Kalliopi, Irenaeus F. M. de Coo, et al. “Phenotype-Genotype Correlations in Leigh Syndrome: New Insights from a Multicentre Study of 96 Patients.” *Journal of Medical Genetics*, vol. 55, no. 1, Jan. 2018, pp. 21–27, <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104891>.
  44. Stenton, Sarah L., et al. “Leigh Syndrome: A Study of 209 Patients at the Beijing Children’s Hospital.” *Annals of Neurology*, vol. 91, no. 4, 2022, pp. 466–82, <https://doi.org/10.1002/ana.26313>.
  45. Theunissen, Tom E. J., et al. “Selection and Characterization of Palmitic Acid Responsive Patients with an OXPHOS Complex I Defect.” *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 10, Oct. 2017, p. 336, <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00336>.
  46. Tiet, May Yung, et al. “Targeted Therapies for Leigh Syndrome: Systematic Review and Steps Towards a ‘Treatabome.’” *Journal of Neuromuscular Diseases*, vol. 8, no. 6, 2021, pp. 885–97, <https://doi.org/10.3233/JND-210715>.
  47. Tiranti, Valeria, et al. “Ethylmalonic Encephalopathy Is Caused by Mutations in ETHE1, a Gene Encoding a Mitochondrial Matrix Protein.” *American Journal of Human Genetics*, vol. 74, no. 2, Feb. 2004, pp. 239–52, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1181922/>.
  48. Wedatilake, Yehani, et al. “SURF1 Deficiency: A Multi-Centre Natural History Study.” *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 8, July 2013, p. 96, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-96>.

49. Wexler, I. D., et al. "Outcome of Pyruvate Dehydrogenase Deficiency Treated with Ketogenic Diets. Studies in Patients with Identical Mutations." *Neurology*, vol. 49, no. 6, Dec. 1997, pp. 1655–61, <https://doi.org/10.1212/wnl.49.6.1655>.
50. Youle, Richard J., and Alexander M. van der Blik. "Mitochondrial Fission, Fusion, and Stress." *Science (New York, N.Y.)*, vol. 337, no. 6098, Aug. 2012, pp. 1062–65, <https://doi.org/10.1126/science.1219855>.

## Mitochondrial Leigh syndrome: the state of the art

### Abstract

Leigh syndrome or subacute necrotizing encephalomyelopathy was first recognized as a neuropathological entity in 1951. It is a progressive neurological disease characterized by neuroradiological lesions, particularly in the brainstem and basal ganglia. Leigh's syndrome is a pan-ethnic disorder with onset usually in infancy or early childhood. Over the last six decades, this complex neurodegenerative disorder has been shown to comprise more than 100 separate monogenic disorders associated with enormous clinical and biochemical heterogeneity. This article reviews clinical, radiological, biochemical and genetic aspects of the disorder.

Leigh syndromes present with childhood developmental regression, a loss of previously achieved developmental milestones. Numerous non-neurological manifestations of Leigh syndrome have been reported, many of which are related to the underlying genetic defects. These include cardiomyopathy, renal tubulopathy, gastrointestinal and endocrine dysfunction, and liver disease. Known genetic causes, including defects in 16 mitochondrial DNA (mtDNA) genes and nearly 100 nuclear genes, are categorised into disorders of subunits and assembly factors of the five oxidative phosphorylation enzymes, disorders of pyruvate metabolism and vitamin and cofactor transport and metabolism, disorders of mtDNA maintenance, and defects in mitochondrial gene expression, protein quality control, lipid remodelling, dynamics and toxicity. An approach to diagnosis is presented, together with known treatable causes and an overview of current supportive management options and emerging therapies on the horizon.

### 1. Introduction :

In 1951, Denis Leigh described a new clinico-neuropathological entity, subsequently named Leigh syndrome. This description was based on the history and neuropathological examination of a 7-month-old child who died of a condition that included somnolence, decreased food intake, excessive sweating, optic atrophy, deafness, spastic tetraplegia, progressive encephalopathy and hyperthermia. Macroscopic and microscopic brain lesions were found at autopsy. These lesions were found bilaterally and symmetrically in the thalami, the posterior part of the brainstem and the posterior columns of the thoracic cord. Microscopic analysis of the lesions reveals intense capillary proliferation and gliosis, with a significant reduction in the number of neurons but relative preservation of astrocytes (Leigh 1951).



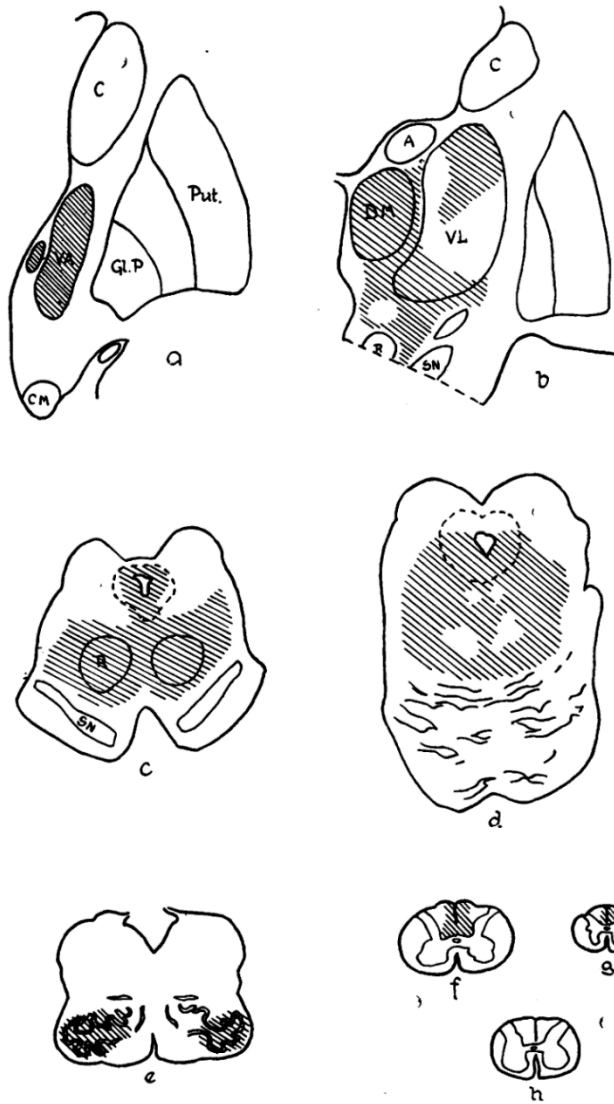


FIG. 7.—Hatched areas indicate the situations of the lesions at various coronal levels of the thalamus, brain stem, and spinal cord.

Leigh, Denis. "SUBACUTE NECROTIZING ENCEPHALOMYELOPATHY IN AN INFANT." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 14, no. 3, Aug. 1951, pp. 216-21, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC499520/>.

The advent of MRI made it possible to highlight these very characteristic lesions in the 1990s, with the description of specific radiological anomalies on MRI (Medina 1990). This anatomical-radiological-clinical correlation led to the development of a simple definition of Leigh syndrome. The latest published definition (McCormick 2023) makes the diagnosis on the basis of either the presence of specific anatomopathological abnormalities at autopsy, or the association of progressive neurological disease and specific neuroradiological lesions associating, in particular, involvement of the brainstem and basal ganglia.

Leigh syndrome or subacute necrotizing encephalomyelopathy is the most common mitochondrial disease. Although the exact pathophysiology of Leigh syndrome remains unclear, it is generally accepted that a mitochondrial abnormality is involved, mainly involving damage to the mitochondrial respiratory chain, the pyruvate dehydrogenase complex and an accumulation of metabolites toxic to the mitochondria.

Mitochondria are cellular organelles that can be compared to an "energy plant" in that they contribute to the essential production of ATP (adenosine triphosphate). Mitochondria are not fixed in time and space, and the pool of mitochondria within a cell is subject to cycles of fusion/fission, enabling mitochondrial repair and multiplication (Youle and Van der Bliek 2012). The number of mitochondria per cell varies from tissue to tissue. They are more numerous in energy-intensive tissues (liver, muscle, brain).

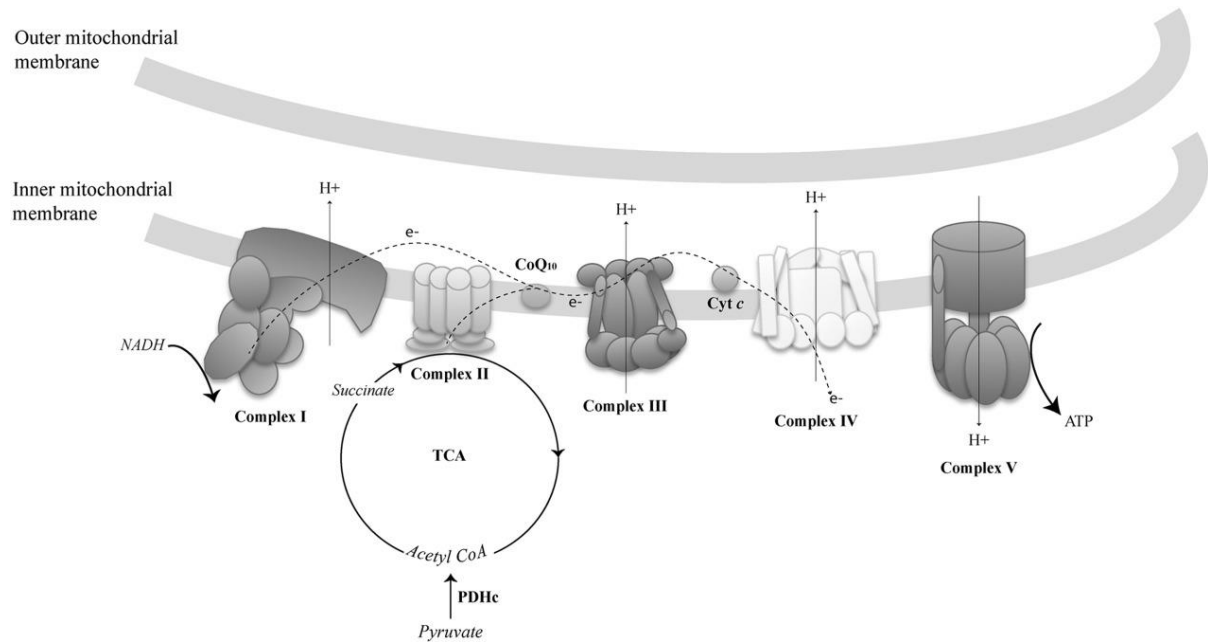
This energy production is dependent on a succession of key steps within the mitochondria: beta-oxidation of fatty acids, the Krebs cycle, and oxidative phosphorylation through the mitochondrial respiratory chain (MRC).

One of the first steps involves the pyruvate dehydrogenase complex (PDC), a combination of three enzymes acting sequentially to catalyze the conversion of pyruvate to acetyl-CoA.

This is followed by the Krebs cycle and the mitochondrial respiratory chain, whose cofactor is biotin (or vitamin B2). The CRM is made up of complexes I to IV, coupled to ATP synthase (complex V). In simple terms, electrons enter the CRM via NADH (complex I) or FADH<sub>2</sub> (complex II). These electrons are then successively transmitted to complex III via coenzyme Q10, then to complex IV via cytochrome C. The energy generated by electron transport enables complexes I, III and IV to transfer protons from the mitochondrial matrix to the intermembrane space. Finally, the difference in membrane potential enables complex V to phosphorylate ADP to ATP via proton transfer.

All CRM complexes are under dual genetic control, mainly by the nuclear genome but also by mitochondrial DNA (mtDNA). The mitochondrial genome is a double-stranded circular DNA molecule of 16569 base pairs, located in the mitochondrial matrix. Each mitochondrion contains several mtDNA molecules. Firstly, mtDNA is inherited from the mother. Women pass on their mtDNA to their children, whereas men theoretically do not. Secondly, during mitosis, mitochondria are randomly distributed among daughter cells (mitotic segregation). Nuclear genes code for proteins involved in CRM function (assembly and maintenance of various complexes, mitochondrial translation, mtDNA maintenance and stability, mtDNA replication

and repair, mitochondrial biogenesis). Nuclear mutations are transmitted in a Mendelian inheritance manner.



Lake 2014

## 1.1 Epidemiology.

Epidemiologically, Leigh syndrome is a rare disease, with an incidence of 1/40,000 births in Australia. (Rahman and all, 1996). 1/34,000 in Sweden (Darin, 2001).

The sex ratio is 1.7 men to 1 woman (Rahman et al., 1996; Sofou et al., 2018; Alves et al., 2020).

This disease is ubiquitous in all ethnic groups. However, certain genetic subtypes are much more prevalent in certain populations. The SUCLA2 mutation associated with Leigh syndrome is found with an incidence of 1/1700 births in Faroese populations (Ostergaard 2007). As well as a founder mutation, SLSJ- Cox inducing Leigh like syndromes. This mutation is found in the heterozygous state in 1 out of 23 people in a population of French Canadians living around Lake Saguenay (Debray et al 2011).

## 2. Methodology

The present article includes part of the bibliographical data analyzed for the drafting of the PNDS. It is based on an analysis and critical synthesis of the available medical literature.

The main sources and websites consulted:

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>
- Orphanet: <https://www.orpha.net/fr>
- OMIM: <https://www.omim.org/>
- Google Scholar: <https://scholar.google.com/>
- Leigh Map: <https://www.vmh.life/#leighmap>
- Clinical Trials: <https://clinicaltrials.gov/>

The search period extends from 1951, the date of the first description, to 2023. The keywords used for the searches were: LEIGH, LEIGH syndrome, Leigh Syndrome Spectrum, subacute necrotizing encephalomyelopathy. As well as "Mitochondrial" associated with "treatment, therapeutic, Arginine, Coenzym Q10, Carnitine Riboflavin, ketogenic diet, N-acetyl-cystein, Thiamine

### 3. Leigh syndrome

#### 3.1 Circumstances of discovery

The diagnosis of Leigh syndrome is most often made in the presence of progressive neurological symptoms, evolving in relapses and appearing in the first few years of life.

Most often, but not always, a triggering factor is found prior to regression. The most frequently reported triggers are infectious, even if trivial (all viruses), or metabolic (fasting or surgery).

Overall, the typical picture is that of a child under one year of age who, during infectious or stressful events, shows a regression of acquired skills and the appearance of progressive dystonia.

#### 3.2 Diagnostic criteria

##### 3.2.1 Clinical criteria:

Diagnostic criteria for Leigh syndrome spectrum disorders were published in 2023 by McCormick. These include one major criterion or a combination of minor criteria. The major criterion remains the neuropathological diagnosis as described by Leigh in 1951 (Leigh 1951), and is considered the gold standard, although autopsies are rarely performed today. Minor criteria are used to evoke the diagnosis when radiological, clinical and biochemical elements are combined (Table 1 according to Mc Cormick 2023).

Major criterion	or	Minor criteria
Anatomopathology		<p>Radiological</p> <p>T2 hyper signals bilateral and symmetrical.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Brain stem</li> <li>– Central gray nuclei</li> </ul> <p>Hyper intensity T2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Thalamus</li> <li>– Cerebellum</li> <li>– Subcortical white matter</li> <li>– Spinal cord</li> </ul> <p>Lactate peak on MRI spectroscopy</p> <p>And at least ONE clinical symptom,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Evolution by thrust</li> <li>– Regression</li> <li>– Muscle hypotonia</li> <li>– Ataxia</li> <li>– Visual abnormalities (strabismus, nystagmus, optic atrophy)</li> <li>– Progressive dystonia</li> <li>– Psychiatric disorders</li> </ul> <p>Associated with at least one:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Biochemical abnormality,</li> <li>– Elevated blood or CSF lactates</li> <li>– CRM enzyme deficiency (&lt;30%) in affected tissues.</li> </ul>

Table 1

Clinical presentation can vary, with neurological damage predominating over extra-neurological damage.

### 3.2.1.1 Neurological disorders

Neurological damage is multifaceted and unspecific. They include developmental delay, regression, hypotonia, spasticity, dystonia, muscle weakness, osteotendinous reflex abnormalities (abolished or increased), seizures, movement abnormalities and cerebellar ataxia.

A 2001 study of patients in Sweden (Darin 2001) found intellectual impairment in 75% of cases, epilepsy in 50%, optic atrophy and/or dyskinesia in 37%, ataxia in 25% and muscle weakness in 62%.

Epileptic seizures are of different types: myoclonic, generalized tonic-clonic, infantile spasms, absences (Ferdinandusse 2013)).

Peripheral neuropathy is found in certain specific causes. Demyelinating neuropathies are associated more specifically with the SURF1 mutation (Menez 2016). However, the presence of neuropathy associated with Leigh syndrome should also raise the possibility of MFF (Koch 2016), OPA1 (Rubegni 2017), POLG (Menez 2016), PET117 (Renkema 2017) mutations.

Added to this is a single case of pseudo-psychiatric presentation of a Leigh syndrome in a 15-year-old girl with a biotin transporter anomaly (Fassone 2013)

Dysautonomic impairment secondary to brainstem lesions is also observed in the form of central respiratory impairment (apnea, hypo or hyperventilation), vomiting and thermoregulation disorders.

### 3.2.1.2 Extra-neurological injuries

Hearing impairment: Sensorineural hearing loss is found in 15% of cases (Ball 2024). 27 genes are associated with hearing loss (MEGDEL, SUCLA2, SUCLG1) (Rahman 2017, Fassone 2013).

#### Ophthalmological disorders

Ophthalmological involvement includes optic atrophy in 37% of cases (Darin 2011). Other disorders may be observed: retinitis pigmentosa, reported in 12 of 13 patients with an MT-ATP 6 mutation (Ng 2019), ophthalmoplegia reported in patients with MT-DNA, NDUF (Sofou 2018) SURF1 (Wedatilake 2013) mutations, strabismus, ptosis and nystagmus.

Digestive disorders.

Digestive disorders are the most frequent extra-neurological manifestations, with 25% of patients diagnosed with digestive disorders (dysmobility, poor weight gain, vomiting, gastroparesis, swallowing disorders).

#### Heart disease

Reported in 15% of patients with Leigh syndrome. Cardiac involvement includes cardiomyopathies (hypertrophic or dilated) and conduction disorders. Certain variants are at greater risk of cardiac involvement, with 38 Leigh syndrome genes associated

with cardiomyopathy (Rahman 2017). For example, dilated cardiomyopathy has been reported in 70% of patients with an MTD 5 mutation (Stenton 2022).

#### Liver damage

Although non-specific, increased transaminases and hepatomegaly are reported in 10% of patients with Leigh syndrome (Alves 2020). MEGDEL syndromes, including, in their definition a Leigh Like, on SERAC mutation present in the neonatal period in 40% of cases with severe liver failure with hypoglycemia (Maas 2017)

#### Kidney damage.

Kidney damage, including tubulopathy or glomerular damage, in less than 5% of cases (sofou2018, Stenton 2022).

#### Endocrine disorders.

Rare in Leigh syndrome, a few cases have been reported in the literature of diabetes or adrenal insufficiency. (Alves 2020)

### 3.2.2 MRI criteria

MRI is the examination of choice for the diagnosis of Leigh syndrome.

Initially, the lesions described by Medina in 1990 (Medina 1990) in a cohort of 9 patients with Leigh syndrome were hyperintense T2 lesions of the basal ganglia and brainstem. This lesion pattern is highly conserved in Leigh syndrome, irrespective of the mutation responsible (Table 2).

<i>Location</i>	Stenton 2022	Sofou 2018	Ogawa 2020	Ardissonne 2021	Alves 2020	Lebre 2011
-----------------	-----------------	---------------	---------------	--------------------	---------------	---------------

<i>Basal ganglia</i>	77%	85%	79%	90%	74%	90%
<i>Thalamus</i>	40%	28%	-	42%	25%	33%
<i>Spinal cord</i>	73%	42%	-	62%	74%	-
<i>Cerebellum</i>	17%	27%	-	23%	19%	45%

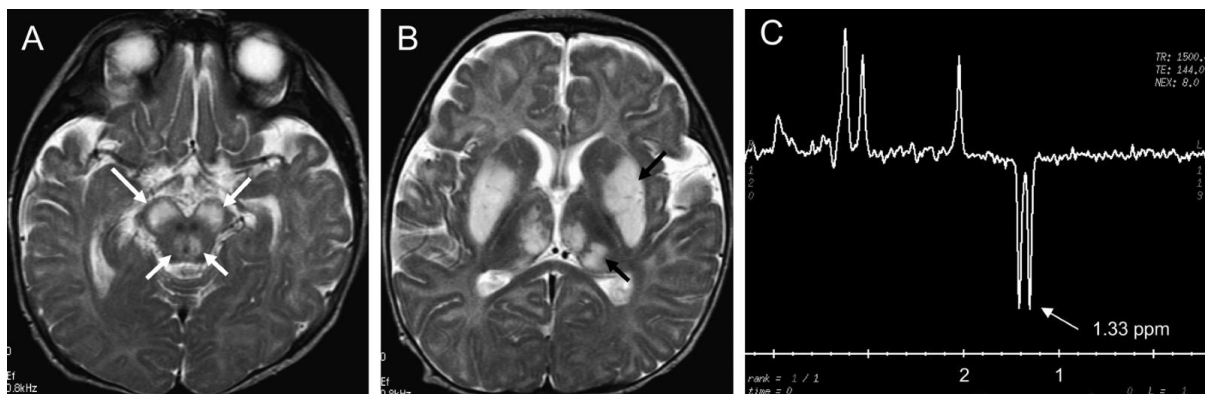
Table 2

Certain MRI abnormalities may point to a specific etiology. Even if there is no clear correlation between phenotype and genotype. For example, involution of cerebral white matter and gray matter are statistically more frequently associated with mitochondrial DNA mutations, particularly MT- ND5. Finally. There is a non-statistical association between PDHa mutation and lesions of the Globus Pallidus without lesions of the

caudate nucleus or putamen. A correlation between damage to the sub-thalamic nuclei and the SURF1 mutation was found by Savoiaro et al (2020).

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a complementary technique providing valuable information. The presence of lactate doublets in the basal ganglia detected at 1.3ppm is suggestive of energetic distress (Distelmaier 2023).

Abnormalities can also be detected on brain scans. Although less specific, bilateral and symmetrical hypodensities of the basal ganglia and brainstem. As well as bilateral or non-bilateral abnormalities of the subcortical white matter, cerebellum and spinal cord.



(Lebre 2011)

### 3.2.3 Biological criteria

#### 3.2.3.1 standard biology:

- Increase in blood lactates (69% of Ardisson 2021 patients)



- Pyruvate
- Lactate/pyruvate ratio

CSF:

- Increased lactate levels (59% of Ardissonne 2021 patients)
- Pyruvate
- Frequent increase in proteinorachy

Note: while increased lactate levels are an argument in favor of mitochondrial disease, their absence does not rule out a mitochondrial origin of Leigh syndrome.

### 3.2.3.2 specialized biochemistry:

Amino acid chromatography may show aspecifically: an increase in alanine reflecting a chronic increase in lactates

Organic acids can include lactic aciduria, Krebs intermediates and dicarboxylic acids.

The presence of 3-methylglutaconic acid points to MEGDEL (3-Methylglutaconic aciduria, Deafness-dystonia[hepatopathy], encephalomyopathy, Leigh-like) caused by the SERAC1 mutation (Maas 2017)

The presence of ethylmalonic acid makes the diagnosis of ethylmalonic aciduria due to ETHE1 mutation (Tiranti 2004).

### 3.2.4 Histological aspects

#### 3.2.4.1 Muscle biopsy

The presence of "ragged red" fibers on muscle biopsy is suggestive of unspecific mitochondrial damage (Olson 1972). This marker of mitochondrial cytopathy has also long been described in patients with Leigh syndrome (Crosby and Chou 1974). However, this marker remains inconsistent in paediatric populations. Advances in genetics and molecular biology have made it possible in many studies to dispense with muscle biopsy (Rahman 1996).

#### 3.2.4.2: Liver biopsy :

When performed, it may reveal steatosis, cirrhosis, fibrosis, hemosiderosis, proliferation of bile ducts, or even collapse of the lobular architecture.

### 3.3 Diagnostic confirmation

#### 3.3.1 Study of mitochondrial respiratory chain (MRC) complexes

Investigation of the respiratory chain using spectrophotometry, oximetry and BN-PAGE can reveal complex deficiencies. These analyses are performed on muscle, liver, skin and urine biopsies.

CRM complex 1 deficiency is the most common mitochondrial disease. In Leigh syndrome of mitochondrial origin, the same predominance is found. In a cohort of 127 patients (Sofou 2014), 70% had a CRM study abnormality. Of those with a CRM dysfunction 40% had a multiple deficit. The breakdown of deficits by complex is shown in the table below (Table 3).

Deficient complex	Percentage of patients carrying the deficiency (Sofou 2014)
1	70%
2	8 %
3	11%
4	46%
5	8%
Dont déficits multiples	40 %

Table 3

#### 3.3.2 Genetic diagnosis

Genetic diagnosis is currently used both for positive diagnosis and to better understand Leigh syndrome. More than 16 mitochondrial genes and over a hundred nuclear genes have been reported to date. It is also conceivable that this number will rise sharply following the discovery of new genes responsible for mitochondrial pathologies. (table 4)

Nuclear and mitochondrial DNA gene mutations in Leigh syndrome.

<i>Mitochondrial dysfunction</i>	Gènes (mode d'hérédité)	Phénotypes
<i>Complex MRC</i>		
<i>Complex I</i>	<i>NDUFA1</i> (XL) ; <i>NDUFA2</i> , <i>NDUFA9</i> , <i>NDUFA10</i> , <i>NDUFA12</i> , <i>NDUFS1</i> , <i>NDUFS2</i> , <i>NDUFS3</i> , <i>NDUFS4</i> , <i>NDUFS7</i> , <i>NDUFS8</i> , <i>NDUFV1</i> , <i>NDUFV2</i> (AR); <i>MT-ND1</i> ,	DDwR, FTT, hypertrichosis, HCM, LA, LD, liver failure, myopathy, OA, PN, renal tubulopathy, SNHL, SZ

	<i>MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4, MT-ND5, MT-MD6</i> (maternal)	
<i>Complex II</i>	<i>SDHA</i> (AR)	DDwR, FTT, HCM, LA, OA, paraganglioma, pheochromocytoma, SZ
<i>Complex III</i>	<i>UQCRCQ</i> (AR)	Ataxia, dementia, DD, dystonia, myopathy
<i>Complex IV</i>	<i>COX8A, NDUFA4</i> (AR) ; <i>MT-CO3</i> (maternal)	Ataxia, DD, DR, diabetes mellitus, LA, LD, microcephaly, PN, SNHL, SZ
<i>Complex V</i>	<i>MT-ATP6</i> (maternal)	DDwR, FTT, HCM, LA, LD, myopathy, OA, SZ
<b><i>Assembly factor</i></b>		
<i>Complex I</i>	<i>NDUFAF2, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, C17ORF89, FOXRED1, NUBPL</i> (AR)	Anemia, DDwR, FTT, HCM, LA, liver failure, myopathy, OA, SNHL, SZ
<i>Complex II</i>	<i>SDHAF1</i> (AR)	DDwR, LA, LD, liver failure, myopathy
<i>Complex III</i>	<i>BCS1L, TTC19</i> (AR)	DDwR, FTT, LD, LA, liver failure, renal tubulopathy, SNHL, SZ
<i>Complex IV</i>	<i>SURF1, SCO2, COX10, COX15, PET100</i> (AR)	DDwR, FTT, hypertrichosis, HCM, LA, LD, myopathy, OA, renal tubulopathy, SNHL, SZ
<b><i>Cofactor and vitamin disorders</i></b>		
<i>CoQ<sub>10</sub></i>	<i>COQ9, PDSS2</i> (AR)	DDwR, FTT, HCM, hypotonia, myopathy, nephrotic syndrome, renal tubulopathy, SZ
<i>Lipoic acid</i>	<i>LIAS, LIPT1</i> (AR)	DDwR, dystonia, FTT, hypertension, LA, LD, OA, SZ

<i>thiamin</i>	<i>SLC19A3, TPK1</i> (AR)	DDwR, dystonia, microcephaly, hypoglycemia, LD, OA, SZ
<i>Biotin</i>	<i>BTD</i> (AR)	Ataxia, DR, hypotonia, LA, spastic tetraplegia
<b><i>Other metabolic disorders</i></b>		
<i>Disorders of PDH</i>	<i>PDHA1</i> (XL) ; <i>PDHX, PDHB, DLAT, DLD</i> (AR)	DD, FTT, LA, LD, microcephaly, myopathy, OA, PN, SZ
<i>Amino-acid metabolism</i>	<i>HIBCH, ECHS1</i> (AR)	Abnormal plasma acylcarnitines, DDwR, FTT, LA, LD, microcephaly, myopathy, OA, SZ
<i>Other mitochondrial mechanism</i>		
<i>MtDNA maintenance</i>	<i>POLG, SUCLA2, SUCLG1, FBXL4</i> (AR)	DDwR, FTT, HCM, LA, LD, methylmalonic aciduria, myopathy, OA, renal tubulopathy, SZ
Mitochondrial translation	<i>GFM1, GFM2, TSFM, TRMU, MTFMT, GTPBP3, TACO1, C12ORF65, LRPPRC, EARS2, FARS2, IARS2, NARS2</i> (AR) ; <i>MT-TI, MT-TK, MT-TL1, MT-TL2, MT-TV, MT-TW</i> (maternal)	Anemia, DDwR, FTT, hypoglycemia, HCM, LA, LD, OA, renal tubulopathy, SZ
Mitochondrial dynamics	<i>SLC25A46</i> (AR), <i>DNM1L</i> (AD)	Ataxia, DDwR, FTT, hypotonia, microcephaly, LA, SZ
Mitochondrial import	<i>SLC25A19</i> (AR)	DD, FTT, hypotonia, microcephaly, PN, SZ

Membrane phospholipids	<i>SERAC1</i> (AR)	3-Methylglutaconic aciduria, DDwR, FTT, LA, liver failure, OA, SNHL, SZ
Mitochondrial sulfur dioxygenase	<i>ETHE1</i> (AR)	DDwR, ethylmalonic aciduria, LA, renal tubulopathy, SZ
Oligomeric AAA + ATPase	<i>CLPB</i> (AR)	DDwR, FTT, HCM, LD, OA, SZ
Apoptosis	<i>AIFM1</i> (AR)	DDwR, HCM, hypoglycemia, SNHL, SZ
RNA import	<i>PNPT1</i> (AR)	DR, dystonia, muscle weakness, SNHL, SZ
RNA-specific adenosine deaminase	<i>ADAR</i> (AR)	DDwR, microcephaly, SZ, skin hyperpigmentation
Nuclear translocation pathway	<i>RANBP2</i> (AR)	Ataxia, cognitive impairment, myopathy, SZ
Nuclear pore complex protein	<i>NUP62</i> (AR)	FTT, DR, OA, SZ
Manganèse transporter	<i>SLC39A8</i> (AR)	DD, FTT, LA, SNHL, SZ

Table 4: AR = autosomal recessive; DD = developmental delay; DDwR = developmental delay with regression; DR = developmental regression; FTT = failure to thrive; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LA = lactic acidosis; LD = leukodystrophy; OA = optic atrophy; OXPHOS = oxidative phosphorylation; PN = peripheral neuropathy; SNHL = sensorineural hearing loss; SZ = seizures; XL = X-linked.

### 3.4 Prognosis

Because of its clinical, biochemical and genetic heterogeneity, the natural history of patients with Leigh syndrome is variable. Its outcome depends on numerous parameters, such as the causative genetic mutation, phenotypic variability and the presence of decompensating factors.

However, despite the uncertainties, it is important to emphasize that in the current absence of curative treatments (except for certain very specific causes), the prognosis remains bleak. The deterioration of patients rapidly leads to severe polyhandicap and death. The main causes of

death are neurological deterioration and complications of polyhandicap (respiratory and infectious).

The average survival of patients with Leigh syndrome does not exceed the first decade. In the literature, a multinational cohort of 130 patients with Leigh syndrome from all causes reports a median age of death at 2.4 years (Sofou 2014). And a review of the literature finds 74% mortality before the age of 10 (Keshavan and Rahman 2018).

Certain factors appear to be important in assessing prognosis: age of onset is an important prognostic factor. Ogawa et al (2020) reported that, in the Japanese Leigh syndrome population, 24.1% died of all ages and etiologies. The median duration of disease progression in living patients was 91 months. The survival rate to age 15 was 70% in the cohort. However, these results must be qualified by the fact that 80% of patients aged less than 6 months died, compared with 14.3% of patients aged over 6 months. Other factors, such as bilateral cerebellar damage on MRI, appear to be detrimental, with a prevalence of 30% of abnormalities in deceased patients versus 5.7% in living patients in a cohort of 72 children with SL (Lim 2022). However, certain causes of Leigh syndrome can influence prognosis and mortality (table 4). No clear relationship between outcomes and biochemical abnormalities has been reported in the literature. In one cohort (Ogawa 2020), patients with enzymatic defects had a statistically higher mortality rate than patients without enzymatic defects. Complex I defects were associated with severe multi-system damage, with a higher mortality rate for carriers of a mitochondrial complex I defect, and 85.7% mortality in patients with an MT-ND5 mutation (Ogawa 2020). An identical observation was made in a cohort of 130 patients, with 75% death in patients with complex I deficiency and a median survival of 10 months (Koene 2012). However, favorable results in complex I deficiency due to NDUFAF6 mutation have been reported in one study (Baide-Mairena et al. 2019).

Early deaths in the first three years of life have been reported in patients with Leigh syndrome secondary to SLC25A46, SQOR, ECHS1, NAXE mutations (Rahman 2023).

In addition, it is important to note the excess mortality associated with extra-neurological disorders: a cohort of 36 patients with complex IV deficiency found a median age of death of 5 months in forms combining Leigh syndrome and hypertrophic cardiomyopathy (Pronicka 2013).

Nevertheless, longer survival has been reported. A cohort of 67 patients followed for Leigh Like syndrome as part of MEGDEL syndrome reports a median survival of 9 years (Maas

2017). Similarly, a median survival of 9 years and 20 years are found for SUCLG and SUCLA2 mutations respectively (Carrozzo 2016).

Prognosis								
Pejorative	MRC disorder	MT-ND5	SCL25A 46	SQOR	ECHS1	NAXE	Complex V +myocardio mathy	SURF1
Favorable	MEGDEL	SUCLG	SUCLA2	NDUF AF6	SLC19 A3			

Table 4

#### 4. Therapeutic approaches

##### 4.1 Cause-specific management

While no specific treatment has proven effective in all Leigh syndromes, some etiologies are amenable to specific treatment. (Table 5)

Specific etiology	Treatment	
<b>Biotinidase deficiency</b>	Biotin (5-10mg)	Rahman 2015
<b>Thiamine transporter deficiency (SLC19A3)</b>	Biotin (5-10 mg/kg/d) Thiamine (300-900 mg/d)	Rahman 2015
<b>Coenzyme Q10 deficiency ( PDSS2, COQ9)</b>	Coenzyme Q10 (10-30 mg/kg/d in children and 1200-3000 mg/d on adults)	Rahman 2012,
<b>PDHc deficiency</b>	Ketogenic diet (Clinical and neurological improvement) +/- thiamine	Sofou 2017, Wexler 1997

Table 5

##### 4.2 Comprehensive care.

###### 4.2.1 mitochondrial targeting

A broad spectrum of vitamins and dietary supplements, more commonly known as "vitamin cocktails", are given in the hope of improving or delaying symptoms. These supplements are based on a biochemical approach, with the aim of producing energy via alternative pathways, chelating mitochondrial toxins, increasing electron transfer in the MRC and using powerful

antioxidants. Last but not least, these supplements have few adverse effects. (Rahman 2023, Kornblum 2023).

However, it is important to note that the vast majority of treatments for Leigh syndrome are based on "case reports" or "case series".

Aerobic training (i.e. low power for a long duration) increases muscular and cognitive performance in people with mitochondrial disease. (Bottani 2020) but are often not feasible in the context of Leigh syndrome.

Co-enzyme Q10 is frequently used despite limited evidence of its efficacy (Tiet 2020, Kornblum 2023). Through oxidation and reduction cycles, CoQ10 transfers electrons from one enzymatic complex to another (transfer from complexes I and II to complex III).

Riboflavin or vitamin B2 is required for the synthesis of flavin adenine dinucleotide (FAD) and flavin mononucleotide (FMN), two essential cofactors for the utilization of primary energy substrates. The literature reports 18 studies using riboflavin as part of a vitamin cocktail, demonstrating both in vitro and in vivo efficacy (Glover 2010).

Carnitine is a key molecule in fatty acid utilization and beta-oxidation.

N-acetyl cysteine, a precursor of glutathione, an antioxidant that chelates oxygenated free radicals. This helps limit cellular oxidative stress (Bottani 2020).

Arginine: Arginine, a precursor of nitric acid, is thought to act primarily by promoting cerebral microvascularization, increasing blood flow through vasodilatation and preserving endothelial cells by reducing free-radical-mediated damage. This treatment is proposed for MELAS "pseudo-stroke", and appears to be effective in preventing and treating these episodes. A few authors recommend it for Leigh syndrome, without any proof of its efficacy. (Ng 2019)

#### 4.2.2 Ketogenic diet.

The ketogenic diet uses beta-oxidation of fatty acids as an alternative to classic redox. It corresponds to a diet low in carbohydrates and high in lipids (60-70% of caloric intake). Its efficacy in Leigh syndrome has been demonstrated in epilepsy and intellectual disability in mutations ECHS1 (Illsinger 2020), POLG (Martikainen 2012) TMEM126B (Theunissen 2017), PDHA1 (Wexler 1997, Sofou 2017).

#### 4.2.3 Comprehensive care



The natural course of Leigh syndrome is pejorative, with acute episodes of neurological deterioration leading to polyhandicap and progressive cognitive decline. Depending on the course of the disease and the severity of the disability, enteral feeding via a nasogastric tube or gastrostomy is possible. This enables the child's nutritional needs to be met, particularly in the event of swallowing disorders. It can also be used temporarily following a relapse of the disease. In such cases, it can help optimize caloric intake in a situation of catabolism, or protect the airways in the event of swallowing disorders.

In cases where the prognosis is life-threatening during a disease flare-up, or in the context of polyhandicap with severe dystonia or infectious complications, palliative care or even end-of-life support measures can be put in place. This involves a multidisciplinary approach, involving pediatric subspecialty teams and/or pediatric palliative care teams and/or ethics committees and families. This approach makes it possible to provide real supportive care, and to make joint ethical decisions at the end of life, with quality of life and beneficence at the heart of the project. In this context, it is advisable to draw up a remarkable patient certificate to define the objectives of end-of-life support.

#### 4.3 Therapeutic trials.

##### Vatiquinone EPI-743

New molecule from the para-benzoquinone family that replenishes intracellular glutathione more effectively than co-enzyme Q10 or idebenone in CRM abnormalities. Martinelli (Martinelli 2012) reports in a single-center phase 2a study a statistically significant clinical improvement in 10 patients treated with EPI 743 in Leigh syndrome. This improvement is measured on 3 assessment scales (Newcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale, the Gross Motors Function Measure, and PedsQL Neuromuscular Module). Importantly, there was no correlation between genotype and clinical improvement.

##### Cysteamine bitartrate

As a precursor of glutathione biosynthesis, cysteamine helps limit cellular oxidative stress (Bottani 2020). Two phase-two studies are underway to assess the efficacy, safety and tolerability of RP103 (cysteamine bitartrate) in Leigh syndromes (NCT02023866 and NCT02473445).

##### KH176

KH176 is a potent intracellular modulator of redox balance. A Phase 2a study in patients with mitochondrial diseases showed a slight clinical improvement in behavior in patients treated with KH176. In addition, phase 1 studies showed good tolerance of the treatment (Koene 2017).

Nabsirolimus (ABI-009)

NAB-sirolimus, an albumin-bound Sirolimus nanoparticle that inhibits mitophagy in mice, is currently in Phase 1 trials (NCT03747328) to assess the safety of ABI-009.

## Conclusion

Leigh syndrome or subacute necrotizing encephalomyopathy is a progressive neurological disease characterized by neuroradiological lesions, particularly in the brainstem and basal ganglia. Genetic diagnosis involves a series of mutations (16 mitochondrial genes and over a hundred nuclear genes). In the absence of specific treatments, the natural course of Leigh syndrome is pejorative, with acute episodes of neurological deterioration leading to polyhandicap and progressive cognitive decline. A wide range of vitamin and dietary supplements are given in the hope of improving or delaying symptoms. Management of mitochondrial diseases must be multidisciplinary, and in collaboration with a center of reference (CRMR) or a center of competence (CCMR) with expertise in mitochondrial diseases.

1. Alves, Cesar A. P. F., et al. "Pediatric Leigh Syndrome: Neuroimaging Features and Genetic Correlations." *Annals of Neurology*, vol. 88, no. 2, 2020, pp. 218–32, <https://doi.org/10.1002/ana.25789>.
2. Ardisson, Anna, et al. "Clinical, Imaging, Biochemical and Molecular Features in Leigh Syndrome: A Study from the Italian Network of Mitochondrial Diseases." *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 16, no. 1, Oct. 2021, p. 413, <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02029-3>.
3. Baide-Mairena, Heidy, et al. "Mutations in the Mitochondrial Complex I Assembly Factor NDUFAF6 Cause Isolated Bilateral Striatal Necrosis and Progressive Dystonia in Childhood." *Molecular Genetics and Metabolism*, vol. 126, no. 3, Mar. 2019, pp. 250–58, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.01.001>.
4. Ball, Megan, et al. "Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome Spectrum." *GeneReviews*®, edited by Margaret P. Adam et al., University of Washington, Seattle, 1993, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1173/>.

5. Bottani, Emanuela, et al. "Therapeutic Approaches to Treat Mitochondrial Diseases: 'One-Size-Fits-All' and 'Precision Medicine' Strategies." *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 11, Nov. 2020, p. 1083, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111083>.
6. Carrozzo, Rosalba, et al. "Succinate-CoA Ligase Deficiency Due to Mutations in SUCLA2 and SUCLG1: Phenotype and Genotype Correlations in 71 Patients." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 39, no. 2, 2016, pp. 243–52, <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9894-9>.
7. CROSBY, T. W., and S. M. CHOU. "'Ragged-red' Fibers in Leigh's Disease." *Neurology*, vol. 24, no. 1, Jan. 1974, pp. 49–49, <https://doi.org/10.1212/WNL.24.1.49>.
8. Darin, Niklas, et al. "The Incidence of Mitochondrial Encephalomyopathies in Childhood: Clinical Features and Morphological, Biochemical, and DNA Abnormalities." *Annals of Neurology*, vol. 49, no. 3, 2001, pp. 377–83, <https://doi.org/10.1002/ana.75>.
9. Debray, François-Guillaume, et al. "LRPPRC Mutations Cause a Phenotypically Distinct Form of Leigh Syndrome with Cytochrome c Oxidase Deficiency." *Journal of Medical Genetics*, vol. 48, no. 3, Mar. 2011, pp. 183–89, <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.081976>.
10. Distelmaier, Felix, and Thomas Klopstock. "Neuroimaging in Mitochondrial Disease." *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 194, 2023, pp. 173–85, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821751-1.00016-6>.
11. Fassone, Elisa, et al. "Treatable Leigh-like Encephalopathy Presenting in Adolescence." *BMJ Case Reports*, vol. 2013, Oct. 2013, p. bcr2013200838, <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200838>.
12. Ferdinandusse, Sacha, et al. "HIBCH Mutations Can Cause Leigh-like Disease with Combined Deficiency of Multiple Mitochondrial Respiratory Chain Enzymes and Pyruvate Dehydrogenase." *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 8, Dec. 2013, p. 188, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-188>.
13. Glover, Elisa I., et al. "A Randomized Trial of Coenzyme Q10 in Mitochondrial Disorders." *Muscle & Nerve*, vol. 42, no. 5, Nov. 2010, pp. 739–48, <https://doi.org/10.1002/mus.21758>.
14. Illsinger, Sabine, et al. "Paroxysmal and Non-Paroxysmal Dystonia in 3 Patients with Biallelic *ECHS1* Variants: Expanding the Neurological Spectrum and Therapeutic Approaches." *European Journal of Medical Genetics*, vol. 63, no. 11, Nov. 2020, p. 104046, <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104046>.

15. Keshavan, Nandaki, and Shamima Rahman. "Natural History of Mitochondrial Disorders: A Systematic Review." *Essays in Biochemistry*, vol. 62, no. 3, July 2018, pp. 423–42, <https://doi.org/10.1042/EBC20170108>.
16. Koch, Johannes, et al. "Disturbed Mitochondrial and Peroxisomal Dynamics Due to Loss of MFF Causes Leigh-like Encephalopathy, Optic Atrophy and Peripheral Neuropathy." *Journal of Medical Genetics*, vol. 53, no. 4, Apr. 2016, pp. 270–78, <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103500>.
17. Koene, S., et al. "Natural Disease Course and Genotype-Phenotype Correlations in Complex I Deficiency Caused by Nuclear Gene Defects: What We Learned from 130 Cases." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 35, no. 5, Sept. 2012, pp. 737–47, <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9492-z>.
18. Koene, Saskia, et al. "KH176 under Development for Rare Mitochondrial Disease: A First in Man Randomized Controlled Clinical Trial in Healthy Male Volunteers." *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 12, Oct. 2017, p. 163, <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0715-0>.
19. Kornblum, Cornelia, et al. "Currently Available Therapies in Mitochondrial Disease." *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 194, 2023, pp. 189–206, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821751-1.00007-5>.
20. Lebre, A. S., et al. "A Common Pattern of Brain MRI Imaging in Mitochondrial Diseases with Complex I Deficiency." *Journal of Medical Genetics*, vol. 48, no. 1, Jan. 2011, pp. 16–23, <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.079624>.
21. Leigh, Denis. "SUBACUTE NECROTIZING ENCEPHALOMYELOPATHY IN AN INFANT." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 14, no. 3, Aug. 1951, pp. 216–21, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC499520/>.
22. Lim, Albert Z., et al. "Natural History of Leigh Syndrome: A Study of Disease Burden and Progression." *Annals of Neurology*, vol. 91, no. 1, Jan. 2022, pp. 117–30, <https://doi.org/10.1002/ana.26260>.
23. Maas, Roeltje R., et al. "Progressive Deafness–Dystonia Due to SERAC1 Mutations: A Study of 67 Cases." *Annals of Neurology*, vol. 82, no. 6, Dec. 2017, pp. 1004–15, <https://doi.org/10.1002/ana.25110>.
24. Martikainen, Mika H., et al. "Successful Treatment of POLG-Related Mitochondrial Epilepsy with Antiepileptic Drugs and Low Glycaemic Index Diet." *Epileptic Disorders*, vol. 14, no. 4, Dec. 2012, pp. 438–41, <https://doi.org/10.1684/epd.2012.0543>.

25. Martinelli, Diego, et al. "EPI-743 Reverses the Progression of the Pediatric Mitochondrial Disease—Genetically Defined Leigh Syndrome." *Molecular Genetics and Metabolism*, vol. 107, no. 3, Nov. 2012, pp. 383–88, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.09.007>.
26. McCormick, Elizabeth M., et al. "Expert Panel Curation of 113 Primary Mitochondrial Disease Genes for the Leigh Syndrome Spectrum." *Annals of Neurology*, vol. 94, no. 4, 2023, pp. 696–712, <https://doi.org/10.1002/ana.26716>.
27. Medina, L., et al. "MR Findings in Patients with Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy (Leigh Syndrome): Correlation with Biochemical Defect." *AJR. American Journal of Roentgenology*, vol. 154, no. 6, June 1990, pp. 1269–74, <https://doi.org/10.2214/ajr.154.6.2159689>.
28. Menezes, Manoj P., et al. "Neurophysiological Profile of Peripheral Neuropathy Associated with Childhood Mitochondrial Disease." *Mitochondrion*, vol. 30, Sept. 2016, pp. 162–67, <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.014>.
29. Ng, Yi Shiau, et al. "Pathogenic Variants in MT-ATP6: A United Kingdom–Based Mitochondrial Disease Cohort Study." *Annals of Neurology*, vol. 86, no. 2, Aug. 2019, pp. 310–15, <https://doi.org/10.1002/ana.25525>.
30. Ogawa, Erika, et al. "Mortality of Japanese Patients with Leigh Syndrome: Effects of Age at Onset and Genetic Diagnosis." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 43, no. 4, 2020, pp. 819–26, <https://doi.org/10.1002/jimd.12218>.
31. Olson, W., et al. "Oculocranosomatic Neuromuscular Disease with 'Ragged-Red' Fibers." *Archives of Neurology*, vol. 26, no. 3, Mar. 1972, pp. 193–211, <https://doi.org/10.1001/archneur.1972.00490090019001>.
32. Ostergaard, Elsebet, et al. "Mitochondrial Encephalomyopathy with Elevated Methylmalonic Acid Is Caused by SUCLA2 Mutations." *Brain*, vol. 130, no. 3, Mar. 2007, pp. 853–61, <https://doi.org/10.1093/brain/awl383>.
33. Pronicka, Ewa, et al. "The Natural History of SCO2 Deficiency in 36 Polish Children Confirmed the Genotype–Phenotype Correlation." *Mitochondrion*, vol. 13, no. 6, Nov. 2013, pp. 810–16, <https://doi.org/10.1016/j.mito.2013.05.007>.
34. Rahman, Joyeeta, et al. "Leigh Map: A Novel Computational Diagnostic Resource for Mitochondrial Disease." *Annals of Neurology*, vol. 81, no. 1, 2017, pp. 9–16, <https://doi.org/10.1002/ana.24835>.
35. Rahman, S., et al. "Leigh Syndrome: Clinical Features and Biochemical and DNA Abnormalities." *Annals of Neurology*, vol. 39, no. 3, Mar. 1996, pp. 343–51, <https://doi.org/10.1002/ana.410390311>.

36. Rahman, Shamima. "Emerging Aspects of Treatment in Mitochondrial Disorders." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 38, no. 4, 2015, pp. 641–53, <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9855-3>.
37. ---. "Leigh Syndrome." *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 194, 2023, pp. 43–63, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821751-1.00015-4>.
38. Renkema, G. H., et al. "Mutated PET117 Causes Complex IV Deficiency and Is Associated with Neurodevelopmental Regression and Medulla Oblongata Lesions." *Human Genetics*, vol. 136, no. 6, 2017, pp. 759–69, <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1794-7>.
39. Rubegni, Anna, et al. "Leigh-like Neuroimaging Features Associated with New Biallelic Mutations in OPA1." *European Journal of Paediatric Neurology*, vol. 21, no. 4, July 2017, pp. 671–77, <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.04.004>.
40. Savoirdo, Mario, et al. "MRI in Leigh Syndrome with SURF1 Gene Mutation." *Annals of Neurology*, vol. 51, no. 1, 2002, pp. 138–49, <https://doi.org/10.1002/ana.10031>.
41. Sofou, Kalliopi, Irenaeus F. M. De Coo, et al. "A Multicenter Study on Leigh Syndrome: Disease Course and Predictors of Survival." *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 9, no. 1, Apr. 2014, p. 52, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-52>.
42. Sofou, Kalliopi, Maria Dahlin, et al. "Ketogenic Diet in Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Short- and Long-Term Outcomes." *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 40, no. 2, 2017, pp. 237–45, <https://doi.org/10.1007/s10545-016-0011-5>.
43. Sofou, Kalliopi, Irenaeus F. M. de Coo, et al. "Phenotype-Genotype Correlations in Leigh Syndrome: New Insights from a Multicentre Study of 96 Patients." *Journal of Medical Genetics*, vol. 55, no. 1, Jan. 2018, pp. 21–27, <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104891>.
44. Stenton, Sarah L., et al. "Leigh Syndrome: A Study of 209 Patients at the Beijing Children's Hospital." *Annals of Neurology*, vol. 91, no. 4, 2022, pp. 466–82, <https://doi.org/10.1002/ana.26313>.
45. Theunissen, Tom E. J., et al. "Selection and Characterization of Palmitic Acid Responsive Patients with an OXPHOS Complex I Defect." *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 10, Oct. 2017, p. 336, <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00336>.
46. Tiet, May Yung, et al. "Targeted Therapies for Leigh Syndrome: Systematic Review and Steps Towards a 'Treatabome.'" *Journal of Neuromuscular Diseases*, vol. 8, no. 6, 2021, pp. 885–97, <https://doi.org/10.3233/JND-210715>.

47. Tiranti, Valeria, et al. "Ethylmalonic Encephalopathy Is Caused by Mutations in ETHE1, a Gene Encoding a Mitochondrial Matrix Protein." *American Journal of Human Genetics*, vol. 74, no. 2, Feb. 2004, pp. 239–52, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1181922/>.
48. Wedatilake, Yehani, et al. "SURF1 Deficiency: A Multi-Centre Natural History Study." *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 8, July 2013, p. 96, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-96>.
49. Wexler, I. D., et al. "Outcome of Pyruvate Dehydrogenase Deficiency Treated with Ketogenic Diets. Studies in Patients with Identical Mutations." *Neurology*, vol. 49, no. 6, Dec. 1997, pp. 1655–61, <https://doi.org/10.1212/wnl.49.6.1655>.
50. Youle, Richard J., and Alexander M. van der Blik. "Mitochondrial Fission, Fusion, and Stress." *Science (New York, N.Y.)*, vol. 337, no. 6098, Aug. 2012, pp. 1062–65, <https://doi.org/10.1126/science.1219855>.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.