

## Les cytopathies mitochondriales

### [ Mitochondrial diseases ]

*I. Chahid<sup>2-3</sup>, A. Morjan<sup>1-2</sup>, N. Kamal<sup>1-2</sup>, and A. Abkar<sup>2-3</sup>*

<sup>1</sup>Laboratoire de biochimie, CHU Ibn Rochd de Casablanca, Morocco

<sup>2</sup>Laboratoire d'Immunologie Clinique et d'Immuno-Allergie (LICIA), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Morocco

<sup>3</sup>Unité de Neurologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie III, Hôpital mère enfant Abderrahim Harouchi, CHU Ibn Rochd, Morocco

---

Copyright © 2022 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** Mitochondrial diseases, are the most frequent hereditary diseases of metabolism. They are characterized by a dysfunction of the respiratory chain, which results in an energy deficit.

These are very heterogeneous diseases, with a very variable clinical presentation and often difficult diagnosis. They are due to the alteration of very diverse genes located either on mitochondrial DNA (mtDNA) or on the nuclear genome. Recent technological advances with exon sequencing have led to the discovery of many genes involved and to better understand the pathophysiological mechanisms of these diseases, which are essential for the development of specific treatments.

The diagnostic approach consists in recognizing the disease in front of the clinical presentation, For clinical practice, the diagnostic approach of mitochondrial cytopathies would be more easy if the practitioner keeps in mind the most evocative clinical pictures and if he provides proof of the mitochondrial anomaly by biochemical, radiological and histopathological explorations. Only the highlighting of the causative gene makes it possible to affirm the diagnosis of mitochondrial disease. Genetic diagnosis allows genetic counseling, in order to support the prognosis, particularly pejorative for early-onset forms.

**KEYWORDS:** Mitochondrial diseases, diagnosis, mangement.

**RESUME:** Les maladies mitochondriales, sont les plus fréquentes des maladies héréditaires du métabolisme. Elles sont caractérisées par un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire, qui se traduit par un déficit énergétique.

Ce sont des maladies très hétérogènes, à présentation clinique très variable et de diagnostic souvent difficile. Elles sont dues à l'altération de gènes très divers localisés soit sur l'ADN mitochondrial (ADNmt), soit sur le génome nucléaire.

Les avancées technologiques récentes avec le séquençage de l'exon ont permis la découverte de nombreux gènes impliqués et de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de ces maladies, qui sont indispensables au développement de traitements spécifiques.

La démarche diagnostique consiste à reconnaître la maladie devant la présentation clinique.

Pour la pratique clinique, l'approche diagnostique des cytopathies mitochondriales serait plus facile si le praticien garde à l'esprit les tableaux cliniques les plus évocateurs et s'il apporte la preuve de l'anomalie mitochondriale par des explorations biochimiques, radiologiques et histopathologie. Seule la mise en évidence du gène causal permet d'affirmer le diagnostic de maladie mitochondriale.

Le diagnostic génétique, permet un conseil génétique, en vue d'étayer le pronostic, particulièrement péjoratif pour les formes à début précoce.

C'est dans ce but que nous passons en revue dans cette mise au point de façon schématique les associations cliniques et biologique les plus évocatrices de maladies mitochondriales ainsi que la prise en charge thérapeutique ....

**MOTS-CLEFS:** Cytopathies mitochondriales, diagnostic, prise en charge.

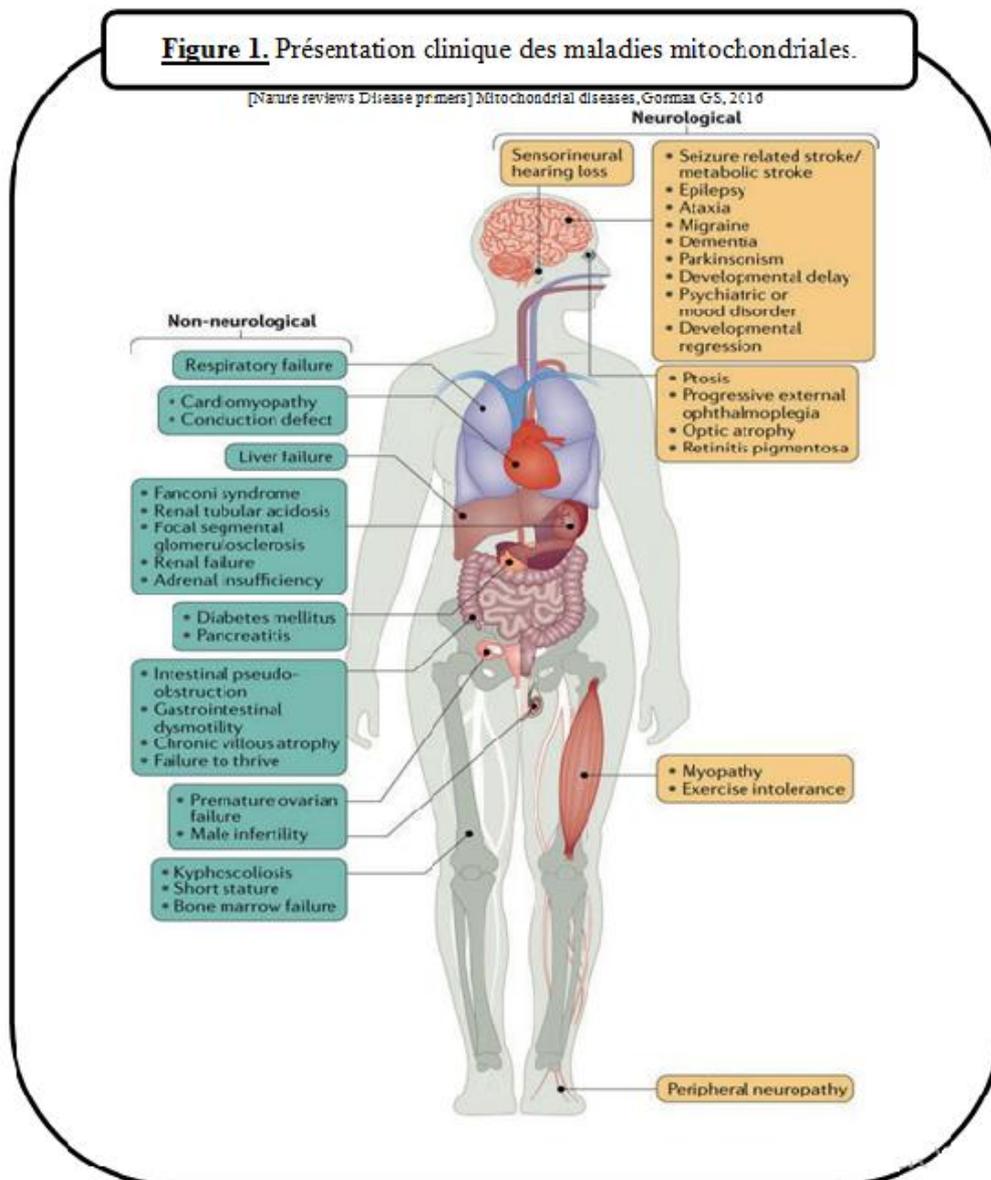
INTRODUCTION

Les maladies mitochondriales sont caractérisées par leur polymorphisme clinique d'une part elles peuvent atteindre de nombreux organes (Fig. 1) [1], d'autre part sont susceptibles de se révéler à toutes les périodes de la vie, de la période anténatale jusqu'à un âge avancé de la vie. Elles ne sont pas rares et sont les plus fréquentes des maladies métaboliques. Leur prévalence mondiale est estimée à 1 cas pour 5000 naissances vivantes. [1-2]

Elles résultent d'un dysfonctionnement de la chaîne des oxydations phosphorylantes (OXPHOS) à l'exclusion des déficits des autres voies métaboliques de la mitochondrie (bêta-oxydation, cycle de l'urée ou cycle de Krebs). [1-4]

Leur diagnostic est difficile et complexe, du fait de la grande hétérogénéité clinique et le grand nombre de gènes impliqués. La démarche diagnostique repose sur des examens d'orientation. Elle a été nettement améliorée par les progrès réalisés dans le domaine de la neuro-imagerie. La suspicion diagnostique est alors confirmée par des analyses spécifiques qui doivent être réalisées sur le tissu qui exprime le déficit. Seule la mise en évidence de l'anomalie génétique permet d'affirmer le diagnostic [1-5]

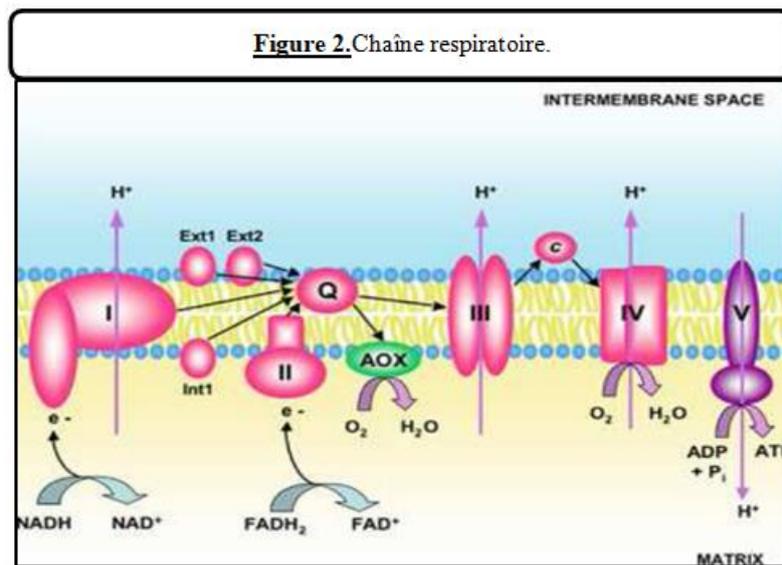
La prise en charge de ces maladies est symptomatique dans la majorité des cas, et leur pronostic reste péjoratif malgré les avancés diagnostiques et thérapeutiques.



## RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

La chaîne respiratoire mitochondriale permet de produire l'énergie de la cellule sous forme d'ATP grâce à la phosphorylation oxydative.

Elle est localisée dans la membrane interne mitochondriale. Elle se compose de cinq grands complexes multienzymatiques (CI à CV) qui transfèrent les électrons produits par le métabolisme intermédiaire jusqu'à l'oxygène avec formation d'eau. Ces réactions d'oxydoréduction s'accompagnent d'un transfert de protons de la matrice mitochondriale vers l'espace inter-membranaire, ce qui induit le potentiel de membrane mitochondrial indispensable au fonctionnement de l'ATP-synthase pour la production d'ATP. Ce potentiel de membrane est également essentiel à l'importation des protéines mitochondriales et du calcium. Toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des érythrocytes, possèdent des mitochondries et donc une chaîne respiratoire leur assurant l'énergie dont elles ont besoin. Le corollaire est qu'en cas de dysfonctionnement de cette chaîne, tout tissu ou organe pourra être potentiellement affecté, en l'occurrence les tissus les plus énergie-dépendants: le système nerveux, les muscles squelettiques et cardiaques, le rein, les systèmes endocriniens, le foie. [4-10]



## PRÉSENTATIONS CLINIQUES

Les maladies mitochondriales sont des affections à expression clinique très hétérogène caractérisée par une association dite illégitime de symptômes qui vont s'additionner sur un mode évolutif progressif. [1; 6-12]

Même s'il existe quelques formes mono symptomatiques limitées à un seul organe telle la Neuropathie Optique Héritaire de Leber (NOHL), la majorité des patients présentent une atteinte multi-systémique [11-13].

Le plus souvent c'est ce caractère multi-systémique du tableau qui oriente vers une maladie métabolique, et a fortiori une maladie mitochondriale. En particulier l'existence d'associations d'atteintes d'organes n'ayant pas de lien embryologique ou fonctionnel est évocatrice [14-17]

Rarement certains signes sont directement évocateurs de maladie mitochondriale, à l'exemple des pseudo-accidents vasculaires qui font partie de la définition du syndrome MELAS « Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke Like Episodes » [14], ainsi que de l'atteinte des ganglions de la base et du tronc cérébral dans le syndrome de Leigh [15], et l'atteinte des muscles oculomoteurs dans le cas des ophtalmoplégies chroniques [18].

La présentation clinique est dominée par l'atteinte du système nerveux (central et périphérique), suivie de l'atteinte musculaire (cardiaque et squelettique), et des organes sensoriels de la vue et de l'audition. Le tableau 1 résume les signes cliniques observés.

**Tableau 1. Signes cliniques observés dans les maladies mitochondriales [6]**

Neurologique	Hypotonie et grande acidose lactique néonatale - Encéphalomyopathie nécrosante subaiguë (début souvent avant 1 an) - Encéphalopathie épisodique, régression psychomotrice, retard mental, démence - Épilepsie, souvent pharmacorésistante, état de mal, myoclonies - Pseudo-accidents vasculaires - Syndrome extrapyramidal et mouvements anormaux - Myopathie, ptosis et/ou ophtalmoplégie externe, rhabdomyolyse, myalgie, fatigabilité - Ataxie cérébelleuse, neuropathie, dysautonomie, atteinte médullaire, migraine, etc.
Sensorielle	- Atrophie optique, rétinite pigmentaire, dystrophie maculaire - Hypoacousie
Cardiaque	Cardiomyopathie (plus souvent hypertrophique que dilatée), bloc de conduction
Digestive	Insuffisance hépatique ou hépatocellulaire (néonatale), stéatose, cirrhose - Insuffisance pancréatique exocrine - Vomissements, diarrhée, pseudo-obstruction intestinale chronique (à l'adolescence)
Rénale	- Tubulopathie proximale (néonatale), néphropathie tubulo-interstitielle (plus rare)
Hématologique	- Anémie sidéroblastique, thrombopénie, neutropénie
Endocrinienne	- Retard de croissance intra-utérin, retard staturo-pondéral - Diabète, hypoglycémie, hypoparathyroïdie, hyperaldostéronisme

L'âge de survenue de ces affections est variable mais on admet l'existence de 2 périodes d'apparition de la maladie: [1-5]

- Un premier pic pendant les 3 premières années de vie.
- Un deuxième pic sur une période beaucoup plus large s'étendant de la fin de l'adolescence à la quatrième décennie de vie;

Toutefois les maladies mitochondriales peuvent apparaître beaucoup plus tard en particulier l'ophtalmoplégie externe chronique progressive (CPEO) [18]. Elles sont en général progressives.

## STRATÉGIEDIAGNOSTIQUE

Il n'existe pas d'arbre décisionnel unique pour l'ensemble des maladies mitochondriales. Le diagnostic est difficile en raison du grand nombre de manifestations cliniques possibles et repose sur un faisceau d'arguments parmi lesquels l'observation clinique est primordiale. Celle-ci conduira à la réalisation d'investigations métaboliques, biochimiques, histo-pathologiques et d'imagerie pour conforter cette suspicion diagnostique; enfin, la mise en évidence de l'altération génétique permettra d'affirmer le diagnostic de cytopathie mitochondriale. Il est important de noter que seule l'identification du gène responsable permet d'affirmer le diagnostic de maladie mitochondriale primitive. [19,20]

### 1 INVESTIGATIONS MÉTABOLIQUES

Elles visent à mettre en évidence l'altération de la fonction d'oxydo-réduction, respectivement dans le cytoplasme et les mitochondries. Elles mettent en évidence l'accumulation des substrats en amont de la chaîne des OXPHOS, ainsi une hyperlactatémie persistante (>2,5mM), une élévation du rapport lactate/pyruvate (L/P > 20) et du rapport des corps cétoniques 3hydroxybutyrate/acétoacétate (3OHB/AcAc > 2) font suspecter une maladie mitochondriale, en particulier en période néonatale.

Ces dosages sanguins doivent être réalisés au repos, répétés au cours de la journée, à jeun et en postprandial, afin de démasquer une hyperlactacidémie latente et/ou une hypercétonémie paradoxale. Une hyperlactatorachie est également évocatrice dans les formes neurologiques. La chromatographie des acides aminés sanguins peut révéler indirectement une hyperlactacidémie par élévation de l'alanine et de la proline et, occasionnellement, une hyperméthioninémie. Par ailleurs, de nombreuses situations peuvent empêcher la détection d'un déficit d'oxydoréduction dans le plasma: une tubulopathie proximale, un diabète sucré ou une atteinte de la chaîne respiratoire tissu-spécifique sans répercussion significative sur l'état d'oxydoréduction plasmatique.

L'absence de ces anomalies n'élimine pas le diagnostic et ne doit pas conduire à l'arrêt des explorations. En effet, un bilan d'extension systématique de tous les organes et tissus potentiellement impliqués doit être réalisé à la recherche d'autres atteintes associées: examen ophtalmologique, auditif, échographie cardiaque. [21-25]

**Tableau 2. Le bilan initial devant une maladie mitochondriale [1,7]**

Bilan métabolique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapport d'oxydoréduction (L/P et 3OHB/AcAc) à jeun et en post-prandial</li> <li>• Lactaturie et lactatorachie</li> <li>• Chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires</li> <li>• Chromatographie des acides organiques urinaires</li> <li>• Profil des acylcarnitines, carnitine libre et totale plasmatique et urinaire</li> <li>• Épreuve fonctionnelle (test de charge en glucose) rarement réalisée</li> </ul>
Bilan d'extension	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ophtalmologique: FO, ERG, PEV</li> <li>• Cardiaque: échographie, ECG</li> <li>• Hépatique: transaminases, protéines de la coagulation</li> <li>• Pancréatique: recherche de stéatorrhée, dosage de l'élastase fécale</li> <li>• Rénale: recherche de polyurie/polydipsie, glycosurie, pH urinaire, ionogramme sanguin et urinaire</li> <li>• Musculaire: dosage des CPK, EMG, testing musculaire, étude en spectroIRM</li> <li>• Cérébrale: IRM cérébrale, spectro-IRM, EEG</li> </ul>

## 2 IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

Les caractéristiques neuroradiologiques des maladies mitochondriales sont très variables. L'IRM est l'examen le plus performant en terme de sensibilité et de résolution pour identifier les atteintes encéphaliques. Les séquences IRM classiques apportent des informations structurales: anomalies bilatérales et symétriques de la substance grise et du tronc cérébral; des anomalies de la substance blanche une atrophie cérébrale et cérébelleuse; des calcifications cérébrales.

Les techniques d'imagerie plus récentes, comme les séquences en diffusion et la spectroscopie, amènent des données fonctionnelles et métaboliques supplémentaires. L'imagerie de diffusion et le coefficient apparent de diffusion (ADC) permettent de préciser la nature des hypersignaux T2, orientant ainsi la démarche diagnostique. En effet, ces séquences permettent de différencier l'œdème vasogénique, fréquemment associé aux lésions mitochondriales, de l'œdème cytotoxique, observé dans les infarctus cérébraux.

La spectroscopie par résonance magnétique (spectro-IRM) est une méthode non invasive pour étudier le métabolisme énergétique du système nerveux central (SNC) ou d'un autre organe. Elle permet de mesurer une augmentation du lactate intracérébral, qui peut survenir alors que l'acide lactique périphérique peut être normal. Bien que ces anomalies ne soient pas spécifiques, la spectro-IRM est un outil à la fois pour le diagnostic des maladies mitochondriales et le suivi thérapeutique des essais. [26-30]

## 3 RECHERCHE D'ALTÉRATIONS MITOCHONDRIALES HISTOLOGIQUES

Cette recherche est essentiellement réalisée dans le muscle car il est très souvent impliqué dans les maladies mitochondriales même en absence de myopathie; il s'agit d'une prolifération anormale de mitochondries donnant un aspect caractéristique de «ragged red fibers» ou RRF (fibres rouges déchetées). Toutefois, il existe des résultats faussement positifs. À l'inverse, il est fréquent que l'histologie soit normale dans les déficits en complexes I et V et chez les enfants. Cette étude peut être associée, dans la mesure du possible, à des explorations enzymologiques sur le tissu atteint comprenant des études en polarographie [19,20, 31,32]

## 4 GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Les maladies mitochondriales sont hétérogènes sur le plan génétique et tous les modes de transmission sont possibles: cas sporadiques, transmission maternelle, transmission autosomale (récessive ou dominante) et transmission liée à l'X.

Les investigations génétiques sont alors très particulières. Les recommandations du réseau français des laboratoires diagnostiques des maladies mitochondriales, sont d'analyser l'ADNmt en priorité, d'une part pour la fréquence de ses mutations responsables et d'autre part pour écarter son implication dans le cadre du conseil génétique;

L'ADNmt est facilement accessible au séquençage dans sa totalité; toutefois son caractère polymorphe et le phénomène d'hétéroplasmie rendent l'analyse moléculaire et l'interprétation des résultats complexes. Du fait de la répartition tissulaire qui est souvent variable et nécessite d'analyser le tissu atteint ou à défaut le muscle qui reste le tissu le plus informatif.

En pratique, l'étude de l'ADNmt comportera la recherche de délétions simples de grande taille, de délétions multiples, de délétions et de mutations ponctuelles. La mise en évidence d'une délétion unique, si elle est en quantité suffisante permettra dans certaines situations de poser le diagnostic.

Pour l'ADN nucléaire, la difficulté tient dans le très grand nombre de gènes candidats, connus ou non à ce jour. En pratique elle comporte la détection des anomalies: Gènes de structure de la CR; Gènes d'assemblage de la CR; Gènes impliqués dans la traduction mitochondriale; Gènes impliqués dans le métabolisme de l'ADN

Du fait de l'hétérogénéité génétique des maladies mitochondriales, même si l'identification de la mutation responsable est indispensable pour guider le conseil génétique, elle ne permet pas toujours de proposer un diagnostic prénatal fiable. S'il s'agit de mutations dans un gène nucléaire, la transmission de la pathologie se fera selon un mode mendélien effet la majorité des maladies mitochondriales liées aux gènes nucléaires sont autosomiques récessives avec un risque de 25 % d'avoir un enfant atteint alors qu'une mère peut transmettre son ADNmt muté à tous ses enfants. Si cette recherche est négative, les investigations seront poursuivies par l'étude des gènes nucléaires, parfois de façon ciblée mais de plus en plus souvent par panel large de gènes.

Les délétions uniques de l'ADNmt sont généralement sporadiques. Si la mère du cas index n'est pas porteuse de la délétion, le risque de transmission est très faible. Un DPN sur liquide amniotique sera proposé à 16 SA.

En cas de mutation ponctuelle hétéroplasmique de l'ADNmt

Si la mutation est présente dans les leucocytes de la mère du cas index, le risque de récurrence est élevé mais très difficile à déterminer avec précision. La fiabilité du DPN est peu satisfaisante du fait de la notion d'hétéroplasmie. Un pourcentage d'ADNmt mutant inférieur à 20 % ou supérieur à 80 % devrait prédire un risque d'expression de la maladie faible ou élevé, respectivement si la mutation est absente dans différents tissus de la mère du cas index (cellules épithéliales urinaires, leucocytes, frottis buccal) ainsi que chez les apparentés maternels, le risque de récurrence est faible et il s'agit vraisemblablement d'une mutation de novo. Le conseil génétique est également difficile car de nombreux facteurs encore inconnus sont impliqués dans l'expressivité de la maladie.

Actuellement, seul le don d'ovocytes permet théoriquement d'empêcher la transmission maternelle d'une maladie mitochondriale. Toutefois, certaines études préliminaires concernant les mutations NARP et MELAS suggèrent que le diagnostic préimplantatoire serait une alternative intéressante. Enfin, un homme atteint n'a aucun risque de transmettre une anomalie de l'ADNmt à sa descendance. [33-37]

Tableau 3. Association clinico-radiologique et génétiques des principales maladies mitochondriales [1,6,7]

SYNDROME	CLINIQUE	IRM	GENETIQUE
<b>MALADIES MITOCHONDRIALES D'APPARITION PRECOCE</b>			
<b>ALPERS HUTTENLOCHER</b>	Retard de développement /régression, état de mal épileptique avec ou sans insuffisance hépatique		POLG, FARS2, NARS2, PARS2 (AR)
<b>Barth</b>	Cardiomyopathie, myopathie, petite taille et neutropénie		TAZ (lié à l'X)
<b>HUPRA (HyperUricemia, Pulmonary hypertension, Renal failure, Alkalosis)</b>	Insuffisance rénale précoce avec alcalose métabolique, hypertension pulmonaire, hypotonie et retard de développement		SARS2 (AR)
<b>Leigh</b>	Episodes aigus de régression neurodéveloppementale avec récupération partielle, hypotonie, retard de croissance, dystonie, dysphagie, épilepsie, encéphalopathie et lésions du tronc cérébral et des ganglions de la base.	Lésions en hyposignal T1 et hypersignal T2 spin-écho et FLAIR Atteinte bilatérale et symétrique évocatrice, mais non systématique Atteintes des NGC du tronc cérébral et du cervelet Plus rare: atteinte de la SB périventriculaire ou leucodystrophie, atteinte du corps calleux et des capsules internes, retard de myélinisation	> 75 gènes ADNn et ADNmt
<b>LBSL (Leuko encephalopathy with Brainstem and Spinal cord involvement and Lactate elevation)</b>	Leuco-encéphalopathie avec atteinte du tronc cérébral et de la moelle épinière; hyperlactacidémie; spasticité et mouvements anormaux		DARS1 (AR)

<b>MEGDEL (3-methylglutaconic aciduria with deafness, encephalopathy and Leigh like syndrome)</b>	Surdité neurosensorielle, retard de croissance, encéphalopathie, hypotonie, retard psychomoteur, hypoglycémie, hépatopathie et acidose lactique		SERAC1 (AR)
<b>MLASA (Myopathy, Lactic Acidosis and Sideroblastic anemia)</b>	Atteinte muscle squelettique et cardiaque et anémie sidérolastique		YARS2 (AR)
<b>Pearson</b>	Anémie sidérolastique avec insuffisance pancréatique exocrine, pancytopenie et tubulopathie		Délétion simple de grande taille de l'ADNmt
<b>Sengers</b>	Cataracte congénitale, CMH, myopathie, intolérance à l'effort et acidose lactique		AGK (AR)
<b>MALADIES MITOCHONDRIALES D'APPARITION TARDIVE [1,6,7]</b>			
<b>ADOA (Autosomal Dominant OpticAtrophy)</b>	Atrophie optique de type 1; perte progressive de la vision débutant dans la 1re décennie plus ou moins associée à une surdité neurosensorielle		OPA1 (AD)
<b>Kearns Sayre (KSS)</b>	PEO, rétinite pigmentaire, troubles du rythme cardiaque, ataxie, hyperprotéïnorachie; avant 20 ans	Leucodystrophie (atteinte de la SB sous-corticale qui est épargnée dans la plupart des autres leucodystrophies) Atteinte des NGC (± calcifications), du thalamus et du mésencéphale Atrophie corticale, du cervelet et du tronc cérébral	Délétion simple de grande taille de l'ADNmt
<b>LHON (Leber Hereditary Optic Neuropathy)</b>	Neuropathie optique héréditaire de Leber, perte brutale indolore de la vision du jeune adulte (homme préférentiellement)	Hypersignaux de la SB	ADNmt
<b>MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke likeepisodes)</b>	Encéphalomyopathie, acidose lactique, faiblesse musculaire, migraines, vomissements et pseudo- AVC, déclin cognitif	Association de lésions corticales de topographie non vasculaire, souvent occipitales (± prise de contraste), et de lésions des NGC (± calcifications) En phase aiguë: hypersignal en séquence de diffusion puis disparition des lésions ou apparition d'une atrophie Pic de lactates dans les régions affectées en spectro- IRM Atrophie du cervelet, leucoencéphalopathie (rare)	ADNmt (MT-TL1 m. 3243A > G dans 80% des cas)
<b>MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers)</b>	Myopathie, neuropathie périphérique, lipomatose		ADNmt (MT-TK et autres) POLG (AR)
<b>MIDD (Maternal Inherited Diabetes and Deafness)</b>	Diabète insulino-dépendant et surdité d'hérédité maternelle		ADNmt (MT-TL1, m. 3243A > G)
<b>MNGIE (Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy)</b>	Chez l'adolescent ou le jeune adulte, dysmotilité gastro-intestinale, neuropathie périphérique et leucoencéphalopathie	Leucoencéphalopathie épargnant le corps calleux	TYMP mais aussi POLG, RRM2B (AR) et ADNmt MT-TL1, MT-TV
<b>NARP (Neuropathy, Ataxia and Retinis Pigmentosa)</b>	Neuropathie, ataxie, rétinite pigmentaire	Atrophie pontocérébelleuse, pic de lactates en spectro-IRM Caractéristiques mimant celles du syndrome de Leigh, du MELAS, de l'encéphalomyélite aiguë disséminée ou d'une leucomalacie périventriculaire	ADNmt MT-ATP6
<b>PEO (Progressive External Ophtalmoplégia)</b>	Ophtalmoplégie externe progressive +/- myopathie		ADNmt délétion simple ou mutations POLG, TYMP, RRM2B, SLC25A4 (AD)

<b>Perrault</b>	Insuffisance ovarienne précoce, surdité		
<b>SANDO (Sensory Ataxia, Neuropathy, Dysarthrie, Ophthalmoplégia)</b>	Spectre des neuropathies ataxiantes récessives		POLG, TWNK, OPA1 (AR)
<b>SCAE (Spinocerebellar Ataxia with Epilepsy)</b>	Ataxie spinocérébelleuse et épilepsie		POLG (AR)
<b>Wolfram</b>	Diabète insipide, diabète sucré, atrophie optique, Surdité		WFS1 (AR)

## PRISE EN CHARGE

Le traitement des maladies mitochondriales est essentiellement symptomatique, à l'exception des maladies mitochondriales par déficit primaire en coenzyme Q10 où l'administration du Coenzyme Q10 s'avère efficace en particulier quand il est introduit précocement et à forte dose. [38-43].

Cette prise en charge repose sur deux piliers:

### 1 PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS AIGUES

- ✓ Les complications métaboliques: les acidoses lactiques aiguës complication fréquente dont la correction repose sur la perfusion de solutés physiologique ainsi que le recours aux bicarbonates
- ✓ Les complications neurologiques:
  - Les convulsions nécessitant parfois un traitement antiépileptique agressif permettant un arrêt des convulsions et limitation les complications neurologique pouvant aller jusqu'à la sédation

Ces anticonvulsivants doivent être choisis avec précaution compte tenu des interactions avec la chaîne respiratoire ainsi le valproate de sodium est proscris. La Carbamazépine ou le Levetiracetam constituent les anticonvulsivants de première intention. Il a été démontré que les formes d'épilepsies pharmacorésistantes ont bénéficié du régime cétogène. Le régime cétogène est le traitement du déficit en complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale, du déficit en pyruvate déshydrogénase et du déficit en transporteur intracérébral du glucose (maladie de Vivo). Il est aussi proposé dans le traitement des épilepsies rebelles, c'est-à-dire les épilepsies contre lesquelles les traitements médicamenteux sont inefficaces, principalement chez l'enfant. Il peut être prescrit lorsque les crises ne sont pas maîtrisées ou lorsque les effets secondaires des anti-convulsivants ou du traitement chirurgical sont considérés comme inacceptables

- Les pseudo- accidents vasculaires: suspectés cliniquement devant une détérioration neurologique rapide associée à des signes de focalisation, leur gestion rapide et équilibrée permettrait une nette amélioration du pronostic neurologique
- ✓ Les complications infectieuses: contribuent à leur tour à l'accélération de la détérioration neurologique et constituent la plus fréquente cause de décompensation des maladies mitochondriales et doivent être traitées énergétiquement pour une meilleure évolution.

### 2 PRISE EN CHARGE AU LONG COURT

- ✓ Complications neuro-sensorielles: Nécessité d'une évaluation neurologique périodique ainsi qu'une prise en charge adaptée au malade visant à améliorer la qualité de vie et à maintenir une certaine indépendance en assurant une rééducation posturale ainsi de qu'une préservation de la marche et de la mobilité articulaire.

La prise en charge des complications sensorielles « vision et audition » fait partie intégrante de cette prise en charge et a pour objectif le maintien d'une fonctionnalité normale surtout pour les formes compromettant la marche

- ✓ Complications cardiaques: la prise en charge symptomatique ainsi que la mise en place de peace maker permettrait selon plusieurs écrits de retarder le recours à la transplantation cardiaque qui reste le gold standard pour la prise en charge des cardiomyopathies.
- ✓ Complications respiratoires sont multifactorielle et nécessite un monitoring régulier leur management repose sur un traitement antibiotique des épisodes infectieux ainsi qu'une kinésithérapie respiratoire, une antibioprophylaxie pourrait être proposée si la

fréquence des épisodes est élevée et finalement une vaccination annuelle contre le virus de la grippe et anti pneumocoque est recommandée.

- ✓ Prise en charge nutritionnelle: Un régime pauvre en carbohydrates et riche en lipides est recommandé dans les déficits en complexe I associés à une hyperlactacidémie. En effet, l'apport important de glucose est déconseillé car il ne peut être utilisé du fait du bloc enzymatique. Il faut également éviter tout jeûne prolongé.

### 3 LES AVANCÉS EN MATIÈRE DE THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

- ✓ Bien que extrêmement prometteurs, les traitements ciblant les troubles liés à l'ADNmt en sont encore au stade préclinique et nécessitent l'adoption d'essais cliniques rigoureux en milieu clinique.
- ✓ D'un point de vue clinique, les traitements des anomalies enzymatiques d'origine nucléaire sont à un stade plus avancé. Dans certains cas, les thérapies étiologiques sont axées sur la restauration ou le contournement de défauts spécifiques d'enzymes ou de cofacteurs.

### CONCLUSION

Malgré les progrès réalisés, le diagnostic des maladies mitochondriales reste difficile, notamment du fait de leur hétérogénéité clinique et biologique. L'identification des nombreux gènes nucléaires responsables est un objectif majeur car, outre l'intérêt diagnostique et du conseil génétique, elle permettra de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques responsables de ces maladies. Cette compréhension est un préalable indispensable au développement de traitements spécifiques, actuellement inexistant, dans des pathologies dont le pronostic reste sombre.

### REFERENCES

- [1] Gorman, G., Chinnery, P., DiMauro, S. et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16080 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.80>.
- [2] Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults *Ann Neurol* 2008; 63: 35-39.
- [3] Di Mauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2656–2668.
- [4] Duchon, M. R. Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology. *Mol. Aspects Med.* 25, 365–451 (2004).
- [5] Mauro Scarpelli, Alice Todeschini, Irene Volonghi, Alessandro Padovani, Massimiliano Filosto. Mitochondrial diseases: advances and issues. *Dovepress The Application of Clinical Genetics* 2017: 10 21–26.
- [6] J. Serratrice, C. Desnuelle. Evoking mitochondrial cytopathy. *EMC-Médecine* 1 (2004) 262–275.
- [7] Annabelle Chaussenot, Agnès Rötig, Véronique Paquis-Flucklinger. *Progrès Dans les Pathologies Mitochondriales. Maladies métaboliques héréditaires.*
- [8] Jill Edith Kisler, Roger Graham Whittaker, Robert McFarland Mitochondrial diseases in childhood: a clinical approach to investigation and management. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010, 52: 422–433.
- [9] Hopper, R. K. et al. Mitochondrial matrix phosphoproteome: effect of extra mitochondrial calcium. *Biochemistry* 45, 2524–2536 (2006).
- [10] Soubannier V, McBride HM. Positioning mitochondrial plasticity within cellular signaling cascades. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1793: 154-170.
- [11] Auré K, Jardel C, Lombès A. Mitochondrial diseases: molecular mechanisms, clinical presentations and diagnosis investigations. *Ann Pathol* 2005; 25: 270-81.
- [12] Chinnery PF, Schon EA. Mitochondria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1188–1199.
- [13] Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber Hereditary Optic Neuropathy - therapeutic Challenges and Early Promise. *Taiwan J Ophthalmol.* 2011; 1: 12-15.
- [14] Pavlakis, S. G., Phillips, P. C., DiMauro, S., De Vivo, D. C. & Rowland, L. P. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann. Neurol.* 16, 481–488 (1984).
- [15] Martin MA, Blazquez A, Gutierrez-Solana LG, Fernandez-Moreira D, Briones P, Andreu AL, et al. Leigh syndrome associated with mitochondrial complex I deficiency due to a novel mutation in the NDUFS1 gene. *Arch Neurol* 2005; 62: 659-661.
- [16] Dvořáková V, Tesařová V, Honzík T. MELAS syndrom. In Ehler E et al. *Vzácná onemocnění.* Solen 2014, Olomouc, 44-56. ISBN 978-80-7471-089-6.

- [17] Amy C. Goldstein & Poonam Bhatia & Jodie M. Vento. Mitochondrial Disease in Childhood: Nuclear Encoded. *Neurotherapeutics* (2013) 10: 212–226.
- [18] Sommerville, E. W., Chinnery, P. F., Gorman, G. S. & Taylor, R. W. Adult-onset Mendelian PEO associated with mitochondrial disease. *J. Neuromuscul. Dis.* 1, 119–133 (2014).
- [19] Diagnostic strategy for mitochondrial diseases A. Chausseot, V. Paquis-Flucklinger. *La Lettre du Neurologue* 15 (2): 45-50.
- [20] Böhm M, Pronicka E, Karczmarewicz E, Pronicki M, Piekutowska-Abramczuk D, Sykut-Cegielska J, et al Retrospective, multicentric study of 180 children with cytochrome C oxidase deficiency. *Pediatr Res* 2006; 59: 21- 26.
- [21] DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2656-2668.
- [22] Chinnery PF, Ed. Mitochondrial Disorder Overview. 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>.
- [23] Jackson MJ, Shaefer JA, Johnson MA, Morris AAM, Turnbull DM, Bindoff LA. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. A study of 51 patients. *Brain* 1995; 118: 339–57.
- [24] Hutchesson A, Preece MA, Gray G, Green A. Measurement of lactate in cerebrospinal fluid in investigation of inherited metabolic disease. *ClinChem* 1997; 43: 158–61.
- [25] Chow SL, Rooney ZJ, Cleary MA, Clayton PT, Leonard JV. The significance of elevated CSF lactate. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1188–9.
- [26] Haas R, Dietrich R. Neuroimaging of mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2004; 4 (5-6): 471-90.
- [27] Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J neurochem* 1951; 14: 216-21.
- [28] Lebre AS, Rio M, Favre d'Arcier L et al. A common pattern of brain MRI imaging in mitochondrial diseases with complex I deficiency. *J Med Genet* 2010; 48 (1): 16-23.
- [29] Bricout M, Grévent D, Lebre AS et al. Brain imaging in mitochondrial respiratory chain deficiency: combination of brain MRI features as a useful tool for genotype/phenotype correlations. *J Med Genet* 2014; 51: 429-435.
- [30] Bianchi MC, Sgandurra G, Tosetti M, Battini R, Cioni G. Brain magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of mitochondrial encephalopathies. *Biosci Rep* 2007; 27: 69–85.
- [31] Fayet G, Jansson M, Sternberg D, et al. Ageing muscle: clonal expansions of mitochondrial DNA point mutations and deletions cause focal impairment of mitochondrial function. *NeuromusculDisord* 2002; 12 (5): 484-493.
- [32] Lombès A, Auré K et Jardel C. Physiopathologie des maladies mitochondriales. *Biologie aujourd'hui* 2015; 209 (2),125-32.
- [33] Bannwarth S, Procaccio V, Lebre AS, et al. Prevalence of rare mitochondrial DNA mutations in mitochondrial disorders. *J Med Genet.* 2013; 50 (10): 704-14. 4–823.
- [34] Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. Unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol (Chicago)* 1958; 60: 280.
- [35] Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *The Lancet* 1988; i: 885.
- [36] Zhu X, Peng X, Guan MX, Yan Q. Pathogenic mutations of nuclear genes associated with mitochondrial disorders. *ActaBiochimBiophys Sin (Shanghai)* 2009; 41: 179-187.
- [37] Calvo SE, Compton AG, Hershman SG, Lim SC, Lieber DS, Tucker, EJ, et al. Molecular diagnosis of infantile mitochondrial disease with targeted next-generation sequencing. *SciTransl Med* 2012; 4: 118ra10.
- [38] Chinnery P, Majamaa K, Turnbull D et al. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004426.
- [39] Rahman S, Hanna MG. Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2009; 80 (9): 943-53.
- [40] Lalani SR, Vladutiu GD, Plunkett K et al. Isolated mitochondrial myopathy associated with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Arch Neurol* 2005; 62 (2): 317-20.
- [41] Koga Y, Akita Y, Nishioka J et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005; 64 (4): 710-2.
- [42] Pineda M, Ormazabal A, Lopez-Gallardo E et al. Cerebral folate deficiency and leukoencephalopathy caused by a mitochondrial DNA deletion. *Ann Neurol* 2006; 59 (2): 394-8.
- [43] Wenz T, Diaz F, Spiegelman BM et al. Activation of the PPAR/PGC-1alpha pathway prevents a bioenergetic deficit and effectively improves a mitochondrial myopathy phenotype. *Cell Metab* 2008; 8 (3): 249-56.