

# Les maladies mitochondriales : quand faut-il y penser ?



## When to think about mitochondrial disorders?

<sup>a</sup>Département de neurologie, hôpital de Hautepierre, hôpitaux universitaires, 1, avenue Molière, 67000 Strasbourg, France

<sup>b</sup>Inserm U1118, faculté de médecine, université de Strasbourg, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg, France

A. Echaniz-Laguna <sup>a,b</sup>

### ABRÉVIATIONS

ADNmt	ADN mitochondrial
ADNn	ADN nucléaire
ATP	adénosine triphosphate
AVC	accident vasculaire cérébral
CMT	Charcot-Marie-Tooth
COX	cytochrome c oxydase
CR	chaîne respiratoire
IRM	imagerie par résonance magnétique
MA	maladie d'Alzheimer
MM	maladie mitochondriale
SEP	sclérose en plaques

### MALADIES MITOCHONDRIALES : INTRODUCTION ET DÉFINITION

Les maladies mitochondriales (MM) sont des affections métaboliques fréquentes qui touchent 2,5/100 000 personnes [1,2]. La mitochondrie est une organelle intracellulaire qui joue un rôle fondamental dans le métabolisme puisqu'elle participe à la  $\beta$ -oxydation des acides gras, au cycle de Krebs, à la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP), au métabolisme de l'urée, au métabolisme du fer et au métabolisme de l'hémoglobine [1,2].

Les MM sont par définition les maladies qui résultent d'un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire (CR) mitochondriale à l'origine d'un déficit énergétique [1,2]. La CR est constituée de 5 complexes multi-enzymatiques situés dans la membrane mitochondriale interne qui assurent la phosphorylation oxydative afin de produire l'ATP indispensable au fonctionnement cellulaire. Ces 5 complexes sont la NADH-CoQ réductase (complexe I), la succinate CoQ réductase (complexe II), l'ubiquinone cytochrome c réductase (complexe III), la cytochrome c oxydase (COX, complexe IV) et l'ATPase (complexe V). Les protéines

constituant la CR sont soumises à un double contrôle génétique puisqu'elles sont codées par des gènes situés sur le génome mitochondrial (ADN mitochondrial [ADNmt]) et sur le génome nucléaire (ADN nucléaire [ADNn]) [1,2].

Ce double contrôle génétique explique l'hétérogénéité génétique des MM qui peuvent ainsi apparaître sur un mode sporadique ou bien se transmettre sur un mode maternel, autosomique récessif, autosomique dominant ou lié au chromosome X. L'hétérogénéité est également le maître mot dans l'expression clinique de ces affections qui peuvent toucher de manière plus ou moins intense tous les tissus. L'atteinte du système nerveux et du muscle prédomine néanmoins et place le neurologue en première ligne pour évoquer une MM [1,2]. Il reste néanmoins que le diagnostic de MM reste difficile et nécessite le plus souvent dans un premier temps une analyse tissulaire, le plus souvent musculaire, qui orientera dans un second temps les analyses biochimiques (analyse de la CR) et les analyses moléculaires (analyse de l'ADNmt et/ou de l'ADNn) [1,2]. De nouvelles techniques d'analyse génomique et de nouveaux marqueurs biologiques ont récemment fait leur apparition et permettront sans doute dans un avenir proche de poser plus facilement un diagnostic de MM [3–5].

### MALADIES MITOCHONDRIALES : FORMES CLASSIQUES

Les MM sont classiquement des maladies de l'enfant et de l'adulte jeune, mais elles peuvent en réalité apparaître à tous les âges, y compris chez le sujet très âgé. L'expression clinique de ces affections est éminemment variable et l'association de plusieurs « drapeaux rouges » cliniques doit alerter le clinicien et lui faire envisager le diagnostic de MM (Tableau I).

### Mots clés

Maladie mitochondriale  
ADN mitochondrial  
ADN nucléaire

### Keywords

Mitochondrial disorders  
Mitochondrial DNA  
Nuclear DNA

### Correspondance :

**A. Echaniz-Laguna**,  
Département de neurologie,  
hôpital de Hautepierre,  
hôpitaux universitaires, 1,  
avenue Molière, 67000  
Strasbourg, France.  
Adresse e-mail :  
andoni.echaniz-laguna@  
chru-strasbourg.fr

Quelquefois le phénotype est connu et oriente d'emblée l'analyse génétique : ainsi, une neuropathie optique d'évolution subaiguë, bilatérale et indolore, touchant plutôt un homme va faire évoquer un syndrome de Leber et va conduire à rechercher certaines mutations de l'ADNmt dans le sang, par exemple la mutation m.11778G>A (Fig. 1). De même, une anémie sidéroblastique réfractaire associée à une insuffisance pancréatique exocrine apparaissant de manière sporadique va faire évoquer un syndrome de Pearson et conduire à la recherche d'une délétion unique de l'ADNmt (Fig. 1). D'autres associations sont évocatrices de mutations de l'ADNmt, tels le syndrome MELAS (encéphalopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-accident vasculaire cérébral [AVC]) lié à la mutation m.3243A, le syndrome NARP (neuropathie ataxiante et rétinite pigmentaire) lié à la mutation m.8993T>G/C, le syndrome de Kearns-Sayre (KSS) (ophtalmoplégie externe progressive, myopathie, rétinite pigmentaire, surdité, ataxie cérébelleuse, bloc de conduction cardiaque) lié à une délétion unique de l'ADNmt et le syndrome MERFF (épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées) lié à la mutation m.8344A>G (Fig. 1).

Certaines associations sont plutôt évocatrices de mutations de l'ADNn, tels les syndromes SANDO (neuropathie sensitive ataxiante, dysarthrie et ophtalmoplégie) et MIRAS (ataxie mitochondriale récessive) qui résultent de mutations sur le gène *POLG1* et le syndrome MNGIE (myopathie, neuropathie, troubles gastro-intestinaux et encéphalopathie avec

leucodystrophie) qui résulte de mutations sur le gène *TP* (Fig. 1).

Il apparaît néanmoins que ces acronymes « accrocheurs » sont en réalité extrêmement trompeurs et ne correspondent le plus souvent pas à la réalité phénotypique des MM. Ainsi, une étude récente a montré que seulement 10 % des patients avec la mutation MELAS m.3243A « classique » avaient effectivement un phénotype de type MELAS [6]. La majorité des patients (30 % des cas) avec la mutation MELAS se présentaient en réalité avec un phénotype de type MIDD (diabète et surdité de transmission maternelle) et les patients restants associaient de manière variable MELAS, MELAS et ophtalmoplégie externe progressive [6]. De même, une étude récente a montré que seulement 20 % des patients avec la mutation MERFF m.8344A>G « classique » avaient effectivement une épilepsie myoclonique [7]. La majorité des patients avec la mutation MERFF se présentaient avec un cortège de signes et de symptômes d'intensité variable incluant myopathie, lipomatose, ophtalmoplégie, ptosis, ataxie cérébelleuse et épilepsie généralisée [7].

Ces études illustrent l'extrême variabilité phénotypique des MM et incitent à extirper la réflexion diagnostique hors des cadres phénotypiques « classiques » qui apparaissent aujourd'hui dépassés. L'attitude diagnostique la plus rentable aujourd'hui est d'oublier ces cadres phénotypiques restreints et de raisonner de manière ouverte en termes de « drapeaux rouges » (Tableau I).

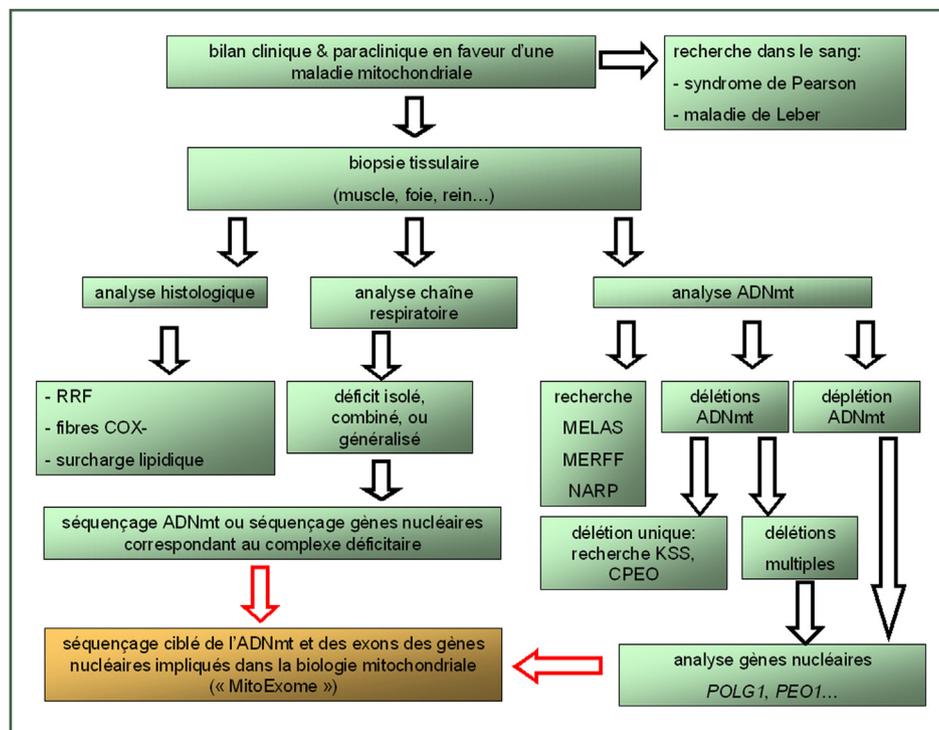


Figure 1. Stratégie diagnostique devant une suspicion de maladie mitochondriale. Les cases vertes correspondent à la stratégie diagnostique disponible en pratique courante ; la case orange correspond à une alternative diagnostique en développement. ADNmt : ADN mitochondrial ; COX- : fibres musculaires non marquées par la cytochrome c oxydase ; CPEO : *chronic progressive external ophthalmoplegia* ; KSS : syndrome de Kearns-Sayre ; MELAS : *mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke* ; MERFF : *myoclonic epilepsy with ragged red fibers* ; NARP : *neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa* ; RRF : *ragged red fibers*, fibres rouges déchiquetées.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3087212>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3087212>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)