




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



## Stratégie diagnostique dans les maladies mitochondriales

### Strategy in diagnosis of mitochondrial diseases

A.-S. Lebre

Inserm U781, département de génétique, hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, université Paris Descartes, bâtiment Lavoisier, 3<sup>e</sup> étage, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

#### INFO ARTICLE

*Historique de l'article :*  
 Reçu le 28 juillet 2009  
 Accepté le 14 septembre 2009  
 Disponible sur Internet le 25 novembre 2009

*Mots clés :*  
 Maladies mitochondriales  
 Chaîne respiratoire  
 Acidose lactique  
 ADN mitochondrial  
 Héritéité maternelle

*Keywords:*  
 Mitochondrial diseases  
 Respiratory chain  
 Lactic acidosis  
 Mitochondrial DNA  
 Maternal inheritance

#### R É S U M É

Les maladies mitochondriales (MM) sont les maladies métaboliques héréditaires les plus fréquentes. Elles ont comme dénominateur commun un déficit de la chaîne respiratoire. La présentation clinique des MM est très hétérogène et la plupart des grandes fonctions physiologiques peuvent être affectées. Le diagnostic des MM est délicat et complexe du fait de l'implication de deux génomes (nucléaire et mitochondrial), du très grand nombre de gènes impliqués, de la rareté de chaque MM prise séparément. La présentation clinique, le mode de transmission, l'imagerie cérébrale (IRM et scanner) et des dosages biochimiques spécialisés permettent une première orientation diagnostique, mais c'est l'identification de mutation(s) qui permet de confirmer le diagnostic. La tâche est donc immense et les progrès dans le diagnostic des MM doivent venir de la mise en évidence de corrélations clinicobiologiques et d'une évolution technologique importante. L'étude exhaustive de l'ADN mitochondrial est une étape indispensable et devient possible avec la méthode Surveyor ainsi qu'avec la puce de reséquence, Affymetrix dédiée à l'ADN mitochondrial. C'est ensuite la combinaison d'une présentation clinique, d'une image d'IRM cérébrale, d'un déficit enzymatique et/ou d'un profil d'assemblage des complexes de la chaîne respiratoire (profil BN-PAGE) qui devrait permettre l'orientation des études des gènes nucléaires. L'identification des bases génétiques des MM est une étape indispensable de la prise en charge des patients. La mise en évidence de la (des) mutation(s) responsable(s) de la maladie permet de proposer un conseil génétique ainsi que la possibilité d'un diagnostic prénatal.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### A B S T R A C T

Mitochondrial diseases (MD) are the most frequent metabolic disorders. They have in common a respiratory chain deficiency. Clinical presentation of MD is very heterogeneous and the major physiological functions may be affected. Diagnosis is complex due to the potential involvement of two genomes (nuclear or mitochondrial DNA), the large number of candidate genes to screen and the small number of patients reported for each type of MD. Clinical presentation, trait of inheritance, cerebral imaging (MRI and CT-Scan) and specialized biochemical investigations are good indicators, but identification of causing mutation(s) is the clue to confirm diagnosis. Task is huge and progress in diagnosis of MD should come from genotype-phenotype correlations studies and from major technical improvements in molecular diagnosis. Exhaustive study of mitochondrial DNA is the first necessary step that is now possible with methods like Surveyor and Affymetrix resequencing chip. Combination of data including clinical informations, cerebral imaging, respiratory chain deficiency and/or assembly profile of respiratory chain complexes (BN-PAGE profile) may contribute for orientation for nuclear DNA studies. Elucidation of the genetic bases of MD is important for patients: identification of causing mutation(s) allows offering genetic counselling and possibility of prenatal diagnosis.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

Les maladies mitochondriales (MM) sont des pathologies héréditaires qui touchent dix à 15 personnes sur 100 000. Elles

sont aujourd'hui considérées comme les plus fréquentes des maladies métaboliques [1–3]. Les MM ont comme dénominateur commun un déficit de la chaîne respiratoire (CR). La CR mitochondriale est en charge de la production d'adénosine triphosphate (ATP) dans la cellule. Toute anomalie d'une sous-unité de structure ou d'assemblage d'un complexe de la CR va entraîner un déficit primaire de la CR. La perturbation de fonctions

Adresse e-mail : [anne-sophie.lebre@nck.aphp.fr](mailto:anne-sophie.lebre@nck.aphp.fr).

mitochondriales autres que la CR peut aussi être à l'origine de déficits secondaires de la CR (anomalie du complexe pyruvate déshydrogénase [PDH], du cycle de Krebs, de la  $\beta$ -oxydation des acides gras, de la dynamique du réseau mitochondrial, du transport transmembranaire, du métabolisme du fer...). Par abus de langage, les MM ne désignent pas les maladies de la mitochondrie mais plutôt les déficits de la CR.

Les MM sont donc généralement multisystémiques avec des présentations cliniques variées. Le diagnostic d'une MM repose sur un faisceau d'arguments cliniques, de données métaboliques et d'examen d'imagerie cérébrale non invasive, mais aussi sur une série d'examen complémentaires, comme un examen histologique et l'étude enzymologique du tissu atteint à la recherche d'une anomalie de la CR. Parmi les examens complémentaires, le diagnostic moléculaire tient une place importante car il permet de confirmer le diagnostic de MM, de proposer un conseil génétique et éventuellement un diagnostic prénatal.

### 1.1. Quelques rappels

Les mitochondries sont des organites cytoplasmique contenant leur propre génome, l'ADN mitochondrial (ADNmt, 16,5 kb, 37 gènes) ainsi que leur propre machinerie de transcription et de traduction [1]. Les mitochondries sont présentes dans toutes les cellules à raison de 100 à 1000 mitochondries par cellule et chaque mitochondrie contient plusieurs copies d'ADNmt. L'ADNmt est présent dans la matrice mitochondriale dans des structures appelées nucléoïdes. La mitochondrie est composée de deux membranes, externe et interne. La CR mitochondriale est composée de cinq complexes multiprotéiques (complexes I à V) enchâssés dans la membrane interne et qui assurent le couplage entre l'oxydation des nutriments et la phosphorylation de l'adénosine diphosphate (ADP) en ATP [1]. La majorité des protéines, qui composent les différents complexes de la CR, sont codées par le génome nucléaire. Les mutations de ces gènes nucléaires sont transmises selon un mode autosomique dominant, récessif ou lié à l'X.

Treize des protéines de la CR sont cependant codées par l'ADNmt et les mutations du génome mitochondrial sont à l'origine de pathologies dont l'expression clinique est très variable. Certaines mutations ont une transmission maternelle (mutations ponctuelles de l'ADNmt), d'autres apparaissent plutôt de manière sporadique (délétions simples de l'ADNmt) et d'autres enfin sont sous la dépendance de gènes nucléaires à transmission mendélienne (délétions multiples et déplétions de l'ADNmt).

Les mutations ponctuelles et les délétions de l'ADNmt sont le plus souvent retrouvées à l'état hétéroplasmique. L'hétéroplasmie correspond à la coexistence dans les cellules ou les tissus des patients de deux types d'ADNmt, muté et non muté. Au cours des mitoses, les mitochondries sont réparties au hasard dans les cellules filles (ségrégation mitotique). Chez un même malade, le pourcentage d'ADNmt muté peut varier d'un type cellulaire à l'autre ; un pourcentage d'ADNmt muté particulièrement élevé étant retrouvé dans le tissu qui exprime le déficit. Le degré d'hétéroplasmie contribue à la diversité des phénotypes observés parmi les patients porteurs d'une même mutation de l'ADNmt.

### 1.2. Diagnostic des MM

Le diagnostic des MM est délicat et complexe du fait de l'implication de deux génomes (nucléaire et mitochondrial), du très grand nombre de gènes impliqués, de la rareté de chaque MM prise séparément et du fait que certains déficits de la CR peuvent être secondaires [4]. La présentation clinique, le mode de transmission, l'imagerie cérébrale (IRM et scanner) et les données

métaboliques (lactate, pyruvate, corps cétoniques, acides organiques...) permettent une première orientation diagnostique. Des dosages enzymologiques des activités de la CR sont nécessaires pour mettre en évidence un déficit d'un ou de plusieurs complexes de la CR, mais c'est l'identification de mutations qui permet de confirmer définitivement le diagnostic de MM.

#### 1.2.1. Présentation clinique des MM

La présentation clinique des MM est très hétérogène (encéphalomyopathie, retard mental, épilepsie, diabète, cardiomyopathie, surdité, cécité, insuffisance hépatique...) et la plupart des grandes fonctions physiologiques peuvent être affectées [5]. Les MM impliquent classiquement l'association de plusieurs pathologies d'organes et s'aggravent progressivement le plus souvent. Les patients peuvent être des enfants ou des adultes et la MM peut se manifester à tout âge, de la période néonatale jusqu'à une période avancée de la vie. Les présentations cliniques sont donc très variées selon le gène impliqué : formes hépatocérébrales avec épilepsie myoclonique, atrophie cérébelleuse et atteinte hépatique, syndrome d'Alpers, formes myopathiques. Le diagnostic clinique est souvent difficile et nécessite la réalisation d'un ensemble d'examen complémentaires (examen neurologique et ophtalmologique, audiogramme, examen d'électromyographie).

#### 1.2.2. Les dosages biochimiques

Les diagnostics biochimiques apportent une aide importante et reposent principalement sur des dosages de métabolites et des mesures d'activités enzymatiques. Les MM sont évoquées lors de la mise en évidence d'une acidose lactique ou hyperlactacidémie primitive. Il s'agit d'une acidose métabolique avec élévation des valeurs du lactate plasmatique. Le diagnostic étiologique d'une hyperlactacidémie primitive repose sur trois critères essentiels [6] :

- l'horaire de survenue par rapport aux repas (pré-, postprandiale ou permanente) ;
- le rapport lactate/pyruvate ;
- le rapport des corps cétoniques 3-hydroxy butyrate/acéto acétate.

Quand les deux rapports sont élevés avec une hypercétonémie postprandiale, un déficit de la CR est hautement probable.

Le diagnostic des MM implique d'éliminer les diagnostics différentiels d'autres maladies héréditaires du métabolisme. Il repose sur des examens classiques d'orientation (glycémie, cétose, ammoniémie...) suivis par l'utilisation de méthodes d'analyse biochimique complexes telles que la chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires ou la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse des acides organiques, l'analyse des acylcarnitines plasmatiques et urinaires [7]. Avant de poser le diagnostic de MM, il faut aussi éliminer les diagnostics de carence en thiamine (vitamine B1) qui est le cofacteur de la PDH et de déficits en biotine (déficit en biotinidase) qui constitue le cofacteur de nombreuses carboxylases (pyruvate carboxylase, propionyl CoA carboxylase...) [6].

#### 1.2.3. Les dosages biochimiques spécialisés

Les examens spécialisés décisifs pour le diagnostic des MM nécessitent une biopsie du tissu atteint (muscle, foie, cœur, rein) afin d'en faire l'étude histologique, l'étude enzymatique (sur tissu frais ou congelé) et d'en extraire l'ADN. Cette étape a pour inconvénients sa grande invasivité pour le patient, sa lourdeur et son coût, la nécessité d'obtenir suffisamment de matériel, la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136317>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136317>

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