

Diagnostic des maladies mitochondriales

Claude Jardel*, Benoît Rucheton

UF de biochimie des maladies neurométaboliques, UF de cardiomyogénétique, service de Biochimie Métabolique, Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière-Charles Foix, 47 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France.

*Auteur correspondant: claud.jardel@aphp.fr (C. Jardel).

RÉSUMÉ

Les maladies mitochondriales, définies comme les affections dues à un défaut de la chaîne des oxydations phosphorylantes (OXPHOS), sont les plus fréquentes des maladies héréditaires du métabolisme. Ce sont des maladies de présentation clinique très variée et de diagnostic difficile. Elles sont essentiellement génétiques, dues à l'altération de gènes très divers localisés soit sur l'ADN mitochondrial (ADNmt), soit sur le génome nucléaire. Les avancées technologiques récentes (NGS) avec le séquençage de l'exome (WES) ont permis la découverte de nombreux gènes impliqués et de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de ces maladies. La démarche diagnostique repose sur la présentation clinique, des explorations biochimiques, d'imagerie, d'histopathologie et génétiques communes. Les investigations génétiques portent sur la totalité de l'ADNmt puis en cas de négativité sur des panels larges de gènes nucléaires. Seule la mise en évidence du gène causal permet d'affirmer le diagnostic de maladie mitochondriale; en l'absence de traitement de ces maladies elle permet un conseil génétique et la possibilité pour les parents de mettre au monde des enfants non atteints.



© SPL/PHANIE

MOTS CLÉS

- ADNmt
- chaîne des OXPHOS
- diagnostic moléculaire
- maladies héréditaires du métabolisme
- maladies mitochondriales

KEY WORDS

- genetic diagnosis
- metabolism inherited diseases
- mitochondrial disorders
- mtDNA
- OXPHOS

ABSTRACT

Mitochondrial diseases diagnosis

Mitochondrial diseases, defined as disorders due to a defect in the phosphorylative oxidation chain (OXPHOS), are the most common inherited diseases of metabolism. These diseases have of very large clinical presentation and difficult diagnosis. They are essentially genetic, due to the alteration of very diverse genes located either on the mitochondrial DNA (mtDNA), or on the nuclear genome. Recent technological advances (NGS) with exome sequencing (WES) have allowed the discovery of many new genes and a better understanding of the pathophysiological mechanisms of these diseases. The diagnostic approach is based on the clinical presentation, biochemical explorations, imaging, histopathology and genetics. The genetic investigations concern the entire mtDNA, followed, if negative, by analysis of large panels of nuclear genes. Only the detection of the causal gene allows to affirm the diagnosis of mitochondrial disease; in the absence of treatment for these diseases, it allows for genetic counseling and the possibility for parents to give birth to unaffected children.



Dossier scientifique Cytopathies mitochondriales

► Introduction

Les maladies mitochondriales sont le plus souvent définies comme les maladies dues à un dysfonctionnement de la chaîne des oxydations phosphorylantes (OXPHOS) [1] à l'exclusion des déficits des autres voies métaboliques de la mitochondrie (bêta-oxydation, cycle de l'urée ou cycle de Krebs). Elles constituent un large groupe de maladies qui peuvent affecter des sujets de tout âge; avec une prévalence d'environ 1 sur 5000 naissances [2,3], elles sont les maladies héréditaires du métabolisme les plus fréquentes. Maladies de présentations cliniques très variées, leur diagnostic est difficile, reposant sur des explorations biochimiques, d'imagerie, d'histopathologie et génétiques communes. La physiopathologie des maladies mitochondriales est complexe et implique des mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt) et des gènes nucléaires (ADNn). L'ADNmt est entièrement dévolu au fonctionnement de la chaîne respiratoire; il code pour 13 sous-unités protéiques ainsi que pour 2 ARN ribosomiques et 22 ARN de transfert nécessaires à leur traduction dans la mitochondrie. Toutefois, l'ADNmt à lui seul ne permet pas de synthétiser une chaîne respiratoire fonctionnelle, complète; les sous-unités manquantes sont codées par l'ADN nucléaire ainsi que tous les facteurs qui régulent la biogénèse mitochondriale et le maintien de l'ADNmt. Cette double origine génétique implique que les maladies mitochondriales peuvent avoir tous les modes de transmission (sporadique et maternelle pour l'ADNmt, autosomique récessive ou dominante et liée à l'X pour l'ADNn). Ces maladies sont le plus souvent primitives mais peuvent être plus rarement secondaires à des traitements (antirétroviraux) ou des toxiques.

► Chaîne des OXPHOS

La chaîne respiratoire mitochondriale permet de produire l'énergie de la cellule sous forme d'ATP grâce à la phosphorylation oxydative (OXPHOS). Elle est localisée dans la membrane interne mitochondriale. Elle se compose de 4 grands complexes multienzymatiques (CI à CIV) 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 ou du calcium [4]. Cette production d'ATP s'accompagne de la génération de radicaux libres (ROS: « Reactive Oxygen Species »), agents mutagènes qui, lorsqu'ils sont produits en grande quantité, sont impliqués dans les phénomènes de mort cellulaire par apoptose. Toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des érythrocytes, possèdent des mitochon-

dries et donc une chaîne des OXPHOS leur assurant l'énergie dont elles ont besoin. Le corollaire est qu'en cas de dysfonctionnement de cette chaîne des OXPHOS, tout tissu ou organe pourra être potentiellement affecté.

► Présentations cliniques des maladies mitochondriales

Les maladies mitochondriales peuvent survenir à tout âge mais on admet l'existence de 2 périodes d'apparition de la maladie; un premier pic pendant les 3 premières années de vie suivi d'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). Elles sont en général progressives. Le diagnostic clinique est rendu difficile par un phénotype très divers qui englobe le dysfonctionnement de presque tous les organes [5] (tableau 1, figure 1).

Tableau 1. Signes cliniques des maladies mitochondriales.

Organe/Tissu	Symptômes ou signes caractéristiques des maladies mitochondriales
Cerveau	Pseudo-accidents vasculaires, épilepsie, ataxie encéphalopathie, hypotonie dystonie, syndrome extrapyramidal, Parkinson, retard ou régression du développement, déclin cognitif
Œil	Ptosis, ophtalmoplégie externe progressive, cataracte, rétinite pigmentaire, neuropathie et atrophie optique
Oreille	Surdité neurosensorielle, neuropathie auditive
Coeur	Cardiomyopathie hypertrophique, cardiomyopathie dilatée, anomalies de conduction (syndrome de Wolff-Parkinson-White), bloc complet
Poumon	Hypertension pulmonaire
Rein	Tubulopathie de type Fanconi, néphrite (glomérulosclérose focale segmentaire), syndrome néphrotique cortico-résistant
Foie	Dysfonction/insuffisance hépatique aiguë, hépatomégalie, hypoglycémie
Intestin	Entéropathie, dysmotilité, pseudo-obstruction, insuffisance pancréatique externe
Glandes endocrines	Diabète, hypo/hyper-thyroïdie, déficit en hormone de croissance, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne
Gonades	Insuffisance ovarienne primitive, hypogonadisme hypo/hypergonadotrophique
Moelle osseuse	Anémie sidéroblastique, neutropénie, pancytopenie, dysérythropoïèse
Muscle squelettique	Myopathie (le plus souvent proximale, mais peut être distale ou généralisée)
Nerf périphérique	Neuropathie axonale sensorimotrice ou démyélinisante
Peau et phanères	Hypertrichose

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7645010>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7645010>

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