

Maladies mitochondriales

Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Agnès Rötig, Marlène Rio, Arnold Munnich

INSERM U781, Université Paris Descartes

Service de Génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I Maladies mitochondriales.....	3
I.1 La chaîne respiratoire.....	3
I.2 Le déficit métabolique.....	3
I.3 Diagnostic enzymatique.....	4
I.4 IRM cérébrale.....	4
I.5 Présentations cliniques.....	4
I.6 Génétique.....	7
I.7 Traitement.....	10
I.8 Conseil génétique et Diagnostic prénatal.....	10

INTRODUCTION

Les maladies mitochondriales regroupent une grande variété de pathologies dont le dénominateur commun est un déficit de la chaîne respiratoire (CR) mitochondriale. La chaîne respiratoire a pour rôle essentiel la synthèse d'ATP nécessaire à toutes les cellules de l'organisme. Cette synthèse se fait à partir de cinq complexes multi-enzymatiques localisés dans la membrane interne de la mitochondrie. Le rôle central des mitochondries et la complexité de leur organisation, faisant intervenir de multiples enzymes et plusieurs centaines de gènes, expliquent la sévérité et la grande fréquence des maladies mitochondriales parmi les maladies métaboliques. Ces maladies sont sûrement les plus fréquentes des maladies métaboliques avec une incidence de 1/5000 naissances.

I MALADIES MITOCHONDRIALES

I.1 LA CHAÎNE RESPIRATOIRE

La phosphorylation oxydative a lieu au niveau de la chaîne respiratoire située dans la membrane mitochondriale interne. Elle fait intervenir d'une part des réactions d'oxydation qui aboutissent à une consommation d'oxygène, d'autre part une réaction de phosphorylation de l'ADP intramitochondrial en ATP. La chaîne respiratoire est composée de quatre complexes multi-enzymatiques qui fonctionnent comme transporteurs d'électrons : le complexe I (plus de quarante sous-unités), le complexe II (quatre sous-unités), le complexe III (onze sous-unités) et le complexe IV (treize sous-unités). Enfin, le complexe V, ou ATPase (quatorze sous-unités), assure la synthèse de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate inorganique dans la matrice mitochondriale.

I.2 LE DÉFICIT MÉTABOLIQUE

Un déficit enzymatique de la chaîne respiratoire provoque une modification profonde des équilibres d'oxydoréduction cytoplasmiques et mitochondriaux, par accumulation d'équivalents réduits (NADH, FADH). Dans la mitochondrie, cette accumulation de NADH pousse à la transformation de l'acétoacétate en 3-hydroxybutyrate entraînant une élévation du rapport 3-hydroxybutyrate/acétoacétate. De la même façon, dans le cytoplasme, la transformation du pyruvate en lactate est favorisée et le rapport lactate/pyruvate s'élève avec une augmentation secondaire de la concentration en lactate. L'existence d'une hyperlactacidémie persistante et d'une perturbation des équilibres redox représente une indication formelle d'une exploration enzymologique de la chaîne respiratoire.

I.3 DIAGNOSTIC ENZYMATIQUE

L'activité de la chaîne respiratoire est estimée par deux techniques, la polarographie et la spectrophotométrie. Les études polarographiques permettent de mesurer la consommation d'oxygène par des fractions enrichies en mitochondries. Ces études sont réalisées sur des préparations enrichies en mitochondries à partir de petites biopsies musculaires (100-200 mg de muscle). Les études polarographiques se font à partir de matériel frais. Les études spectrophotométriques permettent de mesurer les activités des complexes de la chaîne respiratoire seuls ou par groupe en utilisant des donneurs ou des accepteurs d'électrons spécifiques. Elles sont réalisées sur des biopsies de petite taille (muscle, foie, rein, myocarde) immédiatement congelées et maintenues en permanence dans l'azote liquide (ou au pire à -80°C).

Le tissu à étudier doit être dans la mesure du possible le tissu cliniquement atteint. Cependant, quand des organes d'accès difficile sont touchés les investigations ne pourront se faire que sur des tissus périphériques (muscle squelettique, lymphocytes, fibroblastes). Quel que soit l'organe atteint, il est essentiel de prélever une biopsie de peau des patients (même en post-mortem immédiat) pour de futures investigations enzymologiques ou moléculaires sur fibroblastes en culture. En effet, de cette étude sur fibroblastes en culture dépendra la possibilité d'un futur diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes. Il faut cependant rappeler que dans la moitié des cas environ les déficits de la chaîne respiratoire ne s'expriment pas dans les fibroblastes.

I.4 IRM CÉRÉBRALE

L'apport de l'IRM cérébrale est de plus en plus important pour le diagnostic de maladie mitochondriale et permet parfois d'orienter le diagnostic génétique. C'est particulièrement le cas pour les déficits isolés en complexe I qui montrent des anomalies du tronc cérébral et des noyaux gris ainsi qu'un pic de lactate.

I.5 PRÉSENTATIONS CLINIQUES

De par la fonction ubiquitaire des mitochondries une maladie mitochondriale doit être évoquée chez des patients présentant (1) une association inexplicée de signes neuromusculaires et non neuromusculaires, (2) une évolution rapidement progressive, (3) associant des organes a priori sans relation. La maladie peut avoir un début prénatal, néonatal, dans l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte. Les symptômes les plus fréquemment observés sont présentés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Symptômes les plus fréquemment observés dans les maladies mitochondriales

<i>Période néonatale (0-1 mois)</i>	
SNC	Apnées itératives, léthargie, somnolence, mort subite "récupérée" Hypotonie axiale et périphérique Acidose lactique congénitale Coma acidocétosique
Muscle	Macroglossie Myopathie Atrophie musculaire, hypotonie Rigidité, hypertonie Myoglobinuries récurrentes Mauvaise tenue de tête, peu de mouvements spontanés
Foie	Insuffisance hépatique, hépatomégalie
Coeur	Cardiomyopathie hypertrophique
Rein	Tubulopathie proximale (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi)
<i>Enfance (1 mois-2 ans)</i>	
SNC	Apnées récurrentes, mort subite "récupérée" Coma acidocétosique Mauvaise tenue de tête, spasticité des membres Régression psychomotrice, retard mental Ataxie cérébelleuse "Stroke-like" Myoclonies, convulsions généralisées Encéphalomyopathie nécrosante (syndrome de Leigh) Poliodystrophie infantile progressive (syndrome d'Alpers)
Muscle	Myopathie Atrophie musculaire Faiblesse musculaire hypotonie Myalgies, intolorance à l'effort Myoglobinuries récurrentes
Foie	Hépatomégalie progressive Insuffisance hépatocellulaire

	Insuffisance hépatique induite par le Valproate
Coeur	Cardiomyopathie hypertrophique
Rein	Tubulopathie proximale (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi) Néphropathie tubulointerstitielle (mimant une néphronophtise) Syndrome néphrotique Insuffisance rénale Syndrome urémique hémolytique
Intestin	Vomissement récurrents Diarrhée chronique, atrophie villositaire Insuffisance pancréatique exocrine Retard de croissance Pseudo-obstruction intestinale chronique
Système endocrinien	Petite taille, retard de maturation squelettique Hypoglycémies récurrentes Déficit hormonal multiple
Moelle	Anémie sidéroblastique Neutropénie, thrombopénie Syndrome myélodysplasique, syndrome dysérythropoïétique
Oeil	Surdité Surdité neurosensorielle
Oreille	Atrophie optique Diplopie Ophtalmoplégie externe progressive Rétinopathie "sel et poivre", rétinite pigmentaire Ptosis de la paup�re Cataracte
Peau	Pigmentation anormale des zones expos�es au soleil Trichothiodystrophie Cheveux secs, épais et cassants
<i>Enfance (>2 ans) et âge adulte</i>	
SNC	Myoclonies Convulsions (g�n�ralis�es, focales, photosensibles, toniclonies)

	<p>Ataxie cérébelleuse</p> <p>Spasticité</p> <p>Régression psychomotrice, retard mental, démence</p> <p>"Stroke-like"</p> <p>Mal de tête hémicranial, migraine</p> <p>Hemiparesies récurrentes, cécité corticale, hémianopsie</p> <p>Leucodystrophie, atrophie corticale</p> <p>Neuropathie périphérique</p>
Muscle	<p>Myopathie progressive</p> <p>Faiblesse musculaire proximale</p> <p>Myalgies, intolérance à l'effort</p> <p>Myoglobinuries récurrentes</p>
Coeur	<p>Cardiomyopathie concentrique hypertrophique ou dilatée</p> <p>Bloc Atrio-Ventriculaire</p>
Système endocrinien	<p>Diabète (insulino et non-insulino dépendant)</p> <p>Déficit en hormone de croissance</p> <p>Hypoparathyroïdisme</p> <p>Hypothyroïdisme</p> <p>Déficit en adrénocorticotrophine</p> <p>Hyperaldostéronisme</p> <p>Infertilité (insuffisance ovarienne ou dysfonction hypothalamique)</p>
Oeil	<p>Ptosis de la paupière</p> <p>Diplopie</p> <p>Ophthalmoplégie externe progressive</p> <p>Rétinopathie "sel et poivre", rétinite pigmentaire</p> <p>Cataracte, opacités cornéales</p> <p>Neuropathie optique de Leber</p>
Oreille	<p>Surdité neurosensorielle</p> <p>Surdité induite par les aminoglycosides (transmission maternelle)</p>

I.6 GÉNÉTIQUE

La mitochondrie possède son propre ADN, l'ADN mitochondrial (ADNmt) qui code pour 13 protéines de la CR, deux ARN ribosomiaux (ARNr) 12S et 16S et 22 ARN de transfert (ARNt). Toutes les autres protéines de la CR et celles impliquées dans son assemblage et le maintien de l'ADNmt sont codées par des gènes nucléaires. Ainsi tous les modes de transmission sont possibles dans les maladies mitochondriales, autosomique récessif ou

dominant, lié à l'X, maternel et beaucoup de cas sporadiques.

Les mutations de l'ADNmt sont en général hétéroplasmiques car il y a coexistence de molécules normales et mutées dans une même cellule ou un même tissu, les tissus les plus atteints ayant un fort taux de mutation. Les mutations ponctuelles de l'ADNmt sont le plus souvent à transmission maternelle alors que les délétions se retrouvent en général dans des cas sporadiques. Les principales mutations et délétions de l'ADNmt ainsi que les présentations cliniques associées sont présentées dans le **Tableau 2**.

Les mutations de gènes nucléaires représentent sûrement la cause la plus importante de maladies mitochondriales, surtout chez l'enfant. Du fait du très grand nombre de gènes nucléaires impliqués dans les fonctions mitochondriales et de la grande hétérogénéité clinique et génétique des maladies mitochondriales ces mutations sont relativement difficiles à identifier. Ces gènes sont impliqués dans l'assemblage des complexes de la CR, la synthèse de cofacteurs de la CR tels que l'ubiquinone, la synthèse des protéines codées par l'ADNmt, la réplication de l'ADNmt, la fusion et la fission du réseau mitochondrial. Les principales mutations de gènes nucléaires ainsi que les présentations cliniques associées sont présentées dans le **Tableau 3**.

Tableau 2. Principales mutations et délétions de l'ADNmt et présentations cliniques associées

Déficit	Gène	Fonction	Clinique	Mode de transmission
Complexe I	ND3, ND4, ND5 (ADNmt)	sous-unité du CI	Syndrome de Leigh	mitochondrial
Complexe V	ATP6 (ADNmt)	sous-unité du CV	NARP/syndrome de Leigh	mitochondrial
Multiple	ARNtLeu (ADNmt) ARNtLys (ADNmt) délétion de l'ADNmt	ARNt ARNt	MELAS MERRF KSS/Pearson syndrome	mitochondrial mitochondrial sporadique
	ND4, ND6, cytb	sous-unités de la CR	Neuropathie optique de Leber	mitochondrial

Tableau 3. Principales mutations de gènes nucléaires et présentations cliniques associées

Déficit	Gène	Fonction	Clinique	Mode de trans.
Complexe I	NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NDUFA1, NDUFA2, NDUFA11 NDUFAF2, NDUFAF1, C6ORF66, C8ORF38, C20ORF7, ACAD9	sous-unités du CI	Syndrome de Leigh	AR
		assemblage du CI	Syndrome de Leigh	AR
Complexe II	SDHA SDHB, SDHC, SDHD	sous-unité du CII	Syndrome de Leigh	AR
		sous-unités du CII	Paragangliome/phéochromocytome	AD
Complexe III	BCS1	assemblage du CIII	Tubulopathie/ encephalopathie/ défaillance hépatique	AR
Complexe IV	SURF-1 SCO2	assemblage du CIV	Syndrome de Leigh	AR
		assemblage du CIV	Cardioencéphalomyopathie	AR
Multiple	TP (thymidine phosphorylase)	synthèse des	MNGIE	AR
	POLG1 (ADN polymerase),	nucléotides	Atteinte hépatique/ Alpers	AR
	Twinkle (hélicase)	réplication de	+ déplétion ADNmt	AR
	TK2, DGUOK	l'ADNmt	Myopathie/atteinte	AR
	MPV17	synthèse des	hépatique + déplétion	AR
	PUS1	nucléotides inconnue	ADNmt	AR
	TRMU	traduction	Atteinte hépatique +	AR
	DARS2	mitochondriale	déplétion ADNmt	AR
	Frataxine	traduction	Anémie	
		mitochondriale	sidéroblastique+myopathie	
	traduction	Atteinte hépatique		
	mitochondriale	Leucoencéphalopathie		
	synthèse des protéines	Ataxie de Friedreich		
	à centre Fe-S			
	AFG3L2 (Paraplegine)	Contrôle qualité des protéines	Paraplégie spastique	AR

POLG1 (ADN polymerase), Twinkle (hélicase) OPA1 TAZ (Tafazzin)	réplication de l'ADNmt fusion des mitochondries synthèse des cardiolipines	Ophthalmoplégie + délétion ADNmt Atrophie optique Syndrome de Barth	AD AD lié à l'X
---	---	--	-----------------------

I.7 TRAITEMENT

Il n'y a actuellement pas de thérapie des maladies mitochondriales. Le traitement est essentiellement symptomatique et ne modifie pas de façon significative l'évolution de la maladie. Il s'agit de compléter par des cofacteurs (ubiquinone pour les déficits en ubiquinone), de recommandation diététique (régime riche en lipides et pauvre en sucres) et d'éviter des médicaments connus pour avoir un effet délétère (valproate qui précipite la défaillance hépatique dans les syndromes d'Alpers par exemple). Du fait de l'implication progressive d'organes dans l'évolution de ces maladies la greffe d'organe est rarement évoquée.

I.8 CONSEIL GÉNÉTIQUE ET DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Le diagnostic prénatal (DPN) des maladies mitochondriales est dans la grande majorité des cas une tâche difficile et problématique. La possibilité d'un diagnostic prénatal se présente uniquement pour des familles dans lesquelles il y a eu un cas index chez qui le diagnostic d'une maladie mitochondriale a été établi formellement par identification de la mutation en cause.

Les remaniements de grande taille de l'ADNmt, délétions ou duplications partielles, se retrouvent dans la grande majorité des cas de façon sporadique. Le conseil génétique peut donc être *a priori* rassurant.

Les mutations ponctuelles de l'ADNmt (syndromes MELAS, MERRF, NARP et l'atrophie optique de Leber) sont presque toujours à l'état hétéroplasmique, sont transmises selon un mode maternel et dans la grande majorité des cas sont retrouvées chez les mères et certains apparentés maternels des patients. Une analyse fine de l'arbre généalogique de la famille a pour objectif d'identifier des signes cliniques mineurs chez les apparentés. La recherche de la mutation trouvée chez le cas princeps va ensuite permettre d'identifier les individus porteurs de cette mutation. Il n'y a aucun risque pour la descendance d'un homme porteur d'une mutation ponctuelle. En revanche, le risque est élevé pour la descendance et la fratrie d'une femme porteuse d'une mutation de l'ADNmt. Dans ce cas, il est possible de proposer un DPN moléculaire pour la prévention d'une récurrence de la maladie. Cependant, il est toujours très difficile de se prononcer dans ce type de DPN. En effet, la proportion de

molécules d'ADNmt mutées dans les villosités chorales ne permet pas d'estimer sa proportion dans d'autres tissus fœtaux, ni son évolution au cours du développement embryonnaire. La présence de moins de 20% ou plus de 80% de molécules mutées chez le fœtus est respectivement de bon et de mauvais pronostic *a priori*. En revanche, des résultats intermédiaires sont extrêmement difficiles à interpréter

Si une mutation d'un gène nucléaire a été identifiée chez le cas princeps il est possible de proposer un DPN moléculaire comme pour n'importe quelle autre maladie génétique autosomique récessive, dominante ou liée à l'X selon les cas.