

Maladies mitochondriales...

Maladies systémiques

Dr Christian LAVIGNE

Médecine interne et maladies vasculaires

CHU Angers

DES neurologie

Nantes

5 décembre 2014



Les maladies mitochondriales...

un groupe complexe

- Mutation de l'ADNm
 - Les mieux connues, les plus anciennes
 - Phénotypes assez homogènes
 - Forte composante neurologique
 - MERFF, MELAS, NARP, Kearns-Sayre...
- Mutation de l'ADN nucléaire
 - gènes codant pour différentes sous-unités de la chaîne respiratoire, protéines d'assemblage, chaperonnes...
 - Phénotypes très variés
- Anomalies secondaires mitochondriales
 - Ex : Friedreich
 - Mitochondrie étudiée dans de nombreuses pathologies (rôle ?)
- Maladies rares... mais nombreuses

Quand penser à une maladie mitochondriale ?

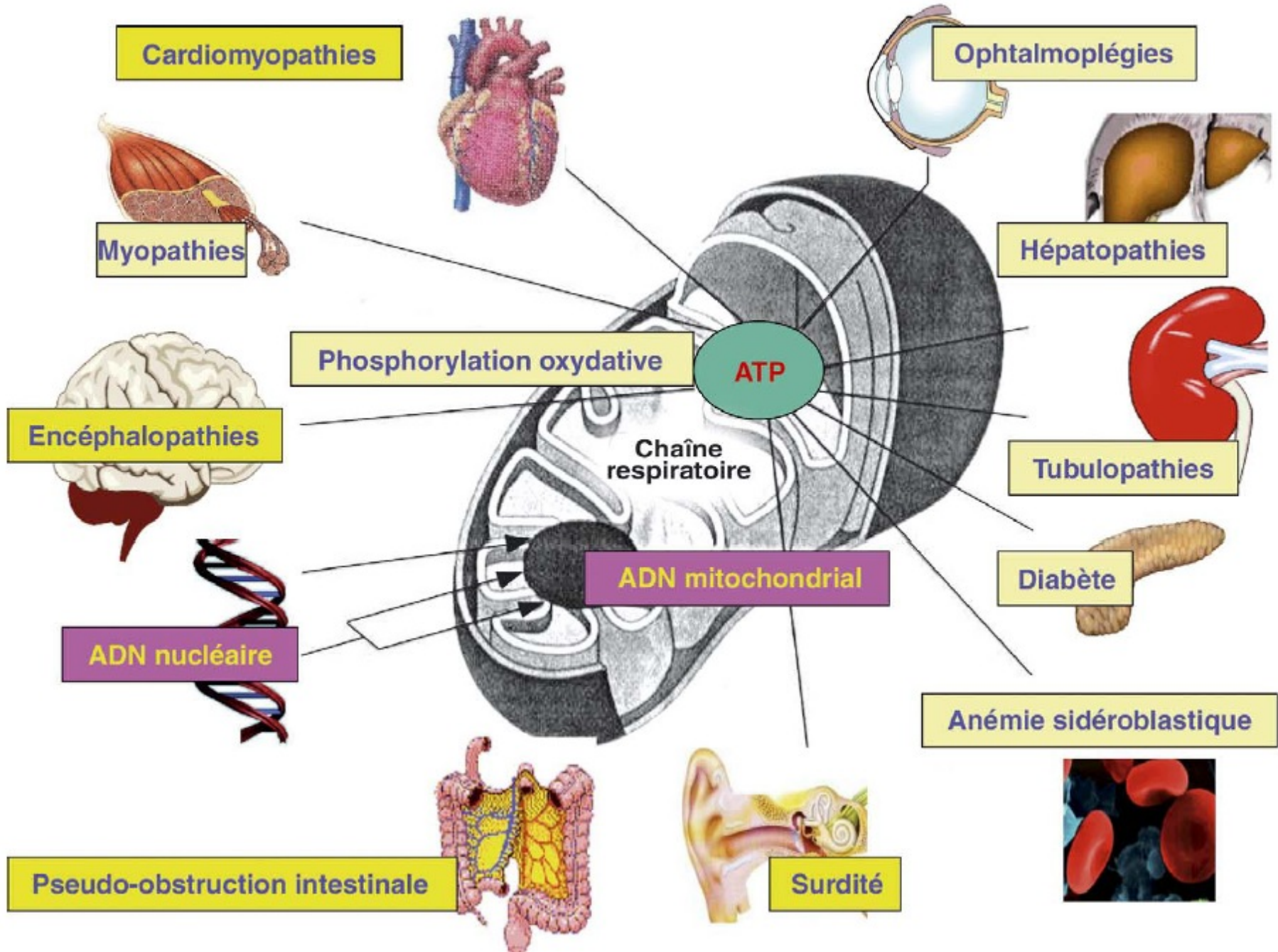
- Tout le temps...

Association illégitime d'atteintes de plusieurs organes quelle que soit la transmission

- Transmission ?
 - Maternelle
 - Autosomique récessive
 - Autosomique dominante...
 - Cas sporadiques

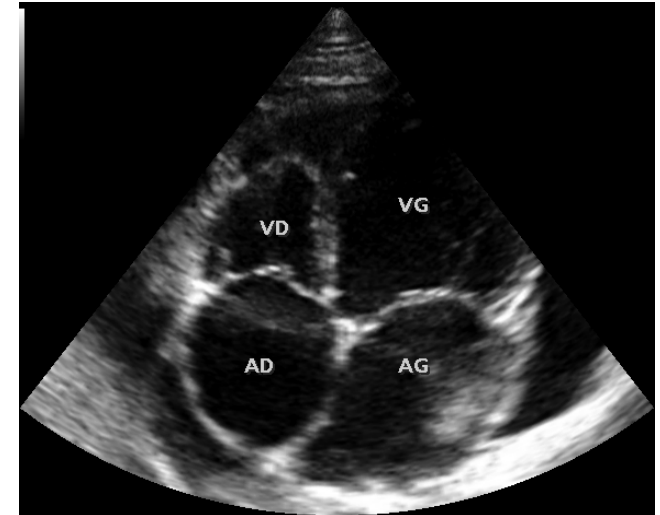
Quels organes ?

- SIGNES NEUROLOGIQUES
 - Myoclonies, ataxie cérébelleuse, retard psycho-moteur, leucodystrophie, atrophie corticale, neuropathie, pseudo-accidents vasculaires, migraines...
 - Myopathie, faiblesse musculaire à l'effort, myoglobinuries récurrentes
- SIGNES NEURO-SENSORIELS
 - Surdité neuro-sensorielle
 - Ophthalmoplégie externe ,rétinite pigmentaire
- SIGNES EXTRA-NEUROLOGIQUES
 - Myocardiopathie hypertrophique ou dilatée, bloc cardiaque
 - Diabète, déficit en hormone de croissance, hypoparathyroïdisme, hyperaldostéronisme
 - Insuffisance hépato-cellulaire, stéatose, atteinte digestive (POIC), pancréatite
 - tubulopathie
 - Anémie sidéroblastique
 - ...



Myocardiopathie

- Physiopathologie
 - Muscle à haut besoin énergétique aérobie
 - Déficit de la production énergétique mitochondriale
- Cardiopathies
 - Hypertrophique (Leigh, MELAS...)
 - Dilatée (Barth, MELAS, MIDD...)
 - Non compaction VG
- Clinique :
 - Insuffisance cardiaque
 - Arythmies, Wolff-Parkinson-White
 - Troubles conduction (Kearns-Sayres++)
 - Mort subite
- Traitement
 - Défibrillateur implantable ?
 - Tts spécifiques : carnitine, CoQ10, arginine...
 - Apports énergétiques adaptés
 - Hémodialyse si acidose lactique...
 - Transplantation ?
 - Mauvais pronostic en cas de décompensation (défaillance multi-viscérale)



Atteinte hépatique

- Manifestations
 - Insuffisance hépatique aiguë
 - Nouveau-né
 - Dans le cadre d'une défaillance multi-viscérale
 - Hépatopathie chronique
 - Cytolyse, cholestase, élévation γ GT
 - Stéato-hépatite++, cirrhose
- Histologie
 - Stéatose microvacuolaire, cholestase, perte hépatocytaire
 - Déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale
- Atteinte rarement isolée

Roseline G...-N..., 1959

- Consulte pour asthénie, intolérance à l'effort
- 1,60m - 45 kg (IMC 17,6)
- Gamma-GT 1,5N
- Stéatose hépatique
- Biopsie hépatique : stéatose microvésiculaire, déficit en complexe IV
- Génétique mitochondriale –
- Ttt par co-enzyme Q (Ubiquinone), riboflavine, lévocarnitine : GGT normaux, amélioration asthénie

Atteinte digestive

- Dysphagie, troubles de la déglutition
- Anomalies de la motilité digestive
 - Gastroparésie
 - Pseudo-obstruction intestinale chronique (MNGIE, MELAS)
 - Diarrhée chronique (MELAS)
- Vomissements cycliques
- Insuffisance pancréatique exocrine
- Atrophie villositaire
- Risque de dénutrition sévère
- Traitement
 - Nutrition entérale
 - Nutrition parentérale
 - En évitant des apports énergétiques excessifs

Atteinte rénale

- Surtout chez l'enfant
- Adulte : souvent associée à diabète et surdité
- Atteinte glomérulaire
 - syndrome néphrotique
 - Glomérulosclérose segmentaire et focale
- Néphropathie tubulaire (+ rare chez adulte)
 - Hypomagnésémie
 - syndrome de Toni-Debré-Fanconi
 - Acidose tubulaire proximale
 - Néphrite tubulointerstitielle
- Insuffisance rénale chronique, dialyse

Atteinte hématologique

- Anémie avec sidéroblastes en couronne
- Neutropénie (à vacuoles)
- Thrombopénie
- Myélodysplasies
- Dysérythropoïèse

Atteinte endocrinologique

- Petite taille, retard de croissance
- Hypoglycémies
- Diabète
- Hypoparathyroïdie
- Insuffisance corticotrope
- Cryptorchidie

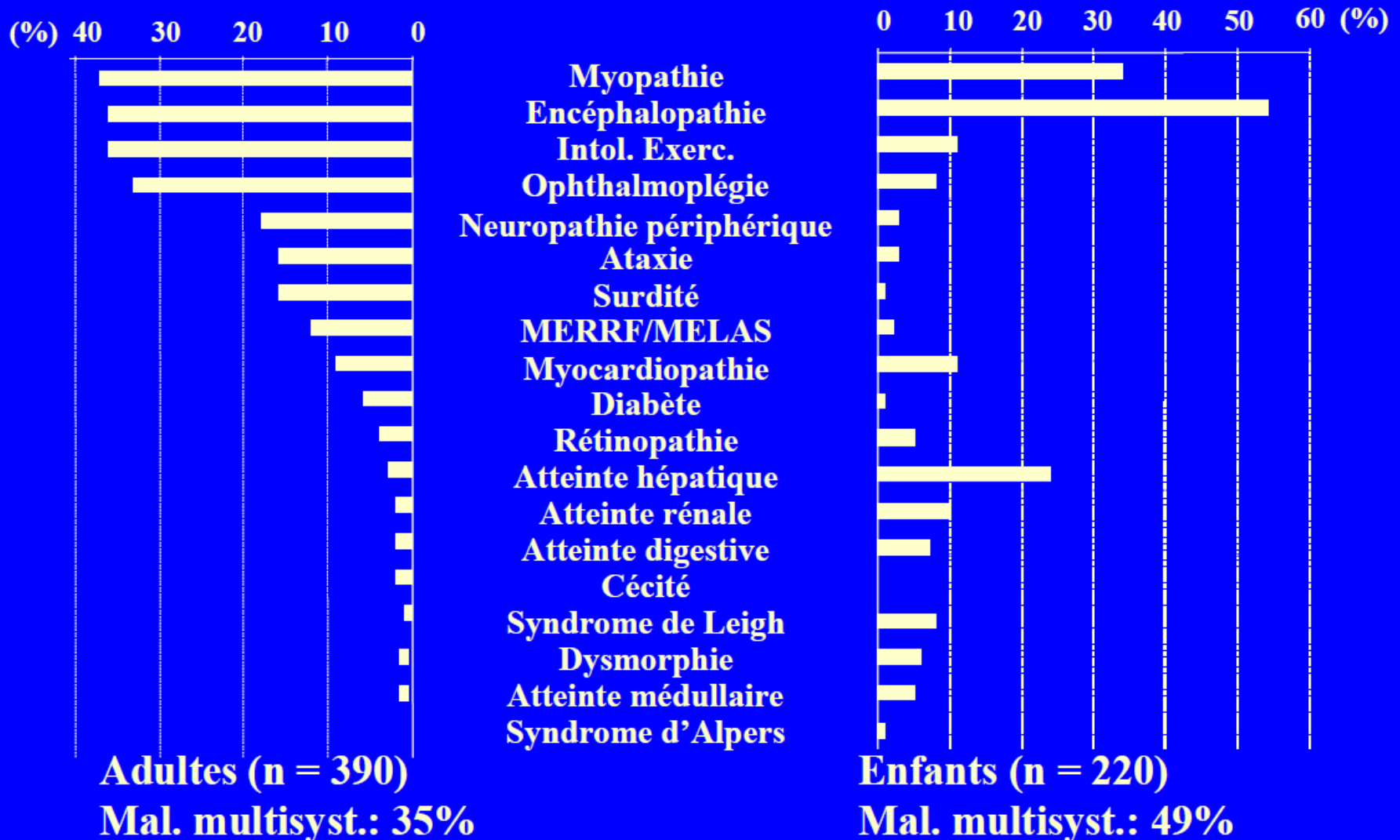
Le diabète mitochondrial

- 1% des diabètes
- MIDD, MELAS
- MIDD (maternally inherited diabetes and deafness)
 - Type 1 ou 2
 - Maigreur relative
 - Surdité++, dystrophie maculaire réticulée
 - Atteinte rénale sévère
 - Myopathie proximale, troubles du rythme
- Traitement
 - Éviter metformine ?
 - Coenzyme Q ?

Atteinte cutanée

- Pigmentation tachetée des zones photo-exposées
- Acrocyanose
- Hypertrichose, alopécie, cheveux anormaux
- Kératodermie palmo-plantaire
- Ichtyose

Clinique des maladies mitochondriales



[Tissu-spécificité réelle et dépendance énergétique]

Mitochondrie et autres pathologies

- Pathologies psychiatriques
 - Schizophrénie
 - Psychoses
 - Sd dépressif
- Risque d'hémopathies lymphoïdes
- Launois-Bensaude

Jean-Michel N..., 1971

- 23 ans : malaise inexpliqué, asthénie, dyspnée d'effort, perte 6 kg
- 24 ans : OMI, dyspnée progressifs
 - Suspicion péricardite constrictive
 - Biopsie péricardique sous AG (thoracoscopie)
 - Dyspnée post-opératoire, acidose lactique (11,8 mmol/l)
 - Augmentation index cardiaque
 - Résolution avec traitement de support
- 30 ans : surdité de perception bilatérale
- 36 ans : crises convulsives
 - Diagnostic de MELAS (A3243G) en neurologie
 - Diagnostic de CMH
 - Patient perdu de vue
- 43 ans : insuffisance cardiaque sur pneumopathie
 - CMH avec altération VG
 - Dyspnée modérée
 - Mais épreuve d'effort très pathologique (56W)
 - IMC 17,4
 - Transplantation ? Bilan spécialisé

Yvonne M..., 1959

- 43 ans : insuffisance rénale diagnostiquée au stade terminal (dialyse) ; 40,5 kg
- 47 ans : transplantation rénale
 - OAP post-opératoire avec FEVG normale
- 49 ans : pleuro-pneumopathie à légionnelle
 - Décompensation hémodynamique : remplissage+++
 - Insuffisance rénale aiguë, acidose métabolique
 - Amélioration clinique et biologique sous Ab (↓ CRP++, créat N)
 - J3 : choc + détresse respiratoire « inattendus »
 - Cytolyse hépatique
 - Arrêt cardiaque réfractaire, décès
- 2012 : diagnostic de MELAS chez sa fille...

Michel R..., 1989

- 14 ans : défaillance multi-viscérale suite à infection virale
 - Cardiomyopathie dilatée
 - Rhabdomyolyse
 - Insuffisance hépato-cellulaire
 - État de mal convulsif
 - Acidose lactique
- Troubles séquellaires
 - Épilepsie myoclonique (stress)
 - Syndrome cérébelleux
 - CMH modérée
 - Intolérance à l'effort modérée
 - Retard mental léger (ESAT)
- 23 ans : état de mal convulsivant (manque de sommeil, arrêt clonazepam)
- Biopsie musculaire
 - Pas de RRF
 - Mutation T3258C du gène de l'ARNt Leucine, hétéroplasmie > 90%

Nathalie R..., 1969

- 28 ans : sclérose en plaques
 - troubles sensitifs segmentaires récidivants
 - IRM cérébrale et ponction lombaire en faveur du diagnostic
 - bolus de *SOLUMEDROL* et *AVONEX* inefficaces
 - pas de poussée depuis plusieurs années sous *BETAFERON*.
- 2 enfants :
 - Michel
 - 1 soeur décédée quelques jours après la naissance d'une « méningite herpétique »
 - 1 frère plus jeune en bac pro, RAS
- Intolérance à l'effort
- Mutation T3258C du gène de l'ARNt Leucine, hétéroplasmie $\approx 40\%$
- Association troublante ?
 - Cycle redox pathologique
 - Spectro-IRM normale

Dysfonctionnements mitochondriaux dans les autres pathologies

- Maladies neurologiques
 - Friedreich
 - Huntington
 - Wilson
 - Parapésie spastique
 - Parkinson
 - Alzheimer
 - Épilepsie...
- Autres pathologies
 - Insuffisance cardiaque
 - Diabète
 - Médicaments (ac. valproïque, propofol, statines, cyclines, macrolides, linézolide, anti-protéases VIH...)
 - Vieillessement...

...et les maladies auto-immunes

- Asthénie et maladie de Sjögren
 - Inconstante mais sévère
 - Non liée à l'activité de la maladie
 - Majorée à l'effort
 - Comparable à l'asthénie mitochondriale
- 31 patients Sjögren fatigués
 - Anomalies du cycle redox chez 10 patients
 - Intolérance à l'effort « type mitochondriale »
 - Anomalie du complexe I +/- III/IV chez $\frac{3}{4}$ des patients biopsiés
 - Sans anomalie des composants de la chaîne respiratoire
- Déficit mitochondrial lié à l'environnement inflammatoire ?

Conclusion

- Il n'y a pas que la neurologie dans la vie !
- Atteinte neurologique fréquente
- Atteinte souvent centrale
- Mais présentations cliniques variées
- Prendre en compte le contexte