

LES CYTOPATHIES MITOCHONDRIALES : ÉTUDE CLINIQUE

THE MITOCHONDRIAL MYOPATHYS : STUDIE'S CLINICAL

علل الخلايا العضلية الحمراء باختلال المپوكندريات

L. ESSAADOUNI, A.. BENOMAR, M. YAHYAUI, T. CHKILI.

ملخص : تمثل هذه العلل التي تصيب العضلات الحمراء مجموعة متعددة الأصناف ومتغيرة الظواهر خاصة في بدايتها وتطورها وكذا تفاقمها وتنشؤ هاته الأخيرة من تحولات جينية تصيب حامض الأدي بالنواة وبعصيات المپوكندري مع امكانية تفاعل بين الحامضين أدي المتمركزين بهما. ويتم انتقال المرض وراثيا عن طريق الأم والأم فقط. إلا أنه قد تحدث تغيرات جنينية في بويضة الأم وذلك في الحالة الأولى لنمو الجنين. ويتنبؤ بوجود هذا المرض أمام إصابة عضلية منعزلة أو مصحوبة بإصابات متعددة لأعضاء أخرى. أما إثبات تشخيصها يعتمد على وجود ألياف حمراء متفتتة ودراسة تحولات الجنائية لحامض الأدي للمپوكندري. ليس لهذا المرض علاج بل يمتص على تحسين حالة المريض.

Résumé : Les cytopathies mitochondriales représentent un groupe d'affections multisystémiques très variables dans leur âge de début, leur expression clinique, leur évolution et leur pronostic.

Il s'agit d'affections résultant de mutations de l'ADN nucléaire ou mitochondrial, ou d'une interaction déficiente entre l'ADN nucléaire et l'ADN mitochondrial.

La transmission de ces cytopathies mitochondriales est exclusivement maternelle. Parfois les mutations naissent de novo dans l'ovule maternel ou tôt dans la vie embryonnaire

Le diagnostic est suspecté devant un tableau clinique évocateur (atteinte musculaire pure ou associée à une atteinte multisystémique) et est confirmé par l'existence de fibres rouges déchiquetées au niveau de la biopsie musculaire mais, surtout par l'étude de la biologie moléculaire qui met en évidence la mutation de l'ADN mitochondrial.

Le traitement est souvent décevant, cependant une prise en charge spécifique visant aussi bien les atteintes musculaires que multisystémiques s'impose et améliore la qualité de la vie des patients.

Mots-clés : cytopathie – mitochondrie – hyperlactacidémie – fibres rouges déchiquetées – mutation-ADN.

Abstract : Mitochondrial myopathy is a group of multisystemic disease, variable in the age at onset, frequency, clinical data, evolution and prognosis. It result from nuclear or mitochondrial DNA mutation or from defective interaction between nuclear and mitochondrial DNA. The transmission of this mitochondrial myopathy is exclusively maternal. Sometimes the Mutations are born in the maternal ovule, or early in the embryonal life. The diagnosis is suspected on clinical manifestations and is confirmed by existence of ragged - red - fibers in the muscular biopsy, and especially, by molecular study wich a discovers the mutation of mitochondrial DNA. The traitement is often disappointing, however some specific measures are necessary to improve the quality of patients life.

Key-words : mitochondria – hyperlactacidemia – (ragged – red – fibres) mutation – ADN – myopathy.

INTRODUCTION

Les cytopathies mitochondriales représentent un groupe d'affections très hétérogène, d'expression clinique différente, pouvant toucher un ou plusieurs organes à la fois.

La plupart de ces cytopathies, sont dues à la présence dans le muscle d'anomalies morphologiques des mitochondries, donnant à la fibre musculaire en microscopie optique un aspect rouge déchiqueté caractéristique ou R.R.F (ragged – red-fibers). Ces fibres sont facilement mises en évidence actuellement par les techniques immunohistochimiques (1).

Il s'agit d'affections très variables dans leur âge de début, leur expression clinique, leur évolution et leur pronostic (2-3-4).

BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale.

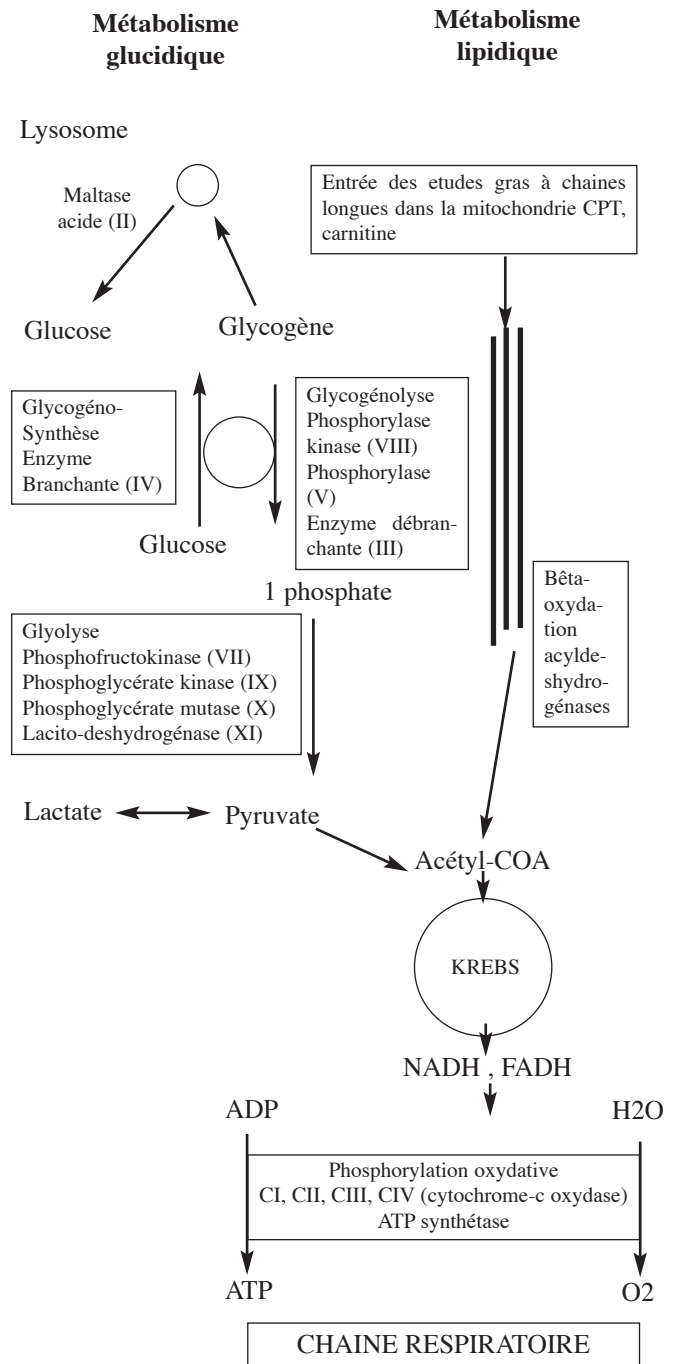
Les anomalies morphologiques mitochondriales sont secondaires à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale (qui assure le transport des électrons libérés par les radicaux NADH et FADH fournis par le cycle de Krebs et récupère leur énergie pour former l'ATP (Adénosine Triphosphate) à partir de l'ADP (adénosine diphosphate)) ; c'est la phosphorylation oxydative (5) (figure 1) (1).

La chaîne respiratoire mitochondriale, située au niveau du versant interne de la mitochondrie est formée de 15 transporteurs groupés en quatre complexes multiprotéiques :

- Le complexe (I) : NADH COQ (coenzyme Q) reductase.
- Le complexe (II) : Succinate COQ reductase.
- Le complexe (III) : Cytochrome COQ reductase.
- Le complexe (IV) : Cytochrome C oxydase.

Le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, entraîne une élévation des lactates et des pyruvates produits par la glycolyse anaérobie avec retentissement sur tous les tissus et essentiellement ceux qui sont gros consommateurs d'oxygène (comme le cerveau et le muscle, et où le métabolisme énergétique aérobie est le plus actif). Ce qui explique que les premières maladies mitochondriales reconnues, aient été des maladies neurologiques ou musculaires d'où le nom d'encéphalomyopathie mitochondriale (6) ; cependant tous les organes sans exception peuvent être la cible de ce dysfonctionnement mitochondrial (cœur, rétine, rein, foie, intestin, glandes endocrines, pancréas, etc..).

Fig. 1



Principales enzymes dont la défaillance est à l'origine d'une atteinte musculaire : - enzymes du métabolisme glucidique (II maltase acide, III enzyme débranchante, IV enzyme branchante, V phosphorylase, VII phosphoglycérate Kinase, X phosphoglycérate mutase, XI lactico-deshydrogénase) ; - enzymes du métabolisme lipidique (CPT ou carnitine palmityl transférase, acyldehydrogénase) ; - chaîne respiratoire (CI NADH deshydrogénase, CII succinate réductase, CII cytochrome – c réductase, CIV cytochrome – c oxydase).(1)

Génétique des cytopathies mitochondriales.

Le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale est secondaire à des mutations de l'ADN mitochondrial. En effet, les mitochondries sont contrôlées génétiquement à la fois par des gènes mitochondriaux et des gènes nucléaires.

Les mitochondries sont exclusivement d'origine maternelle (lors de la fécondation, les mitochondries du spermatozoïde ne pénètrent pas dans l'ovule).

Des mutations ponctuelles de l'ADN mitochondrial

Elles sont transmises selon le mode d'hérédité maternelle où la mère transmet à tous ses enfants, garçons ou filles, et seules les filles transmettent le dysfonctionnement à toute leur descendance, tandis que les garçons possèdent une descendance normale. (ex : atrophie optique de Leber, le syndrome de MELAS : (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) ou MERRF (Myoclonus, Epilepsy associated with Ragged-Red-fibers).

Les délétions simples

Toujours sporadiques, les syndromes les plus fréquents étant le syndrome de Kearns-Sayre, et le syndrome de Pearson.

Les délétions multiples

Transmises selon le mode autosomique dominant (7). C'est le cas de l'ophtalmoplégie externe progressive des encéphalopathies et des myocardiopathies.

Les délétions de l'ADN mitochondrial

Il s'agit d'une anomalie quantitative où les mitochondries sont presque dépourvues d'ADN. Elle semble être transmise selon le mode récessif autosomique, il s'agit d'une mutation d'un gène nucléaire favorisant la survenue d'anomalies dans la réplication de l'ADN mitochondrial.

ASPECTS CLINIQUES

Manifestations cliniques secondaires à un dysfonctionnement mitochondrial : (1)

Tableau :I.

Muscle

- Ophtalmoplégie avec ptosis
- Déficit myopathique des ceintures
- Fatigabilité douloureuse
- Troubles de déglutition, dysphonie
- Détresse respiratoire
- Hypotonie néonatale

Cœur

- Troubles de conduction
- Cardiomyopathie hypertrophique

Voies neurosensorielles

- Rétinite pigmentaire
- Atrophie optique de Leber (1)
- Surdité de perception.

Système nerveux central

- Ataxie cérébelleuse
- Crises comitiales, épilepsie myoclonique (MERRF)(1)
- Troubles des fonctions supérieures
- Retard psychomoteur
- Dystonie, mouvements choréiques
- Syndrome de Kearns-Sayre(1)
- Accidents ischémiques (MELAS) (1)
- Encéphalopathies infantiles : Leigh (1), Menkes

Système nerveux périphérique

- Neuropathie axonale

Système endocrinien

- Diabète
- Hypothyroïdie
- Déficit en hormone de croissance (retard statural)
- Stérilité, retard pubertaire.

Rein

- Tubulopathie

Appareil digestif

- Troubles du transit
- MNGIE syndrome(2)
- Syndrome de Pearson(3)
- Insuffisance hépatocellulaire

Les aspects cliniques sont nombreux, et il est difficile ou impossible d'établir une liste exhaustive des différentes manifestations cliniques des déficits héréditaires de la chaîne respiratoire mitochondriale ; cependant on peut schématiquement distinguer : tableau (I)

LES FORMES AVEC OPHTALMOPLÉGIE PRÉDOMINANTE :

Ces myopathies oculaires étaient jadis   tiqu  t  es ophtalmoplégie nucléaire progressive et ont été ratt  ch  es à une dystrophie musculaire avant d'être reconnue d'origine mitochondriale (6). Sur le plan clinique, elles réalisent une ophtalmoplégie chronique progressive avec un ptosis constant et bilatéral, mais parfois discret et asymétrique.

L'âge de début de ces myopathies est variable ; elles peuvent se révéler dès l'enfance ou à un âge plus avancé. Elles peuvent être purement oculaires, s'associer à une atteinte musculaire des ceintures ou alors à une atteinte plurisystémique, pouvant se voir d'emblée ou se développer au cours de l'évolution, touchant plusieurs organes à la

fois avec une cardiomyopathie responsable de troubles du rythme et de la conduction, une rétinite pigmentaire, une ataxie cérébelleuse, une surdité de perception, une abolition des réflexes achilléens et des troubles de la sensibilité profonde des pieds(6) Il faut savoir distinguer ces formes avec atteinte plurisystémique, des myopathies oculopharyngées du sujet âgé qui représentent une dystrophie musculaire de transmission autosomique dominante sans mitochondriopathies.

L'électromyogramme objective une atteinte de type myopathique, et dans 20 à 30 %, des signes de neuropathie périphérique.

Le pronostic de ces formes est difficile à formuler et dépend de l'importance de l'atteinte systémique (système nerveux central, coeur).

Un autre mode de révélation des cytopathies mitochondriales est celui des myalgies d'effort et des syndromes d'intolérance à l'effort, caractérisés sur le plan clinique par une "claudication intermittente" musculaire. Ces formes doivent être séparées des autres anomalies des enzymes de la glycolyse responsables de symptomatologie analogue (6).

Encéphalopathies mitochondriales :

Dans ce groupe, une encéphalopathie grave domine le tableau et l'atteinte musculaire est au second plan (1). Le début de ces affections survient en général au cours des 2 premières décennies et l'atteinte du système nerveux central comprend une ataxie cérébelleuse, une comitialité. Quelques formes anatomocliniques sont très évocatrices :

MELAS : (Mitochondrial-myopathy, Encephalopathy, Lactic- Acidosis Stroke-like-épisodes)

Il s'agit d'une vasculopathie cérébrale non oblitérante des artères de petit calibre de la pie-mère (8). Souvent familiale, elle débute entre 3 et 11 ans, par un retard de croissance, des accidents neurologiques brutaux d'allure vasculaire, des céphalées migraineuses et des crises comitiales focales ou généralisées. D'autres signes, sont rapportés : surdité, petite taille, diabète sucré. (9-10).

Le LCR objective souvent une protéinorrhachie élevée, et la tomodesitométrie cérébrale montre des infarctus cérébraux multiples.

Le diagnostic est basé sur la survenue d'épisodes d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques avant l'âge de 40 ans, sur des crises épileptiques, une démence et sur l'existence des fibres rouges déchiquetées (R.R.F) dans le muscle, et ou une acidose lactique (11).

L'évolution se fait vers la démence, et la mort survient en quelques années.

Le point de mutation est le plus souvent en 3243, affectant la boucle d'uridine. Un autre point de mutation en 3271 a été signalé dans 10 % des cas (6).

MERRF : (Myclonies, Epilepsie, Ragged-Red-Fibers)

Ce syndrome se manifeste chez l'enfant ou l'adulte et associe des myclonies progressives, des crises convulsives, une ataxie cérébelleuse et un déficit musculaire (12). Fréquemment, on peut voir une petite taille, une démence, une surdité et une atrophie optique. Plus rarement on rencontre une spasticité, une hypoventilation centrale, des endocrinopathies et une neuropathie périphérique.

Certains aspects neuroradiologiques sont évocateurs : des anomalies diffuses de la substance blanche, des infarctus cérébraux multiples et des calcifications des noyaux gris centraux (11).

Le syndrome de Kearns – Sayre :

Ce syndrome se manifeste avant l'âge de 20 ans, et comprend : un ptosis, une ophtalmoplégie externe progressive, une rétinite pigmentaire et des fibres rouges déchiquetées, associées à l'un au moins des éléments suivants : troubles de la conduction auriculoventriculaire, et dans 50% des patients, une surdité, un retard mental, une petite taille et une acidose lactique. D'autres éléments moins fréquents sont représentés par un syndrome pyramidal, des crises comitiales, une neuropathie périphérique, des troubles endocriniens (hypoparathyroïdie, diabète, hypogonadisme) ou un syndrome rénal de Debré-Fanconi (12).

La biopsie musculaire montre des R.R.F. Le pronostic est défavorable et est dominé par l'atteinte cardiaque, la mort survenant en général entre 20 et 30 ans malgré la pose d'un pace-maker.

La plupart de ces cas sont sporadiques et sont causés par des délétions hétéroplasmiques de l'ADN dans l'ovule maternel ou durant la vie embryonnaire précoce (13).

Atrophie optique de Leber

C'est une maladie de l'ADN mitochondrial, due à la substitution de l'arginine en histidine dans la sous unité 4 du complexe I(6). Cette maladie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme et se manifeste chez l'adulte jeune par une névrite optique, et une perte centrale de la vision. L'électrorétinogramme est normal. l'angiographie rétinienne montre une réduction des capillaires secondaire

(1) Voir texte

(2) MNGIE (Myo-Neuro Gastro-Intestinal Encephalopathy) : tableau associant une ophtalmoplégie, des troubles du transit avec malabsorption, polyneuropathie,

(3) Syndrome de Pearson : insuffisance pancréatique, anémie sidérolastique, affectant l'enfant.

à une vasculopathie ; souvent il s'y associent un syndrome extrapyramidal avec dystonie, dysarthrie, rigidité des membres inférieurs, un syndrome pseudobulbaire, une hyperréflexie, une neuropathie périphérique, et des troubles de la conduction cardiaque. Les muscles sont cliniquement intacts, mais l'histologie révèle souvent des anomalies morphologiques mitochondriales avec un déficit en complexe I intra musculaire (6).

Les tableaux sévères propres du jeune enfant

On distingue :

- Les myopathies néonatales d'évolution fatale :

Elles débutent très précocement, dès le premier mois, par une faiblesse musculaire diffuse, une hypotonie, une atteinte des muscles respiratoires, une cardiomyopathie et une tubulopathie.

L'acidose lactique oriente le diagnostic, la biopsie musculaire montre un déficit en complexe IV (1).

- Encéphalopathies infantiles :

Parmi ces encéphalopathies, citons le syndrome d'Alpers, de transmission récessive liée à l'X qui survient chez le nourrisson et se manifeste par des vomissements répétés, un retard de croissance, une hypotonie, une cécité centrale, une atrophie corticale progressive avec retentissement psychomoteur, une insuffisance hépatique avec infiltration graisseuse, nécrose hépatique et cirrhose. Les neurones corticaux disparaissent, avec prédilection pour le cortex strié. L'évolution se fait en quelques années vers la mort.

- Maladie de Menkes.

C'est une maladie de transmission récessive liée à l'X, qui survient chez le prématuré de sexe masculin.

Le tableau clinique comporte: une hypotonie, une hypothermie importante associée à une régression psychomotrice avec myalgies et comitialité. Les cheveux sont rares et raides et les sourcils sont absents. La tomodensitométrie cérébrale montre une atrophie cérébrale ; l'artériographie montre des artères dilatées et tortueuses. L'évolution se fait vers la mort.

Il est à noter que ce syndrome est lié à un trouble du métabolisme du cuivre secondaire à une anomalie du cytochrome oxydase ou du complexe I. Histologiquement, il existe une perte des neurones et des cellules de Purkinje avec prolifération mitochondriale dans la cellule de Purkinje, les neurones et l'hépatocyte. (6).

Récemment a été rapporté un cas d'encéphalopathie

infantile avec tétraplégie spastique dont l'imagerie a objectivé des images de leucodystrophie et dont le bilan biologique était en faveur d'une cytopathie mitochondriale avec délétions de l'ADN mitochondrial. Ceci est un exemple illustrant la très grande variabilité des différentes présentations cliniques des cytopathies mitochondriales et constitue un argument montrant le rôle de ces cytopathies mitochondriales dans la survenue des leucodystrophies encéphaliques d'étiologie inconnue (14).

DIAGNOSTIC

Le Diagnostic des cytopathies mitochondriales est fortement suspecté devant l'association des symptômes suivants : anomalies de l'oculomotricité, le caractère plurisystémique de l'affection et l'existence d'un climat métabolique telle une intolérance à l'effort et de poussées encéphaliques(1).

Devant une forte suspicion clinique, le diagnostic repose sur le dépistage du dysfonctionnement mitochondrial, par la mise en évidence d'une production exagérée de lactates dans le sang.

Dans la majorité des cas, la biopsie musculaire constitue l'examen clé pour la confirmation du diagnostic (7). L'étude morphologique en microscopie optique montre des amas sous sarcoléménaux. Les mitochondries colorées en rouge par la technique du trichrome de Gomory, apparaissent comme des fibres rouges en coup d'ongles ; l'étude en microscopie électronique révèle des anomalies des crêtes neurales ; la biologie moléculaire avec étude de l'ADN mitochondriale et recherche de mutations ponctuelles, et de délétions, confirme le diagnostic.

TRAITEMENT

Le traitement demeure extrêmement décevant, et seuls quelques rares cas ont été améliorés par des vitamines et des cofacteurs : la L carnitine, la riboflavine, l'ascorbate, le coenzyme Q qui possède un effet favorable sur la faiblesse musculaire, sur l'intolérance à l'effort mais, et plus rarement sur la conduction cardiaque, le tremblement cérébelleux, l'hyperlactacidémie et la production d'ATP (1). Cependant une prise en charge spécifique visant l'atteinte musculaire et plurisystémique est proposée : une chirurgie correctrice pour le ptôsis, la pose d'un pace-maker pour les troubles de la conduction cardiaque, la correction des anomalies endocriniennes (l'hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, diabète) le traitement des crises convulsives tout en évitant le valproate de sodium.

CONCLUSION

Les cytopathies mitochondriales représentent des affections fréquemment multisystémiques avec atteinte de multiples organes (muscles oculaires, cœur, rétine, perception auditive, SNC ; diabète).

Le diagnostic repose sur l'élimination de tout autre diagnostic vraisemblable, la recherche de signes d'extension à d'autres organes que ceux désignés par la symptomato-

logie d'appel principal ; il est confirmé par le biopsie musculaire avec détection de fibres rouges déchiquetées (RRF) et surtout par l'étude moléculaire de l'ADN mitochondrial.

La transmission est exclusivement maternelle et le diagnostic prénatal est souvent impossible.

Ces affections peuvent toutefois bénéficier d'un conseil génétique par des équipes pluridisciplinaires (neurologues, pédiatres, généticiens et biologistes moléculaires).

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **B.Eymar, B.Fontaine** : Les myopathies métaboliques. Traité de Médecine -3^e Edition.,1996 : 2177-2179
- 2- **B. Eymard** - Les myopathies mitochondriales. Rev. Prat, 1988, 22 : 1522-1528
- 3- **A. Lombes, E. Bonilla, S. DiMauro** – Mitochondrial encéphalomyopathies. Rev. Neurol (Paris), 1989, 145 ; 671-689
- 4- **RKH Petty, AE Harding, JA Morgan-Hughes** – The clinical features of mitochondrial myopathy. Brain, 1986, 109 : 915-938
- 5- **A. Rötig, JP. Bonnefont**–Les remaniements du génome mitochondrial dans les déficits énergétiques de l'enfant de nouvelles maladies de système. Médecine Sciences 1989 ; 5 : 459-471
- 6- **G. Serratrice** – Encéphalomyopathies mitochondriales – Editions techniques –Encycl. Med. Chir (Paris – France), Neurologie, 17-055- A-50, 1994, 10p
- 7- **JM Saudubray** – Les myopathies métaboliques. Maladies héréditaires du métabolisme. Edition Flammarion 1996 ; 1542-1546.
- 8- **SG. Pavlakis, PG. Philips**. Mitochondrial myopathy, encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes : a distinctive clinical syndrome. Ann. Neurol 1984 ; 16 : 481-488
- 9- **T. Kunto, K. Tashiro** – Continuous subcutaneous insulin injection for a case of mitochondrial cytopathy. Pediatr Int 1999, 41 (1) : 97-100
- 10- **J. Kawamura, K. Shigematsu** – Histological studies of neuropathology. Stockholm 1986. Abstract p. 382
- 11- **M. Hirano, E. Ricci** : MELAS : an original case and clinical criteria for diagnosis. Neuro.Musc.Disord.1992 ; 2 : 125.
- 12- **G. Andrew, M.D. Engel**. Myopathies métaboliques – Traité de médecine interne.(Cecil).Edition 1997 ; 2166-2168
- 13- **S. DiMauro, DC. Wallace** : Mitochondrial DNA in human pathology. New York, Raven Press, 1993. Une revue des connaissances actuelles sur les maladies de l'ADN mitochondrial.
- 14- **JA. Rabano, A. Pleyan** – Acute presentation of leukodystrophy due to mitochondrial cytopathology and multiple deletions of mitochondrial DNA. Rev. Neurol 1998. 27 (160) : 1005-7.