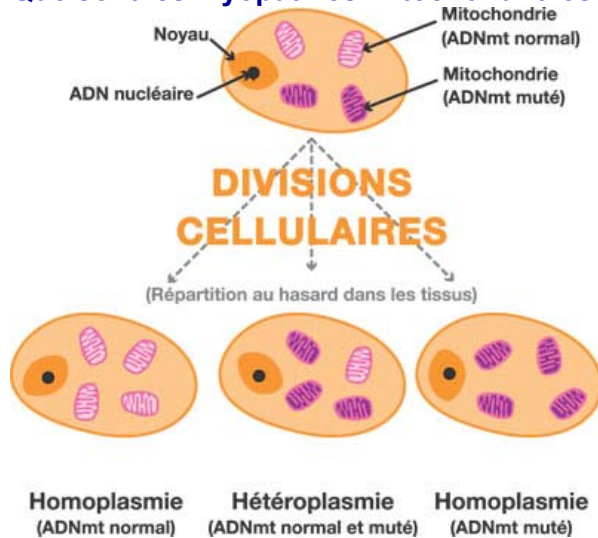


MYOPATHIES MITOCHONDRIALES

Autres appellations : Syndrome de MELAS (Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis Stroke), Syndrome de MERRF (Myoclonic Epilepsy Ragged Red Fibers), Syndrome de Kearns-Sayre, Ophtalmoplégie progressive, myopathie oculaire

Mise à jour : juin 2006, Tuy Nga Brignol, (M.D.), J.Andoni Urtizbera, (M.D), copyright AFM

Que sont les myopathies mitochondriales ?



Les maladies mitochondriales sont des maladies qui ont en commun des anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Les mitochondries sont comme des centrales produisant l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de la cellule. Chaque cellule de l'organisme en contient plusieurs centaines, voire plusieurs milliers. Lorsqu'une majorité de mitochondries est "malade", la cellule n'a plus assez d'énergie pour assurer correctement sa fonction. Ces mitochondries "malades" peuvent se trouver dans n'importe quelle cellule de l'organisme : n'importe quel organe peut donc être touché dans les maladies mitochondriales (cytopathies mitochondriales ou mitochondriopathies).

Les myopathies mitochondriales touchent cependant plus particulièrement les muscles. Elles comprennent notamment les syndromes de MELAS, de MERRF et de Kearns-Sayre.

Ces maladies peuvent être héréditaires. Leur transmission est complexe. Les formes liées à une altération primitive de l'ADN mitochondrial n'obéissent pas aux lois classiques de l'hérédité mendélienne mais sont transmises selon les lois de l'hérédité dite maternelle. Dans d'autres cas, il peut s'agir d'anomalies de gènes de l'ADN nucléaire (l'ADN « classique ») contrôlant indirectement la chaîne respiratoire et se transmettant sur le mode autosomique dominant, soit sur le mode autosomique récessif.

Comment se manifestent-elles ?

La gravité des maladies mitochondriales est très variable selon les individus. Dans les maladies mitochondriales dues à une anomalie de l'ADN mitochondrial, l'atteinte d'une cellule (donc d'un tissu, donc d'un organe...) dépend de la proportion de mitochondries "malades" qu'elle contient : car dans chaque cellule coexistent des mitochondries normales et des mitochondries malades (cette coexistence se nomme hétéroplasmie). L'atteinte d'un organe dépend aussi de ses besoins énergétiques habituels : le muscle est, avec le cerveau, l'organe qui consomme le plus d'énergie dans l'organisme.

Chez l'enfant, une atteinte des muscles (hypotonie, acidose lactique) coexiste très fréquemment avec une atteinte du cerveau, du foie, des reins ou du cœur.

Chez l'adulte, l'atteinte consiste le plus souvent en une fatigue, un essoufflement ou des douleurs lors de l'exercice physique (intolérance à l'effort). Une faiblesse permanente des muscles des yeux (ophtalmoplégie) et une chute des paupières sont fréquemment associées.

Comment évoluent-elles ?

Dans les cas les plus simples, on pense à l'éventualité d'une mitochondriopathie devant l'association de troubles musculaires à une atteinte de système nerveux central et à des anomalies de la chaîne respiratoire. Le tissu qu'il faut étudier dépend des symptômes présentés par les malades. Dans le cas présent, le tissu le plus souvent étudié est le muscle. Le prélèvement de tissu du muscle (biopsie musculaire) permet d'obtenir des informations sur la structure et la composition du muscle ainsi que sur les réactions chimiques qui y surviennent (étude de la chaîne respiratoire). Le tissu musculaire est aussi le tissu qui permet l'analyse moléculaire des maladies mitochondriales et donc la recherche de l'anomalie génétique en cause.

Comment fait-on le diagnostic ?

Le tissu qu'il faut étudier dépend des symptômes présentés par les malades. Le tissu le plus souvent étudié est le muscle. Le prélèvement de quelques cellules du muscle (biopsie musculaire) permet d'obtenir des informations sur la structure et la composition du muscle ainsi que sur les réactions chimiques qui y surviennent. Le tissu musculaire est aussi le tissu qui permet l'analyse moléculaire des maladies mitochondriales et donc la recherche de l'anomalie génétique en cause.

Que peut-on faire ?

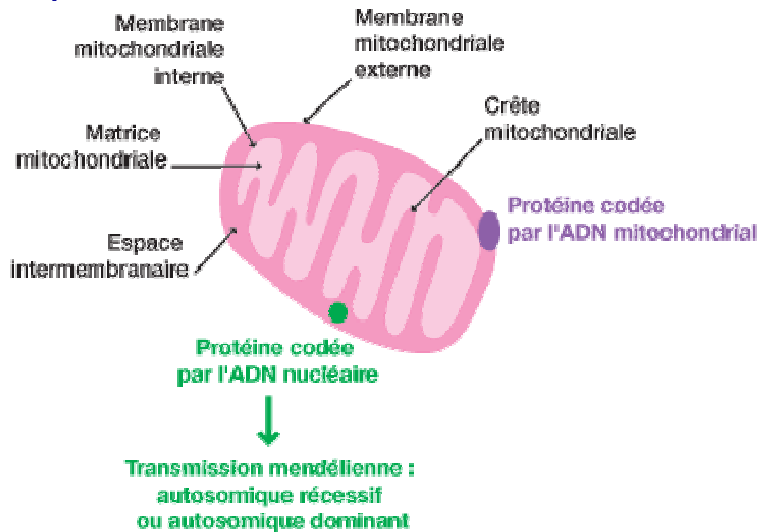
Le diagnostic précoce permet de mettre en route des traitements par le coenzyme-Q ou par certaines vitamines dans les maladies où ces molécules sont défectueuses. Mais les résultats sont inconstants.

La prise en charge médicale comprend le suivi et le traitement des troubles cardiaques, orthopédiques, sensoriels ou endocriniens. Des séances de kinésithérapie régulières aident à lutter contre l'installation de rétractions musculaires et de raideurs articulaires. En cas de douleurs, un traitement médicamenteux adapté et surveillé peut être bénéfique.

Limiter les efforts, aménager des temps de repos permettent de mieux vivre au quotidien.

Des exercices favorisant l'endurance pourraient améliorer les performances motrices des malades atteints de myopathies mitochondriales. Des chercheurs espagnols ont testé (2005) cette hypothèse chez 20 patients atteints de myopathies mitochondriales (répartis en deux groupes, avec et sans entraînement). Les effets de l'entraînement ont été très positifs chez les personnes avec entraînement.

À quoi sont-elles dues et où en est la recherche ?



Les maladies mitochondriales sont des maladies dues à des anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette chaîne respiratoire est une chaîne de réactions chimiques qui produit de l'énergie pour la cellule. Les protéines qui la constituent sont codées soit par l'ADN mitochondrial, soit par l'ADN du noyau de la cellule (ADN nucléaire).

En effet, les mitochondries contiennent leurs propres gènes (génome mitochondrial), mais, pour fonctionner, elles ont aussi

besoin d'autres gènes de la cellule codés par le génome nucléaire.

De nombreuses mutations responsables de myopathies mitochondriales ont été identifiées, tant dans le génome mitochondrial que dans le génome nucléaire.

La transmission est donc complexe : purement maternelle s'il s'agit de mutations de l'ADN mitochondrial car celui-ci est transmis par la mère, ou autosomique récessif ou dominant s'il s'agit de mutations de l'ADN nucléaire. Dans le cas de mutations de l'ADN mitochondrial, certaines mutations peuvent ne toucher qu'une partie des copies de l'ADN mitochondrial de chaque cellule (hétéroplasmie).

De plus en plus de mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmit) en cause dans les maladies mitochondriales sont découvertes. Des mutations du génome nucléaire sont progressivement identifiées notamment grâce au travail de l'équipe du Professeur Munnich à Necker, mais elles restent difficiles à trouver et ne concernent encore que très peu de patients.

Les recherches s'orientent vers de nouvelles approches : on imagine pouvoir agir sur la proportion de mitochondries normales et mutées, en stimulant la réplication du génome mitochondrial normal, ou en inhibant celle du génome mitochondrial muté.

La mise au point régulière de modèles animaux de souris avec des anomalies mitochondriales permet de mieux cerner les mécanismes impliqués dans les maladies et, en même temps, d'expérimenter différentes approches thérapeutiques comme par exemple l'utilisation des traitements anti-oxydants ou des vitamines. On peut citer par exemple le modèle de souris présentant une anomalie de la frataxine dont le déficit est responsable de l'ataxie de Friedreich, et les modèles de souris présentant des anomalies de l'ADN mitochondrial.

Une mutation sévère de l'ADN mitochondrial décrite dans une famille atteint toutes les copies d'ADN mitochondrial pour trois membres de cette famille. Cependant l'un d'entre eux ne présente aucun symptôme ou signe clinique de myopathie mitochondriale. Le phénotype semble donc être modulé par un environnement nucléaire fort.

Plusieurs études réalisées sur des groupes de patients présentant des myopathies mitochondriales sporadiques n'ont pas confirmé de transmission paternelle de DNA mitochondrial, contrairement à ce qui avait été suggéré dans une précédente étude. Si ce phénomène existe, il est sans doute rare. Néanmoins, la faible représentativité de ce phénomène ne doit pas empêcher sa prise en compte dans le conseil génétique.

Des souris immunodéficientes déjà utilisées pour tester le transfert de myoblastes ont été améliorées par l'introduction du gène *RAG-1*. *RAG-1* augmente leur résistance au traitement ionisant préalable au transfert de myoblastes porteurs d'un ADN mitochondrial. L'étude des ADN mitochondriaux après transfert de myoblastes devraient apporter de précieux renseignements sur les bases moléculaires des myopathies mitochondriales.

Un modèle murin de myopathie mitochondriale progressive avec déficience en cytochrome C oxydase permet d'étudier (2005) l'activité résiduelle des muscles mutés.

Une étude française (2003) montre qu'il existe une corrélation entre le fonctionnement des processus cognitifs chez la souris et la nature de l'ADN mitochondrial. L'étude a comparé le comportement, l'anatomie du cerveau, l'apprentissage et le développement de souris présentant différentes combinaisons d'ADN mitochondrial, et montre l'influence du polymorphisme mitochondrial.

Une même mutation du gène mitochondrial tRNA peut être associée à des phénotypes différents. Une équipe anglaise a étudié (2005) deux patients non consanguins portant la même mutation dans le gène mitochondrial *tRNA Ser(UCN)*. Le premier patient présente un phénotype neurodégénératif et le deuxième une myopathie isolée associée à une intolérance à l'exercice.

Une mutation de l'ADN mitochondrial peut entraîner soit une myopathie congénitale soit une myopathie à début tardif, toutes les deux fréquemment associées à un diabète.