

# **Maladies mitochondriales de l'enfant**

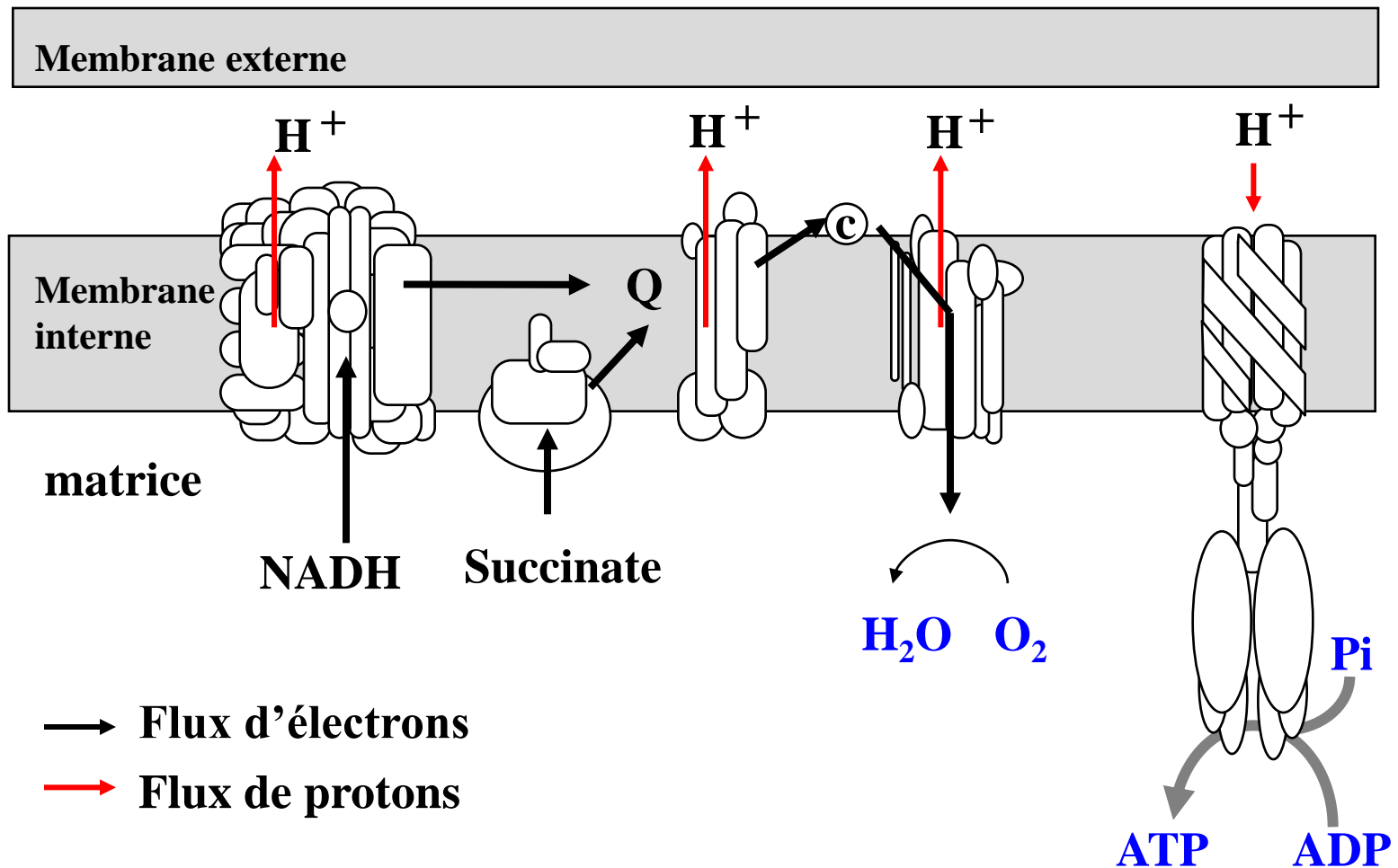
**Présentations cliniques, Démarche diagnostique,  
Diagnostics différentiels**

# Maladies mitochondriales

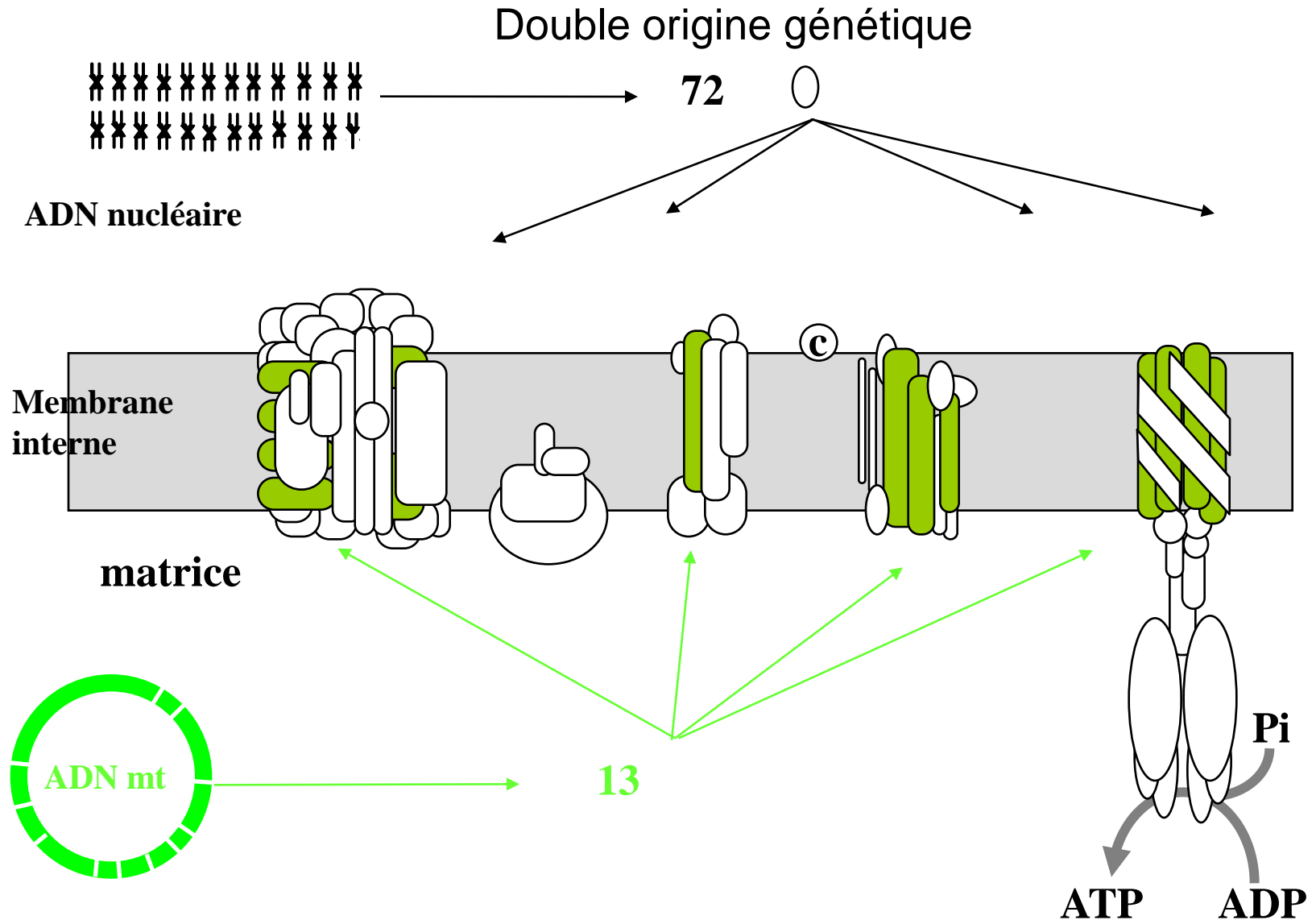
---

- Incidence  
1/8000 naissance vivante
- Hétérogénéité clinique et génétique
- Déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale

# Chaîne respiratoire mitochondriale



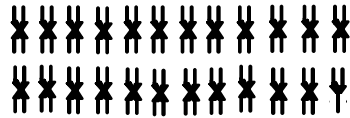
# Chaîne respiratoire mitochondriale



# Chaîne respiratoire mitochondriale

1000 gènes nucléaires

facteurs d'assemblage de la CR

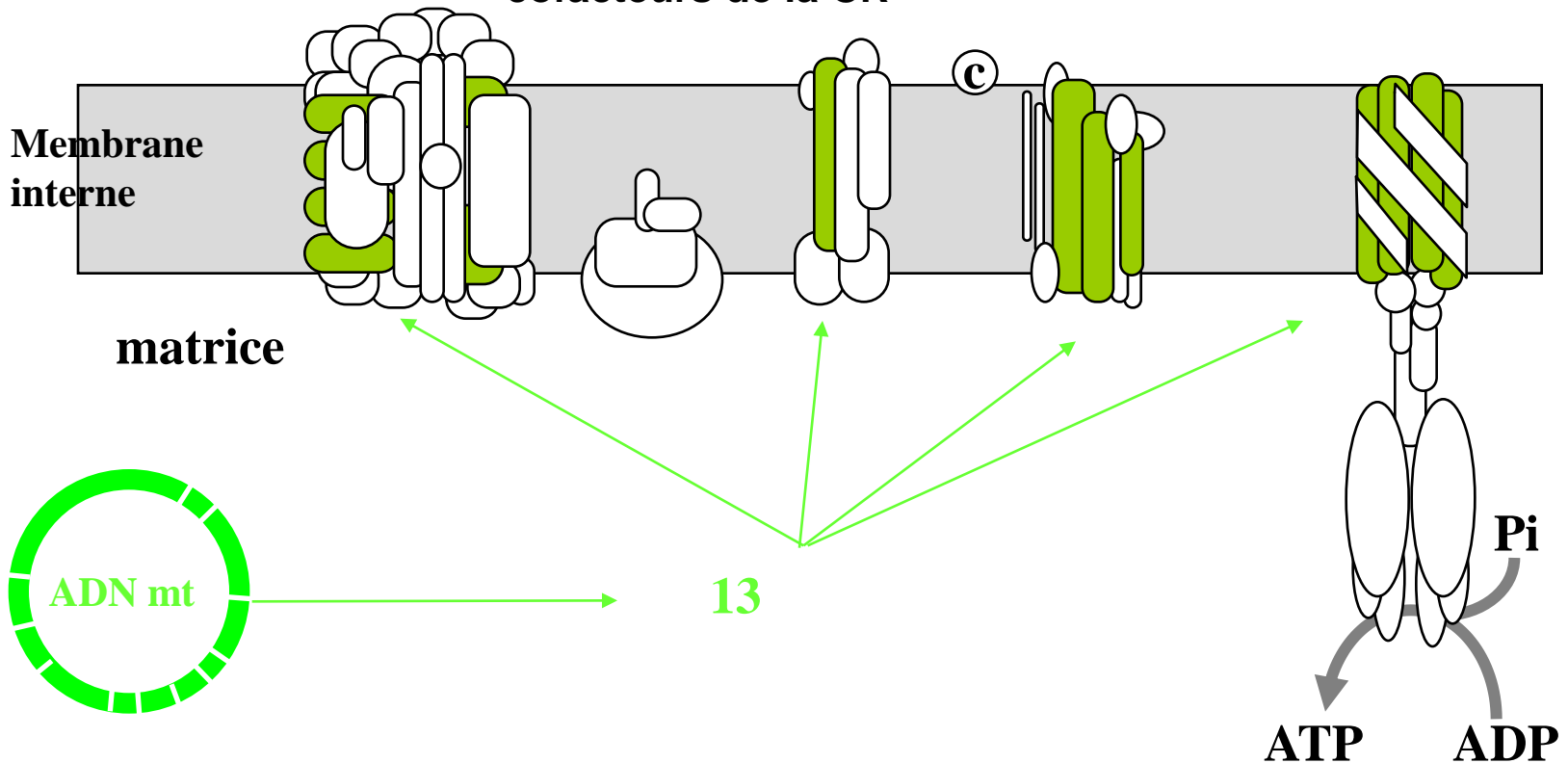


ADN nucléaire

facteurs impliqués dans la maintenance de l'Adn mt

facteurs impliqués dans la synthèse des protéines mitochondriales

cofacteurs de la CR



# Diagnostic de MM chez l'enfant

**suspecté**

Sur des signes cliniques / biochimiques/radiologiques

**basé**

Sur l'investigation enzymologique  
de la chaîne respiratoire mitochondriale

**confirmé**

Par une étude moléculaire

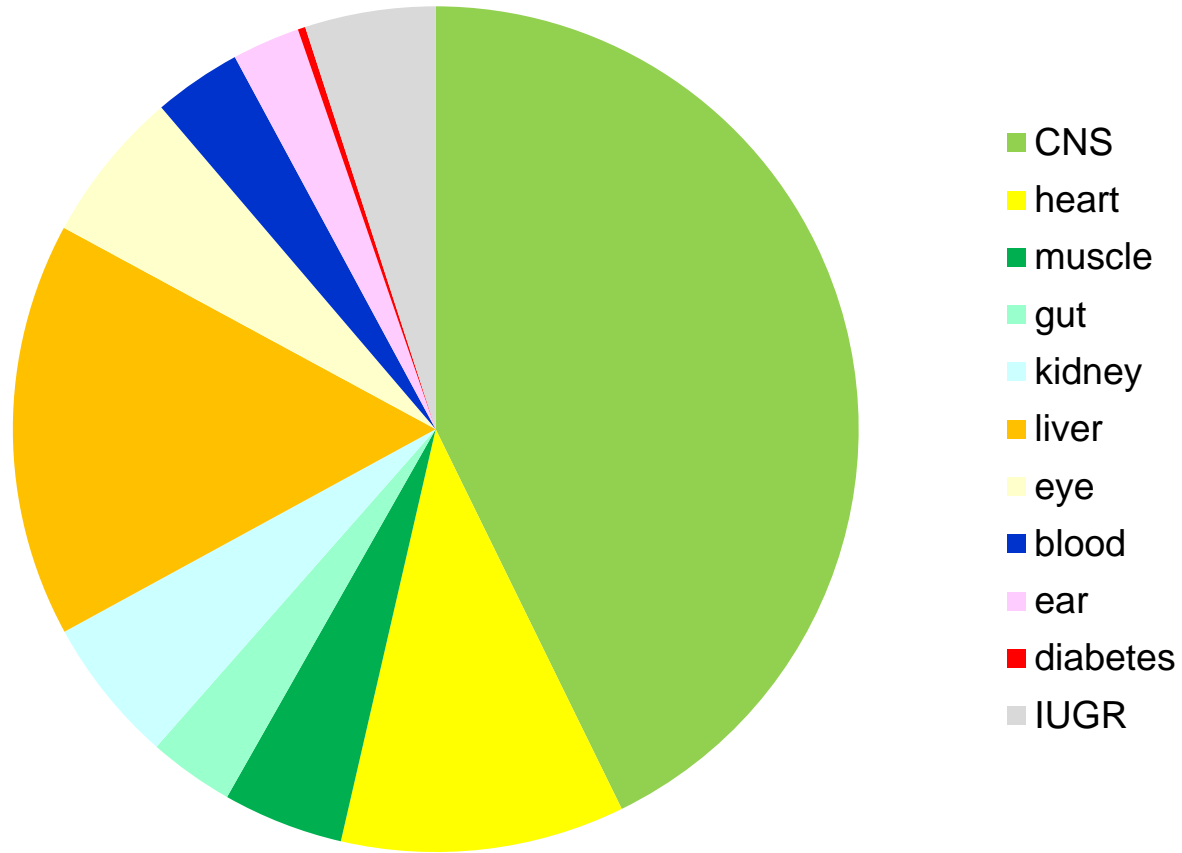
# Présentations cliniques

Mitochondries  
dans toutes les  
cellules

Double origine  
génétique

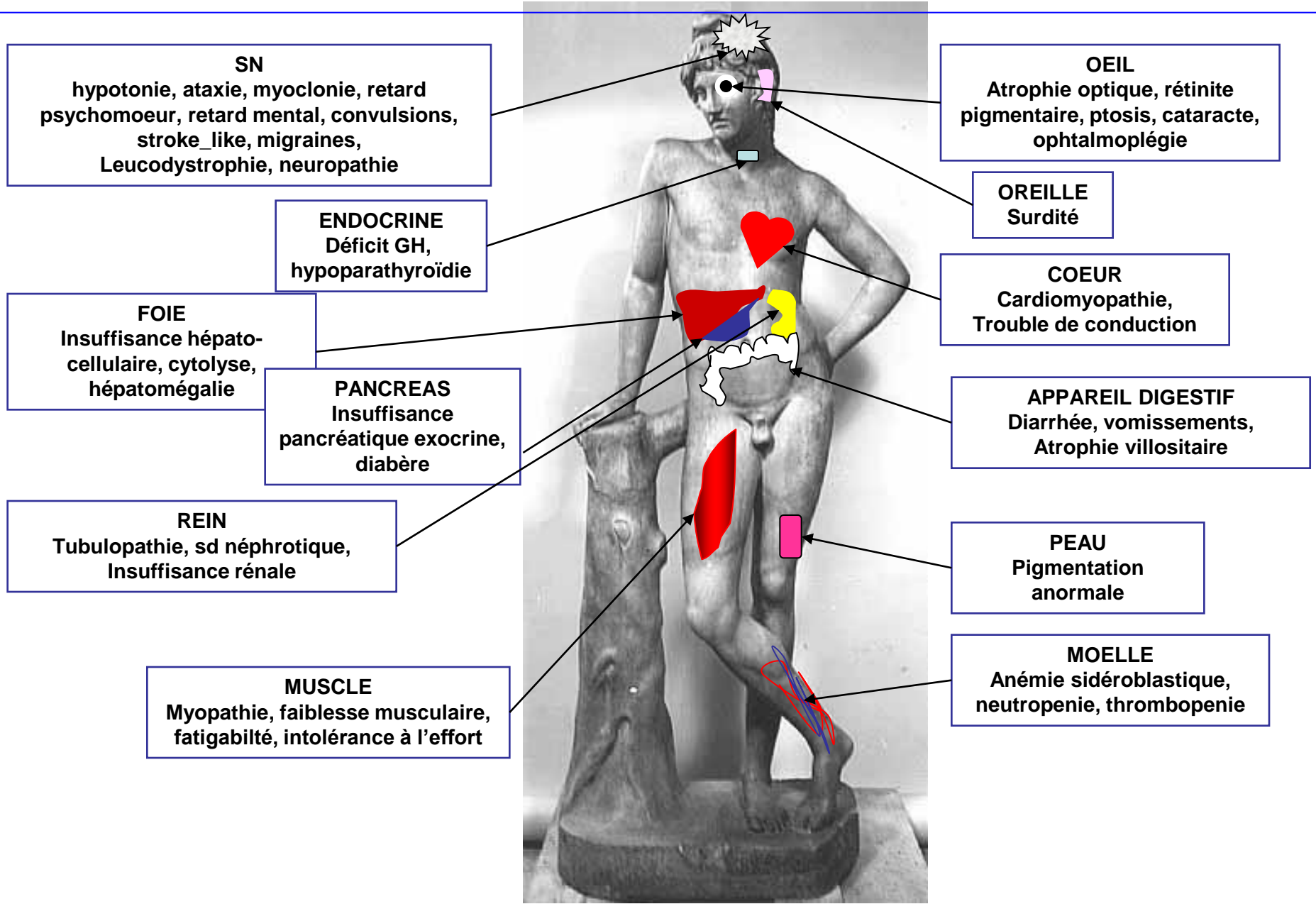
- 1) N'importe quel symptôme
- 2) N'importe quel organe ou tissu
- 3) N'importe quel âge
- 4) N'importe quel mode d'hérédité
  - Sporadique (mutation nouvelle)
  - Autosomique dominant
  - Autosomique récessif
  - Liée au chromosome X
  - Hérédité maternelle

# Présentations cliniques





# Présentations cliniques



## **Éléments d'orientation -1-**

---

**Une association inexpliquée de symptômes**

**De Début précoce**

**Avec une évolution rapidement progressive**

**Impliquant des organes apparemment sans relation**

## Éléments d'orientation -2-

---

Anomalies biochimiques évocatrices ⇒ bilan métabolique

Atteinte multi-organe ⇒ bilan d'extension

# Bilan métabolique

- Cycle Redox

Lactate, Pyruvate, rapport L/P,  
ammoniémie, acides gras libres,  
3hydroxybutyrate, acétoacétate,  
rapport 3OHB/AcAc,  
corps cétoniques et glucose

Prélèvements

A jeûn et 1h après le repas

Répétés

Non traumatiques

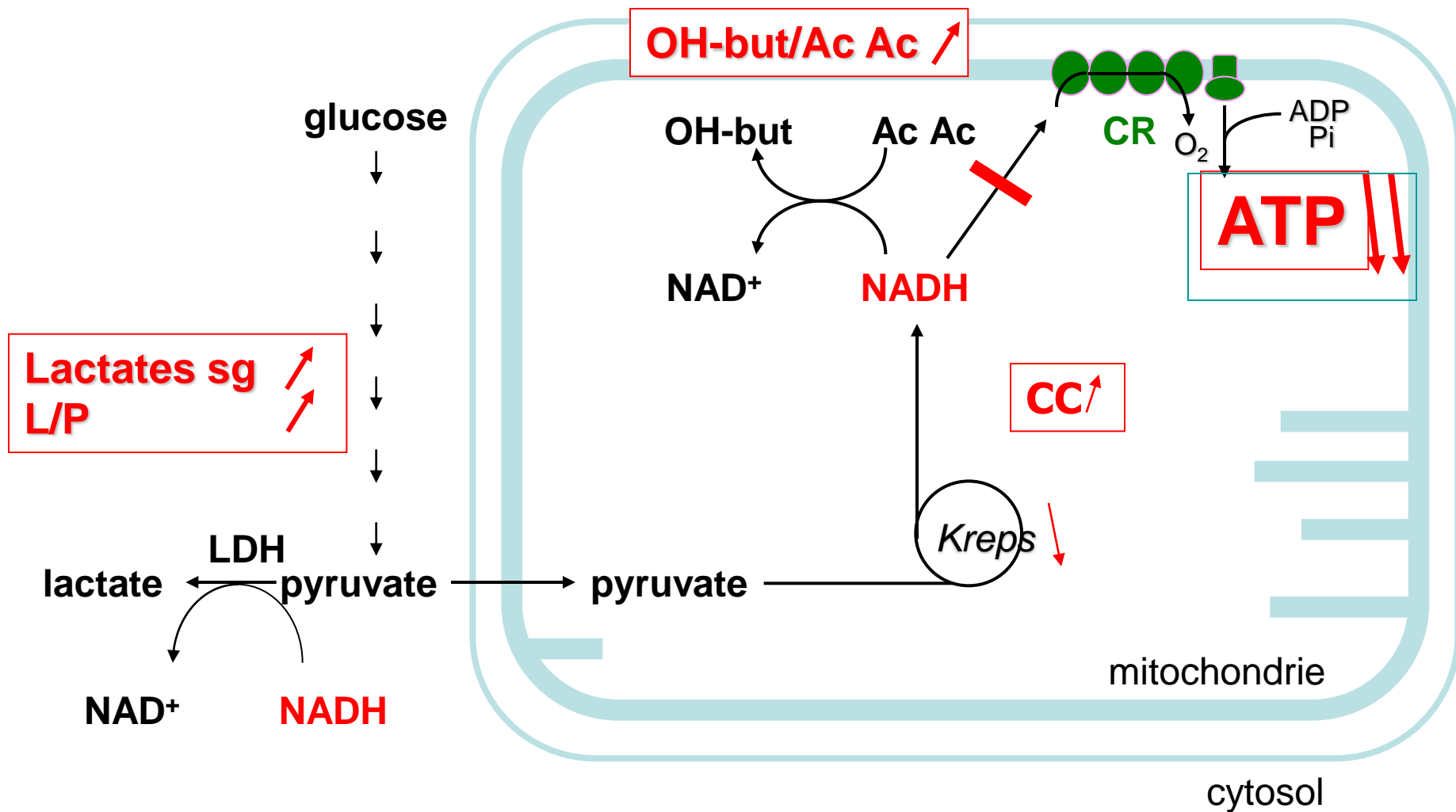
- Chromatographie des acides aminés  
plasmatiques

- Chromatographie des acides organiques  
urinaires

- Acylcarnitines plasmatiques

- Ponction lombaire  
Lactate et Pyruvate

# Bilan métabolique



# Bilan d'extension

## Recherche d'une atteinte multi-organe

- Foie: dysfonction hépato-cellulaire?
- Rein: tubulopathie, Insuffisance rénale?
- Coeur: Cardiomyopathie? (échographie cardiaque)
- Muscle: myopathie (EMG, RRF)
- Nerf périphérique: neuropathie (VCN)
- Pancreas : dysfonction pancréas exocrine
- Intestin: atrophie villositaire
- Endocrine : glycémie, hypocalcémie, déficit en GH
- Moelle : Vacuolisation, pancytopenie
- Oeil : atrophie optique, rétinite pigmentaire (FO, ERG)
- Oreille : surdité (Audiogramme, PEA)
- Cerveau: IRM cérébrale avec spectroscopie

Bilan hépatique

Bilan rénal

Echographie cardiaque

FO ERG

IRM cérébrale

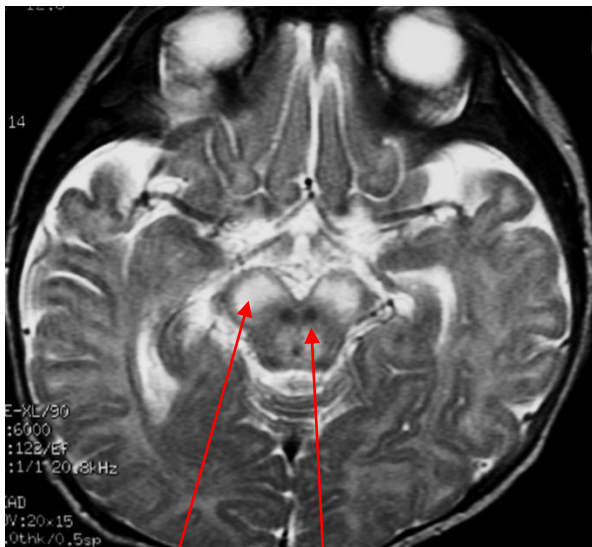
# Bilan d'extension



IRM cérébrale  
+spectroscopie



lactate



# Investigation enzymologique de la CR

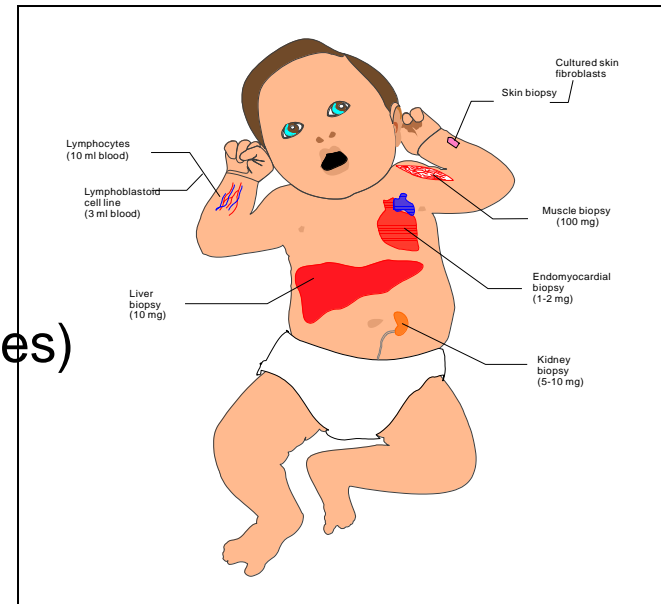
2 techniques

- Polarographie

Tissus frais, cellules en culture (Fibroblastes)

- Spectrophotométrie

Tissus congelés possibles



Mesure de la consommation d'oxygène en présence de différents substrats

Mesure des activités des différents complexes

## Choix du tissu à étudier

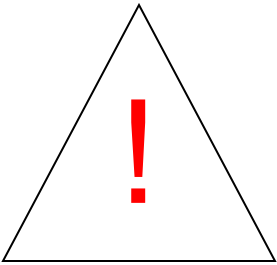
celui qui exprime la maladie

si organe inaccessible:  
(cerveau/rétine): muscle



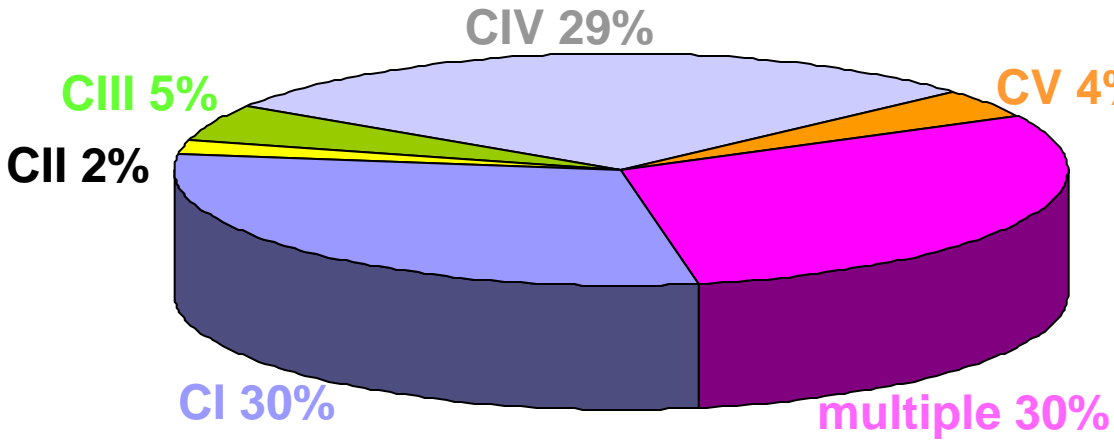
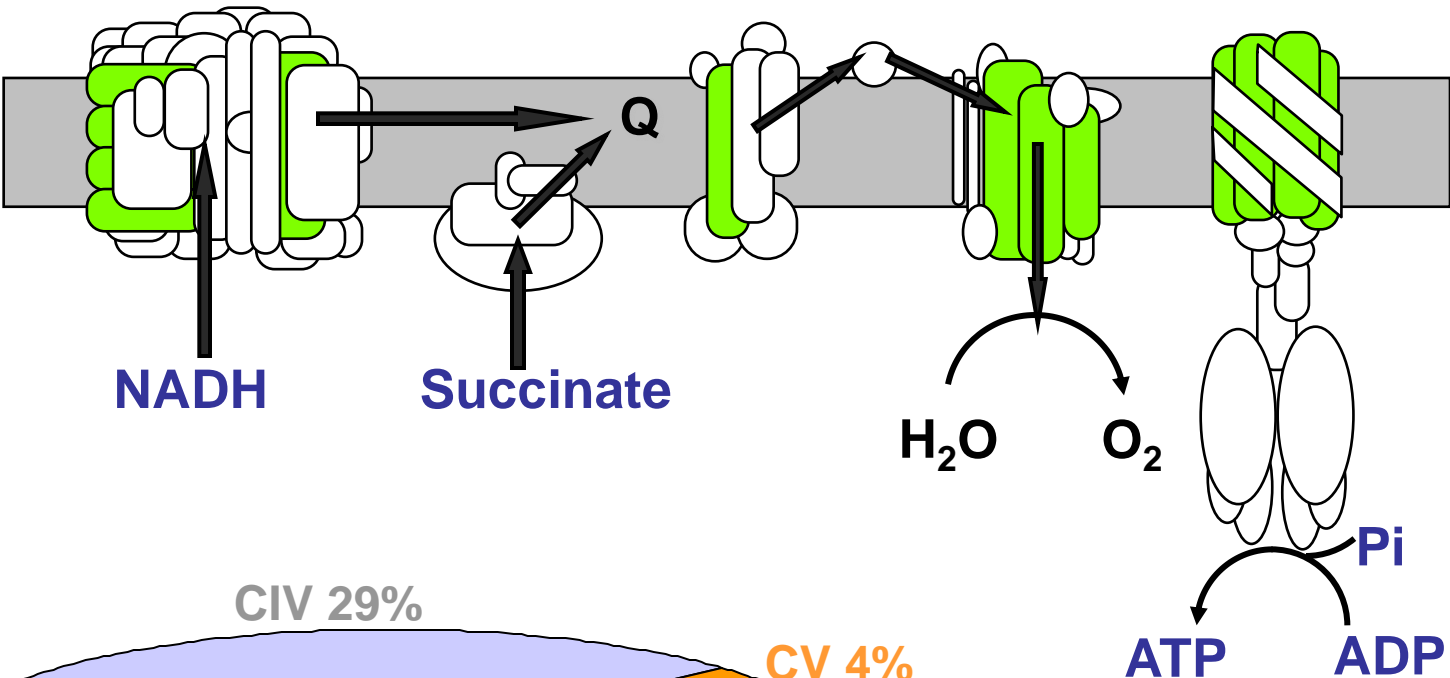
# Investigation enzymologique de la CR

---



- **Etude enzymologique normale** n'élimine pas le diagnostic de maladie mitochondriale
  - Discuter l'étude d'un deuxième tissu
- **Etude enzymologique anormale** n'affirme pas le diagnostic de maladie mitochondriale:
  - Déficits secondaires à une autre pathologie
  - Congélation incorrecte
  - Tissu fixé pour microscopie optique
- Seulement 50% des déficits s'expriment dans les fibroblastes

# Distribution des déficits de la chaîne respiratoire



# Diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales

---


## Complexe

Hétérogénéité clinique et génétique

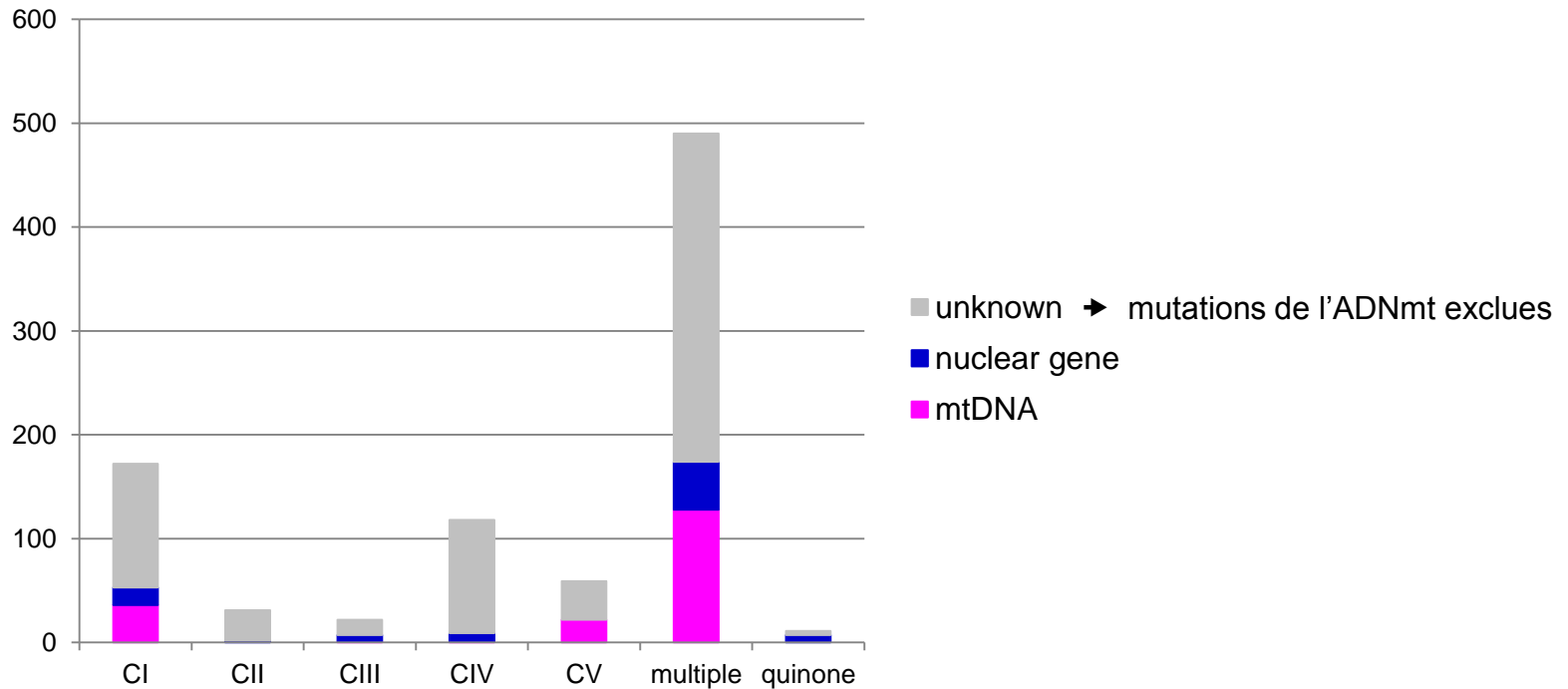
2 génomes: mitochondrial et nucléaire

> 200 gènes nucléaires

1 gène  plusieurs phénotypes

1 phénotype  plusieurs gènes

# Diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales



Faible rendement du diagnostic moléculaire

# Diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales

---

*En attendant le NGS de 216 gènes de MM*

Investigations génétiques guidées par

- l'hérédité
- le tableau clinique, biochimique et radiologique
- l'enzymologie de la CR
- le BN-Page

# Diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales

---

## Des associations syndromiques évocatrices

### ADN mitochondrial

- Sd de Pearson (deletion ADNmt)
- Sd MELAS (mt A3243G)
- Atteinte ophtalmologique et image pseudo-tumorale du tronc cérébral (ND5)

### ADN nucléaire

- Syndrome de Wolfram
- SUCLG1 et SUCLA2
- PNPT1
- ACAD9

# Image pseudo-tumorale du tronc cérébral et mutation ND5

Présentation ophtalmologique (4/4)

Baisse de l'acuité visuelle et  
strabisme

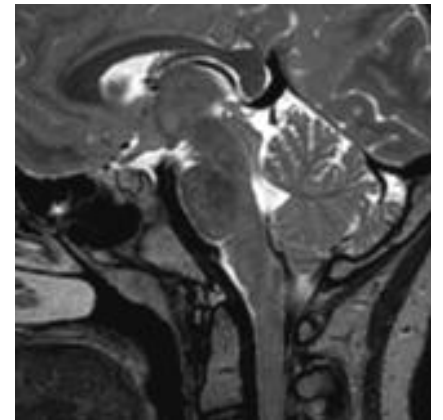
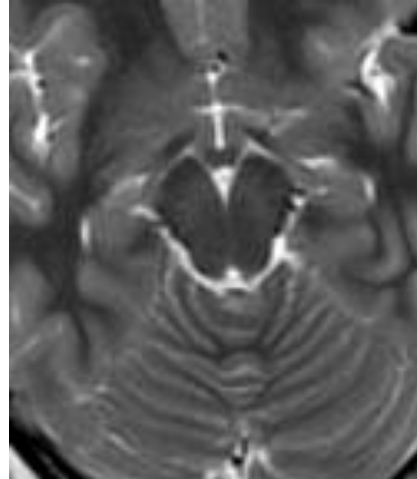
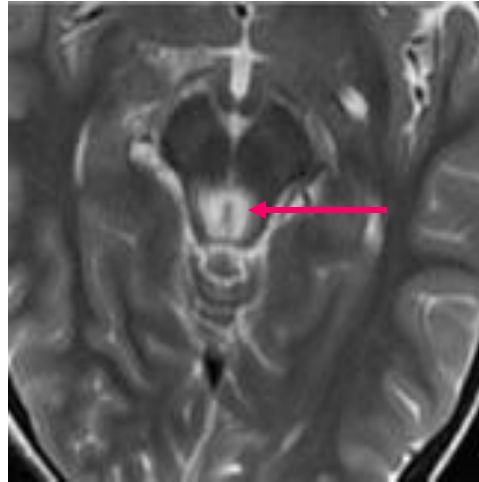
+/- atrophie optique (2/4)

↑ Lactate LCR +/- sang

Mutation ND5

13513 G>A (3/4)

13514 A>G (1/4)



Biopsie de muscle non nécessaire

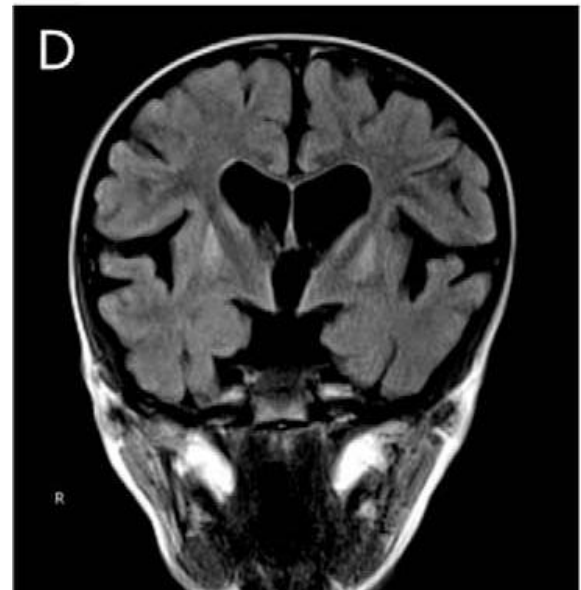
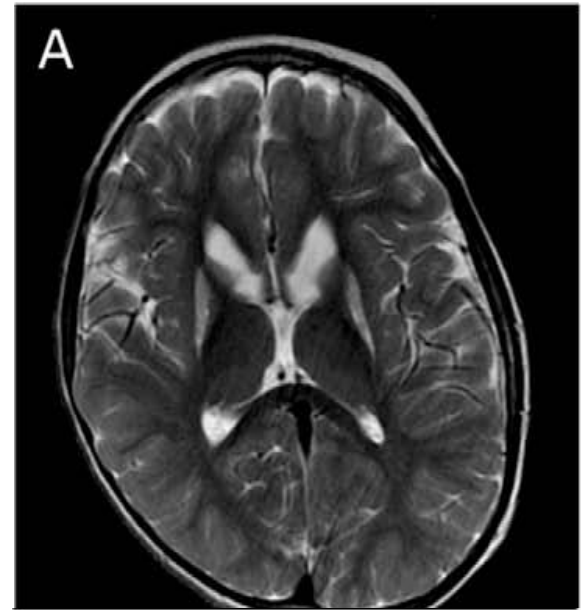
Rechercher une mutation du gène ND5 sang et urine

# Déficit en Succinyl-coenzyme A synthetase

## SUCLG1, SUCLA2

Age de début <5 mois	
Difficultés alimentaires	94%
Retard de croissance post-natal	96%
Retard psychomoteur	100%
An NGC caudés/putamens	88%
Hyperlactacidémie	87 %
Surdité précoce<1an	65%
AMM	100%

Biopsie de muscle non nécessaire





# PNPT1

	Patient1	Patient2	Patient A	Patient B	
Date de naissance	18/08/2010	01/12/2009	24/05/2004	26/07/1997	
1 <sup>er</sup> symptôme	Hypotonie néonatale, atrophie optique 3 mois	Hypotonie néonatale Cataracte bilatérale	Hypotonie précoce	Hypotonie précoce	<b>Hypotonie</b>
Signes associés	RPM majeur	RPM majeur	RPM majeur	RPM majeur	<b>RPM majeur</b>
	Surdité 7mois	Surdité congénitale (OEA -)	-	-	<b>Surdité 50%</b>
	Neuropathie sensitive	Neuropathie	Neuropathie	Neuropathie	<b>Neuropathie</b>
	Atrophie optique 3mois	Rétinite pigmentaire	-	-	<b>Atteinte ophtalmologique 50%</b>
	dystonie	dystonie	Dystonie choreoath�tose	Dystonie, choreoath�tose	<b>Dystonie</b>
IRM	Caud�s et putamens	Caud�s et putamens	Caud�s et putamens	Caud�s et putamens	<b>Caud�s et putamens</b>

Déficit généralisé de la CR

# Cardiomyopathies mitochondriales

## Cardiomyopathie

- Symptôme fréquent (30%)
- Le plus souvent hypertrophique
- >30 gènes
- Pas d'association syndromique reconnaissable
- Intérêt ++ de l'enzymologie pour guider les études moléculaires
  - déficit multiple: MTO1, GTPBP3
  - déficit C1: ACAD9 (8/20)

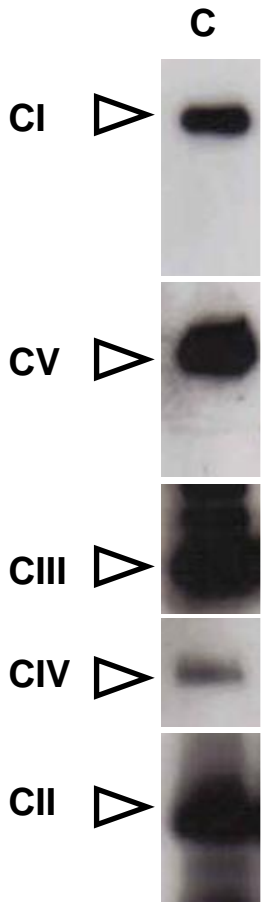
# ACAD9

	P1	P2	P 3	P4	P5	P 6	P 7	P 8
<b>Age at first symptoms</b>	NN	NN	12 m	18m	9y	4m	19m	12 m
<b>Current age</b>	† H11	† 71 d	† 6 y	11,5y	35 y	22y	† 21 m	† 19 m
<b>CMH</b>	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Greffe</b>	-	-	2 y	9y	18 y	-	-	-
<b>Cognitive impairment</b>	nr	nr	+	+	-	-	nr	nr
<b>Seizures</b>	-	-	-	+	-	-	-	-
<b>Brain MRI involvement</b>	N	leukodystrophy	nd	nd	N (at 14 y)	nd	nd	nd
<b>Other organ involvement</b>	no	Liver failure	Exercise intolerance	Tubulopathy Exercise intolerance, learning difficulties	Tubulopathy renal failure, POF, exercise intolerance	Optic atrophy	no	no
<b>Plasma lactate</b>	20	+	7.4	6.4	4	+	+	5,6

# BN-PAGE : Aide au diagnostic moléculaire

## Blue Native–PolyAcrylamide Gel Electrophoresis

### Migration des complexes de la chaîne respiratoire

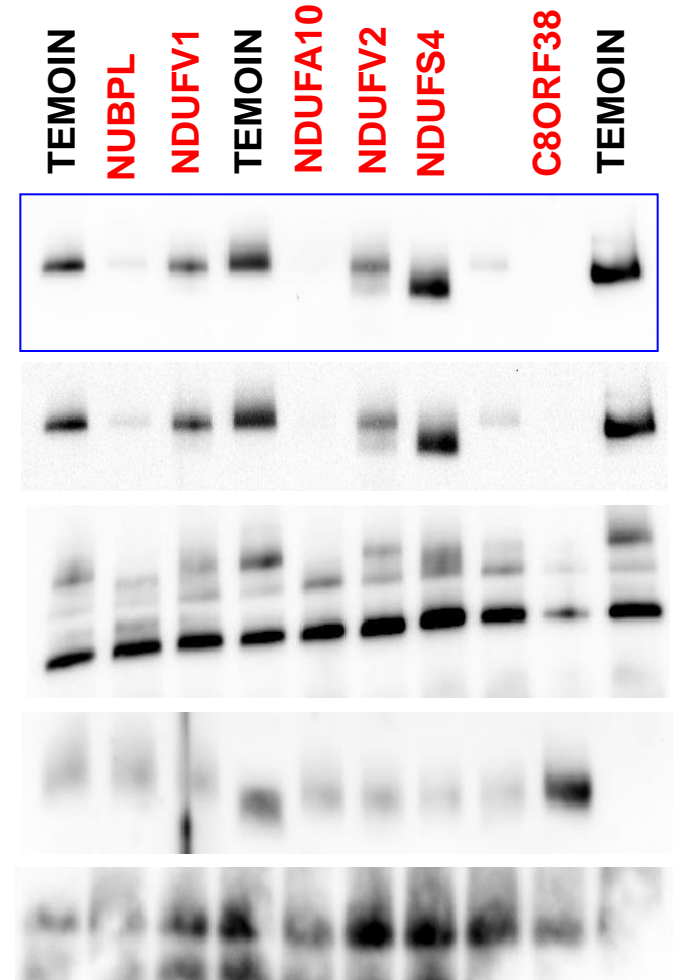


Syndrome de Leigh et déficit du complexe I

> 40 gènes

Anomalie d'assemblage du complexe 1

Profil spécifique ++ pour certains gènes



# Diagnostics différentiels

---

Des signes cliniques, biochimiques et radiologiques non spécifiques

Toute association illégitime de symptômes

Hyperlactacidémie

Syndrome de Leigh

} ≠  
maladie mitochondriale

Déficit de la CR secondaire

autre erreur innée du métabolisme

maladies hépatiques, maladies du SNC

une anomalie chromosomique

## Une association illégitime de symptômes....

	Patient 1	Patient 2
Date de Naissance	12/02/1996	26/10/1995
1ers signes	6 mois, hypotonie	6 mois, surdité
Atteinte ophtalmologique	Atrophie optique et rétinite pigmentaire (6 mois)	Rétinite pigmentaire (>5ans)
Surdité	9 mois	6 mois
Atteinte neurologique	Neuropathie démyélinisante (1 an)	Neuropathie démyélinisante (5 ans)
Autres	Pas de RM IRM nle Hyperlactacidémie	Pas de RM IRM normale
Enzymo CR	Complexe 1	Normale

Atteinte neurologique+atteinte ophtalmologique+surdité

## Une association illégitime de symptômes

	Patient 1	Patient 2
Date de Naissance	12/02/1996	26/10/1995
1ers signes	6 mois, hypotonie	6 mois, surdité
Atteinte ophtalmologique	Atrophie optique et rétinite pigmentaire (6 mois)	Rétinite pigmentaire (>5ans)
Surdité	9 mois	6 mois
Atteinte neurologique	Neuropathie démyélinisante (1 an)	Neuropathie démyélinisante (5 ans)
Autres	Pas de RM IRM nle Hyperlactacidémie	Pas de RM IRM normale
Enzymo CR	Complexe 1	Normale

### PRPS1

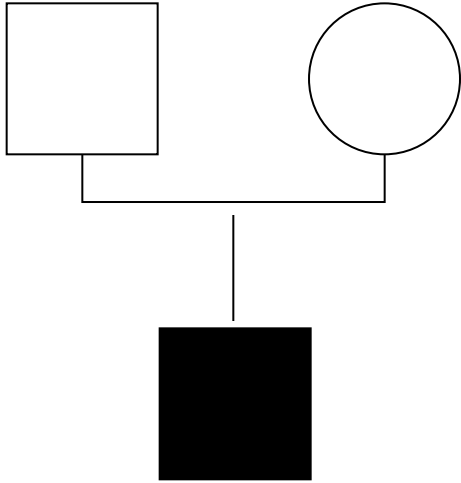
Arts syndrome Hypotonie, RM, Surdité, Atrophie optique, infections

Charcot Marie Tooth lié à l'X type 5

Surdité non syndromique

Encéphalopathie avec RP et Diabète insipide

## Dylan, 10/12/1999



- Encéphalopathie épileptique

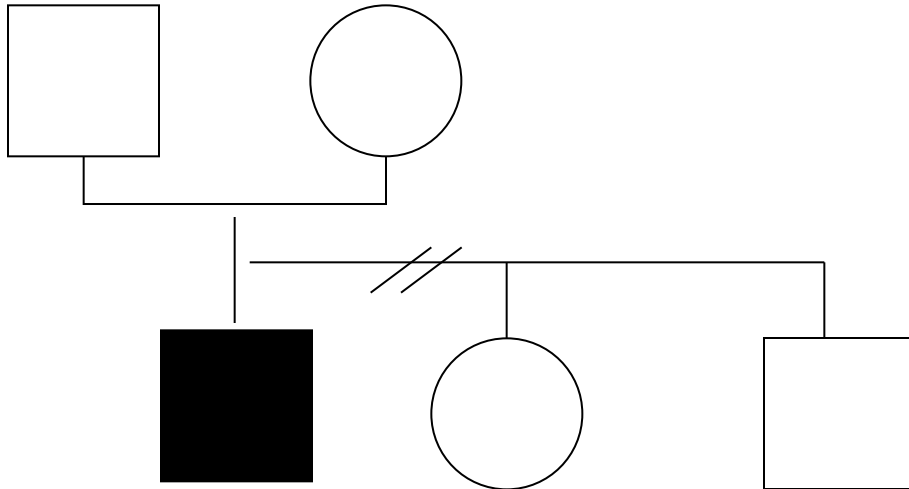
Spasmes à 7 mois, épilepsie pharmacorésistante

Pas ou peu d'acquisition

Diagnostic de maladie mitochondriale:

- IRM cérébrale 2002, anomalie du tronc et des noyaux gris, atrophie
  - hyperlactacidémie avec rapports L/P augmentés
  - diminution du complexe IV de la CR mito sur 2 biopsies de foie (2001-2002)
- Et sur fibroblastes (2006)
- Enzymo N muscle (2000)





**Don d'ovocytes**

1999  
**Pas de délétion ni  
 déplétion de l'ADN  
 mito**

2006

2010

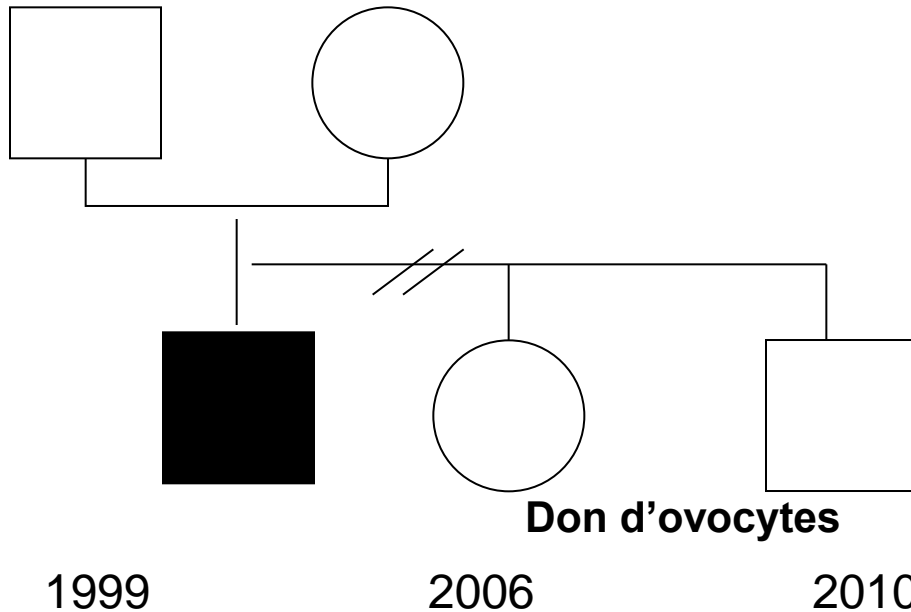
**NARP, MERRF  
 MELAS –**

**Kit surveyor et  
 Mitochip**

**BNpage normal**

**POLG –**

**SURF1-**



**Exome 2013**

**SLC19A3**

**Transporteur de la thiamine**

**1/ biotine responsive Basal ganglia disease (BBGD)**

**Zengh 2005**

**2/ Wernicke-like encephalopathy**

**Kono 2009**

**3/ epileptic spasm in early infancy, severe psychomotor retardation and progressive atrophy**

**Yamada 2010**

**4/Infantile Leigh-like disorder**

**Kevelan 2013, Gerard 2013**

**Pas de délétion ni déplétion de l'ADN mito**

**NARP, MERRF  
MELAS –**

**Kit surveyor et  
Mitochip**

**BNpage normal**

**POLG –**

**SURF1-**

## Conclusion-Perspectives

- Hétérogénéité clinique et génétique
- Diagnostic difficile nécessitant la collaborations des cliniciens, radiologues, biochimistes et généticiens
- Toujours s'interroger sur la possibilité d'un déficit secondaire
- Amélioration très probable du rendement du diagnostic moléculaire avec la mise en place du NGS des 216 gènes connus de maladies mitochondriales

Département de Génétique,  
et unité INSERM 1163,  
hôpital Necker

Zahra Assouline

Giulia Barcia

Jean-Paul Bonnefont

Dominique Chrétien

Florence Chrétien

Benoit Funalot

Arnold Munnich

Marlène Rio

Agnès Rötig

Service de  
Métabolisme,  
hôpital Necker

Jean-Baptiste Arnoux

Anais Brassier

Pascale De Lonlay

Vassili

Valayanopoulos

Service de  
Neuropédiatrie,  
hôpital Necker

Nadia Bahi-Buisson

Christine Barnerias

Isabelle Desguerre

Rima Nabbout

Service de Radiologie,  
hôpital Necker

Nathalie Boddaert

Francis Brunnel

David Grévent

Service de Biochimie,  
hôpital Necker

Chris Ottolenghi

Dominique Prié