



Migraine, AVC, épilepsie ou les trois? – Les nombreux visages du syndrome MELAS

Yvonne Kugler^a, Roland Wiest^b, Mathias Sturzenegger^a

Inselspital Bern

^a Neurologische Universitätsklinik, ^b Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Quintessence

- Le syndrome MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) est une maladie mitochondriale génétique transmise par la mère, et due à des mutations ponctuelles de l'ADN mitochondrial.
- Cliniquement, on retrouve typiquement une maladie affectant plusieurs organes, y compris le cerveau, la musculature, l'oreille interne ... L'évolution peut être chronique progressive ou avec des attaques récidivantes.

Les symptômes typiques sont:

- a) des «stroke-like episodes» récidivants (c'est-à-dire des maux de tête migraineux avec apparition brusque d'un déficit neurologique);
- b) des attaques épileptiques partielles ou généralisées;
- c) une hypoacousie symétrique.

Les images cérébrales montrent souvent:

- a) une calcification des ganglions de la base au CT-scan et
- b) des troubles de diffusion localisés dans la région corticale temporo-parieto-occipitale à l'IRM pendant les épisodes aigus.

Pour confirmer le diagnostic, il faut:

- a) effectuer une analyse des gaz du sang avec une mesure du taux de lactate et pyruvate;
- b) faire une biopsie musculaire pour chercher des «ragged red fibers» et effectuer une analyse des enzymes de la chaîne respiratoire et
- c) faire une analyse du génome mitochondrial – soit dans le muscle, soit par une analyse sanguine.

- Malheureusement, une thérapie causale prouvée n'existe pas. Les crises épileptiques peuvent être traitées par des médicaments anti-convulsifs (en évitant le valproate). Une thérapie avec du «Coenzyme Q» en combinaison avec de la «L-Carnitine» et de la «L-Arginine» peut réduire les symptômes. S'il existe une acidose lactique sévère, l'administration de dichloroacetate est recommandée.

Summary

Migraine, stroke, epilepsy or all three? The many faces of MELAS syndrome

- MELAS syndrome (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) is a maternal inherited mitochondrial disease caused by different point mutations of mitochondrial DNA.
- Clinically, involvement of different organs such as the central nervous system, muscle, inner ear, and others, as well as a chronic relapsing-remittent or a progressive course, are common.

Typical symptoms are:

- a) stroke-like episodes (migraine-like headache and a sudden neurological deficit);

«Une histoire particulière»: le cas d'une patiente

Une patiente de 47 ans se plaint, après une infection fébrile traitée par des antibiotiques, de céphalées frontales surtout à droite. Elle présente par la suite des épisodes répétés de plusieurs heures de troubles de la compréhension du langage, mais production du langage conservée. Elle rapporte des moments de diplopie passagère, la vision d'«arcs-en-ciel» et une insécurité à la marche. En raison d'une détérioration de son état général et de l'exacerbation des céphalées accompagnées nausées et de vomissements, elle est hospitalisée.

Cette patiente présente déjà depuis trois à quatre ans déjà des épisodes nocturnes de céphalées diffuses, tachycardie, hypertension, hyperventilation et paresthésies avec picotements brachio-faciaux droits durant jusqu'à une heure et, dans le cadre de ces épisodes, une dysarthrie à plusieurs reprises ainsi qu'un hémisindrome droit sensorimoteur passager. Les examens de résonance magnétique effectués jadis n'ont montré aucun signe d'ischémie cérébrale. Son mari rapporte une réduction de la résistance à l'effort depuis des années ainsi qu'une perte globale de force, et, depuis environ dix ans, une baisse de l'acuité auditive surtout à gauche, progressive des deux côtés. Sur le plan clinique, elle montre un ralentissement psychomoteur, un trouble de l'orientation, des troubles de la compréhension du langage ainsi qu'une hémianopsie homonyme gauche. Elle n'a jamais présenté de signes d'irritation méningée, elle est normotherme et n'a jamais eu d'infection significative sur le plan du laboratoire. Ses troubles marqués de l'audition ont notablement compliqué la prise de l'anamnèse.

Abréviations:

ADC	apparent diffusion coefficient
ATP	adénosin triphosphat
CPEO	ophtalmoplégie externe progressive chronique
MELAS	mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes
MERRF	myoclonus epilepsy with ragged red fibers
ADNmt	ADN mitochondrial

- b) focal or generalised epileptic seizures;
- c) symmetrical progressive hearing loss.

Brain imaging shows:

- a) symmetrical calcification of basal ganglia in CT scan and
- b) a temporo-parieto-occipital cortical signal increase in diffusion-weighted MRI during stroke-like episodes.

Diagnosis can be confirmed by:

- a) arterial blood gas analysis with measurement of lactate and pyruvate levels;
- b) demonstration of ragged red fibres and evaluation of the activity of respiratory chain enzymes in muscle biopsy;
- c) analysis of mitochondrial genome in muscle biopsy or blood samples.

● *There is no evidence-based causal treatment. Seizures should be treated by antiepileptic drugs (excluding valproate). Administration of coenzyme Q, L-carnitine and L-arginine may relieve symptoms. In cases of severe lactic acidosis, treatment with dichloroacetate is an option.*

Lors du CT cérébral effectué à l'admission, on constate un léger œdème temporal droit ainsi que des calcifications symétriques dans le domaine des ganglions de la base et du thalamus (fig. 1 [6]). Une IRM montre un trouble de la diffusion localisé surtout au cortex temporo-pariétal droit avec réduction des valeurs ADC («apparent diffusion coefficient») – compatible avec un œdème cytotoxique – qui n'a pas été toutefois attribué à la zone de perfusion d'un gros vaisseau cérébral (fig. 2 [6]). Sur la base des troubles de la compréhension du langage décrits dans l'anamnèse, et des potentiels épileptogènes occipitaux droits typiques démontrés dans l'EEG deux jours après l'admission en hôpital, on évoque d'abord des troubles du signal cérébral à l'origine du phénomène post-ictal. Cependant, lors des examens ultérieurs de contrôle en résonance magnétique après quatre jours et après deux semaines, on observe une variation des

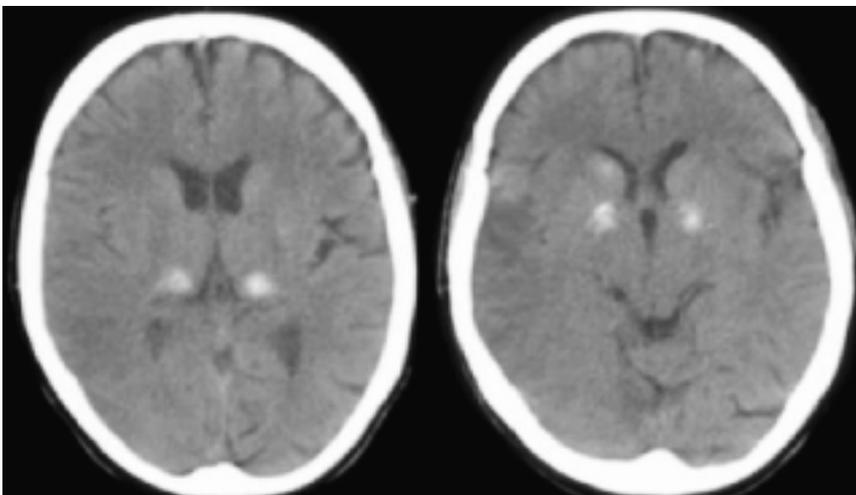


Figure 1
Calcifications caractéristiques bilatérales dans la région des ganglions de la base et du thalamus chez la patiente avec syndrome MELAS diagnostiqué (là aussi détection d'une hypodensité temporelle droite comme conséquence du «stroke-like episode»).

troubles du signal avec extension successive en direction pariétale et occipitale (fig. 2); par contre, un EEG de contrôle huit jours après son admission ne montrait plus aucun signal épileptogène.

L'anamnèse familiale a permis de relever un trouble de l'acuité auditive débutant chez la fille de cette patiente.

La symptomatologie combinée épisodique encéphalopathique (céphalées migraineuses et phénomènes suspects d'épilepsie) et myopathique a permis de suggérer un trouble métabolique ainsi que, avec cette évolution progressive chronique et le trouble de l'audition, une cause génétique. Le lactate sérique accru ainsi que les «ragged red fibers» de la biopsie musculaire (fig. 3 [6]) ont confirmé un trouble de la fonction mitochondriale, correspondant cliniquement à un syndrome MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). L'analyse génétique des leucocytes a permis de détecter une mutation ponctuelle génétique A3243G dans le génome mitochondrial.

Troubles de la fonction mitochondriale

Comme l'illustre notre exemple, il s'agit, dans ces cytopathies mitochondriales, de maladies multi-organiques. Le diagnostic est rendu difficile par le fait que le phénotype ne peut permettre de tirer des conclusions sur le génotype, puisque différentes mutations du système mitochondrial peuvent avoir les mêmes symptômes et signes cliniques, et vice-versa – les porteurs des mêmes mutations peuvent montrer un tableau clinique très variable [1].

Dans l'ensemble, les maladies mitochondriales semblent être plus fréquentes qu'on ne l'imagine en général [2]. Il s'est ainsi avéré, en ce qui concerne le syndrome MELAS, que la mutation A3243G la plus fréquemment observée se trouve dans une cohorte finlandaise avec une prévalence $\geq 16,3/100\,000$ et, dans le nord-est de l'Angleterre, une prévalence de $1,41/100\,000$, de nouvelles estimations donnant aussi des valeurs supérieures (allant jusqu'à $7,7/100\,000$).

Physiologie des mitochondries

Les mitochondries se trouvent en nombre variable dans toutes les cellules nucléées du corps. Elles sont responsables d'une quantité de processus métaboliques; avant tout, leur fonction est d'être des fournisseurs d'énergie aérobie. La dégradation du glucose qui a lieu dans le cytosol des cellules (glycolyse) entraîne la formation de pyruvate, transformé dans les mitochondries par la pyruvate-déshydrogénase en acétyl-CoA (fig. 4 [6]). D'autre part, on obtient par la dégradation des acides gras, via la bêta-oxydation, de

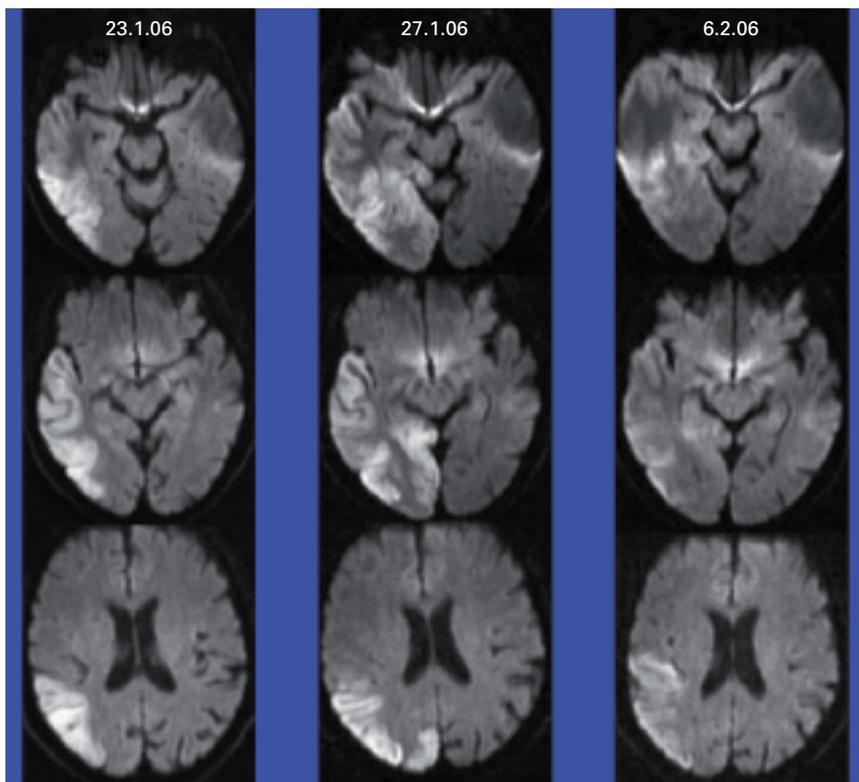


Figure 2
IRM du crâne (image échoplanaire fortement pondérée pour la diffusion, b = 1000) chez la patiente avec «stroke-like episode» d'un syndrome MELAS diagnostiqué. Trouble temporel droit de la diffusion avec, au cours de l'évolution de la lésion, extension en direction pariétale et occipitale.

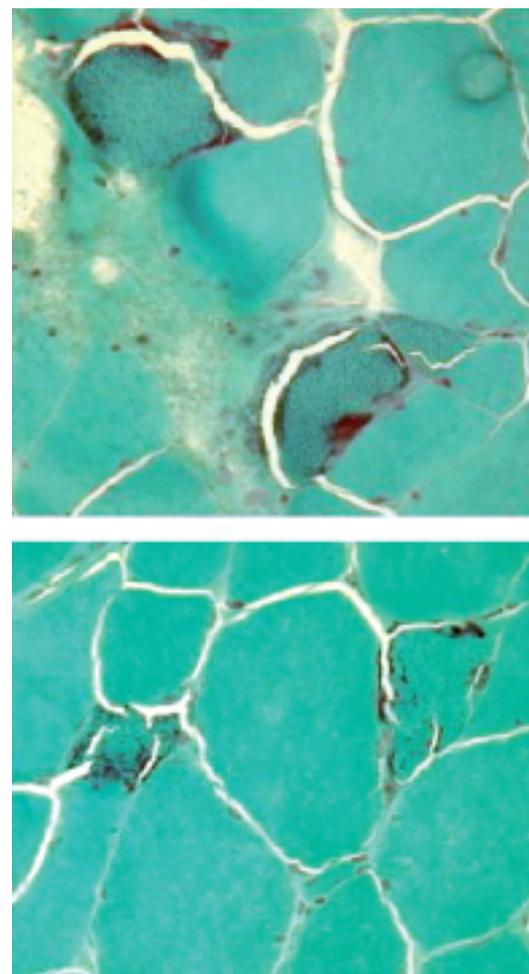


Figure 3
Biopsie musculaire de la patiente avec syndrome MELAS, colorations trichromiques de Gomori. Les colorations en taches violet foncé visibles dans la section transverse des fibres (en vert) correspondent aux mitochondries dont le nombre, en raison de l'insuffisance de la chaîne respiratoire, a drastiquement augmenté en guise de compensation. On parle de «ragged red fibers», typiques de cytopathie mitochondriale, mais non spécifiques (illustration aimablement mise à notre disposition par le Prof. Kai Rösler, Berne).

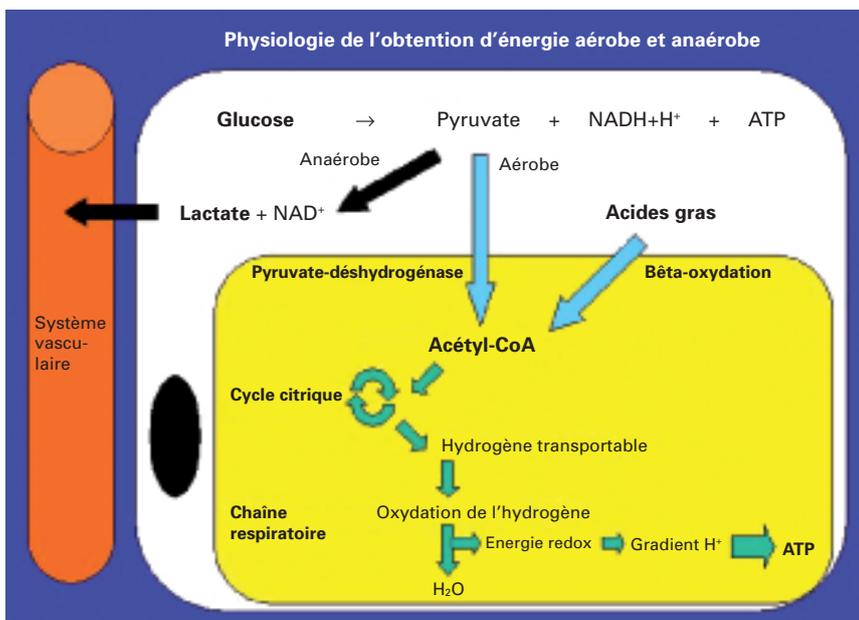


Figure 4
Dans le cytosol des cellules (en blanc) le glucose est lysé en pyruvate. En conditions aérobies, celui-ci est transformé en acétyl-CoA (jaune) par la pyruvate-déshydrogénase et introduit dans le cycle du citrate. Dans ce cadre, cet hydrogène transportable est oxydé par étapes dans la chaîne respiratoire, ce qui mène à une synthèse d'eau. L'énergie redox ainsi obtenue est transformée en formation d'un gradient de protons via la membrane mitochondriale, permettant la synthèse d'ATP. En conditions anaérobies (ou lors de troubles fonctionnels de la chaîne respiratoire) le pyruvate est transformé en lactate, ce qui peut entraîner une élévation systémique du lactate.

l'acétyl-CoA. Celui-ci est introduit dans le cycle du citrate et permet la formation d'hydrogène transportable sous forme de NADH + H⁺, comme la formation de succinate. Le gain en énergie a lieu via une chaîne respiratoire, un complexe multi-enzymatique de cinq complexes enzymatiques de multi-subunités intégré dans la membrane mitochondriale intérieure. Les complexes I, III et IV possèdent une double fonction décisive: ils permettent d'une part un transport électronique entre les complexes et offrent d'autre part l'énergie redox obtenue lors du transport de protons de la matrice mitochondriale dans la fente intermembranaire, ce qui entraîne la formation d'un gradient électrochimique via la membrane mitochondriale intérieure. Le complexe V permet le retour des protons de l'espace

intermembranaire dans la matrice mitochondriale, l'énergie fournissant pour la synthèse d'ATP. Par contre, en cas de manque d'oxygène ou de troubles fonctionnels de la chaîne respiratoire, le pyruvate issu de la glycolyse utilisant du $\text{NADH} + \text{H}^+$ est réduit en lactate (fig. 4).

On sait que la fonction des mitochondries est réglée par des gènes du noyau allulaire comme de l'ADN propre aux mitochondries. Les enzymes de la chaîne respiratoire sont partiellement codées par l'ADN nucléaire, mais aussi codées par l'ADN mitochondrial. Chaque mitochondrie contient plusieurs copies d'ADN en forme d'anneau qui code pour 13 protéines essentielles du complexe d'enzymes de la chaîne respiratoire I, III, IV et V, ainsi que pour 22 tRNA et deux rRNA [3].

Physiopathologie

Dans le syndrome MELAS, différentes mutations ponctuelles ont pu être mises en évidence dans l'ADN mitochondrial; dans env. 80% des cas, on trouve en position 3243 une substitution de l'adénine par la guanine (A3243G) [3]. Cette mutation se trouve dans le domaine de codage pour un tRNA transportant l'acide aminé leucine. Le tRNA mutant montre, du moins in vitro, une reconnaissance moins efficace du codon, une capacité de polymérisation des acides aminés mais aussi une stabilité réduite. Ces modifications sont probablement responsables de la synthèse réduite d'enzymes de la chaîne respiratoire codées par les mitochondries. Ainsi, la biopsie musculaire montre souvent une activité réduite du complexe I et, de manière moins consistante, du complexe IV [2].

En général, on trouve une cohabitation d'ADN mutés et de type sauvage (hétéroplasmie), dont les parties varient dans les cellules des divers organes et peuvent devenir importants sur la base de la répllication persistante du ADNmt au cours de la vie [1]. Cela explique aussi la grande variation phénotypique d'une seule et même mutation; dans ce cadre, on suppose que l'arrière-fond génétique nucléaire est aussi important. Si, suite à la mutation, on assiste à un trouble du métabolisme, ce dernier dépend du taux de l'ADNmt muté dans le tissu correspondant et des besoins en énergie du même tissu. Le seuil de décompensation et donc la formation de symptômes dans les tissus à besoin élevé en énergie (muscle, nerf, foie, cœur) est particulièrement bas.

Episodes de type aigu

Un symptôme central du syndrome MELAS est représenté par les «stroke-like episodes»: on observe de manière caractéristique, des symptômes prodromaux subaigus pendant une heure

à plusieurs jours avec nausées, vomissements, céphalées et pseudo-obstruction abdominale, ce qui évoque une attaque de migraine prolongée. Puis, on observe soudain un déficit neurologique avec hémianopsie, aphasie ou hémiparésie. Dans le cadre des «stroke-like episodes», on a en outre décrit des symptômes psychiatriques tels qu'hallucinations aiguës, psychose schizophrénique aiguë, mutisme akinétique ou états confusionnels. Souvent, ces «stroke-like episodes» sont aussi associés à des crises épileptiques focales ou généralisées. Dans des cas isolés, il peut être difficile de distinguer un équivalent ictal d'un épuisement métabolique ou d'une ischémie. En général, les déficits neurologiques ont une évolution favorable mais leur guérison est ralentie de quelques semaines à six mois. L'imagerie diagnostique au site des troubles du signal, détectable au stade aigu, a permis d'observer des atrophies focales, ce qui – sur le plan histopathologique – a indiqué une perte de cellules surtout dans les couches trois et cinq du cortex [4]. Sur le plan clinique, on a trouvé des déficits correspondants à la localisation des lésions surtout temporale et pariéto-occipitale, comme des troubles persistants du langage ainsi que des troubles fonctionnels visuo-perceptifs et visuo-constructifs.

L'étiologie exacte de ces épisodes n'est pas claire. Sur le plan de l'imagerie diagnostique, on trouve de manière typique, au stade aigu, une augmentation du signal aux séquences pondérées T_2 et dans les séquences FLAIR [4] ainsi que des troubles de la diffusion dans le domaine des hémisphères occipitaux, pariétaux ou temporaux, ces lésions dépassant les limites des territoires des gros vaisseaux [5] et pouvant montrer une extension successive du cortex temporal dans le cortex pariétal et occipital ([5], cf. aussi fig. 2). On ignore comment l'imagerie diagnostique est liée aux «stroke-like episodes» des troubles de la diffusion: on peut en général, en calculant la valeur ADC, constater un œdème cytotoxique (diffusivité limitée) et vasogène (diffusivité accrue). Dans le syndrome MELAS, cependant, différents rapports de cas ont décrit des valeurs ADC normales, élevées et – comme chez notre patiente – réduites [5]. On a donc développé différentes théories sur l'origine des lésions:

Origine vasculaire

Dans ce cas, on évoque d'une part une lésion endothéliale métabolique avec sténose consécutive des petits vaisseaux et ischémie cérébrale. Cette hypothèse est soutenue par les modifications mitochondriales des artérioles de la pie-mère et des petites artères, sur les modifications démontrées à l'histologie de l'endothélium, le début soudain des symptômes et la réduction de l'ADC. Mais cette hypothèse se voit combattue par le fait que les occlusions n'ont pas pu être démontrées

à ce jour sur le plan histopathologique et que le syndrome MELAS ne montre guère de troubles du signal dans la substance blanche.

Une autre hypothèse vasculaire est celle du trouble de l'autorégulation des vaisseaux sanguins cérébraux et de l'augmentation de la perméabilité capillaire. Ceci est étayé par le fait que plusieurs fois, un HMPAO-SPECT a démontré un débit sanguin cérébral accru, une élévation ADC dans le sens d'un œdème vasogénique chez certains patients ainsi qu'une captation du produit de contraste partielle, et dans les astrocytes et les neurones, on a pu démontrer des protéines sériques. Cependant, on connaît aussi des cas où l'analyse SPECT a mis en évidence une baisse du débit sanguin.

Origine neuronale

Dans ce cas, on postule un trouble du métabolisme neuronal. On suppose, suite au trouble de la fonction mitochondriale, un gain d'énergie anaérobie qui entraîne une acidose mortelle pour les neurones. Le fait qu'il existe effectivement une discrédance entre l'utilisation du glucose et de l'oxygène dans les régions cérébrales concernées parle en faveur de cette hypothèse; par contre, souvent, une résonance magnétique nucléaire ne met en évidence aucun œdème cytotoxique.

Il ne faut pas oublier que le syndrome MELAS, dans le cadre d'une affection multi-organique, favorise aussi des mécanismes classiques d'apoplexie: ainsi, une affection hépatique sévère ou une dysfonction tubulaire rénale avec protéinurie consécutive peuvent entraîner des troubles de la coagulation entraînant, suite à une cardiomyopathie mitochondriale, des événements cardioemboliques ischémiques cérébrovasculaires.

Encéphalopathie

Souvent, les cytopathies mitochondriales et notamment le syndrome MELAS montrent au niveau des examens computerisés des calcifications symétriques dans la région des ganglions de la base et aussi du thalamus (fig. 1), rarement compatibles avec une dysfonction cliniquement diagnostiquée. L'origine de ces calcifications n'est pas connue. Les calcifications des ganglions de la base sont certes peu spécifiques et souvent sans valeur pathologique [4], mais leur détection, avec une clinique correspondante, devrait évoquer une cytopathie mitochondriale sur le plan du diagnostic différentiel.

On trouve souvent, en outre, chez de jeunes patients déjà, une dilatation du IV^e ventricule due à une atrophie du vermis cérébelleux antéro-supérieur. Après une évolution clinique de dix ans, on peut observer une atrophie cérébelleuse généralisée [4].

Probablement indépendamment des épisodes de type apoplexie décrits plus haut, on peut, après une évolution prolongée, démontrer sur le plan de l'imagerie une atrophie cérébrale généralisée. Sur le plan clinique, une corrélation possible est le développement d'une démence chez environ 27% des patients MELAS [1], mais aussi une baisse de l'initiative, une diminution de l'affect et un ralentissement psychomoteur.

Diminution d'acuité auditive

Chez env. 44% des patients avec syndrome MELAS, on trouve une diminution de l'acuité auditive [1]. On trouve à l'audiogramme des sons purs, de manière caractéristique, une baisse symétrique des aiguës, ce qui est attribué sur le plan histopathologique à une diminution des cellules ciliaires externes basales cochléaires et de la strie vasculaire. Ce n'est qu'au stade avancé que l'on observe des modifications rétro-cochléaires supplémentaires. Sur le plan thérapeutique, on a donc pu, chez certains patients avec baisse sévère de l'audition, obtenir une bonne reconnaissance de la langue et même une capacité de communication par téléphone par un implant cochléaire.

Myopathie

Chez plus de 50% des patients MELAS [1], on observe une myopathie modérément importante sur le plan clinique qui peut inclure la musculature de la mimique, les muscles oculaires externes et les muscles du tronc et des extrémités [2]. Son importance particulière est due à la participation musculaire dans le diagnostic du syndrome MELAS: dans la biopsie musculaire, on observe de manière caractéristique des «ragged red fibers» (mais pas dans tous les cas à la lumière de l'hétéroplasmie) au moyen de la coloration trichromique de Gomori (fig. 3). Les colorations visibles en section transverse des fibres musculaires en taches violet foncé correspondent aux mitochondries dont le nombre a augmenté de manière drastique en raison de l'insuffisance de la chaîne respiratoire, à des fins de compensation. Pour la même raison, on trouve sur le plan immunohistochimique une expression accrue de l'enzyme de la chaîne respiratoire succinate-déshydrogénase codée par le noyau (complexe II). Le matériel de biopsie musculaire permet aussi de mesurer l'activité enzymatique des complexes enzymatiques individuels de la chaîne respiratoire (I-V). Il est recommandé d'analyser l'ADN mitochondrial du tissu musculaire, car on peut s'attendre à trouver des taux de l'ADNmt muté plus élevés que dans les leucocytes, la détection de la mutation étant possible avec une plus grande probabilité [1].

Plus rarement, la musculature cardiaque peut aussi être concernée. Dans ce cadre, une cardiomyopathie initiale hypertrophique et par la suite dilatative a été observée [6].

L'acidose lactique

Suite à l'insuffisance de la fonction de la chaîne respiratoire, on observe une augmentation du gain d'énergie anaérobie au moyen de la glycolyse. Le produit final est le pyruvate qui est réduit en lactate. On trouve ainsi aussi bien des taux de lactate que de pyruvate accrus dans le sérum. Puisque le lactate (sauf via une réoxydation en pyruvate) ne peut pas être réutilisé, le rapport lactate/pyruvate atteint des valeurs de 50:1 à 250:1 (norme jusqu'à 25:1) et l'on observe parfois une acidose lactique.

En cas de suspicion de cytopathie mitochondriale, il est donc recommandé de procéder sur le plan diagnostique à une analyse artérielle ou capillaire des gaz sanguins avec mesure du taux de lactate et de pyruvate. Cependant, le taux de lactate peut être normal dans l'intervalle asymptomatique.

Intolérance à l'effort

On trouve souvent, lors de cytopathies mitochondriales, une intolérance à l'effort d'intensité variable. Celle-ci peut même être le seul symptôme d'un trouble fonctionnel de la chaîne respira-

toire. En guise de corrélation, on voit à l'effort – par rapport à la captation d'oxygène – une ventilation excessive (avec sensation de détresse respiratoire), la capacité maximale d'absorption d'oxygène atteignant un tiers de celle des adultes en bonne santé du même âge. De manière caractéristique, on trouve en outre une réponse hypercinétique avec accélération anormale de la fréquence cardiaque. Alors que, chez un témoin sain, un épuisement musculaire est souvent dû à une accumulation de lactate, cela ne semble pas jouer de rôle décisif chez les patients avec myopathie mitochondriale, car même une réduction médicamenteuse du taux accru de lactate ou de pyruvate n'entraîne aucune amélioration des performances et de la capacité oxydative. Une cardiopathie mitochondriale [6] ou une faiblesse associée de la musculature respiratoire peut renforcer les baisses de performances chez les patients avec syndrome MELAS.

Autres symptômes

En sus des symptômes décrits plus haut, les patients avec syndrome MELAS peuvent aussi développer un diabète, une rétinopathie pigmentaire ou une ophtalmoplégie progressive chronique (OPC) ou rester de petite taille. Occasionnellement, mais significativement plus rarement par rapport aux patients ayant aussi une mutation ponctuelle mitochondriale génétique d'autre localisation avec syndrome MERRF héréditaire (myoclonus epilepsy with ragged red fibers), on observe aussi des myoclonies, une ataxie, des neuropathies, une atrophie du nerf optique ou des lipomes. La fréquence des différents symptômes – même comparé au syndrome MERRF – a été analysée dans une vaste étude [1] et elle est indiquée au tableau 1 .

Conseil génétique

La sécurité diagnostique du syndrome MELAS peut être assurée par une analyse génétique des leucocytes, mieux encore dans le tissu musculaire. Le matériel génétique mitochondrial – contrairement à l'ADN du noyau cellulaire – est transmis exclusivement par la mère via les mitochondries incluses dans l'ovule. Dans l'ovule, il existe en général, en cas de maladie de la mère, un type spécifique de mitochondries de type ADN sauvage et d'autres avec ADN muté. Puisque le taux d'ADN mitochondrial muté varie dans les cellules et surtout dans les différents tissus, un diagnostic prénatal prédictif des biopsies chorioniques ou des cellules amniotiques n'est pas possible. Pour la même raison, la manifestation de la maladie ne permet aucune conclusion sur l'intensité éventuelle de la manifestation de la maladie chez l'enfant.

Tableau 1. Fréquence des différents symptômes lors de syndrome MELAS (A3243G) et de syndrome MERRF (A8344G) (d'après Chinnery et al. [1]).

Fréquence des différents symptômes	A3243G MELAS (%)	A8344G MERRF (%)
«Stroke-like episodes»	<u>48</u>	1
CPOE	<u>28</u>	6
Diabète	<u>15</u>	3
Rétinopathie pigmentaire	<u>15</u>	0
Baisse de l'acuité auditive	44	39
Démence	27	25
Epilepsie	50	43
Nanisme	15	13
Myopathie	53	<u>70</u>
Lipome	1	<u>8</u>
Atrophie du nerf optique	1	<u>13</u>
Neuropathie	5	<u>24</u>
Ataxie	24	<u>50</u>
Myoclonies	8	<u>61</u>

Mise en évidence des différences significatives de la fréquence d'un symptôme dans ces deux maladies. On trouve ainsi significativement plus d'AVC récidivants, de CPEO, de diabète et de rétinopathie pigmentaire lors de syndrome MELAS. En ce qui concerne la baisse de capacité auditive, la démence, l'épilepsie et le nanisme, on n'a trouvé aucune différence significative.

Traitement

Pour résumer, il n'existe, lors de syndrome MELAS, aucune option thérapeutique prouvée par de vastes études.

Sur la base de rapports de cas positifs individuels, l'utilisation combinée positive de coenzyme Q 10 (par ex. 3 × 100 mg/j) et de L-carnitine (3 × 1000 mg/j) est recommandée [7]. En guise de traitement aigu d'une acidose lactique, on administre du dichloro-acétate qui semble supérieur au bicarbonate [7]. De petites séries de cas ont en outre permis de démontrer une réduction de la fréquence et de l'intensité des épisodes de type apoplexie par la L-arginine (i.v. aigu 0,5 g/kg de poids corporel, solution à 10%; interictal, per os, 0,15-0,3 g/kg de poids corporel) [8]. Sous monohydrate de créatine, on a constaté une augmentation du développement des performances motrices à haute énergie et lors de traitement à long terme (0,08 g/kg de poids corporel jusqu'à 0,35 g/kg de poids corporel en trois doses uniques pendant au moins trois mois) avec augmentation des performances sur ergométrie, de sorte que le monohydrate de créatine pourrait représenter une option chez les patients avec problèmes surtout musculaires.

Il est décisif d'établir une prophylaxie anti-convulsivante adéquate. Dans ce cadre, l'utilisation de valproate doit être évitée, car il existe des signes d'inhibition d'absorption de carnitine [7] et d'inhibition de la bêta-oxydation mitochondriale par ces substances, ce qui entraîne une stimulation des crises d'épilepsie et une défaillance hépatique fulminante.

Activité physique

Il existe différentes études de petite envergure qui ont étudié l'effet d'un entraînement aérobie

sous-maximal pendant huit à 14 semaines chez des patients avec myopathie mitochondriale; mais on ne dispose pas de vastes études menées chez des patients MELAS à ce jour.

Un entraînement physique a permis, entre autres, d'obtenir une augmentation de la capacité oxydative du muscle et une amélioration des performances ergométriques maximales et de la force musculaire. Ces résultats physiques positifs ont cependant comme inconvénient le fait qu'une étude effectuée après la fin de l'entraînement avec biopsie musculaire a démontré une réduction du taux d'ADN de type sauvage. Comme on ne sait pas s'il s'agit là d'un problème d'échantillonnage ou si cela peut arriver aussi aux patients avec syndrome MELAS, il faut évaluer ces résultats au moyen d'autres études.

Cependant, des patients avec myopathie mitochondriale ont présenté une apoptose des fibres musculaires et celle-ci a montré une étroite corrélation avec la détection d'une prolifération mitochondriale [9]. Puisque la prolifération mitochondriale est accélérée par un entraînement prolongé, la question se pose de savoir si une dégradation des fibres musculaires pourrait être favorisée par une activité physique à long terme. Ainsi, l'effet à long terme de l'entraînement aérobie reste incertain [10]; d'autre part, l'inactivité physique entraîne un déconditionnement et l'intolérance à l'effort en est accrue [7].

Remerciements

Nous remercions M le Dr Thomas Schweizer, spécialiste en médecine interne FMH, Berne, pour sa lecture critique du manuscrit, M le Prof. Kai Rösler, Berne, pour la mise à notre disposition de l'illustration de la biopsie musculaire et M PD Dr Alain Kaelin, Berne, pour la traduction de la «Quintessence» de l'allemand.

Références

- 1 Chinnery PF, Howell N, Lightowers RN, Turnbull DM. Molecular pathology of MELAS and MERFF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. *Brain*. 1997;120:1713-21.
- 2 DiMauro S, Tay S, Mancuso M. Mitochondrial encephalomyopathies. Diagnostic approach. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1011:217-31.
- 3 Schmiedel J, Jackson S, Schäfer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol*. 2003;250:267-77.
- 4 Sue CM, Crimmins DS, Soo YS, Pamphlett R, Presgrave CM, Kotsimbos N, et al. Neuro-radiological features of six kindreds with MELAS tRNA Leu A3243G point mutation: implications for pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(2):233-40.
- 5 Iizuka T, Sakai F, Kan S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology*. 2003;61:1238-44.
- 6 Okajima Y, Tanabe Y, Takayanagi M, Aotsuka H. A follow up study of myocardial involvement in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Heart*. 1998;80:292-5.
- 7 DiMauro S, Mancuso M, Naini A. Mitochondrial encephalomyopathies. Therapeutic approach. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1011:232-45.
- 8 Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, et al. L-Arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology*. 2005;64:710-2.
- 9 Auré K, Fayet G, Leroy JP, Lacène E, Romero NB, Lombès A. Apoptosis in mitochondrial myopathies is linked to mitochondrial proliferation. *Brain*. 2006;129:1249-59.
- 10 Taivassalo T, Haller RG. Exercise and training in mitochondrial myopathies. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(12):2094-101.