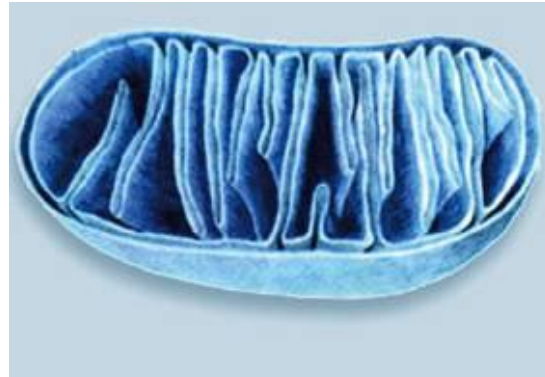




CENTRE DE REFERENCE  
Anomalies du développement  
et syndromes malformatifs

# Une hérédité à part : les maladies mitochondriales



Docteur Marjolaine WILLEMS  
Génétique Médicale

Centre de Référence Anomalies du Développement

06/12/2011

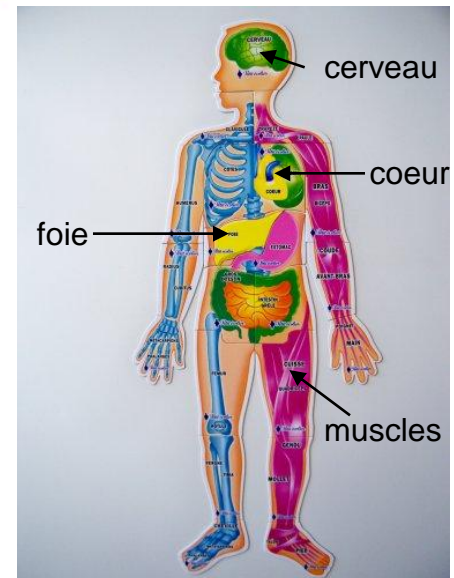
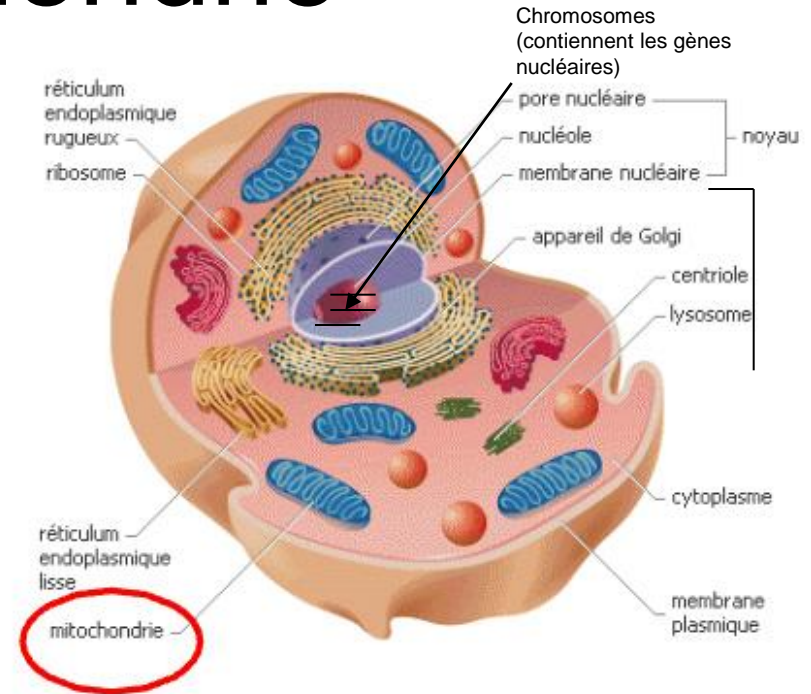


Réseau  
vivre  
avec une Anomalie  
du Développement  
en Languedoc Roussillon



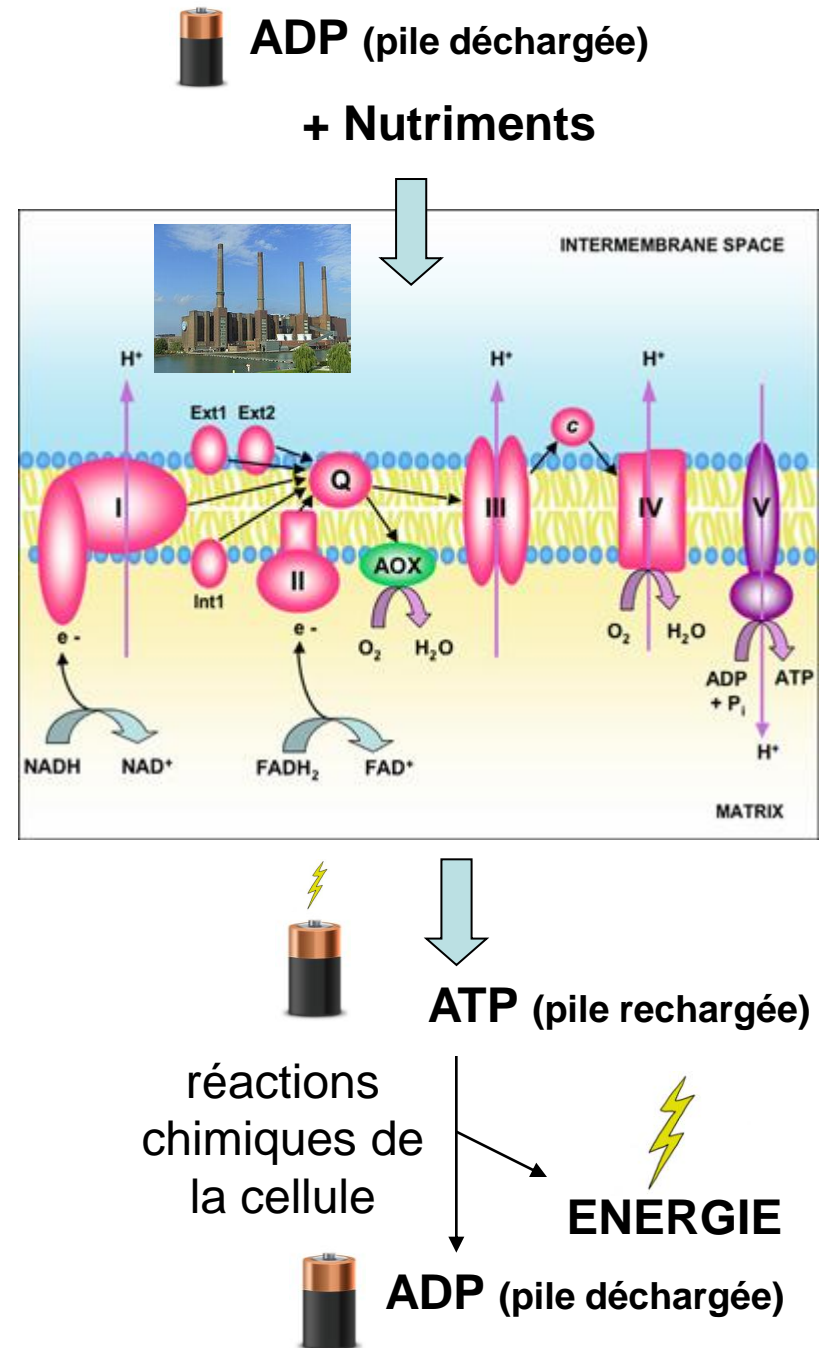
# La mitochondrie

- Organite intra-cellulaire
- Centrale énergétique de la cellule : lieu de transformation de l'énergie nécessaire pour toutes les réactions cellulaires
- Présentes dans toutes les cellules, mais nombre variable en fonction des cellules et de leur activité (entre 10 et plusieurs milliers)



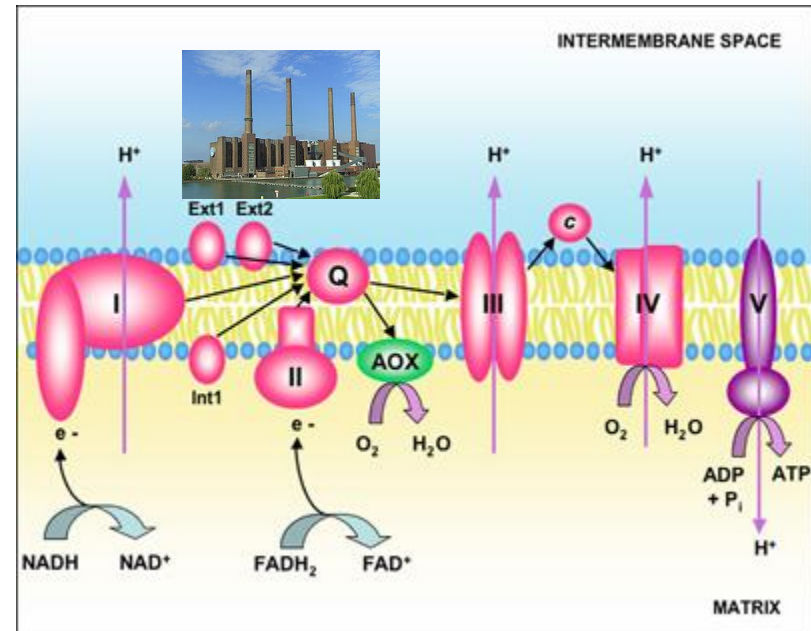
# La mitochondrie : une petite usine

Permet de transformer  
l'énergie libérée par  
la dégradation des  
nutriments (sucres,  
graisses) en ATP,  
fournisseur universel  
d'énergie pour toutes  
les réactions  
cellulaires



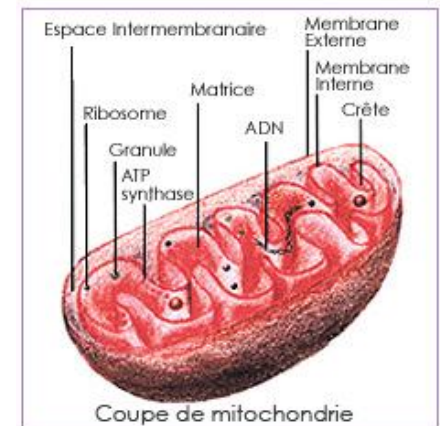
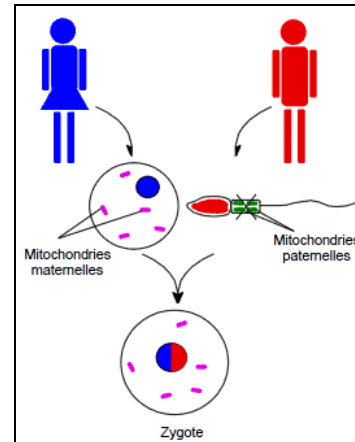
# Evaluation du fonctionnement de la mitochondrie

- Sur un tissu frais : biopsie de muscle, foie, rein, cœur, peau
- Etude de la chaîne respiratoire : mesure l'activité de chaque complexe (I à V) et les rapports entre eux, c'est à dire comment chacun participe à la transformation de l'énergie

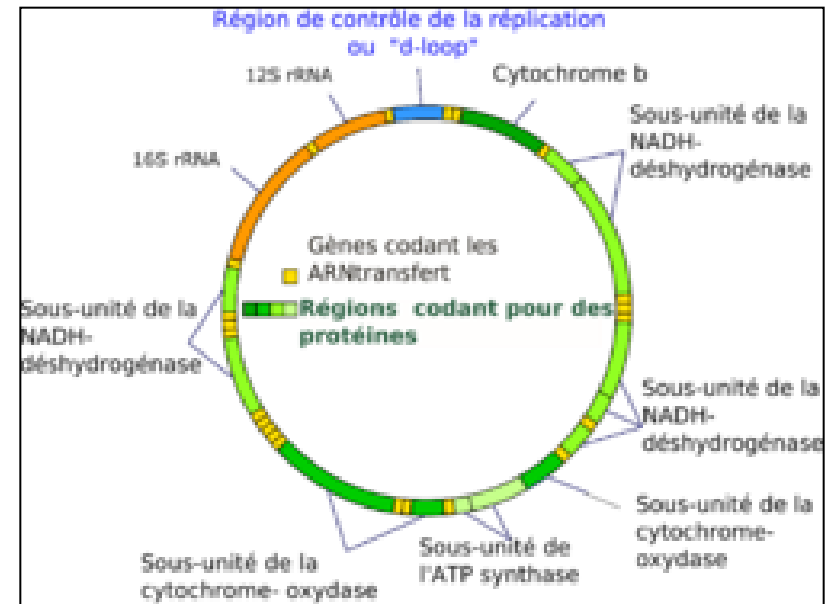


# La mitochondrie possède son propre ADN, l'ADN mitochondrial (ADNmt)

- L'ADN mitochondrial est hérité uniquement de la mère car les mitochondries du spermatozoïde sont détruites lors de la fécondation. Les mères transmettent donc leur ADNmt à tous leurs enfants.

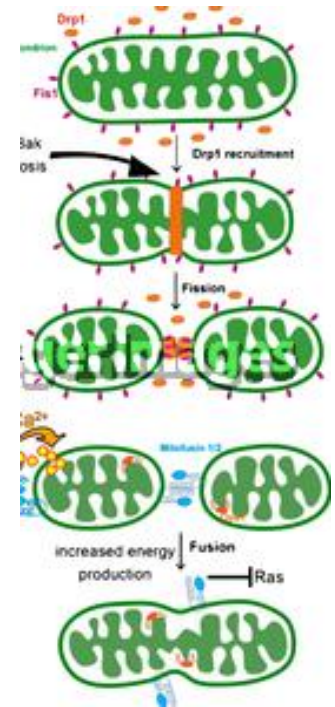


- Le génome mitochondrial (ADNmt) humain est circulaire et contient seulement 37 gènes, codant pour 13 protéines.

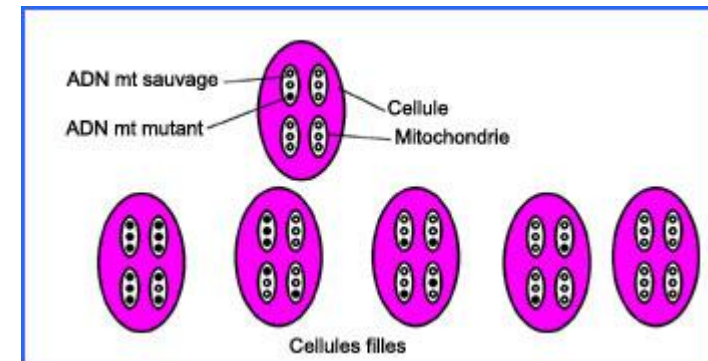


# L'ADN mitochondrial

- Chaque cellule possède quelques dizaines à quelques milliers de mitochondries qui contiennent elles-mêmes 5 à 10 exemplaires du génome mitochondrial .
- Les mitochondries peuvent fusionner et se scinder
- Chez les patients porteurs d'une mutation de l'ADN mitochondrial, une même cellule ou une même mitochondrie peut contenir à la fois des molécules normales et des molécules mutées : c'est l'**hétéroplasmie**.
- A l'inverse, on parle d'**homoplasme** lorsque toutes les molécules d'ADN mt d'un individu portent la mutation.



- En cas d'hétéroplasmie ; lors de divisions cellulaires, molécules normales et mutées réparties au hasard dans les cellules filles.  
=> proportion des deux types de molécules très variable entre les différents individus d'une même famille, et entre les différents tissus d'un même individu.



# Mais les protéines constituant la mitochondrie sont majoritairement codées par l'ADN nucléaire

Les protéines constituant la mitochondries sont codées par

- L'ADN mitochondrial qui ne code qu'1% des protéines mitochondriales
- Toutes les autres protéines sont codées par l'ADN nucléaire, hérité pour 50% du père et 50% de la mère.



ADN nucléaire :  
mère 50%, père  
50%

ADNmt :  
mère 100%

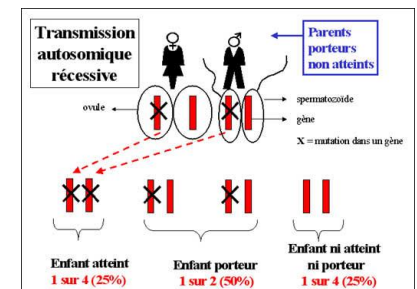
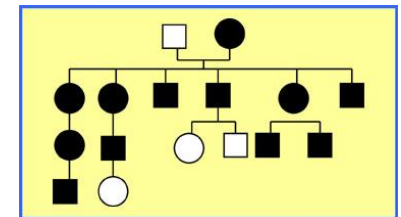
Un défaut de fonctionnement de la mitochondrie peut donc être lié à une maladie génétique due

- à une mutation de l'ADN mitochondrial

=> maladies transmises uniquement par les mères

- ou à une mutation de l'ADN nucléaire

=> maladies majoritairement autosomiques récessives (plus rarement, dominantes ou liées à l'X)



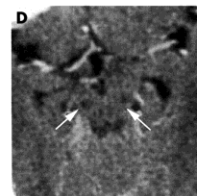
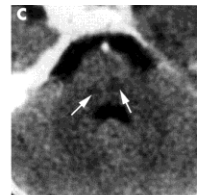
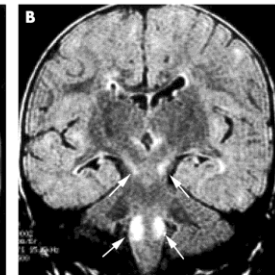
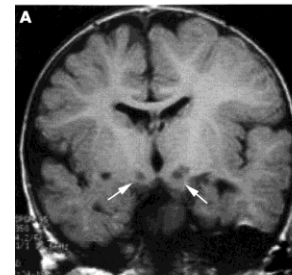
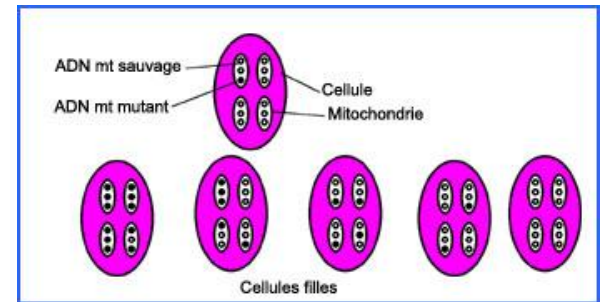
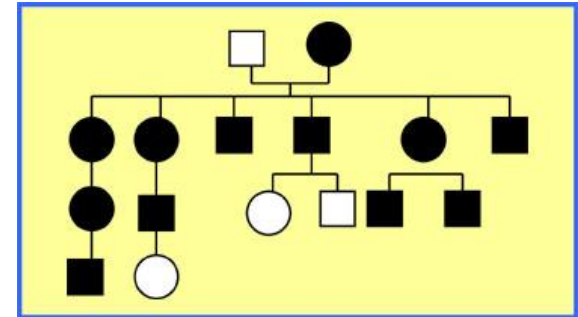
# Comment suspecte-t'on une maladie mitochondriale

- Atteinte le plus souvent de plusieurs organes, gros consommateurs d'énergie : cerveau, œil, cœur, muscle, foie, rein
- Atteinte le plus souvent évolutive et fluctuante
- Dans le cadre de mutations de l'ADNmt : transmission par les mères, symptômes variables selon les individus (migraines, myopathie, surdité...)
- Rarement : tableau typique bien connu
- Prises de sang, d'urines +/- ponction lombaire : augmentation du taux de lactates.... mais pas toujours
- IRM cérébrale avec spectroscopie : augmentation du taux de lactate, atteinte d'une région spécifique
- Biopsie d'un tissu atteint pour analyse du fonctionnement de la chaîne respiratoire : perturbée...mais pas toujours



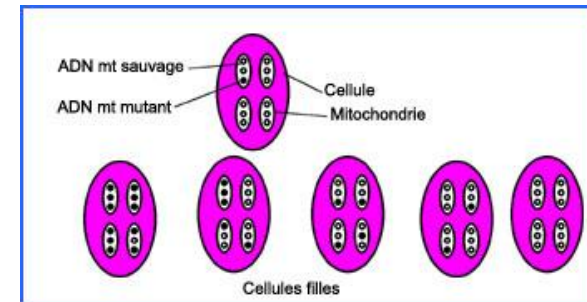
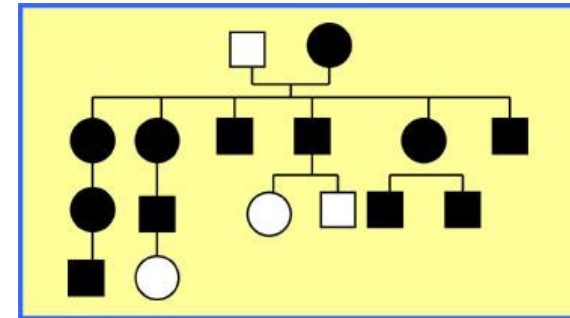
# Un exemple de maladie mitochondriale liée à une mutation de l'ADN mitochondrial : le syndrome MELAS

- MELAS : Myopathie - encéphalopathie - acidose lactique - stroke like
- Crises d'épilepsie
- Retard de croissance
- Vomissements et anorexie
- Céphalées
- Fatigabilité, faiblesse musculaire
- Episodes de stroke-like, dégradation progressive
- Surdité
- Variabilité de l'atteinte intrafamiliale, partiellement corr e au taux d'hétéroplasmie



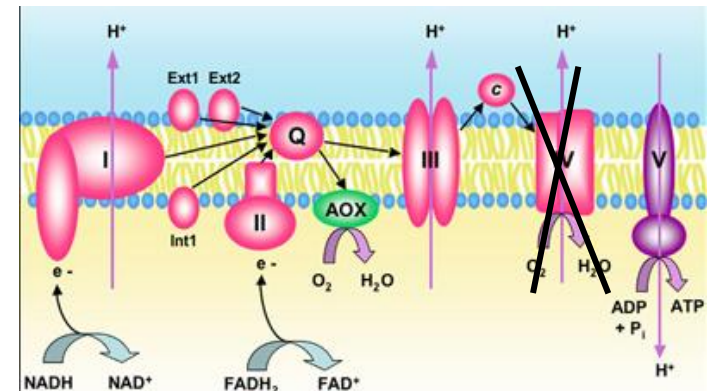
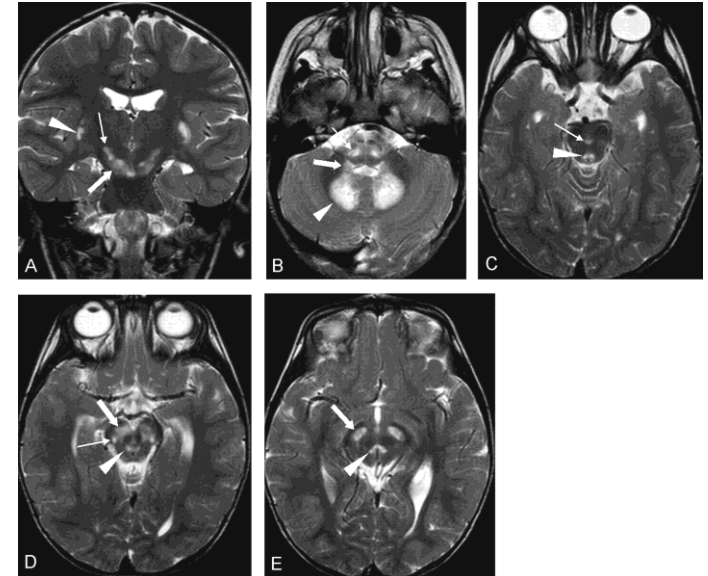
# Syndrome MELAS : mutation tRNA Leu de l'ADNmt

- Diagnostic :
  - Évoqué sur hyperlactacidémie, hyperlactatorrachie
  - recherche de la mutation dans le sang, les urines (plus rarement dans le muscle)
  - Après biopsie musculaire (formes myopathiques pures) révélant un déficit du complexe I +/-IV
- Difficultés du conseil génétique et du diagnostic prénatal compte-tenu de la variabilité clinique et du taux d'hétéroplasmie pouvant être variable entre les tissus



# Un exemple de maladie mitochondriale liée à des mutations de l'ADN nucléaire avec transmission autosomique récessive : le syndrome de Leigh lié à une mutation du gène SURF1

- Début précoce
- Encephalopathie, régression psychomotrice, ataxie
- Hypotonie généralisée, reflexes vifs
- Troubles visuels
- Troubles respiratoires : Apnée/hyperpnée, conduisant au décès
- IRM cérébrale : lésions très particulières (atteinte des noyaux gris centraux et du tronc cérébral, symétriques, pic de lactate)
- Hyperlactacidémie, hyperlactatorrachie
- Biopsie musculaire : déficit du complexe IV
- Mutation homozygote du gène SURF1 (impliqué dans la fabrication du complexe IV)



# Conclusion : diagnostic des maladies mitochondriales

- Le plus souvent très difficile
- Arguments cliniques : atteinte souvent multisystémique... mais pas forcément ! Atteinte cérébrale, myopathie, surdité isolée, troubles visuels isolés, atteinte rénale isolée
- Biologie : augmentation du taux de lactate dans le sang et le LCR... mais pas forcément !
- IRM cérébrale avec spectroscopie : atteinte des noyaux gris centraux, présence d'un pic de lactate
- Etude de la chaîne respiratoire dans certains tissus pouvant être perturbée.... mais pas forcément ! (muscle, foie, rein, cœur, peau)
- Recherche de mutations de gènes connus : permet seul d'affirmer le diagnostic