

## Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

# Maladies mitochondriales apparentées au MELAS

Synthèse à destination du médecin traitant

**Centres de Référence pour les maladies mitochondriales  
de l'enfant et de l'adulte - CALISSON et CARAMMEL**

**Filière de Santé Maladies Rares FILNEMUS**



CALISSON



CARAMMEL

**Septembre 2021**

## Synthèse à destination du médecin traitant

Les maladies mitochondriales sont des maladies génétiques rares caractérisées par un défaut de la chaîne respiratoire. Ces pathologies sont très hétérogènes sur le plan clinique pouvant affecter tous les organes. L'une d'entre-elles, le syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes), est caractérisée par la survenue d'épisodes neurologiques déficitaires mimant un AVC pouvant être associés à d'autres atteintes: épilepsie, déclin cognitif, intolérance à l'effort, migraines, vomissements récurrents, surdité, neuropathie périphérique et petite taille. Le développement psychomoteur précoce est en général normal. Dans 80% des cas, ce syndrome est dû à la mutation m.3243A>G dans le gène *MT-TL1* de l'ADN mitochondrial (ADNmt). La prévalence de cette mutation varie de 0,95 à 236/100 000.

Le spectre clinique lié à la mutation 3243 est très large. Le MELAS correspond à la forme la plus sévère et affecte environ 15% des patients symptomatiques, avec un âge de début généralement entre 2 et 40 ans. Le syndrome MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness), la forme la plus modérée, associe un diabète sucré et/ou une surdité de transmission maternelle et représente 30% des cas. Les formes intermédiaires correspondent à des maladies multisystémiques combinant différentes atteintes : neurologique, musculaire, cardiaque, ophtalmologique, gastrointestinale, rénale... De nombreux porteurs de la mutation 3243 sont cliniquement asymptomatiques.

Les mutations de l'ADNmt se transmettent selon un mode maternel mais peuvent survenir *de novo*. Un homme porteur d'une mutation 3243 n'a pas de risque de transmettre la maladie à sa descendance. Pour une femme, le risque de transmission est élevé mais impossible à quantifier précisément.

### 1. Prise en charge diagnostique :

#### ➤ **Quand suspecter un MELAS ou une maladie apparentée :**

- ✓ Un **MELAS** devant la survenue d'un « stroke-like », trouble neurologique aigu mimant un AVC, caractérisé par la survenue d'une encéphalopathie (trouble de la conscience et de la vigilance) et/ou de crises d'épilepsie focale, avec ou sans déficits neurologiques focaux (hémianopsie latérale homonyme, hémiparésie), dans un contexte de céphalées, nausées et vomissements, et associé à des anomalies de signal cortical et sous-cortical non confinées aux territoires vasculaires à l'IRM cérébrale.
- ✓ Un **MIDD** devant la présence d'un diabète chez un jeune adulte, mince et présentant une surdité neurosensorielle,
- ✓ Une **forme intermédiaire** devant l'association d'au moins 3 atteintes associées sans autre cause retrouvée, parmi : surdité, diabète, petite taille, migraine, rétinopathie, cardiomyopathie hypertrophique, épilepsie, déclin cognitif, troubles gastro-intestinaux (gastroparésie, constipation, syndrome du côlon irritable), ptosis et ophtalmoplégie.

#### ➤ **Devant toute suspicion, Il est important:-**

- **De rechercher des arguments venant étayer l'hypothèse diagnostique :**
  - Antécédents de diabète et surdité chez des apparentés maternels
  - Signes évoquant un contexte mitochondrial : migraine, vomissements cycliques, petite taille, intolérance à l'effort, ...
  - Hyperlactatémie et plus rarement hyperCPKémie
  - Signes spécifiques à l'IRM cérébrale (séquelles corticales de « stroke-like », anomalie de signal des noyaux gris centraux, pic de lactates à la spectro IRM)
- **D'adresser le patient à un spécialiste de l'organe atteint (neurologue, endocrinologue) ou au généticien**, de préférence d'un centre de référence maladies rares (CRM) expert dans les maladies mitochondriales.

#### ➤ **Comment le spécialiste ou le généticien doit confirmer le diagnostic :**

- Par un test génétique de préférence à partir d'ADN extrait des urines, plus informatif qu'à partir de sang ou de frottis buccal :
    - Une recherche ciblée de la mutation 3243 peut être réalisée en première intention, lorsque la présentation clinique est caractéristique ;
    - Sinon, un séquençage haut débit de tout l'ADNmt sera réalisé pour rechercher un variant pathogène plus rare, connu pour être responsable de MIDD/MELAS.
  - La biopsie musculaire n'est, en général, pas nécessaire pour établir le diagnostic. Elle est parfois réalisée lorsque le bilan génétique est négatif, que l'état du patient est précaire ou que la présentation n'est pas caractéristique.
  - L'absence de mutation 3243 (ou d'un autre variant) dans le sang n'écarte pas le diagnostic.
- **L'évaluation initiale de la maladie nécessite une prise en charge multidisciplinaire avec la réalisation d'un bilan d'extension complet** permettant de dépister les autres atteintes systémiques: neurologique, neuromusculaire, ORL, ophtalmologique, cardiaque, endocrinienne, digestive ou rénale.

## 2. Prise en charge thérapeutique et suivi :

La prise en charge doit se faire en collaboration avec un centre de référence (CRMR) ou un centre de compétence (CCMR) expert dans les maladies mitochondriales. Elle est pluridisciplinaire impliquant systématiquement des généticiens, neurologues, cardiologues, ORL et ophtalmologues, et si besoin d'autres spécialistes tels que gastroentérologues, néphrologues ou médecins rééducateurs. Ils vont proposer :

- Un traitement essentiellement symptomatique lorsqu'il est disponible pour l'atteinte concernée, car il n'y a pas de traitement curatif.
- Une rééducation par kinésithérapie, ergothérapie et/ou orthophonie lorsque cela est indiqué.
- Un conseil génétique pour le patient et ses apparentés maternels.

Le suivi des patients porteurs d'une mutation MELAS, y compris des individus asymptomatiques, vise à dépister la survenue de complications curables. Les épisodes de « stroke-like », pouvant engager le pronostic fonctionnel et vital du patient, nécessitent une prise en charge adaptée en urgence.

### Rôle du médecin traitant ou du pédiatre dans la prise en charge du patient :

- Vérifier ou réaliser les démarches administratives nécessaires (exonération du ticket modérateur avec prise en charge à 100% des frais de santé liés à la pathologie au titre de l'ALD 30, certificat MDPH),
- Détecter les événements pouvant survenir au cours de la maladie (ex : épisodes de « stroke-like », décompensation d'un diabète, rhabdomyolyse),
- Encourager l'observance au suivi multi-disciplinaire,
- Participer à la mise en place et coordonner le soin à domicile (rééducation et préservation de l'autonomie, renutrition, soins infirmiers),
- Participer à la prise en charge psychologique,
- Prévenir et accompagner les situations de handicap,
- Se maintenir informé des principaux traitements et modalités du suivi de son patient,
- Contacter le CRMR en cas de problème aigu ou pour toute information concernant les modalités de prise en charge,
- Informer les apparentés maternels (intérêt du suivi présymptomatique),
- Veiller aux précautions médicamenteuses (par exemple, éviter : Valproate de Sodium, Metformine, Aminosides, Linézolide, Statines).

### 3. Les "contacts utiles" :

- Informations générales – Orphanet (<http://www.orphanet.net>) ;
- Centre de référence pour les maladies mitochondriales : CALISSON / CARAMMEL ;
- Association de patients atteints de maladie mitochondriale : AMMi (<http://www.association-ammi.org>).