

# Comprendre la maladie mitochondriale primaire

Nos muscles ont besoin d'énergie pour fonctionner. Cette énergie vient de nos mitochondries.

Les mitochondries sont de minuscules structures à l'intérieur de presque toutes les cellules de notre corps. Chaque personne en possède des milliers de milliards qui travaillent à convertir l'oxygène et la nourriture en un type spécial d'énergie appelée adénosine triphosphate ou ATP. Quatre-vingt-dix pour cent de l'énergie dont nos muscles ont besoin provient de l'ATP.

Certaines cellules n'ont qu'une seule mitochondrie alors que d'autres en contiennent des centaines. Une personne qui ne possède pas suffisamment de mitochondries saines, dans un ou plusieurs groupes musculaires, serait atteinte de myopathie mitochondriale ou d'une maladie mitochondriale.

## mito<sup>lingo</sup>



Les **mitochondries** fournissent à nos muscles l'énergie dont ils ont besoin pour fonctionner.



L'**ATP** est la principale source d'énergie de nos cellules. Il est composé d'adénine, de ribose (sucre) et de trois groupements phosphates unis par deux liaisons à énergie élevée.



Les **acides aminés** se lient et forment différents modèles pour créer les protéines essentielles dont nous avons besoin pour vivre, grandir et nous reproduire.



Les **protéines** jouent des rôles particuliers en fonction des acides aminés qui sont utilisés pour les bâtir et de l'ordre dans lequel ces derniers sont connectés.



L'**ADN (acide désoxyribonucléique)** est une longue molécule contenant les gènes. Les modifications de l'ADN nucléaire (ADNn) ou de l'ADN mitochondrial (ADNmt) peuvent entraîner la myopathie mitochondriale primaire.



Les **mutations génétiques** contiennent des instructions spéciales pour créer des protéines particulières qui ont chacune un but unique. Les humains possèdent plus de 22 000 gènes et certains gènes sont liés à la production d'énergie.



Les **gènes** se définissent comme des changements que subissent les gènes et qui peuvent altérer les instructions de fabrication des protéines. Cette condition peut entraîner une surproduction ou une sous-production de protéines ou encore un mauvais fonctionnement de ces protéines. Dans ce cas, les muscles peuvent aussi mal fonctionner.



*Les maladies mitochondriales primaires sont complexes - autant du point de vue du diagnostic que des traitements. On ne pourrait trop insister sur l'importance d'obtenir un diagnostic rapide et précis.*

*- Dre Samantha Marin.*

**Myopathie se traduit littéralement par trouble musculaire**

myo = muscle et pathos = maladie

## Types de maladie mitochondriale

La **maladie mitochondriale primaire** est héréditaire. Elle est généralement diagnostiquée lorsque des changements, que l'on appelle mutations, sont détectés dans les gènes de notre ADN responsables de la création de l'ATP.

La **maladie mitochondriale secondaire** provoque un dysfonctionnement similaire des mitochondries, mais les mutations se produisent dans les gènes qui ne participent pas à la production d'énergie. La maladie mitochondriale secondaire peut être transmise par le parent ou se développer à la suite d'exposition aux toxines environnementales.

## Symptômes de la maladie mitochondriale

Les deux symptômes les plus courants de la myopathie mitochondriale sont la faiblesse musculaire et l'intolérance à l'exercice qui conduit à un sentiment inhabituel d'épuisement. En outre, les patients présentent souvent des symptômes dans leurs organes. En fait, les symptômes chez les personnes atteintes de maladies mitochondriales se manifestent souvent dans trois organes ou plus. Ce phénomène s'explique par le fait que les organes comme le cerveau, les nerfs, le cœur, le pancréas, le foie, les yeux et les reins manifestent des besoins énergétiques élevés.



*Les personnes atteintes de maladies mitochondriales présentent souvent des symptômes touchant trois organes ou plus.*



## Maladie mitochondriale

Les symptômes des maladies mitochondriales peuvent comprendre une déficience auditive et visuelle, l'ataxie (troubles d'équilibre, de coordination et de parole), des convulsions, des troubles d'apprentissage, des anomalies cardiaques, le diabète et une faible croissance.

Les symptômes varient d'une personne à l'autre, allant de légers à menaçant la vie. Les plus jeunes ont tendance à avoir des conditions plus débilantes. Les enfants

atteints d'une maladie mitochondriale peuvent avoir de la difficulté à développer certaines habiletés comme s'asseoir, ramper, marcher, parler et apprendre.

Comme la plupart des personnes atteintes d'une maladie mitochondriale présentent des symptômes qui perturbent plusieurs systèmes en même temps, les symptômes communs sont groupés et appelés syndromes. Certains de ces symptômes sont décrits ci-dessous:

Syndrome	Symptômes
<p><b>MDS</b> Syndrome de déplétion de l'ADN mitochondrial</p> <p><i>De la première enfance à l'âge adulte</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de la production d'énergie touchant les muscles, le foie, le cerveau et les reins</li> </ul> <p>Peut présenter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsions réfractaires</li> <li>• Troubles hépatiques</li> <li>• Ataxie</li> <li>• Faiblesse et engourdissement dans les membres</li> <li>• Perte auditive</li> <li>• Mouvements oculaires difficiles et abaissement des paupières</li> <li>• Difficulté à prendre du poids</li> </ul>
<p><b>MELAS</b> Encéphalopathie mitochondriale avec acidose lactique et pseudo-accidents vasculaires</p> <p><i>De l'enfance au début de l'âge adulte, l'apparition peut parfois être aussi tardive que 40 ans</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Démence</li> <li>• Convulsions</li> <li>• Migraines</li> <li>• Pseudo-accidents vasculaires</li> <li>• Vomissements récurrents</li> <li>• Perte de poids</li> <li>• Intolérance à l'exercice et faiblesse</li> <li>• Perte auditive</li> </ul>
<p><b>MERRF</b> Encéphalopathie de type MERRF</p> <p><i>De l'enfance à l'âge adulte</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contractions musculaires involontaires (myoclonie)</li> <li>• Convulsions</li> <li>• Ataxie</li> <li>• Faiblesse musculaire et intolérance à l'exercice</li> <li>• Perte auditive</li> <li>• Démence</li> <li>• Hypertrophie du muscle cardiaque</li> </ul>
<p><b>MNGIE</b> Encéphalomyopathie neuro-gastro-intestinale mitochondriale</p> <p><i>De la première enfance à l'âge adulte, généralement avant l'âge de 20 ans</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficulté à déplacer la nourriture dans le tube digestif</li> <li>• Neuropathie périphérique (engourdissement et faiblesse dans les membres, les mains et les pieds)</li> <li>• Ptosis</li> <li>• Ophtalmoplégie</li> <li>• Perte auditive</li> <li>• Leucoencéphalopathie (anomalie de la substance blanche du cerveau)</li> </ul>

Syndrome	Symptômes
<p><b>NARP</b> Neuropathie, ataxie et rétinite pigmentaire</p> <p><i>De la première enfance à l'âge adulte</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropathie périphérique</li> <li>• Faiblesse musculaire</li> <li>• Ataxie</li> </ul>
<p><b>OECP</b> Ophtalmoplégie externe chronique progressive</p> <p><i>Adolescence ou début de l'âge adulte</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse des muscles oculaires conduisant à une diminution de la capacité de bouger les yeux</li> <li>• Ptosis (faiblesse du muscle de la paupière conduisant à un abaissement des paupières)</li> </ul>
<p><b>SKS</b> Syndrome de Kearns-Sayre</p> <p><i>Avant l'âge de 20 ans</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse des muscles oculaires conduisant à une diminution de la capacité de bouger les yeux</li> <li>• Ptosis</li> <li>• Anomalie du pigment derrière l'œil (rétinopathie pigmentaire) qui peut affecter la vision</li> <li>• Incapacité de se développer</li> <li>• Anomalie du rythme cardiaque</li> <li>• Ataxie</li> <li>• Certains résultats de laboratoire comme une augmentation des protéines dans le liquide céphalorachidien</li> </ul>
<p><b>Syndrome de Barth</b></p> <p><i>Première enfance ou petite enfance (parfois âge adulte)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertrophie du cœur</li> <li>• Taux d'infections accru</li> <li>• Retards de croissance avant la puberté</li> <li>• Faible tonus musculaire (hypotonie)</li> <li>• Faiblesse musculaire</li> <li>• Apparence faciale particulière (visage rond, joues pleines, menton pointu, grandes oreilles, yeux creux)</li> <li>• Certains résultats de laboratoire (par exemple : niveau élevé de lactate, petit nombre de globules blancs dans le sang, faible taux de cholestérol, taux élevé d'acide 3-méthylglutaconique et d'acide 2-éthyl-hydracrylique dans l'urine ou le sang, augmentation du rapport mono-lyso-cardiolipine:cardiolipine)</li> <li>• Affecte principalement les hommes</li> </ul>
<p><b>Syndrome de Leigh</b></p> <p>Remarque : lorsqu'il est transmis par l'ADNmt, il peut être appelé le syndrome de Leigh de transmission maternelle (MILS)</p> <p><i>Première enfance (3 à 24 mois) ou petite enfance</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte rapide des habiletés développementales, y compris la capacité de contrôler la tête, de s'asseoir, de se tenir debout ou de marcher après un développement normal plus tôt</li> <li>• Diminution du niveau de conscience</li> <li>• Difficulté à respirer</li> <li>• Faiblesse</li> <li>• Convulsions</li> <li>• Faible tonus musculaire (hypotonie)</li> <li>• Ataxie</li> <li>• Mouvements anormaux</li> <li>• Hypertrophie du muscle cardiaque</li> <li>• Incapacité de se développer</li> <li>• Certains résultats de laboratoire comme un niveau de lactate élevé</li> </ul>
<p><b>Syndrome de Pearson</b></p> <p><i>Première enfance</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie qui nécessite habituellement des transfusions fréquentes</li> <li>• Signes de mauvais fonctionnement du pancréas</li> </ul>

## Diagnostiquer la maladie mitochondriale

De nombreux facteurs rendent difficile le diagnostic de la myopathie mitochondriale. Elle touche toutes les tranches d'âge, des enfants aux personnes âgées, les affectant de manière différente, et nombre de médecins de famille ne connaissent pas bien cette maladie.

Le processus menant à un diagnostic peut s'avérer long. Pour commencer, votre médecin s'informe des antécédents médicaux, procède à une évaluation physique approfondie, mesure votre force et votre endurance et peut prescrire une série de tests spécialisés décrits ci-dessous.

Test	
<b>Biopsie musculaire</b>	Dans le cadre de cette procédure, un petit échantillon de muscle est prélevé, généralement de la cuisse. L'échantillon est ensuite traité avec un colorant. Les fibres musculaires affectées par une maladie mitochondriale apparaissent d'un rouge distinct et revêtent un aspect irrégulier.
<b>ECC</b> Électrocardiogramme	Ce test simple et rapide enregistre les signaux électriques de votre cœur. Les électrodes se connectent à l'appareil ECG par le biais de fils placés à certains endroits sur la poitrine, les bras et les jambes. Les spécialistes cherchent des signes d'arythmie ou de cardiomyopathie.
<b>Écho</b> Échocardiogramme	Un échocardiogramme est semblable à un ECC, mais il cherche des irrégularités dans la structure du cœur à l'aide de l'échographie. Ce test sert à détecter les signes de cardiomyopathie.
<b>Électromyographie</b>	Ce test évalue la santé des muscles et des nerfs. Une électrode est insérée dans la peau jusqu'au muscle atteint. L'appareil enregistre l'activité électrique du muscle et peut déterminer si sa faiblesse est causée par le muscle lui-même ou les nerfs qui contrôlent le muscle. Ce test est souvent réalisé en même temps qu'un test de conduction nerveuse (voir la page suivante).
<b>Examens de laboratoire</b>	Le sang ou l'urine sont régulièrement soumis à des tests afin de dépister des problèmes de divers organes comme le foie et les reins. Ces tests permettent également de vérifier si les niveaux d'acide lactique sont élevés, condition fréquente chez les personnes atteintes d'une maladie mitochondriale. <i>Remarque : Il n'existe pas de test génétique écartant complètement une maladie génétique.</i>
<b>IRM</b> Imagerie par résonance magnétique	Les appareils d'IRM utilisent un champ magnétique et des ondes radio générées par ordinateur pour créer des images en 3D détaillées des organes et des tissus qui peuvent être examinées par un spécialiste.



*De nombreuses personnes reçoivent un diagnostic erroné ou ne sont pas diagnostiquées pendant des années. Malheureusement, la plupart des patients verront une variété de spécialistes pendant des années avant de recevoir le diagnostic et les soins dont ils ont besoin.*

Test	
<b>Rachicentèse ou ponction lombaire</b>	Une aiguille est insérée entre deux vertèbres pour prélever une petite quantité de liquide céphalorachidien (LCR) afin de mesurer les niveaux d'acide folinique, de protéines et d'acide lactique. Le LCR entoure et protège le cerveau et la moelle épinière. Des niveaux élevés d'acide lactique ou de protéines ainsi qu'un faible taux d'acide folinique peuvent pointer vers une maladie mitochondriale.
<b>SRM</b> Spectroscopie par résonance magnétique	À l'aide de l'appareil d'IRM, ce test mesure les niveaux de phosphocréatine et d'ATP. Les muscles des personnes atteintes d'une maladie mitochondriale sont souvent dépourvus de ces molécules.
<b>TACO</b> Tomographie par ordinateur ou tomographie axiale commandée par ordinateur	À l'aide d'ordinateurs et d'appareils à rayons X rotatifs, le tomodensitogramme prend des images pour fournir des informations détaillées sur les tissus mous, les vaisseaux sanguins et les os dans diverses parties du corps.
<b>Test de conduction Nerveus</b>	Ce test évalue la capacité et la vitesse des impulsions nerveuses et peut être utilisé pour écarter des affections autres que la myopathie mitochondriale primaire.
<b>Tests génétiques</b>	Les tests génétiques peuvent déterminer si une personne présente une mutation génétique dans l'ADNn ou l'ADNmt qui provoque une maladie mitochondriale à l'aide d'échantillons de sang, de muscle ou de salive.  <i>Remarque : Il n'existe pas de test génétique écartant complètement une maladie génétique.</i>
<b>Test neurologique</b>	Des diapasons, des lampes de poche et des marteaux à réflexes sont utilisés pour évaluer les habiletés motrices et sensorielles, l'audition, la vision, la parole, la coordination et l'équilibre.

#### Une communication claire mène à de meilleurs soins

Votre rôle en tant que patient, ou gardien d'un être cher, consiste à fournir à votre équipe de soins de santé des renseignements précis afin qu'elle puisse faire un diagnostic rapide et exact. Une fois que vous avez le diagnostic, un programme de soins peut être élaboré spécialement pour vous.

#### Protéger les générations futures

Le risque de transmission d'une maladie mitochondriale à un enfant dépend de nombreux facteurs, notamment si la maladie est causée par des mutations génétiques dans l'ADNn ou l'ADNmt. Vous devriez aborder ces risques avec un médecin ou un conseiller génétique.

## Traiter la maladie mitochondriale

Pour l'instant, il n'y a pas de remède pour la maladie mitochondriale. L'objectif des thérapies actuelles vise à soulager les symptômes et à améliorer la qualité de vie. La plupart des thérapies comprennent des suppléments alimentaires et des programmes d'exercice avec un régime spécial lorsque c'est possible pour certains. Dans de nombreux cas, les personnes qui vivent avec la maladie peuvent avoir besoin de dispositifs et de thérapies pour les aider à respirer, à manger, à se déplacer et à apprendre.

### Suppléments alimentaires

Les suppléments recommandés contiennent des substances naturelles participant à la production d'ATP dans nos cellules et comprennent:

**Créatine:** La créatine phosphate fournit généralement une poussée d'ATP, lequel est nécessaire à l'activité musculaire intense.

**Carnitine:** La carnitine contribue à améliorer l'efficacité de la production de l'ATP en mobilisant des molécules dans les mitochondries pour nettoyer certains des sous-produits toxiques de la production d'ATP. Elle est vendue sous le nom de L-carnitine.

La **Coenzyme Q10** (CoQ10 ou ubiquinone) est un antioxydant et un composant du processus de production de l'ATP. Lorsque les maladies mitochondriales sont causées par une déficience en CoQ10, un supplément peut aider.

**Cocktail mitochondrial:** Il s'agit d'une combinaison de suppléments. Les composantes de ce cocktail peuvent varier en fonction de la maladie traitée et peuvent comprendre la créatine, la L-carnitine, l'acide alpha-lipoïque, la riboflavine et le CoQ10.



*Certains patients atteints de myopathie mitochondriale peuvent constater une réduction de la fatigue, une amélioration de la santé et un accroissement de la qualité de vie lorsqu'ils font de l'exercice en suivant un programme spécialement conçu pour eux.*

Ce guide éducatif a été rendu possible grâce à une subvention d'éducation sans restriction de RENEQ.



### Exercice

Les études démontrent que certains patients atteints d'une maladie mitochondriale peuvent constater une réduction de la fatigue, une amélioration de la santé et un accroissement de la qualité de vie lorsqu'ils font de l'exercice en suivant un programme spécialement conçu pour eux. Les exercices d'endurance modérés peuvent aider à accroître la capacité aérobie. L'entraînement contre résistance peut augmenter la force. Il importe de noter que les nouveaux programmes doivent être introduits lentement et que le surmenage doit être évité.



*L'objectif des thérapies actuelles vise à soulager les symptômes et à améliorer la qualité de vie.*

## Un espoir à l'horizon

Les scientifiques ont récemment identifié de nombreuses mutations génétiques à l'origine de la myopathie mitochondriale. Cette découverte signifie que les tests diagnostiques peuvent mieux prédire qui est le plus à risque afin de prévenir l'apparition de la maladie et permettent de concevoir des traitements.

Parmi les possibilités fascinantes à l'horizon, notons:

- traitements qui recrutent des mitochondries saines ou qui encouragent les mitochondries saines à se multiplier et à dépasser le nombre de mitochondries endommagées ou dysfonctionnelles
- réparation ou le contournement des mitochondries défectueuses
- stimulation du développement de nouvelles mitochondries saines
- thérapie de remplacement des mitochondries qui pourrait peut-être empêcher la transmission des mutations mitochondriales du parent à l'enfant.

Nouvelle aussi encourageante : le Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques (FDA) a également accordé la désignation Fast Track à deux médicaments afin de faciliter et d'accélérer le développement de traitements expérimentaux qui présentent des avantages potentiels pour les patients atteints d'une maladie mitochondriale. Nous espérons que ces options seront bientôt offertes au Canada.

MitoCanada est l'organisme de bienfaisance canadien voué à la création d'un monde où toutes les vies sont alimentées par des mitochondries saines. Visitez notre site au : [www.MitoCanada.org](http://www.MitoCanada.org)