
Arbre décisionnel génétique

dans les déficits primaires de la chaîne respiratoire

de l'enfant

Anne-Sophie LEBRE
Service de Génétique (A. Munnich / J-P Bonnefont) / Inserm U781
Hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP), Paris

MeetOchondrie, Aussois, 9-12 mai 2010

Cytopathies mitochondriales (CM)

- Hétérogénéité clinique et génétique +++

→ toute association inexpiquée avec atteinte de plusieurs organes apparemment sans relation...

- déficits 1^{aires} ou 2^{aires} de la chaîne respiratoire (CR)

déficit 1^{aire} = causal = structural = atteinte directe de la CR

déficit 2^{aire} = conséquence = non structural = atteinte indirecte de la CR

→ Dichotomie permettant d'orienter les études moléculaires

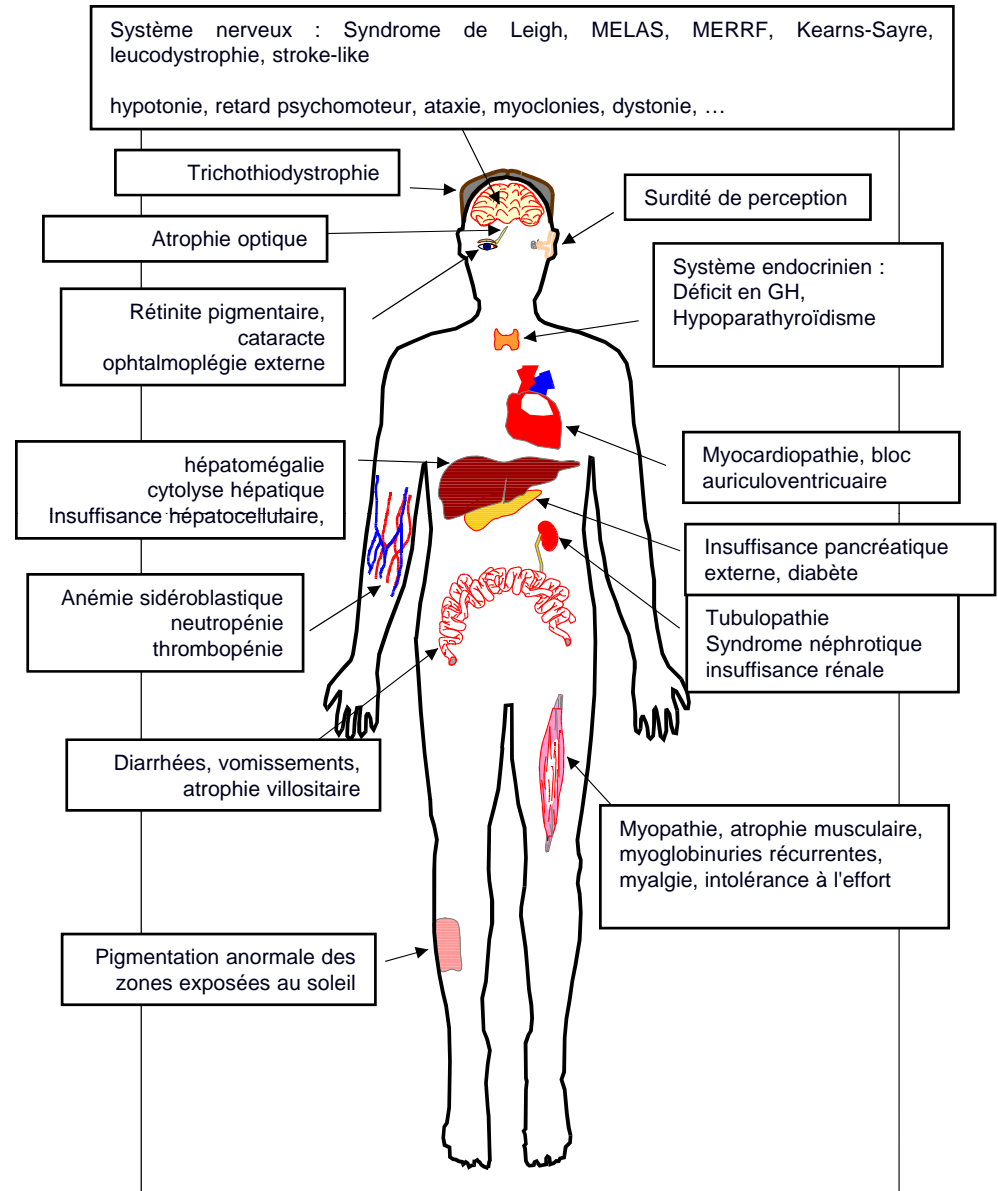
- 1/8 000 naissances → déficit de la CR

Prérequis :
recherche d'arguments en faveur
d'un déficit primaire de la CR

- 1 - Examen clinique
- 2 - Investigations Paracliniques
- 3 - Bilan Métabolique
- 4 - Bilan Enzymologique de la CR

EXAMEN CLINIQUE

- Tout symptôme
- Tout organe ou tissu
- Tout âge de début
- Toute progression
- Tout mode d'hérédité



INVESTIGATIONS PARACLINIQUES

Recherche d'atteintes multi-viscérales

- **Foie**: cholestase, insuf. hépato-cellulaire...
- **Rein**: tubulopathie...
- **Coeur**: Cardiomyopathie, troubles du rythme
- Muscle: myopathie...
- Nerf périphérique: neuropathie...
- Pancréas : dysfonction pancréas exocrine
- Intestin: atrophie villositaire
- Endocrine : glycémie, hypocalcémie, déficit en GH
- Moelle : Vacuolisation, pancytopenie...
- **Oeil** : atrophie optique, rétinite pigmentaire, ...
- Oreille : surdité
- **Cerveau**: ataxie, ...

Bilan hépatique

Bilan rénal

Echographie cardiaque

Histologie du muscle

FO / ERG

Audiogramme / PEA

IRM cérébrale

INVESTIGATIONS PARACLINIQUES

Recherche d'atteintes multi-viscérales

- **Foie:** dysfonction hépato-cellulaire
- **Rein:** tubulopathie
- **Coeur:** Cardiomyopathie, troubles du rythme
- Muscle: myopathie
- Nerf
- Par
- Inte
- Endocrinie : glycémie, hypocalcémie, déficit en GH
- Moelle : Vacuolisation, pancytopenie
- **Oeil :** atrophie optique, rétinite pigmentaire, ...
- Oreille : surdité
- **Cerveau:** syndrome Leigh, ataxie, ...

Bilan hépatique

Bilan rénal

Anomalies non spécifiques : Arguments en faveur de ...

→IRM cérébrale normale : n'élimine pas le diagnostic de CM

→histologie du muscle : souvent non spécifique chez l'enfant

Audiogramme / PEA

IRM cérébrale

BILAN MÉTABOLIQUE

- Cycle Redox
Lactate, Pyruvate, rapport L/P (à jeûn/nourri)
ammoniémie, acides gras libres (AGLC),
3-hydroxybutyrate, acétoacétate, rapport 3-OHBut/AcAc
corps cétoniques et glucose
- Chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAA)
- Chromatographie des acides organiques urinaires (CAO)
- Dosages des acylcarnitines urinaires

BILAN MÉTABOLIQUE

- Cycle Redox

Lactate, Pyruvate, rapport L/P (à jeûn/nourri)

ammoniémie, acides gras libres (AGLC),

3-hydroxybutyrate, acétoacétate, rapport 3-OHBut/AcAc
corps cétoniques et glucose

→ Acidose lactique /Hyperlactacidémie

augmentation rapports L/P et 3-OHBut/AcAC

augmentation corps cétoniques en post prandial

- Chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAA)

→ hyperalaninémie et hyperprolinémie

- Chromatographie des acides organiques urinaires (CAO)

→ lactaturie, intermédiaires du Krebs

- Dosages des acylcarnitines urinaires → C4DC

BILAN MÉTABOLIQUE

- Cycle Redox

Lactate, Pyruvate, rapport L/P
ammoniémie, acides gras lib
3-hydroxybutyrate, acétoacét
corps cétoniques et glucose

HyperL acquise:
pb au prélèvement, infection grave,
deshydratation, anoxie



→ Acidose lactique /Hyperlactacidémie
augmentation rapports L/P et 3-OHBut/AcAC
augmentation corps cétoniques en post prandial

- Chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAA)

→ hyperalaninémie et hyperprolinémie

- Chromatographie des acides organiques urinaires (CAO)

→ lactaturie, intermédiaires du Krebs

BILAN MÉTABOLIQUE

- Cycle Redox

Lactate, Pyruvate, rapport L/P
ammoniémie, acides gras lib
3hydroxybutyrate, acétoacéto
corps cétoniques et glucose

Un bilan métabolique normal n'élimine pas le diagnostic de CM...
→ hyperlactatorachie ?



→ Acidose lactique /Hyperlactacidémie
augmentation rapports L/P et 3-OHBut/AcAC
augmentation corps cétoniques en post prandial

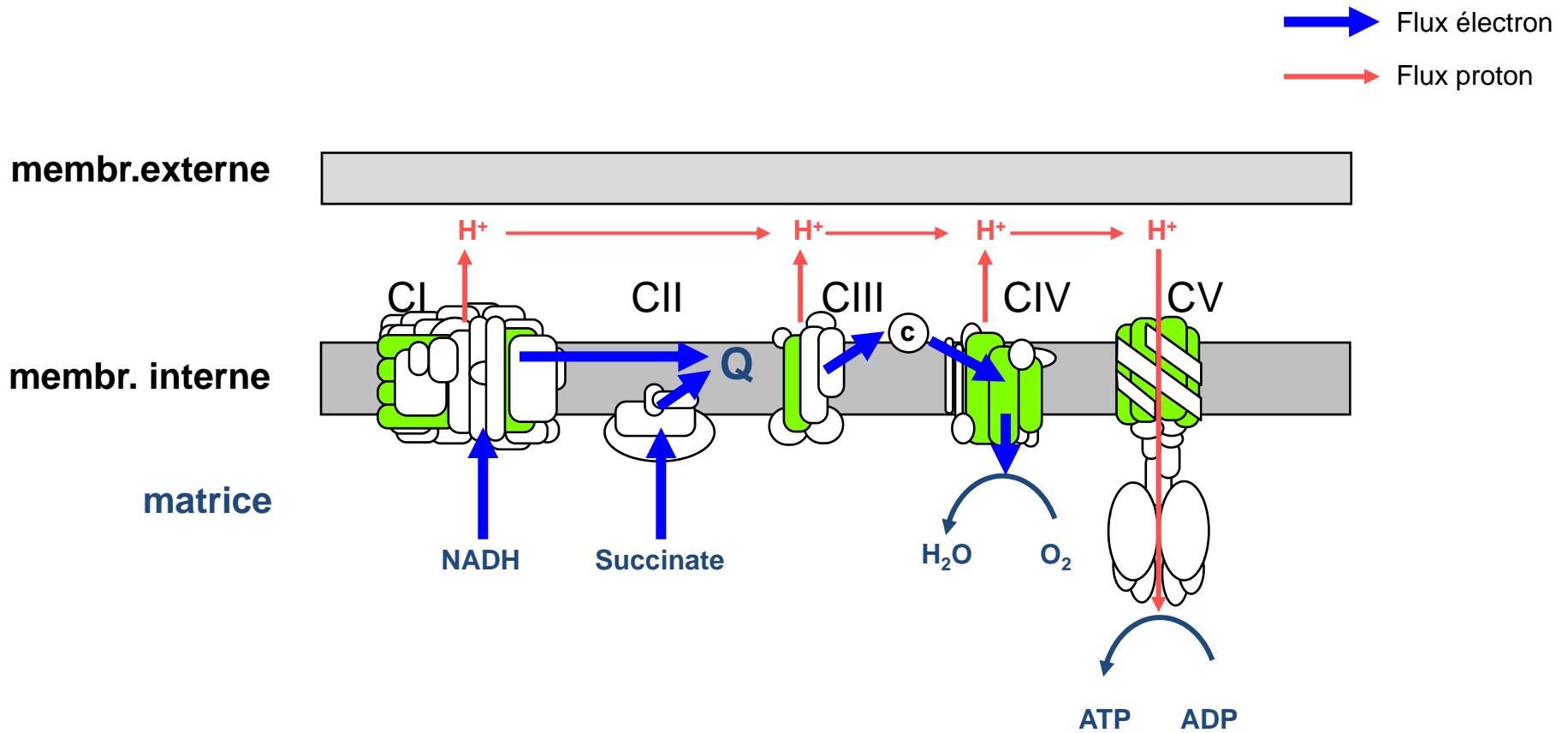
- Chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAA)

→ hyperalaninémie et hyperprolinémie

- Chromatographie des acides organiques urinaires (CAO)

→ lactaturie, intermédiaires du Krebs

BILAN ENZYMOLOGIQUE DE LA CR



→ double origine génétique : 2 génomes à étudier

→ tout mode d'hérédité : maternelle, sporadique, AD, AR, liée à l'X

→ très grand nombre de gènes nucléaires

BILAN ENZYMOLOGIQUE DE LA CR

Etude des différents complexes de la CR à partir d'homogénats de tissu ou de mitochondries isolées

- Etude normale : n'élimine pas le diagnostic de CM
Discuter l'étude d'un autre tissu
- Etude anormale : n'affirme pas le diagnostic de CM
Congélation incorrecte
Tissu fixé pour microscopie optique
- Expression du déficit : instable dans fibroblastes en culture
Conditions particulières de culture (uridine 200 μ M...)

ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE CM

Mode d'hérédité

Bilan clinique/paraclinique

→ suspicion de CM → signes peu spécifiques

Bilan métabolique

→ élimination des diag différentiels

Bilan enzymo de la CR

→ confirmation si déficit CR → CR parfois n^{ale}

Histologie (muscle, foie)

→ peu spécifique chez l'enfant

Etudes moléculaires

→ confirmation du diag de CM → 20%

OUTILS POUR LE DIAGNOSTIC DES CM

Bilan clinique/paraclinique

IRM cérébrale / scanner cérébral

Bilan métabolique

Bilan enzymo de la CR

Western blot

Histologie (muscle, foie)

BN-PAGE

Analyse qualitative de l'ADNmt

→ LR-PCR, Surveyor

Analyse quantitative de l'ADNmt

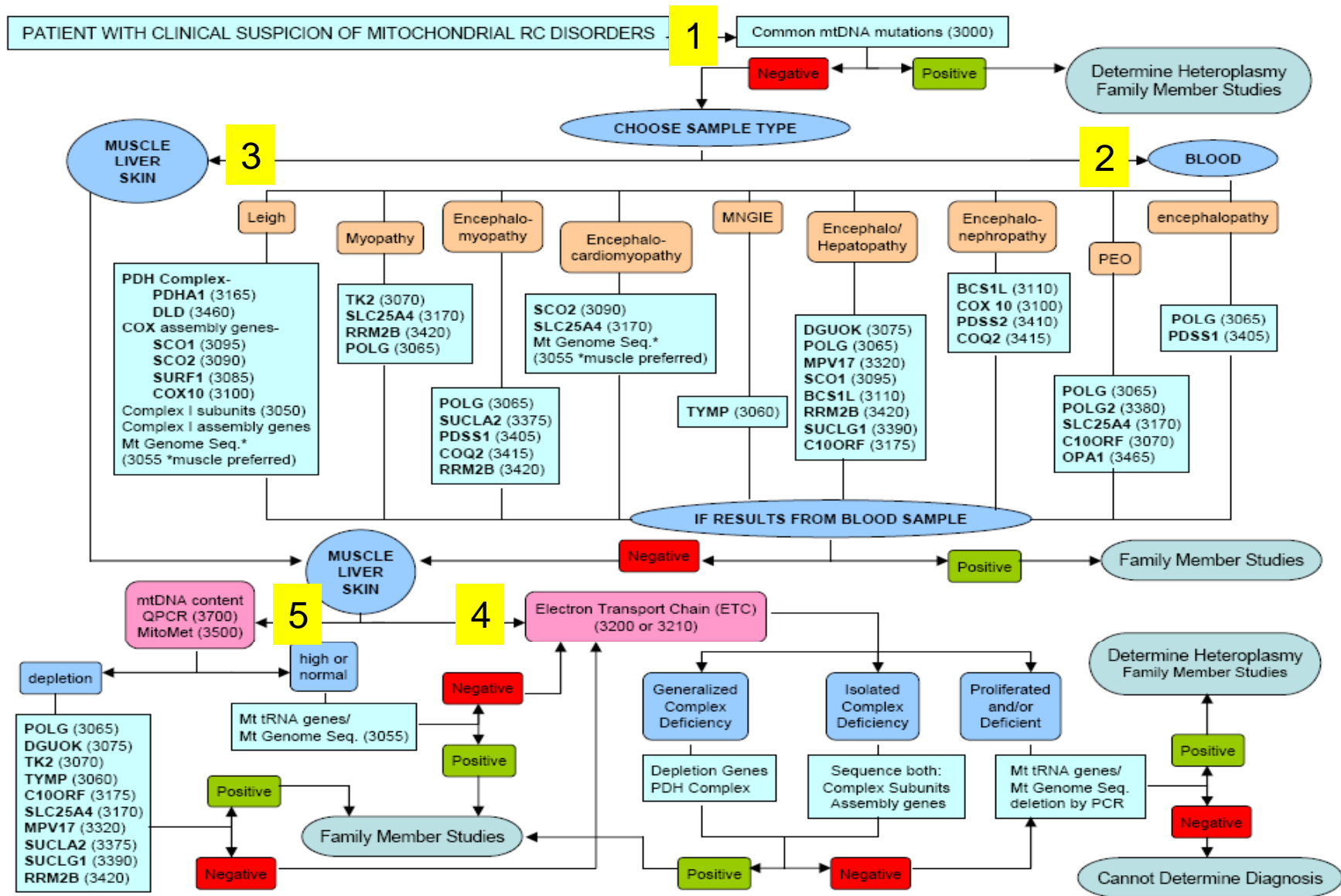
→ PCRq

Séquençage des gènes ADNn

ARBRES DÉCISIONNELS DANS LES CM

- Par type de déficit de la CR ?
- Par symptôme / organe atteint ?

This algorithm reflects currently available clinical testing and experience at Baylor College of Medicine, Mitochondrial Diagnostics Laboratory.



ARBRES DÉCISIONNELS DANS LES CM

- Par type de déficit de la CR ?
 - Par symptôme / organe atteint ?
- Apport de l'imagerie cérébrale

Original article

A common pattern of brain MRI imaging in mitochondrial diseases with complex I deficiency

AS Lebre,¹ M Rio,¹ L Faivre d'Arcier,¹ D Vernerey,¹ P Landrieu,² A Slama,² C Jardel,³ P Laforêt,³ D Rodriguez,⁴ N Dorison,⁴ D Galanaud,³ B Chabrol,⁵ V Paquis-Flucklinger,⁶ D Grévent,¹ S Edvardson,⁷ J Steffann,¹ B Funalot,⁸ N Villeneuve,⁵ V Valayannopoulos,¹ P de Lonlay,¹ I Desguerre,¹ F Brunelle,¹ JP Bonnefont,¹ A Rötig,¹ A Munnich,¹ N Boddaert¹

. *J Med Genet* (2010).

ARBRES DÉCISIONNELS DANS LES CM

- Par type de déficit de la CR ? **Attention aux déficits 2ndaires**
- Par symptôme / organe atteint ? **Peu spécifiques**

→ Faisceau d'arguments → bilans complets +staff multidisciplinaires

→ Apport de l'imagerie cérébrale **EN PROSPECTIF**

→ Identifier la/les mutation(s)

éviter l'errance diagnostique

proposer un conseil génétique

proposer un diagnostic prénatal voire pré-implantatoire

ARBRES DÉCISIONNELS DANS LES CM

- Importance des études rétrospectives (patients avec mutations)
Corrélations : génétique avec clinique / enzymo / IRM
 - Maladies rares : intérêt de travailler en réseaux / centres de ref.
 - Registres de patients à l'échelle nationale voire internationale
 - Mise en place d'essais thérapeutiques
-
- Etude exhaustive de l'ADNmt : génération de variants inconnus
 - Evolution technologique indispensable (ADNn)

Hôpital Necker-Enfants Malades - Paris

CARAMMEL : Centre de Référence pour les Maladies Mitochondriales de l'Enfant à l'Adulte

Laboratoire de Génétique

Zahra Assouline
Nora Brahim
Coralie Haudry
Mélanie Crouzard (STIC)
Anne-Sophie Lebre

Julie Steffann
Jean-Paul Bonnefont

Service de Génétique clinique

Marlène Rio
Valérie Cormier-Daire
Arnold Munnich

Inserm U781

Dominique Chrétien
Valérie Serre
Agnès Rötig

Service de Métabolisme

Vassili Valayanopoulos
Pascale De Lonlay

Service de Radiologie

Nathalie Boddaert
Francis Brunel

Service de Biochimie B

Daniel Rabier
Anne Vassault
Allel Chabli

Service de Neuropédiatrie

Isabelle Desguerre
Christine Barnerias
Nadia Bahi-Buisson
Olivier Dulac

Service des explorations fonctionnelles

Florence Chrétien

réseau DHOS. CARAMMEL

Claude Jardel (CHU Salpêtrière)
Vincent Procaccio (CHU Angers)
Véronique Paquis (CHU Nice)
Abdel Slama (CHU Bicêtre)
Benoit Funalot (CHU Limoges)

Un grand grand merci à tous les cliniciens qui nous ont montré des IRM : P Landrieu, B Chabrol, P Castelnau, N Villeneuve, M Barth... toutes mes excuses à ceux que j'ai oublié...