

1

Naviguer dans l'hétérogénéité clinique des maladies mitochondriales primaires

Marco SPINAZZI (Angers, France)

L'objectif ultime de tous nos efforts est d'améliorer, au final, la perspective des patients en termes de qualité de vie ou de traitements possibles. Cela m'amène aussi à souligner un défi important, qui est l'hétérogénéité clinique des maladies mitochondriales. Les mitochondries peuvent affecter pratiquement tous les organes du corps humain, avec beaucoup de symptômes neurologiques différents. Mais il existe aussi de nombreux autres symptômes non neurologiques.

Les symptômes neurologiques peuvent toucher le système nerveux central ou périphérique, ou le muscle squelettique. Donc la question est : quelle partie du corps est affectée par une maladie mitochondriale ? Vous connaissez déjà la réponse : **toutes**.

Donc cela nous amène à **la cause**, au cœur de ce qui explique l'hétérogénéité clinique des maladies mitochondriales.

L'une des causes est l'origine génétique double des maladies mitochondriales. Vous savez tous qu'il peut y avoir des mutations dans l'ADN mitochondrial ou dans l'ADN nucléaire. Nous avons différents défauts génétiques. Il existe plus de **250 mutations de l'ADN mitochondrial** et plus de **400 gènes nucléaires** impliqués dans les maladies mitochondriales. C'est donc une première cause.

L'autre cause, vous le savez, pour les mutations de l'ADN mitochondrial, est l'hétéroplasmie : la mutation peut être présente à différents niveaux selon les tissus. Parfois, un seul organe peut présenter des niveaux élevés de mutation. Donc il n'est pas surprenant que différents défauts génétiques conduisent à différents phénotypes cliniques.

Ce qui est moins clair, c'est pourquoi **la même mutation** peut apparaître avec des phénotypes cliniques différents.

Résumé des exposés EUROMIT 2026 – Session 8 : 15h30- 17h00

Auteurs : Elodie GICQUEL-MULLER (Recueil) / Jean-Louis BERNARD (Mise en page)

Si nous élargissons cette représentation génétique simplifiée des maladies mitochondriales, nous pouvons voir qu'il existe des contributions plus larges au phénotype clinique. Cela inclut l'environnement : — où vit le patient, — la qualité de vie, — le mode de vie. L'âge aussi. Et s'il existe des facteurs modificateurs concomitants, comme des comorbidités, qui peuvent modifier l'expression d'une maladie mitochondriale.

Ce n'est pas surprenant, car tous ces facteurs supplémentaires peuvent, au final, conduire à des changements dans la fonction, la composition protéique ou lipidique des mitochondries.

Nous ne devons pas oublier non plus que d'autres éléments en dehors des mitochondries agissent. Voici un exemple pratique.

Dans une famille il y a un frère et une sœur. Le frère, vers 55 ans, présentait un phénotype très sévère avec : une ophtalmo parésie, une dysphagie sévère, une insuffisance respiratoire, une faiblesse musculaire, une cardiomyopathie hypertrophique. Avec, en plus, beaucoup de complications cliniques, y compris un AVC ischémique à 58 ans. Sa sœur porte la même mutation identique dans TK2, c'est une mutation composite dans ce gène que vous connaissez et pourtant le phénotype est très différent. Elle n'a pas d'ophtalmoparésie, pas de dysphagie, une meilleure fonction respiratoire. Pas de cardiomyopathie. Seulement une myopathie légère. Et ce n'est qu'après 70 ans qu'elle a développé une légère intolérance à l'effort. Elle va très bien.

Donc : **même mutation**, deux phénotypes très différents. Le frère est décédé car le traitement — maintenant disponible ne l'était pas à l'époque. La sœur, plus chanceuse, pourra bénéficier de ce traitement.

Passons à un autre cas. C'est un homme de 59 ans avec une faiblesse musculaire proximale rapidement progressive. Il a été traité ailleurs avec de fortes doses de corticoïdes, suspectant une myosite inflammatoire, sans amélioration. Il a donc été envoyé dans notre centre pour comprendre ce qui se passait. En l'examinant plus en détail, nous avons vu une atteinte musculaire très spécifique. Ce schéma d'atteinte musculaire est assez caractéristique d'une maladie appelée **Fascio Scapulo Humérale** (FSH). Nous avons donc fait un test génétique et trouvé la contraction du locus D4Z4, ce qui confirme le diagnostic.

Donc, ce patient avait **deux maladies rares en même temps** : — une maladie mitochondriale, — et une FSH.

Résumé des exposés EUROMIT 2026 – Session 8 : 15h30- 17h00

Auteurs : Elodie GICQUEL-MULLER (Recueil) / Jean-Louis BERNARD (Mise en page)

On peut aussi avoir des situations est beaucoup plus complexe qui dépasse la simple observation de la mutation. Parce qu'il existe aussi un programme moléculaire de résilience au stress mitochondrial, qu'il soit d'origine mitochondriale ou nucléaire.

En effet, il existe une communication rétrograde et antérograde entre le noyau et la mitochondrie, pour permettre une adaptation face au dysfonctionnement mitochondrial. Ce programme est appelé **réponse au stress mitochondrial**. L'un des effets en aval est la sécrétion d'une protéine qui est un **mitokine**, celui-ci est libérée dans la circulation sanguine. La mitokine appartient à la superfamille TGF- β et a des effets pléiotropes visant à compenser le dysfonctionnement mitochondrial. Selon la sévérité, les niveaux de mitokines peuvent varier. Ce sont des données non publiées de notre laboratoire.

il existe de nombreuses possibilités d'atteinte neurologique, musculaire et périphérique. Et il est important de garder en tête qu'il existe plus de **500 maladies musculaires** qui peuvent entrer dans le diagnostic différentiel des maladies mitochondriales, et environ **300 neuropathies périphériques** avec différentes causes

Donc il est important d'avoir une vision globale du patient et de ne pas penser uniquement « mitochondrie ». Certaines maladies imitent les maladies mitochondriales sans en être. Et comme dans le cas que je vous ai présenté, il peut y avoir deux — voire trois — maladies rares en même temps. Donc, il faut penser large, et examinez attentivement toutes les données.
