

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladies mitochondriales apparentées au MELAS

Texte du PNDS

**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

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	5
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	8
1 INTRODUCTION	10
2 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS	11
3 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE DU PATIENT SYMPTOMATIQUE	11
3.1 OBJECTIFS.....	11
3.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)	11
3.3 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :	12
3.3.1 <i>Circonstances cliniques amenant à suspecter le diagnostic</i>	12
3.3.1.1 <i>MELAS</i>	12
3.3.1.2 <i>MIDD</i>	12
3.3.1.3 <i>Forme intermédiaire oligosymptomatique</i>	12
3.3.2 <i>Anomalies paracliniques pouvant révéler ou conforter la suspicion diagnostique</i>	13
3.3.2.1 <i>Imagerie cérébrale</i>	13
3.3.2.2 <i>Electroneuromyogramme</i>	14
3.3.2.3 <i>Biologie et bilan métabolique</i>	14
3.3.3 <i>Biopsie musculaire</i>	14
3.4 CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC / DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	14
3.4.1 <i>Confirmation du diagnostic par l'analyse génétique</i>	14
3.4.2 <i>Place de la biopsie musculaire</i>	14
3.4.3 <i>Diagnostic différentiel</i>	15
3.5 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT	15
3.6 EVALUATION CLINIQUE DU MIDD/MELAS ET BILAN D'EXTENSION DE LA MALADIE	16
3.6.1 <i>Manifestations Neurologiques</i>	16
3.6.1.1 <i>Episodes de "stroke-like"</i>	16
3.6.1.2 <i>Autres atteintes du système nerveux central</i>	16
3.6.2 <i>Manifestations Neuromusculaires</i>	17
3.6.3 <i>Atteinte auditive</i>	19
3.6.4 <i>Atteintes ophtalmologiques</i>	19
3.6.5 <i>Atteintes cardiaques</i>	20
3.6.6 <i>Diabète et autres atteintes endocriniennes</i>	21
3.6.6.1 <i>Diabète</i>	21
3.6.6.2 <i>Autres atteintes endocriniennes</i>	22
3.6.7 <i>Atteintes gastro-intestinales</i>	23
3.6.8 <i>Atteinte rénale</i>	23
3.7 FACTEURS DE SEVERITE ET EVALUATION DU PRONOSTIC.....	24
3.7.1 <i>Histoire naturelle et espérance de vie</i>	24
3.7.2 <i>Causes de la variabilité phénotypique</i>	24
3.7.3 <i>Facteurs de sévérité / pronostic</i>	24
3.8 CONSEIL GENETIQUE	25
4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	26
4.1 OBJECTIFS.....	26
4.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)	26
4.3 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES ET DISPOSITIFS MEDICAUX PAR ATTEINTE	26
4.3.1 <i>Manifestations Neurologiques</i>	27
4.3.2 <i>Manifestations Neuromusculaires</i>	29
4.3.3 <i>Atteinte auditive : Réhabilitation auditive</i>	30
4.3.3.1 <i>Appareillage auditif conventionnel</i>	30
4.3.3.2 <i>Implantation cochléaire</i>	31
4.3.4 <i>Atteinte ophtalmologique</i>	31

4.3.5	<i>Diabète et atteinte endocrinienne</i>	32
4.3.6	<i>Atteinte cardiaque</i>	32
4.3.7	<i>Atteinte digestive</i>	33
4.3.8	<i>Atteinte rénale</i>	33
4.4	REEDUCATION FONCTIONNELLE ET PRISE EN CHARGE PARAMEDICALE	34
4.4.1	<i>Kinésithérapie</i>	34
4.4.2	<i>Ergothérapie</i>	35
4.4.3	<i>Orthophonie et rééducation cognitive</i>	35
4.4.4	<i>Prise en charge « basse vision »</i>	36
4.4.5	<i>Diététique et nutrition</i>	36
4.4.6	<i>Psychothérapie</i>	36
4.4.7	<i>Prise en charge médico-sociale</i>	37
4.4.8	<i>Accompagnement et handicap</i>	39
4.6	PRECAUTIONS D'ANESTHESIE ET MEDICAMENTS A EVITER	39
4.6.7	<i>Médicaments et circonstances à éviter</i>	39
4.6.8	<i>Précautions d'anesthésie</i>	40
4.6.9	<i>Vaccins</i>	40
4.7	ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE.....	41
4.8	RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS	41
5	SUIVI DES PATIENTS SYMPTOMATIQUES	42
5.1	OBJECTIFS.....	42
5.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)	42
5.3	RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS	42
5.4	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	44
6	PRISE EN CHARGE ET SUIVI DES APPARENTES ASYMPTOMATIQUES	45
6.1	OBJECTIFS.....	45
6.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES	46
6.3	CONSEIL GENETIQUE DES APPARENTES ET DIAGNOSTIC PRESYMPTOMATIQUE	46
6.4	BILAN INITIAL DU PATIENT ASYMPTOMATIQUE.....	46
6.5	SUIVI DU PATIENT ASYMPTOMATIQUE.....	47
7	DIAGNOSTIC PRENATAL ET PREIMPLANTATOIRE	48
7.1	DIAGNOSTIC PRENATAL	48
7.2	DIAGNOSTIC PREIMPLANTATOIRE	49
7.3	DON DE CYTOPLASME OU REMPLACEMENT MITOCHONDRIAL.....	49
8	SITUATIONS PARTICULIERES	49
8.1	GROSSESSE	49
8.1.1	<i>Risque de développer ou exacerber les atteintes systémiques de la maladie</i>	49
8.1.2	<i>Risque de complications obstétricales augmenté</i>	51
8.2	IMPLANTS COCHLEAIRES ET IRM	51
8.3	TRANSITION ENFANT – ADULTE	51
8.4	LES VOYAGES.....	51
8.5	LE DON D'ORGANE	52
ANNEXE 1.	LISTE DES PARTICIPANTS	53
ANNEXE 2.	COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS.	55
ANNEXE 3.	ARBRE DECISIONNEL EN VUE DU DIAGNOSTIC GENETIQUE	58
ANNEXE 4.	LISTE DES VARIANTS PATHOGENES DE L'ADN MITOCHONDRIAL ASSOCIES AU MELAS	59
ANNEXE 5.	LISTE DES PROFESSIONNELS IMPLIQUES	60
ANNEXE 6.	STROKE-LIKE : CRITERES DIAGNOSTIQUES, EVALUATION ET PRISE EN CHARGE PROPOSES PAR NG ET AL, 2019	61

ANNEXE 7. "STROKE-LIKE" : ILLUSTRATIONS A L'IRM CEREBRALE	64
ANNEXE 8. SYNTHÈSE DU BILAN D'EXTENSION INITIAL A REALISER SUITE AU DIAGNOSTIC MIDD/MELAS	65
ANNEXE 8 BIS. DETAIL DU BILAN D'EXTENSION INITIAL A REALISER	66
ANNEXE 9. PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE.....	68
ANNEXE 10A. MOLECULES THERAPEUTIQUES PROPOSEES EN PRATIQUE CLINIQUE	70
ANNEXE 10B. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMPLIQUES DANS LES EPISODES DE « STROKE-LIKE »	73
ANNEXE 10C. REVUE RECENTE DES ESSAIS CLINIQUES THERAPEUTIQUES DANS LES MALADIES MITOCHONDRIALES.....	74
ANNEXE 11. PRISE EN CHARGE DE LA DYSTONIE ET DE LA SPASTICITE	76
ANNEXE 12. PRISE EN CHARGE DE LA DYSAUTONOMIE	77
ANNEXE 13. FOCUS SUR L'INTERET DES PROGRAMMES SPECIFIQUES DE RENFORCEMENT MUSCULAIRE ET/OU DE SOLLICITATION DES CAPACITES CARDIO-RESPIRATOIRES	78
ANNEXE 14. LES BASES DU REGIME CETOGENE	80
ANNEXE 15. SPECIFICITES DES PRESENTATIONS PEDIATRIQUES	81
ANNEXE 16. ANESTHESIE ET MALADIES MITOCHONDRIALES	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	89

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
ACS	Aide à la Complémentaire Santé
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ADNmt	ADN mitochondrial
ADO	AntiDiabétiques Oraux
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AME	Aide Médicale d'Etat
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMMi	Association contre les Maladies Mitochondriales
Anti-GAD	Anti-Acide Glutamique Décarboxylase
Anti-IA2	Anti-Islet Antigen 2, apparenté à une tyrosine phosphatase
Anti-ZnT8	Anti-Transporteurs du Zinc 8
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ASL	Arterial Spin Labelling
ASSR	Auditory Steady-State Response
ATP	Adénosine TriPhosphate
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AV	Acuité Visuelle
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BDK	Bilan Diagnostic Kinésithérapique
BHM	Barrière Hémato-Méningée
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CDG	Congenital Disorders of Glycosylation ou Carbohydrate-Deficient Glycoprotein
CMPH	Cardiomyopathie Hypertrophique
COX	Cytochrome c Oxydase
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CPK (ou CK)	Créatine PhosphoKinase
CPP	Congé de Présence Parentale
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CROS	Controlateral Routing Of Signal
CSP	Code de Santé Publique
CSS	Complémentaire Santé Solidaire
CV	Champ Visuel
DAI	Défibrillateur Automatique Implantable
DAT-Scan	Scintigraphie cérébrale à l'ioflupane
dB	Décibels
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire

PNDS – Maladies mitochondriales apparentées au MELAS

DPC	Diagnostic PréConceptionnel
DPI	Diagnostic Pré-implantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
DPP4	Dipeptidyl Peptidase-4
EAL	Exploration d'une Anomalie Lipidique
ECG	Electrogardiogramme
ECV	ExtraCellular Volume
EEAP	Etablissement et service pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés
EEG	Electroencéphalogramme
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EME	Etat de Mal Epileptique
ENMG	Electroneuromyogramme
ESAT	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FLAIR	FLuid Attenuated Inversion Recovery
FO	Fond d'œil
FSH	Follicle Stimulating Hormone
FSMR	Filières de Santé Maladies Rares
GACVS	Comité Consultatif Mondial de la Sécurité Vaccinale
GH	Growth Hormone
GI	Gastro-Intestinales
GLP1	Glucagon-Like-Peptide-1
GP1	Premier Globule Polaire
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HGPO	Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale
HLH	Hémianopsie Latérale Homonyme
HSF	Hyalinose Segmentaire et Focale
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
IGF1	Insulin-like Growth Factor-1
IMC	Indice de Masse Corporelle
IME	Institut Médico-Educatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LAF	Lampe À Fente
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LH	Luteinizing Hormone
MAS	Maison d'Accueil Spécialisé
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MELA	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis
MELAS	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes
MERRF	Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers
MIDD	Maternally Inherited Diabetes and Deafness
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NARP	Neuropathie Ataxie Rétinite Pigmentaire

NGC	Noyaux Gris Centraux
NGS	Next Generation Sequencing
NMDAS	Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale
NT-proBNP	fragment N-Terminal du proBNP
NTIC	Néphropathies Tubulo-Interstitielles Chroniques
OCT	Optical Coherence Tomography
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PaCO ₂	Pression artérielle de dioxyde de carbone
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEO	Progressive External Ophthalmoplegia
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
POIC	Pseudo-Occlusion Intestinale Chronique
ppm	Partie Par Million
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PSA	Prostate-Specific Antigen
PTH	Parathormone
PUMA	Protection Universelle Maladie
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RNP	Référence Nutritionnelle pour la Population
RQTH	Reconnaissance de Qualité Travailleur Handicapé
RRF	Ragged red Fibers
SDH	Succinat DésHydrogénase
SESSAD	Service D'Education Spéciale et de Soins A Domicile
SGLT2	Sodium/GLucose coTransporteur 2
SIADH	Sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti-Diurétique
SNA	Système Nerveux Autonome
SNC	Système Nerveux Central
SNG	Sonde nasogastrique
SSR	Soins de Suite et Réadaptation
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
T3(l)	Tri-iodothyronine (libre)
T4(l)	Tyroxine Totale (libre)
TA	Tension Artérielle
TBZ	Tétrabénazine
TDM	Tomodensitométrie
TE	Temps d'Echo
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
VO ₂ (max)	Volume (maximum) d'Oxygène
ZnT8	Zinc Transporter 8

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, Aminositides, 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>).

Texte du PNDS

1 Introduction

► Définition des maladies mitochondriales associées au MELAS :

Les maladies mitochondriales sont des maladies génétiques rares caractérisées par un défaut de la chaîne respiratoire et de l'ATP synthase qui produisent 90% de l'énergie indispensable aux cellules. Ces pathologies sont très hétérogènes sur le plan clinique. Les mitochondries sont présentes dans tous les types cellulaires, hormis les érythrocytes, et ces maladies touchent tous les organes. Le syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes) correspond à une forme clinique clairement individualisée de maladie mitochondriale (1). Dans 80% des cas, ce syndrome est dû à la mutation m.3243A>G dans le gène *MT-TL1* de l'ADN mitochondrial (ADNmt) (2). D'autres mutations de l'ADNmt, comme m.3271T>C (*MT-TL1*) (3) ou m.13513G>A (*MT-ND5*) (4), ont également été rapportées (Annexe 4 Liste de variants pathogènes).

► Prévalence des maladies mitochondriales associées au MELAS :

La prévalence des maladies mitochondriales est de 1/5000, celle du MELAS de l'ordre de 0,2/100 000 dans la population japonaise (5). En fonction des populations étudiées, la prévalence de la mutation 3243 varie de 0,95/100 000 en Angleterre (6), 18/100 000 en Finlande (7), jusqu'à 236/100 000 en Australie (8).

► Formes cliniques du spectre phénotypique MIDD/MELAS :

Le spectre clinique lié à la mutation 3243 est très large. Le syndrome MELAS représente la forme la plus sévère de la maladie avec un début des signes généralement entre 2 et 40 ans, et correspond à environ 15% des patients symptomatiques (9). Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les épisodes déficitaires mimant un AVC (appelés « stroke-like »), une encéphalopathie avec épilepsie (épilepsie partielle continue, épilepsie myoclonique) et/ou démence, une faiblesse musculaire et une intolérance à l'effort, des migraines, des vomissements récurrents, une déficience auditive, une neuropathie périphérique et une petite taille. Le développement psychomoteur précoce est normal, mais il peut y avoir des troubles des apprentissages.

Les formes intermédiaires « oligosymptomatiques » correspondent à des maladies multisystémiques combinant plusieurs atteintes : neuromusculaire, cardiaque, ophtalmologique, gastrointestinale, rénale... (10). Le syndrome MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) est la forme la moins sévère, associant un diabète sucré et/ou une surdité de perception (11), et représente 30% des phénotypes liés à la mutation m.3243A>G (12). De plus, de nombreux porteurs de la mutation 3243 sont cliniquement asymptomatiques.

► Traitements

Le traitement est symptomatique. La surveillance des patients porteurs d'une mutation 3243, y compris des individus asymptomatiques, vise à dépister la survenue de complications curables, en particulier diabète, cardiopathie et plus rarement néphropathie. La survenue d'épisodes de « stroke-like », pouvant engager le pronostic fonctionnel et vital du patient, nécessite une prise en charge adaptée en urgence. Le recours à un CRMR est fondamental pour aider le médecin traitant à optimiser le suivi du malade.

► Particularités liées à l'ADN mitochondrial: l'hétéroplasmie et l'hérédité maternelle:

L'hétéroplasmie est la co-existence de copies d'ADNmt muté et normal au sein des cellules dans diverses proportions qui peuvent évoluer lors de la division cellulaire en raison de la ségrégation aléatoire de l'ADNmt mutant ou normal. Dans chaque tissu ou organe, le taux d'hétéroplasmie va être différent et peut ainsi expliquer une partie de la variabilité des phénotypes associés à la mutation (13). Etant donné le rôle essentiel des mitochondries dans la génération d'énergie

cellulaire (ATP), ce sont souvent les organes dont les besoins énergétiques sont les plus importants qui sont le plus symptomatiques (rétine, rein, cœur, cerveau...).

Les mutations de l'ADNmt se transmettent selon un mode maternel (car les mitochondries sont transmises par l'ovocyte) mais peuvent aussi survenir *de novo*. Un homme porteur d'une mutation 3243 n'a pas de risque de la transmettre à sa descendance. Pour une femme, le risque de transmission est élevé mais impossible à quantifier précisément. Actuellement, seul le don d'ovocyte permet d'empêcher de façon certaine la transmission maternelle d'une maladie mitochondriale. Un diagnostic prénatal (DPN) et un diagnostic pré-implantatoire (DPI) peuvent être proposés mais avec des conditions de fiabilité non optimales.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie mitochondriale apparentée au syndrome MELAS. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ces patients sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une maladie mitochondriale apparentée au syndrome MELAS.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3 Diagnostic et évaluation initiale du patient symptomatique

* Les particularités de la prise en charge pédiatrique sont précisées dans l'annexe 15.

3.1 Objectifs

- Evoquer une maladie mitochondriale apparentée au MELAS
- Confirmer le diagnostic de maladie mitochondriale apparentée au MELAS
- Evaluer la sévérité et identifier les différentes atteintes systémiques présentes
- Délivrer une information clinique et génétique au patient et à sa famille
- Préciser la prise en charge spécifique des différentes atteintes possibles pour permettre d'adapter le suivi thérapeutique et la prévention des complications

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

En fonction de la chronologie de détection des manifestations cliniques et en fonction de l'âge du patient, les professionnels de santé qui pourront évoquer le diagnostic sont principalement : le pédiatre, le neuropédiatre, le neurologue, le généticien clinicien, le généticien biologiste, l'endocrinologue, l'ORL, le cardiologue, l'ophtalmologue ou le néphrologue (Annexe 5 Liste des professionnels impliqués).

La coopération pluridisciplinaire qui suivra pour la confirmation diagnostique, l'évaluation de base, le suivi et la prise en charge globale du patient durant toute sa vie fait intervenir :

- des médecins de plusieurs disciplines : généticien clinicien et biologiste, médecin généraliste, pédiatre généraliste ou spécialisé, neurologue, endocrinologue, ORL, ophtalmologue, cardiologue, néphrologue, urologue, gynécologue, orthopédiste, psychiatre, hépato-gastro-entérologue, anesthésiste, radiologue, biologiste médical, médecin de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR).

- d'autres professionnels et paramédicaux : infirmier(ère), psychologue, psychomotricien(ne), orthophoniste, diététicien(ne), masseur-kinésithérapeute, audioprothésiste, podologue, ergothérapeute, orthoptiste, assistant(e) social(e).

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient et idéalement dans le cadre d'une organisation structurée pluridisciplinaire pilotée par un CRM en accord avec les Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) concernées.

3.3 Circonstances de découverte :

3.3.1 Circonstances cliniques amenant à suspecter le diagnostic

3.3.1.1 MELAS

► Un **épisode de « stroke-like »** peut être la manifestation initiale de la maladie. Ce trouble neurologique sévère et aigu est caractérisé par la survenue :

- d'un tableau d'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 (HLH), cécité corticale, hémiparésie, aphasie),
- dans un contexte de céphalées, nausées et vomissements

Ces signes sont associés à l'imagerie cérébrale à des anomalies de signal cortical et sous-cortical, non confinées aux territoires vasculaires (voir "Imagerie cérébrale").

Un contexte mitochondrial évocateur est souvent retrouvé : petite taille et/ou surdité. Des vomissements récurrents, migraine, faiblesse musculaire ou intolérance à l'effort sont parfois présents et plus rarement un diabète. Le développement psychomoteur précoce est habituellement normal.

► Plus rarement, le MELAS débute par **une épilepsie, des troubles cognitifs évolutifs (démence), des troubles psychiatriques ou des troubles des apprentissages.**

3.3.1.2 MIDD

► Un **diabète** du sujet jeune (habituellement entre 20 et 40 ans), mince (IMC normal ou bas), sans auto-anticorps. Le diabète est en général rapidement insulino-requérant, mais peut parfois l'être d'emblée avec une décompensation acido-cétosique inaugurale.

Et/ou

► Une **surdité** neurosensorielle bilatérale du jeune adulte (en moyenne entre 20 et 40 ans). Des **antécédents maternels de diabète ou de surdité** sont souvent présents. La présence d'une petite taille et/ou de migraines est évocatrice.

3.3.1.3 Forme intermédiaire oligosymptomatique

Les autres atteintes systémiques surviennent habituellement au cours de l'évolution du MIDD. Plus rarement, certaines de ces atteintes apparaissent comme la manifestation initiale de la maladie ou le signe d'appel qui va amener à envisager ce diagnostic :

- **Intolérance à l'effort, myopathie, ptosis**, neuropathie sensitive axonale
- Ataxie cérébelleuse
- **Cardiomyopathie hypertrophique** ou manifestations rythmiques
- **Dystrophie rétinienne**, type dystrophie maculaire réticulée

- ▶ **Pseudo-obstruction intestinale idiopathique chronique**, vomissements cycliques
- ▶ **Une néphropathie prépondérante ou la présence d'une neuropathie optique** doit faire évoquer une mutation moins commune (par exemple : m.13513G>A).

3.3.2 Anomalies paracliniques pouvant révéler ou conforter la suspicion diagnostique

3.3.2.1 Imagerie cérébrale

- ▶ **Devant une symptomatologie neurologique aiguë** (Illustration en annexe 7)

L'atteinte très évocatrice de MELAS est le « **stroke-like** ». Il est diagnostiqué par l'IRM cérébrale, et est défini par la présence d'une lésion corticale dont la distribution topographique ne respecte pas un territoire artériel systématisé. Il est le plus fréquemment pariéto occipital, puis temporal. Il se manifeste par une image corticale, focale, d'étendue variable, dont les caractéristiques de signal sont les suivantes :

- Hypersignal diffusion avec coefficient ADC variable
- Hypersignal T2 et FLAIR
- Hyposignal T1
- Absence de microsaignement en T2* ou en SWI (susceptibilité magnétique)
- Hyperdébit ASL focal
- Rehaussement gyral possible après injection.

Le cortex cérébral prend un aspect oedémateux en phase aiguë. Il peut s'associer à une atteinte de la substance blanche adjacente, sous corticale, présentant les mêmes caractéristiques de signal. L'effet de masse est absent ou très modéré.

La séquence ASL (Arterial Spin Labelling), séquence de perfusion sans injection, est particulièrement importante pour approcher le diagnostic de « stroke-like », en particulier chez l'enfant. Cette séquence reflète le couplage neurovasculaire cérébral, et devant la défaillance neurométabolique, une hyperperfusion majeure compensatrice va se mettre en place, se traduisant en ASL par une hyperperfusion focale au niveau du « stroke like ».

Une atteinte multifocale est possible.

- ▶ **Devant l'identification d'un « stroke-like » en IRM, ou dans un contexte d'exploration à distance d'un épisode aigu à la recherche d'arguments diagnostiques de MELAS**

Il faut s'attacher à rechercher des éléments évocateurs d'une atteinte chronique, renforçant la suspicion diagnostique de MELAS (Fig 2 de l'annexe 7) :

- Séquelles de « stroke-like », visibles sous forme de zones d'atrophie corticale focale avec nécrose laminaire corticale en hypersignal T1 spontané.
- Lésions calcifiées des noyaux gris centraux. Cette atteinte est classiquement symétrique. Les calcifications peuvent être visibles sous forme d'images en asignal sur les séquences de susceptibilité magnétique, mais le scanner reste plus sensible que l'IRM pour la détection de calcifications.
- La spectroscopie en IRM : la présence d'un doublet négatif de lactates à 1,3ppm en spectroscopie à TE long (144MS – 288MS) est fortement évocatrice d'une atteinte mitochondriale, et donc d'un MELAS. Toutefois, le pic de lactates n'est pas toujours présent.
- A l'inverse, le pic de lactates peut être parfois la première anomalie décelable en IRM avant les changements structurels sus-cités.
- Atrophie corticale, supra-tentorielle et infra-tentorielle, en particulier atrophie cérébelleuse (aspécifique).
- Une leuco-encéphalopathie dans les zones jonctionnelles peut exister dans de très rares cas (14)

- ▶ **Une IRM normale n'exclut pas le diagnostic.**

3.3.2.2 Electroneuromyogramme

L'association de tracés myogènes et d'une neuropathie axonale à prédominance sensitive à l'ENMG peut conforter l'hypothèse d'une maladie mitochondriale.

3.3.2.3 Biologie et bilan métabolique

► Taux d'acide lactique (prélèvement veineux sans garrot): fréquemment élevé dans le sang et le LCR, mais également retrouvé dans d'autres maladies métaboliques ou événements neurologiques aigus (crise d'épilepsie ou AVC). L'acidose lactique est associée à des rapports augmentés lactate/pyruvate (>20) et 3-hydroxybutyrate/acétoacétate (>3), une excrétion urinaire des dérivés du cycle de Krebs sur la chromatographie des acides organiques et une élévation de l'alanine et de la proline sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques. Une diminution des taux de citrulline et d'arginine a aussi été rapportée lors des épisodes de stroke-like (15).

► Taux de créatine kinase (CPK) : élévation légère à modérée chez un tiers des patients

► Une élévation de la glycémie à jeun (et/ou de l'hémoglobine glycosylée), en l'absence de diabète connu, peut orienter vers le spectre MIDD/MELAS.

3.3.3 Biopsie musculaire

► **L'examen anatomopathologique** retrouve fréquemment des anomalies mitochondriales :

- Les fibres rouges déchiquetées (RRF) au trichrome de Gomori correspondent à une prolifération mitochondriale sous la membrane plasmique des fibres musculaires. Elles sont absentes dans 34% des cas (16).
- La coloration combinée COX-SDH (cytochrome c oxydase-succinate déshydrogénase) peut retrouver une mosaïque de fibres COX-négatives et COX-positives traduisant le phénomène d'hétéroplasmie.
- Une surcharge en lipides est parfois retrouvée.
- La biopsie est normale chez 28% des patients symptomatiques (16).

► **L'étude de l'activité enzymatique de la chaîne respiratoire** peut retrouver des déficits multiples (typiquement le complexe I et/ou le complexe IV) ou être normale.

3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

3.4.1 Confirmation du diagnostic par l'analyse génétique

Devant un tableau clinique évocateur de MELAS ou de MIDD, on réalise une recherche ciblée de la mutation 3243 (Annexe 3 Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique). En cas de résultat négatif, un séquençage exhaustif de l'ADNmt est réalisé à la recherche d'autres mutations (Annexe 4 Liste de variants pathogènes). Le diagnostic est confirmé par l'identification d'une mutation 3243 ou d'un autre variant pathogène à l'état hétéroplasmique (coexistence dans un même tissu d'ADNmt normal et muté). Néanmoins, un résultat négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic en fonction du type cellulaire analysé, car de nombreux variants pathogènes ne sont présents que dans le tissu qui exprime le déficit, principalement le muscle. En l'absence de biopsie tissulaire, l'étude génétique doit être réalisée à partir de cellules épithéliales urinaires car le taux d'hétéroplasmie des variants pathogènes de l'ADNmt serait proche de celui retrouvé dans le muscle (17). Une étude à partir des leucocytes, d'un frottis buccal ou de follicules pileux est généralement moins informative.

3.4.2 Place de la biopsie musculaire

Depuis l'arrivée du séquençage haut débit (NGS pour Next Generation Sequencing) dans la démarche diagnostique des maladies mitochondriales, les biopsies musculaires sont réalisées moins fréquemment. Il est licite de réserver les biopsies tissulaires de première intention aux patients hospitalisés en réanimation ou susceptibles d'une aggravation rapide ne permettant pas

d'attendre le résultat de l'analyse génétique. Il est prudent de réaliser la biopsie sans administrer de propofol au patient. Si une étude fonctionnelle de la chaîne respiratoire est prévue, le prélèvement doit être conservé dans des conditions précises (carboglace) lors de son transport rapide vers le laboratoire.

3.4.3 Diagnostic différentiel

► Episodes de « stroke-like » :

- Certaines maladies mitochondriales dues à des mutations de gènes nucléaires, tels que *MRM2*, *FASTKD2* et *POLG* ou à d'autres variants pathogènes de l'ADNmt responsables, par exemple, de syndrome NARP ou MERRF.
- Certaines maladies métaboliques : un trouble du métabolisme du cycle de l'urée (présence d'une hyperammoniémie évocatrice), un trouble de la glycosylation des protéines (CDG syndrome) pour les formes pédiatriques, maladie de Fabry et homocystinurie (déficit en cystathionine bêta-synthase).
- Causes d'AVC du sujet jeune : maladie cardiaque, maladies carotidiennes ou vertébrales, drépanocytose, vasculopathies, dyslipidémie, thrombose veineuse, maladie de Moyamoya.
- Migraine hémiplégique familiale ou hémiplégie alternante.

► MIDD et forme oligosymptomatique :

- Syndrome de Wolfram : le diabète est souvent de début infantile et associé à une atrophie optique, puis apparaissent surdité, diabète insipide et troubles neurologiques.
- Diabète syndromique lié au gène *DNAJC3* associant diabète, surdité, petite taille, neuropathie et ataxie.
- Ataxie de Friedreich : le diabète peut parfois précéder la neuropathie et l'ataxie.
- Autres variants pathogènes de l'ADNmt responsables de diabètes mitochondriaux sans MELAS associé.

3.5 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée au cours de laquelle le médecin délivrera une information lisible et adaptée à la personne, comme défini dans le cadre du droit à l'information (L.1131-1-3 du CSP code de santé publique). Elle doit être faite par un médecin expérimenté et suivre les recommandations de bonne pratique existantes (18). Elle peut associer les différents membres de l'équipe multidisciplinaire, notamment un psychologue, l'assistante sociale et des spécialistes en fonction des manifestations cliniques.

Il s'agit d'une double annonce : celle de la maladie grave et chronique et celle de l'origine génétique. Le temps dédié doit permettre :

- D'expliquer la maladie, son histoire naturelle et son pronostic ;
- D'expliquer la prise en charge médicale et le suivi ultérieur ;
- D'évoquer la prise en charge sociale et médico-sociale et de présenter à cette occasion l'association de patients ;
- D'envisager un conseil génétique pour le patient et pour les apparentés maternels à risque.

Il peut être proposé au patient d'être accompagné d'un proche lors de l'annonce.

Il est souhaitable de revoir le patient ou ses parents, quand il s'agit d'un enfant, dans un deuxième temps pour répondre de nouveau à leurs interrogations.

Ce temps constitue une rupture temporelle dans l'existence du patient, pouvant entraîner des retombées récurrentes et impacter les sphères familiales, affectives, sociales et professionnelles. Une écoute active de l'équipe médicale et un accompagnement par un psychologue peuvent aider la personne touchée et sa famille à se mobiliser en développant des stratégies adaptatives.

3.6 Evaluation clinique du MIDD/MELAS et bilan d’extension de la maladie

Le patient doit bénéficier d’une évaluation clinique systématique des différentes atteintes connues du spectre MIDD/MELAS, complétée par certaines explorations paracliniques selon les signes cliniques retrouvés. L’objectif est d’estimer l’étendue et la sévérité de la maladie. Le bilan d’extension initial à réaliser suite au diagnostic est résumé dans l’annexe 8.

3.6.1 Manifestations Neurologiques

3.6.1.1 Episodes de “stroke-like”

Ces épisodes peuvent survenir à n’importe quel âge : typiquement avant 15 ans et habituellement avant 40 ans (19), mais leur apparition tardive est de plus en plus reconnue (20,21). L’apparition d’un déficit systématisé peut mimer un AVC. Il survient chez des patients soit asymptomatiques, soit sévèrement atteints. A long terme, ces épisodes récurrents entraînent un déclin cognitif lié à une neurodégénérescence.

Les caractéristiques cliniques observées lors de ces épisodes sont :

- Début aigu ou subaigu des troubles neurologiques
- Troubles de la conscience, confusion, encéphalopathie
- Céphalée
- Nausée et vomissement
- HLH ou cécité corticale
- Hallucination visuelle élémentaire (phosphène, flash lumineux coloré) ou complexe
- Crise d’épilepsie focale motrice, dont les épilepsies partielles continues
- Etat de mal non-convulsif, dont les crises occipitales
- Déficit moteur focal
- Troubles neuropsychiatriques (troubles du comportement)
- Symptôme sensitif systématisé
- Aphasie

En phase aiguë, l’interrogatoire porte sur le mode d’installation et les symptômes afin de rechercher des éléments évocateurs (symptômes visuels complexes ou troubles auditifs persistants précédant l’épisode), sans signe suggérant un vrai AVC (déficit brutal neurologique focal, surtout si moteur pur), et des déclencheurs potentiels (infection, dysmotilité intestinale, déshydratation, jeûne prolongé ou non-observance du traitement antiépileptique). L’examen neurologique complet doit comporter une attention particulière sur l’évaluation du niveau de conscience, du champ visuel (CV), des troubles du langage et des signes d’apraxie.

En dehors de la phase aiguë, l’examen clinique peut retrouver des atteintes neurologiques séquellaires : encéphalopathie, hémiparésie, HLH ou cécité corticale, hémidystonie, aphasie et spasticité. Il convient de réaliser, de façon systématique, une IRM cérébrale afin de rechercher les signes chroniques évoqués dans « imagerie cérébrale » et un scanner cérébral plus performant pour la détection des calcifications intracérébrales au sein des noyaux gris centraux.

3.6.1.2 Autres atteintes du système nerveux central

➤ Troubles cognitifs

Ils sont très fréquents dans le MELAS avec une évolution plus péjorative dans les formes multisystémiques et une sévérité corrélée au taux de lactates dans le LCR (22,23). Dès le début de la maladie, certains déficits cognitifs spécifiques peuvent s’observer dans le fonctionnement visuo-spatial, l’attention, l’abstraction ou la flexibilité (24). Des troubles des apprentissages peuvent être retrouvés chez les enfants (50%) et plus rarement un retard psychomoteur (<10%) ou une diminution des performances scolaires. Le dysfonctionnement cognitif sous-jacent, l’accumulation de lésions corticales secondaires aux épisodes de « stroke-like » et un processus neurodégénératif diffus contribuent au déclin cognitif et à l’installation d’une démence.

Dans le MIDD, un léger dysfonctionnement exécutif et un trouble de la mémoire visuelle peuvent également être retrouvés (25).

Selon les régions anatomiques cérébrales concernées, le bilan neuropsychologique peut retrouver différents types de troubles : du langage, des fonctions visuo-perceptives, de la discrimination de la tonalité et du rythme, des fonctions arithmétiques et visuo-constructives.

➤ **Epilepsie**

Des crises d'épilepsie sont rapportées chez 25% des patients porteurs de la mutation 3243 (9). Le diagnostic d'épilepsie nécessite une évaluation par un neurologue ou un neuropédiatre et la réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG). L'identification du type de crise va guider le choix du traitement antiépileptique.

Les crises sont plus souvent focales que généralisées. Elles peuvent provoquer ou être la manifestation d'un « stroke-like ». Il existe un risque d'évolution vers un état de mal épileptique (EME) convulsif ou non convulsif, incluant parfois des symptômes psychiatriques (épisode psychotique, trouble du comportement, confusion). L'épilepsie peut devenir pharmacorésistante lors des épisodes de « stroke-like » ou lorsqu'il y a une encéphalopathie.

➤ **Ataxie cérébelleuse**

Elle est plus fréquente dans les formes multisystémiques (66%) que dans le MELAS (25%) (9). Elle apparaît tardivement au cours de la maladie. L'évaluation clinique peut retrouver un syndrome cérébelleux statique et cinétique, une dysarthrie, une dysphagie et un nystagmus. L'IRM cérébrale montre souvent une atrophie cérébelleuse avec une atrophie cortico-sous-corticale et parfois une atteinte de la substance blanche. Une évaluation de la déglutition doit être réalisée en cas de trouble suspecté (bilan orthophonique, examen ORL, rarement nasofibroscopie ou vidéoradioscopie de déglutition).

➤ **Troubles psychiatriques**

Ils sont fréquents (69 % des cas MIDD/MELAS) (9) et débutent généralement entre 20 et 40 ans. Il s'agit surtout de dépressions, dont la moitié sont légères et réactionnelles à la maladie et au handicap. Des troubles modérés ou sévères représentent 19% des cas, incluant des épisodes dépressifs majeurs (15% d'idéations suicidaires), des troubles anxieux, des troubles bipolaires, des troubles psychotiques (délire de persécution et comportement agressif) et des troubles de la personnalité avec présence d'hallucinations auditives et visuelles (26–28). Les symptômes psychiatriques peuvent survenir à n'importe quel moment de la maladie et leur évolution peut être atypique.

➤ **Céphalées et Migraines**

Fréquemment rencontrées chez les patients MELAS (29) et MIDD, elles se manifestent typiquement par des crises récurrentes de céphalées pulsatiles sévères, accompagnées de vomissements et sont majorées pendant les épisodes de « stroke-like ».

➤ **Mouvements anormaux et atteinte extrapyramidale**

Les myoclonies sont parfois observées dans le MELAS (10 à 30%) (30). Les autres mouvements anormaux sont très rares. Un syndrome extrapyramidal est présent dans 5% des cas, lié à l'atteinte des NGC par des lésions de « stroke-like » ou des calcifications. Dans ce cas, une dénervation dopaminergique peut être recherchée au Dat-scan.

3.6.2 Manifestations Neuromusculaires

➤ **L'atteinte musculaire**

Elle est présente chez environ 50% des patients avec une incidence plus élevée dans la 5^{ème} décennie (16). L'évaluation est principalement clinique. Elle retrouve souvent un déficit proximal, léger à modéré, avec amyotrophie et parfois un ptosis et une ophtalmoplégie progressive externe. Les myalgies et l'intolérance à l'effort sont fréquents. Survenant lors d'un effort de faible

intensité, cette fatigue musculaire avec tachycardie et dyspnée disproportionnées témoigne de la diminution des capacités aérobie (VO₂max faibles mesurées au test d'effort). Elle est très invalidante pour le patient et est souvent majorée par le déconditionnement musculaire et cardiovasculaire résultant de cette atteinte.

L'épreuve d'effort (bicyclette ergométrique ou exercices de contraction de l'avant-bras) permet souvent de retrouver une élévation significative des lactates et du rapport lactate/pyruvate (2/3 des patients). L'hyperCPKémie (171-650 UI/L) n'est pas toujours liée à la présence d'une myopathie clinique, mais plutôt à celle de l'acidose lactique, du diabète ou d'une atteinte du SNC. Les épisodes de rhabdomyolyse sont rares et restent modérés, pouvant survenir après un exercice intense, un épisode fébrile ou une chute. L'EMG peut révéler des tracés myogènes dans les muscles proximaux. L'imagerie musculaire (scanner ou IRM) peut être utile en cas de symptômes sans signes objectifs à l'examen ou à l'EMG, mais elle est très souvent normale au début de l'évolution.

➤ Neuropathie périphérique

Elle est fréquente (75% des cas), apparaît avec l'âge et évolue lentement (31). L'atteinte est légère à modérée, affectant plutôt les membres inférieurs. La neuropathie est même infraclinique dans la moitié des cas. Il existe un risque accru de syndrome du canal carpien et de douleurs neuropathiques intenses.

L'examen clinique permet de dépister l'atteinte et d'en évaluer la sévérité et le retentissement. Il doit être recherché : des troubles sensitifs en distalité (paresthésie, douleurs, hypoesthésie épicrotique et proprioceptive, ataxie sensitive), une aréflexie achilléenne ou diffuse, un déficit moteur distal symétrique (steppage), une amyotrophie distale et des déformations squelettiques (pieds creux, orteils en griffes, scoliose).

L'ENMG montre une neuropathie sensitivomotrice généralement avec une nette prédominance axonale et sensitive. Un diabète mal équilibré peut majorer l'atteinte démyélinisante. L'atteinte des petites fibres est rare, mais probablement sous-estimée car non visible sur l'EMG. Elle est responsable de douleurs et peut être dépistée par la réalisation d'un sudoscan.

Il est recommandé d'exclure la prise de médicaments connus pour provoquer des neuropathies ou une toxicité mitochondriale et d'écarter une autre cause réversible ou traitable (notamment carencielle).

➤ Dysautonomie

Les symptômes d'atteinte du système nerveux autonome (SNA) sont fréquents chez les patients porteurs de la mutation 3243 (60%) (32). Elle peut parfois débiter dès l'enfance. Elle se manifeste principalement par une dysmotilité gastrointestinale (iléus, diarrhée, gastroparésie plus rare) (32,33) ou une vessie neurogène (34) mais peut également concerner le système cardio-vasculaire (arythmie cardiaque et hypotension orthostatique) (35–39) Ces symptômes affectent la qualité de vie et peuvent être accessibles à un traitement.

Des signes fonctionnels évocateurs sont à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique: hypotension orthostatique ou étourdissements à la station debout, phénomène de Raynaud, intolérance au chaud ou froid, trouble de la sudation, symptômes post-prandiaux, douleur abdominale inexpliquée, diarrhée, constipation sévère, incontinence urinaire ou fécale, hypersalivation, dysfonction pupillaire.

➤ Dysfonctionnement neurologique des voies urinaires inférieures

Les troubles, de type vessie hyperactive, impériosité urinaire et faible débit urinaire, sont fréquents (34). Il peut aussi exister un dysfonctionnement sexuel. Les fonctions sensitives et motrices du stockage et de la miction peuvent être affectées, avec notamment une hyperactivité du détrusor pouvant être d'origine centrale, dysautonomique ou myopathique.

Compte tenu de leur impact sur la qualité de vie, le dépistage et le traitement de ces troubles est recommandé. L'interrogatoire doit rechercher des signes fonctionnels et être complété si besoin par un journal des mictions et l'utilisation de questionnaires adaptés. Les études urodynamiques

permettent de confirmer le diagnostic avec la mise en évidence d'un résidu post-mictionnel et d'un faible débit urinaire.

➤ **Atteinte Respiratoire**

L'insuffisance respiratoire restrictive est rare, survenant à un stade avancé de la maladie (40). Les épisodes soudains d'insuffisance respiratoire, survenant de façon isolée et à un stade précoce, sont exceptionnels (40). L'hypoventilation peut être d'origine centrale (dysfonction du tronc cérébral) ou myopathique (faiblesse des muscles respiratoires).

La prise de médicaments sédatifs peut aggraver la réponse réduite à l'hypoxémie et à l'hypercapnie et il faut donc être prudent lors de leur prescription.

Une capacité vitale forcée diminuée et des épisodes d'apnée ou hypopnée durant le sommeil peuvent être objectivés par les EFR, l'oxymétrie nocturne et/ou la polysomnographie.

3.6.3 Atteinte auditive

La surdité des MIDD est une atteinte neurosensorielle bilatérale et progressive d'origine endocochléaire. La perte d'audition se développe généralement au début de l'âge adulte (en moyenne entre 20 et 40 ans) et précède généralement le diagnostic de diabète. Les troubles de l'audition s'aggravent avec l'âge, l'évolution semblant plus rapide chez les hommes. La moitié des sujets atteints souffrent d'une perte d'audition à progression rapide par « palier » alors que l'autre moitié présenterait une évolution plus progressive au cours des années. On observe dans un premier temps une perte auditive affectant surtout les hautes fréquences pour aboutir à une perte sévère pour toutes les fréquences. A 40 ans, entre 84 et 95% des patients ont une surdité bilatérale (41,42). Pour 11% d'entre eux, l'évolution vers un déficit auditif profond nécessite la pose d'un implant cochléaire (43). Les cas de vertiges ou déficit vestibulaire restent rares (44). La sévérité de la surdité n'est pas corrélée au taux d'hétéroplasmie sanguin (41).

Le retentissement auditif de ce syndrome peut entraîner en fonction de l'âge des difficultés scolaires, des troubles des relations sociales et professionnelles (isolement, dépression ...) et des troubles cognitifs sur le long terme (mémoire, attention, concentration). Une surdité sévère ou profonde bilatérale avec un bénéfice insuffisant de l'appareillage auditif conventionnel doit faire discuter la chirurgie de l'implant cochléaire et un suivi multidisciplinaire sur le long terme.

Tous les patients nécessitent un bilan auditif adapté à leur âge comprenant :

- Une audiométrie tonale (aérienne et osseuse avec masquage contralatéral en cas de surdité asymétrique)
- Une audiométrie vocale au casque avec masquage en cas de surdité asymétrique, éventuellement complétée d'une audiométrie vocale dans le bruit
- Une audiométrie vocale en champs libre en cas d'appareillage auditif conventionnel ou implanté afin d'en évaluer le bénéfice
- Une impédancemétrie avec mesure des réflexes stapédiens
- Des PEA ou ASSR pour confirmer le diagnostic et/ou une aggravation dans un second temps le cas échéant.

Pour évaluer le retentissement de ces surdités évolutives, il peut être utile de réaliser un bilan orthophonique.

3.6.4 Atteintes ophtalmologiques

Evocatrice d'une mutation 3243, la dystrophie maculaire réticulée (ou *pattern macular dystrophy*) est une dystrophie rétinienne bilatérale acquise et évolutive dont la fréquence est rapportée jusqu'à 85% des cas de MIDD (45). Les anomalies observées sont initialement des dépôts pigmentés ou blanc-jaunes sous rétiniens, une hyperpigmentation linéaire maculaire et péripapillaire et une évolution possible vers une atrophie chorio-rétinienne géographique. A leur apparition, ces anomalies pigmentaires restent discrètes au fond d'œil et sont mieux visualisées sur des clichés en autofluorescence. L'épargne fovéolaire initiale permet une relative

conservation de la fonction visuelle ; selon l'évolution clinique, une baisse visuelle associée à une photophobie voire à une héméralopie peuvent affecter le patient (46–48).

Par ailleurs, en cas de diabète, une rétinopathie diabétique et/ou un œdème maculaire peuvent survenir mais leur fréquence semble moins élevée dans cette population (47).

Des manifestations palpébrales (ptosis) et oculomotrices (ophtalmoplégie externe progressive) sont à rechercher, tout comme une cataracte précoce volontiers sous-capsulaire postérieure (49). Des patchs atrophiques du stroma irien sont aussi décrits (50).

Une atrophie optique est possible lors de mutations moins communes situées sur des gènes codant pour une sous-unité du complexe I, donnant ainsi un phénotype de chevauchement entre la neuropathie optique héréditaire de Leber et le MELAS (51). La fonction visuelle est dans ce cas altérée rapidement, profondément et de façon souvent séquentielle. Le champ visuel montre un déficit central et on peut observer au fond d'œil un pseudo-œdème papillaire à la phase aiguë, puis une pâleur papillaire.

Les autres atteintes neuro-ophtalmologiques regroupent les HLH évaluables sur un champ visuel, la cécité corticale en cas d'atteinte bi-occipitale et le nystagmus (52).

Par conséquent, le bilan ophtalmologique comportera :

- Acuité visuelle, examen en lampe à fente (LAF) et fond d'œil (FO)
- Motilité oculaire
- Champ visuel (CV)
- Tomographie à cohérence optique (OCT) maculaire et papillaire
- Clichés en autofluorescence
- Electrophysiologie visuelle si besoin (électrorétinogramme global et multifocal)

3.6.5 Atteintes cardiaques

Le symptôme le plus fréquent est la dyspnée d'effort, s'inscrivant dans le cadre d'une insuffisance cardiaque diastolique ou systolique associée à une cardiomyopathie hypertrophique (53). Parfois, cette insuffisance cardiaque peut être suffisamment sévère pour occasionner une dyspnée de repos voire un œdème pulmonaire ou un choc cardiogénique, rarement un tableau d'insuffisance cardiaque globale (39,53). Certains patients peuvent présenter des palpitations en rapport avec des troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire, le plus souvent des extrasystolies, plus rarement des fibrillations atriales ou des tachycardies par réentrée sur une voie accessoire atrio-ventriculaire (syndrome de Wolff-Parkinson-White) (54). Enfin, des lipothymies ou des syncopes peuvent exceptionnellement survenir, habituellement en présence d'une cardiomyopathie d'emblée à un stade très avancé.

Le bilan cardiaque initial doit comprendre au moins un ECG et une échographie cardiaque transthoracique. **L'ECG** permet de rechercher : 1) des troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire, notamment quand ils sont permanents comme certaines fibrillations atriales, 2) des troubles conductifs auriculo-ventriculaires à type de blocs de branche ou des hémiblocs, 3) un syndrome de pré-excitation ventriculaire (PR court isolé ou syndrome de Wolff-Parkinson-White).

L'échographie cardiaque est l'examen le plus important car elle permet de rechercher des anomalies pronostiques comme 1) une hypertrophie ventriculaire gauche (augmentation de l'épaisseur pariétale et/ou de la masse), symétrique, de type concentrique pouvant dépasser 25 mm d'épaisseur pariétale avec parfois un aspect granité du myocarde pouvant faire suspecter à tort une amylose cardiaque (36,39,55), 2) une dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection inférieure à 50%) pouvant être sévère et avec des fluctuations parfois importantes (dégradation ou amélioration possibles en quelques jours) survenant presque exclusivement chez des patients ayant une hypertrophie ventriculaire gauche préexistante (36,39,55). Elle permet également la recherche de 3) des anomalies de la fonction diastolique ventriculaire gauche, 4) des anomalies hémodynamiques (pressions de remplissage ou pulmonaires élevées, débit cardiaque diminué), 5) des anomalies ventriculaires droites beaucoup plus rares (hypertrophie, dysfonction systolique).

En présence d'anomalies ECG ou échographiques, même minimes, ce bilan peut être complété par des explorations permettant de caractériser de manière plus fine les anomalies cardiaques myocardiques et électriques qui serviront de référence pour le suivi ultérieur. Un **Holter ECG** des 24 heures permettra de rechercher ou de quantifier des troubles du rythme ou de la conduction paroxystique : extrasystoles ou salves soutenues ou non-soutenues au niveau atrial ou ventriculaire. Une **IRM cardiaque** permettra 1) une évaluation anatomique précise pour le diagnostic d'hypertrophie ventriculaire gauche ou parfois également droite, 2) une caractérisation tissulaire myocardique ventriculaire à la recherche de fibrose sous la forme de rehaussement tardif ou d'anomalies du signal en T1/ECV, 3) une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche précise (56). Un dosage de **biomarqueurs sanguins d'insuffisance cardiaque** comme le BNP ou le NT-proBNP, pouvant être élevés y compris en présence d'une évaluation hémodynamique en échographie jugée normale, est utile pour le suivi longitudinal des patients.

Les autres explorations cardiovasculaires rejoignent les indications en population générale pour : le dépistage d'une maladie coronaire, l'exploration électrophysiologique cardiaque ou les Holvers implantables en présence de syncopes ou lipothymies sévères ou chez les patients avec un syndrome de pré-excitation ventriculaire symptomatique (54). Les patients présentant un syndrome MIDD, diabétiques et donc à haut risque cardio-vasculaire, les recommandations d'évaluation du risque cardio-vasculaires de dépistage de l'IMS de la SFD (société francophone de diabétologie) peuvent être utilisées (57). Cette évaluation du risque cardio-vasculaire permet de décider l'introduction d'un antiagrégant plaquettaire en l'absence de contre-indication, et d'une statine à faible dose sous stricte surveillance clinico-biologique (myalgies, CPK) (58). Les statines peuvent aggraver la myopathie sous-jacente ou être responsable de rhabdomyolyse. Le rapport bénéfice-risque doit donc être évalué lors d'une concertation multidisciplinaire : cardiologue-diabétologue-neurologue.

Des valeurs de pression artérielle jugées à la limite de la normale en consultation doivent inciter à effectuer des automesures tensionnelles à domicile ou une mesure ambulatoire de la pression artérielle car les patients porteurs de maladies mitochondriales et plus spécifiquement de la mutation 3243 sont à haut risque de développer une HTA, notamment dans une forme précoce ou résistante (59).

3.6.6 Diabète et autres atteintes endocriniennes

3.6.6.1 Diabète

Le diabète fait partie du tableau clinique dans au moins un quart des cas de MELAS (10). Il apparaît habituellement au cours de la troisième ou quatrième décennie (60). Un début juvénile est rare et n'a été observé qu'à partir de 10 ans (61,62). Le phénotype MIDD (pour *Maternally Inherited Diabetes and Deafness*) (63) représente environ 30% des phénotypes liés à la mutation 3243. Habituellement la surdité précède le diabète (64,65). Le MIDD se caractérise par un âge moyen de 37 ans à la découverte du diabète, avec un IMC normal ou bas (20 kg/m² en moyenne), un antécédent de diabète maternel dans 80% des cas et une pénétrance du diabète élevée dans la famille (estimée à 85%) (64).

Le diabète emprunte dans 80% des cas le phénotype d'un diabète de type 2, le plus souvent de découverte fortuite. En comparaison au diabète de type 2, les patients ont un IMC plus bas et l'insulinorequérance est plus rapide. Dans 20% des cas, le MIDD mime un diabète de type 1, insulinodépendant d'emblée, avec une décompensation acido-cétosique inaugurale dans environ un tiers des cas (66).

Les mécanismes physiopathologiques du diabète dans le MIDD incluent un déclin plus ou moins rapide de l'insulinosécrétion dû à un défaut fonctionnel des cellules bêta pancréatiques, une perte de la masse cellulaire bêta pancréatique, une production hépatique de glucose accrue, l'absence d'auto-immunité et habituellement peu d'insulinorésistance (67–69).

Pour le diagnostic, les critères diagnostiques habituels du diabète sont utilisés avec le dosage de la glycémie veineuse : soit à jeun $\geq 1,26$ g/l reconstruite deux fois, soit ≥ 2 g/l en présence de symptômes du diabète, ou sur une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). En cas d'HbA1c pathologique, il est indiqué de faire une HGPO pour poser le diagnostic si les glycémies à jeun ne suffisent pas.

L'évaluation de la sévérité du diabète comprend le dosage de l'HbA1c pour évaluer l'importance de l'hyperglycémie et la mesure de la cétonémie ou de la cétonurie qui est un signe de gravité. En cas de présence de cétone, une gazométrie artérielle permet de rechercher une acidose métabolique. Au diagnostic, le dosage du peptide C en regard d'un dosage de glycémie veineuse permet d'évaluer la capacité endogène de sécrétion d'insuline et peut orienter la prise en charge thérapeutique.

En cas de doute diagnostique devant un tableau clinique évocateur de diabète de type 1, le dosage des auto-anticorps anti-GAD, anti-IA2 et anti-ZnT8 permet d'écartier un diagnostic différentiel en vérifiant leur négativité.

Le bilan d'extension de l'atteinte diabétique comprend :

- Le dépistage des complications du diabète : néphropathie, rétinopathie (moins fréquente que dans les diabètes non génétiques), macrovasculaire, neuropathie et grade podologique.
- Le bilan des autres facteurs de risque cardio-vasculaire (dyslipidémie, HTA, tabagisme).

3.6.6.2 Autres atteintes endocriniennes

L'**hypoparathyroïdie** est rare et de physiopathologie mal connue (ne semble pas de nature auto-immune, plutôt liée à une atrophie des glandes parathyroïdiennes). Elle affecte principalement les patients avec un tableau clinique précoce et sévère avec atteinte multisystémique. Elle se manifeste par une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une PTH inadaptée (normale ou basse). (70–72).

L'**hypothyroïdie** périphérique toucherait 10% des patients porteurs de MELAS. Sa prévalence augmente avec l'âge et dans la population féminine. Le lien de causalité n'est pas clairement déterminé, mais sa prévalence dans la population pédiatrique atteinte de MELAS est plus élevée que dans la population générale pédiatrique (2,6% versus 0,1 à 1,6% respectivement). Biologiquement, la TSH est élevée et les hormones périphériques T4I et/ou T3I sont basses.

Le **retard statural** concerne environ la moitié des patients atteints de MELAS (15,73). Il est d'autant plus fréquent que le MELAS se manifeste dans l'enfance. Le diagnostic se fait sur la surveillance clinique et l'établissement régulier des courbes de croissance. La physiopathologie est mal connue et multifactorielle. Dans de rares cas, un déficit en hormone de croissance a été authentifié. Même s'il est rare, il doit être recherché par un test de stimulation de l'hormone de croissance car il ouvre la possibilité d'un traitement par hormone de croissance. Cependant, l'efficacité est variable et compte tenu des risques d'effets indésirables dans cette pathologie, il est recommandé de l'utiliser avec prudence et une surveillance étroite (71). Certaines équipes ne recommandent pas le traitement par hormone de croissance du fait du risque potentiel d'aggravation de la maladie (74).

L'**hypogonadisme hypogonadotrope** peut se manifester par un retard pubertaire, un développement incomplet des caractères sexuels secondaires, des signes de carence hormonale. Les deux sexes sont indifféremment concernés. La prévalence est estimée autour de 2% dans les maladies mitochondriales. Le diagnostic biologique repose sur des taux bas de gonadotrophines en regard de taux insuffisants d'hormones périphériques (testostérone chez l'homme, estradiol chez la femme).

3.6.7 Atteintes gastro-intestinales

Les manifestations digestives incluent comme pour toutes les maladies mitochondriales, les atteintes gastro-intestinales (GI) et hépatiques. Les manifestations hépatiques sont possibles en théorie, mais non documentées à ce jour dans la littérature. Il s'agit essentiellement d'hépatites (élévation des transaminases) et/ou de dysfonctions hépatocellulaires aiguës ou chroniques comme observées dans les autres maladies mitochondriales (75).

Du point de vue physiopathologique, les manifestations digestives du MELAS sont dues aux mêmes mécanismes que celles des autres maladies mitochondriales : déficit énergétique du muscle lisse et/ou atteinte du système nerveux autonome (également secondaire au déficit énergétique) et/ou atteinte neurologique et notamment du tronc cérébral en cas de vomissements récurrents (75).

Concernant les atteintes GI du MELAS (76), on distingue les manifestations mineures, de type vomissements occasionnels et/ou constipation, et les manifestations majeures. Les manifestations majeures sont les vomissements récurrents, la gastroparésie et le syndrome de pseudo-occlusion intestinale chronique (POIC) (77,78). Les vomissements récurrents peuvent survenir en crises notamment lors des épisodes de « stroke-like ». La gastroparésie s'exprime par un inconfort digestif avec vomissements possibles et ralentissement de la vidange gastrique. Le POIC se manifeste par une obstruction intestinale : arrêt du transit, distension et ballonnement abdominaux sans cause mécanique retrouvée.

3.6.8 Atteinte rénale

L'atteinte rénale est fréquente chez les patients adultes présentant une forme oligosymptomatique ou un MIDD. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte glomérulaire. Elle apparaît à l'adolescence ou chez l'adulte jeune, et est suspectée devant une protéinurie glomérulaire isolée de l'ordre de 1 à 1,5 g/g, pouvant aller jusqu'au syndrome néphrotique dans un tiers des cas (79). Quand elle est réalisée, la biopsie rénale montre des lésions de hyalinose segmentaire et focale sans spécificité (79–83). Des atteintes tubulaires, le plus souvent des tubulopathies proximales pouvant réaliser un tableau complet de Fanconi (84), ont également été rapportées, ainsi que des atteintes tubulaires distales. Des cas de néphrite interstitielle chronique et de maladie kystique rénale ont été décrits (79,85).

Lorsqu'elle est présente, la maladie rénale chronique progresse le plus souvent vers la maladie rénale stade 5 (83). Les patients atteignent le stade 5 de la maladie rénale chronique à un âge médian de 33 ans (de 15 à 51 ans suivant les études) (79–82). Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte rénale et le taux d'hétéroplasmie de la mutation dans les leucocytes ou dans les cellules urothéliales du sédiment urinaire (79–82).

L'hypothèse physiopathologique avancée pour expliquer les lésions tubulaires est celle de troubles de la phosphorylation oxydative dans les mitochondries des cellules épithéliales rénales (86). Les mécanismes responsables des lésions de hyalinose segmentaire et focale et par suite de l'atteinte glomérulaire ne sont pas encore clairement élucidés, des mitochondries anormales n'étant retrouvées que de façon inconstante dans les cellules glomérulaires (87) L'hypothèse de mécanismes ischémiques en rapport avec une nécrose des myocytes des artérioles rénales a été évoquée (81). De façon intéressante, il n'a jamais mis en évidence d'atteinte histologique liée au diabète sur les biopsies rénales rapportées dans la littérature.

3.7 Facteurs de sévérité et évaluation du pronostic

3.7.1 Histoire naturelle et espérance de vie

L'histoire naturelle est variable d'un individu à l'autre et sera principalement déterminée par le phénotype clinique présenté par le patient porteur de la mutation 3243 et l'âge de début de la maladie (22,88). Parmi les nombreux porteurs asymptomatiques, certains ne développeront jamais la maladie. L'évolution sera lentement évolutive pour les MIDD et les formes oligosymptomatiques et sera classiquement marquée par des détériorations épisodiques liées aux épisodes de « stroke-like » pour les formes MELAS.

De Laat et al (88) a montré une progression moyenne annuelle d'environ 0,5 point du score NMDAS (Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale) au cours du suivi sur 6 ans d'une cohorte de 151 porteurs de la mutation 3243 dont 82% symptomatiques avec seulement 5% de MELAS. Le déclin touchait en particulier la perte d'audition, les troubles du langage, l'intolérance à l'effort, les troubles de l'équilibre, les troubles psychiatriques et l'atteinte gastro-intestinale. Une autre étude décrit une aggravation globale en 3 à 5 ans, en particulier de l'atteinte neurosensorielle, de l'épilepsie et de l'hypertrophie cardiaque ventriculaire gauche (36).

Sur 55 patients présentant une forme MELAS, Kaufmann et al (22) rapporte une durée médiane de survie de 16,9 ans, à compter du début des troubles neurologiques focaux (crise d'épilepsie ou « stroke-like »). Le taux de mortalité était 17 fois plus élevé que chez les 54 apparentés porteurs asymptomatiques. L'âge moyen au décès était de $34,5 \pm 19$ ans (intervalle de 10,2 à 81,8 ans) et 22% des décès étaient survenus chez les moins de 18 ans.

Dans une cohorte japonaise de 96 patients MELAS suivie sur 5 ans, 60% avaient une forme juvénile (âge de début avant 18 ans) pour laquelle une petite taille était significativement plus fréquemment retrouvée, alors que la prévalence d'une surdité, d'un diabète et d'une hémiplégie était significativement plus élevée dans les formes adultes. Au cours de l'étude, 17 patients sur les 20 décédés avaient une forme juvénile (5).

3.7.2 Causes de la variabilité phénotypique

Chez un même malade, le pourcentage d'ADNmt muté (taux d'hétéroplasmie) varie d'un type cellulaire à l'autre ; un pourcentage d'ADNmt muté élevé étant généralement retrouvé dans le tissu qui exprime le déficit. Dans les cellules, la sévérité du phénotype dépend de la proportion de molécules d'ADNmt mutées et de la manière dont les mitochondries normales sont capables de compenser le déficit engendré par la mutation (effet seuil). D'une manière générale, le phénotype observé est dépendant du niveau d'hétéroplasmie, de la distribution tissulaire de l'ADNmt muté et de l'effet seuil. Pour la mutation 3243, il existerait une corrélation significative entre la fréquence des signes cliniques les plus courants (« stroke-like », démence, épilepsie) et le taux d'ADNmt dans le muscle, mais pas dans les leucocytes (89,90). Dans une même famille, la variabilité phénotypique peut s'expliquer notamment par le taux d'hétéroplasmie et la distribution tissulaire de la mutation responsable.

3.7.3 Facteurs de sévérité / pronostic

Le risque de séquelle neurologique d'un « stroke-like » est notamment conditionné par la durée et le caractère réfractaire d'un état de mal épileptique. En IRM, on pourra anticiper une éventuelle mauvaise évolution probablement devant un « stroke-like » avec un coefficient de diffusion effondré en particulier de la substance blanche à proximité de l'atteinte corticale témoignant d'un œdème cytotoxique avec souffrance neuronale. Un âge de début avant 18 ans pour un MELAS est un facteur de mauvais pronostic (5,22).

La mutation 3243 est associée à différentes manifestations cliniques (diabète, cardiomyopathie, surdité, ophtalmoplégie externe...) qui constituent un large spectre clinique allant du MELAS,

pour la forme la plus sévère, au statut de porteur asymptomatique. Les atteintes les plus sévères seraient le résultat d'une charge mutationnelle plus élevée dans les organes affectés (15). D'autres facteurs génétiques non encore définis (polymorphismes de l'ADNmt et/ou gènes nucléaires modificateurs) pourraient également jouer un rôle dans la sévérité de la maladie (91,92).

3.8 Conseil génétique

Le conseil génétique doit être délivré par un praticien formé au conseil génétique ou un conseiller en génétique de préférence au sein d'un CRMR ou d'un CCMR des maladies mitochondriales. La consultation de conseil génétique doit être dissociée de l'annonce du diagnostic. Les informations délivrées concernent le mode de transmission, la variabilité d'expression de la maladie, la nécessité d'un suivi pour les atteintes pouvant bénéficier d'un traitement, les risques d'avoir un enfant atteint et la possibilité dans ce cas d'avoir recours au don d'ovocyte, au diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI).

Le conseil génétique doit également informer le patient ou les parents d'un patient mineur, sur leur obligation d'informer les apparentés susceptibles d'être concernés par le risque de transmission d'une mutation pouvant être responsable d'un syndrome MIDD/MELAS et de la possibilité de préciser ce risque grâce à un test génétique (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités). En particulier, si une personne « ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner ».

Le syndrome MIDD/MELAS est dû à un variant pathogène de l'ADNmt. Seules les femmes peuvent transmettre un variant de l'ADNmt et donc seuls les apparentés maternels sont à risque d'avoir hérité du variant. Un homme n'a pas de risque de le transmettre à sa descendance. Le risque d'avoir un enfant atteint pour une femme porteuse de la mutation 3243 (asymptomatique ou non) est difficile à évaluer en raison de la grande variabilité du taux d'hétéroplasmie dans les ovocytes. La variabilité de l'expression clinique, pouvant aller d'une forme asymptomatique à un MELAS, complique également le conseil génétique.

Dans un premier temps, la recherche du variant de l'ADNmt chez la mère du cas index détermine le statut *de novo* ou hérité du variant et permet ainsi d'évaluer le risque de récurrence pour un autre enfant et le risque pour les apparentés maternels de la mère. Même si la mère du patient est asymptomatique, elle peut être porteuse à un faible taux d'hétéroplasmie et le variant peut être indétectable dans les leucocytes. En effet, les taux sanguins de 3243 diminuent au fur et à mesure de la vie (93). Le variant devra donc être recherché sur différents prélèvements de la mère : sanguin, urinaire et frottis buccal. Le muscle est plus informatif mais trop invasif chez une personne asymptomatique.

Le fait de ne pas retrouver le variant sur plusieurs tissus maternels sera en faveur d'un variant *de novo*. Le risque de transmission à la descendance apparaît alors très faible. Néanmoins, ce résultat ne permet pas d'exclure que la mère soit porteuse du variant à un taux faible non détectable par la technique utilisée, notamment dans les ovocytes, et un DPN sera proposé. Un conseil génétique plutôt rassurant pourra être apporté à la fratrie de la mère et à sa branche familiale maternelle.

Lorsqu'une femme est porteuse d'un variant pathogène à l'état hétéroplasmique, le risque de transmettre ce variant est élevé et difficile à quantifier précisément. Pour les femmes présentant de faibles taux d'hétéroplasmie, un DPN ou un DPI peut être proposé selon les modalités décrites ci-après (chapitre Diagnostic prénatal et préimplantatoire). Lorsque le taux d'hétéroplasmie est très élevé ou que la patiente ne souhaite pas réaliser une démarche de DPN/DPI, elle peut être orientée vers un don d'ovocyte. Le don de cytoplasme (ou remplacement mitochondrial) n'est pas autorisé en France à ce jour.

4 Prise en charge thérapeutique

* Les particularités de la prise en charge pédiatrique sont précisées dans l'annexe 15.

4.1 Objectifs

- Traiter les symptômes existants.
- Maintenir l'autonomie et compenser les incapacités, en adaptant au mieux la vie quotidienne.
- Instaurer une rééducation pour maintenir les capacités fonctionnelles et éviter les complications liées à l'immobilité.
- Améliorer la qualité de vie en prenant en charge les symptômes moteurs et non moteurs.
- Favoriser l'information du patient et de sa famille sur la maladie, les complications et sur la prise en charge.
- Organiser la transition Enfant-Adulte
- Evaluer le retentissement psychologique et les conséquences socio-professionnelles de la maladie

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, impliquant les mêmes professionnels que ceux impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale (annexe 5). Un médecin hospitalier d'un CRM ou d'un CCMR dédiés aux maladies mitochondriales (ou aux maladies héréditaires du métabolisme) coordonne cette prise en charge entre les différents intervenants en lien avec des structures spécialisées et le médecin traitant.

En coordination avec les autres intervenants, le médecin traitant assure le suivi du patient à son domicile ou au lieu de vie, veille à l'application des recommandations émises lors des évaluations, au dépistage et au traitement des affections intercurrentes.

Les professionnels paramédicaux (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, audioprothésiste...) et les professionnels du secteur médico-social participent aux évaluations, adaptent les prises en charge selon les besoins et assurent les soins et actions relevant de leurs compétences. Les infirmiers interviennent pour la réalisation des soins selon la prescription médicale ainsi que dans la relation d'accompagnement et d'éducation thérapeutique du patient et de son entourage, en fonction des organisations locales du parcours de soins. La prise en charge par les psychologues cliniciens est proposée dès le début du parcours et tout au long du cheminement.

4.3 Traitements pharmacologiques et dispositifs médicaux par atteinte

En l'absence de traitement curatif ou spécifique des maladies mitochondriales apparentées au syndrome MELAS, la prise en charge multidisciplinaire de cette maladie chronique, évolutive et invalidante, repose essentiellement sur le dépistage précoce des complications de la maladie, les médications à visée préventive et symptomatique, le conseil génétique, la rééducation-réadaptation du handicap et les aides médico-sociales et psychologiques (94,95). Elle doit également assurer la transition du secteur pédiatrique vers celui de prise en charge des adultes. À ce jour, aucun traitement n'a fait preuve d'une efficacité sur la réduction du handicap. La synthèse de la prise en charge se trouve dans le tableau correspondant mis en annexe 9.

Un certain nombre de traitements sont utilisés en pratique clinique sur des arguments physiopathologiques ou sur la base d'étude de cas et d'essais en ouvert à petite échelle (synthèse en annexe 10a et liste des essais clinique en annexe 10c). Aucun n'a toutefois démontré son efficacité dans des essais cliniques randomisés en double aveugle, en particulier chez des patients avec mutation 3243 (96), et leur utilisation est laissée à l'appréciation du clinicien :

- Le **CoEnzyme Q10** et l'**Idébénone** (quinone synthétique plus soluble) sont des transporteurs d'électrons lipophiles, qui permettraient d'améliorer le flux d'électrons et la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP). Une amélioration significative sur la fatigabilité, la force motrice et la qualité de vie a notamment été rapportée lors d'une étude randomisée en double aveugle portant sur 24 patients ayant une maladie mitochondriale (96) (Kerr et al, 2017 : NCT00432744). Ce traitement n'a pas l'AMM et est en ATU.
- La **L- carnitine** est un transporteur des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie ; où ceux-ci vont être pris en charge par la bêta oxydation des acides gras pour produire de l'énergie. Il existe parfois une carence en carnitine chez certains patients atteints de maladie mitochondriale, pouvant justifier l'indication d'une supplémentation (97).
- La **Riboflavine ou vitamine B2**, est un cofacteur facilitant le transfert d'électrons le long de la chaîne respiratoire mitochondriale (98). Son utilisation peut théoriquement améliorer le fonctionnement mitochondrial, mais son efficacité n'a pas été démontrée.
- L'**Arginine** est un précurseur de l'oxyde nitrique au rôle relaxant sur l'endothélium vasculaire, de même que la citrulline avec laquelle elle est parfois associée. Son efficacité dans le traitement et la prévention des épisodes de « stroke like » a été rapportée dans des petits essais en ouvert (99,100).
- La **Taurine**, permettrait de corriger le défaut de modification de la taurine au niveau du premier nucléotide anticodon du tRNA^{Leu} mitochondrial. En 2019, un essai multicentrique ouvert de phase III a montré des résultats encourageants sur la survenue des épisodes de « stroke-like », mais sur un petit nombre de patients (101).

4.3.1 Manifestations Neurologiques

➤ Episodes de “stroke-like”

Les patients et leurs soignants doivent être formés à reconnaître les signes cliniques précoces caractéristiques de ces épisodes afin d'en limiter au mieux leurs conséquences dramatiques. Un plan de soins d'urgence doit être fourni à tous les patients ayant déjà présenté un épisode de stroke-like. Les patients à risque de développer un stroke-like devraient recevoir une carte d'urgence qui doit faciliter la reconnaissance précoce des symptômes cliniques. Nous recommandons que tous les cas soient référés à un spécialiste des maladies mitochondriales. Les patients devront être adressés à un CRMR ou à un hôpital disposant d'une réanimation, notamment une réanimation pédiatrique s'il s'agit d'un enfant.

La gestion des épisodes de « stroke-like » fait l'objet de controverses et ce d'autant plus que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette maladie ne sont pas encore clairement établis (annexe 10b). Certains, comme la Mitochondrial Medicine Society (95,100), recommandent l'utilisation du chlorhydrate d'arginine intraveineux dans le traitement en phase aiguë des épisodes de « Stroke-like » pour les patients porteurs de la mutation 3243 et l'administration orale chronique de L-arginine en prévention, de part la théorie selon laquelle l'oxyde nitrique est impliqué, les résultats de petits essais en ouvert et de rapports de cas anecdotiques (95,99,100). La place du régime cétogène et des corticoïdes dans le traitement du stroke-like est également discutée. Les preuves concernant l'efficacité de ces pratiques cliniques ne sont pas suffisantes pour pouvoir les recommander formellement et leur utilisation est laissée à l'appréciation du clinicien (synthèse dans l'annexe 10a).

Par ailleurs, d'autres équipes suggèrent que les crises d'épilepsie sont la cause immédiate du « stroke-like » et que leur gestion et d'autres mesures de soutien sont cruciales (102–104). Un consortium de plusieurs centres européens experts dans les maladies mitochondriales a donc proposé des recommandations (détaillées dans l'annexe 6) reposant sur une prise en charge standardisée rapide et efficace des patients suspects de présenter un épisode de « stroke-like », basées sur leurs expériences cliniques et une revue de la littérature (105,106).

Aucun traitement antiépileptique prophylactique n'a apporté la preuve d'une efficacité.

➤ **Traitement de fond de l'épilepsie**

Le traitement anti-épileptique est identique à celui des autres formes d'épilepsie et doit suivre les recommandations nationales (ALD 9), avec quelques particularités :

- Le valproate de sodium est contre-indiqué en raison d'une hépatotoxicité potentielle et de son effet inhibiteur sur la chaîne respiratoire mitochondriale (107). En revanche, lorsque le valproate de sodium a été débuté avant le diagnostic et que l'épilepsie est bien contrôlée, il ne doit pas être arrêté en raison du risque de décompensation épileptique, y compris d'état de mal.
- Eviter la phénytoïne au long cours en raison du risque d'atrophie cérébelleuse.
- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, topiramate et zonisamide, peuvent théoriquement induire une acidose métabolique chez certains patients (108).
- Privilégier les antiépileptiques à faible potentiel toxique mitochondrial, comme la gabapentine, la lamotrigine et le lévétiracétam (106). Une plus grande efficacité est rapportée pour le lévétiracétam dans une étude multicentrique italienne (109) avec un contrôle des crises dans 81% des cas principalement chez l'adulte, suivi par le phénobarbital (75%) et la vigabatrine (66%) plus utilisés dans l'épilepsie de début précoce.
- Privilégier le lévétiracétam pour contrôler un myoclonus.

Le régime cétogène (chapitre 4.4.5 et annexe 14) peut être une alternative thérapeutique efficace et sûre dans le cadre d'une épilepsie pharmacorésistante en lien avec une maladie mitochondriale, en particulier chez l'enfant (110,111). Il doit être instauré avec précautions en milieu hospitalier et encadré par une équipe de médecins et diététiciens spécialisés. La prise en charge de l'épilepsie doit toujours se faire en lien avec le CRMR/CCMR.

Il n'y a pas de preuve d'indication aux traitements non médicamenteux, tels que la stimulation du nerf vague et la chirurgie de l'épilepsie.

Enfin, il n'y a pas d'indication à réaliser un EEG ou à proposer un traitement préventif pour un patient asymptomatique pour l'épilepsie.

➤ **Traitement précoce et adapté des crises d'épilepsie**

La prise en charge, en milieu hospitalier et ambulatoire, est bénéfique pour diminuer ou prévenir les dommages corticaux irréversibles et cumulatifs, liés à des crises fréquentes ou pharmacorésistantes et permettre de préserver les fonctions neurologiques.

Certaines précautions sont indispensables :

- **Chercher et traiter des facteurs déclenchants :**
 - Infection ou déshydratation
 - Hypoglycémie chez le patient diabétique en cas de crise ou confusion post-critique
 - Hyponatrémie (SIADH, atteinte rénale, carbamazépine/oxcarbazépine)
 - Acidose lactique significative (par comparaison aux taux antérieurs du patient) à ne traiter que si sévère
- **Surveiller certaines atteintes à risque de complication lors de la crise d'épilepsie :**
 - Cardiaque : cardiomyopathie et arythmie simultanée
 - Respiratoire et fonction bulbaire en cas d'atteinte myopathique : risque d'inhalation
 - Digestive : risque d'ileus
- **Exclure un EME lors de la surveillance post-ictal :**
 - Observation en milieu hospitalier pour confirmer une résolution satisfaisante
 - Maintenir le traitement antiépileptique habituel (autres voies d'administration si besoin)
 - Persistance d'une activité critique, focale ou généralisée, signe un EME convulsif
 - Exclure un EME non convulsif en cas d'obnubilation ou d'état post-critique prolongé avec la réalisation d'un EEG en urgence (si non disponible, discuter un test thérapeutique)
 - Suspecter un stroke-like et/ou un EME focal devant la présence de nouveaux déficits neurologiques focaux, surtout s'ils sont associés à des céphalées et une obnubilation. Une IRM cérébrale est recommandée pour clarifier la nature et l'étendue de l'atteinte parenchymateuse.

En cas de survenue d'un EME, certains éléments particuliers sont à considérer :

- Benzodiazépines indiquées dans les mesures immédiates: prudence si faiblesse respiratoire

- Mise en place d'un traitement antiépileptique de type lévétiracétam IV
- Discuter l'introduction d'un régime cétogène
- Discuter l'administration des corticoïdes (112,113)
- Exclure un EME non-convulsif (monitorage EEG ou EEG régulier)
- Si acidose métabolique : rechercher d'autres causes et ne traiter que les cas graves
- Contrôler les taux de CPK si EME convulsif (risque de rhabdomyolyse significative)
- Risque d'aggravation d'une cardiomyopathie (surveillance étroite de la fonction du VG)
- Risque de pseudo-iléus (risque d'affecter l'absorption entérale du traitement antiépileptique)

➤ **Prise en charge de la dystonie et de la spasticité.**

Cette prise en charge est développée dans l'annexe 11, notamment les précautions d'usage. Les traitements habituels pourront être utilisés en première intention :

- **Le baclofène** (LIORESAL®) et **les benzodiazépines** tel que le diazépam (VALIUM®) et le clonazépam (RIVOTRIL®) pourront être proposés, en particulier pour l'orage dystonique.
- **Le trihexyphénidyle** (ARTANE®), dans le traitement de la dystonie focale et généralisée, ainsi que **la tétrabénazine** (XENAZINE®), dans le traitement des dystonies mobiles (114,115). La posologie doit être augmentée progressivement chez l'enfant pour une meilleure tolérance.
- **La toxine botulique de type A** peut être proposée en traitement focal d'appoint d'une spasticité permanente et/ou de dystonies focales. En France, les toxines botuliques qui ont l'AMM chez l'enfant sont l'onabotulinumtoxine A et l'abotulinumtoxin A. Il n'y a pas de règle pour les injections itératives de toxine botulique : c'est la surveillance clinique, leur efficacité et l'expérience du médecin injecteur (dose, muscle, lieu d'injection, mode de repérage) qui orientent la pertinence ou pas de renouveler les injections.
 - **Ataxie cérébelleuse** : Il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique, mais la prise en charge kinésithérapeutique est importante. Pour les troubles de la déglutition, une adaptation de l'alimentation est parfois nécessaire (cf. chapitre Réadaptation fonctionnelle et prise en charge paramédicale).
 - **Céphalées et Migraines** : La plupart des antalgiques habituels pourront être proposés dans ce cadre, y compris les triptans (108). Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à utiliser avec précautions. Le topiramate pourrait aggraver une acidose.
 - **Troubles cognitifs** : il n'y a pas de traitement médicamenteux recommandé spécifique, mais une prise en charge orthophonique à visée de remédiation cognitive est utile. Les données disponibles sur les traitements anticholinestérasiques sont insuffisantes pour les recommander.
 - **Troubles psychiatriques** : les symptômes psychiatriques de la maladie sont traités par les molécules usuelles. Un traitement antidépresseur doit être introduit en cas de syndrome dépressif (Cf : Guide ALD, Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte, HAS, février 2009).

4.3.2 Manifestations Neuromusculaires

➤ **Atteinte musculaire**

Les effets des traitements dont l'objectif est d'améliorer le fonctionnement de la chaîne respiratoire, tel que le coenzyme Q10, sont limités mais permettent parfois une réduction de la fatigabilité musculaire ou des myalgies. Les preuves de leurs efficacités n'étant pas suffisamment robustes pour les recommander formellement, leur utilisation est laissée à l'appréciation du clinicien (annexe 10a). La L-carnitine doit être administrée en cas de carence.

Des protocoles d'entraînement aérobie ont été proposés récemment et semblent apporter un bénéfice sur les symptômes musculaires et sur les paramètres biochimiques (95,116,117). (cf "kinesithérapie" et "annexe 13").

Pour le traitement du ptosis et ophtalmoplégie confère "atteinte ophtalmologique"

La prise en charge d'une **rhabdomyolyse aiguë** consiste à :

- Prévenir ou traiter une insuffisance rénale aiguë secondaire (hyperhydratation par cristaalloïdes, sans potassium, parfois utilisation prudente d'agents vaso-constricteurs).
- Corriger des troubles ioniques : toute hyperkaliémie supérieure à 5 mmol/l, l'hypocalcémie seulement si elle est sévère, mais pas l'hyperphosphorémie.
- Contrôler les apports et sorties hydriques et ioniques en soins continus si forme sévère.

➤ **Neuropathie périphérique**

Le traitement des neuropathies mitochondriales est symptomatique et suit les directives établies pour le soin des neuropathies non mitochondriales (cf PNDS Neuropathie héréditaire). Il n'y a actuellement aucune preuve de bénéfice des médicaments ou des suppléments vitaminiques dans les neuropathies mitochondriales. Certains médicaments connus pour provoquer une neuropathie périphérique sont à éviter (exemple : vincristine, isoniazide et nitrofurantoïne) incluant le dichloroacétate sauf circonstances exceptionnelles. Il est nécessaire d'assurer un contrôle glycémique optimal en cas de présence d'un diabète.

Les douleurs neuropathiques doivent être caractérisées et gérées activement. Les traitements habituels sont les antiépileptiques et les antidépresseurs, pour lesquels il faut tenir compte des potentiels effets secondaires et des comorbidités associées (par exemple, l'ataxie). Une prise en charge dans un centre antidouleur est parfois nécessaire. Des approches non pharmacologiques et psychologiques doivent être proposées dès que possible.

Un traitement chirurgical des déformations orthopédiques est rarement nécessaire et le traitement conservateur sera préféré tant que possible, en tenant compte de facteurs neurologiques (myopathie, ataxie, spasticité ou dystonie) et autres comorbidités associées.

➤ **Dysautonomie**

En l'absence de recommandations spécifiques à l'atteinte mitochondriale, la prise en charge des troubles digestifs, des troubles urinaires et de l'hypotension orthostatique doit suivre les recommandations de la dysautonomie d'autres causes (synthèse en annexe 12)

➤ **Atteinte respiratoire**

Le traitement est identique à celui des maladies neuromusculaires chroniques avec décompensations respiratoires aiguës hypercapniques ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mm Hg) dont la décompensation est réversible.

4.3.3 Atteinte auditive : Réhabilitation auditive

L'objectif principal de la prise en charge ORL est la réhabilitation auditive optimale, par un appareillage auditif amplificateur uni ou bilatéral selon la surdité. Dans les cas de surdité ayant évolué vers un déficit sévère à profond avec un bénéfice insuffisant de l'appareillage auditif conventionnel, une implantation cochléaire précoce doit être proposée. Aucun traitement médicamenteux n'est recommandé pour la prévention ou l'aggravation des troubles auditifs chez ces patients.

Une rééducation orthophonique peut être également recommandée (cf chapitre "orthophonie").

4.3.3.1 Appareillage auditif conventionnel

L'appareillage auditif conventionnel a pour but de compenser au mieux le déficit auditif en améliorant les seuils auditifs et doit restaurer la stéréophonie. Il est unilatéral si la surdité est

unilatérale et bilatérale d'emblée si la surdité est bilatérale. Il est recommandé pour tout patient présentant une surdité bilatérale permanente :

- dont le seuil auditif moyen calculé selon les recommandations du Bureau International d'Audio-Phonologie est supérieur à 30 dB ;
- ou dont le seuil d'intelligibilité vocale (seuil de discrimination de 50% des mots) dans le silence est supérieur à 30dB ;
- ou s'accompagnant d'une dégradation significative de l'intelligibilité dans le bruit.

Il peut également être proposé aux patients présentant une surdité légère uni ou bilatérale en fonction du retentissement. Il est important de faire appel à des audioprothésistes spécialisés dans la prise en charge des surdités sévères afin de favoriser une adhésion du patient à l'appareillage et un meilleur suivi au long cours. La prise en charge audio-prothétique inclut le choix et l'adaptation des prothèses, le contrôle d'efficacité, le suivi ainsi que l'éducation prothétique. Le port le plus régulier possible doit être encouragé.

4.3.3.2 Implantation cochléaire

Elle est indiquée en cas de surdité bilatérale selon les critères déterminés par la HAS en 2012 et permet de très bonnes performances auditives :

- En cas de surdité profonde bilatérale ;
- En cas de surdité sévère, si la discrimination des mots dissyllabiques est inférieure à 50% à 60 dB en condition binaurale avec un appareillage bien adapté ou si le gain audio-prothétique est insuffisant pour le développement du langage ;
- En cas de surdité sévère à profonde unilatérale avec un acouphène invalidant et échec d'un appareillage de type CROS ou ancrage osseux ;
- En cas de surdité sévère à profonde unilatérale avec une audition fluctuante controlatérale.

L'indication d'implantation cochléaire est portée après un bilan pluridisciplinaire (clinique, audiométrique subjectif et objectif, vestibulaire, radiologique, orthophonique, psychologique) réalisé dans un centre spécialisé.

L'implantation peut être unilatérale ou bilatérale, simultanée ou séquentielle en fonction de l'atteinte auditive, vestibulaire et de l'âge du patient. En cas d'implantation unilatérale, il est important d'encourager le port de la prothèse auditive controlatérale. Une implantation controlatérale (bilatérale séquentielle) est proposée en cas d'aggravation auditive à distance du premier implant.

Certaines précautions seront à prendre lors de la réalisation d'une IRM cérébrale chez les patients porteurs d'implants cochléaires (voir paragraphe 8.2).

4.3.4 Atteinte ophtalmologique

En cas de diplopie, l'adaptation de prismes, ou à défaut l'occlusion monoculaire par filtre sur un verre de lunette, peut diminuer la gêne induite par le décalage des 2 images.

De même, un dispositif fixé aux lunettes pour maintenir la paupière relevée peut être proposé en cas de ptosis. Réalisée par une équipe spécialisée, la correction chirurgicale d'un ptosis invalidant fait appel à différentes procédures, mais privilégie la technique de la suspension frontale en cas de fonction altérée du muscle releveur de la paupière. Sous anesthésie générale, le muscle frontal est relié à la paupière supérieure, par du matériel autologue (fascia lata) ou un biomatériel (bandelette silicone), cette dernière solution étant intéressante pour ajuster le résultat en post opératoire immédiat ou tardif (118).

Une cataracte précoce ou liée à l'âge, responsable d'une baisse visuelle, peut être opérée selon une procédure chirurgicale classique sous anesthésie locale.

La prise en charge d'une rétinopathie ou d'une maculopathie liée au diabète suit les recommandations habituelles.

4.3.5 Diabète et atteinte endocrinienne

➤ Diabète :

La metformine est contre-indiquée en raison de ses effets sur le métabolisme des lactates et l'inhibition du complexe I chez des patients présentant une susceptibilité à l'acidose lactique (108). Néanmoins, lorsque la metformine a été débutée avant le diagnostic, qu'elle est bien tolérée et que le diabète est bien contrôlé, son maintien peut se discuter. Dans ce cas, la surveillance de la lactacidémie paraît indispensable.

Les autres traitements habituels du diabète sont utilisés sans restriction: mesures diététiques, antidiabétiques oraux, insuline (10,65)(« Newcastle Mitochondrial Disease guidelines »).

Les sulfamides hypoglycémisants et les inhibiteurs de la DPP4 sont préconisés en première intention. Les inhibiteurs de la DPP4 présentent l'avantage sur les sulfamides de ne pas être pourvoyeurs d'hypoglycémies iatrogènes. Les analogues du GLP1 peuvent être utilisés pour leur bénéfice cardio-vasculaire, en tenant compte du risque de perte de poids chez ces patients présentant déjà un IMC bas. Il en est de même pour les inhibiteurs de SGLT2, procurant un bénéfice cardio-rénal, mais responsables d'une perte de poids et d'un possible risque d'acidocétose euglycémique. Ils ne sont donc pas recommandés en cas d'insulinopénie (119).

Quand elle n'est pas présente d'emblée, l'insulinorequérance est habituellement rapide, en quelques années, et d'autant plus rapide que l'IMC est bas et l'HbA1c haute au diagnostic (61,64). L'amaigrissement involontaire et la présence de cétones sont des signes d'insulinopénie et nécessitent une réévaluation thérapeutique. L'insulinothérapie peut être mixte (en association aux ADO) ou exclusive.

Une autosurveillance glycémique est indiquée en raison du risque d'hypoglycémie de certains traitements antidiabétiques et du risque de progression rapide vers l'insulinorequérance (« Newcastle Mitochondrial Disease guidelines »). L'éducation thérapeutique est un pilier de la prise en charge diabétologique.

➤ Autres atteintes endocriniennes :

Le traitement de l'hypoparathyroïdie, de l'hypothyroïdie, du déficit en GH et de l'hypogonadisme hypogonadotrope n'est pas différent de celui des autres étiologies conduisant à ces situations. Il repose sur une supplémentation vitamino-calcique pour l'hypoparathyroïdie et sur une supplémentation hormonale dans les autres cas (L-thyroxine pour l'hypothyroïdie, hormone de croissance s'il y a lieu pour le déficit en GH, testostérone ou estrogènes pour l'hypogonadisme hypogonadotrope selon le sexe et l'âge). Le traitement par GH doit être utilisé avec prudence et une surveillance étroite, compte tenu d'une efficacité variable et des risques potentiels d'effets indésirables (71). Certaines équipes ne le recommandent pas du fait du risque potentiel d'aggravation de la maladie (74).

4.3.6 Atteinte cardiaque

Il n'existe pas de traitement spécifique ciblant les anomalies du métabolisme énergétique myocardique associées aux maladies mitochondriales ayant montré un bénéfice clinique.

Les traitements de l'insuffisance cardiaque validés en population générale, notamment en présence d'une dysfonction systolique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 45%, sont indiqués au même titre que chez tout autre patient, qu'il s'agisse des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des bêta-bloquants ou des autres traitements recommandés habituellement. A un stade moins avancé, chez les patients avec une altération minimale de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (45-50%) et/ou avec de la fibrose myocardique en IRM sans dysfonction systolique et/ou avec une élévation des biomarqueurs sanguins d'insuffisance cardiaque, certains traitements

d'insuffisance cardiaque, notamment les IEC, sont parfois utilisés même s'il n'existe pas de preuve de leur efficacité. Cette prise en charge empirique ne paraît pas déraisonnable compte-tenu du profil évolutif souvent défavorable de ces patients avec une progression fréquente vers la dysfonction systolique et l'insuffisance cardiaque clinique et compte-tenu de la bonne tolérance de ces traitements. En présence d'une insuffisance cardiaque terminale, un projet de transplantation cardiaque peut être discuté mais doit impérativement reposer au préalable sur une évaluation pluridisciplinaire de la maladie pour estimer le risque de complications extracardiaques, notamment neurologiques centrales pouvant compromettre le pronostic vital et fonctionnel post-greffe, ainsi que la qualité de vie des patients. En dehors de ces considérations, il n'existe pas de données en post-greffe suggérant un risque spécifique chez les patients atteints de maladies mitochondriales.

La prise en charge médicamenteuse des troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire repose sur les mêmes stratégies de prise en charge qu'en population générale qu'il s'agisse du choix des antiarythmiques ou des traitements antithrombotiques.

Il n'existe pas d'indication à l'implantation prophylactique de stimulateurs cardiaques en présence de troubles conductifs « modérés » (bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, blocs de branche, hémiblocs) contrairement à d'autres formes de maladies mitochondriales tel que le syndrome de Kearns-Sayre (53). Il existe peu de données en faveur de l'utilisation de défibrillateurs implantables (DAI) en prévention primaire dans cette pathologie qui apparaît comme étant plutôt à faible risque de mort subite en comparaison aux autres causes de cardiomyopathies hypertrophiques génétiques (53). Les implantations de DAI doivent probablement être envisagées seulement chez des patients avec dysfonction systolique et/ou hypertrophie importantes (épaisseur pariétale supérieure à 20mm) et/ou hyperexcitabilité ventriculaire avec présence de tachycardie ventriculaire non soutenue, chez des patients avec par ailleurs un pronostic neurologique et général favorable (discussion pluridisciplinaire au préalable).

Chez les patients avec pré-excitation ventriculaire, troubles du rythme par réentrée et objectivation de la présence d'une voie accessoire atrioventriculaire, une procédure rythmologique d'ablation de la voie accessoire peut être envisagée (54).

4.3.7 Atteinte digestive

Aucun traitement autre que symptomatique n'a fait la preuve de son efficacité pour traiter les manifestations gastrointestinales du MELAS. L'ondansetron peut être proposé en cas de vomissements récurrents. Un inhibiteur de la pompe à protons peut être utile en cas de vomissements et gastroparésie, et parfois l'érythromycine en seconde intention. Une nutrition entérale peut parfois être nécessaire. Dans le cadre d'un POIC sévère avec retentissement nutritionnel et anorexie complète, le recours à une nutrition parentérale est souvent nécessaire.

Une éventuelle chirurgie du POIC semble contre-indiquée en raison du risque de majoration de l'acidose lactique et de décompensation de la maladie. De plus, il n'est pas démontré qu'une approche chirurgicale du POIC soit efficace. Il est parfois proposé une gastrostomie de décharge.

La prise en charge des vomissements récurrents lors des épisodes de « stroke-like » est avant tout celle du « stroke-like ».

4.3.8 Atteinte rénale

Le traitement de la maladie rénale chronique liée à la mutation 3243 suit les règles habituelles de la néphroprotection. Une prise en charge spécialisée en néphrologie est indiquée en cas de microalbuminurie > 300 mg/g, de protéinurie > 0.5 g/g ou si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 60 mL/min/1.73 m². Un traitement précoce par blocage du système rénine

angiotensine par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine 1 doit être mis en place. Les cibles thérapeutiques sont un débit de protéinurie < 0.5 g/g et un contrôle strict de la pression artérielle < 130/80 mmHg (KDIGO 2012). La prise en charge des différents degrés de la maladie rénale chronique suit les règles usuelles de la prise en charge en néphrologie. En cas d'insuffisance rénale stade 5 définie par un DFG < 15 mL/min, les traitements de suppléance rénale habituels peuvent être proposés, qu'il s'agisse de l'hémodialyse de suppléance, de la dialyse péritonéale ou de la transplantation rénale. Les atteintes extrarénales (notamment neurologiques et cardiaques) peuvent néanmoins gréver le pronostic du traitement de suppléance et doivent faire l'objet d'une évaluation pluridisciplinaire de la maladie pour évaluer précisément la balance bénéfico-risque. Deux particularités sont à noter dans le cas de la transplantation rénale : un don vivant maternel est à proscrire (120) et l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR dans le traitement immunosuppresseur semble à privilégier (121). Aucun cas de récurrence de glomérulosclérose segmentaire et focale n'a été rapporté sur le greffon rénal (79,122), renforçant l'idée d'une atteinte rénale directe et spécifique de la cytopathie mitochondriale.

4.4 Rééducation fonctionnelle et prise en charge paramédicale

Objectifs de la rééducation fonctionnelle :

- Prévenir les complications à l'aide de la rééducation kinésithérapeutique motrice et proprioceptive, des orthèses de releveurs de pieds et des soins de podologie.
- La pratique régulière d'une activité physique modérée adaptée aux capacités musculaires développe la force musculaire et l'endurance et diminue les sensations de fatigue et de douleur.
- Maintenir l'autonomie et compenser les déficiences motrices et sensitives en instaurant des aides humaines, en prescrivant les aides techniques nécessaires et en adaptant au mieux le lieu de vie, notamment avec l'aide de l'ergothérapeute.
- Accompagner et proposer un soutien psychologique au patient et à son entourage.

Une consultation avec le médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR) est recommandée en cas de déficit neurologique type hémiparésie, ataxie cérébelleuse et/ou d'une atteinte neuromusculaire, notamment au décours d'un stroke-like. Le rythme du suivi sera adapté en fonction des troubles présentés par le patient. Le MPR oriente la stratégie et les choix thérapeutiques dans le domaine de la rééducation et de la réadaptation, en collaboration avec le médecin traitant et le neurologue, ou lors d'une hospitalisation dans un centre de rééducation fonctionnelle ou un service de médecine physique et de réadaptation.

La prise en charge d'un handicap peut justifier la prescription de dispositifs médicaux et autres éléments de compensation de déficience avec l'aide des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés).

4.4.1 Kinésithérapie

Il est essentiel que les patients bénéficient d'une prise en charge régulière dont les modalités sont déterminées en fonction du bilan diagnostic kinésithérapique initial et réajustées au cours du temps. Les séances viseront à agir sur la fonction et la réduction d'activité, à en prévenir l'apparition et à conseiller le patient et ses aidants. Le contenu des séances de masso-kinésithérapie doit être adapté à chaque patient et à la présentation de la maladie dont on distinguera 3 tableaux :

- Symptômes ou séquelles d'épisode(s) de stroke-like : par analogie, utilisation de méthodes de rééducation qui ont fait leur preuve dans l'accident vasculaire cérébral.
- Symptômes myopathiques (myalgies, intolérance à l'effort et faiblesse musculaire) : utilisation de techniques axées autour du conditionnement à l'effort, du renforcement musculaire et de programmes de masso-kinésithérapie d'activités physiques adaptées.

- Forme ataxique (avec parfois des troubles du mouvements) : utilisation de techniques de rééducation de type proprioceptif, de l'équilibre, de la marche, de la stabilité et de la coordination.

Pourront être utilisées et associées des techniques :

- D'étirements, de mobilisations passives, actives aidées ou actives (selon le testing musculaire) des 4 membres ;
- De massage, notamment à visée antalgique ;
- D'exercices fonctionnels, d'équilibre, de marche et de prévention des chutes ;
- D'exercices de sollicitation des aptitudes cardio-respiratoires.

En pédiatrie, il faudra que ces différentes techniques soient appliquées et combinées les unes aux autres en apportant une dimension ludique adaptée à l'âge de chaque patient.

Il n'est pas montré qu'il soit possible d'obtenir de bénéfices durables à l'utilisation exclusive de techniques passives (massages, mobilisations passives, étirements) à visée antalgique (à l'exclusion du traitement des rétractions musculo-squelettiques).

De façon plus particulière, des programmes spécifiques de masso-kinésithérapie à base de renforcement musculaire et/ou de sollicitation des capacités cardio-respiratoires peuvent être proposés afin de :

1. Limiter les effets délétères auxquels expose un mode de vie sédentaire (ANSES, 2016) car ceci se vérifie aussi pour les patients atteints de maladies neuromusculaires (123,124). Il a été montré que les patients atteints de maladies mitochondriales avaient des temps d'activités sédentaires plus importants et un nombre de transitions « temps sédentaire vers temps actif » plus faible (125).
2. Bénéficier de leurs effets positifs. Bien que le niveau de preuve des essais cliniques, en nombre restreint sur ce sujet, soit plutôt faible, il existe un faisceau d'arguments qui soutient l'idée qu'ils seraient bénéfiques et bien tolérés biologiquement et cliniquement (126–135). L'intérêt et le détail de ces programmes sont expliqués dans l'annexe 13. Avant d'initier ce type de prise en charge, il est indispensable que le patient soit examiné par un cardiologue et bénéficie de tous les examens nécessaires permettant d'écarter toutes contre-indications. Ce type de programme doit être adapté, proportionné aux capacités et progressif.

4.4.2 Ergothérapie

Elle est envisagée lorsqu'une gêne fonctionnelle apparaît et dès qu'il existe un retentissement sur l'autonomie (toilette, habillage, alimentation, écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur, etc.). Dans l'idéal, un bilan d'ergothérapie doit être prescrit par le médecin de médecine physique dès la suspicion clinique d'un possible retentissement fonctionnel. Elle est également utile pour les aides techniques ponctuelles et pour évaluer les difficultés d'accessibilité du logement et de l'environnement. L'ergothérapeute a également une place importante dans l'accompagnement de la prescription d'un fauteuil roulant qu'il soit électrique ou pas.

4.4.3 Orthophonie et rééducation cognitive

Un bilan orthophonique évaluant la nécessité de la mise en place d'une rééducation orthophonique et/ou neurocognitive doit être fait précocément dès l'apparition d'une surdité, d'un trouble du langage (aphasie) ou de l'élocution (dysarthrie cérébelleuse), de troubles de la déglutition ou de troubles cognitifs, pour diminuer leur impact sur la qualité de vie.

Les objectifs des séances d'orthophonie sont :

- En cas de surdité sévère à profonde d'évolution post-linguale :
 - L'apprentissage de la lecture labiale afin de faciliter l'intégration multimodale de la parole,

- Le renforcement des compétences cognitives et exécutives impliquées dans le traitement des informations verbales.
Elles devront être poursuivies en cas d'implantation cochléaire afin d'obtenir une amélioration progressive de l'intelligibilité des patients ;
- La rééducation des troubles du langage et de l'élocution ;
- La prise en charge des troubles de déglutition (bulbaire, cérébelleux ou myopathique) :
 - Evaluation, prévention précoce des complications et suivi spécifique
 - Adaptation des modalités d'alimentation (conseils de texture des aliments, comme prendre des boissons gazeuses et fraîches, de boire à la paille)
 - Conseils de posture (posture tête inclinée en avant lors des repas)
 - Travail des praxies bucco faciales
 - Coordination pneumophonique
 - Eviction des facteurs de distraction

4.4.4 Prise en charge « basse vision »

L'atteinte rétinienne et l'atrophie optique sont responsables de baisses visuelles sans récupération à ce jour.

En cas de déficience visuelle significative, impactant notamment l'autonomie, une prise en charge basse vision peut être mise en place. Les centres régionaux basse vision (<http://www.ariba-vision.org/liens-utiles>), ainsi que des ophtalmologues, des orthoptistes et des opticiens spécialisés en basse vision travaillent à proposer une rééducation visuelle fonctionnelle (stratégies oculomotrices, discriminations, coordination oculo-manuelle...), des aides techniques (éclairages, filtres optiques...) et des aides optiques (loupes, télé-agrandisseurs...).

De même, l'aptitude à la conduite est à réévaluer en cas de baisse visuelle ou de déficit du champ visuel persistant, si besoin avec un ophtalmologue agréé.

4.4.5 Diététique et nutrition

Les objectifs principaux d'une prise en charge diététique sont d'optimiser les apports énergétiques, en particulier chez l'enfant, afin d'assurer une croissance et un développement harmonieux.

Le régime cétogène voire hyperlipidique (alimentation réduite en glucides associée à une augmentation importante de lipides) permet de contrôler et de diminuer les crises épileptiques chez les patients présentant des déficits de la chaîne respiratoire (110). Le principe réside dans le fait de court-circuiter le complexe I déficitaire (dont le substrat principal provient du métabolisme glucidique) en utilisant les corps cétoniques comme substrat du complexe II (136). De plus, les corps cétoniques auraient une action anti-convulsivante et neuro-protectrice (137). Concernant le MELAS, des études fonctionnelles montrent que le régime cétogène permettrait d'atténuer le défaut du complexe I de la chaîne respiratoire et induirait une biogénèse mitochondriale (138,139). Les résultats chez les patients sont plus contradictoires sur l'efficacité dans les « stroke-like » (140–142).

En pratique chez l'enfant, un régime hyperlipidique moins contraignant est souvent mis en place en première intention. Le recours au régime cétogène (3/1 ou 4/1), plus strict, sera proposé en cas d'aggravation de la maladie ou d'apparition d'une épilepsie (cf Annexe 14).

4.4.6 Psychothérapie

Une prise en charge psychologique est souhaitable dès le début et recommandée au long cours pour accompagner et soutenir le patient dans les différentes étapes de la maladie.

L'impact psychologique de la maladie sur le patient, demande le plus souvent la mise en place de psychothérapies incluant les parents dans le cas des maladies touchant l'enfant. Une

attention particulière sera portée sur les risques dépressifs, les tendances à l'isolement et au repli.

4.4.7 Prise en charge médico-sociale

Les maladies mitochondriales ont un retentissement important sur la vie des patients et de leur famille à plusieurs niveaux : vie sociale, scolarité, vie professionnelle, etc... L'évaluation des facteurs psychosociaux et de la qualité de vie des patients et de leur famille est importante pour la prise en charge au long cours de la maladie. Le centre de référence/compétence doit pouvoir informer et accompagner les patients et leurs proches sur leurs droits et les aides possibles. Il peut les orienter vers les structures et institutions appropriées.

4.5.7.1 Couverture sociale

Le patient porteur d'une maladie mitochondriale bénéficie d'une exonération du ticket modérateur avec une prise en charge à 100% des frais de santé liés à sa pathologie au titre de l'ALD (Affection de Longue Durée). Même si le diagnostic conduit à l'élaboration d'un protocole en ALD, il est primordial de s'assurer que les patients bénéficient d'une couverture sociale (PUMA, CSS, AME, etc...). En effet, le 100% ne prend pas en charge le forfait journalier (21€/jour) et les spécialités (Hôpitaux de Jour par exemple ou consultations spécialisées).

4.5.7.2 Scolarité de l'enfant

Comme tout enfant malade et/ou handicapé, l'enfant atteint d'une maladie mitochondriale peut être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier », qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration du PPS et à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH).

En fonction du retentissement de la maladie et des aides nécessaires, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec ou sans adaptation. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH). Il peut bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés et/ou d'un tiers temps pour les examens.

Si l'enfant a besoin de la prise d'un traitement sur le temps scolaire, s'il a un régime alimentaire cétogène ou si une conduite à tenir en situation d'urgence doit être connue de l'école, l'équipe soignante peut être amenée à rédiger un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) qui prévoit par exemple le passage d'une infirmière pour donner les traitements, un panier repas fournit par les parents ou une conduite à tenir en cas de crise d'épilepsie...

Avant l'âge de 6 ans, l'accompagnement de l'enfant porteur d'un handicap se fait en lien avec le Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) de proximité. Les CAMSP proposent une prise en charge multidisciplinaire (ergothérapeute, orthophoniste, kinésithérapeute, psychomotricien...) en fonction des besoins de l'enfant et en concertation avec l'équipe médicale qui suit l'enfant.

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut bénéficier d'une orientation vers une structure médico-sociale (IME) dans laquelle une scolarisation adaptée sera mise en place. En complément, le patient peut également bénéficier d'un accompagnement par un service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD). Après évaluation des besoins de l'enfant, les orientations et adaptations sont discutées avec les parents et avec l'école. Elles sont à solliciter auprès de la MDPH.

Sur le plan sanitaire, une prise en charge en Soins de Suite et Réadaptation (SSR) peut être proposée si nécessaire dans le cadre de séjours itératifs de répit ou encore au décours d'une poussée de la maladie.

4.5.7.3 Vie professionnelle

Du parent aidant

Lorsque le patient est mineur, ses parents doivent adapter leurs vies professionnelles à la prise en charge médicale de leur enfant. Aussi la Caisse d'Allocations Familiales (CAF) propose un dispositif lui permettant de suspendre l'activité professionnelle pour rester auprès de l'enfant malade (Allocation Journalière de Présence Parentale ou AJPP). Ce dispositif est flexible car le parent peut utiliser les jours d'AJPP en fonction des besoins de l'enfant ; la durée continue et maximale du CPP et de l'AJPP est de 28 mois. Par la suite, le parent pourra prétendre à un complément d'AEEH (auprès de la MDPH) si l'état de santé de son enfant nécessite une réduction de son activité professionnelle.

Du patient adulte

Le patient peut occuper un emploi en milieu ordinaire, en milieu protégé ou en Etablissement et Service d'Aide par le Travail (ESAT). Quoi qu'il en soit, les restrictions dont il fait l'objet doivent être inscrites dans le dossier MDPH par le biais d'une Reconnaissance de Qualité Travailleur Handicapé (RQTH) ou d'une orientation en secteur protégé (ESAT). En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap.

Pour les adultes dépendants, une orientation en structure médico-sociale telle que foyer de vie, accueil de Jour, Foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS) pourra être préconisée par la MDPH.

4.5.7.4 Aides financières et sociales

Par la sécurité sociale

Les patients bénéficient d'une exonération du ticket modérateur avec prise en charge à 100% des frais de santé liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD (17^{ème} maladie).

Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'aide à la complémentaire santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Du fait du handicap, le patient peut bénéficier d'un transport en taxi ou ambulance pour se rendre à un rendez-vous médical s'il n'a pas de moyen de s'y rendre par ses propres moyens. Il faudra pour cela établir un bon de transport. Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

Par la CAF

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des allocations journalières de présence parentale (AJPP).

Par la MDPH

Le surcoût financier engendré par le handicap peut être compensé par l'attribution de différentes allocations en fonction du degré de handicap : allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) +/- complément d'AEEH, par l'allocation aux adultes handicapés (AAH), la prestation de compensation du handicap (PCH). C'est la famille ou le patient qui en font la demande. Le médecin remplit le certificat médical pour la MDPH avec le maximum de détails. Les parents ou le patient y joignent les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie et un projet de vie détaillé. Les aides humaines, les aménagements du logement et de la voiture, le financement des aides techniques et animalières est également à indiquer au moment du remplissage du

dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant, augmentation du nombre de part pour le calcul de l'impôt ... Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

Séjour de répit

Certains établissements (hôpitaux, EEAP, SSR) proposent des séjours temporaires pour accueillir le patient et permettre à l'aidant un temps de repos.

4.4.8 Accompagnement et handicap.

L'évolution naturelle du syndrome MELAS est péjorative avec des épisodes de détérioration neurologique pouvant aboutir à un polyhandicap et à une dégradation cognitive progressive.

En fonction de l'évolution de la maladie et de la sévérité du handicap, le recours à une alimentation entérale sur sonde naso-gastrique ou gastrostomie est possible. Elle va permettre de couvrir les besoins nutritionnels du patient, en particulier en cas de troubles de la déglutition. Elle peut également être mise en place transitoirement au décours d'un épisode de « stroke like » par exemple ou, plus généralement, lors d'une poussée de la maladie. Elle pourra, dans ces cas-là, être bénéfique en optimisant les apports caloriques dans une situation de catabolisme ou pour protéger les voies aériennes en cas de troubles de la déglutition.

Dans le cas où le pronostic vital est mis en jeu lors d'une poussée de la maladie ou dans le contexte d'un polyhandicap avec dystonie sévère ou complications infectieuses, des mesures de soins palliatifs voire d'accompagnement de fin de vie peuvent être mises en place. Cette démarche pluridisciplinaire, entre les équipes de spécialités et/ou les équipes de soins palliatifs et/ou les comités d'éthique et les familles, permet la mise en place de réels soins de support et une prise de décision éthique commune au moment de la fin de vie, en ayant comme objectif la notion de qualité de vie et de bienfaisance et en gardant toujours le patient au centre du projet.

4.6 Précautions d'anesthésie et médicaments à éviter

4.6.7 Médicaments et circonstances à éviter

Certains médicaments présentent une toxicité mitochondriale et doivent être évités :

- **Valproate de sodium** : hépatotoxicité potentielle et effet inhibiteur sur la chaîne respiratoire mitochondriale (107) (cf chapitre épilepsie).
- **Metformine** : risque d'acidose lactique (108) (cf chapitre diabète). Comme pour toutes les autres causes de maladies rénale chronique, la metformine est également contre-indiquée chez tous les patients dont le DFG est < 30 mL/min.
- **Dichloroacétate** : risque de neuropathie périphérique (31).
- **Aminosides** : risque d'ototoxicité.
- **Linézolide** : risque de neuropathie (périphérique ou optique), anomalies hématologiques et hyperlactatémie, en particulier lors d'une prise prolongée, probablement par l'inhibition de la synthèse des protéines mitochondriales induite par cet antibiotique (143).
- **Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse** : risque de neuropathie périphérique, dysfonction hépatique ou myopathie.
- **Aspirine** : risque de syndrome de Reye.
- **Tetracycline, choramphenicol** : inhibent la synthèse de protéines mitochondriales.
- **Topiramate et zonisamide** : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pouvant induire théoriquement une acidose métabolique chez certains patients (108).

L'utilisation des **statines** pour le traitement d'une dyslipidémie n'est pas contre-indiquée mais doit se faire dans le cadre d'une surveillance clinico-biologique rapprochée (incluant un dosage pré-thérapeutique des CPK) compte tenu de la susceptibilité aux myopathies dans le MELAS (65). Un antécédent de rhabdomyolyse contre-indique le traitement par statines.

La consommation de tabac et d'alcool présentent également une toxicité mitochondriale et doivent être évités.

La posologie des médicaments doit être adaptée au niveau d'insuffisance rénale.

4.6.8 Précautions d'anesthésie

Une fiche « Orphananesthesia » concernant les patients souffrant de maladie mitochondriale est disponible sur le site Orphanet. L'Annexe 16 reprend les recommandations actuelles pour l'anesthésie d'un patient souffrant d'une maladie mitochondriale (144–148) et les précautions à respecter en cas de régime cétogène (149).

L'utilisation des anesthésiques généraux pour les patients atteints de maladie mitochondriale est délicate et dépend du type de procédure, des comorbidités et du type de maladie mitochondriale. Néanmoins, de nombreux schémas anesthésiques différents ont été utilisés chez ces patients sans conséquences indésirables.

Il n'y a pas d'association avec « l'hyperthermie maligne de l'anesthésie » mais des épisodes d'hyperthermie post-opératoire d'origine centrale ont été décrits (150,151).

L'anesthésie rachidienne utilisant la bupivacaïne ou la tétracaïne peut être utilisée sans risque de complications neuromusculaires liées à la maladie. Il en est de même pour l'anesthésie péridurale.

L'anesthésie régionale n'est pas contre-indiquée sauf en cas d'axonopathie ou de lésions sensitivo-motrices.

La plupart des médicaments anesthésiques ont des effets dépresseurs sur la fonction mitochondriale **in vitro** (Annexe 16). Cependant, **l'anesthésie générale** utilisant des anesthésiques intraveineux ou volatils ainsi que des myorelaxants non dépolarisants a été signalée comme sûre. Une anesthésie totale intraveineuse de longue durée à base de propofol et à des doses supérieures à 4 mg/kg/h [66 µg/kg/min] augmentent le risque de PRIS (Propofol-Related Infusion Syndrome) suite à un dysfonctionnement mitochondrial : la surveillance des taux de lactates est fortement recommandée (152–154) Une sensibilité accrue aux sédatifs, aux hypnotiques et aux opioïdes a été décrite. Pour la chirurgie mineure, la kétamine est une bonne alternative. L'utilisation de la dexmédétomidine n'a pas encore été décrite. Une anesthésie générale ou sédation réalisée chez un patient fébrile ou en crise métabolique entraîne un risque accru de complications et de dégradation neurologique post-opératoire.

Chez les patients à un stade avancé de la maladie (atteinte cardio-pulmonaire, faiblesse musculaire, cétose), la sédation ne doit être pratiquée qu'après une évaluation minutieuse du risque individuel, en particulier en cas d'insuffisance respiratoire ou cardiaque et de risque d'inhalation.

4.6.9 Vaccins

L'étude réalisée par le GACVS (Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale créé par l'OMS) a conclu, sur la base de données disponibles au Royaume-Uni et aux États-Unis, qu'il n'existait pas de preuves convaincantes en faveur d'une association entre la vaccination et l'aggravation d'une maladie mitochondriale (155). Les maladies infectieuses fébriles pouvant déclencher des exacerbations aiguës plus sévères de la maladie par le stress physiologique et

la réponse inflammatoire associés. Les personnes atteintes de maladie mitochondriale devraient donc recevoir les vaccinations recommandées, telles que celles contre la grippe, le pneumocoque ou le SARS-CoV-2.

4.7 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

La maladie modifie le quotidien du patient et de son entourage en raison :

- D'une situation de handicap,
- De traitements parfois contraignants et pouvant nécessiter la réalisation de gestes techniques par le malade ou son entourage,
- D'un suivi médical et paramédical souvent très chronophage.

La maladie peut vite devenir le centre de toute la dynamique familiale et obliger chaque membre de la famille à réviser ses priorités et ses objectifs de vie. En ce sens, il s'agit d'une véritable modification de mode de vie où chacun doit trouver sa place.

La consultation de suivi n'est pas toujours l'espace idéal permettant d'aborder tous les aspects de la maladie et en particulier leur impact sur le quotidien. Un programme d'éducation thérapeutique a pour but d'améliorer la santé et la qualité de vie des personnes malades et de leurs proches par le biais :

- D'une meilleure connaissance et compréhension de la maladie, des traitements (bénéfiques, risques, effets secondaires), des mesures préventives à adopter (lutte contre les facteurs de risque de décompensation, instauration des premières mesures thérapeutiques au domicile en accord avec le médecin spécialiste) ;
- De la création d'un espace d'échanges permettant d'aborder les difficultés du quotidien et les contraintes liées à la maladie.

Majoritairement développé dans les hôpitaux ou des services de SSR par une équipe pluridisciplinaire de soignants spécialisés, l'ETP repose sur un ensemble de séances individuelles et collectives abordant différents thèmes, initialement à destination des parents d'un enfant atteint ou d'un patient adulte. L'inclusion de l'enfant atteint se fait progressivement en utilisant des outils adaptés à son âge et à son niveau de compréhension. Cette inclusion vise à renforcer l'observance au moment de l'adolescence. L'ETP tient compte du patient dans sa globalité et de son bien-être (vécu de la maladie, projets personnels, connaissances dont le patient dispose). Il comprend également un accompagnement psycho-social.

L'adhésion à un programme d'ETP peut être proposée au patient et/ou à son entourage à tout moment du suivi de la maladie et s'adapte aux besoins de la personne intégrant ce programme.

4.8 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé, les patients et les aidants doivent être informés de l'existence d'une association de parents d'enfants et de patients atteints par une maladie mitochondriale : l'AMMi (coordonnées annexe 2). Les associations en lien avec les handicaps (surdité, malvoyance...) ou les maladies d'organes concernés par la mutation 3243 peuvent également être sollicitées. Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence et jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des patients et de leurs familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Elles favorisent aussi les échanges entre les patients et les familles, elles peuvent donner des conseils pratiques pour la vie quotidienne.

La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille et du patient.

5 Suivi des patients symptomatiques

5.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont :

- D'adapter la prise en charge et le traitement à l'évolution de la maladie avec une possible aggravation et/ou l'apparition de nouveaux symptômes spécifiques à chaque atteinte ;
- De dépister et traiter les complications liées aux traitements ;
- D'évaluer le retentissement psychologique, familial et socioprofessionnel de la maladie, et d'en limiter les conséquences négatives.
- D'évaluer l'évolution du handicap et adapter les besoins en MPR.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire coordonnée si possible par un médecin du CRMR/CCMR, entre les différents spécialistes, les paramédicaux et le médecin traitant (cf annexe 5 Liste des professionnel impliqués).

5.3 Rythme et contenu des consultations

En l'absence d'événement particulier, il est recommandé que les patients soient suivis au moins une fois par an dans un CRMR/CCMR. Le médecin référent réalisera une évaluation clinique de l'évolution de la maladie incluant la recherche systématique des signes d'appel des différentes atteintes possibles. Cette évaluation peut être complétée par d'autres interventions selon les différentes atteintes connues ou les besoins du patient. Un contact pourra être pris avec le CRMR/CCMR en cas d'apparition de l'une de ces complications afin de juger de la nécessité d'adresser le patient pour examens complémentaires en dehors du bilan annuel.

Le suivi sera adapté à la sévérité de la forme présentée par le patient. Dans les stades évolués, il est justifié d'impliquer une équipe de soins palliatifs dans l'accompagnement du patient, des familles et des équipes pour la prise en charge des conséquences physiques et psychiques de la maladie.

5.3.1 Suivi de l'atteinte neurologique et neuromusculaire

Les objectifs :

- Surveiller l'évolution des atteintes neurologiques et/ou neuromusculaires connues ;
- Evaluer la pharmacorésistance de certains troubles : épilepsie, psychiatriques, migraine ;
- Dépister l'apparition de nouvelles atteintes et notamment de nouveaux déficits systématisés pouvant évoquer la survenue d'un stroke-like ;
- Dépister les complications évolutives essentielles, tel que des troubles de déglutition (fausses routes, infections pulmonaires à répétition), la fréquence et gravité des chutes et évaluer l'autonomie pour les actes de la vie quotidienne.

Le neurologue référent recherche à chaque consultation des signes fonctionnels évocateurs et réalise un examen neurologique et neuromusculaire complet. Le rythme des consultations est adapté à la sévérité de l'atteinte neurologique ou neuromusculaire, en général semestriel pour les formes MELAS et annuel pour les atteintes neurologiques mineures.

5.3.2 Suivi de l'atteinte auditive

Les objectifs du suivi des patients sont les suivants :

- Surveiller l'évolution auditive et prise en charge précoce d'une éventuelle aggravation.
- Surveillance régulière des prothèses auditives et/ou de l'implantation cochléaire,
- Surveillance du bénéfice audio-prothétique et/ou de l'implant cochléaire,
- Dépistage d'autres pathologies otologiques pouvant aggraver la surdité (otite séro-muqueuse chronique, otites moyennes aiguës à répétition, autres otites chroniques),
- Dépistage d'éventuelles difficultés sociales, ou professionnelles,
- Dépistage d'éventuel troubles psychologiques en rapport avec la surdité,

Un suivi régulier par l'ORL est nécessaire et le rythme des consultations est à adapter à l'évolution auditive de chaque patient. Une consultation au moins annuelle est nécessaire.

Au cours de la consultation de suivi, l'ORL vérifiera :

- L'absence de vertige et/ou d'instabilité,
- L'examen otoscopique bilatéral (sous microscope pour le jeune enfant)
- L'audiogramme, avec une technique adaptée à l'âge du patient (champs libre, tonale et vocale), avec et sans appareillage, à comparer aux audiogrammes précédents.

5.3.3 Suivi de l'atteinte ophtalmologique

Le bilan ophtalmologique annuel comporte :

- Mesure de l'acuité visuelle de loin et de près
- Examen en lampe à fente et fond d'œil
- Motilité oculaire
- Champ visuel
- OCT maculaire et du nerf optique
- Clichés en autofluorescence en cas de dystrophie rétinienne

Ce bilan peut être effectué tous les 2 ou 3 ans chez les patients n'ayant pas d'atteinte ophtalmologique.

5.3.4 Suivi cardiovasculaire

Le suivi repose principalement sur une évaluation par ECG et échographie cardiaque. Ce bilan peut être effectué tous les 2 voire 3 ans chez les patients sans symptôme cardiaque et avec des explorations normales. En présence d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'un diabète, une consultation annuelle est indiquée. En présence d'anomalies de la fonction systolique ventriculaire gauche, un suivi au moins semestriel est indiqué.

Les explorations plus approfondies peuvent se justifier de manière plus espacée et sont guidées par la présentation clinique des patients et leurs symptômes. A titre indicatif, une IRM cardiaque peut être discutée tous les 5 ans en présence d'une cardiomyopathie hypertrophique et un Holter ECG tous les 2 à 5 ans en présence d'anomalies ECG et/ou myocardiques en échographie.

5.3.5 Suivi du diabète et des atteintes endocriniennes

En l'absence de diabète, le rythme de surveillance de la glycémie est annuel.

En présence d'une atteinte endocrinienne, le suivi s'effectue en milieu spécialisé tous les 3 à 6 mois. Une attention particulière doit être portée aux données anthropométriques (poids, taille, IMC, courbes de croissance en pédiatrie). Le suivi permet d'évaluer l'efficacité, l'observance et la tolérance du traitement.

Dans le cas du diabète, la fréquence du suivi doit être adaptée en fonction de l'équilibre glycémique et de la complexité du traitement. Le suivi n'a pas de spécificité dans le cadre du MELAS. L'examen clinique s'attache à rechercher des complications du diabète (examen cardiovasculaire, neurologique, examen des pieds) et des facteurs de risque cardio-vasculaires associés (tabagisme, tension artérielle).

5.3.6 Suivi rénal

En l'absence de maladie rénale chronique, une surveillance annuelle de la tension artérielle, de la créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (formule de Schwarte ou de CKD-EPI selon l'âge), du rapport microalbuminurie/créatininurie et du rapport protéinurie/créatininurie (sur échantillon d'urine) doit être réalisée.

En cas de maladie rénale chronique (HTA, DFG estimé $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, microalbuminurie $> 300 \text{ mg/g}$ et/ou protéinurie $> 0,5 \text{ g/g}$), un suivi spécialisé en néphrologie doit être débuté. Le rythme des consultations dépendra du stade de la maladie rénale chronique et n'a pas de spécificité par rapport aux autres causes de maladie rénale chronique.

En raison de la complexité, de la sévérité et de la multiplicité des atteintes extrarénales, notamment neurologiques et cardiaques, les modalités du traitement de suppléance (dialyse

et/ou transplantation) doivent faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire entre les différents intervenants. Dans certain cas, un traitement conservateur pourra être mis en place.

5.3.7 Synthèse du rythme du suivi

Système à évaluer	Examen et signes à rechercher	Rythme lorsque l'atteinte est connue	Rythme en l'absence d'atteinte connue
Neurologie	Symptômes et signes cliniques d'atteinte neurologique et neuro-musculaire	Semestriel si MELAS Annuel pour les atteintes modérées	Annuel lors de la consultation par le médecin référent
ORL	Acouphène Examen otoscopique bilatéral	Annuel au minimum, adapté à l'évolutivité	Annuel chez l'enfant Annuel ou sur signe d'appel chez l'adulte
Ophtalmologie	AV de loin et de près Examen en LAF et FO Motilité oculaire	Annuel	Tous les 2 ou 3ans Si diabète : annuel
Cardiologie		Semestriel	Tous les 2 ou 3ans Si diabète : annuel
Endocrinologie	Evaluation du traitement Complications du diabète et facteurs de risque cardio-vasculaire associés	Tous les 3 à 6 mois (adaptée à l'équilibre glycémique et à la complexité du traitement)	Annuelle : glycémie a jeun
	Poids, taille, IMC, courbes de croissance	Fonction de la sévérité	Semestriel par le pédiatre
Digestifs	Recherche signes fonctionnels	Fonction de la sévérité	
Rénal	Mesure de la TA	Selon la sévérité	Annuel lors de la consultation par le médecin référent
MPR	Evaluation du handicap fonctionnel et des besoins en rééducation ou en aides techniques	Selon la sévérité de l'atteinte neurologique	

5.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires réalisés seront fonction de l'évolution de la maladie, des atteintes déjà connues ou à surveiller, des co-morbidités et des traitements concomitants.

Examen	Recherche	Rythme lorsque l'atteinte est connue	Rythme en l'absence d'atteinte connue
Bilan biologique	Glycémie à jeun, HbA1c CPK, Créatininémie avec DFG estimé, EAL Bilan hépatique, lactacidémie Peptide C si signes insulinopénie	Trimestriel si diabète ou atteinte rénale	Annuel au minimum en l'absence de diabète ou d'atteinte rénale Dès l'âge de 10ans

	Microalbuminurie, protéinurie, créatininurie sur échantillon	Annuel si diabète, puis selon la sévérité de l'atteinte rénale	Annuel
	Calcium, phosphore, vitamine D, TSH	Semestriel	Annuel
	Dosage IGF1	Si traitement par GH	
	Hématocrite et PSA	Si traitement par testostérone	
Neurologique	IRM cérébrale	Non systématique Indiqué si nouvelle symptomatologie neurologique	Non systématique A évaluer en fonction du contexte
	EEG	Si nouvelle crise	
	Tests neuropsychologiques	Selon l'évolutivité des troubles cognitifs	
	ENMG	Non systématique	Non systématique A évaluer en fonction du contexte
ORL	Audiogramme tonal ou vocal	Selon l'évolutivité	Annuel chez l'enfant Annuel ou sur signe d'appel chez l'adulte
Ophtalmologique	Champ visuel OCT maculaire et papillaire Autofluorescence si possible	Annuel	Tous les 2 ou 3 ans
Cardiaque	ECG Echographie cardiaque	Semestriel	Tous les 2 ou 3 ans ECG annuel si diabète
	Holter ECG si anomalie	Tous les 2 à 3 ans	
	IRM cardiaque si CMPH	Tous les 3 ans	
Rénal	Mesure de la TA	Selon la sévérité	Annuel
	Echographie rénale		Tous les 5 ans

6 Prise en charge et suivi des apparentés asymptomatiques

6.1 Objectifs

Chez tout individu asymptomatique porteur de la mutation m.3243A>G ou à risque d'être porteur, une évaluation initiale multidisciplinaire est préconisée pour démontrer qu'il n'y a aucun signe de la maladie et pour servir de référence pour le suivi ultérieur.

La prise en charge initiale de la personne asymptomatique doit débuter par une consultation de génétique médicale, qui sera suivie par l'évaluation neurologique, auditive, ophtalmologique, cardiologique, endocrinienne, digestive et rénale. Elle se terminera par une consultation de synthèse, qui permettra de préciser le suivi ultérieur.

Il n'y a pas de traitement préventif, mais les individus asymptomatiques doivent bénéficier d'une surveillance régulière pour détecter précocement les éventuelles atteintes ou complications qui nécessiterait une prise en charge particulière.

En dehors des apparentés à risque d'être porteur de la mutation, certaines situations amènent à la découverte fortuite (incidental finding) d'un taux très faible de mutation 3243 et selon le contexte, le patient est considéré comme « présymptomatique » et doit bénéficier du même suivi.

Le bilan initial et le suivi seront adaptés au cas par cas et laissés à l'appréciation du clinicien référent du CRMR/CCMR, en fonction de nombreux facteurs tel que :

- L'âge du patient,
- La présence de comorbidités,
- Le phénotype des apparentés atteints,
- Le niveau de compréhension du patient.

Le suivi doit être suffisamment vigilant pour ne pas manquer une atteinte à risque de complication (diabète, atteinte cardiaque, stroke-like). Néanmoins, il est important de ne pas alourdir le suivi pour assurer la compliance du patient. Une information sur la maladie permet au patient d'être vigilant quant à l'apparition de symptômes.

6.2 Professionnels impliqués

La prise en charge est toujours multidisciplinaire impliquant, selon l'âge du patient, des pédiatres, généticiens, neurologues, ORL, ophtalmologues, cardiologues et radiologue, coordonnée par le CRMR/CCMR en collaboration avec le médecin généraliste.

6.3 Conseil génétique des apparentés et Diagnostic présymptomatique

Le conseil génétique des apparentés maternels (à risque d'être porteurs du variant de l'ADNmt) doit suivre les principes avancés dans le chapitre « Conseil génétique ». Le patient devra être informé de l'hétérogénéité clinique qui caractérise ces pathologies et du risque de transmission à la descendance par les femmes. Les femmes en âge de procréer devront être informées des différentes alternatives en cas de projet parental : don d'ovocyte, DPN ou DPI (chapitre diagnostic prénatal et préimplantatoire).

Le conseil génétique doit aborder les problématiques liées à la réalisation de tests génétiques chez les personnes asymptomatiques. La prescription d'un examen génétique chez un sujet asymptomatique doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire dédiée (Article R. 1131-5 du code de la santé publique). Deux prélèvements indépendants, dont au moins un urinaire, devront être réalisés. Cependant, la réalisation du test génétique n'est pas obligatoire pour bénéficier du bilan et suivi de la maladie, lorsque les personnes à risque ne souhaitent pas connaître leur statut vis-à-vis de la mutation. Le test génétique permettra de lever la surveillance clinique si la mutation est indétectable sur des prélèvements d'origine tissulaire différente par une technique ayant une bonne sensibilité.

L'indication d'un diagnostic présymptomatique chez un mineur doit être discutée au cas par cas, car il n'est normalement pas autorisé en l'absence de traitement préventif ou curatif. L'intérêt repose sur le bénéfice d'un dépistage précoce de complications curables, tel que le diabète, l'atteinte cardiaque, la surdité etc... Néanmoins, la balance bénéfice/risque doit aussi tenir compte des conséquences psychosociales liées à l'identification officielle de la présence de la mutation chez l'enfant, alors que ce résultat ne permettra pas de déterminer l'âge de début de la maladie et qu'une surveillance pourra être proposée de manière systématique, dès lors que l'enfant a un risque d'être porteur.

6.4 Bilan initial du patient asymptomatique

Examen	Recherche	A partir de quel âge	Commentaire
Bilan biologique	Glycémie a jeun	Systématique	Dépistage du diabète
	CPK, Créatininémie avec estimation du DFG,	Dès 10 ans	HGPO éventuelle
	Bilan hépatique, lactacidémie		
	Calcium, phosphate, TSH		

	Microalbuminurie, protéinurie et créatininurie sur échantillon		
Courbe de croissance	Données anthropométriques (poids, taille, IMC)	Dès la petite enfance	Recherche déficit en GH
Puberté	Stade pubertaire	A l'adolescence	Recherche d'hypogonadisme
Neurologique	Symptômes et signes cliniques d'atteinte neurologique, neuromusculaire et dysautonomique	Systématique Dès l'enfance	Performance scolaire Une migraine isolée ne doit pas être considérée d'emblée comme une atteinte débutante
	IRM cérébrale	Systématique chez l'adulte, Selon le contexte à l'adolescence	Recherche atteinte infra-clinique (cf chapitre 3.3.2.1)
Examen ORL	Audiogramme adapté à l'âge	Systématique	
Examen Ophtalmologique	AV de loin et de près Examen en LAF et FO Motilité oculaire Champ visuel OCT maculaire et nerf optique	Systématique dès l'adolescence	Cliché en autofluorescence si possible
Examen Cardiologique	ECG Echographie cardiaque transthoracique	Systématique à partir de 10 ans	Rare formes dissociées : Cardiomyopathie en l'absence de signes généraux
Rénal	TA Echographie rénale	Systématique chez l'adulte	Par le médecin référent

6.5 Suivi du patient asymptomatique

Ce suivi doit être réalisé en collaboration entre le spécialiste du CRMR/CCMR et le pédiatre ou le médecin généraliste.

Examen	Recherche	Rythme	Commentaire
Bilan biologique	Glycémie a jeun CPK, Créatininémie avec DFG estimé, Bilan hépatique, lactacidémie, calcium, phosphate, TSH Microalbuminurie, protéinurie et créatininurie sur échantillon	Annuel dès 10 ans	+/- HGPO En cas de symptôme évocateur de diabète ou d'endocrinopathie, le bilan biologique doit être fait sans délai
Courbe de croissance	Données anthropométriques (poids, taille, IMC)	Biannuel	Pendant l'enfance
Puberté	Stade pubertaire	Biannuel	A l'adolescence
Neurologique	Symptômes et signes cliniques d'atteinte neurologique, neuromusculaire et dysautonomique	Annuel dès l'enfance	Réalisé par le médecin référent ou le neuropédiatre/neurologue Performances scolaires à suivre Migraine isolée : non spécifique

	IRM cérébrale	Non Systématique Au cas par cas	Recherche atteinte infraclinique (cf 3.3.2.1) selon le contexte
Examen ORL	Audiogramme	Annuel ou tous les 2 ans chez l'enfant Tous les 3 ans chez l'adulte	Surtout pendant l'enfance, puis possibilité d'espacer à l'âge adulte et faire sur signe d'appel
Examen Ophtalmologique	AV de loin et de près Examen en LAF et FO Motilité oculaire Champ visuel OCT maculaire et nerf optique	Tous les 2 ans chez l'enfant Tous les 3 ans chez l'adulte	Clichés en autofluorescence si possible Possibilité d'espacer à l'âge adulte et faire sur signe d'appel
Examen Cardiologique	ECG Echographie cardiaque transthoracique	à 3 ans du 1 ^{er} bilan puis tous les 5 ans	Par analogie avec les formes de cardiomyopathies génétiques ayant des profils évolutifs proches

7 Diagnostic prénatal et préimplantatoire

7.1 Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal (DPN) est possible uniquement si la mutation a été caractérisée chez un cas index de la famille. Fondé sur une quantification du taux d'hétéroplasmie foetal, le DPN a pour but d'évaluer le risque d'apparition d'une forme sévère de la maladie chez l'enfant à naître. Toute demande de prise en charge doit avoir reçu l'aval d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal – CPDPN.

Les conditions du prélèvement peuvent différer selon les situations et le degré de risque de récurrence. Elles doivent être déterminées au terme d'un conseil génétique spécifiquement adapté pour la grossesse en cours en vue d'un DPN.

Le prélèvement de villosités chorales n'est pas recommandé pour le DPN des mutations de l'ADNmt car il existe des variations intraplacentaires du taux d'hétéroplasmie en particulier pour les taux intermédiaires de mutation (156). Le taux d'hétéroplasmie amniotique est par contre un reflet fidèle du taux d'hétéroplasmie foetale, et s'avère stable au cours du développement *in utero*, si bien qu'un seul prélèvement de liquide amniotique à n'importe quel stade de la grossesse permet de déterminer avec précision le taux foetal (157,158). La mesure du taux d'hétéroplasmie doit se faire préférentiellement sur l'ADN extrait du liquide amniotique frais afin d'éviter le risque de sélection des cellules sauvages ou mutées pendant la culture cellulaire.

La détermination juste du taux d'hétéroplasmie détermine le risque de forme sévère de la maladie chez l'enfant à naître. Les données postnatales indiquent en effet qu'il existe une corrélation entre le taux d'hétéroplasmie d'un individu et la gravité des signes cliniques observés (89). Ainsi 3 cas peuvent se présenter :

- Le fœtus n'est pas porteur à un taux détectable de la mutation maternelle ou est porteur d'un taux faible (inférieur à 20-30%). Le risque que le fœtus développe une forme sévère de la maladie paraît faible (158,159).
- Le fœtus porte un taux élevé de mutation (supérieur à 60%). Le risque de développer une forme sévère paraît élevé.
- Le fœtus porte un taux intermédiaire de mutation (entre 30% et 60%). Dans ce cas, le risque de développer une forme sévère est très difficile à évaluer précisément. Il dépend probablement de facteur(s) génétique(s) autre(s) non caractérisé(s) pour le moment.

Cependant, le recul concernant les enfants nés à la suite d'un diagnostic prénatal reste limité (le plus âgé n'a qu'une vingtaine d'années) et le risque de développer des symptômes à l'âge adulte reste indéterminé. En effet, des adultes porteurs de taux faibles de mutation présentent parfois des atteintes sévères (neurologiques, cardiaques, rénales notamment) mais on ne sait pas quel était leur taux à la naissance.

7.2 Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) du syndrome MIDD/MELAS est possible pour les couples qui le souhaitent sous réserve de l'accord d'un CPDPN. Chaque couple doit remplir les conditions de faisabilité sur le plan gynécologique (âge maternel et réserve ovarienne compatibles) et génétique (mutation caractérisée et mère porteuse de la mutation à l'état hétéroplasmique). Cette prise en charge est lourde sur le plan médical car elle nécessite le recours à une fécondation *in vitro*. De plus, elle est confrontée à de faibles chances de succès puisque seulement 30% des transferts embryonnaires mènent à une grossesse évolutive. Les couples qui souhaitent un DPI doivent prendre contact avec un centre de génétique proche de chez eux. C'est ce centre qui orientera ensuite le couple vers l'un des centres de génétique et d'assistance médicale à la procréation autorisés à la pratique du DPI en France. En 2021, parmi les 5 centres autorisés à faire du DPI, seul le centre parisien a développé le DPI des mutations de l'ADNmt. Peu d'enfants sont nés à la suite d'un DPI de mutation de l'ADNmt (160). Compte tenu des possibles fluctuations des taux d'hétéroplasmie au cours du développement embryonnaire précoce, en cas de grossesse à la suite d'un DPI, un DPN de confirmation des résultats du DPI est habituellement proposé.

Le diagnostic préconceptionnel, qui repose sur une quantification du taux d'hétéroplasmie à partir du premier globule polaire (GP1) prélevé sur un ovocyte mature avant la fécondation, n'est pas recommandé pour le diagnostic des mutations de l'ADNmt. En effet le taux mesuré sur le GP1 est peu représentatif de celui de l'ovocyte correspondant (161,162).

7.3 Don de cytoplasme ou remplacement mitochondrial

Cette approche consiste à transférer le noyau d'un zygote (dont l'ADNmt est muté) dans un zygote préalablement énucléé dépourvu d'ADNmt muté, et donneur de cytoplasme. Cette technique, qui pourrait être une alternative au don d'ovocyte n'est actuellement pas autorisée en France. En effet, il existe plusieurs obstacles à sa mise en place : les difficultés techniques, le manque de recul sur son innocuité, le débat éthique qu'elle suscite et l'interdiction de la modification du patrimoine génétique d'un embryon au stade pré-implantatoire.

8 Situations particulières

8.1 Grossesse

Les patientes asymptomatiques doivent être informées du risque accru de diabète gestationnel. Pour la femme enceinte atteinte d'une maladie mitochondriale, la grossesse devrait idéalement être suivie par un obstétricien sensibilisé à cette maladie rare. La grossesse entraîne des changements physiologiques extrêmes et représente théoriquement une période de risque potentiel sur plusieurs niveaux pour la patiente et son fœtus.

8.1.1 Risque de développer ou exacerber les atteintes systémiques de la maladie

➤ Surveillance neurologique ou neuromusculaire :

En cas d'épilepsie, le traitement antiépileptique doit être maintenu et le dosage être adapté.

Certaines atteintes peuvent s'aggraver : myopathie, neuropathie et récurrence de stroke-like. L'insuffisance respiratoire est rare mais peut nécessiter une prise en charge particulière, notamment la mise en place préventive d'une ventilation non invasive en prévision de la fin de grossesse.

L'IRM peut être réalisée quel que soit le terme de la grossesse en cas de déficit focal aigu. Par mesure de précaution, il sera privilégié une IRM à 1,5T sans injection de produit de contraste.

➤ **Surveillance ophtalmologique :**

En cas de diabète pré-existant à la grossesse, un fond d'œil et un OCT maculaire sont à réaliser au premier trimestre. Le rythme de la surveillance pour la suite de la grossesse sera adapté à la sévérité de l'éventuelle rétinopathie ou maculopathie diabétique.

➤ **Surveillance endocrinienne :**

En l'absence de diabète pré-existant, il existe un risque accru de diabète gestationnel, environ 10% des patientes (163). Le dépistage et la prise en charge thérapeutique ne diffèrent pas du diabète gestationnel classique, reposant sur les mesures diététiques et l'insulinothérapie. Le statut de tolérance glucidique maternel devra être évalué en post-partum.

En cas de diabète pré-existant, la grossesse doit être programmée en vue de l'optimisation de l'équilibre glycémique (HbA1c inférieure à 6,5% en période périconceptionnelle) et du passage à une insulinothérapie exclusive quand la patiente est traitée par ADO. Le suivi comporte les particularités de la grossesse diabétique (notamment HbA1c mensuelle, FO trimestriel, échographie cardiaque fœtale).

En cas d'hypothyroïdie, les doses substitutives de L-thyroxine seront augmentées au cours de la grossesse, avec une surveillance mensuelle de la TSH.

➤ **Surveillance cardiaque :**

En cas d'atteinte cardiaque pré-existante, l'augmentation du débit et du travail cardiaque en cours de grossesse combinée à un environnement « hormonal » différent et à la nécessité d'interrompre certains traitements cardioprotecteurs comme les IEC potentiellement toxiques pour le fœtus exposent les patientes avec des cardiomyopathies à des complications cardiovasculaires. Il existe notamment un risque d'insuffisance cardiaque sévère ou de troubles du rythme chez les patientes présentant au préalable des anomalies myocardiques et/ou électriques, corrélé à la sévérité de la cardiomyopathie sous-jacente. Ces complications cardiaques peuvent être sévères pour les mères et les enfants et amener parfois à leur décès.

Un ECG et une échographie doivent être effectués chez les patientes ayant un projet de grossesse puis en début de grossesse à la recherche d'anomalies myocardiques et/ou électriques à risque de décompenser lors de la grossesse ou lors de l'accouchement. La présence d'une cardiomyopathie hypertrophique et *a fortiori* d'une dysfonction systolique doivent conduire à une évaluation dans un centre expert dans les maladies mitochondriales.

En l'absence d'anomalie détectée, les explorations cardiaques doivent être effectuées seulement en cas de signes d'appels cliniques, notamment une dyspnée d'effort. En présence d'anomalies myocardiques, un suivi par ECG et échographie cardiaque devra être instauré avec une périodicité dépendant de la sévérité des anomalies observées, avec une seconde évaluation au plus tard au dernier trimestre dans les formes les moins sévères.

➤ **Surveillance rénale :**

Chez les patientes ayant une atteinte rénale préexistante, le traitement par IEC et/ou ARA2 doit être arrêté dès le projet conceptionnel et la protéinurie surveillée de façon au moins mensuelle durant la grossesse.

8.1.2 Risque de complications obstétricales augmenté

Dans une étude rétrospective portant sur 96 grossesses de patientes avec mutation 3243, il a été rapporté 25% d'accouchement prématuré (5,5% extrêmement prématuré), 12% de prééclampsie et 11% de diabète gestationnel, ainsi que 13% de RCIU (<5ème percentile) et 4 décès fœtaux (163). La présence d'une HTA augmente le risque de prééclampsie.

8.2 Implants cochléaires et IRM

La réalisation d'une IRM chez un patient porteur d'un implant cochléaire pouvant entraîner des conséquences pour le patient (déplacement de l'implant, douleurs...), il est préférable de réaliser un scanner cérébral injecté lors des situations urgentes. La réalisation d'une IRM cérébrale n'est pas formellement contre-indiquée si celle-ci est jugée nécessaire par le clinicien (signes de dysautonomie, suspicion d'authentique AVC par exemple). Afin de limiter les possibilités de déplacement de l'implant pendant l'examen, il faudra alors réaliser un bandage serré autour de la tête du patient enveloppant l'implant. Il sera par ailleurs recommandé de préférer l'utilisation d'une IRM 1,5 Tesla. Même si la plupart des implants cochléaires de nouvelles générations permettent d'aller jusqu'à 3T, il faut rester vigilant et vérifier que l'implant soit compatible.

8.3 Transition Enfant – Adulte

Ces pathologies nécessitent un suivi à vie. La transition des adolescents et jeunes adultes des unités de pédiatrie aux services adultes doit se faire lors de moments programmés, anticipés, expliqués et en intégrant tous les intervenants. Des recommandations spécifiques aux maladies métaboliques ont récemment été élaborées (164).

Des modèles de transition réunissant lors d'une consultation commune, le médecin adulte, le pédiatre, la psychologue et l'assistante sociale, suivie ensuite de consultations en secteur adulte sont rapportées et réalisées dans certains centres avec succès.

Le suivi à la puberté et chez le jeune adulte doit prendre en compte les difficultés de compliance parfois associées pendant cette période de transition, source de dégradation clinique ou métabolique (165). La transition doit être réalisée pendant une période de stabilité, notamment métabolique. Une supervision par un centre expert doit se poursuivre tout au long de la vie du patient.

8.4 Les voyages

Les patients symptomatiques devront être en possession d'un certificat comprenant :

- Une brève présentation de la maladie,
- Les situations à risque de décompensation,
- Les risques en cas de décompensation,
- Le cas échéant, la conduite à tenir en cas de situation à risque ou de décompensation,
- Les coordonnées du CRMR/CCMR et le nom du médecin référent à contacter si besoin.

En cas de voyage en France, le centre de référence de proximité du lieu de vacances pourra être contacté par l'équipe référente pour les patients plurisymptomatiques.

En prévision du voyage, le centre de référence rédigera les certificats permettant aux patients symptomatiques de voyager en avion avec les traitements médicamenteux et les produits spéciaux (ketocal si régime céto-gène) en cabine.

Si l'enfant souhaite partir en centre de vacances, l'accès aux centres de vacances doit être évalué au cas par cas avec l'équipe référente et en fonction des capacités d'accueil du centre.

8.5 Le don d'organe

Il est absolument contre-indiqué de prélever des organes en vue d'un don à partir d'un patient décédé atteint de maladie mitochondriale.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER et le Dr Annabelle CHAUSSENOT, Centre de référence pour les Maladies Mitochondriales de l'enfant à l'adulte (CALISSON) situé au : CHU de Nice – Hôpital de l'Archet 2 – Service de Génétique Médicale – 151, Route de Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079, 062020 Nice CEDEX 3 ; sous la direction de Pr Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de travail multidisciplinaire

1- Comité de rédaction

- Dr Angélique CAIGNARD (**), Ophtalmologie, CHU d'Angers
- Pr Brigitte CHABROL (*), neuropédiatre, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Dr Annabelle CHAUSSENOT (*), neurologue, Génétique Médicale, CHU de Nice
- Céline CUDEJKO (*), chef de projet CRMR, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Dr Myriam DAO, Néphrologie, CRMR maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte (MARHEA), CRMR maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte (MAMEA), Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Anne-Gaëlle DECOUX-POULLOT (*), Endocrinologie, CHU de Nice
- M. Jérémie GARCIA (*), Masseur-Kinésithérapeute, CHU de Nice
- Céline GRELEAU (*), psychologue clinicienne, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Céline GRENIER (*), assistante de service social, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Dr Célia HOEBEKE (*), neuropédiatre, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Dr Sandrine MARLIN (**), CRMR Surdités Génétiques, Fédération de Génétique Médicale, Hôpital Necker, APHP.CUP, Institut Imagine Paris
- Dr Fanny MOCHEL, CRMR NeuroMétabolique Adulte, Département de Génétique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris
- Aurélie ORBAN DE XIVRY (*), diététicienne, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Pr Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER (*), Génétique Moléculaire, CHU de Nice
- Pr Vincent PROCACCIO (**), Service de Génétique, CHU d'Angers
- Dr Charles-Joris ROUX, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Cécile ROUZIER (*), Génétique Médicale, CHU de Nice
- Pr Julie STEFFANN (**), Biologie Médicale, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Pr Manuel SCHIFF (**), Maladies métaboliques pédiatriques, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Karim WAHBI, Cardiologie, Hôpital Cochin, APHP, Paris
- Dr Francis VEYCKEMANS, Anesthésie-Réanimation pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille

(*) = membre de CALISSON

(**) = membre de CARAMMEL

2- Représentant d'association

- M^{me} Françoise TISSOT, AMMI

Comité de relecture

- Pr Sylvie BANNWARTH (*), Génétique Moléculaire, CHU de Nice
- Pr Nathalie BODDAERT (**), Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale Hôpital Necker, APHP, Paris
- Pr Jean-Paul BONNEFONT (**), Génétique Moléculaire, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Emmanuelle CAMPANA-SALORT (*), Neurologie, Hôpital la Timone, Marseille
- Dr Aline CANO (*), Pédiatre métabolicien, service de neurométabolisme pédiatrique, CHU Timone Hôpital d'Enfants, Marseille
- Dr David DARMON, Médecine Générale, CHU de Nice
- Pr Isabelle DESGUERRES (**), Neuropédiatrie, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Noémie DUBOIS (*), Endocrinologie, Hôpital LaTimone, Marseille
- Dr Caroline ESPIL-TARIS (**), Neuropédiatrie, Hôpital des Enfants, CHU Pellegrin, Bordeaux
- Dr Abdallah FAYSSOIL, Cardiologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP-Sorbonne Université, Paris
- Pr Manuella FOURNIER, Médecine Physique et de Réadaptation, CHU de Nice
- Pr Benoît FUNALOT (**), Génétique Clinique, Hôpital Henri Mondor, APHP, Paris
- Dr Ghizlene LAHLOU (**), ORL adultes, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP-Sorbonne Université, Paris
- Dr Stéphanie LERUEZ (**), Ophtalmologie, CHU d'Angers
- Dr Aude SERVAIS Néphrologie-Dialyse Adulte, Hôpital Necker, APHP, Paris
- Dr Cécile TALBOTEC, Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition, pédiatriques, Hôpital Necker, APHP, Paris

(*) = membre de CALISSON

(**) = membre de CARAMMEL

En matière d'organisation et de gestion administrative, la coordination du PNDS ci-présent a été réalisée par M^{elle} Mickaella HEITZ et M^{me} Claire HOARAU.

Déclarations d'intérêts

Tous les membres du groupe de travail (rédacteurs et représentant d'association) ont rempli une déclaration publique d'intérêts. Ces déclarations sont disponibles sur demande auprès des centres de référence maladies rares.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients.

CALISSON : Centre de Référence pour les Maladies Mitochondriales de l'enfant à l'adulte

Centre coordonnateur :

- Nice – CHU de Nice – Hôpital de l'Archet 2 – Service de Génétique Médicale – 151, Route de Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079, 062020 Nice CEDEX 3 – Tél : 04 92 03 62 43 / 04 92 03 64 60 – Mail : secretariat-calisson@chu-nice.fr

Centre constitutif :

- Marseille – CHU de Marseille – Hôpital La Timone – Service de neurologie pédiatrique – Pédiatrie spécialisée et médecine infantile – 264, Rue Saint Pierre – 13385 Marseille CEDEX 05 – Tél : 04 91 38 48 00 / 04 91 38 68 08

Centres de compétence :

- Lyon – HCL Groupement Hospitalier Est, HFME, Service Maladies Héritaires du Métabolisme – 59, Boulevard Pinel – 69677 Bron CEDEX – Tél : 04 72 12 95 37 / 04 72 12 95 45 / 04 72 12 95 25
- Montpellier : CHU de Montpellier – Hôpital Gui de Chauliac – Service de Neurologie – 80, Avenue. A. Flich – 34295 Montpellier – Tél : 04 67 33 60 29
- Toulouse – CHU de Toulouse – Service de Génétique Médicale – Hôpital Purpan, Pavillon Lefebvre – Place du Docteur Baylac – TSA 40031, 31059 Toulouse CEDEX – Tél : 05 61 77 90 79 / 05 67 69 03 99

CARAMMEL : Centre de Référence pour les Maladies Mitochondriales de l'enfant à l'adulte

Centre coordonnateur :

- Paris : APHP – Hôpital Necker-Enfants Malades – Service de Génétique Moléculaire – 149, Rue de Sèvres – 75743 Paris – Tél : 01 44 49 51 64 – Mail : cr.carammel@nck.aphp.fr

Centres constitutifs :

- Angers – Centre national de référence– Maladies mitochondriales – CHU d'Angers – 4 Rue Larrey – 49933 Angers CEDEX 9 – Tél : 02 41 35 38 83
- Bordeaux – CHU de Bordeaux – Hôpital Pellegrin – Service de Génétique – Pôle Pédiatrie – Place Amélie Raba-Léon – 33076 Bordeaux CEDEX – Tél Consultation pédiatrique : 05 57 82 28 28 – Tél Consultation de Génétique : 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52
- Le Kremlin-Bicêtre – CHU Paris Sud – Hôpital de Bicêtre – Service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques – 78, Rue du Général Leclerc – 94270 Le Kremlin-Bicêtre – Tél : 01 45 21 31 32 / 01 45 21 37 86
- Strasbourg – Hôpital de Hautepierre – Service de Neuropédiatrie – Pédiatrie médico-chirurgicale – 1, Avenue Molière – 67200 Strasbourg – Tél : 03 88 12 73 17

Centres de compétence :

- Caen – CHU de Caen – Hôpital Clémenceau – Service de génétique – Avenue Georges Clémenceau – 14033 Caen CEDEX – Tél consultations : 02 31 27 25 69 / Tél labo : 02 31 06 50 97
- Dijon : CHU Dijon Bourgogne – Centre de Génétique – Hôpital d'Enfants – 7^{ème} étage – 14, Rue GAFFAREL – BP 77908 – 21079 Dijon CEDEX – Tél : 03 80 29 53 13 – Mail : secretariat.genetique@chu-dijon.fr

- Paris – Centre Universitaire de Diabétologie et de ses Complications – Hôpital Lariboisière – 2, Rue Ambroise Paré – 75010 Paris – Tél : 01 49 95 90 73 / 01 49 95 90 72
- Paris – Consultation de Génétique médical et clinique – CHU Henri Mondor – 51, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny – 94010 Créteil CEDEX – Tél : 01 49 81 28 61
- Rouen – CHU de Rouen – Service de génétique – Unité de génétique clinique – 1, Rue de Germont – 76031 Rouen CEDEX – Tél : 02 32 88 87 47 – Mail : genetique.clinique@chu-rouen.fr
- Tours – CHRU de Tours – Hôpital Clocheville – Pôle enfants – Neuropédiatrie et handicaps – 49, Boulevard Béranger – 37044 Tours CEDEX 9 – Tél : 02 47 47 47 57

Autres Centres de référence

➤ Centres de référence des surdités génétiques

Centre coordonnateur :

- AP-HP Hôpital Necker – Enfants malades, Service de génétique – Dr Sandrine MARLIN – 149, rue de Sèvres – 75743 Paris Cedex 15 - Tél. 01 71 39 60 04
<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/surdites/>

Centres constitutifs :

- AP-HP Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière – Dr Isabelle MOSNIER - 47-83, boulevard de l'Hôpital – 75651 Paris – Tél. 01 42 17 74 40
- CHRU Lille – Dr Catherine VINCENT- DELORME – 2, avenue Oscar Lambret 59037 Lille Cedex – Tél. 03 20 44 49 11

<https://www.sensgene.com/les-centres-de-referance/centre-surdites-genetiques-centre-de-referance-des-surdites-genetiques>

Liste des centres français d'implant cochléaire

<https://www.cisic.fr/implant/liste-des-hopitaux>

➤ Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

AP-HP Sorbonne Université, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière – Service de Génétique clinique et médicale – Unité Maladies métaboliques héréditaires – Dr Fanny MOCHEL – 47-83, boulevard de l'Hôpital – 75013 Paris – Tél : 01 42 16 13 95

Associations de patients

AMMI : Association contre les maladies mitochondriales

6, Impasse Jacques Prévert
31470 Sainte-Foy-de-Peyrolières
Tél : 05 56 74 97 33 / 06 30 84 58 27
Mail : a.m.mi@wanadoo.fr / assoammi@gmail.com
Site : <http://www.association-ammi.org>

Alliance Maladies Rares

96 rue Didot
75104 Paris
Mail : contact@maladiesrares.org
Site : <https://www.alliance-maladies-rares.org/>

AFM-Téléthon

1 rue de l'internationale

BP 59

91002 Evry cedex

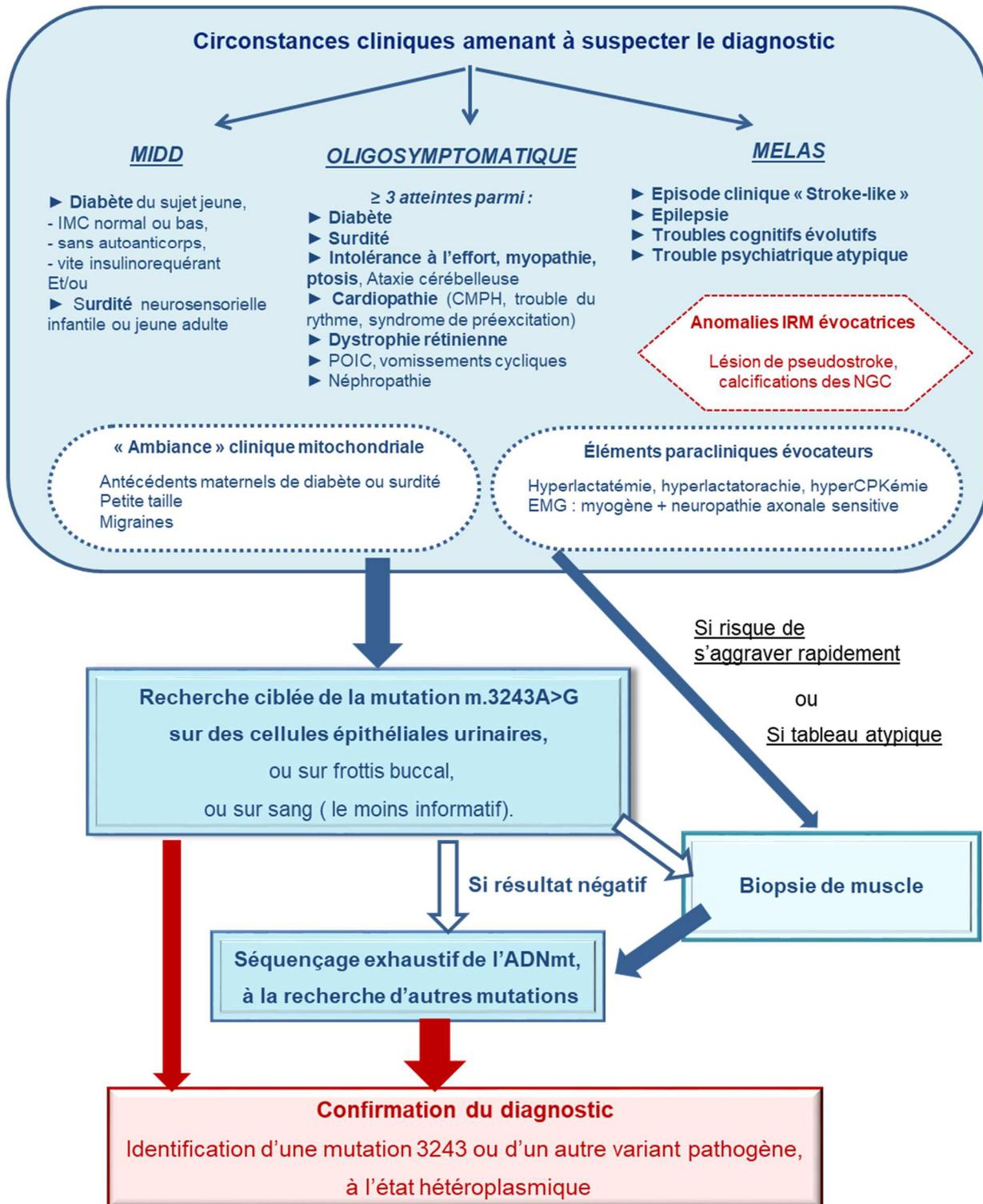
Tél : 01 69 47 28 28

Site : <https://www.afm-telethon.fr/>

Associations de personnes sourdes et Associations de patients implantés cochléaires :

- <http://www.surdi.info>
- www.sensgene.com

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique



Annexe 4. Liste des variants pathogènes de l'ADN mitochondrial associés au MELAS

% individus atteints	Variant de l'ADNmt	Gène	Changement d'acide aminé	Références
~80%	m.3243A>G	<i>MT-TL1</i>		Goto et al (1990)
<10%	m.3271T>C			Goto et al (1991)
<10%	m.13513G>A	<i>MT-ND5</i>	p.Asp393Asn	Santorelli et al (1997)
<5%	m.3252A>G	<i>MT-TL1</i>		Morten et al (1993)
Rare	m.3243A>T			Ikeda et al (2018)
	m.3244G>A			Mimaki et al (2009)
	m.3271delT			Shoffner et al (1995)
	m.3291T>C			Goto et al (1994)
	m.3256C>T			Sato et al (1994)
	m.3258T>C			Sternberg et al (2001)
	m.3260A>G			Nishino et al (1996)
	m.583G>A	<i>MT-TF</i>		Hanna et al (1998)
	m.1642G>A	<i>MT-TV</i>		Taylor et al (1996)
	m.1644G>A			Tanji et al (2008)
	m.4332G>A	<i>MT-TQ</i>		Bataillard et al (2001)
	m.5521G>A	<i>MT-TW</i>		Herrero-Martín et al (2010)
	m.5541C>T			Hatakeyama et al (2015)
	m.5814A>G	<i>MT-TC</i>		Manfredi et al (1996)
	m.7512T>C	<i>MT-TS1</i>		Nakamura et al (1995)
	m.12207G>A	<i>MT-TS2</i>		Wong et al (2006)
	m.12146A>G	<i>MT-TL2</i>		Calvaruso et al (2011)
	m.12299A>C			Abu-Amero et al (2009)
	m.8316T>C	<i>MT-TK</i>		Campos et al (2000)
	m.8296A>G			Sakuta et al (2002)
	m.12147G>A	<i>MT-TH</i>		Melone et al (2004)
	m.3376G>A	<i>MT-ND1</i>	p.Gln24Lys	Blakely et al (2005)
	m.3380G>A		p.Arg25Gln	Horvath et al (2008)
	m.3481G>A		p.Gln59Lys	Malfatti et al (2007)
	m.3482A>G		p.Gln59Lys	Hayashi et al (2021)
	m.3697G>A		p.Gly131Ser	Kirby et al (2004)
	m.3946G>A		p.Gln214Lys	Kirby et al (2004)
	m.3949T>C		p.Tyr215His	Kirby et al (2004)
	m.3959G>A		p.Gly218Asp	Lin et al (2014)
	m.7023G>A	<i>MT-CO2</i>	p.Val374Met	Tam et al (2008)
	m.9957T>C	<i>MT-CO3</i>	p.Phe251Leu	Manfredi et al (1995)
	m.12770A>G	<i>MT-ND5</i>	p.Glu145Gly	Liolitsa et al (2003)
	m.13042G>A		p.Ala236Thr	Naini et al (2005)
	m.13084A>T		p.Ser250Cys	Crimi et al (2003)
	m.13514A>G		p.Asp393Gly	Corona et al (2001)
	m.13528A>G		p.Thr398Ala	McKenzie et al (2007)
	m.14453G>A	<i>MT-ND6</i>	p.Ala74Val	Ravn et al (2001)
	m.14787delTTAA	<i>MT-CYB</i>	p.Ile14Thrfs	De Coo et al (1999)
	m.14864T>C		p.Cys40Arg	Emmanuele et al (2013)
	m.3093C>G	<i>MT-RNR2</i>		Hsieh et al (2001)

Annexe 5. Liste des professionnels impliqués

	Diagnostic initial	Prise en charge	suivi
Neurologue ou Neuropédiatre	X	X	X
Oto-rhino-laryngologiste	X	X	X
Ophtalmologues	X	X	X
Cardiologue	X	X	X
Endocrinologue	X	X	X
Hépto-Gastro-Enterologue	X	X	X
Néphrologue	X	X	X
Radiologue	X	X	X
MPR	X	X	X
Médecin généraliste	X	X	X
Pédiatre	X	X	X
Gynécologue		X	
Psychiatre		X	X
Urologue		X	
Kinésithérapeute		X	X
Ergothérapeute		X	X
Orthophoniste		X	X
Psychomotricien			
Psychologue			
Orthophoniste spécialisé dans la prise en charge des surdités		X	X
Audioprothésiste		X	X
Psychologue spécialisé dans la prise en charge des surdités		X	X
Régleur d'implant cochléaire		X	X
Orthoptiste		X	X
Opticien spécialisé en basse vision		X	X
Podologue			
Assistante sociale		X	X

Annexe 6. Stroke-like : Critères diagnostiques, évaluation et prise en charge proposés par Ng et al, 2019

Prise en charge recommandée également par Gruosso et al, 2020

Les critères diagnostiques du « stroke-like »	
1. Caractéristiques cliniques associés aux épisodes de « stroke-like »	- Début aigu ou subaigu des troubles neurologiques - Trouble de la conscience, confusion, encéphalopathie - Céphalée
2. IRM cérébrale : lésion(s) de stroke-like identifiée (confère "imagerie cérébrale")	- Nausée et vomissement - Hémianopsie latérale homonyme ou cécité corticale - Hallucination visuelle élémentaire (phosphène, flash lumineux coloré) ou complexe et formée
3. EEG : anomalies focales incluant des décharges épileptiques avec ou sans anomalies généralisées	- Crise d'épilepsie focale motrice, dont les épilepsies partielles continues - Etat de mal non-convulsif, dont les crises occipitales
4. Variant pathogène connu pour causer des pseudo-strokes	- Déficit moteur focal - Troubles neuropsychiatriques (trouble du comportement)
5. Diagnostics différentiels exclus, tel qu'un AVC ou une encéphalite virale	- Symptôme sensitif systématisé - Aphasie

Évaluation et explorations recommandées si suspicion de « Stroke-like »	
Anamnèse	Argument en défaveur : début très brutal (rapide en quelques minutes) d'un déficit neurologique focal, surtout un déficit moteur pur (PF ou hémiparésie). Argument en faveur : présence de symptômes visuels complexes ou de troubles auditifs persistants précédents ou accompagnant l'épisode. Rechercher des déclencheurs potentiels : infection, dysmotilité intestinale, déshydratation, jeûne prolongé ou non-observance du traitement antiépileptique.
Évaluation clinique	Examen neurologique complet Évaluation de la sévérité : conscience, champ visuel, langage et apraxie
Examens paracliniques	IRM cérébrale (T1, T2, FLAIR, DWI, ADC et spectro), si contre-indication [§] , scanner Électroencéphalogramme Radiographie thoracique (si suspicion de pneumonie par inhalation) Radiographie abdominale (si suspicion de POIC) Électrocardiogramme
Bilan biologique	Numération formule sanguine plaquette Urée, créatinine et ionogramme Bilan hépatique, CPK Glycémie + HbA1c (pour diabétique connu) lactatémie (sans garrot appliqué) * Protéine C-réactive ECBU et Protéinurie Dosage plasmatique des antiépileptiques le cas échéant Hémoculture (si septique) Gaz du sang artériel (pH) si hyperlactémie ou insuffisance respiratoire

Prise en charge dans les épisodes de « stroke-like » (Ng et al, 2019)	
<p>Crises épileptiques</p> <p>Crises focales (y compris non motrices telles que les crises occipitales) avec généralisation secondaire ou sans</p>	<p>Avant hospitalisation : traitement précoce par benzodiazépine, si symptômes évocateurs d'un nouvel épisode chez un patient ayant un antécédent de stroke-like</p> <p>Une fois hospitalisé : traiter en urgence avec un antiépileptique (AE) intraveineux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lévétiracétam (20–40 mg/kg, max 4500 mg) recommandée, - ou peuvent être utilisés : <ul style="list-style-type: none"> - Phénytoïne (15–20 mg/kg avec surveillance cardiaque), - Phénobarbital (10–15 mg/kg avec surveillance respiratoire) - Lacosamide (200–400 mg). <p>Eviter le valproate de sodium</p> <p>- Maintenir le traitement anti-épileptique habituel</p> <p>- Ne pas retarder la prise en charge en cas de non-disponibilité de l'EEG / de l'IRM</p> <p>- Pose d'une sonde nasogastrique pour l'administration des AE habituels et des traitements, si la voie orale est impossible (encéphalopathie ou vomissements) **</p> <p>Perfusion sérum physiologique</p> <p>En cas d'état de mal épileptique généralisé : orienter vers des soins intensifs ou de réanimation et prise en charge des EME selon les recommandations nationales</p>
<p>Situations indiquant une prise en charge en unité de réanimation ou de soins intensifs</p>	<ul style="list-style-type: none"> - EME convulsif généralisé; - Crises motrices focales fréquentes avec survenue de crises généralisées qui ne répondent pas aux AE IV (et maintien de la titration des AE habituels); - Encéphalopathie sévère (et déficit moteur focal majeure ou crises généralisées) avec un risque élevé d'inhalation; - EME moteur focal avec trouble de la conscience ne répondant pas aux benzodiazépines et à 2 AE IV
<p>Traitement de l'état de mal épileptique réfractaire</p>	<p>- Induction de l'anesthésie générale *** :</p> <p>Midazolam : 1er choix d'agent anesthésique</p> <p>Utilisation du propofol décidée au cas par cas (non contre-indiqué dans l'EME réfractaire lié au stroke-like, mais risque de syndrome de perfusion associé au propofol (PRIS) en cas d'utilisation prolongée, en particulier dans la population pédiatrique). Assurer un apport glucosé et surveiller les lactates sanguins</p> <p>- Surveillance EEG continue : s'assurer de l'absence d'activité épileptique et de survenue de crise d'épilepsie (y compris de crise non convulsive).</p> <p>Si indisponible, EEG à réaliser dès que possible après l'induction de l'AG et à intervalles réguliers (> 1 fois par jour) pendant la durée de l'anesthésie.</p> <p>- Objectif : « suppression burst » maintenu pendant au moins 48 heures.</p>
<p>Symptômes neuropsychiatriques en lien avec des crises non convulsives</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Signes: anxiété excessive, agressivité, agitation ou psychose (hallucination auditive ou visuelle), si les lésions impliquent le lobe frontal, temporal ou limbique. - Antipsychotiques à utiliser : halopéridol, benzodiazépine et quétiapine. - Impliquer un psychiatre de liaison pour guider l'évaluation, le traitement et le suivi - Surveillance du risque d'arythmie avec l'introduction d'un antipsychotique
<p>Gestion de l'hydratation Intra-Veineuse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Administrée aux patients à risque de déshydratation : encéphalopathie ou vomissements - Surveillance de l'apport hydrique et du ionogramme en cas de faible index de masse corporelle, avec cardiomyopathie ou maladie rénale (forme multisystémique)

<p>Acidémie lactique Lactate sérique entre 2,2–5,0 mmol / L avec pH < 7,30</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne réponse habituellement à la réhydratation. - Utilisation avec précaution d'un agent tampon (bicarbonate de sodium) si pH < 7,1 - Prise en charge partagée avec le réanimateur ou le néphrologue. - Utilisation du dichloroacétate non recommandée (risque de neuropathie toxique) - A ne pas considérer comme un marqueur de septicémie ou d'ischémie tissulaire
<p>Nutrition</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nutrition entérale : sonde nasogastrique ou nasojejunale <ul style="list-style-type: none"> - patients sous sédation ou encéphalopathie et apport calorique insuffisant. - risque de vomissements et d'inhalation en cas de dysmotilité gastrique : Administration continue régulière à faible volume et éviter les gros bolus - Nutrition parentérale totale à envisager si : jeûne prolongé + POIC réfractaire. - Consultation précoce avec diététicienne - Surveillance de la glycémie
<p>Dysmotilité intestinale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de POIC concomitant, si contexte préalable de constipation chronique - Gastroparésie et POIC de l'intestin grêle : particulièrement dangereux si incapables de protéger leurs voies respiratoires (encéphalopathie, convulsions, ou atteinte bulbaire). - Dépister rapidement des signes cliniques et radiologiques pour que le drainage du contenu de l'estomac puissent être atteint avec l'insertion d'une SNG de grand diamètre. - Traiter une constipation et/ou un fécalome concomitant - Résection intestinale chirurgicale très rarement indiquée
<p>Autres traitements à considérer</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Initier une prophylaxie contre la thrombose veineuse profonde (TVP) - Evaluation de la déglutition en cas d'encéphalopathie, signes cérébelleux ou autres déficits focaux (risque de pneumopathie d'inhalation) - Surveillance du risque de décompensation d'un défaut de conduction ou altération ventriculaire : en cas d'acidose lactique, de troubles électrolytiques, de prise d'AE et remplacement hydrique

§ Prudence en cas d'implants cochléaires confère chapitre 8.2

* ammoniémie

** Autres traitements dont la prescription est laissée à l'appréciation du clinicien en fonction du contexte et de l'âge du patient, compte tenu de l'absence d'essai clinique randomisé permettant de les recommander :

- L-arginine : protocole en annexe 10a
- Régime cétoène : protocole en annexe 14 (KETOCAL en NEDC)
- Corticothérapie : protocole en annexe 10a

*** Intubation trachéale pour protéger les voies aériennes et assurer une ventilation optimale - Eviter la célocurine vu le risque de rhabdomyolyse

Annexe 7. "stroke-like" : illustrations à l'IRM cérébrale

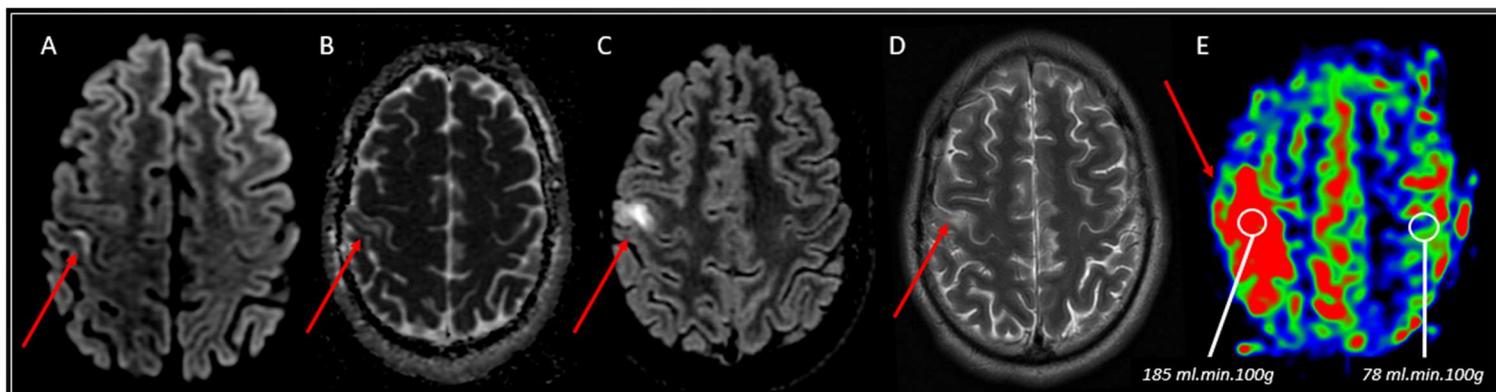


Fig 1. Jeune homme de 16 ans. Deux épisodes de clonies de l'hémicorps gauche. Céphalées depuis une semaine. IRM réalisée à H24 de la première crise. Mutation MELAS connue

- A. Diffusion B1000 : hypersignal cortical le long du sillon rolandique
- B. Cartographie ADC : Augmentation du coefficient de diffusion
- C. Hypersignal FLAIR, cortical, donnant un aspect oedémateux au cortex
- D. Hypersignal T2, cortical, donnant un aspect oedémateux au cortex
- E. Hyperdébit ASL focal majeur, plus étendu que la lésion visible sur les séquences morphologique (débit normal du côté controlatéral)

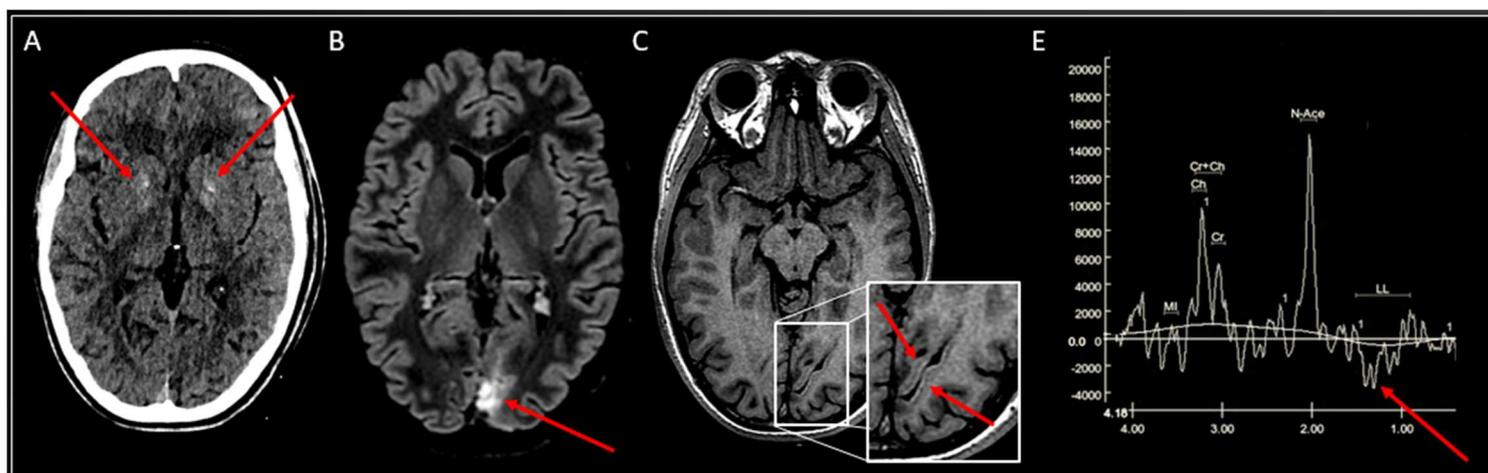


Fig 2. Même patient : Jeune homme de 16 ans. Deux épisodes de clonies de l'hémicorps gauche. Céphalées depuis une semaine. IRM réalisée à H24 de la première crise. Mutation MELAS connue

- A. TDM cérébrale réalisé à H2 de la crise : calcifications des pallidi, bilatérales et symétriques
- B. Séquence FLAIR : Gliose séquellaire cortico sous corticale en hypersignal FLAIR en occipital gauche
- C. Séquence T1 : amincissement du cortex et présence d'un hypersignal T1 spontané (voir agrandissement) traduisant une atrophie focale avec nécrose corticale laminaire, en faveur d'une séquelle de stroke like.
- D. Spectroscopie 144 MS centrée sur les noyaux gris centraux : présence d'un doublet négatif de lactate à 1.33 ppm

Annexe 8. Synthèse du bilan d'extension initial à réaliser suite au diagnostic MIDD/MELAS

Système à évaluer	Examen systématique	Examen complémentaire à faire seulement selon l'indication ou l'évaluation clinique
Nerveux central	IRM cérébrale Avec spectroIRM	EEG Tests neuropsychologiques +/- SPECT ou PET Evaluation par kinésithérapie et ergothérapie Evaluation par orthophoniste Examen ORL, +/- nasofibroskopie, vidéoradioscopie PETscan à la Dopa
Neuro-musculaire	CPK et lactacidémie au repos	Biopsie musculaire ENMG (études VCN et myographique) +/- Sudoscan Epreuve d'effort Imagerie musculaire scanner-IRM Recherche de dysautonomie (hypotension orthostatique, Tilt-test, variabilité espace RR) Bilan urodynamique non invasif (Echographie + Débitmétrie urinaire ; Biochimie sang et urine, ECBU) Tests invasifs : urétrocystoscopie, neurophysiologie, scintigraphie rénale EFR, oxymétrie nocturne et/ou polysomnographie
Auditif	Audiométrie tonale et vocale Impédancemétrie PEA ou ASSR → Adapté à l'âge du patient	Bilan orthophoniste
Ophthalmologique	Acuité, LAF, FO Motilité oculaire OCT maculaire et papillaire CV	Electrophysiologie et clichés en autofluorescence
Cardiaque	ECG (à partir de 10 ans) Echographie cardiaque transthoracique (à partir de 10 ans) Dosage BNP ou NT-proBNP	Holter ECG des 24 heures IRM cardiaque Exploration électrophysiologique ou Holters implantables Mesures tensionnelles
Diabète	Glycémie à jeun (pour le dépistage du diabète)	Peptide C, HbA1c +/- Ac anti GAD/IA2/ZnT8 Fonction rénale, microalbuminurie EAL, Fond d'œil , ECG
Autre atteinte endocrinienne	Calcium, magnésium, phosphates, PTH, vitamine D calciurie, phosphaturie TSH, T4I	Recherche d'un déficit en GH FSH, LH Testostérone totale (homme), estradiol (femme) Echographie thyroïdienne
Digestif	Bilan hépatique	
Rénal	Créatinine avec DFG estimé, ionogramme, protéinurie, microalbuminurie et créatininurie sur échantillon Mesure TA Echographie rénale	

Annexe 8 bis. Détail du bilan d'extension initial à réaliser

Système à évaluer	Examen complémentaire à faire	Indication de l'examen / Commentaire
Nerveux central	IRM cérébrale avec spectroIRM	Systématique
	EEG	Crise d'épilepsie ou suspicion stroke-like +/- troubles psychiatriques atypiques
	Tests neuropsychologiques +/- SPECT ou PET	Présence ou suspicion de troubles cognitifs +/- psychiatrique
	Evaluation par kinesithérapie et ergothérapie	Déficit neurologique systématisé
	Evaluation par orthophoniste	Aphasie, dysarthrie, dysphagie
	Bilan orthophonique, examen ORL, +/- nasofibroscopie et/ou vidéoradioscopie	Suspicion de trouble de la déglutition
	PETscan à la Dopa	Syndrome extrapyramidal/parkinsonisme
Neuro-musculaire	Dosage CPK et lactacidémie au repos	Systématique
	ENMG (étude VCN et étude myographique)	Suspicion de Neuropathie (confirmer et typer) ou myopathie
	Sudscan	Douleur neuropathique avec EMG normal
	Epreuve d'effort	Intolérance à l'effort
	Imagerie musculaire scanner-IRM	Myopathie non confirmée par clinique et EMG
	Biopsie musculaire	Diagnostic non confirmé par l'analyse génétique
	Recherche de dysautonomie (hypotension orthostatique, Tilt-test, variabilité de l'espace RR)	Suspicion d'une atteinte du SNA ou d'une anomalie des petites fibres
	Bilan urodynamique non invasif : Echographie, Débitmétrie urinaire, Biochimie sang et urine +/- ECBU.	Suspicion d'un dysfonctionnement neurologique des voies urinaires basses
	Tests invasifs : urétrocystoscopie, neurophysiologie, scintigraphie rénale.	Parfois selon l'indication
	EFR, oxymétrie nocturne et/ou polysomnographie	Signe d'appel d'insuffisance respiratoire ou hypoventilation nocturne
Auditif	Audiométrie tonale et vocale Impédancemétrie PEA ou ASSR	Systématique et adapté à l'âge du patient
	Bilan orthophoniste	Pour évaluer le rentissement si surdité
Ophthalmologie	Acuité, LAF, FO Motilité oculaire OCT maculaire et papillaire	Systématique

	CV Clichés en autofluorescence si disponible	
	Electrophysiologie	Si besoin
Cardiaque	ECG	Systématique à partir de 10ans
	Echographie cardiaque transthoracique	Systématique à partir de 10ans (pronostic)
	Holter ECG des 24 heures	En cas d'anomalies ECG ou échographiques : Dépistage des troubles paroxystiques
	IRM cardiaque	En cas d'anomalies ECG ou échographiques
	Dosage BNP ou NT-proBNP	Systématique
	Exploration électrophysiologique ou Holters implantables	Si syncopes / lipothymies sévères ou syndrome de pré-excitation ventriculaire symptomatique
	Mesures tensionnelles	TA limite
Diabète	Glycémie a jeun	Systématique pour dépistage du diabète
	Peptide C, HbA1c +/- Ac anti GAD/IA2/ZnT8	Bilan diagnostique du diabète
	Fonction rénale, microalbuminurie EAL, Fond d'œil , ECG	Bilan d'extension du diabète
Autre atteinte endocrinienne	Calcium, magnésium, phosphates, PTH, 25 OH vitamine D calciurie, phosphaturie	Systématique pour dépister une hypoparathyroïdie
	TSH, T4I +/- Echographie thyroïdienne	Systématique pour dépister une hypothyroïdie Si anomalie biologique
	Recherche d'un déficit en GH	Si Retard statural
	FSH, LH testostérone totale (homme), estradiol (chez la femme)	Si suspicion d'hypogonadisme hypogonadotrope
Rénal	Créatinine, ionogramme, protéinurie, b2-microglobulinurie, microalbuminurie et créatininurie sur échantillon Mesure TA Echographie rénale	Systématique
Autres	Hépatique, lactacidémie	Systématique

LAF = Lampe à fente

FO = Fond d'œil

OCT = Tomographie à Cohérence Optique

VG = ventriculaire gauche, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

VD = ventriculaires droites

Annexe 9. Prise en charge multidisciplinaire

Atteinte	Atteinte	Prise en charge / Traitement
Neurologique	Stroke-like	Protocole de prise en charge (cf annexe 6)
	Epilepsie	Traitement antiépileptique standard
	Spasticité	Baclofène en 1 ^{ère} intention Toxine botulique : spasticité focale
	Dystonie	Trihexyphénidyle en 1 ^{ème} intention Autres : benzodiazepine (orage dystonique), tétrabénazine (dystonie mobile) Toxine botulique : dystonie focale
	Troubles psychiatriques	Traitement standard
	Migraine	Traitement standard, en évitant AINS et aspirine
	Déficit systématisé, ataxie	Rééducation kinesithérapie et ergothérapie
	Aphasie, dysarthrie, dysphagie	Rééducation orthophonique
	Trouble de la déglutition	Gastrostomie
	Neuro-musculaire	Myopathie Intolérance à l'effort
Douleur neuropathique		Traitement symptomatique standard et prise en charge non pharmacologique et psychologique Equilibre glycémique
Scoliose, orteil en griffe, steppage		Traitements standards mais chirurgie rare
Dysautonomie : signes digestifs, urinaires, hypotension orthostatique		Traitements standards (cf annexe 12)
Insuffisance respiratoire restrictive		Traitement standard
Auditive	Surdité légère à modérée	Réhabilitation auditive par appareillage auditif amplificateur uni ou bilatéral selon la surdité
	Surdité sévère à profonde	Implantation cochléaire précoce si bénéfice insuffisant de l'appareillage conventionnel Rééducation orthophoniste
Ophtalmologique	Diplopie	Adaptation de prismes, ou occlusion monoculaire par filtre sur un verre de lunette
	Ptosis	Lunette avec dispositif « anti-ptosis » Traitement chirurgical réalisé par une équipe spécialisée
	Cataracte	Procédure chirurgicale classique, sous AL
	Rétinopathie ou maculopathie liée au diabète	Prise charge standard des patients diabétiques
	Déficience visuelle significative	Prise en charge basse vision : Rééducation visuelle fonctionnelle ; Aides techniques et optiques ; Evaluation de l'aptitude à la conduite
Cardiaque	Insuffisance cardiaque FEVG < 45%	Traitement standard de l'IC recommandé : IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, bêta-bloquants ou autres

	<p>En cas d'altération minime devant</p> <ul style="list-style-type: none"> - FEVG entre 45-50% - fibrose myocardique en IRM - élévation des biomarqueurs IC 	Possibilité de débiter un traitement d'IC (IEC)
	Insuffisance cardiaque terminale	Transplantation cardiaque à discuter au cas par cas, après évaluation pluridisciplinaire pour estimer le risque de complications
	Troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire	Traitement standard : traitements antiarythmiques et antithrombotiques
	Troubles conductifs « modérés » (BAV 1er degré, BB, hémiblocs)	Pas d'indication à l'implantation prophylactique de stimulateurs cardiaques
	Tachycardie ventriculaire non soutenue associée à ≥ 1 signe : <ul style="list-style-type: none"> - Dysfonction systolique - hypertrophie importante - hyperexcitabilité ventriculaire 	Implantation de défibrillateur implantable possible chez des patients avec un pronostic neurologique et général favorable (discussion pluridisciplinaire au préalable)
	Pré-excitation ventriculaire	Ablation de la voie accessoire
Endocrinologique	Diabète non insulino-dépendant	Mesures diététiques Antidiabétiques oraux : sulfamide hypoglycémiant et inhibiteurs de la DPP4 Eviter la metformine
	Diabète insulino-dépendant	Insulinothérapie mixte ou exclusive Education thérapeutique
	Hypoparathyroïdie	Standard : supplémentation vitamino-calcique
	Hypothyroïdie Déficit en GH Hypogonadisme hypogonadotrope	Standard : supplémentation hormonale - L-thyroxine - Hormone de croissance (avec prudence) - Testostérone ou estrogènes
Gastro-intestinale	Troubles Gastro-Intestinaux Vomissements récurrents Si gastroparésie	Traitements symptomatiques standards Ondansetron Inhibiteur de la pompe à protons, Erythromycine
	POIC sévère avec retentissement nutritionnel et anorexie complète	Envisager nutrition entérale ou parentérale selon la situation Chirurgie contre-indiquée : risque d'aggravation (acidose lactique et stroke-like)
Rénale	Insuffisance rénale sévère	Standard : blocage du SRA (IEC ou ARA2), contrôle tensionnel ; cibles : protéinurie < 0.5 g/g, TA < 130/80 mmHg Prise en charge des troubles hydroélectrolytiques, de l'hyperparathyroïdie, traitement substitutif de l'érythropoïèse traitement de suppléance ou traitement conservateur (hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation rénale) à discuter après évaluation pluridisciplinaire pour estimer le risque de complications
	Insuffisance rénale terminale	

Annexe 10a. Molécules thérapeutiques proposées en pratique clinique

1- Traitements vitaminiques et antioxydants :

Molécules thérapeutiques	Posologie en pédiatrie	Posologie pour les adultes	Commentaires
Coenzyme Q10			Amélioration significative de certains paramètres dans quelques études : les capacités aérobiques et l'élévation du taux de lactate à l'effort (98), la fatigabilité (Hirano et al, 2016 ; NCT00887562), la motricité et la qualité de vie (96). (Kerr et al, 2017 : NCT00432744).
Idebenone (Mnesis®) Analogue du CoQ10	45 à 270 mg/j en 3 prises	270 à 900mg en 2 à 3 fois	Sous ATU, moins hydrophobe que l'ubiquinone, passe la barrière hémato-méningée (BHM). Essai clinique dans le LHON et l'ataxie de Friedreich
Ubiquinone : forme oxydée du CoQ10 (Ubiten®, Iuvacor®, Decorenone®)	10 mg/kg/jour (5-30) max 1g/jour en 2 prises	300 à 2400mg en 2 à 3 fois	Sous ATU, Hydrophobe, disponibilité médiocre, ne passe pas la BHM
Ubiquinol : forme réduite de CoQ10	2 à 8mg/kg en 2 prises	60 à 600mg/j en 2 prises	<i>Mieux absorbé seulement disponible en complément alimentaire (pas d'ATU) Recommandé par la Mitochondrial Medicine Society (95) malgré l'absence d'essai clinique</i>
L-carnitine	25 à 100 mg/kg/jour en 2 à 3 prises	1 à 3 g/jour en 2 à 3 prises	Déficit secondaire dans le MELAS (166) Améliore de façon significative l'intolérance à l'effort et la consommation d'oxygène (97) Peut relancer la β -oxydation et restaurer le pool de Coenzyme A intracellulaire (167) Risque de toxicité chronique : augmente le TMAO qui est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire (168)
Riboflavine (Vitamine B2)	50 à 200mg/j en 2 à 3 prises	50 à 400mg/j en 2 à 3 prises	Manque de preuve

Sur la base de la toxicité cellulaire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) produit en excès dans les maladies mitochondriales et du déficit énergétique mitochondrial (169), les antioxydants sont fréquemment utilisés dans le traitement des patients atteints de maladie mitochondriale afin de réduire le stress oxydatif (96,170). Quelques études concernant le Coenzyme Q10 ou ses analogues ont rapportés une amélioration significative sur certains paramètres (96,98)(Hirano et al, 2016 : NCT00887562) (Kerr et al, 2017 : NCT00432744). De plus, la Mitochondrial Medicine Society recommande la prescription de Coenzyme Q10 sous sa forme réduite (ubiquinol) pour les patients atteints de maladie mitochondriale (95). Elle recommande aussi l'acide α -lipoïque et la riboflavine sans preuve robuste de leur efficacité, uniquement sur des rapports de cas anecdotiques avec des résultats discordants sur 2 études en ouvert et aucun essai randomisé (94,96,170,171). La L-carnitine est indiquée en cas de carence. L'acide folinique doit être prescrit en cas de déficit intra-thécal en folates (95), décrit habituellement dans le syndrome de Kearns-Sayre et d'autres déficits mitochondriaux, mais jamais rapporté dans le MELAS (172). Ils recommandent de les prescrire un à la fois, en évitant les « cocktails » au départ. Par ailleurs, le North American Mitochondrial Disease Consortium (NAMDC) rapporte des améliorations subjectives globales, mais souligne l'importance de la perception des patients de leurs soins et de leur qualité de vie, compte tenu du manque de preuves de leur efficacité, du risque potentiel d'effets secondaires lors de la prise de « cocktail » (> 4 compléments) et de leur coût (173).

2- Traitement des épisodes de « stroke-like » :

Thérapeutique pouvant être discutée	Posologie en pédiatrie	Posologie pour les adultes	Commentaires
<p><u>L-Arginine</u></p> <p>En phase aiguë du « stroke-like »</p> <p>Dans les 3 heures suivant le début de l'accès</p>	<p>IV : 0.5 g/kg Puis 0,5 g/kg en perfusion continue sur 24h pendant 3 à 5 jours</p>	<p>IV : 10g/m2 de surface corporel Puis 10g/m2 en perfusion continue sur 24h pendant 3 à 5 jours</p>	<p>Efficacité rapportée sur quelques essais cliniques en ouvert et des rapports de cas anecdotiques (67,99,174,175)</p> <p>Améliore le fonctionnement de la CR et diminue la production de ROS sur des études fonctionnelles (176).</p> <p>Recommandé par la Mitochondrial Medecine Society (95,100), malgré l'absence d'essai clinique randomisé en double aveugle</p>
<p>En prévention après un 1^{er} épisode de « stroke-like »</p>	<p>PO : 0,15 à 0,3 g/kg/j en 3 prises</p>	<p>PO : 0,15 à 0,3 g/kg/j en 3 prises</p>	<p>Diminue la fréquence et la sévérité des épisodes de « stroke-like », Recommandé par la Mitochondrial Medecine Society (95,100), malgré l'absence d'essai clinique randomisé en double aveugle</p>
<p><u>Régime cétoène</u></p>			<p>Efficacité reconnue dans l'épilepsie réfractaire dans les maladies mitochondriales (110). Efficacité variable sur les « stroke-like » d'après quelques cas anecdotiques de MELAS (140–142)</p> <p>Preuves sur des études fonctionnelles cellulaires : Stimule la biogénèse mitochondriale, réduit le stress oxydatif, réduit légèrement la proportion d'ADNmt muté et améliore le fonctionnement des complexes de la CR, notamment du complexe I souvent déficitaire dans le MELAS (176–178).</p> <p>Les corps cétoniques apportent des substrats au complexe II (136) et ont une action anticonvulsivante et neuroprotectrice (137).</p>
<p><u>Corticothérapie lors d'un « stroke-like » associée aux antiépileptiques</u></p>			<p>Efficacité partielle ou complète dans des cas anecdotiques de MELAS (179,180) et une série de patient avec une encéphalopathie mitochondriale d'origine nucléaire (181).</p> <p>Permettrait de réparer la BHM, lésée par les dommages neuronaux et responsable d'un œdème vasogénique (179).</p>
<p><u>Taurine (en cours d'évaluation)</u></p>		<p>9 à 12g/jour</p>	<p><i>Permettrait de corriger le défaut de modification de la taurine au niveau du premier nucléotide anticodon de l'ARN de transfert Leucine mitochondrial.</i></p> <p><i>Reduction de la fréquence des épisodes de Stroke-like de 2,2 à 0,72 par an sur un essai multicentrique ouvert de phase III, mais sur un petit nombre de patients (101).</i></p>

- **L-Arginine :**

Certains, comme la Mitochondrial Medicine Society, recommandent l'utilisation du chlorhydrate d'arginine intraveineux dans le traitement en phase aiguë des épisodes de Stroke-like pour les patients porteurs de la mutation 3243 et l'administration orale chronique de L-arginine en prévention (95,100). Ces recommandations sont en lien avec la théorie selon laquelle l'oxyde nitrique est impliqué (99,182), l'arginine étant le substrat de l'oxyde nitrique synthase. Un seul petit essai en ouvert (99,183) et d'autres rapports de cas anecdotiques (99,184) avaient décrit une efficacité de l'administration intraveineuse en phase aiguë. Plusieurs essais en ouvert

(NCT01603446, JMA-IIA00023 et JMA-IIA00025) ont suggéré l'efficacité de l'administration orale chronique (183,185,186). Plus récemment, l'équipe japonaise rapporte une meilleure survie des patients traité par arginine Oral et IV au suivi à 9 ans que celle attendue dans l'évolution naturelle (175). D'autres études préliminaires ont suggéré un effet plus puissant de la citrulline que de la L-arginine (182). Des études fonctionnelles ont montré que l'apport de L-arginine améliore l'activité du complexe I et rétablit l'assemblage des complexes de la chaîne respiratoire qui était défectueux et diminuent ainsi la formation de ROS (176). Néanmoins, tous soulignent la nécessité d'essais cliniques randomisés contrôlés par placebo avant que la L-arginine puisse être recommandée formellement pour améliorer ou traiter les épisodes de Stroke-like dans le MELAS (170).

- **Régime cétogène**

L'instauration d'un régime cétogène est rapportée comme sûre et efficace avec une amélioration de l'épilepsie dans une série de patients présentant une maladie mitochondriale (110). L'efficacité sur les « stroke-like » a été rapportée dans des cas anecdotiques de MELAS (140), mais n'est pas toujours retrouvé (141,142). En plus de l'efficacité bien reconnue sur l'épilepsie réfractaire, le régime cétogène a un effet positif sur la maladie mitochondriale par la stimulation de la biogenèse mitochondriale, l'amélioration de la fonction mitochondriale et la diminution du stress oxydatif (178). Les preuves fonctionnelles sont principalement apportées par des études sur des fibroblastes dérivés de patients et des modèles animaux, montrant qu'un environnement cétogène conduit à une légère réduction de la proportion d'ADNmt muté et une amélioration du fonctionnement des complexes de la chaîne respiratoire, notamment du complexe I souvent déficitaire dans le MELAS (138,176–178). Les corps cétoniques permettent aussi de contourner le fonctionnement du complexe I en fournissant des substrats directement au complexe II (136). Au niveau cérébral, la présence de corps cétoniques permet de piéger les acides gras non estérifiés, empêchant ainsi les actions néfastes de ces métabolites et de leurs dérivés (par exemple les céramides) sur la structure et la fonction cérébrale et agit directement comme métabolites pro-survie des cellules neuronales et ainsi préserve la fonction synaptique neuronale et la stabilité structurelle (137).

- **Corticoïdes :**

L'efficacité partielle ou complète d'une corticothérapie intraveineuse a été rapporté dans les épisodes de « stroke-like » dans quelques cas anecdotiques de patients atteint de MELAS (179,180) et dans une étude sur les encéphalopathies mitochondriales d'origine nucléaire (181). En association aux antiépileptiques, elle permettrait d'aider à réparer la BHM, lésée par les dommages neuronaux et responsable de l'œdème vasogénique (179). Lors d'un épisode de stroke-like, l'hyperperfusion compensatrice régionale mal régulée conduit à la mort cellulaire neuronale par apoptose par une progression de l'œdème vasogénique à l'œdème cytotoxique. L'efficacité des corticostéroïdes montrerait que les médiateurs inflammatoires et le dysfonctionnement de la BHM peuvent jouer un rôle dans la cascade physiopathologique qui conduit à l'hyperperfusion régionale dans le MELAS (112).

Annexe 10b. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans les épisodes de « Stroke-like »

Les mécanismes physiopathologiques impliqués ne sont pas encore clairement établis. Plusieurs hypothèses sont évoquées et débattues, en particuliers celles des théories : vasculaire, de l'hyperexcitabilité neuronale et métabolique.

La théorie vasculaire est évoquée sur le rôle potentiel de la **prolifération mitochondriale dans la couche musculaire lisse des petites artères et artérioles**, provoquant une altération de l'autorégulation et pouvant entraîner une ischémie (187). Cette microangiopathie mitochondriale correspond à une accumulation de mitochondries anormales (taille, forme et inclusions anormales) observée dans les cellules endothéliales vasculaires et les cellules musculaires lisse des artérioles piales et des petites artères jusqu'à 250 µm de diamètre (187–189). Elle pourrait être secondaire à une augmentation de la biogénèse mitochondriale ou une diminution de la mitophagie (190). D'autres anomalies vasculaires ont été décrites sur des études de cas autopsiques de patients MELAS (187,191–193). Un déficit mitochondrial en COX a été décrit dans les parois des vaisseaux sanguins leptoméningés et corticaux dans toutes les régions cérébrales (194). L'angiopathie du cortex cérébral entraînerait un trouble de l'OXPHOS incluant une surproduction de ROS induisant une biogénèse mitochondriale des cellules endothéliales et une inflammation (195). Par ailleurs, il a été rapporté lors des épisodes de « stroke-like » une carence en oxyde nitrique et des faibles taux plasmatiques d'arginine (99) et de citrulline (15,196). Néanmoins, le « stroke-like » n'est en général pas confiné à un seul territoire vasculaire (197–199) et l'hypoperfusion des lésions n'a pas été démontrée en phase aiguë.

La théorie de l'hyperexcitabilité neuronale suggère que le stroke-like est médié par l'activité ictale et que celle-ci entraîne une **dégradation métabolique**. Ceci est basé sur l'observation de la présence de crises focales, en général, dès le début des épisodes (200,201) et soutenu par des découvertes neuropathologiques récentes montrant des déficits sévères du complexe I mitochondrial et une perte préférentielle des interneurons inhibiteurs qui pourraient potentiellement conduire à une hyperexcitabilité des neurones (202).

La théorie métabolique est évoquée sur la dégradation régionale du métabolisme énergétique mitochondrial soit dans les neurones et les cellules gliales entraînant une hyperexcitabilité des neurones et par conséquent une activité épileptique, soit dans les cellules constituant la BHM (astrocytes ou péricytes), dont la rupture entraînerait un œdème vasogénique. Des études fonctionnelles sur cybrides ont montré que la mutation 3243 induit un changement métabolique vers la glycolyse dans les cellules neuronales entraînant des défauts d'assemblage et un déficit enzymatique de la chaîne respiratoire, ainsi qu'une pénurie d'oxyde nitrique (176). Il en résulte un dysfonctionnement cellulaire neuronal et glial, induisant potentiellement une mort cellulaire lors de forte activité métabolique (190,203). Par ailleurs, un œdème vasogénique est plus fréquemment retrouvé à la phase aiguë en séquence de diffusion à l'IRM, qu'un œdème cytotoxique similaire aux lésions d'AVC (199). Les études au PETscan montrent aussi une tendance à l'hyperperfusion au stade aigu, avec augmentation du stress oxydatif et du métabolisme du glucose, puis à l'hypoperfusion au stade chronique (204). Enfin, les lésions corticales subaiguës affectent le plus souvent les cortex : visuel, somatosensoriel, moteur ou auditif primaire, correspondant aux régions de grande densité neuronale et de forte demande métabolique (190,205). Ces lésions correspondent à une nécrose corticale pseudolaminaire avec une épargne du cortex superficiel et cette perte neuronale intracorticale sélective est provoquée par une déplétion d'énergie corticale dans un environnement hypoxique (205).

Annexe 10c. Revue récente des essais cliniques thérapeutiques dans les maladies mitochondriales

D'après : **Liufu et Wang Z. 2020** (96).

Les auteurs ont sélectionné 24 études parmi : Cochrane Library (6 mars 2020), clinicaltrials.gov (6 mars 2020), MEDLINE (5 mars 2020). Ils se sont concentrés sur les essais cliniques randomisés (7 publiés et 3 non publiés, correspondant à ceux soulignés dans le tableau), mais ont également recueilli des informations à partir de rapports de cas et d'essais en ouvert.

Intervention	Mechanism	Disease	Primary outcomes	Trial number	References	8 de ces études ont montré une amélioration significative
Aerobic training	Mitochondria l biogenesis	MM	ROS production	NA	Siciliano et al. 2012	
Bezafibrate	Pan-PPAR agonist	MM	Safety and tolerability	NCT0239 8201	Steele et al. 2020	
CoQ₁₀	Electron carrier and antioxidant	MD	GMFM 88/PedsQoL	NCT0043 2744	Kerr et al. 2017	Favor trend in scores of GMFM 88/PedsQoL
CoQ₁₀	Electron carrier and antioxidant	MD	Motor function and quality of life	NA	Stacpoole et al. 2012	
Elamipretide (MTP-131)	Protect cardiolipin	MM	6MWT	NCT0236 7014	Karaa et al. 2018	
Energetic intervention	Mitochondria l biogenesis	NMD	COPM performance	NCT0220 8687	Veenhuizen et al. 2019	Significant increase in the mean COPM performance scores
EPI-743	Structurally related to CoQ ₁₀	FA	Visual acuity	NCT0172 8064	Zesiewicz et al. 2018	
EPI-743	Structurally related to CoQ ₁₀	Leigh syndrome	NPMS	NCT0137 0447	Martinelli et al. 2012	
GS010	Allotopic expression of ND4	LHON	Visual acuity	NCT0265 2767	Nancy 2020	Significant improvement in foveal threshold sensitivities
Idebenone	Electron carrier and antioxidant	LHON	Visual acuity	NA	Zhao et al. 2020	Significant improvement in the mean visual acuity of all eyes and the tritan color contrast
Idebenone	Electron carrier and antioxidant	LHON	Visual acuity	NCT0074 7487	Klopstock et al. 2011	
Idebenone	Electron carrier and antioxidant	MELAS	Cerebral lactate concentration	NCT0088 7562	Hirano 2016	Lower fatigue severity scale scores
KH176	Antioxidant, redox modulator	m.3243A>G	Gait parameters	NCT0290 9400	Janssen et al. 2019	Significant improvement in mental condition
I-Arginine	NO precursor	MELAS	Aerobic capacity, muscle metabolism	NCT0160 3446	Rodan et al. 2015	
I-Arginine	NO precursor	MELAS	Oral arginine: MELAS stroke scale; IV arginine: improvement rates of headache and nausea/ vomiting at 2 h after completion of the initial IV administration	JMACTR - IIA00023 JMACTR - IIA00025	Koga et al. 2018	

PNDS – Maladies mitochondriales apparentées au MELAS

I-Arginine/I-citrulline	NO precursor	MELAS	NO synthesis rates	NA	El-Hattab et al. 2012	
I-Carnitine	Fat oxidation	MM (CPEO)	Exercise tolerance	NA	Gimenes et al. 2015	Significant increase in exercise tolerance and oxygen consumption
Omaveloxolone	Potently activated NRF2	MM	Maximal exercise test	NCT02255422	Madsen et al. 2020	Lower increase in blood lactate and lower heart rate during submaximal exercise
rAAV2-ND4	Allotopic expression of ND4	LHON	Visual acuity	NCT01267422	Wan et al. 2016	
scAAV2(Y44 4,500,730F)-P1ND4v2	Allotopic expression of ND4	LHON	Visual acuity	NA	Guy et al. 2017	
Sodium nitrate	NO donor	MM	Oxygen cost of submaximal exercise	NTR3321	Nabben et al. 2017	
Taurine	tRNA ^{Leu(UUR)} taurine modification	MELAS	Complete prevention of stroke-like episodes	UMIN000011908	Ohsawa et al. 2019	
Tetracycline	Antiapoptotic, antiinflammation, antioxidation	PEO	Eye movements and ptosis	2007-005274-31	Mancuso et al. 2011	
WBOS	Cysteine donor	PEO	Oxidative stress biomarkers	NA	Mancuso et al. 2010	

COPM, Canadian occupational performance measure;
 CPEO, chronic progressive external ophthalmoplegia;
 FA, Friedreich ataxia;
 GMFM88, McMaster gross motor function measure, version88;
 GS010 a recombinant adenoassociated viral vector serotype 2 containing the wild-type ND4 gene (rAAV2-ND4);
 LHON, Leber hereditary optic neuropathy;
 MD, mitochondrial disease;
 MM, mitochondrial myopathy;
 NA, not available;
 NADH, reducedform of nicotinamide adenine dinucleotide;
 ND4, NADH dehydrogenase subunit 4;
 NMD, neuromuscular disease;
 NO, nitric oxide;
 NPMDS, Newcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale;
 NRF2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2;
 PedsQoL, pediatric quality of life scale;
 PPAR, peroxisomal proliferator activated receptor;
 PEO, progressive external ophthalmoplegia;
 rAAV2-ND4, recombinant adeno-associated virus 2 containing the wild-type ND4 gene;
 ROS, reactive oxygen species;
 scAAV2, self-complementary adenoassociated viral vector 2
 6MWT, 6-min walk test;
 WBOS, whey-based oralsupplementation (containing % cysteine)

Annexe 11. Prise en charge de la dystonie et de la spasticité

► Traitement de la spasticité :

- **Le baclofène (LIORESAL®) par voie orale** (seul ou en traitement combiné) est le traitement le plus répandu pour le traitement à long terme de la spasticité. Il doit être employé aux dosages généralement recommandés sinon les effets secondaires sont au premier plan, notamment la sédation.

► Traitement de la dystonie : les médicaments anticholinergiques

- Le **trihexyphénidyle (ARTANE®)** peut être un traitement efficace de la dystonie locale et généralisée. Le dosage doit être augmenté progressivement chez l'enfant pour une meilleure tolérance. En revanche, des effets indésirables (vision floue et sécheresse buccale ou des symptômes persistants comme la confusion et la perte de mémoire) sont fréquents, et la dystonie hyperkinétique (206,207) peut s'aggraver.
- La **tétrabénazine (XENAZINE®)** est un neuroleptique ayant un profil pharmacologique spécifique (208) avec une action anti-dystonique. La tétrabénazine (TBZ) semble plus efficace sur les dystonies mobiles que sur les dystonies avec posture fixée (114,115). L'effet sédatif est l'effet secondaire le plus fréquent pouvant survenir chez 50% des personnes traitées. La survenue d'autres effets secondaires est à surveiller : changements de comportement, symptômes dépressifs, mouvements oculogyres, hypersalivation, nausées et vomissements. Ces différents effets indésirables sont en général contrôlés par l'adaptation de la dose et du rythme d'augmentation (209). La TBZ a une demi-vie de 5 à 7 heures, imposant 3 prises quotidiennes. Les doses utilisées varient entre 1 et 20 mg/kg/j, avec une dose moyenne autour de 4 mg/kg/j (115). Il est recommandé de démarrer à une dose de 0,5 mg/kg/j et de l'augmenter chaque semaine par palier de 0,5 mg/kg/j, l'amplitude et la vitesse de l'augmentation étant à adapter selon l'efficacité et la tolérance sans dépasser 200 mg/j (209). (124,126–132,193)
- **Les Benzodiazépines :** Le diazépam (VALIUM®) et le clonazépam (RIVOTRIL®) pourront être proposés en particulier dans le traitement de l'orage dystonique.

► La Toxine botulique de type A en traitement focal d'appoint d'une spasticité permanente et/ou de dystonies focales :

- En France les toxines botuliques qui ont l'AMM chez l'enfant sont l'onobotulinumtoxine A et l'abobotulinumtoxin A. Il n'y a pas de règle pour les injections itératives de toxine botulique : c'est la surveillance clinique, leur efficacité et l'expérience du médecin injecteur (dose, muscle, lieu d'injection, mode de repérage) qui orientent la pertinence ou pas de renouveler les injections

Annexe 12. Prise en charge de la dysautonomie

► Pour les troubles digestifs

En l'absence de recommandations spécifiques, le traitement sera celui des troubles digestifs d'autre cause :

- Pour la gastroparésie :
 - Mesures hygiéno-diététiques (éviction tabac, alcool, et boissons gazeuses; limitation des repas gras et riches en fibres peu digestibles ; fractionnement des repas).
 - En cas d'échec : métoclopramide ou domperidone
(En 2ème intention : érythromycine, IV pour les exacerbations, orale en traitement chronique, mais attention aux risques cardiaques et interaction médicamenteuse)
- Troubles digestifs bas :
 - Mesures hygiéno-diététiques simples (régime riche en fibre, pouvant améliorer la constipation, en particulier la consommation de pruneaux).
 - Laxatifs osmotiques à base de polyéthylène glycol (PEG) pour la constipation.
 - Laxatifs de lest à base d'ispaghul pour l'alternance de diarrhée et de constipation
 - Loperamide pour la diarrhée réfractaire (si échec : analogue de la somatostatine).

► La prise en charge des troubles urinaires

Elle doit suivre les recommandations établie pour les patients neurologiques, et adapté aux types de troubles présentés :

- Rétention chronique : auto ou hétéro sondages pour prévenir l'insuffisance rénale.
- Troubles de la continence : rééducation et port de protection (absence de traitement)
- Infections urinaires récidivantes (>3 par an) : règles hygiéno-diététiques et traitement antiseptique urinaire ou antibiotique séquentiel
- Dysfonctionnement du stockage : antimuscariniques (prudence car risque accru de développer un trouble de la miction et une rétention urinaire en cas de trouble de la miction infracliniques)
- Hyperactivité neurogène du détrusor : injections intradétrusor de toxine botulique
- Neuromodulation (gérer dysfonctionnement à la fois du stockage et de la miction).

► En cas d'hypotension orthostatique symptomatique

Un traitement est indiqué et suit les recommandations habituelles :

- Mesures hygiéno-diététiques : éradication des facteur aggravants (traitement antihypertenseur, anémie, déshydratation), éducation du patient en lui apprenant (i) à se lever progressivement, (ii) à éviter les repas trop abondants et riches, (iii) à éviter les ambiances trop chaudes (entraînant une vasodilatation périphérique), (iv) à augmenter ses apports en sel journalier (si possible),
- Mesures non médicamenteuses tel que le port de bas ou collants de contention.
- En cas d'échec, un traitement médicamenteux pourra être proposé : Midodrine (risque HTA de décubitus), et en 2ème intention avec prudence : 9α fludrocortisone, (risque HTA, prise de poids, troubles ioniques et risque d'insuffisance surrénalienne en cas d'arrêt brutal)

Annexe 13. Focus sur l'intérêt des programmes spécifiques de renforcement musculaire et/ou de sollicitation des capacités cardio-respiratoires

Données spécifiques aux porteurs de la mutation m.3243A>G et précautions à prendre

Deux essais cliniques (programme d'endurance) ont majoritairement ou exclusivement inclus des patients porteurs de la mutation m.3243A>G (formes MELAS, MIDD ou apparentées) :

- ↳ Jeppesen et al. (90) ont évalué les effets d'un programme d'entraînement en endurance, sur vélo, de 14 semaines pour 50 sessions au total (environ 4 fois par semaine), à une intensité à laquelle les patients atteignent et maintiennent une fréquence cardiaque de 70-80% de leur fréquence cardiaque atteinte au pic de VO₂ lors d'un test d'effort. Le groupe de patient (20) était majoritairement constitué de porteurs adultes de la mutation m.3243A>G (13). Cet entraînement a permis d'améliorer lors d'un test d'effort la puissance maximale (+29%) et la VO₂max (+26%). Consécutivement à l'entraînement, aucune différence histologique n'a été retrouvée et le taux d'hétéroplasmie est resté constant tandis que la quantité d'ADNmt a augmenté de 81% ± 124%.
- ↳ Bates & al. (132) ont évalué les effets d'un programme d'entraînement en endurance, sur cycloergomètre, de 16 semaines, 3 fois par semaine, à une intensité à laquelle les patients atteignent et maintiennent une fréquence cardiaque de 70-80% de celle atteinte lors du test d'effort et générant des symptômes entraînant l'arrêt du test (dyspnée sévère, fatigue musculaire sévère, quotient respiratoire > 1,1). Le groupe de patients (10) est exclusivement constitué de porteurs adultes de la mutation m.3243A>G. Cet entraînement a permis d'améliorer au test d'effort la puissance maximale (+12%) et la VO₂ max (+16%). Le taux de CPK est resté inchangé.

Bien que les données de ces études soient d'un faible niveau de preuve et qu'il convienne d'être prudent, les résultats sont encourageants et n'apportent pas de preuve que ces programmes d'endurance aient des effets délétères (absence de modifications histologiques péjoratives ou biologiques – CPK – témoignant de lésions musculaires récentes). Comme dans d'autres maladies musculaires, pour minimiser les risques, particulièrement ceux de lésions musculaires ou de troubles cardiaques, l'activité physique (intensité constante ou fractionnée), son intensité, sa fréquence et sa durée doivent être progressifs et adaptés au patient, à son niveau de conditionnement physique ainsi qu'à la distribution de l'atteinte musculaire à l'initiation du programme.

En pratique

Il faudra adapter aussi régulièrement que nécessaire les modalités d'exercice (type, fréquence, durée, intensité) afin de s'assurer que les séances d'activité physique ne majorent pas durablement l'intensité des symptômes que ressentent les patients et/ou n'en fassent pas apparaître de nouveaux.

Il faut accorder une importance capitale à assurer la progressivité de l'entraînement. En effet, les patients peuvent présenter un niveau de conditionnement physique variable et une intolérance à l'effort pour un volume d'exercice possiblement faible. Une progression par palier doit être proposée en respectant des critères de tolérance :

- ↳ Absence de courbatures musculaires les jours qui suivent les séances ;
- ↳ Absence d'apparition de douleurs musculaires ou d'augmentation de l'intensité des douleurs musculaires pendant les séances ;
- ↳ Absence de fatigue inhabituelle les jours qui suivent les séances (il est possible de se sentir fatigué après les séances mais cette sensation doit s'estomper dans les heures qui suivent l'arrêt des exercices) ;
- ↳ Absence d'apparition de symptômes cardiaques, neurologiques ou de troubles sensoriels (leur apparition doit faire interrompre immédiatement la séance et orienter le patient vers son médecin traitant, un spécialiste ou à défaut un service d'urgence).

Tous les critères doivent être vérifiés pour proposer au patient d'accéder à un palier d'entraînement supérieur (par exemple : augmentation de la durée, de l'intensité ou de la fréquence des séances). Un seul paramètre doit être modifié lors du passage à un palier supérieur afin de maîtriser minutieusement la progressivité de l'entraînement.

- Un patient pour lequel tous les critères de tolérance cliniques ne sont pas réunis pour accéder à un palier d'entraînement supérieur poursuivra le temps nécessaire et sans limite de durée au palier d'entraînement pour lequel les critères de tolérance sont vérifiés. Il est possible que le niveau de conditionnement physique d'un patient, sa tolérance et la présence de comorbidité ne lui permettent pas de débloquent un palier d'entraînement supérieur.
- Après avoir débloquent l'accès à un palier d'entraînement supérieur, il faudra s'être entraîné régulièrement et suffisamment de temps à ce palier pour débloquent l'accès au suivant même si tous les critères de tolérance cliniques sont réunis. A titre indicatif, cette durée peut s'envisager en semaines.
- Pour un patient pratiquant à un palier depuis plusieurs semaines de manière stable et sûre et dont les symptômes se majoreraient ou qui en développerait de nouveaux : il devra interrompre le programme temporairement, être orienté vers son médecin traitant ou un spécialiste puis reprendre le programme à un palier inférieur pour lequel tous les critères de tolérance sont vérifiés après avoir obtenu le feu vert du médecin.

Avant d'initier une prise en charge de ce type, il est fortement conseillé que le patient soit examiné par un cardiologue et bénéficie de tous les examens nécessaires permettant d'écarter toutes contre-indications. Il est également conseillé que ce dernier ou qu'un spécialiste assurant le suivi régulier du patient vérifie l'absence d'autres contre-indications à l'initiation d'un programme de ce type.

Annexe 14. Les bases du Régime Cétogène

Le principe de ce régime est de majorer les lipides (le gras) et limiter les glucides (les sucres) en maintenant un apport énergétique (sans prise de poids) et protidique (viande, poisson et œuf) correspondant aux besoins liés à la croissance de l'enfant.

En pratique chez l'enfant, un régime hyperlipidique moins contraignant est souvent mis en place en première intention. Le recours au régime cétogène (3/1 ou 4/1), plus strict, sera proposé en cas d'aggravation de la maladie ou d'apparition d'une épilepsie.

Il existe plusieurs types de ratios du régime cétogène. Le ratio utilisé dépendra de la cétose du patient. Celle-ci sera vérifiée quotidiennement par bandelette urinaire au départ de la mise en place du régime puis, à chaque suivi avec le médecin référent.

Les ratios cétogènes :

- Ratio 1/1 = 1g de lipides correspond à 1g de non lipides (protéines et glucides)
- Ratio 2/1 = 2 fois plus de lipides que de non lipides
- Ratio 3/1 = 3 fois plus de lipides que de non lipides
- Ratio 4/1 = 4 fois plus de lipides que de non lipides

Intensité du régime cétogène	% de Lipides
4/1	90
3.5/1	89
3/1	87
2.5/1	85
2/1	82
1.5/1	77
1/1	70

Les apports en lipides : Les lipides ou graisses représentent le pourcentage d'apport énergétique le plus important. Certains aliments contiennent que des lipides (huiles, beurre...), d'autres contiennent en plus de protéines ou glucides (fromage...).

Les apports en protéines : Les apports en protéines animales (viande, poisson, œuf) correspondent aux recommandations nationales RNP (Référence Nutritionnelle pour la Population) nécessaires à la croissance.

Les apports caloriques : Pour assurer un état nutritionnel correct, un apport calorique au moins égal aux besoins recommandés selon l'âge est assuré. Il est apporté majoritairement par la matière grasse. Cet apport calorique sera adapté en fonction de l'âge et de la croissance de chaque patient.

Les apports en glucides : Le sucre apporté par les produits sucrés (confiseries, pâtisseries, bonbons, boissons sucrées...) est à limiter très fortement voire à supprimer. Le fructose (fruits) est à limiter.

Les féculents (pomme de terre, légumes secs, pâtes, riz, semoule, blé, pain, biscotte, ...), sont à consommer en quantité contrôlée.

Ketocal : Sur prescription médicale, un substitut de lait en poudre « **ketocal** » des laboratoires Nutricia est disponible. Il existe aussi en version aromatisée à la vanille.

Ce produit est cétogène à 4 pour 1, il peut être utilisé pour la préparation des biberons, de plats cuisinés et en cas de nutrition entérale sur sonde ou gastrostomie. Enrichi en vitamines et minéraux, il permet la plupart du temps de combler les carences.

Annexe 15. Spécificités des présentations pédiatriques

3.3 Diagnostic et Evaluation Initiale

3.3.1 Circonstances de découverte clinique :

Les présentations cliniques initiales de l'enfant sont principalement d'ordre neurologique.

Les premiers signes apparaissent dans la petite enfance marquée par un trouble des apprentissages scolaires et du neuro-développement. Celui-ci est rarement isolé et peut s'associer à :

- Un retard staturo-pondéral,
- Une surdité,
- Des épisodes aigus de céphalées et vomissements évocateurs de migraines,
- Des poussées d'acidose lactique.

Les épisodes de « stroke-like » sont souvent absents du tableau clinique initial chez l'enfant et apparaissent plutôt à l'adolescence ou à l'âge adulte.

Il peut exister des formes intermédiaires avec une surdité au premier plan.

Le MIDD est rare voire absent chez le petit enfant, et exceptionnel chez le grand enfant et l'adolescent.

Devant un tableau clinique évocateur de maladie mitochondriale associée au MELAS, il est nécessaire d'adresser l'enfant au neuropédiatre.

3.3.2 Anomalies paracliniques

➤ Imagerie cérébrale

L'aspect typique de « stroke-like » peut être observé mais n'est pas systématique. L'IRM peut également être normale.

➤ Electroneuromyogramme

L'ENMG ne sera réalisé que s'il existe des signes cliniques évocateurs de neuropathie.

➤ Biologie et bilan métabolique

Il n'existe pas de signes biologiques spécifiques au syndrome MELAS.

L'acide lactique peut-être augmenté dans les liquides biologiques de manière permanente ou uniquement lors des poussées de la maladie.

Des intermédiaires du cycle de Krebs peuvent être retrouvés à la chromatographie des acides organiques urinaires, ainsi qu'une élévation de l'alanine et de la proline à la chromatographie des acides aminés, témoignant de l'acidose lactique et de la dysfonction mitochondriale. Ces anomalies peuvent être fluctuantes et la conséquence d'autres causes responsables d'une dysfonction mitochondriale secondaire (exemple : sepsis sévère, défaillance hémodynamique.). La glycémie est le plus souvent normale chez l'enfant, ce qui n'exclut pas le diagnostic.

De même, les CPK sont le plus souvent normales.

3.2.5 Biopsie musculaire

Elle n'est, le plus souvent, pas utile chez l'enfant.

Elle peut avoir un intérêt dans le diagnostic différentiel en cas de discordance de la clinique avec les explorations génétiques (Pas d'anomalie de l'ADN mitochondrial et notamment absence de la mutation 3243).

3.3 Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel

3.3.1 Confirmation diagnostique

La confirmation du diagnostic repose sur l'étude de l'ADN mitochondrial.

3.3.2 Diagnostic différentiel

- Autres maladies mitochondriales (la biopsie musculaire peut être intéressante dans ce cadre),
- Syndrome de Wolfram,
- Troubles du métabolisme intermédiaire : anomalies du cycle de l'urée et aciduries organiques,
- Devant les épisodes de « stroke-like », un trouble de la glycosylation des protéines peut également être évoqué (CDG syndrome).

3.4 Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée au cours de laquelle le médecin délivrera une information lisible et adaptée à la personne, comme définit dans le cadre du droit à l'information (L.1131-1-3 du CSP code de santé publique). Elle doit être faite par un médecin expérimenté et suivre les recommandations de bonne pratique existantes (18).

Il est souhaitable que cette annonce ait lieu en présence des deux parents. Elle doit être faite dans un deuxième temps à l'enfant s'il est en âge de comprendre, afin de lui expliquer l'origine de ses difficultés avec des mots adaptés et lui permettre d'exprimer ce qu'il ressent. Le pédiatre devra également veiller au retentissement de l'annonce sur ses frères et sœurs, encore trop souvent « oubliés » de l'information.

3.5 Evaluation clinique

➤ Stroke-like

Chez l'enfant, les épisodes de « stroke-like » se voient plutôt chez le grand enfant après l'âge de 10 ans. Ils ont les mêmes caractéristiques sémiologiques que l'adulte. Il s'agit d'événements paroxystiques pouvant prendre la forme d'un déficit moteur focalisé, d'une épilepsie focale avec déficit post critique prolongé ou d'une épilepsie partielle continue, ou encore de céphalées avec vomissements. Il faut savoir l'évoquer devant toute manifestation neurologique aiguë.

➤ Autres manifestations neurologique

Troubles des apprentissages : troubles attentionnels, troubles de la mémorisation, tableau « multi dys », parfois déficience intellectuelle. Une évaluation neuropsychologique sera nécessaire dès que l'âge le permet (à partir de 6 ans) pour évaluer avec précision le profil cognitif et adapter la scolarité.

L'épilepsie peut être présente chez l'enfant en dehors des épisodes de « stroke-like ». Classiquement il peut s'agir d'une épilepsie focale ou d'une épilepsie myoclonique.

Migraines : des épisodes de céphalées et vomissements sont souvent retrouvés.

Manifestations psychiatriques, ataxie cérébelleuse et mouvements anormaux sont rares.

L'atteinte musculaire est rarement au premier plan chez l'enfant, mais une fatigabilité et une intolérance à l'effort sont souvent observées. Une hypotrophie musculaire peut être constatée.

La neuropathie périphérique est rare. Des signes dysautonomiques peuvent exister avec des douleurs abdominales et alternance diarrhée/constipation ou encore des anomalies pupillaires.

➤ **Atteinte auditive**

L'atteinte auditive existe et doit être dépistée systématiquement pour une prise en charge précoce. Le diagnostic initial devra être effectué dans un service spécialisé (examens spécifiques au petit enfant). La prise en charge sera faite en milieu hospitalier ou chez un ORL de ville en fonction de l'âge de l'enfant et de la sévérité de la surdité.

➤ **Atteinte ophtalmologique**

L'atteinte ophtalmologique existe. L'examen ophtalmologique est réalisé éveillé chez l'enfant. L'examen en lampe à fente et le fond d'œil peuvent être réalisés dès le plus jeune âge. L'évaluation de l'acuité visuelle sera possible à l'acquisition du langage, et les clichés OCT et autofluorescents pourront être essayés à partir de 3-4 ans. Enfin, le champ visuel en périmétrie cinétique n'est pas en général contributif avant l'âge de 5-6 ans ; avant cela, il pourra être apprécié de manière manuelle par attraction et confrontation.

➤ **Atteinte Cardiaque**

L'atteinte cardiaque est exceptionnelle chez l'enfant. Nous disposons de peu de données cardiologiques chez l'enfant et l'adolescent mais il semble raisonnable d'effectuer un premier bilan comprenant au moins un ECG et une échographie à partir de l'âge de 10 ans de manière systématique. Cet âge correspond à celui à partir duquel les premières complications cardiovasculaires sont habituellement observées dans les cardiomyopathies génétiques de l'adulte (extrémité du spectre clinique vers les patients les plus jeunes (210).

➤ **Le diabète**

Le diabète est exceptionnel chez l'enfant. Il peut exister d'autres atteintes endocriniennes : retard statural (déficit en GH), retard pubertaire.

Un début dans l'enfance, signe une maladie plus sévère avec un moins bon pronostic évolutif.

4. Particularités de la prise en charge thérapeutique et de l'accompagnement chez l'enfant

La prise en charge des enfants porteurs d'une maladie mitochondriale apparentée au MELAS repose sur une approche médicale multidisciplinaire (neuropédiatre, médecin rééducateur, pneumopédiatre, cardiopédiatre, ophtalmopédiatre, ORL pédiatrique ...), ainsi que sur un accompagnement psycho-social de l'enfant et son entourage de l'annonce diagnostique à la transition vers l'adulte. Il s'agit d'une prise en charge globale symptomatique et du handicap, ayant pour but d'améliorer la qualité de vie (95,211,212).

Il n'existe pas de traitement spécifique dans le cadre des maladies mitochondriales apparentées au syndrome MELAS chez l'enfant. L'utilisation de la **L- carnitine**, de la **Riboflavine (vitamine B2)**, du CoEnzyme Q10 (98), de l'**Arginine** (99,100) est donc laissée à l'appréciation du clinicien.

La prise en charge des manifestations neurologiques et neuro-sensorielles de l'enfant est identique aux recommandations habituelles avec certaines spécificités superposables à celles de l'adulte en lien avec les maladies mitochondriales apparentées au MELAS :

- **Epilepsie** : Les traitements anti-épileptiques habituels pourront être utilisés. L'utilisation de la valproate de sodium est toutefois à éviter dans les épilepsies d'origine mitochondriale du fait d'un risque d'aggravation du tableau clinique ou de survenue d'une atteinte hépatique (107). Le régime cétogène peut être une alternative thérapeutique dans le cadre d'une épilepsie pharmacorésistante en lien avec une maladie mitochondriale (110). Il doit être instauré avec précautions en milieu hospitalier et encadré par une équipe de médecins et diététiciens spécialisés. La prise en charge de l'épilepsie doit toujours se faire en lien avec le centre de référence/compétence.

- **Céphalées et migraines** : Les antalgiques habituels pourront être proposés dans ce cadre. Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à utiliser avec précautions.
- **La prise en charge des « stroke like »** est abordée dans un chapitre dédié. En cas de suspicion de stroke like, l'enfant devra être rapproché du centre de référence, dans un hôpital disposant d'une réanimation pédiatrique.
- **Prise en charge de la dystonie et de la spasticité** : La survenue de mouvements dystoniques est rare dans les maladies mitochondriales apparentées au syndrome de MELAS, en particulier chez l'enfant, mais existe. La spasticité est, quant à elle, un symptôme qui peut s'installer dans l'évolution de la maladie. Les traitements habituels pourront être utilisés dans ce cadre :
 - **Le baclofène (LIORESAL®) et les Benzodiazépines tel que** Le diazépam (VALIUM®) et le clonazépam (RIVOTRIL®) pourront être proposés en 1^{ère} intention.
 - **Le trihexyphénidyle (ARTANE®)**, dans le traitement de la dystonie locale et généralisée, ainsi que la **tétrabénazine (XENAZINE®)**, dans le traitement des dystonies mobiles (114,115). La posologie doit être augmentée progressivement chez l'enfant pour une meilleure tolérance.
 - **La Toxine botulique de type A** peut être proposée en traitement focal d'appoint d'une spasticité permanente et/ou de dystonies focales. En France les toxines botuliques qui ont l'AMM chez l'enfant sont l'onabotulinumtoxine A et l'abotulinumtoxin A. Il n'y a pas de règle pour les injections itératives de toxine botulique : c'est la surveillance clinique, leur efficacité et l'expérience du médecin injecteur (dose, muscle, lieu d'injection, mode de repérage) qui orientent la pertinence ou pas de renouveler les injections.
- **Dans le cadre de la prise en charge de la surdité neuro-sensorielle**, appareillage auditif et pose d'un implant cochléaire pourront être proposés (213).

Accompagnement et handicap.

L'évolution naturelle du syndrome MELAS est péjorative avec des épisodes aigus de dégradation neurologique pouvant aboutir à un polyhandicap et à une déclin cognitif progressif.

En fonction de l'évolution de la maladie et de la sévérité du handicap, le recours à une alimentation entérale sur sonde naso-gastrique ou gastrostomie est possible. Elle va permettre de couvrir les besoins nutritionnels de l'enfant, en particulier en cas de troubles de la déglutition. Elle peut également être mise en place transitoirement au décours d'un épisode de « stroke like » ou lors d'une poussée de la maladie. Elle pourra, dans ces cas-là, être bénéfique en optimisant les apports caloriques dans une situation de catabolisme ou pour protéger les voies aériennes en cas de troubles de la déglutition.

Dans le cas où le pronostic vital est mis en jeu lors d'une poussée de la maladie ou dans le contexte d'un polyhandicap avec dystonie sévère ou complications infectieuses, des mesures de soins palliatifs voire d'accompagnement de fin de vie peuvent être mises en place. Elles impliquent une démarche pluridisciplinaire, entre les équipes de sur-spécialités pédiatriques et/ou les équipes de soins palliatifs pédiatriques et/ou les comités d'éthique et les familles. Cette démarche permet un accompagnement avec mise en place de réels soins de support, et une prise de décision éthique commune au moment de la fin de vie, en ayant comme objectif la notion de qualité de vie et de bienfaisance et en gardant toujours l'enfant au centre du projet.

Dans ce cadre, la rédaction d'un certificat de patient remarquable est indiquée pour définir les objectifs d'accompagnement de fin de vie.

5. Particularités du suivi des enfants symptomatiques

5.1 Rythme et contenu des consultations

Système à évaluer	Examen et signes à rechercher	Rythme lorsque l'atteinte est connue
Neuropédiatrique	Signes fonctionnels et cliniques d'atteinte neurologique ou neuromusculaire, données anthropométriques (poids, taille, PC, IMC, courbes de croissance en pédiatrie).	3/an
ORL pédiatrique	Examen otoscopique bilatéral (microscope pour le jeune enfant) Et suivi de la surdité	Annuel au minimum, adapté à l'évolutivité
Ophtalmopédiatrique	- AV de loin et de près - Examen en LAF et FO - Motilité oculaire	Annuel
Cardiopédiatrique	Signes fonctionnels, ECG, ETT	Annuel
Endocrino-pédiatrique		Si point d'appel
Gastropédiatre		Si point d'appel ou indication de gastrostomie
Néphropédiatre		Si point d'appel
MPR	Evaluation du handicap et des besoins de rééducation	Selon la sévérité

5.2 Examens complémentaires

Examen	Recherche	Rythme lorsque l'atteinte est présente
Bilan biologique	Glycémie à jeun, HbA1C, microalbuminurie CPK, Fonction rénale, EAL Bilan hépatique, lactates, calcium, phosphore, vitamine D, TSH	Si diabète Annuel ou en cas de décompensation
IRM cérébrale		Au diagnostic puis selon l'évolution clinique
EEG	Si épilepsie	Si nouvelle crise selon évaluation
Tests neuro-psychologiques	Evolutivité des troubles cognitifs	Au diagnostic à partir de l'âge de 6 ans puis selon l'évolution tous les 2-3 ans
ORL	Audiogramme	A adapter à l'évolutivité
Ophtalmologique	Mesure AV de loin et de près Examen en LAF et FO Motilité oculaire	Annuelle (si atteinte ophtalmologique ou diabète)
Cardiaque	ECG Echographie cardiaque	Annuel
	Holter ECG si anomalie, IRM cardiaque si CMPH	Tous les 2 à 5 ans Tous les 5 ans

6. Les bases du régime cétogène chez l'enfant

6.1. Objectifs principaux

Les objectifs principaux d'une prise en charge diététique sont d'optimiser les apports énergétiques tout en assurant une croissance et un développement harmonieux.

6.2. Les principes du régime

Selon certaines études et certains essais randomisés (139,140), le régime cétogène voire hyperlipidique (alimentation réduite en glucides associée à une augmentation de lipides) montrerait des effets bénéfiques chez les patients présentant des anomalies de la chaîne respiratoire. Le principe réside dans le fait de substituer le glucose par les lipides qui constituent un autre substrat énergétique.

Le régime cétogène améliorerait la fonction du complexe de la chaîne respiratoire et augmenterait le métabolisme oxydatif en contournant le complexe 1 (dont le substrat principal provient du métabolisme glucidique) et en utilisant les corps cétoniques comme substrat du complexe II (110).

D'autre part le régime cétogène permet de contrôler et de diminuer les crises chez des patients atteints d'épilepsie réfractaire associé à des anomalies complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale (110). En effet les corps cétoniques auraient une action anti-convulsivante et neuro-protecteur.

En pratique chez l'enfant, un régime hyperlipidique moins contraignant est souvent mis en place en première intention. Le recours au régime cétogène strict (3/1 ou 4/1) sera proposé en cas d'aggravation de la maladie ou d'apparition d'une épilepsie.

Les bases du régime sont détaillées dans l'annexe 14.

ANNEXE 16. Anesthésie et Maladies Mitochondriales

16.1 Action *in vitro* des agents anesthésiques sur la chaîne respiratoire

Agent	Effet mitochondrial <i>in vitro</i>
Barbituriques	Inhibition complexe I
Étomidate	Inhibition complexe I et effet faible sur complexe III
Propofol	Inhibition complexes I, II III Inhibition de l'acylcarnitine transférase type 1 (transport des acides gras à chaîne longue dans la membrane mitochondriale)
Benzodiazépines	Inhibition des complexes I, II, III
Kétamine	Inhibition complexe I ? Augmentation du métabolisme ?
Dexmédétomidine	Aucun rapporté
Fentanyl, rémifentanyl	Minime
Morphine	Inhibition modérée complexe I
Agents halogénés	Inhibition complexe I, coenzyme Q et léger effet sur complexe V
Bupivacaïne	Inhibition acylcarnitine translocase (effet moindre avec lidocaïne et ropivacaïne)

16.2 Précautions anesthésiques chez un patient souffrant d'une maladie mitochondriale

Préopératoire	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan neurologique récent : épilepsie ? spasticité ? amyotrophie ? - Bilan cardiologique : ECG (troubles de conduction), échographie, traitement en cours - Bilan métabolique : glycémie, SGOT, SGPT, fonction rénale, troubles endocriniens : diabète (traitement), thyroïde - Connaître le taux de lactates sanguins de base - Troubles de déglutition ? reflux gastro-oesophagien ? - Troubles respiratoires durant le sommeil : apnées centrales, obstructives, mixtes ? - Traitement : antiépileptique(s), suppléments de carnitine, régime cétogène ? - Eviter une chirurgie élektive en cas de fièvre ou de crise métabolique car cela semble augmenter le risque de détérioration neurologique
Anesthésie	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de jeûne courte (liquides sucrés jusqu'à 1h avant l'intervention) ou perfusion glucosée dès le début du jeûne (sauf en cas de régime cétogène) - Dose habituelle de carnitine et d'antiépileptique le matin - Induction IV (propofol en dose unique OK sauf en cas de dégradation récente ou en présence d'une crise métabolique) ou inhalatoire (sévoflurane) - Éviter d'utiliser une perfusion continue de propofol : risque accru de PRIS ? - Perfusion d'entretien : solution électrolytique balancée glucosée à 5% (ou 10%, en fonction de la glycémie) (éviter lactates) : idéal, Plasmalyte® glucosé ; <u>pas de glucose en cas de régime cétogène</u>. - Monitorer : glycémie, lactates sanguins - Éviter hyper- et hypoventilation hyper- et hypothermie - Éviter la succinylcholine : risque de rhabdomyolyse aiguë (hyperkaliémie) ou subaiguë (myoglobulinurie : urines rouges) - Si la curarisation est nécessaire : utiliser un curare non-dépolarisant (rocuronium, atracurium, cisatracurium) et monitorer la curarisation : train de 4 - Morphiniques : risque de réponse diminuée à l'hypoxie ou à l'hypercarbie. L'utilisation d'un agent de courte durée d'action (rémifentanyl) est sans doute préférable - Éviter l'usage prolongé d'un garrot (risque d'ischémie musculaire)

	<ul style="list-style-type: none"> - La fiabilité des méthodes d'analyse spectrale de l'EEG pour mesurer la profondeur de l'anesthésie est diminuée en cas d'épilepsie rebelle ou de lésions corticales ; ce monitoring est cependant utile pour détecter une crise convulsive corticale infraclinique ou un surdosage (burst suppression) - Pas de risque accru d'hyperthermie maligne par rapport à la population normale mais quelques cas d'association à une hyperthermie maligne (histoire familiale) ont été rapportés - Anesthésie locorégionale: <ul style="list-style-type: none"> Bloc central : OK si pas de démyélinisation médullaire Difficile en cas de scoliose Bloc périphérique : OK sauf en cas de neuropathie sensitivo-motrice symptomatique
Réveil	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de réponse diminuée à l'hypoxie ou à l'hypercarbie : USC en post-opératoire - Monitorer : glycémie, lactates sanguins - Parfois hyperthermie importante (24-48h) d'origine centrale

16.3 Précautions péri-anesthésiques en cas de régime cétogène

Préopératoire	<ul style="list-style-type: none"> - Avis neuropédiatre : efficacité du régime, traitement en cas de crise convulsive, effets secondaires (lithiases urinaires ?) - Bilan : numération GR, GBI, plaquettes, ionogramme, urée, créatinine, Ca, Mg, albumine et préalbumine (nutrition). SGOT et SGPT souvent modérément élevés - Eviter jeûne prolongé : liquides clairs non sucrés jusqu'à 1h avant l'induction de l'anesthésie - Eviter les solutions sucrées (sirop) en prémédication - Eviter tant que possible l'administration IV de solutions contenant des hydrates de carbone - Mesurer la glycémie à l'induction : idéal, 50-80 mg/dl
Anesthésie	<ul style="list-style-type: none"> - Propofol : OK pour l'induction mais éviter une anesthésie totale IV : source de glycérol, risque de PRIS et de pancréatite (si le patient présente une hypertriglycéridémie) - Perfusion : NaCl 0,9% (risque acidose) ou Ringer lactate (le lactate favorise la néoglucogenèse). Mieux : Plasmalyte® - Eviter les corticoïdes car ils entraînent une augmentation de la glycémie : dexaméthasone en prophylaxie des nausées/vomissements ? - Eviter si possible les médicaments contenant des hydrates de carbone (glucose, mannitol, glycérol) - La transfusion de produits sanguins labiles peut réaliser un apport caché en hydrates de carbones - En cas d'hypoglycémie, la corriger avec faibles doses de glucose (0,25g/kg) - Surveiller glycémie, pH, ionogramme, NaHCO₃
Postopératoire	<ul style="list-style-type: none"> - Reprise du régime cétogène dès que possible - Mesure corps cétoniques (urines) : entre 40 et 160 mg/dl soit au moins 2 ++)

Références bibliographiques

1. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*. 1984;16(4):481-8.
2. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*. 1990;348(6302):651-3.
3. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A new mtDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Biochim Biophys Acta*. 1991;1097(3):238-40.
4. Shanske S, Coku J, Lu J, et al. The G13513A mutation in the ND5 gene of mitochondrial DNA as a common cause of MELAS or Leigh syndrome: evidence from 12 cases. *Arch Neurol*. 2008;65(3):368-72.
5. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(5):619-24.
6. Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol*. 2000;48(2):188-93.
7. Uusimaa J, Moilanen JS, Vainionpää L, et al. Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA 3243A>G mutation in children. *Ann Neurol*. 2007;62(3):278-87.
8. Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion*. 2007;7(3):230-3.
9. Pickett SJ, Grady JP, Ng YS, et al. Phenotypic heterogeneity in m.3243A>G mitochondrial disease: The role of nuclear factors. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(3):333-45.
10. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. MELAS. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/>
11. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992;1(5):368-71.
12. Nesbitt V, Pitceathly RDS, Turnbull DM, et al. The UK MRC Mitochondrial Disease Patient Cohort Study: clinical phenotypes associated with the m.3243A>G mutation--implications for diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):936-8.
13. Shanske S, Pancrudo J, Kaufmann P, et al. Varying loads of the mitochondrial DNA A3243G mutation in different tissues: implications for diagnosis. *Am J Med Genet A*. 2004;130A(2):134-7.
14. Apostolova LG, White M, Moore SA, Davis PH. Deep white matter pathologic features in watershed regions: a novel pattern of central nervous system involvement in MELAS. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1154-6.
15. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015;116(1-2):4-12.
16. Kärppä M, Herva R, Moslemi A-R, Oldfors A, Kakko S, Majamaa K. Spectrum of myopathic findings in 50 patients with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA. *Brain J Neurol*. 2005;128(Pt 8):1861-9.
17. Whittaker RG, Blackwood JK, Alston CL, et al. Urine heteroplasmy is the best predictor of clinical outcome in the m.3243A>G mtDNA mutation. *Neurology*. 2009;72(6):568-9.
18. Chabrol B. [Disabled child, care and ethical aspects]. *Rev Prat*. févr 2020;70(2):222-6.
19. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al DC, et al. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord NMD*. 1992;2(2):125-35.
20. Aurangzeb S, Vale T, Tofaris G, Poulton J, Turner MR. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) in the older adult. *Pract Neurol*. 2014;14(6):432-6.
21. Marques-Matos C, Reis J, Reis C, Castro L, Carvalho M. Mitochondrial Encephalomyopathy With Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes Presenting Before 50 Years of Age: When a Stroke Is Not Just a Stroke. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):604-6.

22. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology*. 2011;77(22):1965-71.
23. Moore HL, Blain AP, Turnbull DM, Gorman GS. Systematic review of cognitive deficits in adult mitochondrial disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):3-17.
24. Finsterer J. Cognitive decline as a manifestation of mitochondrial disorders (mitochondrial dementia). *J Neurol Sci*. 2008;272(1-2):20-33.
25. Fromont I, Nicoli F, Valéro R, et al. Brain anomalies in maternally inherited diabetes and deafness syndrome. *J Neurol*. 2009;256(10):1696-704.
26. Fattal O, Link J, Quinn K, Cohen BH, Franco K. Psychiatric comorbidity in 36 adults with mitochondrial cytopathies. *CNS Spectr*. 2007;12(6):429-38.
27. Inczedy-Farkas G, Remenyi V, Gal A, et al. Psychiatric symptoms of patients with primary mitochondrial DNA disorders. *Behav Brain Funct*. 2012;8:9.
28. Mancuso M, Orsucci D, Ienco EC, Pini E, Choub A, Siciliano G. Psychiatric involvement in adult patients with mitochondrial disease. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2013;34(1):71-4.
29. Vollono C, Primiano G, Della Marca G, Losurdo A, Servidei S. Migraine in mitochondrial disorders: Prevalence and characteristics. *Cephalalgia Int J Headache*. 2018;38(6):1093-106.
30. Lahiri D, Sawale VM, Banerjee S, Dubey S, Roy BK, Das SK. Chorea-ballism as a dominant clinical manifestation in heteroplasmic mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome with A3251G mutation in mitochondrial genome: a case report. *J Med Case Reports*. 2019;13(1):63.
31. Kaufmann P, Pascual JM, Anziska Y, et al. Nerve conduction abnormalities in patients with MELAS and the A3243G mutation. *Arch Neurol*. 2006;63(5):746-8.
32. Parsons T, Weimer L, Engelstad K, et al. Autonomic symptoms in carriers of the m.3243A>G mitochondrial DNA mutation. *Arch Neurol*. 2010;67(8):976-9.
33. Zelnik N, Axelrod FB, Leshinsky E, Griebel ML, Kolodny EH. Mitochondrial encephalomyopathies presenting with features of autonomic and visceral dysfunction. *Pediatr Neurol*. 1996;14(3):251-4.
34. Poole OV, Uchiyama T, Skorupinska I, et al. Urogenital symptoms in mitochondrial disease: overlooked and undertreated. *Eur J Neurol*. 2019;26(8):1111-20.
35. Di Leo R, Musumeci O, de Gregorio C, et al. Evidence of cardiovascular autonomic impairment in mitochondrial disorders. *J Neurol*. 2007;254(11):1498-503.
36. Majamaa-Voltti K a. M, Winqvist S, Remes AM, et al. A 3-year clinical follow-up of adult patients with 3243A>G in mitochondrial DNA. *Neurology*. 2006;66(10):1470-5.
37. Momiyama Y, Suzuki Y, Ohtomo M, et al. Cardiac autonomic nervous dysfunction in diabetic patients with a mitochondrial DNA mutation: assessment by heart rate variability. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2308-13.
38. Ueno H, Shiotani H. Cardiac abnormalities in diabetic patients with mutation in the mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) gene. *Jpn Circ J*. 1999;63(11):877-80.
39. Malfatti E, Laforêt P, Jardel C, et al. High risk of severe cardiac adverse events in patients with mitochondrial m.3243A>G mutation. *Neurology*. 2013;80(1):100-5.
40. Pan X, Wang L, Fei G, et al. Acute Respiratory Failure Is the Initial Manifestation in the Adult-Onset A3243G tRNA^{Leu} mtDNA Mutation: A Case Report and the Literature Review. *Front Neurol*. 2019;10:780.
41. Yamasoba T, Oka Y, Tsukuda K, Nakamura M, Kaga K. Auditory findings in patients with maternally inherited diabetes and deafness harboring a point mutation in the mitochondrial transfer RNA(Leu) (UUR) gene. *The Laryngoscope*. 1996;106(1 Pt 1):49-53.
42. Uimonen S, Moilanen JS, Sorri M, Hassinen IE, Majamaa K. Hearing impairment in patients with 3243A-->G mtDNA mutation: phenotype and rate of progression. *Hum Genet*. 2001;108(4):284-9.
43. Raut V, Sinnathuray AR, Toner JG. Cochlear implantation in maternal inherited diabetes and deafness syndrome. *J Laryngol Otol*. 2002;116(5):373-5.

44. Hougaard DD, Hestoy DH, Hojland AT, Gailhede M, Petersen MB. Audiological and Vestibular Findings in Subjects with MELAS Syndrome. *J Int Adv Otol.* 2019;15(2):296-303.
45. Massin P, Virally-Monod M, Vialettes B, et al. Prevalence of macular pattern dystrophy in maternally inherited diabetes and deafness. GEDIAM Group. *Ophthalmology.* 1999;106(9):1821-7.
46. de Laat P, Smeitink JAM, Janssen MCH, Keunen JEE, Boon CJF. Mitochondrial retinal dystrophy associated with the m.3243A>G mutation. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2684-96.
47. Massin P, Dubois-Laforgue D, Meas T, et al. Retinal and renal complications in patients with a mutation of mitochondrial DNA at position 3,243 (maternally inherited diabetes and deafness). A case-control study. *Diabetologia.* 2008;51(9):1664-70.
48. Latvala T, Mustonen E, Uusitalo R, et al. Pigmentary retinopathy in patients with the MELAS mutation 3243A-->G in mitochondrial DNA. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2002;240(10):795-801.
49. Daruich A, Matet A, Borruat F-X. Macular dystrophy associated with the mitochondrial DNA A3243G mutation: pericentral pigment deposits or atrophy? Report of two cases and review of the literature. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:77.
50. Rummelt V, Folberg R, Ionasescu V, Yi H, Moore KC. Ocular pathology of MELAS syndrome with mitochondrial DNA nucleotide 3243 point mutation. *Ophthalmology.* 1993;100(12):1757-66.
51. Blakely EL, de Silva R, King A, et al. LHON/MELAS overlap syndrome associated with a mitochondrial MTND1 gene mutation. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2005;13(5):623-7.
52. Kisilevsky E, Freund P, Margolin E. Mitochondrial disorders and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(3):294-311.
53. Wahbi K, Bougouin W, Béhin A, et al. Long-term cardiac prognosis and risk stratification in 260 adults presenting with mitochondrial diseases. *Eur Heart J.* 2015;36(42):2886-93.
54. Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K, Starc TJ, Hordof AJ, De Vivo DC. Wolff-Parkinson-White syndrome in Patients With MELAS. *Arch Neurol.* 2007;64(11):1625-7.
55. Majamaa-Voltti K, Peuhkurinen K, Kortelainen M-L, Hassinen IE, Majamaa K. Cardiac abnormalities in patients with mitochondrial DNA mutation 3243A>G. *BMC Cardiovasc Disord.* 2002;2:12.
56. Florian A, Ludwig A, Stubbe-Dräger B, et al. Characteristic cardiac phenotypes are detected by cardiovascular magnetic resonance in patients with different clinical phenotypes and genotypes of mitochondrial myopathy. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:40.
57. Valensi P, Henry P, Boccara F, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Diabetes Metab.* 2021;47(2):101185.
58. Hannah-Shmouni F, Al-Sarraf A, Frohlich J, Mezei MM, Sirrs S, Mattman A. Safety of statin therapy in patients with mitochondrial diseases. *J Clin Lipidol.* 2013;7(2):182.
59. Chong-Nguyen C, Stalens C, Goursot Y, et al. A high prevalence of arterial hypertension in patients with mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(3):478-85.
60. Maassen JA, 'T Hart LM, Van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Jahangir Tafrechi RS, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes.* 2004;53 Suppl 1:S103-109.
61. Murphy R, Turnbull DM, Walker M, Hattersley AT. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2008;25(4):383-99.
62. Mazzaccara C, Iafusco D, Liguori R, et al. Mitochondrial diabetes in children: seek and you will find it. *PLoS One.* 2012;7(4):e34956.
63. Maassen JA, Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia.* 1996;39(4):375-82.
64. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaForgue D, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;134(9 Pt 1):721-8.

65. Karaa A, Goldstein A. The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(1):1-9.
66. Guillausseau PJ, Dubois-Laforge D, Massin P, et al. Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243 bp mutation of mitochondrial DNA (Maternally Inherited Diabetes and Deafness or MIDD). *Diabetes Metab*. 2004;30(2):181-6.
67. El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, et al. Glucose metabolism derangements in adults with the MELAS m.3243A>G mutation. *Mitochondrion*. 2014;18:63-9.
68. Hosszúfalusi N, Karcagi V, Horváth R, et al. A detailed investigation of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) including clinical characteristics, C-peptide secretion, HLA-DR and -DQ status and autoantibody pattern. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(2):127-35.
69. Velho G, Byrne MM, Clément K, et al. Clinical phenotypes, insulin secretion, and insulin sensitivity in kindreds with maternally inherited diabetes and deafness due to mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene mutation. *Diabetes*. 1996;45(4):478-87.
70. Al-Gadi IS, Haas RH, Falk MJ, Goldstein A, McCormack SE. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease. *J Endocr Soc*. 2018;2(4):361-73.
71. Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(2):92-104.
72. Schaefer AM, Walker M, Turnbull DM, Taylor RW. Endocrine disorders in mitochondrial disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;379(1-2):2-11.
73. Wolny S, McFarland R, Chinnery P, Cheetham T. Abnormal growth in mitochondrial disease. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2009;98(3):553-4.
74. Romano S, Samara D, Crosnier H, et al. Variable outcome of growth hormone administration in respiratory chain deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008;93(2):195-9.
75. Finsterer J, Frank M. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disorders: a systematic review. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017;10(1):142-54.
76. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Gastrointestinal Involvement in m.3243A>G-associated MELAS. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2018;57(5):769-70.
77. Gagliardi D, Mauri E, Magri F, et al. Can Intestinal Pseudo-Obstruction Drive Recurrent Stroke-Like Episodes in Late-Onset MELAS Syndrome? A Case Report and Review of the Literature. *Front Neurol*. 2019;10:38.
78. Suzuki J, Iwata M, Moriyoshi H, Nishida S, Yasuda T, Ito Y. Familial Pernicious Chronic Intestinal Pseudo-obstruction with a Mitochondrial DNA A3243G Mutation. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2017;56(9):1089-93.
79. Guéry B, Choukroun G, Noël L-H, et al. The spectrum of systemic involvement in adults presenting with renal lesion and mitochondrial tRNA(Leu) gene mutation. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2003;14(8):2099-108.
80. Jansen JJ, Maassen JA, van der Woude FJ, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) gene associated with progressive kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1997;8(7):1118-24.
81. Doleris LM, Hill GS, Chedin P, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with mitochondrial cytopathy. *Kidney Int*. 2000;58(5):1851-8.
82. Hotta O, Inoue CN, Miyabayashi S, Furuta T, Takeuchi A, Taguma Y. Clinical and pathologic features of focal segmental glomerulosclerosis with mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene mutation. *Kidney Int*. 2001;59(4):1236-43.
83. Piccoli GB, Bonino LD, Campisi P, et al. Chronic kidney disease, severe arterial and arteriolar sclerosis and kidney neoplasia: on the spectrum of kidney involvement in MELAS syndrome. *BMC Nephrol*. 2012;13:9.
84. Wang LC, Lee WT, Tsai WY, Tsau YK, Shen YZ. Mitochondrial cytopathy combined with Fanconi's syndrome. *Pediatr Neurol*. 2000;22(5):403-6.
85. Hirano M, Konishi K, Arata N, et al. Renal complications in a patient with A-to-G mutation of mitochondrial DNA at the 3243 position of leucine tRNA. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2002;41(2):113-8.

86. Cao X-Y, Wei R-B, Wang Y-D, Zhang X-G, Tang L, Chen X-M. Focal segmental glomerulosclerosis associated with maternally inherited diabetes and deafness: clinical pathological analysis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2013;56(3):272-5.
87. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science.* 1999;283(5407):1482-8.
88. de Laat P, Rodenburg RR, Roeleveld N, Koene S, Smeitink JA, Janssen MC. Six-year prospective follow-up study in 151 carriers of the mitochondrial DNA 3243 A>G variant. *J Med Genet.* 2021;58(1):48-55.
89. Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, Turnbull DM. Molecular pathology of MELAS and MERRF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. *Brain J Neurol.* 1997;120 (Pt 10):1713-21.
90. Jeppesen TD, Schwartz M, Frederiksen AL, Wibrand F, Olsen DB, Vissing J. Muscle phenotype and mutation load in 51 persons with the 3243A>G mitochondrial DNA mutation. *Arch Neurol.* 2006;63(12):1701-6.
91. Moraes CT, Ciacci F, Silvestri G, et al. Atypical clinical presentations associated with the MELAS mutation at position 3243 of human mitochondrial DNA. *Neuromuscul Disord NMD.* 1993;3(1):43-50.
92. Boggan RM, Lim A, Taylor RW, McFarland R, Pickett SJ. Resolving complexity in mitochondrial disease: Towards precision medicine. *Mol Genet Metab.* 2019;128(1-2):19-29.
93. Grady JP, Pickett SJ, Ng YS, et al. mtDNA heteroplasmy level and copy number indicate disease burden in m.3243A>G mitochondrial disease. *EMBO Mol Med.* 2018;10(6):e8262.
94. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD004426.
95. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2015;17(9):689-701.
99. Liufu T, Wang Z. Treatment for mitochondrial diseases. *Rev Neurosci.* 2020;/j/revneuro.ahead-of-print/revneuro-2020-0034/revneuro-2020-0034.xml.
97. Gimenes AC, Bravo DM, Nápolis LM, et al. Effect of L-carnitine on exercise performance in patients with mitochondrial myopathy. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* 2015;48(4):354-62.
98. Glover EI, Martin J, Maher A, Thornhill RE, Moran GR, Tarnopolsky MA. A randomized trial of coenzyme Q10 in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve.* 2010;42(5):739-48.
99. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology.* 2005;64(4):710-2.
100. Koenig MK, Emrick L, Karaa A, et al. Recommendations for the Management of Strokelike Episodes in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):591-4.
101. Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu S-I, et al. Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(5):529-36.
102. Kaufman KR, Zuber N, Rueda-Lara MA, Tobia A. MELAS with recurrent complex partial seizures, nonconvulsive status epilepticus, psychosis, and behavioral disturbances: case analysis with literature review. *Epilepsy Behav EB.* 2010;18(4):494-7.
103. Whittaker RG, Devine HE, Gorman GS, et al. Epilepsy in adults with mitochondrial disease: A cohort study. *Ann Neurol.* 2015;78(6):949-57.
104. Lee HN, Eom S, Kim SH, et al. Epilepsy Characteristics and Clinical Outcome in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes (MELAS). *Pediatr Neurol.* 2016;64:59-65.
105. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, et al. Consensus-based statements for the management of mitochondrial stroke-like episodes. *Wellcome Open Res.* 2019;4:201.
106. Gruosso F, Montano V, Simoncini C, Siciliano G, Mancuso M. Therapeutical Management and Drug Safety in Mitochondrial Diseases-Update 2020. *J Clin Med.* 2020;10(1):E94.

107. Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(1):71-9.
108. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2017;19(12).
109. Ticci C, Sicca F, Ardisson A, et al. Mitochondrial epilepsy: a cross-sectional nationwide Italian survey. *Neurogenetics.* 2020;21(2):87-96.
110. Kang H-C, Lee Y-M, Kim HD, Lee JS, Slama A. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia.* 2007;48(1):82-8.
111. Lee YM, Kang HC, Lee JS, et al. Mitochondrial respiratory chain defects: underlying etiology in various epileptic conditions. *Epilepsia.* 2008;49(4):685-90.
112. Walcott BP, Edlow BL, Xia Z, Kahle KT, Nahed BV, Schmahmann JD. Steroid responsive A3243G mutation MELAS: clinical and radiographic evidence for regional hyperperfusion leading to neuronal loss. *The Neurologist.* 2012;18(3):159-70.
113. Finsterer J. Therapeutic management of stroke-like episodes varies from that of encephalitis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(8):e19141.
114. Chatterjee A, Frucht SJ. Tetrabenazine in the treatment of severe pediatric chorea. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2003;18(6):703-6.
115. Jain S, Greene PE, Frucht SJ. Tetrabenazine therapy of pediatric hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2006;21(11):1966-72.
116. Voet NBM, van der Kooi EL, Riphagen II, Lindeman E, van Engelen BGM, Geurts ACH. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD003907.
117. Tarnopolsky MA. Exercise as a therapeutic strategy for primary mitochondrial cytopathies. *J Child Neurol.* 2014;29(9):1225-34.
118. Bernardini FP, de Conciliis C, Devoto MH. Frontalis suspension sling using a silicone rod in patients affected by myogenic blepharoptosis. *Orbit Amst Neth.* 2002;21(3):195-8.
119. Yeung RO, Al Jundi M, Gubbi S, et al. Management of mitochondrial diabetes in the era of novel therapies. *J Diabetes Complications.* 2021;35(1):107584.
120. Godinho I, Gameiro J, Jorge S, et al. Diabetes, deafness and renal disease. *Clin Kidney J.* 2017;10(4):487-9.
121. Johnson SC, Martinez F, Bitto A, et al. mTOR inhibitors may benefit kidney transplant recipients with mitochondrial diseases. *Kidney Int.* 2019;95(2):455-66.
122. Seidowsky A, Hoffmann M, Glowacki F, et al. Renal involvement in MELAS syndrome - a series of 5 cases and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2013;80(6):456-63.
123. Voet NBM. Exercise in neuromuscular disorders: a promising intervention. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol.* 2019;38(4):207-14.
124. McDonald CM. Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil.* nov 2002;81(11 Suppl):S108-120.
125. Apabhajai S, Gorman GS, Sutton L, et al. Habitual physical activity in mitochondrial disease. *PloS One.* 2011;6(7):e22294.
126. Taivassalo T, De Stefano N, Argov Z, et al. Effects of aerobic training in patients with mitochondrial myopathies. *Neurology.* 1998;50(4):1055-60.
127. Taivassalo T, Jensen TD, Kennaway N, DiMauro S, Vissing J, Haller RG. The spectrum of exercise tolerance in mitochondrial myopathies: a study of 40 patients. *Brain J Neurol.* 2003;126(Pt 2):413-23.
128. Taivassalo T, Shoubridge EA, Chen J, et al. Aerobic conditioning in patients with mitochondrial myopathies: physiological, biochemical, and genetic effects. *Ann Neurol.* 2001;50(2):133-41.

129. Siciliano G, Manca ML, Renna M, Prontera C, Mercuri A, Murri L. Effects of aerobic training on lactate and catecholaminergic exercise responses in mitochondrial myopathies. *Neuromuscul Disord NMD*. 2000;10(1):40-5.
130. Siciliano G, Simoncini C, Lo Gerfo A, Orsucci D, Ricci G, Mancuso M. Effects of aerobic training on exercise-related oxidative stress in mitochondrial myopathies. *Neuromuscul Disord NMD*. 2012;22 Suppl 3:S172-177.
131. Jeppesen TD, Dunø M, Schwartz M, et al. Short- and long-term effects of endurance training in patients with mitochondrial myopathy. *Eur J Neurol*. 2009;16(12):1336-9.
132. Bates MGD, Newman JH, Jakovljevic DG, et al. Defining cardiac adaptations and safety of endurance training in patients with m.3243A>G-related mitochondrial disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3599-608.
133. Murphy JL, Blakely EL, Schaefer AM, et al. Resistance training in patients with single, large-scale deletions of mitochondrial DNA. *Brain J Neurol*. 2008;131(Pt 11):2832-40.
134. Cejudo P, Bautista J, Montemayor T, et al. Exercise training in mitochondrial myopathy: a randomized controlled trial. *Muscle Nerve*. 2005;32(3):342-50.
135. Fiuza-Luces C, Díez-Bermejo J, Fernández-DE LA Torre M, et al. Health Benefits of an Innovative Exercise Program for Mitochondrial Disorders. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(6):1142-51.
136. Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, et al. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol*. 2006;60(2):223-35.
137. Guzmán M, Blázquez C. Ketone body synthesis in the brain: possible neuroprotective effects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70(3):287-92.
138. Frey S, Geffroy G, Desquirit-Dumas V, Gueguen N, Bris C, Belal S, et al. The addition of ketone bodies alleviates mitochondrial dysfunction by restoring complex I assembly in a MELAS cellular model. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. janv 2017;1863(1):284-91.
139. Geffroy G, Benyahia R, Frey S, et al. The accumulation of assembly intermediates of the mitochondrial complex I matrix arm is reduced by limiting glucose uptake in a neuronal-like model of MELAS syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(5 Pt A):1596-608.
140. Steriade C, Andrade DM, Faghfoury H, Tarnopolsky MA, Tai P. Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) may respond to adjunctive ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2014;50(5):498-502.
141. Xu S, Tao H, Cao W, et al. Ketogenic diets inhibit mitochondrial biogenesis and induce cardiac fibrosis. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):54.
142. Panetta J, Smith LJ, Boneh A. Effect of high-dose vitamins, coenzyme Q and high-fat diet in paediatric patients with mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(4):487-98.
143. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect*. 2009;59 Suppl 1:S59-74.
144. Morgan PG, Hoppel CL, Sedensky MM. Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. *Anesthesiology*. 2002;96(5):1268-70.
145. Muravchick S, Levy RJ. Clinical implications of mitochondrial dysfunction. *Anesthesiology*. 2006;105(4):819-37.
146. Niezgodá J, Morgan PG. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(9):785-93.
147. Smith A, Dunne E, Mannion M, et al. A review of anaesthetic outcomes in patients with genetically confirmed mitochondrial disorders. *Eur J Pediatr*. 2017;176(1):83-8.
148. Thompson VA, Wahr JA. Anesthetic considerations in patients presenting with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Anesth Analg*. 1997;85(6):1404-6.
149. Conover ZR, Talai A, Klockau KS, Ing RJ, Chatterjee D. Perioperative Management of Children on Ketogenic Dietary Therapies. *Anesth Analg*. 2020;131(6):1872-82.
150. Finsterer J, Michalek-Sauberer A, Höftberger R. Malignant hyperthermia susceptibility in a patient with mitochondrial disorder. *Metab Brain Dis*. 2009;24(3):501-6.

151. Nelson JH, Kaplan RF. Anesthetic Management of Two Pediatric Patients With Concurrent Diagnoses of Mitochondrial Disease and Malignant Hyperthermia Susceptibility: A Case Report. *Case Rep.* 2017;9(7):204-6.
152. Savard M, Dupré N, Turgeon AF, Desbiens R, Langevin S, Brunet D. Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: case report. *Neurology.* 2013;81(8):770-1.
153. Mtaweh H, Bayır H, Kochanek PM, Bell MJ. Effect of a single dose of propofol and lack of dextrose administration in a child with mitochondrial disease: a case report. *J Child Neurol.* 2014;29(8):NP40-46.
154. Vanlander AV, Jorens PG, Smet J, et al. Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(4):520-5.
155. Meeting of Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 18-19 June 2008. *Releve Epidemiol Hebd.* 2008;83(32):287-92.
156. Vachin P, Adda-Herzog E, Chalouhi G, et al. Segregation of mitochondrial DNA mutations in the human placenta: implication for prenatal diagnosis of mtDNA disorders. *J Med Genet.* 2018;55(2):131-6.
157. Monnot S, Gigarel N, Samuels DC, et al. Segregation of mtDNA throughout human embryofetal development: m.3243A>G as a model system. *Hum Mutat.* 2011;32(1):116-25.
158. Steffann J, Monnot S, Magen M, et al. A retrospective study on the efficacy of prenatal diagnosis for pregnancies at risk of mitochondrial DNA disorders. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2021;23(4):720-31.
159. Hellebrekers DMEI, Wolfe R, Hendrickx ATM, et al. PGD and heteroplasmic mitochondrial DNA point mutations: a systematic review estimating the chance of healthy offspring. *Hum Reprod Update.* 2012;18(4):341-9.
160. Poulton J, Steffann J, Burgstaller J, McFarland R, workshop participants. 243rd ENMC international workshop: Developing guidelines for management of reproductive options for families with maternally inherited mtDNA disease, Amsterdam, the Netherlands, 22-24 March 2019. *Neuromuscul Disord NMD.* 2019;29(9):725-33.
161. Gigarel N, Hesters L, Samuels DC, et al. Poor correlations in the levels of pathogenic mitochondrial DNA mutations in polar bodies versus oocytes and blastomeres in humans. *Am J Hum Genet.* 2011;88(4):494-8.
162. Steffann J, Gigarel N, Samuels DC, et al. Data from artificial models of mitochondrial DNA disorders are not always applicable to humans. *Cell Rep.* 2014;7(4):933-4.
163. de Laat P, Fleuren LHJ, Bekker MN, Smeitink JAM, Janssen MCH. Obstetric complications in carriers of the m.3243A>G mutation, a retrospective cohort study on maternal and fetal outcome. *Mitochondrion.* 2015;25:98-103.
164. Chabrol B, Jacquin P, Francois L et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2018;S0929-693X(18)30115-5.
165. Mc Govern EM, Maillart E, Bourgninaud M, et al. Making a « JUMP » from paediatric to adult healthcare: A transitional program for young adults with chronic neurological disease. *J Neurol Sci.* 2018;395:77-83.
166. Hsu CC, Chuang YH, Tsai JL, et al. CPEO and carnitine deficiency overlapping in MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1995;92(3):252-5.
167. Danhauser K, Smeitink JAM, Freisinger P, et al. Treatment options for lactic acidosis and metabolic crisis in children with mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):467-75.
168. Vallance HD, Koochin A, Branov J, et al. Marked elevation in plasma trimethylamine-N-oxide (TMAO) in patients with mitochondrial disorders treated with oral L-carnitine. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;15:130-3.
169. Schriener SE, Linford NJ, Martin GM, Treuting P, Ogburn CE, Emond M, et al. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science.* 24 juin 2005;308(5730):1909-11.
170. Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases. *Essays Biochem.* 2018;62(3):467-81.
171. Rahman S. Emerging aspects of treatment in mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(4):641-53.
172. Quijada-Fraile P, O'Callaghan M, Martín-Hernández E, et al. Follow-up of folinic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:217.

173. Karaa A, Kriger J, Grier J, et al. Mitochondrial disease patients' perception of dietary supplements' use. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):100-8.
174. Koga Y, Povalko N, Inoue E, et al. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol.* 2018;265(12):2861-74.
175. Ikawa M, Povalko N, Koga Y. Arginine therapy in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23(1):17-22.
176. Desquiret-Dumas V, Gueguen N, Barth M, et al. Metabolically induced heteroplasmy shifting and L-arginine treatment reduce the energetic defect in a neuronal-like model of MELAS. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(6):1019-29.
177. Santra S, Gilkerson RW, Davidson M, Schon EA. Ketogenic treatment reduces deleted mitochondrial DNAs in cultured human cells. *Ann Neurol.* 2004;56(5):662-9.
178. Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):295.
179. Fryer RH, Bain JM, De Vivo DC. Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes (MELAS): A Case Report and Critical Reappraisal of Treatment Options. *Pediatr Neurol.* 2016;56:59-61.
180. Gubbay SS, Hankey GJ, Tan NT, Fry JM. Mitochondrial encephalomyopathy with corticosteroid dependence. *Med J Aust.* 1989;151(2):100-3, 106, 108.
181. Bindu PS, Sonam K, Chiplunkar S, et al. Mitochondrial leukoencephalopathies: A border zone between acquired and inherited white matter disorders in children? *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:84-92.
182. El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, et al. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation. *Mol Genet Metab.* 2016;117(4):407-12.
183. Koga Y, Akita Y, Junko N, et al. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology.* 2006;66(11):1766-9.
184. Kitamura M, Yatsuga S, Abe T, et al. L-Arginine intervention at hyper-acute phase protects the prolonged MRI abnormality in MELAS. *J Neurol.* 2016;263(8):1666-8.
185. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion.* avr 2007;7(1-2):133-9.
186. Rodan LH, Wells GD, Banks L, Thompson S, Schneiderman JE, Tein I. L-Arginine Affects Aerobic Capacity and Muscle Metabolism in MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes) Syndrome. *PloS One.* 2015;10(5):e0127066.
187. Ohama E, Ohara S, Ikuta F, Tanaka K, Nishizawa M, Miyatake T. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol (Berl).* 1987;74(3):226-33.
188. Mizukami K, Sasaki M, Suzuki T, et al. Central nervous system changes in mitochondrial encephalomyopathy: light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl).* 1992;83(4):449-52.
189. Clark JM, Marks MP, Adalsteinsson E, et al. MELAS: Clinical and pathologic correlations with MRI, xenon/CT, and MR spectroscopy. *Neurology.* 1996;46(1):223-7.
190. Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res.* 2005;2(1):29-45.
191. Kishi M, Yamamura Y, Kurihara T, et al. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy: biochemical and electron microscopic studies of the brain. *J Neurol Sci.* 1988;86(1):31-40.
192. Bertrand E, Fidiańska A, Schmidt-Sidor B, Mendel T. Mitochondrial encephalomyopathy of mixed MELAS type. *Folia Neuropathol.* 1996;34(4):193-8.
193. Prayson RA, Wang N. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome: an autopsy report. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122(11):978-81.
194. Betts J, Jaros E, Perry RH, et al. Molecular neuropathology of MELAS: level of heteroplasmy in individual neurones and evidence of extensive vascular involvement. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006;32(4):359-73.

195. Smeitink J, Koene S, Beyrath J, Saris C, Turnbull D, Janssen M. Mitochondrial Migraine: Disentangling the angiopathy paradigm in m.3243A>G patients. *JIMD Rep.* 2019;46(1):52-62.
196. Naini A, Kaufmann P, Shanske S, Engelstad K, De Vivo DC, Schon EA. Hypocitrullinemia in patients with MELAS: an insight into the « MELAS paradox ». *J Neurol Sci.* 15 2005;229-230:187-93.
197. Ooiwa Y, Uematsu Y, Terada T, et al. Cerebral blood flow in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Stroke.* 1993;24(2):304-9.
198. Kim JH, Lim MK, Jeon TY, et al. Diffusion and perfusion characteristics of MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode) in thirteen patients. *Korean J Radiol.* 2011;12(1):15-24.
199. Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev.* 2011;33(4):283-8.
200. Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology.* 2002;59(6):816-24.
201. Iizuka T, Sakai F, Kan S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology.* 2003;61(9):1238-44.
202. Lax NZ, Gorman GS, Turnbull DM. Review: Central nervous system involvement in mitochondrial disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017;43(2):102-18.
203. Molnár MJ, Valikovics A, Molnár S, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders. *Neurology.* 2000;55(4):544-8.
204. Ikawa M, Okazawa H, Arakawa K, et al. PET imaging of redox and energy states in stroke-like episodes of MELAS. *Mitochondrion.* 2009;9(2):144-8.
205. Bhatia KD, Krishnan P, Kortman H, Klostranec J, Krings T. Acute Cortical Lesions in MELAS Syndrome: Anatomic Distribution, Symmetry, and Evolution. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2020;41(1):167-73.
206. Rice J, Waugh M-C. Pilot study on trihexyphenidyl in the treatment of dystonia in children with cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2009;24(2):176-82.
207. Sanger TD, Bastian A, Brunstrom J, et al. Prospective open-label clinical trial of trihexyphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2007;22(5):530-7.
208. Yilmaz S, Mink JW. Treatment of Chorea in Childhood. *Pediatr Neurol.* 2020;102:10-9.
209. Roze E, Mariani LL, Roubertie A. Traitement de la dystonie de l'enfant – Treatment of childhood dystonia. *MISE AU POIN T.* :6.
210. Wortmann SB, Rodenburg RJ, Backx AP, Schmitt E, Smeitink J a. M, Morava E. Early cardiac involvement in children carrying the A3243G mtDNA mutation. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2007;96(3):450-1.
211. Pfeffer G, Chinnery PF. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med.* 2013;45(1):4-16.
212. Pfeffer G, Horvath R, Klopstock T, et al. New treatments for mitochondrial disease-no time to drop our standards. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(8):474-81.
213. Scarpelli M, Zappini F, Filosto M, Russignan A, Tonin P, Tomelleri G. Mitochondrial Sensorineural Hearing Loss: A Retrospective Study and a Description of Cochlear Implantation in a MELAS Patient. *Genet Res Int.* 2012;2012:287432.

Autres références :

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, d. l. (2016). Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité. Rapport d'expertise collective. [En ligne] <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2012SA0155Ra.pdf>. Consulté le 10 mars 2021.

Newcastle Mitochondrial Diseases Guidelines [En ligne] <https://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/cache/all/clinical-professional-home-page/clinical-publications/clinical-guidelines/index.html>. Consulté le 23 mars 2021.