

208. Le syndrome de Leigh

Synonymes :

Syndrome de Leigh

La maladie de Leigh

Encéphalomyopathie nécrosante subaiguë infantile

Le syndrome de Leigh peut être causé par des mutations mitochondriales ainsi que des mutations de l'ADN nucléaire. Il existe environ 60 mutations différentes connues.

Nom le plus commun :

Le syndrome de Leigh

Introduction

Le syndrome de Leigh peut être le résultat d'une maladie métabolique rare et héréditaire. Le "métabolisme" fait référence à la conversion et au traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la construction des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et à la libération d'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme est défectueuse, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être transformée et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important ne se forme pas assez ou parfois pas du tout. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. On appelle cela une maladie métabolique.

Contexte

Les cellules sont les éléments constitutifs du corps. Le corps humain est constitué de différents types de cellules, en fonction de l'organe ou du tissu auquel la cellule appartient. Les cellules de la peau ont d'autres tâches (comme la protection du corps contre les influences extérieures nocives) que les cellules du foie (par exemple, le traitement des substances absorbées dans l'intestin et la fabrication d'hormones et de facteurs de coagulation du sang).

Chaque cellule possède un certain nombre de parties qui jouent un rôle dans l'approvisionnement en énergie, dans la production de protéines et de matériaux de construction pour le corps ou dans des fonctions spéciales de la cellule spécifique. Un exemple d'une telle partie de la cellule est la mitochondrie. C'est en fait la fabrique d'énergie de la cellule.

Mitochondries

Votre corps a besoin d'énergie pour tout ce que vous faites : pour bouger, penser et faire battre votre cœur. Votre corps tire cette énergie des aliments ou de l'énergie stockée dans les muscles et les graisses. Les glucides, les graisses et les protéines que nous mangeons et stockons ne peuvent pas être utilisés immédiatement. Ils doivent d'abord être convertis en une forme d'énergie que les cellules du corps peuvent utiliser. Cette substance est appelée ATP et est produite dans les centrales électriques de vos cellules : les mitochondries. Les centrales électriques sont d'abord alimentées en sucre (glucides) par le sang. Lorsqu'elle est épuisée, les réserves de sucre du foie et des muscles sont utilisées. Ce n'est qu'alors que les mitochondries passent à la combustion des graisses. Les graisses constituent en effet

l'apport énergétique en cas d'urgence. Toutes ces différentes formes de production d'énergie sont régulées par des enzymes spécifiques.

Le produit final de la production d'énergie est l'ATP, un paquet d'énergie pratique qui peut aller aux endroits de la cellule où l'énergie est nécessaire.

Défauts dans la mitochondrie

Une anomalie au niveau des mitochondries entraîne généralement un manque d'énergie. La cause de ce manque d'énergie se trouve à différents endroits de la mitochondrie. L'usine énergétique ne fabrique pas l'ATP en une seule fois. Les nutriments sont décomposés en plusieurs étapes et convertis en ATP. Les différents processus sont : le complexe pyruvate déshydrogénase (PDHC), l'oxydation des acides gras, le cycle de l'acide citrique et enfin la chaîne de respiration (dont l'ensemble est également appelé phosphorylation oxydative). Dans chacun de ces processus de l'usine énergétique, "quelque chose" peut ne pas fonctionner, ce qui entraîne un manque d'énergie pour le corps. On décrit ci-dessous comment la mitochondrie fabrique normalement l'ATP.

Complexe pyruvate déshydrogénase

Avant même d'atteindre la mitochondrie, les nutriments (comme le sucre) sont décomposés en pyruvate. Celui-ci entre ensuite dans la mitochondrie et est décomposé en acétyl CoA. Cette conversion dans la mitochondrie est effectuée par un groupe d'enzymes. Ce groupe d'enzymes est appelé le complexe pyruvate déshydrogénase (PDHC).

Oxydation des acides gras

La combustion des graisses est un autre moyen de former de l'acétyl CoA. On appelle cela l'oxydation des acides gras. L'oxydation des acides gras n'implique pas l'utilisation des enzymes du complexe pyruvate déshydrogénase. La décomposition des graisses se fait dans la mitochondrie, mais avec d'autres enzymes.

Le cycle de l'acide citrique

L'acétyl CoA est ensuite décomposé dans le cycle de l'acide citrique. Il s'agit d'une série de réactions, régulées par différentes enzymes, par lesquelles du CO₂, de l'eau et des matériaux de construction énergétiques sont libérés. C'est la dernière étape de la décomposition des graisses et des glucides.

Enfin, après le cycle de l'acide citrique, un certain nombre de substances énergétiques précieuses sont produites : NADH et FADH. De plus, ces substances ne sont pas encore directement utilisables comme source d'énergie dans la cellule.

La phosphorylation oxydative

NADH et FADH, sont transformés par la chaîne de respiration en ATP. C'est un paquet d'énergie pratique qui peut aller dans les endroits de la cellule où l'énergie est nécessaire. La phosphorylation oxydative (OXPHOS) est constituée de cinq groupes d'enzymes, appelés complexes. Au bout de cette chaîne de respiration se trouve le produit ATP.

L'enzymatique défectueux ou manquant

À différents moments de la production d'ATP, il peut y avoir un défaut d'enzyme. Dans le syndrome de Leigh, cela varie du début du cycle, dans le complexe pyruvate déshydrogénase, à la fin, dans la phosphorylation oxydative. Les recherches montrent qu'à ce dernier stade, on trouve souvent un défaut dans le complexe I ou IV.

Les défauts enzymatiques dans les mitochondries entraînent souvent une augmentation de la substance lactate. Cela augmente l'acidité du sang. Ce phénomène est également appelé acidose lactique.

Rareté

Le syndrome de Leigh est une maladie rare, qui touche environ un enfant sur 40 000.

Symptômes

Le syndrome de Leigh a été diagnostiqué pour la première fois par le pathologiste Archibald Denis Leigh. Les premiers symptômes du syndrome de Leigh apparaissent généralement entre l'âge de trois mois et un an. Les symptômes peuvent également apparaître plus tôt ou plus tard. La maladie progresse souvent plus rapidement lorsque les symptômes sont présents à un âge précoce. Le syndrome de Leigh est une maladie dans laquelle l'état des patients se détériore rapidement (progressivement). Souvent, on constate une nette différence de développement par rapport à ses pairs. Les enfants grandissent souvent mal. Cela est dû en partie à des problèmes de déglutition pendant les repas, les vomissements et la diarrhée.

Les symptômes apparaissent parce que l'organisme ne reçoit pas assez d'énergie. Les organes qui ont le plus besoin d'énergie sont le cerveau, le cœur et les muscles. Lorsque le cerveau ne reçoit pas assez d'énergie, la commande du cerveau aux muscles est perturbée. Cela rend les mouvements de plus en plus difficiles pour les patients (ataxie), ce qui entraîne une raideur des muscles. Souvent, il y a aussi de l'épilepsie.

Des problèmes cardiaques peuvent survenir en raison de l'épaississement du muscle cardiaque. L'espace dans lequel le cœur peut pomper devient de plus en plus petit en raison de l'épaississement. Il est donc plus difficile pour le cœur de pomper le sang. Comme les muscles du corps reçoivent trop peu d'énergie, une faiblesse musculaire se produit souvent. Par exemple, les patients ont du mal à garder la tête droite. En outre, les patients rencontrent également des problèmes d'audition et de champ visuel. Le manque d'énergie dans les muscles affecte également la respiration. Les problèmes respiratoires peuvent constituer un risque majeur chez les jeunes patients.

Lorsqu'un patient a de la fièvre, le corps a besoin d'encre plus d'énergie. De ce fait, la concentration de lactate dans le sang sera encore plus élevée. Cette concentration élevée peut causer des dommages aux reins. En outre, les patients sont très sensibles aux infections qui peuvent entraîner une détérioration supplémentaire. La guérison de l'infection est plus longue que chez les autres enfants de cet âge.

Diagnostic

Pour établir le diagnostic, on recherche une augmentation du lactate et de l'alanine. Ces substances peuvent être détectées dans le sang. Afin d'examiner si le cerveau manque également d'énergie, il est possible de prélever du liquide céphalo-rachidien au moyen d'une

péridurale. Il y a un manque d'énergie lorsqu'une augmentation de lactate est trouvée dans le liquide céphalo-rachidien. En outre, un examen IRM du cerveau peut fournir des indications sur le syndrome de Leigh, des anomalies symétriques pouvant être trouvées dans les noyaux basaux et/ou le tronc cérébral. Une biopsie musculaire permet de savoir quelle conversion ne se passe pas bien et qui provoque un manque d'énergie.

L'analyse de l'ADN permet de retrouver l'anomalie dans le matériel génétique.

Malheureusement, le gène anormal ne peut pas encore être trouvé chez tous les patients.

En effet, toutes les anomalies génétiques conduisant au syndrome de Leigh ne sont pas connues.

Traitement

Malheureusement, il n'existe aucun traitement pour guérir le syndrome de Leigh. Le traitement se concentre donc sur la suppression des symptômes. Il est également important de procéder régulièrement à des examens neurologiques, cardiaques et oculaires.

L'ajustement de l'apport calorique quotidien peut être essentiel. En outre, l'information et le soutien adéquat peuvent être très utiles tant pour le patient que pour sa famille.

Hérédité

Les maladies mitochondriales sont héréditaires. Cela signifie que les enfants qui contractent la maladie sont nés avec et ne peuvent pas en être guéris. Cela ne signifie pas toujours que les parents auraient pu savoir à l'avance que leur enfant tomberait malade. Dans la plupart des cas, aucun des deux parents n'est affecté.

Le syndrome de Leigh se transmet de manière autosomique récessive ou mitochondriale. La variation de l'hérédité est due au fait que les nombreux gènes, qui codent pour les enzymes de la chaîne respiratoire, sont localisés sur l'ADN de différents chromosomes ou sur l'ADN mitochondrial.

Autosomique récessif

Dans chaque cellule du corps, le matériel héréditaire est présent en double et est divisé en paires de chromosomes. Il y a 22 paires égales (autosomes) par cellule, tandis que la 23ème paire est déterminante pour le sexe et diffère entre une femme qui a deux chromosomes X et un homme qui a un chromosome X et un chromosome Y.

Cette maladie métabolique est transmise de manière autosomique récessive. Autosomique signifie que le gène déviant se trouve sur l'un des 22 chromosomes normaux. Les garçons comme les filles peuvent être touchés. En outre, un gène anormal sur l'un des deux chromosomes est subordonné au gène normal sur l'autre chromosome (récessif), qui compense alors. Le gène normal garantit que l'enzyme requise est suffisamment produite chez eux. Cela se produit chez un "porteur sain", qui ne contractera donc pas la maladie. Un enfant atteint de la maladie possède deux gènes anormaux et ne possède pas le gène normal. Par conséquent, l'enzyme n'est pas ou pas suffisamment fabriquée. Un enfant atteint d'une maladie métabolique a hérité d'un gène anormal de ses deux parents.

Les parents ne sont pas malades, mais sont porteurs du gène anormal. Elles ont donc 25 % de chances (1 sur 4) d'avoir un enfant atteint de la maladie à chaque grossesse. Ils ont également 75 % (3 sur 4) de chances d'avoir un enfant qui n'est pas malade. Parmi ceux-ci, 2/3 seront des porteurs sains, tout comme les parents. Ces enfants ne peuvent transmettre la maladie que si leur partenaire présente également la même anomalie dans son ADN.

Héritage mitochondrial

Dans certaines maladies mitochondriales, le gène à l'origine du défaut enzymatique est situé dans l'ADN mitochondrial. Elle est héritée de la mère à l'enfant, via l'ovule fécondé. Les mitochondries sont réparties de manière aléatoire dans les ovocytes. Certains ovocytes contiennent des mitochondries anormales, d'autres des mitochondries normales, et d'autres encore quelques mitochondries anormales et quelques mitochondries normales. Cela signifie qu'il est difficile de prévoir si le prochain enfant issu de la même mère sera atteint de la maladie, quelle sera sa gravité et dans quels organes elle se manifestera.