

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladies mitochondriales liées aux mutations *POLG* (Polymérase gamma)

Synthèse au médecin traitant

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et
de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Filière Filnemus

2026



Synthèse à destination du médecin traitant

Les maladies mitochondriales sont des maladies génétiques rares dues à un défaut de production d'énergie du fait d'un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ces maladies sont très hétérogènes sur le plan clinique : elles peuvent débuter à tout âge et affecter tous les organes.

Ce PNDS concerne les maladies mitochondriales liées à des mutations du gène nucléaire *POLG*, qui code pour l'ADN polymérase gamma mitochondriale, enzyme indispensable à la réplication et à la maintenance du génome mitochondrial. Les mutations du gène *POLG* entraînent une altération progressive de la chaîne respiratoire mitochondriale et un déficit énergétique cellulaire. Au niveau du système nerveux, ce déficit énergétique peut provoquer une neurodégénérescence progressive, une épilepsie sévère et pharmaco-résistante, ainsi que des épisodes neurologiques aigus de type « stroke-like ».

Les maladies liées à *POLG* représentent :

- la cause la plus fréquente de maladies mitochondriales d'origine nucléaire ;
- la cause la plus fréquente d'épilepsie mitochondriale, à tout âge.

La prévalence est estimée à environ 1/10 000. Le spectre clinique est très large et s'inscrit dans un continuum de phénotypes, avec des formes débutant de la petite enfance à l'âge adulte, définis cliniquement avant la découverte de leurs bases moléculaires génétiques. On les considère aujourd'hui comme un spectre de maladies qui se chevauchent, dont les formes cliniques se manifestent avec une sévérité variable.

Les patients peuvent présenter :

- Un tableau neurologique avec des manifestations épileptiques (crises focales et généralisées, myoclonies, épilepsie partielle continue, état de mal épileptique parfois super réfractaire), un retard ou une régression du développement psychomoteur, une neuropathie périphérique, des épisodes de type « stroke-like » (déficits neurologiques aigus avec anomalies IRM ne respectant pas un territoire artériel, critères cliniques et radiologiques),
- Un tableau neuro-musculaire marqué par une ophtalmoplégie externe progressive, un ptosis, un déficit musculaire proximal,
- Un tableau gastro-intestinal avec des vomissements, une gastroparésie, une pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) et/ou un tableau hépatique avec une insuffisance hépatique pouvant aller jusqu'à l'insuffisance hépatique terminale.

Le traitement par valproate de sodium (acide valproïque *Dépakine® Micropakine®* ou divalproate de sodium *Dépakote®*) peut précipiter l'insuffisance hépatique et engager le pronostic vital, ainsi qu'augmenter l'ammoniémie et aggraver le tableau neurologique. Par conséquent, son utilisation est strictement contre-indiquée.

Le diagnostic repose sur l'identification de variants pathogènes de *POLG* lors d'un test génétique.

- La transmission est autosomique récessive dans les cas pédiatriques, de l'adolescent et de l'adulte avant 40 ans. Les parents d'un individu affecté sont hétérozygotes et portent un seul allèle muté ; ils sont asymptomatiques et ne risquent pas de développer une forme tardive de la maladie.
- Il existe une forme de l'adulte après 40 ans de symptomatologie plus modérée (ptosis bilatéral et limitation du regard dans toutes les directions, faiblesse musculaire des ceintures) de transmission autosomique dominante.

1. Diagnostic :

Quand suspecter une maladie mitochondriale liée à POLG ?

Chez un enfant présentant une combinaison de symptômes :

- Atteinte neurologique et/ou neuro-musculaire
 - Encéphalopathie (retard de développement, régression)
 - Épilepsie (crises tonico-cloniques, crises focales occipitales, crises myocloniques, état de mal épileptique)
 - Migraines
 - Stroke-like
 - Myopathie (hypotonie, faiblesse musculaire)
 - Polyradiculonévrite démyélinisante
 - Autres symptômes neurologiques (dystonie, ataxie, neuropathie non démyélinisante)
- Atteinte hépatique
 - Insuffisance hépatique
L'insuffisance hépatique aiguë peut être déclenchée par l'utilisation du valproate de sodium et doit faire évoquer une maladie mitochondriale liée à *POLG*.
- Atteinte gastro-intestinale
 - Retard de croissance
 - Parésie digestive (vomissements, gastroparésie, pseudo-obstruction intestinale)

Ces symptômes peuvent s'associer de plusieurs façons. Par exemple sous la forme du syndrome d'Alpers–Huttenlocher (encéphalopathie sévère progressive avec épilepsie réfractaire et insuffisance hépatique) ; sous la forme d'une parésie digestive ; sous la forme du syndrome MEMSA (épilepsie myoclonique, myopathie et ataxie sensorielle).

Chez un adolescent ou un adulte présentant une combinaison de symptômes :

- Atteinte neurologique et/ou neuro-musculaire
 - Ganglionopathie (neuropathie sensitive non-longueur dépendante)
 - Ptosis, ophtalmoplégie externe progressive
 - Épilepsie (crises tonico-cloniques, crises focales occipitales, crises myocloniques, état de mal épileptique)
 - Migraines
 - Stroke-like
 - Myopathie (déficit proximal)
 - Ataxie
 - Neuropathie périphérique axonale sensitive
 - Syndrome parkinsonien
- Atteinte hépatique
 - Insuffisance hépatique
L'insuffisance hépatique aiguë peut être déclenchée par l'utilisation du valproate de sodium et doit faire évoquer une maladie mitochondriale liée à *POLG*.
- Atteinte gastro-intestinale
 - Parésie digestive (vomissements, gastroparésie, pseudo-obstruction intestinale)

Ces symptômes peuvent s'associer de plusieurs façons. Par exemple sous la forme du syndrome SANDO (Syndrome d'ataxie neuropathique sensorielle-dysarthrie-ophtalmoplégie).

En cas de suspicion, il est important :

- De rechercher des arguments de l'anamnèse venant étayer l'hypothèse diagnostique (arbre généalogique, antécédents familiaux, antécédents personnels).
- D'adresser le patient à un spécialiste de l'organe atteint (neurologue, gastro-entérologue, hépatologue) ou à un généticien, de préférence d'un centre de référence maladies rares (CRMR) expert dans les maladies mitochondriales.

Biologiquement, l'élévation du lactate dans le sang et le LCR est fréquente dans les cas de formes à début infantile précoce. Une hyperprotéinorachie peut être observée. Des valeurs normales n'éliminent pas le diagnostic.

Des signes de dysfonctionnement ou d'insuffisance hépatique (élévation des enzymes hépatiques ASAT, ALAT, GGT, diminution des facteurs de coagulation et du TP, hypoglycémie, hyperammoniémie, hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie) peuvent être présents, et peuvent se majorer après prise de valproate.

Comment confirmer le diagnostic ?

En pratique, une série d'examens complémentaires sera prescrite pour caractériser le phénotype, appuyer le diagnostic (par exemple : biologie, ENMG, IRM cérébrale...) et écarter les diagnostics différentiels.

La confirmation diagnostique sera réalisée par un test génétique à partir d'ADN extrait du sang circulant (prise de sang).

- Un séquençage haut débit sera réalisé pour rechercher des variants pathogènes au sein du gène *POLG*.

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, gastro-entérologique, hépatique ou neurosensorielle.

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, pédiatres spécialisés en neurologie et/ou maladies du métabolisme, neurologues, gastro-entérologues, hépatologues, cardiologues, ophtalmologues, ORL et si besoin d'autres spécialistes tels que des psychiatres, médecins de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR), médecin de la douleur. Ils vont proposer :

- Un traitement essentiellement symptomatique lorsqu'il est disponible pour l'atteinte concernée, car il n'y a pas de traitement curatif. La prise en charge est multidisciplinaire et repose sur le dépistage précoce des complications de la maladie, les traitements à visée préventive et symptomatique, la rééducation-réadaptation du handicap et les aides médico-sociales et psychologiques.
- Les épisodes de «stroke-like» peuvent engager le pronostic fonctionnel voire engager le pronostic vital du patient et nécessitent une prise en charge adaptée en urgence.
- Un conseil génétique pour le patient et ses apparentés.

Les maladies mitochondriales liées à *POLG* se transmettent dans la grande majorité des cas sur un mode autosomique récessif sauf certaines formes plus tardives de l'adulte qui se transmettent sur un mode autosomique dominant. Une consultation de conseil génétique doit être réalisée. Les informations délivrées concernent le mode de transmission, l'obligation de l'information à la parentèle, la variabilité d'expression de la maladie, la nécessité d'un suivi pour les atteintes pouvant bénéficier d'un traitement

symptomatique, les risques d'avoir un enfant atteint et la possibilité dans ce cas d'avoir recours au diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI).

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 : épisodes de «stroke-like», décompensation d'une hépatopathie,
- Encourager l'observance au suivi multidisciplinaire,
 - Surveiller la bonne prise en charge de l'épilepsie
 - Surveiller l'observance d'un éventuel régime cétoène
 - Surveiller des enzymes hépatiques régulièrement ou selon les indications cliniques
- 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 (intérêt du suivi pré-symptomatique),
- Veiller aux précautions médicamenteuses :
 - Contre-indication formelle au valproate de Sodium, acide valproïque (Depakine® Micropakine®) ou divalproate de sodium (Depakote®).
 - Avis d'un centre expert (PNDS Partie 3.6.2) : metformine, aminosides, linézolide, statines.

3. Les "contacts utiles" :

- Informations générales – Orphanet (<http://www.orphanet.net>) ; OMIM (<https://omim.org>)
- Centre de référence pour les maladies mitochondriales : CALISSON / CARAMMEL ; filière Filnemus (<https://www.filnemus.fr>) ; Centre de référence épilepsies rares (CRÉER)
- Centres de référence et centres de compétence maladies métaboliques Filière G2M (<https://filiere-g2m.fr>)
- Association de patients atteints de maladie mitochondriale : AMMi (<http://www.associationammi.org>)

Mots clés : maladie mitochondriale ; polymérase gamma ; POLG ; Syndrome d'Alpers-Huttenlocher ; contre-indication au valproate de sodium