

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Encéphalopathie Mitochondriale Neuro-Gastro-Intestinale (MNGIE)

Texte du PNDS

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Decembre 2024



Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Sommaire

Liste des abréviations.....	6
Texte du PNDS	9
Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
1. Synthèse à destination du médecin traitant	10
1.1. Prise en charge diagnostique	10
1.2. Prise en charge thérapeutique et suivi	11
1.3. Les “contacts utiles”	11
2. Introduction.....	12
2.1. Définition, épidémiologie, génétique, bases physiopathologiques.....	12
3. Diagnostic et évaluation initiale.....	14
3.1. Présentations cliniques au diagnostic.....	14
3.1.1. Gastroentérologique	14
3.1.2. Neurologique/ neuropsychosensorielle	15
3.1.3. Présentations pédiatriques.....	16
3.2. Confirmation du diagnostic : activité enzymatique/génétique	17
3.3. Diagnostics différentiels	18
3.3.1. Acquis (MICI, anorexie, polyradiculonévrite aiguë/chronique).....	18
MICI (Maladie Inflammatoire Chronique de l’Intestin)	18
Anorexie.....	18
Polyradiculonévrite chronique	19
Leucoencéphalopathie.....	20
3.3.2. Génétiques	20
4. Annonce diagnostique/information du patient et de la famille /conseil génétique/Dépistage des apparentés	23
4.1. Annonce du diagnostic et information du patient	23
4.2. Conseil génétique.....	23
4.3. Conseil génétique des apparentés.....	24
4.3.1. Conseil génétique pour les porteurs hétérozygotes	24
4.3.2. Diagnostic génétique des apparentés (fratrie).....	24
4.4. Diagnostic prénatal.....	24
4.5. Diagnostic préimplantatoire	24
5. Évolution clinique.....	25
5.1. Atteinte hépato/gastro/intestinale	25
5.2. Atteinte neurologique.....	26
5.3. Atteinte ophtalmologique et musculaire	26
5.4. Atteinte auditive	27
5.5. Atteinte endocrinologique	27

5.6.	<i>Atteinte psychiatrique et cognitive</i>	28
5.7.	<i>Autres atteintes.....</i>	28
5.8.	<i>Evolutivité / facteurs pronostiques négatifs</i>	29
6.	Prise en charge symptomatique avec la définition de ses objectifs.....	30
6.1.	<i>Atteinte digestive et spécificité de la prise en charge nutritionnelle</i>	30
6.1.1.	Généralités sur le suivi digestif	30
	Objectifs du bilan	30
	Professionnels impliqués	30
6.1.2.	Atteinte hépato gastro-intestinale	31
6.1.3.	Spécificité de la prise en charge nutritionnelle : nutrition orale, entérale, parentérale.....	31
6.1.4.	Pseudo obstruction intestinales et prise en charge	32
6.1.5.	Hémorragies digestives : quand suspecter un saignement digestif et comment le prendre en charge 34	
6.2.	<i>Atteinte neurologique.....</i>	34
	Objectifs du bilan	34
	Professionnel impliqué.....	35
	Bilan initial.....	35
	Objectifs et modalité du bilan de suivi	35
6.3.	<i>Douleurs.....</i>	35
6.3.1.	Les deux entités cliniques de la douleur dans la MNGIE.....	35
	Douleur en lien avec une neuropathie sensitivomotrice	35
	Douleur en lien avec une dysmotilité gastro-intestinale.....	37
6.3.2.	Parcours de soin.....	39
	Parcours de prise en charge de la douleur chronique.....	39
6.4.	<i>Atteinte auditive.....</i>	42
	Objectifs du bilan	42
	Professionnels impliqués	42
	Bilan initial.....	42
	Objectif du bilan de suivi	42
	Modalité du bilan de suivi	43
6.5.	<i>Troubles de déglutition.....</i>	43
6.6.	<i>Atteinte ophtalmologique</i>	43
	Objectifs du bilan	43
	Professionnels impliqués	43
	Bilan initial.....	44
	Objectifs du bilan de suivi :	45
	Modalités du bilan ophtalmologique de suivi	45
6.7.	<i>Atteinte endocrinologique</i>	45
	Objectif du bilan.....	45
	Professionnels impliqués	45
	Bilan initial.....	45
	Objectif du bilan de suivi	45
	Modalité du bilan de suivi	46
6.8.	<i>Atteinte psychiatrique.....</i>	46
6.9.	<i>Complications infectieuses.....</i>	46
6.10.	<i>Thérapie de support.....</i>	47
7.	Perspectives thérapeutiques ou thérapies innovantes	47
	Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL	
	Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M	

7.1.	<i>Hémodialyse / transfusion de plaquettes</i>	47
7.2.	<i>Thérapie enzymatique/génique</i>	47
7.3.	<i>Grefe de moelle.....</i>	48
7.4.	<i>Grefe hépatique.....</i>	49
8.	Bilan d'evaluation initiale / Bilan de surveillance.....	50
9.	Rééducation fonctionnelle et prise en charge médico-sociale	55
	Objectifs du bilan	55
	Professionnels impliqués	55
9.1.	<i>Kinésithérapie/Ergothérapie</i>	55
9.1.1.	<i>Masso-Kinésithérapie.....</i>	55
9.1.2.	<i>Ergothérapie.....</i>	57
9.1.3.	<i>Appareillage.....</i>	57
9.2.	<i>Prise en charge des troubles auditifs.....</i>	58
9.2.1.	<i>Appareillage conventionnel en conduction aérienne.....</i>	58
9.2.2.	<i>Implantation cochléaire.....</i>	59
9.2.3.	<i>Éducation thérapeutique</i>	60
9.3.	<i>Orthophonie et rééducation de la dysarthrie.....</i>	60
9.4.	<i>Psychothérapie/prise en charge psychologique</i>	61
9.5.	<i>Prise en charge médico-sociale ; accompagnement et handicap/impact social et professionnel</i>	61
	Couverture sociale.....	61
	Scolarité de l'enfant	61
	Vie professionnelle.....	62
	Aides financières et sociales	63
	Séjour de répit.....	63
	Accompagnement et handicap.....	63
10.	Prise en charge spécifique	64
10.1.	<i>Patient implanté cochléaire et IRM</i>	64
10.2.	<i>La grossesse.....</i>	64
10.3.	<i>Soins palliatifs- Fin de Vie.....</i>	65
10.3.1.	<i>Définition de la démarche palliative</i>	65
	Adulte	65
	Pédiatriques	65
10.3.2.	<i>Prise en charge palliative précoce</i>	65
10.3.3.	<i>Organisation générale des soins palliatifs.....</i>	66
	Parcours de soins et coordination.....	66
10.3.4.	<i>Prise en charge palliative terminale</i>	66
10.3.5.	<i>Accompagnement du deuil.....</i>	66
10.4.	<i>Transition enfant-adulte.....</i>	67
11.	Partie générales communes aux maladies mitochondriales	67
11.1.	<i>Médicaments et circonstances à éviter.....</i>	67
11.2.	<i>Précautions d'anesthésie.....</i>	68
11.3.	<i>Autres précautions.....</i>	69

Annexe 1.	Fiches d'urgences et recommandations.....	70
	Fiche d'urgence 1 : Fièvre chez un patient porteur d'un cathéter veineux central	70
	Fiche d'urgence 2 : Syndrome occlusif sur pseudo-occlusion intestinale chronique	72
	Recommandations : Anesthésie et Maladies Mitochondriales (d'après le PNDS Maladies mitochondriales apparenté au MELAS)	74
Annexe 2.	Coordonnées des Laboratoires de référence (activité enzymatique TP et génétique <i>TYMP</i>) et pour la RCP Nationale MNGIE	76
Annexe 3.	Liste des participants.....	77
Annexe 4.	Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	79
	Références bibliographiques	84

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
ACS	Aide au paiement d'une Complémentaire Santé
AESH	Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap
AEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
ADN-mt	ADN mitochondrial
AGCSH	AlloGrefe de Cellules Souches Hématopoïétiques
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AME	Aide Médicale de l'Etat
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Activité Physique Adaptée
ASSR	Auditory Steady State Response (potentiels évoqués auditifs stationnaires)
BiCROS	Bi-Lateral Routing Of Signal (Routage bilatéral du signal)
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CETD	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur
CMT	Charcot Marie Tooth
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal
CPTS	Communauté Professionnelle Territoriale de Santé
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CROS	Contralateral Routing Of Signal (Routage controlatéral du signal)
CSS	Complémentaire Santé Solidaire
DAC	Dispositif d'Appui à la Coordination
dB	DéciBels
DPI	Diagnostic PréImplantatoire
DPN	Diagnostic PréNatal
DPNI-MM	Diagnostic Prénatal Non Invasif des maladies monogéniques
EEAP	Etablissement pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés
EMG	ElectroMyoGramme
EMSP	Equipe Mobile de Soins Palliatifs
ENMG	ElectroNeuroMyoGramme
ERG	ElectroRétinoGramme
ERRSPP	Équipe Ressource Régionale de Soins Palliatifs Pédiatriques
ESAT	Etablissement et Service d'Accompagnement par le Travail
ESP	Equipe de Soins Primaires
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

FODMAPs	Fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols (Oligo-, di-, monosaccharides et polyols fermentescibles)
FOGD	Fibroscopie OesoGastroDuodénale
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety (Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale)
HAD	Hospitalisation À Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
IDDSI	International Dysphagia Diet Standardisation Initiative (Initiative internationale de normalisation des régimes alimentaires pour la dysphagie)
IME	Institut Médico-Educatif
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LISP	Lits Identifiés Soins Palliatifs
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MELAS	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MNGIE	Encéphalopathie Myo-Neuro-Gastro Intestinale
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
MSP	Maison de Santé Pluriprofessionnelle
OCT	Optical Coherence Tomography (Tomographie en Cohérence Optique)
OEP	Ophthalmoplégie Externe Progressive
OEAP	Oto-Emissions Acoustiques Provoquées
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEA	Potentiels Évoqués Auditifs
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
Pi	Phosphate
PIDC	Polyneuropathie Inflammatoire Démonstrant une Chronique
POIC	Pseudo-Occlusion Intestinale Chronique
PUMA	Protection Universelle MALadie
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PRIS	Propofol-Related Infusion Syndrome (Syndrome de Perfusion Lié au Propofol)
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
RQTH	Reconnaissance de Qualité Travailleur Handicapé
SA	Semaines d'Aménorrhée
SDC	Structures Douleur Chronique

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

SD-OCT	Spectral-Domain-Optical Coherence Tomography (Tomographie par cohérence optique dans le domaine spectral)
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins À Domicile
SFAP	Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs
SSR	Soins de Suite et Réadaptation
TIPS	Transjugular Intrahepatique Portosystemic Shunt (Shunt Intrahépatique porto-systémique)
TP	Thymidine Phosphorylase
USP	Unité de Soins Palliatifs

Texte du PNDS

Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliquer 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 de type encéphalopathie mitochondriale neuro-gastro intestinale (MNGIE).

Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ces patients sur l'ensemble du territoire.

Ce document proposera des recommandations claires pour le dépistage le plus précoce possible, le diagnostic précis, la prise en charge médicale et symptomatique. Il s'attachera à promouvoir la sensibilisation concernant la MNGIE, à renforcer les capacités des professionnels de la santé dans la prise en charge de cette maladie complexe, et à garantir l'accès équitable aux services de santé pour tous les patients atteints de la MNGIE à travers le pays.

Il permet également d'identifier les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients, en particulier ceux 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 (ALD17).

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 de la maladie MNGIE. 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 MNGIE. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient. A noter que l'établissement du protocole de soins doit être associé au formulaire « Aide au remplissage du protocole de soins pour les maladies héréditaires du métabolisme (ALD 17) » si ce protocole n'est pas rempli par un médecin travaillant dans un centre de référence ou de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme. (Annexe 1)

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 Haute Autorité de Santé (HAS) : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet des centres de référence (<http://www.filmemus.fr>/ et <http://filiere-q2m.fr/>).

1. Synthèse à destination du médecin traitant

L'Encéphalopathie mitochondriale neuro-gastro intestinale (MNGIE) est une maladie mitochondriale rare (incidence d'environ 1 cas par million), caractérisée par une atteinte :

- **gastro-intestinale** (cassure de la courbe pondérale avec maigreur et IMC très bas, pouvant aller jusqu'à un état de dénutrition majeure et cachexie ; dysmotilité intestinale avec épisodes de pseudo-obstruction et douleurs abdominales ; hémorragies digestives)
- **neurologique** (neuropathie périphérique ; leucoencéphalopathie ; ophtalmoplégie et ptosis ; surdité).

Il s'agit d'une pathologie d'origine génétique avec une transmission autosomique récessive, due à des variants pathogènes du gène nucléaire *TYMP1*, codant pour la protéine thymidine phosphorylase (TP). La TP catalyse la phosphorylation de la thymidine en thymine et désoxyribose 1-phosphate et de la désoxyuridine en uracile (Figure 1). Le déficit enzymatique induit l'accumulation anormale de substrats et un déséquilibre dans le pool des désoxyribonucléotides ; cela est responsable à son tour d'une altération de l'ADN mitochondrial, avec une déplétion et de délétions multiples, conduisant à une altération du fonctionnement mitochondrial.

La MNGIE est une pathologie évolutive et grave, avec un début habituellement avant l'âge de 20 ans (et souvent avant l'âge de 12 ans) et un décès à l'âge moyen de 35 ans.

Bien que la MNGIE soit une pathologie rare, il est important de la connaître car les symptômes initiaux sont souvent méconnus avec un retard diagnostique important; de plus, les premiers symptômes sont souvent aspécifiques et les patients reçoivent souvent des diagnostics initiaux erronés (maladie inflammatoire intestinale chronique, anorexie psychogène, polyneuropathie inflammatoire chronique ou neuropathie génétique) conduisant à l'administration de traitement inefficaces et inutiles (anti inflammatoires, immunosuppresseurs, immunoglobulines). Le retard diagnostique est aussi à l'origine d'une prise en charge non optimale concernant les symptômes gastro-intestinaux, les douleurs (neuropathiques et gastro-intestinales) et la dénutrition grave. Une meilleure connaissance de cette maladie est très importante car de nouveaux traitements sont actuellement discutés et proposés, notamment des greffes hépatiques ou de moelle osseuse. Ces traitements sont proposés à certains patients après une discussion collégiale entre centres experts.

1.1. Prise en charge diagnostique

Quand suspecter une MNGIE (Figure 2) :

- En âge pédiatrique : face à une présentation **gastro-intestinale** (nausée, vomissement, douleurs abdominales) avec cassure de la courbe pondérale et cachexie
- À l'âge adolescente/adulte : face à une **atteinte gastro intestinale** (nausée, vomissement, pseudo-obstruction, saignements) et/ou une **atteinte neurologique** avec neuropathie périphérique, ptosis avec ophtalmoplégie (= ophtalmoplégie externe progressive) ou une surdité, avec un IMC bas ou une cachexie.

Le bilan doit être complété avec une IRM cérébrale à la recherche d'une leucopathie (bien que l'IRM puisse être normale avant l'âge de 10 ans ou à des stades très précoces) et un EMG, à la recherche d'une neuropathie : la présence de ces atteintes donne des arguments supplémentaires en faveur du diagnostic.

Devant toute suspicion de MNGIE, il est impératif d'adresser le patient vers un centre spécialisé (centres de référence /compétence Maladies Mitochondriales ou Maladies Héréditaires du Métabolisme – Annexe 4).

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Le test diagnostique est le dosage de l'activité enzymatique de l'activité TP (2 centres en France, Lyon et Bicêtre – Annexe 2) ; en cas d'activité réduite, le diagnostic doit être confirmé par l'analyse génétique du gène *TYMP*.

1.2. Prise en charge thérapeutique et suivi

La prise en charge doit se faire en collaboration avec un Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) ou un Centre de Compétence Maladies Rares (CCMR) expert dans les maladies mitochondriales. Elle est pluridisciplinaire et implique systématiquement des neurologues, nutritionnistes, gastroentérologues, oto-rhino-laryngologiste (ORL), ophtalmologues, généticiens, et si besoin d'autres spécialistes tels que médecins de la douleur ou médecins rééducateurs. Les professionnels de santé proposeront :

- Un traitement essentiellement symptomatique lorsqu'il est disponible pour l'atteinte concernée. Le suivi des patients atteints de MNGIE, a pour objectif de dépister la survenue de complications, telles que les douleurs intestinales, les épisodes de nausées/ vomissements, les difficultés nutritionnelles incluant l'impossibilité de maintenir une nutrition entérale, et la nécessité d'une nutrition parentérale. Les épisodes de pseudo-obstruction intestinale, les hémorragies digestives ou les épisodes infectieux, pouvant engager le pronostic fonctionnel et vital du patient, nécessitent une prise en charge adaptée en urgence.
- L'accès à des traitements, comme une éventuelle greffe hépatique, ou plus rarement, de moelle osseuse n'est pas systématique. Cela doit faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire auprès d'un centre expert en maladies mitochondriales. L'évaluation de l'efficacité de ces traitements est encore incomplète : les premières données montrent une efficacité biologique et une efficacité clinique concernant certains symptômes neurologiques (neuropathie périphérique) ; le bénéfice sur les symptômes gastro-intestinaux est variable.
- Une rééducation par kinésithérapie, ergothérapie et/ou orthophonie lorsque cela est indiqué.
- Un conseil génétique, notamment pour la fratrie.

Rôle du médecin traitant ou du pédiatre dans la prise en charge du patient :

- Suspecter le diagnostic et l'évoquer au moment de l'orientation vers un spécialiste (neurologue, gastro-entérologue, psychiatre),
- 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 17, certificat MDPH),
- Détecter les événements pouvant survenir au cours de la maladie (complications digestives ; complications infectieuses),
- Encourager l'observance au suivi multidisciplinaire,
- 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,
- Veiller aux éventuelles précautions médicamenteuses.

1.3. Les “contacts utiles”

Informations générales – Orphanet (<http://www.orphanet.net>) ;

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Centre de référence pour les maladies mitochondriales : CALISSON / CARAMMEL , filière Filnemus (<https://www.filnemus.fr>)

Centres de référence et centres de compétence maladies métaboliques Filière G2M (<https://filiere-g2m.fr>)

Association de patients atteints de maladie mitochondriale : AMMi (<https://www.association-ammi.org>).

2. Introduction

2.1. Définition, épidémiologie, génétique, bases physiopathologiques

L'Encéphalopathie mitochondriale neuro-gastro intestinale (MNGIE) ([OMIM #603041](#)) est une maladie mitochondriale, héréditaire et progressive.

On estime que son incidence est inférieure à 1 personne sur 1 million en Europe, et se situe entre 1 et 9 personnes pour 1 million au niveau mondial. On évalue qu'il existe un peu plus de 200 patients au total, ce qui en fait une pathologie extrêmement rare ([Pacitti et al. 2018](#)). Toutefois, il est aussi possible que cette maladie soit sous-diagnostiquée en raison de sa présentation très variable et de la méconnaissance qu'en ont les professionnels en dehors des médecins spécialistes.

Les maladies mitochondriales regroupent des pathologies hétérogènes, dont certaines sont causées par des variations pathogènes de l'ADN nucléaire et d'autres par des variations pathogènes de l'ADN mitochondrial. La MNGIE est une pathologie mitochondriale de transmission autosomique récessive, causée par des variations pathogènes de l'ADN nucléaire dans le gène *TYMP*, codant pour la Thymidine phosphorylase (TP) ([Nishino et al. 1999](#)).

La TP catalyse la phosphorylation réversible de la thymidine (appelée aussi déoxythymidine) en thymine et désoxyribose 1-phosphate et de la désoxyuridine en uracile et désoxyribose 1-phosphate ([Nishino et al. 2001](#)). (Figure 1)

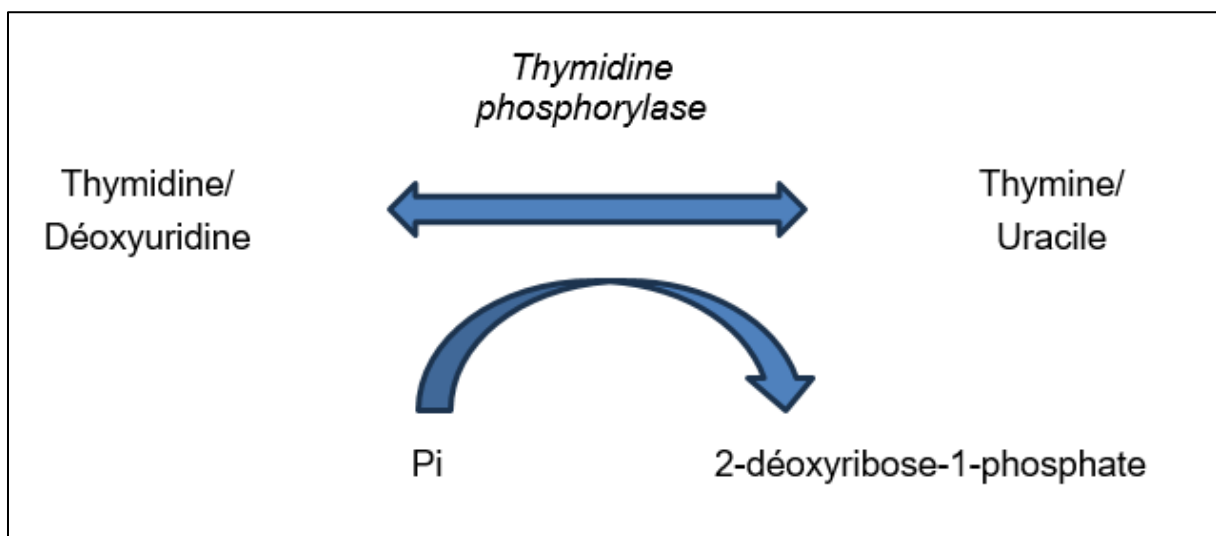


Figure 1 : Réaction catalysée par la thymidine phosphorylase. Pi : phosphate

Le déficit enzymatique induit l'accumulation anormale de substrats et un déséquilibre dans le pool des désoxyribonucleotides triphosphate (accumulation de déoxythymidine triphosphate et déplétion de déoxycytidine triphosphate) dans les mitochondries; d'une façon non encore

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

complètement élucidée, ce déséquilibre est responsable à son tour d'une altération des mécanismes de réplication/réparation de l'ADN mitochondrial, à l'origine d'une déplétion de l'ADNmt et de multiples délétions, conduisant à une altération du fonctionnement mitochondrial (Pacitti et al. 2018) (Nishino et al. 2001) (Gonzalez-Vioque et al. 2011). La TP pourrait aussi avoir d'autres fonctions tissu-spécifiques, notamment : **i)** un rôle dans l'angiogenèse au niveau intestinal, dont la perte serait impliquée dans le développement des symptômes gastro-intestinaux (Boschetti et al. 2021) ; **ii)** un rôle dans la différenciation des adipocytes, dont la perte serait impliquée dans le tableau de lipodystrophie (Gautheron et al. 2022) ; **iii)** un rôle au niveau endothélial, qui serait impliqué dans le développement de la leucopathie cérébrale (Gramegna et al. 2018)

La MNGIE, comme la majorité des maladies mitochondriales, est responsable d'une atteinte multisystemique. Elle se caractérise par 3 atteintes principales (Pacitti et al. 2018) (Hirano et al. 2021) (Filosto et al. 2011) :

- Une **atteinte du tractus gastro-intestinale** avec un tableau de dysmotilité digestive responsable de pseudo-obstruction intestinale chronique et d'un état de dénutrition majeure avec cachexie. Ce tableau digestif peut, au début, mimer une anorexie mentale. Une atteinte hépatique est aussi possible, ainsi que des hémorragies intestinales.
- Une **atteinte neurologique** qui concerne à la fois le système nerveux central, avec une atteinte de la substance blanche ou leucoencéphalopathie, plus ou moins importante, et une atteinte du système nerveux périphérique à type de neuropathie périphérique sensitivo-motrice, principalement démyélinisante, parfois mixte.
- Une **atteinte ophtalmologique**, associant notamment ophtalmoplégie et ptosis, et une **atteinte neurosensorielle avec déficit auditif**.

Des atteintes endocrinologiques sont aussi possibles.

L'histoire naturelle de la maladie n'a pas encore été très bien caractérisée, en raison de l'absence de cohortes avec un suivi prospectif. Toutefois, les premiers symptômes apparaissent probablement de façon insidieuse pendant l'enfance. Ces symptômes, notamment gastro-intestinaux, sont plus souvent peu spécifiques, et se manifestent généralement avant l'âge de 12 ans chez la plupart des patients (Garone et al. 2011). Le diagnostic est généralement porté durant la 2ème décennie, chez l'adolescent ou l'adulte jeune, avec un retard diagnostique souvent important (Hirano et al. 2021). Il s'agit d'une maladie évolutive qui présente une grande variabilité clinique, tant dans sa présentation que dans sa progression. L'évolution se fait généralement sur plusieurs années avec une dégradation progressive et un décès en moyenne autour de 37 ans.

Le diagnostic de la MNGIE, bien que difficile, repose sur la combinaison de critères cliniques, de données d'imagerie cérébrale et neurophysiologiques et de données biochimiques (Figure 2). Ainsi, en cas de suspicion clinique, l'EMG, l'IRM cérébrale et éventuellement des explorations digestives mettant en évidence de la gastroparésie et la dysmotilité, permettent d'évoquer le diagnostic. Celui-ci devra ensuite être confirmé d'une part par la mesure de l'activité de la TP sanguine (2 centres en France, Lyon et Bicêtre – Annexe 2) et d'autre part par le séquençage du gène *TYMP* (Hirano et al. 2021). La normalité de l'activité de la TP permet d'infirmer le diagnostic.

La prise en charge de la MNGIE est complexe et multidisciplinaire, impliquant généralement pédiatres, neurologues, gastro-entérologues, généticiens, médecins de soins palliatifs, ainsi que diététiciens et kinésithérapeutes.

Bien qu'il n'existe pas de traitement curatif à l'heure actuelle, plusieurs approches thérapeutiques sont utilisées pour atténuer les symptômes, ralentir la progression de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients (Pacitti et al. 2018) (Hirano et al. 2021).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1. Présentations cliniques au diagnostic

La MNGIE est une pathologie rare et assez méconnue, ce qui peut conduire à un retard diagnostique important, avec une médiane de 6 ans entre la première consultation et le diagnostic ([Corazza et al. 2019](#)). Bien que le diagnostic soit souvent posé à l'âge adulte, 60% des patients MNGIE ont déjà présenté des symptômes avant 20 ans, voire même avant 12 ans ([Garone et al. 2011](#)). Bien que l'âge moyen de début des symptômes soit de 17.9 ans dans la forme classique (= début avant 40, d'après [Hirano et al. 2021](#)), des symptômes invalidants, notamment gastroentérologiques sont souvent déjà présents dans la première décennie de vie ([Garone et al. 2011](#)). Toutefois, des formes pédiatriques sévères, plus rares, sont également décrites ([Kripps et al. 2020](#)), ainsi que des formes à début tardif (= début après 40 ans, d'après [Hirano et al. 2021](#)) ([Marti et al. 2004](#)) ([Massa et al. 2009](#)) ([Ronchi et al. 2020](#)). Les principales présentations cliniques au diagnostic sont de type gastroentérologique et /ou neurologique.

3.1.1. Gastroentérologique

Dans la majorité des cas décrits (45 à 67 %), les symptômes gastro-intestinaux sont inauguraux et constituent le motif de consultation : nausées et vomissements post-prandiaux, épisodes de diarrhées répétés, douleurs abdominales récurrentes, sensation de satiété précoce ou borborygmes, l'ensemble s'intégrant dans un tableau de pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC), associé à un index de masse corporelle (IMC) bas ([Danjou et al. 2016](#)) ([Hirano et al. 2011](#)).

De nombreux patients ont eu une ou plusieurs chirurgies digestives à des fins exploratoires devant des troubles digestifs inexpliqués avec tableau de syndrome occlusif ou subocclusif sans explication évidente. Ces chirurgies, parfois qualifiées de « laparatomies blanches », doivent amener les chirurgiens à évoquer une maladie motrice intestinale, afin de reconsidérer toute nouvelle intervention chirurgicale à visée uniquement diagnostique.

Certains patients vont nécessiter une chirurgie sur des complications digestives parfois inaugurales comme la perforation diverticulaire, ou des atteintes sténosantes du grêle qui peuvent mimer une maladie de Crohn.

Un élément clinique très fréquent associé aux troubles digestifs est un IMC très bas, en moyenne 14.5, ([Corazza et al. 2019](#)), pouvant être le motif de consultation. Ce faible poids, associé aux troubles digestifs et à l'âge habituel d'apparition des symptômes, conduit fréquemment à évoquer une anorexie mentale, surtout lorsque ces symptômes se manifestent chez les jeunes filles.

La cachexie est constante et progressivement croissante. Elle résulte de la coïncidence de trois mécanismes différents :

- Diminution des ingesta oraux du fait de l'anorexie induite par les symptômes digestifs de pseudo-obstruction intestinale ;
- Malabsorption intestinale du fait de la pullulation bactérienne intraluminaire favorisée par la pseudo-obstruction ;
- Altération de l'utilisation des substrats énergétiques en rapport avec le dysfonctionnement des mitochondries.

Le poids moyen des hommes et des femmes adultes se situe entre 37,8 et 40,3 kg et entre 35,5 et 37,5 kg, respectivement. Les patients ont en général une petite taille. La présentation de cette dénutrition extrême de type marasmique est assez caractéristique avec une forme de résistance métabolique aux techniques habituelles de renutrition.

D'un point de vue fonctionnel, certains examens peuvent être anormaux témoignant de signes directs et/ou indirects d'un hypopéristaltisme intestinal. En imagerie, il peut être décrit une distension gastrique et/ou duodénale, des diverticules et des modifications au niveau de

l'intestin grêle (dilatation, sténose inflammatoire). Des anomalies motrices peuvent être objectivées sur la scintigraphie de vidange gastrique (témoin d'une gastroparésie) et/ ou par la manométrie antroduodénale pouvant objectiver l'absence de complexe moteur migrant, l'absence de réponse duodénale lors de la prise alimentaire. Dans certains cas, il a été décrit des modifications moins sévères au niveau de la manométrie, avec une amplitude des contractions antrales et des contractions duodénales quasiment normale. L'absence d'anomalies significatives ne doit pas remettre en cause le diagnostic car cela pourrait arriver avec une atteinte intestinale de type plutôt neurogène ([Teitelbaum et al. 2002](#)). Toutefois, même chez les patients avec une symptomatologie digestive légère, des explorations avec manométrie à haute résolution peuvent mettre en évidence des altérations assez typiques, notamment au niveau de l'intestin grêle ([Alcalà-Gonzalez et al. 2023](#))

3.1.2. Neurologique/ neurosensorielle

Sur le plan neurologique, on distingue trois principales atteintes : l'atteinte oculomotrice, la neuropathie périphérique et la leucoencéphalopathie.

L'atteinte oculomotrice est fréquente (>90%), associant ptosis et paralysie oculomotrice. L'atteinte est bilatérale et symétrique. Initialement, il s'agit généralement d'un ptosis léger. Ensuite, l'évolution se fait progressivement vers un tableau d'ophtalmoplégie externe progressive (OEP) caractéristique des maladies mitochondriales.

Des études histologiques ont montré que les troubles oculomoteurs sont liés à une atteinte musculaire affectant les muscles oculomoteurs et non à une atteinte des nerfs crâniens ([Filosto et al. 2018](#)).

L'immense majorité des patients atteints de MNGIE a également une neuropathie périphérique (>90%). Celle-ci peut être au premier plan, très invalidante et constituer le mode de révélation de la maladie (Hammans 2020) avec des dysesthésies et paresthésies des extrémités, des douleurs neuropathiques, un déficit sensitivo-moteur à prédominance distale, une ataxie proprioceptive et des troubles de la marche. Pour d'autres patients, elle peut être asymptomatique, surtout en début de maladie ([Massa et al. 2009](#)).

Cette neuropathie périphérique est habituellement symétrique, sensitive ou sensitivomotrice. Chez de nombreux patients, elle est à prédominance sensitive associant une hypoesthésie épicritique et thermo-algique des 4 membres, parfois des symptômes positifs (paresthésies, dysesthésies) voire des douleurs neuropathiques. Initialement, seules les extrémités des membres peuvent être touchées. La neuropathie périphérique peut parfois être très douloureuse. Plus rarement, elle peut être asymétrique voire même unilatérale (par exemple avec un steppage unilatéral).

Sur le plan électroneuromyographique (ENMG), la neuropathie a des caractéristiques démyélinisantes (ralentissement des vitesses de conduction sensitive et motrice, voire même des blocs de conduction) ou parfois mixtes axono-démyélinisantes ([Garone et al. 2011](#)) ([Hammans 2020](#)). Un tracé myogène peut être décrit sur la myographie.

L'étude anatomopathologique, lorsqu'elle est réalisée, peut révéler des aspects de « démyélinisation / remyélinisation avec présence de bulbes d'oignons » ([Said 2005](#)) ([Hammans 2020](#)). Ce caractère démyélinisant de la neuropathie n'est pas habituel dans les maladies mitochondriales, dans lesquelles la neuropathie est plutôt de type axonal ou ganglionopathie.

Enfin, lorsqu'une IRM cérébrale est réalisée chez un patient atteint d'une MNGIE, elle révèle une leucoencéphalopathie diffuse et symétrique apparaissant en hypersignal sur les séquences T2 et FLAIR ([Garone et al. 2011](#)). Cette leucoencéphalopathie épargne généralement les fibres en U. L'atteinte de la substance blanche cérébelleuse, du splenium du corps calleux, des ganglions de la base et des thalami est plus rare ([Garone et al. 2011](#)). La cinétique d'apparition de la leucopathie dans l'histoire naturelle de la maladie n'est pas claire et elle semble être moins fréquemment présente avant l'âge de 10 ans ([Kalkan et al.](#)

2022) ; toutefois, elle est présente dans la presque totalité des patients avec une maladie évoluée. Cette leucopathie n'a pas des caractéristiques de démyélinisation et elle pourrait être due à une microangiopathie et à une dysfonction endothéliale en lien avec le déficit de TP (Gramegna et al. 2018). La spectro-IRM, séquence souvent intéressante dans les maladies mitochondriales, a été peu étudiée dans la MNGIE, et montre des résultats inconstants. Notamment, la présence d'un pic de lactate peut être mise en évidence, mais de façon inconstante (D'angelo 2020) (Filosto et al. 2018).

Classiquement, cette leucoencéphalopathie a peu de conséquences. En effet, si un nombre croissant de patients ayant des troubles cognitifs, des troubles psychiatriques ou des céphalées est rapporté (Garone et al. 2011), les patients ne semblent pas présenter de signe neurologique focal ou d'atteinte cognitive importante. Des suivis neuropsychologiques longitudinaux sont nécessaires pour évaluer un déclin éventuel des fonctions cognitives au long cours.

Du point de vue de l'atteinte neurosensorielle, les patients peuvent présenter une surdité de perception évolutive. Elle peut être unilatérale lorsqu'elle apparaît puis se bilatéraliser et rester parfois asymétrique. La surdité est fréquente : 39-45% dans la forme classique, 75 % dans la forme tardive (Hirano et al. 2021). Dans de rares cas la surdité peut être un signe inaugural de la maladie (Yadak et al. 2017).

3.1.3. Présentations pédiatriques

Bien que la MNGIE soit considérée comme une pathologie de l'adulte, la plupart des patients présentent un début des symptômes digestifs et des troubles de la croissance non spécifiques, dès l'enfance. Les symptômes les plus précoces sont rapportés dès l'âge de 5 mois (Hirano et al. 2021). La grossesse et l'accouchement sont normaux. Avant l'apparition des premiers symptômes francs, on retrouve régulièrement une histoire de fatigabilité, d'intolérance à l'effort, de symptômes digestifs aspécifiques et de prise de poids plutôt lente, avec un IMC bas. Les symptômes digestifs sont toujours retrouvés : nausée, dysphagie, RGO, vomissements post-prandiaux, ballonnement, diarrhée, associés ou suivis par les symptômes ophtalmologiques (ptosis, ophtalmoplégie), neurologiques (neuropathie axonale et démyélinisante, intolérance à l'effort, leucodystrophie) et auditifs (surdité de perception) (Garone et al. 2011).

Il existe de rares cas de début très précoce avec atteinte sévère dans l'enfance : une forme pédiatrique hépatique précoce a été décrite chez un patient adressé vers 14 mois pour des vomissements et une cirrhose (Kripps et al. 2020). Kalkan Uçar et al. décrivent 13 patients méditerranéens avec un âge moyen au premier symptôme à 7 ans (6 mois- 21 ans) : la symptomatologie digestive est au premier plan, avec une stéatose hépatique chez la moitié des patients ; la neuropathie périphérique concerne 92% des patients (sauf le plus jeune, âgé de 28 mois au moment de l'étude) ; la leucoencéphalopathie concerne 77% des patients (ceux âgés de plus de 10 ans) et est accompagnée de symptômes neurologiques. Une même mutation dans le gène *TYMP* (c.392C>T; p.P131L) a été décrite chez 9 patients, de 5 familles différentes. Cette mutation a été corrélée à un pronostic plus sévère et un décès plus précoce, avec une survenue fréquente de POIC dans la dernière année de vie (Kalkan et al. 2022).

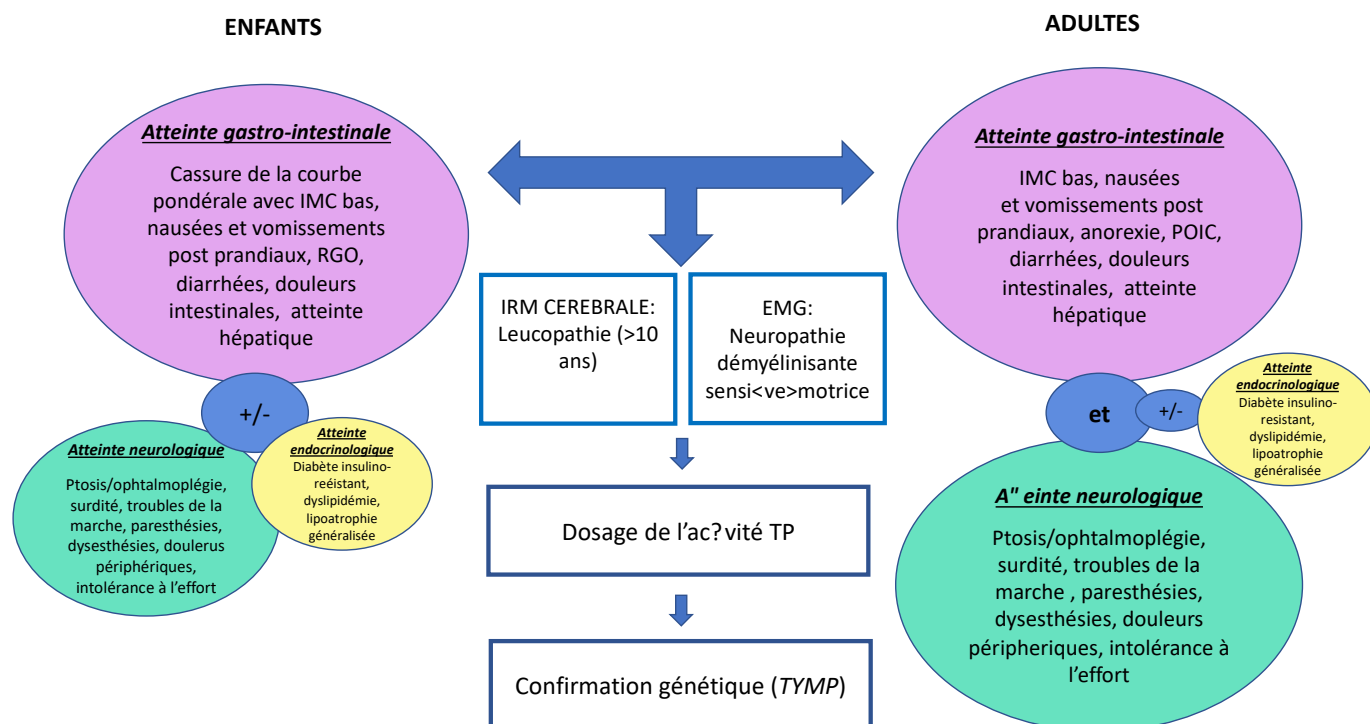


Figure 2 : Quand penser à une MNGIE ? Symptomatologie évocatrice chez l'enfant et l'adulte.

En âge pédiatrique : face à une présentation gastro-intestinale (nausée, vomissement, douleurs abdominales) avec cassure de la courbe pondérale et cachexie. **  l'âge adolescence/adulte** : face à une atteinte gastro intestinale (nausée, vomissement, pseudo-obstruction, saignements) et/ou une atteinte neurologique avec neuropathie périphérique, ptosis avec ophtalmoplégie (=ophtalmopl gie externe progressive) ou une surdité, avec un IMC bas ou une cachexie. Le bilan doit être complété avec une IRM cérébrale à la recherche d'une leucopathie (bien que l'IRM puisse être normale avant l'âge de 10 ans ou à des stades très précoces) et un EMG, à la recherche d'une neuropathie. Le test diagnostique est le dosage de l'activité enzymatique de l'activité TP, suivi par l'analyse génétique du gène TYMP. POIC : pseudo obstruction intestinale chronique ; RGO : reflux gastro-oesophagien ; TP : thymidine phosphorylase.

3.2. Confirmation du diagnostic : activité enzymatique/génétique

Le diagnostic de MNGIE sera établi par la **mesure de l'activité enzymatique de la TP lymphocytaire**. Cet examen est réalisé à partir d'un prélèvement sanguin acheminé rapidement au laboratoire exécutant (2 centres en France, Lyon et Bicêtre – Annexe 2). Une activité normale permet d'exclure un déficit en TP ; l'absence d'activité détectable permet d'affirmer le diagnostic ; une activité détectable mais inférieure à 50% de la normale peut être observée dans les formes tardives (Ronchi 2020) (Massa et al. 2009) (Marti et al. 2004). Les porteurs hétérozygotes peuvent également avoir une activité inférieure à la normale.

Des anomalies peuvent être détectées sur prélèvement urinaire : une augmentation de l'uracile sur la chromatographie des acides organiques urinaires est évocatrice mais non spécifique ; une accumulation urinaire de thymidine et de 2-déoxyuridine sur la chromatographie des bases puriques et pyrimidiques est très évocatrice. Le dosage plasmatique de thymidine et de 2-déoxyuridine n'est pas recommandé pour un but diagnostique, car l'accumulation est moins franche dans le sang que dans les urines. La présence de ces éléments d'orientation sur le prélèvement urinaire doit faire demander une mesure de l'activité enzymatique ou une étude du gène TYMP. En effet, la mesure de l'activité enzymatique ou l'identification de variants bi

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

alléliques probablement pathogènes ou pathogènes du gène *TYMP* reste indispensable à l'affirmation du diagnostic ([Martí et al. 2004](#)).

Le séquençage du gène *TYMP* doit être réalisé suite à la détection du déficit enzymatique ou pour confirmer une suspicion de diagnostic afin d'identifier les variants en cause et de réaliser le conseil génétique familial (Annexe 2). Aucune corrélation entre le génotype et le phénotype n'a été mise en évidence, une variabilité intrafamiliale a été également observée ([Corazza et al. 2019](#)) ([Hirano et al. 2020](#)).

3.3. Diagnostics différentiels

3.3.1. Acquis (MICI, anorexie, polyradiculonévrite aiguë/chronique)

MICI (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin)

Chez les patients présentant une MNGIE avec pour symptômes prépondérants une atteinte digestive telle que des diarrhées ou des douleurs abdominales, associés à une perte de poids et éventuellement à des carences nutritionnelles, avec peu ou pas de signes neurologiques (ou seulement débutants), une maladie inflammatoire intestinale peut être initialement suspectée.

Une étude rétrospective incluant les 42 patients français chez qui un diagnostic de MNGIE a été posé entre 2009 et 2019 a permis de montrer que chez 40 d'entre eux, le diagnostic initial était erroné. Après l'anorexie mentale (41%), les diagnostics alternatifs les plus fréquents étaient les maladies gastro-intestinales inflammatoires chroniques, dont la maladie de Crohn (33 %), la maladie cœliaque (22 %) et l'œsophagite et/ou la gastrite (17 %), ce qui a donné lieu à des procédures diagnostiques inutiles dont la gastroscopie (14 patients), des biopsies intestinales (16 patients) et des tomodensitométries (8 patients). La durée médiane entre la première consultation médicale spécialisée et le diagnostic définitif était de 6 ans (extrêmes 0-23 ans). Dans 63% des cas, la consultation médicale initiale était réalisée par un gastroentérologue. Les neurologues ont posé le diagnostic plus souvent que les gastroentérologues (56% contre 24%) car des signes associés aux troubles intestinaux ont été les principaux éléments déclencheurs du diagnostic ([Corazza et al. 2019](#)).

On constate que la calprotectine fécale, un marqueur d'inflammation intestinale, peut être fortement élevée lorsqu'elle est mesurée dans les selles chez les patients atteints de MNGIE. En cas de réalisation d'une coloscopie, des ulcérations, notamment iléales, peuvent être observées, suggérant la présence d'une maladie inflammatoire intestinale ([Kucerova et al. 2018](#)) ([Perez Atayde 2013](#)).

En cas de suspicion de MNGIE, son diagnostic est relativement facile à établir en raison des altérations biochimiques très sensibles. (Cf. Chapitre « Diagnostic et évaluation initiale »).

Il est proposé, en présence de troubles intestinaux chroniques ayant un impact sévère sur l'IMC, d'inciter le clinicien à envisager un déficit en TP et à demander des analyses biochimiques spécifiques. Bien que l'on puisse s'attendre à de nombreux résultats négatifs, le coût sera modéré et largement compensé par le bénéfice pour les rares patients atteints de MNGIE qui, en l'absence de diagnostic et prise en charge précoce, évoluent plus rapidement vers une cachexie sévère, une neuromyopathie intestinale et une généralisation de la maladie avec décès précoce ([Corazza et al. 2019](#)).

Anorexie

La présentation initiale de la MNGIE peut être d'allure psychiatrique, avec des symptômes évocateurs de troubles du comportement alimentaire à type d'anorexie mentale ([Crocq et al. 2015](#)) dans un contexte de troubles digestifs chroniques. L'âge moyen de début des symptômes et la triade symptomatique « anorexie-amaigrissement-aménorrhée » sont

possiblement communs aux deux pathologies et doivent inciter le clinicien à rechercher des signes évocateurs de MNGIE ([Danjou et al. 2016](#)).

En l'absence des autres signes typiques du MNGIE (ptosis, neuropathie périphérique mixte), certains signes d'atypie du trouble du comportement alimentaire doivent alerter le clinicien.

D'abord, dans la MNGIE, les signes sont ceux d'une anorexie secondaire aux douleurs abdominales et aux vomissements post-prandiaux, et non d'une anorexie primaire sous tendue par un désir de perte de poids, associant dysmorphophobie et crainte de prise de poids. Ces éléments sont à rechercher impérativement à l'interrogatoire et leur absence doit alerter le clinicien ([Laforce et al. 2009](#)) ([Roux et al. 2013](#)).

De plus, l'anorexie sévère retentit fréquemment sur le transit des patients, mais dans le cas de la MNGIE, les patients évoquent plutôt l'émission de faibles quantités de selles diarrhéiques qu'une constipation vraie ou qu'une débâcle diarrhéique.

De même, par argument de fréquence, une anorexie mentale survenant chez un jeune homme doit attirer l'attention du clinicien. L'anorexie mentale a en effet un sex ratio évalué, selon les études, de 1 homme pour 3 à 18 femmes ([Raevuori et al. 2014](#)). La MNGIE atteint, quant à elle, équitablement les deux sexes.

Enfin, l'anorexie mentale est fréquemment associée à une bradycardie, alors que dans la MNGIE, il existe une tachycardie de repos ([Feddersen et al. 2009](#)) ([Roux et al. 2013](#)).

Polyradiculonévrite chronique

Le principal diagnostic différentiel acquis de l'atteinte du système nerveux périphérique est la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) ([Bedlack et al. 2004](#)) ([Van den Bergh et al. 2021](#)). Par conséquent, les errances diagnostiques peuvent parfois conduire à des traitements inutiles voire risqués (immunoglobulines polyvalentes intraveineuses, échanges plasmatiques, corticoïdes, immunosuppresseurs) ([Bedlack et al. 2004](#)).

Ce sont souvent les atteintes extra-neurologiques (cachexie, troubles digestifs, atteinte sensorielle...) ou l'ophtalmoparésie externe progressive (non présents dans les PIDC) qui permettent d'orienter le diagnostic vers une maladie mitochondriale et plus particulièrement la MNGIE. Notamment, la combinaison d'ophtalmoplégie externe progressive et neuropathie oriente vers une maladie mitochondriale ; puis, la présence de symptômes digestifs ou d'un IMC bas oriente vers une MNGIE. En effet, le tableau clinique en lien avec l'atteinte neurologique périphérique n'est pas en soi distinctif de la MNGIE et d'une PIDC. Dans les deux cas, une évolution progressive ou une évolution avec des aggravations subaiguës (« poussées ») sont possibles ([Van den Bergh et al. 2021](#)). En revanche, une atteinte motrice proximale, fréquente dans les PIDC, est beaucoup moins décrite dans la MNGIE ([Bedlack et al. 2004](#)).

Du point de vue paraclinique, les anomalies sur l'EMG peuvent être proches, mais la présence de blocs de conduction complets et d'une dispersion temporelle sur la neurographie motrice orientent plus vers une atteinte acquise. La présence d'une dissociation albumino-cytologique dans le liquide céphalo-rachidien est plutôt en faveur d'une origine acquise mais une hyperproteinorachie marquée peut néanmoins être retrouvée dans la MNGIE ([Bedlack et al. 2004](#)) ([Garone et al. 2011](#)).

A contrario, la présence de pieds creux, l'absence d'amélioration des symptômes sous immunoglobulines polyvalentes dans le cadre d'une PIDC doivent faire évoquer des diagnostics différentiels dont certaines maladies héréditaires, comme la MNGIE.

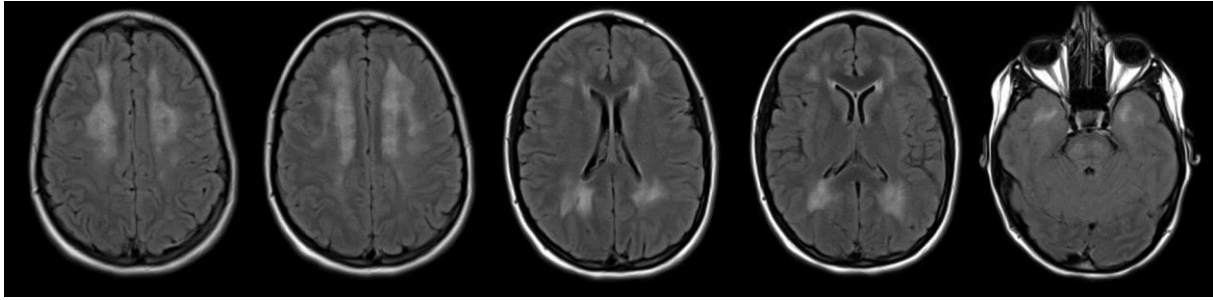


Figure 3 : IRM cérébrale (séquence FLAIR axial) montrant la leucoencéphalopathie avec des anomalies bilatérales et symétriques de la substance blanche en hypersignal, à prédominance périventriculaire et sous-corticale, épargnant les fibres en U.

Leucoencéphalopathie

La leucoencéphalopathie diffuse sus- et sous-tentorielle (Figure 3) n'est pas spécifique. Elle n'est pas distinguable, sur la seule analyse de l'IRM, de certaines leuco encéphalopathies génétiques et notamment métaboliques. C'est l'ensemble du tableau clinique qui permet là encore d'orienter le diagnostic étiologique (ophtalmoplégie externe progressive, neuropathie périphérique, atteinte sensorielle, troubles digestifs etc).

3.3.2. Génétiques

En cas de suspicion clinique forte de MNGIE et d'activité normale de la TP, un avis doit être demandé auprès des centres experts maladies mitochondriales afin de poursuivre les explorations et de rechercher notamment des diagnostics différentiels (Tableau 1).

D'autres maladies mitochondriales liées à un trouble de la maintenance de l'ADN mitochondrial peuvent comporter un tableau clinique proche de celui de la MNGIE par déficit en TP, dit « MNGIE-like ». Par conséquent, en cas d'activité TP normale, le séquençage des gènes nucléaires *POLG*, *RRM2B* et *LIG3* (Bonora et al. 2021) peut être réalisé.

L'étude de l'ADN mitochondrial peut être réalisée afin d'éliminer deux diagnostics différentiels : le syndrome de Kearns-Sayre, devant une ophtalmoplégie externe progressive (grande délétion de l'ADN mitochondrial), le syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like) en cas d'association à des stroke-like, mais également d'autres mutations plus rare (Horvath et al. 2009). Cependant, le caractère démyélinisant de la neuropathie n'est pas habituel dans les maladies mitochondriales, dans lesquelles la neuropathie est plutôt de type axonal ou ganglionopathie.

Hormis les pathologies mitochondriales, les diagnostics différentiels de MNGIE comprennent : certaines neuropathies héréditaires de type Charcot Marie Tooth (CMT) (notamment lié au gène *CMT1*, qui cause une atteinte périphérique démyélinisante) ; les lipodystrophies génétiques, dont celles liées au gène *PLAAT3* qui peuvent associer une lipodystrophie partielle ou généralisée, une atteinte neurologique cognitive (type déficience intellectuelle) et une neuropathie démyélinisante (Schuermans et al. 2023) ; les myopathies viscérales, notamment liées au gène *ACTG2* (Cf. PNDS POIC, novembre 2021).

Tableau 1 : principales diagnostic différentiels génétiques d'une MNGIE, à évoquer en cas de tableau clinique évocateur et activité Thymidine Phosphorylase normale. AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; Lact : lactate ; CPK : créatin kinase ; CPEO : ophtalmoplégie externe progressive ; NEM : néoplasie endocrine multiple

	Age de début	Atteinte neurologique	Atteinte gastro-intestinale	Atteinte sensorielle	Autre atteinte d'organe	Biologie	Imagerie	Ref.
<i>POLG</i> (AR)	Enfance	Neuropathie périphérique	Troubles de la motilité gastro-intestinale cachexie	Ophtalmoplégie progressive avec ptosis surdité	Hépatique	Cytolyse Lact ↑	Leucopathie (peut être absente ou moins étendue que dans MNGIE)	Van Goethem et al. 2003
<i>RRM2B</i> (AR)	Enfance	Encéphalomyopathie sévère, épilepsie, hypotonie	Diarrhées, troubles de croissance pondérale		Tubulopathie sévère avec insuffisance rénale	CPK ↑ Lact ↑	Leucopathie (peut être absente ou moins étendue que dans MNGIE)	Bourdon et al. 2007 ; Kollberg et al. 2009 ; Penque et al. 2019
<i>LIG3</i> (AR)	Tout âge	Épilepsie, stroke-like, migraine, myopathie, trouble du développement	POIC	Dégénérescence maculaire ; surdité	Vessie neurologique	Lact ↑ (LCR)	Leucoencéphalopathie, atrophie cérébrale ou cérébelleuse EMG : myogène	Invernizzi 2021 Bonora et al. 2021
<i>CMT1</i> (AD)	Adolescence, adulte	Neuropathie démyélinisante	Non				EMG : atteinte périphérique démyélinisante	
<i>PLAAT3</i> (AR)	Tout âge	Déficiência intellectuelle Neuropathie démyélinisante			Lipodystrophie ; insulino-résistance et diabète			Schuermans et al. 2023
<i>MT-TL1</i> MELAS M.3243 A>G (transmission)	Tout âge	Épilepsie, stroke-like, migraine, myopathie, trouble du développement	Troubles digestifs	Rétinopathie, surdité	Insuffisance rénale Diabète cardiomyopathie	Lact ↑	Stroke-like ; leucoencéphalopathie, atrophie progressive Lactate à la spectroscopie	Gagliardi et al. 2019

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

mater nelle)								
Single large- scale mitoc hondri al DNA déléti on syn drome (spora dique)	Avant 20 ans (syndr ome de Kearn- Sayre)	Myopathie, démence, ataxie,	Dysphagie, vomissement s, maigreur	CPEO Ptosis Rétinite pigmentair e surdité	Anomalie de conduction cardiaque Diabète Hypothyroïdie Insuffisance somatotrope		Leucoencép halopathie, atrophie progressive EMG : myogène ou neurogène	Goldstei n et al. 2023
Myop athies viscer ales Notam ment : <i>ACTG2</i> ; <i>SOX</i> <i>10</i> (AD)	Début anten atal ou neona tal ; parfois dans l'enfan ce où plus rarem ent chez l'adult e	Myopathie	POIC avec distension et douleurs abdominales ; vomissement s bilieux intermittents ; retard de croissance	Surdité (<i>SOX10</i>)	Atteinte du tractus urinaire avec megavessie, dilatation de l'arbre urinaire, retention et/ou infection urinaire Troubles du rythme cardiaque Tumeurs notamment pheocromocyt ome où tumeurs de la crete neurale (NEM de type 2B ; mutation <i>RET</i>)	RAS	Pas de leucopathie	PNDS POIC, novemb re 2021

4. Annonce diagnostique/information du patient et de la famille /conseil génétique/Dépistage des apparentés

4.1. 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 ([Article L.1131-1-3 du Code de Santé Publique](#)). Elle doit être faite par un médecin expérimenté et suivre les recommandations de bonne pratique existantes ([Chabrol 2020](#)). 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 les apparentés. 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 afin de répondre 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.

4.2. Conseil génétique

Le syndrome MNGIE lié au gène *TYMP* se transmet sur un mode **autosomique récessif**. Les parents d'un individu affecté sont des hétérozygotes obligatoires et portent donc un seul allèle muté ; les hétérozygotes sont asymptomatiques.

Une fois les variants pathogènes ou probablement pathogènes identifiés chez le cas index, un conseil génétique ciblé pourra être donné. Un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire peut être proposé à un couple à risque. Le risque de récurrence pour un couple dont chaque partenaire est porteur hétérozygote est de $\frac{1}{4}$ à chaque grossesse.

Le conseil génétique doit être délivré par un praticien formé au conseil génétique ou un conseiller en génétique, de préférence au sein d'un CRM 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 diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI).

Le conseil génétique doit également informer le patient, ou les parents d'un patient mineur, de leur obligation d'informer les apparentés : « Préalablement à la prescription, dans les conditions fixées par l'article R. 1131-5, d'un examen des caractéristiques génétiques susceptible d'identifier une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, le médecin prescripteur informe la personne qu'elle est tenue, si le diagnostic de cette anomalie est confirmé, d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dont elle, ou le cas

échéant son représentant légal, possède ou peut raisonnablement obtenir les coordonnées. » (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités). Si une personne « ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernée, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner ».

4.3. Conseil génétique des apparentés

4.3.1. Conseil génétique pour les porteurs hétérozygotes

Les apparentés hétérozygotes sont asymptomatiques, ils n'ont pas de risque de développer la maladie.

Le risque d'avoir en enfant atteint d'un syndrome MNGIE avec un conjoint de la population générale (en dehors d'une consanguinité) est faible, la prévalence de la pathologie étant estimée à 1-9/1000000 (<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/298>). Cependant, l'étude du gène concerné pourra être discutée avec le laboratoire de référence (<https://www.mitoddiag.fr/home>).

En cas de consanguinité, la recherche du variant familial devra être systématiquement recherchée chez le conjoint.

4.3.2. Diagnostic génétique des apparentés (fratrie)

Dans la fratrie d'un sujet atteint, doit se poser la question de diagnostiquer le plus précocement possible les individus symptomatiques, et de dépister les personnes asymptomatiques afin d'orienter la surveillance et d'accéder plus tôt à une thérapie. Pour cela, il est recommandé de proposer une consultation à la fratrie. Actuellement, il n'y a pas de consensus en France concernant le dépistage des individus asymptomatiques. Chaque cas doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire en collaboration avec les centres de référence Maladies Mitochondriales.

Si une prescription d'un examen génétique chez un sujet asymptomatique a été acceptée, elle devra être effectuée dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire d'accompagnement au diagnostic pré-symptomatique par une équipe déclarée auprès de l'agence de la biomédecine (Article R. 1131-5 du code de la santé publique).

4.4. Diagnostic prénatal

Toute demande de prise en charge doit avoir reçu l'aval d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Classiquement, le prélèvement de villosités choriales entre 11 et 13 Semaines d'aménorrhée (SA) est conseillé pour obtenir un diagnostic le plus précoce possible au cours de la grossesse. Ce prélèvement peut également être réalisé par amniocentèse à partir de 16SA.

Depuis quelques années, le diagnostic prénatal non invasif des maladies monogéniques (DPNI-MM) est disponible dans certains laboratoires de génétique (Verebi et al. 2023). Il repose sur l'étude de l'ADN fœtal libre dans la circulation maternelle, réalisée à partir d'une prise de sang maternelle en début de grossesse à 10SA. Cette prise de sang permet classiquement de détecter le variant pathogène paternel sur des cellules du fœtus.

4.5. Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) 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

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

le plan gynécologique (âge maternel et réserve ovarienne compatibles) et sur le plan génétique (variants pathogènes ou probablement pathogènes caractérisés chez un cas index de la famille, avec les 2 parents porteurs hétérozygotes). 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 2024 : Nantes, Grenoble, Paris Necker, Paris Antoine Béchère, Strasbourg, Montpellier ; <https://www.agence-biomedecine.fr>).

5. Évolution clinique

5.1. Atteinte hépato/gastro/intestinale

Les symptômes gastroentérologiques sont présents chez tous les patients au cours de l'évolution et peuvent toucher tous les segments intestinaux. Ils peuvent se cumuler et progresser au cours de l'évolution de la maladie. Leur complète absence au niveau clinique est tout à fait exceptionnelle et dans tous les cas des explorations complémentaires peuvent montrer des anomalies, comme une gastroparésie (Marti et al. 2004) (Gamez et al. 2002).

Les symptômes les plus courants sont : douleurs abdominales, vomissements/nausées, diarrhée, borborygmes, crampes abdominales, pseudo-obstruction intestinale, satiété précoce, gastroparésie, dysphagie, ballonnements, distension abdominale, reflux, constipation et malabsorption. (Garone et al. 2011) (Hirano et al. 2021).

Des altérations intestinales sont retrouvées au niveau anatomopathologique avec une atrophie et une fibrose de la couche externe de la tunica muscularis propria et une perte complète des cellules interstitielles de Cajal (Yadak et al. 2018a, b), responsables des troubles de la motilité intestinale. Les patients avec MNGIE présentent aussi une fragilité intestinale avec une microangiopathie intestinale en lien avec une altération du rôle angiogénique de la TP ; cela est à l'origine d'une fréquence augmentée d'hémorragies digestives, parfois fatales (Boschetti et al. 2021).

La pullulation microbienne de l'intestin est fréquente, en lien avec la dysmotilité intestinale, et peut aggraver les symptômes (diarrhées, douleurs abdominales, malabsorption) ainsi que les infections en cas de translocation bactérienne. Elle peut être recherchée par un test respiratoire (avec glucose-hydrogène ou lactulose hydrogène) et traitée par des antibiotiques. Il existe une perte de poids systématique avec cachexie associée et certains patients présentent une maigreur importante, même avec une prise alimentaire normale.

Sur le plan radiologique des diverticules de l'intestin grêle peuvent être mis en évidence ainsi qu'une dilatation gastrique et intestinale (Teitelbaum et al. 2002).

Les atteintes hépatiques sont possibles avec stéatose hépatique, augmentation des transaminases, hépatomégalie, et cirrhose ; une organomégalie est rapportée chez 38 % des patients (Kalkan et al. 2022) (Garone et al. 2011) (Schüpbach et al. 2007) (Finkenstedt et al. 2013). Une stéatose hépatique peut être observée au diagnostic dans environ 5 % des cas (Garone et al. 2011), contrastant alors avec un état cachectique. Elle peut favoriser l'évolution vers une fibrose ou une cirrhose hépatique et doit impérativement être recherchée avant toute thérapeutique spécifique. En effet, sa présence a rapidement compromis le pronostic d'une allogreffe de moelle osseuse en précipitant une insuffisance hépatique aiguë sur un diagnostic d'hépatopathie chronique pauci-symptomatique (Finkenstedt et al. 2013). Ainsi, la présence d'une fibrose hépatique, même discrète (stade II), pourrait renforcer l'indication d'une transplantation hépatique.

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Ces anomalies peuvent se majorer chez les patients bénéficiant d'une nutrition parentérale (Cf. Chapitre « Spécificité de la prise en charge nutritionnelle : nutrition orale, entérale, parentérale).

Des atteintes pancréatiques exocrines ont été décrites, avec des pancréatites, une insuffisance exocrine et une augmentation des amylases ([Garone et al. 2011](#)).

L'ensemble de ces symptômes est évolutif, et ceux-ci peuvent se cumuler au fil du temps.

Les principales complications ([Hirano et al. 2021](#)), témoignant souvent d'une évolution de la maladie, sont :

- Péritonite aiguë due à une perforation de l'intestin grêle,
- Pneumopathie d'inhalation (dans le contexte d'une nutrition entérale),
- Insuffisance intestinale chronique,
- Cirrhose hépatique,
- Complications liées à la nutrition artificielle,
- Hémorragies diverticulaires.

5.2. Atteinte neurologique

L'évolution de l'atteinte oculomotrice (Cf. Chapitre « Atteinte ophtalmologique et musculaire ») se fait progressivement vers une paralysie oculomotrice complète avec ptosis correspondant au tableau d'ophtalmoplégie externe progressive (OEP) typique des maladies mitochondriales.

Dans la majorité des cas, l'atteinte du système nerveux périphérique est évolutive, à l'origine d'un handicap fonctionnel potentiellement sévère. Les douleurs neuropathiques aux membres peuvent devenir réfractaires aux traitements, le déficit moteur distal évoluer vers une tétraparésie et les troubles sensitifs aux 4 membres évoluer de façon ascendante selon un pattern « longueur-dépendant » avec ensuite des troubles sensitifs au niveau du tronc. De nombreux patients perdent la marche au cours de l'évolution de la maladie ([Bedlack et al. 2004](#)).

Il faut également signaler que des carences vitaminiques multiples secondaires aux difficultés alimentaires pourraient majorer l'atteinte du système nerveux périphérique.

La leucoencéphalopathie semble rester asymptomatique ou paucisymptomatique au cours de l'évolution de la maladie, même si, comme nous l'avons dit précédemment, des études évaluant son retentissement clinique sont nécessaires car elles font actuellement défaut. En revanche, ces anomalies de la substance blanche en hypersignal T2/FLAIR s'aggravent insidieusement sur les IRM encéphaliques de contrôle lorsqu'elles sont réalisées, devenant de plus en plus confluentes et diffuses ([Garone et al. 2011](#)).

La présence d'une épilepsie est très rare mais possible ([Garone et al. 2011](#)).

5.3. Atteinte ophtalmologique et musculaire

L'ophtalmoplégie externe progressive est présente dans 75% des cas dès le début de la maladie. L'atteinte est d'emblée bilatérale même si une forme initialement unilatérale a été rapportée. Cette atteinte sera quasi-constante lors de l'évolution de la maladie. Elle n'est pas spécifique de la MNGIE mais reste très évocatrice d'une myopathie mitochondriale. Cette ophtalmoplégie est isolée et exceptionnellement associée à une atteinte du nerf optique et/ou de la rétine ([Barboni et al. 2004](#)). Le ptosis et l'ophtalmoplégie extrinsèque progressive peuvent précéder les signes digestifs dans 20% des cas selon certaines séries ([Barboni et al. 2004](#)). A différence d'autres maladies mitochondriales l'atteinte myopathique est possible (29% des patients environ avec une intolérance à l'effort et une faiblesse proximale), mais elle n'est pas généralement au premier plan ([Garone et al. 2011](#)). Parfois la biopsie musculaire, bien

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

qu'elle ne soit absolument pas nécessaire au diagnostic, témoigne de cette atteinte musculaire en révélant des anomalies histologiques très évocatrices de myopathie mitochondriale telles que des signes de prolifération mitochondriale avec des fibres « ragged red » et généralement de nombreuses fibres Cox négatives ([Garone et al. 2011](#)).

La présence d'une retinopathie est possible mais très rare ([Garone et al. 2011](#)).

5.4. Atteinte auditive

La surdité est évolutive et peut évoluer par palier, jusqu'à devenir bilatérale et profonde, ce qui compromet les possibilités de communication du patient, qui ne peut pas toujours s'appuyer sur sa vision, elle aussi susceptible d'être altérée. La surdité peut s'accompagner de troubles cognitifs et de troubles des relations sociales (isolement, dépression).

5.5. Atteinte endocrinologique

Les suivantes atteintes endocrinologiques ont été décrites :

- Diabète : un diabète résistant à l'insuline a été rapporté chez environ 5 % des patients, ainsi que des cas de lipoatrophie généralisée. Les insuffisances pancréatiques exocrines et les pancréatites documentées sont plus rares et peuvent être responsables d'un diabète insulino-pénique ([Garone et al. 2011](#)). La TP ne semble pas être physiologiquement exprimée dans le tissu pancréatique sain ; la cause de cette atteinte pancréatique exocrine reste à expliquer ([Garone et al. 2011](#)).
- Tissus adipeux, insulino-résistance et anomalies métaboliques avec lipodystrophie : sur un modèle cellulaire humain de cellules souches adipocytaires, l'inactivation du gène de la TP s'est accompagnée d'une abolition de la différenciation adipocytaire, d'une diminution de la sensibilité à l'insuline, d'un stress oxydatif exacerbé, d'une perturbation des fonctions mitochondriales et d'une sénescence cellulaire accélérée ([Gautheron et al. 2022](#)). La TP pourrait ainsi constituer un acteur clé de la régulation du métabolisme adipocytaire. Son déficit pourrait, par ce biais, expliquer une partie de la cachexie observée chez les patients, en plus de la seule perturbation des apports caloriques due aux troubles sévères du péristaltisme.
- Dans de rares cas (1-5%), une dyslipidémie avec en particulier une hypertriglycéridémie a pu être observée, liée au contexte métabolique d'insulino-résistance ([Garone et al. 2011](#)). Une étude de métabolomique sur des fibroblastes cutanés déficients en TP a mis en évidence des profils spécifiques de nucléosides, d'acides biliaires et de stérols, avec notamment une perturbation de la biosynthèse et de la dégradation des acides gras ([Du et al. 2023](#)).
- Gonades : Des cas d'aménorrhée secondaire ([Gamez et al. 2002](#)) ([Garone et al. 2011](#)) ont pu être imputés en tout ou partie à la dénutrition sévère. Par ailleurs, de très rares cas d'insuffisance ovarienne ([Borhani Haghighi et al. 2009](#)) et d'hypogonadisme hypergonadotrope ([Carod-Artal et al. 2007](#)) ([Kalkan et al. 2012](#)) ([Zaidman 2021](#)) ont été signalés, sans qu'un lien de causalité puisse être formellement établi en raison du nombre limité de données.

Les anomalies métaboliques rapportées dans les cohortes de patients atteints de MNGIE paraissent toutefois globalement rares, et s'avèrent par ailleurs vraisemblablement multifactorielles. Sur ces cohortes il n'est pas explicitement fait mention d'un dépistage systématique de ces anomalies métaboliques, qui pourraient ainsi être sous-diagnostiquées.

Parmi les causes associées d'anomalies métaboliques, on peut notamment évoquer le rôle probable de la nutrition parentérale exclusive dont les patients deviennent fréquemment dépendants, ainsi que l'impact des corticoïdes et d'autres traitements anti-rejets (Tacrolimus, Ciclosporine) en cas de transplantation ([Vantighem et al. 2014](#)).

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Il n'y a pas d'atteinte spécifiquement de l'axe hypothalamo-hypophysaire décrite à ce jour.

5.6. Atteinte psychiatrique et cognitive

Dans la MNGIE, la leucoencéphalopathie, habituellement asymptomatique, peut exceptionnellement entraîner des troubles des fonctions cognitives. Des troubles cognitifs sont retrouvés chez environ 8% des cas ([Finsterer et al. 2009](#)) ([Carod Artal et al. 2007](#)) ([Garone et al. 2011](#)), bien que rarement sévères. Une atteinte psychiatrique, avec anxiété et dépression, peut aussi être retrouvée chez une minorité de patients (5%) ; mais il n'est pas clair si cette atteinte est spécifique à la maladie ou, plus probablement, une conséquence ([Garone et al. 2011](#)).

Les études réalisées à ce jour soutiennent l'hypothèse selon laquelle les patients atteints de pathologies mitochondriales ont un risque accru de développer un trouble psychiatrique, en raison d'une altération primaire du métabolisme du système nerveux central, plutôt que comme seule conséquence psychiatrique et psychologique d'une pathologie chronique ([Morava et al. 2010](#)) ([Riquin et al. 2020](#)). Les patients porteurs d'une pathologie mitochondriale peuvent présenter des symptômes psychiatriques comme des troubles de l'humeur, des troubles psychotiques, des troubles anxieux et possiblement une atteinte cognitive associée ([Fattal et al. 2006](#)) ([Riquin et al. 2020, 2021](#)). Ces données montrent la complexité de l'intrication entre les pathologies mitochondriales et leurs manifestations psychiatriques, qui peuvent être polymorphes et donc difficiles à individualiser sous la forme d'un phénotype précis. Le lien entre atteinte mitochondriale et symptôme psychiatrique est supposé multifactoriel, issu de facteurs génétiques, moléculaires mais aussi facteurs environnementaux ([Schreiber 2012](#)). Cependant, dans la MNGIE à la différence par exemple du MELAS, les atteintes psychiatriques restent davantage à la marge. On peut donc penser que ces éléments soient moins prévalents dans la MNGIE.

La description des symptômes psychiatriques revêt un enjeu majeur puisque les patients porteurs de ce type de maladie métabolique consultent en moyenne 8 médecins avant d'obtenir un diagnostic ([Grier et al. 2018](#)). Ces symptômes précèdent parfois de plus de 10 ans le diagnostic de cytopathie mitochondriale. Leur repérage précoce est donc essentiel pour assurer une prise en charge anticipée et adaptée, d'autant plus que ces pathologies peuvent *se manifester par un tableau clinique atypique qui ne réagit pas, voire s'aggrave avec les traitements médicamenteux habituels* ([Anglin et al. 2012a, 2012b](#)) ([Rosebush et al. 2017](#)) ([Sedel et al. 2007](#)). Le psychiatre peut jouer un rôle important dans la détection précoce de ces maladies, et doit devant une atypie clinique orienter le patient vers des services spécialisés.

5.7. Autres atteintes

Par rapport à d'autres maladies mitochondriales :

- Une atteinte cardiaque est possible dans environ 6% des patients (valvulopathie mitrale ou aortique, cardiomyopathie) mais elle n'est jamais au premier plan ([Kalkan et al. 2022](#)),
- Le lactate plasmatique peut être augmenté ([Garone et al. 2011](#)) mais il n'y a pas de description de décompensation métabolique sévère avec hyperlactatémie importante et acidose métabolique.
- Du point de vue neurologique, une épilepsie peut être présente mais elle n'est pas au premier plan ; également, la survenue d'épisodes « stroke-like » n'est pas rapportée,
- La fonction rénale est préservée.

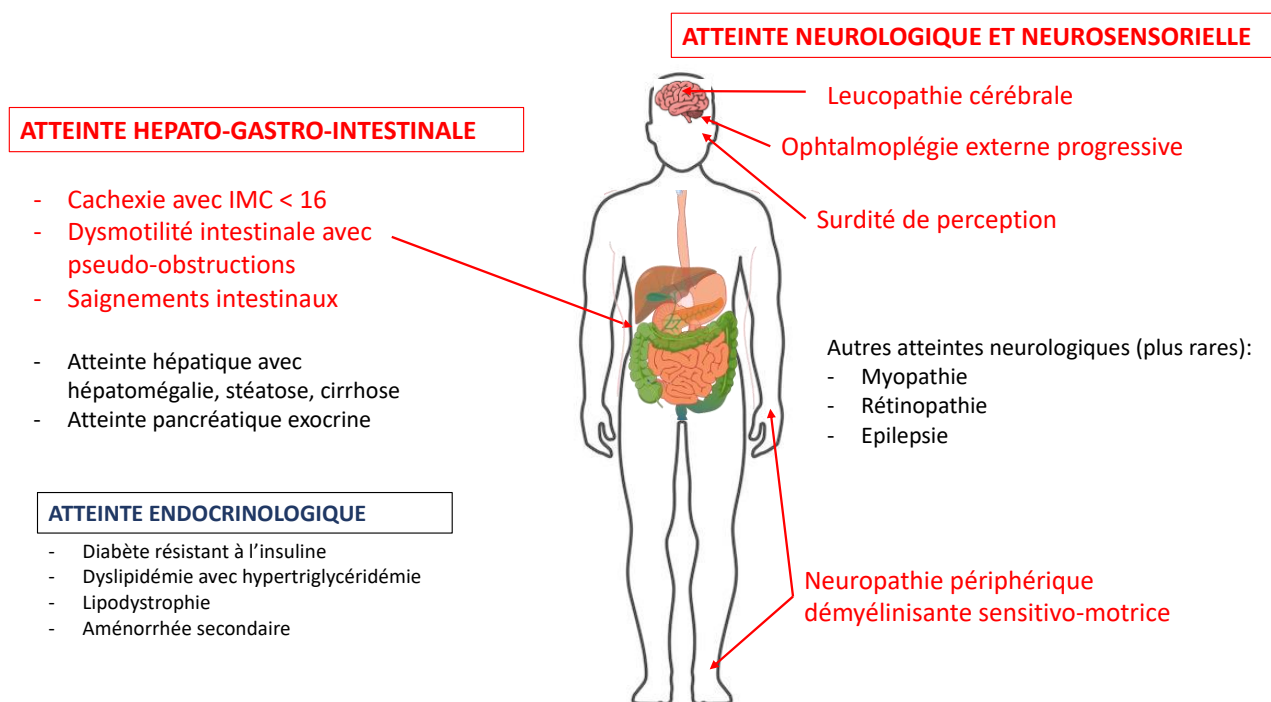


Figure 4 : MNGIE : les principales manifestations cliniques (en rouge) ; les manifestations possibles mais plus rares (en noir)

5.8. Evolutivité / facteurs pronostiques négatifs

La MNGIE est une pathologie sévère et progressive, présentant des symptômes variés qui s'accumulent au fil du temps, avec un impact fonctionnel limitant l'autonomie (fatigabilité, limitation du périmètre de marche puis perte de l'ambulation), un retentissement progressif sur la qualité de vie (douleurs, problèmes de nutrition et cachexie, altération de la communication du fait du déficit auditif), et une évolution fatale avec une réduction de l'espérance de vie.

Les signes digestifs et la cachexie réfractaire (inefficacité de la nutrition parentérale) sont presque constants quel que soit l'âge de début ; du point de vue neurologique, les patients avec une forme à début classique (<40 ans) ont plus souvent une neuropathie périphérique (  l'origine des troubles sévères de la marche), alors que l'atteinte sensorielle et musculaire (myopathie et CPEO) est plus fréquente chez les rares patients ayant une forme débutant après 40 ans ([Hirano et al. 2021](#)) ; l'atteinte de la substance blanche pourrait ne pas être présente avant l'âge de 10 ans ([Kalkan et al. 2022](#)). Quoi qu'il en soit, il n'est pas clair si l'évolution des formes classiques diffère de celle des formes à début tardif, et l'âge de début chez les patients ayant une forme précoce ne semble pas être corrélé à l'espérance de vie ([Garone et al. 2011](#)).

Les  v nements suivants ont été identifiés comme indicatifs d'un pallier d'évolution de la maladie :  pisodes sub occlusifs récidivants ([Kalkan et al. 2022](#)), nécessité de mise en place d'une gastrostomie, pullulations microbiennes de l'intestin grêle, nécessité d'une nutrition parentérale, cirrhose hépatique, perte de l'autonomie de marche ([Hirano et al. 2021](#)). Il est important de souligner le fait que après une phase prolongée de stabilité relative des troubles (parfois pendant plusieurs années), la progression de l'atteinte multisystémique peut être très rapide aboutissant en quelques mois à une perte de l'autonomie et au décès ; dans notre expérience, cette détérioration est parfois précédée d'une aggravation brutale des troubles

oculomoteurs et auditifs, qui peut être considérée comme un signal d'alerte d'une phase évolutive de la maladie (Avis d'experts).

Les études observationnelles ont montré un taux élevé de mortalité entre 30 et 40 ans, avec un âge moyen de décès de 35 ans chez les patients atteints de la forme classique ([Garone et al. 2011](#)) ([Corazza et al. 2019](#)) ; il existe cependant une grande variabilité avec un âge au décès allant de 18 à 61 ans ([Corazza et al. 2019](#)). Le taux de survie est de presque 100% avant 19 ans et il diminue à moins de 5% au-delà de 50 ans, ce dernier étant constitué essentiellement par les rares patients qui ont un début après l'âge de 40 ans ([Marti et al. 2005](#)). Moins d'une dizaine de patients avec une forme débutant après 40 ans ont été décrits dans la littérature, ils sont tous vivants lors du dernier suivi ([Ronchi et al. 2020](#)). Le décès est lié au risque de complications digestives (perforation intestinale avec péritonite, hémorragie digestive, dysfonction hépatique, infections digestives liées aux pullulations microbiennes de l'intestin grêle), ainsi qu'au risque de pneumopathie d'inhalation, d'infections sur voie centrale, ou à la cachexie et ses corollaires de troubles électrolytiques ; dans la série de Garone, deux patients se sont suicidés ([Garone et al. 2011](#)) ([Hirano et al. 2021](#)).

6. Prise en charge symptomatique avec la définition de ses objectifs

La MNGIE est une pathologie chronique nécessitant un suivi à vie. Il est important de préserver la qualité de vie des patients, d'atténuer les épisodes douloureux, de prévenir les troubles de la croissance et de limiter la malnutrition.

La prise en charge se fait au sein d'une équipe multidisciplinaire, coordonnée dans la plupart des cas par un médecin interniste, neurologue, pédiatre ou hépatogastroentérologue, et comprenant également :

- Un médecin ORL (bilan audiolinguistique pour l'atteinte auditive, bilan phoniatryque pour les troubles de déglutition),
- Un médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR),
- Un médecin nutritionniste,
- Un médecin algologue.

Une évaluation ophtalmologique peut aussi être nécessaire. Le suivi par une équipe paramédicale est aussi préconisé (Cf. Chapitre « Perspectives thérapeutiques ou thérapies innovantes »).

6.1. Atteinte digestive et spécificité de la prise en charge nutritionnelle

6.1.1. Généralités sur le suivi digestif

Objectifs du bilan

- Evaluation nutritionnelle,
- Evaluation de l'atteinte hépato-gastro-intestinale.

Professionnels impliqués

La coopération reste pluridisciplinaire dans le diagnostic, l'évaluation de base, le suivi et la prise en charge globale du patient :

- Gastroentérologue,
- Nutritionniste,
- Diététiciens,
- Radiologues.

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Les objectifs du bilan initial et du suivi, ainsi que leurs modalités, sont détaillés ci-dessous selon les divers types d'atteinte digestive.

6.1.2. Atteinte hépato gastro-intestinale

Le bilan initial permettra d'évaluer les segments digestifs atteints de manière prédominante, mais devant une maladie évolutive il est difficile de proposer une attitude systématique. Une imagerie de type scanner thoraco-abdomino-pelvien permettra de mettre en évidence :

- Si des segments sont distendus (témoins d'un trouble de la motricité intestinale),
- S'il existe des aspects de sténoses (inflammatoires, ou non inflammatoires)
- La présence de diverticules intestinaux,
- La stase (gastrique, oesophagienne, grêlique ou colique).

Une scintigraphie gastrique, examen non invasif, pourra évaluer le niveau de la gastroparésie. Les examens manométriques peuvent être proposés, mais quand le diagnostic est fait ces examens invasifs ne sont pas indispensables, car l'impact thérapeutique n'est pas évident.

D'un point de vue hépatobiliaire, devant le risque de fibrose hépatique, un examen initial comprenant une échographie hépatique avec fibroscan pourra être réalisé de manière systématique.

En cas de point d'appel une insuffisance pancréatique exocrine pourrait être recherchée (dosage des elastases fécales)

En cas d'anémie inexpliquée par carence martiale, des endoscopies digestives prudentes pourront être réalisées. Une videocapsule endoscopique pourra être réalisée à condition de faire un test préalable avec prise d'une patency (fausse capsule), car la capsule pourrait rester bloquée en cas de troubles sévères.

Dans le cadre du suivi, il n'y a pas de recommandations spécifiques mais il sera nécessaire de tenir compte de l'évolution clinique et biologique du patient. Une attention particulière devra être portée sur les anomalies hépatiques notamment pour des patients qui ont une nutrition parentérale. En effet, ces patients sont à risque de développer une fibrose hépatique voire une cirrhose, risque se majorant probablement avec la nutrition artificielle. Aussi, une échographie hépatique avec fibroscan associée à la surveillance du bilan hépatique biologique peut être proposée de manière systématique. En cas de cirrhose, des endoscopies digestives à la recherche de complications à type d'hypertension portale peuvent être proposées.

6.1.3. Spécificité de la prise en charge nutritionnelle : nutrition orale, entérale, parentérale

D'un point de vue clinique, la maladie peut évoluer vers une cachexie réfractaire à la prise en charge nutritionnelle. Le diagnostic est parfois fait à ce stade avec des patients présentant un IMC extrêmement bas, rendant la prise en charge nutritionnelle complexe.

D'un point de vue nutritionnel, il conviendra d'évaluer les ingesta qui seront parfois très diminués du fait des signes digestifs : vomissements, reflux, syndrome sub-occlusif et douleurs abdominales. Il pourra être conseillé d'avoir un apport oral fractionné, en petite quantité, dense d'un point de vue énergétique et protidique, en évitant un apport trop important en fibres et en évitant le jeûne.

L'optimisation de la nutrition est souvent difficile et nécessite des stratégies établies au cas par cas et variables selon l'évolution. Elle repose sur l'utilisation de la nutrition orale, ou de la nutrition entérale continue nocturne ou en bolus, ou sur la nutrition parentérale.

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

La nutrition entérale pourra être proposée si les apports oraux sont insuffisants mais en tenant compte des possibilités digestives car ces patients sont à très haut risque d'inhalation. Ainsi, si une nutrition entérale est débutée, elle sera réalisée à petit débit, tout en contrôlant les résidus gastriques, avec une surveillance extrêmement rapprochée de la tolérance. En cas de bonne tolérance, pourra être discutée au cas par cas, la pose d'une gastrostomie d'alimentation voire d'une gastrostomie avec une sonde d'aspiration gastrique et une sonde d'alimentation jéjunale.

La nutrition entérale pourra être de type polymérique en première intention puis des mélanges semi-élémentaires pourront être testés en cas de mauvaise tolérance des premiers (diarrhées, douleurs abdominales). Les mélanges semi-élémentaires de nutrition entérale contiennent de petits peptides et une forte proportion de triglycérides à chaînes moyennes alors que les mélanges polymériques sont composés de protéines entières et de triglycérides à chaînes longues. Il existe toutefois très peu de preuves de leur supériorité sur les mélanges polymériques, mais également peu de preuves de leur nocivité ([Barnou et al. 2017](#)). En cas de nausées, la surveillance des résidus gastriques à l'initiation de la nutrition entérale, ou si aggravation de la maladie, pourrait être proposée car le risque d'inhalation est très élevé.

En pratique, les patients vont avoir besoin d'une nutrition parentérale complémentaire du fait d'une faible tolérance des apports oraux et entéraux, avec l'apparition notamment de douleurs lors de la mise en charge du tube digestif. Lorsque la nutrition parentérale est nécessaire, elle devrait être cyclisée pour améliorer la qualité de vie du patient, réalisée sur une voie d'abord adaptée en tenant compte des préférences du patient. Compte tenu du risque important de syndrome de renutrition inapproprié chez ces patients, il conviendra de toujours commencer une nutrition artificielle, qu'elle soit entérale ou parentérale, de manière très progressive (10 à 15kcal/kg/jour) associée aux apports en micronutriments. En cas de nutrition parentérale, il conviendra de réaliser une surveillance accrue des complications métaboliques de type hyperglycémie, hypertriglycéridémies et hépatopathie.

En cas de nutrition parentérale, il sera essentiel de considérer la tolérance biologique mais également clinique. En effet, certains patients se plaignent d'une recrudescence des douleurs lors de l'augmentation des apports énergétiques. L'apport lipidique sera toujours inférieur à 1g/kg/Jour avec un intérêt théorique à apporter une solution lipidique contenant des oméga3 pour réduire le risque d'hépatopathie lié à la maladie et à la nutrition parentérale. L'apport glucosé devra tenir compte des bonnes pratiques en termes de débit en fonction du poids avec une surveillance accrue biologique notamment lors de sa mise en place, pour vérifier l'absence d'hyperglycémie mais également d'hypertriglycéridémie sévère. De manière générale, il faut éviter l'hypernutrition, et donc tenir compte du poids du patient pour apporter 20 à 30kcal/kg/jour. L'utilisation de la calorimétrie indirecte pour évaluer les besoins peut être une aide, mais elle est souvent ininterprétable quand le poids du patient est trop faible.

De plus, en cas de nutrition parentérale, il faudra être très attentif aux problématiques liées à la voie d'abord, ainsi qu'aux complications infectieuses (Cf. Chapitre « Complications infectieuses ») et thrombotiques. L'utilisation de verrous contenant de la taurolidine en prévention primaire pourra être proposée pour limiter le risque infectieux.

L'expérience clinique montre que, dans les formes très avancées de MNGIE, même la nutrition parentérale ne permet pas une reprise de poids efficace, témoignant probablement de la progression de la maladie. Cela soulève des questions éthiques quant au véritable rapport risque/bénéfice.

6.1.4. Pseudo obstruction intestinales et prise en charge

Prise en charge nutritionnelle

Pour les pseudo-obstructions, la prise en charge nutritionnelle est essentielle ; la motricité digestive s'améliore si le support nutritionnel est bien adapté, et s'altère en cas de malnutrition

(Cf. Chapitre « Spécificité de la prise en charge nutritionnelle : nutrition orale, entérale, parentérale »).

Lorsque les troubles moteurs sont au premier plan, la nutrition parentérale sera dans ce cas souvent proposée, adaptée aux besoins du patient qui peuvent être évalués par une calorimétrie. Il conviendra de poursuivre si possible une alimentation orale au moins à minima pour réduire le risque de contamination chronique bactérienne du grêle et la translocation bactérienne.

Néanmoins, contrairement à d'autres situations de troubles moteurs de l'intestin (POIC), la prise en charge nutritionnelle est très difficile avec souvent une cachéxie qui s'installe rapidement voire est présente dès le diagnostic et qui finit par résister à toute forme de support nutritionnel artificiel (entérale voire même parentérale). La nutrition artificielle peut se compliquer de troubles métaboliques comme une hypertriglycémie, un déséquilibre glycémique, une hépatopathie. En dehors de ces complications, des douleurs abdominales diffuses semblent parfois s'aggraver lors de l'augmentation des apports énergétiques, ce qui constitue également un facteur limitant à la prise de poids. Lorsque la cachéxie devient réfractaire, il pourrait être discuté l'arrêt d'un support nutritionnel trop agressif, source de complications voire de douleurs.

En cas de nécessité de prise en charge en urgence, une fiche d'urgence POIC est proposée en annexe 1.

Traitements chirurgicaux

Concernant la place de la chirurgie, elle semble beaucoup plus limitée chez les patients avec MNGIE par rapport aux situations type POIC. En effet, l'intestin est souvent beaucoup moins dilaté et il n'est pas évident que les chirurgies de dérivation type ileostomie terminale améliorent les symptômes digestifs des patients avec MNGIE.

Gastrostomie : en cas de vomissements sévères avec risque d'inhalation, il peut être discuté la pose de gastrostomie d'aspiration pour éviter les complications pulmonaires. En pratique, une gastrostomie peut être mise en place initialement pour l'administration d'une nutrition entérale (Cf. paragraphe ci-dessus) puis la gastrostomie pourra également avoir un intérêt dans le cas de vomissements répétés et /ou de douleurs liées à une distension gastrique. Elle sera alors utilisée « en décharge », pour vider l'estomac. Un test préalable avec une sonde nasogastrique de calibre suffisant peut-être proposé pour voir si la vidange de l'estomac améliore ces symptômes. En cas d'occlusion ou de subocclusion chronique et encore plus lorsqu'une gastrostomie de décharge est mise en place, il faut s'assurer que le patient bénéficie d'une hydratation suffisante et de prévenir les troubles hydroélectrolytiques. Ceci se fera par une évaluation clinique (perte de poids rapide, sensation de soif, pli cutané, diminution de la diurèse des 24h) et par des bilans biologiques sanguins (ionogramme, créatinine, urée) et urinaires (sodium et potassium urinaires) réguliers ([Ohkubo et al. 2017](#)).

Résections : Les résections de l'intestin grêle doivent être évitées car leur utilité et leur innocuité ne sont pas établies. ([Goulet et al. 2005](#))

Implantation de dispositif de stimulation électrique type pacemaker gastrique : à notre connaissance cette procédure n'a pas été évaluée chez des patients avec gastroparésie et MNGIE et semble difficile à proposer compte tenu d'une maladie diffuse pouvant toucher tout le tube digestif.

Place de la transplantation intestinale : La survie s'est améliorée avec l'expérience des centres experts (jusqu'à 60% de survie à 5 ans) dans la dernière décennie en raison de la pratique d'une transplantation multi viscérale et des traitements immunosuppresseurs ([Abu-Elmagd et al. 2012](#)). L'indication de la transplantation intestinale est réservée aux patients avec

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

insuffisance intestinale chronique ayant un pronostic vital altéré du fait de complications de la nutrition parentérale. Si cette greffe rare et réservée à des cas très sélectionnés peut être proposée à des patients avec des maladies motrices de l'intestin comme les POIC, il semble difficile à ce jour de proposer ce type de greffe dans cette maladie mitochondriale évolutive et sévère. Un seul cas a été rapporté dans la littérature, chez un patient avec MNGIE ayant eu dans un premier temps une greffe hépatique, puis à distance une greffe isolée du grêle avec un effet positif à 20 mois (sevrage de la nutrition parentérale) ([Kubal CA et al. 2024](#)).

6.1.5. Hémorragies digestives : quand suspecter un saignement digestif et comment le prendre en charge

Une hémorragie digestive est suspectée en cas de saignement extériorisé (hématémèse, méléna et /ou rectorragies) ou d'anémie par carence martiale.

Il est essentiel d'évaluer sa gravité dans un premier temps (critères hémodynamiques), et de réaliser un bilan biologique (numération formule sanguine, plaquettes, bilan de coagulation, groupe sanguin, recherche agglutinine irrégulière, bilan hépatique, mesure de l'urée et de la créatinine sanguines).

Des mesures de réanimation sont la première étape pour une stabilisation hémodynamique.

L'enquête étiologique recherche des antécédents de saignements digestifs, la prise de médicaments gastrotoxiques, des anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, des signes de cirrhose.

Le traitement sera ensuite adapté en fonction de l'étiologie du saignement digestif.

Les traitements médicamenteux utilisés sont les inhibiteurs de la pompe à protons en cas de suspicion d'hémorragie ulcéreuse, et l'octréotide en cas de suspicion d'hémorragie sur hypertension portale.

En cas de suspicion d'hémorragie digestive haute, une fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) est réalisée dans les 6 ou 12 heures, avec traitement endoscopique dans le même temps en fonction des constatations (ulcère, œsophagite, varices œsophagiennes).

En cas de saignement lié à une rupture de varices œsophagiennes et d'échec de 2 traitements endoscopiques, on peut poser un shunt intrahépatique porto-systémique (TIPS) par voie radiologique.

En cas de rectorragies, un scanner abdominopelvien avec injection de produit de contraste est réalisé en première intention à la recherche d'un saignement actif (sauf en cas d'instabilité hémodynamique, situation dans laquelle une FOGD est le premier examen à faire). Le délai pour réaliser la coloscopie dépend de la situation clinique : dans les 24 heures si le patient est à haut risque ou si le saignement persiste, sinon elle sera effectuée lors du prochain créneau disponible.

Une embolisation par voie radiologique peut être envisagée, en cas d'impossibilité de traitement endoscopique (notamment en cas d'hémorragie diverticulaire).

En cas d'anémie avec carence martiale sans extériorisation, des examens endoscopiques (FOGD et coloscopie) sont programmés pour bilan étiologique à la recherche d'un saignement chronique et traitement si possible. Une carence d'apport est le diagnostic différentiel principal chez ces patients. En l'absence de cause retrouvée, on pourrait discuter une vidéocapsule du grêle, qui toutefois peut être peu informative du fait du tableau fréquent de pseudo-obstruction intestinale chez ces patients. On peut ainsi proposer la réalisation d'un entéroscanner ou une entéroIRM.

6.2. Atteinte neurologique

Objectifs du bilan

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Documenter les atteintes neurologiques

Professionnel impliqué

Neurologue ou neuropédiatre

Bilan initial

- Examen clinique neurologique
- Electroneuromyogramme
- IRM cérébrale

Objectifs et modalité du bilan de suivi

Un suivi annuel par un neuropédiatre (enfants) ou un neurologue (adultes) est recommandé. En dehors d'épisodes d'aggravation rapide de l'atteinte neurologique, qui peuvent évoquer d'autres maladies intercurrentes nécessitant un bilan, aucun examen neurologique spécifique ne semble nécessaire pour le suivi de la maladie.

6.3. Douleurs

6.3.1. Les deux entités cliniques de la douleur dans la MNGIE

Douleur en lien avec une neuropathie sensitivomotrice

La douleur neuropathique est une douleur secondaire à une lésion ou maladie affectant le système nerveux somatosensoriel (définition IASP). Elle est chronique quand elle persiste plus de 3-6 mois.

De manière plus générale, on évoquera une douleur neuropathique devant des descriptifs type : décharges électriques, brûlures, sensation douloureuse au froid, torsion, broiement.

Ces descriptifs ont permis de construire une échelle d'évaluation, la DN4 (Douleurs neuropathiques 4). L'échelle DN4 est l'échelle validée pour dépister la douleur neuropathique chez l'adulte ([Bouhassira et al. 2005](#)).

Ce questionnaire a été validé chez l'adolescent et adapté sous forme du DN4P chez l'enfant (<https://pediadol.org/questionnaire-dn4-douleur-neuropathique/>). Ces douleurs peuvent être difficiles à caractériser, notamment chez l'enfant petit, chez lequel on peut observer au premier plan des comportements de frottement ou de grattage des mains et/ou des pieds.

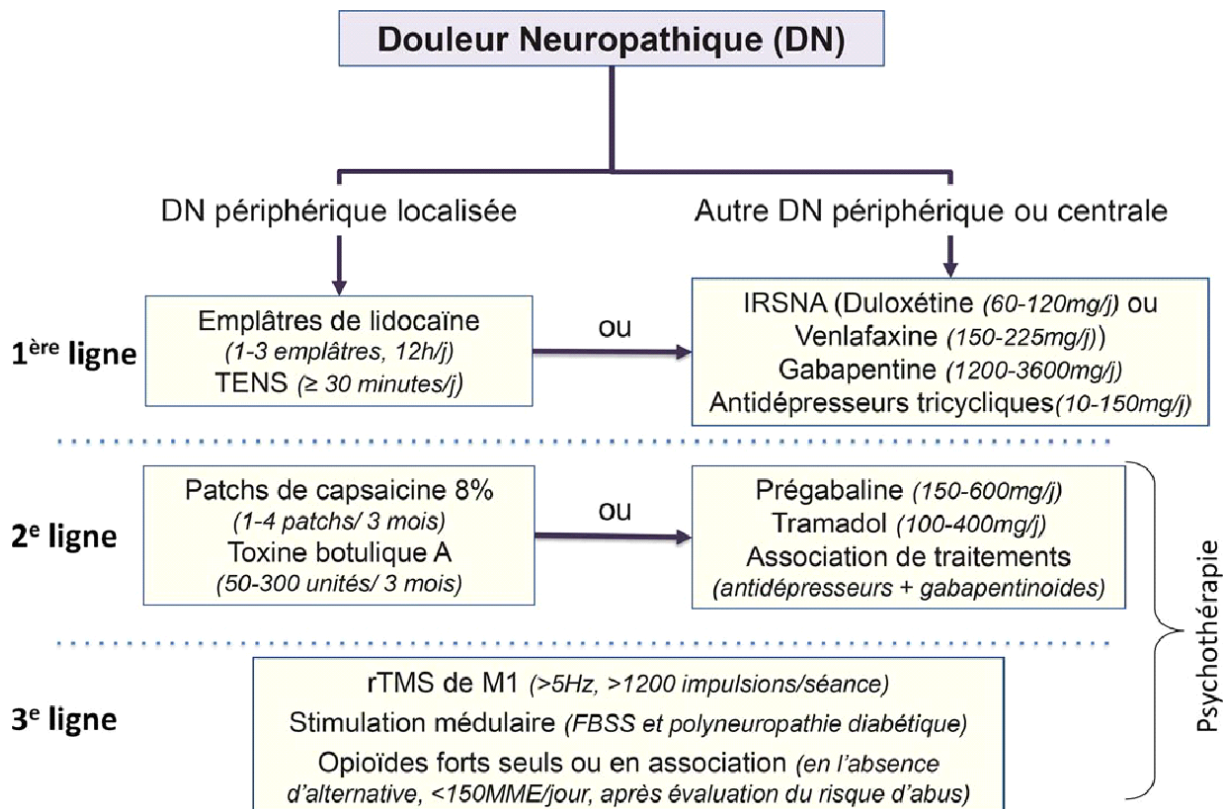


Figure 5 : La prise en charge thérapeutique des douleurs neuropathiques chez l'adulte.
 Efficacité du traitement : essai de chaque molécule au moins 6 semaines à dose maximale tolérée (sauf intolérance) et viser une réduction douleur d'au moins 30% et/ou une amélioration fonctionnelle d'au moins 30%. rTMS de M1= stimulation magnétique transcranienne répétitive du Cortex Moteur Primaire ; FBSS : failed back surgery syndrome ; antidépresseurs tricycliques (amitriptyline)
 D'après : <https://www.sfetd-douleur.org/recos-et-referentiels/>

La primo prescription de la stimulation Electrique Transcutanée (TENS) devra être faite par un médecin algologue (Moisset et al. 2020).

Il y a très peu d'intérêt des morphiniques dans le traitement des douleurs neuropathiques (McNicol et al. 2013) ; de plus chez les patients avec MNGIE cela pourrait aggraver les symptômes en lien avec pseudocolusion intestinales.

Comme dans d'autres pathologies responsables de douleurs chroniques, la prise en charge non médicamenteuse est une aide précieuse dans la prise en charge de ces patients : méditation, hypnose par exemple.

Chez l'enfant, le diagnostic et la caractérisation des douleurs neuropathiques peut être difficile, notamment chez l'enfant petit, chez lequel on peut observer au premier plan des comportements de frottement ou de grattage des mains et/ou des pieds (Howard et al. 2014). Le questionnaire DN4 a été validé chez l'adolescent et adapté sous forme du DN4P chez l'enfant (<https://pediadol.org/questionnaire-dn4-douleur-neuropathique/>). Elle correspond à une version illustrée du questionnaire.

La prise en charge thérapeutique est moins codifiée que chez l'adulte. En effet, peu d'études sont disponibles en pédiatrie, aucun médicament spécifique n'a d'AMM pour la douleur neuropathique de l'enfant. Les recommandations reposent donc essentiellement sur les recommandations adultes (Fournier-Charrière et al. 2011).

Le traitement médicamenteux de première ligne est le plus souvent l'amitriptyline (1 prise/jour le soir ; commencer à 0,1 mg/kg et augmenter progressivement en quelques semaines jusqu'à

la dose efficace : en général 0,5 à 1 mg/kg/j, voire plus, selon tolérance et efficacité) ou la gabapentine (Per os : 3 prises/jour. Commencer à 5 mg/kg/jour voire moins. Augmenter progressivement en quelques semaines jusqu'à l'efficacité et à 10 à 30 mg/kg/jour, selon tolérance et efficacité).

Des traitements topiques peuvent également être utilisés, notamment les patchs de Versatis. En revanche, les patchs de capsaïcine, largement utilisés chez l'adulte sont peu employés en pédiatrie, et uniquement par quelques équipes spécialisées.

Certaines équipes utilisent également l'amytriptiline en préparation magistrale sous forme topique en application localisée.

Enfin, les techniques non-médicamenteuses et psycho-corporelles peuvent être d'un apport important chez ces enfants.

D'une façon générale, l'existence de douleurs neuropathiques chez l'enfant justifie d'une consultation spécialisée avec un médecin algologue pédiatrique.

Douleur en lien avec une dysmotilité gastro-intestinale

La dysmotilité gastro-intestinale progressive est causée principalement par la myopathie mésentérique et survient chez pratiquement toutes les personnes atteintes de la maladie. Les symptômes progressent sur plusieurs décennies et peuvent affecter n'importe quelle partie du tractus gastro intestinal. Elle occasionne des nausées, des dysphagies, des troubles du transit. Elle occasionne aussi des douleurs de tout le tube digestif épisodiques et souvent sévères ([Hirano et al. 2004](#)).

La prise en charge de la dysmotilité intestinale repose sur :

- Le contrôle de la pullulation microbienne
- Le contrôle de l'inflammation digestive chronique
- La stimulation de la motricité
- Le contrôle de la douleur

La prise en charge de la pullulation microbienne :

- Les troubles de la motricité intestinale au cours de la MNGIE avec ralentissement de la progression des aliments et des liquides créent un environnement propice à la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle.
- Les symptômes de la pullulation microbienne de l'intestin grêle peuvent associer à des degrés divers : des diarrhées, des ballonnements, des douleurs ou des crampes abdominales, des flatulences excessives, des nausées et dans les formes les plus sévères : une malabsorption avec perte pondérale, stéatorrhée et/ou lésions muqueuses intestinales.
- Ces symptômes sont souvent présents au cours de la MNGIE et il est fréquent, dans cette situation, de mettre en place un traitement antibiotique empirique d'emblée en cas de symptômes évocateurs.
- Cependant, des tests respiratoires aux hydrates de carbones avec mesure de l'hydrogène (et du méthane) dans les gaz expirés peuvent être réalisés pour le diagnostic. On administre alors par voie orale une solution d'hydrate de carbone. Des prélèvements itératifs de gaz expirés sont réalisés avant l'ingestion du sucre et toutes les 15 à 30 minutes après (pendant 2 à 3 heures) pour détecter des variations significatives de l'hydrogène. Le test est positif en cas d'augmentation de l'hydrogène supérieure à 20 particules par minute par rapport aux valeurs basales dans les 2 heures qui suivent l'ingestion.

- Le traitement de la pullulation microbienne repose sur une antibiothérapie à large spectre (par exemple : metronidazole 500mg, 3 fois par jour, amoxicilline/acide clavulanique : 1gramme 3 fois par jour ou ciprofloxacine 500 mg 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours. La rifaximine a également montré son efficacité mais n'a pas l'AMM pour cette indication en France).
- La cause de cette pullulation (MNGIE) étant chronique, des traitements antibiotiques séquentiels sont souvent proposés avec une alternance entre deux antibiotiques, pendant 10 jours, 1 mois sur 2.

Le contrôle de l'inflammation digestive chronique :

Dans certains cas, il a été rapporté des lésions inflammatoires pouvant mimer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Ces lésions au niveau du grêle peuvent favoriser des douleurs, mais également des complications (hémorragie, perforation, collections). Il peut en résulter un aspect sténosant dont les mécanismes ne sont pas évidents. Une part d'angiopathie pourrait expliquer ces lésions. A ce jour, il est difficile de recommander des traitements spécifiques pour traiter ces lésions. Quand un doute persiste sur une atteinte chronique associée, les traitements type biologiques pourraient être proposés. Mais cela reste une approche expérimentale et probablement à discuter lors de RCP dédiées aux maladies rares.

La stimulation de la motricité intestinale :

Il n'y a pas d'étude sur des séries suffisantes chez l'enfant pour connaître l'effet bénéfique des traitements et la plupart des informations proviennent des études adultes. Les études sur l'association de prokinétiques (métoclopramide, dompéridone, érythromycine, azithromycine, octréotide, néostigmine) associés le plus souvent à des antiémétiques (prométhazine, ondansetron) ont été réalisées pour améliorer la fonction motrice intestinale et réduire les vomissements. Dans une étude japonaise sur l'utilisation des médicaments, les agonistes des récepteurs 5 HT4 (5-hydroxytryptamine-4 receptor) (cisapride, mosapride, metoclopramide domperidone) étaient utilisés comme prokinétique dans 70% des POIC, mais sans donnée sur leur efficacité ([Hashizume et al. 2017](#))

L'érythromycine s'est montrée efficace pour résoudre parfois des épisodes d'iléus aigus ou des symptômes chroniques.

Une revue systématique met en valeur l'effet potentiel du prucalopride chez les enfants. Le rapport bénéfice/ risque reste encore à évaluer ([Mutalib et al. 2021](#)).

Il a été rapporté que l'administration intraveineuse de neostigmine restaurait le transit dans certaines POIC. De même la pyridostigmine améliorait les symptômes avec peu d'effets secondaires ([Di Nardo et al. 2019](#)).

L'octréotide, analogue de la somatostatine, a été proposée comme traitement potentiel des POIC de l'enfant dans une série de 16 enfants ([Ambartsumyan et al. 2016](#)).

Le contrôle de la douleur :

La douleur digestive est une douleur mixte à composante nociceptive et neuropathique. La composante neuropathique sera abordée avec les mêmes recommandations que dans le premier paragraphe. Les éléments de prise en charge sont les suivants :

1. Mesures préventives/hygiène de vie : Les mesures diététiques reposent sur des notions simples comme manger raisonnablement et régulièrement, réduire les aliments que l'on a identifié comme étant mal supportés, éviter les aliments trop gras, se méfier d'une quantité excessive de fibres qui ont un effet sur le transit et peuvent accentuer

ou déclencher la douleur et les ballonnements, éviter les FODMAPs (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols). La mise au repos du tube digestif avec nutrition parentérale exclusive permet d'apporter un certain confort, les antisécrétoires de type inhibiteur de la pompe à protons peuvent être proposés dans la poche de nutrition parentérale.

2. En dehors des accès aigus nécessitant une hospitalisation, on privilégiera les méthodes non médicamenteuses, notamment :
 - L'apprentissage précoce des techniques psychocorporelles : hypno-analgésie, relaxation, méditation, pour la gestion du stress et de l'anxiété,
 - L'aromathérapie peut être utile pour les nausées et l'anxiété,
 - La neurostimulation transcutanée pourra être proposée en consultation avec une infirmière,
 - Référente Douleur si l'enfant présente des douleurs abdominales de faible ou de moyenne intensité.
3. Lors des crises douloureuses ne nécessitant pas d'hospitalisation, il faudra éviter dans la mesure du possible les opioïdes qui ralentissent le transit et proposer :
 - Dans un premier temps : paracétamol, phloroglucinol, néfopam *per os*
 - Les paliers 2 (tramadol et paracétamol codéiné) seront proposés (en l'absence de contre-indication) en deuxième intention si échec des paliers 1.
4. Lors des crises douloureuses nécessitant une hospitalisation : on essaiera d'éviter le recours aux paliers 3 en proposant dans un premier temps du néfopam en IV continu, associé à du phloroglucinol et à du paracétamol. Dans un second temps on proposera de la nalbuphine en IV discontinu ou continu et enfin de la morphine en PCA (patient controlled analgesia), en bolus seul en évitant le débit continu et en privilégiant la morphine par rapport à l'oxycodone (effet plus addictogène). Les morphiniques ne sont pas utilisés en première intention du fait de la balance bénéfice/risque défavorable. Les effets indésirables des médicaments opioïdes comprennent notamment des troubles digestifs (nausées/vomissements, constipation). La constipation induite par les opioïdes doit systématiquement être prévenue par des mesures hygiéno-diététiques éventuellement associées à un traitement laxatif, souvent nécessaire dans le contexte d'une prise chronique. Des nausées pouvant survenir dans la première semaine suivant l'instauration d'un traitement opioïde, un traitement antiémétique peut être nécessaire ([Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. HAS mars 2022](#)). Il faut le plus possible éviter l'escalade vers les traitements morphiniques, d'où la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire ([Kibaly et al. 2021](#)).
5. Le MEOPA, malgré les restrictions d'usage, peut-être utile pour les crises aiguës et permettre un soulagement rapide dans le cadre de l'urgence.
6. La kétamine peut être utile pour ses propriétés antalgiques en association aux opioïdes IV.
7. Nous ne pouvons pas en l'état actuel des connaissances recommander l'utilisation des cannabinoïdes synthétiques dans la POIC tant que leur efficacité et leur sécurité ne sont pas établies en particulier chez l'enfant ([Zemrani et al. 2021](#)).

6.3.2. Parcours de soin

Parcours de prise en charge de la douleur chronique

Les douleurs présentées par les patients atteints de MGNIE, qu'elles soient liées à la neuropathie périphérique ou à la dysmotilité gastro-intestinale, sont souvent d'évolution chronique.

Le parcours du patient souffrant de douleur chronique a fait l'objet de recommandations par l'HAS en 2023 (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218057/fr/parcours-de-sante-d-une-personne-presentant-une-douleur-chronique ; Figure 6) avec une gradation en trois niveaux, mobilisés en fonction du degré de complexité biopsychosociale du patient :

- Le premier niveau : la ville prend en charge le plus grand nombre de patients douloureux chroniques et/ou assure l'essentiel de leur parcours de santé et le coordonne. L'exercice coordonné des soins autour du médecin traitant (ou du médecin de premier recours) mobilise l'équipe de soin primaire (ESP) ainsi que, si nécessaire, les médecins spécialistes de second recours, dans des structures telles que les maisons de santé pluri professionnelles (MSP), les centres de santé ou les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS). L'ESP, pour ce parcours, se compose principalement du médecin traitant, de l'infirmier, du masseur-kinésithérapeute, du pharmacien et du psychologue. D'autres professionnels, tels que le médecin du travail, le médecin ou l'infirmier scolaire, l'assistant de vie sociale, et l'enseignant en activité physique adaptée (APA), peuvent aussi être mobilisés.
- Le deuxième niveau : les structures douleur chronique (SDC) de proximité, constituées par les Consultations de Douleur Chronique et les Centres d'Évaluation et de Traitement de la Douleur (CETD), proposent des services de formation, de soutien et d'expertise aux médecins traitants et plus généralement aux professionnels du niveau 1, dans le cadre d'une interface ville/hôpital, et avec l'appui des nouvelles technologies de l'information et de la télémédecine ;
- Le troisième niveau : les SDC de niveau 3 sont des CETD qui disposent de compétences et proposent des expertises non disponibles au niveau 2, et qui peuvent prendre le relais de ce dernier.

Le parcours des douleurs chroniques lié à la MNGIE suit le modèle biopsychosocial ; le parcours prend en compte toutes les dimensions de cette douleur chronique et de ses conséquences. Ce parcours nécessite un exercice coordonné des soins en équipes pluri professionnelles et pluridisciplinaires à tous les niveaux. Le patient peut évoluer d'un niveau à un autre dans les deux sens selon l'évolution de sa situation sanitaire, mais aussi psychosociale. Quel que soit le niveau de prise en charge, le suivi du patient par le médecin traitant et l'ESP en niveau 1 se poursuit.

Le patient atteint de MNGIE avec des douleurs chroniques est rendu acteur de sa prise en charge. Le projet de prise en charge est construit en collaboration avec lui et mis en place avec son accord. Il assume la responsabilité de certains aspects, tels que l'adhésion aux traitements ou les changements de mode de vie. Il mobilise les parents pour les enfants et les adolescents. Il peut aussi mobiliser les aidants familiaux ou professionnels pour les patients plus dépendants.

Prévention de la douleur et de la douleur chronique et leur traitement dans des délais médicalement et éthiquement acceptables

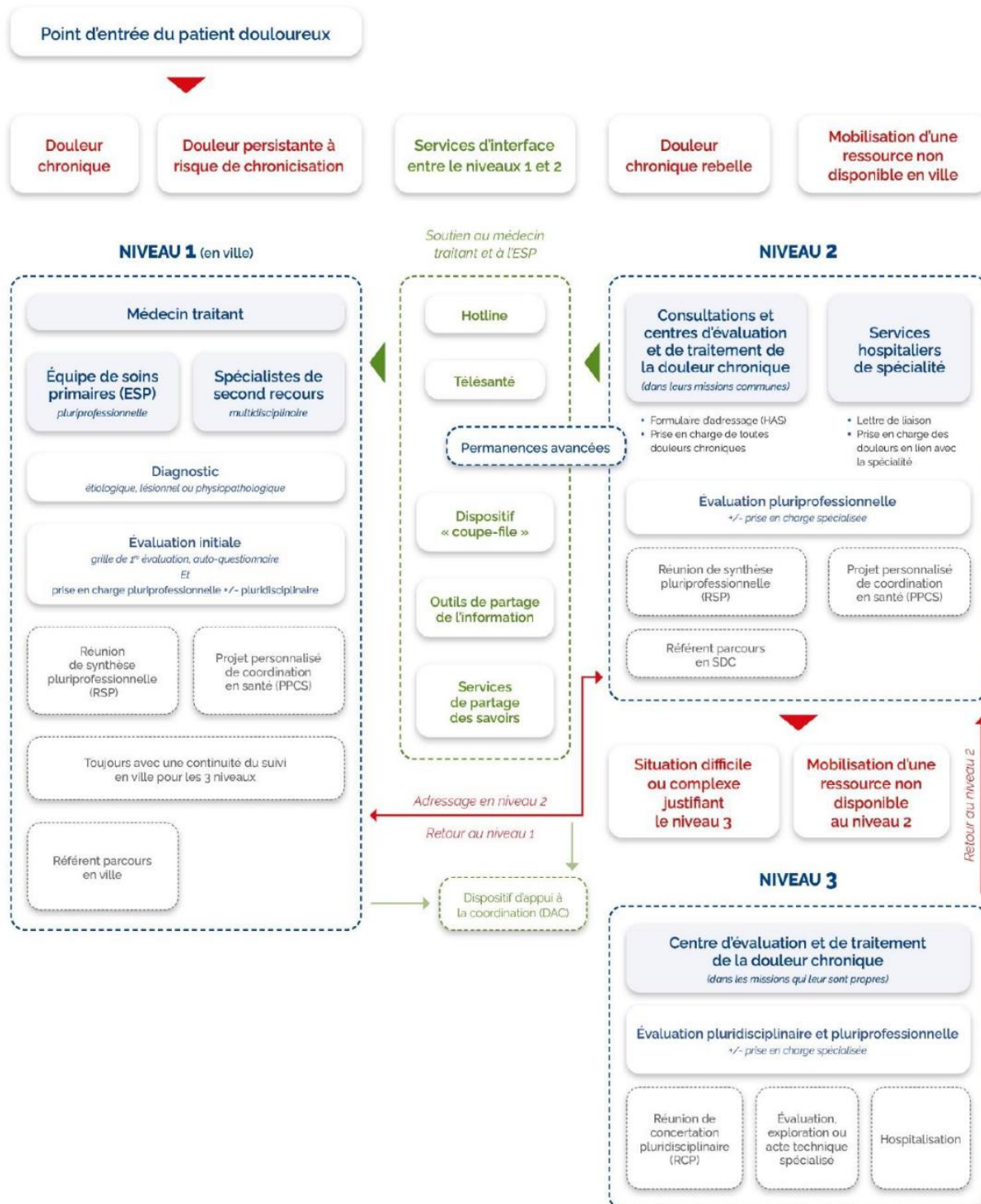


Figure 6 : Parcours du patient ayant des douleurs chroniques tel que recommandé par la HAS
(Haute Autorité de Santé - [Parcours de santé d'une personne présentant une douleur chronique \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr))

6.4. Atteinte auditive

Aucun traitement médicamenteux n'est recommandé pour la prévention ou l'aggravation des troubles auditifs chez ces patients.

Objectifs du bilan

- Diagnostiquer la présence d'une atteinte auditive et évaluer son retentissement,
- Adapter la prise en charge : Organiser le suivi audiolinguistique et de la prise en charge (réhabilitation auditive, rééducation orthophonique, soutien des apprentissages chez l'enfant),
- Informer de la nécessité du suivi.

Professionnels impliqués

- Oto-rhino-laryngologiste : diagnostic initial, prise en charge, suivi,
- Audioprothésistes : prise en charge et suivi (adaptation et suivi des appareils auditifs),
- Régulateurs d'implants : prise en charge et suivi (dans le cas d'un patient implanté cochléaire),
- Orthophoniste spécialisée dans la prise en charge des surdités : diagnostic du retentissement, suivi et rééducation,
- Assistante sociale : diagnostic initial, prise en charge, suivi.

Bilan initial

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

- Une otoscopie +/- complétée par une impédancemétrie avec mesure des réflexes stapédiens,
- Des tests d'audiométrie subjective avec une audiométrie tonale aérienne et osseuse avec masquage contralatéral notamment en cas de surdité asymétrique,
- Une audiométrie vocale au casque dans le silence (avec masquage en cas de surdité asymétrique), éventuellement complétée d'une audiométrie dans le bruit,
- Une mesure des seuils auditifs par potentiels évoqués auditifs précoces du tronc cérébral (PEA), +/- associé à une mesure des potentiels évoqués auditifs stationnaires (auditory steady state response ASSR) pour confirmer le diagnostic et/ou une aggravation dans un second temps le cas échéant. La recherche des otoémissions acoustiques provoquées peut également être utile dans l'analyse de la localisation de l'atteinte (endocochléaire), mais elles peuvent être absentes du fait de l'âge du patient.

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

Objectif du bilan de suivi

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,
- Evaluation des capacités de communication en lien avec les autres acteurs de la prise en charge (notamment ophtalmologue) en cas de double atteinte auditive et visuelle,
- Dépistage d'éventuelles difficultés sociales, ou professionnelles, et de troubles psychologiques en rapport avec la surdité.

Modalité du bilan de suivi

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

- L'absence d'acouphènes,
- L'examen otoscopique bilatéral (sous microscope pour le jeune enfant),
- L'absence de vertige et/ou d'instabilité,
- 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.

Un suivi ORL régulier est nécessaire et le rythme des consultations est à adapter à l'évolution auditive de chaque patient :

- Chez les patients ne présentant pas de surdité, le suivi est indispensable en cas de signe évocateur de surdité et peut également être proposé de façon systématique (examen annuel ou tous les 2 ans),
- Chez les patients présentant une surdité, un suivi au moins annuel est nécessaire, et plus rapproché en cas de doute d'évolutivité de la surdité.

6.5. Troubles de déglutition

En cas de troubles de déglutition avec dysphagie, avec ou sans complication à type de pneumopathie d'inhalation, un bilan ORL avec nasofibroscopie de déglutition ou une vidéo-radioscopie de déglutition peut s'avérer utile, associé à un bilan orthophonique.

6.6. Atteinte ophtalmologique

Objectifs du bilan

- Confirmer que le ptosis très fréquent dès le début de la maladie s'intègre dans une ophtalmoplégie externe progressive par myopathie,
- Rechercher des associations exceptionnelles, une neuropathie optique ou une rétinite pigmentaire (forte consommation en énergie du tissu rétinien photorécepteur et épithélium pigmentaire et des fibres visuelles avec une partie démyélinisée intra rétinienne),
- Évaluer la progression de la pathologie lors du suivi,
- Adapter la prise en charge qui tient compte de la sévérité du ptosis avec ou sans masquage de l'axe visuel et des complications rétinienne ou de la neuropathie optique (rééducation basse vision).

Professionnels impliqués

La coopération reste pluridisciplinaire dans le diagnostic, l'évaluation de base, le suivi et la prise en charge globale du patient durant toute sa vie font :

- Ophtalmologistes pour le diagnostic, la prise en charge, le suivi,
- Orthoptistes pour les champs visuels et la rééducation, opticien spécialisé "basse-vision", instructeur en locomotion,
- Des institutions spécialisées en rééducation basse vision tel l'ARAMAV (Clinique de réadaptation visuelle à Nîmes) avec une prise en charge du déficit visuel par neuropathie ou rétinite pigmentaire ou du double déficit visuel et auditif.

Des aides humaines (auxiliaire de vie sociale, etc.) et des aides techniques (aides basse-vision optiques, non optiques, électroniques, etc.) améliorent également la prise en charge.

Bilan initial

Cette consultation ophtalmologique permet d'évaluer l'ophtalmoplégie et le ptosis, ainsi que de réaliser les examens habituels pour le suivi, visant à détecter des atteintes exceptionnelles telles qu'une dystrophie rétinienne ou une neuropathie optique. La correction optique sera ajustée. Ce bilan comporte aussi une évaluation de l'aptitude à la conduite (acuité visuelle et champ visuel binoculaire) et au poste de travail.

- Examen du ptosis : Le ptosis provoqué par la myopathie mitochondriale est évalué par la mesure : de la fente palpébrale en position médiane ; de la distance entre le bord palpébral supérieur et le reflet d'une lumière sur la cornée. On évalue également la fonction du releveur en mesurant la distance parcourue par le bord palpébral inférieur de la paupière supérieure entre le regard en bas et le regard en haut. Le patient peut avoir un torticolis tête rejeté en arrière pour libérer l'axe visuel.
- Etude de l'oculomotricité indispensable au diagnostic car le ptosis n'est pas isolé, s'intégrant dans une ophtalmoplégie extrinsèque. L'ophtalmoplégie est progressive, avec une mobilité oculaire diminuée puis absente dans toutes les directions du regard. L'œil est bloqué en position primaire dans la plupart des cas.
- Etude du champ visuel : Une réduction du champ visuel périphérique est possible avec une amputation supérieure en cas de ptosis ; moins souvent, on peut retrouver une réduction concentrique en cas de rétinite pigmentaire associée, et un scotome central qui oriente vers une neuropathie optique associée.
- Mesure de l'acuité visuelle. On distingue trois mécanismes de baisse d'acuité : soit par ptosis de la paupière supérieure qui ne peut plus être relevée pour dégager l'axe visuel ; soit par une neuropathie optique avec un scotome central et une pâleur papillaire sectorielle ou globale ; soit par une dystrophie rétinienne, avec une réduction concentrique du champ visuel périphérique le plus souvent, et un aspect dit poivre et sel de l'ensemble de la rétine périphérique. Ces deux derniers mécanismes sont exceptionnels dans la MNGIE.
- Examen à la lampe à fente (cornée, cristallin). Rechercher une éventuelle cataracte.
- Imagerie multimodale incluant des clichés en autofluorescence et les coupes en tomographie à cohérence optique (Tomographie par cohérence optique dans le domaine spectral ou SD-OCT) centrées sur la papille et la macula : **i)** Clichés couleurs grand champ et pôle postérieur : étude de la papille (pâleur), calibre des vaisseaux rétiens (diminués dans les atteintes rétiniennes), aspect de la rétine maculaire et périphérique (aspect poivre et sel évocateur de mitochondriopathies) ; **ii)** Clichés en autofluorescence pour détecter précocement des altérations rétiniennes hypo et hyperautofluorescentes ou démasquer un liseré hyperautofluorescent au pôle postérieur dans les rétinites pigmentaires. **iii)** Coupes maculaires et temporales en tomographie par cohérence optique pour détecter les atteintes dans le cas d'une rétinite pigmentaire associée (rare dans le MNGIE). **iv)** Coupes papillaires avec une mesure en Tomographie par cohérence optique (OCT) des épaisseurs des fibres optiques autour de la papille (RNFL) et de la couche des cellules ganglionnaires (coupes maculaires) en recherchant également des éléments microkystiques fréquemment notés dans les neuropathies optiques toutes causes confondues (clichés en High speed avec une très faible sommation < 3 à 5).
- Les explorations électrophysiologiques sont utiles en cas de doute et pour confirmer l'atteinte rétinienne ou la neuropathie : **i)** l'ElectroRétinoGramme (ERG) grand champ selon les normes de l'ISCEV est indiqué en cas d'atteinte ou de doute sur une rétinite pigmentaire. Il permet de confirmer l'atteinte des bâtonnets puis des cônes. Un aspect électronégatif a été rapporté dans la littérature. **ii)** Les potentiels évoqués visuels (PEV) flash et damiers sont indiqués en cas de doute sur la neuropathie optique (Pattern ERG et PEV damiers et flash permettant d'objectiver l'atteinte du nerf optique).

Objectifs du bilan de suivi :

- Coordonner la prise en charge,
- Surveiller l'apparition de complications, carences en vitamines pouvant aggraver l'atteinte du nerf optique (vitamines du groupe B) ou de la rétine (vitamine A) avec atteinte de l'axe visuel, neuropathie optique ou dystrophie rétinienne associées,
- Informer le patient sur l'évolution des connaissances et rappel des recommandations hygiène de vie, médicaments et anesthésiants à éviter (Cf. Annexe 1 « Recommandations : Anesthésie et maladies mitochondriales »), supplémentation éventuelle en vitamines B et vitamine A,
- Évaluer le handicap visuel.

Modalités du bilan ophtalmologique de suivi

Il est conseillé de réaliser un examen systématique une fois par an chez l'ophtalmologiste qui suit le patient, et chez l'ophtalmologiste du centre de Référence tous les deux ans en fonction de la progression de la pathologie et de la présence ou non d'une atteinte du nerf optique ou de la rétine.

Le suivi tous les deux ans est du domaine du médecin spécialiste au sein du Centre de référence ou de compétence.

Le suivi reprendra l'ensemble des examens proposés lors de l'examen initial excepté l'ERG grand champ et les PEV.

Ce suivi permet de poser des indications chirurgicales, notamment pour une chirurgie du ptosis, à discuter lorsque la paupière supérieure vient couvrir l'axe visuel. La chirurgie du ptosis reste exceptionnelle et doit être discutée au cas par cas. En effet, réduire le ptosis expose à une fermeture incomplète de l'œil avec une exposition de la cornée favorisée par l'ophtalmoplégie conduisant à un risque d'atteintes cornéennes sévères secondaires. Le patient sera adressé à un chirurgien spécialisé en gestes orbito-palpébrales (technique de suspension muscle frontal).

Il n'y a pas d'indication à une chirurgie des muscles oculomoteurs.

Ce suivi vise également à détecter et à évaluer la progression d'une neuropathie optique ou d'une dystrophie rétinienne et comportera une évaluation de l'aptitude à la conduite (acuité visuelle et champ visuel binoculaire) et au poste de travail.

6.7. Atteinte endocrinologique

Objectif du bilan

- Recherche d'un diabète, d'une dyslipidémie, d'une insuffisance pancréatique exocrine.

Professionnels impliqués

- Endocrinologue, interniste

Bilan initial

Nous préconisons la recherche initiale d'anomalie lipidique (triglycérides, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol), le dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA1c. En cas de point d'appel clinique, chez la femme : FSH, LH, Estradiol, AMH ; chez l'homme : FSH, LH, Testostérone libre biodisponible.

Objectif du bilan de suivi

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

- Dépistage et suivi d'un diabète, d'une dyslipidémie, d'une insuffisance pancréatique endocrine, d'un syndrome métabolique, notamment en cas de nutrition parentérale où de traitement par corticostéroïdes comme médicament antirejet.

Modalité du bilan de suivi

L'étude systématique et harmonisée des paramètres métaboliques et endocriniens au bilan initial et lors du suivi sur des effectifs de patients conséquents permettrait de mieux appréhender in vivo le profil dysmétabolique propre à la MNGIE.

Nous préconisons de renouveler tous les 3 à 6 mois la recherche d'anomalie lipidique (triglycérides, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol), le dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA1c. En cas de diabète, l'endocrino/diabétologue définira le profil d'insulinorésistance ou d'insulinopénie en s'aidant notamment du dosage des réserves insuliniques endogènes (Insuline, c peptide).

6.8. Atteinte psychiatrique

L'approche psychologique non pharmacologique reste essentielle dans le cadre de la prise en charge de la douleur et du retentissement psychologique d'une maladie chronique grave pour le patient et pour sa famille (Cf. Chapitre « Psychothérapie/prise en charge psychologique »). Concernant les aspects psychopharmacologiques, le phénotype psychiatrique des patients porteurs d'une maladie mitochondriale étant très variable, pouvant se manifester par des symptômes de type thymiques, psychotiques, anxieux, une aide psychopharmacologique peut être envisagée chez ces patients : anxiolytiques en cas d'anxiété importante ; antidépresseurs en cas de trouble anxieux ou dépressif ; antipsychotiques devant l'apparition et la persistance de symptômes psychotiques.

Une précaution toute particulière devra être prise en compte puisque certains traitements psychotropes sont connus pour occasionner une toxicité mitochondriale. Plusieurs études ont montré que les antipsychotiques, qu'ils soient de 1ère ou de 2nde génération, peuvent inhiber la chaîne respiratoire, tels que la chlorpromazine, l'halopéridol, la rispéridone et la clozapine (Patterson 2004) (Saneto et al. 2008) (Scaglia et al. 2004). Egalement, le valproate de sodium, utilisé comme thymoregulateur, est contre-indiqué dans les maladies mitochondriales.

Cette toxicité semble corrélée aux effets secondaires neurologiques retrouvés avec les antipsychotiques, à savoir la dyskinésie tardive, l'œdème cérébral associé aux neuroleptiques et le syndrome malin des neuroleptiques. Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine altèrent la fonction mitochondriale et peuvent être toxiques à des doses élevées, conduisant à une diminution de la synthèse d'ATP (Kyriacou et al. 1999). Egalement, le valproate de sodium, utilisé pour ses effets antiépileptique et thymorégulateur, peut inhiber la chaîne respiratoire et engendrer un déficit en carnitine à l'origine d'une dysfonction mitochondriale secondaire (Pfeffer et Chinnery 2013).

Ces données doivent être prises en compte impérativement avant prescription, puisque les psychotropes peuvent soit être inefficaces, soit induire une iatrogénie chez les patients atteints d'une pathologie mitochondriale (Bannwarth et al. 2013). L'arrêt des traitements psychotropes prescrits doit être effectué en cas d'aggravation de la situation clinique, du fait de leur iatrogénicité.

6.9. Complications infectieuses

Les patients atteints de MNGIE sont exposés à un risque accru d'infection. L'existence d'un défaut de leur système immunitaire n'est pas formelle, et c'est plutôt l'altération de l'état général et la cachexie qui exposent les patients à un risque accru d'infection grave : risque de

pneumopathie de déglutition, risque d'infection liées aux pullulations microbiennes digestives, porte d'entrée infectieuse par les cathéters veineux centraux.

De ce fait, un monitoring précis et une prise en charge précoce en cas d'infection intercurrente sont recommandés.

Une fiche d'urgence est proposée dans pour la situation « Fièvre chez un sujet porteur de CVC » (Cf. Annexe 1 « Fiche d'urgence 1 »).

6.10. Thérapie de support

L'efficacité des traitements tels que CoQ10, levocarnil, vitamines du complexe B n'a pas été prouvée scientifiquement ([Pfeffer et al. 2012](#)).

7. Perspectives thérapeutiques ou thérapies innovantes

Les principales approches thérapeutiques visent à restaurer une activité enzymatique de la TP pour diminuer l'accumulation de métabolites toxiques.

7.1. Hémodialyse / transfusion de plaquettes

Les concentrations plasmatiques de thymidine sont temporairement réduites par l'hémodialyse ([Yavuz et al. 2007](#)) ([Roeben et al. 2017](#)) ou les perfusions de plaquettes, qui contiennent de la TP ([Lara et al. 2006](#)) ; la dialyse péritonéale a aussi été proposée à des patients avec MNGIE, avec une amélioration clinique des nausées et des vomissements et une reprise du poids, mais avec une moindre efficacité sur la concentration plasmatique des nucléosides thymidine et deoxyrudine ([Yavuz et al. 2007](#)). Cependant, l'hémodialyse reste une procédure lourde, qui nécessite une voie d'abord vasculaire avec un risque d'infection ; l'efficacité du traitement plaquettaire est de courte durée et son utilisation comporte à long terme des risques de développement de réactions immunitaires et de transmission d'infections virales ([Pacitti et al 2018](#)). Actuellement ces traitements sont donc proposés de façon exceptionnelle, soit dans l'attente d'une greffe, ou de façon compassionnelle ([Hirano et al. 2021](#)).

7.2. Thérapie enzymatique/génique

La thérapie enzymatique substitutive utilise la TP autologue encapsulée dans les érythrocytes. Ce traitement repose sur la capacité de la thymidine et de la désoxyrudine à diffuser librement à travers la membrane érythrocytaire (via des transporteurs de nucléosides) où l'enzyme encapsulée catalyse leur métabolisme. Les produits sont ensuite libres de sortir de la cellule dans le plasma sanguin où ils sont ensuite métabolisés normalement. Ce traitement vise à améliorer les niveaux de thymidine et de désoxyrudine pour ralentir la progression de la maladie et stabiliser l'état clinique. L'encapsulation de l'enzyme dans l'érythrocyte présente les avantages pharmacologiques de prolonger la demi-vie circulatoire de l'enzyme et de minimiser potentiellement les réactions immunogènes qui sont fréquemment observées dans les thérapies de remplacement enzymatique administrées par la voie conventionnelle.

Le traitement administré à titre compassionnel chez 4 patients avec MNGIE a démontré une efficacité biologique avec une diminution des désoxynucléosides plasmatiques ([Moran et al. 2008](#)) et urinaires ([Levene et al. 2019](#)). Des améliorations cliniques partielles ont également été décrites chez les deux patients ayant reçu un traitement à long terme (24-76 mois), suggérant que ce traitement pourrait améliorer certains aspects de la pathologie ([Bax et al. 2013](#)) ([Levene et al. 2019](#)) ; un patient a interrompu rapidement les administrations à cause de la sévérité de la maladie et des difficultés pour joindre le centre investigateur dans le Royaume Uni ; une patiente avait une atteinte très sévère et est décédée 21 jours après le début du

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

traitement. Les deux patients qui ont pu recevoir le traitement à long terme ont présenté initialement une amélioration neurologique (distance de marche, force) ainsi que gastro-entérologique (reprise du poids, réduction des nausées et vomissements) qui toutefois n'a pas persisté dans le temps : un patient est décédé deux ans après le début du traitement après un épisode pseudo-grippal et dans un contexte d'aggravation globale de la maladie; un autre patient a présenté des aggravations au cours d'épisodes pseudo grippaux avec une stabilité neurologique globale mais à nouveau une perte de poids, deux ans après le début du traitement (Levene et al. 2019). Ce traitement n'a pas d'impact sur la leucopathie. L'apparition d'anticorps anti TP a été rapportée, mais ceux-ci n'étaient pas corrélés aux taux sanguins de désoxynucleotides. A ce jour, les essais cliniques multicentriques (Bax et al. 2019) n'ont malheureusement pas été menés à terme, et ce traitement n'est donc pas actuellement disponible.

Des thérapies géniques prometteuses pour le MNGIE sont également en cours d'expérimentation sur des modèles murins (double knock-out *Tymp/Upp1*), utilisant des vecteurs adénoviraux (AVV) ciblant le foie pour la correction des mutations *TYMP* afin de restaurer le métabolisme nucléosidique (Torres-Torronteras et al. 2014, 2018) (Vila-Julià et al. 2020). Plus récemment, des études précliniques sur la thérapie génique *Ex vivo* par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans des modèles murins ont été menées (Torres-Torronteras et al. 2016) (Yadak et al. 2018a, 2018b). Cela est actuellement étudié dans un cadre de recherche dans des modèles animaux, mais n'a été jamais testé chez les patients.

7.3. Greffe de moelle

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AGCSH) est actuellement le seul traitement qui permet une correction permanente du déficit en TP. La diffusion de cet enzyme à partir des leucocytes et des plaquettes issues de la moelle osseuse du donneur sain, entre les compartiments intra et extracellulaire entraîne une diminution du taux des nucléosides plasmatiques (Hirano et al. 2012) (Filosto et al. 2012).

La première AGCSH chez un patient avec MNGIE a été réalisée en 2005 (Hirano et al. 2006). Environ 40 AGCSH chez des patients avec MNGIE ont été rapportées dans la littérature, avec un suivi post greffe jusqu'à 15 ans (4-15 ans, Zaidman et al. 2021) (27 mois-8.5 ans, Halter et al. 2015). L'ensemble des études montrent une efficacité biologique, avec non seulement une réduction rapide du taux de nucléosides plasmatiques mais aussi avec une correction de l'activité enzymatique plasmatique. Une amélioration clinique à long terme a été également montrée, mais le bénéfice attendu reste difficilement prévisible pour un patient donné. Ainsi, chez certains patients l'AGCSH a permis une stabilisation durable des symptômes, voire une amélioration neurologique (régression de la neuropathie à l'EMG) et gastro-entérologique (reprise du poids et arrêt de la nutrition parentérale) (Zaidman et al. 2021) (Paisiou et al. 2023) (Ozek et al. 2023) (Halter et al. 2015) alors que chez d'autres, l'effet bénéfique de l'AGCSH apparaît transitoire, avec une aggravation de la maladie à court ou moyen terme, surtout en ce qui concerne les complications gastro-entérologiques et neurologiques (Baker et al. 2017) (Zaidman et al. 2021) (Halter et al. 2015) (Hanbali et al. 2018). L'AGCSH ne permettrait pas de restaurer l'intégrité des neurones entériques, et donc de corriger les anomalies intestinales déjà présentes, en particulier les modifications intestinales neurogènes et myogéniques observées aux stades avancés de la maladie entraînant un risque persistant de complications intestinales, y compris de saignement (Yadak et al. 2018b) (Zaidman et al. 2021) (Filosto et al. 2012) ; de la même façon l'AGCSH ne semble pas être capable de reverser ou arrêter l'évolution de la leucopathie cérébrale (Zaidman et al. 2021).

Si l'AGCSH permet une amélioration de la qualité de vie chez certains patients, elle reste associée à une importante mortalité liée à la greffe avec un taux de survie précoce post-greffe entre 37 et 66% selon les séries (Halter et al. 2015) (Zaidman et al. 2021). L'échec de prise de greffe, la maladie du greffon contre l'hôte et les complications infectieuses sont les

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

principales complications à l'origine de cette mortalité élevée ([Halter et al. 2011](#)) ([Filosto et al. 2012](#)) ([Peedikayil et al. 2015](#)). La diminution de cette toxicité liée à la procédure d'allogreffe est donc un enjeu majeur. Le risque de non prise et de maladie du greffon contre l'hôte peuvent être diminués par le choix d'un donneur strictement HLA compatible apparenté ou non apparenté et le choix d'un greffon médullaire. S'il est préférable de choisir un donneur familial homozygote sain, le choix d'un porteur hétérozygote est possible, un taux de TP entre 25 et 30% de la normale étant considéré suffisant pour prévenir les manifestations cliniques ([Zaidman et al. 2021](#)) ([Paisiou et al 2023](#)). La toxicité du conditionnement est majorée par la présence de comorbidités pré-greffe, en particulier chez des patients adultes avec une maladie à un stade avancé ([Halter et al. 2010, 2015](#)). L'utilisation de conditionnements atténués (qui permettent en général de diminuer la toxicité et la mortalité liées à la greffe) n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'échec de prise de greffe ([Zaidman et al. 2021](#)) ([Ozek et al. 2023](#)).

Il existe également des défis pharmacologiques en termes d'administration de médicaments avec une éventuelle toxicité mitochondriale et la nécessité d'une administration parentérale très prolongée, en raison de la dysfonction gastro-intestinale. En revanche, contrairement à la greffe hépatique, l'immunosuppression post greffe est temporaire et peut en général être arrêtée 6 à 12 mois après l'AGCSH.

Une conférence de consensus pour une approche standardisée de l'AGCSH chez les patients atteints de MNGIE recommandait d'envisager l'AGCSH très précocément dans la maladie, c'est-à-dire chez des patients jeunes, sans atteinte digestive importante et sans atteinte hépatique, disposant d'un donneur HLA compatible ([Halter et al. 2011](#)). La AGCSH est déconseillée en cas d'atteinte gastro-entérologique sévère. La durée d'évolution de la maladie au moment de la greffe semble être un critère pronostique important de réussite de la greffe et de diminution de la toxicité de la procédure ([Zaidman et al. 2021](#)). Le choix du régime de conditionnement est aussi un paramètre important : des régimes de conditionnement allégés peuvent être envisagés dans certains cas pour réduire la toxicité initiale, avec toutefois un risque accru d'échec de greffe ; le conditionnement standard avec busulfan reste le choix préférentiel ([Zaidman et al. 2021](#)) ([Ozek et al. 2023](#)).

7.4. Greffe hépatique

La transplantation hépatique (TH) est également considérée comme une option thérapeutique alternative à long terme en raison de l'expression élevée de la TP dans le foie ([Boschetti et al. 2014](#)). La première description de TH chez un patient avec MNGIE est relativement récente et date de 2016 ([De Giorgio et al. 2016](#)), avec actuellement moins de 10 patients rapportés dans la littérature ; toutefois, beaucoup plus de patients ont été greffés dans le monde, dont 4 patients en France (communication d'experts). Le suivi est actuellement plus court que pour l'AGCSH, avec un suivi maximal de 7,5 ans. Au niveau biologique, la transplantation hépatique permet de normaliser rapidement (< 48 H) et de manière stable le niveau de nucléosides ([De Giorgio et al. 2016](#)) ([D'Angelo et al. 2017](#)) ([Kripps et al. 2020](#)) ([D'Angelo et al. 2020](#)), mais pas de l'activité enzymatique dosée au niveau plasmatique. Concernant l'atteinte neurologique la TH permet une amélioration de certains symptômes (capacité de marcher, régression des anomalies à l'EMG) mais elle n'apporte pas de changement au niveau de l'atteinte ophtalmologique ni de la leucodystrophie ; l'évolution de l'atteinte gastroentérologique est plus variable, notamment l'IMC semble rester stable et les signes digestifs peuvent partiellement s'améliorer, sans toutefois que les patients greffés soient à l'abri de complications intestinales graves (pseudoobstructions, infections, saignements intestinaux). Comme pour l'AGCSH, une TH précoce semble être un facteur important pour maximiser les chances d'une évolution plus favorable avec une stabilisation de la maladie. Comme dans l'AGCSH, la TH ne semble pas capable de corriger l'atteinte intestinale déjà présente, bien qu'il ne soit pas exclu qu'une greffe

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

précoce puisse prévenir l'évolution fibrotique de la musculature intestinale lisse ou en ralentir l'évolution ([Boschetti et al. 2022](#)). La mesure dans laquelle les lésions tissulaires peuvent être inversées grâce à l'élimination du déséquilibre des désoxyribonucléosides après la transplantation reste à déterminer ([Kripps et al. 2020](#)) ([De Giorgio et al. 2020](#)).

Globalement, l'évolution à long terme des patients après TH semble similaire à ceux ayant bénéficié d'une AGCSH ([D'Angelo et al. 2020](#)) alors que la TH est associée à des risques moindres de mortalité post greffe et de difficultés de réalisation. La TH est ainsi considérée comme plus sûre que l'AGCSH avec un risque de mortalité estimé autour de 10% ; pour cette raison, la TH est l'option de référence en France actuellement (recommandation d'experts). Il ne semble pas y avoir de contre-indication absolue à la réalisation d'une TH chez un patient avec MNGIE, en dehors de considérations éthiques liées : **i)** au risque augmenté de complications en lien avec la procédure chez un patient ayant une atteinte gastro-intestinale trop sévère, avec notamment un IMC très bas ou des antécédents de perforation, sepsis ou pseudo-occlusion intestinale ([Hirano et al. 2021](#)) ; **ii)** à la possibilité d'absence complète de bénéfice, notamment pour les patients avec atteinte très sévère.

Contrairement à l'AGCSH, la TH nécessite une immunosuppression à vie, généralement assez bien tolérée. Potentiellement il pourrait également y avoir des problèmes en lien avec la durée de vie du greffon, notamment dans le contexte d'une maladie métabolique qui peut interférer avec le fonctionnement hépatique, mais actuellement il n'y a pas de données de suivi sur ce point.

Globalement : **i)** l'AGCSH et la TH semblent avoir la même efficacité biologique sur la réduction des dextranoses, bien que seul l'AGCSH soit capable de restaurer l'activité enzymatique de la TP au niveau plasmatique ; **ii)** nous avons un recul plus important pour les AGCSH (jusqu'à 15 ans), alors que le follow up maximal après TH est d'environ 7.5 ans ; **iii)** l'efficacité clinique à moyen terme semble être globalement comparable, avec une possible stabilisation, voire amélioration, de certains symptômes neurologiques mais avec une amélioration plus faible et instable au niveau gastroentérologique, notamment sans que la greffe protège le patient des complications gastroentérologiques ; **iv)** la TH présente une mortalité à très court terme et une morbidité liées à la greffe nettement moindres que l'AGCSH ; **v)** dans tous les cas un traitement à un stade précoce semble être un facteur important pour maximiser la possibilité d'amélioration et minimiser les complications.

L'AGCSH et la TH chez les patients avec MNGIE constituent des traitements qui doivent faire l'objet d'une discussion collégiale de préindication au cours d'une RCP dédiée (une RCP nationale est organisée à la demande du médecin responsable du patient – Annexe 2) et d'une évaluation pré et post greffe de la part d'un centre expert. Ces traitements représentent actuellement les seules options thérapeutiques, et le diagnostic de MNGIE a été validé en France comme indication prioritaire pour y accéder (validation en Comité de Biomédecine, 2021). De la même façon, la TH ou la AGCSH doit être réalisées par des centres experts dans les maladies mitochondriales, regroupant les connaissances multidisciplinaires nécessaires à la prise en charge de ces patients.

8. Bilan d'évaluation initiale / Bilan de surveillance

Le bilan d'évaluation initiale après le diagnostic et le bilan de surveillance pour un patient avec MNGIE sont proposés dans les tableaux 2 et 3.

Ces tableaux sont indicatifs et rédigés sur la base d'avis experts, mais ne sont pas issus de recommandation internationales ou de Guidelines. Ils peuvent donc être modifiés en fonction de l'état clinique et des besoins du patient, à la discrétion du médecin responsable.

Tableau 2 : Bilan d'évaluation initiale recommandé après le diagnostic. Legende : (*) concerne tous les patients

Atteintes d'organes	Objectif	Evaluation demandée	Avis complémentaires
Hépatogastroentérologique	Recherche d'une dénutrition, d'une altération de la croissance, d'une éventuelle atteinte hépatique (*)	Bilan biologique initial avec : - Albumine, vitamines B12, B9, D, A, E, C - Bilan hépatique : ASAT, ALAT, PAL, gamma GT, bilirubine, ferritine Evaluation clinique de poids, taille, IMC	Avis avec hépatogastroentérologue Bilan avec nutritionniste en cas de dénutrition /retard de croissance si nécessité de prise en charge +/- évaluation par une diététicienne avec recueil nutritionnel des ingesta Avis pédiatrique (si enfant/adolescent)
	Recherche d'une dysmotilité intestinale : distensions segmentaires ; sténoses ; diverticules intestinaux ; stase (gastrique, oesophagienne, grêlique ou colique) (*)	Scanner thoraco-abdomino-pelvien	Examens fonctionnels type manométrie intestinale (oesophagienne, antro-duodenale et ano-rectale) à réaliser en fonction des symptômes digestifs.
	Recherche d'une stéatose/fibrose hépatique (*)	Echographie hépatique avec fibroscan	En cas de cirrhose : endoscopies digestives à la recherche de complications à type d'hypertension portale
	Recherche d'une gastroparésie (*)	Scintigraphie gastrique	A compléter par étude de la motricité digestive par manométrie (après avis gastroentérologique)
	Recherche d'une pullulation intestinale (en cas de douleurs, ballonnements)	Test respiratoire avec glucose-hydrogène ou lactulose hydrogène	
	Recherche d'un saignement intestinal (en cas de saignement intestinal extériorisé ou anémie par carence martiale)	Endoscopies digestives prudentes	A compléter par videocapsule endoscopique uniquement en l'absence de sténose (précédée par une patency pour s'assurer de l'absence de risque de blocage)
	Recherche d'une insuffisance pancréatique exocrine	Dosage de l'élastase fécale.	
Neurologique	Examen clinique détaillé (*)	Avis neurologique	
	Recherche d'une neuropathie périphérique ou d'une atteinte myogène (*)	ENG/EMG	Bilan avec MPR /kiné ergothérapeute en cas d'atteinte neurologique avec nécessité d'aides techniques/rééducation Avis neurologique
	Recherche d'une leucopathie (*)	IRM cérébrale	

	Évaluation cognitive (enfants/adultes en cas de plainte cognitive)	Bilan cognitif par une neuropsychologue	
ORL	Recherche d'une surdité (*)	Bilan ORL et audiologique	Bilan avec orthophoniste si nécessaire
	Recherche de troubles de déglutition (en cas de notion de toux pendant les repas/fausses routes)	Nasofibroscopie de déglutition ou de vidéoradioscopie de déglutition	Bilan avec orthophoniste si nécessaire
Ophtalmologique	Recherche d'une ophtalmoplégie extrinsèque (*)	Etude de l'oculomotricité Etude du ptosis Etude du champ visuel	Ce bilan comporte aussi une évaluation de l'aptitude à la conduite et au poste de travail.
	Recherche d'une atteinte rétinienne ou du nerf optique (*)	Acuité visuelle Champ visuel Lampe à fente Imagerie multimodale avec OTC ERG grand champs	PEV en cas de doutes sur une atteinte du nerf optique
Endocrinologique	Recherche d'un diabète, d'une dyslipidémie (*)	Glycémie à jeun, HbA1c, triglycérides, HDL et LDL-cholestérol.	
	Recherche d'une ostéoporose /osteopenie (*)	Ostéodensitométrie	
	Évaluation du développement pubertaire (enfants/adolescent)/évaluation de la fonction gonadotrope	Evaluation clinique	Bilan complémentaire à l'appréciation de l'endocrinologue
Cardiologique	Recherche d'une anomalie valvulaire, d'une cardiomyopathie	Evaluation clinique/échographie cardiaque	
Respiratoire	Recherche d'un syndrome restrictif	Consultation de Pneumologie/Epreuve fonctionnelle respiratoire	
Autres (medical et paramedical)	En cas de douleurs abdominaux /douleurs neuropathiques	Consultation dans un centre antidouleur	
	Conseil génétique (*) (notamment en cas de projet parentale/dépistage dans la fratrie)	Consultation avec un geneticien /un conseiller en génétique	
	Proposition de prise en charge psychologique au moment de l'annonce diagnostique (*)	Consultation avec un psychologue clinicien ou un psychiatre	

Tableau 3 : surveillance recommandée

Système	Objectif du suivi	Évaluation	Frequence conseillée
Hépatogastroentérologique	Surveillance nutritionnelle	Surveillance clinique à chaque consultation avec : poids, IMC, % de perte de poids. Prise en charge par un diététicien pour évaluer les ingesta et leur évolution En cas de nutrition parentérale : suivi clinique et biologique régulier de la tolérance métabolique et hydroélectrolytique. La mise en place doit être réalisée en hospitalisation (risque de syndrome de renutrition inappropriée) ; le patient doit avoir une consultation de suivi au plus tard à 4 semaines et le bilan biologique comprendra au moins une fois par mois : NFS, Ionogramme sanguin, urée, créatinine, Réserve alcaline, calcium, phosphore, magnésium, CRP, Glycémie, ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine, Triglycérides, Albumine, préalbumine, Ionogramme urinaire Le suivi des micronutriments se fera tous les 3 à 6 mois En cas de nutrition entérale, le suivi sera de même type avec une évaluation régulière des ingesta et de la tolérance clinique digestive de la nutrition entérale	Chaque 3 mois si patient en nutrition artificielle En cas de nutrition parentérale pendant plus de 3 mois, les patients doivent être suivis dans un centre expert de Nutrition Parentérale à Domicile (NPAD) adulte/enfant
	Surveillance de la dysmotilité intestinale	La surveillance se fera sur la symptomatologie (vomissements, distension abdominale).	A chaque consultation
	Surveillance de la pullulation microbienne	L'évaluation est clinique sur l'efficacité des antibiotiques notamment sur la distension. Il n'est pas recommandé de faire de test de contrôle	A chaque consultation
	Surveillance des hémorragies digestives	Surveillance biologique (carence martiale)	Tous les mois à 3 mois
	Surveillance hépatique, notamment en cas de nutrition parentérale, car risque de stéatose/fibrose/cirrhose hépatique	Échographie hépatique avec fibroscan + surveillance du bilan hépatique biologique	Une fois par an

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Neurologique	Évaluation clinique	Examen neurologique détaillé	Au moins annuel
	Bilan neurologique complémentaire	EMG et IRM cérébrale	En cas d'apparition de nouveaux symptômes ; pas de façon systématique
ORL	Suivi des troubles auditifs pour réhabilitation auditive précoce	Suivi ORL avec : - recherche d'acouphènes, vertige et/ou d'instabilité, -examen otoscopique bilatéral -audiogramme,	Patient sans surdité : Suivi annuel ou tous les deux et/ou sur signes d'appel Patient avec surdité : suivi annuel ; plus rapproché en cas de doute d'évolutivité de la surdité.
	Suivi des troubles de la déglutition	Nasofibroscope de déglutition ou vidéo-radioscopie de déglutition (TOGD), associée à un bilan orthophonique.	A la demande, en cas de suspicion de trouble de déglutition
Ophtalmologique	Suivi du ptosis et des troubles de l'ocumotricit��. Pose d'une éventuelle indication à une chirurgie pour le ptosis Evaluation de l'aptitude à la conduite et au poste de travail.	Etude de l'oculomotricité Etude du ptosis Etude du champ visuel OCT ERG et PEV (seulement si atteinte rétinienne/du nerf optique)	Une fois/an chez l'ophtalmologue qui suit le patient ; Une fois/deux ans au centre de Référence (en fonction de la progression de la pathologie).
Endocrinologique	Suivi clinique (en cas de diabète/syndrome métabolique/troubles de développement pubertaire)	Consultation spécialisée endocrinologique	Au moins une fois/an ; plus souvent si nécessaire
	Dépistage /suivi d'un diabète où d'une anomalie lipidique ;	Glycémie à jeun, HbA1c, triglycérides, HDL et LDL-cholestérol	Au moins une fois/an. Tous les 3 �� 6 mois en cas d'anomalies ou nutrition parentérale
Cardiologique/respiratoire	Recherche de s restrictif ou de pneumopathie infectieuse/d'inhalation Recherche d'atteinte cardiaque	Epreuves de fonctionnalité respiratoire / Radiographie du thorax Echographie cardiaque	Evaluation respiratoire en cas de dégradation respiratoire où pneumopathie ; évaluation cardiologique en cas de symptômes et avant toute anesteshie
Autres (médical et paramédical)	Prise en charge du trouble de la parole et de la déglutition	Bilan avec orthophoniste	Dès l'apparition d'une surdité ou de troubles de la déglutition
	Prise en charge des douleurs abdominales où neuropathiques	Suivi avec un centre antidouleur	Selon les besoins
	Accompagnement pour la fin de vie	Consultation avec une équipe de soins palliatifs	Plus ou moins précoce en fonction du patient et de la gravité de la maladie

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

	Prise en charge des difficultés motrices	Poursuite d'une prise en charge régulière médecin rééducateur/kinésithérapeute/psychologue	Selon les besoins
	Prise en charge des troubles psychologiques (anxiété ; dépression réactionnelle)	Suivi psychologique régulier	Selon les besoins

9. Rééducation fonctionnelle et prise en charge médico-sociale

Objectifs du bilan

- Prévenir les complications musculo-squelettiques, à l'aide de la rééducation kinésithérapeutique motrice et proprioceptive, des orthèses de releveurs de pieds, des soins de podologie et de l'ergothérapie. La pratique régulière d'une activité physique modérée, tolérée par le patient et adaptée aux capacités musculaires permet de maintenir ou développer 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 et en prescrivant les aides techniques nécessaires et en adaptant au mieux le lieu de vie.
- Accompagner et proposer un soutien psychologique au patient et à son entourage.
- Assurer un suivi régulier du patient.

Professionnels impliqués

- Cette maladie chronique nécessite une évaluation et une prise en charge multidisciplinaire bien coordonnée entre les différents intervenants médicaux (Neurologues, médecins de MPR, orthopédistes, infirmier), paramédicaux (kinésithérapeute, ergothérapeute, podologues, appareilleurs, psychologue) et les professionnels du secteur médico-social.
- En cas d'atteinte neurologique déficitaire, une consultation avec le médecin de MPR est recommandée afin d'orienter la stratégie et les choix thérapeutiques dans le domaine de la rééducation et de la réadaptation. Le rythme du suivi sera adapté en fonction des troubles présentés par le patient. 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).

9.1. Kinésithérapie/Ergothérapie

9.1.1. Masso-Kinésithérapie

La prise en charge par kinésithérapie de la neuropathie et de l'atteinte myopathique suit, de manière adaptée aux MNGIE, les recommandations établies par les PNDS dédiés aux Neuropathies Périphériques Héréditaires et celui des Maladies mitochondriales apparentées au MELAS. La prise en charge doit être régulière et sera adaptée à l'âge du patient, à la sévérité de l'atteinte et au bilan diagnostic kinésithérapique initial. Elle sera réajustée au cours du temps. La rééducation doit être douce, infra-douloureuse, avec des exercices en aérobie, passive et active.

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Selon la présence d'atteinte neuropathique (déformations neuro-orthopédiques, déficit moteur distal et ataxie) et/ou d'atteinte myopathique (myalgies, intolérance à l'effort et faiblesse musculaire), la prise en charge pourra inclure des techniques de rééducation :

- De type proprioceptif, de l'équilibre, de la marche, de la stabilité et de la coordination ;
- De reconditionnement à l'effort, du renforcement musculaire et de programmes d'activités physiques adaptées.

Les techniques suivantes pourront être utilisées et associées :

- Étirements musculaires et aponévrotiques, de mobilisations passives, actives aidées ou actives (selon le testing musculaire) des 4 membres ;
- Massage, notamment à visée antalgique ;
- Exercices fonctionnels, d'équilibre, de marche et de prévention des chutes ;
- Exercices de sollicitation des aptitudes cardio-respiratoires.

Les déformations neuro-orthopédiques, tels que les pieds creux, le plus souvent équin-varus ou parfois des pieds plats valgus, réductibles au début, sont à risque de se fixer, pouvant relever de façon exceptionnelle d'un traitement chirurgical pour préserver une fonction.

Les étirements musculaires et aponévrotiques et les mobilisations articulaires associées aux massages tentent d'empêcher la fixation des déformations en maintenant l'extensibilité des muscles à l'origine de l'équin et de la griffe des orteils, de l'aponévrose plantaire, et de la mobilité de l'ensemble des articulations du pied et de la cheville.

L'utilisation exclusive de techniques passives (massages, mobilisations passives, étirements) à visée antalgique sur les douleurs musculaires ou neuropathiques, ne permet pas d'obtenir de bénéfices durables.

La musculation et les efforts intensifs sont déconseillés. Un exercice musculaire modéré est efficace et sécuritaire, permettant d'améliorer les capacités de marche et la force musculaire globale et ainsi améliorer l'autonomie des patients dans leurs activités de la vie quotidienne. Des programmes spécifiques de kinésithérapie à base de renforcement musculaire et/ou de sollicitation des capacités cardio-respiratoires peuvent être proposés (Cf. Annexe 13 du PNDS Maladies mitochondriales apparentées au MELAS, septembre 2021). Un exercice aérobie permet d'améliorer les capacités fonctionnelles des patients, leur fréquence cardiaque et leur force musculaire avec une bonne tolérance biologique et clinique. Ils peuvent limiter les effets délétères liés au mode de vie sédentaire plus important chez ces patients. Il est indispensable d'écarter au préalable toute contre-indication, notamment cardiologique. Les modalités d'exercice (type, fréquence, durée, intensité) doivent être adaptées de façon régulière, proportionnées aux capacités et particulièrement progressives. Ces 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 avec une surveillance accrue de la tolérance clinique (absence de courbatures les jours suivants ; absence d'apparition ou d'intensification des myalgies pendant les séances ; absence de fatigue inhabituelle les jours suivants ; absence d'apparition de symptômes cardiaques, neurologiques ou sensoriels). Tous ces critères doivent être vérifiés pour proposer d'accéder à un palier d'entraînement supérieur dans lequel un seul paramètre sera modifié (par exemple : augmentation de la durée, de l'intensité ou de la fréquence des séances), ceci afin de maîtriser la progressivité de l'entraînement.

La pratique d'une activité physique adaptée est importante. Elle permet un entretien musculaire, elle va lutter contre le déconditionnement à l'effort. Elle est recommandée en parallèle des exercices actifs effectués en kinésithérapie.

Des exercices de stretching permettent de maintenir les amplitudes articulaires.

Enfin, l'entraînement dynamique permet d'améliorer les troubles proprioceptifs subjectifs en renforçant les mécanismes de compensation proximaux aux membres inférieurs.

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

9.1.2. 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.

Pour compenser la déficience des membres inférieurs, des aides techniques à la marche sont prescrites par le médecin, le kinésithérapeute ou l'ergothérapeute en fonction de l'examen de la station debout et de la marche ; il peut s'agir de cannes simples, de cannes anglaises plus rarement de rollator. En association avec l'appareillage, elles luttent contre la survenue des chutes.

Dans les formes évoluées, un fauteuil roulant peut-être prescrit, manuel ou électrique, il a pour objectif de maintenir les déplacements du patient à l'extérieur en sécurité et de façon autonome. L'ergothérapeute et le médecin de MPR conseillent le patient dans le choix du fauteuil.

Pour compenser le déficit distal aux membres supérieurs et les difficultés de préhension, le patient adapte souvent de lui-même son environnement et développe des compensations. L'ergothérapeute peut préconiser des supports d'ustensiles (pince à couvert, supports de stylo) des pinces à long manche, des aides techniques visant à faciliter l'habillage ou les soins d'hygiène (enfile bas) et il peut recommander une adaptation des objets utilitaires du quotidien (ouvre boîte adapté, choix de couverts « grand public » mais dont la forme et le poids facilitent le geste).

Une adaptation du poste de conduite est parfois nécessaire pour les patients adultes en capacité de conduire.

Ces bilans et préconisations sont possibles en service hospitalier ou en service de médecine physique et réadaptation. L'absence de prise en charge par la caisse d'assurance maladie des bilans en ergothérapie libérale et des aides techniques concernant le membre supérieur limite actuellement leur développement et leurs préconisations.

Les ergothérapeutes pourront également intervenir dans la prise en soin des troubles de déglutition, pour choisir de manière spécifique des ustensiles adaptés aux troubles du patient, qu'ils soient moteurs ou visuels. Pourront être proposés l'utilisation de plateau-repas, de tapis antidérapants, de couverts à préhension facilitée, de verre à ouverture large ou à découpe nasale pour éviter une posture avec tête en extension, l'utilisation de la paille si le patient n'a pas de trouble de sensibilité ou de contrôle du bolus.

9.1.3. Appareillage

L'appareillage des membres inférieurs a pour objectif de soulager les douleurs en lien avec les pieds creux (conflits des orteils et du dos du pied avec le chaussage standard) ou de compenser les troubles de la marche secondaire au déficit des releveurs du pied (steppage) et à l'instabilité des chevilles. Le niveau d'acceptation du releveur par le patient doit aussi être pris en compte : évaluation de leur besoin dans la vie quotidienne, du confort ressenti, de l'image du handicap véhiculé et du coût énergétique plus important de la marche avec attelle. Les orthèses plantaires, thermoformées, peuvent être prescrites en cas de pieds creux ou instables. Un chaussage sur mesure peut être envisagé dans les cas plus évolués avec des semelles visant à stabiliser l'arrière-pied et à lutter contre le pied tombant, avec une tige montante assez rigide. Une discrète élévation de l'avant de la chaussure peut aider au déroulé

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

du pas. Dans certains cas on peut ajouter, un déport externe de semelle pour stabiliser le varus, un baleinage au niveau de la tige de la chaussure, voire un releveur intégré, mais qui va alourdir la chaussure.

Les orthèses de type releveurs (Orthèses suropédieuses) peuvent améliorer l'équilibre, la stabilité à la marche et contrôler le steppage en phase oscillante. Différents modèles existent : releveurs standards (en cas de déficit sévère), dynamiques (si fléchisseurs plantaires ≥ 4 et extenseurs des orteils ≥ 3) ou sur moulage, avec des matériaux variés (tissu avec sangle de rappel élastique, polypropylène ou carbone). Plusieurs dispositifs de série de ce type sont commercialisés en France et disponibles en pharmacie.

Pour les membres supérieurs, les orthèses de posture sur mesure, réalisées en ergothérapie, ont pour but de lutter contre les rétractions des fléchisseurs des doigts et contre les douleurs. Elles seront portées au repos. Certaines orthèses de fonction peuvent favoriser l'opposition du pouce.

9.2. Prise en charge des troubles auditifs

L'objectif principal de la prise en charge ORL est la réhabilitation auditive optimale, par un appareillage auditif en conduction aérienne uni ou bilatéral selon la surdité. Dans les cas de surdité ayant évolué vers un déficit sévère à profond bilatéral avec un bénéfice insuffisant de l'appareillage auditif conventionnel, une implantation cochléaire doit être proposée. Une rééducation orthophonique peut également être recommandée.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux pour la prise en charge de la surdité.

9.2.1. Appareillage conventionnel en conduction aérienne

Les modalités de prescription des prothèses auditives conventionnelles sont rapportées dans l'arrêté du 14 novembre 2018 ([Arrêté du 14 novembre 2018](#)). Elles sont recommandées pour tout patient présentant une surdité bilatérale permanente :

- Dont le seuil auditif moyen calculé selon les recommandations du Bureau International d'Audiophonologie est supérieur à 30 Décibels (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.

En cas de surdité légère, moyenne ou sévère unilatérale l'appareillage est unilatéral. En cas de surdité unilatérale profonde, un appareillage CROS (Contralateral Routing Of Signal : routage contralatéral du signal en français) peut être proposé. Les deux oreilles sont appareillées mais les deux appareils n'ont pas la même fonction : l'oreille atteinte est équipée par un micro émetteur qui transmet le signal à l'appareil capteur qui équipe la bonne oreille. Un appareillage à ancrage osseux pourrait également être proposé du côté de l'oreille atteinte, mais nécessite une chirurgie. A noter que ce type de réhabilitation ne sera pas efficace en cas d'une évolution vers une surdité profonde bilatérale. Au vu du risque d'évolution vers une surdité bilatérale profonde et au vu du pronostic global de la maladie, ce type de prothèse n'est pas à proposer en premier choix et en aucun cas ne doit retarder une implantation cochléaire si les critères audiologiques sont présents.

En cas de surdité profonde d'un côté et de surdité légère, moyenne ou sévère de l'autre, un appareil BICROS (Bi-Lateral Routing Of Signal : Routage bilatéral du signal en français) peut être proposé. L'oreille la plus atteinte est équipée comme précédemment par un micro

émetteur, l'oreille la moins atteinte est équipée d'une prothèse auditive à double fonction, amplificateur et capteur.

Les modalités de remboursement ont été modifiées suite à l'arrêté du 14 novembre 2018 ([Arrêté du 14 novembre 2018](#)) et le forfait 100 % santé.

- Chez l'enfant jusqu'à son vingtième anniversaire et chez l'adulte atteinte de cécité (critère administratif : acuité visuelle inférieure à 1/20e après correction), les prothèses auditives conventionnelles peuvent être pris en charge quel que soit leur modèle par la sécurité sociale à un taux de remboursement de 60% d'un tarif fixé à 1400 € par oreille.
- Chez l'adulte, en dehors des cas de cécité, la prise en charge des appareils auditifs dépend de la « classe » de l'appareil. Les aides auditives de Classe 1, plafonnées à 950 €, entrent dans le panier 100 % santé et sont intégralement remboursées (sous réserve que le patient ait souscrit un contrat chez une mutuelle ou une assurance complémentaire santé). Il s'agit de solutions auditives qui répondent aux besoins essentiels en matière d'audition, avec une garantie de qualité. Tous les formats d'appareils sont concernés (appareils en contour d'oreille, intra-auriculaire, contour d'oreille à écouteur déporté...). Certains appareils Classe 1 offrent des possibilités de connectivité sans fil ou Bluetooth. Cependant, à l'heure actuelle, ces appareils classe 1 ne sont pas rechargeables et fonctionnent à pile, ce qui peut en compliquer leur utilisation en cas de basse vision. Les aides auditives de Classe 2 répondent à tous les besoins spécifiques avec des technologies plus avancées (appareils rechargeables...), mais le remboursement est beaucoup moins important pour la part Assurance Maladie et la part remboursée par la mutuelle est variable et un reste à charge important peut exister. Une demande auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) au titre de l'aide technique peut permettre d'en couvrir une partie du coût. Cette aide technique peut également être utilisée pour aider à la prise en charge des appareils microémetteurs des systèmes CROS et BiCROS non couverts par l'Assurance Maladie et certains systèmes de connectivité (microphones déportés, appareils connectés à la télévision ou au téléphone, boucle magnétique...).

Le renouvellement des prothèses auditives ne peut être prescrit (et remboursé) que tous les 4 ans sauf évolution de la surdité. Il est conseillé au patient de souscrire une assurance spécifique pour ces aides auditives (comme pour les parties externes d'implants cochléaires) couvrant la perte ou les dégradations accidentelles.

Une prise en soin orthophonique (entraînement auditif, suppléance mentale) pourra être proposée quel que soit l'âge du patient. L'entraînement à la lecture labiale doit être réfléchi en fonction de l'atteinte visuelle.

9.2.2. Implantation cochléaire

Les critères d'implantation cochléaire sont déterminés par la HAS en 2012 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/fiche_bon_usage_implants_cochleaires.pdf), actualisés par la recommandation de la Société Française d'ORL en 2019 ([Hermann et al. 2019](#)) et l'arrêté du 06 septembre 2021 ([Arrêté du 6 septembre 2021](#)). Une implantation cochléaire peut être proposée :

- 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 champ libre avec un appareillage bien adapté sans lecture labiale ;
- En cas de surdité sévère à profonde unilatérale avec une audition fluctuante controlatérale, lorsque la fréquence et la durée des fluctuations entraînent un retentissement majeur sur la communication

En cas de surdité sévère à profonde unilatérale avec un acouphène invalidant et échec d'un appareillage de type CROS (ou ancrage osseux mais de faible indication en cas de MNGIE)

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

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.

9.2.3. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique concerne :

- La nécessité de suivi ORL régulier et l'importance d'un bilan auditif en cas d'aggravation de la surdité
- La réhabilitation auditive, avec comme points communs pour les prothèses et les implants : nécessité d'un entretien et de contrôle régulier du matériel (audioprothésiste ; centre implant), importance d'un port régulier des aides auditives et la rééducation orthophonique.
- L'information pour les porteurs d'implant cochléaire de la nécessité de contacter le centre implant avant des actes ou examens conduisant à exposer le patient à l'administration de courants électriques (bistouri électrique, électrostimulation, électrochocs, etc.), aux ultrasons, à des champs magnétiques importants (IRM) ou à des radiations (radiothérapie). Les précautions à prendre en cas de nécessité d'IRM sont développées au chapitre 10 « Situations particulières ».

9.3. Orthophonie et rééducation de la dysarthrie

Un bilan orthophonique évaluant la nécessité de la mise en place d'une rééducation orthophonique et/ou neurocognitive doit être fait précocement dès l'apparition d'une surdité, de troubles de la déglutition ou de troubles cognitifs, pour diminuer leur impact sur la qualité de vie.

La rééducation orthophonique en cas de surdité vise à renforcer les compétences cognitives et exécutives impliquées dans le traitement des informations auditives et verbales (entraînement auditif, suppléance mentale). Cette rééducation est à poursuivre en cas d'implantation cochléaire. L'apprentissage de la lecture labiale peut être utile afin de faciliter l'intégration multimodale de la parole mais peut être entravé par l'atteinte visuelle. Son utilisation est à discuter au cas par cas en fonction de l'atteinte visuelle. L'apprentissage de signes issus de la langue de signes peut également avoir une utilité mais à long terme peut ne pas être efficient du fait de l'atteinte visuelle. L'apprentissage de la communication haptique peut également être utile mais nécessite de bonnes capacités de sensibilité fine.

En cas de troubles cognitifs, une prise en soin orthophonique à visée de remédiation cognitive est utile. La rééducation orthophonique peut également concerner les troubles du langage et de l'élocution.

En cas de troubles de déglutition, la prise en soin orthophonique est personnalisée au patient et peut concerner :

- Une adaptation des modalités d'alimentation avec adaptation des textures (aliments solides et liquides) selon la classification « International Dysphagia Diet Standardisation Initiative » IDDSI ([Cichero et al. 2017](#)), ou adaptation de la température (boissons fraîches). En cas de défaut de sensibilité de la muqueuse pharyngée, des boissons gazeuses peuvent être proposées.
- Une adaptation de la posture (dos droit en appui, appui podal, posture de la tête alignée à l'axe rachidien, incliné ou en rotation) pour améliorer la montée du larynx et favoriser la protection des voies aériennes

- Un travail sur les praxies bucco-faciales et utilisation de manoeuvres compensatoires d'aide à la déglutition si nécessaire
- Un travail sur la coordination pneumo-phonique
- La sensibilisation à l'environnement lors des repas (éviction des distractions...)

9.4. Psychothérapie/prise en charge psychologique

L'approche psychothérapeutique, si elle s'avère nécessaire, doit être adaptée selon les besoins du patient et de sa famille ; elle peut être individuelle et familiale. Une prise en charge primaire permet de repérer l'apparition de prodromes et une prise en charge précoce. L'alliance thérapeutique pourra alors être forgée avant de possibles épisodes de décompensation, ce qui permettra une meilleure efficacité de la prise en charge aiguë et secondaire. Une prise en charge de rééducation et réhabilitation par remédiation cognitive et une approche de type cognitivo-comportementale peut s'avérer nécessaire (Bernier et al. 2002) (Dimmock et Lawlor 2017). Ce type de prise en charge permet de diminuer l'impact des troubles cognitifs, en particulier exécutifs via un entraînement des fonctions déficitaires et l'apprentissage de stratégies compensatoires nouvelles (Walker et al. 1996).

9.5. Prise en charge médico-sociale ; accompagnement et handicap/impact social et professionnel

Les maladies mitochondriales type MNGIE ont un retentissement important sur la vie des patients et de leur famille à plusieurs niveaux : vie sociale, scolarité, vie professionnelle, etc (https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf).

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. Des dispositions scolaires spécialisées seront nécessaires si le diagnostic est posé chez un enfant et un jeune adulte.

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).

Scolarité de l'enfant

Comme tout enfant malade et/ou handicapé, l'enfant atteint de MNGIE 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).

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

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 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 ou un panier repas fournit par les parents ...

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.

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.

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'absence pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des 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 parts 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.

Accompagnement et handicap

L'évolution naturelle du syndrome MNGIE est péjorative avec des épisodes d'altération de l'état général et de détérioration neurologique pouvant aboutir à un polyhandicap et au décès. 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 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 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.

10. Prise en charge spécifique

10.1. Patient implanté cochléaire 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. 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. Pour mémoire, même si l'implant cochléaire est compatible avec l'IRM, l'étude cérébrale sera compliquée du fait de la présence d'artéfact et de cône d'ombre lié à l'aimant en cas d'implant en place.

10.2. La grossesse

Il existe peu de données de la littérature concernant la fertilité des individus atteints de MNGIE. De très rares cas d'insuffisance ovarienne ou encore d'hypogonadisme hypogonadotrope ([Carod Artal et al. 2007](#)) ont été signalés ; en effet, l'amaigrissement des patientes est très souvent associé à une aménorrhée secondaire impactant la fertilité. Chez les hommes, la neuropathie sensitivomotrice peut interférer avec la fertilité ([Unal 2023](#)) et on rappelle que des cas d'hypogonadismes hypergonadotropes ont été décrits (Cf. Chapitre « Atteinte endocrinologique »).

La prise en charge d'une patiente ayant une MNGIE en cours de grossesse relève d'une collaboration étroite entre le gynécologue-obstétricien et le médecin interniste ou neurologue ou gastroentérologue ou nutritionniste référent ainsi que le pédiatre en néonatalogie qui accueillera l'enfant. Deux grossesses ont été rapportées dans la littérature chez des patients ayant une MNGIE ; une amélioration significative des troubles digestifs et une stabilisation des troubles neurosensoriels ont été décrits dans les deux cas, avec des bébés nés à terme (avec manœuvre instrumentale pour l'un et césarienne pour l'autre) avec un discret retard de croissance intra utérin (RCIU) dans un cas ([Kalkan et al. 2022](#)) ([Pappalardo et al. 2020](#)).

Les enjeux de grossesse et de parentalité doivent être abordés dans le cadre du suivi d'une femme atteinte de MNGIE, idéalement en présence de son conjoint. La consultation préconceptionnelle permet de vérifier la bonne adaptation des apports caloriques, en vitamines et oligo-éléments. Elle permet également d'envisager les aides médico-sociales en anticipant l'arrivée de l'enfant. Le médecin traitant doit être informé du projet et du suivi spécifique de la grossesse.

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

La grossesse entraîne des changements physiologiques extrêmes et une stricte vigilance sera apportée aux différents paramètres :

- Apports énergétiques, vitaminiques et en oligo-éléments de la patiente avant la conception, et durant toute la grossesse,
- Surveillance du poids et des modifications métaboliques (surveillance accrue de la tolérance au glucose),
- Biométrie fœtale nécessitant une surveillance mensuelle,
- Évaluation du risque de complication obstétricale et discussion du mode de délivrance notamment en cas de neuropathie sévère ou de xsyndrome myopathique,
- Prise en charge anesthésique discutée en amont et en suivant les consignes appliquées aux patients ayant un trouble du métabolisme énergétique,
- Prise en charge néonatale d'un RCIU possible.

L'allaitement maternel n'est pas contre indiqué, cependant l'équilibre nutritionnel des patientes doit être monitoré, et également celui du le nouveau-né, en privilégiant l'association d'un allaitement artificiel. La surveillance rapprochée sera maintenue dans les mois suivant l'accouchement du fait de la réapparition progressive des signes digestifs, et de la possible aggravation neurosensorielle, dans cette période fragile du post-partum.

10.3. Soins palliatifs- Fin de Vie

10.3.1. Définition de la démarche palliative

Adulte

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. L'objectif des soins palliatifs est de soulager les douleurs physiques et les autres symptômes, mais aussi de prendre en compte la souffrance psychique, sociale et spirituelle (SFAP).

Pédiatriques

Les soins palliatifs pédiatriques sont des soins actifs et complets, englobant les dimensions physique, psychologique, sociale et spirituelle. Leur but est d'aider à maintenir la meilleure qualité de vie possible à l'enfant et d'offrir un soutien à sa famille.

Cela inclut le soulagement des symptômes de l'enfant, des services de répit pour la famille et les soins jusqu'au moment du décès et pendant la période de deuil. Le suivi du deuil fait partie des soins palliatifs. (<https://www.pediatriepalliative.org/definition-des-soins-palliatifs-pediatriques/?cn-reloaded=1>).

Les soins palliatifs pédiatriques ont également la particularité de s'adresser à un être en développement, tant sur le plan physique que psychique et émotionnel, avec des spécificités selon l'âge de l'enfant.

10.3.2. Prise en charge palliative précoce

Afin d'optimiser au mieux la prise en charge et dans l'optique d'amélioration de la qualité de vie, il est extrêmement important, dans cette pathologie sans traitement curatif, de proposer une prise en charge précoce. (Haun et al. 2017).

10.3.3. Organisation générale des soins palliatifs

Parcours de soins et coordination

Ces soins peuvent également être assurés à domicile. La prise en charge est dans ce cas accompagnée en général par l'HAD pour les adultes en fonction de la lourdeur des soins.

La prise en charge à domicile peut être étayée, pour l'ensemble des professionnels, par une EMSP extra-hospitalière, une hospitalisation de jour de soins palliatifs, par l'appui territorial en soins palliatifs.

En ce qui concerne la prise en charge des enfants en soins palliatifs, des équipes de soutien appelées équipe ressource régionale en soins palliatifs pédiatriques (ERRSPP) sont un soutien pour les équipes et les familles, à la fois dans les structures hospitalières, médico-sociales ou dans la prise en charge à domicile.

D'un point de vue territorial, le Dispositif d'Appui à la Coordination (DAC) est un dispositif d'information, d'orientation et d'appui pour la population et les professionnels de santé, notamment en situation palliative. Les DAC sont là pour aider les professionnels et les orientent vers les personnels et équipes compétents.

Les soins palliatifs sont pratiqués par des équipes interdisciplinaires, en institution ou à domicile. Ils sont accessibles à tous et à tout âge.

Ils peuvent être assurés à l'hôpital. Dans ce cas, ils peuvent être dispensés dans les services référents, généralement avec l'aide des équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP) ou dans des lits identifiés de soins palliatifs (LISP). L'accueil peut également être fait des Unité de Soins Palliatif (USP), qui sont des unités de prise en charge dédiées.

Pour ce qui concerne l'accueil hospitalier pédiatrique, il n'existe pas d'USP pédiatrique à ce jour. L'accueil se fait donc dans les services référents et/ou dans des LISP. La prise en charge est généralement faite par l'équipe médicale spécialisée en lien avec l'EMSP locale et/ou l'ERRSPP.

10.3.4. Prise en charge palliative terminale

Les causes de décès dans le MNGIE ne correspondent pas à des causes spécifiques qui feraient l'objet d'une prise en charge spécialisée (Hirano et al. 2021). Les décès sont en général liés à la dénutrition, à la dégradation globale, ou également à l'insuffisance hépatique. Les décès sont dus aux complications gastro intestinales et hépatiques (perforation intestinale, hémorragies intestinales, insuffisances hépatiques), ou infectieuses (pneumopathies déglutition, infections des cathéters centraux pour la nutrition parentérale, prolifération bactérienne du tube digestif). L'ensemble du tableau peut faire état de symptômes réfractaires notamment des douleurs ou des symptômes digestifs réfractaires. A ce titre, dans le cadre de cette pathologie évolutive incurable, les patients peuvent relever de la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès. Ils relèvent auquel cas des mêmes critères et démarches que pour d'autres malades, comme décrit dans le guide HAS 2020 (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3056058/fr/fin-de-vie).

https://www.parlons-fin-de-vie.fr/wp-content/uploads/2018/11/Travaux_sedation_28112018.pdf

10.3.5. Accompagnement du deuil

Un accompagnement du deuil peut être proposé par l'équipe référente l'ERRSPP ou l'EMSP. Un soutien est également proposé par des associations de bénévoles accompagnants formés à l'écoute spécifique des personnes en deuil. Une prise en charge par un psychologue peut être nécessaire dans certaines situations.

10.4. Transition enfant-adulte

La majorité des patients débutent la pathologie à l'adolescence ou l'âge adulte jeune. Ainsi, la prise en charge des premiers symptômes se fera parfois par des équipes pédiatriques. Il sera donc important et nécessaire d'anticiper et d'encadrer au maximum la transition enfant-adulte avec l'aide des différentes équipes ressources et de coordination.

11. Partie générales communes aux maladies mitochondriales

11.1. Médicaments et circonstances à éviter

Il est recommandé d'éviter les traitements présentant une toxicité mitochondriale (Cf. PNDS Maladies Mitochondriales apparentées au MELAS, septembre 2021) :

- Valproate de sodium (hépatotoxicité), topiramate et zonisamide
- Metformine (acidose lactique)
- Dichloroacétate (neuropathie périphérique)
- Aminosides (ototoxicité), Linézolide (neuropathie périphérique ou optique, anomalies hématologiques et hyperlactatémie), Tetracycline, choramphenicol
- Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (neuropathie périphérique, dysfonction hépatique ou myopathie).
- Aspirine (syndrome de Reye).
- La phénytoïne et certains médicaments antipsychotiques ([Shoffner et al. 2008](#)) (Cf. Chapitre « Psychothérapie/prise en charge psychologique »)

Les médicaments métabolisés principalement par le foie doivent être utilisés avec prudence. Environ 20 % des personnes atteintes de la maladie MNGIE souffrent d'hépatopathie. Elles peuvent présenter un risque accru d'aggravation du dysfonctionnement hépatique causé par des médicaments métabolisés par le foie et par une nutrition parentérale totale ([Finkenstedt et al. 2013](#)).

La discussion sur l'hépatotoxicité des médicaments nécessaires au conditionnement myéloablatif sera abordée dans le chapitre dédié. Le risque de complications graves ou de décès d'origine hépatique est significativement augmenté chez les patients atteints de cirrhose du foie. De plus, une toxicité mitochondriale significative du conditionnement myéloablatif a été décrite. Malgré l'expérience limitée pour le MNGIE, le conditionnement au busulphan et à la fludarabine semble favorable ([Halter et al. 2011](#)). Chez les patients ayant une atteinte hépatique, même le risque d'un conditionnement à intensité réduite pourrait être trop élevé.

Il est important d'évaluer de façon minutieuse la stadification de la maladie hépatique par une évaluation multidimensionnelle via des tests non invasifs et invasifs ([Auberger et al. 2013](#)) comprenant une élastographie transitoire, une biopsie hépatique ou une évaluation du gradient de pression veineuse hépatique.

Certains traitements peuvent provoquer ou aggraver les POIC : opiacés, laxatifs à base d'anthraquinone, inhibiteurs calciques, antidépresseurs, chimiothérapie (vinca-alcaloïdes) (Cf. PNDS POIC, novembre 2021)

L'attention portée aux anomalies de déglutition associées à un dysfonctionnement des muscles oropharyngés peut aider à réduire le risque de pneumonie par aspiration.

Une attention précoce à la diverticulose peut aider à prévenir des complications telles que la rupture des diverticules et la péritonite mortelle.

La consommation de tabac et d'alcool présente également une toxicité mitochondriale et doit être évitée.

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

11.2. Précautions d'anesthésie

Les patients atteints de MNGIE vont être amenés à bénéficier d'anesthésies tout au long de la progression de leur maladie. Avant même l'identification du diagnostic, des laparotomies exploratoires et des endoscopies diagnostiques peuvent être réalisées devant des symptômes gastro-intestinaux sévères. Une anesthésie va également être nécessaire en cas de transplantation hépatique ou de greffe de cellules souches.

La littérature médicale décrit de nombreuses approches anesthésiques pour les patients atteints de maladies mitochondriales (Cf. PNDS maladies mitochondriales apparentées au MELAS, septembre 2021). Une fiche « Orphananesthesia » destinée aux patients atteints de maladie mitochondriale est disponible sur le site Orphanet. L'Annexe 1 reprend les recommandations actuelles pour l'anesthésie d'un patient souffrant d'une maladie mitochondriale ([Morgan et al. 2002](#)) ([Muravchick et al. 2006](#)) ([Niezgoda et al. 2013](#)) ([Smith et al. 2017](#)) ([Thompson et al. 1997](#)). Néanmoins, il y a peu de données consacrées au MNGIE et pas de recommandation spécifique. Compte tenu de l'altération de l'état général et métabolique des patients, le choix de l'anesthésie devra être prudent et adapté ([Edmonds et al. 2004](#)) ([Niezgoda et al. 2013](#)).

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, sans risque documenté avec le MNGIE. ([Finsterer et al. 2009](#)) ([Nelson et al. 2017](#)).

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 est contre-indiquée en cas d'axonopathie ou de lésions sensitivo-motrices.

La plupart des médicaments anesthésiques ont des effets dépresseurs sur la fonction mitochondriale in vitro. 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] augmente le risque de PRIS (Propofol-Related Infusion Syndrome) suite à un dysfonctionnement mitochondrial : la surveillance des taux de lactates est fortement recommandée ([Savard et al. 2013](#)) ([Mtaweh et al. 2014](#)) ([Vanlander et al. 2012](#)). L'utilisation sans complication d'anesthésiques volatils et d'agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants ont été rapportés pour 2 jeunes femmes atteintes de MNGIE ayant bénéficié chez l'une de l'association fentanyl, dexmédétomidine, kétamine et rocuronium dans le cadre d'une transplantation hépatique ([Madhok et al. 2019](#)) et pour l'autre opérée d'un megacolon de midazolam, fentanyl, propofol et rocuronium ([Ibáñez et al. 2011](#)).

Une sensibilité accrue aux sédatifs, aux hypnotiques et aux opioïdes a été décrite dans les maladies mitochondriales. Pour la chirurgie mineure, la kétamine est une bonne alternative. L'utilisation de la dexmédétomidine a été rapportée comme sûre par Casarez et al. 2015 utilisée de façon répétée en association avec la kétamine pour une jeune patiente de 10 ans atteinte de MNGIE.

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. Une évaluation cardio pulmonaire préopératoire complète doit être réalisée. Une hydratation adaptée, une oxygénation et une limitation des facteurs de stress physiologiques et métaboliques (hypo/hyperthermie, hypoxie, hypotension) sont importants dans les soins

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

préopératoires, peropératoires et postopératoires de ces patients. L'acidose lactique et la sensibilité imprévisible au glucose justifient une surveillance fréquente de la glycémie, et le jeûne préopératoire doit être minimisé ou remplacé par du dextrose intraveineux. Il faut également éviter l'ajout de lactate dans les perfusions.

Des problématiques spécifiques à la cachexie sévère de certains patients doivent être pris en compte (réduire la taille des dispositifs invasifs, utilisation de l'échographie pour l'emplacement, modification de la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments). Des précautions d'aspiration strictes doivent être prises en cas de reflux sévère et de dysmotilité.

Chez les patients à un stade avancé de la maladie, 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.

11.3. Autres précautions

L'étude réalisée par le GACVS (Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale créée par l'OMS) a conclu en 2008 ([Meeting of Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 18-19 June 2008](#)), 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. 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.

Annexe 1. Fiches d'urgences et recommandations

Fiche d'urgence 1 : Fièvre chez un patient porteur d'un cathéter veineux central

Toute élévation de la température > 38 °C doit faire suspecter une éventuelle infection de cathéter avec bactériémie/fongémie.

Le cathéter veineux central ne doit pas être retiré de manière intempestive

- S'il n'est pas suspect (franchement inflammatoire voire purulent)
- Si les possibilités d'abord vasculaires sont limitées chez le patient et qu'une voie veineuse périphérique de secours ne peut être mise en place d'emblée

Bilan infectieux

- **Hémocultures aéro-anaérobies** sur voie centrale en place et sur abord veineux périphérique avant toute antibiothérapie
- **ECBU** systématique

Prise en charge thérapeutique EN URGENCE

- Cathéter non inflammatoire
 - Ceftriaxone + Métronidazole
 - Ou Tazocilline voire Carbapénèmes (Méropénème par exemple) si antécédents ou facteurs de risque de Bactéries Multi Résistantes (BMR) :
 - Exposition aux antibiotiques, multiples hospitalisations, cathéters veineux centraux, sonde urinaire, séjours en réanimation, institutionnalisation, ...
- Cathéter inflammatoire
 - Ajout de Vancomycine
 - Ou Daptomycine (si insuffisance rénale, DFG < 40 mL/min)
- **Si signes de gravité** (hypotension, décharge septique...)
 - Ajout d'un aminoside
 - **Cathéter non inflammatoire**
 - Amikacine 1 dose (adulte ou enfant)
 - **Cathéter inflammatoire**
 - Gentamicine 1 dose (adulte ou enfant)
- Adaptation secondaire des Antibiotiques selon l'antibiogramme

ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE ADULTE	POSOLOGIE ENFANT < 50 kg
CEFTRIAXONE	1 g/j 2 g/j si gravité clinique ou CRP > 150 mg/L)	50 mg/kg/j
METRONIDAZOLE	500 mg x 3/j IV	10 mg/kg x3/j
TAZOCILLINE	Adulte et enfant > 12 ans 4 g IV en dose de charge - puis 12 g/j IV continu (pompe ou PSE) - ou 4 g x3/j IV	< 12 ans ou < 40 kg 80 mg/kg /8h
MEROPENEME	2 g x 3/j IVL non stable en perfusion continue	20 mg/kg x3/j
VANCOMYCINE	Dose de charge 15 mg/kg/sur 1 h - puis 30 mg/kg/j IV - continu sur voie centrale - ou IV discontinu (3 à 4 fois par jour) sur voie veineuse périphérique	Dose de charge 15 mg/kg/sur 1 h - puis 40 mg/kg/j IV continue sur voie centrale - ou IV discontinu (3 à 4 fois par jour) sur voie veineuse périphérique
DAPTOMYCINE	10 mg/kg IVL x 1/j	5-10 mg/kg IVL x1/jour
AMIKACINE	30 mg/kg x1/j IV (1 seule dose)	
GENTAMICINE	3 mg/kg x1/j IV (1 seule dose)	

Fiche d'urgence 2 : Syndrome occlusif sur pseudo-occlusion intestinale chronique

Le syndrome occlusif a les mêmes caractéristiques et la même prise en charge que chez tous les patients, hormis **quelques particularités liées à la MNGIE**.

Clinique

- L'absence de vomissements fécaloïdes ne doit pas faussement rassurer
 - Capacité de distension digestive souvent associée à la paralysie digestive diffuse
- En pédiatrie, l'absence de perte de poids ne doit pas faussement rassurer
 - Possible 3ème secteur digestif

Imagerie abdominale

- **Chez l'adulte**
 - Scanner abdomino-pelvien systématique
- **Chez l'enfant**
 - ASP initial
 - Scanner non recommandé en 1ère intention
 - Echographie d'interprétation difficile du fait de l'accumulation d'air et la distension digestive

Thérapeutique

- Les prélèvements infectieux systématiques **ne doivent pas retarder une antibiothérapie probabiliste**
 - **Même en l'absence de fièvre ou de syndrome inflammatoire initial**
 - 3 paires d'hémocultures aéro-anaérobies, ECBU
- Vu le **haut risque de translocation**
 - **Cibler les BGN et les anaérobies et tenir compte des BMR (Bactéries Multi-Résistantes) potentiellement acquises**
 - Adulte (sans antécédent de BMR)
 - Ceftriaxone 1 - 2 g/j IV + Métronidazole 500 mg x3/j
 - si signe de gravité : Amikacine (25 mg/kg 1 dose IV)
 - Enfant
 - Ceftriaxone 75 mg/kg/j IV + Métronidazole 30 mg/kg/j
- **Antalgiques**
(https://www.sfm.u.org/upload/consensus/rfe_sedation_analgesie_2010.pdf)
 - Pédiatrie
 - Paracétamol 15 mg/kg/6 h
 - Nalbuphine 0,2-0,3 mg/kg/4-6 h
 - Adulte
 - Ne pas hésiter à recourir aux opiacés, au moins initialement, si l'intensité de la douleur le nécessite (EVA > 6)
 - Titration morphinique :
 - Morphine 5 mg IV puis 3 mg par 5 min IV jusqu'à EVA < 4
 - Puis dose cumulée de la titration en entretien / 6 h ou relai par forme LP ou IVSE selon le contexte
- **Anti-émétiques**

- Préférer les anti-émétiques centraux :
 - Ondansétron 8 mg x2 /j ou 4 mg x4/j (IV, per os ou sublingual)
- Anti-émétiques prokinétiques (Métoclopramide et Dompéridone) inefficaces, voire délétères (très peu de péristaltisme basal)
- **Nursing :**
 - Déclampage des stomies (gastrostomie, jéjunostomie à raccorder à un collecteur pour aspiration douce)
 - Montée précautionneuse d'une sonde à ballonnet type Foley dans l'iléostomie pour lever l'obstacle fonctionnel
 - Discuter un lavement au sérum physiologique (20 ml/kg) par cette sonde pour la reprise du transit

Traitements spécifiques : discussion médico-chirurgicale

- Aucune décision d'opérer ne doit être prise sans l'avis d'un centre de référence ou de compétence. En période aiguë, les interventions sont le plus souvent « blanches » et inutiles et exposent à des complications ultérieures.

Recommandations : Anesthésie et Maladies Mitochondriales (d'après le PNDS Maladies mitochondriales apparenté au MELAS, septembre 2021)

Action in vitro des agents anesthésiques sur la chaîne respiratoire

Agent	Effet mitochondrial in vitro
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)

Précautions anesthésiques chez un patient souffrant d'une maladie mitochondriale

Préopératoire	- 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 : - o diabète (traitement), - o 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 électorale en cas de fièvre ou de crise métabolique car cela semble augmenter le risque de détérioration neurologique
Anesthésie	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) : - o Idéal, Plasmalyte® glucosé ; pas de glucose en cas de régime cétogène. Monitorer : glycémie, lactates sanguins - Éviter hyper- et hypoventilation

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

	○ hyper- et hypothermie - Éviter la succinylcholine : risque de rhabdomyolyse aiguë (hyperkaliémie) ou subaiguë (myoglobininurie : 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); - 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: ○ Bloc central : OK si pas de démyélinisation médullaire • Difficile en cas de scoliose ; ○ Bloc périphérique : OK sauf en cas de neuropathie sensitive motrice symptomatique
Réveil	- Risque de réponse diminuée à l'hypoxie ou à l'hypercapnie : ○ USC en post-opératoire Monitorer : - Glycémie, - Lactates sanguins Parfois hyperthermie importante (24-48h) d'origine centrale

Annexe 2. Coordonnées des Laboratoires de référence (activité enzymatique TP et génétique *TYMP*) et pour la RCP Nationale MNGIE

Laboratoires de référence pour le dosage de l'activité enzymatique TP et pour l'analyse génétique *TYMP*

Pour l'activité enzymatique : 15 ml de sang sur EDTA : à faire parvenir dans le 48 H à température ambiante (éviter un envoi en fin de semaine)

*Pour l'analyse du Gène *TYMP* : 7 ml de sang sur EDTA à température ambiante ; joindre le consentement signé pour l'analyse génétique.*

- Dr Cécile Acquaviva- Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est
GHE - Centre de Biologie et Pathologie Est
59, boulevard Pinel – 69677 Bron Cedex

- Dr Pauline < -Service de Biochimie
Hôpital Bicêtre
78, Avenue du Général Leclerc – 94270 Le Kremlin-Bicêtre

Coordonnée pour la RCP NATIONALE MNGIE

Equipe CCMR Maladies Héréditaires du Métabolisme (enfants et adultes) du CHU de Montpellier

Mail :

a-roubertie@chu-montpellier.fr

CHU Gui de Chauliac

80 avenue Augustin Fliche – 34295 Montpellier Cedex 5

Annexe 3. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par :

- Le Dr Marelli Cecilia, Centre de Compétence pour les maladies mitochondriales de l'adulte (CALISSON), Service de Neurologie, CHU Gui de Chauliac - 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5
- Le Pr Roubertie Agathe, Centre de Compétence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte (MAMEA), Service Neuropédiatrie CHU Gui de Chauliac - 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Marie-Thérèse ABI WARDE, Neuropédiatrie, CHRU Strasbourg,
Dr Cécile ACQUAVIVA, Biologie, Hospices Civils de Lyon,
Pr Xavier AYRIGNAC, Neurologie, CHU Montpellier,
Pr Jean-François BENOIST, Biochimie métabolique, Hôpital Necker, APHP,
Dr Claire Marine BERAT, Pédiatrie, Hôpital Necker, APHP,
Dr Catherine BLANCHET, Oto-rhino-laryngologie, CHU Montpellier,
Dr Clarisse CARRA, Neurologie, CHU Montpellier,
Dr Annabelle CHAUSSENOT, Génétique médicale, CHU Nice,
Dr Nicolas FLORI, Gastroentérologie, ICM Montpellier,
Dr A FOUILHOUX, Pédiatre, Hospices Civils de Lyon,
Dr Pauline GAIGNARD, Biologie, Hôpital Bicêtre, APHP,
Dr Raphael GONON-DEMOULIAN, Algologie, CHU Montpellier,
Dr Francesca JOLY, Gastroentérologie, Hôpital Beaujon, APHP,
Dr Cecilia MARELLI, Neurologie, CHU Montpellier,
Dr Isabelle MEUNIER, Ophtalmologie, CHU Montpellier,
Dr Ester NOEL, Médecine interne, CHRU Strasbourg,
Pr Vincent PROCACCIO, Génétique, CHU Angers
Dr Laurence RAFFARD, Soins Palliatifs, CHU Montpellier,
Dr Elise RIQUIN, Pédiopsychiatrie, CHU Angers,
Pr Agathe ROUBERTIE, Neuropédiatrie, CHU Montpellier,
Dr Cécilie ROUZIER, Génétique médicale, CHU Nice,
Pr Manuel SCHIFF, Maladies métaboliques pédiatriques, Hôpital Necker, APHP,
Dr Jean-Edouard TERRADE, Médecin interne CHRU Strasbourg.

Comité de relecture

Dr Magali BARTH, Pédiatrie, CHU Angers,
Dr M BERAUD, Neurologie, CHU Besançon,
Pr Pascale DE LONLAY, Pédiatrie, Hôpital Necker, APHP,
Dr Claire DOUILLARD, Endocrinologie, CHU Lille,
Dr Denis FARGES, Médecine générale, Angers
Pr Pierre LABAUGE, Neurologie, CHU Montpellier,
Dr Vanessa LEGUY, Médecine interne, CHU Dijon,
Pr Georges-Philippe PAGEAUX, Hépatologie, CHU Montpellier
Pr Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER, Génétique, CHU Nice,
Dr Bruno RICHARD, Soins palliatifs, CHU Montpellier,
Dr Anne SIRVENT, Hépatologie, CHU Montpellier,
Dr Jose URSIC BEDOYA, Hépatologie, CHU Montpellier.

Représentant d'association

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Mme Emma Del Rey, Présidente association AMMI
Mme Françoise TISSOT, Vice-présidente AMMI

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 4. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

FILIERE FILNEMUS

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

Centre coordonnateur :

- Nice – Dr C. Rouzier- 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 Héréditaires 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. Auguste Fliche – 34295 Montpellier – Tél : 04 67 33 60 29
- Toulouse – CHU de Toulouse – Service de Génétique Médicale – Hôpital Purpan, Pavillon Lefebvre – Place du Docteur Baylar – 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 : Pr M Schiff - 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

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

- 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 medico-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 – 7ème 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

FILIERE G2M

MAMEA : Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme

CRMR coordonnateur :

- Marseille – Pr B Chabrol - AP-HM, Hôpital Timone Enfants – Service de Neuro-métabolisme Pédiatrique – 264, rue Saint Pierre – 13385 Marseille Cedex 5 – Tél : 04 91 38 48 00

CRMR constitutifs :

- Lyon - Hospices Civils de Lyon – GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant – Service Endocrinologie et de Diabétologie Pédiatriques et Maladies Héréditaires du Métabolisme – 59, Boulevard Pinel – 69677 Bron Cedex – Tél : 04 72 12 95 25
- Lille - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille – Avenue Eugène Avinée – 59037 Lille Cedex - Tél : 03 20 44 41 49
- Nancy - CHU de Nancy – Hôpital Brabois Enfants – Service de Médecine Infantile – 54511 Vandoeuvre Lès Nancy Cedex – Tél : 03 83 15 47 96
- Paris - APHP, Hôpital Necker – Enfants Malades – Service du Métabolisme – 149, rue de Sèvres – 75743 Paris Cedex 15 - Tél : 01 44 49 40 23
- Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière – 47, boulevard de l'Hôpital – 75013 Paris – Tél : 01 42 16 13 46
- Toulouse - CHU de Toulouse – Hôpital des Enfants – Service Pédiatrie, Gastro-entérologie, Hépatologie, Nutrition et Diabétologie – 330, avenue de Grande Bretagne TSA 70034 – 31059 Toulouse Cedex 9 - Tél : 05 34 55 85 66

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

Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

- Tours - CHU de Tours – Hôpital Clocheville – Service de Médecine Pédiatrique – 49, boulevard Béranger – 37044 Tours Cedex 9 - Tél : 02 47 47 38 18

Centres de Compétence :

- Angers - CHU Angers – Service Génétique – 4, rue Larrey – 49000 Angers – Tél : 02 41 35 40 09
- Amiens - CHU Amiens-Picardie – Site Sud – 1, rond-point du Professeur Christian Cabrol – 80054 Amiens Cedex 1
- Besançon - CHU Besançon – Service de Médecine Pédiatrique – 2 Boulevard Fleming – 25000 Besançon – Tél : 03 81 21 81 35
- Bordeaux - CHU Bordeaux – GH Pellegrin – Service de Pédiatrie Médicale – Place Amélie Raba-Léon – 33076 Bordeaux Cedex
- Brest - CHU Brest – Hôpital Morvan – Pôle Femme-Mère-Enfant – Service de Pédiatrie – 2 Avenue Foch – 29609 Brest Cedex – Tel : 02 98 22 36 57/02 98 22 38 20
- Caen - CHU Caen – Pédiatrie Médicale - Avenue de la Côte de Nacre – 14000 Caen
- Dijon - CHU Dijon Bourgogne – Hôpital d'Enfants – 14, rue Paul Gaffarel BP 77908 – 21079 Dijon
- Grenoble - CHU Grenoble Alpes – Site Nord – Hôpital Couple Enfant – Boulevard de Chantourne CS10217 – 38043 Grenoble Cedex 9 – Tél : 04 76 76 57 92
- Lille - CHU Lille – Hôpital Roger Salengro – Service Neurologie – Rue de Professeur Emile Laine – 59037 Lille Cedex
- Limoges - CHU Limoges – Hôpital Mère Enfant – Service Pédiatrie – 8, rue D. Larrey – 87042 Limoges Cedex – Tél : 05 55 05 68 80
- Marseille - AP-HM – Hôpitaux Universitaires de Marseille Conception – 147, boulevard Baille – 13005 Marseille – Tél : 06 47 53 13 53
- Montpellier - CHU Montpellier – CHU Gui de Chauliac – Département de Neuropédiatrie – 80, avenue Auguste Fliche – 34295 Montpellier Cedex 5 – Tél : 04 67 33 01 82
- Nantes - CHU Nantes – Hôpital Mère-Enfant – Service de Réanimation Pédiatrique – 38, boulevard Jean-Monnet – 44093 Nantes Cedex 1
- Poitiers - CHU Poitiers – Service de Génétique – 2, rue de la milétrie CS 90577 – 86021 Poitiers Cedex – Tél : 05 49 44 39 22
- Reims - CHU Reims – AMH2 – 49, rue Cognacq-Jay – 51092 Reims Cedex- Tél : 03 26 78 92 59 / 03 26 78 36 02
- Rennes - CHU Rennes – Hôpital Sud – Service de Génétique Médicale – 16, boulevard de Bulgarie BP 90347 – 35203 Rennes Cedex 2
- Rouen - CHU Rouen – Hôpital Charles Nicolle – 1, rue de Germont – 76100 Rouen
- Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne – Hôpital Nord – Avenue Albert Raimond – 42270 Saint Priest en Jarez
- Strasbourg - CHU Strasbourg – Hôpital de Hautepierre – Service de Pédiatrie – 1, avenue Molière – 67098 Strasbourg
- Strasbourg – Hôpital de Hautepierre – Service Maladie Métabolique Pédiatrique - 1, avenue Molière – 67098 Strasbourg – Tél : 03 88 12 83 28

Autres Filières impliquées

Filière FIMATHO (Filière maladies Rares Abdomino-thoracique) – réseau MaRDI : Maladies Rares Digestives

CRMR Coordonnateur :

- Paris – Pr. JP Hugot APHP – Hôpital Robert Debré - Service de gastroentérologie et de nutrition pédiatriques – 48, boulevard Serrurier – 75019 Paris

CRMR constitutif ayant participé à la rédaction du ce PNDS :

- Pr F JOLY- Clichy – APHP – Hôpital Beaujon - Service de gastro-entérologie, MICI et assistance nutritive – 100, boulevard du Général Leclerc – 92110 Clichy Cedex – Tél : 01 40 87 57 95

Filière SENS GENE (Filière Maladies Rares sensorielles) – <https://www.sensgene.com/>

- ❖ **Reseau MAOLYA: Maladies génétique touchant la vision et l'audition chez l'enfant et l'adulte**

CRMR coordonnateur ayant participé à la rédaction du ce PNDS :

- Pr I Meunier - Montpellier – CHU Montpellier – Hopital Gui de Chauliac – 80, avenue Auguste Fliche – 34000 Montpellier – Tél : 04 67 33 02 79 - msg@chu-montpellier.fr

- ❖ **RESEAU Surdité Genetique:**

CRMR coordonnateur :

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

CRMR constitutif ayant participé à ce PNDS :

- Dr C Blanchet (Pr M Mondain) - Montpellier – CHU Montpellier – Hopital Gui de Chauliac – 80, avenue Auguste Fliche – 34000 Montpellier – orlb@chu-montpellier.fr

Liste des centres français d'implant cochléaire

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

Filière BRAINTEAM– réseau LEUKOFRANCE (Leucodystrophies et Leuco encephalopathies rares)

CRMR Coordonnateur :

- Paris – Dr Caroline Sevin – APHP – Hôpital Bicetre – Service Neurologie Pédiatrique – 78 rue du Général Leclerc – 94270 LE KREMLIN-BICÊTRE

CRMR constitutif ayant participé à la rédaction du ce PNDS :

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

- Pr X Ayrignac ; Dr C. Carra-Dalliere ; Pr P Labauge – Service de Neurologie ; Hopital Gui de Chauliac 80 avenue Auguste Fliche, 34295 Montpellier

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

Références bibliographiques

Abu-Elmagd KM, Kosmach-Park B, Costa G, Zenati M, Martin L, Koritsky DA, et al. Long-term survival, nutritional autonomy, and quality of life after intestinal and multivisceral transplantation. *Ann Surg.* sept 2012;256(3):494-508

Alcalá-González LG, Accarino A, Martí R, Sánchez-Tejerina D, Llauradó A, Azpiroz F, et al. Distinctive gastrointestinal motor dysfunction in patients with MNGIE. *Neurogastroenterol Motil.* oct 2023;35(10):e14643.

Ambartsumyan L, Flores A, Nurko S, Rodriguez L. Utility of Octreotide in Advancing Enteral Feeds in Children with Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. *Paediatr Drugs.* oct 2016;18(5):387-92.

Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry.* avr 2012;73(4):506 12.

Anglin RES, Mazurek MF, Tarnopolsky MA, Rosebush PI. The mitochondrial genome and psychiatric illness. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* oct 2012;159B(7):749 59.

Arrêté du 6 septembre 2021 portant modification des conditions d'inscription des systèmes d'implants cochléaires des sociétés Advanced Bionics, Cochlear France, MED-EL Elektromedizinische Geräte GmbH et Neurelec inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044027125>

Arrêté du 14 novembre 2018 portant modification des modalités de prise en charge des aides auditives et prestations associées au chapitre 3 du titre II de la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037615111>

Article R1131-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018615550/

Articles L1131-1 à L1131-7 - Chapitre Ier : Modalités de mise en œuvre des examens des caractéristiques génétiques et des identifications par empreintes génétiques et information de la parentèle - Légifrance [Internet]. Disponible sur:

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171009/#LEGISCTA000043895848

Auberger J, Graziadei I, Clausen J, Vogel W, Nachbaur D. Non-invasive transient elastography for the prediction of liver toxicity following hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. janv 2013;48(1):159-60.

Bannwarth S, Procaccio V, Lebre AS, Jardel C, Chaussenot A, Hoarau C, et al. Prevalence of rare mitochondrial DNA mutations in mitochondrial disorders. J Med Genet. oct 2013;50(10):704-14.

Barboni P, Savini G, Plazzi G, Bellan M, Valentino ML, Zanini M, et al. Ocular findings in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: a case report. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. oct 2004;42(10):878-80.

Barnoud D, Darmaun D, Jirka A. Polémique : l'utilisation des mélanges semi-élémentaires en nutrition entérale. Nutrition Clinique et Métabolisme. 1 mai 2017;31(2):87-92.

Bax BE, Levene M, Bain MD, Fairbanks LD, Filosto M, Kalkan Uçar S, et al. Erythrocyte Encapsulated Thymidine Phosphorylase for the Treatment of Patients with Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: Study Protocol for a Multi-Centre, Multiple Dose, Open Label Trial. J Clin Med. 24 juill 2019;8(8):1096.

Bax BE, Bain MD, Scarpelli M, Filosto M, Tonin P, Moran N. Clinical and biochemical improvements in a patient with MNGIE following enzyme replacement. Neurology. 1 oct 2013;81(14):1269-71.

Bedlack R, Vu T, Hammans S et al. MNGIE neuropathy: five cases mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve 2004 ; 29(3) :364-8

Bellaïche M , Hugot J-P et al. Bonnes pratiques en cas d'urgence pour un patient atteint de POIC, Orphanet urgences.

https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Emg/Int/fr/PseudoObstructionIntestinaleChronique_F_R_fr_EMG_ORPHA2978.pdf

Bellaïche M et al. Plan National de Diagnostic et de Soins - Pseudo Obstructions Intestinales Chroniques (POIC). HAS, novembre 2021.

[Pseudo Obstructions Intestinales Chroniques \(POIC\)](#)

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Bernardi M-P, Warriar S, Lynch AC, Heriot AG. Acute and chronic pseudo-obstruction: a current update. ANZ J Surg. oct 2015;85(10):709-14.

Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. Neurology. 12 nov 2002;59(9):1406 11.

Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. Haute Autorité de Santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3215131/fr/bon-usage-des-medicaments-opioides-antalgie-prevention-et-prise-en-charge-du-trouble-de-l-usage-et-des-surdoses

Bonora E, Chakrabarty S, Kellaris G, Tsutsumi M, Bianco F, Bergamini C, et al. Biallelic variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Brain. 22 juin 2021;144(5):1451 66.

Boschetti E, Caporali L, D'Angelo R, Malagelada C, Accarino A, Dotti MT, et al. Anatomical Laser Microdissection of the Ileum Reveals mtDNA Depletion Recovery in A Mitochondrial Neuro-Gastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE) Patient Receiving Liver Transplant. Int J Mol Sci. 8 août 2022;23(15):8792.

Boschetti E, D'Angelo R, Tardio ML, Costa R, Giordano C, Accarino A, et al. Evidence of enteric angiopathy and neuromuscular hypoxia in patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 1 mai 2021;320(5):G768-79.

Boschetti E, D'Alessandro R, Bianco F, Carelli V, Cenacchi G, Pinna AD, et al. Liver as a source for thymidine phosphorylase replacement in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. PLoS One. 2014;9(5):e96692.

Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. mars 2005;114(1 2):29 36.

Bourdon A, Minai L, Serre V, Jais JP, Sarzi E, Aubert S, et al. Mutation of RRM2B, encoding p53-controlled ribonucleotide reductase (p53R2), causes severe mitochondrial DNA depletion. Nat Genet. juin 2007;39(6):776 80.

Carod-Artal FJ, Herrero MD, Lara MC, López-Gallardo E, Ruiz-Pesini E, Martí R, et al. Cognitive dysfunction and hypogonadotrophic hypogonadism in a Brazilian patient with

mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy and a novel ECGF1 mutation. Eur J Neurol. mai 2007;14(5):581-5.

Casarez VQ, Zavala AM, Owusu-Agyemang P, Hagan K. Anesthetic Management of a Child with Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy. Case Rep Anesthesiol. 2015;2015:453714.

Chabrol B. [Disabled child, care and ethical aspects]. Rev Prat. févr 2020;70(2):222 6.

Cichero JAY, Lam P, Steele CM, Hanson B, Chen J, Dantas RO, et al. Development of International Terminology and Definitions for Texture-Modified Foods and Thickened Fluids Used in Dysphagia Management: The IDDSI Framework. Dysphagia. avr 2017;32(2):293-314.

Corazza G, Pagan C, Hardy G, Besson G, Lombès A, MNGIE project. MyoNeuroGastroIntestinal Encephalopathy: Natural History and Means for Early Diagnosis. Gastroenterology. avr 2019;156(5):1525-1527.e4.

Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.

D'Angelo R, Boschetti E, Amore G, Costa R, Pugliese A, Caporali L, et al. Liver transplantation in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical long-term follow-up and pathogenic implications. J Neurol. déc 2020;267(12):3702 10.

D'Angelo R, Rinaldi R, Pironi L, Dotti MT, Pinna AD, Boschetti E, et al. Liver transplant reverses biochemical imbalance in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Mitochondrion. mai 2017;34:101 2.

Danjou M, Guardia D, Geoffroy PA, Seguy D, Cottencin O. [Mitochondrial Neuro-Gastro-Intestinal Encephalopathy (MNGIE): When and how to suspect it in front of an atypical anorexia nervosa?]. Encephale. déc 2016;42(6):574 9.

Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale. 2013-527 juin 20, 2013.

De Giorgio R, Pironi L, Rinaldi R, Boschetti E, Caporali L, Capristo M, et al. Liver transplantation for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Ann Neurol. sept 2016;80(3):448 55.

Dimmock DP, Lawlor MW. Presentation and Diagnostic Evaluation of Mitochondrial Disease. *Pediatr Clin North Am.* févr 2017;64(1):161-71.

Di Nardo G, Viscogliosi F, Esposito F, Stanghellini V, Villa MP, Parisi P, et al. Pyridostigmine in Pediatric Intestinal Pseudo-obstruction: Case Report of a 2-year Old Girl and Literature Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 30 oct 2019;25(4):508-14.

Du J, Zhang C, Liu F, Liu X, Wang D, Zhao D, et al. Distinctive metabolic remodeling in TYMP deficiency beyond mitochondrial dysfunction. *J Mol Med (Berl).* oct 2023;101(10):1237-53.

Edmonds JL. Surgical and anesthetic management of patients with mitochondrial dysfunction. *Mitochondrion.* sept 2004;4(5-6):543-8.

Fattal O, Budur K, Vaughan AJ, Franco K. Review of the Literature on Major Mental Disorders in Adult Patients With Mitochondrial Diseases. *Psychosomatics.* janv 2006;47(1):1-7.

Feddersen B, DE LA Fontaine L, Sass JO, Lutz J, Abicht A, Klopstock T, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy mimicking anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* avr 2009;166(4):494-5.

Filosto M, Cotti Piccinelli S, Caria F, Gallo Cassarino S, Baldelli E, Galvagni A, et al. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE-MTDPS1). *J Clin Med.* 26 oct 2018;7(11):389.

Filosto M, Scarpelli M, Tonin P, Lucchini G, Pavan F, Santus F, et al. Course and management of allogeneic stem cell transplantation in patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *J Neurol.* déc 2012;259(12):2699-706.

Filosto M, Scarpelli M, Tonin P, Testi S, Cotelli MS, Rossi M, et al. Pitfalls in diagnosing mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *J Inher Metab Dis.* déc 2011;34(6):1199-203.

Finkenstedt A, Schranz M, Bösch S, Karall D, Bürgi SS, Ensinger C, et al. MNGIE Syndrome: Liver Cirrhosis Should Be Ruled Out Prior to Bone Marrow Transplantation. *JIMD Rep.* 2013;10:41-4.

Finsterer J, Michalek-Sauberer A, Höftberger R. Malignant hyperthermia susceptibility in a patient with mitochondrial disorder. *Metab Brain Dis.* sept 2009;24(3):501-6.

Fournier-Charrière E, Marec-Berard P, Schmitt C, Delmon P, Ricard C, Rachieru P. Prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'enfant : recommandations de bonne pratique clinique. *Archives de Pédiatrie.* 1 août 2011;18(8):905-13.

Gagliardi D, Mauri E, Magri F, Velardo D, Meneri M, Abati E, 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.

Gamez J, Ferreira C, Accarino ML, Guarner L, Tadesse S, Martí RA, et al. Phenotypic variability in a Spanish family with MNGIE. *Neurology.* 13 août 2002;59(3):455-7.

Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain.* nov 2011;134(Pt 11):3326-32.

Gautheron J, Lima L, Akinci B, Zammouri J, Auclair M, Ucar SK, et al. Loss of thymidine phosphorylase activity disrupts adipocyte differentiation and induces insulin-resistant lipotrophic diabetes. *BMC Med.* 28 mars 2022;20(1):95.

Goldstein A, Falk MJ. Single Large-Scale Mitochondrial DNA Deletion Syndromes. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al. éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203/>

González-Vioque E, Torres-Torronteras J, Andreu AL, Martí R. Limited dCTP availability accounts for mitochondrial DNA depletion in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE). *PLoS Genet.* mars 2011;7(3):e1002035.

Goulet O, Sauvat F, Jan D. Surgery for pediatric patients with chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* sept 2005;41 Suppl 1:S66-68.

Gramegna LL, Pisano A, Testa C, Mannes DN, D'Angelo R, Boschetti E, et al. Cerebral Mitochondrial Microangiopathy Leads to Leukoencephalopathy in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* mars 2018;39(3):427-34.

Grier J, Hirano M, Karaa A, Shepard E, Thompson JLP. Diagnostic odyssey of patients with mitochondrial disease: Results of a survey. *Neurol Genet.* mars 2018;4(2):e230.

Halter J, Schüpbach W, Casali C, Elhasid R, Fay K, Hammans S, et al. Allogeneic hematopoietic SCT as treatment option for patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a consensus conference proposal for a standardized approach. *Bone Marrow Transplant.* mars 2011;46(3):330-7.

Halter JP, Michael W, Schüpbach M, Mandel H, Casali C, Orchard K, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain.* oct 2015;138(Pt 10):2847-58.

Hammans SR. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy disease (MNGIE). *Pract Neurol.* 26 sept 2020;practneurol-2020-002558.

Hanbali A, Rasheed W, Peedikayil MC, Boholega S, Alzahrani HA. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy Syndrome Treated with Stem Cell Transplant: A Case Series and Literature Review. *Exp Clin Transplant.* déc 2018;16(6):773-8.

Hashizume N, Yagi M, Ushijima K, Seki Y, Fukahori S, Muto M, et al. Pharmacotherapy for pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction: Nationwide survey in Japan. *Pediatr Int.* avr 2017;59(4):467-72.

Haun MW, Estel S, Rücker G, Friederich HC, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 juin 2017;6(6):CD011129.

Hermann R, Lescanne E, Loundon N, Barone P, Belmin J, Blanchet C, et al. French Society of ENT (SFORL) guidelines. Indications for cochlear implantation in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* juin 2019;136(3):193-7.

Hirano M, Carelli V, De Giorgio R, Pironi L, Accarino A, Cenacchi G, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network. *J Inherit Metab Dis.* mars 2021;44(2):376-87.

Hirano M, Garone C, Quinzii CM. CoQ(10) deficiencies and MNGIE: two treatable mitochondrial disorders. *Biochim Biophys Acta.* mai 2012;1820(5):625-31.

Hirano M, Martí R, Casali C, Tadesse S, Uldrick T, Fine B, et al. Allogeneic stem cell transplantation corrects biochemical derangements in MNGIE. *Neurology*. 24 oct 2006;67(8):1458-60.

Hirano M. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al. éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 9 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1179/>

Hirano M, Nishigaki Y, Martí R. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a disease of two genomes. *Neurologist*. janv 2004;10(1):8 17.

Horváth R, Bender A, Abicht A, Holinski-Feder E, Czermin B, Trips T, et al. Heteroplasmic mutation in the anticodon-stem of mitochondrial tRNA(Val) causing MNGIE-like gastrointestinal dysmotility and cachexia. *J Neurol*. mai 2009;256(5):810-5.

Howard RF, Wiener S, Walker SM. Neuropathic pain in children. *Arch Dis Child*. janv 2014;99(1):84-9.

Ibáñez C, Fernández-González I. [Emergency anesthesia in a woman with mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. nov 2011;58(9):585 7.

Invernizzi F, Legati A, Nasca A, Lamantea E, Garavaglia B, Gusic M, et al. Myopathic mitochondrial DNA depletion syndrome associated with biallelic variants in *LIG3*. *Brain*. 22 oct 2021;144(9):e74.

Irtan S, Bellaïche M, Brasher C, El Ghoneimi A, Cézard JP, Bonnard A. Stomal prolapse in children with chronic intestinal pseudoobstruction: a frequent complication? *J Pediatr Surg*. nov 2010;45(11):2234-7

Kalkan Uçar S, Yazıcı H, Canda E, Er E, Bulut FD, Eraslan C, et al. Clinical spectrum of early onset « Mediterranean » (homozygous p.P131L mutation) mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *JIMD Rep*. sept 2022;63(5):484 93.

Kalkan IH, Tayfur O, Oztas E, Beyazit Y, Yildiz H, Tunç B. A novel finding in MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy): hypergonadotropic hypogonadism. *Hormones (Athens)*. 2012;11(3):377-9.

Kibaly C, Alderete JA, Liu SH, Nasef HS, Law P-Y, Evans CJ, et al. Oxycodone in the Opioid Epidemic: High « Liking », « Wanting », and Abuse Liability. *Cell Mol Neurobiol*. juill 2021;41(5):899-926

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Kubal CA, Mihaylov P, Snook R, Soma D, Saeed O, Rokop Z, et al. Successful Sequential Liver and Isolated Intestine Transplantation for Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Syndrome: A Case Report. *Ann Transplant*. 27 févr 2024;29:e941881.

Kyriacou, Mikellidou, Hadj. Ultrastructural Diagnosis of Mitochondrial Encephalomyopathies Revisited. *Ultrastructural Pathology*. janv 1999;23(3):163 70.

Kollberg G, Darin N, Benan K, Moslemi AR, Lindal S, Tulinius M, et al. A novel homozygous RRM2B missense mutation in association with severe mtDNA depletion. *Neuromuscul Disord*. févr 2009;19(2):147 50.

Kripps K, Nakayuenyongsuk W, Shayota BJ, Berquist W, Gomez-Ospina N, Esquivel CO, et al. Successful liver transplantation in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE). *Mol Genet Metab*. mai 2020;130(1):58 64.

Kučerová L, Dolina J, Dastyh M, Bartušek D, Honzík T, Mazanec J, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy imitating Crohn's disease: a rare cause of malnutrition. *J Gastrointest Liver Dis*. sept 2018;27(3):321-5.

Laforce R, Valdmanis PN, Dupré N, Rouleau GA, Turgeon AF, Savard M. A novel TYMP mutation in a French Canadian patient with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. oct 2009;111(8):691 4.

Lara MC, Weiss B, Illa I, Madoz P, Massuet L, Andreu AL, et al. Infusion of platelets transiently reduces nucleoside overload in MNGIE. *Neurology*. 24 oct 2006;67(8):1461-3.

Levene M, Bain MD, Moran NF, Nirmalananthan N, Poulton J, Scarpelli M, et al. Safety and Efficacy of Erythrocyte Encapsulated Thymidine Phosphorylase in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *J Clin Med*. 5 avr 2019;8(4):457.

Madhok J, Leong J, Cohn J. Anesthetic Considerations for Liver Transplantation in a Patient with Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Syndrome. *Cureus*. 29 juin 2019;11(6):e5038.

Martí R, Verschuuren JJGM, Buchman A, Hirano I, Tadesse S, van Kuilenburg ABP, et al. Late-onset MNGIE due to partial loss of thymidine phosphorylase activity. *Ann Neurol.* oct 2005;58(4):649-52.

Martí R, Spinazzola A, Tadesse S, Nishino I, Nishigaki Y, Hirano M. Definitive diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy by biochemical assays. *Clin Chem.* janv 2004;50(1):120-4.

Massa R, Tessa A, Margollicci M, Micheli V, Romigi A, Tozzi G, et al. Late-onset MNGIE without peripheral neuropathy due to incomplete loss of thymidine phosphorylase activity. *Neuromuscul Disord.* déc 2009;19(12):837-40.

McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 août 2013;2013(8):CD006146.

Meeting of Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 18-19 June 2008. *Releve Epidemiol Hebd.* 2008;83(32):287-92
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/241188/WER8332_287-292.PDF?sequence=1&isAllowed=y

Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris).* mai 2020;176(5):325-52.

Moran NF, Bain MD, Muqit MMK, Bax BE. Carrier erythrocyte entrapped thymidine phosphorylase therapy for MNGIE. *Neurology.* 26 août 2008;71(9):686-8.

Morava E, Gardeitchik T, Kozicz T, De Boer L, Koene S, De Vries MC, et al. Depressive behaviour in children diagnosed with a mitochondrial disorder. *Mitochondrion.* août 2010;10(5):528-33.

Morgan PG, Hoppel CL, Sedensky MM. Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. *Anesthesiology.* mai 2002;96(5):1268-70.

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.* août 2014;29(8):NP40-46.

Muravchick S, Levy RJ. Clinical implications of mitochondrial dysfunction. *Anesthesiology.* oct 2006;105(4):819-37.

Mutalib M, Kammermeier J, Vora R, Borrelli O. Prucalopride in intestinal pseudo obstruction, paediatric experience and systematic review. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021;84(3):429-34.

Nelson JH, Kaplan RF. Anesthetic Management of Two Pediatric Patients With Concurrent Diagnoses of Mitochondrial Disease and Malignant Hyperthermia Susceptibility: A Case Report. *A A Case Rep.* 1 oct 2017;9(7):204 6.

Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. MNGIE: from nuclear DNA to mitochondrial DNA. *Neuromuscul Disord.* janv 2001;11(1):7-10.

Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science.* 29 janv 1999;283(5402):689-92.

Niezgoda J, Morgan PG. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth.* sept 2013;23(9):785 93.

Ohkubo H, Fuyuki A, Arimoto J, Higurashi T, Nonaka T, Inoh Y, et al. Efficacy of percutaneous endoscopic gastro-jejunostomy (PEG-J) decompression therapy for patients with chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* déc 2017;29(12).

Ozek G, Aksoylar S, Uçar SK, Canda E, Akcan M, Cartı O, et al. Hematopoietic stem cell transplantation with reduced toxicity conditioning regimen in mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* juill 2023;70(7):e30334.

Pacitti D, Levene M, Garone C, Nirmalanathan N, Bax BE. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: Into the Fourth Decade, What We Have Learned So Far. *Front Genet.* 2018;9:669.

Paisiou A, Rogalidou M, Pons R, Ioannidou E, Dimakou K, Papadopoulou A, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: Clinical and biochemical impact of allogeneic stem cell transplantation in a Greek patient with one novel TYMP mutation. *Mol Genet Metab Rep.* mars 2022;30:100829.

Pakarinen MP, Kurvinen A, Koivusalo AI, Ruuska T, Mäkisalo H, Jalanko H, et al. Surgical treatment and outcomes of severe pediatric intestinal motility disorders requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Surg.* févr 2013;48(2):333-8.

Pappalardo P, Benoist JF, Bax BE, Carra-Dallière C, Marelli C, Levene M, et al. Pregnancy in MNGIE: a clinical and metabolic honeymoon. *Ann Clin Transl Neurol.* déc 2020;7(12):2484-8.

Paquis-Flucklinger V, Chaussonot A et al. Plan National de Diagnostic et de Soins – Maladies mitochondriales apparentées au MELAS. HAS, septembre 2021.

[PNDS MELAS Texte Septembre 2021](#)

Patterson K. Mitochondrial Muscle Pathology. *Pediatr Dev Pathol.* nov 2004;7(6):629 32.

Peedikayil MC, Kagevi EI, Abufarhaneh E, Alsayed MD, Alzahrani HA. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy Treated with Stem Cell Transplantation: A Case Report and Review of Literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* juin 2015;8(2):85 90.

Penque BA, Su L, Wang J, Ji W, Bale A, Luh F, et al. A homozygous variant in RRM2B is associated with severe metabolic acidosis and early neonatal death. *Eur J Med Genet.* nov 2019;62(11):103574.

Perez-Atayde AR. Diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy disease in gastrointestinal biopsies. *Hum Pathol.* juill 2013;44(7):1440 6.

Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2012;2012(4):CD004426.

Raevuori A, Keski-Rahkonen A, Hoek HW. A review of eating disorders in males. *Current Opinion in Psychiatry.* nov 2014;27(6):426 30.

Riquin E, Le Nerzé T, Pasquini N, Barth M, Prouteau C, Colin E, et al. Psychiatric Symptoms of Children and Adolescents With Mitochondrial Disorders: A Descriptive Case Series. *Front Psychiatry.* 20 juill 2021;12:685532.

Riquin E, Duverger P, Cariou C, Barth M, Prouteau C, Van Bogaert P, et al. Neuropsychological and Psychiatric Features of Children and Adolescents Affected With Mitochondrial Diseases: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 28 juill 2020;11:747.

Röeben B, Marquetand J, Bender B, Billing H, Haack TB, Sanchez-Albisua I, et al. Hemodialysis in MNGIE transiently reduces serum and urine levels of thymidine and deoxyuridine, but not CSF levels and neurological function. *Orphanet J Rare Dis.* 1 août 2017;12(1):135.

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

Ronchi D, Caporali L, Manenti GF, Meneri M, Mohamed S, Bordoni A, et al. TYMP Variants Result in Late-Onset Mitochondrial Myopathy With Altered Muscle Mitochondrial DNA Homeostasis. *Front Genet.* 2020;11:860.

Rosebush PI, Anglin RE, Rasmussen S, Mazurek MF. Mental illness in patients with inherited mitochondrial disorders. *Schizophrenia Research.* sept 2017;187:33-7.

Roux H, Chapelon E, Godart N. [Epidemiology of anorexia nervosa: a review]. *Encephale.* avr 2013;39(2):85-93.

Said G, Lacroix C, Planté-Bordeneuve V, Messing B, Slama A, Crenn P, et al. Clinicopathological aspects of the neuropathy of neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) in four patients including two with a Charcot-Marie-Tooth presentation. *J Neurol.* juin 2005;252(6):655-62.

Saneto RP, Friedman SD, Shaw DWW. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion.* déc 2008;8(5-6):396-413.

Savard M, Dupré N, Turgeon AF, Desbiens R, Langevin S, Brunet D. Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: case report. *Neurology.* 20 août 2013;81(8):770

Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR, et al. Clinical Spectrum, Morbidity, and Mortality in 113 Pediatric Patients With Mitochondrial Disease. *Pediatrics.* 1 oct 2004;114(4):925-31.

Schreiber H. Pilot Study on Executive Function and Adaptive Skills in Adolescents and Young Adults With Mitochondrial Disease. *J Child Neurol.* déc 2012;27(12):1506-16.

Schuermans N, El Chehadeh S, Hemelsoet D, Gautheron J, Vantyghem MC, Nouioua S, et al. Loss of phospholipase PLAAT3 causes a mixed lipodystrophic and neurological syndrome due to impaired PPAR γ signaling. *Nat Genet.* nov 2023;55(11):1929-40.

Schüpbach WMM, Vadday KM, Schaller A, Brekenfeld C, Kappeler L, Benoist JF, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy in three siblings: clinical, genetic and neuroradiological features. *J Neurol.* févr 2007;254(2):146-53.

Sedel F, Baumann N, Turpin J -C., Lyon-Caen O, Saudubray J -M., Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. J of Inher Metab Disea. oct 2007;30(5):631 41.

Smith A, Dunne E, Mannion M, O'Connor C, Knerr I, Monavari AA, et al. A review of anaesthetic outcomes in patients with genetically confirmed mitochondrial disorders. Eur J Pediatr. janv 2017;176(1):83 8.

Teitelbaum JE, Berde CB, Nurko S, Buonomo C, Perez-Atayde AR, Fox VL. Diagnosis and management of MNGIE syndrome in children: case report and review of the literature. J Pediatr Gastroenterol Nutr. sept 2002;35(3):377 83.

Thompson VA, Wahr JA. Anesthetic considerations in patients presenting with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. Anesth Analg. déc 1997;85(6):1404 6.

Torres-Torronteras J, Cabrera-Pérez R, Vila-Julià F, Viscomi C, Cámara Y, Hirano M, et al. Long-Term Sustained Effect of Liver-Targeted Adeno-Associated Virus Gene Therapy for Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. Hum Gene Ther. juin 2018;29(6):708-18.

Torres-Torronteras J, Cabrera-Pérez R, Barba I, Costa C, de Luna N, Andreu AL, et al. Long-Term Restoration of Thymidine Phosphorylase Function and Nucleoside Homeostasis Using Hematopoietic Gene Therapy in a Murine Model of Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. Hum Gene Ther. sept 2016;27(9):656 67.

Torres-Torronteras J, Viscomi C, Cabrera-Pérez R, Cámara Y, Di Meo I, Barquinero J, et al. Gene therapy using a liver-targeted AAV vector restores nucleoside and nucleotide homeostasis in a murine model of MNGIE. Mol Ther. mai 2014;22(5):901 7.

Unal S. A rare cause of anejaculation: mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) syndrome: case report. Int J Impot Res. 21 déc 2023.

Vila-Julià F, Cabrera-Pérez R, Cámara Y, Molina-Berenguer M, Lope-Piedrafita S, Hirano M, et al. Efficacy of adeno-associated virus gene therapy in a MNGIE murine model enhanced by chronic exposure to nucleosides. EBioMedicine. déc 2020;62:103133.

Van den Bergh P, van Doorn P, Hadden R et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : Report of a joint Task Force- Second Revision. J Peripher Nerv Syst 2021 ; 26(3) : 242-268

Van Goethem G, Schwartz M, Löfgren A, Dermaut B, Van Broeckhoven C, Vissing J. Novel POLG mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Eur J Hum Genet.* juill 2003;11(7):547 9.

Vanlander AV, Jorens PG, Smet J, De Paepe B, Verbrugghe W, Van den Eynden GG, et al. Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* avr 2012;56(4):520 5.

Vantyghem MC, Cornillon J, Decanter C, Defrance F, Karrouz W, Leroy C, et al. Management of endocrino-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis.* 29 oct 2014;9:162.

Verebi C, Gravrand V, Pacault M, Audrezet MP, Couque N, Vincent MC, et al. [Towards a generalization of non-invasive prenatal diagnosis of single-gene disorders? Assessment and outlook]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* oct 2023;51(10):463 70.

Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory Chain Encephalomyopathies: A Diagnostic Classification. *Eur Neurol.* 1996;36(5):260 7.

Yadak R, Boot MV, van Til NP, Cazals-Hatem D, Finkenstedt A, Bogaerts E, et al. Transplantation, gene therapy and intestinal pathology in MNGIE patients and mice. *BMC Gastroenterol.* 19 oct 2018a;18(1):149.

Yadak R, Cabrera-Pérez R, Torres-Torronteras J, Bugiani M, Haeck JC, Huston MW, et al. Preclinical Efficacy and Safety Evaluation of Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in a Mouse Model of MNGIE. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 16 mars 2018b;8:152 65.

Yadak R, Sillevs Smitt P, van Gisbergen MW, van Til NP, de Coo IFM. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy Caused by Thymidine Phosphorylase Enzyme Deficiency: From Pathogenesis to Emerging Therapeutic Options. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:31.

Yavuz H, Ozel A, Christensen M, Christensen E, Schwartz M, Elmaci M, et al. Treatment of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy with dialysis. *Arch Neurol.* mars 2007;64(3):435-8.

Zaidman I, Elhasid R, Gefen A, Yahav Dovrat A, Mutaz S, Shaoul R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy: A single-center

Centres de Références et de Compétences pour les maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte – CALISSON et CARAMMEL
Centres de Références et de Compétences des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte – G2M

experience underscoring the multiple factors involved in the prognosis. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2021;68(5):e28926.

Zemrani B, Lambe C, Goulet O. Cannabinoids Improve Gastrointestinal Symptoms in a Parenteral NutritionDependent Patient With Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. févr 2021;45(2):427-9.