

**PROJET DE RECHERCHE 2007 :****Evolution neurologique, radiologique et biologique de 30 patients atteints de MELAS, traités par idébénone 5 mg/kg/j pendant un an.**

P. Ribai

**Clinique**

Le MELAS est une maladie mitochondriale dont la prévalence s'élève à 16/100.000 dans la population du nord de la Finlande (1,2). Aucune étude épidémiologique n'a pu déterminer la prévalence globale de cette maladie en raison de sa grande variabilité clinique et génétique. L'âge de début de la maladie se situe entre 5 et 15 ans. Dans de rares cas, la maladie débute avant l'âge de 2 ans ou après l'âge de 40 ans. Les manifestations cliniques sont essentiellement neurologiques : céphalées, crises d'épilepsie, épisodes neurologiques aigus pouvant mimer un accident vasculaire cérébral (Stroke-like episodes). Cependant, comme toutes les maladies mitochondriales, le MELAS est une maladie multisystémique, pouvant également atteindre le muscle cardiaque par une cardiomyopathie (3), le système cérébelleux par une ataxie (4), la rétine par une atrophie optique ou une rétinite pigmentaire (5,6), le nerf auditif par une hypoacousie (7), le système digestif par des troubles de la motilité intestinale (8,9), etc... Etant donné la variabilité des symptômes cliniques dans le MELAS, des critères diagnostic ont été proposés (10): Présence de « Stroke-like episodes » avant l'âge de 40 ans, d'une encephalopathie épileptique et/ou d'une démence, d'une myopathie mitochondriale démontrée par une acidose lactique et/ou des ragged red fibers (RRF) musculaires, et d'au moins deux des signes suivants: développement psychomoteur précoce normal, céphalées récurrentes, vomissements récurrents.

La variabilité clinique de cette maladie reflète la variabilité des tissus atteints, qui s'explique par le taux d'hétéroplasmie. Celui-ci se définit par la proportion de mitochondries mutées sur le nombre de mitochondries totales contenues dans un tissu. Plus le taux d'hétéroplasmie est élevé dans un tissu, plus la probabilité de dysfonctionnement de ce tissu augmente.

L'histoire naturelle de la maladie est une succession d'atteintes neurologiques et non-neurologiques, qui aboutissent à un handicap moteur et cognitif. La durée de vie moyenne après le début des symptômes est de 35 ans (11).

Outre l'hétérogénéité clinique, le MELAS présente une grande hétérogénéité génétique, puisque 8 gènes différents sont associés à cette maladie (MTTL1, MTTK, MTTQ, MTTH, MTTS1, MTND1, 5 et 6). Cependant 80% des patients qui présentent des signes typiques de MELAS présentent la mutation A3243G dans le gène MTTL1 codant pour le tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> (12). Des mutations dans ce gène sont retrouvées chez 93% des patients qui présentent les signes typiques de MELAS (geneclinics.org). Ainsi, malgré l'hétérogénéité génétique, le gène MTTL1 est celui impliqué dans la plupart des MELAS.

**Physiopathologie**

La physiopathologie du MELAS n'est pas encore entièrement connue.

Un dysfonctionnement mitochondrial a été démontré par : 1) la présence de « ragged-red fibers » à la biopsie musculaire, indiquant des mitochondries de structure anormalement hachée, 2) une accumulation anormale de mitochondries dans les muscles lisses, striés et cardiaque, 3) l'élévation de l'acide lactique dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et le muscle, 4) des déficits multiples partiels de l'activité des complexes I et/ou IV de la chaîne respiratoire (13,14), 5) la diminution de l'aminocétylation des ARN de transfert mitochondriaux (12). Aucun patient n'a été décrit avec un

déficit musculaire en coenzyme Q. Certains auteurs ont démontré une corrélation entre le taux d'hyperlactacidémie/hyperlactatorachie et la sévérité de l'atteinte neurologique ou cognitive (15).

Un dysfonctionnement du métabolisme du calcium et de l'oxyde nitrique (NO) a également été évoqué dans cette maladie (12).

Les « stroke-like episodes » sont attribués à une hyperexcitabilité neuronale qui peut expliquer les crises d'épilepsie observées chez les patients (16). Les lésions hyperintenses en T2 observées à l'IRM cérébrale lors de ces épisodes aigus seraient dus à un œdème cellulaire associé à une augmentation du coefficient de perméabilité apparente (ADC), contrairement à la diminution de ce coefficient dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (16).

### **Essais thérapeutiques effectués avec des antioxydants chez les patients atteints de MELAS**

Aucun essai thérapeutique en double-aveugle n'a été réalisé à l'heure actuelle dans cette maladie. Etant donné l'atteinte mitochondriale prédominante, plusieurs auteurs ont utilisé des molécules antioxydantes, notamment le coenzyme Q10, chez des patients atteints de MELAS. Ces études ont été effectuées sur des cas isolés recevant des doses 200 à 300 mg/j de coenzyme Q10 durant une période maximale de 8 mois (17,18,19). Les résultats de ces études ont montré une amélioration des signes neurologiques et biologiques, tels que l'augmentation de la force musculaire, la diminution des « stroke-like episodes », l'amélioration des fonctions cognitives, la diminution des doses de lactate et de pyruvate sériques et dans le liquide céphalo-rachidien. Les limites de ces études sont qu'elles rapportent le résultat de ce traitement sur des cas anecdotiques, non homogènes sur le plan clinique et évalués par des méthodes différentes. Peterson et al (20) ont rapporté une augmentation de la durée et de la qualité de vie de 6 patients atteints de MELAS, traités par une combinaison de 5 molécules dont le coenzyme Q10 à la dose de 3 à 120 mg/j. Les patients ont été suivis pendant une période de 6 mois à 8 ans. Les limites de cette étude sont la variabilité dans le temps des doses de coenzyme Q10, la durée inconnue de la maladie au début du traitement et les résultats qui sont non chiffrés et non comparés statistiquement.

Très peu d'auteurs ont utilisé l'idébenone comme traitement dans le MELAS. Il s'agit un analogue plus lipophile du coenzyme Q10 qui traverse mieux les membranes cellulaires. Cette molécule est habituellement utilisée dans l'ataxie de Friedreich, autre maladie mitochondriale, à une dose de 5 à 10 mg/kg/j. Il s'agit d'une molécule généralement bien tolérée, environ 10% des patients ont démontré ou rapporté une élévation des enzymes hépatiques et une prise de poids modérée (21). L'idébenone a démontré son efficacité pour diminuer l'hypertrophie du muscle cardiaque chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich (21). Napolitano et al (22) ont rapporté l'absence de « stroke-like episodes », l'amélioration des lésions à l'IRM cérébrale et des anomalies à l'EEG chez un patient atteint de MELAS traité par idébenone pendant 2 ans. Ikejiri Y et al (23) ont rapporté l'amélioration du métabolisme de l'oxygène cérébral chez un patient traité par idébenone à doses progressivement croissante de 90 à 270 mg/j pendant une durée totale de 5 mois.

Sur base de la physiopathologie mitochondriale du MELAS, de l'effet antioxydant de l'idébenone, de sa tolérabilité, de ses effets bénéfiques dans une autre maladie mitochondriale (ataxie de Friedreich), et des effets positifs démontrés sur des cas isolés de patients atteints de MELAS, nous nous proposons d'évaluer l'évolution neurologique, radiologique et biologiques de 30 patients atteints de MELAS traités par idébenone 5 mg/kg/j durant un an.

### **Objectifs de l'étude**

Observer l'évolution neurologique, radiologique et biologique de 30 patients atteints de MELAS, traités par Idébenone 5 mg/kg/j pendant un an.

## Design de l'étude

Suivi prospectif des atteintes neurologique, radiologique et biologique de 30 patients atteints de MELAS, traités par Idébénone 5 mg/kg/j pendant un an.

## Patients

Trente patients seront inclus dans l'étude.

Les critères d'inclusion seront :

- Les critères cliniques de MELAS définis par Hirano et al (10). La myopathie mitochondriale sera déterminée par la présence d'un déficit moteur. En effet, la démonstration de la présence de « ragged-red fibers » nécessite un examen très invasif (biopsie musculaire); et l'augmentation de lactate musculaire se mesure par spectroscopie musculaire au  $^{31}\text{P}$ , méthode non disponible en routine.
- La présence de la mutation classique A3243G dans le gène MTTL1.
- La normalité des tests hépatiques.

Dix patients remplissant ces critères sont déjà suivis dans le Centre de Maladies Métaboliques de l'IPG de Gosselies. Les autres patients seront recrutés à partir de l'association de patients BOKS (410 adhérents, toutes maladies métaboliques confondues) et de cliniciens extérieurs : Dr M-C Nassogne (centre de maladies métaboliques des cliniques St-Luc), Dr Goyens (centre de maladies métaboliques de l'Huderf), neurologues de divers hôpitaux.

## Méthodes

### Evaluation neurologique (Dr Ribaï, IPG Gosselies)

Les méthodes neurologiques utilisées seront essentiellement quantitatives, afin de mesurer l'évolution de la maladie de manière objective.

- Mesure du déficit moteur de différents segments musculaires (échelle neurologique usuelle sur 5)
- Présence ou absence d'un déficit sensitif, localisation.
- Mesure du syndrome cérébelleux (échelle ICARS, sur 100)
- Evaluation des troubles de la marche (mesure de la distance parcourue par le patient pendant 5 secondes).
- Mesure du poids et de la tension artérielle.
- Histoire de la maladie: nombre d'épisodes neurologiques aigus survenus durant l'année précédant l'instauration du traitement ; ou alors depuis le début des symptômes et faire une moyenne/an ?
- Echelle de qualité de vie (Barthel)

L'évaluation neurologique sera effectuée à l'inclusion, puis tous les 3 mois pendant la durée de l'étude. Une évaluation sera également effectuée 3 et 6 mois après l'arrêt du traitement.

Un bilan neuropsychologique évaluant les fonctions cognitives sera effectué à l'inclusion et après un an de traitement.

### Evaluation radiologique

Chaque patient bénéficiera d'une IRM cérébrale morphologique avec spectroscopie et injection de gadolinium à l'inclusion, après 1 an de traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement. Cet examen permet de visualiser le nombre de lésions cérébrales, leur localisation et de mesurer leur taille. La spectroscopie permet de mesurer le pic de lactate cérébral, ce qui évite au patient de subir une ponction lombaire donc une hospitalisation en hôpital de jour.



L'examen se fera à l'inclusion et à la fin du traitement. Il sera effectué au CHU de Charleroi pour les patients habitant dans la région du Hainaut, aux Cliniques St Luc ou à l'Hôpital Erasme pour les patients habitant la région de Bruxelles.

#### Evaluation biologique

- Dosage d'acide lactique, d'acide pyruvique et des enzymes musculaires (CPK totales) sériques.
- Dosage d'idébénone sérique, pour effectuer des corrélations entre le degré d'absorption de la molécule et les effets observés.
- Dosage des enzymes hépatiques (GOT, GPT, GammaGT, Phosphatases alcalines), étant donné les effets secondaires rapportés d'élévation de ces enzymes.

Les dosages biologiques seront effectués à l'inclusion, tous les 3 mois pendant le traitement, 3 et 6 mois après l'arrêt du traitement.

#### Evolution subjective

Les symptômes subjectifs en terme d'amélioration ou d'aggravation seront notés par le patient.

#### Récolte des données et analyses statistiques

Les données seront recueillies et notées par le Dr Ribaï dans une base de données permettant les analyses statistiques.

#### **Intérêt Scientifique de l'étude**

L'intérêt de cette étude réside dans la possibilité de démontrer une amélioration sous idébénone des signes neurologiques, radiologiques et biologiques du MELAS. Aucune étude avec l'Idebenone n'a été effectuée à l'heure actuelle dans cette maladie. Il s'agit donc d'une étude pilote. Très peu d'études avec d'autres molécules antioxydantes ont été réalisées jusqu'à présent dans de ce type de maladies. A chaque fois, il s'agissait de rapporter l'évolution de cas isolés, dont les résultats sont encourageants mais doivent être confirmés par une étude sur un plus grand nombre de patients, sélectionnés avec des critères homogènes et suivis de manière rigoureuse. Nous nous proposons de réaliser une telle étude. Si une amélioration sous traitement est observée, une étude de plus grande envergure (multicentrique, européenne, randomisée en double aveugle) devrait confirmer nos résultats. L'idébénone pourrait dès lors être proposé systématiquement comme traitement aux patients atteints de MELAS.

#### **Intérêt de l'étude pour l'IPG**

Cette étude pilote est la première proposée avec cette molécule dans les MELAS. Par cette étude, l'IPG se placerait comme un centre pilote parmi les centres de génétique Belges, montrant son dynamisme, sa volonté de promouvoir la recherche clinique et scientifique.

Le recrutement des patients auprès des associations de malades, des médecins généralistes et spécialistes, la collaboration avec des centres extérieurs pour la réalisation des différents examens et enfin la publication scientifique des résultats de l'étude apporterait à l'IPG plus de reconnaissance et un crédit scientifique au sein de la communauté scientifique et médicale Belges, mais aussi internationale.

En outre, le coût de cette étude a été volontairement réduit. En effet, 1) les honoraires du médecin investigateur (Dr RIBAÏ) n'ont pas été surajoutés, car inclus dans ses honoraires mensuels ; 2) les coûts des différents examens ont été établis après appels dans les services de tarification des hôpitaux, donc reflètent bien le coût réel des examens et non une surévaluation subjective.

## Références

1. Majamaa K, Turkka J, Karppa M, Winqvist S, Hassinen IE. The common MELAS mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. *Neurology* 1997;49:1331-4
2. Uusimaa J, Finnila S, Remes AM, Rantala H, Vainionpaa L, Hassinen IE, Majamaa K. Molecular epidemiology of childhood mitochondrial encephalomyopathies in a Finnish population: sequence analysis of entire mtDNA of 17 children reveals heteroplasmic mutations in tRNAArg, tRNAGlu, and tRNALeu(UUR) genes. *Pediatrics* 2004;114:443-50
3. Menotti F, Brega A, Diegoli M, Grasso M, Modena MG, Arbustini E. A novel mtDNA point mutation in tRNA(Val) is associated with hypertrophic cardiomyopathy and MELAS. *Ital Heart J* 2004;5:460-5
4. Petruzzella V, Zoccolella S, Amati A, et al. Cerebellar ataxia as atypical manifestation of the 3243A>G MELAS mutation. *Clin Genet* 2004;65:64-5
5. Sue CM, Mitchell P, Crimmins DS, Moshegov C, Byrne E, Morris JG. Pigmentary retinopathy associated with the mitochondrial DNA 3243 mutation. *Neurology* 1997;49:1013-17
6. Hwang JM, Park HW, Kim SJ. Optic neuropathy associated with mitochondrial tRNA[Leu(UUR)] A3243G mutation. *Ophthalmic Genet* 1997;18:101-5
7. Di Trapani G, Gregori B, Servidei S, Ricci E, Sabatelli M, Tonali P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Clin Neuropathol* 1997;16:195-200
8. Chang TM, Chi CS, Tsai CR, Lee HF, Li MC (2004) Paralytic ileus in MELAS with phenotypic features of MNGIE. *Pediatr Neurol* 2004;31:374-7
9. Garcia-Velasco A, Gomez-Escalonilla C, Guerra-Vales JM, Cabello A, Campos Y, Arenas J. Intestinal pseudo-obstruction and urinary retention: cardinal features of a mitochondrial DNA-related disease. *J Intern Med* 2003;253:381-5
10. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, Defendini R, Pavlakis SG, DeVivo DC, DiMauro S, Rowland LP. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992;2:125-35
11. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, Moraes CT, et al. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992;31:391-8
12. Scaglia F, Northrop JL. The Mitochondrial Myopathy Encephalopathy, Lactic Acidosis with Stroke-Like Episodes (MELAS) Syndrome: A review of treatment options. *CNS Drugs* 2006;20:443-464.
13. Flierl A, Reichmann H, Seibel P. Pathophysiology of the MELAS 3243 transition mutation. *J Biol Chem* 1997;272:27189-96.
14. Uusimaa J, Remes AM, Rantala H et al. Childhood encephalopathies and myopathies : a prospective study in a defined population to assess the frequency of mitochondrial disorders. *Pediatrics* 2000;105:598-603.
15. Kaufmann P, Shungu DC, Sano MC et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurology* 2004;62:1297-302.
16. Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res* 2005;2:29-45.
17. Berbel-Garcia A, Barbera-Farre JR, Etesam JP, Salio AM, Cabello A, Gutierrez-Rivas E, Campos Y. Coenzyme Q10 improves lactic acidosis, stroke-like episodes, and epilepsy in a patient with MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). *Clin Neuropharmacol* 2004;27:187-91.
18. Ihara Y, Namba R, Kuroda S, Sato T, Shirabe T. Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS): pathological study and successful therapy with coenzyme Q10 and idebenone. *J Neurol Sci* 1989;90:263-71.
19. Peterson PL. The treatment of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. *Biochim Biophys* 1995;1271:275-280.
20. P. Ribai, F. Pousset, ML Tanguy et al. Neurological, cardiological and oculomotor progression in 104 Friedreich's ataxia patients during long-term follow-up. Submitted.
21. Napolitano A, Salvetti S, Vista M, Lombardi V, Siciliano G, Giraldi C. Long-term treatment with idebenone and riboflavin in a patient with MELAS. *Neurol Sci* 2000;21:S981-2.
22. Ikejiri Y, Mori E, Ishii K, Nishimoto K, Yasuda M, Sasaki M. Idebenone improves cerebral mitochondrial oxidative metabolism in a patient with MELAS. *Neurology* 1996:583-5.