

Synthèse à destination du médecin traitant

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

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

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Prise en charge diagnostique	3
2. Prise en charge thérapeutique et suivi	4
3. Les “contacts utiles”	5

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. 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. Prise en charge diagnostique

Quand suspecter une MNGIE :

- 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).

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

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.

3. Les “contacts utiles”

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

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>).