

Ischémie cérébrale sur artères non thrombosées révélant une maladie génétique (syndrome de MELAS)

Cerebral ischemia on no-thrombosed arteries revealing a genetic disease (MELAS syndrome)

Coulibaly KT¹, Békoin-Abhé CM¹, Mobio MP¹, Ouattara A¹, Olama MC¹, Bédié Y.V¹, Kakou K.M¹, N'da E, Tétchy YD¹, Brouh Y².

1- Service de réanimation, CHU Cocody (RCI).

2- Service Anesthésie-réanimation, HME Bingerville (RCI)

Auteur correspondant : Coulibaly Klinna Théodore, theokl2002@yahoo.fr

Résumé

Objectif : le but de ce cas clinique est de montrer que les ischémies cérébrales ne sont pas toujours vasculaires.

Observation : Madame R.J était âgée de 54 ans. Elle a été admise en réanimation pour ischémie cérébrale grave à l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer de Lyon. Les explorations cliniques ont montré un coma non fébrile d'installation rapidement progressive avec un syndrome pyramidal gauche. Les explorations paracliniques ont montré une ischémie cérébrale temporo-pariéto-occipitale droite avec engagements sous falcal et temporal. L'angiographie cérébrale est revenue normale (absence d'occlusion d'artères cérébrales). Le diagnostic d'une mitochondriopathie a été suspecté devant une acidose métabolique avec une lactatémie élevée. Le syndrome de MELAS (Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) qui est une mitochondriopathie a été confirmé par la biologie moléculaire et la biopsie musculaire devant des fibres musculaires striées déchiquetées et la mutation du gène 3243A>G de l'ADN mitochondrial. L'évolution a été marquée par la survenue rapide du décès malgré les mesures de réanimation et l'apport de cofacteurs associés aux antioxydants.

Conclusion : Malgré l'efficacité du traitement symptomatique dans le syndrome de MELAS, montrée par certaines études, son évolution est imprévisible avec un pronostic sévère.

Mots clés : ischémie cérébrale, MELAS.

Summary

Objective : the objective of this case report is to show that cerebral ischemia is not always vascular.

Observation : Madam R.J was 54 years old. She was admitted to intensive care for severe cerebral ischemia at the Pierre Wertheimer neurological hospital in Lyon. Clinical explorations showed a rapidly progressive coma with a left pyramidal syndrome without fever. Paraclinical explorations showed right temporo-parietal-occipital cerebral ischemia with subfalcine and temporal involvement. Cerebral angiography returned normal (no occlusion of cerebral arteries). The diagnosis of mitochondriopathy was suspected because of a metabolic acidosis with elevated lactatemia. The MELAS syndrome (Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) which is a mitochondriopathy was confirmed by molecular biology and muscle biopsy in front of the shredded striated muscle fibers and the mutation of the 3243A>G gene of the mitochondrial DNA. The evolution was marked by the rapid onset of death despite resuscitation measures and the provision of cofactors and antioxidants.

Conclusion : Despite the effectiveness of symptomatic treatment in MELAS syndrome, shown by certain studies, it has not a significant impact on the evolution of this pathology which becomes unpredictable with a severe prognosis.

Key words : cerebral ischemia, MELAS.

Introduction

Les AVC ischémiques sont en général consécutifs à l’occlusion d’une artère du cerveau. L’avènement de la thrombolyse et de la thrombectomie a réduit leur prévalence en réanimation dans les pays développés [1]. Au moment où ces techniques arrivent dans les pays en voie de développement, il nous faut relever que certains AVC ischémiques sont non vasculaires. Nous rapportons un de ces cas appelé ‘stroke-like’ révélant un syndrome de MELAS qui est d’origine génétique.

Observation : Madame R.J était âgée de 54 ans. Elle avait un antécédent d’HTA et une notion d’AVC ischémique dans la famille (mère et frère). Elle a été admise en réanimation pour ischémie cérébrale grave à l’hôpital neurologique Pierre Wertheimer de Lyon. Les signes du début étaient marqués par des céphalées pulsatiles inhabituelles au réveil et des troubles visuels sans trouble de la conscience et de déficit moteur. La tomodensitométrie cérébrale est revenue normale (**figure 1**) tandis que l’IRM encéphalique a montré une ischémie occipitale droite (**figure 2**).

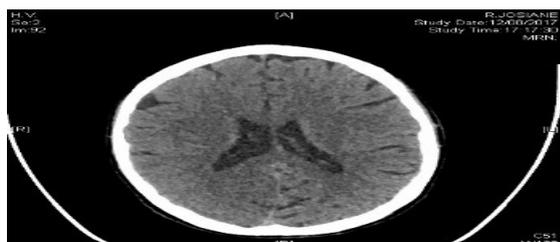


Figure 1: TDM normale

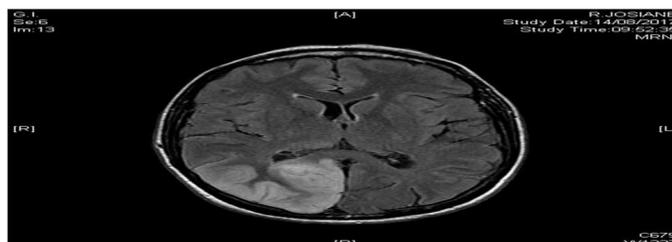


Figure 2: ischémie occipitale droite (IRM)

La séquence angiographique cérébrale a mis en évidence une absence d’obstruction de l’artère occipitale droite (**figure 3**) permettant de poser le

diagnostic d’une ischémie cérébrale sur artère non thrombosée.



Figure 3: angiIRM normale

La biologie réalisée est revenue normale (NFS, ionogramme sanguin, glycémie, urémie, créatininémie, transaminases) en dehors d’une acidose métabolique avec une lactatémie élevée. Ainsi, devant cette acidose métabolique, les antécédents familiaux sus cités, les céphalées, les troubles visuels et l’angiographie cérébrale normale, une maladie mitochondriale a été suspectée. La biologie moléculaire et la biopsie musculaire ont permis de poser le diagnostic d’une mitochondriopathie type MELAS (Mitochondrial

Encephalopathy Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) devant des fibres musculaires striées déchiquetées et la mutation du gène 3243A>G de l’ADN mitochondrial. L’évolution quelques heures plutard a été marquée par une détérioration de l’état de conscience (score de Glasgow à 6) associée une hémiplégié gauche et des convulsions localisées à la face. L’imagerie répétée a mis en évidence une extension temporopariétale droite de l’ischémie avec un engagement sous falcriel (**figures 4 et 5**).

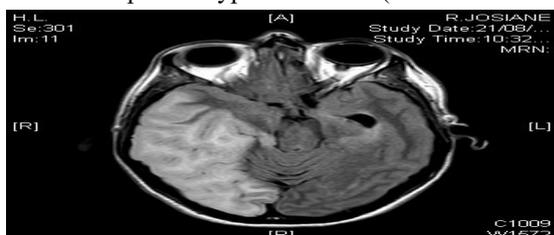


Figure 4: extension temporale droite de l’ischémie (IRM)

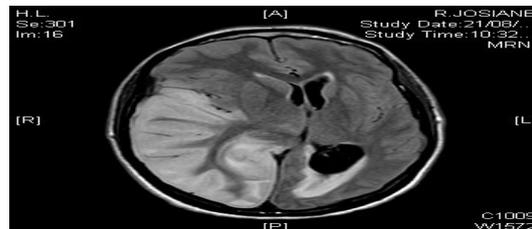


Figure 5: extension pariétale droite de l’ischémie avec engagement sous falcriel (IRM)

Elle a donc été transférée en réanimation neurologique où elle a été intubée, ventilée et neurosédation. Un traitement spécifique fait de la L-carnitine (lévocarnyl®) et de la thiamine a été institué. Son équipement était fait de cathéter artériel et de voie veineuse centrale. Le monitoring cérébral était fait d'un capteur de pression intracrânienne (PIC) et d'un doppler transcrânien. La PIC était supérieure à 30 mmHg à la pose et la PPC était à 45 mmHg. Le doppler transcrânien a montré une olighémie cérébrale avec une vélocité diastolique (VD) à 16 cm/s et un index de pulsativité (IP) à 2. Un approfondissement de la sédation et une optimisation de la PAM ont donc été entrepris sans succès aboutissant à une hypertension intracrânienne réfractaire avec mort encéphalique au bout de deux jours de réanimation.

Discussion : Le syndrome de MELAS est une mitochondriopathie rare d'origine génétique. Elle est consécutive à une mutation du gène 3243A>G de l'ADN mitochondrial (ADNmt). Cette mutation est à l'origine d'un déficit de phosphorylation oxydative mitochondriale (déficit en complexe I et en cytochrome C oxydase) responsable d'un trouble de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle a une transmission mère-enfant de type mitochondrial (non liée aux chromosomes sexuels) [2]. En effet, elle n'est jamais père-enfant car lors de la fécondation, il y'a fusion du matériel nucléaire des deux gamètes. Il n'y a pas fusion du matériel cytoplasmique. L'œuf utilise seulement le matériel cytoplasmique de la femme car le spermatozoïde se débarrasse de son matériel cytoplasmique pendant la fécondation. Les manifestations cliniques dépendent de l'organe le plus atteint et de sa demande énergétique. Tous les organes peuvent être atteints. Ainsi, lorsqu'il s'agit du cerveau, les signes ressemblent à ceux d'un AVC ischémique d'où le 'stroke-like' car il s'agit d'un accident ischémique cérébral non vasculaire [2]. C'est le cas de notre patiente. Le diagnostic est complexe car en plus de se confondre avec l'AVC ischémique, il existe plusieurs pathologies génétiques qui ont les mêmes signes cliniques. Il s'agit du MERRF (myoclonic epilepsy and ragged red fibers), du KSS (keams-sayre syndrome) ... Ces pathologies se manifestent cliniquement le plus souvent par un stroke-like avec des crises convulsives [3, 4]. Les signes cliniques du MELASS sont variables d'un patient à un autre: dans plus de 90% des cas il y'a une démence et épilepsie; dans 75 à 89% des cas, il s'agit d'un syndrome pyramidal ou une cécité corticale; dans 50 à 74% des cas, c'est une atteinte nerveuse périphérique et des troubles de la mémoire [5, 6]. La stratégie diagnostique est basée sur l'orientation clinique malgré sa complexité, la biologie (hyperlactatémie, ↑ L/P, hypercétonémie paradoxale, hyperlactatorachie, hyperlactaturie) et l'imagerie

cérébrale qui montre une ischémie cérébrale non systématisée, rapidement évolutive avec une séquence angiographique normale et une élévation du pic des lactates à la spectrométrie IRM [2]. Chez notre patiente, l'orientation diagnostique a été faite devant les antécédents, les signes cliniques, une acidose lactique et surtout l'imagerie cérébrale avec une ischémie non systématisée rapidement progressive et une angiographie cérébrale normale. La confirmation se fait par la biologie moléculaire au niveau sanguin ou sur une biopsie musculaire. Cet examen montre une mutation du gène 3243A>G de l'ADNmt. Cette mutation peut s'accompagner de modifications histologiques : des fibres vacuolisées, une inclusion de basophiles, des fibres rouges déchiquetées, une modification de l'expression des fibres COX, des agrégats mitochondriaux sous sarcolemniques et une surcharge lipidique [2]. Le diagnostic a été confirmé chez notre patiente par la mise en évidence de la mutation du gène 3243A>G de l'ADNmt et un déchiquetage des fibres rouges sur une biopsie musculaire. Le traitement est essentiellement symptomatique basé sur les antioxydants (Coenzyme Q10, les flavonoïdes) et les cofacteurs (L-arginine, citrulline, créatine, acide lipoiq, la carnitine, la thiamine), l'éviction des médicaments à risque d'une acidose lactique (acide valproïque, metformine...) et le traitement de l'hypertension intracrânienne. M. Christine Rodriguez et al. ont montré l'efficacité de la créatine, du Co-Q10 et de l'acide lipoiq dans le MELAS dans une étude randomisée double aveugle [7]. La L-arginine a montré également son efficacité sur le MELASS dans l'étude de Y. Koga [8]. Lenka et al. également montré l'efficacité des flavonoïdes [9]. C'est à ce juste titre que la L-carnitine et la thiamine ont été administrées chez notre patiente. Malgré l'efficacité de ce traitement symptomatique montrée par ces études, il a un impact non significatif sur l'évolution de cette pathologie qui devient imprévisible [5]. Cette évolution imprévisible rend le pronostic vital sévère avec 23% de décès dans l'étude Zhang et al. [5] et 40% de décès dans celle de Kauffmann et al. [10]. Ce mauvais pronostic explique cette évolution rapidement défavorable de notre patiente.

Conclusion : les AVC ischémiques enregistrés dans nos pays en voie de développement sont moins explorés en terme d'imagerie cérébrale. En effet, les praticiens se limitent le plus souvent au scanner cérébral sans injection ou à l'IRM encéphalique sans séquence angiographique. Au moment où la thrombolyse et la thrombectomie font leur apparition dans nos pratiques, il est important d'approfondir l'exploration des AVC dit ischémiques afin de pouvoir écarter les stroke-like qui ne sont pas éligibles ni à la thrombolyse ni à la thrombectomie.

Ces stroke-like, une fois diagnostiqués, doivent susciter une enquête généalogique de la victime afin de faire un diagnostic précoce des autres sujets

porteurs du gène. Ces derniers pourront suivre des mesures préventives afin d'éviter le stroke-like qui a un pronostic sévère une fois installé.

Références

1. **Nicolas B, Salah B.** Accident vasculaire cérébral ischémique. Anesthésie et réanimation; 2017; 3 (1) : 25-36.
2. **Chaussonnet A, Paquis Flucklinger V.** Stratégie diagnostique des maladies mitochondriales. La lettre du neurologue . 2012; XVI (2) : 45-50.
3. **Finsterer J.** Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. Acta Neurol Scand. 2006 ; 114 : 271-38.
4. **Robert H. F, Jennifer Bain, Darryl De Vivo.** Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke-like episodes: a case report and critical reappraisal of treatment options. Pediatric Neurology. 2016 ; Doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.010.
5. **Ayman W. El-Hattab, Adekunle M. Adesina, Jeremy Jones, Fernando Scaglia.** MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. Mol. Genet. Metab. 2015; 116 : 4-12.
6. **Zhang Z, Zhao D, Zhang X, Xiong H, Bao X, Yuan Y. et al.** Analyse de survie d'une cohorte de patients chinois atteints d'encéphalomyopathie mitochondriale avec acidose lactique et épisodes de type AVC (MELAS) basée sur les caractéristiques cliniques. Journal des sciences neurologiques . 2018 ; 385 : 151-5.
7. **M. Christine Rodriguez, Jay R. MacDonald, Douglas J. Mahoney, Gianni Parise, M. Flint Beal, Mark A. Tarnopolsky.** Effets bénéfiques de la créatine, de la CoQ₁₀ et de l'acide lipoïque dans les troubles mitochondriaux. Muscle & Nerve . 2007 ; 35 (2) : 235-42.
8. **Y. Koga, Y. Akita, J. Nishioka, S. Yatsuga, N. Povalko, Y. Tanabe et al.** L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. Neurology . 2005; 64(4) : 710-12.
9. **Lenka K, Alena L, Marek S, Kévin Z, Raghad K, Ondrej B.** Effets protecteurs des flavonoïdes contre les mitochondriopathies et pathologies associées : focus sur l'approche prédictive et la prévention personnalisée. Int. J. Mol. Sci..2021 ; 22 (16) : 1-29.
10. **P. Kaufmann, K. Engelstad, Y. Wei, R. Kulikova, M. Oskoui, D.M. Sproule et al.** Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. Neurology. 2011; 77(22) : 1965-71