



# Diagnostic récent de syndrome de Pearson

*Voici des recommandations destinées aux familles de personnes chez lesquelles un syndrome de Pearson vient d'être diagnostiqué. Elles ont été élaborées à partir des recommandations de la première conférence sur le syndrome de Pearson organisée par The Champ Foundation, qui s'est tenue le 5 février 2018. Elles ont été actualisées après la conférence sur le syndrome de Pearson qui s'est déroulée le 30 mai 2020. Les Dr Suneet Agarwal (Boston Children's Hospital), Dr Peter Aziz (Cleveland Clinic), Dr Rebecca Ganetzky (Children's Hospital of Philadelphia), Dr Amy Goldstein (Children's Hospital of Philadelphia), Dr Elad Jacoby (Sheba Medical Center) et Dr Sumit Parikh (Cleveland Clinic) étaient présents. Ces recommandations ont été examinées et actualisées en février 2023 par les membres du Comité consultatif scientifique The Champ Foundation.*

*Ces directives ne remplacent pas un avis médical ; toutes les actions de prise en charge doivent être approuvées et décidées par les médecins de votre enfant.*

## 1. Comprendre le syndrome de Pearson

Le syndrome de Pearson est une maladie mitochondriale primaire très rare, provoquée par une délétion dans l'ADN mitochondrial. Même si chaque cas est différent, les individus présentent un risque élevé d'anémie, de troubles de la vision, de perte d'audition, de troubles du rythme cardiaque, de perturbations endocriniennes, d'insuffisance pancréatique, de difficultés concernant la nutrition et la croissance, et de problèmes rénaux.

## 2. Envisager une inscription au registre Champ Foundation Registry (CFR)

Le CFR est une étude de recherche destinée à examiner les syndromes de délétion de l'ADN mitochondrial à grande échelle (SLSMD, *single large-scale mitochondrial DNA deletion*) tels que le syndrome de Pearson, le syndrome de Kearns-Sayre et l'ophtalmoplégie externe progressive chronique (OEPC). Toute personne atteinte d'un trouble SLSMD ou toute personne aidante peut s'y inscrire. Le CFR a pour objectifs : (1) d'identifier les individus atteints d'un syndrome de délétion de l'ADN mitochondrial à grande échelle, comme le syndrome de Pearson, le syndrome de Kearns-Sayre et l'OEPC ; (2) de réunir des informations passées et futures sur les individus atteints de SLSMD au moyen d'une inscription volontaire, de questionnaires d'enquêtes autodéclarés, d'une collecte des dossiers médicaux par l'intermédiaire des patients et d'un partage facultatif d'échantillons biologiques ; (3) de rendre accessibles les données recueillies via le CFR, aux chercheurs et aux médecins étudiant les troubles SLSMD pour répondre aux questions concernant la maladie, y compris ses causes, les traitements potentiels et d'autres sujets ; (4) d'être le centre principal de recrutement d'individus atteints de troubles SLSMD pour les essais cliniques. Les deux investigateurs principaux du CFR sont Elizabeth Reynolds et le Dr Sumit Parikh (conseiller scientifique de la Cleveland Clinic pour The Champ Foundation).

## 3. Envisager une participation à l'étude de l'histoire naturelle du syndrome de Pearson

L'objectif de cette étude est de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie. Ceci contribuera aux futures recherches et pourrait aider à trouver des traitements et des remèdes pour le syndrome de Pearson et d'autres syndromes de délétion de l'ADN mitochondrial à grande échelle. Pour intégrer l'étude de l'histoire naturelle, les participants doivent d'abord s'inscrire sur le CFR et suivre un processus de vérification de l'éligibilité. Envoyez un courriel à l'adresse [contact@thechampfoundation.org](mailto:contact@thechampfoundation.org) si vous souhaitez participer ou recevoir de plus amples informations.

## 4. Constituer une équipe de médecins

Le syndrome de Pearson peut affecter plusieurs systèmes d'organes du corps. L'équipe médicale de votre enfant peut inclure un hématalogue, un endocrinologue, un cardiologue, un ophtalmologue, un neurologue, un gastro-entérologue, un généticien et un néphrologue. Il peut être utile de trouver un spécialiste de chaque discipline, même si votre enfant ne présente pas de symptômes actuellement. Cela vous permettra d'être à l'aise avec les médecins, de disposer de valeurs de référence et de surveiller les changements.

## 5. Prendre connaissance des directives sur les maladies mitochondriales

Vous ou vos médecins pourriez être intéressés par des directives d'ordre général concernant les soins destinés aux patients atteints d'une maladie mitochondriale. Le Réseau de soins mitochondriaux, Mitochondrial Care Network, a conçu un guide pour les personnes chez lesquelles une maladie mitochondriale vient d'être diagnostiquée. Ce guide est accessible à l'adresse suivante (en anglais) : [bit.ly/mitoguide22](http://bit.ly/mitoguide22). La Société de médecine mitochondriale, Mitochondrial Medicine Society, a établi des normes de soins pour les patients atteints de maladies mitochondriales primaires. Elles sont accessibles à l'adresse suivante (en anglais) [bit.ly/mitocare](http://bit.ly/mitocare).



## **6. Réunir des courriers d'urgence rédigés par des médecins qualifiés**

Les personnes atteintes du syndrome de Pearson peuvent présenter une sensibilité plus élevée que la moyenne aux facteurs de stress physiologiques. Ceci signifie que des maladies bénignes, une déshydratation, de la fièvre, des températures extrêmes, une intervention chirurgicale, une anesthésie et un jeûne peuvent être particulièrement dangereux. Il est très important d'éviter ces situations, mais lorsque votre enfant est malade, il est fondamental que les médecins des urgences disposent des recommandations les plus récentes concernant les soins à lui dispenser. Ces recommandations doivent inclure des directives pour : (1) les analyses à effectuer et les valeurs biologiques à surveiller, (2) les liquides à administrer en cas de déshydratation, (3) la réponse à une acidose lactique, (4) les médicaments spécifiques à éviter, (5) les précautions à prendre en cas d'anesthésie et d'intervention chirurgicale et (6) l'apport de compléments et d'antioxydants. Un exemple de courrier d'urgence est joint en annexe.

## **7. Les médicaments et le « cocktail Milano-Torino »**

Actuellement, il n'existe aucun traitement approuvé pour le syndrome de Pearson. Cependant, de nombreux médecins suggèrent d'effectuer un essai thérapeutique associant le coenzyme Q10 avec plusieurs autres nutriments tels que la créatine, l'arginine, la L-carnitine, la thiamine, les vitamines C et E, l'acide alpha-lipoïque et l'acide folinique. Assurez-vous de collaborer directement avec votre médecin pour déterminer les médicaments, les vitamines et leur dosage les plus adaptés à votre enfant.

## **8. Être en relation avec d'autres familles**

Tisser des liens avec d'autres familles dans lesquelles un diagnostic de syndrome de Pearson a été établi peut vous apporter un soutien émotionnel et vous donner accès à des informations utiles. Si cela vous intéresse, envoyez une demande pour intégrer le groupe « Pearson Syndrome Family » (Famille du syndrome de Pearson) sur Facebook.

## **9. Unir nos efforts pour trouver un remède**

Des recherches sont nécessaires pour mieux comprendre comment traiter le syndrome de Pearson. C'est le seul espoir pour les enfants souffrant de cette maladie invalidante. Si vous souhaitez vous investir au sein de The Champ Foundation afin d'aider à trouver de nouvelles approches thérapeutiques pour traiter cette maladie, veuillez nous contacter à l'adresse [contact@thechampfoundation.org](mailto:contact@thechampfoundation.org).

## Exemple de courrier d'urgence pour le syndrome de Pearson

*Voici un modèle de courrier d'urgence rédigé par le Dr Sumit Parikh pour ses patients atteints du syndrome de Pearson*

Certains individus atteints de maladies métaboliques et mitochondriales sont plus sensibles que la moyenne aux facteurs de stress physiologiques tels qu'une maladie bénigne, une déshydratation, de la fièvre, des températures extrêmes, une intervention chirurgicale, une anesthésie et un jeûne/une privation alimentaire prolongé(e). Ce type de stress peut provoquer une décompensation systémique rapide. Les mesures préventives servent à éviter ou du moins à ne pas exacerber ce type de décompensation.

Les fondements du traitement avant ou pendant une décompensation métabolique aiguë en cas de maladie mitochondriale et métabolique consistent à maintenir les patients bien hydratés, à fournir suffisamment de substrats anabolisants (le plus souvent, sous forme de dextrose administré par voie intraveineuse [IV]), à corriger des dérèglements métaboliques secondaires, à éviter les toxines mitochondriales pharmacologiques et à fournir un traitement par un cofacteur et/ou une thérapie de sauvetage.

Les directives générales sur ce sujet ainsi que d'autres aspects des soins destinés à ces patients sont accessibles en ligne à l'adresse (en anglais) [bit.ly/mitocare](http://bit.ly/mitocare).

### Paramètres biologiques

- Il faut surveiller les valeurs chimiques élémentaires, le glucose, la fonction hépatique (synthétique et cellulaire), l'ammoniaque, le glucose, la cétose et l'acidose lactique, et effectuer un hémogramme complet. Tout dérèglement doit être corrigé.
- En cas d'acidose aiguë, avec un pH < 7,22 ou une concentration de bicarbonate < 14 mM, l'acidose métabolique peut être contrôlée en administrant du bicarbonate de sodium d'abord en bolus (1 mEq/kg), puis en perfusion continue.
- Une hyperammoniémie peut survenir en raison d'une inhibition secondaire du cycle de l'urée. Au fur et à mesure du traitement de la décompensation métabolique, la concentration d'ammoniaque devrait diminuer. Une concentration > 200 µM peut nécessiter une thérapie de sauvetage ou une dialyse.
- Un traitement intensif est nécessaire pour toute infection sous-jacente et en cas de fièvre.
- Une hypothyroïdie et/ou un déficit en cortisol peuvent apparaître en cas de maladie critique. Cela doit être évalué et traité si nécessaire.

### Liquides administrés par voie intraveineuse et nutrition

- Un traitement par dextrose/électrolytes doit être envisagé si le patient ne parvient pas à maintenir un apport liquidien suffisant par voie orale en cas de facteur de stress catabolique, notamment de fièvre, de maladie ou de vomissements.
- Une hospitalisation doit être envisagée, pas seulement pour prendre en charge la déshydratation, mais pour prévenir le catabolisme en fournissant une alimentation anabolisante sous la forme de dextrose.
- Une évaluation clinique ainsi que des analyses biologiques de l'état cardiaque et rénal du patient doivent être réalisées avant d'administrer une thérapie liquidienne intensive.
- L'hydratation et l'apport de nutriments métabolisables impliquent l'administration par voie IV de liquides contenant du dextrose à 5 ou 10 % administrés à 1,25 à 1,5 fois le débit assurant une hydratation normale. Une administration importante de dextrose à une dilution D10 ou D20 peut être nécessaire, en particulier si l'acidose ou les troubles métaboliques ne sont pas corrigés par l'administration de liquides contenant du dextrose à 5 %. Si du dextrose est administré à une concentration plus élevée, de l'insuline peut également être nécessaire. L'insuline contrôle non seulement l'hyperglycémie, mais constitue également une hormone anabolisante puissante favorisant la synthèse des protéines et des lipides. L'insuline est généralement administrée en soins intensifs, à une dose initiale comprise entre 0,05 et 0,1 U/kg/h, avec la titration correspondante.
- Les liquides administrés par voie IV ne doivent pas contenir de solution Ringer Lactate.
- Le sevrage des liquides doit avoir lieu en fonction des paramètres biologiques, de l'absorption orale de liquide et de la disparition du facteur de stress métabolique sous-jacent.
- Une fois la crise initiale terminée, une alimentation entérale ou parentérale doit être mise en place dès que l'état du patient le permet (généralement dans les 24 à 48 heures qui suivent). Des protéines peuvent être ajoutées si l'hyperammoniémie a disparu et s'il n'y a pas de troubles concomitants du catabolisme protéique. En l'absence de dysfonctionnement de l'oxydation primaire ou secondaire des acides gras, des lipides peuvent également être ajoutés.
- Lorsque les valeurs biologiques du patient commencent à se normaliser, il est recommandé de redonner au patient la même alimentation que chez lui.

### Contre-indications médicamenteuses

- Les médicaments qui doivent généralement être évités pendant les périodes de maladie chez les individus atteints de maladies mitochondriales comprennent l'acide valproïque, les statines, la metformine, le paracétamol à haute dose, les antibiotiques à base d'aminoglycosides, le linézolide et l'érythromycine.
- Il n'y a pas de contre-indication absolue. Ces médicaments peuvent être administrés si aucun médicament alternatif n'est disponible ou approprié, tant qu'aucune réaction indésirable antérieure à ce médicament n'est survenue.
- Si un médicament tel que du valproate est utilisé pour la première fois pendant une maladie aiguë, il faut surveiller étroitement les enzymes hépatiques, l'ammoniaque et la fonction synthétique du foie.
- Outre les médicaments indiqués ci-dessus, l'utilisation à long terme de certains traitements anti-VIH, de neuroleptiques traditionnels et de certains agents chimiothérapeutiques peut aggraver la fonction mitochondriale chez certains individus.

### Traitement antioxydant

- Un traitement par lévocarnitine pendant une maladie aiguë peut être bénéfique. Celle-ci doit être administrée par voie IV à une dose d'au moins 100 mg/kg/jour. Si le patient prend une dose supérieure par voie orale, cette dose doit être utilisée en traitement par voie IV.
- Les autres compléments et antioxydants pris habituellement à domicile par le patient doivent être poursuivis, si possible par voie orale.

### Anesthésie

- Des questions subsistent quant à la sensibilité à l'anesthésie des patients atteints de maladies mitochondriales, même si ces patients présentent un risque accru de complications liées à l'anesthésie.
- Certains individus atteints de maladies métaboliques mitochondriales peuvent être plus sensibles aux agents anesthésiques volatils. Ils ont alors besoin d'une dose nettement plus faible pour parvenir à un index bispectral (BIS) < 60. Cet effet s'observe le plus souvent chez les patients ayant un complexe I de capacité réduite. Le sévoflurane est parfois mieux toléré que l'isoflurane et l'halothane.
- Il faut envisager un titrage lent et un ajustement des agents anesthésiques volatils et administrés par voie parentérale pour minimiser les changements hémodynamiques.
- Il convient de prendre des précautions avec l'utilisation des myorelaxants chez les patients atteints de maladies mitochondriales, avec une maladie sous-jacente, qu'il s'agisse d'une myopathie, d'une neuropathie ou d'une insuffisance respiratoire causée par des signaux réduits du tronc cérébral.
- Le débat reste ouvert concernant le risque associé à l'administration de propofol aux patients atteints de maladies mitochondriales. Le propofol est cependant utilisé couramment pendant de brèves périodes de sédation (inférieures à 30-60 minutes), chez les patients atteints de maladies mitochondriales, sans problèmes cliniques apparents. Il est désormais recommandé d'utiliser du propofol pour les interventions de courte durée et les brèves périodes de sédation.
- Les agents anesthésiques locaux sont généralement bien tolérés chez les patients présentant une déficience mitochondriale.
- Aucun lien n'est clairement établi entre l'hyperthermie maligne et la maladie mitochondriale.

### Jeûne et intervention chirurgicale

- Pendant un jeûne pré- et postopératoire, il faut empêcher le catabolisme en utilisant des liquides contenant du dextrose, administrés par voie IV. L'administration de liquides par voie IV se poursuit jusqu'à la sortie de l'hôpital, car ces liquides sont destinés à empêcher le catabolisme et pas seulement à traiter la déshydratation.
- Il est recommandé de commencer à administrer du dextrose par voie IV avant l'intervention pendant une période de jeûne.
- Les liquides administrés par voie IV ne doivent pas contenir de solution Ringer Lactate. Une solution saline normale seule ne doit pas être utilisée, sauf si le patient ne tolère pas les liquides administrés par voie IV contenant du dextrose.
- Il convient de surveiller les constantes chimiques habituelles, la fonction hépatique (synthétique et cellulaire), l'ammoniaque, le glucose, la cétose et l'acidose lactique, et d'effectuer un hémogramme complet. Tout dérèglement doit être corrigé.

### Prise en charge des épisodes de type AVC

- Les épisodes de type AVC dans les maladies mitochondriales primaires sont généralement corrélés à des anomalies visibles à l'imagerie par résonance magnétique.
- Une dose de 0,5 g/kg de chlorhydrate d'arginine par voie IV doit être administrée de toute urgence dans un contexte aigu d'épisode de type AVC associé à la mutation m.3243 A>G MELAS dans le gène *MTTL1* et envisagée dans un épisode de type AVC associé à d'autres cytopathies mitochondriales primaires après avoir exclu les autres étiologies.
- Les patients doivent être réévalués après 3 jours de traitement continu par voie IV.
- L'utilisation d'une supplémentation quotidienne en arginine par voie orale pour prévenir les épisodes de type AVC doit être envisagée dans le cas d'un syndrome MELAS.

**Tableau : Mises en garde concernant les médicaments**

Médicament	Utilisations courantes	Risque en cas de maladie mitochondriale
Paracétamol	Analgésique, prévention de la fièvre, céphalées	Son utilisation chronique ou fréquente peut provoquer une forte diminution de la concentration de glutathion et entraîner une hépatopathie
Aminoglycosides	Antibiotiques	Perte d'audition
Antirétroviraux	Traitement anti-VIH	Altération de la réplication de l'ADNmt et aggravation de la neuropathie périphérique, de l'insuffisance hépatique ou de la myopathie
Toxine botulique (Botox)	Dystonie, spasticité	Aggravation de la faiblesse
Pétasite	Céphalées	Peut contenir des alcaloïdes pyrrolizidiniques (oxydants) et induire une hépatopathie
Metformine	Diabète	Acidose lactique
Topiramate	Épilepsie, céphalées, hypertension intracrânienne	Acidose lactique
Statines	Hypercholestérolémie	Aggravation de la myopathie et d'un taux élevé de créatine kinase (CK)
Acide valproïque	Épilepsie, céphalées, troubles de l'humeur, troubles du mouvement, anomalies du tonus musculaire	Insuffisance hépatique irréversible et apparition d'une hépto-encéphalopathie, en particulier dans les troubles liés à la <i>POLG</i> ; aggravation des crises convulsives
Vigabatrine	Épilepsie	Inhibition de la voie de récupération mitochondriale des nucléosides et aggravation des troubles liés à une déplétion de l'ADNmt

À l'exception de l'acide valproïque dans les troubles liés à la *POLG*, ces médicaments ne sont **pas contre-indiqués** et **peuvent être utilisés** avec précaution.