

TANGO2

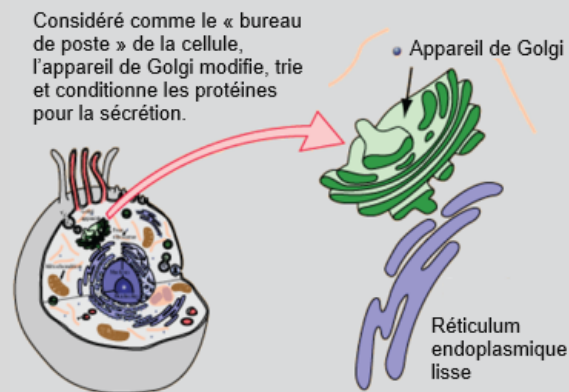
TANGO2 est un gène chargé d'une fonction spécifique dans l'organisme, « Transport And Golgi Organization » (transport et organisation de Golgi), qui forme l'acronyme dont il tire son nom.

Golgi

Golgi fonctionne comme une usine dans laquelle les protéines sécrétées par le réticulum endoplasmique sont traitées et triées pour être transportées vers leurs destinations finales.

Réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique est un ensemble de tubes qui fabriquent, conditionnent et transportent les protéines et les lipides.



Exons

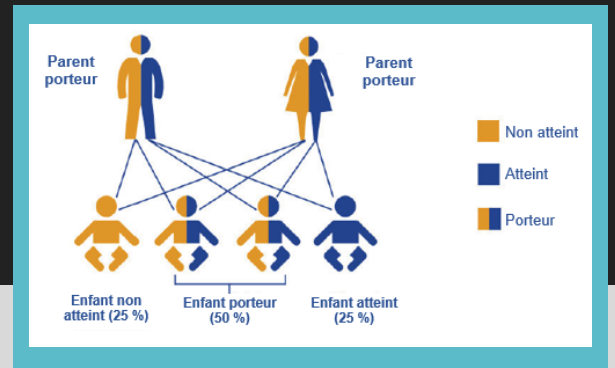
Un exon est une zone de codage d'un gène, qui contient les informations nécessaires pour coder une protéine.

Délétion

Une délétion génétique signifie qu'une partie d'un chromosome est manquante. Un très petit fragment de chromosome peut contenir de nombreux gènes différents. L'absence de certains gènes peut entraîner des erreurs dans le développement d'un bébé, car il manque certaines « instructions ».

Faute d'orthographe

Une faute d'orthographe désigne une modification ou une mutation dans un gène.



**Autosomique
récessive**

Désigne une maladie héritée des deux parents et causée par l'absence de copies fonctionnelles d'un gène.

Mitochondries

Les mitochondries sont les parties des cellules qui produisent, à partir des aliments, de l'énergie que le reste de la cellule peut utiliser.

Métabolisme

Le métabolisme désigne toutes les réactions chimiques impliquées dans la transformation des aliments en énergie.

Métabolomique

La métabolomique est l'étude de petites molécules, appelées métabolites, qui se trouvent à l'intérieur des cellules, des liquides biologiques, des tissus ou des organismes.

**Crises
métaboliques
récurrentes**

Notre corps fonctionne suivant l'ordre ou le mode le plus efficace pour nous apporter de l'énergie et nous maintenir en bonne santé. Lorsque le gène TANGO2 ne fonctionne pas dans l'organisme, il perturbe cet ordre et provoque une crise du fait que nous ne pouvons pas utiliser ce mode habituel pour produire de l'énergie. Nous pouvons évaluer les crises métaboliques au moyen de tests de laboratoire. Le corps utilise tout le sucre absorbé, ce qui entraîne un faible taux de sucre dans le sang et, par conséquent, une hypoglycémie. Une accumulation d'acide lactique, appelée acidose lactique, peut se produire. Le lactate et le glucose sont étroitement liés, et une diminution de l'un peut entraîner l'augmentation de l'autre. On peut également observer une augmentation du taux d'ammoniac, appelée hyperammoniémie.

Enzymes

Une enzyme est une molécule protéique à l'intérieur des cellules qui augmente la vitesse des réactions chimiques dans l'organisme, sans être elle-même consommée au cours du processus. Par conséquent, une enzyme peut servir maintes et maintes fois.

GLOSSAIRE

Oxydation des acides gras

Pendant la digestion, l'organisme décompose les lipides en acides gras qui peuvent alors être absorbés par le sang. Les acides gras remplissent de nombreuses fonctions importantes dans l'organisme, dont le stockage de l'énergie. Si le glucose (un type de sucre) n'est pas disponible pour fournir de l'énergie, l'organisme utilise alors les acides gras pour alimenter les cellules.

Trafic membranaire

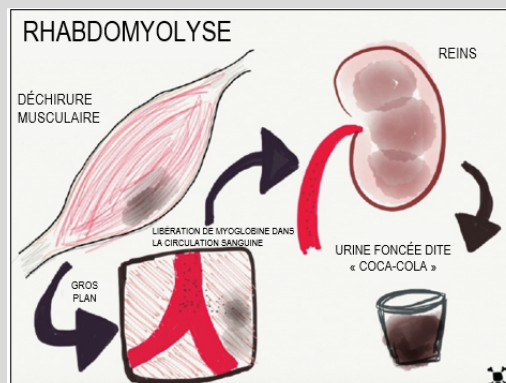
Le trafic membranaire est le processus par lequel les protéines et d'autres macromolécules sont distribuées dans la cellule.

Carnitine

La carnitine est une substance naturelle utilisée par le corps pour transformer les lipides et produire de l'énergie. Il est question de carence en carnitine lorsqu'une quantité insuffisante (moins de 10 %) de ce nutriment est disponible pour les cellules du corps. Cela peut entraîner une faiblesse musculaire et des problèmes cardiaques ou hépatiques.

Rhabdomyolyse

Il s'agit d'une dégradation des tissus musculaires. Dans le cas de TANGO2, tous les résultats d'analyse anormaux lors d'une crise métabolique peuvent révéler des atteintes musculaires qui entraînent la mort et la destruction des fibres musculaires. La destruction des tissus musculaires libère de la myoglobine qui peut attaquer les reins. Un rein en bonne santé filtre les déchets, mais un rein attaqué n'est pas en mesure de filtrer l'eau et les toxines, ce qui peut modifier la couleur des urines et rendre un enfant très malade. Pour mesurer l'ampleur de la destruction des tissus musculaires, nous mesurons la créatine kinase (CK).



GLOSSAIRE

Myoglobine

La myoglobine est une protéine présente dans le tissu cardiaque et d'autres muscles. Elle est libérée dans le sang à la suite de lésions au niveau du cœur ou d'autres muscles. Une analyse de sang ou d'urine permet de contrôler le taux de myoglobine.

Arythmies cardiaques

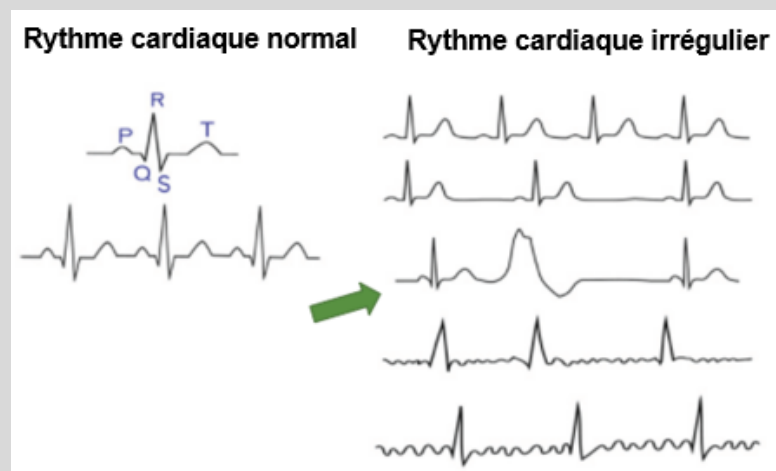
Une arythmie est un trouble du rythme cardiaque. Le cœur présente généralement une onde très caractéristique et le complexe PQRST décrit la forme normale de cette onde. Dans le cadre de l'arythmie liée à TANGO2, le changement le plus fréquemment observé est une augmentation de l'espace entre la partie Q et la partie T de l'onde, que l'on appelle allongement de l'intervalle QT. Tout changement affectant l'onde normale du cœur est dangereux, car ce dernier peut ne pas retrouver un rythme normal et risque de s'arrêter.

Tachycardie

La tachycardie se définit par une fréquence cardiaque anormalement rapide.

Cardiomyopathie

Une cardiomyopathie se traduit par un affaiblissement et une hypertrophie du muscle cardiaque qui peine alors à pomper le sang dans l'organisme.



Myocytes

Il s'agit d'un type de cellule présente dans les tissus musculaires. Les myocytes se développent à partir des myoblastes pour former les muscles au cours d'un processus appelé myogenèse.

GLOSSAIRE

Encéphalopathie	Une encéphalopathie est une atteinte cérébrale qui modifie les schémas de fonctionnement de l'esprit. On mesure l'activité cérébrale à l'aide d'ondes. Un EEG, ou électroencéphalogramme, mesure les impulsions électriques du cerveau. L'EEG doit normalement afficher des pics de petite taille mais, dans le cas de l'encéphalopathie, on observe des pics et des creux qui ne suivent pas un schéma habituel. Cela indique que le cerveau ne fonctionne pas correctement. Ce phénomène peut souvent expliquer les retards et problèmes d'apprentissage.
Biomarqueur	Il s'agit d'une molécule biologique présente dans le sang, dans d'autres liquides biologiques ou dans les tissus, qui indique un processus normal ou anormal, ou une affection ou une maladie. Un biomarqueur peut être utilisé pour évaluer la réponse du corps à un traitement contre une maladie ou une affection.
Cellules souches pluripotentes (iPSC)	Il s'agit de cellules maîtresses. Elles sont capables de fabriquer des cellules à partir des trois couches de base du corps. Elles peuvent donc potentiellement produire n'importe quelle cellule ou n'importe quel tissu dont le corps a besoin pour se réparer. Cette propriété « maîtresse » est appelée pluripotence.
Fibroblaste	Un fibroblaste est une cellule qui forme les fibres du tissu conjonctif. Les fibroblastes cutanés forment les cellules cutanées.
Physiopathologie	Il s'agit des changements qui s'opèrent dans le corps en raison d'une maladie ou d'une lésion particulière, ou plus globalement, de l'étude de ces changements.
CRISPR	CRISPR est une technologie qui peut être utilisée pour modifier les gènes.

Nom : @NAME@
Date de naissance : @DOB@

Date de publication :

LETTRE EN CAS D'INTERVENTION MÉDICALE D'URGENCE

Encéphalopathie métabolique et arythmies liées à TANGO2

[ADD NAME] est un(e) [ADD GENDER] de [ADD AGE] ans qui présente la mutation TANGO2, responsable d'une maladie génétique rare. Lors d'épisodes de jeûne et de stress métabolique, comme une gastroentérite, des infections respiratoires, un jeûne prolongé ou des maladies similaires, [ADD NAME] peut développer les complications AIGÜES suivantes :

- **Arythmies cardiaques sévères et troubles de la fonction cardiaque POTENTIELLEMENT MORTELS.** Des cas de mort subite ont été signalés en raison d'arythmies ventriculaires fatales. Sur l'EEG, on observera un allongement de l'intervalle QTc lors des épisodes aigus et, possiblement, un schéma de Brugada de type 1. En outre, les troubles de la fonction cardiaque peuvent évoluer et se manifester pendant la crise, même en cas de fonction systolique normale au moment de l'admission.
- Les personnes touchées par cette maladie peuvent se présenter lors d'une crise métabolique aiguë, généralement déclenchée par une maladie ou par un apport alimentaire réduit. Les symptômes comprennent la léthargie, la faiblesse, y compris une démarche difficile ou qui se détériore, certains enfants n'étant pas en mesure de marcher. Des douleurs musculaires peuvent également se manifester. Généralement, mais pas toujours, les symptômes s'accompagnent d'une hypoglycémie.
- Une faiblesse musculaire profonde et une ataxie, une hypersalivation, des difficultés à maintenir la tête droite et des douleurs musculaires sont souvent observées.
- Les signes caractéristiques de la crise métabolique comprennent la rhabdomyolyse, avec une augmentation des taux de CK et d'ASAT/ALAT. Une hypoglycémie peut également se manifester, sans toutefois être systématique. L'ECG révélera presque toujours les signes d'un allongement de l'intervalle QTc.
- Les symptômes chroniques comprennent l'hypothyroïdie, un retard de développement, une déficience intellectuelle et des troubles de l'élocution. Un traitement par injection intraveineuse de solutés/glucose peut stabiliser la crise aiguë. Toutefois, en raison de la potentielle diminution de la fonction systolique cardiaque, le débit de la perfusion IV doit être ajusté avec précaution pour éviter l'œdème pulmonaire et la détérioration de la fonction systolique.
- De rares cas de pancréatite et d'insuffisance surrénalienne ont été observés.

**** Services médicaux d'urgence : – Évaluer la glycémie (hypoglycémie), le taux d'ASAT/ALAT (augmentation), le taux de CK, le rythme cardiaque/l'intervalle QTc (par ECG), la fonction cardiaque (par échocardiographie) et commencer immédiatement le traitement si le patient est en crise. Si cela ne présente aucun risque pour le patient, le transporter vers un hôpital disposant des équipements nécessaires pour prendre en charge cette maladie génétique rare, ou vers l'établissement de soins tertiaires le plus proche.**

MÉDECIN AU SERVICE DES URGENCES :

1. Évaluer [ADD NAME] selon la procédure de triage dès que possible après son arrivée au service des urgences même si le patient ne semble pas malade, car une hypoglycémie et des arythmies potentiellement mortelles peuvent survenir rapidement.

Examens de laboratoire : Prélèvement urgent au doigt pour le glucose, prélèvement urgent pour l'ammoniac - à conserver sur glace et à envoyer au laboratoire pour analyse immédiate ; taux de CK, lactate, gaz du sang veineux, bilan métabolique avec glucose, amylase, lipase, ASAT/ALAT et TSH.

ECG : Effectuer un ECG standard à 12 dérivations et évaluer l'intervalle QTc pour détecter un éventuel allongement (> 450 ms) et un schéma de Brugada de type 1. En cas d'intervalle QTc supérieur à 450 ms, un deuxième ECG Brugada modifié doit être obtenu (voir ci-dessous) pour identifier la présence d'un schéma de Brugada de type 1 dans les dérivations précordiales antérieures (informations détaillées ci-dessous).

Commencer immédiatement la perfusion intraveineuse (sans attendre les résultats de laboratoire) : Assurer l'apport liquidien par IV (solution D10 avec teneur en électrolytes adaptée à l'âge), à un débit d'entretien de 1,5x. Commencer la substitution du magnésium pour maintenir les taux de magnésium à la limite supérieure de la normale (généralement 2,2-2,3 mg/dl aux États-Unis). Une fois l'échocardiographie réalisée, le débit de la perfusion intraveineuse doit être ajusté pour éviter toute aggravation en cas de dysfonction systolique.

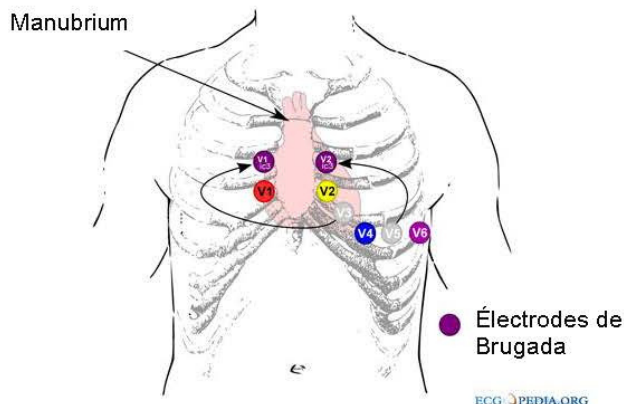
2. Si le patient est en crise métabolique, effectuer une échocardiographie pour évaluer la fonction systolique et la régurgitation mitrale. En cas de dysfonction systolique ou d'intervalle QTc supérieur à 500 ms, admettre le patient en USI pour assurer une surveillance continue dans un hôpital où l'enfant pourra être placé sous ECMO (oxygénation extracorporelle), si nécessaire. Appeler le service de cardiologie/d'électrophysiologie pédiatrique concernant le risque de tachycardie ventriculaire et d'allongement de l'intervalle QTc. Ne pas administrer d'amiodarone, de procainamide ou de sotalol.
 - a. Poursuivre l'administration de magnésium par voie intraveineuse en bolus ou en perfusion continue pour maintenir les niveaux dans la limite supérieure de la plage normale.
 - b. Placer les électrodes de l'ECG au chevet en position précordiale droite supérieure (3e espace intercostal) pour détecter d'éventuelles fluctuations dans le schéma de Brugada. Le cas échéant, éviter la lidocaïne et tout agent bloquant du canal sodique pour traiter les arythmies.
 - c. Si le patient commence à présenter des ESV, le placer en USI. Pour maintenir un taux de 2,2-2,3 mg/dl, administrer du magnésium par voie intraveineuse en bolus ou en continu. En cas de tachycardie ventriculaire soutenue ou non soutenue/torsades de pointes, administrer de l'isoprénaline en bolus : 0,5 µg pour un poids inférieur à 25 kg et 1 µg pour un poids supérieur à 25 kg. Peut être répété. Un électrophysiologiste pédiatrique doit être appelé à intervenir. Les patients présentant une ectopie ventriculaire persistante avec une instabilité hémodynamique peuvent recevoir une perfusion d'isoprénaline (doses de 0,005 à 0,01 µg/kg/min pour commencer, à ajuster en fonction de la réponse). En cas de tachycardie ventriculaire instable, procéder à une cardioversion électrique avec ECMO, si nécessaire. Du magnésium doit également être administré en bolus.
 - d. Des ECG quotidiens doivent être effectués pendant les crises afin de surveiller l'intervalle QTc et le schéma de Brugada. L'intervalle QTc restera généralement long, pourra fluctuer légèrement, mais commencera à revenir à la normale au fil du rétablissement du patient après la crise. Le patient ne doit pas sortir de l'hôpital tant que l'intervalle QTc n'est pas revenu à la normale.
 - e. Le taux de CK peut augmenter, mais peut aussi diminuer, pour finir par se stabiliser après la crise. Il est possible que le taux de CK ne revienne pas tout à fait à la normale pendant un certain temps, mais il devrait avoir tendance à baisser au fil du rétablissement du patient. Il est important de noter que, même si le taux de CK s'améliore, le patient reste exposé à un risque d'arythmies et de troubles cardiaques. Il convient donc de continuer à surveiller la fonction cardiaque, en réalisant notamment une nouvelle échocardiographie alors que le patient est toujours hospitalisé.

Après l'administration initiale de solutés et de glucose par IV, l'attention devra être portée sur une nutrition adéquate. Reprendre l'alimentation dès que possible. Si l'alimentation par voie orale n'est pas possible, envisager la mise en place d'une sonde nasogastrique pour apporter un supplément nutritionnel tel que Nutren 1.5 ou Pediasure. En cas d'instabilité hémodynamique, ne pas laisser le patient en diète absolue, même s'il reçoit des liquides par IV. S'il est impossible de mettre en place une sonde nasogastrique, envisager la nutrition parentérale totale.

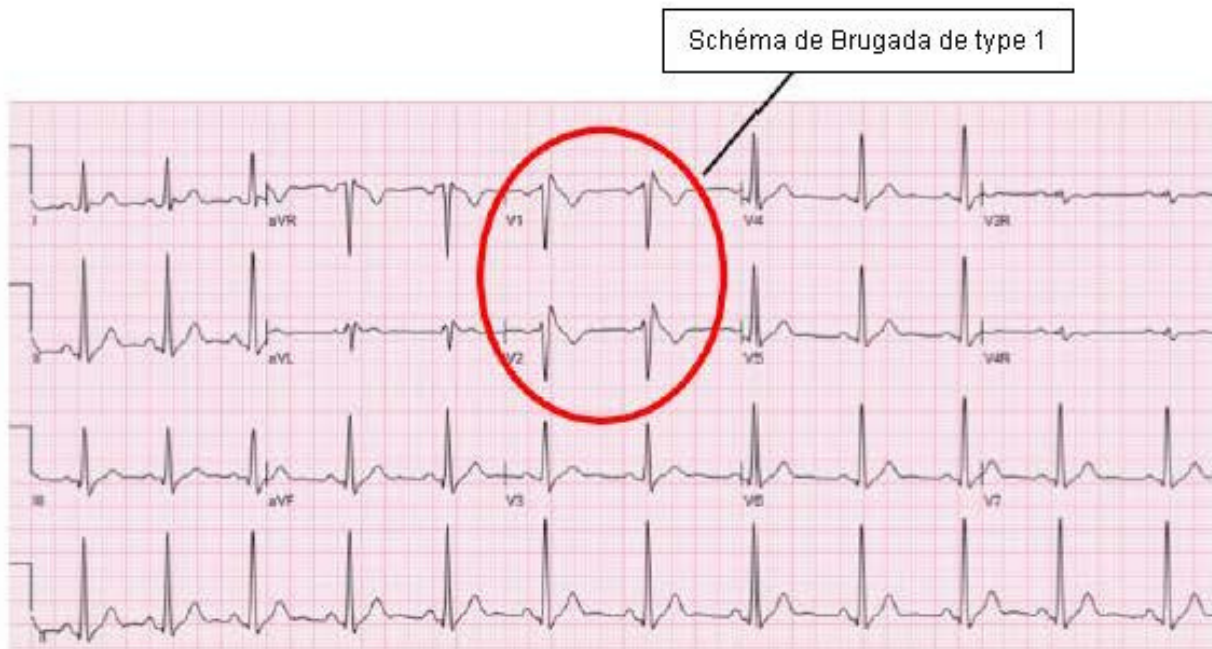
3. **Contactez ou appelez le service de génétique/des maladies métaboliques pour signaler l'admission aux urgences ou à l'hôpital. Appelez le service de cardiologie concernant le risque élevé d'arythmie lors des crises métaboliques aiguës.**

ECG pour le protocole de Brugada modifié :

1. Pour le premier ECG, effectuer un ECG standard à 12 dérivations incluant des dérivations droites.
2. Pour le deuxième ECG modifié, placer les dérivations en position standard, à l'exception de la dérivation V3R à placer un espace intercostal directement au-dessus de V1. Placer la dérivation V4R un espace intercostal directement au-dessus de V2. À défaut de disposer de dérivations V3R/V4R, déplacer les dérivations V3 et V4 (comme illustré ci-dessous) au-dessus de V1 et V2.



Exemple de schéma de Brugada de type 1 (sur un ECG standard à 12 dérivations) montrant une élévation antérieure (V1 et V2) du segment ST avec inversion de l'onde T :



Pour plus d'informations:
tango2research.org/new-diagnosis