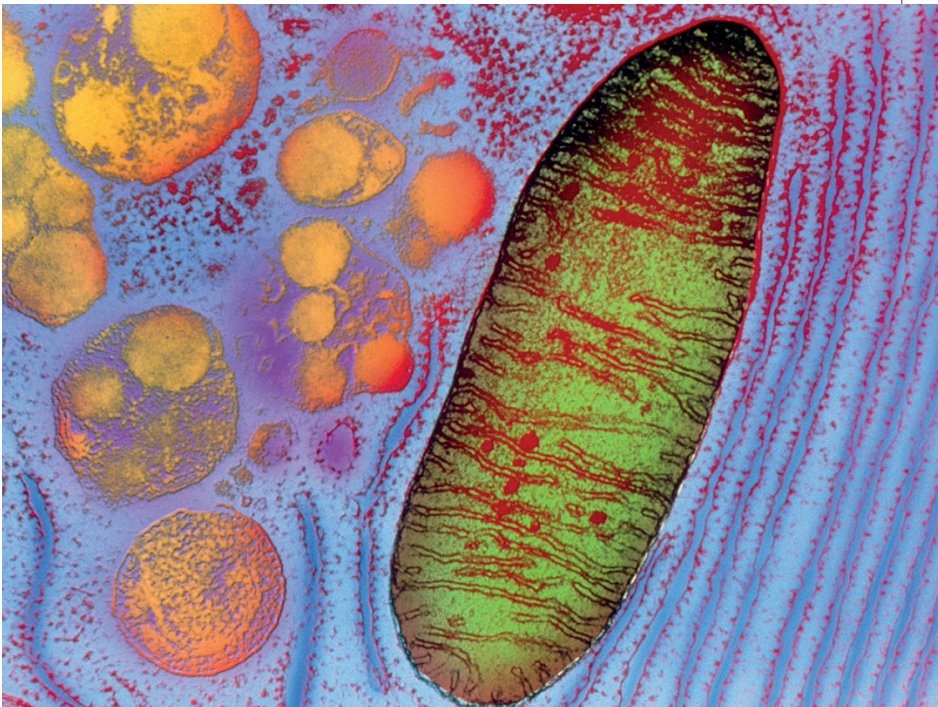




**FAST FACTS**

# Les troubles d'oxydation des acides gras à chaîne longue

Barbara K. Burton et Anne Daly



Comprendre, identifier et aider

## Les troubles d'oxydation des acides gras à chaîne longue



**Barbara K. Burton, MD**

Professeure en pédiatrie  
(génétique, anomalies congénitales et métabolisme)  
Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago  
(Hôpital pour enfants de Chicago Ann et Robert H. Lurie)  
Chicago, Illinois  
États-Unis



**Anne Daly, M.Sc.**

Diététiste spécialisée en métabolisme  
Départements de la nutrition et  
des maladies métaboliques héréditaires  
Birmingham Children's Hospital (Hôpital pour enfants de  
Birmingham)  
Birmingham, Royaume-Uni

**Déclaration d'indépendance**

Cet ouvrage se veut aussi objectif et pratique que possible.

Toutes les idées pour son amélioration sont les bienvenues à : [fastfacts@karger.com](mailto:fastfacts@karger.com)

Fast Facts : Les troubles d'oxydation des acides gras à chaîne longue  
Première édition 2021

Texte © 2021 Barbara K. Burton, Anne Daly  
© 2021 dans cette édition S. Karger Publishers Ltd

S. Karger Publishers Ltd, Elizabeth House, Queen Street,  
Abingdon, Oxford OX14 3LN, Royaume-Uni; Tél : +44 (0)1235 523233

L'ouvrage peut être commandé par téléphone, courriel ou sur le site Internet.  
Veuillez appeler le +41 61 306 1440 ou envoyer un courriel à [orders@karger.com](mailto:orders@karger.com)  
Pour commander sur le site Internet, veuillez aller sur [karger.com](http://karger.com)

Fast Facts est une marque déposée de S. Karger Publishers Ltd.

Tous droits réservés. La reproduction, l'archivage dans un système de récupération, la transmission sous quelque forme ou par quelque moyen, électronique, mécanique, photocopie, enregistrement ou autre, même partiel, de cette publication sont soumis à l'autorisation expresse préalable de la rédaction.

Les droits de Barbara K. Burton et Anne Daly reconnus comme les auteures de cet ouvrage ont été déposés conformément aux dispositions du Copyright, Designs & Patents Act 1988 Sections 77 et 78.

L'éditeur et les auteures ont tout mis en œuvre pour garantir l'exactitude de cet ouvrage mais ne sauraient être tenus responsables en cas d'erreur ou d'omission.

Pour tous les médicaments, veuillez consulter l'étiquette produit approuvé dans votre pays pour les informations de prescription.

Les marques enregistrées et déposées utilisées dans cet ouvrage, même lorsqu'elles ne sont pas caractérisées comme telles, ne doivent pas être considérées comme non protégées par la loi.

Une archive CIP pour le titre est disponible auprès de la British Library (Bibliothèque nationale britannique).

ISBN 978-3-318-06942-6

Burton B. (Barbara)  
Fast Facts : Les troubles d'oxydation des acides gras à chaîne longue/  
Barbara K. Burton, Anne Daly

Typographie par Amnet, Chennai, Inde.  
Imprimé au Royaume-Uni par Xpedient Print.

Photo de couverture : micrographie électronique à transmission (MET) colorée d'une mitochondrie à l'intérieur d'une cellule. K.R. Porter/Science Photo Library

Une publication indépendante développée par S. Karger Publishers Limited et fournie à titre de service à la médecine. Financée par une subvention à but éducatif de Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Liste des abréviations et glossaire	5
Introduction	7
Métabolisme des acides gras	9
Épidémiologie et génétique	18
Présentation clinique	24
Diagnostic	32
Consultation génétique, dépistage néonatal et soutien aux patients	41
Ressources utiles	46
Index	47



## Liste des abréviations et glossaire

**ACAD9** : acyl-CoA déshydrogénase de type 9 (acyl-CoA dehydrogenase family, member 9 en anglais)

**ACADM** : gène codant l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne

**ACADVL** : gène codant l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue

**AGCC** : acide gras à chaîne courte

**AGCL** : acide gras à chaîne longue

**AGCM** : acide gras à chaîne moyenne

**AGCTL** : acide gras à chaîne très longue

**CO** : carnitine libre

**CACT** : carnitine-acylcarnitine translocase

**CK** : créatine kinase

**CL** : chaîne longue

**CoA** : coenzyme A

**CPT1** : carnitine palmitoyltransférase 1. Il existe différentes isoformes : une forme hépatique (CPT1-L), codée par le gène *CPT1A*; une isoforme musculaire et cardiaque (CPT1-M), codée par le gène *CPT1B*; et une isoforme cérébrale (CPT1-B), codée par le gène *CPT1C*. Ces isoformes possèdent des propriétés cinétiques différentes. Une mutation associée à un trouble d'oxydation des acides gras a uniquement été identifiée dans *CPT1A* chez l'être humain, et le défaut est généralement appelé déficit en CPT1

**CPT2** : carnitine palmitoyltransférase 2

**CTD** : déficit en transporteur de la carnitine (sigle anglais de « carnitine transporter deficiency »)

**CUD** : défaut de captation de la carnitine cellulaire (sigle anglais de « carnitine uptake defect »), un autre nom pour le déficit en transporteur de la carnitine

**ETFA** : gène codant la sous-unité de la flavoprotéine de transfert d'électrons  $\alpha$

**ETFB** : gène codant la sous-unité de la flavoprotéine de transfert d'électrons  $\beta$

**ETFDH** : gène codant la flavoprotéine de transfert d'électrons déshydrogénase

**FAD** : flavine adénine dinucléotide

**FADH<sub>2</sub>** : forme réduite de la FAD

**HAD** : 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase

**HADH** : gène codant la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase

**HADHA** : gène codant la sous-unité  $\alpha$  du complexe multienzymal trifonctionnel 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase

**HADHB** : gène codant la sous-unité  $\beta$  du complexe multienzymal trifonctionnel 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase

**HELLP** : hémolyse, augmentation des enzymes hépatiques et numération plaquettaire faible (syndrome)

(acronyme anglais de « hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets »)

**HMG** : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl

**LCEH** : énoyl-CoA hydratase des acides gras à chaîne longue (sigle anglais de « long-chain-enoil-CoA hydratase »)

**LCHAD** : 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (sigle anglais de « long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase »)

**LCKAT** : 3-cétoacyl-CoA thiolase des acides gras à chaîne longue (sigle anglais de « long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase »)

**LHS** : lipase hormonosensible

**MADD** : déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase (sigle anglais MADD, « multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency »), aussi connu sous le nom d'acidurie glutarique de type II (GA2)

**MCAD** : acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (sigle anglais de « medium-chain acyl-CoA dehydrogenase »)

**MTP** : protéine trifonctionnelle mitochondriale (sigle anglais de « trifunctional protein », aussi connu sous le nom de « mitochondrial trifunctional protein » [TFP])

**NAD** : nicotinamide adénine dinucléotide

**NADH** : forme réduite de la NAD

**NEFA** : acide gras non estérifié (également appelé acide gras libre, sigle anglais de « non-esterified fatty acid »)

**OCTN2** : transporteur de cations organiques/de la carnitine 2 (aussi connu sous le nom de SLC22A5 [solute carrier family 22 member 5])

**SCAD** : acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte (sigle anglais de « short-chain acyl-CoA dehydrogenase »)

**SCHAD** : 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte (sigle anglais de « short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase »)

**TANGO2** : gène codant l'homologue 2 d'organisation de transport et de Golgi (acronyme anglais de « transport and golgi organization 2 homolog »)

**TFP** : protéine trifonctionnelle mitochondriale (sigle anglais de « mitochondrial trifunctional protein », aussi connu sous le nom de « trifunctional protein » [MTP])

**TOAG** : trouble d'oxydation des acides gras

**VLCAD** : acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (sigle anglais de « very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase »)

# Introduction

Les troubles affectant l'oxydation des acides gras à chaîne longue sont des atteintes métaboliques complexes et potentiellement mortelles. Il existe diverses pathologies génétiquement distinctes, selon le gène et la protéine affectés, mais elles possèdent toutes des caractéristiques cliniques et biochimiques communes.

Un dépistage néonatal, qui permet une intervention précoce pour prévenir la morbidité à long terme, n'est pas disponible partout. Même si le dépistage existe, il demeure primordial que les professionnels de santé reconnaissent les symptômes qui peuvent se manifester à différents stades de la vie.

Ce guide concis sur ces maladies rares sera utile aux professionnels de santé susceptibles de rencontrer ou de soigner une personne atteinte d'un trouble d'oxydation des acides gras à chaîne longue. Cet ouvrage traite non seulement des anomalies sous-jacentes, de l'hérédité et de la manière dont ces pathologies se manifestent, mais aussi du diagnostic et du diagnostic différentiel des troubles. Le dernier chapitre donne quelques informations sur la consultation génétique et le soutien aux patients.

Chaque chapitre résume en outre les points clés à retenir. Nous vous encourageons par ailleurs à faire le test gratuit en ligne FastTest qui accompagne cet ouvrage sur [fastfacts.com](http://fastfacts.com) pour évaluer vos connaissances sur ces pathologies.

Nous espérons que cette première édition de *Fast Facts : Les troubles d'oxydation des acides gras à chaîne longue* constituera une ressource précieuse pour les personnes désireuses d'en apprendre plus sur ces troubles héréditaires du métabolisme des lipides.

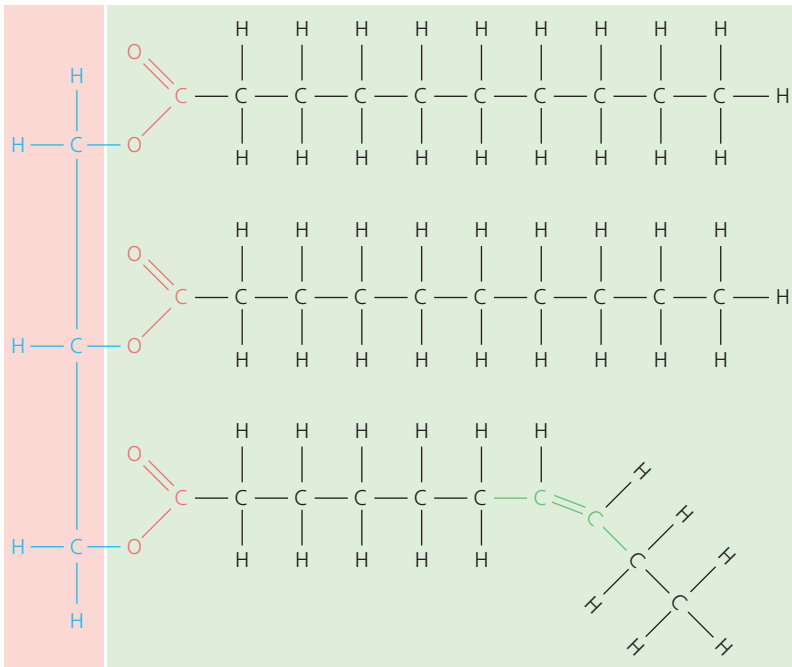




- acides gras à chaîne moyenne (AGCM), avec 6 à 12 carbones
- acides gras à chaîne longue (AGCL), avec 13 à 21 carbones
- acides gras à chaîne très longue (AGCTL), avec 22 carbones ou plus.

## Les triglycérides

Les acides gras sont consommés sous forme de triglycérides alimentaires (parfois appelés triacylglycérols). Les adipocytes stockent les triglycérides sous forme de grandes gouttelettes lipidiques. Les triglycérides se forment via une série de réactions d'estérification qui lient les groupes carboxyles de trois acides gras à une structure de glycérol (figure 1.2).



**Figure 1.2** Un triglycéride est formé de trois acides gras fixés au glycérol. L'acide gras représenté avec une liaison double dans sa chaîne est un exemple d'acide gras insaturé.

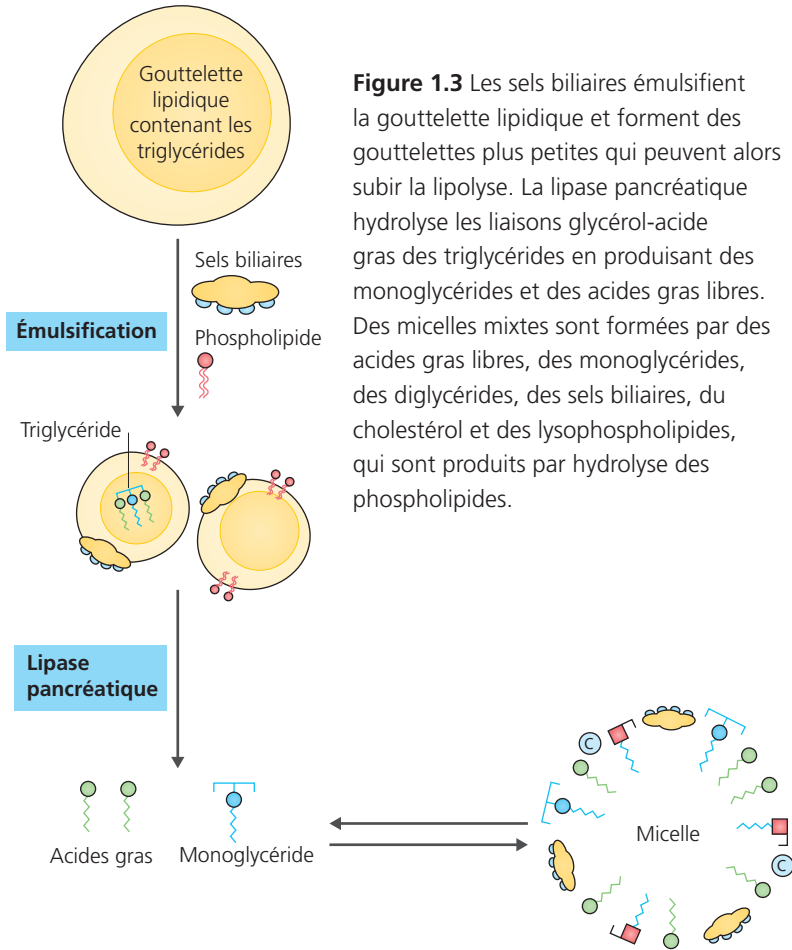
## Absorption, transport et assimilation des graisses alimentaires

L'absorption des graisses se déroule en trois étapes : l'émulsification, la lipolyse et le transport. Les graisses n'étant pas naturellement solubles dans l'eau, elles subissent plusieurs modifications avant de pouvoir être utilisées et transportées dans l'organisme.

**L'émulsification** est la formation d'une solution homogène de deux substances qui sont naturellement non miscibles (telles que l'huile et l'eau). Les globules lipidiques contenant des triglycérides sont émulsifiés dans l'intestin, un environnement essentiellement aqueux. Les sels biliaires, fabriqués par le foie, jouent un rôle important. Ce sont des molécules amphipathiques, c.-à-d. ayant à la fois des parties hydrophiles et hydrophobes. La partie hydrophile est soluble dans l'eau, alors que la partie hydrophobe est soluble dans les graisses. La nature amphipathique des sels biliaires leur permet d'émulsifier les plus grands globules lipidiques et de former ainsi des globules lipidiques plus petits qui peuvent alors subir une lipolyse (figure 1.3).

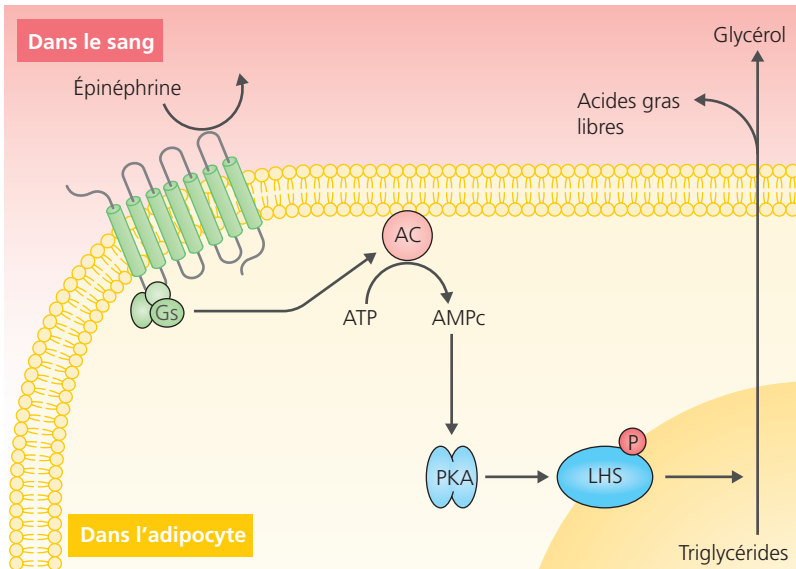
**La lipolyse** est le processus de dégradation des petits globules lipidiques contenant les triglycérides, qui conduit à la libération de glycérol et d'acides gras. La lipolyse, médiée dans l'intestin principalement par une lipase pancréatique, implique plusieurs réactions d'hydrolyse. Elle résulte en un mélange d'acides gras libres, de monoglycérides et de diglycérides qui s'agrègent ensuite avec les sels biliaires et d'autres molécules amphipathiques sous forme de micelles mixtes. Les micelles ont un cœur hydrophobe (lipidique) et une couche de surface soluble dans l'eau. Elles sont facilement absorbées par les entérocytes intestinaux.

**Le transport.** Avant que les graisses ne puissent passer dans la circulation sanguine, les entérocytes réassemblent les acides gras libres et le glycérol sous forme de triglycérides. Ces derniers s'organisent avec des esters de cholestérol, des phospholipides et des apolipoprotéines sous forme de chylomicrons, qui passent ensuite dans le sang pour être transportés vers les tissus. Leur destination dépend des besoins de l'organisme. Ils peuvent être stockés sous forme de graisse dans les tissus adipeux ou subir une  $\beta$ -oxydation pour servir de source d'énergie. Ils sont de taille, de composition et de forme hétérogène.



**Figure 1.3** Les sels biliaires émulsifient la gouttelette lipidique et forment des gouttelettes plus petites qui peuvent alors subir la lipolyse. La lipase pancréatique hydrolyse les liaisons glycérol-acide gras des triglycérides en produisant des monoglycérides et des acides gras libres. Des micelles mixtes sont formées par des acides gras libres, des monoglycérides, des diglycérides, des sels biliaires, du cholestérol et des lysophospholipides, qui sont produits par hydrolyse des phospholipides.

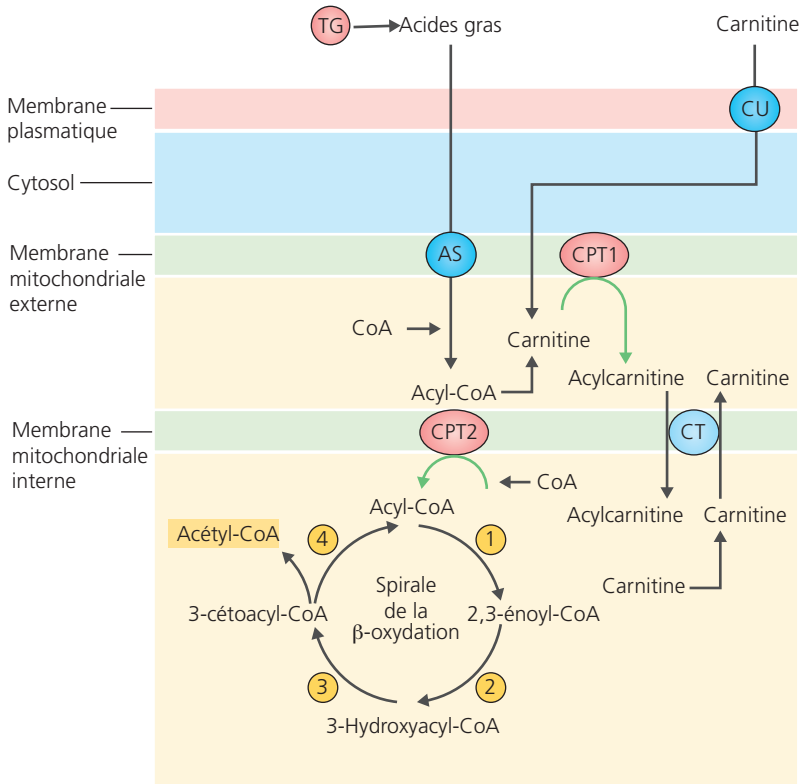
**La libération des acides gras par les adipocytes** est médiée par des lipases, notamment la lipase hormonosensible (LHS), qui est modulée par des hormones telles que l'épinéphrine (adrénaline) (figure 1.4). Une fois libérés, les acides gras libres sont transportés dans le sang liés à l'albumine et assimilés par les cellules métaboliques.



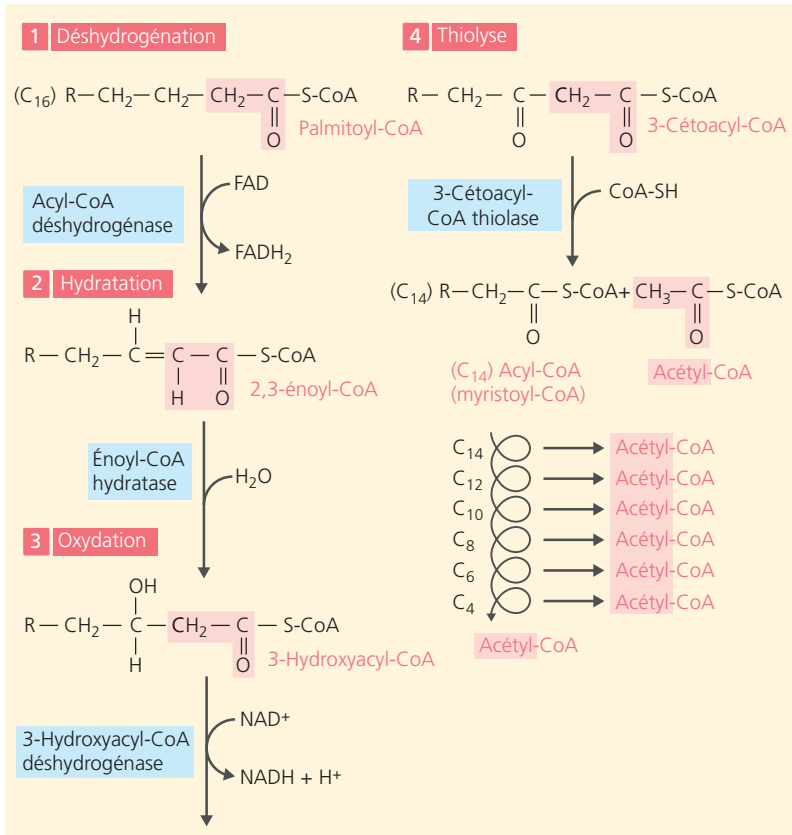
**Figure 1.4** L'interaction de l'épinéphrine (adrénaline) avec son récepteur dans la membrane cellulaire des adipocytes active l'adényl cyclase (AC) par couplage à la protéine trimérique G de type Gs. Cette activation produit de l'AMP cyclique (AMPc) à partir d'ATP et active la protéine kinase A AMP dépendante (PKA). La PKA phosphoryle la LHS, qui, une fois phosphorylée, passe dans la gouttelette lipidique où elle catalyse la conversion des triglycérides en acides gras libres et en glycérol avec l'aide d'autres lipases.

### Dégradation des acides gras

La dégradation des acides gras constitue une réaction primordiale de production d'énergie dans les cellules métaboliques. Elle se déroule en plusieurs étapes, modulées par des hormones et des enzymes (figures 1.5 et 1.6). Le déficit d'une enzyme impliquée dans l'une de ces étapes entraîne un trouble d'oxydation des acides gras particulier (TOAG).



**Figure 1.5** Les AGCL sont activés en dehors de la matrice mitochondriale pour former des acyl-CoA au cours d'une réaction catalysée par l'acyl-CoA synthétase des AG à chaîne longue ou, pour les AGCTL, par la protéine de transport des acides gras (FATP) (nommée AS dans la figure). Les molécules d'acyl-CoA à chaîne longue ne traversant pas facilement la membrane mitochondriale interne, les AGCL activés sont transportés par la carnitine. La carnitine s'accumule à l'intérieur des cellules grâce au transporteur de cations organiques/de la carnitine 2 (OCTN2) hautement affine (nommé CU dans la figure). La carnitine palmitoyltransférase de type I (CPT1) catalyse la formation d'une liaison à forte énergie entre la carnitine et les AGCL. Les acylcarnitines libérées sont transportées à travers la membrane mitochondriale interne par la carnitine-acylcarnitine translocase (CACT, nommée CT ci-dessus). Dans la matrice mitochondriale, CPT2, localisé dans la membrane mitochondriale interne, clive la carnitine des acylcarnitines et régénère les acyl-CoA. La carnitine retourne ensuite au cytoplasme et les AGCL subissent plusieurs tours de  $\beta$ -oxydation dans la mitochondrie. Voir en figure 1.6 pour l'explication des numéros 1 à 4. CoA, coenzyme A.



**Figure 1.6** La  $\beta$ -oxydation, représentée ici pour le palmitate (C16), se déroule en quatre étapes. (1) Déshydrogénation : l'acyl-CoA est oxydée par l'acyl-CoA déshydrogénase, qui est activée par la flavine adénine dinucléotide (FAD), en produisant la trans-énoyl-CoA. (2) Hydratation : la trans-énoyl-CoA est hydratée pour former la 3-hydroxyacyl-CoA, via catalyse par la 2,3-énoyl-CoA hydratase. (3) Oxydation : l'oxydation de la 3-hydroxyacyl-CoA est catalysée par 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase, activée par la nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), avec formation de 3-cétoacyl-CoA. (4) Thiolyse : la 3-cétoacyl-CoA est clivée par un groupe thiol, via catalyse par 3-cétoacyl-CoA thiolase, et conduit à la formation d'acétyl-CoA et d'une chaîne d'acyl-CoA qui est raccourcie de deux atomes de carbone comparé au début du processus.

**Étape 1** : activation des acides gras. Avant que les AGCL ne puissent pénétrer dans les mitochondries des cellules métaboliques pour y être dégradés, ils doivent être activés par une enzyme, l'acyl-coenzyme A (CoA) synthétase des AG à chaîne longue, afin de former une acyl-CoA.

**Étape 2** : transport dans les mitochondries. L'acyl-CoA à chaîne longue activée est transportée à l'intérieur des mitochondries par la navette de la carnitine. Cela requiert la participation de trois enzymes :

- la carnitine-acylcarnitine translocase (CACT),
- la carnitine palmitoyltransférase de type I (CPT1), dans la membrane mitochondriale externe,
- la carnitine palmitoyltransférase de type II (CPT2), dans la membrane mitochondriale interne.

Le transporteur de cations organiques/de la carnitine 2 (OCTN2) est responsable du passage de la carnitine à travers la membrane plasmatique. Cette réaction est particulièrement active dans le cœur, les muscles squelettiques et les reins. Un déficit dans ce système de transport entraîne un déficit primaire en carnitine.

Les acides gras avec des chaînes hydrocarbonées contenant moins de 12 carbones, c.-à-d. à chaîne moyenne et courte, peuvent pénétrer directement dans les mitochondries, sans passer par le système de transport de la carnitine.

**Étape 3** : la  $\beta$ -oxydation est un processus catabolique principalement facilité par la protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP, parfois aussi appelée TFP). Il s'agit d'un système enzymatique complexe associé à la membrane mitochondriale interne. Le complexe de la MTP est formé de deux sous-unités  $\alpha$  et de deux sous-unités  $\beta$ , codées par les gènes *HADHA* et *HADHB*, respectivement.

Les sous-unités  $\alpha$  assurent deux activités enzymatiques : celle de l'énoyl-CoA hydratase des AG à chaîne longue (LCEH) et celle de la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des AG à chaîne longue (LCHAD).

Les sous-unités  $\beta$  agissent en tant que 3-cétoacyl-CoA thiolase (LCKAT).

Au sein du complexe de la MTP, les acides gras à chaîne linéaire longue sont oxydés par une voie en spirale (hélice de Lynen). Chaque tour d'hélice implique quatre réactions enzymatiques : la déshydrogénation, l'hydratation, l'oxydation et la thiololyse, chaque réaction étant catalysée par une enzyme spécifique.

**Étape 4** : la chaîne de transport d'électrons, aussi connue sous le nom de chaîne respiratoire, est intégrée à la membrane mitochondriale interne.

Des électrons passent des formes réduites de la nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et de la flavine adénine dinucléotide (FAD) (NADH et FADH<sub>2</sub>, respectivement), produites pendant la  $\beta$ -oxydation, vers l'oxygène moléculaire via la chaîne de transport. L'énergie libérée pendant ce processus établit un gradient de protons, qui est utilisé pour générer de l'ATP. L'oxygène s'associe avec des ions hydrogène pour former de l'eau.

**Produits.** Chaque tour de la voie de la  $\beta$ -oxydation raccourcit la chaîne des acides gras de deux atomes de carbone, libérant de l'acétyl-CoA, de la NADH et de la FADH<sub>2</sub>. L'acétyl-CoA est utilisée dans le cycle de Krebs ou convertie dans le foie en corps cétoniques par les 3-hydroxy-3-méthylglutaryl (HMG)-CoA synthase et lyase, alors que la NADH et la FADH<sub>2</sub> sont transférées à la chaîne de transport d'électrons. Ces deux voies fournissent de l'énergie.

À la fin du processus d'oxydation, les chaînes d'acyl-CoA à nombre pair d'atomes de carbone sont dégradées en deux molécules d'acétyl-CoA. Les chaînes d'acyl-CoA à nombre impair d'atomes de carbone conduisent à la formation de chaînes de cinq carbones, qui sont dégradées en une molécule de propionyl-CoA à trois carbones et une molécule d'acétyl-CoA à 2 carbones. La propionyl-CoA est ensuite convertie en succinyl-CoA, qui entre alors dans le cycle de Krebs pour produire de l'énergie.

### Troubles de l'oxydation des acides gras

Un dérèglement à un point quelconque de la voie métabolique complexe décrite ci-dessus entraîne un problème d'approvisionnement en énergie et des symptômes cliniques caractéristiques. L'accumulation d'acylcarnitines potentiellement toxiques, d'acides gras et d'acides dicarboxyliques dans l'urine et le sang constituent l'empreinte biochimique de ces troubles.

#### Points clés – métabolisme des acides gras

- Les acides gras constituent une importante réserve énergétique qui fournit de l'énergie pendant le jeûne et l'exercice aérobique.
- L'oxydation des acides gras pendant le jeûne fournit jusqu'à 80 % du total des besoins énergétiques de l'organisme.
- Les acides gras avec des chaînes de moins de 12 carbones peuvent pénétrer dans les mitochondries sans passer par le système de transport de la carnitine.
- Un dérèglement à un point quelconque de la voie métabolique complexe de la  $\beta$ -oxydation entraîne un problème d'approvisionnement en énergie et des symptômes cliniques caractéristiques.

Les TOAG sont classés parmi les erreurs innées du métabolisme. Il s'agit d'un groupe de maladies autosomiques récessives héréditaires présentes dès la naissance. Dans les pays dans lesquels le dépistage néonatal est disponible, les TOAG sont identifiées pendant la période néonatale. Là où le dépistage n'est pas courant, ils peuvent apparaître à tout moment, le plus souvent suite à des périodes de stress lié à une maladie, une intervention chirurgicale, une phase de jeûne ou un effort physique.

Il existe plusieurs TOAG qui sont dénommés en fonction du défaut spécifique ou du déficit en enzyme : par exemple, un TOAG à chaînes courtes, moyennes ou longues, un déficit en transporteur si la protéine affectée est impliquée dans le transport des acides gras d'une partie à l'autre d'une cellule (comme le déficit en transporteur de la carnitine) (tableau 2.1).

Les TOAG sont traités en premier lieu par des adaptations du régime alimentaire spécifiques au trouble.

### **Incidence et prévalence**

Le groupe des TOAG fait partie des maladies monogéniques ayant la plus forte prévalence dans le monde; l'incidence combinée est estimée à 1/9300<sup>1</sup>. Les prévalences des TOAG individuels diffèrent largement (tableau 2.2), et l'incidence peut être difficile à estimer.

Le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (VLCAD) est le trouble le plus fréquent, sa prévalence à la naissance ayant été estimée allant de 1/30 000 à 1/100 000<sup>2</sup>.

Le déficit en LCHAD/MTP est estimé avoir une prévalence mondiale à la naissance de 1/250 000. On sait qu'il est plus fréquent dans certains pays, comme la Pologne (1/120 000)<sup>3</sup>.

Les TOAG ont des incidences particulièrement élevées dans les populations d'origine européenne, certains TOAG ayant cependant des fréquences plus élevées dans certaines populations ethniques, comme le déficit en CPT1, qui a une fréquence importante chez les peuples inuits du nord du Canada<sup>4</sup>.

TABLEAU 2.1

**Déficits en protéines provoquant des troubles liés aux acides gras****Déficits affectant la navette de la carnitine**

OCTN2	Transporteur de cations organiques/de la carnitine 2 (déficit en transporteur de la carnitine)
CPT1	Carnitine palmitoyltransférase 1
CACT	Carnitine-acylcarnitine translocase
CPT2	Carnitine palmitoyltransférase 2

**Déficits affectant la  $\beta$ -oxydation mitochondriale**

MTP/TFP	Protéine trifonctionnelle mitochondriale
VLCAD	Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue
LCHAD	3-Hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue
<i>MCAD</i>	<i>Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne</i>
<i>SCAD</i>	<i>Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte</i>
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase/lyase

**Autres déficits rares affectant la  $\beta$ -oxydation**

ACAD9	acyl-CoA déshydrogénase de type 9
<i>Crotonase*</i>	<i>Énoyl-CoA hydratase des acides gras à chaîne courte</i>
HADH†	3-Hydroxyacyl-CoA déshydrogénase
DECR	2,4-Diénoyl-CoA réductase

**Déficits affectant le transfert d'électrons**

<i>MADD</i>	<i>Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase</i>
-------------	--

Les déficits qui figurent en italique sont inclus pour des raisons d'exhaustivité mais dépassent la portée de cet ouvrage.

\*La crotonase est aussi appelée énoyl-CoA hydratase des acides gras à chaîne courte (SCEH ou ECHS1 [sigles anglais de « short-chain enoyl-CoA hydratase »]).

†Le déficit en HADH est aussi appelé déficit en M/SCHAD (sigle anglais de « medium/short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase »).

TABLEAU 2.2

**Mutations génétiques répandues des TOAG**

Déficit	Gène	Prévalence estimée du trouble	Mutation courante
<b>Troubles affectant la navette de la carnitine</b>			
CPT1	<i>CPT1A</i>	1/500 000	Phénotype modéré c.1436C>T, peuples autochtones inuits et de l'Alaska
CACT	<i>CACT</i> ( <i>SLC25A20</i> )	Rare	
CPT2	<i>CPT2</i>	Rare	c.338C>T (apparition tardive de manifestations myopathiques)
CTD	<i>OCTN2</i> ( <i>SLC22A5</i> )	1/20 000 à 1/120 000	
<b>Troubles affectant la <math>\beta</math>-oxydation mitochondriale</b>			
VLCAD	<i>VLCAD</i> ( <i>ACADVL</i> )	1/50 000 à 1/100 000	Variant modéré ou bénin c.848T>C (aussi c.917T>C)
LCHAD	<i>HADHA</i>	1/110 000 à 1/150 000	c.1528G>C
MTP/TFP	<i>HADHA</i> , <i>HADHB</i>	Rare	
HADH	<i>HADH</i>	Rare	
<b>Troubles affectant le transfert d'électrons</b>			
MADD	<i>ETFA</i> , <i>ETFB</i> , <i>ETFDH</i>	Rare	

Si un ancien nom de gène est utilisé, le symbole actuel figure entre parenthèses.

CTD, déficit en transporteur de la carnitine; HAD, 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase; MADD, déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase.

**Impact des programmes de dépistage néonatal.** Dans les pays ayant des programmes de dépistage néonatal, celui-ci a permis de détecter beaucoup plus d'enfants atteints que ce qui aurait été prévu sur la base des estimations de l'incidence antérieures<sup>2</sup>. La plupart des personnes identifiées de cette manière sont asymptomatiques au moment du diagnostic.

## Génétique

Des défauts héréditaires dans 17 protéines affectant directement soit le transport dépendant de la carnitine soit le processus de  $\beta$ -oxydation ont été identifiés à ce jour<sup>5-8</sup>.

Les phénotypes des TOAG sont variés, et ils peuvent être altérés par des facteurs génétiques ou environnementaux. Les patients présentant un déficit de l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) de même génotype peuvent, selon leur exposition au stress lié au jeûne, mourir ou demeurer asymptomatiques. En revanche, la mutation la plus fréquente associée au déficit en VLCAD chez les personnes d'origine européenne, c.848T>C (p.Val283Ala), a seulement été trouvée chez les patients modérément affectés ou asymptomatiques. Le déficit en MTP, un trouble cliniquement hétérogène entraînant des phénotypes de sévérité différentes, a été associé à une mutation létale<sup>9</sup>.

L'absence d'association claire entre le génotype et les symptômes cliniques rend la prise en charge clinique particulièrement difficile. Il est important de veiller à ce que les patients reçoivent un traitement optimal afin de prévenir les éventuelles complications cliniques et mortelles. Une certaine hétérogénéité moléculaire a été décrite dans tous ces troubles liés aux acides gras, mais quelques mutations prédominantes ont été identifiées (voir le tableau 2.2).

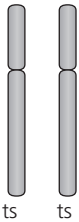
Plusieurs mutations (faux-sens) affectant le gène *CPT2* provoquent la forme myopathique du déficit en *CPT2*. Chez les personnes d'origine européenne, la plus fréquente (affectant 60 %) entraîne le remplacement d'une sérine par une leucine en position 113 (c.338C>T).

Un déficit en *LCHAD* isolé est associé à une mutation c.1528G>C homozygote du gène *HADHA* chez la plupart des personnes d'origine européenne.

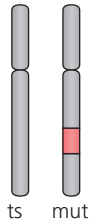
Le déficit en MTP/TFP résultant du déficit total ou partiel des trois enzymes (LCEH, *LCHAD*, *LCKAT*; page 16) est généralement associé à une mutation c.1528G>C du gène *HADHA* (p.Glu510Gln) qui touche un allèle et à un allèle portant une mutation différente sur le même locus de l'autre

### Génotype

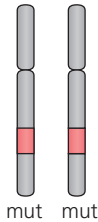
Homozygote



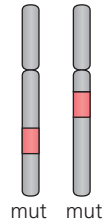
Hétérozygote



Homozygote



Hétérozygote composite



**Figure 2.1** Arrangement des mutations dans différents génotypes. Chez les personnes ayant un génotype hétérozygote composite, deux allèles présentent des mutations récessives différentes sur le même locus.

chromosome (c.-à-d. que la plupart des patients sont des hétérozygotes composites, figure 2.1).

Un polymorphisme unique du gène *CPT1A*, c.1436C>T (p.Pro479Leu), est associé à une réduction de l'activité enzymatique et à une altération de la céto-genèse à jeun, ce qui peut entraîner une hypoglycémie hypocétosique chez le jeune enfant. Ce polymorphisme est particulièrement courant parmi les Inuits du Canada et du Groenland et certains peuples autochtones de l'Alaska<sup>10</sup>.

#### Points clés – épidémiologie et génétique

- Certains TOAG possèdent un large éventail de présentations cliniques, la diversité phénotypique reflétant les interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux.
- L'absence d'association claire entre le génotype et les symptômes cliniques rend la prise en charge clinique complexe.
- L'incidence des TOAG individuels est difficile à estimer. Les programmes de dépistage néonatal ont conduit à une augmentation de la prévalence des maladies dans certains pays.

## Références

1. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:521–6.
2. Leslie ND, Valencia CA, Strauss AW et al. Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. 2009 (updated 2019). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, eds. *GeneReviews*®. University of Washington, 1993–2020. [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/), last accessed 15 September 2020.
3. Orphanet. Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. [www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=5](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=5), last accessed 15 September 2020.
4. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care* 2020;26(suppl):S147–54.
5. Bennett MJ, Rinaldo P, Strauss AW. Inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000;37:1–44.
6. Spiekerkoetter U, Mayatepek E. Update on mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:467–8.
7. Wanders RJ. Functions and dysfunctions of peroxisomes in fatty acid alpha- and beta-oxidation. New insights. *Adv Exp Med Biol* 1999;466:283–99.
8. Wanders RJ, Komen J, Kemp S. Fatty acid omega-oxidation as a rescue pathway for fatty acid oxidation disorders in humans. *FEBS J* 2011;278:182–94.
9. Spiekerkoetter U, Bennett MJ, Ben-Zeev B et al. Peripheral neuropathy, episodic myoglobinuria, and respiratory failure in deficiency of the mitochondrial trifunctional protein. *Muscle Nerve* 2004;29:66–72.
10. Gillingham MB, Hirschfeld M, Lowe S et al. Impaired fasting tolerance among Alaska native children with a common carnitine palmitoyltransferase 1A sequence variant. *Mol Genet Metab* 2011; 104:261–4.

## 3 Présentation clinique

### Symptômes généraux

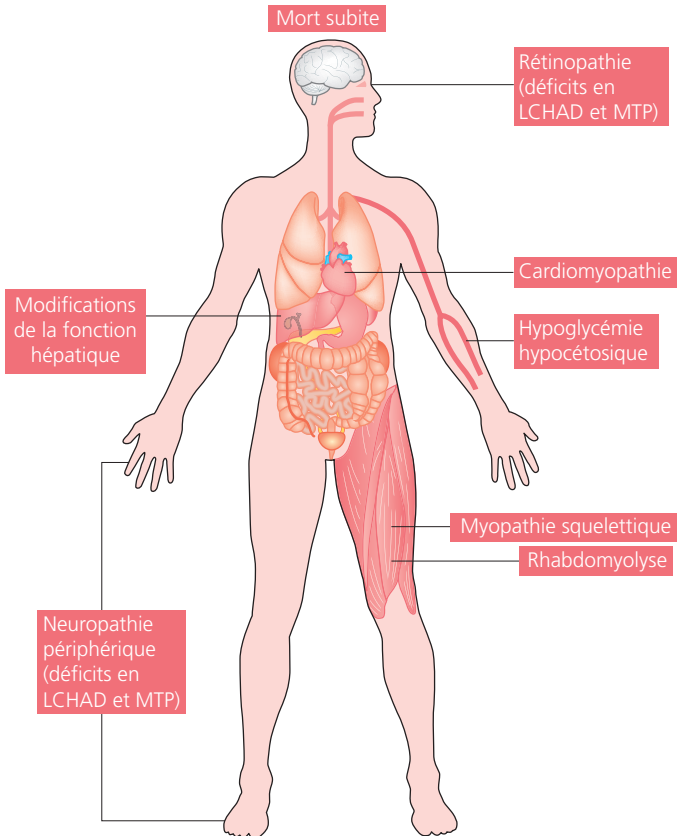
La plupart des manifestations cliniques des TOAG à chaîne longue (-CL) les plus courantes sont communes aux différents troubles de ce groupe de maladies (figure 3.1). En outre, deux manifestations cliniques majeures ne sont observées que dans les déficits en LCHAD et en MTP, à savoir la neuropathie périphérique et la rétinopathie.

Tous les TOAG-CL présentent un éventail de sévérités cliniques. Ils peuvent survenir à un âge allant de la période néonatale immédiate à l'âge adulte. Le phénotype chez un patient particulier change de plus en plus en fonction de l'âge. Les symptômes tels que l'hypoglycémie et l'insuffisance hépatique sont plus courants chez les nourrissons et les jeunes enfants, alors que le phénotype est souvent dominé par des myopathies squelettiques avec rhabdomyolyse récurrente et une intolérance chronique à l'effort chez les adolescents et les adultes. Une cardiomyopathie, hypertrophique ou dilatée, peut survenir à tout âge mais est toutefois plus grave chez les nourrissons et enfants. Elle peut se résorber avec l'âge. Des épanchements péricardiques sont parfois observés.

**Dans la période néonatale immédiate, les nourrissons gravement atteints** peuvent présenter une crise métabolique, qui se caractérise par de l'hypoglycémie de l'hyperammoniémie, une insuffisance hépatique, une faiblesse musculaire, une détresse respiratoire et des crises d'épilepsie avec encéphalopathie. Les troubles les plus susceptibles de se présenter sous cette forme grave sont le déficit en CACT et la forme sévère du déficit en CPT2.

Le taux de mortalité chez les patients présentant cette manifestation néonatale sévère est très élevé<sup>1</sup>. La forme sévère du déficit en CPT2 est parfois accompagnée de malformations structurelles telles que dysplasie rénale kystique, défauts de migration neuronale du cerveau et dysmorphie faciale<sup>2</sup>.

D'autres TOAG-CL accompagnés de symptômes moins accablants et associés à une plus grande probabilité de survie à long terme peuvent survenir occasionnellement en période néonatale.



**Figure 3.1** Symptômes des TOAG-CL (généraux et pour les déficits en LCHAD et MTP).

**Après la période néonatale**, les personnes présentent souvent des symptômes de maladie intercurrente légère suivis par des signes de maladie beaucoup plus graves que ce qui aurait été anticipé<sup>3</sup>. Elles peuvent présenter une profonde léthargie ou un coma dû à une hypoglycémie, une hypotonie, des épisodes de vomissements récurrents ou une détresse respiratoire et/ou un collapsus circulatoire lié à une dysfonction cardiaque ou des arythmies. Une hépatomégalie est parfois présente.

Un retard de croissance survient plus fréquemment, bien que la taille adulte soit généralement normale. Alors qu'une déficience intellectuelle ne constitue pas une propriété intrinsèque de la plupart des TOAG-CL, un retard de développement moteur lié à l'hypotonie et à la faiblesse musculaire n'est

pas inhabituelle et des lésions cérébrales peuvent apparaître pendant de graves épisodes d'hypoglycémie ou d'encéphalopathie hépatique.

**Évolution typique.** Les TOAG-CL présentent habituellement une évolution épisodique, les personnes étant asymptomatiques ou stables entre les épisodes.

*Chez les enfants*, les épisodes de décompensation sont généralement déclenchés par des maladies intercurrentes nécessitant un apport énergétique accru, souvent accompagnées par une diminution de la prise de nourriture orale. Parmi les autres facteurs déclencheurs potentiels, on peut compter le jeûne prolongé et le stress émotionnel.

Les symptômes courants observés pendant la période de décompensation aiguë incluent la léthargie, la réduction de l'activité et les vomissements récurrents. La mort subite est parfois la première manifestation d'un TOAG-CL. Elle est vraisemblablement imputable soit à une hypoglycémie soit à une arythmie cardiaque et survient souvent dans le cadre d'une maladie bénigne. Dans les pays ayant mis en place le dépistage néonatal des TOAG-CL, l'incidence de la mort subite a pu être significativement réduite.

*Avec l'âge*, les patients les plus gravement atteints et ayant présenté les troubles plus tôt au cours de l'enfance peuvent souffrir de myopathie chronique accompagnée de faiblesse musculaire, hypotonie et intolérance à l'effort, et ponctuée par des épisodes de rhabdomyolyse caractérisée par des douleurs musculaires et de l'urine foncée ou brunâtre. Outre les maladies intercurrentes, de tels épisodes peuvent être provoqués par une activité physique excessive.

Les patients atteints d'un trouble plus modéré, tel que les formes tardives courantes des déficits en CPT2 et VLCAD, peuvent présenter une rhabdomyolyse aiguë après un effort intense pour la première fois à l'adolescence ou à l'âge adulte. La dégradation des cellules musculaires s'accompagne de libération de myoglobine, qui peut précipiter dans les tubules rénaux et entraîner une insuffisance rénale aiguë. En plus des niveaux de créatine kinase (CK) élevés, les patients souffrant de rhabdomyolyse peuvent présenter une hyperkaliémie et ses complications (tableau 3.1).

**En cas de TOAG-CL, les résultats de laboratoire anormaux** peuvent inclure :

- une hypoglycémie hypocétosique,
- des taux d'ammoniaque et de transaminases élevés,
- un taux de CK élevé.

La CK augmente généralement pendant un épisode de décompensation métabolique. Son taux peut être extrêmement élevé pendant les épisodes

TABLEAU 3.1

**Signes et symptômes de la rhabdomyolyse**

- Fièvre, confusion, perte de conscience
- Battements cardiaques anormaux ou irréguliers
- Urine de coloration foncée ou faibles volumes d'urine
- Difficultés à déplacer des objets ou à les soulever
- Nausées et vomissements
- Gonflement des muscles
- Faiblesse musculaire ou jambes fatiguées
- Taux sanguin de potassium élevé
- Sensation générale de malaise, fatigue ou maladie

aigus de rhabdomyolyse. Certaines personnes, notamment les patients âgés présentant des déficits graves, présentent une élévation chronique des taux de CK. Pendant un épisode prononcé de rhabdomyolyse, l'urine sera positive au test de sang occulte par bandelette en raison de la présence de myoglobine. Le potassium sérique peut être élevé et, si la fonction rénale est affectée, le taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sont potentiellement augmentés.

**Symptômes des TOAG-CL spécifiques**

**Déficit en transporteur de la carnitine** (CTD; aussi connu sous le nom de défaut de captation de la carnitine cellulaire [CUD], et déficit systémique en carnitine). Ce trouble entraîne une anomalie du transport à travers la membrane plasmique de la carnitine, d'origine principalement alimentaire, vers l'intérieur des cellules et résulte en une perte excessive de carnitine dans l'urine.

La carnitine étant essentielle au transport des acides gras dans la mitochondrie, cette anomalie entraîne une altération de l'oxydation des acides gras. Certains patients souffrant de CTD présentent les manifestations typiques des TOAG-CL, à savoir l'hypoglycémie, l'insuffisance et l'encéphalopathie hépatiques, alors que d'autres sont affectés par une cardiomyopathie isolée, associée à un risque élevé d'arythmies et de mort subite<sup>4</sup>.

Un nombre significatif de personnes souffrant de CTD peuvent demeurer asymptomatiques sur de longues périodes de temps, potentiellement même pour la vie, ce qui a été constaté depuis que le dépistage néonatal de ces troubles a fait son apparition.

Des niveaux bas de carnitine libre (CO) chez un nourrisson peuvent révéler un déficit en carnitine maternel, pouvant être d'origine alimentaire dans certains cas, mais pouvant conduire au diagnostic du CTD chez la mère. Ces mères sont souvent asymptomatiques ou rapportent des symptômes non spécifiques de fatigue et d'intolérance à l'effort n'ayant jamais conduit à envisager un trouble métabolique héréditaire. Le déficit en carnitine est généralement grave, même chez les personnes ne souffrant d'aucun symptôme.

**Le déficit en CACT** empêche les AGCL d'être transportés du cytosol cellulaire à la matrice mitochondriale pour l'oxydation et la production d'énergie. Ce trouble rare est typiquement grave, les symptômes apparaissant durant la période néonatale<sup>1</sup>.

Les manifestations cliniques incluent la détresse respiratoire, la cardiomyopathie, la faiblesse musculaire, les crises d'épilepsie, l'hypoglycémie hypocétosique et l'hyperammoniémie. Ces manifestations néonatales sont associées à un taux de mortalité élevé, mais une partie de ces personnes ont un phénotype un peu plus léger ou manifestent ces signes plus tard dans la vie. Avec l'âge, les personnes ayant survécu commencent à souffrir d'épisodes de rhabdomyolyse.

**Déficit en CPT1A.** La forme de déficit en CPT1A avec apparition précoce est associée à des épisodes d'insuffisance hépatique aiguë et d'encéphalopathie hépatique, accompagnés d'hypoglycémie hypocétosique et d'hyperammoniémie, généralement déclenchés par des maladies intercurrentes<sup>5</sup>. Une hépatomégalie est souvent présente.

Les personnes ayant des défauts plus légers peuvent présenter des symptômes plus tard au cours de l'adolescence ou à l'âge adulte, accompagnés d'épisodes de rhabdomyolyse associés à des douleurs et une faiblesse musculaires. Contrairement à tous les autres TOAG-CL, les manifestations cardiaques sont rares en cas de déficit en CPT1A.

**Déficit en CPT2.** Trois formes cliniques de déficit en CPT2 sont reconnues, bien que certaines personnes puissent présenter un phénotype intermédiaire.

La première forme est la forme néonatale létale, qui est associée à une insuffisance hépatique et cardiaque, une encéphalopathie, des crises d'épilepsie, de l'hypotonie et une faiblesse musculaire, de l'hypoglycémie et de l'hyperammoniémie. Les nourrissons affectés ont souvent aussi des malformations structurelles telles que dysplasie rénale kystique, défauts de migration neuronale du cerveau et dysmorphie faciale. La survie est rare.

La forme infantile survient un peu plus tard mais en général pendant la première année de vie. Les symptômes, typiques pour les TOAG-CL, comprennent l'insuffisance hépatique, la cardiomyopathie, la myopathie squelettique et l'hypoglycémie.

Les personnes atteintes de la forme myopathique courante du trouble à apparition tardive présentent des épisodes de faiblesse et de douleur musculaires dus à la rhabdomyolyse. Généralement elles n'ont aucun symptôme entre les attaques, à savoir pas d'hypotonie ni de faiblesse musculaire détectable<sup>6</sup>. Certaines sont en effet des athlètes accomplis.

L'apparition des symptômes a habituellement lieu pendant l'enfance, même pour la forme à apparition tardive du trouble, mais le diagnostic est souvent différé de plusieurs années si les épisodes ne sont pas graves et se résolvent d'eux-mêmes avec le repos. Rarement, les personnes atteintes ne présentent aucun symptôme avant l'âge adulte; certaines peuvent demeurer essentiellement asymptomatiques si elles évitent l'effort intense, qui est le facteur de déclenchement le plus fréquent. Parmi les autres facteurs déclencheurs, on peut citer l'infection, le jeûne ou occasionnellement, l'anesthésie générale, le froid extrême ou la fatigue excessive.

**Le déficit en VLCAD** est un trouble se présentant de façon très variable<sup>7</sup>. Dans sa forme sévère, les patients présentent toutes les caractéristiques d'un TOAG-CL dès la petite enfance. Des personnes souffrant de défauts plus légers présentent des symptômes de rhabdomyolyse et d'intolérance à l'effort plus tard pendant l'enfance ou l'adolescence.

Des symptômes tels qu'insuffisance hépatique, hypoglycémie et cardiomyopathie prédominent chez les patients sévèrement atteints au cours des premières années de vie. Avec le temps cependant, le phénotype évolue et ces patients présentent aussi principalement une myopathie squelettique et une rhabdomyolyse récurrente à l'âge adulte.

Il est possible que certaines personnes souffrant de déficit en VLCAD demeurent asymptomatiques. Une fraction significative de patients identifiés par dépistage néonatal ne présentent aucun symptôme pendant leur jeune enfance et restent asymptomatiques jusqu'à l'âge adolescent.

Bien que le suivi ultérieur révèle parfois des symptômes plus tard dans la vie, il est clair que la forme légère du trouble est la forme la plus fréquente.

**Les déficits en LCHAD et MTP** sont des déficits étroitement liés qui sont indiscernables sur le plan clinique. La plupart des personnes présentent les manifestations typiques d'un TOAG-CL, incluant l'insuffisance hépatique, l'hypoglycémie, la cardiomyopathie et la mort subite, à l'âge néonatal ou au cours de la jeune enfance. Les personnes survivant présentent un phénotype évolutif, la myopathie squelettique, la rhabdomyolyse récurrente et l'intolérance à l'effort s'affirmant au cours du temps. En outre, les patients souffrant de ce trouble présentent les caractéristiques uniques appelées neuropathie sensorimotrice périphérique, qui entraîne la perte des réflexes tendineux profonds pendant l'enfance<sup>8</sup>, et rétinopathie pigmentaire, qui s'accompagne d'une perte visuelle progressive mais variable<sup>9</sup>.

#### Points clés – présentation clinique

- Parmi les symptômes communs des TOAG-CL, on compte l'hypoglycémie, l'insuffisance hépatique, la cardiomyopathie, la myopathie squelettique et la rhabdomyolyse.
- La neuropathie périphérique et la rétinopathie surviennent en cas de déficit en LCHAD et de déficit en MTP.
- L'hypoglycémie et l'insuffisance hépatique sont essentiellement observées chez les jeunes enfants, alors que la rhabdomyolyse et l'intolérance à l'effort dominant le phénotype chez les adolescents et les adultes.
- En cas de TOAG-CL, les épisodes aigus de décompensation sont le plus souvent déclenchés par des maladies intercurrentes.

## Références

1. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:501–6.
2. Boemer F, Deberq M, Schoos R et al. Diagnostic pitfall in antenatal manifestations of CPTII deficiency. *Clin Genet* 2016;89:193–7.
3. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wust RCI et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord* 2018; 19:93–106.
4. El-Hattab AW, Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab* 2015; 116:107–12.
5. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25:495–520.
6. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol* 2005;62:37–41.
7. Pena LD, van Calcar SC, Hansen J et al. Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by newborn screening and enrolled in the IBEM-IS database. *Mol Genet Metab* 2016;118:272–81.
8. Olpin SE, Clark S, Andresen BS et al. Biochemical, clinical and molecular findings in LCHAD and general mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:533–44.
9. Fletcher AL, Pennesi ME, Harding CO et al. Observations regarding retinopathy in mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *Mol Genet Metab* 2012; 106:18–24.

Les personnes souffrant de TOAG-CL sont souvent diagnostiquées après des manifestations cliniques ou dans le cadre du dépistage néonatal si elles sont asymptomatiques.

### Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal des TOAG-CL est effectué par analyse des acylcarnitines dans la goutte de sang séchée prélevée sur un bébé au cours des tous premiers jours de vie. La mortalité résultant des TOAG a pu être sensiblement réduite dans les pays où le dépistage est pratiqué courante<sup>1,2</sup>.

Si le dépistage néonatal se révèle positif pour l'un de ces troubles, des tests de diagnostic doivent être réalisés. Pour la plupart des troubles, les tests comprennent un profil des acylcarnitines plasmatiques et une analyse des acides organiques dans l'urine. La mesure des niveaux de carnitine libre et totale est essentielle si le dépistage néonatal suggère un défaut de captation de la carnitine.

Il est important de noter que le profil des acylcarnitines plasmatiques et l'analyse des acides organiques dans l'urine ont plus de chances d'entraîner des résultats anormaux lorsque le patient présente des symptômes aigus ou à la suite d'un jeûne. C'est pourquoi des résultats normaux obtenus par ces tests effectués à la suite du dépistage néonatal n'excluent pas le diagnostic d'un TOAG-CL.

Alors que les patients souffrant des défauts les plus graves présenteront généralement un profil des acylcarnitines anormal quel que soit le moment où il est obtenu, les personnes souffrant de défauts plus légers présenteront probablement ces anomalies uniquement sous stress. Les échantillons du dépistage néonatal sont habituellement obtenus juste après le stress dû au travail et à l'accouchement, lorsque l'alimentation n'est pas encore bien établie. En revanche, au moment des tests de suivi, les nourrissons sont généralement nourris fréquemment et ne sont donc jamais à jeun.

Une normalisation du profil des acylcarnitines a été le plus souvent observée chez les nourrissons dont le dépistage néonatal s'est révélé positif en ce qui concerne les déficits en VLCAD et en LCHAD/MTP. Ces nourrissons devraient soit faire l'objet d'une évaluation de l'activité enzymatique ou de tests moléculaires du ou des gènes en question, indépendamment des résultats des analyses biochimiques.

Dans certains pays, les essais enzymatiques peuvent être effectués sur des échantillons sanguins ou des cultures de fibroblastes obtenus par biopsie de peau. Dans d'autres circonstances, une preuve indirecte de l'altération de la  $\beta$ -oxydation peut être obtenue en incubant les fibroblastes avec du palmitate et de la carnitine marqués ou non marqués au  $^{13}\text{C}$ , et en mesurant ensuite le profil des acylcarnitines des cellules. Ce type d'analyse est souvent appelée étude « *in-vitro* probe ».

Des algorithmes décisionnels spécifiques s'appliquant au suivi d'un dépistage néonatal anormal pour chaque type de TOAG-CL peuvent être trouvés sur le site Internet de l'American College of Medical Genetics and Genomics ([www.acmg.net](http://www.acmg.net)) sous « newborn screening ». Les étapes sont résumées dans le tableau 4.1 avec des notes supplémentaires des auteures.

## Présentation clinique

Si une personne présente des symptômes évocateurs d'un TOAG-CL, les analyses suivantes doivent être obtenues :

- Taux de carnitine plasmatique libre et totale
- Profil des acylcarnitines plasmatiques
- Acides organiques urinaires.

Il existe des anomalies de l'acylcarnitine caractéristiques associées à des troubles divers (tableau 4.2). On ne peut être sûr que le profil des acylcarnitines est anormal chez tous les patients que pendant un épisode aigu de décompensation, car il peut se normaliser chez certaines personnes lorsqu'elles vont bien. C'est pourquoi, si une personne est évaluée après avoir récupéré de l'épisode initial qui a suscité des inquiétudes, il est important de répéter les analyses lorsque le patient développe de nouveau des symptômes.

Les acides organiques urinaires sont souvent anormaux pendant des épisodes aigus, alors qu'ils sont normaux pendant les autres périodes. Pour certains troubles, les résultats caractéristiques sont ceux d'une acidurie dicarboxylique, qui ne sont pas spécifiques. Dans le cas des déficits en LCHAD/MTP, les anomalies des acides organiques sont plus caractéristiques, mais ne permettent pas de différencier entre les deux troubles.

L'encéphalopathie TANGO2 avec arythmies est un trouble qui se manifeste par des épisodes aigus de décompensation métabolique et des résultats très similaires à ceux observés en cas de TOAG-CL classique<sup>3</sup>. Les arythmies ventriculaires sont particulièrement proéminentes dans cette pathologie pendant les phases aiguës de la maladie. Si une personne est suspectée avoir un TOAG-CL mais que les tests de diagnostic n'ont rien

TABLEAU 4.1

**Suivi d'un dépistage néonatal anormal**

Résultat du dépistage	Essai	Résultat	Tests optionnels pour confirmation
C0 diminué Autres AC relativement basses	Carnitine plasmatique libre et totale et urine*	C0 plasmatique : faible Carnitine plasmatique totale : normale/ faible <b>Déficit en transporteur de la carnitine</b>	Étude du transporteur Analyse du gène <i>OCTN2</i> ( <i>SLC22A5</i> )
C0 élevée/normale C0/C16 + C18 élevées	Carnitine plasmatique AC plasmatique	C0 plasmatique : élevée AC plasmatique : normale, ou AC chaîne longue : faible <b>Déficit en CPT1</b>	Étude de la CPT1 Analyse du gène <i>CPT1A</i>
C16 et/ou C18:1 élevées	1 AC plasmatique	Profil CPT2/CACT <i>Passer au numéro 2</i>	
	2 Culture de fibroblastes Étude de la CPT2	Positif <b>Déficit en CPT2</b>	Analyse du gène <i>CPT2†</i>
	Étude de la CACT	Positif <b>Déficit en CACT</b>	

C16-OH ± C18:1-OH et autres AC à chaîne longue élevées

1 AC plasmatique  
AO urinaires

AC plasmatique : profil LCHAD/MTP  
AO urinaires : normaux ou profil LCHAD/MTP  
**Déficit en LCHAD/MTP‡**  
*En cas de résultats normaux, passer au numéro 2*

Études enzymatiques de LCHAD/MTP  
Analyse du ou des gène(s) de LCHAD/MTP

2 Étude de l'OAG *in vitro* (fibroblastes/lymphoblastes)

Profil LCHAD/MTP  
**Déficit en LCHAD/MTP‡**

Élévation des C8  
Moindre élévation des C6 et C10

AC plasmatique  
AO urinaires  
AGL urinaire

AC plasmatique (C8) : élevée  
AO urinaires : normaux/acides dicarboxyliques élevés  
AGL urinaire : hexanoïlglycine élevée  
**Déficit en MCAD**

Séquençage du gène *MCAD* (*ACADM*)

C4-OH élevées

AC plasmatique  
AO urinaires  
Insuline plasmatique

C4-OH plasmatique : élevée  
AO urinaires : OH-DCA  
Insuline plasmatique : élevée/normale  
**Déficit en HADH<sup>§</sup>**

Séquençage du gène *HADH*

(Suite du tableau à la page suivante)

TABLEAU 4.1 (SUITE)

**Suivi d'un dépistage néonatal anormal**

Résultat du dépistage	Essai	Résultat	Tests optionnels pour confirmation
C4 et C5 ± autres AC élevées	AC plasmatique	AC plasmatique : profil MADD/GA2	Étude de l'ETF/ETF-QO Séquençage du gène de l'ETF/ ETF-QO
	AO urinaires AGL urinaire	AO urinaires : profil MADD/GA2 AGL urinaire : profil MADD/GA2	
		<b>MADD/GA2</b>	
		AC plasmatique : C4 ± C5	Séquençage du gène <i>ETHE1</i>
		AO urinaires : EE/IVG	
		AGL urinaire : EE + IVG	
		<b>Encéphalopathie éthylmalonique 1</b>	
		AC plasmatique : normale	Étude de l'ETF/ETF-QO Séquençage du gène de l'ETF/ ETF-QO
		AO urinaires : normaux AGL urinaire : normale	
		<b>Faux positif (normal) ou MADD/GA2 léger/légère</b>	

Élévation des C14:1  
± 1 autre AC à  
chaîne longue

AC plasmatique,  
quantitatif

AC plasmatique : profil VLCAD  
Déficit en VLCAD‡

Séquençage du gène *VLCAD*  
(*ACADVL*)

Étude fonctionnelle de l'OAG  
(« probe assay ») (sur culture de  
fibroblastes)

---

OAG : C12 < C14 < C16

**Déficit en VLCAD sévère**

---

OAG : C10 < C12 > C14

**Déficit en VLCAD léger**

Basé sur les recommandations de l'American College of Medical Genetics and Genomics ([www.acmg.net](http://www.acmg.net)).

Si un ancien nom de gène est utilisé, le symbole actuel figure entre parenthèses.

\*Les taux maternels plasmatiques de carnitine libre et totale doivent aussi être mesurés. Les déficits légers chez la mère et le nourrisson sont éventuellement dus à un déficit en carnitine alimentaire.

†Cela peut être fait sur du sang pour confirmer le diagnostic, si une culture de fibroblastes n'a pas été obtenue.

‡Le profil plasmatique des AC peut se normaliser après le repas. Un profil des AC normal ne permet pas d'exclure le diagnostic. Une étude enzymatique ou des analyses moléculaires doivent être réalisés dans tous les cas.

§Aussi appelé déficit en M/SCHAD (sigle anglais de « medium/short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase »). Si les résultats sont normaux, consulter un spécialiste des pathologies métaboliques qui pourra envisager une étude enzymatique sur culture de fibroblastes et/ou une analyse des mutations du gène *HADH*.

AC, acylcarnitine; AGL, acylglycine; C4-OH, 3-hydroxybutyrylcarnitine; C16-OH, 3-hydroxypalmitoylcarnitine; C18:1-OH, 3-hydroxyoléoylcarnitine; DCA, acide dicarboxylique (sigle anglais de dicarboxylic acid); EE, encéphalopathie éthylmalonique 1; ETF(-QO), flavoprotéine de transfert d'électrons (déshydrogénase); OAG, oxydation des acides gras; GA2, acidurie glutarique de type 2; IVG, isovaléryl glycine; MADD, déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases; AO, acide organique; SCHAD, 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte.

TABLEAU 4.2

**Anomalies caractéristiques de l'acylcarnitine dans les TOAG-CL**

Trouble	Anomalies
CTD	↓C0
Déficit en CPT1	↑C0, ↓C2, ↑C0/C16 + C18
Déficit en CACT	↑C16, ↑C18, ↑C18:1, ↑C18:2
Déficit en CPT2	↑C16, ↑C18, ↑C18:1, ↑C18:2
Déficit en VLCAD	↑C12, ↑C14, ↑C14:1, ↑C16, ↑C18
Déficit en LCHAD, MTP	↑C14-OH, ↑C16, ↑C16-OH, ↑C18-OH, ↑C18:1-OH

révélé, ce trouble doit être considéré. Sa présence est confirmée par la découverte de mutations bialléliques dans le gène *TANGO2*.

Les taux de carnitine plasmatique libre, d'acylcarnitine et de carnitine totale sont généralement très faibles chez les patients souffrant du défaut de captation de la carnitine. Les patients atteints du déficit en CPT1A ont des taux de carnitine totale élevés. Les taux de carnitine sont variables dans les autres troubles, mais un déficit en carnitine secondaire n'est pas rare. Il existe souvent une augmentation du rapport entre les acylcarnitines et la carnitine libre, et les concentrations de carnitine libre peuvent être anormalement basses.

Certains patients, chez qui la rhabdomyolyse récurrente est le symptôme prédominant, subiront peut-être une biopsie musculaire avant de subir des analyses biochimiques de dépistage d'un TOAG-CL. Bien que ceci puisse être évité chez les personnes atteintes d'un TOAG-CL si les tests métaboliques appropriés sont réalisés pendant un épisode aigu, certains autres troubles métaboliques ne peuvent être diagnostiqués précisément que de cette manière. Si la biopsie musculaire est réalisée, les tissus seront évalués dans un ensemble de tests enzymatiques ou moléculaires pour déterminer la présence d'une pathologie qui provoque la rhabdomyolyse. Cela conduira au diagnostic d'un déficit en VLCAD ou en CPT2, les deux formes de TOAG-CL les plus susceptibles de se présenter de la sorte. D'autres troubles peuvent être inclus dans les analyses selon le laboratoire.

Les pathologies faisant partie du diagnostic différentiel de la rhabdomyolyse récurrente incluent la maladie de McArdle et quelques myopathies primaires. Un seul épisode de rhabdomyolyse peut avoir une étiologie non génétique, telle

qu'une lésion par écrasement, un choc électrique, une toxicité médicamenteuse, un coup de chaleur, une déchirure musculaire extrême ou une infection.

## Diagnostic post-mortem

Si un patient décède de mort subite, les analyses peuvent avoir lieu post-mortem. Une grande série de 418 cas de mort subite au cours de la première année de vie a révélé que 5 à 8 % des cas étaient dus aux TOAG<sup>4</sup>. Cela était basé sur une combinaison d'analyses post-mortem sur les enfants en bas âge décédés et sur des études des frères et sœurs survivants.

L'éventualité d'un TOAG est suggérée par la présence de stéatose microvésiculaire dans le foie, et renforcée si la déposition de gras est aussi remarquée dans d'autres tissus, comme le myocarde, les muscles squelettiques et les reins. Si un échantillon de plasma congelé est disponible pour une personne étant décédée subitement et présentant ces résultats, un profil des acylcarnitines devrait être obtenu. S'il existe encore des échantillons de tissus congelés non fixés, il peut être possible d'effectuer des analyses enzymatiques ou un profil des acylcarnitines du tissu hépatique.

Des analyses moléculaires peuvent être effectuées sur des tissus congelés, mais souvent aussi sur des tissus obtenus à partir d'un bloc de paraffine. Si aucune de ces méthodes n'est réalisable, les gènes associés aux TOAG peuvent être séquencés sur des échantillons prélevés sur les parents afin de déterminer si les deux sont porteurs d'une mutation détectable dans l'un des gènes en question.

### Points clés – diagnostic

- Si un patient présente des manifestations cliniques évocatrices d'un TOAG-CL, obtenir : les taux de carnitine plasmatique libre et totale; le profil des acylcarnitines plasmatiques; et les acides organiques urinaires.
- Les acides organiques urinaires et le profil des acylcarnitines plasmatiques peuvent être normaux si le patient va bien. Si le diagnostic ne peut être établi, les analyses doivent être répétées pendant un épisode aigu.
- À la suite d'un dépistage néonatal s'étant avéré positif pour le déficit en VLCAD ou en LCHAD/MTP, le profil des acylcarnitines peut se normaliser. Des analyses moléculaires sont essentielles pour exclure ces pathologies.
- L'encéphalopathie métabolique liée au gène *TANGO2* est une pathologie cliniquement similaire aux TOAG-CL. Elle doit être envisagée si un TOAG-CL est suspecté mais que les tests de diagnostic n'ont rien révélé.

## Références

1. Spiekeroetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:527–32.
2. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:501–6.
3. Dines JN, Golden-Grant K, LaCroix A et al. TANGO2: expanding the clinical phenotype and spectrum of pathogenic variants. *Genet Med* 2019;21:601–7.
4. Boles RG, Buck EA, Blitzer MG et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr* 1998;132:924–33.

## 5 Consultation génétique, dépistage néonatal et soutien aux patients

### Mode de transmission héréditaire

Tous les TOAG-CL sont transmis de façon autosomique récessive. Un couple ayant eu un enfant atteint aura donc un risque de 25 %, ou d'un sur quatre, d'avoir un autre enfant atteint pour toute future grossesse (figure 5.1).

Alors que les patients adultes atteints de TOAG-CL transmettrons toujours le gène lié à leur trouble à leur enfant, le risque est relativement faible qu'un enfant soit atteint, car il faut alors que les deux parents transmettent le gène récessif à l'enfant pour que celui-ci soit affecté.

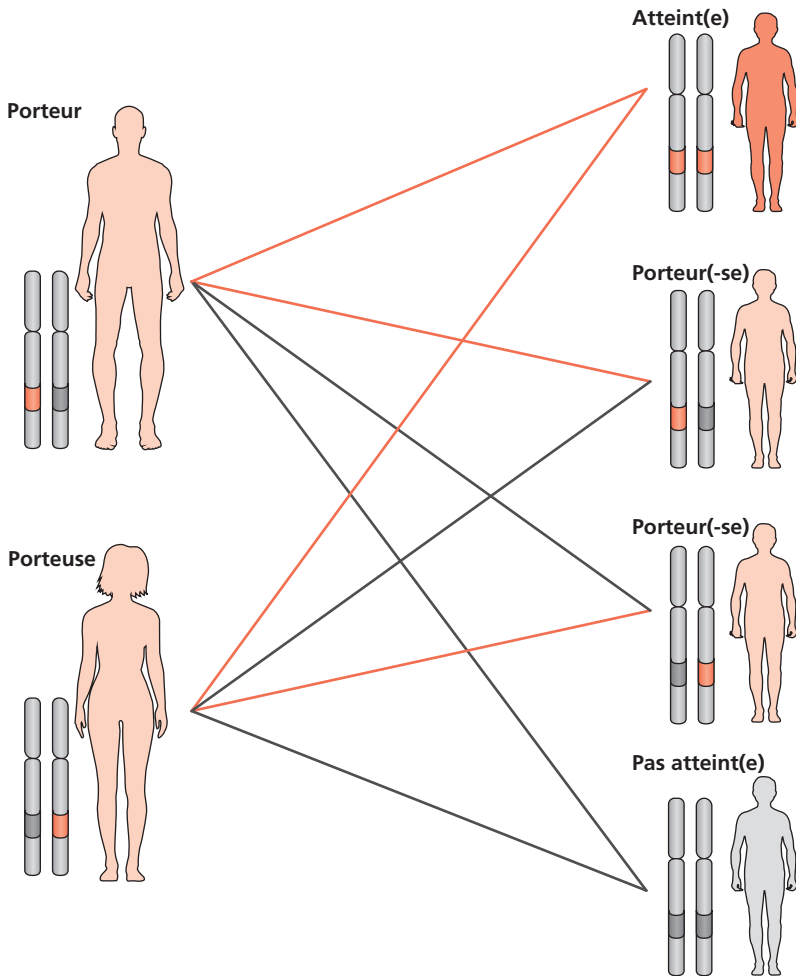
Les frères et sœurs des personnes atteintes de TOAG-CL ont un risque de deux sur trois d'être porteurs du gène récessif (voir figure 5.1), mais à nouveau, le risque d'avoir un enfant affecté est faible car le partenaire devrait alors être également porteur.

### Test de porteur

Un **test de porteur** est disponible pour les couples présentant des antécédents familiaux d'un TOAG-CL (par exemple si l'un des partenaires est atteint d'un TOAG-CL ou un frère/une sœur est affecté(e)) désireux d'en apprendre plus sur leur risque. Pour les parents des patients affectés chez qui des mutations causales ont été identifiées, le test de porteur peut être fait afin de déceler la présence de ces mutations spécifiques. Si le partenaire n'est pas apparenté, un séquençage génétique est nécessaire.

Un **diagnostic prénatal** peut être réalisé par prélèvement de villosités chorionales au cours du premier trimestre ou par amniocentèse au cours du second trimestre de grossesse et par analyse moléculaire sur les cellules du fœtus. Un diagnostic génétique préimplantatoire est aussi possible si les deux mutations causales ont été identifiées chez le patient de référence et que le couple désire subir une fécondation *in vitro*.

**Test néonatal. Nourrisson à risque.** Si aucun diagnostic prénatal n'a été réalisé dans le cadre d'une grossesse exposée à un risque de TOAG-CL, le nouveau-né devrait être testé immédiatement après la naissance. Toutes les familles recevant le diagnostic d'un TOAG-CL devraient être orientées vers un conseil-



**Figure 5.1** Le risque pour un enfant d'être affecté si ses deux parents ont un gène autosomique récessif d'un certain TOAG-CL est de 25 %.

ler en génétique afin de discuter de la transmission héréditaire, des risques de reproduction et des options pour gérer ces risques ainsi que l'impact émotionnel du diagnostic d'un trouble génétique potentiellement fatal.

**Complications de grossesse liées aux TOAG-CL.** Lorsque le fœtus est atteint, certains TOAG-CL sont associés à un risque accru de retard de croissance intra-utérin, de prématurité et de complications de grossesse,

telles que prééclampsie sévère, stéatose hépatique aiguë de la grossesse et syndrome d'hémolyse, d'augmentation des enzymes hépatiques et de numération plaquettaire faible (HELLP). C'est notamment le cas lorsque le fœtus est atteint du déficit en LCHAD ou MTP<sup>1</sup>, mais une association a également été rapportée pour le déficit en CPT1A. S'il n'existe pas de dépistage néonatal universel pour les TOAG-CL après la naissance, la survenue de ce type de complications devrait inciter à considérer que le nouveau-né est peut-être affecté, même s'il n'existe aucun antécédent de TOAG-CL dans la famille.

## Dépistage

Le dépistage néonatal des TOAG-CL est effectué systématiquement dans certains pays. La goutte de sang séchée prélevée sur un bébé au cours des premiers jours de vie sert à l'analyse des acylcarnitines. Les analyses biochimiques de suivi après un dépistage néonatal positif peuvent être normales, même si le nourrisson est affecté. Des analyses moléculaires, des études enzymatiques ou certaines autres études fonctionnelles de l'oxydation des AGCL devraient par conséquent être réalisées pour éviter de passer à côté d'un enfant atteint.

Si un nourrisson ou un enfant présente des manifestations évoquant un TOAG-CL, des tests de diagnostic doivent être menés même si le résultat du dépistage néonatal s'est avéré être normal. De rares cas, notamment ceux se rapportant à des défauts légers, ne seront pas identifiés par le dépistage néonatal même si celui-ci a eu lieu dans des conditions optimales.

## Consultation

Les parents et les patients de tous les âges doivent recevoir régulièrement des conseils et des informations concernant leur diagnostic. Ils doivent en particulier être sensibilisés à propos des déclencheurs de décompensation aiguë, de manière à les éviter autant que possible.

**Éviter le jeûne.** Le jeûne est clairement le déclencheur qui est le plus facile à éviter. De la naissance à l'âge de 6 mois, les nourrissons affectés doivent être nourris toutes les 3 à 4 heures. À partir de 6 mois, l'intervalle entre les tétées pendant la nuit peut être étendu à 6 heures, et il peut être graduellement prolongé jusqu'à l'âge de 1 an, âge auquel les nourrissons devraient être capables de dormir pendant 10 à 12 heures d'affilée pendant la nuit sans tétée, s'ils vont bien.

TABEAU 5.1

**Symptômes d'hypoglycémie et de décompensation métabolique à discuter avec les familles**

- Léthargie
- Difficulté à s'éveiller
- Alimentation insuffisante – désintérêt pour la tétée
- Vomissements récurrents

**Maladie.** Pendant des maladies respiratoires ou en présence de fièvre, les parents doivent recevoir pour instruction de revenir à l'allaitement maternel, aux préparations pour nourrissons ou aux boissons contenant du glucose toutes les 3 à 4 heures. Les familles devraient connaître les symptômes de l'hypoglycémie et de la décompensation métabolique (tableau 5.1) et doivent être avisés de consulter un médecin en début de toute maladie intercurrente.

Les parents ne devraient pas se fier à la surveillance du glucose à domicile pour les alerter que leur enfant a besoin de soins médicaux. Si l'enfant présente des symptômes de léthargie, de vomissements récurrents ou de prise de nourriture orale réduite, une évaluation médicale doit avoir lieu, que la glycémie soit faible ou non.

Si une personne atteinte d'un TOAG-CL ne tolère pas d'alimentation orale, une perfusion par voie intraveineuse de glucose peut être nécessaire afin d'éviter le stress catabolique qui déclenche une décompensation aiguë.

**Exercice et sport.** Pour la plupart des patients, la myopathie squelettique devient avec l'âge le problème prédominant. Les personnes doivent recevoir des conseils sur les niveaux appropriés d'exercice et de sport. En outre, ils doivent être avisés que les douleurs musculaires, une faiblesse accrue ou nouvellement apparue et de l'urine foncée sont des signes de rhabdomyolyse, qui doivent les inciter à consulter un médecin.

**Identification.** Tous les patients devraient recevoir une carte d'urgence qui reprend les détails de leur diagnostic et sur laquelle figurent les étapes à suivre en cas de symptômes aigus nécessitant la présentation à un service d'urgence. Les coordonnées de l'équipe médicale qui connaît le patient doivent y figurer. Les patients doivent être avisés de montrer cette carte pour toute visite dans les services d'urgence.

**Soutien aux patients.** Il existe de nombreuses organisations professionnelles et de groupes de défense qui peuvent être des sources d'information utiles et offrent leur assistance aux familles de personnes touchées par un TOAG-CL. Certaines de ces organisations sont mentionnées dans la rubrique « Ressources utiles » (page 46).

### **Points clés – consultation génétique, dépistage néonatal et soutien au patient**

- Les parents ou les patients ayant reçu récemment le diagnostic d'un TOAG-CL doivent être orientés vers une consultation génétique afin de discuter du mode de transmission du trouble et des implications pour leur famille.
- L'information régulière des patients et des parents est l'une des composantes essentielles de la prise en charge des personnes atteintes d'un TOAG-CL.
- Les patients doivent recevoir des conseils sur la manière d'éviter les déclencheurs de décompensations métaboliques aiguës.

### **Références**

1. Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW. Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: implications of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatr Res* 2005;57:78R–86R.

## Ressources utiles

Veillez noter que ces ressources ne sont disponibles qu'en anglais, sauf indication contraire.

### **International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management (INFORM)**

Une organisation scientifique mondiale se concentrant sur les TOAG et les troubles enzymatiques associés impliquant le transport de la carnitine. Ressources pour les professionnels et pour les patients

[informnetwork.org](http://informnetwork.org)

### **Orphanet**

Un portail pour les maladies rares et les médicaments orphelins

[www.orphanet.net](http://www.orphanet.net)

### **États-Unis**

#### **FOD Family Support Group**

Une organisation de soutien pour les patients

[fodsupport.org](http://fodsupport.org)

#### **MitoAction**

Une association de patients qui vise à améliorer la qualité de vie des enfants, adultes et familles vivant avec une maladie mitochondriale en leur offrant des services de soutien et d'éducation, et en menant des activités de sensibilisation, de défense des droits ainsi que des initiatives de recherche clinique

[www.mitoaction.org](http://www.mitoaction.org)

#### **National Organization for Rare Disorders (NORD)**

Ressources pour les professionnels et les patients

[rarediseases.org](http://rarediseases.org)

#### **Everylife Foundation for Rare Diseases**

Une association se consacrant à l'avancement du développement de traitements et d'outils diagnostiques pour les maladies rares, à travers des politiques fondées sur la science

[everylifefoundation.org](http://everylifefoundation.org)

#### **Save Babies Through Screening Foundation**

Une association dont le but est d'assurer que tous les bébés naissant aux États-Unis passent des tests de dépistage complets et efficaces

[www.savebabies.org](http://www.savebabies.org)

### **Canada**

#### **MitoCanada**

Une association de patients visant à améliorer la qualité de vie des patients, familles et aidants en fournissant de l'information et du soutien, en sensibilisant le public aux maladies mitochondriales et en faisant avancer les activités de recherche canadiennes

[mitocanada.org](http://mitocanada.org)

#### **Regroupement québécois des maladies orphelines (en français)**

Une association qui regroupe des associations de maladies rares, des individus ou des membres de famille d'individus atteints d'une maladie rare et d'autres personnes intéressées par la cause des maladies rares

[rqmo.org](http://rqmo.org)

### **Royaume-Uni**

#### **British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG)**

Un regroupement de professionnels de la santé se consacrant à améliorer l'éducation des personnes impliquées dans les soins et le traitement des personnes vivant avec une maladie métabolique héréditaire, et à promouvoir la recherche de nouveaux traitements pour ces maladies

[www.bimdg.org.uk](http://www.bimdg.org.uk)

#### **Metabolic Support UK**

Une association de patients vivant avec une maladie métabolique héréditaire

[www.metabolicsupportuk.org](http://www.metabolicsupportuk.org)

# Index

- 3-cétoacyl-CoA thiolase  
15, 16
- 3-hydroxyacyl-CoA  
déshydrogénase *voir*  
LCHAD
- acides gras  
métabolisme 11–17  
structure 9–10
- acyl-CoA 14–16
- acyl-CoA synthétase des  
AG à chaîne longue 16
- acylcarnitine 14, 32, 33, 38
- adipocytes 13
- âge 24, 26, 29
- alimentation 43–44
- analyse d'urine 27, 32, 33
- analyses biochimiques  
26–27, 32–33, 34–37
- analyses de laboratoire  
26–27, 32–33, 34–37
- antécédents familiaux 41
- arythmies cardiaques  
28, 33
- autopsie 39
- $\beta$ -oxydation 15, 16–17  
déficits 19, 20
- biopsie 38
- CACT (carnitine acylcar-  
nitine translocase) 14,  
20, 28, 34
- cardiomyopathie 24, 28
- chaîne de transport  
d'électrons 16–17, 20
- chylomicrons 11
- complications mater-  
nelles 42–43
- consultation 41–42, 43–44
- consultation génétique  
41–42
- CPT1 (carnitine palmi-  
toyltransférase 1) 14,  
20, 22, 28, 34, 43
- CPT2 (carnitine palmi-  
toyltransférase 2) 14,  
20, 21, 24, 28–29, 34
- créatine kinase (CK) 27
- CTD (déficit en transpor-  
teur de la carnitine)  
20, 27–28, 34
- déclencheurs 26, 29,  
43–44
- décompensation 26, 29,  
33, 43–44
- déficit en carnitine mater-  
nel 28
- déficit en MCAD (acyl-  
CoA déshydrogénase  
des AG à chaîne  
moyenne) 21, 35
- déficit en VLCAD (acyl-  
CoA déshydrogénase  
des AG à chaîne très  
longue) 18, 20, 21,  
29–30, 37
- dépistage, néonatal 18,  
21, 28, 43  
suivi 32–33, 34–37
- diagnostic 32–39  
différentiel 33, 38–39  
néonatal 32–33, 34–37,  
41, 43  
post-mortem 39  
prénatal 41
- diagnostic post-mortem  
39
- diagnostic prénatal 41
- enfants 24, 26, 29, 30  
têtées 43–44  
*voir aussi* nouveau-nés
- émulsification 11
- encéphalopathie 24, 26,  
33, 36
- encéphalopathie éthyl-  
malonique 36
- encéphalopathie  
TANGO2 33
- énoyl-CoA hydratase  
15, 16
- épidémiologie 18–20
- épinéphrine 12–13
- épisodes aigus 26, 29, 33,  
43–44
- études fonctionnelles *in*  
*vitro* 33
- évolution de la maladie  
26, 29
- forme tardive de la mala-  
die 26, 28, 29
- GA2 (acidurie glutarique  
de type 2) 36
- génétique  
mode de transmission  
41  
mutations 20, 21–22  
tests 34–37, 41, 43
- glucose (hypoglycémie)  
24, 26, 44
- grossesse 42–43
- HADH* 20, 35
- HADHA/HADHB* 16, 20,  
21
- hypoglycémie 24, 26, 44
- incidence 18
- insuffisance du foie 24,  
28
- insuffisance hépatique  
24, 28
- intolérance à l'effort 26,  
29, 44
- jeûne 43
- LCHAD (3-hydroxyya-  
cyl-CoA déshydrogé-  
nase) 15, 16

- déficit 18, 20, 21, 24, 30, 35, 43
- LCEH (énoyl-CoA hydratase) 15, 16
- LCKAT (3-cétoacyl-CoA thiolase) 15, 16
- lipases 11, 13
- lipolyse 11
- longueur de chaîne des AG 9–10, 16
- MADD (déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases) 20
- maladie intercurrente 25, 26, 43–44
- métabolisme 9–17
- métabolisme mitochondrial 13–17
- déficits 19, 20
- micelles 11
- mode de transmission 41
- mort 24, 26, 29, 39
- mort subite 26, 39
- mortalité 24, 26, 29, 39
- MTP (protéine trifonctionnelle) 16
- déficit 18, 20, 21, 24, 30, 35, 43
- myopathie 24, 26, 27, 29, 38–39, 44
- navette de la carnitine 14, 15–16, 32, 38
- déficit en CACT 20, 28, 34
- déficit en CPT1 20, 22, 28, 34, 43
- déficit en CPT2 20, 21, 24, 28–29, 34
- CTD 20, 27–28, 34
- neuropathie 24, 30
- neuropathie périphérique 24, 30
- nourrissons 24, 29, 43–44
- voir aussi* nouveau-nés
- nouveau-nés
- diagnostic 32–33, 34–37, 41, 43
- dépistage 18, 21, 28, 32, 43
- symptômes 24, 28, 29
- OCTN2 (transporteur de cations organiques/de la carnitine 2) 14, 16
- CTD 20, 27–28, 34
- organisations de soutien 45–46
- oxydation *voir*  $\beta$ -oxydation
- patients asymptomatiques 21, 28, 29–30
- patients pédiatriques 24, 26, 29, 30
- têtes 43–44
- voir aussi* nouveau-nés
- phosphorylation oxydative 16–17
- présentation clinique 21, 24–30
- diagnostic 33–39
- prévalence 18, 20
- rétinopathie 24, 30
- rhabdomyolyse 26, 27, 29, 38–39, 44
- sels biliaires 11
- services d'urgence 44
- soutien aux patients 45–46
- sport 26, 29, 44
- symptômes 21, 24–26, 27–30
- décompensation 44
- terminologie 18
- TFP *voir* MTP (protéine trifonctionnelle)
- triglycérides 10
- variabilité phénotypique 21, 24, 29, 30

## FastTest

**Vous avez lu cet ouvrage... Maintenant, évaluez vos connaissances avec les questions clés des auteurs!**

- Faites le FastTest pour ce titre  
**GRATUITEMENT** sur [karger.com/fastfacts](https://www.karger.com/fastfacts)
- Durée approximative **10 minutes**
- Pour mieux retenir les points clés, essayez de passer le FastTest avant et après la lecture

# Comblez vos lacunes, vite !

avec *Fast Facts*, la série de livrets médicaux par excellence

## **FAST FACTS**

### **Les troubles d'oxydation des acides gras à chaîne longue**

- 9 Métabolisme des acides gras
- 18 Épidémiologie et génétique
- 24 Présentation clinique
- 32 Diagnostic
- 41 Consultation génétique, dépistage néonatal et soutien aux patients

**ultragenyx**  
pharmaceutical

Une publication indépendante développée par S. Karger Publishers Limited et fournie à titre de service à la médecine. Financée par une subvention à but éducatif de Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

**KARGER**



**FAST FACTS**

**KARGER.COM**