



**TROUBLES DE L'OXYDATION DES
ACIDES GRAS À LONGUE CHAÎNE**

**PROGRAMME DE DÉPISTAGE
GÉNÉTIQUE DES TROUBLES
DE L'OXYDATION DES ACIDES
GRAS À LONGUE CHAÎNE
(TOAG-LC)**

Parrainé par :
ultragenyx
pharmaceutical

PROGRAMME DE DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE PARRAINÉ DES TOAG-LC

QUE SONT LES TROUBLES DE L'OXYDATION DES ACIDES GRAS À LONGUE CHAÎNE (TOAG-LC)?

Les TOAG-LC constituent un groupe de maladies autosomiques récessives, causées par des défauts dans les enzymes nécessaires au métabolisme des acides gras à longue chaîne servant à soutenir la production d'énergie continue des principaux organes, dont le cœur, les muscles squelettiques et le foie. Les TOAG-LC comprennent les types suivants¹⁻³ :

- Déficit en carnitine palmitoyltransférase (CPT) I
- Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase (CACT)
- Déficit en carnitine palmitoyltransférase (CPT) II
- Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides à très longue chaîne (VLCAD)
- Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFP)
- Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à longue chaîne (LCHAD)

Les manifestations cliniques des TOAG-LC sont hétérogènes, peuvent être aiguës ou chroniques et se présentent souvent de manière phénotypique sous forme de fatigue (physique ou mentale) et/ou accompagnées d'exacerbations épisodiques de rhabdomyolyse, de cardiomyopathie et d'hypoglycémie hypocétoïque, qui nécessitent souvent une hospitalisation et qui peuvent conduire au décès^{2,4}.

POURQUOI MENER UN DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE DES TOAG-LC?

- La validation du diagnostic peut être requise avant de déterminer l'admissibilité du patient au remboursement.
- Un diagnostic précis des TOAG-LC peut avoir des répercussions sur la prise en charge clinique de la maladie, notamment en ce qui concerne la personnalisation des soins selon les besoins spécifiques des patients, la prestation d'un soutien approprié en matière de conseils en génétique et la mise en relation des patients et de leur famille avec des organisations de défense de leurs intérêts et d'autres ressources.

Ce programme offre un dépistage des variants allant jusqu'à 24 gènes. Les gènes du panel sont connus pour être associés à la β -oxydation des acides gras, à la navette de la carnitine, au transport de la carnitine, à la cétogenèse et à des affections susceptibles de causer des profils anormaux similaires lors de l'analyse des acylcarnitines plasmatiques. Vous trouverez ci-dessous une liste des troubles (et gènes) associés aux TOAG-LC faisant l'objet du dépistage :

- Déficit en carnitine palmitoyltransférase de type I (CPT I) (*CPT1A*)
- Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) (*SLC25A20*)
- Déficit en carnitine palmitoyltransférase de type II (CPT II) (*CPT2*)
- Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides à très longue chaîne (*ACADVL*)
- Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFP) (*HADHA*, *HADHB*)
- Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à longue chaîne (LCHAD) (*HADHA*)



INSCRIRE VOS PATIENTS À UN DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE PARRAINÉ

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ

Pour pouvoir participer à un dépistage génétique parrainé dans le cadre des TOAG-LC, les patients doivent répondre à au moins un des critères suivants :

- Le patient doit disposer d'un formulaire d'inscription d'UltraCare dûment rempli pour les TOAG-LC

OU

- Le patient doit avoir un diagnostic soupçonné ou confirmé d'un trouble de l'oxydation des acides gras à longue chaîne ET une analyse des acylcarnitines plasmatiques doit avoir été effectuée (quelque soit le résultat – anormal ou normal) ou être prévue
 - Déficit en carnitine palmitoyltransférase (CPT) I
 - Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase (CACT)/déficit en carnitine palmitoyltransférase (CPT) II
 - Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à longue chaîne (CHAD)/déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFP)
 - Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides à très longue chaîne (VLCAD)

Il est vivement recommandé de joindre une copie des résultats de l'analyse des acylcarnitines plasmatiques, ou de tout autre test de confirmation, s'ils sont disponibles. Ces résultats facilitent l'interprétation des variants et peuvent, dans certains cas, faire toute la différence dans leur interprétation finale.

COMMENT SOUMETTRE UNE DEMANDE DE TEST DE PATIENT

 <p>Remplir le formulaire de demande de test (TRF) d'Invitae ci-joint.</p>	 <p>Prélever un échantillon de sang ou procéder à un frottis buccal sur votre patient à l'aide de la trousse de prélèvement d'échantillons fournie.</p>	 <p>Envoyer le TRF dûment rempli avec l'échantillon du patient dans l'emballage prévu en utilisant l'étiquette préaffranchie.</p>
---	--	--

Pour des instructions détaillées, voir la section « Soumission d'un test de patient ».

Les résultats des tests sont généralement disponibles dans un délai de 10 à 21 jours civils à compter du début du traitement des échantillons. Vous serez informé de la possibilité d'accéder aux résultats par courriel (ou par télécopie) par le biais du site sécurisé d'Invitae.



DES QUESTIONS SUR LE DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE DES TOAG-LC?

Contactez UltraCare par téléphone au **1 833 388-5872 (U-LTRA)**, par télécopieur au **1 833 592-2273 (CARE)** ou en ligne à l'adresse ultracaresupport.ca

SOUSSION D'UN TEST DE PATIENT

ASSUREZ-VOUS QUE VOUS AVEZ UNE TROUSSE POUR TESTS ET UN FORMULAIRE DE DEMANDE DE TEST (TRF, TEST REQUISITION FORM) DU PERSONNEL EN TERRITOIRE D'ULTRAGENYX.

ÉTAPE 1 : OBTENIR UNE TROUSSE DE PRÉLÈVEMENT

Votre personnel en territoire d'Ultragenyx reste la meilleure ressource pour vous fournir des trousse de prélèvement et pour répondre à toutes les questions que vous pourriez avoir concernant ce programme.

Vous pouvez également obtenir des trousse de prélèvement par l'entremise d'Invitae à l'adresse [invitae.com/request-a-kit](https://www.invitae.com/request-a-kit) ou en contactant le service d'assistance par téléphone au **1 888 332-6039** ou par courriel à l'adresse globalsupport@invitae.com.

Remarque : Vous avez la possibilité de commander les trousse de prélèvement d'échantillons suivants : Prélèvement de sang (3 ml d'EDTA violet) -OU- Frottis buccal -OU- Prélèvement de salive (Oragene^{MC}) -OU- Prélèvement de salive assisté. Toutefois, il est recommandé d'utiliser des trousse de prélèvement d'échantillons sanguins et de frottis buccaux. Veuillez contacter votre personnel en territoire d'Ultragenyx pour de plus amples informations.



ÉTAPE 2 : REMPLIR LE TRF

Remplir le formulaire de demande de test (TRF887) pour les TOAG-LC ci-joint. Des exemplaires du formulaire sont disponibles dans la pochette arrière de cette brochure. Vous pouvez également contacter votre personnel en territoire d'Ultragenyx pour obtenir d'autres exemplaires ou pour toute question concernant ce formulaire.

Remarques importantes :

- Vérifier que tous les champs du TRF sont remplis. Pour obtenir la confirmation que les échantillons ont été reçus et accéder aux rapports relatifs aux résultats des tests, vous devez fournir une adresse courriel. En cas d'absence de cette dernière, Invitae enverra les rapports relatifs aux résultats des tests par télécopieur.
- Les patients qui ne sont pas en mesure de fournir un échantillon en personne peuvent fournir un échantillon par frottis buccal depuis leur domicile. Pour que la trousse de prélèvement d'échantillons par frottis buccal soit expédiée directement au domicile de votre patient, veuillez le signaler dans la section « Renseignement sur le patient » du TRF.
- Il est vivement recommandé de joindre les informations sur les antécédents cliniques, notamment une copie des résultats de l'analyse des acylcarnitines plasmatiques ou de tout autre test de confirmation au formulaire, si elles sont disponibles. Ces informations facilitent l'interprétation des variants.

ÉTAPE 3 : ÉTIQUETER LE TUBE À ÉCHANTILLON

Avant de prélever l'échantillon, vérifier que le tube à échantillon est correctement étiqueté :

- Prénom et nom du patient
- Date de naissance du patient (JJ/MM/AAAA)
- Date du prélèvement de l'échantillon (JJ/MM/AAAA)

Le nom du patient, sa date de naissance et la date de prélèvement de l'échantillon inscrits sur le tube de prélèvement doivent correspondre exactement à ce qui est écrit sur le TRF.



ÉTAPE 4 : PRÉLEVER L'ÉCHANTILLON DU PATIENT

Prélever un échantillon du patient en fonction du type de trousse de prélèvement que vous utilisez : prélèvement sanguin ou frottis buccal.

Pour les prélèvements sanguins :

Prélever un échantillon de sang à l'aide de la trousse de prélèvement sanguin d'Invitae. Les échantillons de sang peuvent être prélevés dans votre établissement. En cas d'indisponibilité, contactez le service d'assistance mondiale d'Invitae par téléphone au **1 888 332-6039** ou par courriel à l'adresse globalsupport@invitae.com pour identifier un endroit prévu pour les prises de sang.



Si vous avez recours à un endroit prévu pour les prises de sang, notez que les patients doivent se présenter munis des trois éléments suivants :

- Le TRF signé
- La trousse de prélèvement sanguin d'Invitae
- Le formulaire de prise de sang émis par votre endroit prévu pour les prises de sang

Remarque : Les laboratoires n'ont pas de trousse d'Invitae en stock.

Pour les prélèvements par frottis buccaux :

Prélever un échantillon buccal à l'aide de la trousse de prélèvement d'échantillons par frottis buccal d'Invitae.

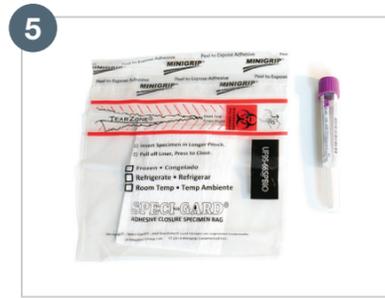
- Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas manger, boire, fumer ou utiliser de la gomme à mâcher dans les 30 minutes précédant le prélèvement d'échantillon.
- Suivre les instructions fournies dans la trousse de prélèvement.



OBTENEZ DE PLUS AMPLES INFORMATIONS SUR LES EXIGENCES EN MATIÈRE DE PRÉLÈVEMENT À L'ADRESSE [invitae.com/en/specimen-requirements](https://www.invitae.com/en/specimen-requirements)

ÉTAPE 5 : EMBALLER LA TROUSSE

- Déposer le tube avec l'échantillon prélevé dans le sachet en plastique et le sceller.
- Déposer ce sachet, ainsi que le TRF rempli, dans la boîte en carton.
- Déposer la boîte à l'intérieur de la pochette d'envoi et sceller cette dernière.



ÉTAPE 6 : PRÉPARER LES DOCUMENTS DE TRANSPORT

- Identifier la **lettre de déclaration en douane** (fournie avec votre trousse de prélèvement).
 - Vous ne devez rien écrire sur cette lettre.
- Identifier la **lettre de transport aérien** (LTA, fournie avec votre trousse de prélèvement).
 - Remplir la section 1 avec vos coordonnées.
 - Dans la section 8, signer sur la ligne « Signature de l'expéditeur ».
- Identifier la **facture pro forma** (fournie avec votre trousse de prélèvement) et la remplir comme suit :
 1. Remplir la section « Expéditeur » avec vos coordonnées.
 2. Inscrire la date du jour dans le coin supérieur droit.
 3. Laisser la ligne « No de facture » vide.
 4. Laisser la ligne « No d'identification aux fins de l'impôt » vide.
 5. Sous « Date d'expédition prévue », inscrire la date à laquelle vous enverrez le colis.
 6. Sous « Transporteur », inscrire *FedEx*.
 7. Sous « Port de chargement », inscrire la ville et le pays à partir desquels vous allez expédier. Vous pouvez laisser le champ « Port de déchargement » vide.
 8. Sous « Numéro LTA », inscrire votre numéro de suivi FedEx, qui se trouve sur la lettre de transport aérien.
 9. Signer et dater le formulaire.

Laisser toutes les autres lignes vides.

- Apposer le porte-documents à l'extérieur de la pochette d'envoi.
- Insérer la ou les factures pro forma, la lettre de déclaration en douane et la LTA à l'intérieur du porte-documents. **Ne pas** sceller le porte-documents.

ÉTAPE 7 : DÉPOSER LE COLIS OU PLANIFIER UN RAMASSAGE

- Planifier un ramassage en vous rendant sur la page **fedex.com** ou en apportant le colis dans votre bureau local de FedEx.

Lorsque l'échantillon du patient et le TRF rempli ont été envoyés par courrier et que vous avez reçu le courriel de confirmation, passer à l'étape 8 pour activer votre compte et accéder aux résultats par le biais du portail sécurisé d'Invitae. Les résultats des tests sont généralement disponibles dans un délai de 10 à 21 jours civils à compter du début du traitement des échantillons.



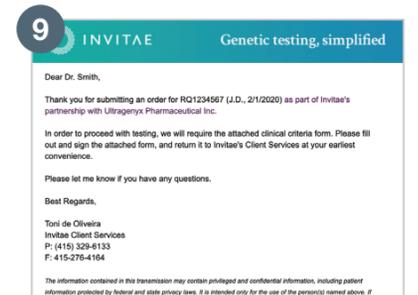
ÉTAPE 8 : ACTIVER VOTRE COMPTE SUR LE PORTAL D'INVITAE

Vous recevrez un courriel d'Invitae après réception de votre commande. Veuillez suivre les instructions contenues dans le courriel pour activer votre compte sur le portail d'Invitae. Vous pourrez suivre l'état d'avancement de votre test et consulter tous les rapports relatifs aux résultats des tests par le biais du portail. Si vous choisissez de ne pas créer de compte Invitae, les résultats des tests seront envoyés par télécopie si un numéro de télécopieur est indiqué sur le TRF.



ÉTAPE 9 : VÉRIFIER LES COMMUNICATIONS ENVOYÉES PAR INVITAE

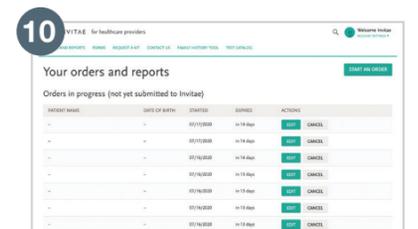
L'équipe des Services à la clientèle d'Invitae vous contactera directement pour confirmer les incohérences et résoudre les problèmes éventuels. Afin d'éviter tout retard, veuillez répondre à ces communications le plus rapidement possible.



ÉTAPE 10 : AFFICHER LES RÉSULTATS DES TESTS

Vous recevrez un courriel d'Invitae lorsque le rapport relatif aux résultats des tests sera disponible. Cliquer sur le lien contenu dans le courriel pour consulter les résultats des tests sur le portail sécurisé d'Invitae.

Pour toute question relative à la confidentialité, veuillez envoyer un courriel à Invitae à l'adresse globalsupport@invitae.com.



S'AGIT-IL D'UN TOAG-LC? CONFIRMEZ LE DIAGNOSTIC À L'AIDE D'UN TEST PARRAINÉ.

Un diagnostic précis d'un TOAG-LC peut avoir des répercussions sur la prise en charge de la maladie. Ce diagnostic pourrait aider à mieux personnaliser les soins pour le patient et pourrait être requis pour évaluer l'admissibilité au remboursement.

COMMENT SOUMETTRE UNE DEMANDE DE TEST DE PATIENT



Remplir le formulaire de demande de test (TRF) d'Invitae ci-joint.



Prélever un échantillon de sang ou procéder à un frottis buccal sur votre patient à l'aide de la trousse de prélèvement d'échantillons fournie.



Envoyer le TRF dûment rempli avec l'échantillon du patient dans l'emballage prévu en utilisant l'étiquette préaffranchie.

Pour des instructions détaillées, voir la section
« Soumission d'un test de patient ».

**Pour les patients qui satisfont aux critères
d'admissibilité, ce programme est gratuit.**

DES QUESTIONS SUR LE PROGRAMME DE DÉPISTAGE DES TOAG-LC?

Pour en savoir plus sur le programme de dépistage des TOAG-LC, contactez le personnel en territoire d'Ultragenyx ou rendez vous sur le site en ligne d'Invitae à l'adresse [invitae.com/en/lc-faod](https://www.invitae.com/en/lc-faod).

Références :

1. Roe CR, Brunengraber H. Mol Genet Metab. 2015;116(4):260-268.
2. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wst RCI, et al. Rev Endocr Metab Disord. 2018;19(1):93-106.
3. Wanders RJ, Ruiten JP, IJLst L, Waterham HR, Houten SM. J Inherit Metab Dis. 2010;33(5):479-494.
4. Vavlukis M, Eftimov A, Zafirovska P, et al. Case Rep Genet. 2014;2014:496410.