



L'équilibre de l'énergie

Comprendre le mécanisme morbide des troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne*



* Troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne.

Plusieurs processus favorisent l'oxydation saine des acides gras

Les acides gras constituent une source importante d'énergie pour le cœur, les muscles squelettiques et le foie. Cette énergie est vitale pendant les périodes de jeûne lorsqu'aucun glucose n'est disponible, ainsi que pendant les périodes de stress physiologique¹⁻⁶.

Le métabolisme des acides gras à longue chaîne servant à soutenir la production d'énergie se concentre sur l'oxydation de l'acétyl-CoA en CO₂ dans le cycle de l'acide tricarboxylique au sein des mitochondries^{2,7,8}.

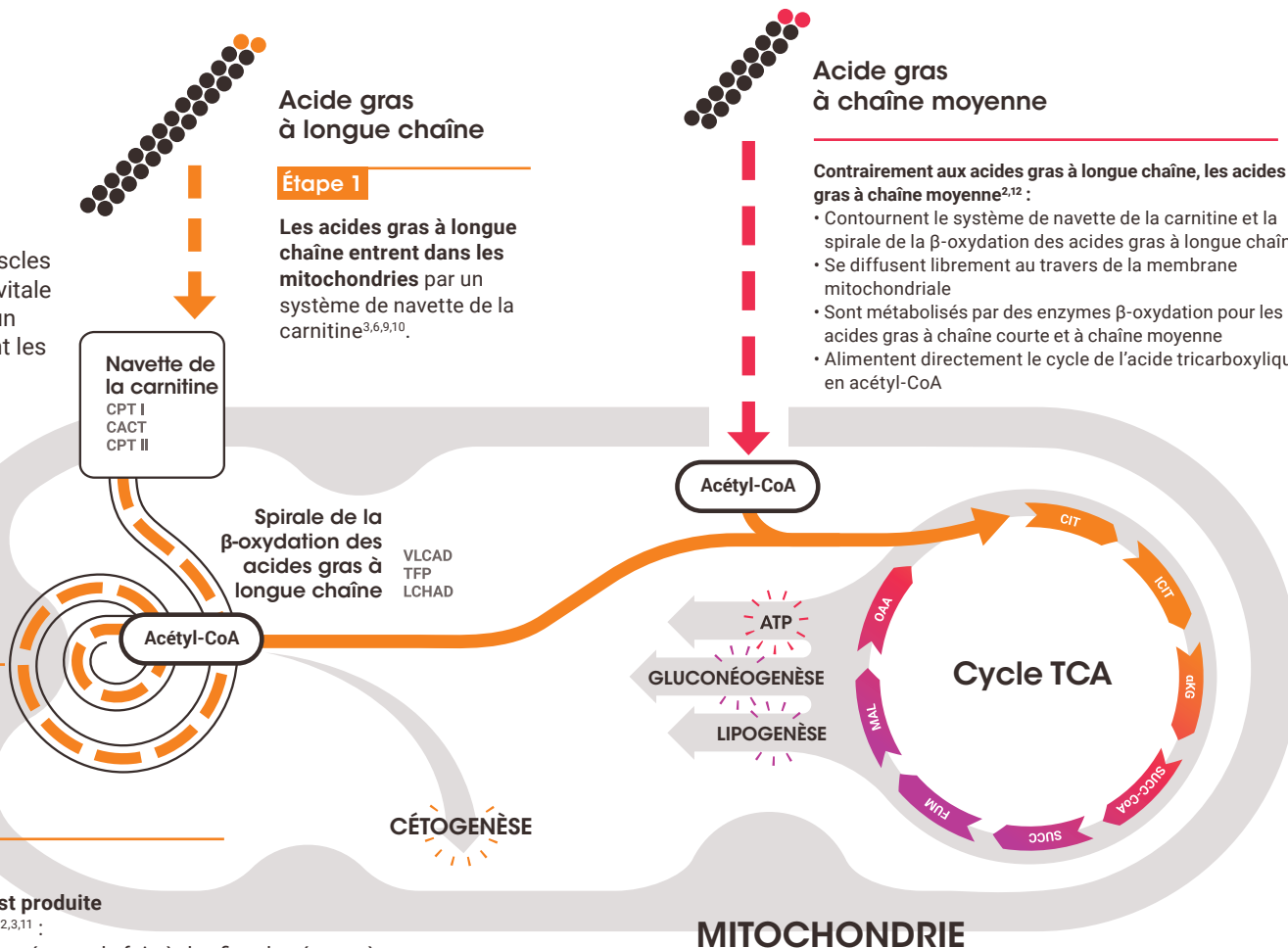
Étape 2

Les acides gras à longue chaîne sont métabolisés par des enzymes spécifiques de ceux-ci dans la spirale de la β-oxydation des acides gras à longue chaîne^{3,5}.

Étape 3

L'acétyl-CoA est produite et peut ensuite^{2,3,11} :

- soit être détournée vers le foie à des fins de cétogénèse
- soit entrer dans le cycle de l'acide tricarboxylique pour produire de l'ATP par phosphorylation oxydative.



L'HOMÉOSTASIE DE L'ÉNERGIE REPOSE SUR L'ÉQUILIBRE ENTRE L'ANAPLÉROSE ET LA CATAPLÉROSE

Dans un cycle de l'acide tricarboxylique fonctionnel, l'entrée (anaplérose) de certaines substances est équilibrée par la sortie (cataplérose) de certaines autres. Durant l'anaplérose, les produits intermédiaires sont constamment réapprovisionnés afin de maintenir le bon fonctionnement de l'acide tricarboxylique et de stimuler la production d'ATP. Durant la cataplérose, d'autres produits intermédiaires sont retirés pour favoriser la gluconéogenèse et la lipogénèse. Cet équilibre est essentiel au maintien de l'homéostasie de l'énergie^{2,7,8}.

Acétyl-CoA = acétyl-coenzyme A; αKG = alpha-cétoglutarate; ATP = adénosine triphosphate; CACT = carnitine-acylcarnitine translocase; CIT = citrate; CPT = carnitine palmitoyltransférase; FUM = fumarate; ICIT = isocitrate; LCHAD = 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides à longue chaîne; MAL = malate; OAA = oxaloacétate; SUCC = succinate; SUCC-CoA = succinyl-CoA; TFP = protéine trifonctionnelle mitochondriale; VLCAD = acyl-CoA déshydrogénase des acides à très longue chaîne.

Les répercussions des troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne sont à la fois aiguës et chroniques

Les troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne constituent un groupe de troubles autosomiques récessifs rares qui mettent la vie en danger^{13,14}. Il existe un large spectre de ces troubles, qui nécessitent une prise en charge à vie. Les patients pourraient subir des crises métaboliques aiguës résultant d'une rhabdomyolyse, d'une cardiomyopathie ou d'un épisode d'hypoglycémie, en plus des symptômes chroniques de fatigue, de douleur et de faiblesse musculaires^{2,15-19}.

Les patients présentant un déficit en TFP et en LCHAD pourraient aussi présenter des manifestations progressives de neuropathie périphérique et de rétinopathie pigmentaire^{2,20}.



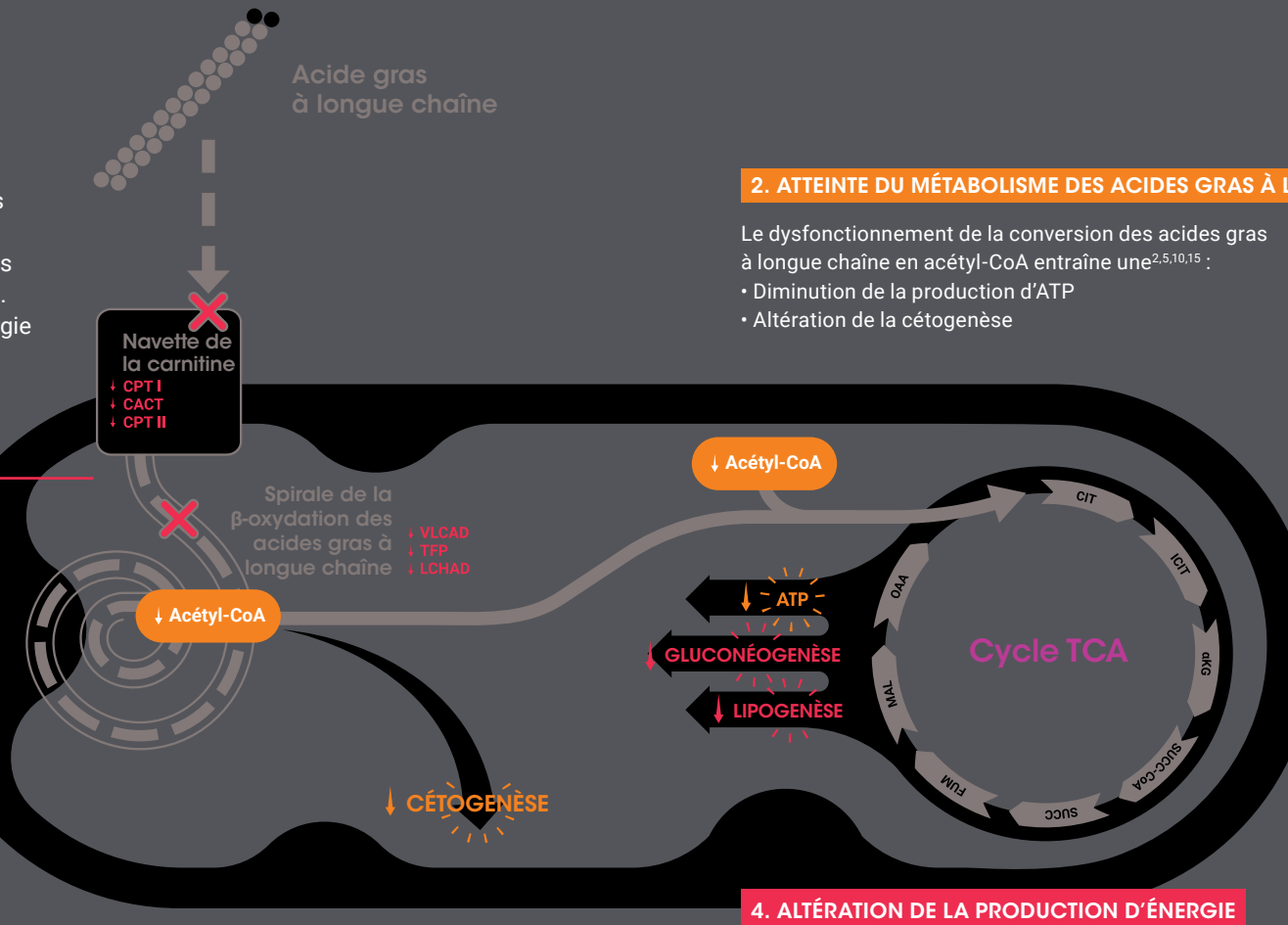
Un métabolisme déséquilibré altère la production d'énergie

Dans le trouble de l'oxydation des acides gras à longue chaîne, l'oxydation des acides gras est perturbée par des déficits d'importantes enzymes mitochondriales. Cela compromet l'homéostasie de l'énergie et provoque l'accumulation de produits intermédiaires potentiellement toxiques des acides gras^{2,7,13}.

1. DÉFICITS D'ENZYMES^{3,13}

Les troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne sont causés par des déficits d'enzymes spécifiques du système de navette de la carnitine ou de la spirale de la β-oxydation des acides gras à longue chaîne.

- ↓ CPT I
- ↓ CACT
- ↓ CPT II
- ↓ VLCAD
- ↓ TFP
- ↓ LCHAD



2. ATTEINTE DU MÉTABOLISME DES ACIDES GRAS À LONGUE CHAÎNE

Le dysfonctionnement de la conversion des acides gras à longue chaîne en acétyl-CoA entraîne une^{2,5,10,15} :

- Diminution de la production d'ATP
- Altération de la cétogénèse

3. DÉSÉQUILIBRE DU DE L'ACIDE TRICARBOXYLIQUE

Les déficits enzymatiques peuvent perturber l'équilibre entre l'anaplérose et la cataplérose, entraînant ainsi^{2,8,19} :

- L'accumulation de métabolites toxiques
- Un réapprovisionnement insuffisant de substrats dans les bassins de produits intermédiaires de l'acide tricarboxylique

4. ALTÉRATION DE LA PRODUCTION D'ÉNERGIE

Un cycle de l'acide tricarboxylique incomplet pourrait altérer^{2,5,7,15,21} :

- La gluconéogenèse
- La lipogénèse

Acétyl-CoA = acétyl coenzyme A; αKG = alpha-cétoglutarate; ATP = adénosine triphosphate; CACT = carnitine-acylcarnitine translocase; CIT = citrate; CPT = carnitine palmitoyltransférase; FUM = fumarate; ICIT = isocitrate; LCHAD = 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides à longue chaîne; MAL = malate; OAA = oxaloacétate; SUCC = succinate; SUCC-CoA = succinyl-CoA; TFP = protéine trifonctionnelle mitochondriale; VLCAD = acyl-CoA déshydrogénase des acides à très longue chaîne.

Besoins non satisfaits en matière de traitement des troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne

Il reste un besoin non satisfait en matière de traitement des troubles de l'oxydation des acides gras à longue chaîne. De nombreux patients continuent à subir des limites liées à leur mode de vie, ainsi que des morbidités significatives et des complications mettant la vie en danger^{13,15,21,22}.

Références : 1. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 5e éd. New York, NY: WH Freeman Publishing; 2002:Section 30.2. 2. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCl, et al. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(1):93-106. 3. Wanders RJ, Ruiters JP, IJlst L, Waterham HR, Houten SM. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):479-494. 4. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:477-502. 5. Houten SM, Wanders RJ. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):469-477. 6. Kiens B, Roepstorff C. *Acta Physiologica Scand*. 2003;178(4):391-396. 7. Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. *J Biol Chem*. 2002;277(34):30409-30412. 8. Brunengraber H, Roe CR. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):327-331. 9. Sharpe AJ, McKenzie M. *Cells*. 2018;7(6):46. 10. Longo N, di San Filippo CA, Pasquali M. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C(2):77-85. 11. Hagenbuchner J, Scholl-Buergi S, Karall D, Ausserlechner MJ. *Sci Rep*. 2018;8(1):3254. 12. Schönfeld P, Wojtczak L. *J Lipid Res*. 2016;57(6):943-954. 13. Vockley J, Burton B, Berry GT, et al. *Mol Genet Metab*. 2017;120(4):370-377. 14. Klose DA, Kolker S, Heinrich B, et al. *Pediatrics*. 2002;110(6):1204-1211. 15. Wajner M, Amaral AU. *Biosci Rep*. 2015;36(1):e00281. 16. Vishwanath VA. *Ann Neurosci*. 2016;23(1):51-55. 17. Kang E, Kim YM, Kang M, et al. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):103. 18. Vockley J, Burton B, Berry GT, et al. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(1):169-177. 19. Janeiro P, Jotta R, Ramos R, et al. *Eur J Pediatr*. 2019;178(3):387-394. 20. Fletcher A, Pennesi M, Harding C, et al. *Mol Genet Metab*. 2012;106(1):18-24. 21. Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, et al. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(6):831-843. 22. Roe C, Brunengraber H. *Mol Genet Metab*. 2015;116(4):260-268.