

Chapitre 4

Déficits de la β -Oxydation des acides gras(AG)

Cours

Module:UED1(O/P) :Maladies Métabolisme

Crédits:4

Coefficient:2

**Des TD interactifs ou en PDF sont disponibles sur la plate forme Moodle
université Larbi Ben M'Hidi
Oum El Boughi**

Table de matière

A. RAPPEL : PROCESSUS DE TRANSPORT DES AG DANS LA MITOCHONDRIE

B. DÉFICITS DU CYCLE DE LA CARNITINE

1. Source et déficit congénitale de la Carnitine
2. Défaut du transporteur de la carnitine (OCTN2)
3. Déficit en carnitine
4. Déficits en carnitine palmitoyl transferase II (CPT II)
5. Présentation clinique et biologique des principaux déficits en carnitine

C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

1. Anomalies de la β -oxydation des AG
2. Physiopathologie des déficits de β -oxydation
3. Présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation
4. Traitement des déficits de la β -oxydation

A. Rappel : Processus de transport des AG dans la mitochondrie

A. RAPPEL : PROCESSUS DE TRANSPORT DES AG DANS LA MITOCHONDRIE

Figure : Voies métaboliques de l'oxydation des AG à chaîne longue (AGCL) ou moyenne (AGCM) et des corps cétoniques (C. cétoniques).

CL, CM /CC: chaîne longue, moyenne /courte;

FATP: Protéine de transfert d'AG (Fatty Acid Transport Protein)

CD36: translocase (=perméases)

FABP_{pm}: protéine plasmique de liaison d'AG (Plasmalemmal Fatty Acid Binding Protein)

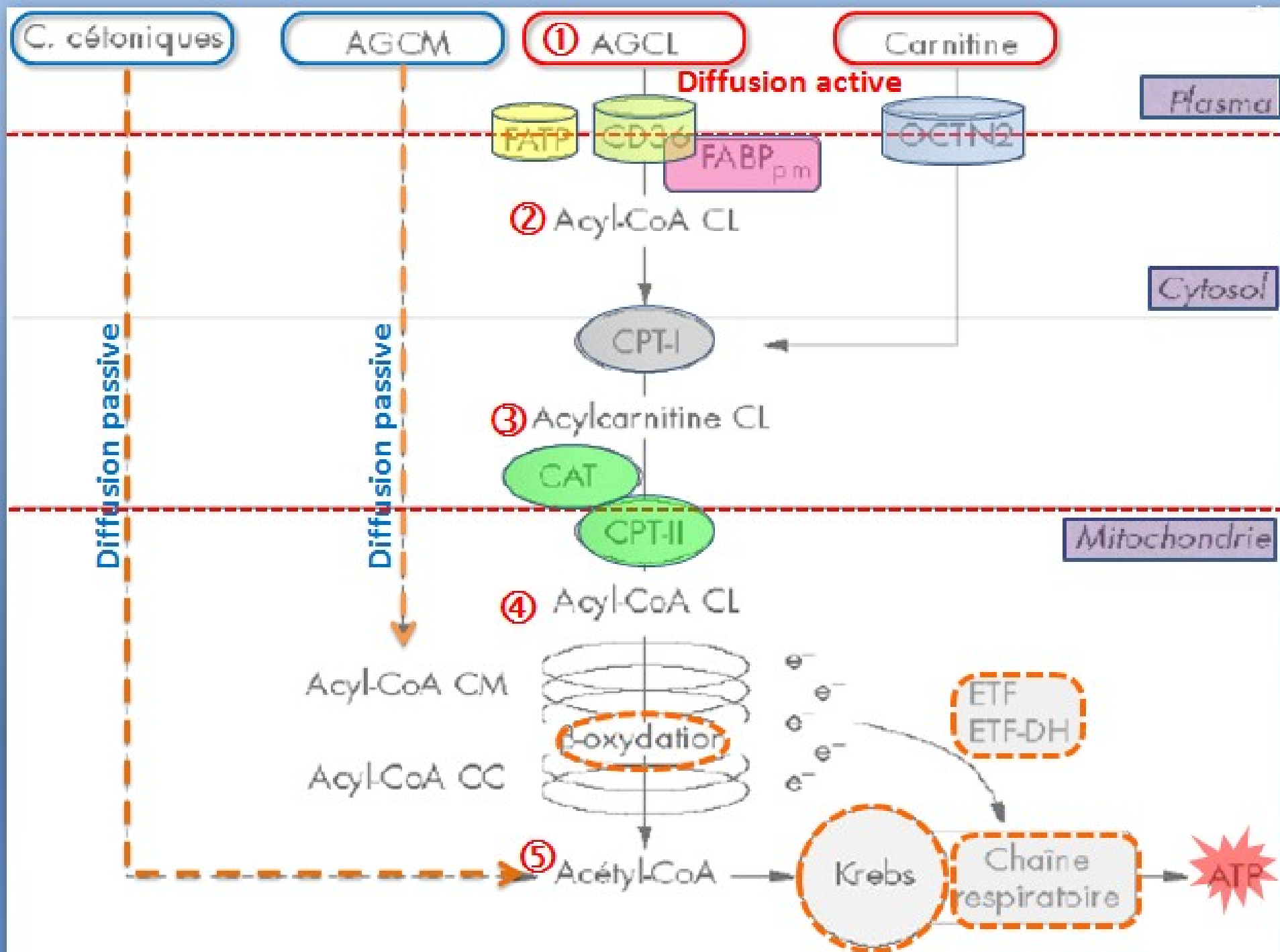
OCTN2: transporteur plasmique de la carnitine;

CPT I et CPT-II: carnitine palmitoyl transferase I et II (carnitine acyl transferase I et II)

CAT: carnitine-acyl transferase;

e-: electron;

ETF/ETF-DH: flavoprotéines de transfert d'électrons /flavoprotéines de transfert d'électrons DH



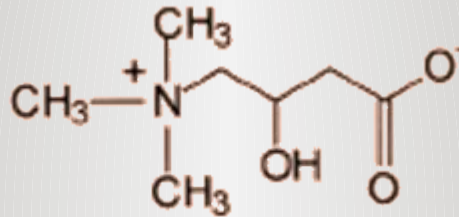
ANOMALIES DE LA β – OXYDATION DES ACIDES GRAS

- β -oxydation: **25 enzymes et transporteurs** protéiques.
- **18 déficits** affectant directement ou indirectement la β -oxydation
- groupe de maladies biochimiquement hétérogènes
- déficits sont individuellement rares ($\approx 1/10\ 000$ à $1/10^6$)
- anomalies de la β -oxydation: 2 groupes (voir fig plus loin)

B. déficits du cycle de la carnitine

C. déficits de la β -oxydation

B. déficits du cycle de la carnitine

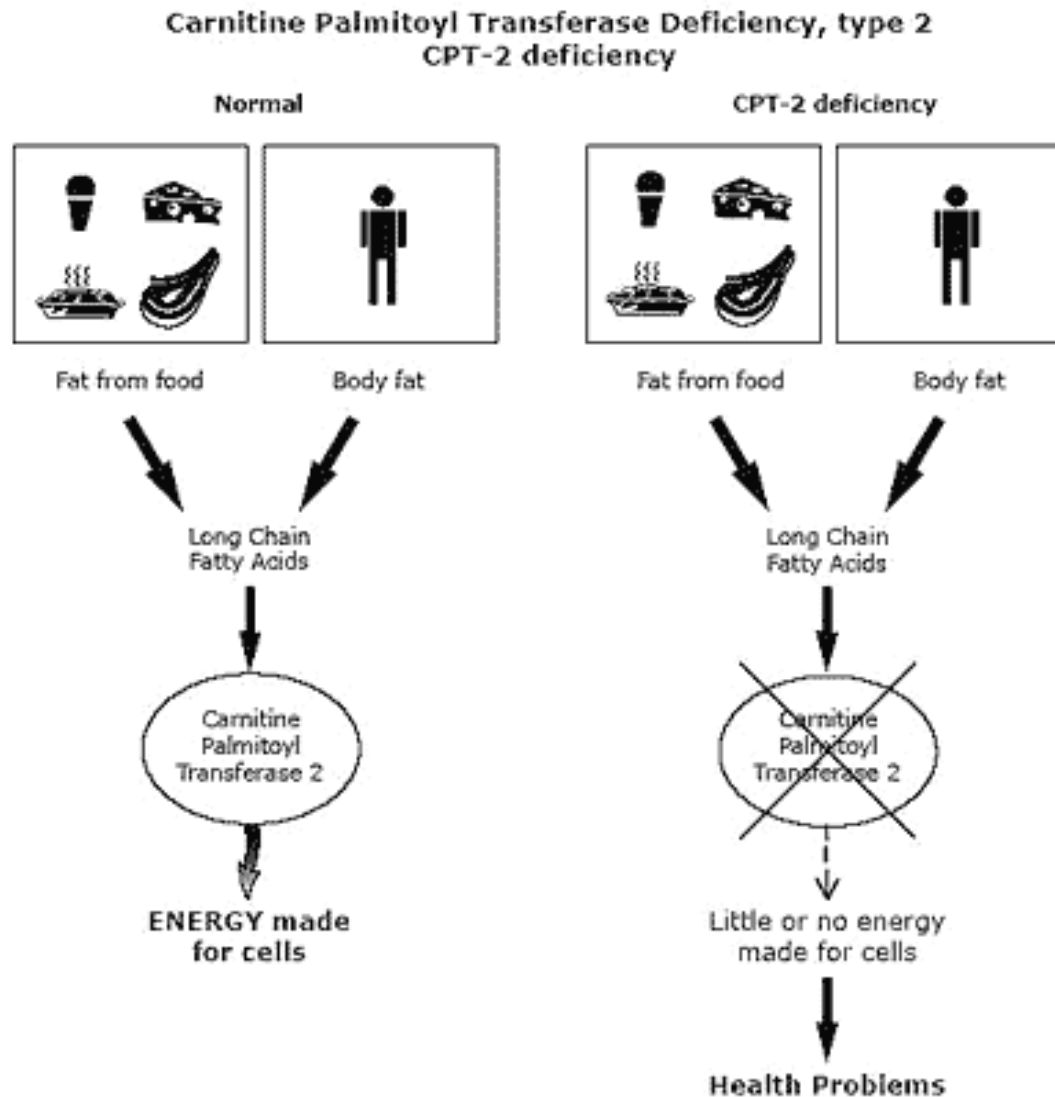


Formule structurale de la carnitine

1. Source et déficit congénitale de la Carnitine
2. Défaut du transporteur de la carnitine (OCTN2)
3. Déficit en carnitine
4. Déficients en carnitine palmitoyl transferase II (CPT II)
5. Présentation clinique et biologique des principaux déficits en carnitine

B. DÉFICITS DU CYCLE DE LA CARNITINE

1. Source et déficit congénitale de la Carnitine



B.DÉFICITS DU CYCLE DE LA CARNITINE

2. Défaut du transporteur de la carnitine (OCTN2).

□ **Déficit primaire en carnitine:** causé par un défaut du transporteur de la carnitine (OCTN2). Codée par le gène SLC22A5.

• **Prévalence:** 1/40 000

• **Biologie:**

- Localisation: membrane plasmique.
- ↓ La captation tissulaire de la carnitine
- ↓% **carnitine libre (CL) plasmique**
- **hypoglycémie**
- **hyperammoniémie**
- **Perte rénale (carnitine synthétisée):+++**
- Myocardiopathie + faiblesse musculaire (myopathie proximale avec amyotrophie)
- hypotonie (signes typiques de la maladie).
- Léthargie...

B.DÉFICITS DU CYCLE DE LA CARNITINE

3. Déficits de la Carnitine

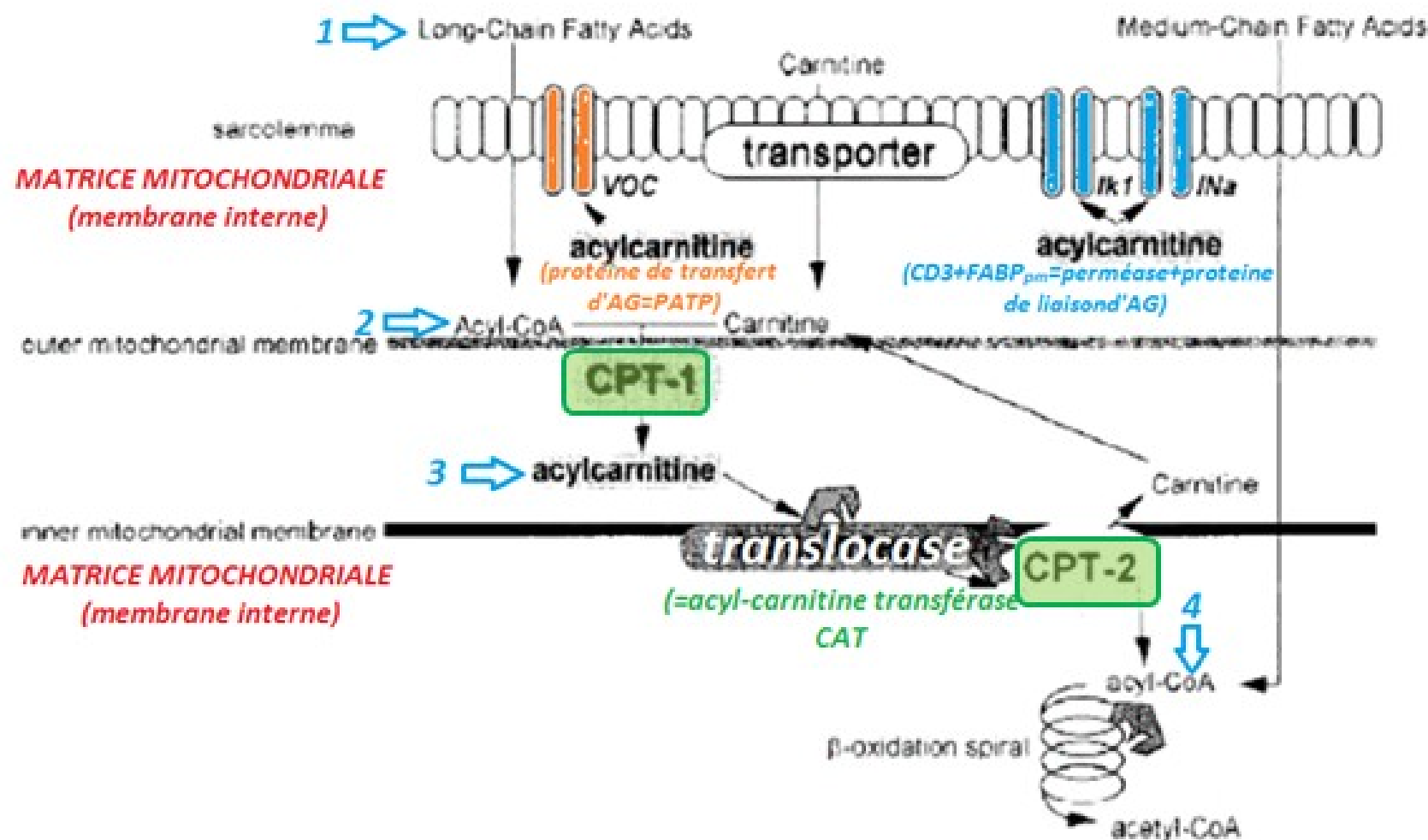
☐ limite la formation d'acylcarnitine → empêchant transport AGCL dans la mitochondrie:

⊖ ↓ énergie

- **Traitement:** une supplémentation à vie de carnitine

B. DÉFICITS DU CYCLE DE LA CARNITINE

4. Déficit en carnitine palmitoyl transferase II (CPT II)



Variabilité de l'expression phénotypique des déficits en carnitine palmitoyl transferase II (CPT II)

B. DÉFICITS DU CYCLE DE LA CARNITINE

5. Présentation clinique et biologique des principaux déficits en carnitine

OCTN2: transporteur plasmique de la carnitine

CPT: carnitine palmitoyl transferase (carnitine acyl-transferase)

CAT: carnitine/acylcarnitine translocase

VLCAD: *Very Long- Chain Acyl-CoA Deshydrogenase*

LCHAD: *Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Deshydrogenase;*

TFP: *proteine trifonctionnelle*

MCAD: *Medium-Chain Acyl- CoA Deshydrogenase*

HAD (SCHAD): *hydroxyacyl-CoA deshydrogenase (Short Chain Hydroxyacyl-CoA Deshydrogenase)*

SCAD: *Short-Chain Acyl- CoA Deshydrogenase*

ETF/ETF-DH: *flavoprotéines de transfert d'électrons/ flavoprotéines de transfert d'électrons*
DH

CM: cardiomyopathie

CPK: creatine phosphokinase

NH3: ammoniémie

CL: carnitine libre;

AR: autosomique récessif

B. DÉFICITS DU CYCLE DE LA CARNITINE

5. Présentation clinique et biologique des principaux déficits en carnitine

Déficit en	Age (années)	Symptômes Cliniques Révélateurs	Autres symptômes Cliniques/ Biologiques	Carnitine et Acyl-carnitines	Urines	Génétique
Transporteure plasmique de la Carnitine (OCTN2)*	0-5 ans	cardiomyopathie dilatée Hypoglycémie	↑ Créatine phosphokinase, ↑ NH ₃ , ↑ Transaminases	↓ Carnitine libre ↓ Acylcarnitines	↑ Carnitine	Autosomique Récessif
carnitine palmitoyl transferase-I (CPT-I)*	<2	Hypoglycémie	↑ NH ₃ , ↑ Transaminase	↑ Carnitine libre	-	Autosomique Récessif

B. DÉFICITS DU CYCLE DE LA CARNITINE

5. Présentation clinique et biologique des principaux déficits en carnitine

Déficit en	Age (années)	Symptômes Cliniques Révélateurs	Autres symptômes Cliniques/ Biologiques	Carnitine Et acyl Carnitines	Urines	Génétique
carnitine/ acylcarnitine transferase (CAT)*	Nouveau-né Enfant	Hypoglycémie cardiomyopatie, Autosomique Récessif arythmie (Nouveau- né++ +)	↑ Créatine phosphokinase, ↑NH ₃ , ↑Transaminases	↓ Carnitine libre ↑ c16,c16:1, C18,c18:1	Acidurie Dicarboxylique	Autosomique Récessif
carnitine palmitoyl transferase-II (CPT-II)*	Nouveau-né Enfant	Hypoglycémie cardiomyopatie, Autosomique Récessif Rhabdomyolyse Pseudo-reye	↑ Créatine phosphokinase, ↑NH ₃ , ↑Transaminases acidose (Nouveau-né)	↓ Carnitine libre ↑ dérivés à Chaîne longue	Acidurie Dicarboxylique	Autosomique Récessif

C. Déficits de la β -oxydation

- 1. Anomalies de la β -oxydation des AG**
- 2. Physiopathologie des déficits de β -oxydation**
- 3. Présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation**
- 4. Traitement des déficits de la β -oxydation**

C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

1. Anomalies de la β -oxydation des AG

1. Les déficits de l'oxydation des AG:

- sont un groupe de maladies autosomique récessif hétérogènes:

18 déficits enzymatiques héréditaires correspondant aux différentes étapes de la β -oxydation des AG.

- La voie métabolique de la **β -oxydation** mitochondriale **comporte au moins 25 enzymes et transporteurs protéiques** spécifiques.

- **Plusieurs phénotypes au sein d'un même déficit enzymatique.**

La prise en charge thérapeutique tiendra compte du déficit enzymatique, du phénotype et du génotype

C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

1. Anomalies de la β -oxydation des AG

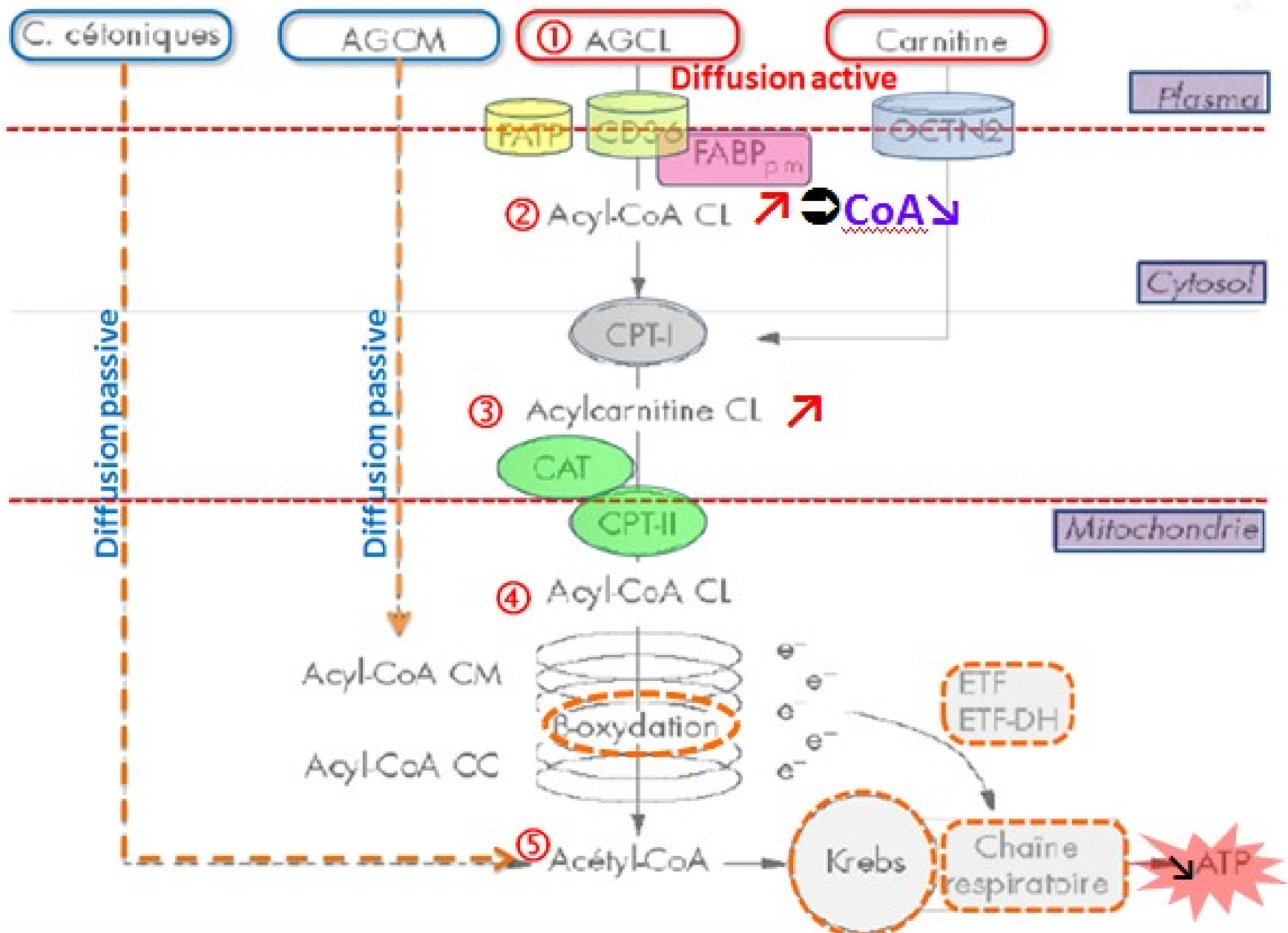
• Biochimiquement:

- Hypoglycémie
- Hypocétosique/cétose *causée probablement par un déficit en glycogène et une néoglucogenèse altérée.*
- acidose métabolique
- Hyperammoniémie (\uparrow NH₃): 0/+ (*conséquence du dysfonctionnement du cycle de l'urée causé par la disponibilité limitée de Nacétylglutamate et d'acétyl-CoA*)
- β -oxydation bloquée: mort subite (néonatale/petite enfance) dû à une décompensation métabolique (*cœur, foie, muscles*) par:
 - **accumulation toxique de métabolites intermédiaires**
 - **déficit en carnitine**
 - **déficit énergétique**
- AG s'accumulent sont dégradés via l' ω -oxydation* microsomale $\Rightarrow \uparrow$ Ac.s dicarboxyliques

* L' ω -oxydation est une voie métabolique de dégradation des AG alternative à la β -oxydation. Contrairement à cette dernière, l' ω -oxydation ne nécessite pas de coenzyme A et ne se déroule pas dans les mitochondries mais dans le réticulum endoplasmique

Résumé Cours Yasfi L. Maladies Métaboliques

Conséquences du déficits de β -oxydation :



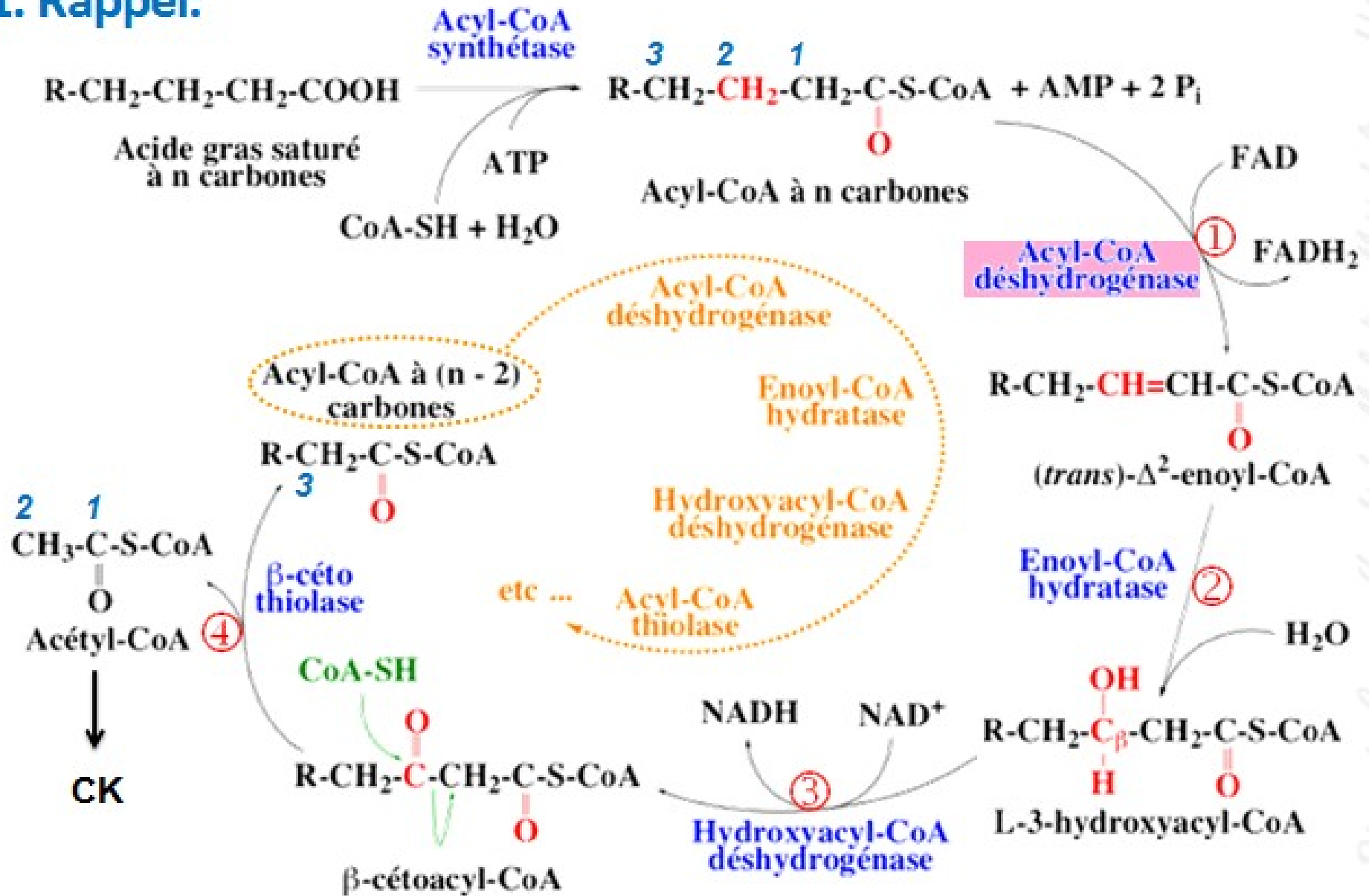
C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

2. Physiopathologie des déficits de β -oxydation

- Physiopathologie est encore mal comprise.
- Conséquences du déficits de β -oxydation :
 - **phénomènes toxiques**:
liés à l'accumulation de dérivés des AG: **acyl-CoA, acylcarnitines** (phénomènes de carence en CoA libre par accumulation d'acyl-CoA...)
 - **carence de production d'énergie**.
 - ➔ L'ensemble de ces phénomènes peuvent aggraver le défaut de production d'énergie:
 - effet toxique sur CK /chaîne respiratoire,
 - effet toxique à d'autres niveaux cellulaires (production de radicaux libres, altérations de l'expression des gènes, effets sur les canaux ioniques...)

β -oxydation mitochondriale des AG

1. Rappel:

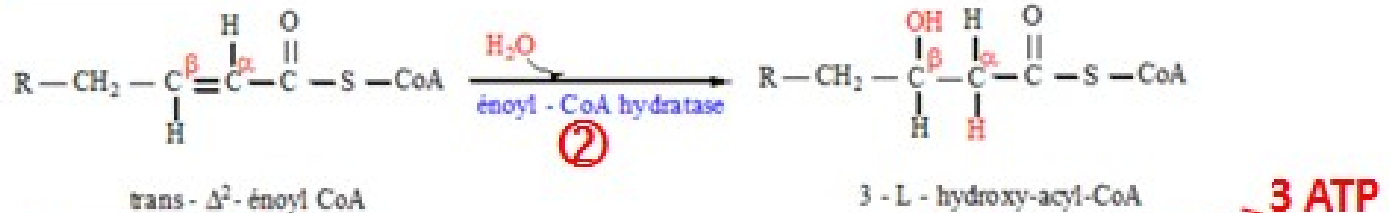


Le déficit en acyl-CoA déshydrogénase

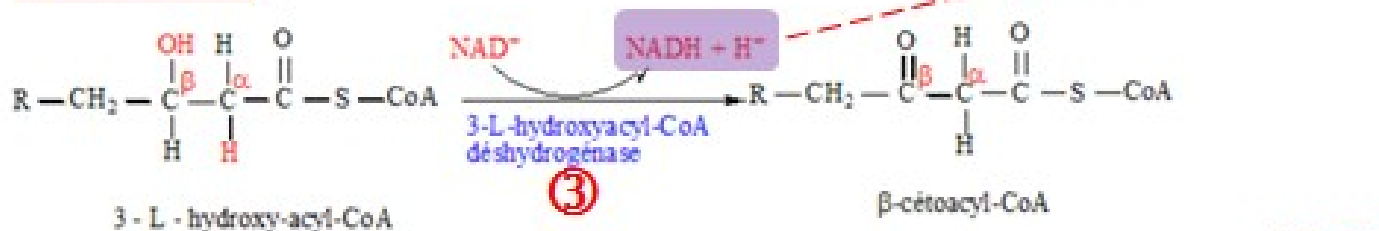
1. 1ère oxydation



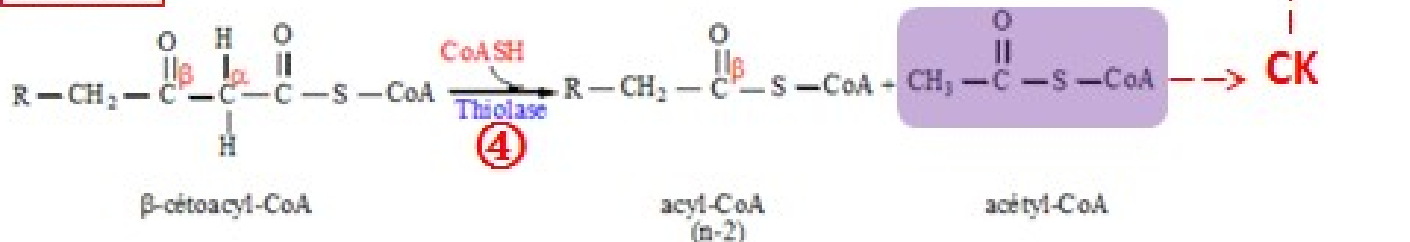
2. Hydratation



3. 2ème oxydation



4. Thiolyse



C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

2. Physiopathologie des déficits de β -oxydation

Anomalie de la β oxydation	Anomalie génétique	Mode de transmission	Arythmie	Références
CPT 2	Carnitine palmitoyl transférase type 2	Autosomique récessif	TV, BAV*	(73, 78)
CACT	SLC25A20, Carnitine acylcarnitine translocase	Autosomique récessif	TV, TSV, BAV	(73, 85)
MCAD	Medium chain acyl deshydrogenase	Autosomique récessif	TV, BAV	(3, 50, 91-94)
LCHAD	Long chain 3 hydroxy acyl deshydrogenase	Autosomique récessif	TV, FV	(73)
VLCAD	Very long chain acyl deshydrogenase	Autosomique récessif	TV, BAV	(73)
MADD	Multiple acyl CoA deshydrogenase deficiency	Autosomique récessif	TV, TSV	(73)

Arythmies rapportées lors des déficits de la β oxydation*

** rythme cardiaque lent*

C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

2. Physiopathologie des déficits de β -oxydation

Anomalie	Age de début	Clinique	Gène
Captation carnitine		Cardiomyopathie, syndrome de Reye	OCTN2
Déshydrogénase des acides gras à chaînes courtes		Épisodes aigus avec hypoglycémie, acido-cétose. Encephalomyopathie, convulsions, atteinte dysmorphique.	SCAD
Déshydrogénase des 3 hydroxy acyl CoA à longues chaînes	néonatal	Cardiomyopathie, arythmie, dysfonction hépatique. Rhabdomyolyse. Mort subite	LCHAD- α LCHAD- β
	enfance	Syndrome de Reye, cardiomyopathie, rhabdomyolyse. Cirrhose, cholestase. Rétinopathie, neuropathie, hypoparathyroïdie	
	Adolescence	Rhabdomyolyse. Neuropathie	
Déshydrogénase des 3 hydroxy acyl-CoA à chaînes courtes et moyennes		Atteinte hépatique fulminante. Mort subite. Hypoglycémie induite par le jeûne. Hypoglycémie, myopathie, rhabdomyolyse, cardiomyopathie	M/SCHAD
Défauts multiples des déshydrogénases	Néonatal (dysmorphique)	Detresse vitale néonatale avec dysplasie multi-organe. (létale durant la première semaine)	ETF A/B, ETF/DHHD
	Néonatal- enfance	Syndrome de Reye. Cardiomyopathie, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse. Leucoencéphalopathie évolutive.	
	Adolescent- adulte	Myopathie. Rhabdomyolyse. Dysfonction hépatique	

C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

3. Présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation

OCTN2: transporteur plasmique de la carnitine

CPT: carnitine palmitoyl transferase (carnitine acyl-transferase)

CAT: carnitine/acylcarnitine translocase

VLCAD: Very Long- Chain Acyl-CoA Deshydrogenase

LCHAD: Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Deshydrogenase;

TFP: *proteine trifonctionnelle*

MCAD: Medium-Chain Acyl- CoA Deshydrogenase

HAD (SCHAD): *hydroxyacyl-CoA deshydrogenase (Short Chain Hydroxyacyl-CoA Deshydrogenase)*

SCAD: *Short-Chain Acyl- CoA Deshydrogenase*

ETF/ETF-DH: *flavoprotéines de transfert d'électrons/ flavoprotéines de transfert d'électrons DH*

CM: cardiomyopathie

CPK: creatine phosphokinase

NH3: ammoniémie

CL: carnitine libre;

AR: **Tableau : présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation des AG**
autosomique récessif

MC: présence d'une mutation commune

C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

3. Présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation

Déficit en	Age (années)	Symptômes Cliniques Révélateurs	Autres symptômes Cliniques/ Biologiques	Carnitine et acylcarnitines	Urines	Génétique
déficits de la bêta-oxydation	Adulte	rhabdomyolyse	↑ Créatine phosphokinase	Parfois Normaux	-	Récessif
<i>acyl-CoA à très longue chaîne (very Long-Chain) (VLCAD)</i>	Nouveau-né Enfant	Hypoglycémie, cardiomyopathie, arytmie	↑ Créatine phosphokinase, ↑NH ₃ , ↑transaminase ↑ lactate	↓ Carnitine libre ↑ C14:1	Acidurie dicarboxylique	Récessif
OH - CoA/proteine trifonctionnelle à longue chaîne (Long-Chain) (LCHAD/TFP)	Nouveau-né Enfant	Hypoglycémie, cardiomyopathie, arytmie, rhabdomyolyse, pseudo-Reye	↑ Créatine phosphokinase, ↑NH ₃ , ↑transaminase Retinopathie, Neuropathie	↓ Carnitine libre ↑ 3OH-acyl canitines à chaîne longue	Acidurie dicarboxylique	Autosomique Récessif (MC pour LCHAD)

Résumé_Cours_Général_Maladies_Métaboliques

C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

3. Présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation

Déficit en	Age (années)	Symptômes Cliniques Révélateurs	Autres symptômes Cliniques/ Biologiques	Carnitine et acylcarnitines	Urines	Génétique
acylCoA DH à chaine moyenne (medium-chain) (MCAD)	Nouveau-né Enfant	Hypoglycemie	↑ Créatine phosphokinase, ↑ NH ₃ , ↑ transaminase ↑ lactate	↓ Carnitine libre/normal, ↑ C8	Acidurie dicarboxylique	Récessif (Mutation Commune)
OH-acyl-CoA DH HAD(SHAD)	Nouveau-né Enfant	Hyperinsulinisme, encephalopathie		↑ C4-OH	Acidurie 3OH-dicarnitine	Autosomique Récessif

Résumé_Cours_Yousfi_L_Maladies_Métaboliques

C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

3. Présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation

Déficit en	Age (années)	Symptômes Cliniques Révélateurs	Autres symptômes Cliniques/ Biologiques	Carnitine et acylcarnitines	Urines	Génétique
AcylCoA DH à chaîne court (short-chain) (SCAD)	Enfant	Retard de développement, hypotonie, crises convulsives	\uparrow NH ₃ , \uparrow Lactate	\downarrow Carnitine libre/normal \uparrow C4	Acidurie ethylmalonique	Autosomique Récessif
flavoprotéines de transfert d'électrons / flavoprotéines de transfert d'électrons DH (ETF/ETFDH)*	Enfant Adulte	Encephalopathie aigue/ chronique, Hypotonie		\uparrow C6 à C12 acylcarnitines + Autres derives	Acidurie glutamique et dicarboxylique	Autosomique Récessif

C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

3. Présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation

- Régime restreint en AG et enrichi en glucides (insuffisant)
- Utilisation de **nouveaux substrats énergétiques** (corps cétoniques, AG à nombre impair d'atomes de carbone...)
- Utilisation raisonnée de la **canitine** à visée épuratrice,
- Nouveaux traitements visant à **augmenter l'activité enzymatique résiduelle** (ex: fibrates)...

C. DÉFICITS DE LA β -OXYDATION

3. Présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation

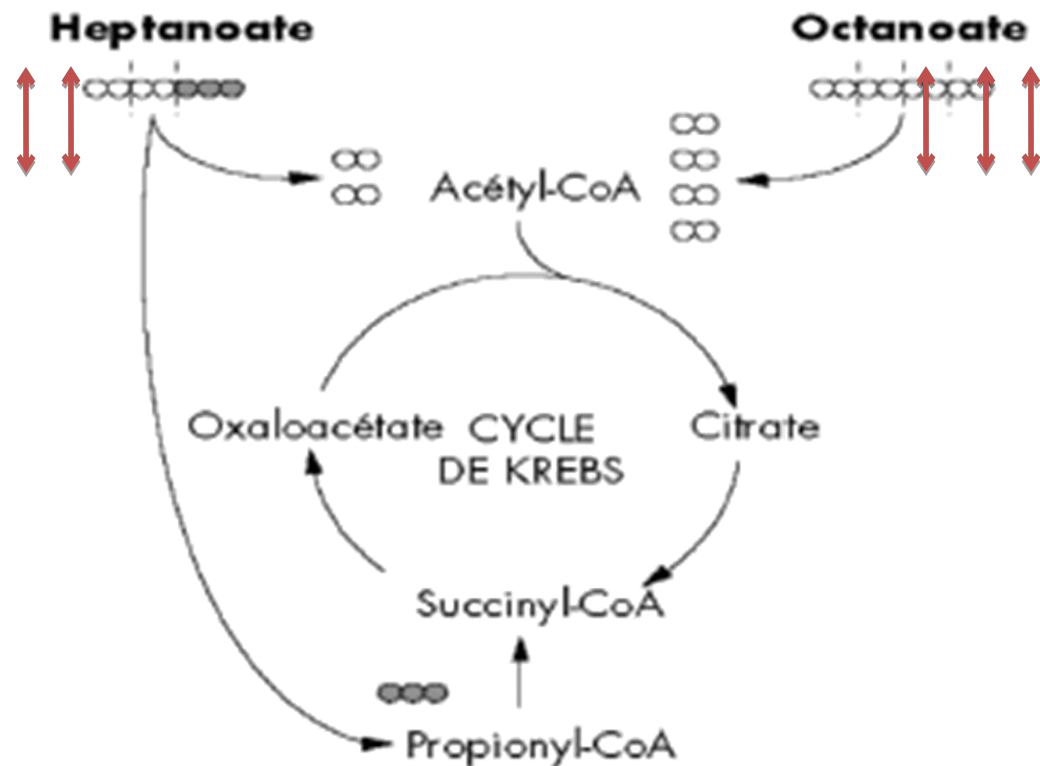


Figure : Effet anaplerotique de l'oxydation **AGCM** et nombre impair d'atomes C (heptanoate). L'oxydation 1 octanoate (8C) aboutit à la production de 4 acetyl-CoA, alors que l'oxydation 1 molécule d'heptanoate (7 C) produit 2 acetyl-CoA et 1 propionyl-CoA, précurseur de l'oxaloacétate (anaplerose du CK). Chaque rond représente 1C.

Anaplérose = le cycle perd des intermédiaires réactionnels et doit être réapprovisionné. Pour éviter l'arrêt du CK, on l'approvisionne par de nouveaux substrats énergétiques (corps cétoniques, AG à nombre impair d'atomes de carbone)