

Copie allégée

Chapitre 4

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

Cours

Module:UED1(O/P) :Maladies Métabolisme

Crédits:4

Coefficient:2

Table de matière

I. Rappel de l'oxydation des AG

II. Anomalies de la β oxydation des AG

1. Déficits de la Carnitine

- a) Processus de transport des AG dans la mitochondrie
- b) Déficits de la Carnitine
- c) Présentation clinique et biologique des principaux déficits en carnitine

2. Déficits de la β -oxydation

- a) Voies métaboliques de l'oxydation des AGCL/AGCM et des corps cétoniques
- b) Anomalies de la β oxydation des AG
- c) Physiopathologie des déficits de β -oxydation
- d) Présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation

III. Caractéristiques des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG

IV. Récapitulatif des anomalies de l'oxydation des AG

V. Etude fonctionnelle in vitro de la β oxydation

VI. Traitement des Déficits de la β -oxydation

Anomalie de l' α -oxydation :

Réduction de l'activité de l' α -hydroxylase peroxisomal

⇒ Maladie de Refsum

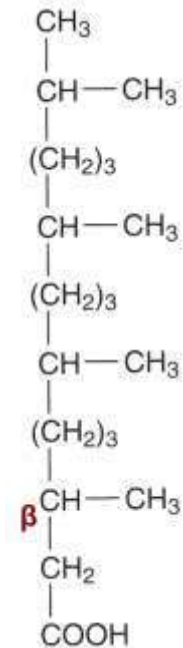
✓ Maladie héréditaire autosomale récessive rare

✓ **phytanic acid** \implies Produit du métabolisme du phytol (partie de la chlorophylle)

in milk and animal fats

✓ Diminution de l'activité de l' α -hydroxylase peroxysomale
 \implies accumulation of phytanic acid
(in tissues of nervous system and serum)

✓ Ataxie, cécité nocturne, perte auditive, changements cutanés, etc.



II. Anomalies de la β oxydation des AG

β oxydation mitochondriale des AG

1. Rappel:

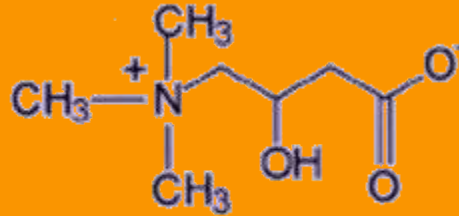
- **Source des AG:**
 - Alimentation
 - synthèse hépatique
 - réserves cellulaires de TG
- AG dans le sang sous forme d'AG libres liés à l'albumine (estérifiée, intègres dans le noyau de LP)
- L'entrée cellulaire :
 - a) passive/
 - b) Active:
 - 3 transporteurs membranaire:
 - **CD36** : translocase (=perméases),
 - **FABP**: protéine plasmique de liaison d'AG ,
 - **OCTN2** : transporteur plasmique de la carnitine
 - 3 transporteurs mitochondriales(3 enzymes liées au métabolisme de la carnitine:**CPT-1,CPT-2**: carnitine palmitoyl transferase I et II,**CAT**: carnitine-acyl transferase)

β oxydation mitochondriale des AG

1. Rappel:

- **Source de la carnitine:**
 - Alimentation d'origine animale:75%
 - Biosynthèse (foie, rein, cerveau) :25%
- **Rôle de la carnitine:**
 - **Transport des AGCL** au sein de la mitochondrie
 - **Détoxication:** transport hors de la mitochondrie et des péroxysomes des fragments acylés issues de la β oxydation sous forme d'acylcarnitines(cas d'anomalie de la β oxydation)
 - Le rôle d'**épurateur** de la carnitine est intensifié en cas d'acidurie organique.
 - **Régulation** des [acétyl-CoA/CoA]libre et[acyl-CoA/CoA]libre

1. déficits du cycle de la carnitine

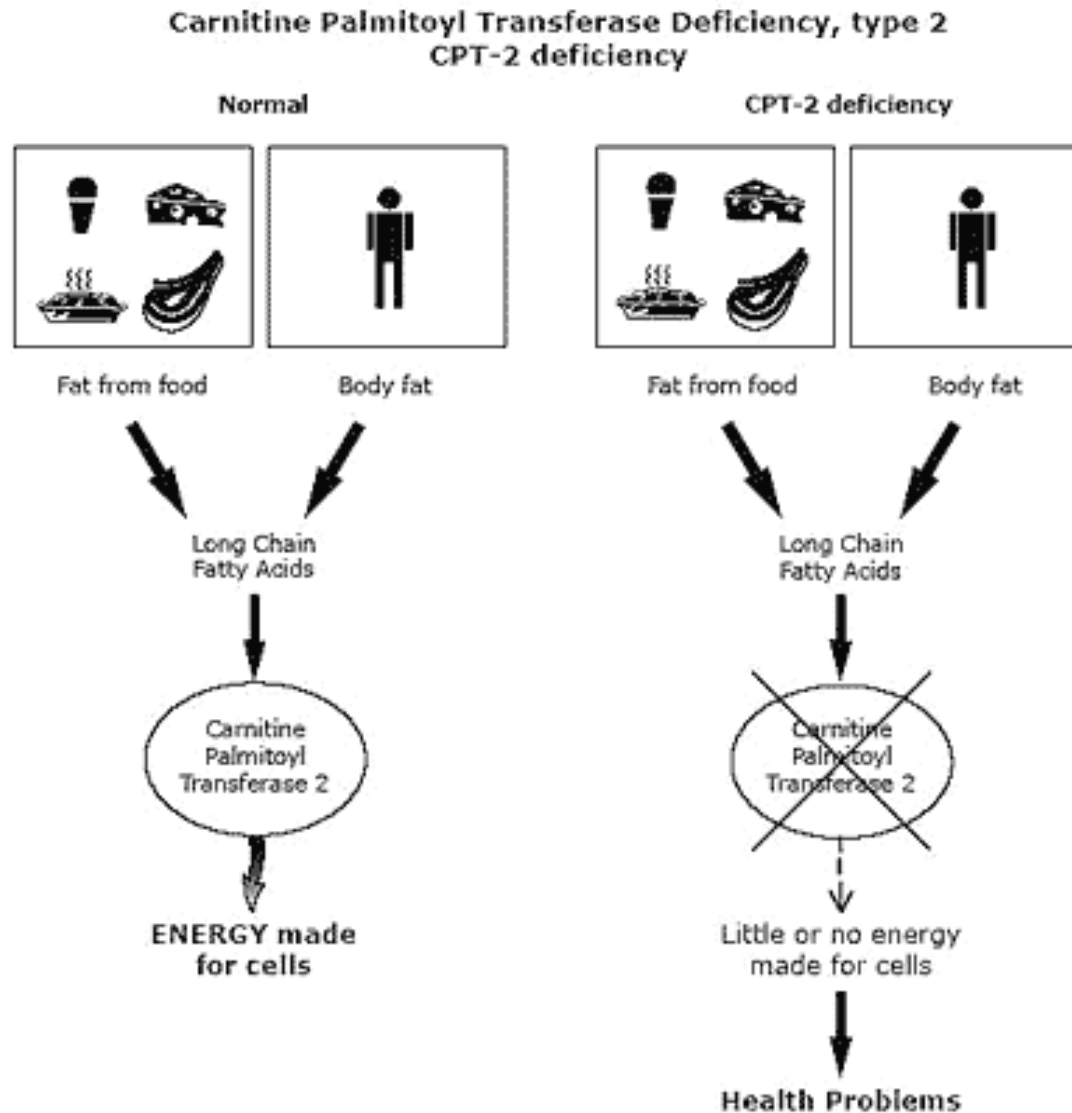


Formule structurale de la carnitine

- A. Processus de transport des AG dans la mitochondrie
- B. Déficit du cycle de la carnitine
 - Défaut du transporteur de la carnitine(OCTN2)
 - Déficit en carnitine
 - Déficit en CPT₂

1. déficits du cycle de la carnitine

a) Processus de transport des AG dans la mitochondrie



Source et déficit congénitale de la Carnitine

Anomalies de la β oxydation des AG

- 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 ($\sim 1/10\ 000$ à $1/10^6$)
- anomalies de la β -oxydation: 2 groupes (fig)
 - 1. déficits du cycle de la carnitine**
 - 2. déficits de la β -oxydation**

1. déficits du cycle de la carnitine

a) 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)

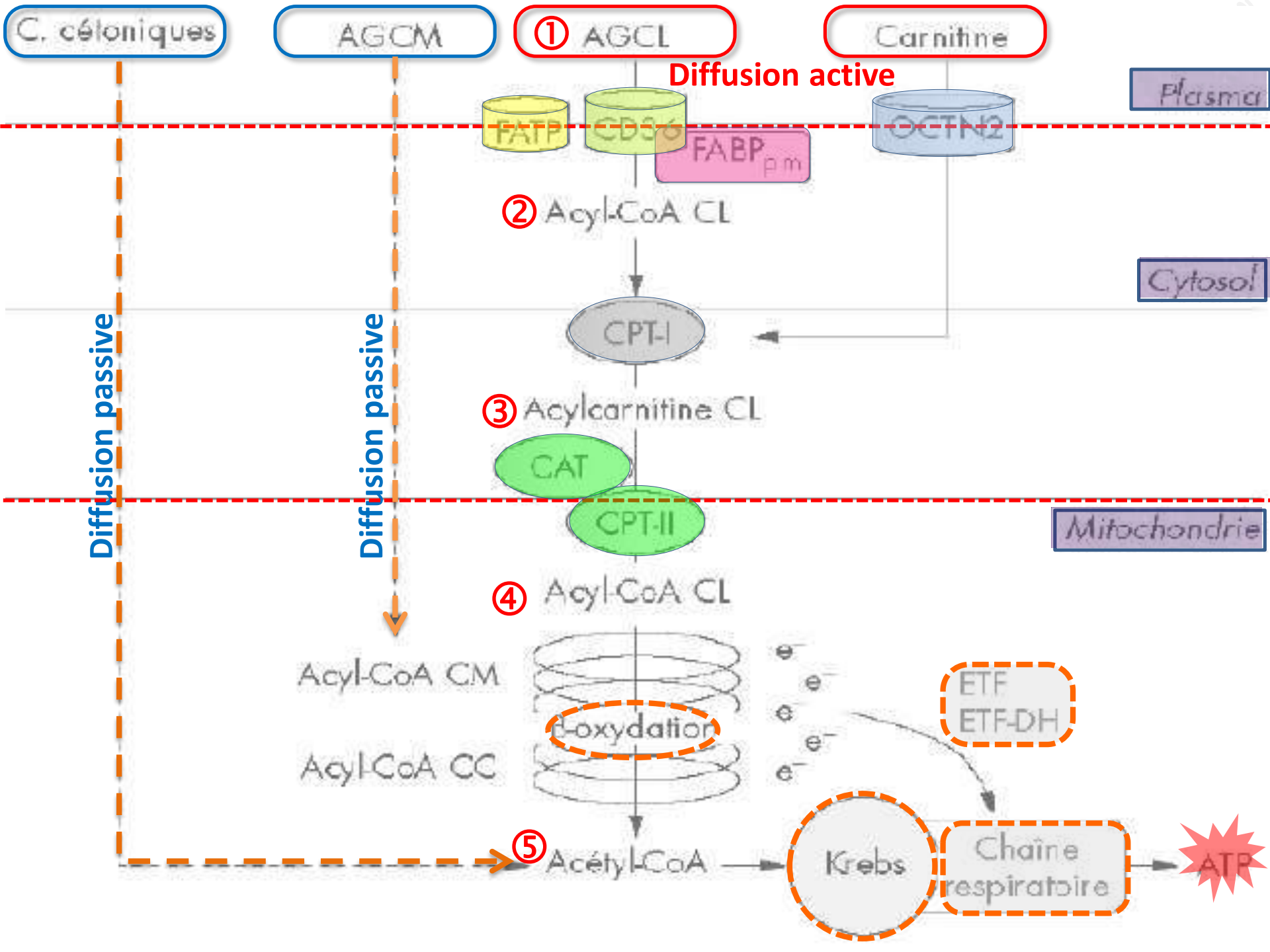
OCTN2: transporteur plasmique de la carnitine;

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



C. céloniques

AGCM

① AGCL

Carnitine

Plasma

Diffusion active

FATP

CD36

FABP_{pm}

OCTN2

② Acyl-CoA CL

Cytosol

CPT-I

Diffusion passive

Diffusion passive

③ Acylcarnitine CL

CAT

CPT-II

Mitochondrie

④ Acyl-CoA CL

Acyl-CoA CM

Acyl-CoA CC

β-oxidation

ETF
ETF-DH

⑤ Acétyl-CoA

Krebs

Chaîne respiratoire

ATP

a. Déficits du cycle de la carnitine

b. Déficits de la Carnitine

b₁) Déficit 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**
- **Perte rénale (carnitine synthétisée):+++**
- **Hypoglycémie¹**
- **hyperammoniémie**
- Myocardiopathie + faiblesse musculaire (myopathie proximale avec amyotrophie)
- hypotonie (signes typiques de la maladie: ↘ force de contraction musculaire).
- Léthargie... (sommeil profond et prolongé)

¹Pour couvrir un éventuel **déficit énergétique** dû à une **diminution du % carnitine libre cytoplasmique** et en conséquence un **déficit en acyl-CoA mitochondriale**; l'organisme aura recours à son stocke glucidique qui, une fois épuisé, entraîne une hypoglycémie. De même un **déficit en OCTN2 bloque l'oxydation des AGCL** et **réduira la production d'énergie** qui aura pour conséquence une **réduction de la glycolyse consommatrice d'énergie**

1. déficits du cycle de la carnitine

b) Déficits de la Carnitine

b₂) Un déficit en carnitine:

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

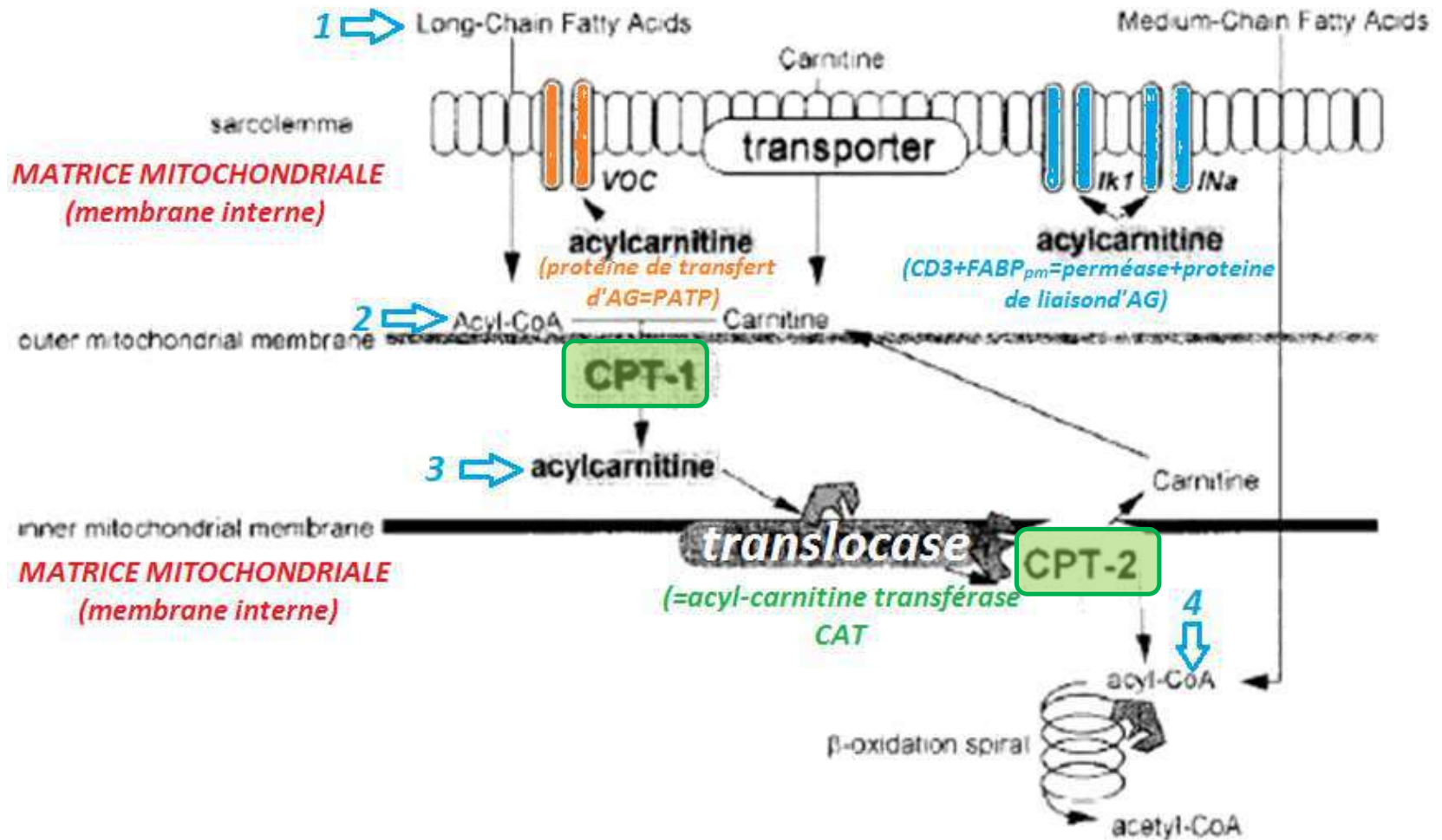
⇨ ↓ énergie

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

1. déficits du cycle de la carnitine

b) Déficits de la Carnitine

b₃) Déficits en carnitine palmitoyl transferase II (CPT II):



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

1. déficits du cycle de la carnitine

c. 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

MC: présence d'une mutation commune

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	cardiomyopatie dilatée Hypoglycémie	↑ Créatine phosphokinase, ↑ NH ₃ , ↑ Transaminases	↓ Carnitine libre ↓ Acylcarnitines	↑ Carnitine	Autosomique Récessif
carnitine palmitoyl transferase-I (CPT-I)*	<2	Hypoglycémie	↑ NH ₃ , ↑ Transaminases	↑ Carnitine libre	-	Autosomique Récessif

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 arythmie Rhabdomyolyse, Pseudo-reye	↑ Créatine phosphokinase, ↑NH ₃ , ↑Transaminases acidose (Nouveau-né)	↓Carnitine libre ↑dérivés à Chaîne longue	Acidurie Dicarboxylique	Autosomique Récessif

Héréditaire
Neurologie Pédiatrique

Table de matière

I. Rappel de l'oxydation des AG

II. Anomalies de la β oxydation des AG

1. Déficits de la Carnitine

a) Processus de transport des AG dans la mitochondrie

b) Déficits de la Carnitine

c) Présentation clinique et biologique des principaux déficits en carnitine

2. Déficits de la β -oxydation

a) Voies métaboliques de l'oxydation des AGCL/AGCM et des corps cétoniques

b) Anomalies de la β oxydation des AG

c) Physiopathologie des déficits de β -oxydation

d) Présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation

III. Caractéristiques des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG

IV. Récapitulatif des anomalies de l'oxydation des AG

V. Etude fonctionnelle in vitro de la β oxydation

VI. Traitement des Déficits de la β -oxydation

2. Déficits de la β -oxydation

2. Déficiets de la β -oxydation

b) 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

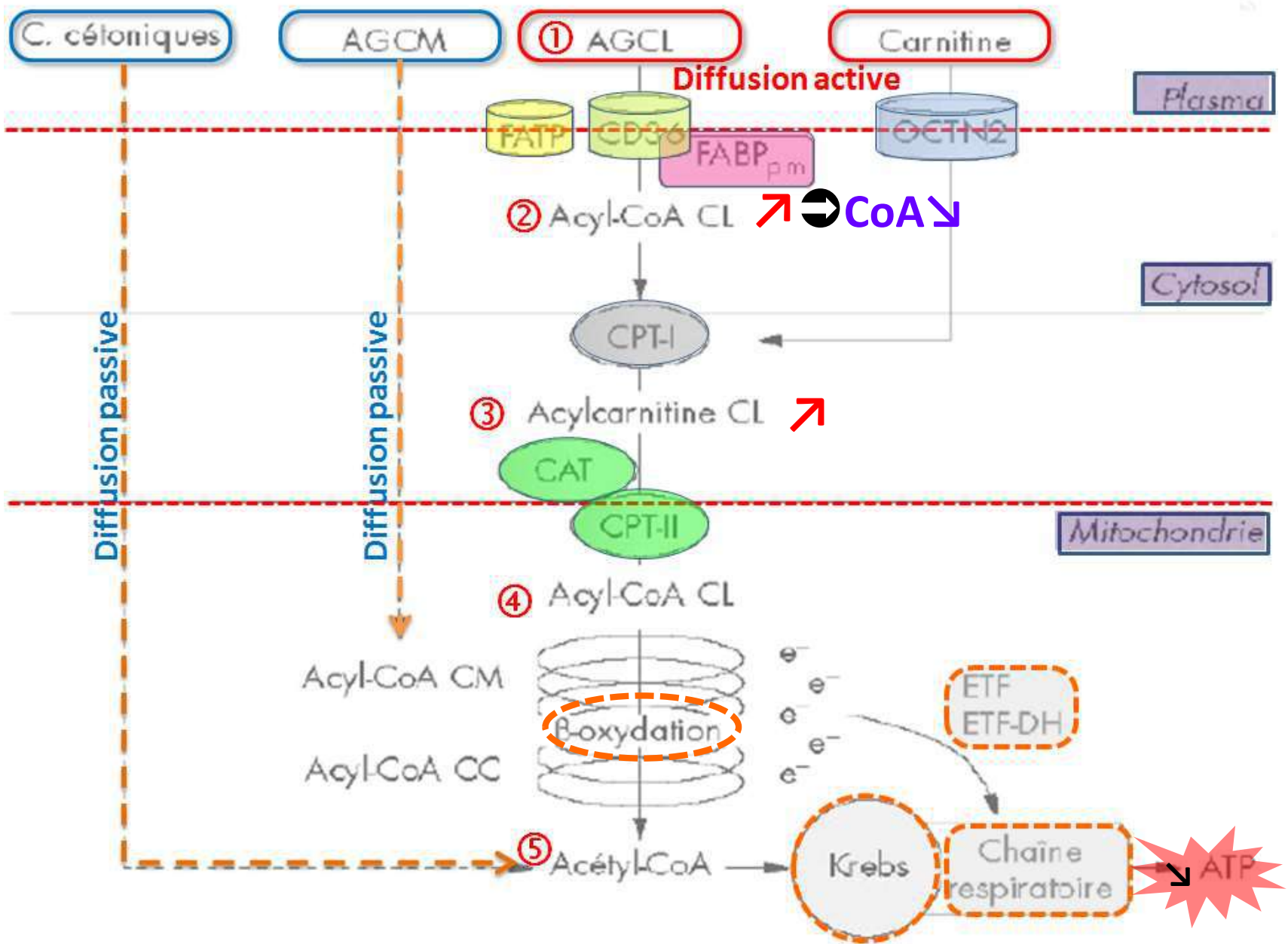
2. Déficits de la β -oxydation

b) 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

Conséquences du déficits de β -oxydation :



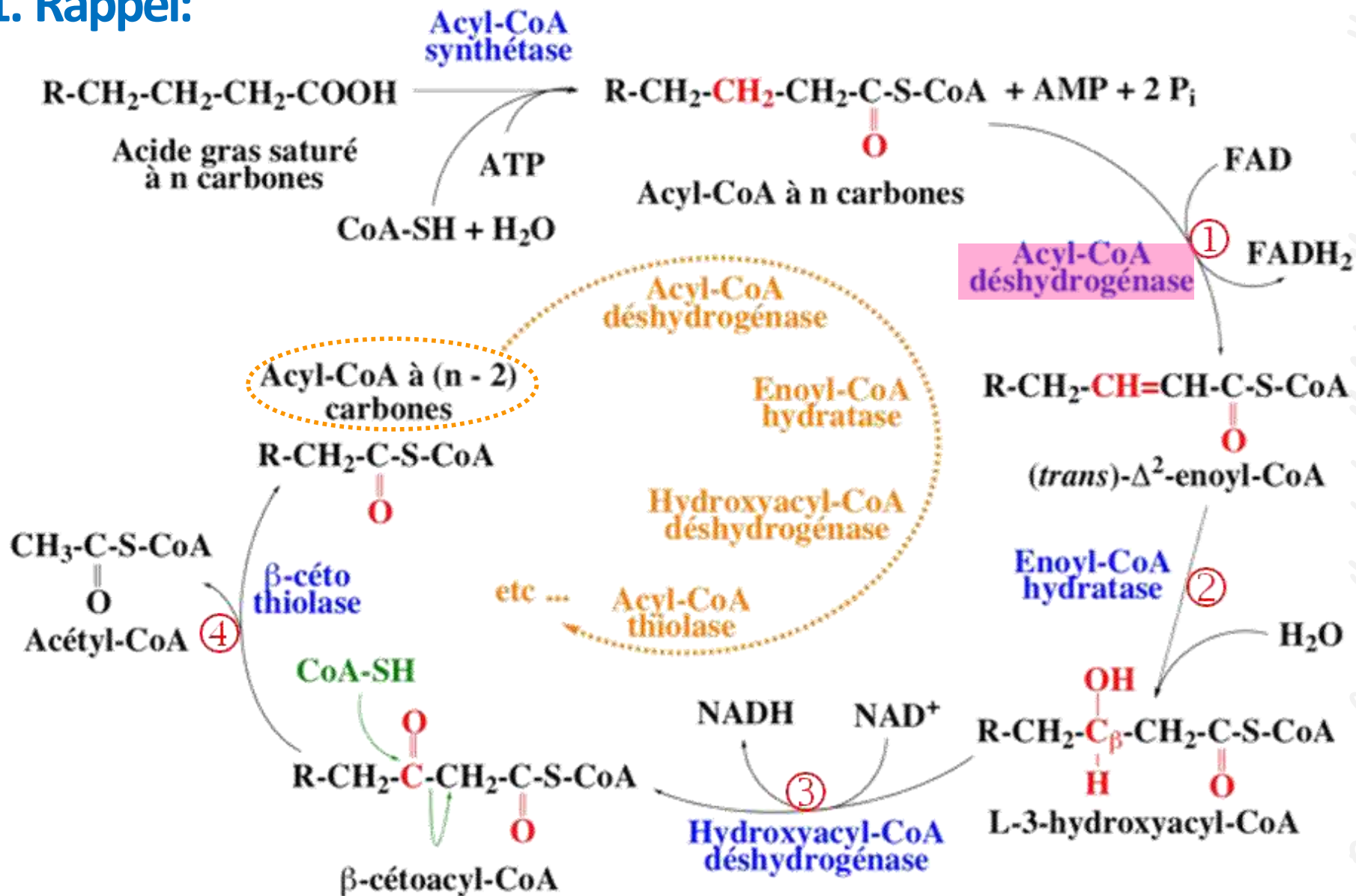
2. Déficits de la β -oxydation

c) 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...)

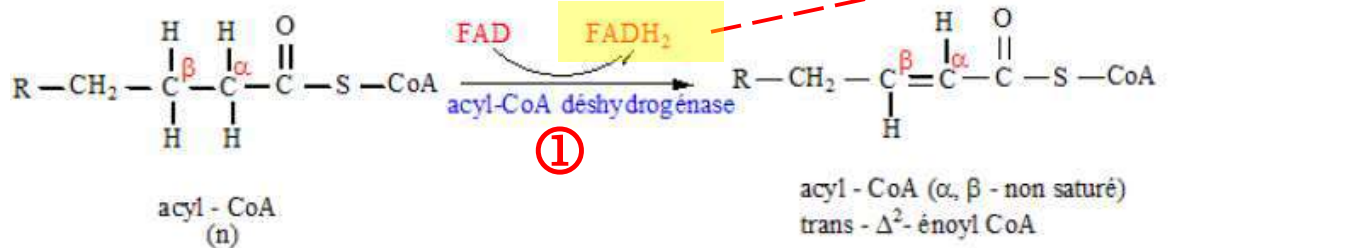
β oxydation mitochondriale des AG

1. Rappel:

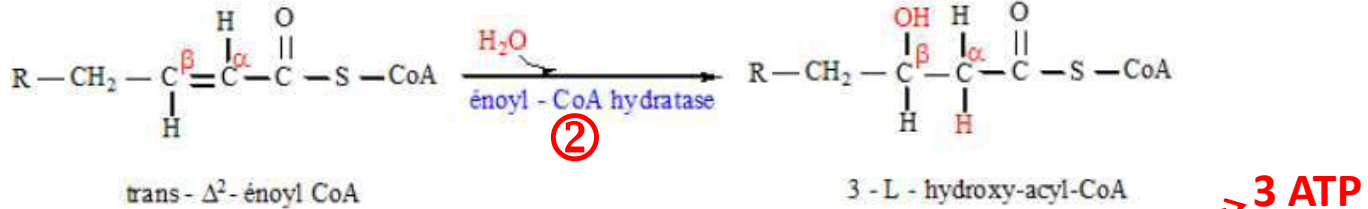


Le déficit en acyl-CoA déshydrogénase

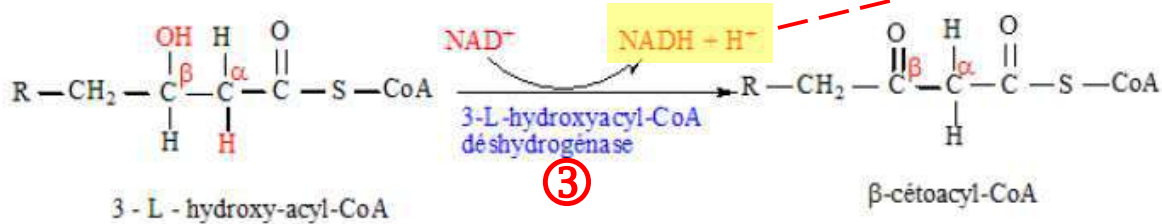
1. 1ère oxydation



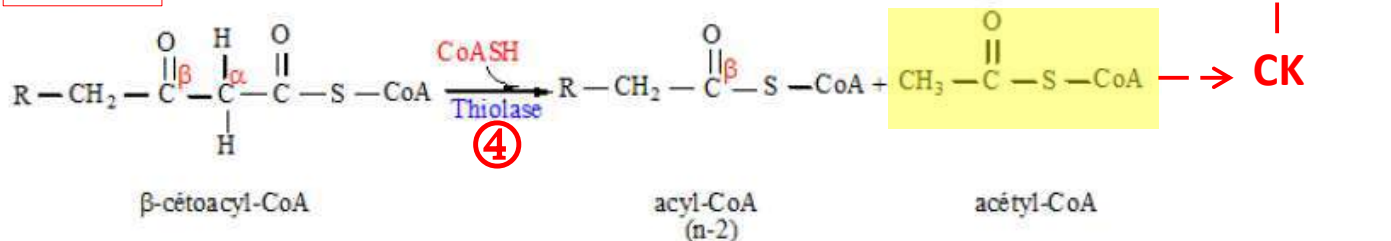
2. Hydratation



3. 2ème oxydation

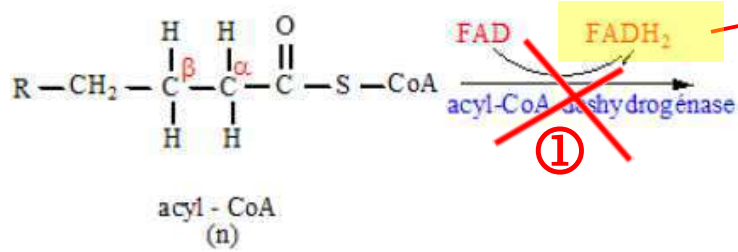


4. Thiolyse



Le déficit en acyl-CoA déshydrogénase

1. 1ère oxydation



2. Déficits de la β -oxydation

c) Physiopathologie des déficits de β -oxydation

Anomalie de la β oxydation	Anomalie génétique	Mode de transmission	Arythmie*	Références
CPT 2	Camitine palmitoyl transférase type 2	Autosomique récessif	TV, BAV	(73, 78)
CACT	SLC25A20, Camitine acylcamitine 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

2. Déficits de la β -oxydation

c) 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)	Détresse vitale néonatale avec dysplasie multi-organe. (létale durant la première semaine)	ETF α /B, ETF/DHDH
	Néonatal-enfance	Syndrome de Reye. Cardiomyopathie, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse. Leucoencephalopathie évolutive.	
	Adolescent-adulte	Myopathie. Rhabdomyolyse. Dysfonction hépatique	

2. Déficiences de la β -oxydation

d) 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: *protéine 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: créatine phosphokinase

NH₃: ammoniémie

CL: carnitine libre;

AR: autosomique récessif

MC: présence d'une mutation commune

Tableau : présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation des AG

Tableau : présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation des AG

Déficit en	Age (années)	Symptômes Cliniques Révélateurs	Autres symptômes Cliniques/ Biologiques	Carnitine et acylcarnitines	Urines	Génétique
	Adulte	rhabdomyolyse	↑ Créatine phosphokinase	Parfois Normaux	.	Autosomique 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	Autosomique 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-acylcarnitines à chaîne longue	Acidurie dicarboxylique	Autosomique Récessif (MC pour LCHAD)

Tableau : présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation des AG

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	Hypoglycémie	↑ Créatine phosphokinase, ↑ NH ₃ , ↑ transaminase ↑ lactate	↓ Carnitine libre/normal, ↑ C8	Acidurie dicarboxylique	Autosomique Récessif (Mutation Commune)
OH -acyl-CoA DH HAD(SHAD)	Nouveau-né Enfant	Hyperinsulinisme, encephalopathie		↑ C4-OH	Acidurie 3OH-dicaramitine	Autosomique Récessif

Tableau : présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation des AG

Déficit en	Age (années)	Symptômes Cliniques Révélateurs	Autres symptômes Cliniques/ Biologiques	Carnitine et acylcarnitines	Urines	Génétique
<p>AcylCoA DH à chaine court (short-chain) (SCAD)</p>	Enfant	Retard de developpement, hypotonie, crises convulsives	<p>↑ NH₃, ↑ Lactate</p>	<p>↓ Carnitine libre/normal ↑ C4</p>	Acidurie ethylmalonique	Autosomique Récessif
<p>flavoprotéines de transfert d'électrons /flavoprotéines de transfert d'électrons DH (ETF/ETFDH)*</p>	Enfant Adulte	Encephalopathie aigue/ chronique, Hypotonie		<p>↑ C6 à C12 acylcarnitines + Autres derives</p>	Acidurie glutamique et dicarboxylique	Autosomique Récessif

Table de matière

- I. Rappel de l'oxydation des AG
- II. Anomalies de la β oxydation des AG
 - 1. Déficits de la Carnitine
 - a) Processus de transport des AG dans la mitochondrie
 - b) Déficits de la Carnitine
 - c) Présentation clinique et biologique des principaux déficits en carnitine
 - 2. Déficits de la β -oxydation
 - a) Voies métaboliques de l'oxydation des AGCL /AGCM et des corps cétoniques
 - b) Anomalies de la β oxydation des AG
 - c) Physiopathologie des déficits de β -oxydation
 - d) Présentation clinique et biologique des principaux déficits de β -oxydation
- III. Caractéristiques des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG
- IV. Récapitulatif des anomalies de l'oxydation des AG
- V. Etude fonctionnelle in vitro de la β oxydation
- VI. Traitement des Déficits de la β -oxydation

III. Caractéristiques des déficits de la β -oxydation mitochondriale des AG uptake

Deficiency	Protein (abbreviation)	Defect described	Molecular defect resolved
<u>Cellular uptake of carnitine and fatty acids</u>			
Plasma membrane carnitine transporter	OCTN2	1975	1998
Long-chain fatty acid transporter	?	1998	-
<u>Mitochondrial carnitine cycle</u>			
Carnitine palmitoyltransferase 1 (liver form)	CPT1A	1981	1998
Carnitine acylcarnitine translocase	CACT	1992	1997
Carnitine palmitoyltransferase 2	CPT2	1973	1992
<u>Mitochondrial beta-oxidation system</u>			
Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase	VLCAD	1993	1995
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase	MCAD	1982	1990
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase	SCAD	1984	1990
Isolated long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	LCHAD	1989	1994
Isolated long-chain 3-ketothiolase	LCKAT	2006	2006
Complete mitochondrial trifunctional protein	LCHAD	1992	1995
	LCKAT	1992	1995
Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	SCHAD	2001	2001
Medium-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase	MCKAT	1997	-
ETF dehydrogenase	ETFDH	1985	1993
ETF-alpha	ETF α	1986	1991
ETF-beta	ETF β	1991	1994
2,4-dienoyl-CoA reductase	DECR1	1990	-

IV. Récapitulatif des anomalies de l'oxydation des AG

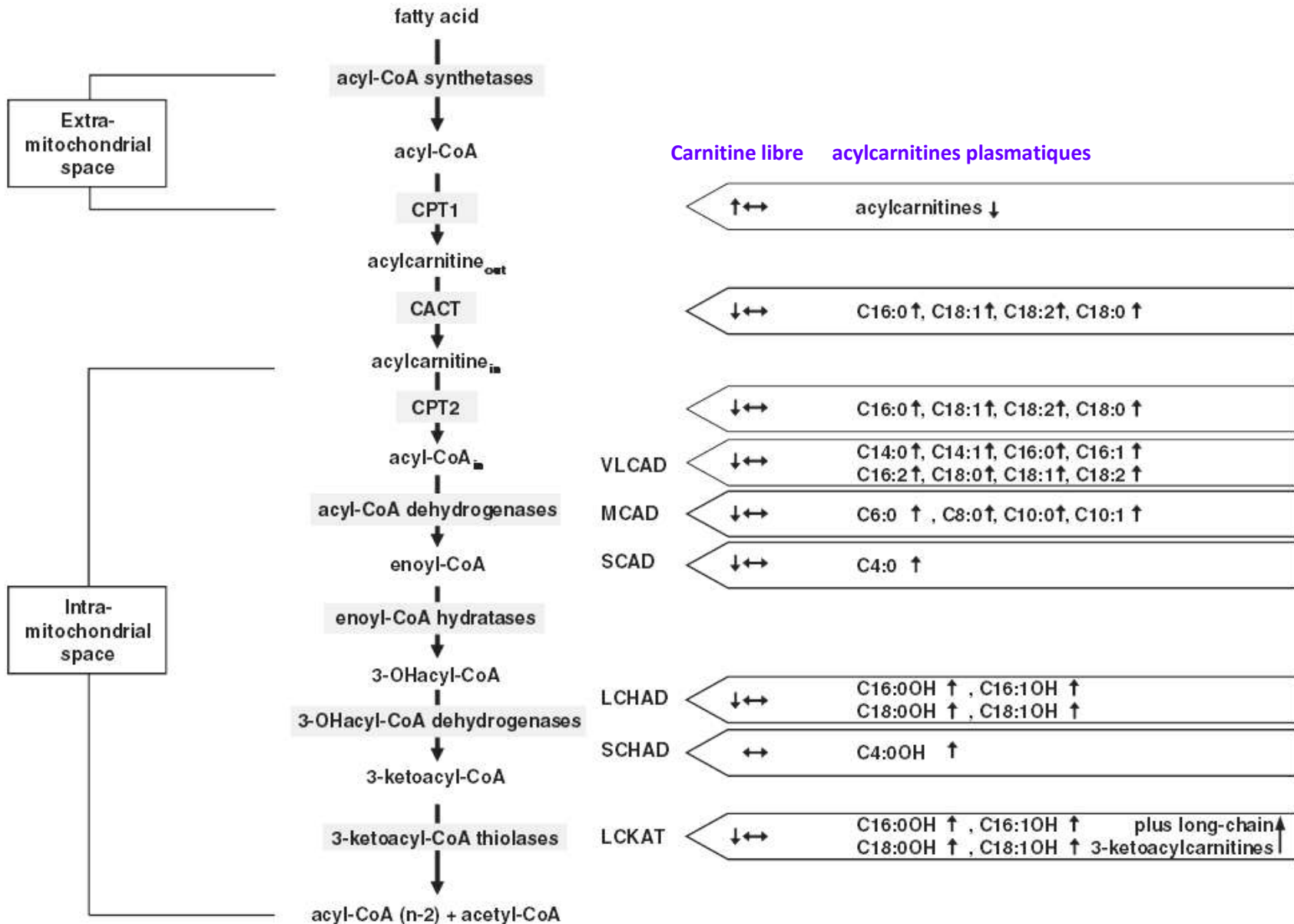


Figure : Schéma récapitulatif des anomalies de l'oxydation des AG avec le statut de la carnitine et des acylcarnitines plasmatiques.

VI. Traitement des déficits de la 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** a visée épuratrice,
- Nouveaux traitements visant a **augmenter l'activité enzymatique résiduelle** (ex: fibrates)...

VI. Traitement des déficits de la β -oxydation

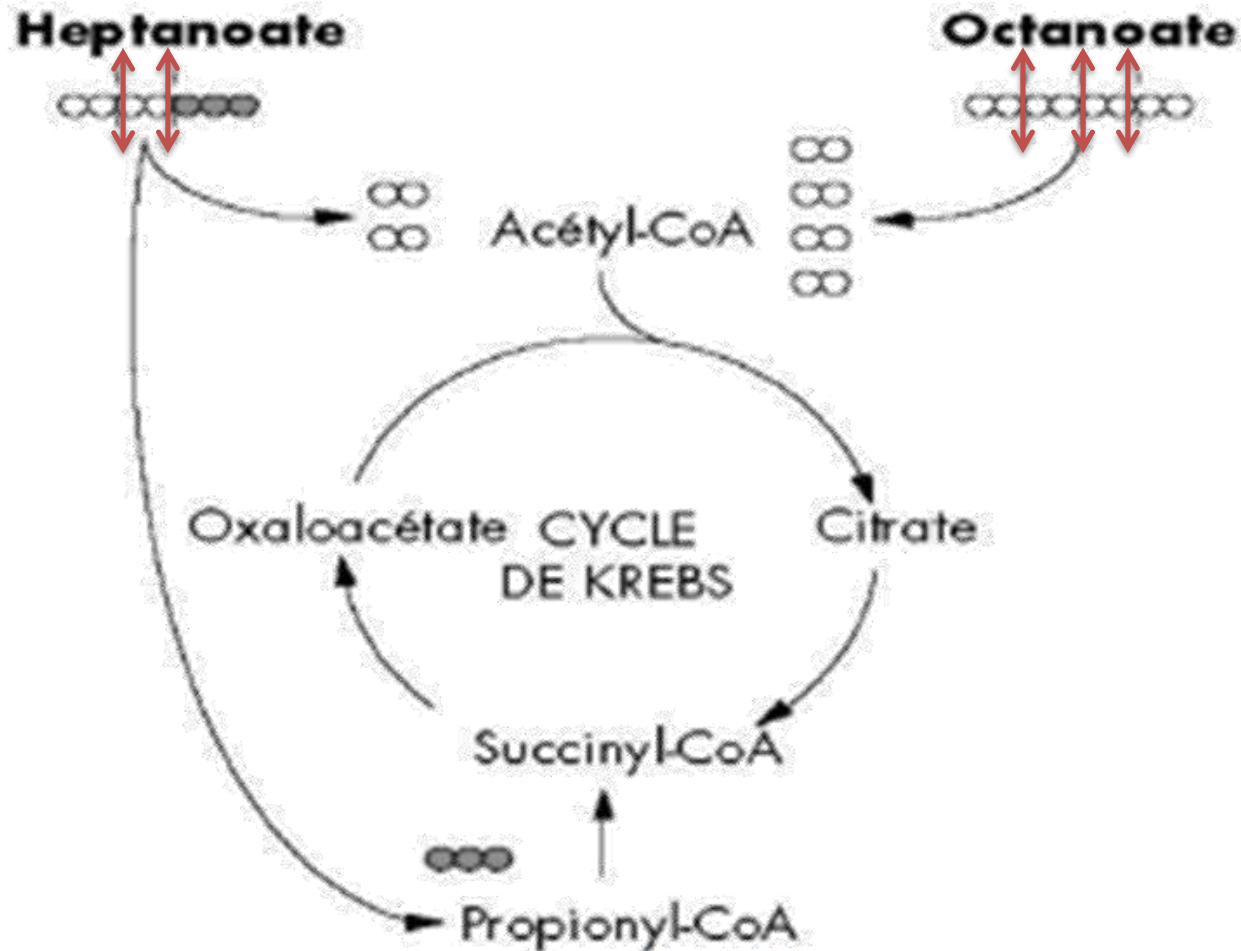


Figure : Effet anaplerotique de l'oxydation **AGCM** et nombre impair d'atomes C (heptanoate). L'oxydation 1 octanoate (8C) aboutit à la production de 4 acetyl-CoA, alors que l'oxydation 1 molécule d'heptanoate (7 C) produit 2 acetyl-CoA et 1 propionyl-CoA, précurseur de l'oxaloacétate (anaplerose du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

FIN DU CHAPITRE 4