

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Hypocholestérolémie intestinale génétique

Argumentaire

Centre de référence des maladies rares digestives



Filière de santé des maladies rares



Septembre 2021

Cet argumentaire scientifique a été élaboré par le centre de référence des maladies rares digestives (MaRDi) de Lyon. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Hypocholestérolémie intestinale génétique. Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence des MaRDi www.centresmardi.fr

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	4
1 TABLEAU 1. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE	7
2 TABLEAU 2. REVUES SYSTEMATIQUES DE LA LITTERATURE.....	11
3 TABLEAU 3. ETUDES CLINIQUES	17
ANNEXE 1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES	52
ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS	53
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	55

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Amino Acides
ABL	Abêtalipoprotéïnémie
ACTH	Adrenocorticotropic hormone
ALD	Affection de Longue Durée
ALEH	Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANGPTL3	Angio-poietin-like protein 3
ApoA-I	Apolipoprotein A1
ApoA-I V	Apolipoprotein A-V
ApoB	Apolipoprotein B
ARNm	ARN messenger
AVED	Ataxia with isolated Vitamin E Deficiency
CMRD	Chylomicrons Retention Disease
CRD	Chylomicrons Retention Disease
DHA	Docosahexaenoic acid
EASL	European Association for Study of Liver
ECG	Electrocardiogramme
EL	Endothelial Lipase
FABP	Fatty Acid Binding Protein
FHBL-EC1	Familial Combined Hypobetalipoproteinemia (ANGPTL3)
FHBL-EC2	Familial Combined Hypobetalipoproteinemia (PCSK9)
HBL	Hypobêtalipoprotéïnémie
HBL-F	Hypobêtaliproptéïnémie Familiale
HDL	High Density Lipoproteine
HepG2	Cellules d'hépatoblastome humain
HLA	Human Leukocyte Antigen
Ho	Homzygote
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
Hz	Hétérozygote
ICD-10	International Classification of Disease - 10 revision
I-FABP	Intestinal Fatty Acid-Binding Protein
LDL	Low Density Lipoproteine
LDL-C	Low Denisty Lipoproteines Cholesterol
L-FABP	Liver Fatty Acid-Binding Protein
LOF	Loss of Function
LPL	Lipoprotein Lipase
MA	Maladie d'Anderson
matUPD7	Maternal Uni Parental Disomia 7
MC	Maladie par rétention de chylomicrons
MTTP	Microsomal Triglyceride Transfer Protein
PCR	Polymerisation Chain Reaction
PCSK9	Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9
PNDs	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid
RCIU	Rétard de Croissance Intra Utérine
RE	Reticulum Endoplasmique

RR	Risque Relatif
SAR1B	Secretion Associated Ras related GTPase 1B
TG	Triglyceride
TTPA	Alpha Tocopherol Transfer Protein
Vit A	Vitamine A
Vit E	Vitamine E
Vit K	Vitamine K
VLC	Very Long Chain
VLDL	Very Low Density Lipoproteine

Préambule

Le PNDS sur l'hypocholestérolémie intestinale génétique a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui, Non)	Recueil de l'avis des professionnels (Oui, Non, Lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui, Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Bredefeld 2020 (3) Etats Unis, France	New Classification and Management of Abetalipoproteinemia and Related Disorders	Proposer une nouvelle classification simplifiée pour les abetalipoprotéïnémies et autres troubles associés, ainsi que des recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi y compris pour des cas particuliers.	Non	Oui Pédiatres, Gastroentérologues et endocrinologues.	Non	Abetalipoprotéïnémie, hypobetalipoprotéïnémie, rétention de chylomicron, adulte et enfant.	Classification simplifiée basée sur le mécanisme moléculaire – seulement 2 classes (Classe 1 : troubles en rapport avec la configuration et la sécrétion de la protéine, incluant l'abetalipoprotéïnémie (ABL), l'hypobetalipoprotéïnémie familiale (HBL-F), et les maladies par rétention de chylomicrons (CRD). Classe 2 : troubles en rapport avec un métabolisme accéléré de la protéine incluant l'hypolipidémie familiale combinée (FHBL-EC1) par inhibition de l'activité de la lipoprotéine lipase et la FHBL-EC2 due à une

							augmentation de la dégradation du récepteur LDL. Les éléments clés de la prise en charge de troubles de classe I (HBL-F) sont : le diagnostic précoce, une supplémentation adaptée en vitamines liposolubles, un suivi médical adapté tout au long de la vie prenant en compte les symptômes découlant de cette pathologie ainsi que des interventions adaptées
Ference 2017 (48) International	Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel (EASCP)	Fournir les arguments cliniques et génétiques qui permettent de confirmer que les lipoprotéines de basse densité (LDL – low density lipoproteins) peuvent causer une athérosclérose et établir des recommandations pour le traitement.	Oui	Non	Non	200 études, environ 2 million des participants et plus de 150.000 d'événements cardiaques. Vérifier si l'association entre les LDL et athérosclérose remplit les critères de causalité en évaluant la totalité des arguments provenant des études épidémiologiques prospectives de cohorte, des études de randomisation Mendélienne et des études cliniques randomisées concernant	Il existe une association log-linéaire dose-dépendante entre l'amplitude absolue d'exposition du système vasculaire au LDL-C et le risque de survenue d'une athérosclérose. Cet effet augmente avec l'augmentation de la durée d'exposition au LDL-C. Toute réduction de la concentration plasmatique de LDL-C conduit à une diminution du risque de survenue d'événements liés à

						des traitements hypolipémiants, en utilisant les critères de causalité établies par la Société Européenne de Cardiologie.	l'athérosclérose. Cette diminution est directement proportionnelle à la réduction du taux plasmatique de LDL-C et à la durée d'exposition au traitement à condition que cette réduction soit concordante avec la diminution du taux plasmatique des LDL et en absence de tout autre éventuel effet délétère.
European Association for the Study of the Liver (EASL) – Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado (ALEH) 2015 (63) Suisse	European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis	Fournir un guide pour faciliter la démarche d'évaluation et de pronostique du degré de sévérité d'une maladie hépatique.	Oui	Oui – stratégie validée par un panel d'experts cliniciens désignés par l'EASL et l'ALEH	Non	Inventorier toutes les méthodes invasives et non invasives permettant d'évaluer le degré de sévérité d'une atteinte hépatique	En fonction du type d'atteinte hépatique, ces recommandations proposent un arbre diagnostic permettant de choisir des tests invasifs et non invasifs adaptés. Pour chaque méthode de diagnostic identifiée, plusieurs recommandations sont proposées afin de standardiser les procédures. Sont ainsi détaillées les indications à suivre pour les tests non-invasifs, les bio-marqueurs sériques et les mesures d'élastographie. Des indications sont aussi données quant aux

							méthodes à utiliser en fonction du but du diagnostic, selon s'il s'agit d'évaluer une cirrhose ou une fibrose. Si les méthodes non-invasives sont de plus en plus utilisées en première intention, la biopsie hépatique reste le principal outil d'évaluation dans le cas des pathologies complexes ou lorsqu'il existe des discordances entre les symptômes cliniques et le degré de fibrose évalué par des méthodes non-invasives.
--	--	--	--	--	--	--	--

2 Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Titre	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui, Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Tarugi, 2007 (5) Italie	Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review	Décrire les différentes formes de hypobétalipoprotéinémies connues dans la littérature, les différents phénotypes clinico-biologiques et génotypes, des patients présentant un gène APOB tronqué ainsi que pour les sujets avec hypocholestérolémie dans la population générale. Décrire les mutations connues impliquées dans ces pathologies. Recenser les gènes candidats et faire le point sur le rapport entre l'hypobétalipoprotéinémie, la stéatose hépatique et l'athérosclérose.	Non	Non	Revue de la littérature de toutes les formes d'hypobétalipoprotéinémies (HBL-F) et mutations déjà décrites ainsi que le lien entre les différentes formes de HBL-F et la survenue d'une stéatose ou athérosclérose.	Type des mutations retrouvées, présence d'une stéatose ou d'une athérosclérose	Les formes Hz de HBL-F sont les plus fréquentes. Les sujets présentant une FHBL ont souvent une stéatose et plus rarement une malabsorption des graisses intestinales. La HBL-F peut être reliée ou non au gène APOB. La plupart des mutations de ce gène conduisent à des protéines ApoB tronquées. Les fragments de taille inférieure à celle de l'ApoB-30 ne sont pas détectables dans le plasma et sont plus fréquentes chez les patients avec les phénotypes les plus sévères. Environ 50% des sujets présentant une HBL-F sont porteurs d'une mutation du gène ApoB. Des mutations au niveau du gène PCSK9 ont été décrites comme provoquant une perte de fonction de l'enzyme qui régule le nombre de récepteurs LDL dans le foie. L'inactivation de cette enzyme est associée à une captation augmentée du LDL et provoque une HBL-F. Les porteurs de ce type des mutations ne développent pas de stéatose.

Hussain 2005 (15) Etats Unis	Intestinal lipoprotein assembly	Proposition d'une nomenclature pour les lipoprotéines intestinales impliquées dans le transport des graisses et vitamines liposolubles ; résumer les données de la littérature concernant leur formation intracellulaire et les facteurs modulant leur sécrétion.	Non	Non	Analyse des études fondamentales sur la formation des lipoprotéines.	Les mécanismes impliqués dans le transport des chylomicrons et les voies indépendantes de sécrétion des chylomicrons	L'assemblage et la sécrétion intestinale des lipoprotéines augmentent avec l'augmentation de la synthèse des ApoB, ApoAIV et lipides. L'assemblage des chylomicrons commence avec la formation des particules riches en phospholipides dans la membrane du réticulum endoplasmique et leur conversion en chylomicrons plus grands se fait dans le réticulum endoplasmique. Ils sont ensuite transportés par des vésicules spécialisées dans l'appareil de Golgi pour être ensuite sécrétés dans l'espace intercellulaire. Le complexe protéique SAR 1B joue un rôle important dans la sécrétion de chylomicrons. Les cellules intestinales contribuent aussi au transport du cholestérol via des voies ApoB indépendantes
Levy 2000 (16) Canada	Use of immunolectron microscopy and intestinal models to explore the elaboration of apolipoproteins required for intraenterocyte lipid transport	Résumer les techniques immunocytochimiques permettant d'identifier les Apolipoprotéines intracellulaires, leur distribution et compartmentation	Non	Non	Techniques immunocytochimiques Modèle in vitro – cellules Caco 2		Les techniques d'immunocytochimie ont permis de démontrer la présence de deux sous-unités Apo B : B-100 et B-48 qui sont présentes dans les compartiments subcellulaires de l'entérocyte humain. La microscopie immunoélectronique a permis de localiser l'Apo A-I dans le réticulum endoplasmique et de façon prédominante dans l'appareil de Golgi et la membrane baso latérale, expliquant ainsi le transport rapide de l'Apo A-I.

							Les cellules Caco-2 constituent un bon modèle « in vitro » pour l'étude de la synthèse des Apo et l'assemblage des lipoprotéines
Innis 2007 (24) Canada	Dietary (n-3) fatty acids and brain development	Résumer le rôle du DHA dans le développement du cerveau et ses fonctions	Non	Non	Revue de la littérature	L'origine et le métabolisme des acides gras (n-3) dans le développement du cerveau et ses fonctions. Le rôle du DHA dans le développement du cerveau	Une meilleure compréhension du développement et des changements âge dépendants dans le transfert et les fonctions du DHA dans le développement du cerveau peut apporter des informations importantes concernant le rôle du DHA dans l'apparition des troubles chez les enfants à l'âge adulte.
Tikka 2016 (31) Finlande	The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism	Faire le point sur le mécanisme et le rôle joué par l'ANG-PTL-3 (angio-poiétin-like protein 3) dans le contrôle du métabolisme des lipoprotéines	Non	Non	Plusieurs cohortes de patients (n=8800 et n=3551) provenant de Italie, Finlande et Etats Unis	Type des mutations retrouvées, taux de lipides et des lipoprotéines	Plusieurs mutations dans les gènes ApoB, PCSK9 et MTP sont responsables de hypobétalipoprotéinémies-familiales (HBL-F) et abétalipoprotéinémies (ABL). Des mutations LOF dans l'ANGPTL3 conduisent à des formes familiales de HBLP combinées caractérisées par des niveaux réduites de toutes les classes de lipoprotéines plasmatiques (VLDL, LDL, HDL). Le phénotype hypolipidémique causé par l'inactivation d'ANGPTL3 est la conséquence d'une activité augmentée des deux enzymes lipolytiques (LPL, EL) qui augmentent le turnover de lipoprotéines et réduisent les niveaux des TG et HDL plasmatique.

							ANGPTL3 est une protéine qui régule les niveaux plasmatiques des lipides et constitue donc une cible privilégiée pour le traitement d'hyperlipidémies combinées.
Tanyel 1997 (37) Etats Unis	Neurologic findings in vitamin E deficiency	Résumer les conséquences neurologiques induites par une carence en Vit E	Non	Non	Revue de la littérature des toutes les atteintes neurologiques causées par une carence en Vit E ainsi que des éventuels traitements envisageables	Evaluation biologique, clinique et imagerie médicale	Détail des complications neurologiques et ophtalmiques.
Silverman 2016 (49) Etats Unis	Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systemic review and meta-analysis	Evaluer l'association entre les traitements hypolipémiants et la réduction du risque cardiovasculaire.	Oui	Oui, uniquement les études cliniques randomisées de plus de 6 mois publiées entre 1966 et juillet 2016 avec l'infarctus de myocarde comme critère de	Revue de la littérature de toutes les études cliniques randomisées répondant aux critères de sélection. Au total : 312.175 patients incluses dans 49 études cliniques et pour lesquels il a été rapporté un nombre total de 39645 événements cardiovasculaires.	Risque relatif (RR) de présenter un événement cardiovasculaire majeur associé à une réduction absolue du niveau plasmatique de LDL-C. Taux d'événements coronariens majeurs sur une durée de 5 ans suivant la normalisation du LDL-C plasmatique	L'utilisation des statines et autres traitements hypolipémiants qui agissent via une régulation positive de l'expression des récepteurs LDL pour réduire le LDL-C est associée à une diminution similaire du risque relatif (RR) d'événements vasculaires majeurs. Un taux de LDL-C plus bas est associé à un taux plus faible d'événements coronariens majeurs.

				jugement principal et un nombre d'au minimum 50 événements cardiovasculaires.			
Sokol 1990 (58) Etats Unis	Vitamine E and neurologic deficits	Résumer les informations existantes dans la littérature concernant l'administration optimale de Vit E chez les patients présentant une maladie générant un déficit en Vit E.	Non	Non	Revue de la littérature	Evaluation clinique	A cause d'une malabsorption chronique de Vit E, les enfants présentant une mucoviscidose, une cholestase chronique, une abêtalipoprotéïnémie ou un grêle court, présentent un risque important de développer des troubles neurologiques. La correction du déficit en Vit E permet de prévenir, améliorer ou stabiliser ce type de troubles. Ces études ont permis de proposer des voies d'administration et des formes de Vit E les plus adaptés de façon spécifique pour chaque condition prédisposant à l'apparition des troubles neurologiques.
Grant 2001 (64) Etats Unis	Treatable forms of retinitis pigmentosa associated with systemic neurological disorders	Décrire le rôle des suppléments nutritionnels ou d'un régime restrictif, ou les deux, dans le maintien du fonctionnement de la rétine et du système nerveux dans certaines maladies	Non	Non	Revue de la littérature concernant les traitements par Vit A et E dans différentes pathologies	Type de traitement permettant d'obtenir une amélioration ou un ralentissement	Le traitement per os par Vit A est efficace dans le traitement des formes courantes de rétinite pigmentaire. La maladie de Bassen-Kornzweig peut être traitée avec Vit A et E et dans certains cas par Vit K.

						des atteintes de la rétine ou du système nerveux	Le traitement par Vit E de l'ataxie de type Friedreich associée à la rétinite pigmentaire est efficace à court terme. Un régime pauvre en phytoles et en acide phytanique est efficace dans la maladie de Refsum classique.
Almaghami 2018 (66) Arabie Saudite	Hypocalcemia in pregnancy: a clinical review update	Résumer les différents problèmes posés par le diagnostic et le management des hypocalcémies durant la grossesse.	Non	Non	Revue de la littérature concernant les différents aspects cliniques d'une hypocalcémie durant la grossesse	Taux calcique, effets de l'hypocalcémie dans le transfert mère-fœtus, de la prévalence de l'hypocalcémie, les symptômes, les signes et les complications d'une hypocalcémie.	Sont listées toutes les causes majeures et les sous-causes potentiellement responsables d'une hypocalcémie, les signes et symptômes caractéristiques ainsi que les traitements et l'adaptation du traitement. L'hypocalcémie durant la grossesse peut poser des nombreux problèmes aux mères et à leurs fœtus. Elle est associée à des poussées hypertensives et peuvent augmenter le risque d'une pré éclampsie ou des troubles de la croissance intra utérine. Cet article résume les différentes méthodes de dépistage et diagnostic des hypocalcémies ainsi que les différentes méthodes de management adaptées à ce type des déficiences.

3 Tableau 3. Etudes cliniques

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Titre	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mellerio 2012 (1) France	Novel Modeling of Reference Values of Cardiovascular Risk Factors in Children aged 7 to 20 Years	Etablir des références pédiatriques concernant le tour de taille, pression artérielle, taux plasmatiques lipidiques (cholestérol total, HDL, LDL et TG), glucose et insuline	Etude de cohorte, multicentrique et prospective	1976 sujets sains âgés entre 7 et 20 ans	Anthropométrie, pression artérielle, bilan lipidique, taux de glucose et d'insuline	NA	Le tour de taille augmente avec l'âge et est légèrement supérieur chez les hommes. La pression systolique augmente avec l'âge et de façon plus rapide chez les hommes. Le bilan lipidique varie très peu dans le temps en fonction du sexe. Les niveaux de glucides et d'insuline, présentent de pics en période de puberté et sont plus marqués chez les femmes, qui présentent une résistance normale à l'insuline durant la puberté.
Balder 2017 (2) Pays Bas	Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch Lifelines participants : Age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles	Etablir des normes lipidiques en utilisant une grande cohorte de sujets.	Etude observationnelle croisée de cohorte	133 540 sujets de 20 à 49 ans ne présentant pas de maladies cardiovasculaires et ne recevant pas de traitements hypolipémiants.	Bilan lipidique, paramètres psychosociaux, histoire médicale, mode de vie, traitements concomitants. Données anthropométriques, pression sanguine, fonction	NA	De 20 à 49 ans les hommes présentent un taux de LDL-C augmenté de 64% (médian + 54 mg/dL) tandis que le taux de TG doublent chez les femmes, le LDL-C reste constant entre 18 et 35 ans, pour ensuite augmenter de 42% avant l'âge de 59 ans (médian + 42 mg/dL). Les TG restent

					pulmonaire, ECG, évaluation neuropsychologique. Bilan lipidique (incluant le taux de Apo(B) et Apo (A-1).		stables. Le profil lipidique est donc dépendant du sexe et de l'âge de chaque individu à l'âge adulte.
Di Filippo 2014 (4) France	Homozygous MTTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia	Comparaison de la fréquence des atteintes hépatiques au cours de l'abétalipoprotéïnémie (ABL) et de l'hypobétalipoprotéïnémie (HBL-F (Ho)) ; déterminer si les atteintes sont influencées par les comorbidités.	Etude rétrospective, de cohorte. Compilation de deux cohortes de patients suivis en France avec toutes les cohortes décrites dans la littérature.	14 nouveaux patients, entre 4 mois et 42 ans et 71 probants provenant des cohortes décrites dans la littérature, dont 58 présentant une ABL et 27 une FHBL-Ho.	Génotypage, bilan sanguin (profil lipidique, vitamine E, charge de graisse), examen gastro-intestinal, ophtalmique, neurologique, résistance à l'insuline (HOMA-IR). Evaluation hépatique : imagerie, biopsie hépatique	Présence d'une stéatose ou d'une fibrose et bilan hépatique perturbé.	Présence d'anomalies hépatiques importantes dans les deux formes ABL et HBL-F (Ho). Tandis que les patients ABL et HBL-F (Ho) ont un phénotype lipidique légèrement différent, les porteurs d'une mutation ApoB ont plus facilement tendance à être obèses. Il se pose donc la question d'un rapport direct et complexe entre le métabolisme de l'ApoB et la présence d'une obésité. Les défauts génétiques dans la configuration spatiale des VLDL (very low density lipids) sont critiques dans l'apparition d'une stéatose ou d'une fibrose et montrent que l'obésité et la résistance à l'insuline peuvent contribuer à l'augmentation de la lipogenèse chez ces patients malgré l'hypocholestérolémie.

Di Constanzo 2017 (6) Italie	Clinical and biochemical characteristics of individuals with low cholesterol syndromes : A comparison between familial hypobetalipoproteinemia and familial combined hypolipidemia	Comparer le phénotype lipidique entre les patients présentant une hypobêtalipoprotéinémie familiale (HBL-F1) et ceux présentant une hypolipidémie combinée familiale (HBL-F2)	Etude prospective de cohorte, multicentrique comparative	130 patients dont 57 présentant une HBL-F2 (Hz) avec un âge moyen de 49,5 ans, 6 avec une HBL-F2 (Ho) avec un âge moyen de 66,3 ans, 67 avec une HBL-F1 (Hz) et un âge moyen de 47 ans ainsi groupe contrôle incluant 220 sujets sains ne présentant pas des mutations ApoB ou ANGPTL3 et avec un âge moyen de 50,9 ans	Profil lipidique, bilan hépatique, analyse génétique, évaluation de la stéatose hépatique, anthropométrie	Taux des lipides et des fractions de lipoprotéines, mutations au niveau des gènes ApoB ou ANGPTL3, score de sévérité de la stéatose	Le taux du LDL-C est plus bas chez les sujets HBL-F2 (Ho) et HBL-F1. Les niveaux les plus bas sont retrouvés chez les sujets présentant une HBL-F1 (Hz) porteurs des mutations dans les exons 1 à 25 du gène ApoB qui conduisent à des protéines tronquées. Les taux plasmatiques des TG sont similaires chez les sujets avec HBL-F1 (Hz) et HBL-F2 (Ho) mais sont plus élevés chez les sujets avec une HBL-F2 (Hz). Les taux les plus bas de HDL-C sont enregistrés chez les sujets avec HBL-F2 (Ho) et la sévérité de la stéatose est augmentée chez les sujets avec HBL-F1. Les mutations au niveau du gène ApoB conduisent à des protéines tronquées générant des taux de LDL-C plus bas comparés aux taux de LDL-C chez les patients porteurs de la mutation p.S17 du gène ANGPTL3 (responsable du phénotype HBL-F2). Le risque de stéatose hépatique est augmenté en cas de présence des
---------------------------------	--	---	--	---	---	---	--

							mutations altérant la synthèse hépatique ou la sécrétion d'ApoB.
Okada 2011 (7) Japon	Anderson's disease/chylomicron retention disease in a Japanese patient with uniparental disomy 7 and a normal SAR1B gene protein coding sequence	Décrire le cas d'un patient présentant une rétention de chylomicron ou maladie d'Anderson (MA) malgré un gène SAR1B normal mais avec une disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 (matUPD7)	Case report	Un patient présentant une MA)	Anthropométrie, profil lipidique, bilan hépatique, analyse génétique, biopsies intestinales, dosage des vitamines	NA	L'absence des mutations dans le gène SAR1B chez un patient diagnostiqué comme présentant une MA suggère que d'autres facteurs peuvent jouer un rôle important dans la sécrétion de chylomicrons. De plus, la présence d'une disomie 7 uniparentale (matUPD7) associée à cette pathologie, permet de formuler des nouvelles hypothèses concernant la relation entre le phénotype et le génotype de ces pathologies ainsi que pour le mécanisme de leur sécrétion dans l'intestin
Sharp 1994 (8) Etats Unis	Human Microsomal Triglyceride Transfer Protein Large Subunit Gene Structure	Caractérisation du gène codant pour la grande sous-unité du MTTP (microsomal triglycerid transfer protein) humain impliqué dans le transport des lipides	NA	Cellules HepG2 (hépatoblastome humain) qui expriment le MTTP	PCR, séquençage, hybridation in situ, microscopie de fluorescence	Présence d'une fluorescence, polymorphismes et mutations, séquences d'ADN	La grande sous-unité MTTP humaine contient 18 exons et mesure 55-60 kb. Le gène est localisé dans la bande 4q24 du chromosome 4. Un marqueur polymorphique du type (CA) _n a été identifié dans l'intron 10 et peut être utilisé pour étudier les conséquences des éventuelles mutations présentes dans le MTTP

							sur le métabolisme lipidique. La région 5' du gène MTTP contient des sites de liaison des facteurs transcriptionnels et contrôle donc l'expression du MTTP
Nielsen 1998 (9) Etats Unis	Genes for Apolipoprotein B and Microsomal Triglyceride Transfer Protein are expressed in the heart : evidence that the heart has the capacity to synthesize and secrete lipoproteins	Démontrer que l'ApoB et la MTTP sont aussi exprimées dans le cœur , que le cœur a la capacité de sécréter des lipoprotéines	NA	Cœurs de souris et échantillons de tissu humain cardiaque ventriculaire issus de patients transplantés	Northern blot, microscopie électronique, expression génique	Présence de MTTP et ApoB	Les gènes ApoB et MTTP sont exprimés dans le cœur humain. L'ARNm de l'ApoB est produit par des myocytes. Des particules de lipides de petit diamètre (environ 250 Å) sont présentes dans l'appareil Golgi des myocytes. Le cœur synthétise et sécrète des lipoprotéines ApoB
Pons 2011 (10) France	A severe form of abetalipoproteinemia caused by new splicing mutations of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTTP)	Description de deux nouvelles mutations du gène codant pour la MTTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) responsables d'une forme sévère d'abêtalipoprotéïnémie (ABL)	Case report	Deux patients d'une même fratrie, présentant une forme sévère d'ABL diagnostiqués à l'âge de 13 mois 6 ans	Profil lipidique, bilan hépatique, dosage des vitamines, analyse moléculaire	Présence des lipides et lipoprotéines, Vit A et E, présence des mutations du gène MTTP	Deux nouvelles mutations ont été identifiées : c.619G>T (Hz) et c.1237-28A>G situées dans le gène MTTP générant une délétion de l'ex6 (Δ10-MTTP) qui conduit respectivement à un codon STOP à la position 234 et de l'ex10 (Δ10-MTTP). Ces deux mutations induisent à une perte d'activité de transfert de la MTTP induisant des protéines tronquées incapables de se lier à la protéine bisulfite isomère (PDI) et donc à une

							perte de fonction responsable d'un phénotype sévère d'ABL
Burnett 2003 (11) Canada	A novel nontruncating ApoB gene mutation, R463W, causes familial hypobetalipoproteinemia	Décrire une nouvelle mutation du gène ApoB responsable d'une hypobétalipoprotéinémie familiale (HBL-F)	Case report	36 patients membres d'une même famille dont 2 patients Ho, 14 Hz et 20 sujets sains	Profil lipidique, bilan hépatique, analyse moléculaire	Taux de lipides et lipoprotéines, présence des formes mutées de MTTP et ApoB	Une nouvelle mutation R463W du gène ApoB est présente chez 16 membres de cette même famille (dont 2 patients Ho et 14 Hz) responsable d'une HBL-F. L'expression de cette mutation dans deux des sous-unités ApoB (B48 et B17) a montré que les protéines mutées (B48RW et B17RW) sont retenues au niveau du réticulum endoplasmique et sont très peu sécrétées. Le taux de sécrétion dans ce cas est de 40 à 45% plus bas. L'effet de cette mutation sur la sécrétion de la protéine indique que la mutation est localisée dans un domaine clé pour la configuration et la sécrétion de l'ApoB
Welty 1998 (12) Etats Unis	Frequency of ApoB and ApoE gene mutations as causes of hypobetalipoproteinemia in the framingham offspring population	Evaluer la fréquence des gènes mutés ApoB et ApoE dans la cohorte Framingham, relier ces mutations avec les hypobétalipoprotéinémies (HBL)	Etude de cohorte rétrospective, multicentrique	65 patients parmi une cohorte de 3873 sujets inclus à partir de 1948 dans l'étude Framingham et	Profil lipidique, analyse génétique	Taux de LDL-C et taille des fragments de LDL ; présence d'une	La prévalence de HBL dans la population de l'étude est de 1.9%. Les sujets présentant une HBL ont des taux de LDL-C, TG et ApoB plus bas et des taux de HDL-C plus hauts que les sujets sains. Le

				qui présentes des formes tronquées des protéines ApoB et ApoE responsables d'une HBL et 130 sujets sains issues de la même cohorte		morbidity/mortalité	génotype E2/E3 est plus souvent retrouvé chez les sujets présentant un niveau bas de LDL-C sont comparés à ceux présentant des ApoB tronqués. Les hommes avec HBL ont des particules de LDL de taille plus grande (effet cardio-protecteur) que ceux du groupe contrôle
Sharp 1993 (13) Etats Unis	Cloning and gene defects in Microsomal Triglyceride Transfer Protein associated with abetalipoproteinemia	Isolation et description de la grande sous-unité MTTP impliquée dans la sécrétion de l'ApoB et description de deux nouvelles mutations responsables d'une abêtalipoprotéïnémie (ABL)	Case report	Deux sujets présentant une ABL due à des mutations au niveau du gène codant pour la grande sous-unité MTTP (Microsomal triglyceride transfer protein)	Analyse moléculaire, profil lipidique	Taux plasmatique de chylomicrons, LDL-C, Apo-B, mutations du MTTP	La MTTP est indispensable pour la formation des lipoprotéines qui contient l'ApoB. L'inhibition du MTTP conduit à une diminution du niveau plasmatique de cholestérol et de triglycérides. Le séquençage complet de la grande sous-unité MTTP est présenté. Identification de deux nouvelles mutations Ho (MTTP) responsables d'une HBL dont une conduisant à un décalage du cadre de lecture et une mutation faux-sens.
Scott 1989 (14) Etats Unis	RNA editing : a novel mechanism for regulating lipid transport from the intestine	Décrire le mécanisme de régulation du transport des lipides dans l'entérocyte	NA	Souris transgéniques ; lignée cellulaire d'hépatome de rat	Analyse moléculaire	Séquences d'ADN, présence d'ARN	Une séquence minimale de 26 nucléotides est requise pour l'édition de l'ARNm de l'ApoB.

				McArdle7777 qui produit à la fois de l'Apo-B100 (hépatique) et Apo-B48 (intestinale)			L'ARNm de l'ApoB a été trouvé dans tous les tissus du modèle de souris et à des taux plus importants dans l'intestin, la rate et les poumons. Des niveaux plus bas ont été retrouvés dans le foie, les reins et le cœur. La production de l'Apo-B-100 et Apo B-48 est modulée au niveau de l'édition de l'ARN
Jones 2003 (17) Royaume-Uni	Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders	Identification et description de 8 mutations dans le gène SARA2 retrouvées dans trois pathologies responsables de troubles sévères de malabsorption lipidique	Etude de cohorte, internationale, multicentrique	Dix patients provenant de 6 familles ayant été diagnostiqués avec la Maladie d'Anderson (MA), malabsorption par maladie de rétention de chylomicrons (CMRD) et CMRD avec atteinte neuromusculaire (CMRD-MSS – Marinesco Sjogren Syndrome)	Séquençage	Présence des mutations ou polymorphismes dans les gènes SARA1 et SARA2	Identification et description de 8 nouvelles mutations localisées dans les 2 allèles du gène SARA2 et impliquées dans des formes sévères de malabsorption intestinale
Anderson 1961 (18) Australie	Unusual causes of steatorrhea in infancy and childhood	Décrire six cas atypiques des patients présentant une stéatorrhée	Cas report	Six patients âgés entre 4 mois et 8 ans et	Examen clinique et analyses	Taux des lipides sériques, et	Dans les années 70, dans une cohorte de 266 patients pédiatriques

		d'origine autre qu'une maladie coéliqua ou une mucoviscidose		présentant une stéatorrhée atypique dont une patiente de 4 mois avec une stéatorrhée due à un défaut de transport des lipides dans la muqueuse intestinale	biologiques, profil lipidique	graisse fécale	présentant une stéatorrhée environ 13% étaient dues à des causes autres qu'une maladie coéliqua ou une mucoviscidose. Il apparaissait nécessaire, après exclusion de ces deux causes principales, d'investiguer un éventuel dysfonctionnement de l'intestin grêle du à son anatomie, longueur, motilité, sécrétion exocrine et altération de la muqueuse intestinale. Mise en évidence d'hypocholestéroémie d'origine entérocytaire.
Bouma 1986 (19) France	Hypobetalipoproteine mia with accumulation of an apoprotein B-like protein in intestinal cells. Immunoenzymatic and biochemical characterization of seven cases of Anderson's disease	Caractérisation immuno enzymatique et biochimique de 7 cas de maladie d'Anderson (MA)	Etude de cohorte prospective et rétrospective	Sept patients présentant une MA confirmée cliniquement et biologiquement	Profil lipidique	Niveau d'activité enzymatique , taux des lipides et lipoprotéine s	Dans cette cohorte la forme B-48 de l'Apo-B était présente dans les entérocytes. Des taux bas de LDL avec une composition anormale, une distribution anormale des particules de HDL2 et HDL3 ainsi qu'une composition anormale du HDL ont été détectées. Des taux élevés des protéines présentant une mobilité électrophorétique anormale similaires à l'Apo E et au complexe E-AII ont été retrouvés.

							La MA n'est pas causée par l'absence de synthèse de l'ApoB intestinal mais c'est un processus beaucoup plus complexe qui affecte toutes les classes des lipoprotéines
Dannoura 1999 (20) France	Anderson's disease : exclusion of apolipoprotein and intracellular lipid transport genes	Comprendre le mécanisme moléculaire responsable de la maladie d'Anderson (MA).	Etude de cohorte prospective et rétrospective	Huit patients présentant une MA confirmée cliniquement	Profil lipidique	Taille de lipoprotéines membranaires, taux de lipides et de lipoprotéines, taux et activité de la MTTP	Des microparticules de lipoprotéines sont présentes dans les membranes et ont une densité et une taille moyenne significativement plus importantes que celles des sujets normaux. Ces patients présentent aussi des particules lipidiques de grande taille qui ne sont pas entourées par une membrane. Des lipoprotéines d'un diamètre de 50 à 150 nm sont présentes dans l'espace intracellulaire. Des ApoB et ApoAIV avec une taille normale sont sécrétées en petites quantités par les cellules intestinales ainsi que des protéines MTTP présentant une activité normale. Ces résultats suggèrent que d'autres facteurs que les apoprotéines et la MTTP sont importants pour

							l'assemblage et la sécrétion intestinale des chylomicrons chez l'homme.
Siddiqi 2003 (21) Etats Unis	COPII proteins are required for Golgi fusion but not for endoplasmic reticulum budding of the pre-chylomicron transport vesicle	Etudier le mécanisme impliqué dans le transport de pré-chylomicrons sécrétés par le réticulum endoplasmique (RE)	NA	NA	Analyse moléculaire	Présence des lipoprotéines COPII et de leurs fractions	Les protéines COPII (Sar1, Sec23/24 et Sec 13/31) ne sont pas nécessaires pour la sécrétion des chylomicrons membranaires du Reticulum Endoplasmique mais d'autres protéines sont nécessaires pour la fusion des PCTV (lipid carrying pre-chylomicrons transport vesicles) avec l'appareil de Golgi.
Guilmeau 2007 (22) France	Decreased expression of intestinal I- and L-FABP levels in rare human genetic lipid malabsorption syndromes	Etudier l'expression des variantes I- et L- de la protéine FABP (fatty acid binding protein) chez des patients présentant une abêtalipoprotéïnémie (ABL) et une maladie d'Anderson (MA) comparés à des sujets sains	Etude de cohorte prospective et rétrospective	Dix patients, dont 4 présentant une ABL et 6 avec une MA, confirmées cliniquement et 14 sujets contrôles adressés pour une colonoscopie sans rapport avec une ABL ou une MA	Profil lipidique, analyses moléculaires	Taux de lipoprotéines L-FABP et I-FABP	Les entérocytes peuvent réguler le FABP intra cellulaire en réponse à la présence des acides gras intracellulaires qui agissent comme des récepteurs des lipides en prévenant leur transport intracellulaire
Norris 2002 (23) Etats Unis	Very long chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty	Etudier le mécanisme par lequel les acides gras poly saturés à très	NA	NA	Microscopie de fluorescence,	Localisation des acides gras,	La L-FABP (liver fatty acid-binding protein) peut participer à la formation de

	acids bind strongly to liver fatty acid-binding protein	longue chaîne (n-3 et n-6) (VLC-PUFA) se lie fortement aux protéines de liaison aux acides gras du foie			fluorimétrie qualitative	présence des protéines ligands	VLC-PUFA (n-3 et n-6) mais il n'y a pas d'argument permettant d'affirmer qu'elle favorise plus ou moins la formation d'une de ces deux formes. Les chaînes longues (n-3 et n-6) d'acides gras se lient de façon très forte aux protéines ligands des acides gras au niveau hépatique.
Gauthier 1983 (25) Canada	Action tremor as a manifestation of chylomicron retention disease	Décrire le cas d'un patient avec hypocholestérolémie par rétention de chylomicrons (CMRD) présentant un nouveau syndrome (tremblement sévère de la tête et des bras)	Case report	Un patient examiné pour la première fois à l'âge de 21 ans	Bilan de coagulation, profile lipidique, analyses urinaires, biopsie intestinales, de la peau, des nerves, électromyogramme, tolérance aux graisses	Taux de lipides, lipoprotéines, vitamines A, E, K, troubles neurologiques, conduction nerveuse	Une carence en vit E doit être prise en compte chez les patients avec CMRD présentant un tableau suggérant une sclérose latérale combinée mais avec des niveaux de folates et Vit B12 normaux. Plus particulièrement, un niveau sanguin du cholestérol total doit conduire à suspecter une malabsorption intestinale (qui peut être due à la présence d'une hypocholestérolémie par rétention de chylomicrons)
Lacaille 1989 (26) France	Anderson's disease. Clinical and morphologic study of 7 cases	Apporter de nouveaux éléments concernant la maladie d'Anderson	Etude de cohorte	Sept enfants entre 6 mois et 19 ans présentant une maladie d'Anderson (MA)	Profil lipidique	Taux de lipoprotéines, localisation intra et extra cellulaire	Les patients diagnostiqués avec une MA présentent un syndrome de malabsorption intestinale, de malnutrition, une stéatorrhée et ont parfois une absence des réflexes

						des particules de graisse	tendineux profonds. Biologiquement ils présentent des signes de malabsorption, hypocalciurie, ostéoporose, anémie ferriprive et des taux bas de Vit A et E, une hypo α et β lipoprotéïnémie ainsi que des taux bas de ApoA1 et ApoB. Les entérocytes sont chargées de gouttelettes de graisse seulement dans le cytoplasme mais pas dans le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, l'espace intercellulaire, ou membranaire. Ces gouttelettes sont différentes des chylomicrons par leur taille et leur densité. Cette pathologie peut donc être due à la présence d'une ApoB-48 anormale qui empêcherait sa liaison aux triglycérides et donc la formation des chylomicrons.
Nemeth 1995 (27) Suède	Studies on lipoprotein metabolism in a family with jejunal chylomicron retention	Décrire deux cas de malabsorption et rétention jéjunale de chylomicrons	Case report	Deux enfants de 8 et 14 ans présentant une rétention	Profil lipidique et test oral de charge en graisse	Taux de lipoprotéine s, localisation des graisses	Les biopsies hépatiques ont montré une stéatose modérée ainsi que des changements au niveau des hépatocytes. Comparés aux

				jéjunale de chylomicrons		au niveau cellulaire et extracellulaire à jeun et après charge en graisses	contrôles, les 2 patients présentaient des niveaux bas de HDL et LDL ainsi que d'ApoB et ApoA-I. L'étude histologique des biopsies jéjunales obtenues à jeun et 1h en postprandial a montré la présence d'une stéatose sévère et un blocage de la sécrétion de chylomicrons du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi. La quantification du niveau d'ApoA-I plasmatique peut faciliter l'identification des sujets Hz.
Patel 1994 (28) Etats Unis	Chylomicron retention disease : exclusion of apolipoprotein-B gene defects and detection of mRNA editing in an affected family	Vérifier l'hypothèse selon laquelle les hypocholestérolémies par rétention de chylomicrons peuvent conduire à une absence de transcription de l'ARNm	Case report	Deux patients présentant une Maladie d'Anderson (MA)	Analyse génétique, profil lipidique	Taux des lipides, mutations, et expression de l'ARNm	Les données indiquent que la MA n'est pas la conséquence de la synthèse ou de la transcription de l'ARNm dans l'intestin. Elle est plutôt la cause de la présence d'un défaut au niveau du gène qui perturberait la configuration spatiale et/ou la sécrétion des particules de chylomicrons.
Pessah 1991 (29) France	Anderson's disease : genetic exclusion of the apolipoprotein-B gene in two families	Investiguer les défauts au niveau moléculaire impliqués dans la maladie d'Anderson	Case report	Cinq patients avec MA provenant de deux familles et	Profil lipidique, analyse moléculaire	Taux de lipides et lipoprotéines et	L'ARNm de l'ApoB et ApoA-I intestinal des patients avec MA avait une taille normale mais sa

		(MA) et plus particulièrement le rapport entre le phénotype et un défaut dans le gène Apo-B.		sujets contrôles provenant des mêmes familles		chylomicrons	concentration étaient 5 fois plus basse comparée à celle des sujets normaux. Les polymorphismes présents au niveau du gène Apo-B ne semblent pas influencer le phénotype. Ces résultats prouvent que la MA n'est pas due à un défaut dans le gène Apo-B.
Scott 1979 (30) Royaume Uni	Hypobetalipoprotéine mia - a variant of the Bassen-Kornzweig syndrome	Décrire le cas d'un patient présentant une hypobêtalipoprotéinémie (HBL) avec des signes cliniques caractéristiques d'une abêtalipoprotéinémie (ABL)	Case Report	Un patient avec HBL	Profil lipidique, dosage des vitamines, test d'absorption, test au lactose, fonction pancréatique, tests neuromusculaires, tests hépatologiques et immunologiques	Taux des lipides et de fractions lipidiques, taux des vitamines, présence des particules lipidiques au niveau des villosités intestinales et localisation de ces particules, taux d'enzymes hépatiques, aspect histologique	Des signes neurologiques, histologiques (chargement en graisses des entérocytes mais absence de lamina propria, présence d'acanthocytes) ou d'une alactasie spécifiques aux ABL sont présentes. La forte présence des signes cliniques caractéristiques des patients avec une ABL suggère que les formes homozygotes du gène dominant sont plus spécifiques aux formes (ABL) tandis que les formes hétérozygotes peuvent présenter une hypo- ou une normo-bêtalipoprotéinémie. Les traitements à envisager : 1) Vit E pour stopper la progression des troubles neurologiques et

							de la rétinite ; 2) Vit A pour améliorer les fonctions de la rétine ; 3) Supplémentation en acide linoléique – pour stopper la détérioration neurologique ; 4) un régime pauvre en graisse permet de diminuer la stéatorrhée mais peut accentuer d'autres carences nutritionnelles.
Palmer 2008 (32) Etats Unis	Abetalipoproteinemia complicating the puerperium	Décrire un cas d'abêtalipoprotéïnémie non traitée présentant des complications en période post-partum	Case report	Patiente de 23 ans présentant une abêtalipoprotéïnémie (ABL) non traitée.	Examen clinique, analyses sanguines	Résultats du bilan de coagulation, taux des lipides et lipoprotéines, résultats de l'hémogramme et taux de Vit K	La patiente a présenté comme complications post-partum une hémorragie et une coagulation intravasculaire disséminée. L'ABL non traitée peut conduire à un dysfonctionnement multi-organes avec des conséquences, notamment durant la période de travail et durant l'accouchement. Une connaissance des antécédents médicaux de ce type des patients est très importante afin de prévenir et traiter les éventuelles complications survenues durant la période post-partum.
Minehira 2008 (33) Etats Unis	Blocking VLDL secretion causes hepatic steatosis but	Mieux comprendre l'impact métabolique de	NA	Souris transgéniques ne sécrétant	Profil lipidique et dosage de l'insuline, évaluation de la	Taux plasmatiques de TG,	Malgré un taux plasmatique de TG très bas, le taux de TG au niveau des muscles

	does not affect peripheral lipid stores or insulin sensitivity in mice	la sécrétion hépatique de triglycérides		pas de VLDL (very low density proteins – lipo protéines de très basse densité) due à l'absence de MTTP (microsomal triglyceride transfer protein)	synthèse de triglycérides et de la lipogenèse « de novo »	lipides, acides gras et insuline. Concentration plasmatique en glucose et taux de TG synthétisées et de lipogenèse « de novo »	squelettiques n'est pas affecté. L'adiposité et le taux de synthèse des TG au niveau du tissu adipeux sont normaux. Le blocage de la sécrétion de VLDL conduit à l'apparition d'une stéatose hépatique sans résistance à l'insuline et donc a un effet très faible sur le stockage de TG dans les muscles ou dans le stockage tissulaire des graisses.
Di Filippo 2019 (34) France	Postprandial lipid absorption in seven heterozygous carriers of deleterious variants of MTTP in two abetalipoproteinemic families	Etudier l'absorption lipidique après chargement en graisse ainsi que la fonction hépatique chez des patients présentant une abêtalipoprotéïnémie (ABL)	Case report	Sept patients provenant de deux familles et présentant une ABL confirmée	Analyse génétique, profile lipidique et analyse des lipoprotéines à jeun et en post prandial, analyse histologique	Présence des mutations dans les gènes MTTP et ApoB ; présence et localisation des particules lipidiques ; taux de lipoprotéines et des lipides	L'analyse génétique a montré la présence de 3 mutations différentes responsables de l'ABL, dont les conséquences sont : une absence de sécrétion de LpB ; un variant non fonctionnel et respectivement un variant affectant l'épissage. Ces variants Hz ne semblent pas affecter l'absorption des lipides mais augmentent le niveau de TG en post prandial. La fonction hépatique reste normale dans la majorité des cas mais une stéatose peut exister. Cette étude suggère qu'une seule copie du gène MTTP peut être

							suffisante pour avoir une absorption lipidique normale sauf en cas d'association avec une altération du gène ApoB. Un suivi hépatique régulier des patients Hz est nécessaire jusqu'à la confirmation du niveau de risque
Clarke 2006 (35) Australie	Assessment of tocopherol metabolism and oxidative stress in familial hypobetalipoproteinemia	Evaluation du métabolisme du tocophérol et du stress oxydatif dans la hypobétalipoprotéinémie familiale (HBL-F)	Etude de cohorte prospective	Neuf patients présentant une HBL-F (Hz) et sept sujets contrôles.	Bilan sanguin et urinaire	Taux de tocophérol dans les plaquettes et les érythrocytes. Taux de lipides et de lipoprotéines	Comparé aux contrôles, à jeun, les patients avec HBL-F (Hz) ont des taux plasmatiques beaucoup plus bas pour le cholestérol total, les TG, LDL, ApoB, alpha- et gamma-tocophérol. Le taux d'alpha-tocophérol dans les érythrocytes est beaucoup plus bas comparé aux contrôles mais aucune différence n'a été observée pour le tocophérol sérique, le gamma-tocophérol dans les érythrocytes, le alpha- et gamma-tocophérol dans les plaquettes ou les F2-isoprostanes urinaires ou les métabolites de tocophérol. Ces résultats indiquent qu'une supplémentation en Vit E pour les personnes

							présentant une HBL-F (Hz) n'est pas indispensable.
Paquette 2016 (36) Canada	A tale of 2 cousins : an atypical and a typical case of abetalipoproteinemia	Décrire deux patients présentant une même abêtalipoprotéinémie (ABL) dues à une même mutation du MTTP (microsomal triglyceride transfer proteine) mais avec une atteinte symptomatique différente	Case report	Deux patients présentant une même mutation responsable d'une ABL	Examen clinique ; profil lipidique, analyse histologique, test de chargement en graisse	Taux de lipoprotéine s (ApoB), acides gras essentiels, vitamines lipo-solubles	Les deux patients présentent une hypo ABL due à une forme combinée de MTTP muté (p.R540C et c.1867+1G>A) et une forme homozygote (c.1867+1G>A). Le patient présentant la forme combinée présente un profil lipidique normal et n'a pas des signes cliniques tandis que le patient homozygote présente tous les signes cliniques et biologique correspondants à une hypo ABL. Le type et combinaison des mutations MTTP peuvent avoir un impact majeur dans la sévérité du phénotype, la réponse au traitement et les conséquences au long- terme de l'ABL
Hegele 1985 (38) Canada	Arrest of neuropathy and myopathy in abetalipoproteinemia with high-dose vitamin E therapy	Décrire le cas d'une patiente présentant une abêtalipoprotéinémie (ABL) ainsi que les bénéfices du traitement qui lui a été administré	Case report	Patiente de 16 ans présentant une ABL	Analyses biologiques, examen clinique, test neurologiques	Amélioration de l'état clinique et biologique	Patiente présentant tous les signes cliniques et biologiques d'une ABL : signes neurologiques, diminution du potentiel évoqué d'une unité motrice, une forte augmentation des taux sériques des enzymes

							musculaires (myosite) et un taux sérique très bas de Vit E. Après administration de Vit E sur une période de 7 ans, il est noté une amélioration clinique, récupération du potentiel évoquée de l'unité motrice, la normalisation du taux des certaines enzymes musculaires et une augmentation significative du taux de Vit E tissulaire et sérique. L'administration de Vit E à des taux plus importants que ceux administrés en routine, permet d'arrêter l'aggravation des neuropathies et des myopathies
Muller 1985 (39) Royaume Uni	The role of Vitamine E in the treatment of the neurological features of abetalipoproteinemia and other disorders of fat absorption	Etudier le rôle de la Vit E dans le traitement des troubles neurologiques chez les patients présentant une abêtalipoprotéïnémie (ABL) et/ou d'autres troubles de l'absorption intestinale des graisses	Etude de cohorte, rétrospective	Huit patients pédiatriques présentant une ABL confirmée	Dosage sérique de la Vit E et hémolyse, examen clinique, neurologique, ophtalmologique	Taux de Vit E sérique et taux des cellules hémolysées, potentiel de nerfs moteurs, présence d'une atteinte ophtalmique ,	La Vit E joue un rôle important dans le maintien de la structure et des fonctions neurologiques. Chez les patients présentant une malabsorption intestinale des graisses et un taux sérique de Vit E bas, il est important d'instaurer le plus précocement possible une supplémentation en Vit E afin de garantir le

						perturbation de la fonction rénale	maintien d'un taux sérique de Vit E normal et prévenir ainsi l'apparition des troubles neurologiques.
Runge 1986 (40) Royaume Uni	Oral vitamin E supplements can prevent the retinopathy of abetalipoproteinemia	Etudier l'effet de la Vit E administrée à dose importante, sur le risque d'apparition d'une rétinopathie	Etude de cohorte rétrospective et prospective mono centrique	Six patients présentant une abêtalipoprotéi némie (ABL) confirmée et ayant reçu en moyenne 100 mg/kg/jour de Vit E par voie orale sur une période de 24 ans comparés avec des patients ayant reçu les doses recommandées de 8-10 mg/kg/jour de Vit E.	Examen clinique, ophtalmologique, analyses sanguines	Présence des signes cliniques d'ABL, mesure de l'acuité visuelle, la vision en couleur, la position et le mouvement de l'œil, hémolyse des cellules rouges et taux sérique de Vit E	L'administration par voie orale de Vit E à des doses de 100 mg/kg/jour à la place des doses habituellement recommandées (8-10 mg/kg/jour) permet de prévenir de manière plus efficace les troubles neurologiques chez les patients présentant une ABL.
Chowers 2001 (41) Israel	Long-term assessment of combined Vitamine A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia patients	Evaluer l'efficacité à long terme d'un traitement combinant la Vit A et la Vit E dans la prévention de la dégénérescence rétinienne chez les patients présentant une abêtalipoprotéinémie (ABL) ou une hypobêtalipoprotéinémie (HBL) Ho	Etude de cohorte prospective	13 patients entre 4 et 20 ans dont 10 présentant une ABL et 3 une HBL (Ho).	Examen clinique, ophtalmologique, électrorétinogramme (ERG), électro-oculogramme (EOG) et analyses sanguines	Mesures du champ visuel, amplitudes des ondes, aspect du fond d'œil, concentration sérique des lipides et vitamines A et E	L'initiation d'une double thérapie par Vit A et Vit E avant l'âge de 2 ans permet d'atténuer de façon significative la dégénérescence rétinienne qui est associée aux ABL et HBL (Ho) non traitées.

Huang 1989 (42) Etats Unis	Hypobetalipoproteine mia due to an apolipoprotein B gene exon 21 deletion derived by Alu-Alu recombination	Décrire une nouvelle mutation responsable d'une hypobêtalipoprotéinémie (HBL) Ho	Case report	Patient de moins d'un an présentant une HBL (Ho)	Analyse moléculaire, examen clinique	Génotype ApoB, clones et sub-clones pB57, séquences d'ADN normal et muté	Il s'agit de la première description d'une recombinaison de type Alu-Alu responsable d'une mutation du gène ApoB. L'allèle mutée présente une délétion de 694 pb (qui inclut la séquence Alu) – localisée à la fin de l'intron 20, la totalité de l'exon 20 et une majorité de l'intron 21. La délétion de l'exon 21 conduit à un décalage du cadre de lecture et à un codon STOP. La translation de l'ARNm muté conduit par conséquent à une protéine tronquée. Les séquences Alu sont localisées dans les introns 4, 14, 15, 16, 20 et 21. Elles constituent des sites potentiels pour la recombinaison et représentent des régions susceptibles d'être mutées dans les gènes ApoB défectueux.
Huang 1991 (43) Etats Unis	ApoB gene nonsense and splicing mutations in a compound heterozygote for familial	Décrire deux nouvelles mutations responsables d'une hypobêtalipoprotéinémie familiale (HBL-F) chez un patient Hx composé	Case report	Patient présentant deux mutations Hx composées responsables d'une HBL-F	Analyse d'haplotype, analyse moléculaire	Type d'haplotypes identifiés, type d'allèles, présence des	Une première mutation identifiée est localisée au site 5' d'épissage de l'intron 5 du gène ApoB. La 2 ^{ème} mutation est une mutation faux-sens C>T localisée dans le codon

	hypobetalipoproteine mia					mutations et polymorphismes, type des fragments d'ADN	CGA du résidu Arg (412) qui génère un codon STOP conduisant à une protéine B-100 tronquée de seulement 411 AA (soit environ 9% de la longueur totale). La nouvelle stratégie proposée dans cet article permet d'analyser les mutations qui sont difficiles à localiser et elle a permis d'identifier deux mutations responsables d'une HBL Hz composite.
Scoazec 1991 (44) France	Liver fibrosis in a patient with familial homozygous hypobetalipoproteinaemia: possible role of vitamin supplementation	Décrire le cas d'un patient présentant une hypobêtalipoprotéinémie (HBL) Ho qui a développé une atteinte hépatique suite à une supplémentation en vitamines	Case report	Patient de 21 ans au moment du diagnostic et qui présente une HBL Ho	Examen clinique, bilan lipidique, hépatique, analyse histologique, dosage des vitamines	Taux sérique des lipides, enzymes hépatiques, Vit A et Vit E, aspect histologiques	Deux ans après supplémentation en Vit A et E, la patiente a présenté une atteinte hépatique induisant une légère élévation des transaminases, une fibrose et une altération mitochondriale marquée. Les taux tissulaires hépatiques de Vit A étaient élevés. Ces résultats font suspecter un effet adverse de la supplémentation en Vit A et E. Il est donc important d'inclure la surveillance des fonctions hépatiques dans le suivi de routine chez les patients présentant des troubles

							liées à l'Apo-B car cette supplémentation est indispensable au long cours.
Miller 1980 (45) Etats Unis	The neuropathy of abetalipoproteinemia	Décrire trois nouveaux cas des patients présentant une abêtalipoprotéinémie (ABL) associée ou non à une neuropathie	Case report	Trois patients âgés de 4 mois à 13 ans au moment du diagnostic et présentant une ABL confirmée.	Analyses biologiques, examen clinique, analyses électrophysiologiques et histologiques	Taux d'acanthocytes, taux des lipides, Vit A et Vit E. Présence d'une neuropathie	Deux des 3 patients présentaient une atrophie et faiblesse musculaire du pied ainsi qu'une dénervation chronique partielle de ces muscles. Une diète restrictive adaptée ainsi qu'une supplémentation en Vit A et Vit E permet de prévenir et stopper les complications rétinienues ou neuromusculaires chez les patients présentant une ABL.
Mouzaki 2019 (46) Etats Unis	Extremely low levels of low-density lipoprotein potentially suggestive of familial hypobetalipoproteinemia: A separate phenotype of NAFLD?	Déterminer si un niveau de LDL-C inférieur à 50 mg/dL et la présence d'une stéatose hépatique peuvent ou non faire suspecter la présence d'une hypobêtalipoprotéinémie familiale (HBL-F)	Etude de cohorte rétrospective mono centrique	740 patients pédiatriques suivis entre 2010 et 2017 pour une stéatose hépatique suspectée ou confirmée	Examen clinique, profile hépatique, lipidique, hémogramme, analyse histologique	Signes cliniques définissant une HBL-F, taux de lipides, enzymes hépatiques, HbA1c, score NAFLD	8% des patients présentaient une HBL. Ces patients présentaient : un score de stéatose plus élevé comparé au score des patients avec un niveau de LDL-C normal ou élevé. L'HBL est courante parmi les patients présentant une stéatose hépatique. Chez les patients présentant une atteinte hépatique plus importante il est recommandé de tester l'activité de la protéine de

							transfert d'ester de cholestérol.
Ouguerram 2012 (47) France	Low rate of production of apolipoproteins B100 and AI in 2 patients with Anderson disease (chylomicron retention disease)	Analyser le mécanisme responsable d'un taux plasmatique bas d'apolipoprotéine ApoB-100 et ApoA-I chez deux patients présentant une Maladie d'Anderson (MA)	Case report	Deux patients présentant une MA et âgés de 1 et respectivement 4 ans au moment du diagnostic et 6 patients contrôles	Cinétique des lipoprotéines, profil lipidique	Taux plasmatique des lipides et lipoprotéines ApoB-100 et ApoA-I. Fractions de VLDL, LDL et HDL	Le taux de cholestérol total, TG, ApoB-100, ApoA-I ont été plus bas comparés aux groupe des sujets contrôle (patients non malades). La production de lipoprotéines de très basse densité - B100 ainsi que celle des lipoprotéines de haute densité - ApoA-I est inférieure chez les patients avec MA comparé aux sujets contrôle. Le taux plasmatique bas d'ApoB-100 et ApoA-I chez les patients avec MA sont dues à un faible taux de production.
Welty 1995 (50) Etats Unis	Identification and molecular analysis of two ApoB gene mutations causing low plasma cholesterol levels	Identification et analyse moléculaire de deux mutations dans le gène ApoB responsables d'un taux bas du cholestérol plasmatique	Case report	29 patients avec un taux bas de LDL-C < 70 mg/dL dont 2 présentant une nouvelle mutation du gène Apo-B	Profil lipidique, électrophorèse des protéines, amplification enzymatique, séquençage	Taux de lipides et lipoprotéines, mutations au niveau du gène Apo-B	Deux patients présentaient une ApoB tronquée : dont une ApoB-44,4 (d'une longueur de 2014 AA) suite à une mutation conduisant à un décalage du cadre de lecture causé par l'insertion de 11 pb dans l'ex 26 du gène ApoB et une ApoB-55 (longueur de 2494 AA) suite à une mutation faux-sens dans l'ex 26 du ApoB. Les mutations responsables des ApoB tronquées ne sont pas rares chez les

							sujets présentant un niveau de cholestérol bas. Le rôle de ces mutations dans la prévention de l'athérosclérose n'est pas suffisamment connu.
Young 1989 (51) Etats Unis	Familial hypobetalipoproteinemia associated with a mutant species of apolipoprotein B (B-46)	Décrire une nouvelle mutation du gène ApoB retrouvée chez des patients présentant une hypobêtalipoprotéinémie (HBL)	Etude de cohorte mono centrique, prospective	29 sujets dont 1 sujet présentant une mutation H _z dans le gène ApoB (ApoB-46)	Profil lipidique	Taux de lipides et lipoprotéines, taux de ApoB dans les fractions des lipoprotéines, mutations présentes au niveau du gène ApoB	Une nouvelle mutation ApoB-46 a été retrouvée chez 6 sujets d'une même famille présentant des taux plasmatiques bas d'ApoB et LDL-C. Il s'agit d'une mutation faux-sens causée par la substitution T>C à la position 6381 du ApoB. Cette mutation est associée à des taux bas d'ApoB et cholestérol.
Illingworth 1982 (52) Etats Unis	Corticosteroid production in abetalipoproteinemia: evidence for an impaired response ACTH	Vérifier l'hypothèse selon laquelle une absence congénitale de LDL plasmatique peut être associée à une réduction de la synthèse d'hormones stéroïdiennes	Case report	Deux patients présentant une abêtalipoprotéinémie (ABL) confirmée	Analyses sanguines et urinaires	Taux plasmatique de lipides, taux sérique et urinaire de cortisol	Le taux de cortisol sérique et urinaire était normal chez les patients avec ABL. La stimulation prolongée (24 à 36 h) avec l'ACTH a révélé une altération de la production des corticostéroïdes chez les deux patients avec ABL (notamment une diminution marquée de taux sérique et urinaire du cortisol). Le LDL plasmatique constitue donc une source importante de cholestérol pour la synthèse de

							corticostéroïdes surrénaliens mais une absence totale de LDL n'altère pas la genèse surrénalienne des stéroïdes à l'état basal.
Magnolo 2013 (53) Italie	Novel mutations in SAR1B and MTTP genes in Tunisian children with chylomicron retention disease and abetalipoproteinemia	Décrire trois nouvelles mutations dans les gènes SAR1B et MTTP identifiées chez des enfants présentant une maladie par rétention des chylomicrons (MC) et une hypobêtalipoprotéinémie familiale (HBL-F)	Case report	Trois patients âgés de 8 mois à 10 ans, nés des parents consanguins, dont un avec un diagnostic de HBL-F associée à une diarrhée chronique et un retard de croissance.	Profil lipidique, analyse moléculaire, analyse fonctionnelle des mutants	Taux plasmatique des lipides et lipoprotéines ; phénotype/ génotype APOB, PCSK9, ANGPTL3, SAR1B et MTTP. Fonctionnalité des mutants	Un patient Ho pour une nouvelle mutation (c. 184 G>A) entraînant une substitution d'acides aminés (Glu62Lys) dans le gène SAR1B. Ce patient présentait une HBL modérée. Les deux autres patients présentaient une abêtalipoprotéinémie (ABL) compte tenu de la sévérité de l'HBL et les deux étaient Ho pour une substitution nucléotidique dans le site d'épissage de l'intron 9 (c.1236+2T>G) causant un saut de l'ex9 et respectivement l'intron 16 (c.2342+1G>A) causant une rétention partielle de l'intron dans l'ARNm. Ces deux mutations conduisent à des protéines tronquées non-fonctionnelles. Le diagnostic d'ABL et de MC doit être envisagé chez les enfants nés de parents consanguins, présentant

							une diarrhée chronique associée à une HBL.
Biemer 1975 (54) Etats Unis	The genetic relationship of abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia: a report of the occurrence of both diseases within the same family	Rapporter l'occurrence d'une abêtalipoprotéinémie (ABL) et d'une hypobêtalipoprotéinémie dans une même famille.	Case report	Six patients issus d'une même famille	Examen clinique, profile lipidique, analyse génétique	Signes cliniques typique d'une ABL ou d'une HBL, taux des lipides et des fractions lipoprotéiques ; présence des mutations	Les six patients présentant les mêmes signes cliniques et biologiques ont été diagnostiqués avec une HBL ou une ABL. L'analyse des données cliniques et biologiques des membres de cette même famille indique que la forme ABL peut résulter de l'hérédité Ho du même gène muté qui est impliqué dans la forme HBL à l'état Hz. Il s'agit donc d'une forme d'HBL Ho familiale comparable cliniquement et biologiquement à la forme classée d'ABL
Gangloff 2011 (55) Canada	A novel mutation of Apolipoprotein B in a French Canadian family with homozygous hypobetalipoproteinemia	Décrire une nouvelle mutation de l'ApoB responsable d'une hypobêtalipoprotéinémie (HBL) homozygote	Case report	Patiente de 27 ans présentant une HBL familiale diagnostiquée à l'âge d'un mois.	Analyse moléculaire, profile biochimique	Taux des lipides et des fractions lipoprotéiques, taux des vitamines A, D, E et enzymes hépatiques. Présence des mutations dans le gène ApoB.	Il s'agit du premier cas de HBL familiale dans une famille canadienne présentant un niveau plasmatique indétectable d'ApoB due à la présence d'une mutation à l'état homozygote qui génère un codon STOP dans le gène ApoB (G275,T276V>300X) responsable d'une protéine ApoB sévèrement tronquée (environ 7% de la longueur normale). Il s'agit d'une plus

							courte protéine ApoB tronquée (ApoB-7). La patiente présente les signes caractéristiques d'une HBL : acanthocytose, anémie légère, stéatose hépatique, malabsorption intestinale, ainsi qu'une déficience en vitamines liposolubles. Aucune atteinte neuronale ou ophtalmique n'a été rapportée.
Cariou 2018 (56) France	Prevalence of hypobetalipoproteinemia and related psychiatric characteristics in a psychiatric population: results from the retrospective HYPOPSY Study	Evaluer la prevalence de la hypobêtalipoprotéinémie dans une population psychiatrique hospitalisée et mieux caractériser les désordres psychiatriques associés	Etude de cohorte rétrospective, monocentrique	839 adultes hospitalisés dans un département de psychiatrie sur une durée d'un an.	Profil lipidique, examen psychiatrique	Taux plasmatique des lipides et fraction lipoprotéiques. Présence d'une HBL définie comme correspondant à un taux de LDL-C inférieur ou égal à 50 mg/dL ; Présences des signes psychiatriques caractéristiques selon la classification	L'étude a permis d'identifier 20 cas d'HBL primaire indiquant une prévalence de 2.39 %. Ces patients présentaient une fréquence plus importante de schizophrénie, hétéro-agressivité et des troubles du développement (incluant l'autisme). La prévalence d'HBL est 4 fois plus importante dans la population psychiatrique comparée à la population générale. L'association entre certains troubles psychiatriques et des concentrations basses en LDL-C renforce l'hypothèse de l'existence d'un lien entre des niveaux de LDL-

						ICD-10 (International Classification of Disease – 10 revision)	C génétiquement bas et des troubles psychiatriques
Ohashi 2000 (57) Japon	Novel mutations in the microsomal triglyceride transfer protein gene causing abetalipoproteinemia	Décrire trois nouvelles mutations dans le gène MTTP (microsomal triglyceride transfer protein) responsable d'une abêtalipoprotéinémie (ABL)	Case report	Deux patients âgés de 27 et 32 ans et deux autres patients décrits précédemment	Analyse génétique et fonctionnelle	Mutations dans le gène MTTP. Taux des protéines transférées	Trois nouvelles mutations ont été identifiées, dont 2 mutations Ho – une mutation générant un décalage du cadre de lecture (suite à la délétion d'une adénine à la position 1389) et une mutation faux-sens (Asn780Tyr). Une troisième mutation HZ composée a été identifiée au site d'épissage 2218- 2A>G. La mutation générant un décalage du cadre de lecture et celle localisée au site d'épissage, conduisent à des formes tronquées de MTTP. Le patient présentant la mutation faux-sens Ho (Asn780Tr) ne présente aucune manifestation caractéristique d'une ABL en dépit d'un taux d'ApoB et Vit E indétectable. Ces résultats indiquent que des mutations au niveau du

							gène MTTP sont la cause la plus probable d'une ABL
Alex 2000 (59) Australie	Ataxia with isolated vitamin E deficiency: a clinical, biochemical and genetic diagnosis	Décrire le cas d'un patient présentant une ataxie associée à une déficience en Vit E (AVED)	Case report	Patient de 16 ans présentant une ataxie progressive	Examen clinique, analyse génétique, examen neurologique, analyses biochimiques	Présence des troubles neurologiques, taux de Vit A, E, enzymes hépatiques ; troubles de coagulation, présence des mutations du gène TTPA (tocopherol transfer protein alpha)	L'ataxie associée à une déficience isolée en Vitamine E est causée par des mutations du gène TTPA située au locus 8q13.1-q13.3 du chromosome 8. Le patient est un Hx composé pour deux mutations localisées dans l'exon 3 du gène TTPA. En cas de carence en Vit E associée à une cholestase chronique, le traitement par Vit E permet d'améliorer les troubles neurologiques. Chez les patients avec une AVED, l'effet de la supplémentation en Vit E est difficile d'évaluer étant donné le nombre limité des cas décrits (connus). Le cas décrit suggère que la supplémentation en Vit E a permis d'arrêter la progression et même d'améliorer certains des troubles neurologiques.
Malloy 1981 (60) Etats Unis	Normotriglyceridemic abetalipoproteinemia. Absence of the B-100 apolipoprotein	Décrire une nouvelle forme d'abêtalipoprotéïnémie (ABL)	Case report	Patient de 8 ans présentant une ABL atypique	Examen clinique, analyses biochimiques, examen	Signes cliniques d'ABL, présence	Le patient présente une forme atypique d'ABL avec absence de LDL (low density lipoproteins) et

					neurologique et ophtalmique, profile lipidique	des troubles neurologiques, ophtalmiques ; taux de lipides et fraction lipoprotéiques, taux de Vit A et E, aspects histologiques	VLDL (very low density lipoproteins) mais chez lequel les TG (triglycérides) sont absorbés dans l'intestin et les chylomicrons sont présents dans le plasma. Cette forme est due à une délétion dans l'ApoB-100 mais l'ApoB-48 présente naturellement dans les chylomicrons n'est pas affectée. Ce cas suggère que les deux types d'ApoB (100 et respectivement 48) ne sont pas contrôlés génétiquement de la même façon et que les LDL ne dérivent pas directement des chylomicrons.
Triantafyllidis 1998 (61) Grèce	A-beta-lipoproteinemia: clinical and laboratory features, therapeutic manipulations, and follow-up study of three members of a Greek family	Décrire 3 cas d'abêtalipoprotéinémie (ABL)	Case report	Trois patients âgés de 15 à 30 ans, membres d'une même famille et présentant une ABL confirmée	Examen clinique, neurologique, ophtalmique, analyse histologique, profile lipidique	Présence des signes cliniques d'ABL, des signes d'atteinte neurologique ou ophtalmique, présence d'acanthocytes, taux des lipides et lipoprotéines	Deux patients Ho pour le HLA (human leukocyte antigen) B18 présentaient une ABL sévère. Les patients présentaient tous une atteinte neurologique et ophtalmique (notamment les patients Ho) ainsi qu'une atteinte cardiaque. Après instauration d'une diète pauvre en graisse et une supplémentation en Vit A et E à des doses importantes, les patients

							ont améliorés leur statut nutritionnel mais pas les symptômes associés à l'atteinte ophtalmique ou cardiaque. Cette étude souligne l'importance du dosage en routine du taux plasmatique de lipides et apoprotéines non seulement chez les enfants présentant un retard de croissance avec une malabsorption d'origine inconnue ou inexpliquée et en présence de signes neurologiques, mais aussi chez les adultes présentant une diarrhée chronique et des symptômes neurologiques ou des signes biologiques et cliniques suggérant la présence d'une malabsorption intestinale
Anwar 2007 (62) Etats Unis	Mechanisms involved in vitamin E transport by primary enterocytes and in vivo absorption	Etudier et décrire le mécanisme impliqué dans le transport de la Vit E	NA	Souris transgéniques exprimant l'ApoB-100 et déficientes en récepteurs - LDL	Etude de l'absorption et de la sécrétion « in vitro » de Vit E, de l'activité de l'MTTP intestinal de l'ApoB et ApoA-I	Taux de Vit E dans les entérocytes et taux de Vit E sécrétée, activité du MTTP	La sécrétion par les chylomicrons nécessite une activité MTTP. L'inhibition chimique ou des délétions du gène MTTP réduisent de façon importante le taux de Vit E sécrétée par les chylomicrons. La voie de sécrétion par les HDL n'est pas affectée par l'activité

							du MTTP mais est augmentée par la présence du HDL exogène. Les entérocytes utilisent deux voies indépendantes (chylomicrons et HDL) pour la sécrétion de Vit E. In vivo l'absorption de la Vit E est associée au taux d'ApoB-48 et ApoA-I dans les TG et les HDL. Les entérocytes utilisent donc deux voies qui sont impliquées dans l'absorption de la Vit E. L'absorption via les chylomicrons constitue la voie principale d'absorption de la Vit E.
Shah 1984 (65) Inde	Vitamin A status of the newborn in relation to gestational age, body weight, and maternal nutritional status	Evaluer le statut de la vit A dans une cohorte de nouveaux nés en rapport avec l'âge gestationnel, le poids à la naissance et le statut nutritionnel de la mère	Etude de cohorte prospective	209 couples mère-nouveau-né	Analyses sanguines, évaluation nutritionnelle	Poids de naissance, statut nutritionnel de la mère, taux sérique de Vit A	Les mères des enfants prématurés présentaient des taux sériques de Vit A plus bas que celles ayant accouché à terme, ce qui indique que le taux sérique de Vit A est corrélé au risque de prématurité. Des corrélations significatives ont aussi été trouvées entre le taux sérique de Vit A dans le cordon ombilical, le taux sérique maternel de Vit A, l'âge gestationnel et la croissance intra utérine.

							Un taux sérique de Vit A bas est associé à une plus forte prévalence de la prématurité et un RCIU notamment dans les populations avec un statut nutritionnel pauvre. Il est donc important d'assurer un taux de Vit A suffisant chez les femmes enceintes afin de prévenir les déficiences en Vit A et les retards de croissance de leur enfant.
--	--	--	--	--	--	--	---

ANNEXE 1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Medline (PubMed), Embase, Cochrane Sites internet : Orphanet, OMIM
Période de recherche	Résultats obtenus décembre 2019 Pas de limite pour les guidelines, méta-analyses et essais contrôlés
Langues retenues	Anglais, français
Mots clés utilisés	Genetic hypocholesterolemia, Abetalipoproteinemia, Hypobetalipoproteinemia, Chylomicron retention disease, Anderson disease, Vitamin E deficiency Hypocholestérolémie génétique, Abétalipoprotéïnémie, Maladie de rétention des chylomicrons, Maladie d'Anderson, Déficit en vitamine E
Nombre d'études recensées	269
Nombre d'études retenues	101

Recherche documentaire réalisée entre septembre et décembre 2019 par

- Le service commun de la documentation, Département des services à la recherche et aux chercheurs, Université de Lille : Laurence Crohem, Anne-Sophie Guilbert et Julien Meignotte ;
- La Bibliothèque Interuniversitaire de Santé (Paris Descartes) [Embase] : Catherine Weill.

Critères de sélection des articles

- Pertinence clinique des pathologies décrites, cohérence avec mots clés
- Fiabilité des données présentées : qualité de la revue sélectionnée, réputation de l'équipe publiant
- Selon le type de la publication et le thème traité.

ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS

Ce travail a été coordonné par le Pr Noël Peretti, responsable du Centre de référence des maladies rares digestives (MaRDi), Hospices Civils de Lyon. Hôpital Femme Enfant de Lyon, 59 bd Pinel, 69677 Bron

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Sybil Charrière, [endocrinologie-nutrition], Lyon.
 Dr Mathilde Di Filippo, [biologie], Lyon,
 Pr Régis Hankard, [pédiatrie nutrition], Tours,
 Pr Emmanuel Mas, [pédiatrie gastroentérologie], Toulouse,
 Pr Noël Peretti, responsable du CRMR MaRDi Lyon, [Nutrition pédiatrique], Lyon,

Groupe de travail multidisciplinaire

Dr Abdelouahed Belmalih, recherche clinique, HCL Lyon,
 Dr Pascale Benlian, génétique moléculaire, CHU biologie, Lille,
 Mme Perrine Bertrand, psychologie, HCL Lyon
 Dr Emilie Blond, biologie, HCL Lyon
 Pr Bertrand Cariou, endocrinologie, CHU Nantes
 Dr Charlotte Cuerq, biologie, HCL Lyon
 Dr Colette Deslandres, pédiatre, CHU Ste Justine, Montréal, Canada
 Dr Florence Dommange-Romero, médecine générale, Lyon
 Dr Lucile Espeso, pédiatrie gastroentérologie, HCL Lyon,
 Mr et Mme Favre-Dumont, parents, Lyon
 Pr François Feillet, pédiatrie-maladies métaboliques, Nancy
 Mr David Godin, recherche clinique, Montréal, Canada
 Dr Olivier Guillaud, hépatologie, HCL Lyon
 Dr Florence Lacaille, pédiatre hépatologue, Hôpital Necker-Enfants malades Paris
 Pr Alain Lachaux, pédiatrie gastroentérologie, HCL Lyon
 Pr Emile Levy, recherche lipidologie, CHU Ste Justine, Montréal Canada
 Mme Anaëlle Lorin, psychologie, HCL Lyon
 Dr Philippe Moulin, endocrinologie-nutrition, HCL Lyon
 Dr Pierre Poinot, pédiatrie gastroentérologie, HCL Lyon
 Dr Sylvie Radenne, gastroentérologie, HCL Lyon
 Dr Emmanuelle Reboul, recherche, C2VN (UMR 1260 INRAE/ 1263 INSERM/ AMU), Marseille
 Dr Lioara Restier, recherche clinique, HCL Lyon,

Avec le soutien de la filière de santé des maladies rares abdomino-thoraciques FIMATHO (Aurélie Coussaert).

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence des MaRDi (www.centresmardi.fr).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

1 Réunion préliminaire (cadre du projet) le 06/09/2019 à Lyon, HCL, en présence du coordinateur, des rédacteurs et des relecteurs.

Réunions du groupe de travail (visioconférence)

- 13/01/2020 (rédacteurs, relecteurs)

- 16/06/2020 (rédacteurs)
- 02/07/2020 (rédacteurs)

Le groupe de travail multidisciplinaire a ensuite été sollicité par courriel pour la relecture des documents rédigés « Argumentaire scientifique » et « PNDS ».

Coordonnées du centre de référence

Centre de référence constitutif des maladies rares digestives (MaRDi)

Hôpital Femme Mère Enfant de Lyon – HCL
59 Boulevard Pinel
69677 Bron

Secrétariat 04.72.35.70.50

Mail : hcl.crmardi@chu-lyon.fr

Site internet : <http://www.chu-lyon.fr/fr/maladies-rares>

Service / Pôle de rattachement : Service d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique
Responsable : Pr PERETTI Noël

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mellerio H, Alberti C, Druet C, Capelier F, Mercat I, Josserand E, et al. Novel Modeling of Reference Values of Cardiovascular Risk Factors in Children Aged 7 to 20 Years. *Pediatrics* [Internet]. 1 avr 2012 [cité 10 août 2020];129(4):e1020-9. Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/129/4/e1020>
2. Balder JW, de Vries JK, Nolte IM, Lansberg PJ, Kuivenhoven JA, Kamphuisen PW. Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch Lifelines participants: Age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles. *J Clin Lipidol*. août 2017;11(4):1055-1064.e6.
3. Bredefeld C, Peretti N, Hussain MM, Medical Advisory Panel. New Classification and Management of Abetalipoproteinemia and Related Disorders. *Gastroenterology*. 1 déc 2020;
4. Di Filippo M, Moulin P, Roy P, Samson-Bouma ME, Collardeau-Frachon S, Chebel-Dumont S, et al. Homozygous MTTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *J Hepatol*. oct 2014;61(4):891-902.
5. Tarugi P, Aversa M, Di Leo E, Cefalù AB, Noto D, Magnolo L, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis*. déc 2007;195(2):e19-27.
6. Di Costanzo A, Di Leo E, Noto D, Cefalù AB, Minicocci I, Polito L, et al. Clinical and biochemical characteristics of individuals with low cholesterol syndromes: A comparison between familial hypobetalipoproteinemia and familial combined hypolipidemia. *J Clin Lipidol*. oct 2017;11(5):1234-42.
7. Anderson's Disease/Chylomicron Retention Disease and Mutations in the SAR1B Gene | IntechOpen [Internet]. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/mutations-in-human-genetic-disease/anderson-s-disease-chylomicron-retention-disease-and-mutations-in-the-sar1b-gene>
8. Sharp D, Ricci B, Kienzle B, Lin MC, Wetterau JR. Human microsomal triglyceride transfer protein large subunit gene structure. *Biochemistry*. 9 août 1994;33(31):9057-61.
9. Nielsen LB, Véniant M, Borén J, Raabe M, Wong JS, Tam C, et al. Genes for apolipoprotein B and microsomal triglyceride transfer protein are expressed in the heart: evidence that the heart has the capacity to synthesize and secrete lipoproteins. *Circulation*. 7 juill 1998;98(1):13-6.
10. Pons V, Rolland C, Nauze M, Danjoux M, Gaibelet G, Durandy A, et al. A severe form of abetalipoproteinemia caused by new splicing mutations of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP). *Hum Mutat*. juill 2011;32(7):751-9.
11. Burnett JR, Shan J, Miskie BA, Whitfield AJ, Yuan J, Tran K, et al. A novel nontruncating APOB gene mutation, R463W, causes familial hypobetalipoproteinemia. *J Biol Chem*. 11 avr 2003;278(15):13442-52.
12. Welty FK, Lahoz C, Tucker KL, Ordovas JM, Wilson PW, Schaefer EJ. Frequency of ApoB and ApoE gene mutations as causes of hypobetalipoproteinemia in the framingham offspring population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. nov 1998;18(11):1745-51.
13. Sharp D, Blinderman L, Combs KA, Kienzle B, Ricci B, Wager-Smith K, et al. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. *Nature*. 2 sept 1993;365(6441):65-9.
14. Scott J, Wallis SC, Davies MS, Wynne JK, Powell LM, Driscoll DM. RNA editing: a novel mechanism for regulating lipid transport from the intestine. *Gut*. nov 1989;30 Spec No:35-43.
15. Hussain MM, Fatma S, Pan X, Iqbal J. Intestinal lipoprotein assembly. *Curr Opin Lipidol*. juin 2005;16(3):281-5.
16. Levy E, Bendayan M. Use of immunoelectron microscopy and intestinal models to explore the elaboration of apolipoproteins required for intraenterocyte lipid transport. *Microsc Res Tech*. 15 mai 2000;49(4):374-82.
17. Jones B, Jones EL, Bonney SA, Patel HN, Mensenkamp AR, Eichenbaum-Voline S, et al. Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat Genet*. mai 2003;34(1):29-31.
18. Anderson CM, Townley RR, Freeman null, Johansen P. Unusual causes of steatorrhea in infancy and childhood. *Med J Aust*. 14 oct 1961;48(2):617-22.
19. Bouma ME, Beucler I, Aggerbeck LP, Infante R, Schmitz J. Hypobetalipoproteinemia with accumulation of an apoprotein B-like protein in intestinal cells. Immunochemical and biochemical characterization of seven cases of Anderson's disease. *J Clin Invest*. août 1986;78(2):398-410.

20. Dannoura AH, Berriot-Varoqueaux N, Amati P, Abadie V, Verthier N, Schmitz J, et al. Anderson's disease: exclusion of apolipoprotein and intracellular lipid transport genes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* oct 1999;19(10):2494-508.
21. Siddiqi SA, Gorelick FS, Mahan JT, Mansbach CM. COPII proteins are required for Golgi fusion but not for endoplasmic reticulum budding of the pre-chylomicron transport vesicle. *J Cell Sci.* 15 janv 2003;116(Pt 2):415-27.
22. Guilmeau S, Niot I, Laigneau JP, Devaud H, Petit V, Brousse N, et al. Decreased expression of Intestinal I- and L-FABP levels in rare human genetic lipid malabsorption syndromes. *Histochem Cell Biol.* août 2007;128(2):115-23.
23. Norris AW, Spector AA. Very long chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids bind strongly to liver fatty acid-binding protein. *J Lipid Res.* avr 2002;43(4):646-53.
24. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr.* avr 2007;137(4):855-9.
25. Gauthier S, Sniderman A. Action tremor as a manifestation of chylomicron retention disease. *Ann Neurol.* nov 1983;14(5):591.
26. Lacaille F, Bratos M, Bouma ME, Jos J, Schmitz J, Rey J. [Anderson's disease. Clinical and morphologic study of 7 cases]. *Arch Fr Pediatr.* sept 1989;46(7):491-8.
27. Nemeth A, Myrdal U, Veress B, Rudling M, Berglund L, Angelin B. Studies on lipoprotein metabolism in a family with jejunal chylomicron retention. *Eur J Clin Invest.* avr 1995;25(4):271-80.
28. Patel S, Pessah M, Beucler I, Navarro J, Infante R. Chylomicron retention disease: exclusion of apolipoprotein B gene defects and detection of mRNA editing in an affected family. *Atherosclerosis.* août 1994;108(2):201-7.
29. Pessah M, Benlian P, Beucler I, Loux N, Schmitz J, Junien C, et al. Anderson's disease: genetic exclusion of the apolipoprotein-B gene in two families. *J Clin Invest.* janv 1991;87(1):367-70.
30. Scott BB, Miller JP, Losowsky MS. Hypobetalipoproteinaemia--a variant of the Bassen-Kornzweig syndrome. *Gut.* févr 1979;20(2):163-8.
31. Tikka A, Jauhainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine.* mai 2016;52(2):187-93.
32. Palmer AB, Knudtson EJ. Abetalipoproteinemia complicating the puerperium. *Obstet Gynecol.* févr 2008;111(2 Pt 2):575-7.
33. Minehira K, Young SG, Villanueva CJ, Yetukuri L, Oresic M, Hellerstein MK, et al. Blocking VLDL secretion causes hepatic steatosis but does not affect peripheral lipid stores or insulin sensitivity in mice. *J Lipid Res.* sept 2008;49(9):2038-44.
34. Di Filippo M, Varret M, Boehm V, Rabès J-P, Ferkdadjji L, Abramowitz L, et al. Postprandial lipid absorption in seven heterozygous carriers of deleterious variants of MTTP in two abetalipoproteinemic families. *J Clin Lipidol.* févr 2019;13(1):201-12.
35. Clarke MW, Hooper AJ, Headlam HA, Wu JHY, Croft KD, Burnett JR. Assessment of tocopherol metabolism and oxidative stress in familial hypobetalipoproteinemia. *Clin Chem.* juill 2006;52(7):1339-45.
36. Paquette M, Dufour R, Hegele RA, Baass A. A tale of 2 cousins: An atypical and a typical case of abetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol.* août 2016;10(4):1030-4.
37. Tanyel MC, Mancano LD. Neurologic findings in vitamin E deficiency. *Am Fam Physician.* janv 1997;55(1):197-201.
38. Hegele RA, Angel A. Arrest of neuropathy and myopathy in abetalipoproteinemia with high-dose vitamin E therapy. *Can Med Assoc J.* 1 janv 1985;132(1):41-4.
39. Muller DP, Lloyd JK, Wolff OH. The role of vitamin E in the treatment of the neurological features of abetalipoproteinaemia and other disorders of fat absorption. *J Inherit Metab Dis.* 1985;8 Suppl 1:88-92.
40. Runge P, Muller DP, McAllister J, Calver D, Lloyd JK, Taylor D. Oral vitamin E supplements can prevent the retinopathy of abetalipoproteinaemia. *Br J Ophthalmol.* mars 1986;70(3):166-73.
41. Chowers I, Banin E, Merin S, Cooper M, Granot E. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinaemia and hypobetalipoproteinaemia patients. *Eye Lond Engl.* août 2001;15(Pt 4):525-30.

42. Huang LS, Ripps ME, Korman SH, Deckelbaum RJ, Breslow JL. Hypobetalipoproteinemia due to an apolipoprotein B gene exon 21 deletion derived by Alu-Alu recombination. *J Biol Chem.* 5 juill 1989;264(19):11394-400.
43. Huang LS, Kayden H, Sokol RJ, Breslow JL. ApoB gene nonsense and splicing mutations in a compound heterozygote for familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res.* août 1991;32(8):1341-8.
44. Scoazec JY, Bouma ME, Roche JF, Blache D, Verthier N, Feldmann G, et al. Liver fibrosis in a patient with familial homozygous hypobetalipoproteinaemia: possible role of vitamin supplementation. *Gut.* mars 1992;33(3):414-7.
45. Miller RG, Davis CJ, Illingworth DR, Bradley W. The neuropathy of abetalipoproteinemia. *Neurology.* déc 1980;30(12):1286-91.
46. Mouzaki M, Shah A, Arce-Clachar AC, Hardy J, Bramlage K, Xanthakos SA. Extremely low levels of low-density lipoprotein potentially suggestive of familial hypobetalipoproteinemia: A separate phenotype of NAFLD? *J Clin Lipidol.* juin 2019;13(3):425-31.
47. Ouguerram K, Zaïr Y, Kasbi-Chadli F, Nazih H, Bligny D, Schmitz J, et al. Low rate of production of apolipoproteins B100 and AI in 2 patients with Anderson disease (chylomicron retention disease). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juin 2012;32(6):1520-5.
48. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 21 août 2017;38(32):2459-72.
49. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 27 sept 2016;316(12):1289-97.
50. Welty FK, Ordovas J, Schaefer EJ, Wilson PW, Young SG. Identification and molecular analysis of two apoB gene mutations causing low plasma cholesterol levels. *Circulation.* 15 oct 1995;92(8):2036-40.
51. Young SG, Hubl ST, Chappell DA, Smith RS, Claiborne F, Snyder SM, et al. Familial hypobetalipoproteinemia associated with a mutant species of apolipoprotein B (B-46). *N Engl J Med.* 15 juin 1989;320(24):1604-10.
52. Illingworth DR, Kenny TA, Connor WE, Orwoll ES. Corticosteroid production in abetalipoproteinemia: evidence for an impaired response ACTH. *J Lab Clin Med.* juill 1982;100(1):115-26.
53. Magnolo L, Najah M, Fancello T, Di Leo E, Pinotti E, Brini I, et al. Novel mutations in SAR1B and MTTP genes in Tunisian children with chylomicron retention disease and abetalipoproteinemia. *Gene.* 1 janv 2013;512(1):28-34.
54. Biemer JJ, McCammon RE. The genetic relationship of abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia: a report of the occurrence of both diseases within the same family. *J Lab Clin Med.* avr 1975;85(4):556-65.
55. Gangloff A, Bergeron J, Couture P, Martins R, Hegele RA, Gagné C. A novel mutation of apolipoprotein B in a French Canadian family with homozygous hypobetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol.* oct 2011;5(5):414-7.
56. Cariou B, Challet-Bouju G, Bernard C, Marrec M, Hardouin J-B, Authier C, et al. Prevalence of hypobetalipoproteinemia and related psychiatric characteristics in a psychiatric population: results from the retrospective HYPOPSY Study. *Lipids Health Dis.* 6 nov 2018;17(1):249.
57. Ohashi K, Ishibashi S, Osuga J, Tozawa R, Harada K, Yahagi N, et al. Novel mutations in the microsomal triglyceride transfer protein gene causing abetalipoproteinemia. *J Lipid Res.* août 2000;41(8):1199-204.
58. Sokol RJ. Vitamin E and neurologic deficits. *Adv Pediatr.* 1990;37:119-48.
59. Alex G, Oliver MR, Collins KJ. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: a clinical, biochemical and genetic diagnosis. *J Paediatr Child Health.* oct 2000;36(5):515-6.
60. Malloy MJ, Kane JP, Hardman DA, Hamilton RL, Dalal KB. Normotriglyceridemic abetalipoproteinemia. absence of the B-100 apolipoprotein. *J Clin Invest.* mai 1981;67(5):1441-50.
61. Triantafyllidis JK, Kottaras G, Sgourous S, Cheracakis P, Driva G, Konstantellou E, et al. A-beta-lipoproteinemia: clinical and laboratory features, therapeutic manipulations, and follow-up study of three members of a Greek family. *J Clin Gastroenterol.* avr 1998;26(3):207-11.

62. Anwar K, Iqbal J, Hussain MM. Mechanisms involved in vitamin E transport by primary enterocytes and in vivo absorption. *J Lipid Res.* sept 2007;48(9):2028-38.
63. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* juill 2015;63(1):237-64.
64. Grant CA, Berson EL. Treatable forms of retinitis pigmentosa associated with systemic neurological disorders. *Int Ophthalmol Clin.* 2001;41(1):103-10.
65. Shah RS, Rajalakshmi R. Vitamin A status of the newborn in relation to gestational age, body weight, and maternal nutritional status. *Am J Clin Nutr.* oct 1984;40(4):794-800.
66. Almaghamsi A, Almalki MH, Buhary BM. Hypocalcemia in Pregnancy: A Clinical Review Update. *Oman Med J* [Internet]. nov 2018 [cité 12 août 2020];33(6):453-62. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206424/>