

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Pierre LODEWYCKX

Né le 25/05/1992 à Blois (41)

**COMPLICATIONS CARDIAQUES DANS LE DEFICIT SYSTEMIQUE
PRIMAIRE EN CARNITINE**

Présentée et soutenue publiquement le **10 septembre 2021** devant un jury
composé de :

Président du Jury : Professeur François LABARTHE, Pédiatrie, Faculté de
Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Dominique BABUTY, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur François MAILLOT, Médecine Interne, Faculté de Médecine – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Bruno LEFORT, Cardiologie Pédiatrique, MCU-
PH, Faculté de Médecine – Tours**

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSEESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie Immunologie

GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Monsieur le Docteur Bruno Lefort,

Merci Bruno d'avoir accepté d'encadrer et de diriger cette thèse. Merci pour tes conseils, tes relectures et ta présence à mes côtés dans la réalisation de ce travail. Ton accessibilité, ton engagement, et ta volonté de transmission sont pour moi un modèle professionnel.

A Monsieur le Professeur François Labarthe,

Merci François de me faire l'honneur de présider ce jury et d'évaluer mon travail, particulièrement en ta qualité de pédiatre expert des maladies métaboliques.

A Monsieur le Professeur Dominique Babuty,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, votre vision en tant que cardiologue expert en rythmologie permettra j'en suis certain d'enrichir ce travail.

A Monsieur le Professeur François Maillot,

Merci d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse, votre qualité de médecin interniste, expert des maladies métaboliques, ouvrira de nouvelles perspectives à ce travail.

A mes maîtres, professeurs, chefs, co-internes, infirmi(èr)ers, auxiliaires de puériculture... de Clocheville, à Bretonneau, en passant à Trousseau, après un petit détour par Orléans et Dreux... merci de m'avoir accompagné et de m'avoir appris à devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

Merci à toute l'équipe de néonatalogie, qui m'a connu au tout début de cet internat et qui m'a initié à la réanimation néonatale et à la découverte de la néonatalogie.

Merci à l'équipe de l'USP qui a réussi à supporter mes blagues et mon débit de parole une année entière, je sais que ce n'est pas toujours facile, mais vous allez devoir encore me supporter un peu...

Merci à l'équipe de cardio-pédiatrie, Nathalie, Elodie, Iris (et à ton : « salut »), Bruno, je suis très fier d'apprendre à vos côtés.

Une mention spéciale pour la réanimation pédiatrique, j'ai passé un merveilleux semestre avec vous, merci de vous donner toujours à fond, dans le rire comme dans le travail, merci particulièrement à Titou, aux Sabs (et spécialement à Marie-Sab), à JF, à Charlotte (et zeeee barti), à Léa, à Claire, à Nadine, à Julie, à Nicolas.

Merci à l'équipe des urgences, pour toutes ces gardes passées avec vous et les rapports de garde avec ces petit-déjeuners améliorés et prolongés, pour ces moments de rire et pour cet été de nuits blanches à tenter de finir l'escape game de l'été.

Merci à mes co-internes : Manon, Marine, Chloé, Violette, Camille, Fanny, Laura, Joanne, Jean, Juliette, Mélanie, Anne-Sophie, Agathe, Yannis, Maya, Margaux, Mathieu, Marie...

Mentions spéciales pour Manon après avoir partagé notre première année d'internat nous sommes devenus de vrais amis, pour Orianne sans qui les semaines de DIU n'auraient pas eu la même saveur avec ces cours en « distanciel » à Lille, et « bien cordialement » pour Mélanie.

Merci aux TUSPs et à mes « mères », particulièrement à toi Babeth, je suis vraiment très fier d'être devenu ton « fils ».

A mes amis...

Merci aux tocards Nicolas, Charles, Alix, Blandine, Simon, Antoine, Lucie, Mathilde, Pierre sans vous l'externat aurait été très fade.

Merci à Vasanth, Nicolas, Paul et Paul, que de bons souvenirs partagés ensemble.

Merci particulièrement à ces amis rencontrés lors d'un semestre sportif/festif à Orléans, Manon, Florence, Timothée, Marine, Adriana, Auriane, Diane, Axelle, Léa...

A ma famille...

A mes parents, je ne saurai jamais assez vous remercier pour votre soutien et votre amour inconditionnel, merci de toujours avoir fait en sorte de nous offrir le meilleur, si je suis ici aujourd'hui, c'est grâce à vous !

A ma petite sœur préférée, Charlotte, merci d'être là quoi qu'il advienne, je suis fier de toi et serai toujours là pour toi, merci de m'avoir aidé dans la relecture de cette thèse ; merci à toi, Aymeric d'être là pour soutenir ma sœur, je suis très heureux de te compter parmi mes proches.

A ma « belle-famille », merci de toujours m'accueillir à bras ouverts et merci de votre soutien.

A Clémentine, ta rencontre a changé ma vie, merci pour ton soutien, ta présence et ton amour, ils ont été indispensables pour surmonter ces longues années d'études et particulièrement dans ce travail de thèse.

RESUME

CONTEXTE. Le déficit systémique primaire en carnitine est une maladie génétique rare liée à la mutation du gène SLC22A5 (OMIM #212140). Le diagnostic biologique est simple, caractérisé par un taux plasmatique effondré en carnitine, et confirmé par l'identification de deux mutations du gène SLC22A5. Les manifestations cliniques initiales incluent des symptômes cardiologiques, pouvant associer une cardiomyopathie dilatée hypokinétique sévère et des troubles du rythme graves. En l'absence de supplémentation en carnitine, la maladie peut conduire à un tableau de décompensation cardiaque fatal. L'objectif de ce travail a été de décrire précisément les manifestations cardiologiques et rythmiques au diagnostic de déficit systémique primaire en carnitine et leur évolution sous supplémentation en carnitine.

MÉTHODES. Nous avons mené une étude multicentrique rétrospective, incluant l'ensemble des patients français ayant un diagnostic confirmé de déficit systémique primaire en carnitine. Les données cliniques et paracliniques au diagnostic et au cours du suivi ont été recueillies soit par les spécialistes en charge de ces patients, soit en se déplaçant dans les centres. Lorsque des électrocardiogrammes (ECG) étaient disponibles, l'intervalle QT était mesuré en double lecture par deux cardiopédiatres, selon les recommandations internationales et corrigé avec la formule de Bazett (QTc).

RÉSULTATS. Dix-neuf patients (âge médian au diagnostic de 2 ans et 4 mois) suivis dans 8 centres ont été inclus. Au diagnostic, 84% (16/19) des patients avaient une cardiomyopathie et 21% (4/19) présentaient une arythmie cardiaque (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire). Sept ECG avant initiation du traitement sur les 10 disponibles montraient un QTc < 340 ms signant un diagnostic de QT court. Sous traitement, aucun des 13 ECG disponibles ne retrouvait de QT court. La médiane des QTc sous supplémentation en carnitine était de 393 ms (341-406) contre 338 ms (282-362) avant traitement ($p < 0.01$). Lors du suivi médian de 17 ans, 10 patients recouvraient une échographie normale, mais 4 patients gardaient une cardiomyopathie. Nous rapportons 3 décès dans cette cohorte (16%), une mort subite avant supplémentation en carnitine (diagnostic à l'autopsie), un patient décédé d'un orage rythmique non récupérable également avant mise en route de la supplémentation, et une mort subite chez une patiente non observante au traitement, 16 années après le diagnostic.

CONCLUSION. Les manifestations cardiologiques sont un mode de révélation fréquent du déficit systémique primaire en carnitine, et semblent se normaliser sous supplémentation. Le déficit en carnitine est notamment associé à un raccourcissement sévère de l'intervalle QT, dont la physiopathologie est mal comprise, et qui peut conduire à des troubles du rythme. Les décès sont fréquents (16%) et fortement liés à la survenue d'arythmie en l'absence de supplémentation. Il y a donc un intérêt certain à l'ajout de la recherche du déficit systémique primaire en carnitine au dépistage néonatal systématique, qui permettrait d'en limiter la mortalité.

MOTS CLÉS. Déficit systémique primaire en carnitine ; Syndrome du QT court ; Cardiomyopathie dilatée ; Mort subite ; Arythmies ventriculaires

ABSTRACT

TITLE. CARDIAC COMPLICATIONS IN SYSTEMIC PRIMARY CARNITINE DEFICIENCY

BACKGROUND. Systemic primary carnitine deficiency (PCD) is a rare genetic disease linked to the mutation of the SLC22A5 gene (OMIM #212140). The biological diagnosis is characterized by a collapsed plasma carnitine level and confirmed by the identification of two mutations in the SLC22A5 gene. Initial clinical manifestations include cardiological symptoms, which may involve severe hypokinetic dilated cardiomyopathy and severe rhythm disorders. In the absence of carnitine supplementation, the disease may lead to fatal cardiac decompensation. The aim of this work was to describe precisely the cardiological and rhythmic manifestations at the diagnosis of systemic primary carnitine deficiency and their evolution under carnitine supplementation.

METHODS. We conducted a retrospective multicenter study, including all French patients with a confirmed diagnosis of systemic primary carnitine deficiency. Clinical and paraclinical data at diagnosis and during follow-up were collected either by the specialists in charge of these patients or by visiting the centers. When electrocardiograms (ECG) were available, the QT interval was measured in double reading by two pediatric cardiologists, according to international recommendations and corrected with the Bazett formula (QTc).

RESULTS. Nineteen patients (median age at diagnosis 2 years and 4 months) followed in 8 centers were included. At diagnosis, 84% (16/19) of the patients had a cardiomyopathy and 21% (4/19) had a cardiac arrhythmia (ventricular tachycardia or ventricular fibrillation). Seven ECG before initiation of treatment out of the 10 available showed a QTc < 340 ms indicating a diagnosis of short QT. Under treatment, none of the 13 ECG available showed short QT. The median QTc under carnitine supplementation was 393ms (341-406) versus 338ms (282-362) before treatment ($p < 0.01$). At median follow-up of 17 years, 10 patients normalized their echocardiography, but 4 retained a cardiomyopathy. We report 3 deaths in this cohort (16%), one sudden death before carnitine supplementation (diagnosed at autopsy), one patient who died of a non-recoverable electrical storm also before initiation of supplementation, and one sudden death in a patient who was non-compliant to treatment, 16 years after diagnosis.

CONCLUSION. Cardiological manifestations are a common mode of onset of systemic primary carnitine deficiency and appear to normalize with supplementation. Carnitine deficiency is notably associated with a severe shortening of the QT interval, the pathophysiology of which is poorly understood, and may lead to rhythm disorders. Deaths are frequent (16%) and strongly associated with the occurrence of arrhythmias in the absence of early supplementation. There is therefore a clear benefit in adding the search for systemic primary carnitine deficiency to routine neonatal screening, which would limit mortality.

KEY WORDS. Primary carnitine deficiency; Short QT syndrome; Dilated cardiomyopathy; Sudden death; Ventricular arrhythmias

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
RESUME	9
ABSTRACT	10
INTRODUCTION GENERALE	12
LE METABOLISME ENERGETIQUE DES ACIDES GRAS	12
Généralités sur les acides gras	12
Activation des acides gras et transport jusqu'à la mitochondrie	12
Bêta-oxydation des acides gras	13
LA CARNITINE	14
Généralités sur la carnitine	14
Transport de la carnitine	15
Cœur et carnitine	16
LE DEFICIT SYSTEMIQUE PRIMAIRE EN CARNITINE	16
Physiopathologie du déficit systémique primaire en carnitine	16
Génétique du déficit systémique primaire en carnitine	17
Manifestations cliniques du déficit systémique primaire en carnitine	17
Diagnostic du déficit systémique primaire en carnitine	18
Traitement du déficit systémique primaire en carnitine	18
LE SYNDROME DU QT COURT	19
Généralités sur le syndrome du QT court	19
Diagnostic du syndrome du QT court	19
Génétique du syndrome du QT court	21
BIBLIOGRAPHIE DE L'INTRODUCTION GÉNÉRALE	22
ARTICLE: "CARDIAC COMPLICATIONS IN SYSTEMIC PRIMARY CARNITINE DEFICIENCY"	25
INTRODUCTION	26
METHODS	27
RESULTS	29
DISCUSSION	34
CONCLUSION	37
REFERENCES	37

INTRODUCTION GENERALE

LE METABOLISME ENERGETIQUE DES ACIDES GRAS

Généralités sur les acides gras

Les acides gras (AG) sont des acides carboxyliques à longue chaîne aliphatique. Selon leur longueur de chaîne carbonée, ils sont distingués en chaîne courte (<6 carbones), chaîne moyenne (6 à 12 carbones), chaîne longue (14 à 20 carbones) et chaîne très longue (>20 carbones).

Le catabolisme des AG constitue une voie primordiale de production d'énergie en permettant la production d'adénosine triphosphate (ATP) à partir à la fois des AG provenant de l'alimentation (apport exogène), mais aussi des AG mobilisés à partir des réserves du tissu adipeux ou encore des AG synthétisés de novo par le foie (apport endogène).

Le mécanisme principal de production d'énergie est la bêta-oxydation des AG qui a lieu dans la mitochondrie. Cette voie de production est présente dans toutes les cellules mis à part dans les cellules dépendant exclusivement du métabolisme glucidique (cellules cérébrales et érythrocytes).

La bêta-oxydation des AG est un processus complexe qui nécessite plusieurs étapes clés :

- captation des AG à l'extérieur de la cellule
- transport des AG dans la cellule
- activation des AG dans le cytoplasme
- transport vers la matrice mitochondrial
- et oxydation dans la mitochondrie permettant de fournir au cycle de l'acide citrique et à la chaîne respiratoire mitochondriale les substrats nécessaires à la production d'ATP (1).

Activation des acides gras et transport jusqu'à la mitochondrie

Les AG entrent dans la cellule soit par diffusion passive à travers la membrane plasmique, soit par liaison avec des protéines de transport (fatty acid translocase ou plasma

membrane fatty acid binding protein). Une fois dans le cytoplasme de la cellule, les AG sont liés à la fatty acid binding protein, puis liés au Coenzyme A (CoA) pour former un acylCoenzyme A (acylCoA), réaction catalysée par l'acylCoA synthétase (2).

Contrairement aux acylCoA à chaîne courte et à chaîne moyenne qui passent librement les membranes mitochondriales, les acylCoA à longue chaîne ainsi formés doivent être modifiés en empruntant un système spécifique appelé « navette de la carnitine » pour traverser la membrane mitochondriale. Pour ce faire, les acylCoA à longue chaîne sont tout d'abord transformés en acylcarnitines à chaîne longue par la carnitine palmitoyl-transférase 1, puis ils empruntent un transporteur, la carnitine-acylcarnitine translocase, qui permet le passage à travers la membrane interne mitochondriale par échange avec une carnitine libre provenant de la matrice. Enfin la carnitine palmitoyl-transférase 2 intervient pour régénérer l'acylCoA dans la matrice mitochondriale (**Figure 1**).

Bêta-oxydation des acides gras

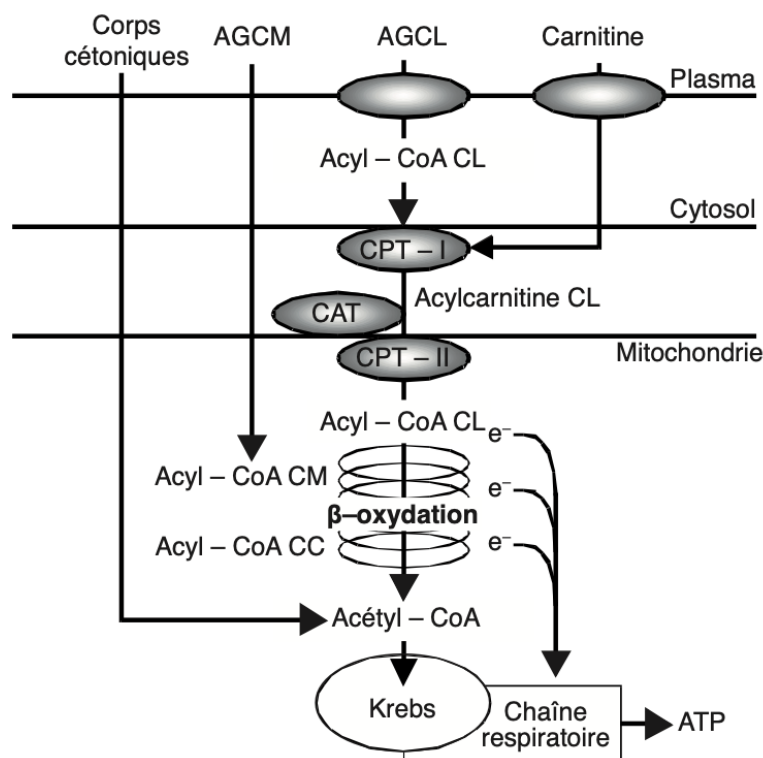


Figure 1 - Voies métaboliques de l'oxydation des acides gras à chaîne longue (AGCL) ou moyenne (AGCM) et des corps cétoniques ; d'après Labarthe 2008 (36)

CPT-I et CPT-II : carnitine palmitoyltransférase I et II ; CAT : carnitine/acyl-carnitine translocase ; CL, CM ou CC : chaîne longue, moyenne ou courte ; e^- : électron.

Dans la mitochondrie les AG sont bêta-oxydés, il s'agit d'un procédé qui a pour but d'obtenir des acétylCoenzyme A (acétylCoA) et de produire des coenzymes réduits (Nicotinamide Adénine Dinucléotide : NADH,H⁺, et Flavine Adénine Dinucléotide : FADH₂) (3). Ce procédé est composé d'une série de 4 étapes enzymatiques répétées. A chaque cycle la molécule initiale est réduite de 2 carbones correspondant à la formation d'un acétylCoA, et génère une molécule de NADH,H⁺ et une molécule de FADH₂. L'acylCoA poursuit ce cycle enzymatique jusqu'à ce que l'AG soit complètement transformé en acétylCoA.

Les acétylCoA ainsi produits entrent dans le cycle de Krebs qui va fournir à son tour les équivalents réduits NADH,H⁺ et FADH₂ nécessaires au fonctionnement de la chaîne respiratoire pour la production d'ATP.

Les acétylCoA générés par la bêta-oxydation peuvent également être stockés sous forme de corps cétonique dans le foie (cétogenèse). Le catabolisme des corps cétoniques (cétolyse) permet la libération d'acétylCoA pour la production d'énergie en situation de jeûne par exemple.

LA CARNITINE

Généralités sur la carnitine

La carnitine a été décrite pour la première fois dans le muscle de bœuf en 1905 par Gulewisch et Krimberg, d'où son nom qui dérive du latin « carno, carnis » qui signifie « chair ». Son rôle de facteur de croissance indispensable pour le ver de farine, *Tenebrio molitor* a été décrit plus tard en 1953 par Fraenkel (4), qui l'avait alors dénommé vitamine B_T. La fonction de la carnitine dans le transport des AG à travers la membrane mitochondriale a été décrite par Fritz en 1955 (5). L'existence d'une déficience en carnitine musculaire dans certaines myopathies est connue depuis 1973 (6,7).

La carnitine (3-hydroxy-4-triméthylammonio-butanoate) est une petite molécule hydrophile, dérivée d'acide aminé. Sa structure moléculaire est représentée par la **Figure 2**. Elle existe sous forme de deux stéréo-isomères, qui sont tous les deux actifs biologiquement, mais seule la forme lévogyre est retrouvée naturellement chez les animaux.

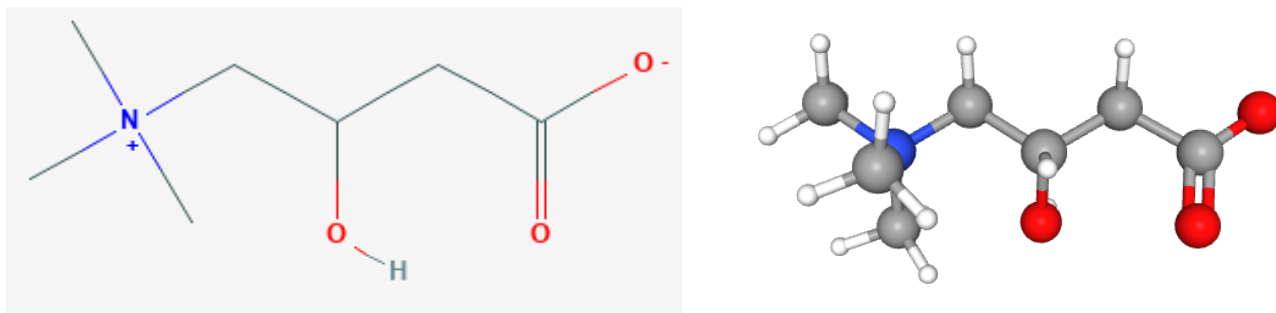


Figure 2 - Structure biochimique de la carnitine : en 2D à gauche et en 3D à droite ; d'après PubChem (37)

La carnitine provient à 75% d'apports exogènes par l'alimentation (viandes, poissons, produits laitiers) (8-10), et à 25% d'apports endogènes par synthèse hépatique et rénale à partir de la lysine et de la méthionine (11). Pour les personnes avec un régime alimentaire végétarien strict, la réabsorption tubulaire rénale permet de conserver un taux de carnitine normal, la synthèse endogène n'étant pas suffisante pour couvrir les besoins en carnitine (12).

La carnitine apportée par l'alimentation est absorbée par transports actif et passif au niveau des entérocytes. Sa biodisponibilité est variable et dépend de la quantité de carnitine présente dans le repas (12). La carnitine est distribuée dans les tissus de façon ubiquitaire mais est principalement concentrée dans le cœur et dans les muscles squelettiques, organes à forte utilisation d'AG pour leur métabolisme énergétique.

Transport de la carnitine

L'Organic Cation/carnitine Transporter Novel type 2 (OCTN2) de la famille des OCT (Organic Cation Transporteur) est un transporteur membranaire sodium dépendant de haute affinité pour la carnitine (13). L'OCTN2 d'expression ubiquitaire, est principalement retrouvé dans le cœur, les muscles squelettiques et les tubules rénaux proximaux (14).

L'OCTN2 est codé par le gène SLC22A5 (Solute Carrier Family 22 Member 5) sur le chromosome 5q31.1. Ce gène code pour une protéine de 557 acides aminés organisée en 12 domaines transmembranaires (**Figure 3**). Il interagit avec la carnitine et avec le sodium qui permet l'internalisation active de la carnitine dans la cellule par gradient électrochimique (15,16).

La carnitine libre au niveau du rein est filtrée par le glomérule, puis réabsorbée à 95% par l'OCTN2 dans les tubules rénaux proximaux (12).

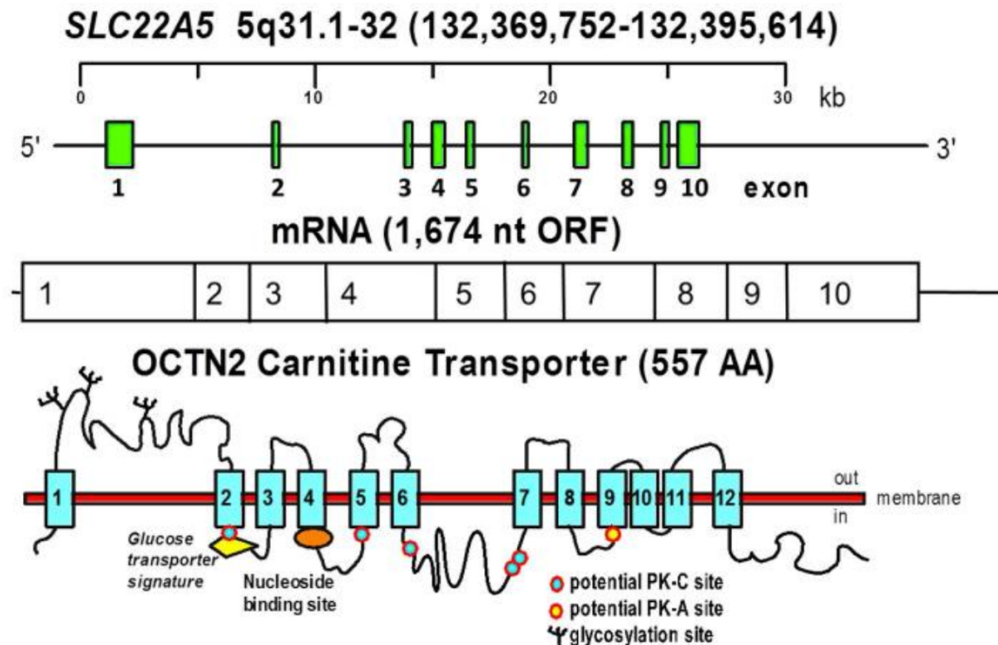


Figure 3 - Le transporteur de carnitine chez l'homme ; d'après Longo 2016 (17)

Cœur et carnitine

Le cœur requiert un apport énergétique constant afin de conserver ses fonctions. Bien que capable d'utiliser le glucose comme source d'énergie, sa source principale d'énergie provient de la dégradation des AG par la bêta-oxydation mitochondriale (18,19)

La concentration intracellulaire cardiaque en carnitine doit donc être importante. Le cœur, tout comme les muscles squelettiques, n'est pas capable de produire de carnitine. Le transporteur OCTN2 est donc indispensable afin d'internaliser la carnitine dans les cellules myocardiques (10).

LE DEFICIT SYSTEMIQUE PRIMAIRE EN CARNITINE

Physiopathologie du déficit systémique primaire en carnitine

Le déficit systémique primaire en carnitine, ou systemic Primary Carnitine Deficiency (PCD) en anglais (#OMIM 212140) est une maladie autosomique récessive rare due à la dysfonction d'OCTN2 par mutation du gène SLC22A5.

La prévalence de cette maladie est inconnue et semble varier en fonction de l'origine ethnique, elle est estimée à 1:1300 naissances dans les îles Féroé (20), et à 1:100000 naissances en Australie (21), la prévalence n'est pas connue en Europe.

Le dysfonctionnement du transporteur OCTN2 a pour conséquence une diminution de l'internalisation intracellulaire de carnitine et donc une concentration intracellulaire effondrée. Au niveau rénal la réabsorption tubulaire est quasi nulle (22) avec pour conséquence une fuite urinaire de carnitine et un taux circulant de carnitine effondré.

Génétique du déficit systémique primaire en carnitine

Une centaine de mutations ont été décrites pour le gène SCL22A5 codant pour l'OCTN2, la plupart de ces mutations ayant pour conséquence une perte de fonction (23). Il n'existe pas de lien entre le génotype et le phénotype, avec au sein d'une même famille une expression clinique d'une même mutation très variable, allant du sujet asymptomatique à la décompensation mixte cardiaque et métabolique (24,25).

Manifestations cliniques du déficit systémique primaire en carnitine

Les manifestations cliniques du PCD sont très variables et dépendent principalement de l'âge de début des symptômes (26).

Chez les enfants de moins de 2 ans, on retrouve fréquemment une décompensation métabolique (avec hypoglycémie hypocétosique, hyperammoniémie, hépatomégalie, cytolyse hépatique, encéphalopathie hépatique) qui peut être favorisée par un jeûne ou une infection intercurrente. Cette forme précoce peut aussi s'associer à une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, et des troubles du rythme cardiaque graves.

La forme myopathique est fréquemment révélatrice de la maladie chez l'enfant plus âgé, en moyenne autours de 4 ans, associant une cardiomyopathie dilatée, une hypotonie, et une faiblesse musculaire. L'installation de la cardiomyopathie peut être très insidieuse et potentiellement létale en l'absence de traitement adapté.

Les adultes quant à eux sont le plus souvent asymptomatiques, bien que certains décrivent une fatigabilité. La grossesse peut être l'occasion du diagnostic avec une recrudescence d'arythmies cardiaques.

Diagnostic du déficit systémique primaire en carnitine

L'élément clé d'orientation diagnostique est le dosage sanguin de la carnitine libre : la carnitine plasmatique/sérique est effondrée $< 5\mu\text{mol/L}$ (norme $25\text{-}50\mu\text{mol/L}$). Un autre élément d'orientation diagnostique est une excrétion urinaire de carnitine très élevée sous supplémentation en carnitine.

La confirmation diagnostique nécessite le séquençage du gène SLC22A5 qui permet d'identifier deux variants pathogènes.

En cas de test génétique négatif, le diagnostic peut être obtenu par la mesure de la captation de carnitine par les fibroblastes. Celle-ci est alors inférieure à 10% de l'activité des fibroblastes contrôles (11).

Traitement du déficit systémique primaire en carnitine

Le traitement repose sur la supplémentation quotidienne et à vie en L-carnitine orale à forte dose, de 100 à 200mg/kg/jour (27). En cas d'hospitalisation pour une hypoglycémie ou nécessité de jeûne notamment en raison d'une intervention médicale ou chirurgicale des apports parentéraux par un soluté glucosé doivent être assurés.

La posologie de la supplémentation en carnitine doit être adaptée pour chaque patient en fonction des taux plasmatiques en carnitine. La L-carnitine orale rentre dans la cellule chez les patients avec PCD par le transporteur d'acides aminés $\text{B}^{0,+}$ ($\text{ATB}^{0,+}$) qui a une moindre affinité pour la carnitine qu'OCTN2 (17).

Les effets secondaires du traitement de supplémentation sont rares (11). Un inconfort digestif et des diarrhées sont décrites à fortes doses, ces symptômes sont résolutifs avec la diminution de la posologie de la supplémentation. Certains patients décrivent une mauvaise odeur, qui est liée au métabolisme bactérien de la L-carnitine dans l'intestin qui produit de la triméthylamine, dont l'odeur est désagréable ; cet effet indésirable répond à un traitement oral par métronidazole ou à l'administration de probiotiques.

Le pronostic à long terme est favorable en cas de bonne observance de la supplémentation.

Lien avec le syndrome du QT court

Il semble exister une association entre le déficit systémique primaire en carnitine et le raccourcissement de l'intervalle QT, avec la survenue de troubles du rythme graves chez certains patients (28). Le prochain paragraphe fera un bref rappel sur le syndrome du QT court.

LE SYNDROME DU QT COURT

Généralités sur le syndrome du QT court

Le syndrome du QT court est une maladie rare dont la description est très récente. Alors que l'allongement de l'intervalle QT est connu depuis longtemps pour augmenter le risque de mort subite et de mortalité cardiaque globale. Il a fallu attendre les années 1990 pour montrer que le raccourcissement de l'intervalle QT était également à risque de mort subite. L'enregistrement de holters ECG chez environ 6700 patients montraient effectivement un risque de mort subite multiplié par deux lorsque l'intervalle QT moyen était inférieur à 400 ms (29). L'existence d'un syndrome du QT court a été proposée pour la première fois en 2000 par Gussak et al., avec la description de cas familiaux avec intervalle QT très court associé à de la fibrillation atriale paroxystique et un cas de mort subite (30). De nombreux cas ont ensuite été rapportés.

Ce syndrome associe un raccourcissement de la repolarisation et une tendance à la fibrillation atriale et ventriculaire, et qui peut être responsable d'une mort subite. Le syndrome du QT court est d'ailleurs l'une des causes génétiques rapportées de mort subite chez l'enfant (31).

Diagnostic du syndrome du QT court

Les modalités du diagnostic sont discutées. L'ESC (European Society of Cardiology) en 2015 suggère un diagnostic de syndrome de QT court en cas de :

- $QTc \leq 340$ ms sur l'enregistrement ECG
- ou $QTc \leq 360$ ms associé à au moins un des éléments suivants :
 - o mutation pathogène confirmée,
 - o histoire familiale de syndrome du QT court,
 - o histoire familiale de mort subite avant l'âge de 40 ans,
 - o survie à un épisode de tachycardie ventriculaire ou de fibrillation ventriculaire en l'absence de cardiopathie sous-jacente (32).

La mesure de l'intervalle QT ne semble pas être le seul point important à évaluer sur l'ECG de ces patients. Les autres éléments à l'ECG suggérant un syndrome du QT court sont un intervalle ST absent ou minime, avec un intervalle entre le point J et le pic de l'onde T (mesuré dans la dérivation précordiale avec l'onde T de plus grande amplitude) inférieur à 120 ms, des ondes T amples avec une base étroite, une repolarisation précoce, ou un allongement de l'intervalle entre le pic de l'onde T et la fin de l'onde T (32).

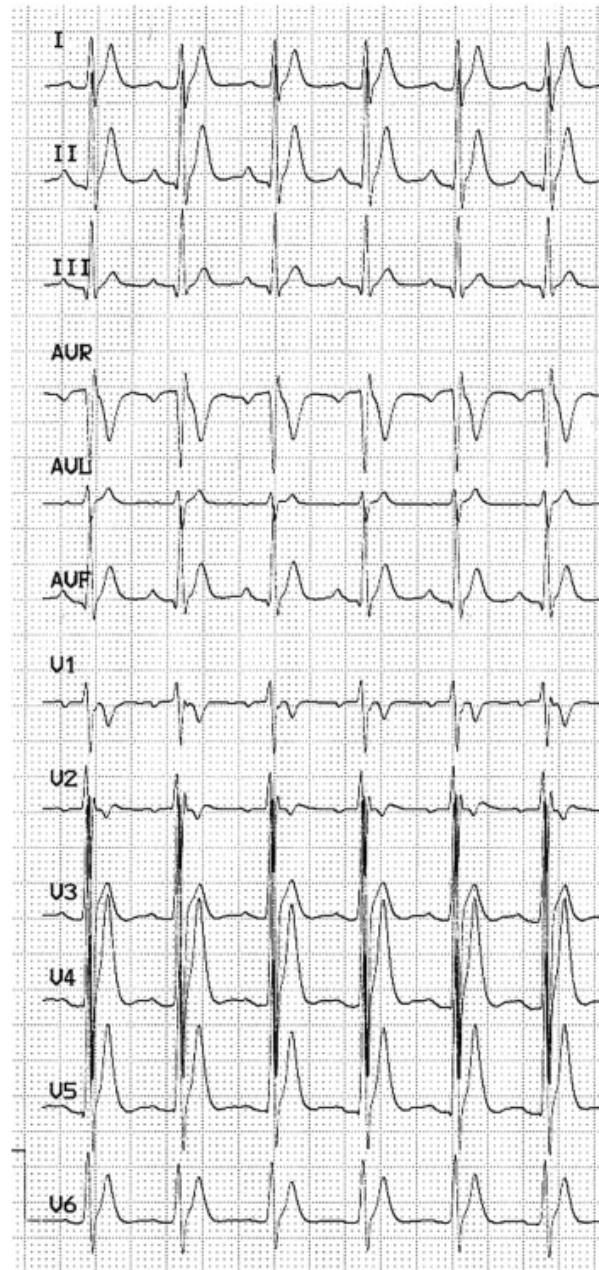


Figure 4 - *Tracé ECG d'un patient avec un syndrome du QT court ; d'après Maury 2008 (38)*

Les patients avec un syndrome du QT court semblent aussi présenter des valeurs constantes de l'intervalle QT et un manque d'adaptation de l'intervalle QT à la fréquence

cardiaque, avec un défaut d'allongement adéquat à des fréquences cardiaques plus lentes et un raccourcissement anormal pendant l'accélération (pseudo-normalisation de l'intervalle QT à des fréquences rapides).

Génétique du syndrome du QT court

Le syndrome du QT court est associé à des mutations type gain-de-fonction dans des gènes codant des canaux potassiques voltage dépendant (gènes KCNQ1, KCNJ2, et KCNH2), et à des mutation type perte-de-fonction pour des gènes codant des canaux calciques voltage dépendant (CACNA1C, CACNB2, et CACNA2D1) (33).

Lien entre le déficit systémique primaire et le raccourcissement du QT

Plusieurs cas de raccourcissement de l'intervalle QT dans le PCD ont été rapportés notamment par Roussel et al. en 2016 (34), et il semble que sous traitement de supplémentation par L-carnitine bien conduit il y ait une normalisation de l'intervalle QT (35).

Les atteintes cardiaques dans le déficit systémique primaire en carnitine semblent fréquentes et étroitement liées au pronostic, que ce soit par la survenue d'une cardiomyopathie, ou encore par le raccourcissement de l'intervalle QT exposant à un risque de troubles du rythme graves. Néanmoins, aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée spécifiquement à décrire les atteintes cardiologiques au moment du diagnostic et au cours de l'évolution du déficit systémique primaire en carnitine.

L'objectif général de ce travail de thèse a ainsi été de décrire les complications cardiaques dans le déficit systémique primaire en carnitine et d'en préciser l'évolution sous traitement de supplémentation par carnitine. Nous avons pour cela réalisé une étude rétrospective multicentrique incluant l'ensemble des patients suivis dans les centres de référence des maladies métaboliques français, ayant un diagnostic confirmé de déficit systémique primaire en carnitine. Le résultat de ce travail de thèse est présenté sous la forme d'un article en anglais.

BIBLIOGRAPHIE DE L'INTRODUCTION GÉNÉRALE

- 1- Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(1):207-258.
- 2- Adeva-Andany MM, Carneiro-Freire N, Seco-Filgueira M, Fernández-Fernández C, Mouriño-Bayolo D. Mitochondrial β -oxidation of saturated fatty acids in humans. *Mitochondrion.* 2019;46:73-90.
- 3- Eaton S. Control of mitochondrial beta-oxidation flux. *Prog Lipid Res.* 2002;41(3):197-239.
- 4- Fraenkel G. Studies on the Distribution of Vitamin B T (Carnitine). *Biological Bulletin.* 1953;104(3):359-371.
- 5- Fritz I. The effect of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand.* 1955;34(4):367-385.
- 6- Engel AG, Angelini C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome. *Science.* 1973;179(4076):899-902.
- 7- Karpati G, Carrpenter S, Engel AG et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency: Clinical, morphologic, biochemical, and pathophysiologic features. *Neurology.* 1975;25(1):16-24.
- 8- Borum PR. Carnitine in neonatal nutrition. *J Child Neurol.* 1995;10 Suppl 2:S25-S31.
- 9- Rebouche CJ, Engel AG. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the human carnitine deficiency syndromes. Evidence for alterations in tissue carnitine transport. *J Clin Invest.* 1984;73(3):857-867.
- 10- Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:42-51.
- 11- Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):77-85.
- 12- Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:30-41.
- 13- Tamai I, Ohashi R, Nezu J, et al. Molecular and functional identification of sodium ion-dependent, high affinity human carnitine transporter OCTN2. *J Biol Chem.* 1998;273(32):20378-20382.
- 14- Wu X, Huang W, Prasad PD, et al. Functional characteristics and tissue distribution pattern of organic cation transporter 2 (OCTN2), an organic cation/carnitine transporter. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;290(3):1482-1492.

- 15- Ohashi R, Tamai I, Nezu Ji J, et al. Molecular and physiological evidence for multifunctionality of carnitine/organic cation transporter OCTN2. *Mol Pharmacol*. 2001;59(2):358-366.
- 16- Tamai I. Pharmacological and pathophysiological roles of carnitine/organic cation transporters (OCTNs: SLC22A4, SLC22A5 and Slc22a21). *Biopharm Drug Dispos*. 2013;34(1):29-44.
- 17- Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(10):2422-2435.
- 18- Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(1):93-106.
- 19- Wong AP, Niedzwiecki A, Rath M. Myocardial energetics and the role of micronutrients in heart failure: a critical review. *Am J Cardiovasc Dis*. 2016;6(3):81-92.
- 20- Lund AM, Joensen F, Hougaard DM, et al. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in The Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(3):341-349.
- 21- Wilcken B, Wiley V, Sim KG, Carpenter K. Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry. *J Pediatr*. 2001;138(4):581-584.
- 22- Scaglia F, Wang Y, Singh RH, et al. Defective urinary carnitine transport in heterozygotes for primary carnitine deficiency. *Genet Med*. 1998;1(1):34-39.
- 23- Lahjouji K, Mitchell GA, Qureshi IA. Carnitine transport by organic cation transporters and systemic carnitine deficiency. *Mol Genet Metab*. 2001;73(4):287-297.
- 24- Rose EC, di San Filippo CA, Ndukwe Erlingsson UC, Ardon O, Pasquali M, Longo N. Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat*. 2012;33(1):118-123.
- 25- Spiekerkoetter U, Huener G, Baykal T, et al. Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(6):613-615.
- 26- Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:68.

- 27- Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(2-3):171-180.
- 28- Gélinas R, Leach E, Horvath G, Laksman Z. Molecular Autopsy Implicates Primary Carnitine Deficiency in Sudden Unexplained Death and Reversible Short QT Syndrome. *Can J Cardiol*. 2019;35(9):1256.e1-1256.e2.
- 29- Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *Br Heart J*. 1993;70(1):43-48.
- 30- Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome?. *Cardiology*. 2000;94(2):99-102.
- 31- Pereira R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, et al. Short QT syndrome in pediatrics. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(6):393-400.
- 32- Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):802-812.
- 33- Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Recent Advances in Short QT Syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:149.
- 34- Roussel J, Labarthe F, Thireau J, et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):165-174.
- 35- Hancox J. Primary carnitine deficiency as a potential cause of short QT syndrome. *Cardiovascular Research and Medicine*. 2018;2(1):10-12.
- 36- Labarthe F. Nouvelles approches thérapeutiques des anomalies de la beta-oxydation mitochondriale [New therapeutic approaches in mitochondrial fatty acid oxidation disorders]. *Arch Pediatr*. 2008;15(5):608-610.
- 37- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 288, Carnitine. 2021. Available from:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carnitine>.
- 38- Maury P, Extramiana F, Sbragia P, et al. Short QT syndrome. Update on a recent entity. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(11-12):779-786.

ARTICLE: “CARDIAC COMPLICATIONS IN SYSTEMIC PRIMARY CARNITINE DEFICIENCY”

ABBREVIATIONS

FA: Fatty Acids

OCTN2: Organic Cation Transporter type 2

PCD: systemic Primary Carnitine Deficiency

QTc: QT interval corrected with the Bazett formula

SQTS: Short QT Syndrome

INTRODUCTION

Carnitine is a small protein essential for the transfer of long-chain fatty acid inside the mitochondria for energy production by the β -oxidation (1). Carnitine is provided by the diet for the most part and distributed ubiquitously but is mainly concentrated in the heart and skeletal muscles, organs which have a high use of fatty acids for their energy metabolism (2).

Systemic Primary Carnitine Deficiency (PCD) (*OMIM* #212140) is a rare metabolic autosomal recessive disease linked to mutations on SLC22A5 gene (Solute Carrier Family 22 Member 5) on chromosome 5q31.1, which is encoding for the sodium-dependent carnitine transporter Organic Cation Transporter type 2 (OCTN2) (1). OCTN2 is involved in the active internalization of carnitine in the cell by electrochemical gradient, and is particularly expressed in heart, skeletal muscle, and proximal renal tubules (3). In PCD, deficiency of OCTN2 results in inappropriate urinary carnitine wasting, low serum carnitine level, and reduced intracellular carnitine concentration. The prevalence of PCD is unknown and seems to depend on the ethnicity, from about 1:1300 newborns in Faroe Island (4) to 1:100000 in Australia (5) and is unknown in European countries.

Clinical symptoms and age at presentation of PCD are variable (6). Cardiac involvement is common including cardiomyopathies and/or severe cardiac arrhythmias and worsens the prognosis. PCD in infants is presented as a metabolic decompensation and is often caused by fasting or by an infection. This decompensation includes hyperammonemia, hypoketotic hypoglycemia, hepatomegaly, elevated transaminases, and hepatic encephalopathy. Cardiomyopathy, muscle weakness and moderate elevated creatine kinase may also be observed in infants. Without treatment, this form of PCD leads to coma and death.

In childhood, the onset of a dilated or an hypertrophic cardiomyopathy can be insidious and may lead to death before diagnosis. Hypotonia, muscle weakness and elevated creatine kinase are also described at this age. Diagnosis during adulthood is rare, adults being mostly asymptomatic, or suffering from less significant symptoms such as fatigability or reduced endurance. Nevertheless, dilated cardiomyopathy and arrhythmias have also been described in a few adult patients.

Diagnosis of PCD is orientated by collapsed plasmatic/serum carnitine level, and high urinary carnitine excretion under carnitine supplementation. Confirmation of diagnosis requires

identification of 2 pathogenic variants of the SLC22A5 gene; and in case of a negative genetic test, diagnosis can be obtained by the decrease of carnitine uptake in fibroblasts (1).

Treatment of PCD consists in 100–200 mg/kg/day oral levocarnitine (L-carnitine) supplementation (7), in order to maintain a normal plasma carnitine level (6,8). Hypoglycemia or fasting need to be prevented and treated with intravenous dextrose infusion.

Cases of shortening of the QT interval on ECG have been described in patients with PCD (9,10). Short QT syndrome (SQTS) combines shortened repolarization, predisposition to arrhythmias, and risk of sudden death (11). European Society of Cardiology in 2015 suggests a diagnosis of SQTS in case of QTc interval ≤ 340 ms; or QTc interval ≤ 360 ms associated with one criteria among: confirmed pathogenic mutation, family history of SQTS, family history of sudden death before 40 years old, survival of ventricular fibrillation or ventricular tachycardia in the absence of underlying heart disease (12). The relation between carnitine deficiency and short QT syndrome has been suggested, but the pathophysiology remains unknown (9,13).

Cardiac manifestations in PCD appear to be frequent and could worsen the prognosis. Nevertheless, to our knowledge, no study has specifically described the cardiological symptoms at the time of diagnosis and during the course of PCD. The aim of this work was therefore to precisely describe the cardiac complications in PCD and to specify their evolution under carnitine supplementation.

METHODS

Study design

We conducted a retrospective multicenter study, including all the patients with a confirmed diagnosis of PCD and followed in French Reference Centers for Metabolic Disease. “Filière nationale de santé maladies rares G2M – Maladies Héréditaires du Métabolisme”. The diagnosis of PCD was suspected in presence of low plasma free carnitine concentration (<5 μ M, normal 25-50 μ M) and had to be confirmed by molecular testing of SLC22A5 gene (2 mutations needed) (14) or by demonstrating reduced fibroblast carnitine transport ($< 10\%$ of the control rate) in case of negative genetic screening (15).

Gender, age, clinical symptoms, serum carnitine levels, ECG records, echocardiograms, cardiological complications (i.e. arrhythmias, cardiomyopathy, heart failure, death from cardiovascular event) and treatment were retrospectively recorded, at diagnosis and during follow up, by the French specialists of PCD in charge of patients or by visiting the centers. When electrocardiograms were available, the QT interval was measured in double reading by two pediatric cardiologists, using the tangent method (**Figure 1**), according to international recommendations (16) and corrected with the Bazett formula (QTc).

$$\text{Bazett formula : } QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

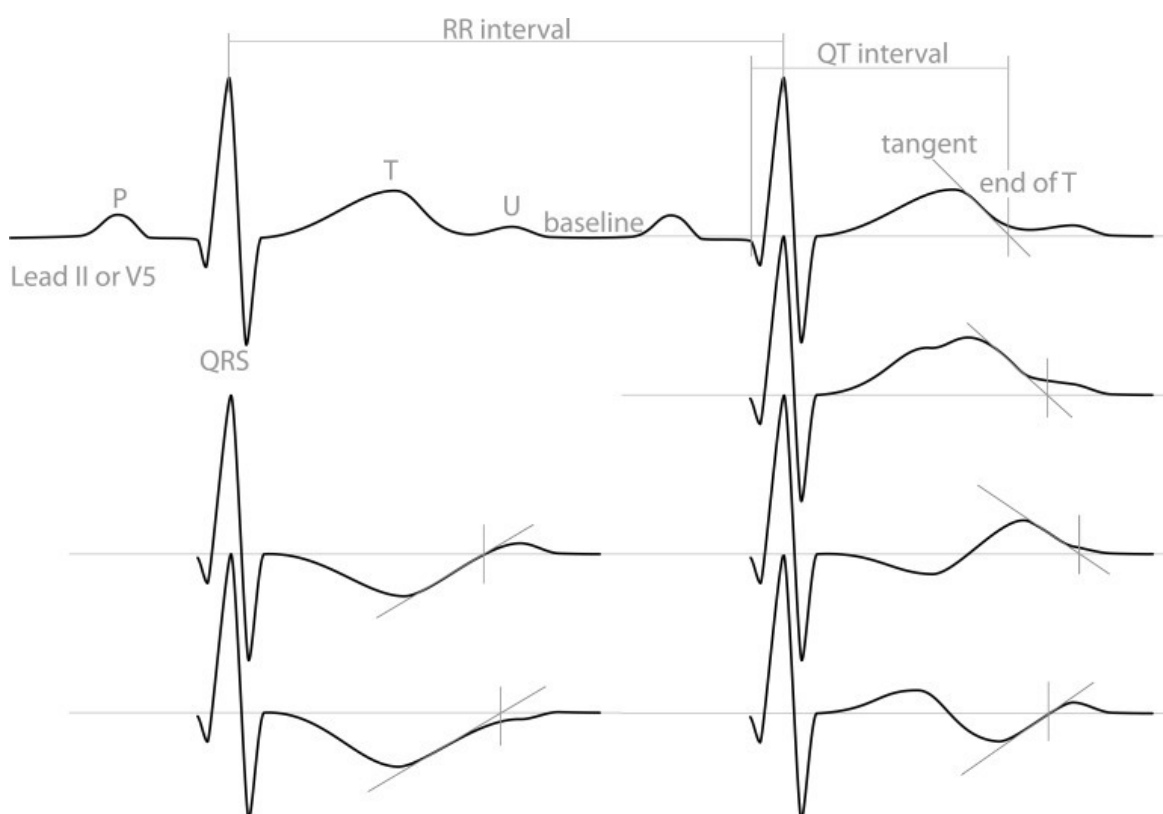


Figure 1 - Tangent method used to measure QT interval; from Postema 2014 (45)

Statistical analysis

Continuous data were expressed as median (minimum-maximum) and qualitative variables were expressed as number (percentage). Comparison between QTc before and after supplementation were done using Wilcoxon match-paired test. A p-value under 0.05 was

considered significant. Statistical tests were made using Prism version 6 (GraphPad software Inc, La Jolla, CA).

Ethical Approval of the Study Protocol

Approbation by the local ethics committee is being registered. The need for informed consent was waived, in accordance with French rules for retrospective studies.

RESULTS

Nineteen patients followed in 8 French hospital centers were included. Patients characteristics at diagnosis are presented in **Table 1**. Free serum carnitine level at diagnosis was collapsed for all patients. PCD was confirmed for all patients, by genetic confirmation for 17 patients (89%) and/or by reduced fibroblast carnitine transport for 5 patients (26%).

Cardiological manifestations were notified in 17 patients (89%) at the time of diagnosis. Sixteen patients (84%) displayed a cardiomyopathy (10 dilated cardiomyopathy, 5 hypertrophic cardiomyopathy and 1 unspecified cardiomyopathy) and 3 patients (21%) suffered from severe arrhythmias including 1 ventricular tachycardia and 2 ventricular fibrillations. Among these 3 patients, one died from non-recoverable cardiac arrest (electric storm) at age of 4 months, despite electro versions and initiation of extracorporeal membrane oxygenation circulatory support. One two years old patient died from a “sudden death” with a postmortem diagnosis of PCD, probably because of severe arrhythmia. Overall mortality at diagnosis was therefore 10%.

Other inaugural symptoms at diagnosis included hypoketotic hypoglycaemia for 7 patients (37%), hyperammonaemia for 6 patients (32%), and muscle weakness for 5 patients (26%). These non-cardiological symptoms were found in a total of 9 patients (47%) at diagnosis.

Table 1 – Patients characteristics at diagnosis

Parameters	Patients (n=19)
<i>Demography</i>	
- Male / Female	10 (53%) / 9 (47%)
- Age (years)	4.5 (0.3-28.8)
<i>Cardiological symptoms</i>	17 (89%)
- Cardiomyopathy	16 (84%)
Dilated cardiomyopathy	10 (47%)
Hypertrophic cardiomyopathy	5 (26%)
Unknown type	1 (5%)
- Arrhythmia	4 (21%)
Ventricular tachycardia	1 (5%)
Ventricular fibrillation	2 (11%)
- Sudden death	1 (5%)
<i>Other symptoms</i>	9 (47%)
- Hypoketotic hypoglycaemia	7 (37%)
- Hyperammonaemia	6 (32%)
- Muscle weakness	5 (26%)
<i>Global mortality at diagnosis</i>	2 (11%)
<i>Corrected QT (ms)</i>	338 (282-362)
≤ 340	7 (70%)
> 340	3 (30%)
<i>Carnitine dosage</i>	
- Free carnitine (μmol/L)	2 (0.3-9)
- Total carnitine (μmol/L)	3.1 (1-12)
<i>Confirmatory diagnostic tool</i>	
- Pathogenic mutations of SLC22A5 gene	17 (89%)
- Reduced fibroblast carnitine transport	5 (26%)

Data are expressed in number (%) or in median (min-max)

The seventeen remaining patients received carnitine supplementation at a median dose of 130 mg/kg/day, 3 times a day for 7 patients (41%) and 4 times a day for 9 (59%). The median dosage of free and total carnitine under supplementation was respectively 17μmol/L and 25μmol/L and reached the expected concentrations.

Evolution during a median follow-up period of 16.5 (0.7–47) years with carnitine supplementation is shown in **Table 2**. Among the fourteen remaining patients with cardiomyopathy, ten recovered normal heart at echocardiogram, but 4 patients retained a cardiomyopathy (24%) including 3 hypertrophic cardiomyopathies and 1 dilated cardiomyopathy. Of these patients, one had only been on supplementation for 8 months. The

other ones had comparable carnitine supplementation dosage (150 vs 130), comparable free carnitine serum level (7.6 vs 8.3) and comparable follow up duration (15.5 vs 16.5) than patients who recovered the cardiomyopathy. No arrhythmia was notified during follow-up, but one patient died from sudden death 16 years after the initiation of the supplementation, probably due to rhythmic complication. This patient discontinued the medical follow-up and was non-compliant for carnitine supplementation.

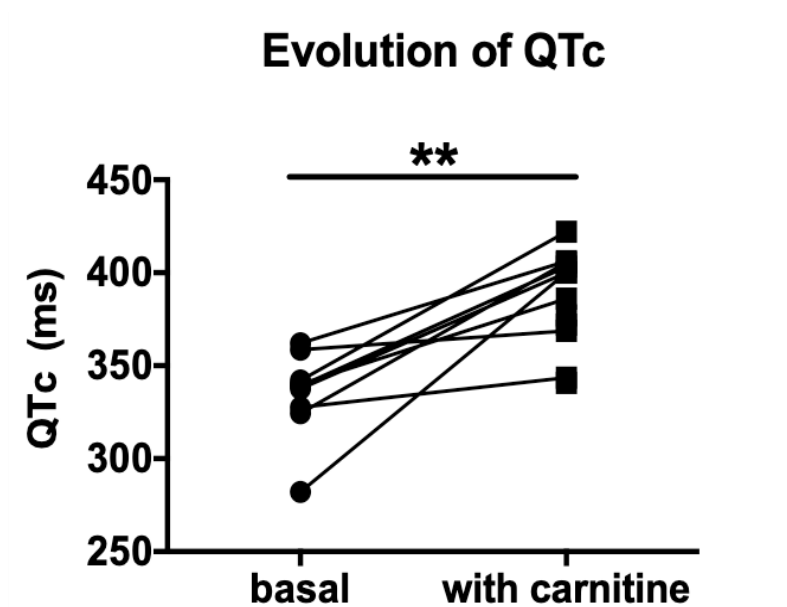
Table 2 – Evolution with carnitine supplementation

Parameters	Patients (n=17)
<i>Duration of follow-up</i> (years)	16.5 (0.7-47)
<i>Carnitine supplementation</i>	
- Treatment dosage (mg/kg/day)	
50 - 100	5 (29%)
100 - 200	10 (59%)
> 200	1 (6%)
Unknown	1 (6%)
- Number of treatment intake (/day)	
3	7 (41%)
4	9 (59%)
Unknown	1 (6%)
<i>Carnitine dosage</i>	
- Free carnitine (μmol/L)	8.3 (7.1-40.6)
- Total carnitine (μmol/L)	16.9 (11.7-55.4)
<i>Cardiological symptoms</i>	
- Cardiomyopathy	4 (24%)
Dilated cardiomyopathy	1 (6%)
Hypertrophic cardiomyopathy	3 (18%)
- Arrhythmias	0 (0%)
- Sudden death	1 (6%)
<i>Corrected QT (ms)</i>	383 (341-406)

Data are expressed in number (%) or in median (min-max)

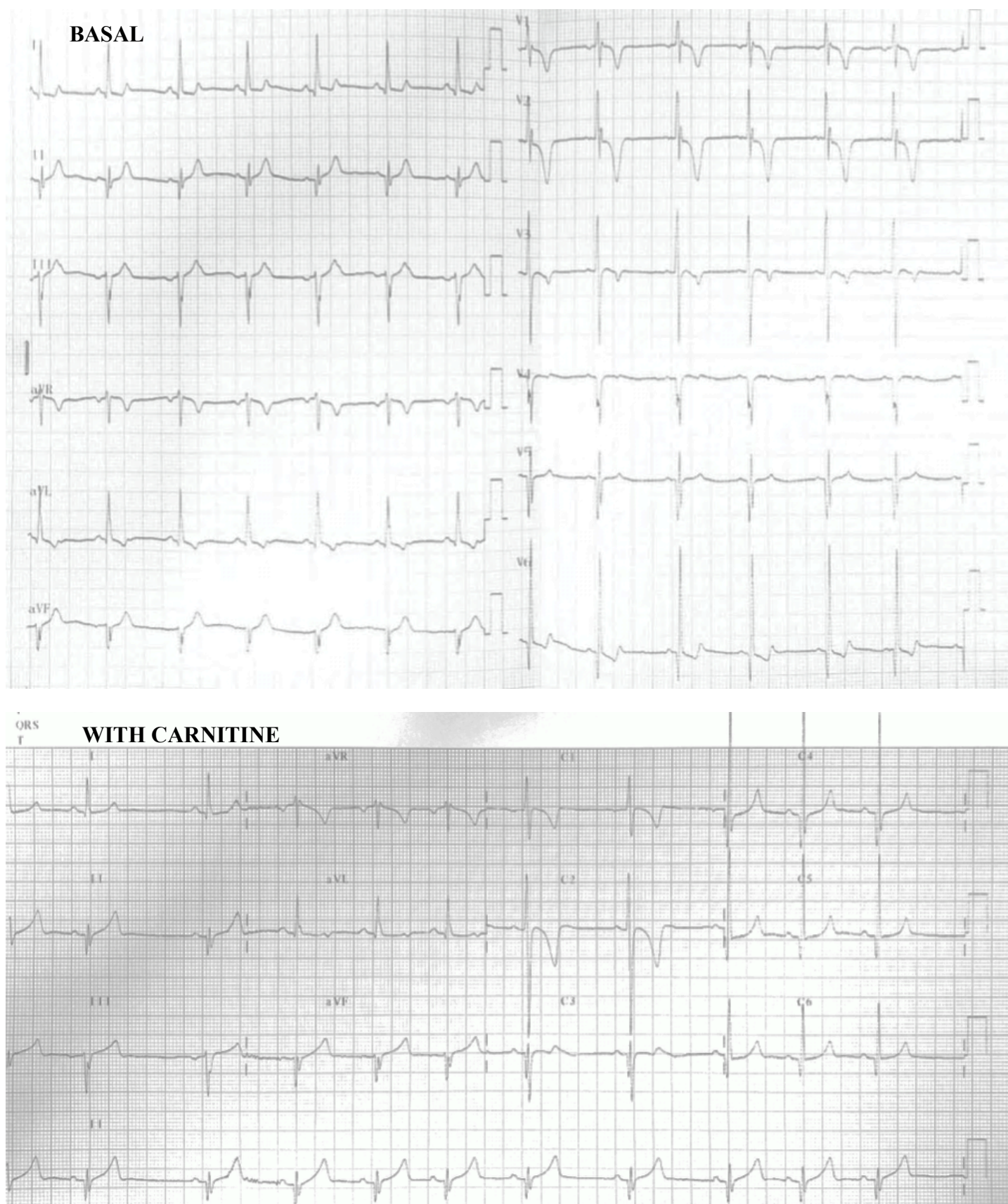
Among the 10 ECG available before the initiation of supplementation, the median of QTc was 338 ms (282-362), and 7 (70%) had a QTc ≤ 340 ms that meets the definition of SQTS. With carnitine supplementation, among the 13 ECG available, median QTc was 384 ms (340-406), and the QTc was > 340 ms for all patients. Each individual patient increased the QTc from a median duration of 62 ms (10-118) with carnitine supplementation (p<0.01). Evolution of QTc is shown in **Figure 2** and **Figure 3**.

Figure 2 – Evolution of QTc before (“basal”) and after L-carnitine therapy (“with carnitine”)



Wilcoxon match-paired test, **: $p < 0.01$

Figure 3 – Example of ECG before and after 3 years of carnitine supplementation



“BASAL”: before treatment, shortened QT: QTc 324ms.

“WITH CARNITINE”: after 3 years of treatment, normalization of the QT : QTc 405ms.

DISCUSSION

Our study underlines that the main clinical manifestations of systemic primary carnitine deficiency are cardiological and associate severe arrhythmias with reduction of the QT interval and dilated or hypertrophic cardiomyopathy. We also report a fatal course in 16% of patients, due to cardiological complications. Yet, carnitine supplementation allows recovery from cardiological manifestations most of the time, both by normalization of QT interval and avoiding rhythmic complications, and by the regression of most of the cardiomyopathies. Mortality under well-managed carnitine supplementation was null in our cohort.

These results are consistent with the various case reports described in the literature. Morand et al. described the complete recovery of a patient with hypokinetic dilated cardiomyopathy under supplementation (17). Rijlaarsdam et al. also published a case report of an adolescent with PCD whose only initial symptom was ventricular fibrillation, with persistent non-sustained ventricular tachycardia, that only regressed under supplementation (18). As in our study, Stanley (8) highlighted the importance of continuing supplementation for life, reporting two cases of patients who died of cardiac arrest before age 30 when carnitine supplementation was discontinued. A mouse model of PCD was developed by the team of Roussel et al. by inhibiting the OCTN2 transporter with mildronate (9), preventing carnitine from entering the cell. In this model, the mice mimicked the human phenotype, combining hypertrophic cardiomyopathy, QT interval shortening, and the occurrence of sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. These mice may thus constitute an excellent model for understanding the pathophysiological mechanisms of cardiac damage.

Pathophysiology of cardiomyopathy in PCD is poorly understood. Two phenotypes are observed, hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. The hypertrophic cardiomyopathy phenotype is possibly explained by the accumulation of free fatty acids (FA) that are not metabolized and that could potentially be accumulated in lipid vacuoles into the cardiac muscle tissue, as already shown in humans in other beta-oxidation deficiencies (19), but also in a mouse model of carnitine deficiency (20,21). This accumulation of free FA in the heart tissue could also explain the second phenotype (dilated cardiomyopathy), through the process of cardio-lipotoxicity. The mechanisms of lipotoxicity on the heart have been well described in type 2 diabetes, metabolic syndrome, or obesity (22,23). These metabolic diseases

are characterized by a high level of serum free FA responsible for a cellular accumulation of lipids, the FA imported into the cell exceeding the capacity to use them (24,25). It has been hypothesized that this imbalance between FA intake and utilization (both through excess intake and decreased mitochondrial oxidation) is responsible for toxic intra myocardial lipid accumulation leading to cellular dysfunction and heart failure when no vascular pathology is associated (26). The development of transgenic mice expressing acylCoA synthetase (27), fatty acid transport protein 1 (28) or lipoprotein lipase (29) verified this hypothesis, as lipid accumulation in these mice led to cardiac dysfunction without underlying metabolic disease. Excess FA accumulated in the cell are incorporated into lipid droplets as triglycerides and into membranes as phospholipids. In the droplets, toxic lipid complexes to the cardiac cells are generated and contribute to the genesis of myocardial dysfunction. This toxic metabolites from non-oxidative pathways of lipid metabolism mainly include lysophospholipids, ceramides and diacylglycerols (23). Lysophospholipids are derived from the release of a FA from a phospholipid by the action of phospholipase A2. These lipids have proinflammatory and proarrhythmogenic activity and are associated with mitochondrial dysfunction (30,31). Sphingolipids including ceramides have been incriminated in cardiac lipotoxicity (32). These lipids accumulate in tissues and particularly in heart in the event of excess tissue FA intake. Ceramides inhibit the insulin signaling pathway (33) and induce cell apoptosis through activation of the ERK, p38MAPK and JNK pathways (34). Decreasing ceramide biosynthesis in a mouse model of lipotoxic cardiomyopathy by overexpression of glycosylphosphatidylinositol-anchored human lipoprotein lipase improved cardiac function and survival (35). Similarly, in an adiponectin-induced cardiomyocyte death model, ceramidase activation and ceramide depletion had a protective effect (36). Finally, diacylglycerols are derived from the cleavage of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate by the phospholipase C. They act as a lipid second messenger by activating protein kinase C, which is involved in the development of dilated and hypertrophic cardiomyopathies. Diacylglycerols are converted to triglycerids by the action of diacylglycerol acyltransferase. Liu et al. showed that overexpression of diacylglycerol acyltransferase in a mouse model of lipotoxic heart failure by overexpression of Long Chain CoA synthase improved systolic and diastolic heart function in parallel with a decrease in diacylglycerol production (37). It is important to note that in this study, the decrease in diacylglycerol was associated with a decrease in ceramides and an improvement in FA oxidation, showing the close interdependence between the different lipid signaling pathways. The lipidomic study of the hearts of murine models with PCD, particularly

by the action of mildronate, would allow to verify this hypothesis and to enhance the characterization of the phenomena of cardio-lipotoxicity.

Such changes in the lipid homeostasis of the heart tissue could probably also explain the shortening of the QT interval observed in patients without supplementation. The pathophysiological mechanisms remain unknown but could possibly be related to changes in the activity of ion channels inserted in the plasma membranes. Indeed, independently of carnitine deficiency, short QT syndrome has been characterized by mutations in genes encoding potassium or calcium channels, resulting in either an increase in potassium outward current or calcium inward current shortening the QT (38,39). However, the modification of lipid homeostasis could also affect the regulation of these channels. It has been shown in vitro that the accumulation of long-chain acylcarnitines increases the amplitude and accelerates the deactivation of the HERG channel potassium current (40). Moreover, the mouse model of very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency which is notably characterized by an accumulation of long-chain acylcarnitines, had in an inverse manner to the PCD, an increase in QTc duration (41). This phenomenon associated with the occurrence of a short QT in PCD, may suggest a correlation between acylcarnitine concentration and QT duration. In this sense, it would be interesting to measure the QT intervals of patients with long-chain fatty acid beta-oxidation deficiency in the context of decompensation with acylcarnitine accumulation, especially since these pathologies are associated with serious rhythm disorders (42), for which the pathophysiology is still unknown.

Whatever the pathophysiological origin, the occurrence of cardiomyopathy and severe rhythm disturbances expose patients with PCD to death, whereas this risk appears to be null with the carnitine supplementation. Thus, 3 of the 19 patients in our cohort died (16%), 2 before the initiation of the carnitine treatment, and one due to non-compliance to the treatment. In these conditions, it seems necessary to propose an early diagnosis of the disease by implementing a French policy of neonatal screening on blotting paper by mass spectrometry, associated with a diagnostic confirmation by sequencing of the SLC22A5 gene, in order to avoid delay in the initiation of treatment with carnitine (43,44).

The main limitations of this study are the retrospective collection of data leading to missing information, and a small sample size due to the rarity of the disease. To our knowledge, this cohort is however the largest describing cardiac complications in patients with PCD.

CONCLUSION

Our study highlights the severity of cardiac complications in PCD, including at diagnosis cardiomyopathy in 84% and arrhythmias in 21% of patients. Moreover, carnitine deficiency was associated with shortening of QTc duration, that normalized with supplementation. Most of cardiomyopathies were also reduced with carnitine treatment. Three patients died in our cohort (16%), two before carnitine supplementation and one non-compliant, that underlines the necessity of early diagnosis with neonatal screening, and a lifelong monitoring and observance to the treatment.

REFERENCES

- 1- Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):77-85.
- 2- Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:30-41.
- 3- Wu X, Huang W, Prasad PD, et al. Functional characteristics and tissue distribution pattern of organic cation transporter 2 (OCTN2), an organic cation/carnitine transporter. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;290(3):1482-1492.
- 4- Lund AM, Joensen F, Hougaard DM, et al. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in The Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(3):341-349.
- 5- Wilcken B, Wiley V, Sim KG, Carpenter K. Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry. *J Pediatr.* 2001;138(4):581-584.
- 6- Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:68.
- 7- Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(2-3):171-180.
- 8- Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:42-51.
- 9- Roussel J, Labarthe F, Thireau J, et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2016;13(1):165-174.

- 10- Gélinas R, Leach E, Horvath G, Laksman Z. Molecular Autopsy Implicates Primary Carnitine Deficiency in Sudden Unexplained Death and Reversible Short QT Syndrome. *Can J Cardiol*. 2019;35(9):1256.e1-1256.e2.
- 11- Maury P, Extramiana F, Sbragia P, et al. Short QT syndrome. Update on a recent entity. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(11-12):779-786.
- 12- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-2867.
- 13- Hancox J. Primary carnitine deficiency as a potential cause of short QT syndrome. *Cardiovascular Research and Medicine*. 2018;2(1);10-12.
- 14- Wang Y, Ye J, Ganapathy V, Longo N. Mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2 in primary carnitine deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(5):2356-2360.
- 15- Wang Y, Korman SH, Ye J, et al. Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency. *Genet Med*. 2001;3(6):387-392.
- 16- Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):982-991.
- 17- Morand P, Despert F, Carrier HN, et al. Myopathie lipidique avec cardiomyopathie sévère par déficit généralisé en carnitine. Evolution favorable sous un traitement par chlorhydrate de carnitine [Lipidic myopathy with severe cardiomyopathy caused by a generalized carnitine deficiency. Favourable course during carnitine hydrochloride treatment]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1979;72(5):536-544.
- 18- Rijlaarsdam RS, van Spronsen FJ, Bink-Boelkens MT, et al. Ventricular fibrillation without overt cardiomyopathy as first presentation of organic cation transporter 2-deficiency in adolescence. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(5):675-676.

- 19- Diekman EF, van der Pol WL, Nievelstein RA, Houten SM, Wijburg FA, Visser G. Muscle MRI in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(3):405-413.
- 20- Kuwajima M, Lu K, Sei M, et al. Characteristics of cardiac hypertrophy in the juvenile visceral steatosis mouse with systemic carnitine deficiency. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30(4):773-781.
- 21- Horiuchi M, Yoshida H, Kobayashi K, et al. Cardiac hypertrophy in juvenile visceral steatosis (jvs) mice with systemic carnitine deficiency. *FEBS Lett.* 1993;326(1-3):267-271.
- 22- Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metab.* 2012;15(6):805-812.
- 23- D'Souza K, Nzirorera C, Kienesberger PC. Lipid metabolism and signaling in cardiac lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1861(10):1513-1524.
- 24- Zhou YT, Grayburn P, Karim A, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(4):1784-1789.
- 25- Avogaro A, Nosadini R, Doria A, et al. Myocardial metabolism in insulin-deficient diabetic humans without coronary artery disease. *Am J Physiol.* 1990;258(4 Pt 1):E606-E618.
- 26- Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 2007;115(25):3213-3223.
- 27- Waye JS, Chui DH. The alpha-globin gene cluster: genetics and disorders. *Clin Invest Med.* 2001;24(2):103-109.
- 28- Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2005;96(2):225-233.
- 29- Nöhammer C, Brunner F, Wölkart G, et al. Myocardial dysfunction and male mortality in peroxisome proliferator-activated receptor alpha knockout mice overexpressing lipoprotein lipase in muscle. *Lab Invest.* 2003;83(2):259-269.
- 30- Corr PB, Saffitz JE, Sobel BE. Lysophospholipids, long chain acylcarnitines and membrane dysfunction in the ischaemic heart. *Basic Res Cardiol.* 1987;82 Suppl 1:199-208.
- 31- Gurung IS, Medina-Gomez G, Kis A, et al. Deletion of the metabolic transcriptional coactivator PGC1 β induces cardiac arrhythmia. *Cardiovasc Res.* 2011;92(1):29-38.

- 32- Russo SB, Baicu CF, Van Laer A, et al. Ceramide synthase 5 mediates lipid-induced autophagy and hypertrophy in cardiomyocytes. *J Clin Invest.* 2012;122(11):3919-3930.
- 33- Bikman BT, Summers SA. Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4222-4230.
- 34- Chen CL, Lin CF, Chang WT, Huang WC, Teng CF, Lin YS. Ceramide induces p38 MAPK and JNK activation through a mechanism involving a thioredoxin-interacting protein-mediated pathway. *Blood.* 2008;111(8):4365-4374.
- 35- Park TS, Hu Y, Noh HL, et al. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *J Lipid Res.* 2008;49(10):2101-2112.
- 36- Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med.* 2011;17(1):55-63.
- 37- Liu L, Shi X, Bharadwaj KG, et al. DGAT1 expression increases heart triglyceride content but ameliorates lipotoxicity. *J Biol Chem.* 2009;284(52):36312-36323.
- 38- Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation.* 2004;109(20):2394-2397.
- 39- Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation.* 2007;115(4):442-449.
- 40- Ferro F, Ouillé A, Tran TA, et al. Long-chain acylcarnitines regulate the hERG channel. *PLoS One.* 2012;7(7):e41686.
- 41- Gélinas R, Thompson-Legault J, Bouchard B, et al. Prolonged QT interval and lipid alterations beyond β -oxidation in very long-chain acyl-CoA dehydrogenase null mouse hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(3):H813-H823.
- 42- Bonnet D, Martin D, Pascale De Lonlay, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation.* 1999;100(22):2248-2253.
- 43- Longo N. Primary Carnitine Deficiency and Newborn Screening for Disorders of the Carnitine Cycle. *Ann Nutr Metab.* 2016;68 Suppl 3:5-9.
- 44- Lin W, Wang K, Zheng Z, et al. Newborn screening for primary carnitine deficiency in Quanzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2021;512:166-171.
- 45- Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(3):287-294.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' or 'R' shape with a horizontal line crossing it.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

LODEWYCKX Pierre

43 pages – 2 tableaux – 7 figures

Résumé : Complications cardiaques dans le déficit systémique primaire en carnitine

CONTEXTE. Le déficit systémique primaire en carnitine est une maladie génétique rare liée à la mutation du gène SLC22A5 (OMIM #212140). Le diagnostic biologique est simple, caractérisé par un taux plasmatique effondré en carnitine, et confirmé par l'identification de deux mutations du gène SLC22A5. Les manifestations cliniques initiales incluent des symptômes cardiologiques, pouvant associer une cardiomyopathie dilatée hypokinétique sévère et des troubles du rythme graves. En l'absence de supplémentation en carnitine, la maladie peut conduire à un tableau de décompensation cardiaque fatal. L'objectif de ce travail a été de décrire précisément les manifestations cardiologiques et rythmiques au diagnostic de déficit systémique primaire en carnitine et leur évolution sous supplémentation en carnitine.

MÉTHODES. Nous avons mené une étude multicentrique rétrospective, incluant l'ensemble des patients français ayant un diagnostic confirmé de déficit systémique primaire en carnitine. Les données cliniques et paracliniques au diagnostic et au cours du suivi ont été recueillies soit par les spécialistes en charge de ces patients, soit en se déplaçant dans les centres. Lorsque des électrocardiogrammes (ECG) étaient disponibles, l'intervalle QT était mesuré en double lecture par deux cardiopédiatres, selon les recommandations internationales et corrigé avec la formule de Bazett (QTc).

RÉSULTATS. Dix-neuf patients (âge médian au diagnostic de 2 ans et 4 mois) suivis dans 8 centres ont été inclus. Au diagnostic, 84% (16/19) des patients avaient une cardiomyopathie et 21% (4/19) présentaient une arythmie cardiaque (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire). Sept ECG avant initiation du traitement sur les 10 disponibles montraient un QTc < 340 ms signant un diagnostic de QT court. Sous traitement, aucun des 13 ECG disponibles ne retrouvait de QT court. La médiane des QTc sous supplémentation en carnitine était de 393 ms (341-406) contre 338 ms (282-362) avant traitement ($p < 0.01$). Lors du suivi médian de 17 ans, 10 patients recouvraient une échographie normale, mais 4 patients gardaient une cardiomyopathie. Nous rapportons 3 décès dans cette cohorte (16%), une mort subite avant supplémentation en carnitine (diagnostic à l'autopsie), un patient décédé d'un orage rythmique non récupérable également avant mise en route de la supplémentation, et une mort subite chez une patiente non observante au traitement, 16 années après le diagnostic.

CONCLUSION. Les manifestations cardiologiques sont un mode de révélation fréquent du déficit systémique primaire en carnitine, et semblent se normaliser sous supplémentation. Le déficit en carnitine est notamment associé à un raccourcissement sévère de l'intervalle QT, dont la physiopathologie est mal comprise, et qui peut conduire à des troubles du rythme. Les décès sont fréquents (16%) et fortement liés à la survenue d'arythmie en l'absence de supplémentation. Il y a donc un intérêt certain à l'ajout de la recherche du déficit systémique primaire en carnitine au dépistage néonatal systématique, qui permettrait d'en limiter la mortalité.

MOTS CLÉS. Déficit systémique primaire en carnitine ; Syndrome du QT court ; Cardiomyopathie dilatée ; Mort subite ; Arythmies ventriculaires

Jury :

Président du Jury : Professeur François LABARTHE

Directeur de thèse : Docteur Bruno LEFORT

Membres du Jury : Professeur Dominique BABUTY

Professeur François MAILLOT

Date de soutenance : Vendredi 10 septembre 2021