

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Jean ISSA

Né le 01/04/1993 à Bourges (18)

Altération de la bêta-oxydation chez les enfants souffrant d'une cardiomyopathie.

Présentée et soutenue publiquement le **11 octobre 2022** devant un jury composé de :

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

Membres :

Professeur Hélène BLASCO, Biochimie et biologie moléculaire, Faculté de Médecine –
Tours

Professeur Régis HANKARD, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Thibault GENET, Cardiologie, PH, CHU – 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 VOURECH, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

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 Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – 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. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – 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
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
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
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
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
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
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
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
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
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
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
DUFOR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
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
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

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

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	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
GUEGUINO Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
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
------------------------	-------------

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.

Table des matières

<u>TABLEAUX ET FIGURES</u>	<u>9</u>
<u>RESUME</u>	<u>10</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>11</u>
<u>I. INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ L'ENFANT</u>	<u>12</u>
A. DEFINITION.....	12
B. INCIDENCE	12
C. PHYSIOPATHOLOGIE ET ADAPTATIONS DE L'ORGANISME.....	12
D. MANIFESTATIONS CLINIQUES CHEZ L'ENFANT	13
E. EVALUATION PARACLINIQUE.....	14
1. RADIOGRAPHIE THORACIQUE	14
2. ÉLECTROCARDIOGRAMME (ECG)	15
3. ÉCHOCARDIOGRAPHIE	15
4. IRM CARDIAQUE	16
5. BIOMARQUEURS.....	16
F. ETIOLOGIES CHEZ L'ENFANT.....	19
<u>II. CARDIOMYOPATHIE DILATEE CHEZ L'ENFANT.....</u>	<u>20</u>
A. PHYSIOPATHOLOGIE	20
B. PRESENTATIONS CLINIQUES	21
C. DIAGNOSTIC POSITIF.....	21
D. BILAN ETIOLOGIQUE.....	22
E. TRAITEMENT.....	23
F. PRONOSTIC	24
<u>III. METABOLISME ENERGETIQUE DU CŒUR NORMAL ET EN SITUATION D'INSUFFISANCE CARDIAQUE</u>	<u>25</u>
A. METABOLISME ENERGETIQUE DU CŒUR NORMAL ET SA REGULATION	25
1. UTILISATION DE SUBSTRATS.....	26

2. PRODUCTION D'ENERGIE	31
3. REGULATION DU METABOLISME CARDIAQUE.....	32
B. ADAPTATION DU METABOLISME CARDIAQUE EN SITUATION D'INSUFFISANCE CARDIAQUE.	34
<u>IV. OBJECTIFS DE LA THESE</u>	<u>38</u>
<u>V. BIBLIOGRAPHIE DE L'INTRODUCTION GENERALE.....</u>	<u>39</u>
<u>HEART FAILURE IS ASSOCIATED WITH ACCUMULATION OF LONG CHAIN ACYLCARNITINES IN CHILDREN SUFFERING FROM CARDIOMYOPATHY</u>	<u>44</u>
<u>INTRODUCTION.....</u>	<u>45</u>
<u>METHODS</u>	<u>46</u>
<u>RESULTS</u>	<u>47</u>
<u>DISCUSSION</u>	<u>52</u>
<u>CONCLUSION</u>	<u>55</u>
<u>REFERENCES</u>	<u>56</u>

Tableaux et figures

Figure 1 : Neurohormonal mechanisms and compensatory in heart failure (3).	13
Figure 2 : Plasma BNP in healthy newborns throughout the first days of (7).....	17
Figure 3 : Plasma N-BNP in control children (n:133) and in children with congestive heart failure (8).	18
Figure 4 : Échocardiographie d'un nourrisson de 5 mois ayant une cardiomyopathie dilatée hypokinétique. Le ventricule gauche est dilaté et hypo contractile (22).	21
Figure 5 : Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference(34).....	26
Figure 6: Le métabolisme énergétique cardiaque a 3 composants : utilisation des substrats (cadre rouge), production d'énergie (cadre vert) et le transfert d'ATP vers les sites de consommation (cadre bleu).	26
Figure 7: Régulation et oxydation du glucose et du lactate par la pyruvate déshydrogénase (PDH). Issu de Stanley et al, Physiol Rev,2005.	28
Figure 8: Métabolisme des acides gras adapté de (39).	28
Figure 9 : Transport des acides gras. Issu de (41).	29
Figure 10 :Oxydation mitochondriale des acides gras à chaine longue et liens avec les acyl-carnitines sanguins issu de (36).	31
Figure 11 : Oxydation de l'acétyl-CoA, d'après Labarthe et al (44).....	32
Figure 12 : Spectre énergétique du cœur. Choix des substrats dans des conditions physiologiques et pathologiques (38).....	33
Figure 13 : Classification de Framingham (47)	34
Figure 14 : Modification du métabolisme cardiaque lors d'une insuffisance cardiaque. Issue de (42).	35
Figure 15: Physiopathologie de la lipotoxicité cardiaque, issue de (47)	36

RESUME

Introduction : L'insuffisance cardiaque chez l'adulte se caractérise par une réduction de la β -oxydation des acides gras (AG) au profit de la contribution des glucides, aboutissant à un défaut de production d'énergie par le myocarde et à une accumulation de dérivés toxiques. Il a été démontré que ces altérations du métabolisme énergétique cardiaque altèrent la fonction contractile. Actuellement aucune étude ne permet de savoir si le mécanisme est identique chez l'enfant.

Méthode : Nous avons évalué les altérations du métabolisme énergétique chez des enfants de moins de 16 ans atteints de cardiomyopathie dilatée et d'insuffisance cardiaque (IC) clinique (CMD-IC), de cardiomyopathie dilatée sans IC (CMD-N) et d'enfants témoins, par la réalisation du profil des acylcarnitines sanguins, les acylcarnitines s'accumulant en cas de diminution de la β -oxydation des AG.

Résultats : Les profils d'acylcarnitines ont révélé une augmentation significative de 2,8 fois des acylcarnitines totales (somme des espèces d'acylcarnitines C2 à C18) chez les enfants atteints de CMD-IC par rapport aux enfants atteints de CMD-N, et de 3,1 fois par rapport aux témoins. Ce résultat a persisté si l'on considère la somme des acylcarnitines à chaîne longue (somme des espèces C14 à C18), des acylcarnitines à chaîne moyenne (somme des espèces C8 à C12) et des acylcarnitines à chaîne courte (somme des espèces C2 à C6), respectivement multipliées par 1,7, 2,4 et 2,1 par rapport au groupe CMD-N et par 2,0, 2,6 et 1,9 par rapport au groupe témoin. Il n'y avait pas de différence dans le niveau d'acylcarnitines entre le groupe DCM-N et le groupe témoin. Par ailleurs, il était retrouvé une association positive entre la concentration sanguine des acylcarnitines totaux et des acylcarnitines à chaîne longue et l'augmentation du volume télédiastolique du ventricule gauche. Enfin, le rapport acylcarnitines C16OH/C16, C18OH/C18 et C14 :1/C12 :1 s'est amélioré dans le groupe DCM-HF témoignant d'une diminution de l'oxydation des acides gras à longues chaînes.

Conclusion : L'augmentation des dérivés de la carnitine témoigne de la réduction du métabolisme des acides gras chez l'enfant en IC. De nouvelles études prospectives devront préciser si le profil d'acylcarnitines peut être utilisée comme marqueur prédictif de la morbidité et de la mortalité de l'insuffisance cardiaque chez l'enfant. Il apparaît pertinent de considérer la prise en charge de ces altérations métabolismes en complément des traitements conventionnels.

Mots clés : acylcarnitines, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie dilatée, acide gras, métabolisme, pédiatrie.

Abstract

Title: Heart failure is associated with accumulation of long chain acylcarnitines in children suffering from cardiomyopathy

Backgrounds: Heart failure in adults is characterized by reduction of long-chain fatty acids oxidation in favor of carbohydrate metabolism. This adaptive phenomenon becomes maladaptive since energy production decreases and lipid toxic derivatives known to impair cardiac function are accumulating. No data are available concerning metabolic modification in heart failure in children.

Methods: In order to evaluate the fatty acid oxidation in children suffering from heart failure, circulating acylcarnitines profiles were obtained from children's under 16 years old with dilated cardiomyopathy and clinical HF (DCM-HF), dilated cardiomyopathy without HF (DCM-N) and control children.

Results: A total of 26 children were included, 9 in the group DCM-HF, 9 in the group DCM-N and 8 in the control group. Acylcarnitines profiles revealed a significant 2.8-fold increase of total acylcarnitines (sum of C2 to C18 acylcarnitines species) in DCM-HF children compared to DCM-N children, and 3.1-fold increase compared to controls. This result persisted considering the sum of long chain (LC) acylcarnitines (sum of C14 to C18 species), medium chain acylcarnitines (sum of C8 to C12 species) and short chain acylcarnitines (sum of C2 to C6 species), respectively 1.7, 2.4 and 2.1-fold increase compared to DCM-N group, and 2.0, 2.6 and 1.9-fold increase compared to control group. There was no difference in acylcarnitines level between DCM-N group and control group. A significant linear correlation was found between LVEDD Z-score and total acylcarnitines accumulation, as well as LVEDD Z-Score and LC acylcarnitines. Finally, acylcarnitines ratio C16OH/C16, C18OH/C18 and C14:1/C12:1 enhanced in DCM-HF group reflecting the diminution of LCFA oxidation enzymes activities.

Conclusion: Our results suggest alteration of fatty acid oxidation in children with cardiomyopathy. Such lipidomic alteration could worsen heart function and may suggest considering a metabolic treatment of heart failure in children.

Key words: acylcarnitines; heart failure; cardiomyopathy, fatty acid; metabolism; pediatric.

I. Insuffisance cardiaque chez l'enfant

A. Définition

L'insuffisance cardiaque est définie comme l'incapacité de la pompe cardiaque à assurer une délivrance d'oxygène (O₂) adéquate aux tissus périphériques. Elle correspond à « un syndrome clinique dont la conséquence est une réduction du débit cardiaque, une augmentation des pressions veineuses et une perturbation du métabolisme cardiaque avec altération et destruction cellulaire ». (1)

B. Incidence

L'incidence chez l'enfant est variable d'un pays à l'autre. Les données épidémiologiques sont rares en raison d'un faible nombre de patient et d'un manque d'études prospectives. Il n'y a actuellement aucune donnée épidémiologique pour la population pédiatrique française. En Europe, l'incidence varie de 0.87 à 3 pour 100 000 enfants alors qu'à Taïwan, elle s'élève jusqu'à 7.4 enfants pour 100 000 (2). L'insuffisance cardiaque de l'enfant reste un enjeu de santé publique, elle constitue une cause de mortalité et morbidité importante chez l'enfant, en engendrant un risque accru d'hospitalisation et une altération de la qualité de vie. Mortalité/greffe à 5 ans = 40%

C. Physiopathologie et adaptations de l'organisme.

La baisse du débit cardiaque entraîne l'activation de plusieurs mécanismes compensatoires neurohormonaux visant à améliorer le travail mécanique du cœur :

- L'activation du système sympathique tente de maintenir le débit par augmentation de la fréquence cardiaque et de la contraction cardiaque. Il entraîne également une vasoconstriction périphérique par augmentation des catécholamines dans la circulation sanguine.
- L'activation du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone entraîne une vasoconstriction périphérique et une rétention hydro sodée (3).

L'augmentation de la charge de travail du cœur provoque un remodelage musculaire cardiaque. Ces changements sont variables dans le temps et conduisent à une dilatation des cavités cardiaques ou une hypertrophie cardiaque et au long terme à des phénomènes de fibrose prédisposant aux troubles du rythme (3).

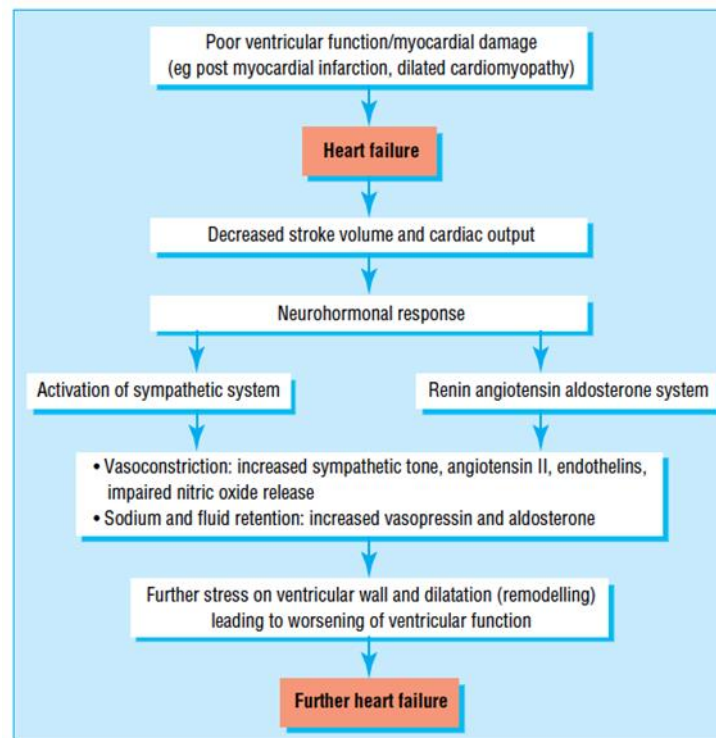


Figure 1 : Neurohormonal mechanisms and compensatory in heart failure (3).

D. Manifestations cliniques chez l'enfant

Les symptômes et les manifestations cliniques sont variables selon l'âge de l'enfant (4) :

- Chez le nourrisson, l'insuffisance cardiaque se traduit le plus souvent par des difficultés alimentaires (prise alimentaire prolongée ou intolérance alimentaire). D'autres symptômes doivent faire évoquer une insuffisance cardiaque : cyanose, tachypnée, tachycardie sinusale et hypersudation.
- Chez l'enfant plus âgé et jusqu'à l'adolescence, les manifestations de l'insuffisance cardiaque se rapprochent de celles de l'adulte et comprennent une asthénie, une dyspnée, une tachypnée ou une intolérance à l'effort. Dans certains cas peuvent s'ajouter des douleurs abdominales, une oligurie et des œdèmes des membres inférieurs.

Chez l'adulte, il existe une classification NYHA de l'insuffisance cardiaque, établit en 1928 et restant à ce jour la référence. Cependant cette classification n'est pas applicable chez la grande majorité des enfants. La tolérance à l'effort et la traduction clinique de l'insuffisance cardiaque sont différentes de celles d'un adulte ainsi que les étiologies.

En 1987, Ross a développé une classification pour les enfants dont la dernière version actualisée date de 2012. Elle permet une classification clinique de l'insuffisance cardiaque en s'appuyant sur l'âge et les différents symptômes de l'enfant (5). Elle fournit une évaluation

globale de la gravité de l'insuffisance cardiaque chez le nourrisson et elle peut s'appliquer à tous les âges pédiatriques. Cette classification prend par exemple en compte la polypnée, la fréquence cardiaque, la présence d'une hépatomégalie, les difficultés d'alimentation, la croissance staturo-pondérale et la tolérance à l'effort avec la prise en compte de la VO2 max.

Table 1: Age-based Ross classification for heart failure in children

	0	1	2
0–3 Months			
Oz/feeding	>3.5	2.5–3.5	<2.5
Time for feeding (min)	<20	20–40	>40
Breathing	NI	Tachypnea	Retractions
RR/min	<50	50–60	>60
HR/min	<160	160–170	>170
Perfusion	NI	Reduced	Shocky
Hepatomegaly (cm)	<2	2–3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450	450–1,700	>1,700
	(>4 days)		
EF%	>50	30–50	<30
AV insufficiency	None	Mild	Moderate/severe
4–12 Months			
Feeding	NI	Decreased	Gavaged
Wt%	NI	≥ 1 Curve	≥ 2 Curve
Breathing	NI	Tachypnea	Retractions
RR/min	<40	40–50	>50
HR/min	<12	120–130	>130
Perfusion	NI	Reduced	Shocky
Hepatomegaly (cm)	<2	2–3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450	450–1,700	>1,700
EF%	>50	30–50	<30
AV insufficiency	None	Mild	Moderate/severe
1–3 Years			
Feeding	NI	Decreased	Gavaged
Growth	NI	Weight loss	Cachexia
Breathing	NI	Tachypnea	Retractions
RR/min	<30	30–40	>40
HR/min	<110	110–120	>120
Perfusion	NI	Reduced	Shocky
Hepatomegaly (cm)	<2	2–3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450	450–1,700	>1,700
EF%	>50	30–50	<30
AV insufficiency	None	Mild	Moderate/severe
4–8 Years			
N/V	None	Intermittent	Frequent
Growth	NI	Weight loss	Cachexia
Breathing	NI	Tachypnea	Retractions
RR/min	<25	25–35	>35
HR/min	<100	90–100	>100
Perfusion	NI	Reduced	Shocky
Hepatomegaly (cm)	<2	2–3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<300	300–1,500	>1,500
EF%	>50	30–50	<30
AV insufficiency	None	Mild	Moderate/severe
9–18 Years			
N/V	NI	Intermittent	Frequent
Breathing	NI	Tachypnea	Retractions
RR/min	<20	20–30	>30
HR/min	<90	90–100	>100
Perfusion	NI	Reduced	Shocky
Hepatomegaly (cm)	<2	2–3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<300	300–1,500	>1,500
EF%	>50	30–50	<30
Max %VO ₂	>80	60–80	<60
AV insufficiency	None	Mild	Moderate/severe

Oz ounce, NI normal, Wt% fall-off on weight curve %, RR respiratory rate, HR heart rate, NT-proBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide, EF ejection fraction, AV systemic atrioventricular valve, N/V nausea/vomiting; Max %VO₂ % of predicted maximal oxygen uptake for age and sex

E. Evaluation paraclinique

1. Radiographie thoracique

La radiographie thoracique de face est indiquée chez tous les enfants suspects de décompensation cardiaque. Elle met en évidence le cas échéant une cardiomégalie avec un index cardio thoracique augmenté et peut montrer des signes de congestion pulmonaire évocateur d'un œdème aiguë du poumon (lignes de Kerley B, épanchement pleuraux) (4).

2. Électrocardiogramme (ECG)

L'ECG est non spécifique du diagnostic d'insuffisance cardiaque mais il est le plus souvent anormal. Il peut mettre en évidence une tachycardie sinusale, des signes de remodelage cardiaque comme une hypertrophie auriculaire ou ventriculaire, des anomalies de la repolarisation ou des troubles de conduction aspécifiques.

La présence d'un bloc de branche gauche est prédictif d'un risque de décès par insuffisance cardiaque (6).

L'holter-ECG n'a pas d'indication en phase aiguë d'une décompensation cardiaque. Il est indiqué dans le suivi des patients. Il peut mettre en évidence des arythmies supra ventriculaires ou ventriculaires (7). La présence du trouble du rythme ventriculaire découvert à la suite d'un holter -ECG est prédictif d'un risque de mort subite (6).

3. Échocardiographie

C'est l'examen de référence pour le diagnostic initial ainsi que pour le suivi des enfants. C'est un examen non invasif sans prémédication sédatrice. L'échocardiographie transthoracique doit être réalisée immédiatement afin de documenter l'étiologie de l'insuffisance cardiaque. En effet, la compréhension du mécanisme étiologique de l'insuffisance cardiaque de l'enfant permettra la mise en place d'un traitement médical adapté ou la programmation d'une chirurgie cardiaque en cas d'atteinte structurale.

Elle permet aussi d'établir des mesures de référence pour le suivi.

Cette échographie doit inclure l'évaluation des mesures volumétriques du ventricule gauche (mode 2D, mode TM), l'évaluation de la fraction d'éjection (mode Simpson biplan), l'évaluation de la fonction diastolique du ventricule (7). Ces mesures sont indispensables pour la prise en charge à court terme et le pronostic à long terme.

La dysfonction systolique du ventricule gauche chez l'enfant est définie par une fraction d'éjection $< 55\%$ (8).

Des *guidelines* de 2013 issues de la *société cardiologique canadienne* proposent une évaluation échocardiographique minimale comportant (9):

- La recherche d'une cardiopathie congénitale avec évaluation des artères coronaires
- L'évaluation du myocarde (aspect, hypertrophie, dilatation...)
- L'évaluation de la fonction systolique du ventricule gauche par mesure de sa fraction de raccourcissement de surface ou par mesure de sa fraction d'éjection.

- La mesure volumétrique du ventricule gauche systolique et diastolique avec mesure des paramètres *Z-score*
- La recherche d'une fuite mitrale
- L'évaluation quantitative et qualitative de la fonction du ventricule droit
- La recherche d'un thrombus intra-cardiaque en cas de dilatation des cavités cardiaques.

Ces mêmes recommandations préconisent une surveillance échocardiographique régulière chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque ou chez ceux à risque d'avoir une décompensation cardiaque (les enfants atteints de cancer ayant un traitement par anthracyclines, les enfants atteints d'une maladie métabolique ou d'une maladie neuromusculaire...).

4. IRM cardiaque

L'IRM est un examen utile dans la recherche étiologique de l'insuffisance cardiaque. Elle est l'examen de référence pour le diagnostic des cardiomyopathies primitives et pour les cardiomyopathies acquises notamment la myocardite. C'est actuellement la meilleure méthode d'évaluation et de caractérisation morphologique et fonctionnelle du tissu myocardique (10).

L'IRM aide également à la stratification du risque de mort subite dans les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) et dans l'évaluation cardiaque de certaines pathologies neuromusculaires comme la dystrophie musculaire de Duchêne (7).

Les limites majeures à son utilisation sont sa faible disponibilité, la durée d'acquisition des images et la nécessité d'une anesthésie générale chez l'enfant (7).

Par ailleurs, il existe peu de données de référence sur les volumes, les fonctions et les masses des ventricules chez les enfants. Les études sont très peu nombreuses et le nombre d'enfants inclus trop limité. *Van der Ven et collaborateurs* ont publié une étude multicentrique incluant 141 enfants en bonne santé, d'origine caucasienne, servant de référence pour l'étude des volumes et des masses ventriculaires. La limite de cette étude porte sur son absence de diversité ethnique ne permettant pas un résultat extrapolable par rapport aux études chez les adultes (11).

5. Biomarqueurs

Les principaux biomarqueurs utiles en pratique clinique sont la mesure du BNP et/ou NT pro BNP. Le BNP et le NT pro BNP sont des hormones (peptides natriurétiques) sécrétées

par les cardiomyocytes des ventricules en réponse à un étirement tissulaire lié à une augmentation du volume sanguin ventriculaire.

Le BNP est très utile pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque. Il a également une valeur pronostique. Divers facteurs extracardiaques influencent la concentration plasmatique du BNP, notamment les décompensations respiratoires, les troubles endocriniens et métaboliques, les cirrhoses et l'ascite, l'insuffisance rénale, les maladies inflammatoires, l'anémie, l'obésité, les infections et les chirurgies cardiaques (12).

Chez l'adulte sans comorbidités, des valeurs normales circulantes de BNP ont été rapportées contrairement à la population pédiatrique où ces valeurs n'ont jamais été décrites. L'une des difficultés en pratique est donc d'établir des valeurs normales en fonction de l'âge. *Cantinotti et collaborateurs* (12) ont montré que les seuils du BNP sont variables durant l'enfance. En effet, les concentrations plasmatiques du BNP sont plus élevées jusqu'à 4 jours après la naissance et diminuent très rapidement lors de la première semaine de vie et plus lentement par la suite jusqu'au premier mois de vie. Après le 1 mois, les concentrations sont stables jusqu'à l'âge de 12 ans.

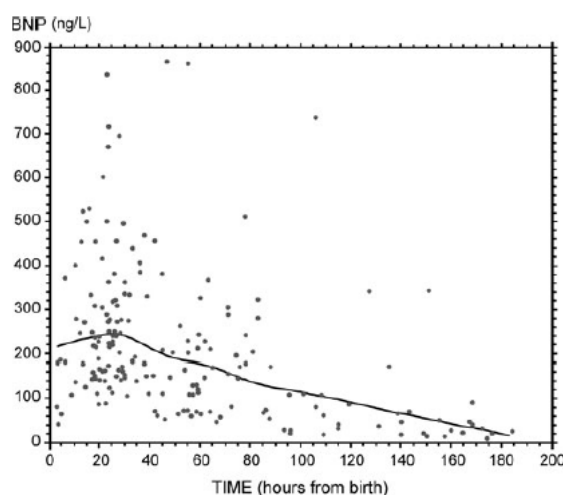


Figure 2 : Plasma BNP in healthy newborns throughout the first days of (7)

Par ailleurs, les valeurs du BNP varient également en fonction de la nature de la cardiopathie responsable de la décompensation cardiaque. Les cardiopathies congénitales complexes entraînent des concentrations plasmatiques en BNP plus élevées contrairement aux anomalies cardiaques simples comme la persistance d'un canal artériel ou des anomalies septales auriculaires ou ventriculaires (CIA, CIV) (12,13). Il existe également une différence

d'expression des concentrations en BNP entre les ventricules uniques de type droit et gauche sans que le mécanisme physiopathologique ne soit établi (12).

Ratnasamy et collaborateurs (14) ont mis en évidence de manière significative que des taux élevés de NT pro BNP sont associés à une décompensation cardiaque chez les enfants de moins de 20 ans. Plus les taux sont élevés, plus la sévérité des symptômes est importante. De plus, il existe une association significative entre un taux de NT pro BNP élevé et une dilatation systolique du ventricule gauche (14).

Dans les cardiomyopathies, les concentrations en NT pro BNP sont plus élevées en cas de FEVG altérée et de dilatation du ventricule gauche (12). Dans une étude cas témoins, *Mir et collaborateurs* ont analysé les concentrations de NT pro BNP plasmatiques chez des enfants présentant une insuffisance cardiaque toute cause confondue et les ont corrélées à la fraction d'éjection et aux symptômes cliniques. Parmi les 14 enfants présentant une cardiomyopathie dilatée (CMD), les concentrations en NT pro BNP étaient plus élevées que les enfants témoins et étaient corrélées à une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche et aux manifestations cliniques.

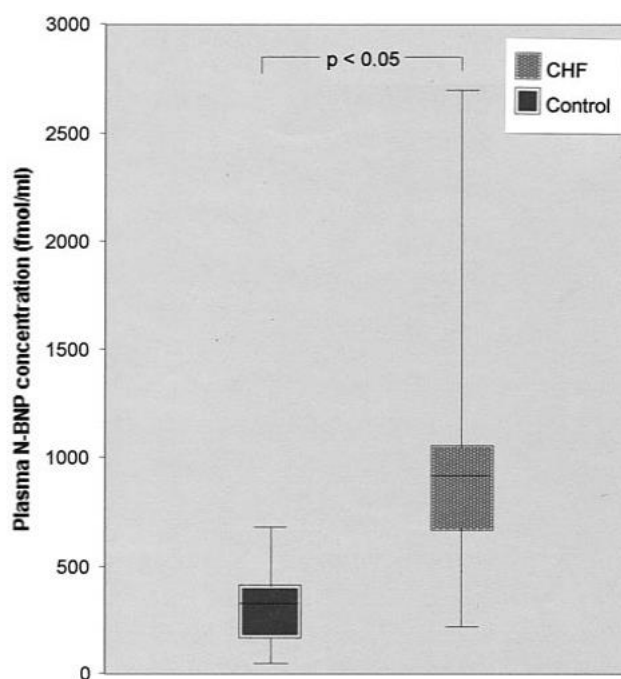


Figure 3 : Plasma N-BNP in control children (n:133) and in children with congestive heart failure (8).

Auerbach et al ont inclus des patients ayant une cardiomyopathie en décompensation cardiaque. Ils ont observé qu'un taux de BNP de 140 pg/nl a une sensibilité de 71% et une spécificité de 63% dans la prédiction du risque d'hospitalisation et/ou de décès (7).

L'utilisation en pratique clinique de l'évaluation du NT pro BNP semble pertinente pour guider la prise en charge thérapeutique et pour monitorer les décompensations cardiaques chez les enfants. D'autres études sont nécessaires pour établir des recommandations.

Meulen et collaborateurs ont montré que le NT pro BNP était le principal facteur pronostic d'un décès ou d'une transplantation cardiaque dans le suivi des enfants ayant une cardiomyopathie dilatée (15).

F. Etiologies chez l'enfant

Les deux principales causes d'insuffisance cardiaque chez l'enfant sont les malformations cardiaques congénitales et les cardiomyopathies (4).

Parmi les malformations cardiaques congénitales, on retrouve les cardiopathies avec shunt gauche droit (CIV, CAV, large canal artériel), les atteintes valvulaires (fuite ou sténose aortique ou mitrale), les obstacles du cœur gauche (coarctation aortique) et les cardiopathies complexes (ventricule unique notamment).

Dans le groupe des cardiomyopathies, on distingue les cardiomyopathies primaires d'origine génétique (CMD, CMH, cardiomyopathie restrictive, non compaction du ventricule gauche) et les cardiomyopathies secondaires à une ischémie (anomalie coronaire, Kawasaki), une maladie métabolique (déficit de l'oxydation des acides gras), un trouble du rythme chronique, un toxique (anthracycline), une infection (myocardite), une maladie inflammatoire chronique...(7). C'est la seconde cause d'insuffisance cardiaque chez l'enfant après les cardiopathies congénitales (16).

Les cardiomyopathies sont rares en pédiatrie, elles affectent le myocarde et se manifestent par une altération de la fonction systolique et/ou diastolique et impliquent un ou deux ventricules.

L'incidence annuelle la plus basse est de 0,7 enfant pour 100 000 personnes années en Finlande et la plus haute est de 1,24 enfants pour 100 000 personnes années en Australie (17). Aux États-Unis, les données épidémiologiques entre 1996 et 1999 dans deux grandes régions retrouvent une incidence de 1.13 enfants pour 100 000 personnes années. L'incidence est variable en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique (18).

Il existe trois principaux groupes de cardiomyopathies (16,17) :

- La cardiomyopathie dilatée (CMD) : elle représente 50% des cardiomyopathies, c'est la forme la plus fréquente chez l'enfant et chez l'adulte.
- La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) : elle représente 35 à 50% des cardiomyopathies.
- La cardiomyopathie par non compaction et les formes restrictives : elles représentent chacune entre 4-5% des cardiomyopathies.

Le diagnostic de cardiomyopathie chez l'enfant est grave. 40 % des enfants ayant une cardiomyopathie toutes causes confondues sera greffé ou décédera dans les deux premières années suivant le diagnostic (19).

Le travail de cette thèse se focalisant sur les cardiomyopathies dilatées, la suite de cette introduction sera donc centrée sur cette pathologie.

II. Cardiomyopathie dilatée chez l'enfant.

La CMD se caractérise par la présence d'une dilatation et d'une dysfonction systolique et/ou diastolique du ventricule gauche (17) conduisant à une insuffisance cardiaque congestive.

L'incidence des CMD est de 0.57 enfants pour 100 000 personnes-années, plus élevée chez les garçons (0.66 vs 0.47 enfants filles) et plus fréquent chez les enfants d'ethnie noire (0.98 vs 0.46 enfants caucasiens) (20).

A. Physiopathologie

D'un point de vue physiopathologique, la CMD est une désadaptation de la fonction myocardique secondaire soit à une incapacité du cœur à répondre à un excès de travail (CMD secondaire à un obstacle) soit à une défaillance myocardique. Dans les deux cas, le ventricule se dilate pour trouver un nouvel état d'équilibre selon la loi de Starling. Dans un second temps, une hypertrophie compensatrice s'installe selon la loi de Laplace puisqu'un ventricule dilaté doit générer une contrainte pariétale plus importante par augmentation de la masse myocardique (21).

L'altération de la contractilité cardiaque conduit à la mise en jeu de mécanismes adaptatifs hormonaux :

- L'activation du système nerveux sympathique (adrénergique) a un effet inotrope et chronotrope positif.
- L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone a un effet vasoconstricteur et contribue au maintien du débit cardiaque.

B. Présentations cliniques

Le mode de révélation d'une CMD est très variable, se manifestant par des symptômes classiques d'insuffisance cardiaque (cf supra) ou pouvant aller jusqu'au choc cardiogénique avec des signes de bas débit périphérique dans les formes plus sévères.

La présence d'une hépatomégalie doit être recherchée car elle contre indique tout remplissage avant une évaluation cardiologique. Dans d'autres cas, la découverte peut être fortuite à l'occasion d'une découverte d'une cardiomégalie à la radiographie thoracique, lors d'un dépistage familial, lors de la réalisation d'un bilan malformatif ou pour le bilan d'extension de pathologie extra cardiaque (22).

C. Diagnostic positif

L'échographie cardiaque est l'examen clé pour le diagnostic positif et parfois étiologique de CMD. Le diagnostic de CMD est défini par une dilatation systolo-diastolique du ventriculaire gauche supérieure à 2 écarts-types au-dessus de la moyenne normale ajustée en fonction de la surface corporelle (> 2 Z-score). Il est généralement retrouvé une fuite mitrale par dilatation de l'anneau mitral éventuellement associée à une dilatation de l'oreillette gauche. L'échographie permet d'estimer le débit cardiaque, de mesurer les pressions pulmonaires et de rechercher une étiologie malformative à la CMD (22).

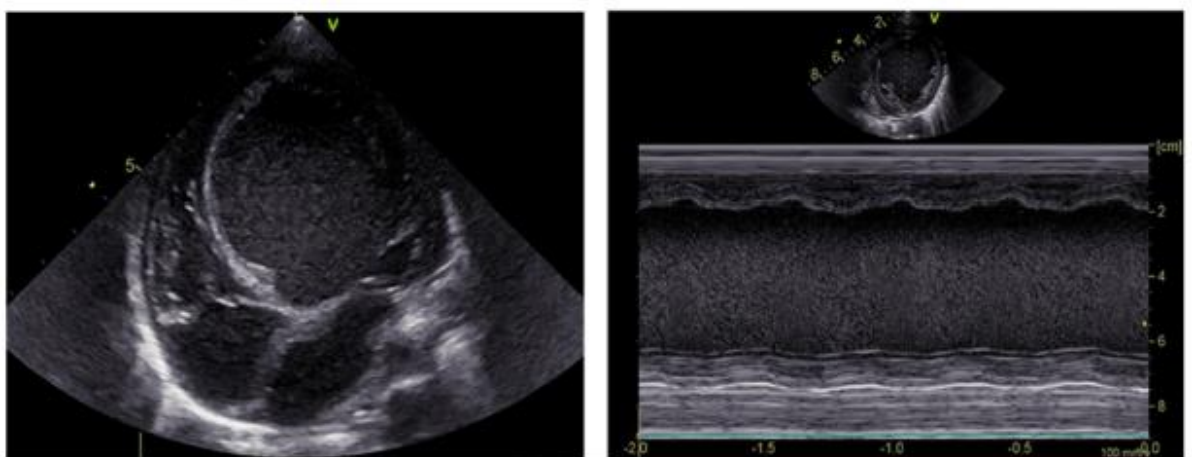


Figure 4 : Échocardiographie d'un nourrisson de 5 mois ayant une cardiomyopathie dilatée hypokinétique. Le ventricule gauche est dilaté et hypo contractile (22).

Le taux sanguin des marqueurs cardiaques notamment le BNP ou NT pro-BNP est élevé, associé à un facteur de mauvais pronostic (15,22).

D. Bilan étiologique

Plusieurs causes de CMD ont été décrites au sein de la littérature. On distingue classiquement deux grands groupes :

- Les CMD primaires : elles sont principalement d'origine idiopathique, familiale ou génétique. Il s'agit de formes constitutionnelles qui affectent les structures du myocyte et en particulier les éléments du cytosquelette, les protéines du sarcomère, du desmosome ou de la mitochondrie.
- Les CMD secondaires : elles sont les plus fréquentes chez l'enfant et peuvent bénéficier d'un traitement dans certain cas. Elles sont la conséquence d'un facteur déclenchant extra cardiaque comme une infection virale (myocardite à EBV, CMV, adénovirus, parvovirus), une cause inflammatoire (myocardite virale, PIMS), une cardiopathie congénitale (shunt gauche droit), ischémie myocardique (anomalie de trajet ou d'insertion de coronaire, séquelle de maladie de Kawasaki), secondaire à une cardiomyopathie rythmique (tachycardie atriale, jonctionnelle ectopique), une toxicité médicamenteuse (chimiothérapie aux antracyclines), une origine métabolique ou endocrinienne (hyperthyroïdie, hémochromatose). Elles peuvent aussi s'inclure au sein de pathologies syndromiques (les glycogénoses, les mucopolysaccharidoses, les sphingolipidoses, les déficits en carnitine, déficit en CPT2...).

Chez l'enfant, ce sont les myocardites virales qui sont les principales causes de CMD. (17).

Un bilan génétique sera réalisé si aucune cause n'a été identifiée, comprenant une consultation avec le généticien pouvant conduire à la recherche d'une mutation sur un gène ciblé en fonction de la clinique, ou sur un panel des gènes les plus fréquemment impliqués dans les CMD. Un séquençage du génome entier peut être discuté dans les formes très précoces et sévères. Les mutations les plus fréquentes sont LMNA, MYH7, TNNT2, SCN5A et MYH6, de transmission autosomique dominante et codent pour des protéines du sarcomère (23).

E. Traitement

Le traitement est avant tout étiologique en cas de cause curable : correction chirurgicale d'une malformation cardiaque ou réduction d'un trouble du rythme, traitement d'une maladie métabolique, immunomodulation en cas de myocardite...

Il n'existe pas d'autre traitement spécifique de la CMD. En cas d'insuffisance cardiaque aigüe, le traitement médical se concentre sur la restriction hydro sodée, les diurétiques permettant de diminuer les signes congestifs par augmentation du débit de filtration glomérulaire, les inotropes pour améliorer la contraction myocardique (notamment la MILRINONE). En cas d'évolution défavorable, une assistance circulatoire de courte durée (ECMO) peut être indiquée. En cas d'insuffisance cardiaque terminale, une assistance de longue durée dite VAD (*ventricular Assist Device*), sera proposée dans l'attente d'une transplantation cardiaque.

En cas d'insuffisance cardiaque chronique, le traitement est essentiellement médical. Il repose sur l'enrichissement nutritionnel avec des apports recommandés durant la période néonatale à 150 kcal/kg/j et 25 à 30 kcal/kg/j pendant l'enfance (4).

Contrairement à l'insuffisance cardiaque chez l'adulte, il y a eu relativement peu d'essais cliniques réalisés chez les enfants. La plupart des recommandations sont de niveau B ou C et sont principalement déduites des données cliniques des adultes (4).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont la première ligne du traitement, ils inhibent le système rénine-angiotensine-aldostérone , induisent une vasodilatation de l'artériole efférente glomérulaire et une vasodilatation systémique. Ils diminuent la post charge (ce qui augmente le volume d'éjection systolique) et abaissent les pressions de remplissage.

L'utilisation des bêtabloquants reste controversée dans l'insuffisance cardiaque chez l'enfant. *Shaddy et collaborateurs* ont montré que le CARVEDILOL n'améliore pas de manière significative les signes fonctionnels cardiaques chez les enfants ayant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée (24). Dans cette autre étude menée par *Azeka et collaborateurs* portant sur 22 enfants ayant une CMD, sur liste d'attente d'une transplantation cardiaque, le traitement par CARVEDILOL a permis le retrait de 9 enfants sur la liste de greffe (25).

La troisième ligne de traitement repose sur l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'aldostérone. Chez l'adulte, le bénéfice est connu en évitant le remodelage myocardique et

en empêchant la fibrose. Malgré l'absence d'études pédiatriques apportant le bénéfice des antagonistes de l'aldostérone, leur utilisation est souvent utilisée comme diurétique d'épargne potassique.

L'IVABRADINE (inhibiteur sélectif des canaux If qui sont responsables de la pente de dépolarisation des cellules du nœud sinusal) a une place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez l'enfant. *Bonnet et collaborateurs* ont étudié l'utilisation de l'IVABRADINE chez 116 enfants âgés de 6 mois à 18 ans atteints d'insuffisance cardiaque secondaire à une CMD. On note une amélioration de la FEVG, de la classification NYHA/Ross et de la qualité de vie des enfants (26).

D'autres traitements peuvent avoir un intérêt dans des formes sévères de CMD, telles que la resynchronisation ventriculaire, la mise en place d'un défibrillateur implantable en cas de dysfonction ventriculaire sévère ou devant des troubles du rythme ventriculaire.

De nouveaux traitements sont actuellement, lors de l'écriture de cette thèse, à l'étude, notamment l'utilisation du SACUBITRIL / VALSARTAN qui a montré toute son efficacité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez l'adulte (27).

Enfin, les dérégulations métaboliques d'un cœur défaillant laissent toute place à des stratégies thérapeutiques métaboliques.

F. Pronostic

Le pronostic chez les enfants souffrant d'une CMD est sombre. Les facteurs de mauvais pronostic sont une insuffisance cardiaque congestive au moment du diagnostic, une découverte après l'âge de un an, une dilatation et une dysfonction importante du ventricule gauche (16,17,20). A contrario, les facteurs de bon pronostic sont la découverte d'une CMD avant 1 an, une meilleure fraction d'éjection et de raccourcissement du ventricule gauche au moment du diagnostic et une CMD secondaire à une myocardite (28).

Environ 20% des enfants ayant une CMD retrouveront une fonction et des dimensions du ventricule gauche normales dans les 2 années suivant le diagnostic, 50% des enfants seront soit décédés soit nécessiteront une transplantation cardiaque et 27% auront la persistance d'une dilatation et d'une dysfonction du ventricule gauche (16,29).

La suite de ce travail de thèse se porte sur les connaissances actuelles du métabolisme énergétique du cœur et de sa régulation dans des conditions physiologiques et pathologiques.

III. Métabolisme énergétique du cœur normal et en situation d'insuffisance cardiaque

A. Métabolisme énergétique du cœur normal et sa régulation

Les premières études concernant le métabolisme cardiaque datent du 19^{ème} siècle par *Oscar Langerdorff*. Il avait alors été mis en évidence que le myocarde reçoit les nutriments énergétiques et l'oxygène nécessaires au maintien d'une fonction cardiaque adéquate (30).

Dans les années 1930, *Evans et collaborateurs* ont montré sur des modèles animaux (rats) que le cœur utilise des glucides et des lipides comme substrat énergétique. Par la suite, ces constatations ont été reprises et démontrées par *Richard Bing* sur des cœurs humains (30).

Dans les années 2000, *Heinrich Taegtmeyer* formulait l'hypothèse de la génétique énergétique qui relie l'activité métabolique du cœur à l'expression de gènes et à la fonction contractile. L'altération du métabolisme énergétique secondaire à des changements dans l'expression génique ou protéique d'une enzyme métabolique provoque des altérations de la fonction contractile du cœur (31).

Le cœur est la pompe de l'organisme. Il envoie le sang non oxygéné vers les poumons et le sang oxygéné vers les tissus périphériques en assurant un débit apte à satisfaire leurs besoins métaboliques. De ce fait, le cœur est le siège d'une activité métabolique intense et complexe. C'est un organe fonctionnant exclusivement en aérobie. C'est le plus énergivore. En effet, il consomme environ 1mM d'ATP/s, c'est-à-dire que chaque molécule d'ATP est renouvelée toutes les 20 secondes (32). C'est un organe très oxydatif car 90% de l'énergie qu'il produit provient de la respiration mitochondriale.

Le cœur est un organe omnivore car il peut utiliser plusieurs substrats : les acides gras, les hydrates de carbone, le lactate, les acides aminés et les corps cétoniques (33).

Les substrats utilisés majoritairement sont les acides gras (60 à 90%) et le glucose (10 à 40%). C'est également un organe flexible puisqu'en cas de modification de la pré charge (volume entrant dans le cœur), de la disponibilité des substrats, des hormones circulantes, du flux coronaire ainsi que du métabolisme, il est capable de s'adapter et de choisir un autre substrat (33). En condition physiologique, la bêta oxydation des acides gras à chaînes longues au sein des mitochondries contribue pour 60-90% de la production totale d'énergie pour le cœur.

Table 1
Cardiac substrate preference

Energy substrate	Contribution to total production (%)	Preference situation	Major pathway controllers/points of intervention
Fatty acids	60–90	Enhanced energy needs	FAT/CD36; CPT1; Malonyl-CoA
Glucose	10–40	HF; ischemia; DM; cardiomyopathy	GLUT-1,4; PFK1; PDH
Lactate	<1–40	Exercise	LDH
Amino acids	<1–5	Protein breakdown	Aminotransferases
Ketone bodies	<1–40	Starvation	β -OH-Butyrate dehydrogenase
Ethanol	<1–5	Never	Acetyl-CoA synthase

CPT1=Carnitine palmitoyltransferase 1; DM=Diabetes mellitus; FAT/CD36=Fatty acid translocase with CD36 antigen; GLUT 1,4=Glucose transporters 1 and 4; HF=Heart failure; LDH=Lactate dehydrogenase; PDH=Pyruvate dehydrogenase; PFK1=Phosphofructokinase 1.

Figure 5 : Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference(34).

La machinerie métabolique du cœur est complexe et peut être segmentée en trois étapes (figure 5) :

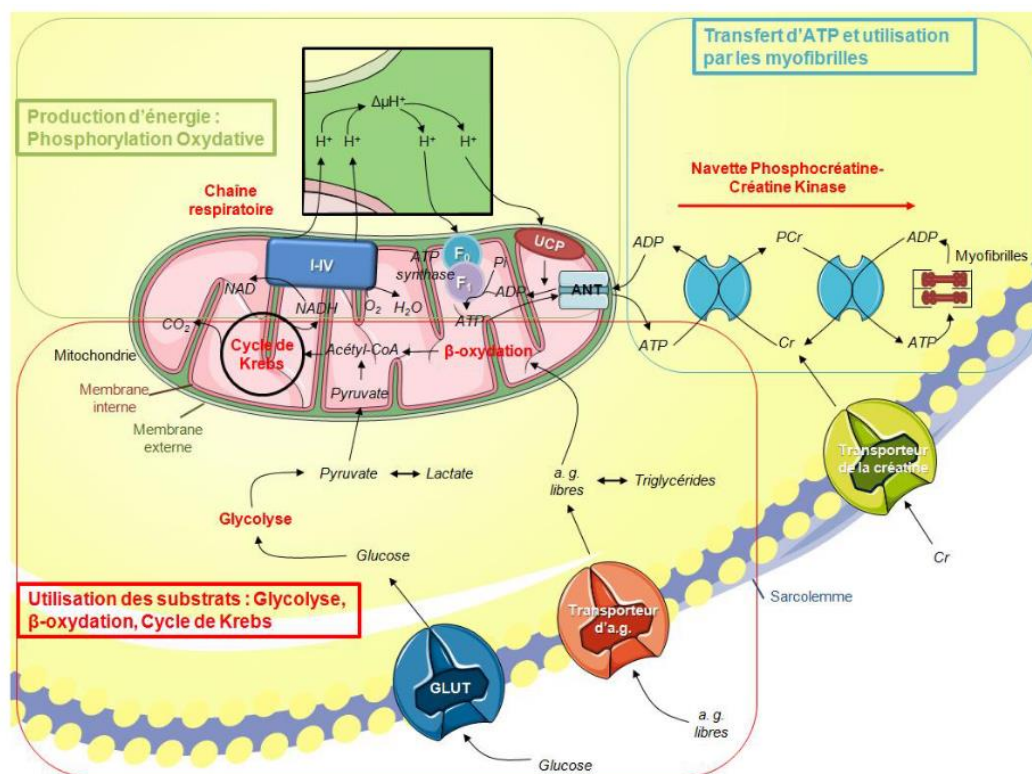


Figure 6: Le métabolisme énergétique cardiaque a 3 composants : utilisation des substrats (cadre rouge), production d'énergie (cadre vert) et le transfert d'ATP vers les sites de consommation (cadre bleu).

1. Utilisation de substrats

a) La glycolyse

La glycolyse dérive de la racine grecque « glyk » qui signifie sucrée et « lysis » qui signifie dissolution. En d'autres termes, la glycolyse consiste en la dégradation du glucose. La glycolyse se déroule dans le cytosol de la cellule cardiaque. En post prandial, lorsque les taux plasmatiques sanguins de glucose et d'insuline sont élevés, l'utilisation du glucose est dominante alors qu'en phase de jeûne, la glycolyse est inhibée par les autres substrats (35).

L'entrée du glucose dans les cardiomyocytes se fait grâce à des transporteurs, appartenant à la famille des GLUT (36). Il existe plusieurs isoformes GLUT. L'isoforme majoritaire dans le cœur est GLUT 4 (36,37).

La glycolyse consiste en la dégradation d'une molécule de glucose à 6 carbones en 2 molécules de pyruvate à 3 carbones. Elle comporte 10 étapes catalysées par différentes enzymes solubles dans le cytosol.

Au total, la glycolyse aboutit à la formation de 2 molécules d'ATP (4 produits et 2 consommés) et 2 NADH, H⁺.

Le pyruvate, produit final de la glycolyse se trouve à un carrefour métabolique et son devenir va dépendre des conditions suivantes :

- La présence ou l'absence d'oxygène dans la cellule.
- La situation énergétique de la cellule.

En situation d'anaérobie ou d'hypoxie, le pyruvate est réduit en lactate dans le cytosol, réaction catalysée par la lactate déshydrogénase. Parallèlement, il se produit une réoxydation du NADH en NAD⁺ (37). Cette réoxydation du NAD⁺ permet à la glycolyse de se poursuivre en l'absence d'oxygène. C'est la fermentation lactique. Le lactate est le produit final de la dégradation du glucose. Ce dernier sera retransformé en glucose dans le foie, c'est la néoglucogénèse.

En situation aérobie, le pyruvate entre dans la mitochondrie pour être transformé en acétyl-CoA. La décarboxylation du pyruvate en acétyl-CoA est catalysée par la pyruvate déshydrogénase, complexe multienzymatique situé dans la matrice mitochondriale. Elle est régulée négativement par la pyruvate déshydrogénase kinase (PDK) et positivement par la pyruvate déshydrogénase phosphatase (figure 6). L'acétyl CoA pourra ensuite entrer dans le cycle de l'acide citrique ou cycle de Krebs.

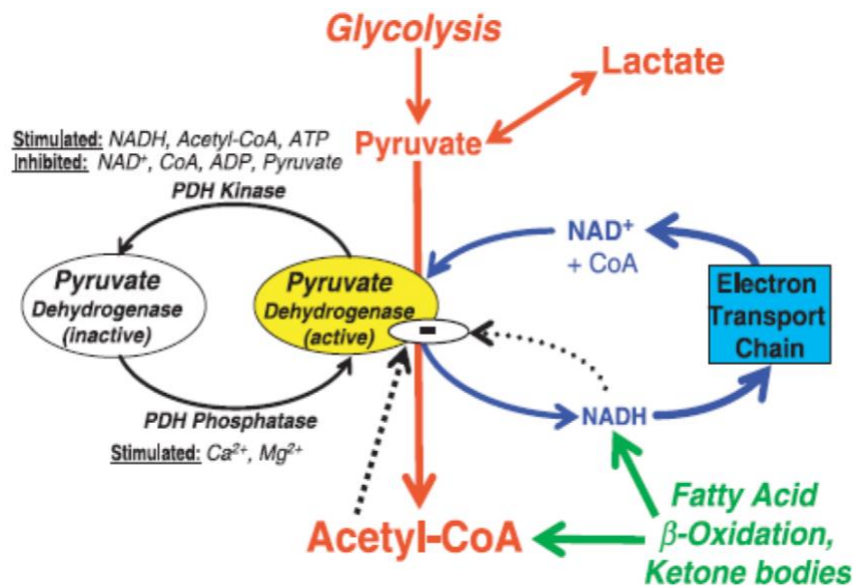


Figure 7: Régulation et oxydation du glucose et du lactate par la pyruvate déshydrogénase (PDH). Issu de Stanley et al, *Physiol Rev*, 2005.

b) Le métabolisme des acides gras : la bêta oxydation

Les lipides sont le principal substrat énergétique du cœur. Le métabolisme des acides gras est complexe et requiert plusieurs étapes clés telles que la captation des acides gras dans la cellule, l'activation, le transport des acides gras vers la mitochondrie et l'oxydation dans la mitochondrie avec pour objectif final, la production d'ATP (38). L'essentiel du métabolisme des acides gras est illustré dans la figure suivante :

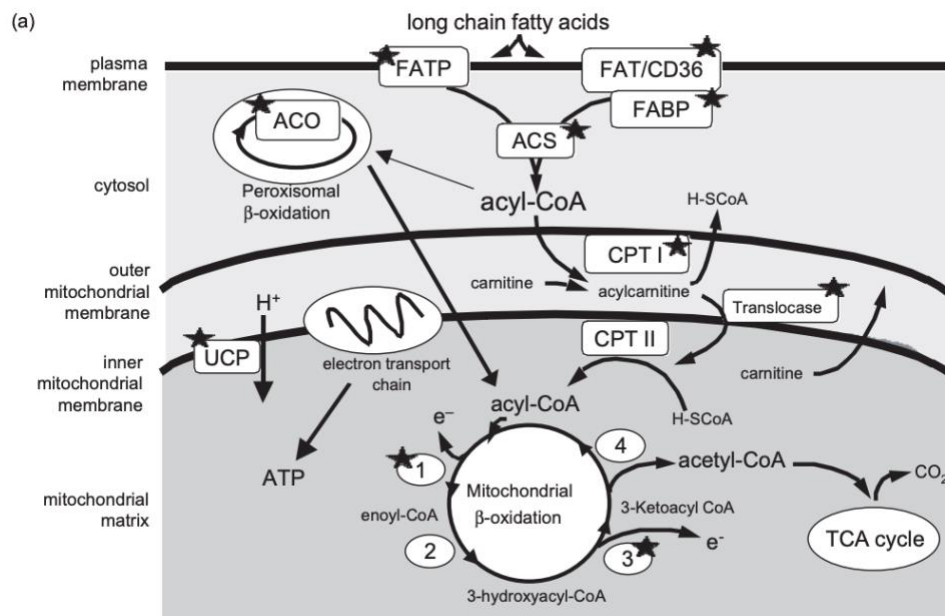


Figure 8: Métabolisme des acides gras adapté de (39).

La grande majorité des acides gras utilisés par le cœur provient de l'alimentation (acides gras exogènes), de la synthèse hépatique et des réserves dans les tissus adipeux sous formes de triglycérides (38). Les acides gras 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) (40).

Le mécanisme de production principal de production d'énergie est la bêta oxydation des acides gras qui a lieu dans la mitochondrie. Cette voie de production est présente dans toutes les cellules mis à part dans les cellules dépendant uniquement du métabolisme glucidique (les cellules cérébrales et les érythrocytes). Les acides gras entrent dans la cellule cardiaque par différents mécanismes.

La plupart des acides gras sont sous formes de lipoprotéines, et sont convertis en acide gras libres par la lipoprotéine lipase pour passer la membrane des vaisseaux sanguins. Ils se lient ensuite à l'albumine puis entrent dans la cellule soit par diffusion passive à travers la membrane plasmatique soit par liaison avec des protéines de transport (40) comme par exemple la FABPm (Fatty Acid Bound Protein membrane), la translocase CD36 (FAT pour Fatty Acids Translocase) et la FABPc (cytoplasmic fatty acid-binding protein) qui les dirigent vers la membrane externe des mitochondries (41).

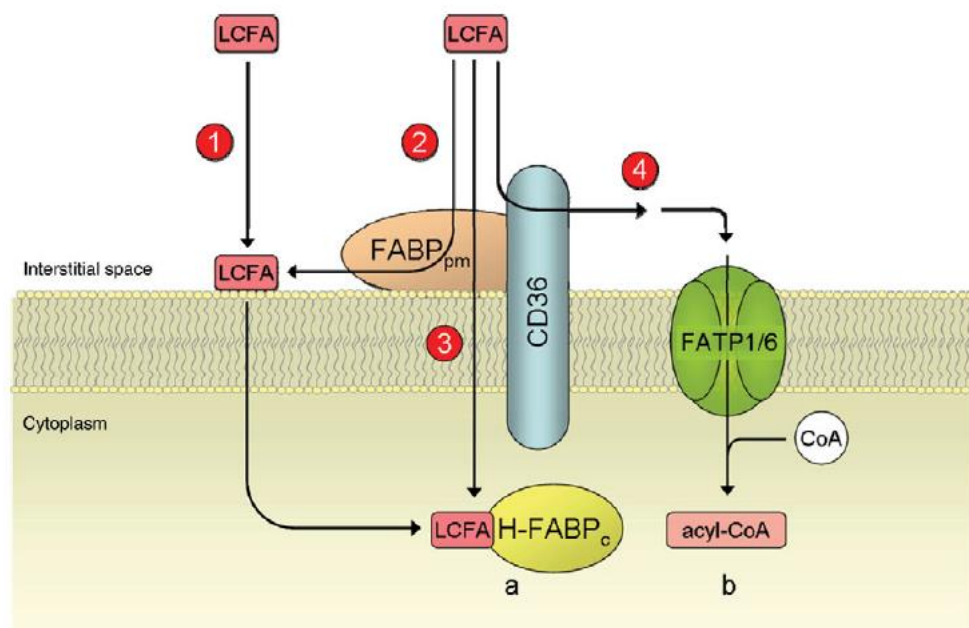


Figure 9 : Transport des acides gras. Issu de (41).

Une fois dans la cellule, les acides gras sont activés. L'activation des acides gras en Acyl-CoA est assurée par l'Acyl-CoA synthétase au niveau de la membrane mitochondriale externe. Cette réaction est réalisée en 2 étapes :

- L'acide gras réagit avec une molécule d'ATP pour former un composé appelé acyl-adénylate.
- Le groupe SULFIDRILE du coenzyme A réagit avec l'acyl adénylate pour former l'acyl-coa et de l'AMP.

La dégradation des Acyl-CoA se fait dans la mitochondrie. Contrairement aux acides gras à courte et moyenne chaîne qui entrent directement par diffusion dans la mitochondrie, les acides gras à longue chaîne ne peuvent pas franchir librement la membrane mitochondriale et doivent emprunter un système de transport pour rejoindre la matrice mitochondriale : il s'agit de la navette Carnitine. Les acyl-CoA sont transformés en acétyl-CoA, catalysée par une enzyme la carnitine palmitoyltransférase I (CPT-I) associée à la membrane externe mitochondriale. Ce nouveau complexe peut donc traverser la membrane mitochondrial externe. Il est ensuite transporté vers la membrane mitochondriale interne par une translocase (carnitine-acylcarnitine translocase), protéine de transport associée à la partie interne de la membrane mitochondriale. L'acétyl-CoA sera reconvertie en acyl-CoA par la carnitine palmitoyl transférase II (CPT-II) qui est associée à la partie interne de la membrane mitochondriale (42).

Une fois dans la matrice mitochondriale, l'acyl-CoA est ensuite dégradé par une séquence de 4 réactions : il s'agit de la beta oxydation.

La première réaction correspond à une réaction de déshydrogénation, catalysée par une enzyme (l'acyl-CoA-déshydrogénase) couplée au FAD. Il se produit une oxydation de l'acyl-CoA avec production de pouvoir réducteur.

La deuxième réaction assurée par l'Enoyl-CoA-hydratase correspond à une hydratation dont le produit final est un bêta-hydroxy-acyl-CoA.

La troisième réaction correspond de nouveau à une déshydrogénation (β -OH-acyl-CoA-déshydrogénase) en présence d'un coenzyme le NAD⁺. Le produit final est β -cétoacyl-CoA et un NADH, H⁺.

La dernière réaction par la bêta-ketoacyl-CoA thiolase s'agit d'une coupure thiolitique. La réaction libère un acétyl-CoA et un acyl-CoA plus court (N-2 carbones) par rapport à celui de départ. Ce cycle se répète n-fois libérant à chaque fois un acétyl-CoA et un acyl-CoA raccourci de 2C, qui subira le cycle autant de fois qu'il y a de paires de C restantes.

L'oxydation mitochondriale des acides gras à chaînes moyennes et des acides gras à chaînes courtes suit la même voie métabolique (enzymes spécifiques aux CL, aux CM et aux CC). Le transport au niveau des membranes plasmatiques et mitochondriales se fait par diffusion passive.

The diagram illustrates the transport of fatty acids into the mitochondria for oxidation. It is divided into three horizontal compartments by two membranes: PLASMA (top), Membrane Mitochondriale externe (middle), and Membrane Mitochondriale interne (bottom).
1. In the PLASMA, free carnitine (Carnitine Libre) and acylcarnitines (Acylcarnitines) are shown. Arrows indicate the exchange of these molecules across the plasma membrane.
2. Inside the intermembrane space, CoA + AGCL (Acyl-Glucyl-CoA) is converted to Acyl-CoA CL. This Acyl-CoA CL then crosses the external mitochondrial membrane via CPT 1 (Carnitine Palmitoyltransferase 1) to become Acylcarnitine CL.
3. In the intermembrane space, Carnitine is converted back to Carnitine Libre, which then crosses the external membrane back to the plasma.
4. Inside the mitochondrial matrix, Acylcarnitine CL is converted back to Acyl-CoA CL by the enzyme CAT (Carnitine Acetyltransferase).
5. Acyl-CoA CL then crosses the internal mitochondrial membrane via CPT 2 (Carnitine Palmitoyltransferase 2) to become Acyl-CoA CM (medium chain) or Acyl-CoA CC (long chain).
6. These acyl-CoA molecules enter the β -Oxidation cycle, represented by a spiral, which produces Acetyl-CoA.
7. Acetyl-CoA enters the Cycle de Krebs (Krebs cycle).
8. The diagram also shows the conversion of Acyl-CoA CM to Acylcarnitine CM and Acyl-CoA CC to Acylcarnitine CC, which are then transported back to the plasma.

2. Production d'énergie

31

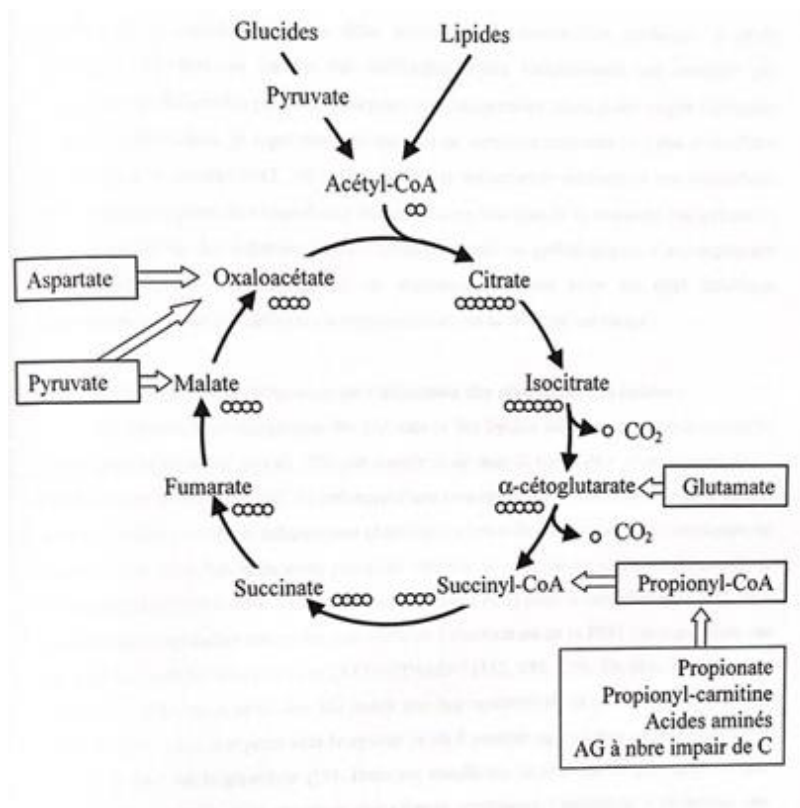


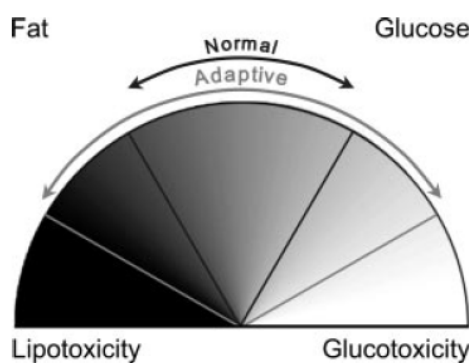
Figure 11 : Oxydation de l'acétyl-CoA, d'après Labarthe et al (44)

Au total, à chaque cycle enzymatique, le groupe acétyl de l'acétyl-CoA est complètement oxydé en 2 CO₂ et permet de produire 1 molécule d'ATP, 3 NADH,H⁺ et 1 FADH₂, ces équivalents réduits qui permettront la synthèse d'ATP dans la chaîne respiratoire. Au total, une molécule d'acétyl-CoA conduit à l'équivalent de 12 ATPs. Le bon fonctionnement du cycle de Krebs nécessite une quantité de substrats suffisante (l'acétyl-CoA), ainsi qu'une quantité suffisante de coenzymes oxydés (NADH et FADH₂)

3. Régulation du métabolisme cardiaque

Le cœur fonctionne dans des conditions d'homéostasie énergétique et métabolique. Pour maintenir cette homéostasie, des voies de signalisations sont nécessaires pour assurer un équilibre entre la consommation et la production d'énergie. Il existe ainsi plusieurs niveaux de régulation du métabolisme cardiaque. La sélection des substrats dépendra donc de leur disponibilité et de la demande énergétique.

Il a été montré que l'absence ou la surabondance d'un substrat peut induire une toxicité au sein du myocarde et ainsi conduire à des dysfonctions du muscle cardiaque(45).



Fuel spectrum of the heart. Major energy-providing substrates for the heart are fats (triglycerides and fatty acids, represented as dark shades) and carbohydrates (glycogen, glucose, and lactate, represented as light shades). Depending on its environment, the heart selects the most efficient fuel for respiration (normal), and it does so even when stressed (adaptation). The absence or the overabundance of one fuel (extreme parts of the spectrum) may result in metabolic toxicity and contractile dysfunction.

Figure 12 : Spectre énergétique du cœur. Choix des substrats dans des conditions physiologiques et pathologiques (38).

Selon cette théorie, il existe une répartition optimale entre les différents substrats en fonction de chaque situation. Le cœur modifie ses préférences énergétiques et ces modifications peuvent avoir des conséquences positives et/ou néfastes sur sa fonction. Il existerait donc une sélection optimale des substrats énergétiques en fonction de chaque situation (38).

L'utilisation des lipides et/ou des glucides n'est pas régulée de manière indépendante. Les travaux de *Randle et collaborateurs* en 1963 décrivent « le cycle glucose – acide gras » (46). Ils ont mis en évidence sur des préparations de muscles et de cœurs isolés que l'utilisation d'un substrat pour la production d'énergie inhibait l'utilisation de l'autre. En d'autres termes, une augmentation de l'oxydation des acides gras inhibe le métabolisme glucidique.

Il existe d'autres niveaux de régulation qui concernent toutes les étapes du métabolisme cardiaque : la régulation des transports membranaires des différents substrats et leur entrée dans la mitochondrie, la régulation transcriptionnelle des différentes enzymes du métabolisme cardiaque faisant intervenir des récepteurs nucléaires (PPAR), des coactivateurs transcriptionnels (PGC-1 α et PGC-1 β) et des protéines impliquées dans la signalisation et régulant le métabolisme cardiaque (AMPK, Akt et mTOR).

B. Adaptation du métabolisme cardiaque en situation d'insuffisance cardiaque

En situation pathologique, le métabolisme cardiaque va se modifier afin de maintenir une fonction contractile efficace. Il est, par exemple modulé dans le cas d'une ischémie-reperfusion, par des modifications de la régulation transcriptionnelle d'enzymes régulatrices et de transporteurs. A long terme, il peut y avoir des modifications dans l'expression de différents gènes du métabolisme énergétique comme lors du diabète ou dans l'hypertrophie cardiaque (43). Tous les mécanismes de régulation décrits (*cf régulation du métabolisme cardiaque*) peuvent être insuffisants et aboutissent à une insuffisance cardiaque dans lequel le cœur ne peut plus assumer correctement sa fonction contractile.

Chez l'adulte, de nombreuses études se sont portées sur la régulation du métabolisme chez les patients insuffisants cardiaques. Comme chez l'enfant (*paragraphe insuffisance cardiaque*), l'insuffisance cardiaque se définit par l'incapacité du cœur à apporter le volume requis de sang et d'oxygène aux tissus périphériques pour subvenir à leurs besoins métabolique. Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chez l'adulte se fait à partir des critères de Framingham qui sont basés sur les signes cliniques et les symptômes du patient.

Table 2 Framingham Criteria for Congestive Cardiac Failure

Major criteria	Minor criteria
Paroxysmal nocturnal dyspnea	Bilateral ankle edema
Basal crepitations (> 10 cm above the lung base)	Dyspnea on ordinary exertion
Third heart sound (S3 gallop)	Tachycardia (> 120 bpm)
Cardiomegaly	Nocturnal cough
Increased central venous pressure (> 12 cmH ₂ O in the right atrium)	Hepato(Spleno)megaly
Jugular vein distension	Pleural effusion
Acute pulmonary edema	Decrease in vital capacity by one-third from max.
Hepatojugular reflux	
Weight loss >4.5 kg/5 days in response to treatment	

Figure 13 : Classification de Framingham (47)

Le cœur insuffisant subit une dérégulation métabolique d'aggravation progressive suivant le degré de sévérité de l'insuffisance cardiaque. *Neubauer et collaborateurs* définissent le cœur lors d'une insuffisance cardiaque comme un « organe sans fuel »(48). Lors d'une insuffisance cardiaque il existe une altération qui touche les 3 composantes du

métabolisme : l'utilisation des substrats, la production d'énergie et le transfert d'énergie vers les sites de consommation (48).

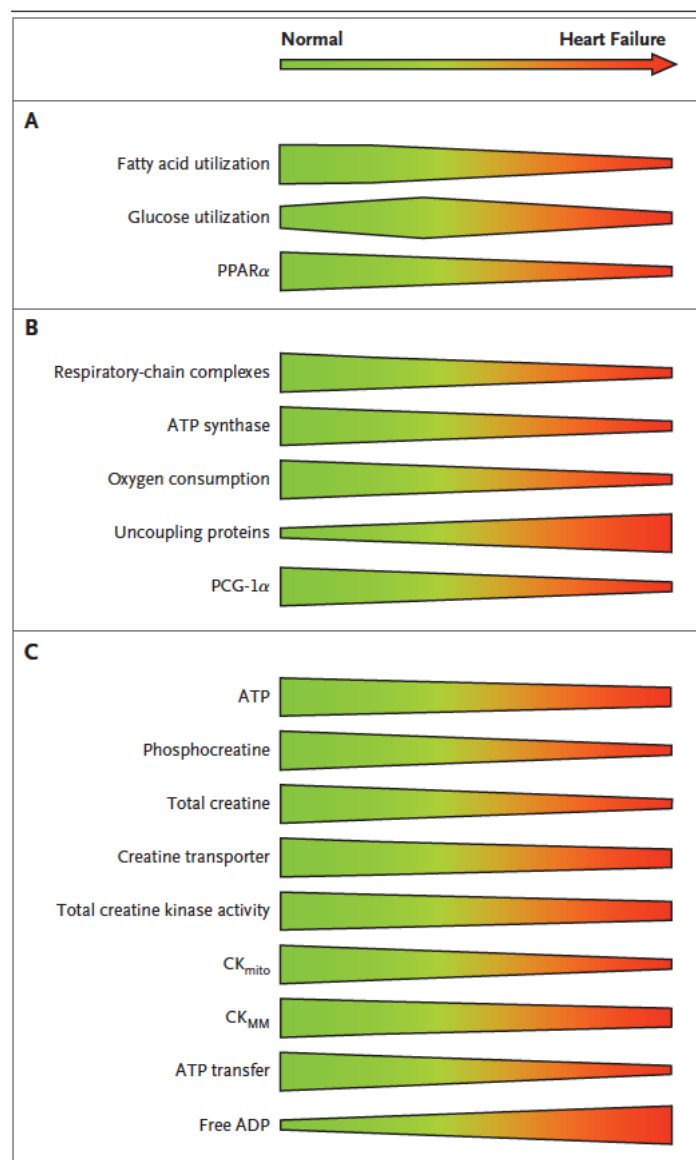


Figure 14 : Modification du métabolisme cardiaque lors d'une insuffisance cardiaque. Issue de (42).

L'utilisation des substrats est modifiée avec une diminution de l'utilisation des acides gras au profit de l'utilisation du métabolisme glucidique, secondaire à une diminution de la régulation de la voie de signalisation de l'expression de PPAR α (49). Ce sont des facteurs de transcription de gènes impliqués dans le captage et l'oxydation des AG, le métabolisme des lipides et les phénomènes inflammatoires (50). Ainsi, le cœur insuffisant cardiaque voit son métabolisme énergétique régressait à un « phénotype fœtal » et ceci est d'autant plus important que l'insuffisance cardiaque est avancée (51).

La régulation négative de la beta oxydation des acides gras a une double conséquence. D'abord les acides gras non métabolisés n'apportent plus les substrats nécessaires à la

production d'ATP ce qui entraîne une diminution de la production énergétique. Ensuite la diminution de l'oxydation des acides gras entraîne une augmentation des acides gras plasmatiques dans les stades avancés de l'insuffisance cardiaque ce qui a pour conséquence une entrée accrue des acides gras dans la cellule cardiaque (52).

Cette accumulation de lipides est responsable d'une dysfonction mitochondriale avec accumulation de substances réactives à l'oxygène entraînant un stress oxydatif (46).

Par ailleurs, l'accumulation des lipides sous formes de céramides, de diacylglycérol ou d'acyl-carnitines à chaînes longues est toxique pour la cellule cardiaque. Cette lipotoxicité majeure donc la dysfonction mitochondriale et contribue à la progression de l'insuffisance cardiaque (53,54).

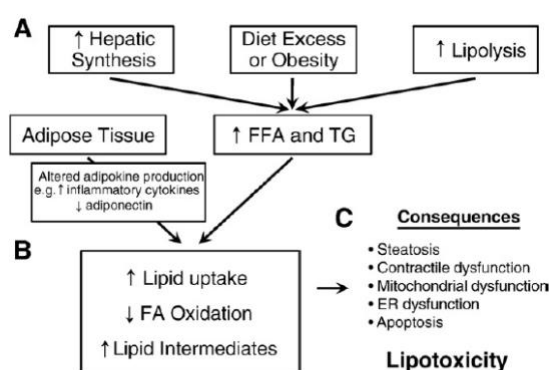


Fig. 1. Pathophysiological mechanisms leading to cardiac lipotoxicity. (A) Increased dietary fat intake, hepatic lipogenesis, and lipolysis lead to increased levels of circulating free fatty acids (FFA) and triglycerides (TG). Obesity and insulin resistance also alter adipokine signaling. (B) Changes in circulating FFA and signaling molecules lead to increased FA uptake, decreased FA oxidation, and increased synthesis of toxic lipid intermediates within the heart. (C) These molecular changes ultimately contribute to cardiac steatosis, contractile dysfunction, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum (ER) dysfunction and apoptosis.

Figure 15: Physiopathologie de la lipotoxicité cardiaque, issue de (47)

Goldberg et collaborateurs ont décrit cette lipotoxicité cardiaque chez des patients présentant un diabète de type 2 ou un syndrome métabolique. Ils ont mis en évidence que l'accumulation intracellulaire de dérivés lipidiques influence la fonction contractile. L'étude de patient diabétique a montré l'association entre les altérations du métabolisme énergétique et le dysfonctionnement contractile (55). Malgré tout, le lien de causalité est difficile à établir car les co-morbidités sont fréquentes, telles que l'obésité, l'hypertension, la dyslipidémie, et l'artériosclérose.

Sihem Boudina et collaborateurs ont montré que l'accumulation des acides gras dans la cellule cardiaque, secondaire à une diminution de l'oxydation des acides gras dans la mitochondrie ou à un excès d'apport d'acide gras, est responsable d'une dysfonction

cellulaire alors qu'aucune pathologie vasculaire (artériosclérose, pathologie coronarienne) n'était présente (49) .

Cette hypothèse a été reprise et confirmée par plusieurs auteurs :

- *Christa Nöhammer et collaborateurs (56)* ont mis en évidence sur un modèle de souris surexprimant la lipoprotéine lipase et inhibant PPARα ,que l'accumulation lipidique au sein des cellules cardiaques diminuait leur fonction contractile.
- *Hsiu-Chiang Chiu et collaborateurs (57)* ont utilisé des souris transgéniques surexprimant FATP1 (permettant le transport des acides gras à longues chaînes). En l'absence de diabète ou de perturbations métaboliques préexistantes, ces souris présentaient une atteinte cardiaque et notamment une dysfonction cardiaque diastolique.

Ainsi, certains lipides sont particulièrement cardiotoxiques parmi lesquels les céramides, les diacylgcérols, les acylcarnitines à chaînes longues et les lysophospholipides (58). Il a ainsi été montré une augmentation de ces lipides chez des patients ayant une insuffisance cardiaque non secondaire à une cardiomyopathie métabolique.

Une augmentation des lysophospholipides a été mise en évidence dans des cœurs de lapin en situation d'hypoxie ou d'ischémie. Cette augmentation de lysophospholipides est à l'origine de troubles du rythme dans ces cœurs par altération du potentiel d'action des cellules de Purkinje (59).

De même *Ruiz et collaborateurs (60)* ont montré qu'il existe une augmentation de tous les profils d'acylcarnitines chez des patients insuffisants cardiaques. Ils ont pu mettre en évidence le lien existant entre l'augmentation des profils d'acylcarnitines et des facteurs biologiques de mauvais pronostics reconnus dans l'insuffisance cardiaque comme le NT pro BNP.

IV. Objectifs de la thèse

Ainsi, de nombreuses études se sont intéressées à l'insuffisance cardiaque chez l'adulte. L'insuffisance cardiaque chez le nourrisson et l'enfant est une pathologie grave. Lorsqu'elle survient sur une cardiomyopathie, le pronostic est sombre puisque 50% des enfants nécessiteront une transplantation cardiaque dans les 5 ans suivant le diagnostic.

La sélection des substrats énergétiques est liée à la fonction contractile du cœur. Comme vu chez l'adulte, le développement d'une insuffisance cardiaque est associé à un défaut de production énergétique. L'insuffisance cardiaque chez l'adulte se caractérise par une réduction de la bêta oxydation des acides gras à longue chaîne au profit du métabolisme des glucides (61). Ainsi la réduction de la bêta oxydation engendre une diminution de la production énergétique et une accumulation de dérivés toxiques.

Qu'en est-il chez le nourrisson et l'enfant ? Au moment de l'écriture de ce travail, aucune étude ne permet de savoir si le mécanisme est identique chez l'enfant. En effet il n'existe actuellement pas d'études sur le sujet.

L'objectif général de ce travail de thèse est de montrer que l'insuffisance cardiaque dans les cardiomyopathies dilatées chez le nourrisson et l'enfant est associée à un défaut de la bêta oxydation en dehors d'un déficit héréditaire du métabolisme. Nous avons étudié la modification du profil des acyl-carnitine chez des nourrissons et enfants atteints d'insuffisance cardiaque hospitalisés au CHRU de Tours sur une période donnée. Nous avons donc utilisé le profil des acyl-carnitines sanguins chez des nourrissons et enfant atteints d'insuffisance cardiaque.

Notre hypothèse de départ est la suivante :

Lors d'une décompensation cardiaque sur une cardiomyopathie dilatée, il semblerait qu'il existe un déficit de la bêta oxydation caractérisée par une accumulation sanguine de tous les dérivés de la carnitine, que ce soit la carnitine libre, l'acétylcarnitine ou les différences classes d'acyl-carnitines. L'évaluation a été réalisée par l'étude du profil des acyl-carnitines plasmatiques, technique utilisée pour le dépistage et le suivi des déficits génétiques de la bêta oxydation des acides gras. Le résultat de ce travail de thèse est présenté sous la forme d'un article en anglais.

V. Bibliographie de l'introduction générale

1. **Price JF.** Congestive Heart Failure in Children. *Pediatr Rev.* févr 2019;40(2):60-70.
2. **Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al.** Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol.* mars 2018;39(3):415-36.
3. **Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY.** ABC of heart failure. Pathophysiology. *BMJ.* 15 janv 2000;320(7228):167-70.
4. **Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al.** Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol.* août 2017;58(4):303-12.
5. **Ross RD.** The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatr Cardiol.* déc 2012;33(8):1295-300.
6. **Cianfrocca C, Pelliccia F, Nigri A, Critelli G.** Resting and ambulatory ECG predictors of mode of death in dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* oct 1992;25(4):295-303.
7. **Watanabe K, Shih R.** Update of Pediatric Heart Failure. *Pediatr Clin North Am.* oct 2020;67(5):889-901.
8. **Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.** Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* déc 2005;18(12):1440-63.
9. **Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al.** Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol.* déc 2013;29(12):1535-52.
10. **Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al.** Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primer.* déc 2019;5(1):32.
11. **van der Ven JPG, Sadighy Z, Valsangiacomo Buechel ER, Sarikouch S, Robbers-Visser D, Kellenberger CJ, et al.** Multicentre reference values for cardiac magnetic resonance imaging derived ventricular size and function for children aged 0–18 years. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1 janv 2020;21(1):102-13.
12. **Cantinotti M, Law Y, Vittorini S, Crocetti M, Marco M, Murzi B, et al.** The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and

management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. *Heart Fail Rev.* nov 2014;19(6):727-42.

13. **Holmgren D, Westerlind A, Lundberg PA, Wahlander H.** Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload. *Clin Physiol Funct Imaging.* sept 2005;25(5):263-9.

14. **Ratnasamy C, Kinnamon DD, Lipshultz SE, Rusconi P.** Associations between neurohormonal and inflammatory activation and heart failure in children. *Am Heart J.* mars 2008;155(3):527-33.

15. **Meulen M, Boer S, Marchie Sarvaas GJ, Blom N, Harkel ADJ, Breur HMPJ, et al.** Predicting outcome in children with dilated cardiomyopathy: the use of repeated measurements of risk factors for outcome. *ESC Heart Fail.* avr 2021;8(2):1472-81.

16. **Urcelay G.** Miocardiopatía dilatada en el niño. *Rev Chil Pediatría.* 16 déc 2020;91(6):860.

17. **Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al.** Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2 juill 2019.

18. **Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al.** The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med.* 24 avr 2003;348(17):1647-55.

19. **Lipshultz SE.** Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. *Prog Pediatr Cardiol.* nov 2000;12(1):1-28.

20. **Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al.** Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. :10.

21. **LEVY M.** Cardiologie pédiatrique pratique - 5e édition: De l'exploration pédiatrique à la cardiologie congénitale adulte. Doin; 2020. 591 p.

22. **Lefort B.** Cardiomyopathies chez l'enfant. *Perfect En Pédiatrie.* juill 2022;5(2):107-15.

23. **Choudhry S, Puri K, Denfield SW.** An Update on Pediatric Cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* août 2019;21(8):36.

24. **Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, et al.** Carvedilol for Children and Adolescents With Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 12 sept 2007;298(10):1171.

25. **Azeka E, Ramires JAF, Valler C, Bocchi EA.** Delisting of Infants and Children

From the Heart Transplantation Waiting List After Carvedilol Treatment. 2002;40(11):5.

26. **Bonnet D, Berger F, Jokinen E, Kantor PF, Daubeney PEF.** Ivabradine in Children With Dilated Cardiomyopathy and Symptomatic Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* sept 2017;70(10):1262-72.
27. **Shaddy R, Canter C, Halnon N, Kochilas L, Rossano J, Bonnet D, et al.** Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study). *Am Heart J.* nov 2017;193:23-34.
28. **Alvarez JA, Wilkinson JD, Lipshultz SE.** Outcome Predictors for Pediatric Dilated Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Prog Pediatr Cardiol.* 1 sept 2007;23(1):25-32.
29. **Md E, La S, M L, Ce C, E P, Jd W, et al.** Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J Am Coll Cardiol.* 19 févr 2014;63(14):1405-13.
30. **Opie LH.** Heart Physiology: From Cell to Circulation. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 694 p.
31. **Taegtmeyer H.** Genetics of Energetics: Transcriptional Responses in Cardiac Metabolism. *Ann Biomed Eng.* août 2000;28(8):871-6.
32. **Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V, Joubert F.** Bioenergetics of the failing heart. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* juill 2011;1813(7):1360-72.
33. **Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD.** Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart. *Physiol Rev.* juill 2005;85(3):1093-129.
34. **Kodde IF, van der Stok J, Smolenski RT, de Jong JW.** Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* janv 2007;146(1):26-39.
35. **Shipp J, Opie L, Challoner D.** Fatty Acid and Glucose Metabolism in the Perfused Heart. *Nature.* 1961;
36. **Abel ED.** Glucose transport in the heart. *Front Biosci-Landmark.* 1 janv 2004;9(1):201-15.
37. **Depré C, Rider MH, Hue L.** Mechanisms of control of heart glycolysis. *Eur J Biochem.* 1 déc 1998;258(2):277-90.
38. **Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, Jaswal JS, Stanley WC.** Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiol Rev.* janv 2010;90(1):207-58.
39. **Finck BN, Kelly DP.** Peroxisome Proliferator-activated Receptor α (PPAR α) Signaling in the Gene Regulatory Control of Energy Metabolism in the Normal and Diseased

Heart. J Mol Cell Cardiol. oct 2002;34(10):1249-57.

40. **Pierre Lodewyckx.** COMPLICATIONS CARDIAQUES DANS LE DEFICIT SYSTEMIQUE PRIMAIRE EN CARNITINE.

41. **Schwenk RW, Luiken JJFP, Bonen A, Glatz JFC.** Regulation of sarcolemmal glucose and fatty acid transporters in cardiac disease. Cardiovasc Res. 30 avr 2008;79(2):249-58.

42. **Kerner J, Hoppel C.** Fatty acid import into mitochondria. Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids. juin 2000;1486(1):1-17.

43. **Labarthe F.** Altérations du métabolisme des acides gras dans l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaque : conséquences et évaluation. [These de doctorat]. Tours; 2007.

44. **Anaplérose du cycle de Krebs :** de la biochimie à l'application thérapeutique. Journées parisiennes de Pédiatrie : 201-209, 2004.

45. **Taegtmeyer H, Ballal K.** No Low-Fat Diet for the Failing Heart? Circulation. 14 nov 2006;114(20):2092-3.

46. **Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA.** The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet Lond Engl. 13 avr 1963;1(7285):785-9.

47. **Tanai E, Frantz S.** Pathophysiology of Heart Failure. In: Terjung R, éditeur. Comprehensive Physiology [Internet]. 1^{re} éd. Wiley; 2015 [cité 22 mai 2022]. p. 187-214. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c140055>

48. **Neubauer S.** The Failing Heart — An Engine Out of Fuel. N Engl J Med. 15 mars 2007;356(11):1140-51.

49. **Bilsen M.** “Energenetics” of Heart Failure. Ann N Y Acad Sci. mai 2004;1015(1):238-49.

50. **Kersten S, Desvergne B, Wahli W.** Roles of PPARs in health and disease. Nature. mai 2000;405(6785):421-4.

51. **Chandler MP, Kerner J, Huang H, Vazquez E, Reszko A, Martini WZ, et al.** Moderate severity heart failure does not involve a downregulation of myocardial fatty acid oxidation. Am J Physiol-Heart Circ Physiol. oct 2004;287(4):H1538-43.

52. **Opie LH, Knuuti J.** The Adrenergic-Fatty Acid Load in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. oct 2009;54(18):1637-46.

53. **Wende AR, Abel ED.** Lipotoxicity in the heart. Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids. mars 2010;1801(3):311-9.

54. **Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC.** Lipid Metabolism and Toxicity in the Heart.

Cell Metab. juin 2012;15(6):805-12.

55. **Boudina S, Abel ED.** Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation*. 26 juin 2007;115(25):3213-23.
56. **Nöhammer C, Brunner F, Wölkart G, Staber PB, Steyrer E, Gonzalez FJ, et al.** Myocardial Dysfunction and Male Mortality in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha Knockout Mice Overexpressing Lipoprotein Lipase in Muscle. *Lab Invest*. févr 2003;83(2):259-69.
57. **Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, Han X, Courtois M, Weinheimer CJ, et al.** Transgenic Expression of Fatty Acid Transport Protein 1 in the Heart Causes Lipotoxic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 4 févr 2005;96(2):225-33.
58. **D'Souza K, Nzirorera C, Kienesberger PC.** Lipid metabolism and signaling in cardiac lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids*. oct 2016;1861(10):1513-24.
59. **Sobel BE, Corr PB, Robison AK, Goldstein RA, Witkowski FX, Klein MS.** Accumulation of lysophosphoglycerides with arrhythmogenic properties in ischemic myocardium. *J Clin Invest*. sept 1978;62(3):546-53.
60. **Ruiz M, Labarthe F, Fortier A, Bouchard B, Thompson Legault J, Bolduc V, et al.** Circulating acylcarnitine profile in human heart failure: a surrogate of fatty acid metabolic dysregulation in mitochondria and beyond. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1 oct 2017;313(4):H768-81.
61. **Lei B, Lionetti V, Young ME, Chandler MP, d' Agostino C, Kang E, et al.** Paradoxical downregulation of the glucose oxidation pathway despite enhanced flux in severe heart failure☆. *J Mol Cell Cardiol*. avr 2004;36(4):567-76.

Heart failure is associated with accumulation of long chain acylcarnitines in children suffering from cardiomyopathy

Jean Issa^{1,2*}, Iris Ma^{1,2}, Hélène Blasco^{2,3}, François Labarthe^{2,4,5}, Bruno Lefort^{1,2,5}

¹Institut des Cardiopathies Congénitales de Tours, CHU Tours, Tours, France

²Université François Rabelais, Tours, France

³Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Tours, Tours, France

⁴Département de Pédiatrie, CHU de Tours, Tours, France

⁵INSERM UMR 1069, Tours, France

Short title: acylcarnitines in children heart failure

* Corresponding Author: Jean Issa, Institut des cardiopathies congénitales de Tours, Hôpital Gatién de Clocheville, 49 boulevard Béranger, 37000 TOURS, France

Mail: issa-jean@hotmail.com

Phone: +33664053416

Words count: 4964

Key words: acylcarnitines; heart failure; cardiomyopathy, fatty acid; metabolism; pediatric.

Conflict of interest: none

INTRODUCTION

Heart failure due to reduced ventricular ejection fraction (HFrEF) in children is a significant medical problem. An estimated 12,000 to 35,000 children below age 19 are diagnosed with HF in the United States each year (1). It remains a major cause of mortality and morbidity resulting in an increased risk of hospitalization and impaired quality of life.

Dilated cardiomyopathy (DCM) is the prototypic form of HFrEF and is associated with a poor prognosis, 50% of children will either die or require a heart transplant within 2 years of diagnosis (2,3).

The heart has a high energetic demand, requiring a continuous supply of adenosine triphosphate (ATP) mainly provided by the beta-oxidation of fatty acid in the healthy heart (4).

The long chain fatty acid (LCFA) beta-oxidation is a complex process which involves the carnitine shuttle system to cross the mitochondrial membrane. More specifically, LCFA are activated in the cytosol into LC-acylCoAs. As the mitochondrial membrane is impermeable to LC-acylCoAs, transfer to the mitochondrial matrix occurs by transformation of LC-acylCoA to LC-acylcarnitine. After entering the mitochondria, LC-acylcarnitines are converted back to LC-acyl-CoAs esters, which are then beta-oxidized into acyl-CoA of progressively shorter chain lengths (i.e. long-, medium-, short-chain acyl-CoA, and ultimately acetyl-CoA) (5). In contrast to acyl-CoAs, acylcarnitines diffuse freely through mitochondrial and plasma membranes. Acylcarnitines blood profile reflects thus the mitochondrial metabolism of fatty acids of the whole cells of human body (6).

A growing body of evidence suggests that development of HF is associated with alteration of the regulation of cardiac FA metabolism, that depend on the stage of HF (7). In the terminal phase, a decrease in the expression and activity of FA oxidation (FAO) enzymes such as the carnitine palmitoyl transferase 1 (CPT1), the long chain hydroxyl acyl coA dehydrogenase (LCHAD) and the very long chain acylCoA dehydrogenase (VLCAD) may be secondary to the deactivation of peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α) (8). The FAO impairment results in accumulation of complex LCFA such as acylcarnitines, acylCoAs, ceramides, or diacylglycerols which contribute to impaired heart efficiency and function (9), lead to structural myocardial damage, including cardiac fibrosis and myocyte apoptosis, and reduces contractility (10). The failing heart shows an energy deficit and contains less ATP, as compared to a normal healthy heart, probably because of altered energy substrate availability and impaired mitochondrial oxidative capacity (11).

In consequence of FAO inhibition in adult HF, *Ruiz and al.* have shown an increase in the whole circulating acylcarnitine species, and highlighted the link between acylcarnitines

accumulation and increased NT pro BNP, a well-known biological factors associated with a poor prognosis of HF (12).

Much remains to be learned about the impact of human HF on energy substrate metabolism, and their association with disease severity and comorbidities. Most of the studies concern adult patients suffering from ischemic HF. However, no study currently determines whether the mechanism is identical in children. The aim of our work was then to determine if HFrEF in children suffering from DCM is associated with FAO down regulation as observed in adult patients.

METHODS

Study population.

We conducted a retrospective cohort single-centre study at the University Hospital of Tours in pediatric and congenital cardiology department to 2015 at 2022, including children under 16 years old with dilated cardiomyopathy and clinical HF (DCM-HF), dilated cardiomyopathy without HF (DCM-N) and control children.

DCM-HF group included patients with LV end-diastolic dimension $> +2$ Z-score for body surface area and clinical manifestations of HF (NYHA class ≥ 2 for patients over 6 years old or modified Ross score ≥ 3 in children under 6) (13). DCM-N group concerned children who have been diagnosed with LV end-diastolic dimension $> +2$ Z-score for body surface area and no clinical symptoms of HF (NYHA < 2 or modified Ross score < 3). Control subjects were individuals with normal LV function and LV end-diastolic dimension as assessed by echocardiography and without symptoms of HF.

Patients with congenital heart disease, DCM secondary to fatty acid oxidation disorders, DCM secondary to primary carnitine deficiency, inborn error of metabolism, mitochondrial disorder, hypertrophic, restrictive, and left ventricular non compaction cardiomyopathy, and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) were excluded of this study.

The study was approved by the Ethics Committee in Human Research of Tours Hospital (approval no. 2022 _090).

Data collection

For each patient, we collected retrospectively clinical data (gender, age, weight, height, BMI, heart rate, symptoms of HF using the NYHA level for patients over 6 years and modified Ross score for them under 6 years) biological data and echocardiographic data.

Echocardiography was performed using the VIVID S60 (General Electric, USA) and data were re analyzed prospectively. Left ventricle ejection fraction was estimated using the biplane Simpson on an apical four chambers and two chambers' views. Systolic dysfunction of the left ventricular in children was defined by an ejection fraction < 50 % (14). Measurement of left ventricular diastolic diameter (LVIDd) was assessed using the M-mode on a short axis view between the papillary muscles of the mitral valve. Z-score for body surface area, age, and gender was calculated using web-based calculators (15).

Biological assessment included hemoglobin, NT pro BNP, urea, creatinine, lactate and acylcarnitine profile. Profiling of circulating acylcarnitines has commonly been used for the diagnosis of inborn errors of metabolism, particularly mitochondrial FA oxidation defects (8). With the advent of new mass spectrometry (MS) technologies, it is now possible to conduct analysis from a single blood spot on a Guthrie card and differentiate acylcarnitines of various lengths, which reflect block at different steps of mitochondrial FAO pathway. The determinations of acylcarnitines by liquid chromatography coupled with mass spectrometry, was a part of the standard balance sheet. In our study, Cx refers to the number of carbons in the acyl chain of carnitine derivatives, and the various classes of acylcarnitines are referred to as follows: acetylcarnitine (C2), short chain (SC) acylcarnitines (C3 to C6), medium-chain (MC) acylcarnitines (C8 to C12), long-chain (LC) acylcarnitines (C14 to C18) and hydroxylated acylcarnitines (OH-acylcarnitines). Plasma and blood levels of free carnitine and acylcarnitines were analyzed by electrospray ionization MS-MS following a routine procedure for screening of inherited FAO defects using deuterated acylcarnitine standards (16). Acylcarnitines profile were achieved using a semi quantitative method in blood samples spotted on a Guthrie card. Measured levels of the different classes of acylcarnitines are reported as ratios, expressed relative to levels of corresponding deuterated standards.

[Statistical approach:](#)

Results are presented as mean $\pm$ SE. Data were analyzed using the non-parametric Mann Whitney test to compare two groups or the one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Tukey's multiple comparison post-test to compare three groups or more. The difference between groups was rated significant at $P < 0.05$. All analyses were carried out using GraphPad Prism version 6.0 (GraphPad software Inc., La Jolla, CA).

RESULTS

Characterization of the population studied

A total of 26 children were included, 9 in the group DCM-HF, 9 in the group DCM-N and 8 in the control group. In the DCM-HF group, 3 children have idiopathic cardiomyopathy, 2 have a genetic origin (mutation in the DMD gene), 3 have myocarditis without recovery and 1 child has cardiomyopathy of lupus origin. Among the 9 children, 2 died and 2 had a heart transplant. Etiologies of DCM in DCM-N group were toxic for one, genetic for two and idiopathic for the others. DCM-HF patient had multiple medications compared to DCM-N group and control group, including diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, aldosterone receptor antagonists, anticoagulants, and inotropic drugs.

Table 1 summarized clinical, biochemical, and echocardiographic characteristics of the patients. As expected, DCM-HF patients had a markedly depressed left ventricular ejection fraction and severe dilatation of LV compared to the 2 others groups. DCM-HF patients were also characterized by significant elevation in some biologic parameters, including urea, NT pro BNP and troponin compared to the DCM-N group.

Table 2 : Clinical, biochemical and echocardiographic characteristics of the 3 groups

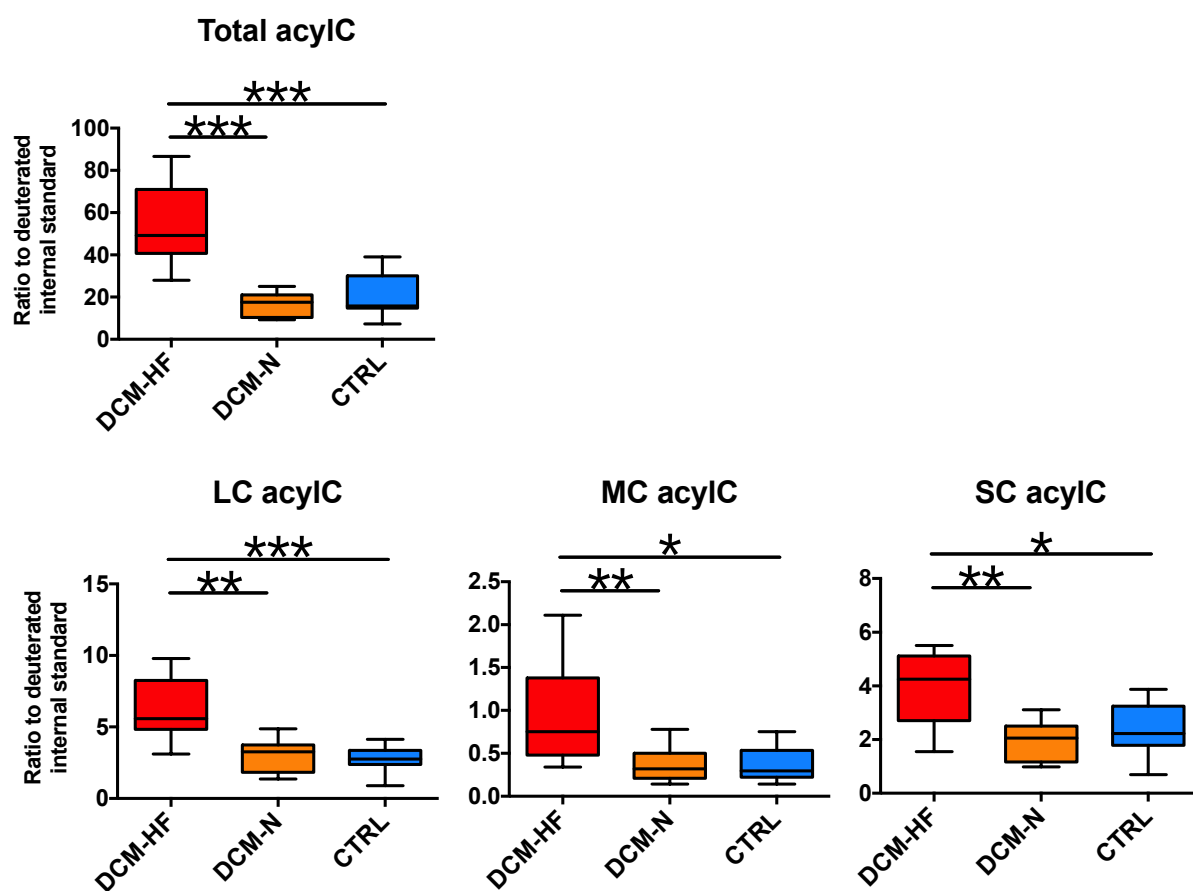
	DCM-HF n=9	DCM-N n=9	Control n=8
Age (years)	1.2 (0.2-15.8)	9.7 (3.5-13.7)	0.4 (0.1-12.6)
Gender (%male)	44%	67%	50%
Weight (kg)	9.3 (4.4-80.0)	25.8 (19.2-35.6)	7.2 (2.4-38.5)
Height (cm)	80.5 (60-171)	131.5 (108-167)*	65.5 (44-152)
BMI (kg/m ²)	14.3 (11.9-27.4)	16.5 (14.6-21.9)	15.7 (12.5-18.1)
Heart rate (/min)	158 (119-178)	76 (45-95)**	131 (59-156)
Lactate (mMol/L)	1.7 (0.9-6.3)	1.5 (0.7-2.6)	NA
NT-pro BNP (pg/mL)	31 501 (8179-175000)	39 (9-95)**	NA
Troponin (ng/L)	174 (41-1706)	3 (3-12)**	NA
Hb (g/dL)	10.9 (9.5-15.6)	13.6 (11.6-15.1)*	11.6 (8.5-13.1)
Urea (mmol/L)	5.7 (2.9-11.8)	4.3 (2.8-5.3)*	2.8 (1.7-4.4)*
Creatinine (μmol/L)	50 (26-108)	40.5 (31-73)	20 (18-27)**
DTD VG (Z Score)	6.6 (3.2-16)	3.1 (2-4.6)**	-0.1 (-1.1-1.1)***
FEVG (%)	25.5 (10-45)	56.5 (50-69)***	57 (53-74)***

DCM-HF: dilated cardiomyopathy with heart failure, DCM-N: dilated cardiomyopathy without heart failure. Mann Whitney test (compared to DCM-HF), * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

HF-DCM patients displayed marked alterations in circulating levels of acylcarnitines

To explore FA oxidation in DCM-HF, DCM-N and control patients, we measured acylcarnitine levels using mass spectrometry (the full list of acylcarnitines tested is provided in Annex 1). Acylcarnitines profiling revealed a significant 2.8-fold increase of total acylcarnitines (sum of C2 to C18 acylcarnitines species) in DCM-HF children compared to DCM-N children, and 3.1-fold increase compared to controls. This result persisted considering the sum of LC acylcarnitines (sum of C14 to C18 species), MC acylcarnitines (sum of C8 to C12 species) and SC acylcarnitines (sum of C2 to C6 species), respectively 1.7, 2.4 and 2.1-fold increase compare to DCM-N group, and 2.0, 2.6 and 1.9-fold increase compared to control group. There was no difference in acylcarnitines level between DCM-N group and control group (figure 1).

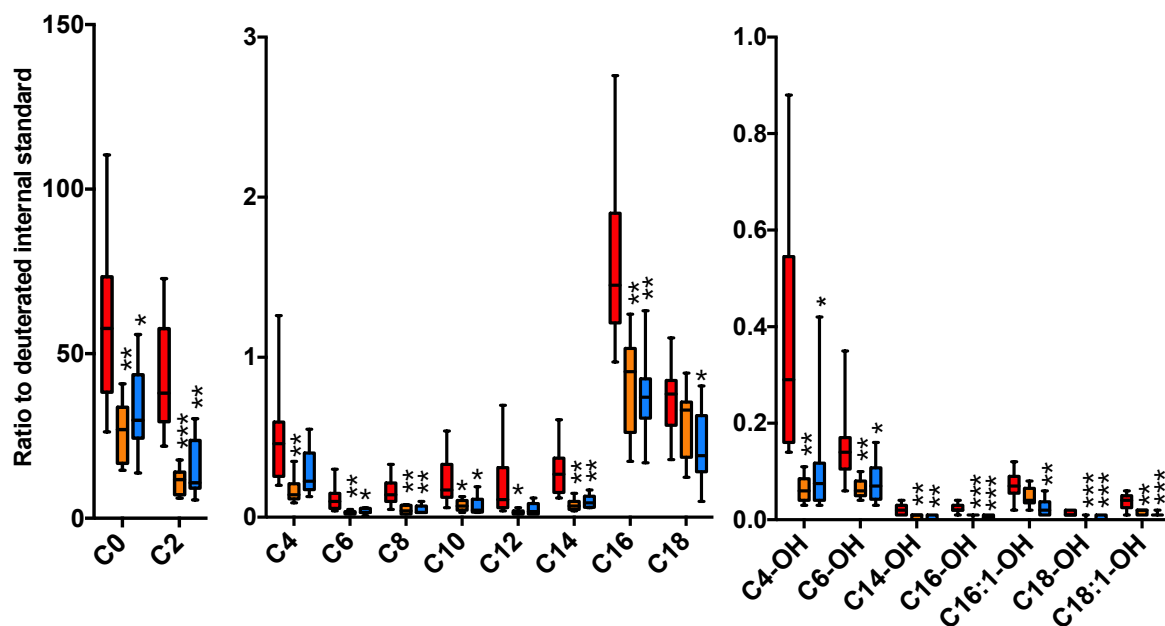
Figure 1: Comparison of acylcarnitines accumulation between DCM-HF, DCM-N and control children.



*Total acylC: sum of C2 to C18 acylcarnitines species; LC acylC: sum of C14 to C18 acylcarnitines species; MC acylC: sum of C8 to C12 acylcarnitines species; SC acylC: sum of C2 to C6 acylcarnitines species. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001*

The accumulation concerned all the acylcarnitine species tested and seemed to be more pronounced for the hydroxylated chains (figure 2).

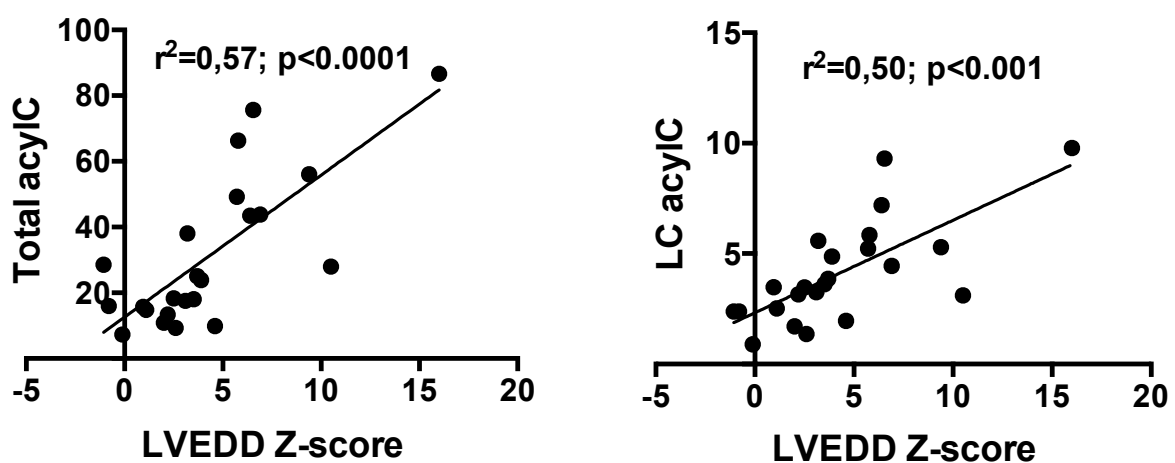
Figure 2: Comparison of the most representative acylcarnitine species between DCM-HF, DCM-N and control children.



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Subsequently, a significant linear correlation was found between total acylcarnitines accumulation, as well as LVEDD Z-Score and LC acylcarnitines (figure 3).

Figure 3: Linear correlation between acylcarnitines accumulation and LVEDD Z-score



LVEDD: left ventricle end diastolic diameter, Total acylC: sum of C2 to C18 acylcarnitines species; LC acylC: sum of C14 to C18 acylcarnitines species

Exploration of LCFA beta oxidation enzymatic activity

To explore the VLCAD and the LCHAD activity, we calculated acylcarnitines ratios known to be enhanced in case of diminution of enzyme activity (17,18). Our results showed a significant increase of C16-OH/C16 and C18OH/C18 ratios in the DCM-HF group compared to DCM-N group or control group that would expect a diminution of LCHAD activity in DCM-HF group; whereas C14/C3, C14:1/C12:1 and C14:1/C16 ratios tended also to be increased in DCM-HF children in favor of a diminution of the VLCAD activity (table 2).

Table 3 : Acylcarnitines ratios reflecting VLCAD and LCHAD activity

		DCM-HF	DCM-N	Control
VLCAD	C14/C3	0.102	0.073*	0.070
	C14:1/C2	0.003	0.005	0.004
	C14:1/C12:1	2.00	1.33**	1.54
	C14:1/C16	0.083	0.066	0.063
LCHAD	C16-OH/C16	0.012	0.010	0.003**
	C18-OH/C18	0.016	0.001***	0.008*

*Mann Whitney test (compared to DCM-HF), * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$*

Discussion

In this study, we demonstrate a global increase in circulating acylcarnitines in children with DCM in HF. This result strongly supports a down regulation of FA oxidation in HFrEF in children as observed in adult patients.

Hence, several adults studies already showed accumulation of acylcarnitines in HF. Hunter and colleagues showed a significant increase of circulating LC acylcarnitines across the spectrum of clinical heart failure, being lowest in healthy controls, intermediate in patients with heart failure with preserved ejection fraction, and highest in patients with heart failure with reduced ejection fraction (19). Similarly, Cheng and colleagues demonstrated a significant elevation of plasma LC acylcarnitines in patients HF compared to normal controls, accumulation that increased with the severity of HF (20). This analysis was confirmed with the HF-ACTION study which found that patients with terminal HF had significantly higher plasma LC acylcarnitines levels than those with chronic compensated HF (21). Interestingly, LC acylcarnitines accumulation was associated with cardiovascular death and heart failure hospitalization, whereas C16, C18:1, and C18:2 acylcarnitines were markedly decreased after left ventricular assist device support, suggesting that reconstitution of cardiac output and improvement in skeletal muscle and end-organ perfusion may modulate systemic and

myocardial bioenergetics. In our study, the accumulation of acylcarnitines was strongly associated with the dilatation of the LV, demonstrating that acylcarnitines level may be a good prognostic criterion of dilated cardiomyopathy. However, due to the small size of our population, we failed to demonstrate the correlation between acylcarnitines level and HF biomarkers such as the NT pro BNP or clinical evolution (stabilization versus death/transplantation).

This accumulation of acylcarnitines in our HF children population would reflect the well-known down regulation of FAO observed in adult studies (4,7,8), and could thus expose to the cardio-lipotoxicity phenomenon. Indeed, LCFA which are not oxidized due to the FAO inhibition are accumulated in the cardiomyocytes, and then incorporated into lipid droplets or in membranes where they generate several complex lipid metabolites toxic to cellular homeostasis. This toxicity of FA on cardiomyocyte functions contribute to the genesis of myocardial dysfunction.

Toxic metabolites of FA include especially LC acylcarnitines, which we found to be 2-3 times higher than control patients in our population of children with HF. We have previously demonstrated a toxic effect on mitochondrial oxidative phosphorylation, since LC acylcarnitines but not MC acylcarnitine reduced ATP production and mitochondrial oxygen consumption (22). Elsewhere, we have also observed that LC acylcarnitines regulate amplitude and kinetics of voltage-gated potassium channel (5), that could promote arrhythmias. Acylcarnitines have also been shown to disturb calcium homeostasis by inducing Ca^{2+} efflux from the sarcoplasmic reticulum that contribute as well to the genesis of malignant arrhythmias (23,24). Furthermore, LC acylcarnitines promote inflammation and cellular stress and contribute to lipid peroxidation (25–27). Outcomes of lipid peroxidation product accumulation include calcium overload, increased mitochondrial uncoupling, and DNA mutagenesis, which can precipitate cardiac dysfunction. Finally, Criddle and colleagues showed that palmitoylcarnitine, a LC-acylcarnitine, induces coronary artery vasoconstriction in isolated rat hearts (28). Others complex FAs such as ceramides or diacylglycerol are accumulated in HF and have also been incriminated in cardiac lipotoxicity (29). Ceramides inhibit the insulin signaling pathway (30) and induce cell apoptosis through activation of the ERK, p38MAPK, and JNK pathway (31). Decreasing ceramide biosynthesis in a mouse model developing lipotoxic cardiomyopathy by overexpression of lipoprotein lipase (glycosylphosphatidylinositol-anchored human lipoprotein lipase) improved cardiac function and survival (32). Similarly, in adiponectin-induced cardiomyocyte death model, ceramidase activation and ceramide depletion had a protective effect (33). Diacylglycerols are derived

from the cleavage of phosphatidylinositol-4,5- bisphosphate (PIP₂) by phospholipase C. They act as a second lipid messenger by activating protein kinase C, involved in the development of MHC or DCM. DAGs are transformed into TG by the action of diacylglycerol acyltransferase (DGAT). Liu et al. showed that overexpression of DGAT in a mouse model of lipotoxic HF by overexpression of Long Chain CoA synthase improved systolic and diastolic heart function in parallel with a decrease in DAG production (34). It is important to note that in this study, the decrease in DAG was associated with a decrease in ceramides and an improvement in FA oxidation, showing the close interdependence between the different lipid signaling pathways. Modifications of the whole heart lipidome in case of HF are not currently studied. It's characterization using the untargeted lipidomic workflow with LC-QTOF technology would be of great interest (35).

Metabolic therapies of HF through the inhibition of production of toxic FA derivatives were born from this concept of cardiolipotoxicity (36). Some treatments were developed to reduce production of LC acylcarnitines such as Etomoxir, a complete inhibitor of all isoforms of CPT1. Whereas in animal models of HF, Etomoxir showed the reduction of toxic lipids accumulation and improved heart function (37,38), a double-blind randomized multicenter clinical human trial made to evaluate the efficacy and safety of etomoxir in comparison with placebo in patients with moderate congestive heart failure, had to be stopped prematurely due to the hepatotoxic effects (39), probably to the accumulation of FA upstream CPT1 in liver. In contrast, perhexiline, a selective inhibitor of myocardial CPT1, is already used in human patients, and have been shown to correct energy deficiency and to improve exercise capacity in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy (40). However, some long term adverse event have also been reported (41). Contrary to LCFA, medium chain fatty acids (MCFA) freely enter the mitochondria and do not generate metabolites toxic to the cell (22). MCFA could then constitute an interesting therapeutic approach to restore the energy production of the failing heart. In a model of diabetic cardiomyopathy, the MCFA diet prevented the development of cardiac hypertrophy and heart failure (42). Moreover, Allard and colleagues showed that in a model of myocardial hypertrophy by coarctation of the aorta, infusion of MCFA improves energy production and cardiac contractile function (43). In another animal model of HF, the spontaneously hypertensive rat model, the hearts were not able to respond and withstand a situation of increased energy demand, but the response and tolerance to the stress test could be improved by supplementation with MCFA (44). Genetic deficits in the oxydation of long chain fatty acids are frequently joined by hypertrophic and/or dilated cardiomyopathies progressing to heart failure associated with a risk or rhythm

disorders. The use of a diet enriched with MCFA is now part of the classic management of these pathologies and improves energy metabolism and cardiac contractile function. Altogether, a MCFA diet associated to reduction of LCFA consumption could constitute a novel therapeutic approach of HF in children as well in adult.

Study Limitations

Several potential limitations of our study require consideration. The first limitation of this study is the retrospective collection of data leading to missing information, and a small sample size due to the rarity of the disease. Second, plasma ACs reflect the contribution of many organs or tissues that cannot be distinguished using the present study design (45). The blood concentration of each class of acylcarnitines reflects the balance between its production and elimination without specifying changes in either of these stages. It is the reflection of the metabolism of the whole organism without specifying the metabolic changes in each of the organs.

Conclusion

Our study is the first to demonstrate a strong accumulation of all circulating acylcarnitine derivatives in DCM children with HF, as reported in adult patients. These results suggest the down regulation of LCFA oxidation, that promotes accumulation of toxic FA contributing to impaired heart function by the cardio lipotoxicity phenomenon. Further prospective studies will need to clarify whether the acylcarnitine profile can be used as a predictor of morbidity and mortality of childhood heart failure conventional treatments. This new clue in the understanding of cardiac insufficiency in children seems relevant to consider the metabolic treatment of HF by a MCFA diet.

References

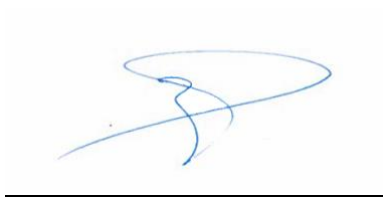
1. **Hsu DT, Pearson GD.** Heart Failure in Children: Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circ Heart Fail.* janv 2009;2(1):63-70.
2. **Urcelay G.** Miocardiopatía dilatada en el niño. *Rev Chil Pediatría.* 16 déc 2020;91(6):860.
3. **Md E, La S, M L, Ce C, E P, Jd W, et al.** Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J Am Coll Cardiol.* 19 févr 2014;63(14):1405-13.
4. **Neubauer S.** The Failing Heart — An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med.* 15 mars 2007;356(11):1140-51.
5. **Ferro F, Ouillé A, Tran TA, Fontanaud P, Bois P, Babuty D, et al.** Long-Chain Acylcarnitines Regulate the hERG Channel. *Obukhov AG, éditeur. PLoS ONE.* 25 juill 2012;7(7):e41686.
6. **Labarthe F.** Altérations du métabolisme des acides gras dans l'hyperthrophie et l'insuffisance cardiaque : conséquences et évaluation [These de doctorat]. Tours; 2007.
7. **Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, Jaswal JS, Stanley WC.** Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiol Rev.* janv 2010;90(1):207-58.
8. **Sack MN, Rader TA, Park S, Bastin J, McCune SA, Kelly DP.** Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation.* 1 déc 1996;94(11):2837-42.
9. **Lopaschuk GD.** Abnormal mechanical function in diabetes: relationship to altered myocardial carbohydrate/lipid metabolism. *Coron Artery Dis.* févr 1996;7(2):116-23.
10. **Fillmore N, Lopaschuk GD.** Targeting mitochondrial oxidative metabolism as an approach to treat heart failure. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* avr 2013;1833(4):857-65.
11. **Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W, Pabst T, Ertl G, Hahn D, Ingwall JS, Kochsiek K.** Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997 Oct 7;96(7):2190-6. doi: 10.1161/01.cir.96.7.2190. PMID: 9337189.
12. **Ruiz M, Labarthe F, Fortier A, Bouchard B, Thompson Legault J, Bolduc V, et al.** Circulating acylcarnitine profile in human heart failure: a surrogate of fatty acid metabolic dysregulation in mitochondria and beyond. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1 oct 2017;313(4):H768-81.
13. **Ross RD.** The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A

Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatr Cardiol.* déc 2012;33(8):1295-300.

14. **Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.** Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* déc 2005;18(12):1440-63.
15. **Kampmann C.** Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart.* 1 juin 2000;83(6):667-72.
16. **Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR.** Tandem mass spectrometry: A new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* mai 1990;13(3):321-4.
17. **Protocole national de diagnostic et de soins : Déficit en MCAD** (Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne) et autres déficits de la β -oxydation mitochondriale des acides gras. Juin 2021.
18. **Merinero B, Alcaide P, Martín-Hernández E, Morais A, García-Silva MT, Quijada-Fraile P, et al.** Four Years' Experience in the Diagnosis of Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Infants Detected in Three Spanish Newborn Screening Centers. *JIMD Rep.* 2018;39:63-74.
19. **Hunter WG, Kelly JP, McGarrah RW, Khouri MG, Craig D, Haynes C, et al.** Metabolomic Profiling Identifies Novel Circulating Biomarkers of Mitochondrial Dysfunction Differentially Elevated in Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Evidence for Shared Metabolic Impairments in Clinical Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 8 août 2016;5(8):e003190.
20. **Cheng ML, Wang CH, Shiao MS, Liu MH, Huang YY, Huang CY, et al.** Metabolic Disturbances Identified in Plasma Are Associated With Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* avr 2015;65(15):1509-20.
21. **Ahmad T, Kelly JP, McGarrah RW, Hellkamp AS, Fiuzat M, Testani JM, et al.** Prognostic Implications of Long-Chain Acylcarnitines in Heart Failure and Reversibility With Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol.* 26 janv 2016;67(3):291-9.
22. **Lefort B, Gouache E, Acquaviva C, Tardieu M, Benoist JF, Dumas JF, et al.** Pharmacological inhibition of carnitine palmitoyltransferase 1 restores mitochondrial oxidative phosphorylation in human trifunctional protein deficient fibroblasts. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* juin 2017;1863(6):1292-9.

23. **Yamada KA, Kanter EM, Newatia A.** Long-chain acylcarnitine induces Ca²⁺ efflux from the sarcoplasmic reticulum. *J Cardiovasc Pharmacol.* juill 2000;36(1):14-21.
24. **Sakata K, Hayashi H, Kobayashi A, Yamazaki N.** Mechanism of arrhythmias induced by palmitylcarnitine in guinea pig papillary muscle. *Cardiovasc Res.* 1989 Jun;23(6):505-11. doi: 10.1093/cvr/23.6.505. PMID: 2590924.
25. **McCoin CS, Knotts TA, Adams SH.** Acylcarnitines—old actors auditioning for new roles in metabolic physiology. *Nat Rev Endocrinol.* oct 2015;11(10):617-25.
26. **Rutkowski JM, Knotts TA, Ono-Moore KD, McCoin CS, Huang S, Schneider D, et al.** Acylcarnitines activate proinflammatory signaling pathways. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 15 juin 2014;306(12):E1378-87.
27. **Aguer C, McCoin CS, Knotts TA, Thrush AB, Ono-Moore K, McPherson R, et al.** Acylcarnitines: potential implications for skeletal muscle insulin resistance. *FASEB J.* janv 2015;29(1):336-45.
28. **Criddle DN, Dewar GH, Radniknam M, Wathey WB, Woodward B.** The synthesis, and structure-activity relationships of some long chain acyl carnitine esters on the coronary circulation of the rat isolated heart. *J Pharm Pharmacol.* sept 1991;43(9):636-9.
29. **Russo SB, Baicu CF, Van Laer A, Geng T, Kasiganesan H, Zile MR, et al.** Ceramide synthase 5 mediates lipid-induced autophagy and hypertrophy in cardiomyocytes. *J Clin Invest.* nov 2012;122(11):3919-30.
30. **Bikman BT, Summers SA.** Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism. *J Clin Invest.* nov 2011;121(11):4222-30.
31. **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.* 15 avr 2008;111(8):4365-74.
32. **Park TS, Hu Y, Noh HL, Drosatos K, Okajima K, Buchanan J, et al.** Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *J Lipid Res.* oct 2008;49(10):2101-12.
33. **Holland WL, Miller RA, Wang ZV, Sun K, Barth BM, Bui HH, et al.** Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med.* janv 2011;17(1):55-63.
34. **Liu M, Liu F.** Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem J.* 14 déc 2009;425(1):41-52.
35. **Forest A, Ruiz M, Bouchard B, Boucher G, Gingras O, Daneault C, et al.** Comprehensive and Reproducible Untargeted Lipidomic Workflow Using LC-QTOF Validated for Human Plasma Analysis. *J Proteome Res.* 2 nov 2018;17(11):3657-70.

36. **Lionetti V, Stanley WC, Recchia FA.** Modulating fatty acid oxidation in heart failure. *Cardiovasc Res.* 1 mai 2011;90(2):202-9.
37. **Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JRB.** Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase. *Circ Res.* 8 août 2003;93(3):e33-37.
38. **Lopaschuk GD, Spafford M.** Response of isolated working hearts to fatty acids and carnitine palmitoyltransferase I inhibition during reduction of coronary flow in acutely and chronically diabetic rats. *Circ Res.* août 1989;65(2):378-87.
39. **Holubarsch CJF, Rohrbach M, Karrasch M, Boehm E, Polonski L, Ponikowski P, et al.** A double-blind randomized multicentre clinical trial to evaluate the efficacy and safety of two doses of etomoxir in comparison with placebo in patients with moderate congestive heart failure: the ERGO (etomoxir for the recovery of glucose oxidation) study. *Clin Sci.* 1 août 2007;113(4):205-12.
40. **Abozguia K, Elliott P, McKenna W, Phan TT, Nallur-Shivu G, Ahmed I, et al.** Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 19 oct 2010;122(16):1562-9.
41. **Phuong H, Choi BY, Chong CR, Raman B, Horowitz JD.** Can Perhexiline Be Utilized Without Long-Term Toxicity? A Clinical Practice Audit. *Ther Drug Monit.* févr 2016;38(1):73-8.
42. **Finck BN, Han X, Courtois M, Aimond F, Nerbonne JM, Kovacs A, et al.** A critical role for PPARalpha-mediated lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: modulation by dietary fat content. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 févr 2003;100(3):1226-31.
43. **Allard MF, Parsons HL, Saeedi R, Wambolt RB, Brownsey R.** AMPK and metabolic adaptation by the heart to pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* janv 2007;292(1):H140-148.
44. **Labarthe F, Khairallah M, Bouchard B, Stanley WC, Des Rosiers C.** Fatty acid oxidation and its impact on response of spontaneously hypertensive rat hearts to an adrenergic stress: benefits of a medium-chain fatty acid. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* mars 2005;288(3):H1425-1436.
45. **Schooneman MG, Achterkamp N, Argmann CA, Soeters MR, Houten SM.** Plasma acylcarnitines inadequately reflect tissue acylcarnitine metabolism. *Biochim Biophys Acta.* juill 2014;1841(7):987-94.



Vu, le Directeur de Thèse

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

ISSA Jean

61 pages – 2 tableaux – 18 figures

Résumé :

Introduction : L'insuffisance cardiaque chez l'adulte se caractérise par une réduction de la β -oxydation des acides gras (AG) au profit de la contribution des glucides, aboutissant à un défaut de production d'énergie par le myocarde et à une accumulation de dérivés toxiques. Il a été démontré que ces altérations du métabolisme énergétique cardiaque altèrent la fonction contractile. Actuellement aucune étude ne permet de savoir si le mécanisme est identique chez l'enfant.

Méthode : Nous avons évalué les altérations du métabolisme énergétique chez des enfants de moins de 16 ans atteints de cardiomyopathie dilatée et d'insuffisance cardiaque (IC) clinique (CMD-IC), de cardiomyopathie dilatée sans IC (CMD-N) et d'enfants témoins, par la réalisation du profil des acylcarnitines sanguins, les acylcarnitines s'accumulant en cas de diminution de la beta oxydation des AG.

Résultats : Les profils d'acylcarnitines ont révélé une augmentation significative de 2,8 fois des acylcarnitines totales (somme des espèces d'acylcarnitines C2 à C18) chez les enfants atteints de CMD-IC par rapport aux enfants atteints de CMD-N, et de 3,1 fois par rapport aux témoins. Ce résultat a persisté si l'on considère la somme des acylcarnitines à chaîne longue (somme des espèces C14 à C18), des acylcarnitines à chaîne moyenne (somme des espèces C8 à C12) et des acylcarnitines à chaîne courte (somme des espèces C2 à C6), respectivement multipliées par 1,7, 2,4 et 2,1 par rapport au groupe CMD-N et par 2,0, 2,6 et 1,9 par rapport au groupe témoin. Il n'y avait pas de différence dans le niveau d'acylcarnitines entre le groupe DCM-N et le groupe témoin. Par ailleurs, il était retrouvé une association positive entre la concentration sanguine des acylcarnitines totaux et des acylcarnitines à chaîne longue et l'augmentation du volume télédiastolique du ventricule gauche. Enfin, le rapport acylcarnitines C16OH/C16, C18OH/C18 et C14 :1/C12 :1 s'est amélioré dans le groupe DCM-HF témoignant d'une diminution de l'oxydation des acides gras à longues chaînes.

Conclusion : L'augmentation des dérivés de la carnitine témoigne de la réduction du métabolisme des acides gras chez l'enfant en IC. De nouvelles études prospectives devront préciser si le profil d'acylcarnitines peut être utilisée comme marqueur prédictif de la morbidité et de la mortalité de l'insuffisance cardiaque chez l'enfant. Il apparaît pertinent de considérer la prise en charge de ces altérations métabolismes en complément des traitements conventionnels.

Mots clés : acylcarnitines, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie dilatée, acide gras, métabolisme, pédiatrie.

Jury :

Président du Jury : Professeur François LABARTHE

Directeur de thèse : Docteur Bruno LEFORT

Membres du Jury : Professeure Hélène BLASCO

Professeur Régis HANKARD

Docteur Thibaud GENET.

Date de soutenance : 11/10/2022.