



HAL
open science

Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency : Retrospective Multicenter National cohort analysis and review of literature

Nhân Jérémy Do Cao

► **To cite this version:**

Nhân Jérémy Do Cao. Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency : Retrospective Multicenter National cohort analysis and review of literature. Human health and pathology. 2018. hal-03297432

HAL Id: hal-03297432

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297432v1>

Submitted on 18 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée*

par

Nhân Jeremy DO CAO

le 8 octobre 2018

Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency :
Retrospective Multicenter National cohort analysis and review of literature.

Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase :
étude multicentrique nationale rétrospective et revue de la littérature.

Directrice de thèse :
Pr Pascale DE LONLAY

JURY

M. le Professeur François FEILLET,
M. le Professeur Cyril SCHWEITZER
Mme la Professeure Pascale DE LONLAY
Mme la Docteure Élise JEANNESSON

Président
Juge
Juge et Directrice
Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
 Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
 Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD
 Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
 Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER
 Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU
 Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL
 – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -
 Pierre PAYSANT Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL -
 Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel
 SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER -
 Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT
 Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Héléne JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS
Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

À notre président de jury,
Monsieur le Professeur François FEILLET,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de pédiatrie

Nous sommes honoré que vous présidiez notre jury de thèse.

Au cours de notre formation, nous avons eu la chance de travailler auprès de vous et de bénéficier de votre enseignement. Nous avons particulièrement apprécié votre disponibilité et votre rigueur scientifique.

Vous nous avez fait découvrir le domaine des maladies héréditaires du métabolisme, et nous vous en sommes pour toujours reconnaissant.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre juge,

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Pédiatrie

Nous sommes honoré que vous acceptiez de juger notre thèse.

Vous nous avez accompagné pendant ces cinq ans en Lorraine. Vous avez toujours été disponible pour discuter de la formation en pédiatrie et soutenir nos initiatives.

Nous vous remercions pour votre engagement.

**A notre juge et directrice de thèse,
Madame la Professeure DE LONLAY,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Pédiatrie**

Nous vous sommes reconnaissant de votre encadrement pour la réalisation de ce travail et nous espérons avoir répondu à vos attentes.

Nous vous remercions pour votre accueil dans votre service, votre soutien et votre constante bienveillance. Vous nous êtes un réel exemple de praticien.

Veillez recevoir l'expression de notre plus profonde admiration.

À notre juge,

Madame la Docteure Élise JEANNESSON,

Praticien Hospitalo-Universitaire en Biochimie

Nous sommes honoré que vous acceptiez de prendre part à ce jury.

Nous vous remercions de votre gentillesse et du temps pris pour discuter de ce travail et de l'intérêt que vous y avez porté.

Nous espérons qu'il vous donnera satisfaction.

Remerciements aux médecins des centres de maladies métaboliques sans qui cette thèse n'aurait pas pu être réalisée :

Dr Audrey Boutron et Dr Pauline Gaignard, Bicêtre-APHP

Pr Manuel Schiff et Dr Juliette Bouchereau, Robert Debré-APHP

Dr Anaïs Brassier, Dr Jean-Baptiste Arnoux, Pr Chris Ottolenghi, Dr Florence Habarou, Dr Clément Pontoizeau, Dr Eric Bauchart, Necker-APHP

Dr Alain Fouilhoux, Lyon

Dr Dris Dobbelaere et Dr Karine Mention, Lille

Dr Claire Gay, Saint Etienne

À ceux qui m'ont accompagnés pendant mes études :

Pour l'externat,

A Monsieur le Professeur Serge Poiraudeau. Vous m'avez accueilli dans votre service avec une bienveillance infinie, y compris quand j'avais, encore, oublié ce qu'était le signe de Jobe. Travailler avec vous sur la pédagogie à la faculté a été un véritable plaisir pendant mon externat. Merci pour ce que vous avez fait pour les étudiants. Votre absence est toujours difficile. Reposez en paix.

A Madame la Professeure Claire Le Junne. Je n'ai jamais été étudiant dans votre service malgré deux stages de médecine interne, et cela reste plus grand regret de mon externat. Merci pour avoir été si présente, si chaleureuse, si accessible. Vous n'êtes pas la doyenne de la faculté mais nous sommes une génération de jeunes médecins dont vous êtes la doyenne de cœur. Merci.

Aux Professeurs Dominique Gendrel, Véronique Abadie et Martin Chalumeau. Vous m'avez accueilli dans votre service et m'avez fait découvrir la pédiatrie. Ce fut une révélation et cela m'a changé en mieux. Je vous en suis éternellement reconnaissant.

Au Docteur Emilie Bourges-Guerry. J'ai été le premier que tu as accueilli dans ton cabinet à Sevran. Merci pour m'avoir fait découvrir la médecine générale, merci pour ta passion. Je ne t'avais pas mérité !

Au Docteur Souilamas, et à Jihane. Vous m'avez permis vivre une expérience inoubliable chez le Dr Sonnett à New York. Merci.

Au Docteur Wolfe. Votre accueil à Boston a été exemplaire et restera un moment fort de mon externat.

À Sophie Prima, une patronne exigeante aux Relations Internationales...

Pour l'internat,

À Chrystèle « Mauvaispieds » Bonnemains, pour la découverte avec toi aussi des maladies métaboliques. DIU de Métabo et de Neuro : je suis tes traces... (de chocolat).

Merci pour le soutien et la bonne humeur.

À Hélène, « secrétariat du Professeur Feillet bonjour », pour ton efficacité, pour le rire, et l'accès à ta Nespresso..! Enfin, surtout pour ton soutien. Surtout.

À Emmanuel Raffo, Catherine Barondiot, Dominique Steschenko, et le reste de l'équipe de Neuropédiatrie pour m'avoir guidé et formé malgré mon aversion initiale à la neurologie.

À Marilou, pour la neuro, pour la maternité, pour le dispositif SOS AMIN que tu as réussi à monter pour les internes.

Au Professeur Jean-Michel Hascoët, pour votre soutien ; et à l'équipe de néonatalogie de la Maternité, pour avoir toléré mes explorations métaboliques...

Au Docteur Cécile Pochon, que j'admire par la fulgurance de ton raisonnement clinique.

À Anne-Béatrice, toi qui a dû supporter toutes mes matinées bougonnes. Merci pour ta folie.

Aux équipes paramédicales de l'Hôpital d'Enfants, aux Urgences, en Transplantation Médullaire, en Réanimation : nous ne sommes rien sans vous. Merci à Nathalie !

À l'équipe médicale et paramédicale de Forbach, au Dr Legagneur, vous m'avez fait faire mes premiers pas en tant que jeune médecin. C'était rude, loin, mais heureusement vous étiez tous et toutes là pour rendre les choses plus agréables.

Et avant tous, aux Amis :

À Charlotte. Je ne sais pas ce que je ferais sans toi. Merci d'être là, merci pour les rires, pour la fête, pour les balades dans Paris, et pour tout. J'ai beaucoup de chance que tu sois dans ma vie. Allora ?!

À Sandrine, tu es une constante depuis dix ans, toujours disponible pour le meilleur et pour les coups de mous, et surtout pour la dernière séance du dimanche soir. Je ne te lâche plus : je viens habiter en face de chez toi !

Aux Bolides de Paris, qui me voyaient beaucoup trop pour quelqu'un en province.

À Sébastien et Paille, les partenaires de spécialité.

À Esther, partenaire de thèse de maladie métabolique.

Pauline, Alex, Adrien, François, Annaëlle, Benoît, Maco, Séb, Florian, Nathan, Justine : je vous adore bien plus que je ne vous le montre, vous le savez.

Quitterie, je t'adore encore plus, tu le sais.

Les Mini Bolides : Apolline, Solal, Chloé, ne grandissez pas trop vite. J'espère qu'on vous construit un monde bien.

À Jocelyn, que j'ai adoré retrouvé après la maternelle pendant ton « interlude » médecine..!

Aux Sarrazins, vous êtes géniaux.

Aux amis de Nancy, sans lesquels l'internat aurait été tellement plus triste : Maud, Aurore, Karen, Perrine, Fabrice, Noémie, Samantha, Mathilde, Caroline. Merci !!

Aux amis syndicalistes : Olivier, Leslie, Éléonore, Alizée, Sébastien, Guillaume, Abdellah, Audrey, Mary, quelle honneur, quel bonheur d'avoir fait partie du bureau de l'ISNI avec vous !
Natacha, Marion : la gastro, c'est cinq ans !

À la famille.

Merci maman, toi qui me supporte malgré les 11 ans de concours, de partiels, de stress, de fatigue, de mauvaise humeur...

À Ai Linh et Michael, les frangins que j'aime.

À ma nièce adorée, Ai-Vy.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

DÉFICIT EN CARNITINE-ACYLCARNITINE TRANSLOCASE

Étude Multicentrique Nationale Rétrospective
et Revue de la Littérature

Table des matières

Abréviations.....	1
1. Introduction.....	1
2. Carnitine-Acylcarnitine Translocase	2
3. Transport de la Carnitine	2
3.1. Carnitine.....	2
3.2. Cycle de la carnitine.....	3
4. Beta-Oxydation mitochondriale des Acides Gras	4
4.1. Enzymes	4
4.2. Etat nourri.....	5
4.3. Jeûne.....	5
4.4. Homéostasie néonatale.....	6
5. Déficits de la bêta-oxydation des acides gras	6
5.1. Déficit en OCTN2.....	7
5.2. Déficit en CPT-I	7
5.3. Déficit en CPT-II	7
5.4. Déficit en CACT.....	8
5.5. Déficit en VLCAD.....	9
5.6. Déficit en LCHAD.....	9
5.7. Déficit en MCAD.....	10
5.8. Déficit en SCAD.....	10
6. Déficit en CACT.....	11
7. Manuscript	13
ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION	14
Background.....	14
Objectives.....	15

METHODS.....	15
Study design, Setting.....	15
Participants	16
Variables.....	16
Bias	16
Statistical analyses	17
Ethics.....	17
RESULTS	17
Patients – Presenting Symptoms – Diagnosis	17
Presenting symptoms (Table 2)	17
Initial management.....	18
Biochemical and molecular diagnosis.....	18
Mortality (Table 4).....	19
Follow-up	20
Long-term management	20
Review of literature.....	21
DISCUSSION.....	22
Liver involvement.....	23
Heart involvement.....	23
Muscular involvement.....	24
Psychomotor retardation	24
L-carnitine therapy.....	24
Ketone therapy.....	25
Triheptanoin diet.....	25
Enteral and parenteral access.....	26
Prenatal diagnosis	27
CONCLUSION	27

FIGURES AND TABLES	28
8. Conclusions et perspectives	40
8.1. Prévalence	40
8.2. Dépistage néonatal	40
8.3. Présentation initiale.....	40
8.4. Mortalité	41
8.5. Diagnostic prénatal	41
8.6. Évolution	41
8.6.1. Atteinte hépatique	41
8.6.2. Atteinte cardiaque	42
8.7. Atteinte musculaire	42
8.8. Atteinte neurologique.....	43
8.9. Traitements	43
8.9.1. L-carnitine.....	43
8.9.2. Corps cétoniques	44
8.9.3. Triheptanoïne	44
8.10. Supports entéraux et parentéraux.....	45
8.11. Diagnostic prénatal	46
9. Conclusion	46
10. Bibliographie	47

Abréviations

ATP : Adenosyl Triphosphate

CACT : Carnitine acylcarnitine translocase

CAOu : Chromatographie des Acides Organiques urinaires

CoA : Coenzyme A

CPT : Carnitine palmitoyl-transferase

FAD : Flavin Adenine Dinucleotid

HELLP syndrome : Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelets level syndrome

MCAD : Medium-Chain Acyl-CoA Deshydrogenase

NAD/NADH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide

OCTN2 : Organic Cation/Carnitine Transporter 2

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man

PDH : pyruvate déshydrogénase

SCAD : Short-chain Acyl-CoA Deshydrogenase

SLC : Solute Carrier

TCL : triglycérides à chaînes longues

TCM : triglycérides à chaînes moyennes

VLCAD : Very Long Chain Acyl-CoA Deshydrogenase

1. Introduction

Le déficit en carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) est une maladie héréditaire du métabolisme affectant la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras à chaînes longues, de transmission autosomique récessive, extrêmement rare (OMIM # 212138). Sa prévalence est cependant inconnue. Il s'agit d'une maladie le plus souvent révélée en période néonatale associant une hypoglycémie hypocétotique, une cardiomyopathie et/ou des troubles du rythme cardiaque, une hyperammoniémie et/ou une rhabdomyolyse. Elle est le plus souvent fatale. A ce jour, une cinquantaine de patients ont été décrits depuis la première description par Stanley et al. en 1992 ([Stanley et al 1992](#)). Son diagnostic se fait par l'étude du profil des acylcarnitines plasmatiques retrouvant une augmentation des acylcarnitines à chaînes longues (C14, C16:1, C16, C18:1, C18:2, C18-acylcarnitines) et de la chromatographie des acides organiques urinaires retrouvant une acidurie dicarboxylique (non spécifique).

2. Carnitine-Acylcarnitine Translocase

La CACT est une protéine mitochondriale composée de 301 acides aminés, avec trois domaines homologues d'environ 100 acides aminés communs avec d'autres protéines de transport mitochondrial. Son poids moléculaire est de 32,5kDa ([Indiveri et al 1990](#)). Les domaines sont repliés en motifs structurels similaires avec six alpha-hélices transmembranaires hydrophobes. Elle est localisée sur la membrane interne de la mitochondrie, son activité nécessitant la présence de cardiolipine (phospholipide mitochondrial).

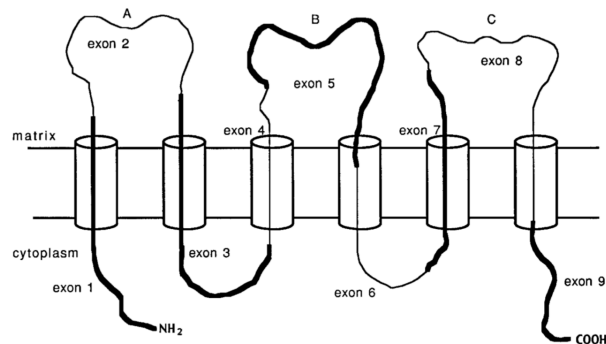


Figure 1 Représentation structurelle du produit du gène CACT avec corrélation de la structure du gène ([Iacobazzi et al 1998](#))

La protéine est codée par le gène nucléaire *SLC25A20* située sur le bras court du chromosome 3 (3p21.31) ([Viggiano et al 1997](#)). Le gène comprend 9 exons et s'étend sur 16,5kb ([Iacobazzi et al 1998](#)).

Elle est majoritairement exprimée dans le cœur, le muscle squelettique, le foie et en quantité infime dans les autres tissus comme le cerveau ([Huizing et al 1997](#)). Un homologue, la protéine CACT-like (CACL) a été identifiée avec une expression dans les mêmes tissus que la CACT ainsi que dans le cerveau. Une équipe a rapporté son expression induite par l'hépatectomie partielle et par le jeûne dans la souris ([Sekoguchi et al 2003](#)).

3. Transport de la Carnitine

3.1. Carnitine

La carnitine, du latin *caro* (chaire), ou 3-hydroxy-4-triméthylammonio-butanoate, a un rôle essentiel dans le métabolisme des acides gras. Il existe deux sources de carnitine, endogène (25%) ou exogène (75%) ([Vaz and Wanders 2002](#)). Dans notre alimentation, la carnitine provient de la viande, les poissons et les produits laitiers, avec un apport exogène moyen de 2 à 12 μ mol/kg. Il existe également une réabsorption tubulaire, qui augmente si l'apport exogène

en carnitine diminue. Ainsi, les personnes suivant un régime végétarien strict peuvent maintenir des taux normaux de carnitine ([Rebouche 2004](#)).

La production endogène est estimée à 1,2 μ mol/kg/jour. La carnitine est synthétisée par les reins, le foie et le cerveau. Les autres tissus dépendent de la carnitine circulante. La biosynthèse fait intervenir 4 étapes ([Rubio-Gozalbo et al 2004](#)) :

1. 6-N-triméthyllysine \rightarrow 3-hydroxy-6-N-triméthyllysine (via la triméthyllysine hydroxylase)
2. 3-hydroxy-6-N-triméthyllysine \rightarrow 4-N-triméthylaminobutyraldéhyde + glycine
3. 4-N-triméthylaminobutyraldéhyde \rightarrow 4-N- triméthylaminobutyrate (ou butyrobétaine)
4. 4-N- triméthylaminobutyrate \rightarrow carnitine (par la butyrobétaine hydroxylase).

La carnitine se lie aux résidus acyls et joue un rôle dans leur élimination. Ce mécanisme est essentiel pour la détoxification d'acides organiques dans certaines aciduries organiques et explique le déficit secondaire en carnitine. Cette conjugaison de la carnitine aux groupements acyls forme des espèces d'acylcarnitines, dont le profil est un outil diagnostique pour les maladies héréditaires du métabolisme.

La carnitine entre dans la cellule par le transporteur OCTN2 dans le cœur, le muscle et le rein. Le foie a un autre transporteur, sodium-dépendant.

Le rôle de la carnitine dans la dégradation cellulaire des acides gras a été souligné à partir des années 1950. Elle permet le transfert des acides gras à longue chaîne dans la matrice mitochondriale pour qu'ils y subissent la bêta-oxydation.

La carnitine joue également un rôle essentiel dans la bêta-oxydation peroxisomale des acides gras en particulier le C26, ainsi que des acides phytaniques et pristaniques, dans l'export de leurs produits (acétyl-CoA, propionyl-CoA, esters d'acyl-CoA à chaînes moyennes) ([Verhoeven et al 1998](#)).

3.2. Cycle de la carnitine

La carnitine se lie aux acides gras à chaînes longues par la carnitine palmitoyl-transferase I (CPT-I) qui est localisée sur la face interne de la membrane externe mitochondriale. La CPT-I

existe en trois isoformes, tissus spécifiques : foie (CPT-IA), muscle (CPT-IB), cerveau (CPT-IC).

Les acylcarnitines à chaînes longues sont ensuite transférés à travers la membrane interne par la carnitine acylcarnitine translocase (CACT) selon un échange 1:1 avec la carnitine, puis clivés sur la face interne de la membrane interne par la carnitine palmitoyl-transférase II (CPT-II). Ainsi, la carnitine retourne dans le cytoplasme par la CACT pour un nouveau cycle tandis que l'acide gras à chaîne longue est reconjugué avec un CoA pour entrer dans la bêta-oxydation mitochondriale.

La CPT II constitue un complexe avec la CACT ([Console et al 2014](#)) : les déficits en CPT-II et en CACT ont les mêmes marqueurs biochimiques.

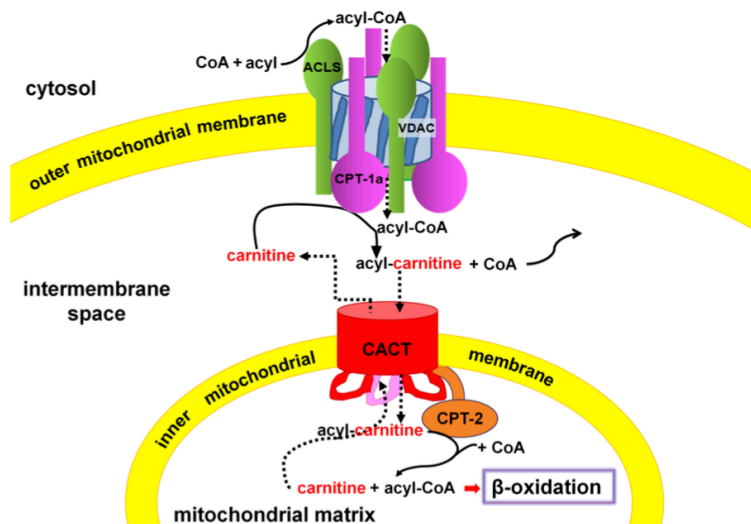


Figure 2 Navette mitochondriale de carnitine ([Tonazzi et al 2015](#))

4. Beta-Oxydation mitochondriale des Acides Gras

4.1. Enzymes

Les acides gras sont métabolisés dans la mitochondrie pour y subir une bêta-oxydation.

Les acides gras à chaîne moyenne diffusent de manière libre dans la mitochondrie, alors que les acides gras à chaînes longues utilisent la navette de la carnitine. Dans la matrice mitochondriale, les acyl-CoA vont être le substrat de différentes acyl-CoA déshydrogénases. Chez l'homme, ces enzymes sont

- a) Very Long Chain Acyl-CoA deshydrogenase (VLCAD) pour les acyl-CoA C14-C18;
- b) Medium-Chain Acyl-CoA deshydrogenase (MCAD) pour les acyl-CoA C6-C12;
- c) Short-chain Acyl-CoA deshydrogenase (SCAD) ([Swigonova et al 2009](#)).

La dégradation des acides gras saturés fait intervenir trois autres réactions réalisées par la protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP) : hydratation (par une énoyl-CoA hydratase), déshydrogénation (par une 3-hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase) puis thiolyse (par la bêta-cétothiolase), aboutissant à la formation d'une molécule d'acétyl-CoA qui va permettre d'alimenter le cycle de Krebs, la lipogénèse ou la cétogénèse ; un acyl-CoA avec deux atomes de carbones en moins ; une molécule de FADH₂ ; une molécule de NADH. La dégradation complète de l'acide gras se poursuit jusqu'à ce que la chaîne d'acyl-CoA soit complètement découpée en molécule d'acétyl-CoA (« hélice de Lynen »).

Dans le cas des acides gras à nombre impair de carbones, le dernier tour de bêta-oxydation aboutit à la formation d'une molécule de propionyl-CoA (3 atomes de carbone).

Ce propionyl-CoA va être carboxylé (propionyl-CoA carboxylase) pour donner D-méthylmalonyl-CoA, lui-même transformé en L-méthylmalonyl-CoA par la méthylmalonyl-CoA épimérase. Enfin, la L-méthylmalonyl-CoA est convertie en succinyl-CoA par la méthylmalonyl-CoA mutase permettant d'alimenter le cycle de Krebs. Ces réactions impliquent la biotine (vitamine B8) et la cobalamine (B12) en tant que cofacteurs et nécessitent l'hydrolyse d'une molécule d'ATP.

4.2. Etat nourri

A l'état nourri, le ratio insuline/glucagon est élevé, ce qui active la lipogénèse hépatique. La concentration de malonyl-CoA augmente, ce qui inhibe la CPT-I (étape limitante de la bêta-oxydation des AG).

4.3. Jeûne

Lors du jeûne, le ratio insuline/glucagon est bas : la glycolyse produit des dérivés carbonés, l'acétyl-CoA carboxylase diminue et le niveau de malonyl-CoA diminue. La CPT-I est désinhibée, ce qui permet de débiter la bêta-oxydation mitochondriale des AG provenant des triglycérides stockés dans les tissus adipeux.

Pendant les périodes de jeûne, les acides gras deviennent le substrat principal pour la production énergétique via leur oxydation dans le foie, le muscle cardiaque et le muscle squelettique. Le cerveau ne dispose pas de système d'oxydation des acides gras, mais oxyde les corps cétoniques dérivés des acétyl-CoA et acétoacétyl-CoA produits par l'oxydation hépatique des acides gras.

4.4. Homéostasie néonatale

La transition de la vie intra-utérine à la vie extra-utérine s'accompagne d'une modification majeure du métabolisme énergétique, avec une extinction brutale du principal carburant énergétique fœtal que constitue le glucose. Le nouveau-né humain est capable de synthétiser du glucose à hauteur d'environ 6mg/kg/min ([Bier et al 1977](#)), ce qui est insuffisant pour les besoins énergétiques d'un nouveau-né à terme dès le premier jour de vie pour assurer sa croissance.

Ainsi, immédiatement après la naissance, on observe une augmentation majeure d'acides gras libres ([Novak et al 1964](#)). En effet, en fin de gestation, le fœtus accumule une quantité importante de tissus adipeux (représentant 10 à 15% du poids de naissance (PN)), source d'acides gras. En parallèle, il est nourri par un régime riche en lipides par le lait maternel.

A titre de comparaison, un jeûne de 2.5-4.5 heures d'un nouveau-né équivaut à celui d'un adulte de 8-16h ; un jeûne de 12h équivaut à celui d'un adulte de 72h environ, en terme de taux d'acides gras libres ([Bougnères et al 1982](#)).

La période néonatale est donc une période critique qui nécessite l'utilisation des acides gras par leur bêta-oxydation, ce qui en fait une période à risque pour les nouveau-nés ayant un déficit de la bêta-oxydation des acides gras.

5. Déficits de la bêta-oxydation des acides gras

Un dysfonctionnement de la bêta-oxydation des acides gras mène à une accumulation d'acyl-CoA non oxydés. Certains groupes acyl sont excrétés dans les urines liés à la L-carnitine, la glycine ou acides libres.

Chaque étape de la bêta-oxydation des acides gras peut être déficiente et a été décrite en pathologie humaine.

Les facteurs déclenchants sont classiquement les épisodes de jeûne, en particulier le jeûne physiologique de la naissance, la fièvre, les infections.

5.1. Déficit en OCTN2

Le déficit en OCTN2 provoque le déficit primaire en carnitine, maladie autosomique récessive (OMIM #212140). La carnitine ne peut pas entrer dans les cellules et est excrétée dans les urines. Les patients qui ont un déficit primaire en carnitine se présentent, le plus souvent après un stress métabolique, avec des difficultés alimentaires, irritabilité, asthénie, hépatomégalie, hypoglycémie hypocétotique, hyperammoniémie et élévation des CPK. Il peut y avoir une atteinte cardiaque avec myocardiopathie (cardiomégalie, insuffisance cardiaque). Le diagnostic est évoqué devant une carnitinémie libre basse et une baisse de tous les acylcarnitines plasmatiques. La carnitinerie est élevée. Les parents hétérozygotes perdent 2 à 3 fois plus de carnitine dans les urines que les individus sains. Le diagnostic est génétique (étude du gène *SLC22A5*). Le traitement consiste en une supplémentation en carnitine, 100 à 400mg/kg/jour selon la carnitinémie et la tolérance clinique. Les effets secondaires de la carnitine sont digestifs avec inconfort et/ou diarrhée.

5.2. Déficit en CPT-I

Seul le déficit en CPT-IA a été identifié chez l'homme (OMIM #255120). Les patients se présentent entre la naissance et 18 mois à l'occasion d'un jeûne ou d'un épisode infectieux avec trouble de la conscience et hépatomégalie. Le bilan retrouve une hypoglycémie hypocétotique, une hyperammoniémie, une cytolysé hépatique et une augmentation des acides gras libres. La carnitinémie est souvent élevée. La chromatographie des acides organiques urinaires retrouve des traces de cétones, une acidurie dicarboxylique avec augmentation de l'acide docécanédioïque (C12) et la présence d'acide 3-hydroxyglutarique. Le profil des acylcarnitines plasmatiques retrouve une augmentation de la carnitine libre, des acylcarnitines à chaînes courtes et une diminution des acylcarnitines à chaînes longues. La confirmation diagnostique repose sur la mesure de l'activité enzymatique sur fibroblastes et l'étude moléculaire.

5.3. Déficit en CPT-II

Il existe deux présentations du déficit en CPT-II : une néonatale (OMIM #600649) et une plus tardive dans l'enfance ou chez les jeunes adultes (OMIM #255110). La présentation néonatale se déroule dans les premiers jours de vie, avec détresse respiratoire, convulsions, altération de la conscience, hépatomégalie, cardiomégalie et arythmie cardiaque. Des signes dysmorphiques peuvent exister et on peut retrouver des anomalies de développement rénal et de migration

neuronale. La forme adulte est avant tout musculaire : myalgies à l'effort, crampes, rhabdomyolyse avec myoglobinurie. Le bilan métabolique retrouve une acidurie dicarboxylique (CAOu), une carnitinémie libre basse et une augmentation des acylcarnitines à chaînes longues et du rapport (C16+C18:1)/C2. La confirmation diagnostique est réalisée par l'étude de l'activité enzymatique sur fibroblastes et par l'étude moléculaire du gène *CPT-II*. Le traitement consiste en une éviction du jeûne, un régime pauvre en acides gras à chaînes longues.

5.4. Déficit en CACT

Le déficit en CACT ressemble en tous points au déficit en CPT-II. Les révélations sont le plus souvent néonatales dès le premier jour de vie avec convulsions, arythmies, apnées. Le bilan retrouve une hypoglycémie cétotique, une hyperammoniémie, une myolyse. Les investigations biochimiques retrouvent une carnitinémie libre effondrée et une augmentation des acylcarnitines à chaînes longues (C16-C18) dans le plasma et, comme pour le déficit en CPT-II, une augmentation du rapport (C16+C18:1)/C2. La chromatographie des acides organiques urinaires retrouve une acidurie dicarboxylique massive avec un excès d'espèces insaturées. Le diagnostic est confirmé par l'étude de l'activité enzymatique sur fibroblastes et par l'étude moléculaire du gène *SLC25A20*.

5.4.1. Physiopathologie

Dans le déficit en CACT, les acylcarnitines à longue chaîne ne peuvent pas atteindre la matrice mitochondriale. Etant donné qu'il s'agit d'un antiport, la carnitine reste piégée dans la mitochondrie, ce qui explique la carnitine libre effondrée et l'augmentation des espèces à chaînes longues sur le profil des acylcarnitines.

La bêta oxydation des acides gras se déroule principalement dans le foie, le muscle et le cœur. En cas de situation de lipolyse, par exemple lors du jeûne, ou lors de situations de forte demande énergétique, on va avoir une accumulation des acides gras libres non métabolisés dans ces tissus, traduisant une stéatose. Une hépatomégalie est notée, voire une insuffisance hépatocellulaire. Il peut exister des douleurs musculaires ou une rhabdomyolyse, avec une destruction des cellules musculaire fragilisées par l'accumulation de vacuoles lipidiques, et/ou une cardiomégalie hypertrophique. Enfin, l'atteinte cardiaque s'explique par l'importance de l'oxydation mitochondriale des acides gras pour couvrir les besoins énergétiques du cœur. D'autre part, les acylcarnitines à chaînes longues ont une toxicité myocardique. Amphiphiles, les acylcarnitines à chaînes longues s'intègrent dans le sarcolemme et provoquent des

anomalies électrophysiologiques semblables à celles d'une ischémie myocardique aiguë. Ces effets sont pluriels (réduction de la conductance du courant potassique, retard des vitesses de conduction par diminution du courant sodique excitateur, activation de canaux voltage dépendants, ...) et vont provoquer des troubles du rythme cardiaque ([Corr et al 1989](#)). Enfin, le déficit primaire en carnitine (OCTN2) provoquant une hypertrophie cardiaque, il est possible que des taux faibles de carnitine puissent participer au remodelage myocardique.

L'accumulation des acyl-CoA fait intervenir d'autres voies métaboliques comme la gamma-oxydation dans le réticulum endoplasmique lisse qui permet la production d'acides dicarboxyliques.

Le déficit intra-mitochondrial en acétyl-CoA bloque le cycle de Krebs (hyperlactatémie) ainsi que la synthèse du N-acétylglutamate, cofacteur essentiel du cycle de l'urée pour la carbamoylphosphate synthase, résultant en une hyperammoniémie.

5.5. Déficit en VLCAD

La VLCAD se présente sous une forme sévère, avec myocardiopathie, atteinte hépatique, hépatomégalie et peut être à l'origine de morts subites. La forme modérée se traduit par des épisodes récurrents de rhabdomyolyse ou d'intolérance à l'effort. Le diagnostic est suspecté sur le profil des acylcarnitines avec une augmentation du C14:1-acylcarnitine et du rapport C14:1/C12:1. La CAOu retrouve une accumulation d'acides dicarboxyliques C6-C14. Le diagnostic est confirmé par l'étude moléculaire du gène *ACADVL*.

5.6. Déficit en LCHAD

Le déficit en LCHAD se traduit par une atteinte cardiaque avec myocardiopathie, une atteinte hépatique, musculaire (hypotonie, accès récurrents de rhabdomyolyse), une neuropathie périphérique et une rétinopathie. Les mères porteuses de fœtus atteints peuvent présenter un accident gravidique (HELLP syndrome) au 3^e trimestre de la grossesse. Le bilan retrouve une hyperlactatémie (inhibition de la PDH), une augmentation des C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18:1-OH acylcarnitines, et sur la CAOu une augmentation des acides dicarboxyliques C6-C14 +/- hydroxylés. Le diagnostic est confirmé par l'étude moléculaire du gène *HADHA*. Le traitement consiste en un régime enrichi en TCM, pauvre en TCL ainsi qu'une éviction du jeûne.

5.7. Déficit en MCAD

Le déficit en MCAD se traduit par une hypoglycémie, ou un syndrome de Reye (atteinte hépatique avec hyperammoniémie et signes neurologiques) lors du jeûne, ou au cours d'affections intercurrentes. Le diagnostic se fait sur le profil des acylcarnitines avec augmentation du C6 et C8 et du rapport C8/C10. La CAOu peut retrouver des acides dicarboxyliques C6-C10, de la subérylglycine, de l'hexanoylglycine. Le diagnostic est confirmé par l'étude du gène *ACADM* (avec une mutation prévalente K329E). Le traitement repose avant tout sur l'éviction du jeûne. Il n'y a pas de régime limité en graisses.

5.8. Déficit en SCAD

Le déficit en SCAD est asymptomatique, et est possiblement une non-maladie. Le profil des acylcarnitines retrouve une augmentation des C4-acylcarnitines.

Tableau 1 Déficits du cycle de la carnitine

	OCTN2	CPT-IA	CPT-II	CACT
Age de révélation	< 2 ans	0-2 ans	Néonatal ou Adolescence	Néonatal Exceptionnellement dans l'enfance
Signes d'appel	Irritabilité, refus alimentaire, asthénie	Trouble de conscience	Hypotonie, Convulsions, Apnées	Hypotonie, Convulsions, Apnées
Dysmorphie	-	-	+	-
Hépatomégalie	+	+	+	+
Atteinte cardiaque	Cardiomégalie Insuffisance cardiaque	Cardiomégalie Troubles du rythme	Cardiomégalie Troubles du rythme	
Hypoglycémie hypocétotique	+	+	+	+
Ammoniémie	↑	↑	↑	↑↑
Cytolyse hépatique	+	+	+	+
Rhabdomyolyse	+	+/-	++	++
Lactate			↑ à l'exercice	
CAO urinaire	Normale	cétones traces acidurie dicarboxylique +/- ↑docécanéidioique (C12) acide 3-hydroxyglutarique +		acidurie dicarboxylique +++ excès d'espèces insaturées
Carnitinémie libre	↓	N ou ↑	↓	↓
Profil des acylcarnitines	↓	↑ chaînes courtes ↓ chaînes longues ↑ C0/(C16+C18)	↑ chaînes longues ↑ (C16+C18:1)/C2	↑ chaînes longues ↑ (C16+C18:1)/C2
Carnitine urinaire	↑↑	↑	↑	↑
Diagnostic positif	Transport de carnitine diminué sur fibroblastes	Activité enzymatique diminuée sur fibroblastes	Activité enzymatique diminuée sur fibroblastes	Activité enzymatique diminuée sur fibroblastes
Etude moléculaire	SLC22A5	CPTIA	CPTII	SLC25A20
Dépistage néonatal possible	+	+	+/-	-
Traitement	L-carnitine 100 à 400mg/kg/jour	Eviction du jeûne Régime pauvre en graisses, supplémentation en TCM	Eviction du jeûne Limitation de l'effort Régime pauvre en graisses et en acides gras à chaînes longues L-carnitine	Régime diététique pauvre en acides gras à chaînes longues L-carnitine Triheptanoïne

6. Déficit en CACT

Le déficit en carnitine acylcarnitine translocase est une maladie rare et très sévère. Une cinquantaine de cas ont été décrits dans la littérature internationale depuis 25 ans. Il est probable que certaines morts subites néonatales soient des déficits de la bêta-oxydation des acides gras

comme le déficit en CACT, non diagnostiqués. Le but de notre étude est de décrire l'histoire naturelle de la maladie à partir de la cohorte française, et décrire les traitements testés ou discutés (efficacité des nouveaux traitements anaplérotiques, indication au défibrillateur, ...) afin de permettre une meilleure prise en charge des patients, et accompagner les familles.

7. Manuscript

Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency: Retrospective Multicenter National cohort analysis and review of literature

Planned author list :

Jeremy Do Cao^{1,7}, Pauline Gaignard², Alain Fouilhoux³, Karine Mention⁴, Florence Habarou¹, Juliette Bouchereau⁵, Dris Dobbelaere⁴, Claire Gay⁶, Elise Jeannesson⁷, François Feillet⁷, Audrey Boutron², Manuel Schiff⁵, Pascale de Lonlay¹

Correspondence: Pr. Pascale de Lonlay; pdelonlay@neuf.fr

¹ Reference Centre of Inherited Metabolic Diseases, Hospital Necker Enfants Malades, APHP, Imagine, University Paris Descartes, INSERM 1151, Filière G2M, MetabERN, Paris, France

² Biochemistry Department, Hôpital Bicêtre APHP, 94275 Le Kremlin Bicêtre

³ Reference Centre of Inherited Metabolic Diseases, Hôpital Femme-Mère-Enfants, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron, France.

⁴ Reference Centre of Inherited Metabolic Diseases, Hôpital Jeanne-de-Flandres, CHRU de Lille, avenue Eugène-Avinée, 59037 Lille cedex, France.

⁵ Reference Centre of Inherited Metabolic Diseases, Hôpital Robert Debré, APHP, University Paris Diderot, Paris, France

⁶ Pediatrics Department, Hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, 40255 Saint-Étienne cedex 2, France.

⁷ Reference Centre of Inherited Metabolic Diseases, Hôpital d'Enfants, CHRU Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre-les-Nancy.

ABREVIATIONS

ALT : Alanine Aminotransferase

AST : Aspartate Aminotransferase

CACT : Carnitine acylcarnitine translocase

CACTD : Carnitine acylcarnitine translocase deficiency

CK : Creatine Kinase

CPT : Carnitine palmitoyl-transferase

ECG : electrocardiogram

FAO : Fatty acid beta-oxidation

OA : Organic Acids

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man

SLC : Solute Carrier

NaHB : sodium D,L-3-hydroxybutyrate

INTRODUCTION

Background

Carnitine acylcarnitine translocase (CACT) deficiency is a rare inborn metabolic disease (OMIM 212138), resulting from recessive-inherited mutations in the *SLC25A20* gene ([Viggiano et al 1997](#)). The CACT belongs to the solute carrier family 25 on the inner mitochondrial membrane, and catalyses antiport exchange of long-chain acylcarnitines to the mitochondrial matrix and carnitine. This 301-amino-acid protein comports three homologous domains common with other mitochondrial carrier proteins ([Iacobazzi et al 1998](#)). Its activity is essential for mitochondrial fatty acid beta-oxidation (FAO), an essential source of energy during prolonged fasting and muscle and heart activity.

Long-chain FAO need to be shuttled into the mitochondrial matrix. This involves the carnitine palmitoyl-transferase I (CPT-I) on the external mitochondrial membrane, which transfers long-chain fatty acids (acyl-CoA) to carnitine. Between the external and internal membrane, CACT exchanges the acylcarnitine for a carnitine and transfers the acylcarnitine to the mitochondrial matrix where carnitine palmitoyl-transferase II (CPT-II) cleaves the acyl groups from acylcarnitines to coenzyme A (CoA). The acyl-CoA then enters the beta-oxidation loop to generate acetyl-CoA. Thus, CACT deficiency results in impaired long-chain FAO and ketogenesis.

To date, less than fifty patients with CACT deficiency (CACTD) have been described. Its prevalence is estimated at 1:7,510,000 in Germany from newborn screening from 2002 to 2015 ([Shibata et al 2018](#)).

The first patients presenting with CACTD were described in 1992 ([Stanley et al 1992](#)) as a neonatal disorder with cardiomyopathy, cardiac arrhythmia, hypotonia, abnormal liver function, and hypoketotic hypoglycaemia. Although rare, the prognosis is poor and often fatal. Family histories frequently report death of siblings in the first days of life. Pre-eclampsia can occur during pregnancy ([Geven et al 2007](#)). Metabolic workup features low free carnitine in plasma, elevated long-chain plasma acylcarnitines (C16-C18), hyperammonemia, elevated liver enzymes and creatine kinase (CK), and dicarboxylic aciduria on urinary organic acids analyses (OA). Metabolic screening is undistinguishable from CPT-II deficiency ([Ventura et al 1999](#)). Positive diagnosis is made by enzyme activity assay on culture fibroblasts ([Pande et al 1993](#)) and by molecular analyses of *SLC25A20* gene ([Huizing et al 1997](#)).

Therapeutic management consists of fasting eviction with nocturnal continuous feeding, high carbohydrate diet, medium-chain triglycerides (MCT) as energetic support and carnitine supplementation ([Spiekerkoetter et al 2009](#)). More recent other therapies are being tested such as bezafibrate ([Vatanavicharn et al 2015](#)), ketone bodies, or more recently triheptanoin diet ([Roe and Brunengraber 2015](#); [Vockley et al 2016](#)). Despite optimized management, most patients die in their infancy.

Objectives

We report all patients with confirmed CACT deficiency in France since initial description of the disease and a review of the previously reported cases in the literature. This study investigates the long term follow-up of patients with new therapeutic approaches.

METHODS

Study design, Setting

This was a retrospective, French national cohort study. Charts were retrospectively reviewed from January 2018 to July 2018, including clinical symptoms, biochemical and molecular parameters, decompensations, medical treatments and survival. Data collection was made until the death and included post-mortem findings, or until the last visit of the surviving patients. Some patients were previously published as case reports ([Pande et al 1993](#); [Ogier de Baulny et al 1995](#); [Brivet et al 1996](#); [Nuoffer et al 2000](#)).

Participants

Patients with biochemical and/or molecular diagnosis of CACT deficiency who were followed-up in French hospitals were eligible for this study. Patients whose records were lost were not included in the study. Deceased siblings of probands were not included when medical records were unavailable.

For review of literature, we searched MEDLINE for case reports and reviews of carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. We excluded reports without clinical data.

Variables

CACT deficiency was suspected on a suggestive clinical presentation, low plasma carnitine and high levels of long-chain acylcarnitine, and dicarboxylic aciduria on organic acid chromatography. Acylcarnitine profiles were analyzed from blood spots or blood samples by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Studies of in vitro fatty acid oxidation in patients fibroblasts showed decrease of production of $^{14}\text{CO}_2$ from [1- ^{14}C]-palmitate and $^3\text{H}_2\text{O}$ release from [9,10(n)- ^3H]-palmitate ([Pande et al 1993](#)). Positive diagnosis was made on enzyme activity and/or molecular investigation by the Biochemistry Laboratory, Bicêtre Hospital, France. Enzyme activity assay were made on fibroblast cell lines following previously published methods ([Pande et al 1993](#); [Brivet et al 1994](#)). Molecular investigation was performed in the *SLC25A20* gene ([Huizing et al 1997](#); [Costa et al 2003](#)). Briefly, genomic DNAs were extracted from leucocytes. The nine coding exons and intron-exon boundaries of the gene were amplified by standard polymerase chain reaction (PCR) and analyzed by direct sequencing an automated ABI Prism 310 analyzer (Applied Biosystems). Mutations on the cDNA sequence of *SLC25A20* (GenBank Accession No. Y10319.1; Refseq NM_000387) was described according to the Human Genome Variation Society recommendations ([den Dunnen et al 2016](#)).

Mild phenotype was described as absence of cardiomyopathy, no myopathy and detectable residual activity (around 5%) ([Morris et al 1998](#)).

Bias

CACT deficiency can be undiagnosed, when neonates present sudden infant death or early acute cardiac arrest with no metabolic investigations, usually in a peripheral hospital.

Statistical analyses

Fisher's exact test was used to assess the association between qualitative variables. Mann-Whitney test or Student t test was performed when continuous variables compared groups. Missing data were excluded from analyses.

Ethics

This work was submitted to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés according to reference methodology MR-004 (CNIL declaration number 2206929v0).

RESULTS

Patients – Presenting Symptoms – Diagnosis

Between 1989 and 2018, 23 patients with CACTD were diagnosed by Bicêtre Biochemistry Department, AP-HP. Three clinical records were unavailable for analyses and were non-eligible.

Twenty patients were included (17 families, 9 females, 11 males: Table 1). Four patients have been previously published in case reports ([Pande et al 1993](#); [Ogier de Baulny et al 1995](#); [Brivet et al 1996](#); [Costa et al 1999](#); [Nuoffer et al 2000](#)).

Consanguinity was found in 11 cases (55%). Two mothers had history of miscarriage and nine patients had history of neonatal sibling death.

Patients were born from 1989 to 2017. Mean birth gestational age was 37.6 ± 1.7 weeks, mean birth weight (BW) was $2.830g \pm 448g$, mean height $47.4 \pm 2.5cm$, mean head circumference $33.2cm \pm 1.1cm$. Three neonates were hypotrophic (BW < 10th percentile). Four patients were preterm (2 were twins at 34 weeks, 2 were from premature labour at 36 weeks). Five were born by C-section (4 had abnormal fetal rhythm, 1 mother had scarred uterus). During pregnancy, no mother presented with pre-eclampsia.

Presenting symptoms (Table 2)

Fifteen patients presented with neonatal onset and four patients were electively hospitalized following birth because of positive prenatal diagnosis (n=2) or suggestive family history of metabolic disorder. One patient presented illness at 2 months of age without identified trigger (patient #3).

Revealing symptoms at onset were cardiac arrest (n=5), hypothermia (n=3), hypoglycemia (n=4), respiratory symptoms (n=2), feeding difficulties (n=1), hypotonia (n=2), malaise (n=1). On examination at diagnosis, 12 were comatose, 17 had abnormal tonus (15 hypotonic, 2 hypertonic), 7 presented seizures, 4 had respiratory distress, 4 had feeding difficulties, 11 presented with hepatomegaly, 9 had cardiomyopathy, and 12 presented abnormal heart rhythm (Table 1). Three patients presented secondary cardiac arrest during hospitalization for diagnosis investigation.

Biological findings found hypoketotic hypoglycemia (n=18), hypocalcemia (n=6), acidosis (n=10). Mean maximal plasma lactate level was 4.8 ± 3.0 mmol/L (normal range 0.5-2.2), mean maximum plasma ammonia level 403.2 ± 283.1 μ mol/L (normal range < 100), mean maximal CK level 7,554 [range 124-34,000] U/L (normal range < 180). Mean aspartate transaminase (AST) level was 166.2 [range 27-596] U/L (normal range < 40 U/L), alanine transaminase (ALT) 118.9 [range 13-437] U/L (normal range < 40 U/L). Four patient had liver insufficiency (prothrombin time < 50%). Metabolic workup found dicarboxylic aciduria (11/13), low free carnitine (8/8: mean 5.1 μ mol/L, range 1.24-8), and elevated long-chain acylcarnitines suggestive of CPT-II or CACT deficiency (11/11, Figure 3).

Initial management

All patients received high glucose infusion. MCT diet was started in five patients. For hyperammonemia management, 7 patients received specific treatment (sodium benzoate n=4, glutamic acid n=2, exsanguinous-transfusion n=2, arginine n=1, hypoprotidic regimen n=3). Twelve patients were started on L-carnitine treatment, with a mean dose of 130 [range 10-800] mg/kg of body weight/day. Eleven patients had aggressive resuscitation therapy: mechanical ventilation (n=11), external cardiac massage (n=9), amines (n=8). Five received anti-arrhythmic therapies (calcium gluconate n=4, isoprenaline n=1, external shock n=1).

Biochemical and molecular diagnosis

Out of 13 patients, organic acids analysis found dicarboxylic aciduria for 11 patients; 2 were normal. Elevated long-chain acylcarnitines (C14-C18) were found for all 11 patients who had plasma acylcarnitine profiles (Figure 3). Eleven patients had in vitro studies of FAO which showed abnormal pattern, suggestive of CPT-II or CACT deficiency (data not shown). Five patients had carnitine acyl-carnitine translocase assay: 4 had null CACT activity, 1 had < 2% activity. For two patients whose samples were unavailable, retrospective diagnosis was made

by studying CACT activity in parents' lymphocytes which were compatible with heterozygous status. Four patients had prior negative molecular investigation for CPT-II deficit for differential diagnosis.

Molecular investigations found 14 mutations in the *SLC25A20* gene for 19 patients. Results are reported on Table 3 : 5 carried homozygous nonsense mutations, 8 carried homozygous missense mutations, 4 carried compound heterozygous mutations associating a nonsense variant and a missense variant, 1 carried heterozygous intronic mutation and missense mutation and 1 carried a homozygous intronic mutation.

All patients presented severe phenotype as they all presented cardiopathy, myopathy or low CACT activity (< 5%).

Mortality (Table 4)

Six patients died in their neonatal period (patients #1, 2, 7, 8, 10, 14). In this group of patients, mean age of death was 3 days [range 1-8 days] following their revelatory decompensation.

For the 14 patients who survived their neonatal period, median follow-up was 14 months (range 2 months-11 years).

Ten patients died, at a mean age of 18 months (range 2 months-5 years). Among these patients, one patient died following accidental stop of his continuous nocturnal feeding, with hypoglycaemia and seizures. Two died of sepsis (PAC infection, pneumonia). Other patients died of multiple organ failure (n=1), cardiogenic shock (n=1) or sudden death (n=3), or unknown (n=2). Ketone therapy did not prevent patients from metabolic attacks or death (see below).

To date, 4 patients have survived (mortality rate, 80%, Figure 4), including the two patients under triheptanoin regimen (see below). Currently the surviving patients have a mean age of 4.5 years old (range 11 months-11 years). Among them, one patient (#17) experienced two episodes of recuperated cardiac arrests following hypoglycaemia and adenoidectomy; he survives with psychomotor retardation. The oldest patient is 11 years-old (patient #11), and is currently following regular school with a part-time aid.

Occurrence of a nonsense mutation was statistically associated with death (p=0.04) but not with an early mortality in the neonatal period (p=0.3).

Follow-up

Clinical follow-up data with number of hospitalized decompensations is presented on Table 4. On decompensation, all patient presented hyperammonemia and rhabdomyolysis. Maximum observed CK level was 90,000U/L (age 7 months, patient #17), and ammoniemia was 730 μ mol/L (age 2.5 months, patient #3).

Apart from decompensation episodes, all patients presented permanent hepatomegaly. Muscle weakness was described for 2 patients. Five patients where noted to have psychomotor retardation: hypotonia, language retardation, delayed age of walk. Baseline electrocardiogram (ECG), when available (n=10), were normal and confirmed on holter ECG for two patients.

Out of the 9 patients who had presented cardiopathy on first decompensation, 5 had normalized baseline echocardiography, 1 still had cardiomyopathy by the age of 2. Another patient developed hypertrophy from the age of 2, and both of them were put under angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment (captopril; patients #12 and #16).

We managed to obtain lifetime biochemical data for 3 patients (#12, #14, #16). Basal biochemical follow-up found for 3 patients elevated liver enzymes (lifetime AST, ALT mean: 250 and 171 U/L), normal to high CK value (lifetime mean: 380 U/L), hyperammonemia (lifetime mean : 88.3 μ mol/L).

Plasma acylcarnitines were obtained for 12 patients. All had low free carnitine (mean 6.0 μ mol/L \pm 4.1 μ mol/L, normal range 9-40) requiring high dose of L-carnitine supplementation (see below). Acylcarnitines profile under MCT-regimen and treatment still found elevated long-chain acylcarnitine levels.

Long-term management

We obtained data on long-term management from patients who survived neonatal period (n=14).

Data on nutrition regimen was obtained for 12 patients. All had a regimen enriched with MCT (16 to 38% total calories intake) and high carbohydrates. All except one (at the choice of the parents) had continuous nocturnal feeding, 6 by gastrostomy (mean age of intervention: 6.8 months [0.8-17]). During day, they received initially feeding every 3 hours and distance between meals was progressively distanced to 4 to 6 hours at the age of 4 for those who survived. Currently, our 11-years-old surviving patient has 4 meal/day with continuous nocturnal feeding.

Twelve patients who survived their neonatal initial decompensation were put under L-carnitine (dose range: 15 to 500 mg/kg of body weight/day). Three patients suffered from side effects

(diarrhea) and dose had to be lowered. Two patients who were not treated by L-carnitine died at 2 months of age. No significant difference was found between doses used between deceased patients (mean dosage : 224.3 mg/kg/day) and surviving ones (mean dosage : 140mg/kg/day; p=0.21).

Hyperammoniemia was managed by hypoprotidic regimen (n=3), sodium benzoate (n=4, dose range 50 to 300mg/kg of body weight/day), sodium phenylbutyrate (n=2, dose range 200 to 450 mg/kg of body weight/day), carbamyl-glutamate (n=4, dose range 130 to 275 mg/kg of body weight/day). Carbamyl-glutamate did not improve ammoniemia level for patient #16 and was rapidly stopped for patient #17 after it was deemed ineffective.

Ketone bodies (sodium L-3-hydroxybutyrate, NaHB) were used for 6 patients (#12, #15-18, #20) with a dose from 400 to 1200 mg/kg of body weight/day in 5 intakes. For patients who survived neonatal decompensation, patients under ketone body therapy did not allow less decompensations per year than others (p=0.98) (Table 4).

Two patients required anaplerotic diet therapy with triheptanoin (replacing MCT) at the ages of 23 months (patient #17) and 2.5 years (#19) : patient #17 presented 10 decompensations before triheptanoin diet (0.43 episodes/months), 2 after (0.08 episodes/months). Patient #19 presented only one decompensation (influenzae infection) after triheptanoin introduction, while he had 4 decompensations before. They are surviving and triheptanoin evaluation is ongoing for both.

Three patients had central venous access (port-a-cath) put between the ages of 3 and 12 months. Four patients were followed for re-education (physical therapy, ergotherapy, psychomotricity).

Review of literature

We found 45 cases of CACTD in the literature, excluding French patients who are part of our cohort, reports without clinical data and publications in other language than English. Patients' characteristics and mortality are reported on Table 5 : 17 females, 24 males, with neonatal presentation for 38 of them (mean age at investigation, 2 days). For positive diagnosis, enzyme assay activity found decreased CACT activity for 27 patients; molecular diagnosis was performed for 32 patients. Based on these reports, we found a mortality rate of 71.1% (32/45). Mean age of death was $7.7 \pm 10,9$ months.

Eleven patients had family history of sibling death and one mother had history of miscarriage. Two mothers were reported to have pre-eclampsia during pregnancy.

Only 8 out of the 45 patients had mild phenotype as defined by Morris et al. Of them, 2 were electively hospitalized at birth and investigated because of suggestive or confirmed family history of fatty acid oxidation disorder.

On initial presentation, 15 presented cardiomyopathy, 10 presented abnormal heart rhythm and 8 presented cardiac arrest. We found plasma ammonia level for 21 patients (mean: 451 $\mu\text{mol/L}$, range 154-1368), CK for 14 patients (mean: 6,261U/L, range 230-25,625). On follow-up, 5 patients were noted to have muscle weakness, 5 had psychomotor retardation and 6 had abnormal echocardiography (hypertrophic cardiomyopathy). Fourteen patients (31.1%) were started on L-carnitine following their initial decompensation (mean dose: 100 mg/kg of body weight/day, range 50-150). No patient received ketone therapy. Regimen was detailed for 25 patients and all had high carbohydrates and MCT diet. One patient received triheptanoin diet regimen at 10 months ([Mahapatra et al 2018](#)). This patient died at the age of 3 following upper respiratory tract infection. Three patients with CACTD were described with triheptanoin treatment in other reviews ([Roe and Mochel 2006](#); [Roe and Brunengraber 2015](#); [Vockley et al 2015](#)), however they were not included in our study for lack of clinical data. Of them, one received triheptanoin diet since birth and died at the age of 7 months following rotavirus infection, another died following withdrawal of therapies after methylation disorder, and no follow-up data was available for the last patient.

DISCUSSION

We report a French cohort of 20 patients with carnitine acylcarnitine translocase deficiency, 5 of whom were already described in previous case reports. We found 45 other cases of CACTD patients with detailed clinical data in the literature, making a total of 65 patients. Prevalence was estimated only once, from newborn screening data in Germany from 2002 to 2015 at 1:7,510,000 ([Shibata et al 2018](#)), using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. In France, we have identified 23 cases from 1989 to 2017, with a birth rate of approximately 800,000 newborn per year. This would make a prevalence of 1:1,000,000 births. This pathology is probably underdiagnosed and otherwise classified as sudden infant death. Suggestive family history and neonatal sudden infant deaths must be investigated to successfully diagnose this disease. As Roe titled, it is now also a “responsibility for the neonatologist” ([Roe 2002](#)) to recognize neonatal fatty acid oxidation disorders. It must be known that it is possible to send an immediate post-mortem blood spot or to recover the blotting paper from newborn screening to analyze the acylcarnitine profile. Moreover, since most patients trigger a metabolic attack in

the first or second day of life, expanded newborn screening, usually sampled at the 3rd day of life, would be useless or too late for these patients.

In total, 75.4% had an acute neonatal presentation, between their first 72 hours of life, with main symptoms as malaise, difficulty feeding, hypotonia, hypoketotic hypoglycemia, rhabdomyolysis, hyperammonemia, hypocalcemia and/or cardiac arrest. Patients who were immediately managed at birth with continuous glucose infusion did not present sign of metabolic attack, bypassing the process of fatty acids mobilization following birth.

Among combined patients from our cohort and our review, the mortality rate is of 73.8% (48/65) at a mean age of 9 months at the time of publication of the articles. We found in our cohort an association between a nonsense mutation and all-age mortality (and thus severe phenotype).

Liver involvement

Every patient presented liver involvement, with non-regressive hepatomegaly, and elevation of liver enzymes with time, as fatty acids accumulate in the liver. At this time, no hepatic transplantation was proposed for any patient.

Heart involvement

Cardiopathy (23 out of 65 patients at diagnosis) and arrhythmia (21/65) is a hallmark of this disease. This is explained by the energetic carence, and by the toxicity of long-chain acylcarnitines, which were shown to play a pivotal role in production of arrhythmias. Amphiphile, long-chain acylcarnitines incorporate the sarcolemma and elicit electrophysiological anomalies analogous to those seen in acute myocardial ischemia. Reduction of the single-channel conductance of the inward-going rectifier potassium current by amphipathic lipid metabolites may account for automatic action potential discharges from the resting and plateau potentials, leading to ventricular tachycardia. Retardation of conduction velocities by the decrease of the excitatory sodium current could produce conduction anomalies and yield to reentry. Experimental evidence showed that increased level of long-chain fatty acids and their carnitine esters could promote arrhythmogenesis via direct activation of calcium channels ([Stanley 1995](#)), inducing cytotoxic calcium overload. Finally, amphipathic metabolites may interfere with the gap junctions and disturb the lipid-protein interface of the cell membrane and, thereby, impair gap-junction channels ([DaTorre et al 1991](#); [Huang et al](#)

[1992](#); [Bonnet et al 1999](#)). This toxicity is the main reason this deficit can lead to a fatal outcome in case of metabolic attack.

In primary carnitine deficit (OCTN2 deficit), low free carnitine causes a reversible cardiomegaly. In our patients under supplementation, ventricular hypertrophy still developed for two patients.

One patient presented cardiac arrest following standard surgical procedure (patient #17, adenoidectomy). For this study we could not retrieve information about anesthetic drugs used for this procedure. He had prior surgery for port-a-cath insertion without complication. It is known that patients with long-chain fatty acids disorders, at risk of rhabdomyolyses, are contraindicated for halogen anesthetic agents, and depolarizing curares such as suxamethonium ([Krajcova et al 2018](#)).

Muscular involvement

Patients did not necessarily present muscle weakness or fatigability (10.7%: 7/65 patients) but they all present acute episodes of rhabdomyolysis on decompensation. Rhabdomyolysis could be severe, with CK level as high as 90,000 U/L. Elevated CK levels may reflect the energetic deficiency, but also the fatty acids accumulation in skeletal muscles ([Longo et al 2006](#)). It is notable that some patients at baseline, under MCT and high carbohydrate, could have normal CK levels.

Psychomotor retardation

We found 10 patients with psychomotor retardation in our cohort and 5 in the literature (23.1%; 15/65), however since few patients survived infancy, it is difficult to know the exact percentage of this symptom. It is certainly a consequence of hypoglycemia or anoxic-ischemic lesions from recuperated cardiac arrests, notably because ketone bodies, the main energetic substrates for brain in cases of hypoglycemia ([Longo et al 2006](#)), are lacking in this disease.

L-carnitine therapy

L-carnitine supplementation is debated. On the one hand, it could prevent long-chain acylcarnitine accumulation by increasing acyl compound transport out of the cell. It could also be a treatment for hypertrophic cardiomyopathy, given that in primary carnitine deficit, low free carnitine is a cause for reversible hypertrophic cardiomyopathy. Other use would be in the lowering the accumulation of acyl-CoA and restoring the CoA pool in the mitochondria. On

the other hand, we could also argue that carnitine supplementation would form more long-chain acylcarnitine, and instead of trapping them inside the mitochondria, more long-chain acylcarnitine would form and incorporate sarcolemma with aggravation of the cardiac or muscular toxicity.

In our cohort, high dose of carnitine (up to 500mg/kg of body weight/day) to correct low free plasma carnitine did not prevent decompensations or death and provoked gastro-intestinal side effects. Such high doses of L-carnitine supplementation saturates tubular reabsorption and excess carnitine is eliminated through urine ([Rebouche 2004](#)). In our surviving patients, L-carnitine supplementation was prescribed from 30 to 160 mg/kg of body weight/day. Thus, despite the absence of statistical difference, our study could suggest that L-carnitine supplementation should be administered with limited doses, disregarding plasma free carnitine levels. Hypocarnitinemia in severe patients could also be linked to excessive tubular excretion (data not shown).

Ketone therapy

According to our review of literature, no other patients than our 6 were put under ketone bodies therapy. The aim of this treatment was to provide another energy source for cells ([O'Malley et al 2017](#)), otherwise not provided by impaired long chain fatty acid oxidation.

Although started in the first month of life for 4/6 patients, this treatment did not prevent any patients from presenting metabolic attack, developing cardiomyopathy or from dying. This treatment being cumbersome with 5 takes a day and providing at the same time an important sodium load (as sodium DL-3-hydroxybutyrate), with patient possibly presenting cardiomyopathy, benefit-risk balance for pursuing this treatment remains questionable.

Triheptanoin diet

In our cohort, two patients were put under triheptanoin diet, replacing medium-chain triglycerides with an odd-chain oil. Supplementation with MCT oil provides a two-carbon substrate (acetyl-CoA) for the TCA cycle, but not a three carbon substrate, eventually leading to the depletion of the latter. Triheptanoin provides glycerol and heptanoic acid (or heptanoate) when ingested. Heptanoate (C7) does not require any protein from the carnitine shuttle to enter the mitochondrion. Presumably, it is converted to C7-CoA by a medium-chain acyl-CoA synthetase and undergoes a cycle of β -oxidation to pentanoyl-CoA, which requires the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD). The final product of C7 metabolism is acetyl-CoA

and propionyl-CoA (three carbon), eventually converted to succinate to fuel the citric acid cycle. This effect, known as anaplerosis, maintains the appropriate substrate balance for the TCA cycle, improving energy generation for glyconeogenesis ([Vockley et al 2015](#)). In the review led by Vockley et al 2015, in the 20 patients with long chain fatty acid oxidation disorders, authors found a 67% reduction in hospitalization days/year in the period after start of triheptanoin and a trend towards a 35% reduction in the hospitalization rate. There was lower hypoglycemic events (although mitigated by patients' growth). Four patients had a dramatic improvement of cardiac function but one still went through to have heart transplant. However, triheptanoin could not prevent episodes of rhabdomyolyses. In the reported case of one CACTD patient put on triheptanoin diet ([Mahapatra et al 2018](#)), the effect was dramatic with a 3-day improvement of a severe cardiogenic shock, and permitted the weaning of vasoactive amines (epinephrine, dopamine, dobutamine).

In our experience, patient #17, after history of 10 hospitalizations for decompensation, started triheptanoin at the age of 23 months and was hospitalized only twice since then, at the age of 29 and 32 months; patient growth could be a confounder effect (as older patients are less subjects to viral infections that can lead to decompensations). Triheptanoin also allowed to normalize his ammonia level that was always in the 80-130 $\mu\text{mol/L}$ range despite use of multiple scavenger medications (benzoate phenylbutyrate, benzoate phenylacetate, carbamylglutamate). He is currently surviving at the age of 4 years old. We have little perspective on patient #19 as treatment was started recently.

Enteral and parenteral access

Six patients and 2 other in the literature review ([Roschinger et al 2000](#); [Iacobazzi et al 2004](#)) received gastrostomy intervention. This provides an easier process than nasogastric tube for nocturnal enteral feeding, used to avoid fatty acid oxidation during nocturnal fasting. It should be proposed to families to improve quality of life, especially if the patient presents with orality disorder.

Three patients of our cohort had port-a-cath procedure. For patients with severe phenotype, who present with multiple decompensations, it should be considered to facilitate emergency management and protect patient's venous capital, especially since they have often difficult intravenous access on acute illness. Risk-benefice includes risk of material infection, such as one patient presented.

No patient was equipped with an internal defibrillator, but it was proposed for patient #16 because of sudden death in previous patients followed by the team and ultimately refused by

the family. No other patient in this deficit were described with defibrillator procedure. This should maybe be discussed with cardiologists to avoid sudden arrhythmia and death.

Prenatal diagnosis

CACTD an extremely severe disease. Prenatal diagnosis is proposed using the molecular approach by direct sequencing of genomic DNA extracted directly from chorionic villus or amniotic fluid cells ([Costa et al 2003](#)). Before genetic analysis, biochemical approach was performed using measurement of oleic or palmitic acid oxidation in cultured amniocytes ([Chalmers et al 1997](#)) or measurement of CACT activity in amniocytes ([Yang et al 2001](#)). This required a delay of several weeks until cultured trophoblasts or amniocytes are ready for analysis. Two patients in our cohort had prenatal diagnosis by enzyme assay activity, with refusal of pregnancy termination by parents: one died at the age of 2 years (patient #9) and the other is surviving at age 1.

CONCLUSION

This study presents a general review of carnitine-acylcarnitine translocase deficiency which remains a very severe disease, despite aggressive therapeutic management. We found a statistical association between nonsense mutations and all-age mortality. Knowing the presenting symptoms may improve the diagnosis of this rare disease by neonatologists. This also may improve its management, notably by the quick administration of triheptanoin, a new treatment that needs to be still evaluated, as other treatments such as TCM and ketone bodies did not prove their efficacy in the long term survival. The dose of L-carnitine supplementation also remains unresolved, notably its efficacy versus toxicity.

Principal author: no conflict of interest to declare.

FIGURES AND TABLES

Table 1 Patients characteristics

Patient	Year of birth	Sex	Ethnicity	Consanguinity	Maternal history of miscarriage (miscar.) or Sibling death (s.d.)	Prenatal diagnosis	Previously published cases
1	1989	M	Turkish	+	s.d.	No	(Pande et al 1993)
2*	1990	F	Gypsies	+	s.d.	No	
3	1991	M	NA	-	s.d.	No	(Brivet et al 1996)
4**	1992	M	Maghreb	+	-	No	(Ogier de Baulny et al 1995)
5**	1992	F	Maghreb	+	s.d.	No	(Ogier de Baulny et al 1995)
6*	1994	F	Gypsies	+	miscar., s.d.	No	(Costa et al 1999 ; Nuoffer et al 2000)
7	1997	F	Asian	-	miscar.	No	
8	1998	F	Caucasian	-	-	No	
9	1999	F	Maghreb	-	s.d.	Yes	
10	2007	F	Maghreb	+	-	No	
11	2007	M	Maghreb	+	-	No	
12	2009	M	Maghreb	-	-	No	
13	2011	F	Maghreb	+	-	No	
14	2012	M	Maghreb	-	s.d.	No	
15	2014	M	Maghreb	-	-	No	
16	2014	M	Maghreb	+/-	-	No	
17	2014	M	South American	-	s.d.	No	
18***	2014	F	Turkish	+	-	No	
19	2015	M	Maghreb	+	-	No	
20***	2017	M	Turkish	+	s.d.	Yes	

*, **, *** refer to three different families. Cases without asterisks are from different families.

Table 2 Initial presentation of patients with CACT deficiency

A. Patients #1-10

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Age onset	36 hours	24 hours	2 months	3 days	3 days	10 hours	36 hours	3 days	12 hours	3 days
Trigger	Neonatal adaptation	Fasting (12 hours)	NA	Neonatal adaptation	Neonatal adaptation	None (Elective)	Neonatal adaptation	Neonatal adaptation	None (Elective)	Neonatal adaptation
First symptoms	Hypothermia, Hypoglycaemia	Hypothermia, Polypnea	Cardiac arrest	Hypotonia, Bradycardia	Bradycardia, Apnoea	Monitored for history of sibling death	Cardiac arrest	Feeding difficulties	Prenatal diagnosis	Cardiac arrest
Feeding difficulties	NA	NA	-	NA	NA	NA	-	+	-	NA
Tonus	Hypotonia	Hypertonia	NA	Hypotonia	NA	Hypotonia (axial)	NA	Hypotonia	Hypotonia (axial)	NA
Respiratory distress	-	+	-	-	-	-	NA	+	-	NA
Coma	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+
Seizures	-	-	-	+	-	-	-	+	-	NA
Hepatomegaly	+	-	-	+	+	+	NA	+	+	NA
Abnormal heart rhythm	+	+	NA	+	+	-	NA	+	-	NA
Echocardiography findings	NA	NA	NA	Cardiomegaly, Enlarged Septum	Hypertrophic cardiomyopathy, no heart failure	Left ventricular hypertrophy	NA	Global hypo contractility	Interventricular communication	NA
Cardiac arrest	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+
Other symptoms	Hypothermia, Nephromegaly			Splenomegaly		Diffuse haematomas			Urinary tract infection	
Radiological findings				US: Hyper echogenicity	US: Small bilateral dilation of the occipital horns			US : Cerebral oedema	US: Normal	
Hypoketotic hypoglycaemia	+	+	NA	NA	-	-	NA	+	+	+
Hypocalcaemia	-	+	NA	NA	NA	NA	NA	+	NA	NA
On-admission pH	7,4	7,18	NA	7,26	NA	NA	NA	7,47	NA	NA
Lactate* (mmol/L)	2,6	0,6	NA	2,3	3,7	6	NA	4,18	NA	NA

Ammonia (µmol/L)	491	195	NA	250	409	128	NA	543	80	NA
Hepatic insufficiency	NA	-	NA	-	+	-	NA	-	NA	+
AST* (IU/L)	NA	72	NA	200	54	NA	NA	222	NA	596
ALT* (IU/L)	196	NA	NA	152	36	NA	NA	78	NA	109
CK* (IU/L)	4595	NA	NA	640	640	574	NA	NA	NA	NA
Urinary organic acids	Normal	Dicarboxylic aciduria, 5-OH-hexanoic aciduria	NA	Dicarboxylic aciduria	Dicarboxylic aciduria	Normal	NA	Dicarboxylic aciduria, Lactic aciduria, 4-hydroxy-phenyllactic, 3-hydroxy-phenylpyruvic aciduria	Dicarboxylic aciduria	NA

B. Patients #11-20

Patient	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Age onset	2 days	24 hours	32 hours	21 hours	12 hours	24 hours	55 hours	31 hours	37 hours	32 hours
Trigger	Neonatal adaptation	Neonatal adaptation, Fasting (6h)	Neonatal adaptation	Neonatal adaptation	Neonatal adaptation	Neonatal adaptation	None (Elective)	Neonatal adaptation	Neonatal adaptation	None (Elective)
First symptoms	Hypotonia, Hypothermia	Hypotonia, Cardiac arrest	Cardiac arrest	Malaise	Hypoglycemia	Hypoglycemia	Monitored following twin death	Hypoglycemia	Cardiac arrest	Prenatal diagnosis
Feeding difficulties	NA	NA	-	NA	-	-	+	+	-	-
Tonus	Hypotonia	Hypertonia	Hypotonia	NA	Hypotonia	Hypotonia	Hypotonia	Hypotonia	Normal	Normal
Respiratory distress	+	NA	NA	NA	-	+	-	NA	-	-
Coma	+	NA	+	-	+	+	+	NA	+	-
Seizures	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-
Hepatomegaly	+	+	-	NA	+	+	+	NA	-	-
Abnormal heart rhythm	+	+	+	+	-	+	+		+	-
Echocardiography findings	Hypo contractility; Right and left ventricular hypertrophy, Dilated right ostium	Normal	Normal	No hypertrophy, Slight dilation, Altered left ventricular function	Ventricular dysfunction with dyskinesia	Small pulmonary hypertension	Normal	Moderate biventricular dysfunction, tricuspid insufficiency, mitral insufficiency, inter-auricular communication	NA	NA
Cardiac arrest	-	+	+	+	+	-		-	+	-
Other symptoms		New cardiac arrest on day 11				Tubulopathy, Splenomegaly				
Radiological findings			US: Hyper echogenicity of the grey central nuclei, thin corpus callosum MRI: Normal (day 7)		US: Hyper echogenicity of the parietal white matter	MRI: Ischemic sequelar right temporal gaps. Periventricular white matter hypersignal. Discreet	MRI: Periventricular and subcortical hypersignal T2 of white matter. Multiple lesions of	MRI: Posterior ischemic lesions	MRI: Bilateral hypersignal T1, cortico-subcortical bilateral lesions of ischaemic traits	

						dilation of Virchow-Robin space.	haemorrhagic necrosis.			
Hypoketotic hypoglycaemia	+	+	+	+	+	+	+	+	NA	-
Hypocalcaemia	+	NA	NA	+	NA	+	NA	NA	NA	-
On-admission pH	7,3	NA	7,38	7,37	7,22	7,31	NA	NA	7,11	NA
Lactate* (mmol/L)	1,9	NA	8,5	5,6	6	4,2	1,15	6	12,2	NA
Ammonia* (µmol/L)	688	NA	NA	458	NA	198	1142	380	280	NA
Hepatic insufficiency	+	NA	+	NA	NA	-	NA	NA	NA	NA
ASAT* (IU/L)	NA	NA	500	119	NA	143	74	61	77	27
ALAT* (IU/L)	NA	NA	68	45	NA	126	74	46	437	13
CK* (IU/L)	3400	NA	29144	NA	16596	2000	932	659	34000	174
Urinary organic acids	NA	Dicarboxylic aciduria	Dicarboxylic aciduria, Lactic aciduria, 4-OH-phenyllactic aciduria	NA	NA	Dicarboxylic aciduria	Dicarboxylic aciduria, traces of malonic acid	Dicarboxylic aciduria, Lactic aciduria	NA	Dicarboxylic aciduria, Krebs intermediary, 4-hydroxy-phenyllactic, 4-hydroxy-phenylpyruvic aciduria

US: Ultrasound

MRI: Magnetic resonance imaging

AST: Aspartate aminotransferase

ALT: Alanine aminotransferase

CK: Creatine kinase

NA: Not available

* Maximum level during onset illness are reported

Table 3 Molecular investigations and enzyme activity (HGVS nomenclature) of French CACTD cohort

Patient #	Allele 1	Allele 2	Exon or intron location	Consequence	In vitro CACT activity	Reference
1	c.270delC	c.270delC	exon 3	p.F91fsX38	Null	(Hsu et al 2001)
2	c.496C>T	c.496C>T	exon 5	p.R166X	-	
3	c.199-10T>G	c.199-10T>G	intron 2	exon 3, exon 3+4 skipping	Heterozygous profile for the two parents	(Brivet et al 1996)
4	c.94G>A	c.532C>T	exon 1, exon 5	p.D32N, p.R178X	Null	(Costa et al 2003)
5	c.94G>A	c.532C>T	exon 1, exon 5	p.D32N, p.R178X	Null	(Costa et al 2003)
6	c.496C>T	c.496C>T	exon 5	p.R166X	< 2%	(Costa et al 1999)
7	NA	NA			Heterozygous profile for the two parents	
8	c.609-1G>A	c.689C>G	intron 6, exon 7	p.P230R	2%	
9	c.532C>T	c.533G>A	exon 5	p.R178X, p.R178Q		
10	c.397C>T	c.397C>T	exon 4	p.R133W		
11	c.533G>A	c.533G>A	exon 2	p.R178Q		
12	c.62G>T	c.62G>T	exon 1	p.G21V		
13	c.713A>G	c.713A>G	exon 7	p.Q238R		
14	c.713A>G	c.713A>G	exon 7	p.Q238R		
15	c.532C>T	c.713A>G	exon 2, exon 7	p.R178X, p.Q238R		
16	c.532C>T	c.532C>T	exon 2	p.R178X		
17	c.110G>C	c.110G>C	exon 2	p.R37P		
18	c.533G>A	c.533G>A	exon 2	p.R178Q		
19	c.327_417del, c.417+1G>A	c.327_417del, c.417+1G>A	exon 4	p.S109Rfs*50		
20	c.533G>A	c.533G>A	exon 2	p.R178Q		

Table 4 Evolution and cause of death of French CACTD cohort

A. Patients 1-10

Patient ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Survived	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Number of hospitalized decompensations	1	1	1	2	2	3	1	1	5	1
Muscle weakness of Fatigability	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Psychomotor delay	NA	NA	NA	NA	NA	-	NA	NA	-	NA
Baseline EKG	NA	NA	NA	NA	NA	Normal	NA	NA	Normal	NA
Baseline echocardiography	NA	NA	NA	NA	NA	Normal	NA	NA	Normal	NA
Maximal CPK UI/L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	190	NA
Maximal plasma ammonia $\mu\text{mol/L}$	NA	NA	NA	730	150	NA	NA	NA	110	NA
Other Medical history	Nephromegaly	-	-	-	-	Hypertension	-	-	-	-
Age at last visit / age of death	8 days	1 day	2 months	2,5 months	2,5 months	6 months	1 day	5 days	2 years	3 days
Cause of death	Pulmonary haemorrhage	Multivisceral failure	Sudden death	Multivisceral failure	Unknown	Sepsis	Sudden death	Arrhythmia	Accidental stop of nocturnal feeding	Sudden death
Post-mortem findings	Massive liver steatosis. Normal muscle tissue.		Major liver steatosis	-	-	-	Major liver, heart and muscle steatosis	-	-	Liver and heart steatosis

B. Patients 11-20

Patient ID	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Survived	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes
Number of hospitalized decompensations	5	6	3	1	4	5	12	6	5	1
Muscle weakness of Fatigability	+	+	-	NA	-	-	-	-	-	-
	(from age of 5 months)									
Psychomotor delay	-	-	-	NA	Axial hypotonia	Walk age 17 months, Language retardation	Language retardation	Walk age 25 months	Language retardation	-
Baseline EKG	Normal	Normal	Normal	NA	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	
Baseline echocardiography	Normal	Right ventricular hypertrophy	Normal	NA	Normal	Hypertrophic cardiomyopathy	Normal	Normal	Normal	
Maximal CK UI/L	1133	2566	6700	NA	21598	7096	90000	1308	1747	293
Maximal plasma ammonia $\mu\text{mol/L}$	200		340	NA	94		425		167	
Other Medical history	-	Hypertension	Splenomegaly	-	Cholestasis	-	Microcephalia, Myoclonic Epilepsy, Cardiac arrests (2)	Epilepsy, Tubulopathy	-	-
Age at last visit / age of death	11 years	5 years	5 months	1 day	14 months	2 years	4 years	3,5 years	3 years	12 months
Cause of death	-	Sudden death	Cardiogenic shock	Multivisceral failure	Sudden death	Respiratory distress (DNR)		Sudden death		
Post-mortem findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

DNR : Do not resuscitate orders

Table 5 Review of literature: CACT deficient patients

Publication	Sex	Consanguinity	Ethnicity	Age at onset	Trigger event	First symptoms	Age at last visit / age of death	Survived	Death: triggering event	CACT activity	Molecular investigation <i>SLC25A20</i> gene	Phenotype
(Stanley et al 1992; Ogawa et al 2000; Hsu et al 2001)	M	-	Asian; European	2 days	Neonatal adaptation	Seizures, apnea, bradycardia	30 months	-	Infection (aspiration pneumonia)	null	c.84delT c.199-10T>G	Severe
(Niezen-Koning et al 1995; Ijlst et al 2001)	F	-		1 day	Neonatal adaptation	Shock	2 years	-		null	c.241G>A	Severe
(Huizing et al 1997; Ijlst et al 2001)	F	NA	Asian	1 day	Neonatal adaptation	Hypoglycemia	12 years	+		null	c.893insC	Mild
(Chalmers et al 1997)	F	-	Asian; European	2 days	Neonatal adaptation	Feeding difficulties	2 days	-		null	c.362delG c.199-10T>G	Mild
(Hammond JW et al 1998)	F	NA		2 days	Neonatal adaptation	Hypothermia	6 months	-	Croup, vomiting	null		Severe
(Hammond JW et al 1998)	M	NA		1 day	Neonatal adaptation	Hypothermia, Hypoglycemia, Hypopnea, Heart block	5 months	-		4%		Mild
(Invernizzi et al 1998)	NA	NA	European		Neonatal adaptation	Hypoglycemia	6 months	-	Severe metabolic attack, arrhythmia		c.459C>T homozygous (maternal only)	Severe
(Invernizzi et al 1998)	NA	NA	European	4 months		Hypotonia	4 years	+			del nt 781-905, nt598-905	Severe
(Invernizzi et al 1998)	NA	NA	Asian	3 days	Neonatal adaptation	Hypoglycemia	3 weeks	-				Severe
(Olpin et al 1997)	M	+	Asian	15 months	Status epilepticus		20 years	+		5,70%		Mild
(Morris et al 1998)	M	+	Asian	2 days	Neonatal adaptation	Respiratory distress	2 days	-		null		Severe
(Morris et al 1998)	M	+	Asian	Elective	Elective		3 years	+		3-6,8%		Severe
(Wanders et al 1998)	NA	NA	NA	18 hours	Neonatal adaptation	Seizures	9 months	-	Infection (Pneumonia)	null		Severe
(Wendel et al 1998)	M	+	Turkish				9 weeks	-		null	2 extensive deletions, premature STOP	Severe
(Parini et al 1999; Iacobazzi et al 2004)	M	+	European	2 days	Neonatal adaptation	Hypoglycemia	8 years	+		6,10%	c.843+4 843+50del homozygous	Mild
(al Aqeel et al 1999)	F	+		2 days	Neonatal adaptation	Nystagmus-Apnea-Spasticity	6 weeks	+		<1%		Severe

Publication	Sex	Consanguinity	Ethnicity	Age at onset	Trigger event	First symptoms	Age at last visit / age of death	Survived	Death: triggering event	CACT activity	Molecular investigation <i>SLC25A20</i> gene	Phenotype
(Roschinger et al 2000)	F	+	Turkish	2 days	Neonatal adaptation	Convulsions	7 months	-	Infection (aspiration pneumonia)	null		Severe
(Choong et al 2001)	M	-	European	1 day	Neonatal adaptation	Feeding difficulties	3 days	-	Arrhythmia	1-2%		Severe
(Lopriore et al 2001)	M	-	Asian	6 months	Diarrhea (2wks), Lethargic		2 years	+		<1%		Mild
(Yang et al 2001)	M		Hispanic	2 days	Neonatal adaptation	Hypotonia	4 days	-		Null	c.326delG splicing	Severe
(Iacobazzi et al 2004)	M	+	Arabic	0	Hypothermia		A2	+		<5%	c.713A>G homozygous (exon 7)	Severe
(Lam et al 2003)	F	-	Asian	2 days	Neonatal adaptation	Cardiac arrest	3 days	-			c.199-10T>G homozygous	Severe
(Rubio-Gozalbo et al 2003)	F	-	Turkish		Neonatal adaptation	Seizures, Apnea	17 months	-	Infection	null	c.532C>T nonsense (stop)	Severe
(Iacobazzi et al 2004; Vitoria et al 2015)	F	-	European	Elective	Elective		16 years	+		6,80%	c.532C>T [c.159dupT;c.163 delA]	Mild
(Galron et al 2004)	M	+	Bedouin	2 days	Neonatal adaptation	Tachypnea Grunting	6 months	-	Gastroenteritis (cardiac failure)		c.793A>G (exon 7)	Severe
(Iacobazzi et al 2004)	M	-	European	2 days	Neonatal adaptation	Cardiorespiratory distress	4 months	-	Infection (fever, vomiting)	2,70%	c.842C>T [c.159dupT;c.163 delA]	Severe
(Iacobazzi et al 2004)	F	-	North American	18 hours	Neonatal adaptation	Hypotonia	24 months	+		<1%	c.362delG, c.691G>C	Severe
(Iacobazzi et al 2004)	M			1 month	None	Hypotonia, Respiratory failure	6 months	-	Gastroenteritis (arrhythmia)	6,80%	c.718+1G>C, c.397C>T	Severe
(Iacobazzi et al 2004)	M	-	European	3 days	Neonatal adaptation	Feeding refusal, coma	3,5 years	+		<1%	c.842C>T homozygous	Severe
(Korman et al 2006)	F	-	Anglo-Celtic	2 days	Neonatal adaptation	Coma	2 days	-		null	c.362delG c.609-3c>g	Severe
(Korman et al 2006)	F	+	Arab	2 days	Neonatal adaptation	Cardiac arrest	9 days	-	Ventricular tachycardia	<1%	c.609-3c>g homozygous	Severe
(Geven et al 2007)	M	+	European	2 days	Neonatal adaptation	Grunting	2 days	-		3,40%		Severe
(Lee et al 2007)	M	-	Asian	2 days	Neonatal adaptation	Cardiac arrest	2 days	-				Severe

Publication	Sex	Consanguinity	Ethnicity	Age at onset	Trigger event	First symptoms	Age at last visit / age of death	Survived	Death: triggering event	CACT activity	Molecular investigation <i>SLC25A20</i> gene	Phenotype
(Lee et al 2007)	M	-	Asian	2 days	Neonatal adaptation	Cardiac arrest	2 days	+			c.199-10T>G	Severe
(Lee et al 2007)	F	-	Asian	2 days	Neonatal adaptation	Cardiorespiratory distress	2 days	-			c.199-10T>G	Severe
(Fukushima et al 2013)	M	-	Asian	2 days	Neonatal adaptation	Hypotonia	33 months	-	Reye syndrome		c.199-10T>G, c.576G>A	Severe
(Fukushima et al 2013)	M	-	Asian	2 days	Neonatal adaptation	Hypotonia	3 days	-			c.106-2A>T, c.576G>A	Severe
(Vitoria et al 2015)	M	-	African	12 hours	Neonatal adaptation	Hypoglycemia, hypothermia	8 month	-	Infection		c.59G>A homozygous	Severe
(Vitoria et al 2015)	F	-	European	8 months	Fever		4 years	+			c.160_163del4ins 4, c.532C>T	Severe
(Vitoria et al 2015)	M	-	Maghreb	2 days	Neonatal adaptation	Hypoglycemia	1 year	-	Gastroenteritis		c.536A>G homozygous	Severe
(Vatanavicham et al 2015)	M	+	Asian	10 hours	Neonatal adaptation	Hypothermia	2,5 years	-	Gastro-intestinal bleed		c.199-10T>G homozygous	Severe
(Vatanavicham et al 2015)	F	-	Asian	2 days	Neonatal adaptation	Lethargy	4 months	-	Poor feeding (hypoglycemia)		c.199-10T>G homozygous	Severe
(Mahapatra et al 2018)	F	-	North American	1 day	Neonatal adaptation	Hypoglycemia, hypothermia	3 years	-	Infection (upper respiratory infection)		c.84delT, 506kb deletion on 3p21.31	Severe
(Yan et al 2017)	M		Asian	1 hour	Neonatal adaptation		3 days	-			c.199-10T>G homozygous	Severe
(Yan et al 2017)	F		Asian	3 days	Neonatal adaptation	Poor response; Hypothermia, Hypotension, Bradypnea	6 days	-	Congestive heart failure		c.1A>G, c.199-10T>G	Severe

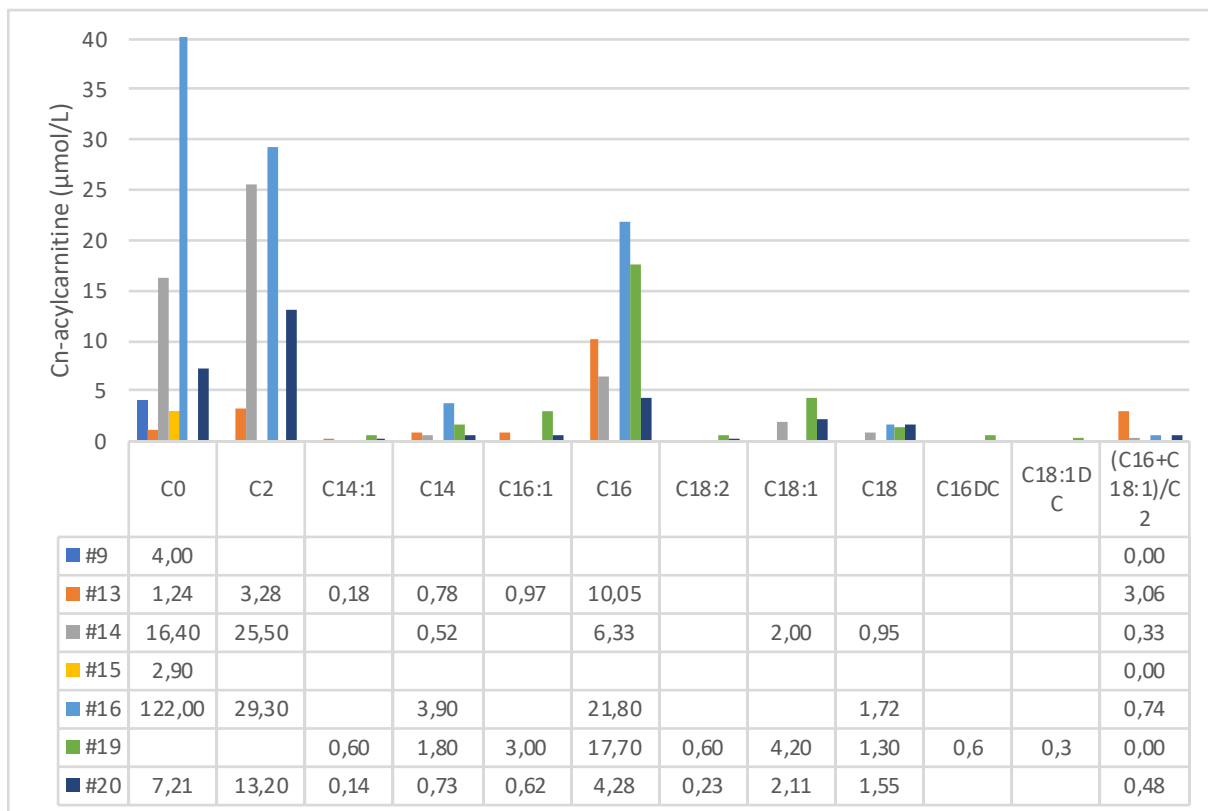


Figure 3 Acylcarnitine profiles at diagnosis (Cn-acylcarnitine $\mu\text{mol/L}$)

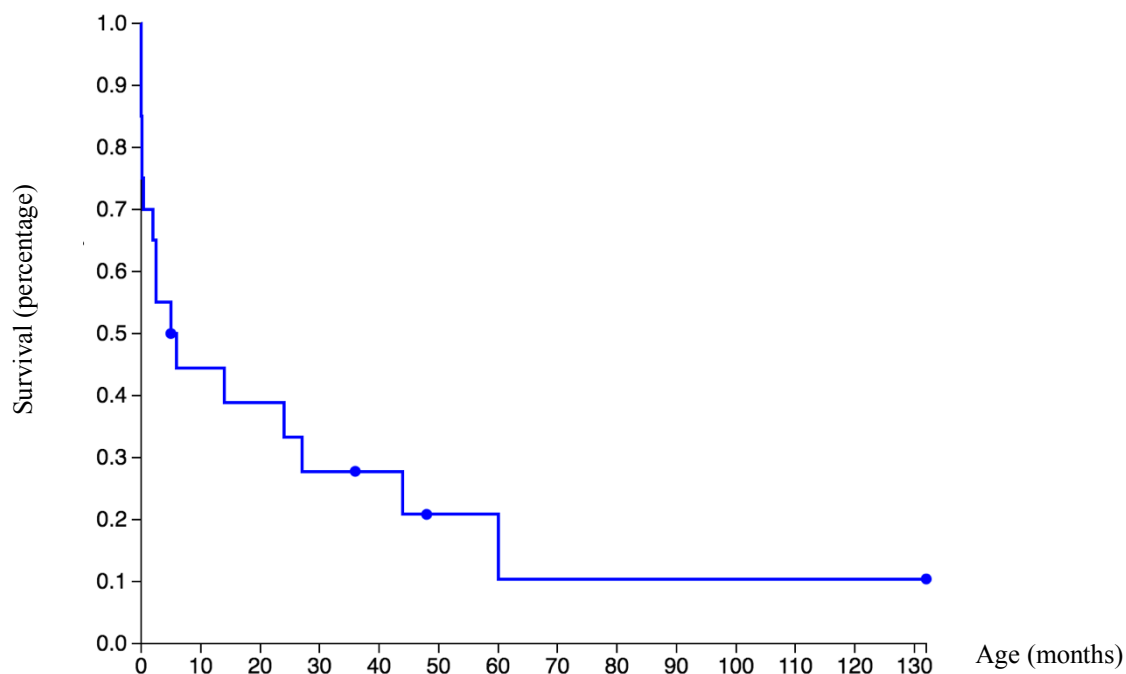


Figure 4 Kaplan-Meier Survival Curve for French CACTD patients

8. Conclusions et perspectives

Dans notre étude, nous décrivons 20 patients atteints de déficit en CACT parmi les 23 diagnostiqués en France, ainsi que 45 autres patients identifiés d'après une revue de la littérature, depuis la première description de cette pathologie en 1992. La cohorte française représente ainsi 30,1% de la cohorte mondiale publiée à ce jour.

8.1. Prévalence

Nos patients sont nés entre 1989 et 2017. Ainsi, en se basant sur une natalité française de 800 000 nouveau-nés / an, nous pouvons estimer une prévalence à 1 cas pour 1 000 000 naissances. Cela ne prend en compte les éventuelles fratries décédées dont nous n'avons pas d'information clinique, ni les éventuelles morts subites néonatales non expliquées et liées à des déficits de la bêta-oxydation mitochondriale. Nous n'avons retrouvé qu'une seule évaluation de la prévalence de cette pathologie en Allemagne, basée sur une expérience de dépistage néonatal à 1/7 510 000, avec 1 seul cas diagnostiqué entre 2002 et 2015 ([Shibata et al 2018](#)).

8.2. Dépistage néonatal

Étant donné que ces patients décompensent en période néonatale immédiate, généralement dans les deux premiers jours de vie, le dépistage néonatal ne permettra probablement pas de prévenir les décompensations précoces. Il est à noter également la faible fréquence de cette maladie, rendant le dépistage néonatal questionnable pour cette indication.

8.3. Présentation initiale

L'hypoglycémie hypocétotique néonatale doit faire suspecter un déficit de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras, de façon plus fréquente un déficit en MCAD. L'association avec trouble du rythme ou cardiopathie doit faire redouter une toxicité des acides gras à longue chaîne, et ainsi d'un déficit en CPT-IA, CPT-II ou CACT. Parmi les autres signes déjà connus de la maladie : hépatomégalie, difficultés alimentaires, hypotonie, convulsions, arrêt cardiaque, rhabdomyolyse, hyperammoniémie ; nous avons aussi retrouvé une hypocalcémie chez six patients.

8.4. Mortalité

Il s'agit d'une pathologie létale : 73,8% de mortalité à un âge moyen de 9 mois. Dans notre cohorte française, de nombreux patients sont décédés en période néonatale. Il s'agissait des premiers patients diagnostiqués, à une époque où la pathologie était encore peu connue. Depuis les années 2000, les nouveaux patients survivent plus fréquemment après leur décompensation néonatale initiale, témoin d'une meilleure prise en charge conjointe par les néonatalogistes, réanimateurs, cardiologues et métaboliciens.

8.5. Diagnostic prénatal

Notre expérience a démontré qu'il était possible d'éviter la décompensation néonatale inaugurale avec des apports glucidiques continus dès la naissance pour les enfants suspects de trouble néonatal de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras (par une histoire familiale), ou ayant fait l'objet d'un dépistage prénatal positif. Il est donc primordial d'investiguer des histoires familiales suspectes ou des morts subites néonatales (avec parfois des histoires maternelles de fausses couches spontanées) afin de réaliser le diagnostic et d'aider les familles. Ce diagnostic peut être fait par prélèvement post-mortem immédiat de sang sur papier buvard.

Il est aussi possible de faire le diagnostic en investiguant les statuts des parents, autrefois en mesurant l'activité enzymatique des parents retrouvant chez chacun un profil d'activité compatible avec un statut hétérozygote. Cela pouvait s'avérer utile en cas d'absence de matériel biologique du cas index. Aujourd'hui, il est plus rapide de mener cette recherche par biologie moléculaire chez les deux parents du gène *SLC2520*.

8.6. Évolution

8.6.1. Atteinte hépatique

Tous les patients avaient une atteinte hépatique persistant malgré la pris en charge, clinique avec hépatomégalie, et biologique avec une élévation des enzymes hépatiques. Cela traduit l'accumulation d'acides gras dans le foie que la cellule ne parvient pas à métaboliser, et la carence énergétique. A ce jour, aucune transplantation hépatique n'a été proposée pour cette pathologie.

8.6.2. Atteinte cardiaque

La sévérité du déficit est essentiellement liée à l'atteinte cardiologique, le cœur étant un grand consommateur d'énergie, avec la présence d'une cardiopathie au moment des décompensations (23/65), et les troubles du rythme (21/65).

Le développement d'une hypertrophie myocardique peut également être lié à un déficit en carnitine circulante (libre), à l'image de ce qu'il se passe dans le déficit primaire en carnitine (déficit OCTN2).

Les troubles du rythme cardiaque sont liés à l'accumulation toxique des acylcarnitines à chaînes longue. Ceux-ci s'incorporent dans le sarcolemme et réalisent des troubles du rythme similaires à ceux présents après un infarctus myocardique aigu ([DaTorre et al 1991](#); [Huang et al 1992](#); [Bonnet et al 1999](#)). Cela peut être causé par une réduction de la conductance de canaux potassiques entrants, à l'origine de décharges de potentiels d'action et *in fine* à un rythme de tachycardie ventriculaire. Les acides gras à longue chaîne ainsi que leurs acylcarnitines pourraient aussi favoriser les troubles du rythme par activation de canaux calciques (expliquant l'hypocalcémie).

Par ailleurs, ces patients présentent également des rhabdomyolyses aiguës, le muscle squelettique consommant aussi beaucoup d'énergie. L'hyperkaliémie majore les troubles du rythme cardiaque liés à l'accumulation des acylcarnitines.

Ainsi, des précautions anesthésiques sont à prendre, avec contre-indication aux gaz halogénés et aux curares dépolarisants.

Dans notre expérience, un de nos patients a présenté un arrêt cardiaque au cours d'une intervention banale (adénoïdectomie), sans cause apparente.

8.7. Atteinte musculaire

L'absence de substrats énergétiques explique l'atteinte musculaire. L'accumulation d'acides gras non métabolisés dans le muscle participe très certainement à cette atteinte musculaire.

Lors des décompensations (situations de catabolisme aigu), les cellules musculaires se lysent provoquant des rhabdomyolyses sévères, avec des taux de CPK plasmatiques pouvant s'élever jusqu'à 90 000 U/L dans notre série (décompensation chez un patient l'âge de 7 mois). Les décompensations sont essentiellement liées aux affections intercurrentes infectieuses (gastro-entérites, bronchiolites, ...).

En revanche, à l'état basal, sous régime haut glucidique et enrichi en TCM, nous avons pu parfois observer des taux normaux de CPK, de manière inconstante parmi les patients.

Conséquence de la fragilité du tissu, une partie des patients pouvait décrire des douleurs musculaires, une myopathie ou une fatigabilité (7/65).

8.8. Atteinte neurologique

Au total, 15/65 (23.1%) patients ont été décrits avec un retard psychomoteur, mais étant donné que de nombreux patients sont décédés dans les premiers mois de vie l'incidence de ce symptôme peut-être sous-estimée. Ce retard psychomoteur peut être provoqué par les hypoglycémies profondes et les arrêts cardiaques avec lésions d'anoxo-ischémie. Il est à noter que le cerveau ne peut utiliser dans le contexte d'hypoglycémie les corps cétoniques, puisque ceux-ci ne peuvent être fabriqués à partir des acides gras dans ce déficit. Il est difficile d'affirmer qu'il peut aussi s'agir d'une atteinte neurologique primitive, en l'absence de survie prolongée des patients. Notre patient survivant le plus âgé a aujourd'hui 11 ans ; il est scolarisé en CM2 avec aide d'une AESH (accompagnant des élèves en situation de handicap). Il a révélé sa maladie au deuxième jour de vie avec un malaise (hypotonie, hypothermie). Il a présenté 4 décompensations par la suite, toutes à l'occasion d'infections.

8.9. Traitements

8.9.1. L-carnitine

L'utilisation de la L-carnitine fait débat. D'une part, la supplémentation pourrait permettre de corriger le déficit en carnitinémie libre, et améliorer l'hypertrophie myocardique. La supplémentation pourrait participer à la détoxification des acyls à longue chaîne et restaurer le taux de CoA intramitochondrial. D'autre part, il est possible que la mobilisation de ces acylcarnitines à longue chaîne augmente l'incorporation dans le sarcolemme, aggravant la toxicité cardiaque.

L'utilisation de L-carnitine à haute dose (jusqu'à 500mg/kg/jour) n'a pas permis de diminuer le nombre de décompensations ni le décès, au prix d'effets secondaires avec diarrhées. Les enfants qui sont décédés avaient en moyenne des doses plus fortes de L-carnitine. Cette différence est non significative, mais étant donné la toxicité potentielle du traitement, il semble licite de proposer une supplémentation à dose limitée, sans forcément se fier au taux de carnitinémie libre. Cependant l'hypocarnitinémie dans les formes sévères pourrait aussi être liée à une fuite tubulaire qui existe chez ces patients (données non montrées).

8.9.2. Corps cétoniques

Nous avons 6 patients sous traitement par corps cétoniques (3-hydroxybutyrate de sodium). Notre revue de la littérature n'a pas identifié d'autres patients avec le même déficit sous ce traitement. L'objectif était de fournir des corps cétoniques comme carburant énergétique et pallier leur déficit de synthèse. Ce traitement a pu être débuté pour 4 patients dès le premier mois de vie, mais cela n'a pas empêché le développement d'une cardiomyopathie, les décompensations métaboliques, ou le décès.

Étant donné que ce traitement constitue par ailleurs une forte charge sodée chez des patients pouvant présenter une cardiomyopathie, avec une lourdeur d'administration en 5 fois par jour, le « bénéfice-risque » de ce traitement paraît modéré.

8.9.3. Triheptanoïne

Dans notre série, 2 patients ont été mis sous triheptanoïne, un triglycéride d'un résidu de glycérol estérifié par trois résidus d'acide heptanoïque, à sept atomes de carbone. Ainsi, la bêta-oxydation de la triheptanoïne aboutit à deux molécules d'acétyl-CoA et une molécule de propionyl-CoA. Le propionyl-CoA est ensuite converti en succinate et alimente le cycle de Krebs. Par opposition, le régime riche en triglycérides à chaînes moyennes ne produit au terme de la bêta-oxydation que des acétyl-CoA, et peut engendrer un manque de propionyl-CoA participant au déficit énergétique cellulaire (arrêt du cycle de Krebs). Dans une revue de cas ([Vockley et al 2015](#)), le régime en triheptanoïne chez des patients avec trouble de la bêta-oxydation des acides gras à longues chaînes a permis de diminuer de 67% le nombre de journées d'hospitalisations par an et de 35% le taux d'hospitalisation. Le patient déficient en CACT de cette série était passé d'une fraction d'éjection cardiaque de 35 à 67% avant et après traitement. En revanche, le régime n'a pas permis d'éviter les épisodes de rhabdomyolyse. Dans un autre cas ([Mahapatra et al 2018](#)), chez une patiente avec déficit en CACT, en décompensation sévère avec choc cardiogénique sévère, la mise en place du régime en triheptanoïne a permis de sevrer les amines vasoactives et restaurer la fonction cardiaque en trois jours. Elle a par la suite présenté deux décompensations jusqu'à l'âge de 3 ans, puis est décédée d'une infection respiratoire.

Dans notre série, la triheptanoïne a diminué le nombre de décompensations du patient #17 (10 décompensations en 21 mois, versus 2 décompensations en 24 mois sous traitement), et a permis un meilleur contrôle de l'ammoniémie chronique, difficile à équilibrer malgré

l'utilisation de plusieurs épurateurs (benzoate, phénylbutyrate, acide carglumique). Nous n'avons pas assez de recul pour l'autre patient (#19).

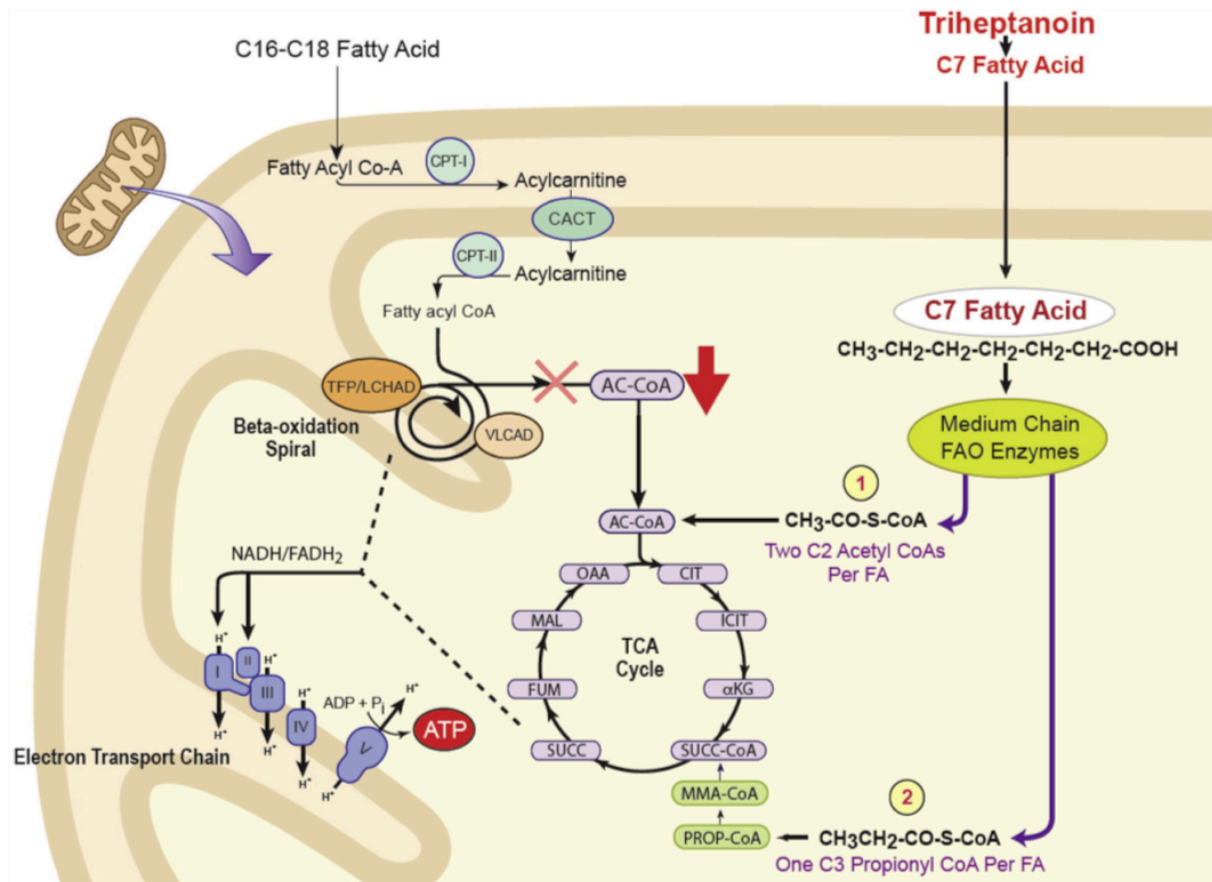


Figure 5 Effet anaplerotique du métabolisme de la triheptanoïne (d'après Vockley et al. 2015).

8.10. Supports entéraux et parentéraux

Huit patients de notre cohorte et de la revue de la littérature étaient équipés d'une gastrostomie. Cela a permis un abord entéral plus facile et pratique que la sonde nasogastrique, chez des patients recevant une nutrition entérale nocturne (éviction du jeûne). Cette intervention est habituelle dans les maladies nécessitant l'éviction du jeûne, et peut être réalisée dès les premiers mois de vie.

Trois patients ont été équipés d'un abord central (port-à-cath), permettant un accès intra-veineux facilité lors de décompensations, à un moment où les enfants sont souvent plus difficiles à perfuser. Étant donné le nombre de décompensations, ce type d'abord permet également de préserver le capital veineux de ces enfants.

Aucun enfant n'a été équipé de défibrillateur implantable. Cela a été proposé pour le patient #16, et finalement refusé par les parents et le patient est finalement décédé de mort subite.

8.11. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est possible via ponction de villosités chorales ou ponction de liquide amniotique, par diagnostic moléculaire. L'étude de l'oxydation de l'acide palmitoïque sur amniocytes en culture a été également proposée. Cette dernière technique prend plusieurs semaines, le temps de réaliser les cultures de trophoblastes ou d'amniocytes.

9. Conclusion

Cette étude présente la série française de patients avec déficit en CACT, et décrit l'utilisation de nouveaux traitements. L'utilisation des corps cétoniques, selon l'expérience française, semble inefficace pour prévenir les décompensations. L'utilisation d'un régime avec triheptanoïne, est peut-être plus prometteur, car il semble améliorer l'évolution d'un patient. Les doses de L-carnitine restent discutées compte-tenu du risque de troubles du rythme cardiaque. Les patients décédés recevaient davantage de L-carnitine que les patients non décédés, mais ils avaient aussi une tubulopathie non explorée dans cette étude. Enfin, les symptômes de révélation doivent être reconnus des néonatalogistes afin d'investiguer ces patients, y compris en post-mortem, afin d'accompagner les familles et proposer un diagnostic prénatal pour les futures grossesses.

10. Bibliographie

- al Aqeel AI, Rashed MS, Wanders RJ (1999) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency is a treatable disease. *J Inherit Metab Dis* 22: 271-275.
- Bier DM, Leake RD, Haymond MW, et al (1977) Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes* 26: 1016-1023.
- Bonnet D, Martin D, Pascale De L, et al (1999) Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 100: 2248-2253.
- Bougneres PF, Karl IE, Hillman LS, Bier DM (1982) Lipid transport in the human newborn. Palmitate and glycerol turnover and the contribution of glycerol to neonatal hepatic glucose output. *The Journal of clinical investigation* 70: 262-270.
- Brivet M, Slama A, Millington DS, et al (1996) Retrospective diagnosis of carnitine-acylcarnitine translocase deficiency by acylcarnitine analysis in the proband Guthrie card and enzymatic studies in the parents. *J Inherit Metab Dis* 19: 181-184.
- Brivet M, Slama A, Ogier H, et al (1994) Diagnosis of carnitine acylcarnitine translocase deficiency by complementation analysis. *J Inherit Metab Dis* 17: 271-274.
- Chalmers RA, Stanley CA, English N, Wigglesworth JS (1997) Mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase deficiency presenting as sudden neonatal death. *J Pediatr* 131: 220-225.
- Choong K, Clarke JT, Cutz E, Pollit RJ, Olpin SE (2001) Lethal cardiac tachyarrhythmia in a patient with neonatal carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *Pediatr Dev Pathol* 4: 573-579.
- Console L, Giangregorio N, Indiveri C, Tonazzi A (2014) Carnitine/acylcarnitine translocase and carnitine palmitoyltransferase 2 form a complex in the inner mitochondrial membrane. *Molecular and cellular biochemistry* 394: 307-314.
- Corr PB, Creer MH, Yamada KA, Saffitz JE, Sobel BE (1989) Prophylaxis of early ventricular fibrillation by inhibition of acylcarnitine accumulation. *The Journal of clinical investigation* 83: 927-936.
- Costa C, Costa JM, Nuoffer JM, et al (1999) Identification of the molecular defect in a severe case of carnitine-acylcarnitine carrier deficiency. *J Inherit Metab Dis* 22: 267-270.
- Costa C, Costa JM, Slama A, et al (2003) Mutational spectrum and DNA-based prenatal diagnosis in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *Mol Genet Metab* 78: 68-73.
- DaTorre SD, Creer MH, Pogwizd SM, Corr PB (1991) Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in the ischemic heart. *J Mol Cell Cardiol* 23 Suppl 1: 11-22.
- den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al (2016) HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat* 37: 564-569.
- Fukushima T, Kaneoka H, Yasuno T, et al (2013) Three novel mutations in the carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) gene in patients with CACT deficiency and in healthy individuals. *Journal of human genetics* 58: 788-793.
- Galron D, Birk OS, Kazanovitz A, Moses SW, Hershkovitz E (2004) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: identification of a novel molecular defect in a Bedouin patient. *J Inherit Metab Dis* 27: 267-273.
- Geven WB, Niezen-Koning KE, Timmer A, van Loon AJ, Wanders RJ, van Spronsen FJ (2007) Pre-eclampsia in a woman whose child suffered from lethal carnitine-acylcarnitine

- translocase deficiency. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 114: 1028-1030.
- Hammond JW, Sim KG, Trenholm A, Stanley T, B W (1998) Sudden Death in Infancy - Two NZ Cases of Carnitine/Acylcarnitine Translocase Deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21: 60.
- Hsu BY, Iacobazzi V, Wang Z, et al (2001) Aberrant mRNA splicing associated with coding region mutations in children with carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *Mol Genet Metab* 74: 248-255.
- Huang JM, Xian H, Bacaner M (1992) Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 6452-6456.
- Huizing M, Iacobazzi V, Ijlst L, et al (1997) Cloning of the human carnitine-acylcarnitine carrier cDNA and identification of the molecular defect in a patient. *Am J Hum Genet* 61: 1239-1245.
- Iacobazzi V, Invernizzi F, Baratta S, et al (2004) Molecular and functional analysis of SLC25A20 mutations causing carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *Hum Mutat* 24: 312-320.
- Iacobazzi V, Naglieri MA, Stanley CA, Wanders RJ, Palmieri F (1998) The structure and organization of the human carnitine/acylcarnitine translocase (CACT1) gene. *Biochem Biophys Res Commun* 252: 770-774.
- Iacobazzi V, Pasquali M, Singh R, et al (2004) Response to therapy in carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation. *Am J Med Genet A* 126a: 150-155.
- Ijlst L, van Roermund CW, Iacobazzi V, et al (2001) Functional analysis of mutant human carnitine acylcarnitine translocases in yeast. *Biochem Biophys Res Commun* 280: 700-706.
- Indiveri C, Tonazzi A, Palmieri F (1990) Identification and purification of the carnitine carrier from rat liver mitochondria. *Biochimica et biophysica acta* 1020: 81-86.
- Invernizzi F, Garavaglia B, Parini R, et al (1998) Identification of the molecular defect in patients with carnitine acylcarnitine carrier deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21: 59.
- Korman SH, Pitt JJ, Boneh A, et al (2006) A novel SLC25A20 splicing mutation in patients of different ethnic origin with neonatally lethal carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) deficiency. *Mol Genet Metab* 89: 332-338.
- Krajcova A, Lovsletten NG, Waldauf P, et al (2018) Effects of Propofol on Cellular Bioenergetics in Human Skeletal Muscle Cells. *Critical care medicine* 46: e206-e212.
- Lam CW, Lai CK, Chow CB, et al (2003) Ethnic-specific splicing mutation of the carnitine-acylcarnitine translocase gene in a Chinese neonate presenting with sudden unexpected death. *Chin Med J (Engl)* 116: 1110-1112.
- Lee RS, Lam CW, Lai CK, et al (2007) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency in three neonates presenting with rapid deterioration and cardiac arrest. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 13: 66-68.
- Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M (2006) Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 142c: 77-85.
- Lopriore E, Gemke RJ, Verhoeven NM, et al (2001) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: phenotype, residual enzyme activity and outcome. *Eur J Pediatr* 160: 101-104.
- Mahapatra S, Ananth A, Baugh N, Damian M, Enns GM (2018) Triheptanoin: A Rescue Therapy for Cardiogenic Shock in Carnitine-acylcarnitine Translocase Deficiency. *JIMD Rep* 39: 19-23.

- Morris AA, Olpin SE, Brivet M, Turnbull DM, Jones RA, Leonard JV (1998) A patient with carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with a mild phenotype. *J Pediatr* 132: 514-516.
- Niezen-Koning KE, van Spronsen FJ, Ijlst L, et al (1995) A patient with lethal cardiomyopathy and a carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 18: 230-232.
- Novak M, Melichar V, Hahn P (1964) Postnatal Changes in the Blood Serum Content of Glycerol and Fatty Acids in Human Infants. *Biol Neonat* 7: 179-184.
- Nuoffer JM, de Lonlay P, Costa C, et al (2000) Familial neonatal SIDS revealing carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *Eur J Pediatr* 159: 82-85.
- O'Malley T, Myette-Cote E, Durrer C, Little JP (2017) Nutritional ketone salts increase fat oxidation but impair high-intensity exercise performance in healthy adult males. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 42: 1031-1035.
- Ogawa A, Yamamoto S, Kanazawa M, Takayanagi M, Hasegawa S, Kohno Y (2000) Identification of two novel mutations of the carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) gene in a patient with CACT deficiency. *Journal of human genetics* 45: 52-55.
- Ogier de Baulny H, Slama A, Touati G, Turnbull DM, Pourfarzam M, Brivet M (1995) Neonatal hyperammonemia caused by a defect of carnitine-acylcarnitine translocase. *J Pediatr* 127: 723-728.
- Olpin SE, Bonham JR, Downing M, et al (1997) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency--a mild phenotype. *J Inherit Metab Dis* 20: 714-715.
- Pande SV, Brivet M, Slama A, Demaugre F, Aufrant C, Saudubray JM (1993) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with severe hypoglycemia and auriculo ventricular block. Translocase assay in permeabilized fibroblasts. *The Journal of clinical investigation* 91: 1247-1252.
- Parini R, Invernizzi F, Menni F, et al (1999) Medium-chain triglyceride loading test in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: insights on treatment. *J Inherit Metab Dis* 22: 733-739.
- Rebouche CJ (2004) Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 1033: 30-41.
- Roe CR (2002) Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation: a new responsibility for the neonatologist. *Semin Neonatol* 7: 37-47.
- Roe CR, Brunengraber H (2015) Anaplerotic treatment of long-chain fat oxidation disorders with triheptanoin: Review of 15 years Experience. *Mol Genet Metab* 116: 260-268.
- Roe CR, Mochel F (2006) Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease: therapeutic potential. *J Inherit Metab Dis* 29: 332-340.
- Roschinger W, Muntau AC, Duran M, et al (2000) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: metabolic consequences of an impaired mitochondrial carnitine cycle. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 298: 55-68.
- Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, Wanders RJ (2004) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Molecular aspects of medicine* 25: 521-532.
- Rubio-Gozalbo ME, Vos P, Forget PP, et al (2003) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: case report and review of the literature. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 92: 501-504.
- Sekoguchi E, Sato N, Yasui A, et al (2003) A novel mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase induced by partial hepatectomy and fasting. *The Journal of biological chemistry* 278: 38796-38802.
- Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, et al (2018) Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian

- countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep* 16: 5-10.
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al (2009) Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 32: 498-505.
- Stanley CA (1995) Carnitine disorders. *Adv Pediatr* 42: 209-242.
- Stanley CA, Hale DE, Berry GT, Deleuw S, Boxer J, Bonnefont JP (1992) Brief report: a deficiency of carnitine-acylcarnitine translocase in the inner mitochondrial membrane. *N Engl J Med* 327: 19-23.
- Swigonova Z, Mohsen AW, Vockley J (2009) Acyl-CoA dehydrogenases: Dynamic history of protein family evolution. *J Mol Evol* 69: 176-193.
- Tonazzi A, Giangregorio N, Console L, Indiveri C (2015) Mitochondrial carnitine/acylcarnitine translocase: insights in structure/ function relationships. Basis for drug therapy and side effects prediction. *Mini reviews in medicinal chemistry* 15: 396-405.
- Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, et al (2015) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: Two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain & development* 37: 698-703.
- Vaz FM, Wanders RJ (2002) Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J* 361: 417-429.
- Ventura FV, Costa CG, Struys EA, et al (1999) Quantitative acylcarnitine profiling in fibroblasts using [U-13C] palmitic acid: an improved tool for the diagnosis of fatty acid oxidation defects. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 281: 1-17.
- Verhoeven NM, Roe DS, Kok RM, Wanders RJ, Jakobs C, Roe CR (1998) Phytanic acid and pristanic acid are oxidized by sequential peroxisomal and mitochondrial reactions in cultured fibroblasts. *J Lipid Res* 39: 66-74.
- Viggiano L, Iacobazzi V, Marzella R, Cassano C, Rocchi M, Palmieri F (1997) Assignment of the carnitine/acylcarnitine translocase gene (CACT) to human chromosome band 3p21.31 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 79: 62-63.
- Vitoria I, Martin-Hernandez E, Pena-Quintana L, et al (2015) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature. *JIMD Rep* 20: 11-20.
- Vockley J, Charrow J, Ganesh J, et al (2016) Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chain-fatty acid oxidation disorders. *Mol Genet Metab* 119: 223-231.
- Vockley J, Marsden D, McCracken E, et al (2015) Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. *Mol Genet Metab* 116: 53-60.
- Yan HM, Hu H, Ahmed A, et al (2017) Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with c.199-10 T>G and novel c.1A>G mutation: Two case reports and brief literature review. *Medicine (Baltimore)* 96: e8549.
- Yang BZ, Mallory JM, Roe DS, et al (2001) Carnitine/acylcarnitine translocase deficiency (neonatal phenotype): successful prenatal and postmortem diagnosis associated with a novel mutation in a single family. *Mol Genet Metab* 73: 64-70.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency: Retrospective Multicenter National cohort analysis and review of literature

Carnitine acylcarnitine translocase (CACT) deficiency (*SLC25A20* gene) is a rare disease affecting mitochondrial long-chain fatty acids oxidation. Presenting symptoms are cardiomyopathic, associated with hypoketotic hypoglycaemia and hyperammonemia. Diagnosis is suspected on elevated long-chain plasma acylcarnitines (C16-C18). Despite high carbohydrate and medium-chain triglycerides diet, the prognosis remains poor. We report all patients with confirmed CACT deficiency in France as a retrospective multicenter cohort study and review previously reported cases.

We included 20 patients. Consanguinity was reported in 55% of cases. Disease was revealed in neonatal period (n=15) by hypoglycaemia (n=4), cardiomyopathy (n=9), arrhythmia (n=12) or in infancy (n=1, 2 months) by sudden death; 4 were investigated for family history. CACT activity was null or <2% (n=5). Molecular investigation (n= 19) revealed homozygous nonsense (n=5), homozygous missense (n=8), or heterozygous mutations (n=6). Mortality was 80% (n=16). Patients who survived neonatal event (n=14) developed psychomotor retardation (n=5), cardiomyopathy (n=2), muscle weakness (n=2) and multiple episodes of life-threatening decompensations with severe rhabdomyolysis and hyperammonemia. Surviving patients (n=4, age 1, 3, 4 and 11 years) had limited L-carnitine supplementation (n=4) and triheptanoin diet (n=2). Ketone bodies (n=6) did not appear to prevent decompensation or death. We found 45 reported cases in the literature, with a 71.1% mortality at a mean age of 7.7 months. The one receiving triheptanoin diet died from infection 2 years later.

CACT deficiency remains a severe disease. Ketone bodies therapy seem ineffective in the long term while triheptanoin may represent a hopeful therapy which needs further studies.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

MOTS-CLÉS :

carnitine acylcarnitine translocase, beta-oxydation des acides gras, triheptanoïne

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex