



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-theses-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

Franck LAPORTE

le 13 septembre 2011

ETUDE DE LA FREQUENCE DES DEFICITS ENZYMATIQUES DE LA BETA-OXYDATION MITOCHONDRIALE DES ACIDES GRAS CHEZ LES PATIENTS ADULTES AYANT PRESENTE DES MORTS SUBITES CARDIAQUES INEXPLIQUEES

Examineurs de la thèse:

M. le Professeur Etienne ALIOT

Président

M. le Professeur François FEILLET
M. le Professeur Nicolas SADOUL
M. le Docteur Stéphane ZUILY

}
Juges

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Franck LAPORTE

le 13 septembre 2011

ETUDE DE LA FREQUENCE DES DEFICITS ENZYMATIQUES DE LA BETA-OXYDATION MITOCHONDRIALE DES ACIDES GRAS CHEZ LES PATIENTS ADULTES AYANT PRESENTE DES MORTS SUBITES CARDIAQUES INEXPLIQUEES

Examineurs de la thèse:

M. le Professeur Etienne ALIOT

Président

M. le Professeur François FEILLET
M. le Professeur Nicolas SADOUL
M. le Docteur Stéphane ZUILY

}
Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé . et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques
BORRELLY

Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-
Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean
FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri
LAMBERT

Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN -
Pierre MATHIEU

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU –
Jacques POUREL Jean PREVOT

Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel
SCHMITT

Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT

Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

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 Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

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)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

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

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

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

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 et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

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

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick
ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – 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)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

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

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

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

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

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

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

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

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

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

- PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

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)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétiq

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

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

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

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

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====
PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD

Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur
Michel STRICKER Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT -
Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président de Jury

M. le Pr. Etienne ALIOT

Professeur de Cardiologie et Pathologies Vasculaires

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury.

Nous avons eu l'occasion au cours de nos études d'apprécier l'étendue de vos connaissances médicales, la rigueur de votre enseignement et vos grandes qualités humaines.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous accordez.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre haute considération.

A notre Maître et juge

M. le Pr. François FEILLET

Professeur de Pédiatrie

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons particulièrement apprécié vos grandes connaissances et votre sens clinique lors de notre stage en cardiologie pédiatrique.

Nous avons appris beaucoup de choses à votre contact lors de la rédaction de ce travail de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre grande estime.

A notre Maître et Juge

M. le Professeur Nicolas SADOUL

Professeur de Cardiologie et Pathologies Vasculaires

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail, nous vous en remercions.

Vos compétences scientifiques notamment dans le domaine de la rythmologie, votre sens clinique et vos qualités pédagogiques forcent notre admiration et nous ont beaucoup aidé dans le début de notre exercice.

Soyez assuré de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Juge et ami

Mr. Le Docteur Stéphane zuily

Docteur en Cardiologie et Pathologies Vasculaires

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de participer à ce jury.

Nous avons beaucoup appris à votre contact durant nos études médicales. Vous avez toujours été disponible pour répondre à nos questions, et avez toujours su trouver le temps et les mots nécessaires afin de nous faire progresser.

A notre amitié s'ajoute désormais la reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.

A Valentine et Clémentine,

Vous avez fait de moi un sur-vivant.

Je vous dédie tout particulièrement ce travail, trouvez y un modeste gage de mon affection infinie pour vous.

Rien ni personne ne nous séparera, nous serons toujours réunis.

Au colonel GEORGES LAPORTE, Officier dans la légion étrangère, et surtout pourfendeur de dragons à ses heures perdues sur 64 cases.

Je maudis tous les jours ce 25 septembre 2005 où tu nous as quittés.

Chaque fois que j'avance mon pion roi j'ai une pensée pour toutes nos parties endiablées.

A mes parents,

Je leur dois sûrement beaucoup de choses, mais au final la chose pour laquelle je leur suis le plus reconnaissant c'est certainement de m'avoir transmis le démon du jeu.

A ma femme, karine avec toute mon affection et mon amour, courage pour le 3^{ème}, le 4^{ème} etc.

A mon frère, pierre, j'imagine à peine, maintenant que nous ne sommes plus aussi éloignés, le nombre de nuits que nous allons pouvoir passer à « blitzer » ou à jouer aux cartes.

A ma sœur, maria, pour son affection, son mari eddy, et la petite agathe, future fonctionnaire.

A madette, pour son affection sa joie de vivre et ses questions médicales toujours pertinentes.

A ma famille, même si nous sommes éloignés c'est toujours un bonheur de se retrouver.

A ma belle famille, avec toute mon affection

A pierre marie, si nous étions abandonnés sur une île déserte, je crois que nous inventerions assez rapidement je ne sais quelle idiotie ludique et puérole qui occuperait bientôt totalement nos journées et nos nuits, à tel point que nous ne chercherions plus à partir

A romain, pour ses compétences en statistique et en installation de jeu en réseau et puis quand même pour me faire toujours autant rire

A tous mes amis nancéens, arnaud (qui résiste au mariage), sylvain, julien, thibaud, alain, Pierre lux (un résistant comme arnaud) et céline

A mes amis toulousains avec qui j'ai passé des moments si extraordinaires (surtout la nuit !)

Aux chefs de clinique qui m'ont supporté et avec qui j'ai bien sympathisé, jérôme, charles, luc, laurent, pierre-yves, olivier m et olivier h.

A toute l'équipe de cardiologie nancéenne pour sa gentillesse et sa compétence, j'ai passé d'excellents moments dans ce service que j'ai quitté avec regrets

Au Dr.LAHITTON, chef du service de cardiologie de l'hôpital de DAX qui a su m'accueillir avec gentillesse et simplicité. Je vous suis reconnaissant de poursuivre ma formation.

Je tiens également à rendre hommage à un certain nombre de personnes qui m'ont aidé à des moments clés de mes études médicales. La route a été longue et, sans ces personnes, il m'eût été difficile de mener ma quête jusqu'à son terme.

Le Dr.Karine Maréchal, pharmacien des hôpitaux : Si un jour de juillet 2000 elle ne m'avait pas incité à rappeler la faculté de médecine de Toulouse qui ne voulait pas que je m'inscrive en première année, je ne serais tout simplement pas là aujourd'hui.

Le Professeur Jacques Izopet, chef de service du laboratoire de virologie au CHU de TOULOUSE, au contact duquel j'ai appris tant de choses.

Le Dr.Brigitte Bellon, pharmacien des hôpitaux qui m'a permis de mener de front mon internat de pharmacie et mes études de médecine.

« ... Gémir, pleurer prier est également lâche.

Fais énergiquement ta longue et lourde tâche

Dans la voie où le sort a voulu t'appeler,

Puis, après, comme moi, souffre et meurs sans parler."

Alfred de Vigny, la mort du loup

SERMENT

"Au 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".

TABLE DES MATIERES

Abréviations	22
Introduction	24
I Les morts subites cardiaques inexplicées	27
1-1 Définition	27
1-2 Epidémiologie des morts subites cardiaques.....	27
1-3 Epidémiologie des morts subites cardiaques inexplicées.....	29
1-3-1 Influence de l'âge	
1-3-2 Influence du genre	
1-4 Rôle de la génétique dans la mort subite cardiaque.....	32
1-4-1 Implication étiologique	
1-4-2 Méthodologie diagnostique	
1-4-3 Applications et difficultés	
II Maladies du métabolisme énergétique à présentation cardiaque dominante	41
2-1 Introduction.....	41
2-2 Le métabolisme énergétique.....	41
2-3 La β -oxydation mitochondriale des acides gras.....	42
2-3-1 Une voie métabolique majeure	
2-3-2 Régulation de la β oxydation	
2-4 Maladies énergétiques à présentation cardiaque.....	48
2-4-1 Maladies lysosomales	
2-4-2 Glycogénoses	
2-4-3 Maladies des chaînes respiratoires	

2-4-4 Cas particulier du déficit primaire en carnitine	
2-4-5 Anomalies de la β oxydation des acides gras	
2-5 Déficits enzymatiques de la β oxydation mitochondriale des acides gras.....	56
2-5-1 Présentation clinique.....	58
2-5-1-1 Atteinte aiguë	
2-5-1-2 Atteinte chronique	
2-5-2 Déficit en déshydrogénase des acyl CoA à chaînes moyennes.....	60
2-5-2-1 Un déficit rare et méconnu chez l'adulte	
2-5-2-2 Intérêt du dépistage néonatal	
2-5-3 Déficit en CPT II, autre anomalie de la β oxydation pourvoyeuse d'arythmies ventriculaires.....	61
2-5-3-1 Etat des connaissances actuelles sur le déficit en CPT II	
2-5-3-2 Mécanisme des arythmies induites par les déficits en CPT II	
2-5-3-4 Variabilité de l'expression phénotypique des déficits en CPT II	
2-5-4 Diagnostic biologique.....	65
2-5-4-1 Eléments d'orientation	
2-5-4-2 Examens biochimiques spécifiques	
2-5-4-3 Examens de référence	
2-5-4-4 Etude globale de la β oxydation mitochondriale des acides gras et mesure de l'oxymétrie sur fibroblastes en culture	
2-5-5 Traitement.....	68
2-5-6 Physiopathologie des arythmies ventriculaires lors des troubles du métabolisme des acides gras.....	69
2-5-6-1 Effets arythmogènes par incorporation membranaire	
2-5-6-2 Effets arythmogènes par action directe sur les canaux ioniques	

III - Etude de la prévalence des déficits enzymatiques de la β oxydation mitochondriale des acides gras chez les patients adultes ayant présenté des troubles du rythme graves.76

3-1 Justification de l'étude : Un intérêt majeur en termes de prise en charge	76
3-2 Objectifs étudiés.....	77
3-2-1 Objectif principal	
3-2-2 Objectif secondaire	
3-3 Population étudiée, échantillonnage.....	77
3-3-1 Description et effectif de l'échantillon	
3-3-2 Source de recrutement	
3-3-3 Critères d'inclusion	
3-3-4 Critères d'exclusion	
3-4 Type d'étude.....	78
3-5 Schéma général de l'étude.....	78
3-5-1 Procédure de déroulement des inclusions et des mesures	
3-5-2 Design de l'étude	
3-6 Statistiques.....	85
IV Résultats.....	86
4-1 Caractéristiques de la population étudiée	86
4-1-1 Caractéristiques lors de la visite d'inclusion	
4-1-2 Antécédents cardiaques	
4-1-3 Antécédents non cardiologiques	
4-1-4 Caractéristiques de la mort subite cardiaque	
4-2 Résultats des analyses effectuées.....	88
4-2-1 Bilan biologique standard	
4-2-2 Bilan énergétique	

4-2-3 Taux de carnitine plasmatique	
4-2-4 Dosage des acyl carnitines	
4-2-5 Dosage des acides organiques urinaires	
4-2-6 Dosage des acides aminés	
4-2-7 Etude globale de la β oxydation mitochondriale des acides gras par identification des acylcarnitines dans les fibroblastes en culture	
4-2-8 Recherche de la mutation MCAD	
4-3 Analyse statistique.....	92
V DISCUSSION	98
5-1 Intérêt du bilan métabolique.....	99
5-2 Cas du patient 10, suspect de déficit en CPT II.....	100
5-3 Recherche de marqueurs de dysfonction mitochondriale.....	102
5-4 Intérêt du bilan métabolique dans les bilans de mort subite cardiaque.....	103
VI Conclusion	105
BIBLIOGRAPHIE	107
ANNEXE 1 : Caractéristiques des patients-Résultats des analyses effectuées-Statistiques..	121
ANNEXE 2 : Recueil des renseignements cliniques.....	133

Abréviations

- AAR/ARA2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine
- AG : acides gras
- AGNE : acides gras non estérifiés
- ARVC/DAVD : dysplasie arythmogène du ventricule droit
- ATCD : antécédent
- ATP : adénosine triphosphate
- AVK : antivitamines K
- AVC : accident vasculaire cérébral
- BAV : bloc auriculo-ventriculaire
- BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
- CTD : défaut en transporteur de la carnitine
- CPT : carnitine palmitoyl transférase
- CPVT : tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique
- DAI : défibrillateur automatique implantable
- ECG : électrocardiogramme
- ET-DHF : déshydrogénase des flavoprotéines à transfert d'électron
- ETF : flavoprotéine à transfert d'électron
- FA : fibrillation atriale
- FV : fibrillation ventriculaire
- HTA : hypertension artérielle
- IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IPP : inhibiteurs de la pompe à protons
- IRM : imagerie par résonance magnétique

- LCHAD : déshydrogénase des 3 hydroxy acyl CoA à chaînes longues
- LQTS : syndrome du QT long
- MAD : déshydrogénase polyvalente des acyl CoA
- MCAD : déshydrogénase des acyl CoA à chaînes moyennes
- MSC : mort subite cardiaque
- NUG : néphro-uro-génital
- ORL : oto-rhino-laryngologie
- PTG : prothèse totale de genoux
- PTH : prothèse totale de hanche
- RGO : reflux gastro-oesophagien
- SCAD : déshydrogénase des acyl CoA à chaînes courtes
- SCHAD : déshydrogénase des 3 hydroxy acyl CoA à chaînes courtes
- SQTS: syndrome du QT court
- TF : Protéine trifonctionnelle à longue chaîne
- TL : acyl carnitine translocase
- TSV : tachycardie supra ventriculaire
- TV: tachycardie ventriculaire
- VLCAD : déshydrogénase des acyl CoA à chaînes très longues

INTRODUCTION

Les troubles du rythme ventriculaire graves sont les troubles du rythme ventriculaire pouvant entraîner une instabilité hémodynamique et une mort subite cardiaque. L'incidence de cette pathologie se situe aux alentours de 50 cas pour 100000 (1).

Le terme «trouble du rythme ventriculaire sur cœur sain» regroupe un certain nombre d'arythmies différentes, certaines bénignes, d'autres malignes, survenant toutes sur un cœur apparemment sain. Ce terme présuppose qu'une anomalie structurelle cardiaque ou électrique a pu être exclue ; un tel diagnostic ne peut donc être retenu qu'après un bilan extensif. La réalisation d'un tel bilan et l'exclusion de toute cardiopathie sous-jacente sont essentielles tant sur le plan pronostique que sur le plan thérapeutique.

Lorsque ce bilan de base est négatif et qu'aucune étiologie n'a pu être identifiée, on considère que le patient a présenté une mort subite cardiaque idiopathique ou inexplicée et on lui propose l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable.

Des causes génétiques peuvent expliquer certains cas de morts subites cardiaques, les canalopathies, les myocardiopathies, les maladies infiltratives, et certaines maladies métaboliques. Cependant cette dernière catégorie est rarement recherchée lors du bilan initial.

Les maladies métaboliques regroupent les troubles du catabolisme des acides gras, les déficits de la chaîne respiratoire et, de façon plus anecdotique, les glycogénoses. Les anomalies de la β oxydation peuvent donner des symptômes cardiaques dont des troubles du rythme, en particulier le déficit en MCAD (2).

Nous avons retrouvé ce déficit chez un patient de 33 ans qui fut admis dans notre service des urgences pour des céphalées intenses et des vomissements. Quelques heures après son admission il devint somnolent, agité et développa une tachycardie ventriculaire. Son état neurologique se dégrada rapidement (coma avec score de glasgow à 6). Les analyses

sanguines retrouvèrent une alcalose respiratoire, une acidose lactique (8 mmol/l), une hyperammoniémie (390 μ mol/l) et une hypoglycémie (2,4 mmol/l). Secondairement, il développa plusieurs troubles du rythme, une fibrillation atriale, une tachycardie ventriculaire, et finalement une fibrillation ventriculaire qui entraîna un arrêt cardiaque, résolutif après traitement approprié. Le scanner cérébral retrouvait un œdème non compressif. Dans les suites de son hospitalisation en soins intensifs il présenta une insuffisance rénale et une rhabdomyolyse. Les anomalies métaboliques initiales se normalisèrent en 48 heures avec des perfusions de glucose. Les analyses biologiques incluant un dosage des acides organiques urinaires et des acylcarnitines plasmatiques retrouvèrent des résultats compatibles avec un déficit en MCAD. L'analyse mutationnelle révéla que le patient était homozygote pour la mutation la plus fréquente du gène codant pour l'enzyme MCAD (mutation A985G) (3).

Ainsi, ce déficit s'exprime le plus souvent lors d'un épisode de jeûne ou lors d'une infection intercurrente, avec la survenue d'une hypoglycémie avec hyper-ammoniémie et œdème cérébral évoquant un syndrome de Reye et éventuellement de troubles du rythme ventriculaire graves à l'origine de mort subite. Ce tableau survient habituellement chez le nouveau-né, le nourrisson mais aussi chez l'adulte. Cette anomalie, aussi fréquente que la phénylcétonurie (environ un cas sur 15000), est méconnue des cliniciens prenant en charge des adultes ayant présenté des troubles du rythme graves. Ceci s'explique en partie par l'absence d'étude de l'imputabilité de ce déficit à l'origine de troubles du rythme grave chez les adultes qui nécessitent par la suite le recours à l'implantation d'un défibrillateur.

Pourtant, ce déficit n'est pas exceptionnel, son diagnostic est simple et son dépistage permet d'éviter les récurrences grâce à un traitement non coûteux en association à l'éviction des situations à risque. L'objectif de ce travail est donc principalement d'estimer la fréquence du déficit en MCAD chez les adultes ayant présenté un trouble du rythme grave (ayant nécessité

la pose d'un défibrillateur implantable) sans qu'aucune autre anomalie cardiaque n'ait été mise en évidence.

Nous essaierons également de déceler d'autres anomalies de la β oxydation mitochondriale en cas d'absence de déficit en MCAD chez les patients étudiés.

Dans une première partie nous présenterons l'état des connaissances actuelles, d'une part sur l'épidémiologie des troubles du rythme ventriculaires graves inexplicés, et d'autre part sur la β oxydation des acides gras. Nous préciserons notamment le rôle de ces anomalies métaboliques dans la genèse de ces arythmies.

Dans une seconde partie nous présenterons l'étude prospective qui a servi de base à ce travail ainsi que ses résultats.

I Les morts subites cardiaques inexplicées

1-1 Définition

La mort subite d'origine cardiaque correspond à un décès dû à un arrêt circulatoire inattendu, habituellement dû à un trouble du rythme cardiaque, et survenant jusqu'à une heure après le début des symptômes.

Si une intervention médicale a permis d'éviter le décès, on parle de mort subite récupérée.

Le terme mort subite cardiaque inexplicée présuppose qu'une anomalie structurelle ou électrique cardiaque a pu être exclue ; un tel diagnostic ne peut donc être retenu qu'après un bilan extensif comprenant un examen clinique approfondi, une radiographie du thorax, un ECG de repos et d'effort, un bilan sanguin, une échocardiographie, et, dans la grande majorité des cas, une angiographie sélective droite et gauche (avec ou sans biopsies), une coronarographie, une IRM cardiaque, un ECG à haute amplification ainsi qu'une étude électrophysiologique endocavitaire généralement couplée à des tests de provocation pharmacologiques (4). La réalisation d'un tel bilan et l'exclusion de toute cardiopathie sous-jacente sont essentielles tant sur le plan pronostique que sur le plan thérapeutique. Il importe cependant de souligner qu'il n'est pas toujours aisé d'exclure totalement une anomalie structurelle en particulier lorsque celle-ci est focale, de petite taille, au début de son évolution ou à l'échelon cellulaire.

1-2 Epidémiologie des morts subites cardiaques

Les analyses de tendances sur la progression des maladies réalisées à la fin du millénaire prévoient une incidence globalement accrue des maladies cardiaques en 2020 (5-7). Dans un renversement de tendance, les plus grandes augmentations de prévalence de diabète et de

maladie coronarienne ont été observées dans les pays en voie de développement (8). Une conséquence importante de l'accroissement de cette population coronarienne et insuffisante cardiaque sera une augmentation de l'incidence des morts subites cardiaques. Ainsi la mort subite deviendra un problème majeur de santé publique au niveau mondial.

Malgré les progrès de la médecine de réanimation, la survie après un arrêt cardiaque reste faible, même dans les pays développés (9). A la fin du 20e siècle, la conscience de cette lacune importante a entraîné un intérêt considérable sur les mécanismes de la mort subite d'origine cardiaque. Malgré un regain d'intérêt, il existe toujours un retard important dans le développement de mesures efficaces de prévention de la mort subite cardiaque et dans la compréhension de son mécanisme souvent fatal.

L'incidence annuelle de la mort subite cardiaque serait comprise entre 41 et 89 cas pour 100000 sujets selon les différents relevés effectués dans les pays anglo-saxons, avec une médiane aux alentours 50 cas pour 100000 (1).

Il existe deux pics d'âge bien établis dans la survenue des morts subites cardiaques. Le premier survenant avant l'âge de deux ans et représentant une partie des cas de mort subite du nourrisson, et un deuxième pour la classe d'âge comprise entre 75 et 85 ans.

La maladie coronarienne est à l'origine d'environ 80 % des morts subites cardiaques, ce qui en fait la première étiologie (9-11). On distingue 2 mécanismes différents. Les syndromes coronariens aigus associés à une rupture de plaque et à l'occlusion d'un ou plusieurs troncs coronariens entraînent des tachycardies ventriculaires polymorphes. Les cardiopathies ischémiques à distance des syndromes coronariens aigus entraînent des TV monomorphes sur des phénomènes de réentrées localisés au niveau des cicatrices d'infarctus. Dans les 2 cas l'absence de traitement peut faire évoluer la TV vers une fibrillation ventriculaire avec une mauvaise tolérance hémodynamique.

La deuxième étiologie, avec 10-15 % des causes de morts subites, est représentée par les cardiomyopathies. Ainsi on distingue les cardiomyopathies hypertrophiques, les cardiomyopathies dilatées, les dysplasies arythmogènes du ventricule droit et les cardiomyopathies de surcharge (sarcoïdose, hémochromatose, amylose) (1).

Du fait de la sur représentation de la maladie coronarienne, il est fort probable qu'un certain nombre de patients soit porteurs des deux étiologies.

Les 5-10% restant sont représentés par les cardiopathies congénitales (anomalies coronaires, cardiopathies cyanogènes et non cyanogènes) et les patients porteurs d'anomalies électriques avec un cœur structurellement normal (syndrome du QT long, syndrome de Brugada, tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique, syndrome de repolarisation précoce, syndrome du QT court). Mais cette dernière catégorie inclut également les patients ayant fait une mort subite cardiaque inexplicée, c'est à dire avec absence d'anomalie structurelle, électriques ou génétiques mises en évidence. Cette dernière classe de patients serait même plus importante que précédemment anticipée (12).

1-3 Epidémiologie des morts subites cardiaques inexplicées

Dans la littérature les morts subites cardiaques inexplicées représentent 4 à 10 % des morts subites cardiaques (11, 13-15). Les méthodologies utilisées dans ces différentes études ne sont pas toujours identiques, avec des différences quant aux classes d'âge étudiées, à la définition de la mort subite cardiaque, aux types d'examens réalisés en post mortem.

Les données issues du registre de surveillance britannique des décès évaluent à 11 pour 100000 l'incidence des morts subites cardiaques inexplicées chez les patients sains âgés entre 16 et 64 ans (15). Ce chiffre élevé s'explique en partie par le fait que cette étude n'évaluait pas les cas de morts subites inexplicés par rapport à la population générale, mais

par rapport aux cas présumés de morts subites d'origine cardiaque. Cette étude aurait probablement retrouvé une incidence plus faible si des sujets plus âgés avaient été inclus.

Les patients présentant des morts subites cardiaques inexplicées sont parfois étiquetés fibrillation ventriculaire idiopathique ou syndrome de mort subite par arythmie (12, 16-18). Mais il est possible qu'un certain nombre de ces patients soient porteurs d'une anomalie génétique telle que le syndrome du QT long, le syndrome de Brugada ou la tachycardie Ventriculaire polymorphe catécholergique (10, 11, 16, 19, 20).

Les avancées récentes en génétique jouent donc un rôle important en permettant un diagnostic post mortem chez des patients qui ne présentaient pas d'anomalies cardiaques cliniques ou structurelles.

Ainsi, des mutations portant sur le gène SCN5A, à l'origine du Syndrome du QT long de type 3 et du syndrome de Brugada ont été rapportés dans des cas de mort subite du nouveau né (21, 22).

Behr *et al.* ont évalué les familles de 32 individus ayant présenté une mort subite cardiaque inexplicée (19). Sept familles furent identifiées comme porteuse d'une anomalie transmissible – Syndrome du QT long (n=4), anomalie électrique non identifiable (n=1), dystrophie myotonique (n=1), cardiomyopathie hypertrophique (n=1). Cependant dans 5 de ces 7 familles, aucune anomalie génétique ne fut mise en évidence.

Lombardi *et al.* ont mené une analyse moléculaire post mortem à partir du registre des patients décédés de maladie cardiaque dans le Minnesota. Il s'agissait de patients ayant présenté une mort subite cardiaque inexplicée. Cinq gènes ont été recherchés de façon systématique chez tous les patients, ceci a permis d'identifier une anomalie génétique chez 17% des sujets de l'étude (23). Cette étude a également montré qu'il n'existait des antécédents de mort subite cardiaque familiale que dans 17 % des cas, les antécédents

familiaux de mort subite ne constitueraient donc un facteur prédictif que dans une minorité de cas.

Ces différentes études montrent donc qu'un bilan exhaustif, y compris génétique, ne peut retrouver toutes les causes de mort subite cardiaque.

1-3-1 Influence de l'âge

La mort subite cardiaque inexpliquée est plus importante dans les tranches d'âge de moins de 35 ans.

Winkel *et al.* ont étudié les décès survenus dans la population danoise âgée de 1 à 35 ans, entre 2000 et 2006 (24). L'incidence annuelle de la mort subite cardiaque fut de 2,8 cas pour 100000 habitants. 43 % des autopsies des individus ayant présenté une mort subite cardiaque furent étiquetées mort subite cardiaque indéterminée. Ces données sont similaires à celles retrouvées dans des séries de plus petites taille (20, 25-27). Ce résultat confirme la prépondérance de la mort subite cardiaque inexpliquée chez les sujets jeunes, comparativement à l'ensemble de la population où cette proportion n'est que de 4 à 10 %.

1-3-2 Influence du genre

Les ratio homme-femme de mort subite cardiaques est de 75 : 25 (1).

Cependant, la proportion de femmes présentant des morts subites cardiaques inexpliquées serait plus importante que celle des hommes dans les classes d'adultes jeunes.

Ainsi, les données issues du registre des morts subites du Minnesota montrent que parmi les femmes ayant fait une mort subite cardiaque, celle-ci reste inexpliquée chez 32 % des femmes. Chez les hommes ce chiffre est de 24 % (21). Ces données sont également

retrouvées lors du suivi des recrues militaires américaines. En effet, dans cette étude rétrospective, aucune étiologie ne fut retrouvée pour 53% des femmes ayant présenté une mort subite cardiaque (22)

1-4 Rôle de la génétique dans la mort subite cardiaque

1-4-1 Implication étiologique

Un certain nombre de gènes ont été mis en évidence dans les morts subites cardiaques à cœur structurellement normal (Tableau 1) (28).

Leur recherche n'est effectuée, à titre systématique, que lorsqu'il existe une expression clinique en dehors des accès aigus d'arythmie et leur mise en évidence n'implique pas forcément qu'ils soient responsables à eux seuls des anomalies observées.

Durant ces dix dernières années, les progrès en rythmologie ont permis la compréhension des mécanismes impliqués dans un grand nombre d'arythmies cardiaques familiales. La première mutation d'un gène responsable de troubles du rythme ventriculaire a été publiée en 1995 et concernait le syndrome du QT long congénital. Depuis, de nombreux gènes ont été liés à des pathologies rythmiques cardiaques. La plupart de ces syndromes sont des canalopathies, c'est-à-dire dont les protéines sont des canaux ioniques indispensables aux fonctions de dépolarisation – repolarisation et contraction–relaxation du muscle cardiaque (figure 1).

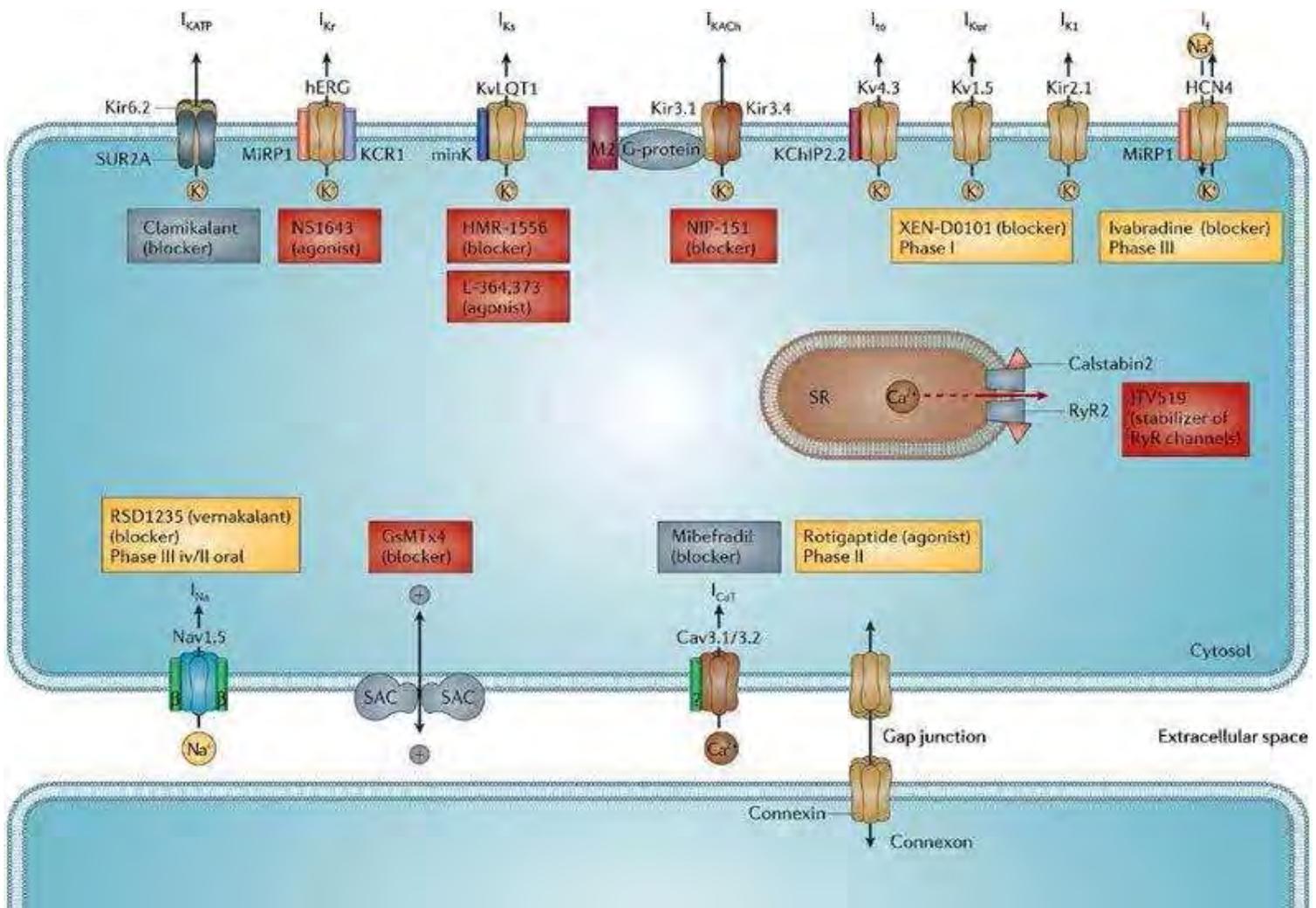
Tableau 1 : Principaux gènes impliqués dans les arythmies ventriculaires sur cœur apparemment sain (28).

Gène	Locus	Syndrome	Protéine et sous unité	Fonction et anomalie	Fréquence de survenue avec cette mutation
SCN5A	3p21	BrS1, CoD	Na _v 1.5α	↓ I _{Na}	20-30%
GPD1L	3p24	BrS2, SIDS	G3PD1L	↓ I _{Na}	<1%
SCN5A	3p21	SUND	Na _v 1.5α	↓ I _{Na}	habituel
SCN5A	3p21	Progressive CoD	Na _v 1.5α	↓ I _{Na}	habituel
SCN5A	3p21	BrS1, CoD, AA	Na _v 1.5α	↓ I _{Na}	?
SCN5A	3p21	BrS1, LQTS3	Na _v 1.5α	↓ I _{Na}	?
SCN5A	3p21	BrS1, LQTS3, CoD	Na _v 1.5α	↓ I _{Na}	?
SCN5A	3p21	iVF, CoD	Na _v 1.5α	↓ I _{Na}	?
SCN5A	3p21	DCM, CoD, AA (AF)	Na _v 1.5α	↓ I _{Na}	habituel
SCN5A	3p21	BrS1, SIDS ²	Na _v 1.5α	↓ I _{Na}	?
SCN5A	3p21	BrS1, CoD, SIDS ²	Na _v 1.5α	↓ I _{Na}	habituel
ANK2	4q25	AF, LQTS4	Ankyrin-B	↓ I _{Na,k} , I _{NCX}	?
KCNH2	7q35	AF, SQTS2	KV11.1 α	I _{Kr} ↑ HERG	?
RyR2	1q42q	CPVT1	RyR2 α	SR Ca ²⁺ leak	?
KCNQ1	11p15.5	LQTS1, SIDS	KV 7.1 α	I _{Ks} ↓ KvLQT1	30-35%
KCNH2	7q35	LQTS2, SIDS	KV 11.1 α	I _{Kr} ↓ HERG	25-30%
SCN5A	3p21	LQTS3, SIDS	Na _v 1.5 α	I _{Na} ↑	5-10%
ANK2	4q25	LQTS4, ABS	Ankyrin-B	I _{Na,K} ↓ I _{NCX} ↓	1-2%
KCNE1	21q22.1	LQTS5	minK β	I _{Ks} ↓	1%
KCNE2	21q22.1	LQTS6, SIDS	MiRP1 β	I _{Kr} ↓	Rare
KCNJ2	17q23	LQTS7, ATS	Kir2.1 α	I _{K1} ↓	Rare
CACNA1C	12p13.3	LQTS8, TS	CaV 1.2 α1 c	I _{Ca,L} ↑	Rare
CAV3	3p25	LQTS9, SIDS	Caveolin-3	I _{Na} ↑	Rare

SCN4B	11q23	LQTS10	NaV 1.5 β 4	$I_{Na} \uparrow$	Rare
AKAP9	7q21	LQTS11	Yotiao	$I_{Ks} \downarrow$ KvLQT1	Rare
KCNQ1	11p15.5	JLNS1	KV 7.1 α	$I_{Ks} \downarrow$ KvLQT1	Rare
KCNE1	21q22.1	JLNS2	minK β	$I_{Ks} \downarrow$	Rare
KCNH2	7q35q	SQTS1	KV11.1 α	$I_{Kr} \uparrow$ HERG	?
KCNQ1	11p15.5	SQTS2	KV7.1 α	$I_{Ks} \uparrow$ KvLQT1	?
KCNJ2	17q23	SQTS3	Kir2.1 α	$I_{K1} \uparrow$?
RyR2	1q42	CPVT1, SIDS	RyR2 α	SR Ca ²⁺ leak \uparrow	50-60%
RyR2	1q42	CPVT1, LQTS	RyR2 α	SR Ca ²⁺ leak \uparrow	?
RyR2	1q42	CPVT1, ARCV2	RyR2 α	SR Ca ²⁺ leak \uparrow	?
CASQ2	1p13.3	CPVT2	calsequestrin	SR Ca ²⁺ leak \uparrow	<5%
KCNJ2	17q23	CPVT	Kir2.1 α	$I_{K1} \downarrow$?
ANK2	4q25	CPVT	Ankyrin-B	SR Ca ²⁺ leak \uparrow	?

GPD1L = Glycerol-3-phosphate deshydrogenase 1-like gene ; SIDS = syndrome de mort subite du nourrisson ; SUND = syndrome de mort subite nocturne inexplicée ; Progressive CoD = maladie de Lenegre-Lev ; iVF = Fibrillation ventriculaire idiopathique sans signes ECG de syndrome de Brugada ; BrS = syndrome de Brugada ; CoD = maladies de la conduction cardiaque ; iVF = fibrillation ventriculaire idiopathique ; DCM = cardiomyopathie dilatée ; AA = arythmie atriale ; AT = atrial tachycardia ; ABS = syndrome de l'ankyrine B ; ATS = syndrome d'Andersen Tawil ; TS = syndrome de Timothy ; JLNS = syndrome de Jervell lange-Nielsen ;

Figure 1 : principaux canaux ioniques et leurs agonistes/antagonistes impliqués dans la dépolarisation des cardiomyocytes (29)



1-4-2 Méthodologie diagnostique

Krahn *et al.* ont étudié les causes de morts subites inexplicées survenant chez les individus jeunes n'ayant ni anomalies cardiaques structurales, ni facteurs de risques connus d'arrêts cardiaques (30). Dans cette étude multicentrique il a défini un algorithme diagnostique pour la prise en charge de ces patients.

La démarche étiologique utilisée couplait des tests invasifs et non invasifs en conjonction avec des tests génétiques (figure 2).

Avec cette méthode il met en évidence que 50 % des arrêts cardiaques chez ces jeunes patients ont une cause identifiable, et 40% des patients réanimés après une fibrillation ventriculaire idiopathique sont porteurs d'une anomalie rythmique de novo (figure 3).

Ainsi, la connaissance des gènes impliqués dans les causes de mort subite cardiaque et la performance des technologies génétiques ont entraîné un progrès considérable dans le nombre de cas qui peuvent être diagnostiqués avec un avantage non seulement pour trouver les causes de la mort, mais aussi pour le conseil génétique des parents à risque.

Avec le séquençage du génome humain et la mise au point de puces à ADN (Affymetrix, Illumina) pouvant contenir jusqu'à 50000 variations ponctuelles l'ADN il est possible d'identifier les mutations génétiques codant pour des protéines anormales responsables de mort subites cardiaques.

A partir de ces techniques puissantes, Allegue *et al.* ont pu mettre en évidence 433 mutations ciblées sur les gènes KCNQ1, KCNH2 et SCN5A en 48h00 pour un coût de quelques centaines d'euros chez 502 sujets présentant un syndrome du QT long (31). Brion *et al.* ont utilisé la même approche pour détecter 550 mutations dans 16 gènes impliqués dans la cardiomyopathie hypertrophique (32).

Figure 2 : algorithme diagnostique des morts subites cardiaques inexplicées.

A chaque étape diagnostique, la mise en évidence d'une anomalie impliquait la recherche du gène incriminé (30).

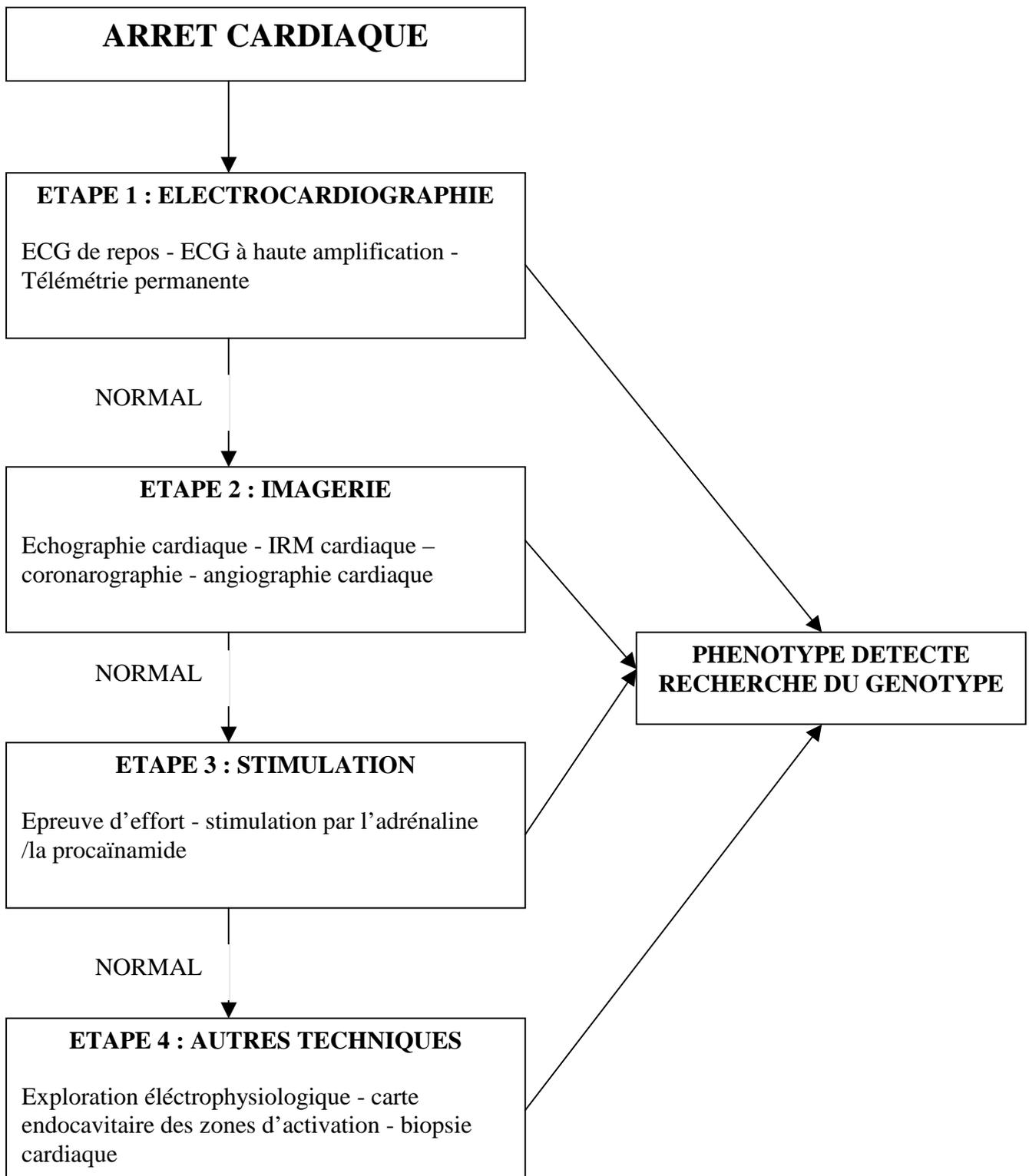
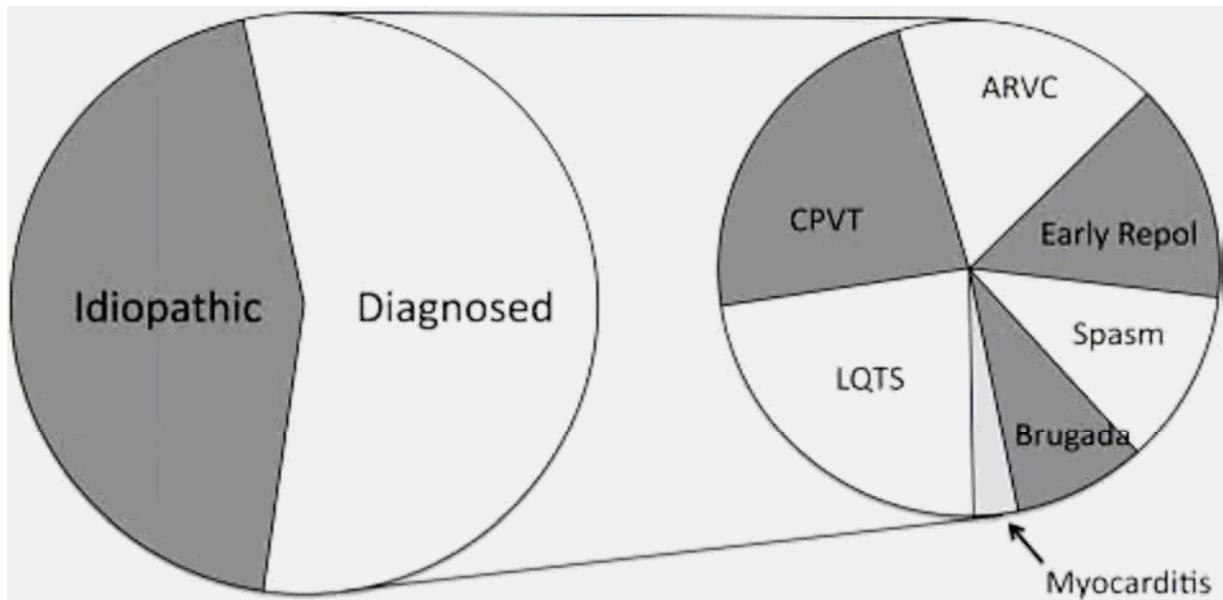


Figure 3 : Etiologie des morts subites cardiaques inexplicées (30)



(Spasm = angor de Prinzmetal, Early repol = syndrome de repolarisation précoce)

1-4-3 Applications et difficultés

Une question soulevée par les chercheurs reste cependant l'utilité des tests génétiques en première ligne des investigations diagnostiques si l'autopsie d'un patient décédé de mort subite n'a pas permis d'identifier la cause exacte. L'obtention de cette information peut cependant permettre un dépistage familial.

Selon Ackerman *et al.* jusqu'à 30% des morts subites survenant chez les jeunes restent inexplicées après autopsie (33). Initialement il était espéré que le dépistage génétique permettrait d'identifier la plupart des mutations responsables des morts subites d'origine cardiaque. Ainsi Ackerman *et al.* ont récemment déterminé que 10 % des morts subites inexplicées seraient dues à des mutations entraînant un syndrome du QT long ou une

tachycardie ventriculaire catécholaminergique (34). Cependant l'interprétation du génotypage reste un problème majeur, et les conséquences fonctionnelles des mutations incertaines.

L'absence d'une anomalie génétique du patient décédé ne doit pas être interprétée comme une indication qu'il ne présente pas une cause génétiquement déterminée de la mort. En effet, seule une minorité des patients atteints de cardiomyopathies arythmogènes héréditaires ont un gène identifié (35).

Récemment deux études, visant à mettre en évidence des mutations génétiques jamais recherchées jusque là dans les morts subites d'origine cardiaque se sont achevées. Ainsi, la liste des gènes candidats est susceptible d'augmenter rapidement (36, 37). Néanmoins, quels que soient les résultats des analyses génétiques chez le patient décédé de mort subite cardiaque, une évaluation clinique des membres de la famille au premier degré devrait systématiquement être effectuée.

Ces pathologies rythmologiques sont génétiquement hétérogènes, présentant à la fois une hétérogénéité allélique (mutations différentes dans un même gène) et une hétérogénéité non allélique (mutations de gènes différents). De plus, presque toutes les mutations sont privées, c'est-à-dire spécifiques d'une famille et il n'y a pas de mutations prédominantes, comme c'est le cas, par exemple, de la mutation $\Delta F508$ du gène CFTR responsable de la mucoviscidose, ou de la mutation A985G responsable du déficit d'expression en MCAD .

Enfin la pénétrance des mutations n'est pas encore bien connue. Par exemple les études menées dans les familles liées au gène SCN5A (syndrome de Brugada etc...), suggèrent que la pénétrance est globalement incomplète avec environ 30% seulement d'apparentés porteurs de mutation qui ont un ECG typique dans les conditions basales (38). Après épreuve pharmacologique (ajmaline ou flécaïne), un tracé ECG typique est souvent démasqué, mais 20 à 30 % des apparentés avec mutation ont cependant un test qui reste négatif (38, 39). L'environnement ou des interactions avec d'autres gènes pourrait donc jouer un rôle clé dans

l'expression du génotype. La compréhension de ces interactions complexes permettrait de faciliter le diagnostic, d'améliorer la prise en charge et la mise au point de nouveaux traitements.

Mais actuellement, cette très grande hétérogénéité rend difficile et coûteux le diagnostic moléculaire à titre individuel.

II Maladies du métabolisme énergétique à présentation cardiaque dominante

2-1 Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme correspondent aux affections liées à un déficit en une (ou plusieurs) enzyme(s) et entraînant l'interruption d'une voie métabolique de synthèse ou de la dégradation de molécule(s) dans l'organisme. Ces anomalies peuvent être responsables de l'accumulation de substances toxiques dans l'organisme en amont du déficit : *intoxication endogène* ou d'un défaut de production en aval, ce qui crée une *carence énergétique* lorsque la voie métabolique concernée sert à la libération d'énergie. L'importance du déficit enzymatique conditionne en grande partie la sémiologie, de telle sorte que les formes les plus sévères sont vues en pédiatrie et bon nombre sont létales. Les déficits partiels peuvent être longtemps asymptomatiques et ne se révéler qu'à l'âge adulte, en règle après un facteur déclenchant tel un jeûne ou un état d'hypercatabolisme.

2-2 Le métabolisme énergétique

L'énergie cellulaire est apportée par la dégradation des molécules organiques. Cette énergie se présente sous la forme de molécules d'ATP.

Toutes les cellules de l'organisme sont capables d'utiliser le glucose pour le transformer en ATP, via la glycolyse puis via la respiration mitochondriale.

De manière très schématique, la glycolyse permet la dégradation de glucose en pyruvate. Dans le cas le plus général, les pyruvates formés sont ensuite dégradés lors du cycle de Krebs, au sein des mitochondries.

De même que la dégradation du glucose, la dégradation des acides gras permet également de produire de l'ATP. Cette dégradation se réalise dans la mitochondrie, selon un ensemble de réactions regroupées sous le terme d'hélice de Lynen. A chaque "tour" de l'hélice de Lynen, l'acide gras "perd" deux carbones, sous la forme d'une molécule d'acétyl-CoA. Cette molécule d'acétyl-CoA entre alors dans le cycle de Krebs, d'où une production d'ATP.

Enfin afin d'alimenter correctement certains organes, l'organisme utilise donc d'abord les réserves glucidiques (glycogène hépatique), puis, une fois qu'elles sont épuisées, les réserves lipidiques (tissus adipeux), converties en corps cétoniques.

A l'état nourri, la production énergétique dépend des apports exogènes. Le rapport glucagon/insuline est faible, ce qui stimule la lipogénèse et la néoglycogénogénèse.

A l'état de jeûne, l'organisme fonctionne sur ses réserves. Le rapport glucagon/insuline est élevé ce qui stimule la lipolyse et la glycogénolyse permettant les apports énergétiques.

2-3 La β -oxydation mitochondriale des acides gras

2-3-1 Une voie métabolique majeure

Le bon fonctionnement du cardiomyocyte repose sur un équilibre particulièrement sophistiqué des voies métaboliques assurant l'utilisation et la transformation des lipides, en réponse aux variations instantanées des besoins énergétiques. Le cœur humain utilise environ 19 Kg d'ATP par jour ($80 \mu\text{mol/g/min}$) qui sont produits à plus de 60 % à partir des acides gras, via la β oxydation. Le reste est produit à partir du glucose (environ 30%) et des substrats mineurs (lactate, corps cétoniques, acides aminés).

La captation des acides gras par la cellule cardiaque est un phénomène encore mal connu, davantage lié à l'apport extérieur qu'à une régulation intracellulaire. Les acides gras non

estérifiés (acides gras libres) circulent principalement sous une forme liée à l'albumine (ou à d'autres protéines). Chez l'homme, les acides gras les plus captés par le cœur sont les acides oléique (C18:1), palmitique (C16:0), stéarique (C18:0) et linoléique (C18:2 ω6), proportionnellement à leur concentration extracellulaire et au rapport molaire AG/albumine. Si le mécanisme historique de diffusion transmembranaire passive concentration-dépendant reste d'actualité, de nombreux travaux ont mis en évidence des mécanismes actifs. Certains auteurs impliquent un récepteur sarcolemmal à l'albumine qui expliquerait la relation observée entre le rapport molaire AG/albumine et la quantité d'acides gras captée par le cœur (40). Plus récemment, certaines protéines contribuant au mécanisme actif ont été impliquées et les techniques de transfection ont permis d'établir que leur présence dans la membrane augmente notablement la captation de ces acides gras à longue chaîne :

-La FABPm (fatty acid binding protein sarcolemmale) (41)

-Les FATP (fatty acid transport protein), famille de protéines dotées d'une activité acyl-CoA synthase pour les acides gras à longue chaîne.

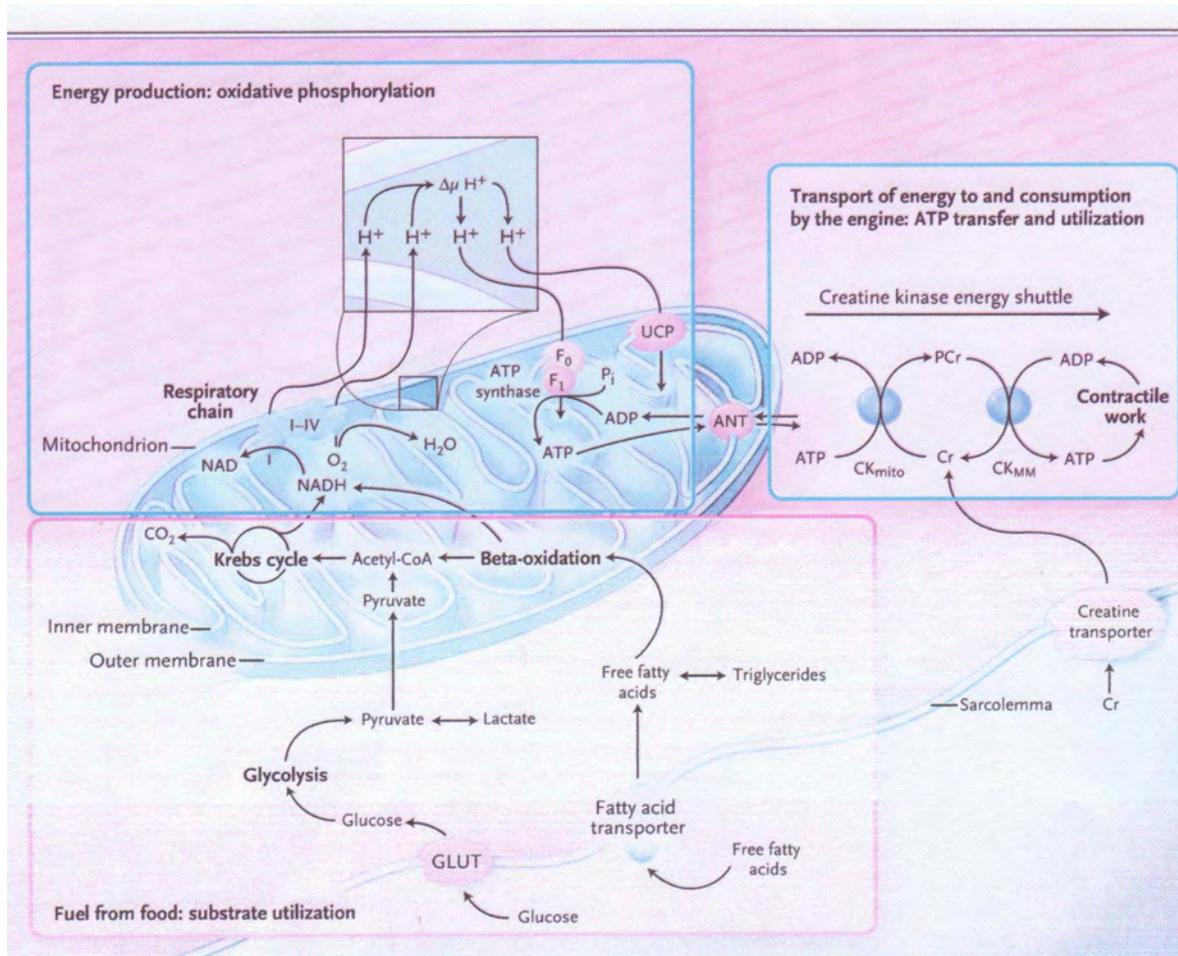
-La FAT/CD36 (fatty acid translocase), glycoprotéine intégralement membranaire, connue précédemment comme la glycoprotéine IIIb plaquettaire. Régulée par le myocyte, elle est activée par son insertion membranaire qui est corrélée à la vitesse de captation. Ce transfert est sous le contrôle de l'insuline (42)

La circulation des acides gras dans la cellule cardiaque peut se faire par diffusion dans le plan membranaire du fait de la liposolubilité pour les molécules à chaînes courtes et moyennes. Le processus le plus important est cependant la thioesterification de l'acide gras sur un résidu coenzyme A par l'acyl CoA synthase pour les acides gras de 10 carbones ou plus.

Au niveau du cœur les apports énergétiques sont résumés dans la figure 4 (43)

Figure 4 : Régulation de la production d'énergie dans les cardiomyocytes (43)

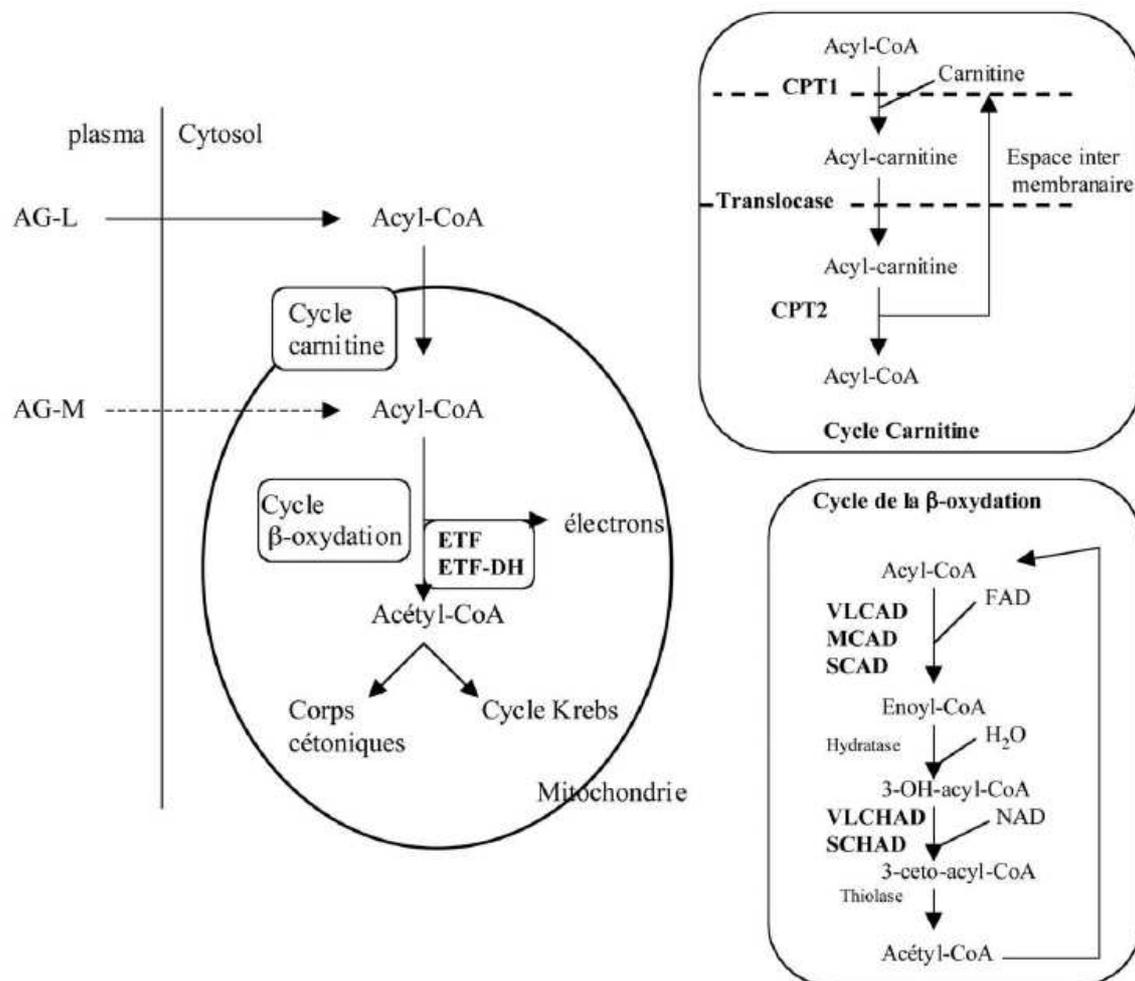
La voie concernant la production d'énergie via les corps cétoniques n'est pas représentée sur ce schéma.



La β oxydation des acides gras permet la synthèse d'acétyl-CoA dont l'utilisation permet la synthèse de l'ATP.

L'oxydation des acides gras se fait en deux phases métaboliques majeures qui sont chacune le siège de déficits spécifiques. La première concerne le transport mitochondrial des acides gras à chaîne longue La deuxième concerne la β oxydation intra-mitochondriale (figure 5).

Figure 5 : Schéma de la β oxydation mitochondriale des acides gras (44)



AG-L : acides gras à chaînes longues, AG-M : acides gras à chaînes moyennes et courtes

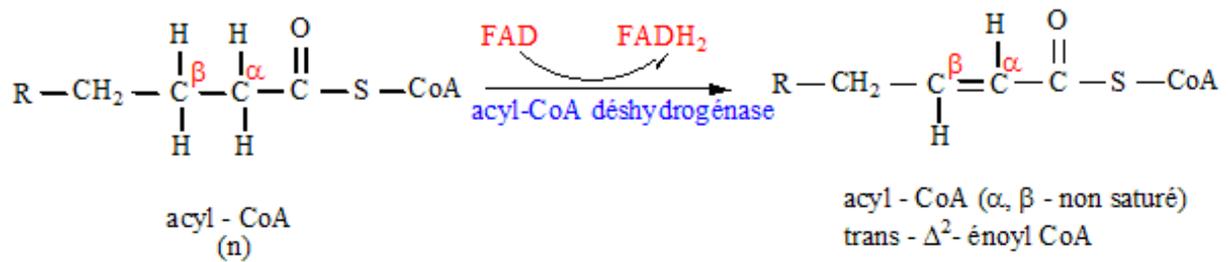
Le transfert des acides gras à chaîne longue (12 à 20 carbones) débute, dans le cytoplasme, par l'activation en acyl-CoA, catalysée par l'acyl-CoA synthétase. Le transfert dans la mitochondrie met en jeu l'action concertée de l'acylcarnitine, de la carnitine-palmitoyl transférase 1 (CPT1), de l'acylcarnitine translocase, et de la carnitine-palmitoyl transférase 2 (CPT2) (45). En revanche, les acides gras à chaîne moyenne (6 à 10 carbones) et à chaîne

courte (2 à 4 carbones) pénètrent dans la mitochondrie par simple diffusion. Dans la matrice, les acyl-CoA sont oxydés libérant un acétyl-CoA par une séquence de réactions utilisant 4 enzymes (hélice de Lynnen). À chaque tour d'hélice, un résidu acétyl-CoA est libéré. Les réactions sont les suivantes :

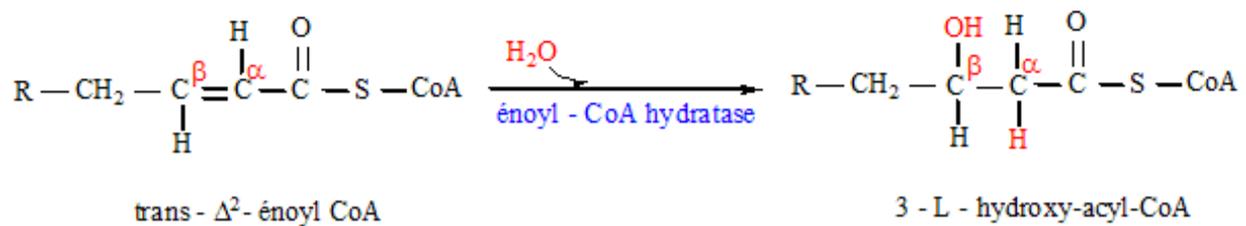
1 – la déshydrogénation par une acyl-CoA déshydrogénase dont le cofacteur est le flavine adénine dinucléotide (FAD), issu de la vitamine B (riboflavine), et fait intervenir un système de transport d'électrons (ETF). Il existe plusieurs iso-enzymes. La SCAD assure l'oxydation des AG à chaîne courte, la MCAD, celle des AG à chaîne moyenne et la VLCAD, celle des AG à chaîne longue ;

2 – l'hydratation de la double liaison par une énoyl-CoA hydratase ;

1. 1ère oxydation



2. Hydratation

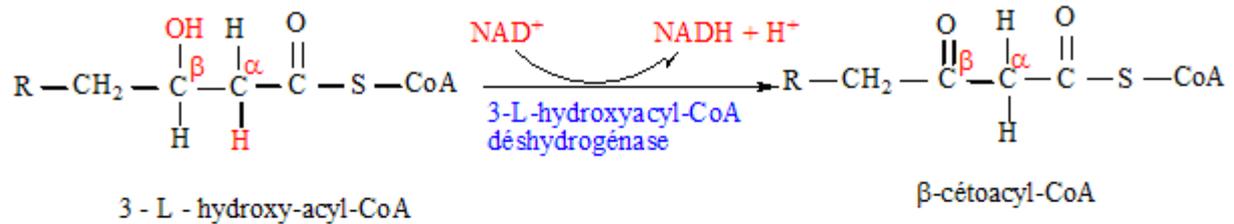


3 – la déshydrogénation par la 3-hydroxy-acylCoA déshydrogénase dont il existe aussi deux iso enzymes spécifiques des chaînes longues et courtes (LCHAD et SCHAD) ;

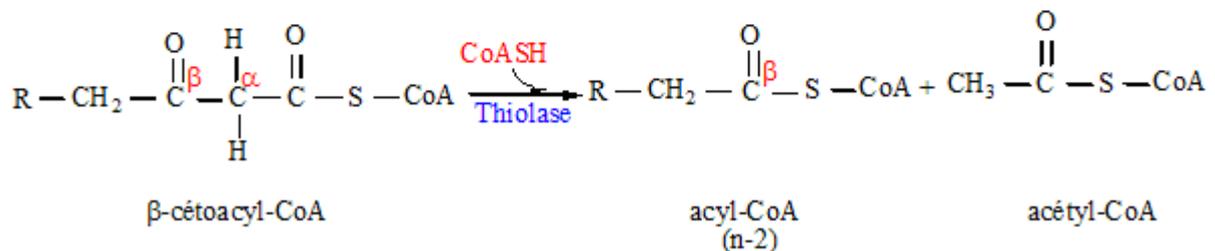
4 – le clivage par la 3-cétothiolase avec libération d'acétyl CoA.

Ces trois dernières activités sont portées par une protéine multi-enzymatique, l'enzyme trifonctionnelle.

3. 2ème oxydation



4. Thiolyse



2-3-2 Régulation de la β oxydation

La régulation de la β oxydation est complexe. Très brièvement, on peut considérer les deux voies essentielles du métabolisme des acides gras : le catabolisme par la β oxydation et la lipogénèse.

L'orientation vers l'une ou l'autre voie dépend de la balance état nourri/état de jeûne. À l'état nourri, la diminution du rapport glucagon/insuline favorise la lipogénèse. Inversement, à l'état de jeûne, l'augmentation de ce rapport favorise la lipolyse, la β oxydation et la cétogenèse.

À côté de l'oxydation des acides gras mitochondriale, il existe une oxydation microsomale et peroxisomale dont le rendement énergétique est faible. Elles expliquent cependant la présence de certains métabolites au cours des déficits de l'oxydation mitochondriale.

2-4 Maladies énergétiques à présentation cardiaque

Les maladies du métabolisme énergétique à présentation cardiaque regroupent les troubles de la dégradation des acides gras, les déficits de la chaîne respiratoire et de façon anecdotique les glycogénoses (Tableau 2 et 3). Les présentations peuvent être diverses, sous forme de cardiomyopathie dilatée, de cardiomyopathie hypertrophique, de troubles du rythme ou d'insuffisance cardiaque.

Les deux premières catégories sont des maladies du métabolisme intra mitochondrial. Les enzymes du métabolisme du glycogène sont toutes situées en dehors des mitochondries.

2-4-1 Maladies lysosomales

Les maladies métaboliques à présentation potentiellement uniquement cardiaque ne sont cependant pas résumées par les atteintes du métabolisme énergétique. Ainsi, il existe des maladies lysosomales importantes, la maladie de pompe chez le nourrisson et la maladie de Fabry chez l'adulte. Elles se manifestent entre autres par une cardiomyopathie hypertrophique.

2-4-2 Glycogénoses

Parmi les glycogénoses, seul le déficit en amylo-1,6-glucosidase peut-être responsable de signes cardiaques. Ceux-ci apparaissent le plus souvent tardivement dans l'histoire de la maladie, qui débute typiquement par des symptômes hépatiques d'hypoglycémie de jeûne. Elles s'accompagnent le plus souvent d'une atteinte musculaire squelettique avec amyotrophie et faiblesse permanente.

2-4-3 Maladies des chaînes respiratoires

Les défauts de la chaîne respiratoire représentent une grande cause d'atteinte cardiaque apparemment isolée (46, 47). Cette atteinte est très souvent une myocardiopathie hypertrophique qui peut évoluer vers l'insuffisance cardiaque. Des troubles du rythme et de la conduction sont également possibles. Le diagnostic est souvent difficile. Il repose essentiellement sur des arguments indirects. L'existence d'une atteinte multi tissulaire doit être systématiquement recherchée. L'analyse des paramètres métaboliques cherche à mettre en évidence une accumulation des substrats en amont de la chaîne respiratoire (essentiellement lactate et pyruvate) ou une anomalie des rapports redox cellulaires représentés par les rapports lactate/pyruvate et béta-hydroxybutyrate/acéto-acétate plasmatiques.

2-4-4 Cas particulier du déficit primaire en carnitine

Le déficit primaire systémique en carnitine est une maladie autosomique récessive liée à un déficit du transporteur membranaire de la carnitine dans le rein, le muscle, le coeur, l'intestin et les fibroblastes, mais pas le foie.

L'âge de début varie entre 1 mois et 7 ans. Une cardiomyopathie dilatée progressive est la présentation princeps.

L'intérêt de diagnostiquer cette affection est qu'elle est parfaitement curable avec une simple supplémentation orale à vie en L-carnitine.

2-4-5 Anomalies de la β oxydation des acides gras

Les anomalies de la β oxydation des acides gras donnent également très souvent des signes cardiaques causés par l'insuffisance des apports énergétiques, ainsi que par la toxicité éventuelle des métabolites qui s'accumulent en amont du bloc métabolique (48). Cette situation implique un stress métabolique (jeûne ou une infection) amenant les cellules à utiliser la β oxydation pour produire de l'ATP.

Ces anomalies sont essentiellement rencontrés dans les défauts de l'utilisation des graisses à longue chaîne où ils peuvent donner des tableaux aigus très sévères associant hypertrophie myocardique, troubles du rythme et insuffisance cardiaque. Ces troubles surviennent souvent dès la période néonatale, mais ils sont également possibles ultérieurement, et associent alors souvent des signes cardiaques et musculaires squelettiques.

Toutes ces affections sont de transmission récessive autosomique.

Tableau 2 : maladies héréditaires du métabolisme avec insuffisance cardiaque et troubles du rythme

Signes cardiaques	Autres symptômes	Maladie
Insuffisance cardiaque révélant ou accompagnant une cardiomyopathie	Hypotonie sévère, PR court, QRS large, macroglossie	Maladie de pompe
	Hypoglycémie hypocétonique et hypotonie isolées	Déficits de l'oxydation des acides gras (CTD, MAD, TL, CPT2, VLCAD, LCHAD, TF)
	Hypoglycémie hypocétonique, hypotonie, signes neurologiques, hyperacidose lactique	Anomalies de la chaîne respiratoire (complexe I, II, IV, V), déficit en phosphorylase b kinase
Avec tamponnade, épanchement péricardique, atteinte multi organe	Fatigue musculaire, pseudo AVC, anomalies du panicule adipeux, épiderme épais	Anomalie congénitale de la glycosylation

Troubles du rythme primitifs (sans cardiomyopathie associée)	Hyperkaliémie, hyponatrémie	Insuffisance surrénalienne
	Hypoparathyroïdie, hypocalcémie, allongement du QT	Hypoparathyroïdie congénitale, Pseudohypoparathyroïdisme
	Tachycardie sinusale	Déficit en thiamine
	Arythmie, mort subite cardiaque, anémie hémolytique, atteinte neurologique sévère évolutive	Déficit en triosephosphate isomérase
	Collapsus, troubles du rythme, hypoglycémie hypocétonique	Déficits de l'oxydation des acides gras (CTD, MAD, TL, CPT2, VLCAD, LCHAD, TF)
	BAV, ophtalmoplégie, dégénérescence rétinienne	Syndrome de Kearns-sayre

Tableau 3 : maladies héréditaires du métabolisme avec cardiomyopathie (primaire, non obstructive)

Principaux symptômes associés	Signes majeurs	Age de début	Maladie
Avec hépatomégalie		Enfance-adolescence	Glycogénose type III (amylo-1, 6-glucosidase)
Hypoglycémie			Glycogénose type IV (cirrhose, insuffisance hépatocellulaire)
Distension abdominale			
Hypotonie			
Avec dysostose multiple, traits épais, peau infiltrée		Nouveau né- enfance	Mucolipidose type II
Hépatomégalie		Enfance 2–6 ans	Mucopolysaccharidose types IH and IS
Opacité cornéenne			(syndrome de Hurler, syndrome de Scheie)
Hernie inguinale			Mucopolysaccharidose type II (syndrome de Hunter)
Retard de développement		Grande enfance	Mucopolysaccharidose type VI (syndrome de Maroteaux-Lamy), Fucosidose
Avec signes neurologiques ou musculaires		Enfance-adolescence	Ataxie de Freidreich, maladie de Steinert

Symptômes prédominants

Hypotonie	Acido-cétose	Petite enfance	Anomalie de la chaîne respiratoire (complexe I, II, IV)
Faiblesse musculaire	Acidose lactique		acidurie 3-methylglutaconique
Retard saturo-pondéral	Retard de développement		Déficit en céto-glutarate déshydrogénase
	Atteinte multi-organe, retard de développement, épanchement péricardique	enfance	Anomalie congénitale de la glycosylation
	Macroglossie Hépatomégalie lymphocytes Vacuolisés	Petite enfance	maladie de pompe (glycogenose de type II due à un déficit en α -glucosidase)
	Anomalies ECG (PR court, élargissement du QRS)		
	Myopathie, hypoglycémie	Nouveau né- enfance	Anomalie de l'oxydation des acides gras
	Myoglobinurie		Deficit en Phosphorylase b kinase
Avec hypoglycémie hypocétonique, atteinte hépatique		Enfance- adolescence	Anomalie de l'oxydation des acides gras (CUD, MAD, VLCAD, LCHAD, TL, LCTP)
Avec troubles du rythme, arrêt cardiaque		Petite enfance	Anomalie de l'oxydation des acides gras (CUD, MAD, VLCAD, LCHAD, TL, LCTP)
Avec anémie megaloblastique	Syndrome hémolytique et urémique, rétinopathie, acido-cétose	Petite enfance	Anomalie du métabolisme de la cobalamine

Isolée

Petite enfance-
adolescence

Anomalie de la chaîne respiratoire (complexes I,
II, IV)

Déficit en Phosphorylase b kinase

cardiomyopathie sensible à la thiamine

CUD = carnitine uptake defect; MAD = multiple acyl CoA dehydrogenase; VLCAD = very long-chain acyl CoA dehydrogenase; LCHAD = hydroxy long-chain acyl CoA dehydrogenase; TL = translocase; LCTP = long-chain trifunctional; CPT II = carnitine palmitoyl transferase

2-5 Déficits enzymatiques de la β oxydation mitochondriale des acides gras

Depuis la première démonstration d'un déficit de la β oxydation mitochondriale en 1973, une quinzaine de déficits sont actuellement connus. Chaque étape de ces voies de transport ou d'oxydation peut être le siège d'un déficit (2, 48, 49) (tableau 4). Leurs conséquences cliniques, biologiques et thérapeutiques dépendent du site du déficit et de la longueur de l'AG en cause. Quoi qu'il en soit, il s'agit d'affections héréditaires, de transmission autosomique récessive. Leur fréquence est probablement sous-estimée mais les récents programmes de dépistage systématique montrent une incidence globale de 1/5 000-10 000 (44).

Certains déficits sont connus depuis 1970 (CPT II, carnitine transporter, MCAD), alors que d'autres tels que le déficit en sous unité β de la protéine mitochondriale trifonctionnelle ont été découverts récemment. Ainsi, le nombre de patients identifiés est en rapport avec l'histoire de la découverte de ces déficits.

Parmi ces déficits, le déficit en MCAD est de loin le déficit le plus fréquent de la β oxydation des acides gras. On considère dans la population générale que une personne sur 80 est porteuse du gène muté à l'état hétérozygote, et qu'une personne sur 15000 présente la maladie (50). Si l'on s'en réfère aux données de Gregersen *et al.*, les déficits en CPT II et VLCAD, qui sont les plus fréquents après le déficit en MCAD, seraient trois à cinq fois moins fréquents (51).

Tableau 4 : Anomalies de la β oxydation des acides gras (52)

Anomalie	Age de début	Clinique	Gène
Captation carnitine		Cardiomyopathie, syndrome de Reye	OCTN2
Carnitine palmitoyl transférase 1		Syndrome de Reye, dysfonction hépatique avec hypoglycémie. Absence d'atteinte cardiaque et musculaire. Acidose tubulaire	CPT1
Transporteur de Carnitine/acylcarnitine		Cardiomyopathie, arythmie, atteinte hépatique, mort subite	CAC
Carnitine palmitoyl transférase 2	Néonatale	Cardiomyopathie, arythmie, atteinte hépatique, mort subite. kystes rénaux, dysplasie multi-organe	CPT2
	Enfant-adolescent	Syndrome de Reye, cardiomyopathie, rhabdomyolyse, myopathie	
Déshydrogénase des acides gras à très longues chaînes	néonatale et petite enfance	Cardiomyopathie, arythmie. dysfonction hépatique. Rhabdomyolyse. Mort subite	VLCAD
	Grande enfance	Syndrome de Reye, cardiomyopathie, rhabdomyolyse, maladie hépatique chronique	
	Adolescence - adulte	Myopathie, rhabdomyolyse	
Déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes		Syndrome de Reye. Hypoglycémie. Mort subite du nourrisson tardive	MCAD
Déshydrogénase des acides gras à chaînes courtes		Episodes aigus avec hypoglycémie, acido-cétose. Encephalomyopathie, convulsions, atteinte dysmorphique.	SCAD
Déshydrogénase des 3 hydroxy acyl CoA à longues chaînes	néonatal	Cardiomyopathie, arythmie. dysfonction hépatique. Rhabdomyolyse. Mort subite	LCHAD- α LCHAD- β
	enfance	Syndrome de Reye, cardiomyopathie, rhabdomyolyse. Cirrhose, cholestase. Rétinopathie, neuropathie, hypoparathyroïdie	
	Adolescence	Rhabdomyolyse. Neuropathie	
Déshydrogénase des 3 hydroxy acyl-CoA à chaînes courtes et moyennes		Atteinte hépatique fulminante. Mort subite. Hypoglycémie induite par le jeûne. Hypoglycémie, myopathie, rhabdomyolyse, cardiomyopathie	M/SCHAD
Défauts multiples des déshydrogénases	Néonatal (dysmorphique)	Détresse vitale néonatale avec dysplasie multi-organe. (létale durant la première semaine)	ETF A/B, ETF/DHDH
	Néonatal-enfance	Syndrome de Reye. Cardiomyopathie, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse. Leucoencéphalopathie évolutive.	
	Adolescent-adulte	Myopathie. Rhabdomyolyse. Dysfonction hépatique	

2-5-1 Présentation clinique

Quel que soit le site du déficit, une anomalie de la β oxydation est responsable d'une carence énergétique dont l'expression clinique peut être aiguë ou chronique, mono- ou multi-viscérale. Cependant, du fait du rôle primordial des acides gras dans le métabolisme énergétique du muscle et du coeur, les atteintes musculaires et myocardiques sont fréquentes (2, 48, 53).

2-5-1-1 Atteinte aiguë

Les principaux tableaux que l'on peut rencontrer sont les accidents aigus de rhabdomyolyse ou de défaillance cardiaque, les tableaux de faiblesse musculaire généralisée avec hypotonie et les cardiomyopathies chroniques hypertrophiques ou dilatées. Les accidents de rhabdomyolyse avec ou sans myoglobulinurie surviennent le plus souvent au décours d'efforts prolongés et sont favorisés par la coexistence d'un état de jeûne et/ou d'une infection intercurrente. Ces situations sont des urgences qui nécessitent la mise en place immédiate d'un apport de glucose suffisant pour faire face à la demande énergétique, la surveillance et la prévention de l'insuffisance rénale en cas de myoglobulinurie associée. Ces accidents peuvent être associés à une atteinte hépatique avec hypoglycémie hypocétotique, cytolyse, et hyperammoniémie pouvant évoquer un syndrome de Reye. Chez le nourrisson et le jeune enfant, ce tableau de syndrome de Reye peut être sur le devant de la scène tandis que l'atteinte musculaire, traduite pas une hypotonie massive, peut être faussement imputée à l'altération de l'état général. Dans ces situations, seule l'analyse des enzymes musculaires authentifie l'importance de l'atteinte musculaire (rhabdomyolyse). L'évolution peut se faire vers le décès, la récupération totale ou partielle faisant place à un tableau de myopathie chronique.

2-5-1-2 Atteinte chronique

L'atteinte chronique se traduit par une faiblesse musculaire généralisée avec une hypotonie chez le nourrisson ou le jeune enfant. La suspicion du diagnostic devant ce tableau repose sur l'analyse des éléments historiques et cliniques. Chez l'enfant et l'adolescent, il peut être facile de retrouver la notion d'intolérance à l'effort prolongé et/ou au jeûne bien qu'elle puisse avoir été interprétée comme des troubles du comportement. Chez le nourrisson et le jeune enfant, le caractère périphérique de l'hypotonie est authentifié par l'évaluation du développement psychomoteur et les données de l'examen neurologique. L'intolérance au jeûne est parfois suspectée chez des nourrissons qui ont eu des hypoglycémies hypocétotiques, soit en période néonatale soit au cours d'infections intercurrentes. Associés ou indépendamment de l'atteinte du muscle périphérique, les déficits d'oxydation des acides gras à longue chaîne peuvent se révéler par une cardiomyopathie. Cette révélation peut être brutale, mettant en jeu le pronostic vital immédiat, et fait évoquer le diagnostic de mort subite. Ces décompensations sont liées soit à l'installation de troubles du rythme soit à la carence énergétique majeure qui peut donner un tableau d'infarctus myocardique. Elles surviennent lors de stress importants, naissance, jeûne prolongé, infection intercurrente, dont l'allure est parfois banale. Une myocardiopathie, hypertrophique ou dilatée, installée à bas bruit, est aussi un mode d'expression de certains déficits notamment les déficits primitifs et secondaires en carnitine. Quel que soit le mode de révélation, la recherche de signes associés est un élément majeur pour le diagnostic. Atteintes hépatiques, cardiaques, neurologiques ou sensorielles permettront d'orienter le diagnostic vers ces déficits.

2-5-2 Déficit en déshydrogénase des acyl CoA à chaîne moyenne

2-5-2-1 Un déficit rare et méconnu chez l'adulte

Le déficit en MCAD est l'anomalie la plus fréquente de la β oxydation mitochondriale des acides gras (2). Elle est à l'origine d'une diminution de l'utilisation des acides gras pour la cétogénèse et la production d'énergie. Sa prévalence est variable : de 1/12 000 naissances en Grande Bretagne(54) , au Canada (55)et aux Etats-Unis (56) à 1/6600 aux Pays-Bas (54) avec un important gradient ascendant Est-Ouest (57, 58).

Surtout étudié chez l'enfant, le déficit en MCAD est découvert habituellement à l'âge de 3 à 15 mois. Au moins 90% des cas de déficit en MCAD en Angleterre sont homozygotes pour la mutation A985G (59-61) ; la prévalence de cette mutation à l'état homo- ou hétérozygote dans la population générale est de 1/55 aux Pays-Bas (62), 1/70 au Canada (63) et 1/127 en Suède (64). Cette mutation à l'état homozygote entraîne un risque de décompensation pouvant être létal et plusieurs arguments laissent penser qu'elle aurait un lien avec le syndrome de mort subite du nourrisson (65, 66).

Chez l'adulte, la prévalence du déficit en MCAD est sous-estimée (57, 59, 60) car, d'une part, on estime que la prévalence attendue du déficit en MCAD est deux fois plus grande que celle observée (54) et d'autre part, un quart de la fratrie d'enfants symptomatiques atteints du déficit ne présentera aucun symptôme (67). Il est donc probable que pour un malade adulte dépisté pendant l'enfance (souvent la petite enfance), un autre ne présentera jamais de signe clinique et atteindra l'âge adulte. Tous ces patients seront alors à risque de présenter une décompensation métabolique si une situation de stress métabolique survenait (jeûne, infection...).

2-5-2-2 Intérêt du dépistage néonatal

Chez l'enfant, le déficit en MCAD répond à tous les critères de dépistage établis par l'OMS en 1970 et actualisés par la HAS en 2004 (68) : Il s'agit d'une maladie bien définie avec une relation claire entre l'anomalie repérée et la maladie, son incidence est suffisante (1/15 000), elle est accessible à un traitement efficace, son test de dépistage est fiable, précis, puissant, applicable à grande échelle (environ 801 000 nouveau-nés par an en France en 2008), et son coût est raisonnable. Le programme d'étude de la NHS mis en place en 1993 au Royaume-Uni pour s'assurer du meilleur impact des technologies sur la santé, a publié une revue systématique en 2004. Celle-ci s'intéressait aux conséquences cliniques et au rapport coût-efficacité du dépistage néonatal des maladies métaboliques. Les résultats confirmèrent que mis à part la phénylcétonurie, pour laquelle le dépistage néonatal était justifié et établi, le déficit en MCAD était la seule maladie métabolique justifiant la mise en place d'un nouveau programme de dépistage (69). Plusieurs études rejoignent ces conclusions, car la morbi-mortalité liée à ce déficit est élevée chez les enfants non dépistés et le recours à un diagnostic précoce permet d'améliorer l'évolution (54-56, 70). En juin 2011, la haute autorité de santé a émis des recommandations pour l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD (71).

2-5-3 Déficit en CPT II, autre anomalie de la β oxydation pourvoyeuse d'arythmies ventriculaires

2-5-3-1 Etat des connaissances actuelles sur le déficit en CPT II

Le déficit en carnitine palmitoyltransférase de type II (CPTII) est une maladie métabolique héréditaire qui affecte l'oxydation mitochondriale des acides gras à longues chaînes.

La probabilité d'être porteur d'un déficit en CPT II à l'état homozygote est évalué à 1/300000. La probabilité dans la population générale d'être porteur de la mutation la plus fréquente (p.Ser113Leu) à l'état hétérozygote est de 1/270 (72).

Trois formes de déficit en CPTII ont été décrites : La forme myopathique avec un début d'expression à l'âge adulte, la forme infantile, particulièrement grave, qui se manifeste à l'occasion d'épisodes d'hypoglycémie hypocétonique. Enfin la forme néonatale est identique à la forme infantile avec en plus une dysorganogénèse. Plus de 300 cas de déficit en CPTII ont été décrits, la forme myopathique étant la plus courante (forme myopathique : 86%, infantile : 8% et néonatale 6% des cas).

La forme myopathique est la moins sévère et est caractérisée par des épisodes récurrents de rhabdomyolyse, des douleurs musculaires et une fatigue, déclenchés par l'effort physique prolongé, le jeûne, les maladies virales, ou les extrêmes de température.

La forme infantile est caractérisée par une intolérance sévère au jeûne entraînant des troubles métaboliques tels qu'une hypoglycémie avec hypocétonémie et une encéphalopathie hépatique. Elle comprend également une atteinte hépatique, musculaire et cardiaque avec arythmies menaçant le pronostic vital

La forme létale néonatale présente les mêmes symptômes que la forme infantile avec en plus des malformations (par exemple des reins dysplasiques).

2-5-3-2 Mécanisme des arythmies induites par les déficits en CPT II

Cela a été bien décrit par Bonnet *et al.* (73)

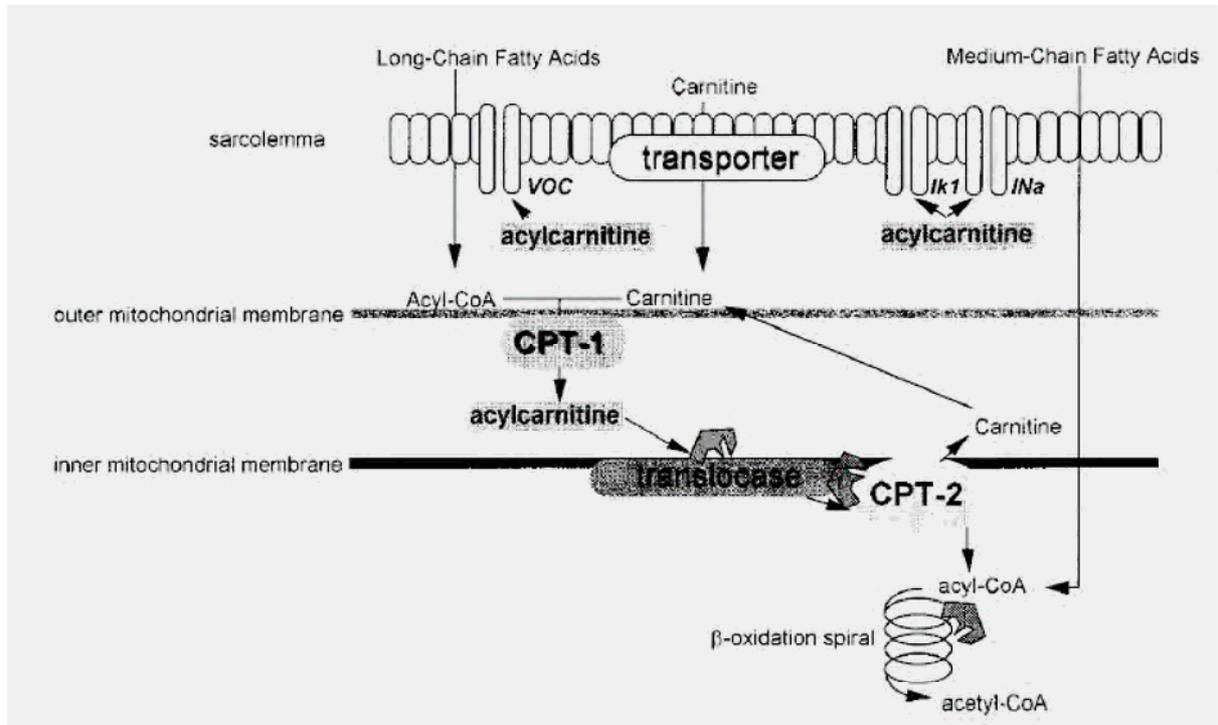
Dans le cas des déficits enzymatiques situés en aval de CPT I, l'accumulation des molécules d'acyl carnitine entraîne une altération des membranes qui peut expliquer leur toxicité. Comme cela a été montré dans l'ischémie myocardique, l'accumulation des lipides

amphiphiles et des acyl carnitines à longue chaîne joue un rôle majeur dans la génération d'arythmie (73, 74).

L'effet arythmogène des acyl-carnitines à longue chaîne semble être multi factoriel (figure 6). Cette accumulation entraîne une diminution de la conductance potassique lors de la repolarisation, ce qui favorise l'apparition de potentiels tardifs pouvant favoriser les arythmies ventriculaires. Deuxièmement, elle entraîne une diminution de la conductance sodique ce qui, en ralentissant la vitesse de dépolarisation, favorise l'apparition de zones de conduction lentes à l'origine de phénomènes de réentrée (75). Troisièmement, les acides gras non estérifiés activent directement les canaux calciques voltages dépendants entraînant une accumulation toxique de calcium intracellulaire génératrice d'arythmie (76). Enfin les métabolites des lipides amphipathiques accumulés peuvent détériorer les interfaces lipides-protéines sur les membranes cellulaires et modifier le fonctionnement des gap-junction entre les cardiomyocytes (77). Ces effets toxiques sur les courants ioniques n'ont pas été décrits lors de l'accumulation des acides gras à chaînes courtes et moyennes, ce qui impliquerait que l'effet arythmique dépendrait de la longueur des acides gras (74).

Quelques cas d'arythmie ventriculaire ont été attribués au déficit en CPT2 chez des nourrissons(73, 78). Le déficit en CPT 2 n'a jamais été rapporté comme pourvoyeur d'arythmie chez l'adulte, mais il n'a également jamais été recherché.

Figure 6: Le déficit en CPT 2 entraîne une accumulation de molécules d'acyl carnitine qui ont un effet toxique sur les phospholipides du sarcolemme, ceci entraîne une perturbation des canaux ioniques (73).



2-5-3-4 Variabilité de l'expression phénotypique des déficits en CPT II

Plus de 60 mutations ont actuellement été identifiées dans les déficits en CPT II.

Parmi ces mutations, plus de la moitié sont des mutations non sens. Les autres mutations entraînent l'expression d'une protéine tronquée.

L'expression phénotypique de la maladie peut-être due à des mutations présentes à l'état homozygote ou à des associations de mutations présentes à l'état hétérozygote, on parle alors d'hétérozygotes composites.

La mutation la plus fréquente est la p.Ser113Leu , elle est présente dans 65 % des cas (79).

Corti *et al.* dans leur étude sur 22 sujets porteurs de déficit en CPT 2 retrouvent des activités enzymatiques similaires entre les homozygotes et les hétérozygotes pour cette mutation(80).

A l'état homozygote, ce déficit peut s'exprimer sous la forme d'un type I (forme adulte) ou d'un type II (forme juvénile).

De même, l'association de mutations à l'état hétérozygote p.Ser113Leu et p.Arg631Cys peut se manifester sous une forme d'un type I ou d'une forme infantile rapidement fatale (81).

Si l'activité enzymatique CPT II ne semble pas prédictive de la gravité de la maladie, Bonnefont *et al* observent que la sévérité et la précocité de l'atteinte seraient proportionnelles au taux de LCAD oxydés (82). Ainsi les niveaux d'oxydation des LCAD sont nettement moins importants dans les formes infantiles que dans les formes adultes. De plus, dans les formes infantiles, toutes les lignées cellulaires présentent les mêmes niveaux faibles d'oxydation en LCAD, et ce quelque soit le type de mutation de CPT II. Au contraire, dans la forme adulte, pour le même génotype, les niveaux d'oxydation en LCAD peuvent varier. Ces données suggèrent qu'un ou plusieurs facteurs génétiques inconnus interviennent pour réguler le métabolisme des acides gras (83).

L'analyse de la littérature montre donc qu'il n'existe pas de corrélation entre les différents génotypes, la sévérité de la maladie et l'activité de la CPTII.

2-5-4 Diagnostic biologique

2-5-4-1 Eléments d'orientation

Le bilan énergétique comportant la glycémie, les acides gras libres, l'ammoniémie, les corps cétoniques, l'acide lactique, l'acide pyruvique et les acides aminés plasmatiques permet d'orienter vers une anomalie de la β -oxydation en cas d'hypoglycémie hypocétonique.

2-5-4-2 Examens biochimiques spécifiques

La carnitine totale et libre peuvent être soit abaissées, soit discordantes avec une carnitine totale normale ou basse et une carnitine libre effondrée (ce qui témoigne de la présence de dérivés conjugués à la carnitine).

L'étude des acides organiques urinaires fut longtemps le seul examen à notre disposition pour faire le diagnostic d'anomalies de la β -oxydation des acides gras et plus particulièrement de déficit en MCAD.

Cette étude se fait par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem qui permet de séparer puis d'identifier les différents acides dicarboxyliques et les différentes acylglycines qui s'accumulent à cause du déficit enzymatique.

La mise en évidence d'une excrétion anormale d'acides dicarboxyliques à 8 et 10 atomes de carbones (octanoïque et décanoïque) et la présence d'hexanoylglycine, de subérylglycine et/ou de phénylpropionylglycine sont des arguments en faveur d'un déficit en MCAD.

Cette analyse se fait sur un échantillon d'urine prélevée à jeun.

Le diagnostic se fera d'autant plus facilement que les urines sont prélevées lors d'un épisode de décompensation métabolique car le profil des acides organiques peut être normal chez les patients à l'état nourri.

2-5-4-3 Examens de référence

L'étude de ces acylcarnitines plasmatiques permet le diagnostic des différents déficits de la β -oxydation (84)

C'est la technique actuelle de référence pour diagnostiquer les anomalies de la β -oxydation des acides gras. Un déficit de la β oxydation entraînera l'accumulation de dérivés acyl-CoA

qui sont conjugués à la carnitine pour pouvoir être éliminés de la mitochondrie sous forme d'acylcarnitines libérés dans le plasma.

Cette étude est faite sur une quantité minime de sang (une tache de sang sur papier guthrie peut suffire) mais elle est de préférence pratiquée à partir de plasma (2 ml de sang, prélevé dans des conditions de jeun strict, qui seront centrifugés et congelés immédiatement à - 20°C). Cette technique peut être prise en défaut si le patient est à l'état nourri et/ou si le patient présente un déficit en carnitine. Ce déficit en carnitine, qui est fréquent chez les patients atteints de déficit de la β -oxydation, doit être dépisté car il peut faussement négativer les acylcarnitines plasmatiques. Si le taux de carnitine totale ou libre est bas, il faudra traiter le patient durant 2 mois par carnitine à la dose de 50 mg/kg/j et refaire l'examen après cette supplémentation, toujours à jeun.

2-5-4-4 Etude globale de la β oxydation mitochondriale des acides gras et mesure de l'oxymétrie sur fibroblastes en culture

A l'état basal, et à distance d'un stress (jeûne, hypoglycémie), l'analyse de l'activité enzymatique de certaines enzymes de la β oxydation mitochondriale peut être non contributive. Dans ce cas, la mesure de l'activité enzymatique dans les fibroblastes en culture permet de faire le diagnostic de certitude d'un déficit, même si le dosage des acylcarnitines plasmatiques est normal (85).

Enfin, la mesure de l'oxymétrie sur fibroblastes en culture correspond à une recherche d'un déficit fonctionnel de la β -oxydation des acides gras à chaîne moyenne semblant s'avérer nécessaire tant que toutes les mutations inactivantes n'ont pas été répertoriées (59, 86).

Plusieurs méthodes dites « globales » d'exploration de l'oxydation mitochondriale des acides gras ont été développées, les plus anciennes étudiant l'oxydation de substrats radioactifs avec

mesure de $^{14}\text{CO}_2$ ou d'eau tritiée produits par les fibroblastes de peau en culture ou les leucocytes. Les plus récentes reposent sur l'analyse des acylcarnitines dans les cellules et dans le milieu de culture après incubation avec de l'acide palmitique marqué par un isotope stable et de la L-carnitine(86, 87). Ces techniques confirment le résultat des acylcarnitines plasmatiques (88).

2-5-5 Traitement

En situation aiguë, l'urgence est de fournir en quantité suffisante le seul substrat énergétique disponible, c'est-à-dire le glucose : 12-15 mg/kg/min chez le nourrisson et l'enfant, 8-10 mg/kg/min chez le grand enfant et l'adolescent. Les glycémies doivent être maintenues au-dessus de 6-8 mmol/L. L'inhibition de la lipolyse est vérifiée par l'abaissement des AG libres circulants. En cas d'hyperglycémie, il est préférable de recourir à l'insulinothérapie plutôt que de baisser les apports de glucose. La supplémentation par 50-100 mg/kg/jour de L-carnitine permet de compenser la carence qui accompagne la majorité de ces troubles. Le traitement de base repose sur la prévention des situations de jeûne prolongé notamment au cours des infections intercurrentes. Le régime contrôlé en graisse enrichi en glucides et dans certains cas supplémenté avec des triglycérides à chaîne moyenne est généralement proposé.

Dans le cas du déficit en MCAD le pronostic est très favorable si le traitement est instauré rapidement après un diagnostic précoce et si les situations à risque sont évitées (54-56).

2-5-6 Physiopathologie des arythmies ventriculaires lors des troubles du métabolisme des acides gras

Les anomalies de la β oxydation des acides gras sont susceptibles de se manifester lors des périodes d'apport faibles en glucides. C'est le plus souvent à cette occasion que les arythmies ventriculaires sont observées.

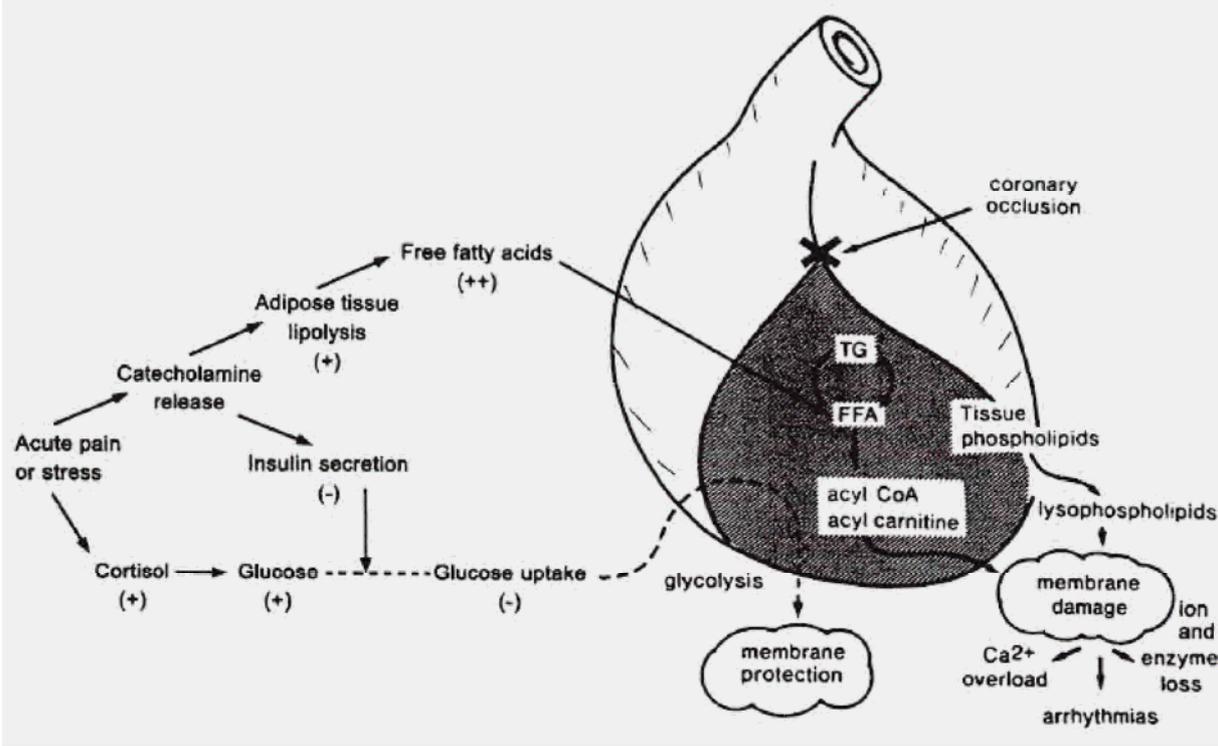
Lors d'un jeûne prolongé ou d'une hypercatecholaminémie (stress, infection, activité physique intense etc.) la β oxydation des acides gras va assurer jusqu'à 90% des apports énergétiques du myocarde. Cette situation est voisine de celle de l'ischémie où la β oxydation des acides gras est excessive (89).

Ces données sur l'ischémie myocardique ont permis d'étudier les effets arythmogènes des acides gras et sont donc extrapolables aux anomalies de la β oxydation (figure 7).

L'ischémie rend difficile la glycolyse aérobie, ceci entraîne une stimulation de la β oxydation.

Lors d'un déficit enzymatique de la β oxydation, il existe une accumulation du métabolite non transformé en amont de l'enzyme déficiente avec parfois des conséquences rythmologiques.

Figure 7 : Principaux changements observés en périphérie et au niveau du métabolisme cardiaque lors de l'ischémie coronaire aiguë (90).



TG = triglycérides ; FFA = acides gras libres.

Un certain nombre de ces troubles du rythme ont été rapportés dans la littérature (Tableau 5).

Tableau 5 : Arythmies rapportées lors des déficits de la β oxydation

Anomalie de la β oxydation	Anomalie génétique	Mode de transmission	Arythmie	Références
CPT 2	Carnitine palmitoyl transférase type 2	Autosomique récessif	TV, BAV	(73, 78)
CACT	SLC25A20, Carnitine acylcarnitine translocase	Autosomique récessif	TV, TSV, BAV	(73, 85)
MCAD	Medium chain acyl deshydrogenase	Autosomique récessif	TV, BAV	(3, 50, 91-94)
LCHAD	Long chain 3 hydroxy acyl deshydrogenase	Autosomique récessif	TV, FV	(73)
VLCAD	Very long chain acyl deshydrogenase	Autosomique récessif	TV, BAV	(73)
MADD	Multiple acyl CoA deshydrogenase deficiency	Autosomique récessif	TV, TSV	(73)

Les mécanismes de toxicité des acides gras sont complexes (95-98). Ils agissent principalement en modifiant la structure des membranes des cardiomyocytes, mais également comme effecteur direct sur les canaux ioniques.

2-5-6-1 Effets arythmogènes par incorporation membranaire

Des études cliniques ont montré une relation directe entre les concentrations d'acides gras libres circulant, la survenue d'arythmie, et la mort subite cardiaque (99, 100).

L'effet arythmogène de ces lipides est déterminé non seulement par les quantités qui atteignent le cœur, mais aussi par leur structure. Par exemple, la capacité des différents acides gras libres pour abaisser seuil de fibrillation ventriculaire dépend de leur longueur et de leur saturation (101).

Les mécanismes sous-jacents des effets pro-arythmiques des acides gras libres sont en partie expliqués par leurs interactions avec les membranes biologiques, qui sont des bicouches lipidiques composées de 2 surfaces hydrophile de part et d'autre d'une couche hydrophobe. Cette dernière, qui est pratiquement imperméable aux molécules chargées, contient les chaînes d'acides gras des lipides de la membrane, tandis que les 2 surfaces sont bordées de charges positives et négatives qui interagissent avec le milieu aqueux de part et d'autre de la membrane. La plupart des activités biologiques sont médiées par des protéines ancrées dans la bicouche qui comprennent les enzymes, les récepteurs, les transporteurs, les pompes, et les canaux ioniques voltage-dépendants responsables des potentiels d'action cardiaque. La bicouche a été initialement considérée comme une simple structure de soutien pour les protéines membranaires. Il est maintenant évident, que les portions de protéines membranaires hydrophobe interagissent spécifiquement avec des lipides au cœur de la bicouche. Cette spécificité est l'une des raisons expliquant pourquoi les changements dans la

composition de la membrane, comme cela se produit quand les acides gras libres et d'autres molécules lipophiles sont incorporés dans la bicouche, altèrent les fonctions telles que l'ouverture, la fermeture, et l'inactivation des canaux ioniques.

D'autres part, les parties hydrophobes transmembranaires des protéines constituent des sites de liaisons pour divers ligands physiologiques, des médicaments, ainsi que des ions qui traversent la membrane. Ainsi, les acides gras libres, incorporés dans la membrane facilement du fait de leur partie terminale hydrophobe, vont exercer des interactions hydrophobes avec les portions transmembranaires des protéines, et moduler leurs effets.

Ces interactions sont dépendantes de l'état d'activation de la protéine, de la longueur et de l'état de saturation de l'acide gras incorporé.

Ainsi il a été montré que l'incorporation des acides gras libres à chaînes longues est susceptible d'inhiber le recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique et ainsi favoriser l'apparition de fibrillation ventriculaire (102, 103).

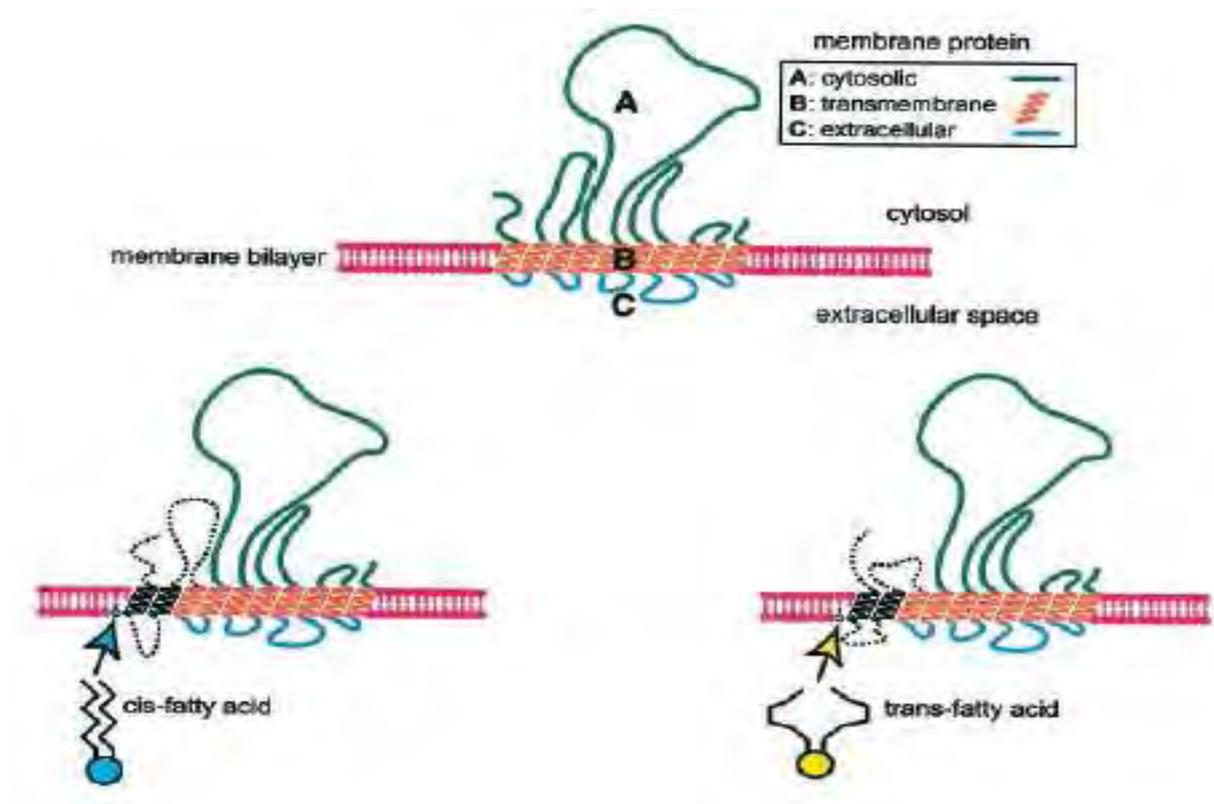
La conformation spatiale spatiale cis ou trans de l'acide gras incorporé interviendrait également dans la régulation des protéines transmembranaires (104) (figure 8).

Ces résultats ont été confirmés par l'étude épidémiologique de Lemaitre *et al.* qui ont montré qu'il existait une corrélation entre les morts subites cardiaques et la composition élevée des membranes cellulaires en acides gras libres de type trans (105). Ces acides gras de type trans sont présents en quantité importante dans l'alimentation industrielle, (à l'opposé des acides gras de type cis présents en grandes quantité dans les aliments naturels). Ceci montre l'influence que peut avoir l'environnement et l'alimentation sur la composition des membranes cardiaques et sur le risque d'arythmie ventriculaire.

Un effet détergent sur les membranes a également été suggéré. Une accumulation locale d'acides gras peut conduire à la peroxydation des membranes avec pour résultat un asynchronisme des potentiels de membrane et une activation de cytokines (106).

Figure 8 : Interaction d'un acide gras libre avec la partie transmembranaire d'une protéine

Du fait de la conformation spatiale différente, l'interaction ne sera pas du même type.



2-5-6-2 Effets arythmogènes par action directe sur les canaux ioniques

Au cours de l'ischémie, il a été montré que les acides gras libres à chaînes longues activent le canal calcique I_{Ca} voltage dépendant dans les cellules cardiaques (76). Cet effet n'est pas retrouvé avec les acides gras à chaînes courtes, moyennes et estérifiés. Les acides gras à chaînes longues agiraient soit directement sur la protéine du canal lui-même, soit en se

fixant à proximité de ce canal. Cela se traduit par une augmentation de la concentration du calcium intracellulaire qui peut induire des arythmies par le phénomène de post-dépolarisation.

Les acides gras libres à chaînes longues peuvent inhiber la pompe Na^+/K^+ ATPase en se liant directement au site de fixation des digitaliques, mais cette hypothèse fonctionnelle reste à confirmer, une interaction via une insertion membranaire semble plus probable. Cela se traduit par une augmentation intracellulaire de la concentration de Na^+ et de Ca^{++} (107). Pour les auteurs de cet article, ce phénomène ne serait susceptible de se produire qu'en dehors des conditions physiologiques, notamment lors d'une ischémie myocardique ou d'une anomalie du métabolisme lipidique.

Enfin les acides gras libres à chaînes longues insaturés peuvent moduler l'action des canaux potassiques ATP dépendants et ATP indépendants par une liaison directe au canal ionique. Ceci se traduit par une accumulation extracellulaire de K^+ et un raccourcissement de la durée des potentiels d'action (108).

La liste des mécanismes décrits ci-dessus n'est pas exhaustive, mais la littérature scientifique permet malgré tout d'affirmer que les effets arythmiques concernent essentiellement les acides gras libres à longues chaînes (C12 à C20), et ce d'autant qu'ils sont insaturés.

III - Etude de la prévalence des déficits enzymatiques de la β oxydation mitochondriale des acides gras chez les patients adultes ayant présenté des troubles du rythme graves

3-1 Justification de l'étude : Un intérêt majeur en termes de prise en charge

L'idée de cette étude reposait sur la mise en évidence d'un déficit en MCAD chez un patient ayant présenté un épisode de mort subite cardiaque.

La prise en charge des patients qui ont présenté un syndrome de mort subite secondaire à un trouble du rythme ventriculaire grave est simple : le recours à l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable est systématique sauf lorsqu'une cause curable et temporaire est mise en évidence (phase aiguë d'infarctus du myocarde par exemple). Le bilan étiologique ne nous permet pas systématiquement de trouver une cause cardiaque à l'épisode inaugural de mort subite et de nombreux patients sont assimilés comme ayant présenté une mort subite sur cœur sain. De plus, l'implantation d'un DAI est associée à une morbidité non négligeable avec l'existence de traitements inappropriés, d'infection potentiellement graves et la nécessité d'interventions chirurgicales tous les 5 à 10 ans afin de remplacer le boîtier du DAI arrivé en fin de vie.

Ainsi la mise en évidence d'une anomalie de la β oxydation des acides gras chez des patients ayant présenté des troubles du rythme ventriculaire grave permettrait de les traiter

pour leur déficit, quand cela est possible. Cela aurait l'avantage, d'une part d'éviter l'implantation d'un défibrillateur et surtout de prévenir la récurrence de ces arythmies potentiellement mortelles.

3-2 Objectifs étudiés

3-2-1 Objectif principal

Estimer la fréquence du déficit en enzymes de la β oxydation des acides gras, notamment en MCAD (car il s'agit de l'anomalie la plus fréquente), chez les adultes ayant présenté un trouble du rythme ventriculaire grave nécessitant l'implantation d'un DAI et sans qu'une cause cardiaque n'ait pu être mise en évidence au décours d'un bilan exhaustif.

3-2-2 Objectifs secondaires

Décrire les caractéristiques de la population étudiée en termes d'activité enzymatique de la β oxydation mitochondriale.

3-3 Population étudiée, échantillonnage

3-3-1 Description et effectif de l'échantillon

18 sujets âgés de plus de 18 ans résidant en Lorraine.

3-3-2 Source de recrutement

Le recrutement des patients aura lieu dans le département des maladies cardiovasculaires du CHU de Nancy.

3-3-3 Critères d'inclusion

- Hommes et femmes âgés de plus de 18 ans
- Antécédents de troubles du rythme ventriculaire graves documentés ou d'une mort subite pour lesquels l'implantation d'un DAI a été nécessaire.
- Bilan étiologique cardiologique exhaustif négatif déjà réalisé lors de la prise en charge initiale du patient après sa mort subite cardiaque
 - Interrogatoire (antécédents personnels, familiaux)
 - Examen clinique
 - Bilan biologique standard
 - ECG de repos
 - holter ECG
 - surveillance télémétrique des 24h00
 - ETT
 - IRM cardiaque
 - Coronarographie +/- test au méthergin
 - Stimulation ventriculaire programmée
 - Test à l'ajmaline
 - Recherche de potentiels tardifs

3-3-4 Critères d'exclusion

- Femmes enceintes
- Non-inclusion des sujets pour difficulté de suivi (motivation insuffisante)
- Refus de consentement

3-4 Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive, monocentrique avec rapport bénéfice/risque favorable.

Cette étude est financée par un CPRC (contrat programme recherche clinique) du CHU de nancy.

3-5 Schéma général de l'étude

3-5-1 Procédure de déroulement des inclusions et des mesures

(cf.schéma page suivante)

Screening des patients

À partir de la liste des patients qui ont été implantés d'un DAI



Inclusion des patients

Lors d'une 1^{ère} consultation concomitante d'une visite de contrôle (cardiologie) après signature du
consentement



Réalisation de prélèvements biologiques

Temps 1 (bilan sanguin et urinaire)



[carnitine]_{totale} basse

ou [carnitine]_{totale} normale [carnitine]_{libre} basse



Lévocarnil : 50 mg/k/j pendant 2 mois à visée diagnostique



Répéter le bilan biologique qu'au temps 1



[carnitine]_{totale} et [carnitine]_{libre} normales



β -oxydation des acides gras et acylcarnitines



normale



altérée



Temps 2 (biopsie cutanée)

Etude sur fibroblastes

Inclusions :

La liste des patients potentiellement éligibles pour l'étude est obtenue à partir de celle des patients qui ont bénéficié d'une implantation d'un DAI au CHU de Nancy, en raison d'une mort subite récupérée ou de troubles du rythme ventriculaire graves (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire). Les patients répondant aux critères d'inclusion sont ensuite convoqués lors d'une consultation dédiée à leur suivi cardiologique habituel afin d'être informés du protocole de recherche, puis inclus après avoir donné leur accord en signant le formulaire de consentement éclairé.

Les patients pourront être inclus lors d'une consultation de contrôle cardiologique systématique. Seront réalisés :

- un examen clinique complet,
- le recueil des renseignements cliniques (annexe 2),
- un bilan sanguin et urinaire,
- dans un second temps, une biopsie cutanée si les résultats du bilan sanguin et urinaire sont négatifs.

Mesures :

- Temps 1

Le patient est vu en consultation après 12 heures de jeûne :

Le dernier repas a lieu à 19 heures la veille au soir, la consultation étant prévue le lendemain matin à jeun vers 11 heures.

Un bilan sanguin et urinaire sera effectué :

Bilan sanguin (réalisé et analysé à Nancy) :

- Bilan énergétique : acides aminés plasmatiques, AGL, corps cétoniques et acides lactique et pyruvique.
- Ammoniémie : 5 ml sur tube hépariné,
- Carnitine totale et libre : 5 ml sur tube hépariné
- Bilan d'admission, CPK et BNP
- Acylcarnitines plasmatiques : Analyse de l'activité enzymatique de certaines enzymes de la β -oxydation mitochondriale (MCAD, CPTII, VLCAD, LCHAD) : 2 ml de sang sur héparine ; le prélèvement sera centrifugé rapidement et le plasma sera congelé.
- Recherche des mutations sur le gène de la MCAD par la méthode de séquençage : Prélèvement de 10 ml de sang sur EDTA qui sera accompagné d'un consentement éclairé signé en 3 exemplaires (patient, dossier médical, laboratoire de biochimie, biologie moléculaire, nutrition et métabolisme)

Bilan urinaire (réalisé et analysé à Nancy) :

- Acides organiques urinaires : échantillon de 30 ml d'urines.

Si le taux de carnitine totale est bas ($< 40 \mu\text{mol/L}$) ou si la carnitine totale est normale mais avec un taux de carnitine libre basse ($< 20 \mu\text{mol/L}$), il faut proposer un traitement par carnitine (Lévocarnil : 50 mg/k/j) pendant 2 mois et refaire le même bilan qu'au temps 1.

- Temps 2 :

Pour les patients dont les premières analyses n'ont pas mis en évidence un trouble de la β -oxydation des acides gras, on fera une étude sur fibroblastes.

Biopsie cutanée sous anesthésie locale (punch)

- Etude globale de la β -oxydation mitochondriale des acides gras et des acylcarnitines sur fibroblastes (biopsie cutanée et mise en culture des fibroblastes réalisée à Nancy. Culture des fibroblastes transmise à Bron).

Les fibroblastes obtenus par biopsie cutanée sont mis en culture dans un milieu spécifique permettant leur prolifération. Par la suite ces fibroblastes en cultures sont incubés avec de l'acide palmitique deutéré ($2H_3-C_{16}$) et de la L-carnitine pendant 72 heures. La détermination des acylcarnitines formés (par dégradation de l'acide palmitique intégré à l'hélice de l'lynnen) se fait par spectrométrie de masse en tandem.

En cas de mise en évidence, de façon indirecte, d'un déficit enzymatique par la technique précédente, on mesurera de façon directe l'activité spécifique de l'enzyme incriminée. Par exemple pour évaluer un déficit en CPT II on laissera incuber des fibroblastes du patient en présence du substrat spécifique. L'activité de CPT II sera exprimée en mmoles de palmityl carnitine formées par min par mg de protéines, mesurée par spectrométrie de masse en tandem (109).

3-5-2 Design de l'étude

	Pré inclusion	Inclusion (visite 1)	Inclusion (visite 2) <i>Si bilan 1 négatif</i>
Mode de réalisation de la visite	<i>Consultation concomitante d'une visite habituelle pour suivi cardiologique</i>	<i>Consultation concomitante d'une visite habituelle pour suivi cardiologique</i>	<i>Consultation concomitante d'une visite habituelle pour suivi cardiologique</i>
Recueil du consentement écrit	✓		
Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	✓		
Anamnèse médicale et recueil des traitements médicamenteux		✓	
Examen clinique complet		✓	
Bilan biologique réalisé spécifiquement pour l'étude		✓ Bilan 1	✓ Bilan 2
Biopsie de peau réalisée spécifiquement pour l'étude			✓

Les perdus de vue, les retraits de consentement seront notifiés et conservés dans l'analyse finale. Aucun patient exclus ne sera remplacé.

La durée prévisible de l'étude est de 3 ans comprenant la période d'inclusion, l'analyse des données et l'établissement d'un manuscrit.

3-6 Statistiques

Nos 18 patients seront divisés en 2 populations en fonction de leurs taux d'alanine et de proline. L'alanine et la proline sont des marqueurs du fonctionnement mitochondrial.

La comparaison des moyennes de ces deux populations a été effectuée par un test de student à 6 + 10 degrés de liberté.

En effet les variables aléatoires prenant pour valeur les résultats des analyses biologiques chez l'homme suivent une loi de LAPLACE-GAUSS. On peut donc s'affranchir de l'analyse de la variance et effectuer une comparaison de moyenne pour de petits échantillons ($n < 30$) avec une loi de student. Nous prendrons comme seuil de significativité $p < 0,05$.

Une représentation statistique descriptive par la méthode de « box plot Tukey » permettra de comparer un certain nombre de paramètres entre la population de patients présentant un taux d'alanine et/ou de proline élevé, et la population de patients ayant des taux normaux (110).

IV Résultats

4-1 Caractéristiques de la population étudiée (Tableaux 6 à 12 : annexe 1)

Nous avons inclus 18 sujets, avec 6 femmes et 12 hommes sur une population de 542 patients suivis sur le CHU de Nancy et équipés d'un DAI en prévention primaire ou secondaire des arythmies ventriculaires graves.

Âges moyens 54.5 ans (homme 53.4 ans ; femmes 56.7 ans). L'âge moyen au moment de l'épisode de mort subite cardiaque est de 46.3 ans (homme 46.3 ans ; femme 46.3 ans).

4-1-1 Caractéristiques lors de la visite d'inclusion

Le jour de la visite d'inclusion, sept patients sont en surcharge pondérale ($m = 74,3$; $\sigma = 3,2$), trois patients présentent une HTA de grade I ($m = 132/87$; $\sigma = 12/6$). Tous les patients sont aphyrétiques. Aucun patient n'est tachycarde ($m = 74,2$; $\sigma = 8,7$). Sept patients ont des antécédents de tabagisme, trois présentent une dyslipidémie, trois patients sont diabétiques.

Deux patients (15 et 16) se sont plaints d'une dyspnée d'effort stade II NYHA lors de la visite d'inclusion. Cet aspect clinique n'existait pas lors de la survenue de la MSC.

4-1-2 Antécédents cardiaques

Quatre patients ont des antécédents de FA. Parmi ces 4 patients, 2 ont également présenté des épisodes de flutter atrial. A noter qu'un patient était porteur d'un stimulateur cardiaque pour BAV congénital dont l'étiologie n'avait pas été déterminée.

Aucun de nos patients ne présentait d'antécédents familiaux cardiologiques particuliers (hormis 2 parents au premier degré ayant fait des épisodes de fibrillation atriale chez les

patients 9 et 15), notamment pas d'antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou d'arythmie ventriculaire grave.

4-1-3 Antécédents non cardiologiques

Parmi les antécédents non cardiologiques on retrouve trois cas de dysthyroïdie (patients 2 ;6 ;17), un cas de BPCO (patient 16), un cas de reflux gastro-oesophagien (patient 4), deux cas de cholecystectomie (patients 2 et 8), 2 cas de gastrite et d'UGD (patients 1 et 5), un cas de rupture tendineuse (patient 10), un cas de lombosciatique (patient 8), un cas de hernie discale opérée (patient 5), un cas de PTG (patient 4), un cas de PTH (patient 7), un cas d'angiome cervical (patient 8), un cas de paralysie de la corde vocale (patient 4), un cas de colique néphrétique (patient 7).

4-1-4 Caractéristiques de la mort subite cardiaque

Deux patients (8 et 9) avaient consommé de l'alcool, lors de la survenue de la mort subite cardiaque. Le 9 était en plus à jeun. Ces deux situations métaboliques peuvent favoriser le démasquage d'un déficit de la β oxydation des acides gras, puisqu'elles favorisent la lipolyse et la cétogénèse. Hormis ces deux patients, aucun autre ne semblait présenter de facteurs favorisant la survenue d'une arythmie ventriculaire grave.

Le patient 10 a présenté un épisode convulsif de quelques secondes lors de sa MSC, spontanément résolutif.

Chez tous nos patients le bilan d'investigation est resté négatif, à savoir pas d'étiologies susceptibles d'expliquer la survenue de l'arythmie ventriculaire.

Tous les patients ont bénéficié d'une coronarographie à la recherche d'une coronaropathie, première cause d'arythmie ventriculaire grave. Il n'a jamais été retrouvé de sténose significative.

Seulement 9 patients sur 18 ont bénéficié d'une IRM cardiaque. Pour les autres patients soit cet examen n'était pas disponible, soit il n'était pas indiqué à l'époque de la survenue de la mort subite cardiaque. Le patient 3 porteur d'un pace maker pour BAV congénital ne pouvait pas bénéficier d'IRM.

Les patients ayant bénéficié d'un test à l'ajmaline ou au méthergin sont ceux chez qui il y avait un doute sur un syndrome de brugada ou un angor de prinzmetal.

4-2 Résultats des analyses effectuées

4-2-1 Bilan biologique standard (tableau 13 : annexe 1)

Les analyses suivantes sont normales chez tous les patients, natrémie ($m = 139,6$; $\sigma = 1,5$), chlorémie ($m = 104,7$; $\sigma = 3,2$), calcémie ($m = 2,46$; $\sigma = 0,08$), fer ($m = 17,7$; $\sigma = 4,1$), PAL ($m = 64,8$; $\sigma = 21,2$), bilirubinémie ($m = 12,5$; $\sigma = 3,8$).

Quatre patients ont des kaliémies subnormales (patients 3,8,9,13 ; $m = 4,5$; $\sigma = 0,4$), Le patient 5 a une protidémie subnormale ($m = 73,7$; $\sigma = 3,7$), l'urée est élevée chez les patients 3 et 13 ($m = 5,9$; $\sigma = 2,9$), le patient 13 présente le jour de l'inclusion une insuffisance rénale non connue à $240 \mu\text{mol/l}$ ($m = 99,7$; $\sigma = 36,7$), 13 patients ont des glycémies à jeun élevées ($m = 5,9$; $\sigma = 1,2$), 9 patients ont une cholestérolémie élevée ($m = 5,1$; $\sigma = 1,1$), 5 patients ont une hypertriglycéridémie ($m = 1,6$; $\sigma = 1,05$), 7 patients ont une hyperuricémie ($m = 348$; $\sigma = 120$), le patient 18 présente une hypophosphatémie ($m = 1,04$; $\sigma = 0,13$), quatre patients ont des TGO légèrement élevées ($m = 32$; $\sigma = 19$), 5 patients ont des TGP

légèrement élevées ($m = 33$; $\sigma = 19$), 7 patients ont des CPK élevées ($m = 155$; $\sigma = 126$), 3 patients ont des BNP élevés ($m = 80$; $\sigma = 101$).

Le patient 6 qui a la glycémie la plus élevée n'avait pas pris son traitement antidiabétique du fait du jeûne imposé pour l'étude.

Le patient 7 a des CPK à trois fois la normale avec un examen clinique normal et une absence de plaintes fonctionnelle particulière. Ce patient est traité par atorvastatine 40 mg ce qui peut constituer une explication pour ce chiffre élevé.

4-2-2 Bilan énergétique (Tableau 14 : annexe 1)

Le bilan énergétique n'a pas pu être réalisé pour le sujet 18.

Après environ 12h00 de jeûne, les taux d'acides gras libres non estérifiés sont peu élevés ($m = 569$; $\sigma = 215$), donc la production d'énergie se fait via la glycolyse et la lipolyse n'est pas encore sollicitée.

Les taux de β -hydroxy-butyrate sont peu élevés ($m = 54$; $\sigma = 43$).

Sept patients ont un rapport lactate sur pyruvate élevé (patients 2,6,7,8,15,16,17). Ce rapport est élevé dans les anomalies de la chaîne respiratoire. Cependant ce rapport n'est interprétable que si le taux de lactates est élevé (> 2 mmol/l), ce qui n'est pas le cas chez nos 18 patients ($m = 1,26$; $\sigma = 0,3$).

4-2-3 Taux de carnitine plasmatique

Les taux de carnitine totale ($m = 47,6$; $\sigma=7$) et libres ($m = 36,7$; $\sigma =6,3$) sont normaux.

4-2-4 Dosage des acyl carnitines (Tableau 15 : annexe 1)

Le dosage des acyl carnitines est normal et donc ne montre pas de profil spécifique d'anomalies de la β oxydation des acides gras.

Néanmoins, les acyl carnitines plasmatiques peuvent être normaux à l'état nourri même s'il existe un déficit enzymatique. En effet, ce déficit ne s'exprime qu'en cas de stress métabolique (jeûne, infection etc...).

4-2-5 Dosage des acides organiques urinaires

Le profil des acides organiques urinaires est normal. Il n' a pas été mis en évidence d'acidurie dicarboxylique que l'on observe habituellement dans les anomalies de la β oxydation.

Ces différents résultats montrent qu'après 12h00 de jeûne la β oxydation des acides gras et la cétogénèse ne sont pas sollicitées pour fournir de l'énergie. Les différents marqueurs de ces voies énergétique restent peu élevés (Acides gras non esterifiés, β -hydroxy butyrate notamment).

Le bilan énergétique dans des conditions de jeûne insuffisante est donc une technique peu performante pour mettre en évidence une anomalie de la β oxydation des acides. Il était donc important d'étudier cette voie métabolique de façon directe après culture des fibroblastes.

4-2-6 Dosage des acides aminés (Tableau 16 : annexe 1)

L'étude des acides aminés peut refléter le métabolisme énergétique. Les acides aminés ramifiés sont le reflet de la protéolyse nécessaire à la néoglucogénèse.

Les acides aminés ramifiés, la leucine ($m = 135$; $\sigma = 34$), la valine ($m = 241$; $\sigma = 55$) et l'isoleucine ($m = 70$; $\sigma = 19$) sont normaux chez tous les patients, hormis le patient 6 qui présente des taux un peu élevés. L'absence d'augmentation de ces acides aminés implique que la production d'énergie pendant 12h00 de jeûne se fait en utilisant la glycogénolyse, et que l'utilisation de la protéolyse pour la néoglucogénèse n'est pas stimulée.

Sept patients présentent un taux d'alanine ($m = 413$; $\sigma = 106$) et/ou de proline ($m = 259$; $\sigma = 96$) élevé (patients 3-4-6-11-12-15-18). L'alanine et la proline sont des marqueurs du fonctionnement mitochondrial. Une augmentation de leurs concentrations est classiquement décrite dans les anomalies du métabolisme énergétique. Donc leur augmentation pourrait signer une dysfonction de la mitochondrie.

4-2-7 Etude globale de la β oxydation mitochondriale des acides gras par identification des acylcarnitines dans les fibroblastes en culture

Cette technique n' a pas permis de mettre en évidence d'anomalies de la β oxydation mitochondriale des acides gras.

Notamment, aucun patient ne présente de déficit en activité MCAD qui se traduit par une augmentation des acyl carnitines C6 ($m = 4,46$; $\sigma = 1,06$), C8 ($m = 9,63$; $\sigma = 1,76$) et C10 ($m = 10,45$; $\sigma = 2,48$).

Le patient 10 a présenté à 2 reprises une diminution du taux d'oxydation du palmitate sur les fibroblastes en culture, pouvant laisser penser à une diminution de l'activité en CPT 2 (augmentation des acyl carnitines en C16 à $57,5 \mu\text{mol/l}$ soit près de 3 fois la valeur normale).

Cependant, la mesure directe de l'activité CPT2 s'est avérée normale chez ce patient, à savoir $1,84$ pour un témoin à $2,18$ (activité exprimée en mmoles de palmityl carnitine formées par min par mg de protéines CPT 2).

4-2-8 Recherche de la mutation MCAD

Aucun de nos patients n' a présenté la mutation A985G de la MCAD, qui constitue la mutation la plus fréquente pour cette enzyme.

4-3 Analyse statistique

Sept patients présentent des taux d'alanine et/ou de proline élevés lors des analyses réalisées à jeun. Ceci peut constituer un signe de dysfonction mitochondriale.

Cette population de patients a été comparé à la population de patients ayant des taux normaux d'alanine et de proline.

Nous avons donc comparé ces 7 patients (3, 4, 6 11, 12, 15F et 18) aux 11 autres.

(Tableaux 18 à 20 : annexe 1)

La comparaison des moyennes des valeurs biologiques entre les deux populations retrouve des différences significatives ($p < 0.05$) concernant la proline, l'acide aminé total, la sérine, la carnitine totale et la carnitine libre.

L'analyse statistique descriptive par la méthode de « box plot Tukey » permet de mettre en évidence un certain nombre de tendances entre la population de patients présentant un taux d'alanine et/ou de proline élevé, et la population de patients ayant des taux normaux (Tableau 21 à 27).

La colonne de gauche représente les données des patients avec des taux normaux (population 1 = patients 1-2-5-7-8-9-10-13-14-16-17). La borne supérieure du carré représente le troisième quartile, la borne inférieure du carré représente le premier quartile. La croix représente la valeur moyenne. La colonne de droite représente les patients ayant des taux élevés d'alanine et/ou proline (population 2 = patients 3-4-6-11-12-15-18).

La population 2 présente un taux de proline plus élevé que la population 1, avec une différence statistiquement significative, mais il s'agit d'un de nos critères de sélection des populations (Tableau 21).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant l'alanine entre nos deux populations. Ce paramètre était un des critères de sélection des deux populations. Les paramètres représentés graphiquement, quartiles, moyennes, valeurs extrêmes sont plus élevés dans la population 2 (Tableau 22).

Les acides aminés ramifiés, valine, leucine, isoleucine sont le reflet de la protéolyse nécessaire à la néoglucogénèse. Il n'y a pas de différences significatives pour ces acides aminés entre les deux populations. Pour ces trois acides aminés les paramètres représentés graphiquement, quartiles, moyennes, valeurs extrêmes sont plus élevés dans la population 2 que dans la population 1 (Tableau 23, 24, 25).

Les taux de carnitine libre et totale sont différents de façon significative entre les 2 populations. Les paramètres représentés sont plus élevés dans la population 2 (Tableau 26 et 27).

Tableau 21 : représentation graphique du taux de proline dans les deux populations

Valeur de $p = 0.017$ pour un test de student à 16 ddl

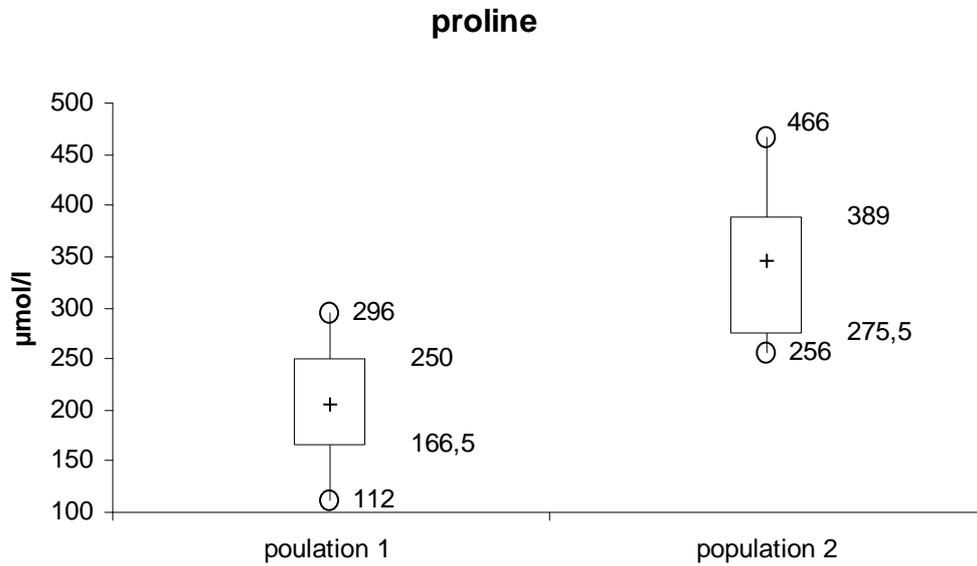


Tableau 22 : représentation graphique du taux d'alanine dans les deux populations

Valeur de $p = 0.26$ pour un test de student à 16 ddl

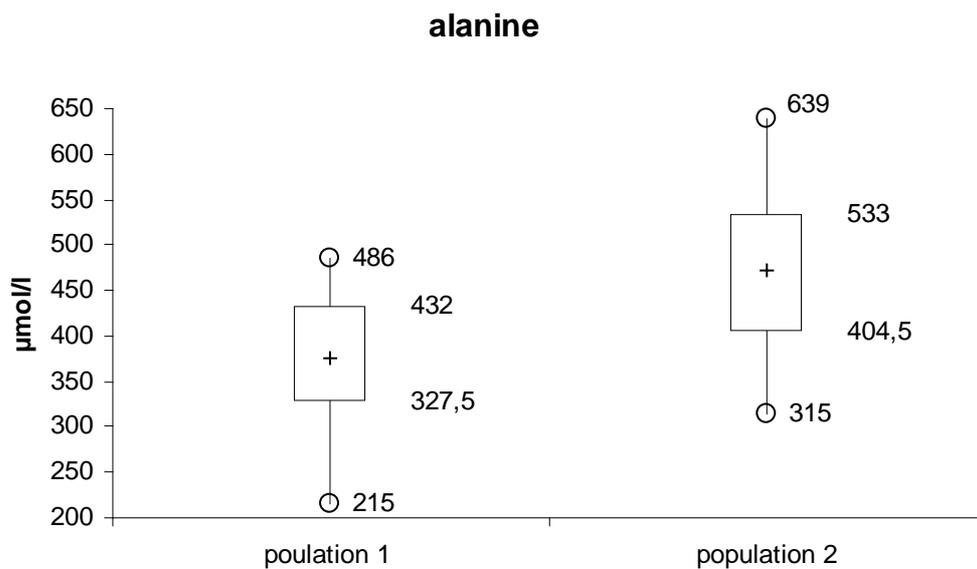


Tableau 23 : représentation graphique du taux de valine dans les deux populations

Valeur de $p = 0.07$ pour un test de student à 16 ddl

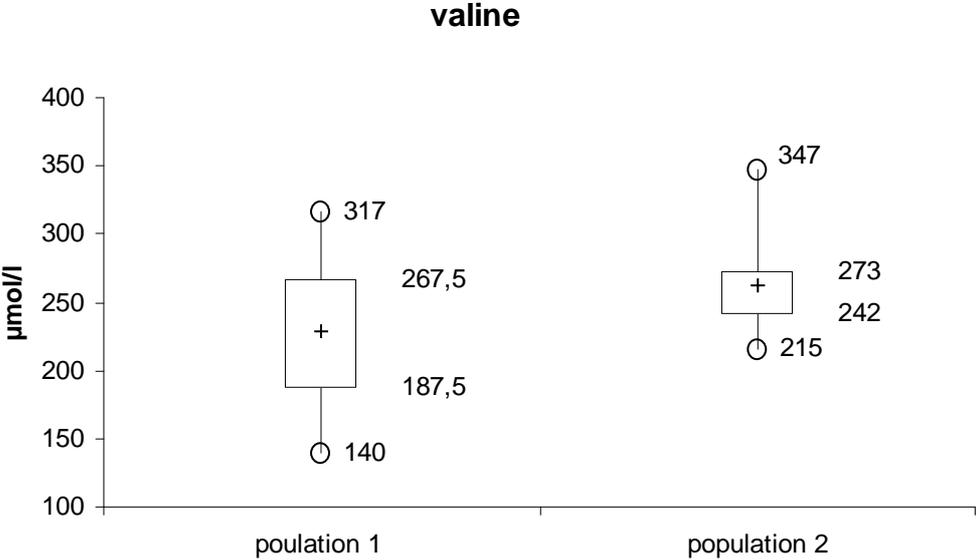


Tableau 24 : représentation graphique du taux d'isoleucine dans les deux populations

Valeur de $p = 0.116$ pour un test de student à 16 ddl

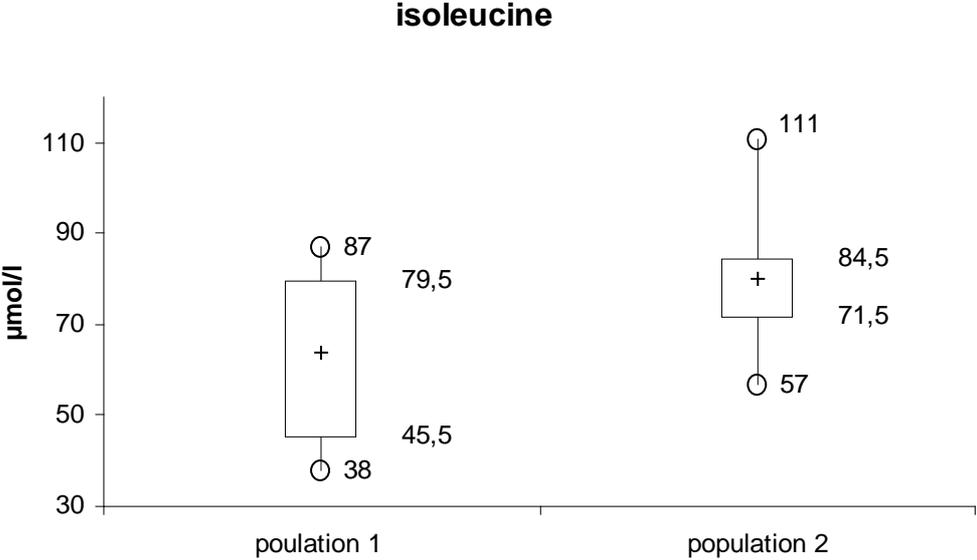


Tableau 25 : représentation graphique du taux de leucine dans les deux populations

Valeur de $p = 0.19$ pour un test de student à 16 ddl

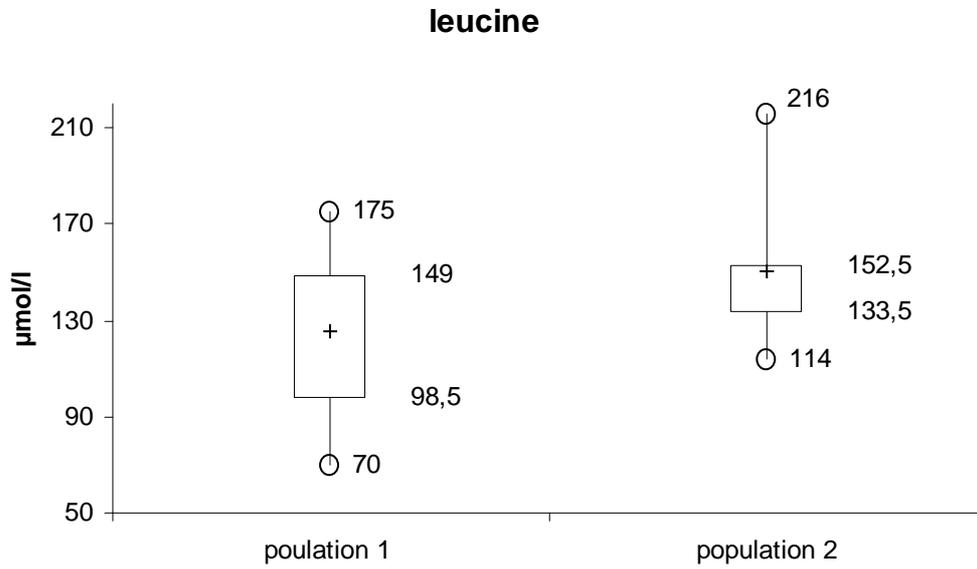


Tableau 26 : représentation graphique du taux de carnitine libre

Valeur de $p = 0.019$ pour un test de student à 16 ddl

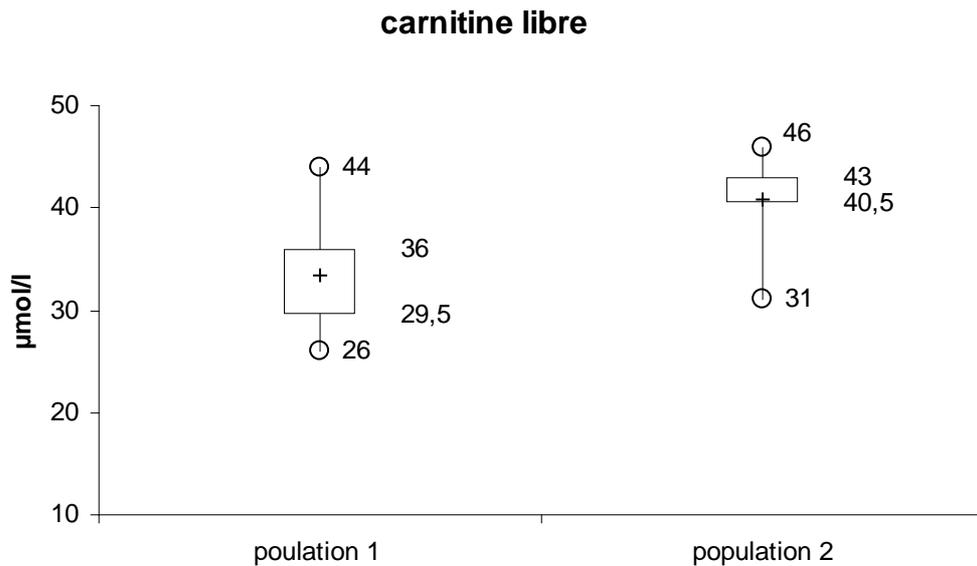
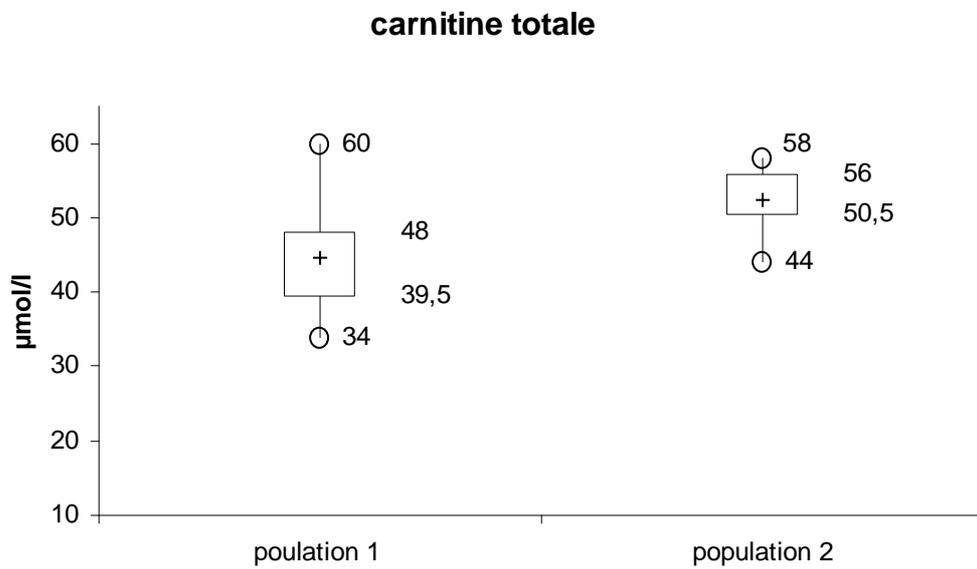


Tableau 27 : représentation graphique du taux de carnitine totale

Valeur de $p = 0.05$ pour un test de student à 16 ddl



V DISCUSSION

L'hypothèse de base de ce travail était la possibilité d'expliquer par des anomalies de la β oxydation des acides gras une partie des morts subites cardiaques inexplicées. Cette hypothèse avait été illustrée par un patient que nous avons pris en charge quelques années auparavant (3). Nous souhaitions donc savoir si l'étude systématique des anomalies de la β oxydation des acides gras avait sa place dans le bilan des morts subites cardiaques.

Un CPRC a permis de financer cette étude sur 18 patients porteur d'un DAI et dont aucune étiologie n'avait été retrouvée lors du bilan initial de mort subite cardiaque.

Il a été rapporté plusieurs cas de morts subites secondaires à des troubles du rythme ventriculaire graves en présence notamment d'un déficit en MCAD et sans qu'une étiologie cardiaque n'ait pu être mise en évidence. Ceci a été décrit chez les nouveaux nés et les enfants (73, 92-94) mais aussi chez des adolescents et des adultes (3, 50, 91) qui seraient probablement des patients asymptomatiques depuis l'enfance et qui révèlent leur maladie à l'âge adulte. Cela conforte l'hypothèse d'un nombre non négligeable d'adultes asymptomatiques et pourtant atteints du déficit en MCAD. Par ailleurs, d'autres cas de troubles du rythme ventriculaires graves ont également été décrits liés au déficit d'autres enzymes de la β oxydation mitochondriale, notamment CPTII et LCHAD (73, 78, 85). La recherche d'anomalies de la β oxydation mitochondriale n'est pas effectuée à titre de bilan étiologique systématique en cas de troubles du rythme ventriculaire graves chez l'adulte, ceci probablement en rapport avec le manque d'études chez l'adulte.

Chez l'adulte la prévalence du déficit en MCAD est probablement sous-estimée (57, 59, 60). Cette pathologie reste rare. Notre étude, bien que concernant une population très sélectionnée, manquait probablement de puissance pour pouvoir mettre en évidence avec certitude un

déficit de la β oxydation des acides gras. Le résultat négatif n'est donc pas complètement surprenant.

5-1 Intérêt du bilan métabolique

Il faut des facteurs déclenchants majeurs avant de stimuler la lipolyse et la β -oxydation, même s'il existe un déficit, chez le grand enfant et chez l'adulte. En effet, les réserves énergétiques assurées par la glycogénolyse sont importantes. Chez le petit enfant la situation est différente, les réserves de la glycogénolyse sont peu importantes, et une anomalie de la β -oxydation sera plus facilement révélée en cas de stress métabolique (jeûne, infection etc...). Ceci explique notamment que les anomalies de l'oxydation des acides gras soient révélées précocement.

Dans notre protocole, les patients se présentaient à jeun depuis la veille pour la visite d'inclusion et la réalisation du bilan sanguin. Les résultats du bilan énergétique montrent que ces conditions ne constituent pas un stress métabolique suffisant pour stimuler la β oxydation. Les différents marqueurs de ces voies énergétique restent peu élevés (Acides gras non estérifiés, β hydroxy butyrate notamment). Donc une période de jeûne de 12h00 est peu contributive pour détecter une anomalie de la β oxydation.

Ainsi le moment idéal pour mettre en évidence une anomalie de la β oxydation se situerait au moment où le stress métabolique est le plus important, c'est-à-dire lors de la survenue de l'arythmie ventriculaire. Le prélèvement du bilan énergétique devrait donc être réalisé rapidement après la mort subite cardiaque si l'on souhaite affirmer ou infirmer une anomalie de la β oxydation. Ceci a été illustré avec le cas du patient qui est à la base de cette étude (3). Le bilan énergétique (notamment le dosage des acyl carnitines) se révéla négatif lors du prélèvement réalisé 48h00 après la survenue de la mort subite cardiaque. L'anomalie du déficit en MCAD fut révélée après une analyse sur un prélèvement (reliquat de sérum

conservé au laboratoire de virologie) effectué quelques heures seulement après la survenue de l'arythmie ventriculaire.

Cela implique également que la recherche d'une anomalie de la β oxydation ne doit pas se cantonner au bilan énergétique et au dosage des acyl carnitines plasmatiques. Le bilan énergétique devrait toujours comporter une étude globale de la β -oxydation mitochondriale des acides gras et des acylcarnitines sur fibroblastes. Ceci pourrait permettre de poser un diagnostic de déficit enzymatique en cas de bilan énergétique plasmatique négatif.

5-2 Cas du patient 10, suspect de déficit en CPT II

5-2-1 Caractéristiques cliniques

Il a été retrouvé à 2 reprises chez ce patient un défaut d'oxydation du palmitate.

La technique utilisée consiste à laisser incuber les fibroblastes du patient avec de l'acide palmitique radioactif (86). En cas de déficit en Carnitine palmitoyl transferase de type II le taux de palmitoyl carnitine est augmenté lors de la mesure par spectrophotométrie de masse en tandem, mais de façon moins importante dans la forme myopathique touchant préférentiellement l'adulte.

Cependant la mesure de l'activité CPT II s'est avérée normale.

Ce patient est un homme de 29 ans, militaire de carrière, avec pour antécédents des malaises à plusieurs reprises, sans perte de connaissances avec difficultés respiratoires de quelques secondes cédant spontanément. A chaque fois aucun facteur déclenchant n'est retrouvé. Il a également présenté une rupture du muscle fibulaire droit antérieur opérée, ainsi qu'une crise de paludisme en 1994.

Le jour du malaise le patient a présenté lors d'un effort de montée à la corde un malaise syncopal avec arrêt cardio-respiratoire. Il a également convulsé pendant quelques secondes. Le diagnostic de fibrillation ventriculaire a été posé au scope et a nécessité deux CEE à 300 joules permettant le retour d'un rythme sinusal régulier. Le bilan biologique était sans particularités, si ce n'est une cytolysse à 2N possiblement lié à un foie de choc, la kaliémie était à 3.7 mmol/l. Sur l'ECG le patient a présenté pendant plusieurs jours des ondes T négatives de V4 à V6 et en DII-DIII-aVF, se normalisant par la suite.

L'évolution clinique est favorable par la suite. Le bilan d'investigation étant négatif (bilan biologique, échocardiographie, ECG, IRM, SVP, methergin, potentiels tardifs) le patient bénéficie de l'implantation d'un DAI.

Du point de vu biologique, ce patient a un taux de CPK totales légèrement élevé ce qui est rapporté dans les déficits en CPT2.

Il ne présente pas d'autres anomalies notables biologiques notamment sur les acyl carnitines, les acides organiques urinaires et le bilan des acides aminés.

Comme nous l'avons déjà précisé, l'analyse de la littérature montre qu'il n'existe pas de corrélation entre les différents génotypes, la sévérité de la maladie et l'activité de la CPT2.

Ce dernier élément est mesurable biologiquement par incorporation du substrat spécifique de l'enzyme (la patient 10 a une activité CPT II normale) cependant il existe probablement des éléments de l'environnement ainsi qu'un ou plusieurs gènes qui modulent l'expression phénotypique du déficit en CPT 2.

A la vue de ces données, il n'est donc pas exclu que ce patient présente un déficit fonctionnel en CPT2, peut-être à l'état hétérozygote. Il est peut-être susceptible de présenter un épisode d'arythmie ventriculaire en cas de stress métabolique intense.

Seul le génotypage permettrait de poser définitivement le diagnostic où de l'exclure.

5-3 Recherche de marqueurs de dysfonction mitochondriale

Les dysfonctionnements des mitochondries peuvent constituer un facteur d'arythmie (111). Les mécanismes de ces arythmies font intervenir différents canaux ionique. Ceux –ci interviennent à différents niveaux : - génèse du potentiel transmembranaire mitochondrial, régulation de différentes protéine dont mPTP (rôle dans l'apoptose), IMAC (régulation de l'excitabilité cellulaire), mitoKATP (rôle dans la cardioprotection), MCU (rôle dans l'influx calcique mitochondrial).

Plusieurs marqueurs biologiques sont utilisés pour mettre en évidence une dysfonction mitochondriale, le taux de pyruvate, le rapport alanine/lysine plasmatiques, les taux d'acides organiques urinaires, de carnitine, d'ammoniaque. Ces marqueurs sont peu instructifs dans notre population.

Enfin on peut utiliser le taux de lactate, marqueur facilement accessible pour évaluer une dysfonction mitochondriale. Cependant l'hyperlactacidémie peut-être absente à l'état basal. La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires apporte alors des arguments indirects en faveur d'une hyperlactacidémie, notamment l'hyperalaninémie et l'hyperprolinémie (112). L'analyse des patients de notre étude permet de comparer sept patients (population 2) avec un taux d'alanine et/ou de proline élevés à onze patients ayant un taux d'alanine et de proline normal.

Tous les patients avec des taux d'alanine/proline élevés ont présenté des récurrences d'arythmie lors des consultations de contrôle des défibrillateurs. Toutes ces arythmies s'exprimaient sous la forme de tachycardie ventriculaire (Tableau 8 : annexe 1).

L'analyse statistique permet de mettre en évidence des différences significatives portant sur les taux de carnitine libre, carnitine totale, amino acidémie totale et sérine.

La sérine est un acide aminé non indispensable, provenant du 3-phosphoglycérate et dont le métabolisme par décarboxylation aboutit à l'éthanolamine, constituant majeur des phospholipides. Son rôle métabolique est important du fait de sa localisation sur le site actif de nombreuses enzymes. On ne lui connaît pas de pathologie spécifique.

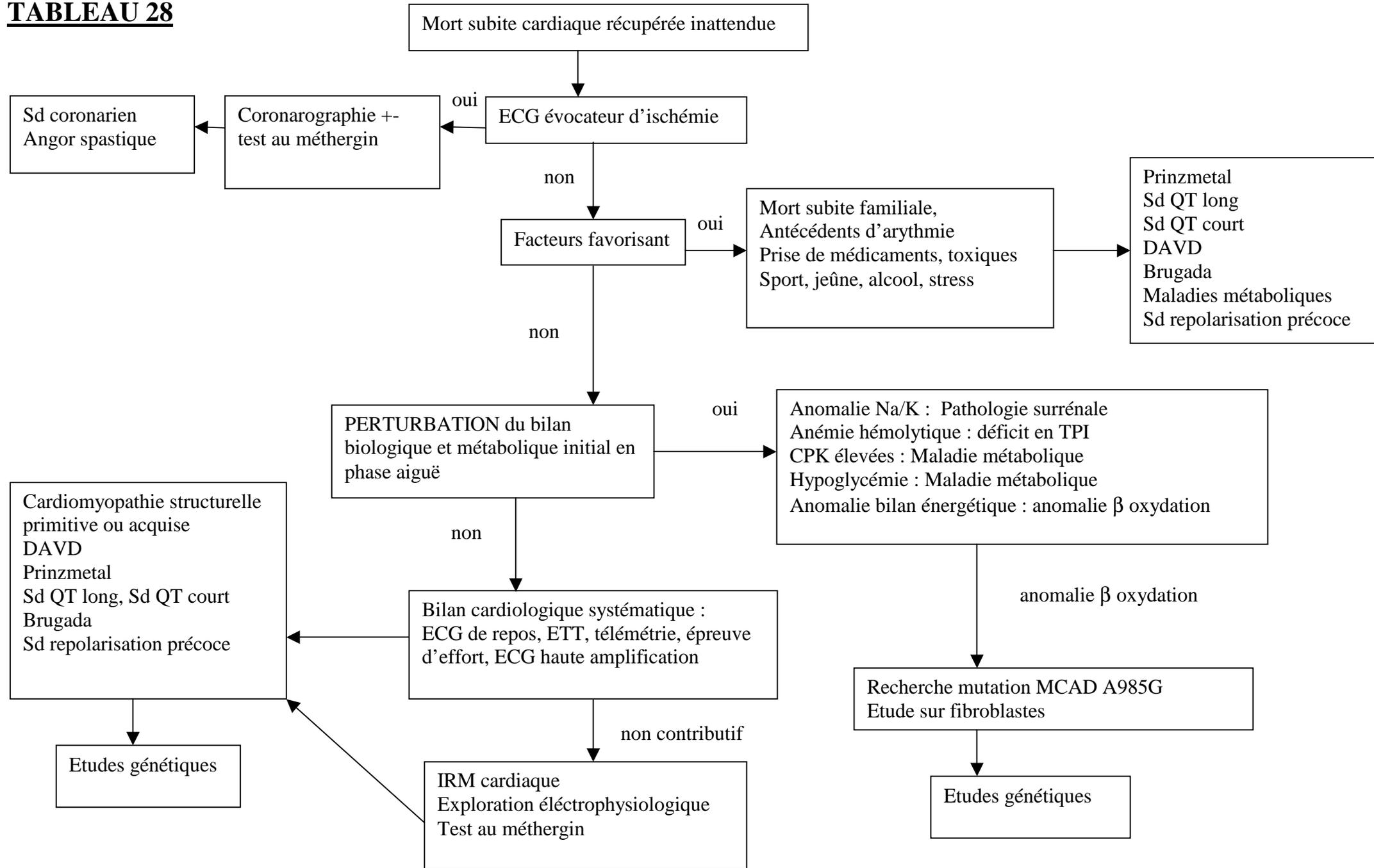
Les patients de la population 2 présentent des taux de carnitine libre et totale dans les limites de la normale mais de façon significativement plus élevée que les patients de la population 1.

Ce résultat constitue un stigmate de dysfonction mitochondriale pour lequel nous n'avons pas d'explication.

5-4 Intérêt du bilan métabolique dans les bilans de mort subite cardiaque

Nous proposons un algorithme diagnostique de la mort subite cardiaque récupérée incluant un bilan biologique standard et un bilan métabolique (Tableau 28 : algorithme diagnostique de la mort subite cardiaque récupérée)

TABLEAU 28



VII CONCLUSION

Comme nous l'avons indiqué, la littérature a rapporté quelques de mort subite cardiaque chez des patients porteurs d'anomalies de la β oxydation.

Ce travail n'a pas permis de retrouver avec certitude une anomalie de la β oxydation parmi nos patients ayant présenté une arythmie ventriculaire.

Le déficit en MCAD initialement suspecté n'a pas été retrouvé, même si la taille de la population étudiée était probablement trop faible pour mettre en évidence cette anomalie.

Un déficit en CPT2 (à l'état hétérozygote ?) est suggéré chez 1 patient sur 18 alors que cette anomalie de l'oxydation des acides gras ne se rencontre que dans 1 cas sur 270 dans la population générale.

Dans la littérature scientifique, cette anomalie n'a jamais été décrite comme pouvant être responsable d'arythmie ventriculaire grave chez l'adulte.

Le polymorphisme de l'expression phénotypique de CPT 2 est important comme cela a été rapporté par plusieurs auteurs. Une même mutation peut s'exprimer différemment, et des mutations différentes peuvent donner le même phénotype. Il existe donc des facteurs inconnus, génétiques et environnementaux régulant cette expression du génotype.

Il n'est pas exclu que certains patients présentent des marqueurs modestes de dysfonction mitochondriale ce qui pourrait favoriser la survenue d'arythmies ventriculaires.

Nos hypothèses mériteraient d'être testées de nouveau par des études de plus grande ampleur.

Cela permettrait peut-être d'identifier des patients porteurs d'anomalies de la β -oxydation, de les traiter et d'éviter la pose d'un DAI en leur expliquant notamment les facteurs qui semblent favoriser la genèse des arythmies.

Depuis peu, ces études globales de la β oxydation peuvent se faire sur des lymphocytes, avec des résultats disponibles en 48h00. De plus la recherche de la mutation la plus fréquente

concernant le déficit en MCAD (mutation A985G) peut se faire sur un simple prélèvement sanguin, à un coût abordable.

Même si ces pathologies sont rares, elles sont souvent accessibles à un traitement, il est donc légitime de les rechercher, et ce d'autant plus qu'il existe depuis peu des moyens d'investigation simple de la β oxydation des acides gras.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008 Nov-Dec;51(3):213-28.
2. Roe DC. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: KSEEWSLCVBCB SC, editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill Professional ed. 8th ed. New York; 2001. p. 2297-326.
3. Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, de Chillou C, Sadoul N, Lefebvre E, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med*. 2003 Sep;29(9):1594-7.
4. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 5;48(5):e247-346.
5. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504.
6. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 17;349(9063):1436-42.
7. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 3;349(9061):1269-76.

8. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J*. 2004 Jul;148(1):7-15.
9. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15;44(6):1268-75.
10. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1473-82.
11. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation*. 2000 Aug 8;102(6):649-54.
12. Arking DE, Chugh SS, Chakravarti A, Spooner PM. Genomics in sudden cardiac death. *Circ Res*. 2004 Apr 2;94(6):712-23.
13. Priori SG, Borggrefe M, Camm AJ, Hauer RN, Klein H, Kuck KH, et al. Unexplained cardiac arrest. The need for a prospective registry. *Eur Heart J*. 1992 Nov;13(11):1445-6.
14. Bowker TJ, Wood DA, Davies MJ, Sheppard MN, Cary NR, Burton JD, et al. Sudden, unexpected cardiac or unexplained death in England: a national survey. *Qjm*. 2003 Apr;96(4):269-79.
15. Behr ER, Casey A, Sheppard M, Wright M, Bowker TJ, Davies MJ, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart*. 2007 May;93(5):601-5.
16. Myerburg RJ. Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 Jul;13(7):709-23.
17. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001 Oct 30;104(18):2158-63.

18. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 15;30(6):1500-5.
19. Behr E, Wood DA, Wright M, Syrris P, Sheppard MN, Casey A, et al. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet*. 2003 Nov 1;362(9394):1457-9.
20. Wisten A, Forsberg H, Krantz P, Messner T. Sudden cardiac death in 15-35-year olds in Sweden during 1992-99. *J Intern Med*. 2002 Dec;252(6):529-36.
21. Chugh SS, Chung K, Zheng ZJ, John B, Titus JL. Cardiac pathologic findings reveal a high rate of sudden cardiac death of undetermined etiology in younger women. *Am Heart J*. 2003 Oct;146(4):635-9.
22. Eckart RE, Scoville SL, Shry EA, Potter RN, Tedrow U. Causes of sudden death in young female military recruits. *Am J Cardiol*. 2006 Jun 15;97(12):1756-8.
23. Lombardi G, Gallagher J, Gennis P. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City. The Pre-Hospital Arrest Survival Evaluation (PHASE) Study. *Jama*. 1994 Mar 2;271(9):678-83.
24. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. *Eur Heart J*. Dec 2.
25. Morentin B, Suarez-Mier MP, Aguilera B. Sudden unexplained death among persons 1-35 years old. *Forensic Sci Int*. 2003 Aug 27;135(3):213-7.
26. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res*. 2001 May;50(2):399-408.
27. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, et al. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med*. 2004 Dec 7;141(11):829-34.

28. Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW, Jr., Brugada R, Clancy CE, Donahue JK, et al. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation*. 2007 Nov 13;116(20):2325-45.
29. Nattel S, Carlsson L. Innovative approaches to anti-arrhythmic drug therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Dec;5(12):1034-49.
30. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, Birnie DH, Simpson CS, Champagne J, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation*. 2009 Jul 28;120(4):278-85.
31. Allegue C, Gil R, Sanchez-Diz P, Torres M, Quintela I, Carracedo A, et al. A new approach to long QT syndrome mutation detection by Sequenom MassARRAY system. *Electrophoresis*. May;31(10):1648-55.
32. Brion M, Quintela I, Sobrino B, Torres M, Allegue C, Carracedo A. New technologies in the genetic approach to sudden cardiac death in the young. *Forensic Sci Int*. Dec 15;203(1-3):15-24.
33. Ackerman MJ, Tester DJ, Driscoll DJ. Molecular autopsy of sudden unexplained death in the young. *Am J Forensic Med Pathol*. 2001 Jun;22(2):105-11.
34. Ackerman MJ. State of postmortem genetic testing known as the cardiac channel molecular autopsy in the forensic evaluation of unexplained sudden cardiac death in the young. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Jul;32 Suppl 2:S86-9.
35. Marcus FI, Chugh SS. Unexplained sudden cardiac death: an opportunity to identify hereditary cardiac arrhythmias. *Eur Heart J*. Jan 14.
36. Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A, Marsman RF, de Jong JS, Blom MT, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for

ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet.* 2010 Aug;42(8):688-91.

37. Chugh SS. Genomics revolution: forging a path to the arrhythmia patient. *Heart Rhythm.* Aug;7(8):1149-50.

38. Hong K, Brugada J, Oliva A, Berruezo-Sanchez A, Potenza D, Pollevick GD, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation.* 2004 Nov 9;110(19):3023-7.

39. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002 Mar 19;105(11):1342-7.

40. Rauch B, Bode C, Piper HM, Hutter JF, Zimmermann R, Braunwell E, et al. Palmitate uptake in calcium tolerant, adult rat myocardial single cells--evidence for an albumin mediated transport across sarcolemma. *J Mol Cell Cardiol.* 1987 Feb;19(2):159-66.

41. Stremmel W. Uptake of fatty acids by jejunal mucosal cells is mediated by a fatty acid binding membrane protein. *J Clin Invest.* 1988 Dec;82(6):2001-10.

42. Luiken JJ, Bonen A, Glatz JF. Cellular fatty acid uptake is acutely regulated by membrane-associated fatty acid-binding proteins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002 Aug-Sep;67(2-3):73-8.

43. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 2007 Mar 15;356(11):1140-51.

44. de Lonlay P, Djouadi F, Bonnefont JP, Saudubray JM, Bastin J. [Mitochondrial beta-oxidation of fatty acids: an essential metabolic pathway of muscular function]. *Arch Pediatr.* 2002 May;9 Suppl 2:175s-8s.

45. McGarry JD, Brown NF. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. *Eur J Biochem.* 1997 Feb 15;244(1):1-14.
46. Munnich A, Rustin P, Rotig A, Chretien D, Bonnefont JP, Nuttin C, et al. Clinical aspects of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis.* 1992;15(4):448-55.
47. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science.* 1999 Mar 5;283(5407):1482-8.
48. Wanders RJ, Vreken P, den Boer ME, Wijburg FA, van Gennip AH, L IJ. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA beta-oxidation. *J Inherit Metab Dis.* 1999 Jun;22(4):442-87.
49. Brivet M, Boutron A, Slama A, Costa C, Thuillier L, Demaugre F, et al. Defects in activation and transport of fatty acids. *J Inherit Metab Dis.* 1999 Jun;22(4):428-41.
50. Wilhelm GW. Sudden death in a young woman from medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency. *J Emerg Med.* 2006 Apr;30(3):291-4.
51. Gregersen N, Andresen BS, Corydon MJ, Corydon TJ, Olsen RK, Bolund L, et al. Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: Exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. *Hum Mutat.* 2001 Sep;18(3):169-89.
52. Nenad Blau GFH, James Leonard. *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*: Springer; 2006.
53. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis.* 1999 Jun;22(4):488-502.
54. Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, Gerver WJ, van den Berg MP, Sauer PJ, et al. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in

the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr.* 2006 May;148(5):665-70.

55. van der Hilst CS, Derks TG, Reijngoud DJ, Smit GP, TenVergert EM. Cost-effectiveness of neonatal screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of The Netherlands. *J Pediatr.* 2007 Aug;151(2):115-20, 20 e1-3.

56. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Chaplin M, Black C, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet.* 2007 Jan 6;369(9555):37-42.

57. Hutchesson AC, Bunday S, Preece MA, Hall SK, Green A. A comparison of disease and gene frequencies of inborn errors of metabolism among different ethnic groups in the West Midlands, UK. *J Med Genet.* 1998 May;35(5):366-70.

58. Nagao M. Frequency of 985A-to-G mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene among patients with sudden infant death syndrome, Reye syndrome, severe motor and intellectual disabilities and healthy newborns in Japan. *Acta Paediatr Jpn.* 1996 Aug;38(4):304-7.

59. Manning NJ, Olpin SE, Pollitt RJ, Webley J. A comparison of [9,10-3H]palmitic and [9,10-3H]myristic acids for the detection of defects of fatty acid oxidation in intact cultured fibroblasts. *J Inherit Metab Dis.* 1990;13(1):58-68.

60. Pourfarzam M, Morris A, Appleton M, Craft A, Bartlett K. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2001 Sep 29;358(9287):1063-4.

61. Seddon HR, Gray G, Pollitt RJ, Iltis A, Green A. Population screening for the common G985 mutation causing medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with Eu-labeled oligonucleotides and the DELFIA system. *Clin Chem.* 1997 Mar;43(3):436-42.

62. de Vries HG, Niezen-Koning K, Kliphuis JW, Smit GP, Scheffer H, ten Kate LP. Prevalence of carriers of the most common medium-chain acyl-CoA

dehydrogenase (MCAD) deficiency mutation (G985A) in The Netherlands. *Hum Genet.* 1996 Jul;98(1):1-2.

63. Giroux S, Dube-Linteau A, Cardinal G, Labelle Y, Laflamme N, Giguere Y, et al. Assessment of the prevalence of the 985A>G MCAD mutation in the French-Canadian population using allele-specific PCR. *Clin Genet.* 2007 Jun;71(6):569-75.

64. Johansson A, Guthenberg C, Ahlman H, Von Döbeln U, Hagenfeldt L. Prevalence of the 985A>G mutation in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) gene in Sweden. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999 Jul;59(4):289-91.

65. Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics.* 2004 Oct;114(4):e506-12.

66. Yang Z, Lantz PE, Ibdah JA. Post-mortem analysis for two prevalent beta-oxidation mutations in sudden infant death. *Pediatr Int.* 2007 Dec;49(6):883-7.

67. Yokota I, Coates PM, Hale DE, Rinaldo P, Tanaka K. The molecular basis of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: survey and evolution of 985A----G transition, and identification of five rare types of mutation within the medium chain acyl-CoA dehydrogenase gene. *Prog Clin Biol Res.* 1992;375:425-40.

68. ANAES. Methodology guide: conducting an appraisal of a proposed screening programme. 2004.

69. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2004 Mar;8(12):iii, 1-121.

70. Wilson CJ, Champion MP, Collins JE, Clayton PT, Leonard JV. Outcome of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency after diagnosis. *Arch Dis Child.* 1999 May;80(5):459-62.

71. HAS. Evaluation de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1er volet:

déficit en MCAD. 2011 [cited; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1069254/evaluation-de-lextension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-1er-volet-deficit-en-mcad

72. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve*. 2006 Aug;34(2):153-62.

73. Bonnet D, Martin D, Pascale De L, Villain E, Jouvet P, Rabier D, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation*. 1999 Nov;100(22):2248-53.

74. DaTorre SD, Creer MH, Pogwizd SM, Corr PB. Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in the ischemic heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1991 Feb;23 Suppl 1:11-22.

75. Arita M, Sato T, Ishida H, Nakazawa H. [Cellular electrophysiological basis of proarrhythmic and antiarrhythmic effects of ischemia-related lipid metabolites]. *Rinsho Byori*. 1993 Apr;41(4):401-8.

76. Huang JM, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Jul 15;89(14):6452-6.

77. Schmilinsky-Fluri G, Valiunas V, Willi M, Weingart R. Modulation of cardiac gap junctions: the mode of action of arachidonic acid. *J Mol Cell Cardiol*. 1997 Jun;29(6):1703-13.

78. Sharma R, Perszyk AA, Marangi D, Monteiro C, Raja S. Lethal neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency: an unusual presentation of a rare disorder. *Am J Perinatol*. 2003 Jan;20(1):25-32.

79. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol*. 2005 Jan;62(1):37-41.

80. Corti S, Bordoni A, Ronchi D, Musumeci O, Aguenouz M, Toscano A, et al. Clinical features and new molecular findings in Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency. *J Neurol Sci.* 2008 Mar 15;266(1-2):97-103.
81. Taroni F, Verderio E, Fiorucci S, Cavadini P, Finocchiaro G, Uziel G, et al. Molecular characterization of inherited carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Sep 15;89(18):8429-33.
82. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med.* 2004 Oct-Dec;25(5-6):495-520.
83. Thuillier L, Rostane H, Droin V, Demaugre F, Brivet M, Kadhom N, et al. Correlation between genotype, metabolic data, and clinical presentation in carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) deficiency. *Hum Mutat.* 2003 May;21(5):493-501.
84. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 1990;13(3):321-4.
85. Pande SV, Brivet M, Slama A, Demaugre F, Aufrant C, Saudubray JM. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with severe hypoglycemia and auriculo ventricular block. Translocase assay in permeabilized fibroblasts. *J Clin Invest.* 1993 Mar;91(3):1247-52.
86. Roe CR, Roe DS. Recent developments in the investigation of inherited metabolic disorders using cultured human cells. *Mol Genet Metab.* 1999 Oct;68(2):243-57.
87. Schmidt-Sommerfeld E, Bobrowski PJ, Penn D, Rhead WJ, Wanders RJ, Bennett MJ. Analysis of carnitine esters by radio-high performance liquid chromatography in cultured skin fibroblasts from patients with mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Pediatr Res.* 1998 Aug;44(2):210-4.
88. Giak Sim K, Carpenter K, Hammond J, Christodoulou J, Wilcken B. Quantitative fibroblast acylcarnitine profiles in mitochondrial fatty acid beta-oxidation

defects: phenotype/metabolite correlations. *Mol Genet Metab.* 2002 Aug;76(4):327-34.

89. Corr PB, Gross RW, Sobel BE. Arrhythmogenic amphiphilic lipids and the myocardial cell membrane. *J Mol Cell Cardiol.* 1982 Nov;14(11):619-26.

90. Oliver MF. Sudden cardiac death: the lost fatty acid hypothesis. *Qjm.* 2006 Oct;99(10):701-9.

91. Bodman M, Smith D, Nyhan WL, Naviaux RK. Medium-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency: occurrence in an infant and his father. *Arch Neurol.* 2001 May;58(5):811-4.

92. Korman SH, Gutman A, Brooks R, Sinnathamby T, Gregersen N, Andresen BS. Homozygosity for a severe novel medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutation IVS3-1G > C that leads to introduction of a premature termination codon by complete missplicing of the MCAD mRNA and is associated with phenotypic diversity ranging from sudden neonatal death to asymptomatic status. *Mol Genet Metab.* 2004 Jun;82(2):121-9.

93. Maclean K, Rasiah VS, Kirk EP, Carpenter K, Cooper S, Lui K, et al. Pulmonary haemorrhage and cardiac dysfunction in a neonate with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency. *Acta Paediatr.* 2005 Jan;94(1):114-6.

94. Sanatani S, Mahkseed N, Vallance H, Brugada R. The Brugada ECG pattern in a neonate. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005 Mar;16(3):342-4.

95. Hendrickson SC, St Louis JD, Lowe JE, Abdel-aleem S. Free fatty acid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion. *Mol Cell Biochem.* 1997 Jan;166(1-2):85-94.

96. Opie LH. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. Relation to myocardial ischemia and infarct size. *Am J Cardiol.* 1975 Dec;36(7):938-53.

97. Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Annu Rev Physiol.* 1974;36:413-59.
98. Ferrari R, Pepi P, Ferrari F, Nesta F, Benigno M, Visioli O. Metabolic derangement in ischemic heart disease and its therapeutic control. *Am J Cardiol.* 1998 Sep 3;82(5A):2K-13K.
99. Paolisso G, Gualdiero P, Manzella D, Rizzo MR, Tagliamonte MR, Gambardella A, et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol.* 1997 Oct 1;80(7):932-7.
100. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation.* 2001 Aug 14;104(7):756-61.
101. Murnaghan MF. Effect of fatty acids on the ventricular arrhythmia threshold in the isolated heart of the rabbit. *Br J Pharmacol.* 1981 Aug;73(4):909-15.
102. Katz AM, Nash-Adler P, Watras J, Messineo FC, Takenaka H, Louis CF. Fatty acid effects on calcium influx and efflux in sarcoplasmic reticulum vesicles from rabbit skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta.* 1982 Apr 23;687(1):17-26.
103. Makiguchi M, Kawaguchi H, Tamura M, Yasuda H. Effect of palmitic acid and fatty acid binding protein on ventricular fibrillation threshold in the perfused rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991 Aug;5(4):753-61.
104. Katz AM. Trans-fatty acids and sudden cardiac death. *Circulation.* 2002 Feb 12;105(6):669-71.
105. Lemaitre RN, King IB, Raghunathan TE, Pearce RM, Weinmann S, Knopp RH, et al. Cell membrane trans-fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Circulation.* 2002 Feb 12;105(6):697-701.

106. Kurien VA, Oliver MF. A metabolic cause for arrhythmias during acute myocardial hypoxia. *Lancet*. 1970 Apr 18;1(7651):813-5.
107. Kelly RA, O'Hara DS, Mitch WE, Smith TW. Identification of NaK-ATPase inhibitors in human plasma as nonesterified fatty acids and lysophospholipids. *J Biol Chem*. 1986 Sep 5;261(25):11704-11.
108. Kim D, Duff RA. Regulation of K⁺ channels in cardiac myocytes by free fatty acids. *Circ Res*. 1990 Oct;67(4):1040-6.
109. Rettinger A, Gempel K, Hofmann S, Gerbitz KD, Bauer MF. Tandem mass spectrometric assay for the determination of carnitine palmitoyltransferase II activity in muscle tissue. *Anal Biochem*. 2002 Mar 15;302(2):246-51.
110. TUKEY J. *exploratory data analysis*. PEARSON EDUCATION ed; 1977.
111. Akar FG, O'Rourke B. Mitochondria are sources of metabolic sink and arrhythmias. *Pharmacol Ther*. Sep;131(3):287-94.
112. Poggi F, Rabier D, Vassault A, Charpentier C, Kamoun P, Saudubray JM. Protocol of metabolic investigations in hereditary metabolic diseases. *Arch Pediatr*. 1994 Jul;1(7):667-73.

Tableau 8 : Caractéristiques de la mort subite cardiaque

	1	2F	3	4	5	6	7	8F	9	10	11	12	13	14F	15F	16F	17F	18
Tachycardie ventriculaire	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0
Fibrillation ventriculaire	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1
infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
alcool	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
jeun	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
hypoglycémie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
hyperammoniémie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
cétose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles neurologiques	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Insuffisance rénale	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
insuffisance hépatique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 9 : Antécédents cardiologiques

	1	2F	3	4	5	6	7	8F	9	10	11	12	13	14F	15F	16F	17F	18
Fibrillation atriale	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Flutter atrial	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Tachycardie atriale	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Tachycardie jonctionnelle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
BAV	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Facteurs de risques cardiovasculaires																		
HTA	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
surcharge pondérale	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
tabac	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0
dyslipidémie	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alcool	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diabète de type 2	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 10 : Autres antécédents

	1	2F	3	4	5	6	7	8F	9	10	11	12	13	14F	15F	16F	17F	18	
ATCD pulmonaire																			
BPCO post tabagique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
ATCD endocrinien																			
Basedow	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
hypothyroïdie	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
diabète	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ATCD hepato digestif																			
RGO	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cholecystectomie	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gastrite/UGD	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ATCD osteo articulaire																			
rupture tendineuse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
sciatique	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
hernie discale opérée	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
PTG	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
PTH	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ATCD ORL																			
angiome cervical	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Paralysie corde vocale	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ATCD NUG																			
curetage utérin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
coliques néphrétiques	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tableau 11 : Traitements des patients au moment de la visite d'inclusion

	1	2F	3	4	5	6	7	8F	9	10	11	12	13	14F	15F	16F	17F	18
DAI	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TV enregistrées	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1
beta bloquant	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
AAR Ic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Amiodarone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
aspirine	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
IEC/ARA2	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1
Biguanides/sulfamides	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AVK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Anti aldosterone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Digitoxine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Diurétiques de l'anse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
statine	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
inhibiteur calcique	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IPP	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-thyroxine	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Tableau 12 : bilan d'investigation lors de l'épisode de mort subite cardiaque

	1	2F	3	4	5	6	7	8F	9	10	11	12	13	14F	15F	16F	17F	18
Bilan étiologique	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Anomalies ECG de repos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anomalies ionogramme	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anomalies ETT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Potentiels tardifs	0	0	NF	0	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	NF
Lésions à la coronarographie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Test au methergin positif	NF	NF	NF	0	0	NF	0	0	NF	0	0	0	0	NF	0	NF	0	NF
SVP positive	0	0	0	0	0	0	0	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NF
Test à l'ajmaline positif	NF	0	NF	0	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	NF	NF	NF	NF	NF
Anomalies à l'IRM	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	NF	0	0	0	NF	NF	NF	0	0	NF

Tableau 13 : Bilan biologique standard effectué le matin après plus de 8 heures de jeune

	1	2F	3	4	5	6	7	8F	9	10	11	12	13	14F	15F	16F	17F	18
Na+ (mM)	139	140	140	138	140	141	140	141	139	139	141	138	139	139	143	138	142	137
K+ (mM)	3,9	3,8	5,1	4,6	4,5	4,6	4,5	5,2	5,1	4,6	4,6	4,6	5	4,2	4,5	4,2	4,4	4,1
Cl- (mM)	100	102	104	107	104	106	107	108	105	103	103	107	110	102	109	105	107	97
Protéines (g/l)	74	72	77	76	85	71	71	75	75	76	72	70	70	75	69	70	75	74
Urée (mM)	4,84	4,51	11,2	4,34	5,01	5,51	5,34	3,67	5,68	6,35	4,01	4,84	15,7	4,5	7,18	4,17	4,34	5,68
créatinine (µM)	90	77	95	78	80	99	105	83	108	103	88	95	240	67	95	101	103	88
glycémie (mM)	7,77	6,38	4,77	5,27	5,4	8,82	5,77	4,77	4,94	5	5,88	4,55	6,16	7,83	5,11	6,05	5,88	6,38
cholestérol (mM)	4,27	5,96	5,36	5,85	5,85	2,85	3,91	5,46	3,91	4,69	5,65	4,27	6,58	6,58	3,96	6,71	4,92	5
triglycérides (mM)	1,56	1,55	0,87	2,35	1,04	0,78	0,76	1,13	0,98	0,54	3,8	1,07	4,4	2,42	1,46	0,95	1,11	2,1
Acide urique (µM)	333	226	434	393	220	405	411	202	399	256	339	274	607	422	321	274	179	583
phosphate (mM)	0,94	1	1,03	1,13	1,26	1	0,97	1,07	1,2	1,03	1,07	1,16	0,84	0,94	1,23	1,16	1,03	0,74
Calcium (mM)	2,6	2,5	2,43	2,4	2,63	2,48	2,45	2,55	2,35	2,5	2,53	2,53	2,43	2,4	2,38	2,43	2,35	2,35
Fe (µM)	14	25,1	21,7	13,1	19	18,1	14,9	14,7	11,3	16,7	19,2	18,8	22,2	22,4	11,5	14,7	19,4	23,3
PAL (UI/l)	54	61	46	97	34	56	97	53	88	47	49	88	62	70	79	43	46	87
TGO (UI/l)	60	18	28	26	24	16	45	12	48	25	22	38	26	43	21	19	32	90
TGP (UI/l)	39	13	22	26	29	29	51	14	47	26	16	58	9	55	27	14	42	81
Bili totale (µM)	14	12	17	9	17	15	10	9	10	14	17	17	7	12	7	7	17	15
CPK (UI/l)	114	90	134	199	212	76	609	73	241	164	153	180	54	79	79	113	53	169
BNP (UI/l)	18	34	113	36	13	76	25	41	136	11	36	10	94	41	221	51	427	73

Tableau 14: bilan énergétique réalisé le matin après plus de 8 heures de jeune

	1	2F	3	4	5	6	7	8F	9	10	11	12	13	14F	15F	16F	17F	18
ac gras NE (µM)	824	482	381	678	555	676	345	563	455	367	291	275	833	395	603	654	859	1016
acetate (µM)	157	50	71	82	138	84	54	91	88	84	86	32	32	50	105	93	73	NF
β OH butyrate (µM)	145	30	30	37	61	156	30	128	30	30	30	30	35	30	30	56	44	NF
lactate (µM)	1978	1331	1035	962	721	1003	972	1599	1152	1602	1716	964	1467	1522	1221	1302	936	NF
pyruvate (µM)	215	53	56	69	81	36	40	26	71	67	82	32	67	76	35	33	22	NF
Lactates/pyruvates	9,5	25,1	18,5	13,9	8,9	27,9	24,3	61,5	16,2	23,9	20,9	30,1	21	20	34,9	39,5	42,5	NF
carnitine totale (µM)	49	48	56	51	45	44	48	47	48	40	50	51	60	34	58	34	39	56
carnitine libre (µM)	33	34	43	39	35	31	37	34	39	31	42	42	44	26	46	26	28	43

Tableau 15 : Dosage des acyl carnitines plasmatiques

	1	2F	3	4	5	6	7	8F	9	10	11	12	13	14F	15F	16F	17F	18
C6 (µM)	0,06	0,06	0,06	0,1	0,08	0,09	0,05	0,09	0,07	0,07	0,05	0,07	0,1	0,06	0,1	0,06	0,11	NF
C8 (µM)	0,2	0,26	0,17	0,12	0,19	0,32	0,14	0,16	0,11	0,09	0,08	0,21	0,26	0,13	0,33	0,16	0,23	NF
C10 (µM)	0,29	0,38	0,31	0,18	0,48	0,54	0,18	0,29	0,17	0,24	0,14	0,33	0,41	0,2	0,43	0,19	0,36	NF
C10:1 (µM)	0,18	0,16	0,17	0,19	0,19	0,15	0,14	0,15	0,1	0,09	0,11	0,24	0,21	0,1	0,14	0,09	0,24	NF
C8/C10	0,29	0,47	0,55	0,64	0,4	0,6	0,8	0,6	0,7	0,4	0,6	0,6	0,6	0,65	0,75	0,8	0,64	NF
Ac.Organiques U	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 16: Dosage des acides aminés ($\mu\text{mol/l}$) réalisé à jeun dans le cadre du bilan énergétique

	1	2F	3	4	5	6	7	8F	9	10	11	12	13	14F	15F	16F	17F	18
Taurine	40	57	62	61	43	36	53	43	66	39	45	109	128	35	57	48	59	75
ac.aspartique	3	3	3	4	3	2	3	4	4	3	3	4	2	4	4	4	2	3
hydroxyproline	8	2	21	5	14	10	10	11	14	14	10	29	15	2	6	11	6	25
threonine	74	140	121	97	99	116	143	235	128	189	120	144	212	77	102	94	60	133
serine	98	108	130	124	108	138	90	110	92	111	107	115	68	73	106	90	96	99
asparagine	30	59	68	68	60	60	62	57	53	66	61	59	53	43	49	34	48	57
ac. Glutamique	93	12	39	107	28	28	85	17	40	18	49	40	51	47	66	11	20	48
glutamine	517	689	754	193	685	724	738	839	751	784	680	847	560	612	552	457	659	724
proline	191	226	369	404	223	390	162	192	225	246	374	466	274	171	291	131	112	296
glycine	172	189	233	202	187	212	234	223	191	275	207	294	203	154	322	279	283	198
alanine	421	399	513	425	337	491	375	318	466	484	639	384	412	443	315	243	215	553
citrulline	10	31	42	51	25	22	34	37	32	29	24	33	40	21	30	25	32	31
aa butyrique	21	31	29	17	49	43	30	28	21	19	21	14	11	17	24	9	6	12
valine	271	200	292	240	294	347	257	212	264	237	244	250	145	317	215	175	140	254
demi-cystine	124	116	126	139	91	108	121	95	121	101	88	88	78	127	124	89	105	150
methionine	21	21	29	24	26	28	32	21	33	33	25	29	23	23	22	18	21	26
isoleucine	78	38	79	81	72	111	84	61	81	68	81	88	41	87	57	50	40	64
leucine	144	98	154	151	151	216	165	108	147	138	140	151	70	175	114	99	88	127
tyrosine	68	59	79	74	56	58	82	45	99	56	70	66	40	77	59	48	64	92
phénylalanine	56	54	73	68	67	72	81	53	74	69	58	69	63	77	63	52	57	74
homocystéine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ornithine	41	51	85	70	57	52	66	70	80	56	46	74	81	70	65	37	69	105
lysine	201	179	233	160	214	258	210	210	245	237	170	145	147	221	173	149	167	199
histidine	67	67	67	78	78	109	98	82	66	83	89	103	118	72	61	72	73	87
3 Met-histidine	8	14	21	21	7	8	0	1	4	8	16	2	4	4	3	2	2	10
tryptophane	4	0	3	0	2	0	10	43	33	14	3	0	0	0	0	0	0	0
arginine	34	59	104	92	71	60	84	108	66	107	68	65	67	51	56	81	51	39
TOTAL AA	2799	2900	3725	3565	3047	3596	3308	3221	3467	3533	3433	3700	2940	3011	2909	2319	2480	3440

Tableau 17 : Etude de l'oxydation mitochondriale des acides gras par identification des acylcarnitines dans les fibroblastes en culture. Tous les résultats sont exprimés en μM . Entre parenthèse les valeurs seuils exprimées en μM .

	1	2F	3	4	5	6	7	8F	9	10	11	12	13	14F	15F	16F	17F	18
C4 : 0 (5,6)	5,2	4,3	6,4	3,8	4,6	4,2	3,9	4,5	4,4	3,6	6,1	5,8	3,9	5,4	4,7	4,8	5,2	4,1
C6 : 0 (4,8)	4,2	4,9	5,6	5,2	4,3	4,4	5,3	6,2	6,1	3,3	5,2	3,7	4,1	5,1	2,7	3,1	2,9	4,1
C8: 0 (10,3)	10,2	8,3	11,2	8,6	9,1	10,2	7,9	13,8	11,1	6,2	8,6	9,4	10,2	11,8	7,5	9,8	8,8	10,6
C10: 0 (8,9)	9,1	8,2	8,0	9,4	12,4	11,3	8,9	15,6	14,3	6,6	7,6	9,8	10,5	12,5	13,6	8,5	10,3	11,5
C12: 0 (4,7)	3,9	4,1	4,4	3,8	4,9	4,8	4,1	4,8	4,2	4,0	3,6	3,8	4,8	3,9	3,9	4,1	4,6	3,7
C14 : 0 (2,8)	1,2	0,8	0,9	1,1	1,2	1,8	1,9	0,9	0,7	2,1	1,4	1,5	1,8	1,7	0,9	1,1	1,2	1,8
C16 : 0 (16,4)	26,2	24,8	23,1	27,1	26,3	25,8	26,9	25,0	22,3	57,5	24,8	23,7	25,8	24,9	26,9	27,8	22,5	23,4
3OH C16 :0 (1)	0,9	1,2	0,7	1,5	2,8	2,2	1,9	1,1	2,8	3,2	3,8	2,4	2,8	0,9	1,8	2,1	1,7	0,9

Tableau 18 : comparaison des moyennes des deux populations concernant les valeurs biologiques usuelles
 Population 1 : Taux Ala et Pro normaux (1,2,5,7,8,9,10,13,14,16,17) ; Population 2 : Taux Ala et Pro élevés (3,4,6,11,12,15,18)

Paramètres mesurés	Moyenne population 1	Moyenne population 2	Valeur t de student à 16 ddl	Valeur p
Na+ (mM)	139,6	139,71	0,089	0,93
K+ (mM)	4,49	4,58	0,43	0,67
Cl- (mM)	104,82	104,71	-0,056	0,95
Protéines (g/l)	74,36	72,71	-0,8	0,43
Urée (mM)	5,83	6,11	0,17	0,86
créatinine (µM)	105,18	91,14	-0,70	0,49
glycémie (mM)	5,99	5,82	-0,25	0,8
cholesterol (mM)	5,35	4,71	-1,09	0,29
triglycérides (mM)	1,49	1,77	0,47	0,64
phosphate (mM)	1,04	1,05	0,15	0,88
ac.urique (µM)	320,82	392,71	1,11	0,28
Ca (mM)	2,47	2,44	-0,62	0,54
Fe (µM)	17,67	17,96	0,12	0,905
PAL (UI/l)	60,45	71,71	0,97	0,34
TGO (UI/l)	32	34,43	0,22	0,82
TGP (UI/l)	30,82	37	0,57	0,57
Bili totale (µM)	11,73	13,86	1,03	0,32
CPK (UI/l)	163,82	141,43	-0,32	0,75
BNP (UI/l)	81	80,71	-0,005	0,99

Tableau 19 : comparaison des moyennes des deux populations concernant le bilan énergétique

Population 1 : Taux Ala et Pro normaux (1,2,5,7,8,9,10,13,14,16,17) ; Population 2 : Taux Ala et Pro élevés (3,4,6,11,12,15,18)

Paramètres mesurés	Moyenne population 1	Moyenne population 2	Valeur t de student à 16 ddl	Valeur p
ac gras non esterifiés (µM)	575,63	560	-0,13	0,9
acetate (µM)	82,72	76,66	-0,33	0,743
beta OH butyrate (µM)	56,27	52,16	-0,16	0,87
lactate (µM)	1325,63	1150,16	-0,95	0,35
pyruvate (µM)	68,27	51,66	-0,70	0,49
lactate/pyruvate	26,58	24,36	-0,31	0,76
carnitine totale (µM)	44,72	52,28	2,09	0,05
carnitine libre (µM)	33,36	40,85	2,61	0,019
C6 (µM)	0,075	0,08	0,31	0,77
C8 (µM)	0,17	0,21	0,68	0,5
C10 (µM)	0,29	0,32	0,46	0,65
C10:1 (µM)	0,15	0,16	0,62	0,54
C8/C10	0,57	0,62	0,61	0,55

Tableau 20 : comparaison des moyennes des deux populations concernant les dosages des acides aminés

Population 1 : Taux Ala et Pro normaux (1,2,5,7,8,9,10,13,14,16,17) ; Population 2 : Taux Ala et Pro élevés (3,4,6,11,12,15,18)

paramètres (en µM)	Moyenne population 1	Moyenne population 2	Valeur t de student à 16 ddl	Valeur p
Taurine	55,54	63,57	0,58	0,56
ac.aspartique	3,18	3,28	0,25	0,8
hydroxyproline	9,73	15,14	1,39	0,18
threonine	131,91	119	-0,51	0,62
serine	94,91	117	2,81	0,012
asparagine	51,36	60,28	1,65	0,12
ac. Glutamique	38,36	53,86	1,02	0,32
glutamine	662,82	639,14	-0,26	0,798
proline	204,82	345,71	3,76	0,001689
glycine	217,27	238,28	0,82	0,43
alanine	375,72	472,85	1,81	0,26
citrulline	28,72	33,28	0,92	0,37
alpha amino butyrique	22	22,85	0,13	0,89
valine	228,36	263,14	1,19	0,07
demi-cystine	106,18	117,57	1,04	0,311
methionine	24,72	26,14	0,57	0,567
isoleucine	63,63	80,14	1,66	0,116
leucine	125,72	150,42	1,34	0,198
tyrosine	63,09	71,14	0,95	0,35
phenylalanine	63,90	68,142	0,87	0,39
ornithine	61,63	71	1,01	0,32
lysine	198,18	191,14	-0,35	0,73
histidine	79,63	84,85	0,57	0,57
3 methyl histidine	4,91	11,57	2,06	0,057
tryptophane	9,64	0,85	-1,38	0,18
arginine	70,82	69,14	-0,13	0,89
amnioacidémie totale	3002,27	3481,14	2,56	0,02

**ETUDE DE LA PREVALENCE DES DEFICITS
ENZYMATIQUES DE LA BETA-OXYDATION
MITOCHONDRIALE DES ACIDES GRAS CHEZ
LES PATIENTS ADULTES AYANT PRESENTE DES
TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE
GRAVES**

CAHIER D'OBSERVATION

NOM (3 premières lettres) |_|_|_|

PRENOM (2 premières lettres) |_|_|

NUMERO DE PATIENT |_|_|

Investigateur Coordonnateur :

François FEILLET
Service de Médecine Infantile 1,
Hôpital d'Enfants,
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy

Promoteur :

Centre Hospitalier Universitaire de Nancy
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
54035 NANCY Cedex

INSTRUCTIONS POUR REMPLIR LES CAHIERS D'OBSERVATION

1. Remplissez les feuilles en utilisant **un stylo bille noir** pour une bonne lisibilité.
2. N'inscrivez qu'un caractère par case.
3. Lorsque le résultat doit être reporté dans des cases ouvertes, remplir les cases à partir de la droite.
Ex : 30 I _ 0I _ 3I _ 0I
4. Lorsque le résultat doit être reporté dans des cases fermées, cochez la case appropriée.
Ex : 1 Masculin 2 Féminin
5. **Chaque erreur doit être barrée d'un trait** de manière à la laisser visible, **corrigée, paraphée et datée**. N'utilisez pas de correcteur.
6. Quand une donnée est manquante, mettez :
soit NF pour un examen / bilan non fait
soit NA quand ce n'est pas applicable
soit DM pour une donnée non disponible
7. En cas **d'évènements indésirables**, de modification de **traitements** concomitants au cours d'une visite de suivi, **remplir les pages spécifiques correspondantes en fin de cahier**.
8. En cas d'arrêt prématuré, remplir **la feuille « Bilan de fin d'étude et/ou arrêt prématuré »**.

VISITE D'INCLUSION (J1)

DATE : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Nom : |_|_|_|_| (3 premières lettres)

Prénom : |_|_|_| (2 premières lettres)

Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (jour/mois/année)

Sexe : masculin féminin

Taille : |_|_|_|_|_| cm

Poids : |_|_|_|_|_| kg

EXAMEN CLINIQUE

- Pression Artérielle Systolique (PAS) : |_|_|_|_| mmHg
- Pression Artérielle Diastolique : |_|_|_|_| mmHg
- Température : |_|_|, |_|_| °C
- Pouls : |_|_|_|_|
- Fréquence cardiaque : |_|_|_|_|

VALIDATION DE L'ÉPISODE

	Oui	Non	Date	En cours
Antécédents néonataux				
Syndrome de Reye	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Hospitalisation pour hypoglycémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Hospitalisation pour arythmie cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
SDIS dans la famille ?????	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Autre(s)			_____	<input type="checkbox"/>
Troubles du rythme ventriculaire				
Tachycardie Ventriculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Fibrillation Ventriculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Autre			_____	<input type="checkbox"/>
Circonstances favorisant à l'épisode validant				
Episode infectieux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Alcoolisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Jeun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Hypoglycémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Présence de signes associés				
Hyperammoniémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Cétose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Troubles neurologiques (encéphalopathie, convulsions)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Insuffisance rénale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>

Insuffisance hépatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
DAI				
Primo-implantation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Repose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Événements enregistrés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Complications				<input type="checkbox"/>
Infectieuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Traitement inapproprié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Bilan étiologique				
PTV ???	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Coronarographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Test au méthergin ???	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
SVP ????	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Test à l'ajmaline ???	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
IRM cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

	Traitements	Dates : D : début / F : fin	En cours
1		D : <u> </u> / <u> </u> / F : <u> </u> /	<input type="checkbox"/>
2		D : <u> </u> / <u> </u> / F : <u> </u> /	<input type="checkbox"/>
3		D : <u> </u> / <u> </u> / F : <u> </u> /	<input type="checkbox"/>
4		D : <u> </u> / <u> </u> / F : <u> </u> /	<input type="checkbox"/>
5		D : <u> </u> / <u> </u> / F : <u> </u> /	<input type="checkbox"/>
6		D : <u> </u> / <u> </u> / F : <u> </u> /	<input type="checkbox"/>
7		D : <u> </u> / <u> </u> / F : <u> </u> /	<input type="checkbox"/>

RECUEIL DU CONSENTEMENT

Je soussigné(e) Dr/Pr.....certifie que

Le patient a :

VERIFICATION DES CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION DU PATIENT

CRITERES D'INCLUSION

Patient majeur	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Présence d'un Défibrillateur Automatique Implantable dûe à des antécédents de troubles du rythme ventriculaires graves documentés ou d'une mort subite	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Affiliation à un régime de sécurité sociale	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Consentement éclairé recueilli	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non



Si une case est cochée **NON** : le patient ne peut pas poursuivre l'étude

CRITERES DE NON INCLUSION

Femme enceinte	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Patient non-compliant	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Patient participant à un essai clinique dans un délai \leq 30 jours	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Patient sous tutelle ou curatelle	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Absence de consentement éclairé	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non



Si une case est cochée **OUI** :
le patient ne peut pas poursuivre l'étude

MCAD			
------	--	--	--

BIOLOGIE

Heure de début du jeun : |_|_| : |_|_| (h:mn)

Date du prélèvement sanguin : |_|_||_|_||_|_|_|_|_|

Date du prélèvement urinaire : |_|_||_|_||_|_|_|_|_|

Poids : |_|_|_| kg

Bilan Biochimique			Bilan énergétique		
		Unités			Unités
Na+	_ _ _ , _ _		Glycémie	_ _ _ , _ _	
K+	_ _ _ , _ _		Alanine	_ _ _ , _ _	
Cl-	_ _ _ , _ _		AGNE	_ _ _ , _ _	
Protéines	_ _ _ , _ _		Acétate	_ _ _ , _ _	
Urée	_ _ _ , _ _		β OH Butyrate	_ _ _ , _ _	
Créatinine	_ _ _ , _ _		Lactate	_ _ _ , _ _	
Glycémie	_ _ _ , _ _		Pyruvate	_ _ _ , _ _	
Cholestérol	_ _ _ , _ _		L/P	_ _ _ , _ _	
Triglycérides	_ _ _ , _ _				
Phosphate	_ _ _ , _ _				

MCAD			
------	--	--	--

Acide urique	,	
Fer	,	
PAL	,	
TGO	,	
TGP	,	
Bilirubine totale /directe	,	
CPK / BNP	,	

Prélèvement pour la Biologie moléculaire (applicable si le consentement est signé):

Prélèvement réalisé Oui Non

Date du prélèvement :

Mutation A985G présente : Oui Non

		Normalité
Carnitine totale	µmol/L	<input type="checkbox"/> Oui* <input type="checkbox"/> Non
Carnitine libre	µmol/L	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Acyl carnitines	µmol/L	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Acides organiques urinaires	µmol/L	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

*si [Carnitine] totale < 40 µmol/L, alors traitement par LEVOCARNIL 50 mg/k/j) pendant 2 mois

*si [Carnitine] totale = normale et [Carnitine] libre < 20 µmol/L, alors traitement par LEVOCARNIL 50 mg/k/j) pendant 2 mois

MCAD	_ _ _	_ _ _	_ _
-------------	-------	-------	-----

Nécessité d'une supplémentation en **LEVOCARNIL®** : Oui* Non

Si oui, préciser la raison : 1 [Carnitine] totale < 40 µmol/L

2 [Carnitine] totale = normale et [Carnitine] libre < 20 µmol/L

Dose totale	Date début	Date de fin
_ _ _ mg	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

MCAD	_ _ _	_ _ _	_ _
------	-------	-------	-----

Créatinine	_ _ _ , _ _		Lactate	_ _ _ , _ _	
Glycémie	_ _ _ , _ _		Pyruvate	_ _ _ , _ _	
Cholestérol	_ _ _ , _ _		L/P	_ _ _ , _ _	
Triglycérides	_ _ _ , _ _				
Phosphate	_ _ _ , _ _				
Acide urique	_ _ _ , _ _				
Fer	_ _ _ , _ _				
PAL	_ _ _ , _ _				
TGO	_ _ _ , _ _				
TGP	_ _ _ , _ _				
Bilirubine totale /directe	_ _ _ , _ _				
CPK / BNP	_ _ _ , _ _				

➤ **Prélèvement pour la Biologie moléculaire (applicable si le consentement est signé):**

- Prélèvement réalisé Oui Non

- Date du prélèvement : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

- Mutation A985G présente : Oui Non

MCAD	_ _ _	_ _ _	_ _
------	-------	-------	-----

➤ **Résultats pour la Carnitine**

		Normalité
Carnitine totale	_ _ _ μmol/L	<input type="checkbox"/> Oui* <input type="checkbox"/> Non*
Carnitine libre	_ _ _ μmol/L	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Acyl carnitines	_ _ _ μmol/L	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Acides organiques urinaires	_ _ _ μmol/L	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

*si [Carnitine] totale < 40 μmol/L, alors **XXXXXXXXXXXX**, sortie d'étude ou traitement par Levocarnil pendant 2 mois

*si [Carnitine] totale = normale et [Carnitine] libre < 20 μmol/L, **XXXXXXXXXXXX**, sortie d'étude ou traitement par Levocarnil pendant 2 mois

➤ **Biopsie cutanée**

- Prélèvement réalisé Oui Non

- Date du prélèvement : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

- Culture de Fibroblastes réalisée : Oui Non*

*Si non, préciser :

- Résultats de β-oxydation :
(développer ????).....
Date d'envoi

- Résultats de l'oxymétrie :
(développer ????).....
Date d'envoi

MCAD			
-------------	--	--	--

EVENEMENTS INDESIRABLES

Des évènements indésirables sont-ils survenus lors de l'hospitalisation ? OUI* NON

*Si oui compléter la partie EVENEMENTS INDESIRABLES du cahier d'observation

En cas d'EIG, merci de compléter la fiche de déclaration initiale (classeur investigateur) et de la faxer au promoteur dans les 24h (jours ouvrés) au 03 83 85 98 14

<p>INVESTIGATEUR</p> <p>Je certifie l'exactitude des données recueillies au cours de cette visite</p> <p>Date : / / / / / / / / / / / / / / / /</p> <p>Nom : Signature :</p>
--

Visite	Nature de l'événement Date d'apparition ou de modification d'intensité	Intensité	Relation avec l'objet de l'étude	Mesures prises	évolution a la fin de l'étude	E.I. Grave2
 / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ /	<input type="checkbox"/> Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> Sans relation <input type="checkbox"/> Relation inconnue <input type="checkbox"/> Relation possible <input type="checkbox"/> Relation probable	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Traitement(s) symptomatique(s) ¹ <input type="checkbox"/> Examen(s) complémentaire(s) <input type="checkbox"/> Hospitalisation / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ /	<input type="checkbox"/> Événement en cours <input type="checkbox"/> Événement résolu Date : / _ / _ / / _ / _ / _ / _ / _ / _ / <input type="checkbox"/> Événement en cours de résolution <input type="checkbox"/> Evolution inconnue	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
 / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ /	<input type="checkbox"/> Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> Sans relation <input type="checkbox"/> Relation inconnue <input type="checkbox"/> Relation possible <input type="checkbox"/> Relation probable	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Traitement(s) symptomatique(s) ¹ <input type="checkbox"/> Examen(s) complémentaire(s) <input type="checkbox"/> Hospitalisation / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ /	<input type="checkbox"/> Événement en cours <input type="checkbox"/> Événement résolu Date : / _ / _ / / _ / _ / _ / _ / _ / _ / <input type="checkbox"/> Événement en cours de résolution <input type="checkbox"/> Evolution inconnue	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
 / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ /	<input type="checkbox"/> Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> Sans relation <input type="checkbox"/> Relation inconnue <input type="checkbox"/> Relation possible <input type="checkbox"/> Relation probable	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Traitement(s) symptomatique(s) ¹ <input type="checkbox"/> Examen(s) complémentaire(s) <input type="checkbox"/> Hospitalisation / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ /	<input type="checkbox"/> Événement en cours <input type="checkbox"/> Événement résolu Date : / _ / _ / / _ / _ / _ / _ / _ / _ / <input type="checkbox"/> Événement en cours de résolution <input type="checkbox"/> Evolution inconnue	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

MCAD	_ _ _	_ _ _	_ _
-------------	-------	-------	-----

 /_/_//_/_//_/_//_/_/	<input type="checkbox"/> Légère <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> Sans relation <input type="checkbox"/> Relation inconnue <input type="checkbox"/> Relation possible <input type="checkbox"/> Relation probable	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Traitement(s) symptomatique(s) ¹ <input type="checkbox"/> Examen(s) complémentaire(s) <input type="checkbox"/> Hospitalisation / _/ _//_/_//_/_/ _/_/_/	<input type="checkbox"/> Evénement en cours <input type="checkbox"/> Evénement résolu Date : /_/_/ /_/_/ /_/_/ <input type="checkbox"/> Evénement en cours de résolution <input type="checkbox"/> Evolution inconnue	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
--	---	--	--	--	--	--

1. Reporter les traitements dans la partie traitements concomitants
2. Déclarer l'EIG dans les 24 h avec le formulaire de notification d'un EIG

Déf d'un EIG :

<ul style="list-style-type: none"> - tout événement ayant entraîné le décès - entraînant une incapacité ou une invalidité - entraînant une malformation congénitale 	<ul style="list-style-type: none"> - menaçant le pronostic vital - entraînant ou prolongeant une hospitalisation - autre événement médical important
--	---

MCAD		
------	--	--

FIN D'ETUDE

Date d'entrée dans l'étude : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Date de sortie : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Le sujet a-t-il effectué l'intégralité de l'étude ? Oui Non*

*Si non, motif de l'arrêt prématuré et définitif du traitement :

PRESENCE D'EVENEMENT INDESIRABLE ⇒ Remplir le tableau de recueil des événements indésirables

PRESENCE D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE ⇒ Remplir la feuille de recueil des événements indésirables graves

SOUHAIT D'ARRETER (décision du patient)

oui*

non

*Si oui, le |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

AUTRE : Précisez

Je certifie avoir apporté toute l'attention nécessaire au remplissage des données de ce cahier d'observation pour ce patient.

Date : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Nom de l'investigateur : _____

Signature de l'investigateur :

MCAD			
------	--	--	--

Réservé Promoteur :ID

	CELLULE DE PROMOTION CHU de NANCY	<h2>DECLARATION D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE</h2> <p>Cette fiche est à faxer dûment complétée dans les 24 heures ouvrées au 03 83 32 33 44</p>
---	--	--

Identification du protocole : A compléter par Mme N. PETITPAIN Référence de l'étude : Titre : Promoteur : CHU de NANCY <u>Investigateur principal :</u> <u>Service :</u> Tel : (33) 03 83 68 37 01. e-mail :	<input type="checkbox"/> 1 ^{ère} notification date de 1 ^{ère} notification : --/--/---- <input type="checkbox"/> Rapport de suivi n° : date de rapport de suivi : --/--/----
---	---

Patient	L'événement indésirable grave a entraîné :
Nom : Prénom : N° Inclusion Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Date de naissance : --/--/---- Âge (ans) : Poids (kg) : Taille (cm) : Date d'entrée dans l'étude --/--/---- Bras* Etude en aveugle <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non *si applicable	<input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> nécessité d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> invalidité/ incapacité temporaire ou permanente <input type="checkbox"/> anomalie, malformation congénitale <input type="checkbox"/> autres toxicités médicalement significatives (préciser)

Médicaments associés/concomitants (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement)							
Nom commercial ou DCI	Forme	Dosage	Voie	Posologie	Date de début	Date de fin	indication
					--/--/----	--/--/----	
					--/--/----	--/--/----	
					--/--/----	--/--/----	

Informations complémentaires :

Antécédents médicaux/chirurgicaux/thérapeutiques notoires du patient (éléments pouvant avoir un retentissement sur l'évènement indésirable ou le traitement ex allergie, insuffisance rénale...)

Résultats des examens complémentaires (indiquer les tests et les résultats, joindre les photocopies)

MCAD			
------	--	--	--

Réservé Promoteur :ID

Déclaration d'évènement indésirable grave (recto)
Etude :
Initiales patient : Nom : | | | | Prénom : | | | | N° Inclusion | | |

Désignation de l'évènement indésirable grave:

Date de début : __ / __ / ____ et heure de survenue : | | H | | MIN
Délai de survenue après l'initiation du traitement : (jours mois années)
Description : (Diagnostic ou symptômes prédominants. Décrire la chronologie de l'évènement et les mesures thérapeutiques qui ont été prises. Joindre les comptes-rendus anonymisés d'hospitalisation d'exams et/ou résultats de laboratoire si nécessaire)

Action prise	Causalité
<input type="checkbox"/> Aucune	<input type="checkbox"/> Evènement lié à l'étude
<input type="checkbox"/> Recours à une action thérapeutique	<input type="checkbox"/> Evènement non lié à l'étude
<input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Ne peut conclure

Évolution

sujet non encore rétabli **En cas de décès :** date du décès : __ / __ / ____

guérison sans séquelle Date de la guérison : __ / __ / ____ décès sans rapport avec l'effet

guérison avec séquelles (préciser) décès auquel l'effet a pu contribuer

inconnue décès dû à l'effet

Nom de l'investigateur	Date __ / __ / ____	Signature
------------------------	---------------------	-----------

Cadre réservé au promoteur

EIG N° : _____

Date de réception par le promoteur : __ / __ / ____

Levée de l'aveugle : oui non sans objet Résultat de la levée de l'aveugle : _____

Selon le promoteur, l'évènement est plutôt lié : à l'étude à la progression de la maladie

au(x) autre(s) maladie(s) concomitante(s) autre(s) traitement(s) concomitant(s) autre(s) :.....

Si selon le promoteur, l'évènement semble plutôt lié au(x) médicament(s) étudié(s) :

L'effet indésirable est attendu inattendu

Commentaires du promoteur

RESUME DE LA THESE

Les troubles du rythme ventriculaire graves sur cœur sain représentent environ 5 à 10 cas pour 100000 patients. Les anomalies de l'oxydation des acides gras pourraient expliquer certains cas de morts subites cardiaques inexplicées. Cependant, ces étiologies sont rarement recherchées lors du bilan initial. Nous avons étudié 18 patients ayant présenté une mort subite cardiaque inexplicée ayant bénéficié de l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence avec certitudes d'anomalies de la bêta oxydation. Il existe cependant un doute sur un possible déficit en CPT II (carnitine palmitoyl transférase de type II) chez un patient. D'autres part, certains patients présenteraient des signes modestes de dysfonction mitochondriale pouvant expliquer certains cas d'arythmie ventriculaire.

Il serait certainement intéressant d'évaluer ces hypothèses sur des études de plus grande ampleur.

TITRE EN ANGLAIS

Study of the frequency of enzymes deficiencies of mitochondrial fatty acid β -oxidation in adult patients who experienced unexplained sudden cardiac death.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2011

MOTS CLES :

Morts subite cardiaque inexplicée – bêta oxydation mitochondriale – CPT II - MCAD

INTITULES ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX