



HAL
open science

Risque de maladie thrombo-embolique veineuse : influence des activités glycosyltransferases A et B

Manal Ibrahim

► **To cite this version:**

Manal Ibrahim. Risque de maladie thrombo-embolique veineuse : influence des activités glycosyltransferases A et B. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01885225

HAL Id: dumas-01885225

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01885225v1>

Submitted on 1 Oct 2018

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

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

**Risque de maladie thrombo-embolique veineuse :
influence des activités glycosyltransferases A et B.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 17 Octobre 2017

Par Madame Manal IBRAHIM Épouse KOSTA

Née le 12 juin 1988 à Deir El Kamar (LIBAN)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel	Président
Monsieur le Professeur CHIARONI Jacques	Assesseur
Madame le Professeur CAMOIN Laurence	Assesseur
Madame le Docteur (MCU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle	Assesseur
Madame le Docteur GOUMIDI Louisa	Co-directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen: Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHIERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

MM FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean

PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre		
Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre		
Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
		LE TREUT Yves-Patrice
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
		LEHUCHER-MICHEL Marie-
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
		MARANINCHI Dominique
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
		METZLER/GUILLEMAIN
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikaël	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)

NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)

ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Sumombre

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

CUISSSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Sumombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Sumombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
 NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH)
 THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
 CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
 FRERE Corinne (MCU-PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
 BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
 MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 FRANCES Yves (PU-PH) Sumombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
 SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité
 EBBO Mikael (MCU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 DELARQUE Alain (PU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Sumombre
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)
 BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel MORANGE,

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider mon jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée depuis mon premier stage dans votre service. Je vous suis reconnaissante de ce que vous m'avez transmis tant au niveau médical que scientifique.

A Madame le Docteur Louisa GOUMIDI,

Un grand merci pour avoir accepté de codiriger ce travail. Vous m'avez fait découvrir les plaisirs de la recherche épidémiologique, sa rigueur et ses exigences, je vous en remercie infiniment.

A Monsieur le Professeur Jacques CHIARONI,

Vous avez accepté de siéger parmi les membres de mon jury sans la moindre hésitation. Veuillez accepter ici l'expression de ma profonde gratitude et ma plus grande admiration.

A Madame le Professeur Laurence CAMOIN,

Vous m'avez accompagnée dès mon premier stage en Hémostase, je vous en suis reconnaissante. Je suis très honorée de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury.

A Madame le Professeur Gabrielle SARLON-BARTOLI,

Je tiens à vous remercier pour nos nombreux échanges au cours des rendez-vous épidémiologiques et votre apport enrichissant en médecine vasculaire. Je vous remercie également de siéger à mon jury de thèse.

A Madame le Professeur Marie-Christine ALESSI. Je vous remercie pour toute l'aide apportée tout le long de mon internat, pour m'avoir ouvert les portes de votre unité de recherche et pour vos précieux conseils.

A Madame le Docteur Marie-Françoise AILLAUD. J'ai eu la chance de vous connaître, chère Mme Aillaud. Vous êtes l'exemple que j'essaierai suivre dans ma vie professionnelle. Vous unissez la compétence et la générosité, la sévérité et la gentillesse, la sérénité et l'humour, la rigueur et l'esprit d'équipe.

A Monsieur le Docteur Pascal BAILLY. Veuillez accepter ici ma sincère reconnaissance. Sans votre équipe, je n'aurai pas eu l'opportunité de travailler sur ce sujet passionnant. Merci pour toutes vos explications et remarques pertinentes qui m'ont été d'une grande aide dans l'élaboration de ce travail.

A Madame le Docteur Monique SILVY, Je vous exprime ma profonde gratitude pour votre disponibilité, votre réactivité et votre aide précieuse concernant le dosage de l'activité glycosyltransférase.

A **CPJ**, la seule et l'unique qui, dans sa discrétion et son calme incarne la confiance et la sagesse. A **Isabelle** qui est toujours prête à me faire part de sa grande expérience et toujours enthousiaste pour me montrer de jolies lames. A **Marie L.** et **Caroline** et la joie de la cyto et du myélogramme du vendredi après-midi, aux jeudis avec **Charlotte G.** A **Corinne Frère**, devenue Parisienne... Merci pour toutes les fois (et elles sont nombreuses) où tu m'as apporté ton support et tes encouragements.

A mes relecteurs **Pierre Suchon**, sans toi mon internat n'aurait pas été le même et **Noémie Saut**, merci pour avoir rendu la génétique plus accessible avec toujours des explications claires et simples.

A Madame le Professeur Sophie SUSEN. Je vous remercie d'avoir accepté de relire ce manuscrit.

Au personnel du laboratoire d'Hématologie de la Timone, Je vous remercie tous : techniciennes et techniciens de routine : **Jean-luc, Josiane, Amel, Samira, Jean-François, Gaele, Céline, Solène, Marie, Sabrina, Kinza, Nadine, Audrey, Virginie, Stéphanie, Elena et Brigitte**), d'hémostase spécialisée (**Jacky, Myriam, David, Viviane, Michèle, Valérie, Alain, Sylvie, Annie et Lucie**), de cytométrie (**Elodie, Christine, Annette,**

Claudine et Nathalie), les techniciens de nuit (**Véro & Véro, Lionel, Camille, Eric, Patrick, Laetita, Christiane, Jean-Philippe et Bernard**), à **Denis** (les tops 50), **Michèle** et **Lina**. J'ai passé plus de la moitié de mon internat avec vous. Vous m'avez adoptée dès le premier jour et vous n'avez pas cessé de me témoigner votre gentillesse, disponibilité, respect et patience. Nous avons partagé tant de moments heureux et d'autres moins marrants. Cela me fait chaud au cœur que vous puissiez partager ce grand moment avec moi. Les cadres, **Marie Billerey**, c'est avec toi que j'ai commencé à apprendre à manager des fichiers. Tu étais disponible à chaque fois que je venais te demander de l'aide. Un grand merci à **Karine** et ton sourire si réconfortant.

A **Domi, Marie-Christine** et les staffounets à venir. A **Céline, Katia** et les thrombopénies à plaquettes géantes ou plus que géantes ? La mépacrine fluo et les grilles envoyées ou pas.

Karine, Chantal et Martine, merci pour toutes les fois où je suis venue vous demander de l'aide et vous m'avez toujours dépannée avec la bonne humeur et le sourire.

Je n'oublierai jamais l'année passée au sein du laboratoire NORT à la faculté de médecine. **Grace** et les manips (et **Rosie** qui est partout), **Michel** et les mots du jour, **Chacha** la meilleure binôme ever & ever, **Paul** et ton calme qui veut tout dire, **Mathias** et tes conseils précieux, **Marjo** et ta gentillesse, **Delphine** et ton humour, la chère **Anna** mais aussi **Léa, Noémie, Floriane, Franck, Marie-Hélène, Christel** et tous les personnes que j'ai pu omettre...

Je pense surtout ma thèse à la première « team coag/ cyto du beau vieux temps. A **Nader**, mon compatriote numéro Un, **Pierre-Antoine** « The best », **Pierre S** (oui le même), **Vanessa** toujours à l'écoute, **Sophie** la parfaite et **Lakhdar** « le cool ». A mes co-internes : **Tarek**, merci pour ton soutien et le temps que tu m'as permis de dégager pour terminer ce travail, **Béatrice** c'est toi la suivante ;), la douce **Lorène** et Le **Fatih**. Je pense également à **Florence** et son énergie débordante, **Caro Z.** une amie précieuse, **AnneK** et **PBD** et les moments de rigolade, **Alexia** avec qui j'ai passé des instants inoubliables, **Sarah** et sa détermination invincible, **Angélique** la « petite » dont l'avenir sera brillant, **Noémie, Emilie, Jenny** et **Audrey. Julie**, le destin a fait que nos chemins se croisent et j'en suis ravie. **Geoffroy** le magicien, aux soirées à réactiver.

A **Nataly**, toujours si souriante et bienveillante, les aventures Allemandes et les DAS ;)

A la team Parisienne, le Grand **David, Marine, Maguelone et Claire**. A **Maria B.** pour ton investissement et les bon moments, **Laura, Maria J. Soran et Jacob**, je suis très honorée de vous avoir rencontrés : allezz MARTHAAA.

A ma famille,

Cette thèse est dédiée en premier lieu à toi **Papa**. Tu n'as pu terminer la tienne à cause de la guerre au LIBAN, je t'offre la mienne. Tu m'as dit une fois : « est-ce que la lune et les étoiles que nous voyons toi et moi sont les mêmes ? ». Papa, aujourd'hui je te dis « oui sauf que toi tu disposes de la meilleure vue ».

Ma **mère** dont les sacrifices, les prières, les conseils et les valeurs ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Maman, c'est de toi que je puise la force pour continuer et ne pas m'abattre à la première bataille que me livre le destin. Merci pour ton soutien continu, ta générosité, ton écoute, tes petites remarques et tous les moments inoubliables passés avec toi. Etre loin de toi m'incite à profiter de chaque instant

Joe, l'autre moi...Je pourrais écrire des pages et des pages pour t'exprimer ce que je ressens pour toi mais je crains de ne pas avoir assez de place. Il te suffit de regarder dans mes yeux pour lire tout ce que j'aurai voulu t'écrire ici. Je remercie Dieu chaque seconde pour t'avoir dans ma vie.

Georgette, ma « belle » mère, qui n'arrête pas de me gâter par tous les moyens. Merci...merci pour ta présence et tout ce que tu fais pour nous...

Marleine, ma sœur presque jumelle...Tu as choisi aussi la voie de la médecine et te voilà bientôt à ma place, à devoir présenter ta thèse. A tous les moments de complicité que nous avons partagés toutes les deux et tous les bons moments à venir.

Ma « petite » sœur **Jinane**, je t'appelle toujours « petite » et pourtant j'étais déjà mariée à ton âge ! Tu es la lumière et la joie de vivre dans notre famille. Ta gaieté, ton enthousiasme, ton énergie (pour le shopping bien sûr) mais aussi ta générosité, ton savoir-faire et ton courage font de toi une personne si attachante avec qui on aimerait passer le plus de temps possible.

Mon frère, **Georges**, qui trouve toujours une façon pour me faire rire et décompresser, les photos de randonnées superbes que tu m'envoies. Je t'aime petit frère.

Hanna, mon ami et mon frère. C'est enfin l'occasion de te remercier pour ton amitié qui a su surmonter plein d'événements. Merci pour ton soutien sans limite, ta présence à nos côtés, à Joe et moi, dans les bons et les mauvais moments. Je n'ai pas de mots pour te décrire la place que tu occupes pour nous. Tu feras toujours partie de notre famille.

A tous les membres de **ma famille au Liban**, mes deux grands-pères, vous resterez avec moi pour toujours, mes chères grand-mères qui m'ont élevée dans le respect des valeurs, mes oncles et tantes si aimants, mes cousins, cousines.

A **Abir**, mon amie pour toujours et **Rose** l'amie fidèle. Je remercie également mes très chers amis : **Ahmad** pour ton aimable attention et ta gentillesse, Pierre-André, cher Maître, pour ton amitié sincère, tes conseils, ton accueil, ta disponibilité et l'intérêt particulier que tu réserves à nos petits dossiers ;). Les **CARA** : en particulier **Gisèle**, mon témoin, pour ton attention et ton affection et **Akram**, pour ton hospitalité et amabilité.

*Le cheval gagnant est celui qui
commence la course lentement pour
finir en première position...*

disait mon père

Sommaire

Liste des Annexes	3
Introduction	4
I. La Maladie Thrombo-Embolique Veineuse.....	4
I.1. Définition	4
I.2. Epidémiologie	4
I.3. Physiopathologie	5
I.4. Facteurs de risque de MTEV	6
II. Le groupe sanguin ABO(H)	7
II.1. Découverte et définition du groupe sanguin ABO(H)	7
II.2. Répartition géographique du groupe sanguin ABO(H).....	8
II.3. Le locus ABO(H)	9
II.4. Synthèse des antigènes ABO(H).....	11
II.5. Expression des antigènes ABO(H)	13
II.6. Génotype/Phénotype sécréteur.....	14
II.7. Détermination du groupe sanguin ABO(H)	14
II.8. Groupe sanguin ABO(H) en pathologie.....	16
III. Relation maladie thrombo-embolique veineuse et groupe sanguin ABO(H).....	17
Objectif du travail	20
Matériels et Méthodes	21
I. Population d'étude	21
I.1. Sélection des cas.....	21
I.2. Sélection des témoins	22
II. Recueil des données cliniques	22
II.1. Variables cliniques.....	22
II.2. Variables biologiques.....	23
II.3. Génotypage du groupe sanguin ABO(H).....	24
II.4. Détermination du statut Sécréteur/ non-sécréteur chez les témoins.....	26
II.5. Analyse statistique	26
Résultats	28
Première partie : Etude cas-témoins	28
I. Description de la population.....	28
I.1. Caractéristiques des cas et des témoins	28
I.2. Particularité de l'étude.....	29
I.3. Caractéristiques de la MTEV chez les cas	30
II. Comparaison des taux de VWF et de FVIII entre les cas et témoins en fonction du groupe sanguin	32
III. Comparaison des activités glycosyltransférases A et B entre les cas et les témoins	34
IV. Comparaison des activités glycosyltransférases B chez les cas et les témoins en fonction du groupe sanguin	36
V. Comparaison des activités glycosyltransférases A chez les cas et les témoins en fonction du groupe sanguin	38
V.1. Etude de l'activité glycosyltransférase A en fonction du nombre d'allèles A1 chez les cas et les témoins.	38

V.2. Comparaison cas-témoins de l'activité glycosyltransférase A en fonction du nombre d'allèles A1	40
Résultats	42
Deuxième partie : Etude des marqueurs de la MTEV chez les témoins	42
I. Etude de l'association entre les activités glycosyltransférases A et B et les taux de VWF et FVIII.....	42
II. Etude de l'association entre le statut Se/se et les marqueurs de la MTEV	43
II.1. Association entre le statut Se/se et les taux de VIII et de VWF.....	43
II.2. Association entre le statut Se/se et les activités glycosyltransférases A et B.....	45
Discussion	47
Conclusion.....	52
Bibliographie.....	53
Annexes	57
I. Liste de contre-indications potentielles au don de sang (http://dondesang.efs.sante.fr)	57
II. Protocole, programme et amorces de PCR et de séquençage de l'exon 2 du gène <i>FUT2</i>....	59
Liste des abréviations.....	60

Liste des Annexes

I. Liste de contre-indications potentielles au don de sang

II. Protocole, programme et amorces de PCR et de séquençage de l'exon 2 du gène *FUT2*

Introduction

I. La Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

I.1. Définition

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) regroupe la thrombose veineuse profonde (TVP) et sa complication la plus sévère : l'embolie pulmonaire (EP). La TVP est la conséquence de la formation d'un caillot sanguin dans une veine profonde, souvent au niveau des membres inférieurs. La TVP est dite distale si elle touche le réseau jambier et proximale lorsqu'elle siège au niveau du réseau de la veine poplitée jusqu'à la veine cave inférieure. La migration du caillot à partir du réseau veineux profond peut entraîner l'obstruction de l'artère pulmonaire ou de l'une de ses branches constituant ainsi une EP. Plus la TVP est proximale plus le risque d'EP est élevé.

I.2. Epidémiologie

La MTEV constitue un enjeu majeur de santé publique. Il s'agit d'une pathologie fréquente dont la morbi-mortalité est importante. En effet, l'incidence annuelle de la TVP est de 120 pour 100 000 en France et de 60 à 100 pour 100 000 au niveau international¹. L'incidence annuelle de l'EP se situe entre 60 et 111 pour 100 000 en France et entre 23 et 107 pour 100 000 sur le plan international¹. Dans les pays industrialisés, la MTEV constitue la troisième cause de mortalité cardiovasculaire après l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Une TVP distale s'étend au réseau proximal dans 20 à 30% des cas et se complique d'EP dans 4% des cas. La mortalité déclarée due à la MTEV est de 7,2 décès pour 100 000 en France¹. De plus, la TVP se complique dans 25 à 50% des cas d'un syndrome appelé post-phlébitique² qui se traduit par une gêne au retour veineux à l'origine d'une insuffisance veineuse chronique dont le retentissement sur la qualité de vie peut être majeur.

I.3. Physiopathologie

La physiopathologie de la MTEV est complexe et multifactorielle³. En effet, la survenue d'un évènement thrombotique est toujours la conséquence d'une rupture de l'équilibre physiologique existant entre les processus pro et anticoagulants. En 1856, Rudolph Virchow décrivait pour la première fois les trois mécanismes physiopathologiques essentiels contribuant à la survenue de la MTEV. Ces trois mécanismes sont connus depuis, sous le nom de « triade de Virchow » (Figure 1).

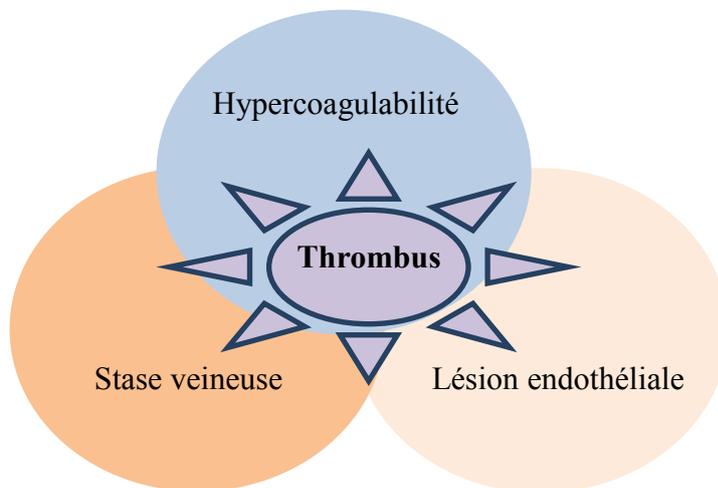


Figure 1: *La triade de Virchow*

Il s'agit d'abord de l'hypercoagulabilité qui est la composante la plus importante dans la survenue d'une MTEV. Elle est la résultante d'un état thrombophilique constitutionnel ou acquis ou d'une augmentation de la viscosité sanguine. Plusieurs pathologies, notamment inflammatoires ou cancéreuses, contribuent de façon certaine à majorer l'état d'hypercoagulabilité en induisant l'activation de la cascade de coagulation de façon inappropriée.

Le deuxième mécanisme est la présence d'une lésion de la paroi endothéliale favorisant l'exposition du sous-endothélium au sang circulant, ce qui déclenche, d'une part, les processus d'adhésion plaquettaire au facteur de von Willebrand (VWF) et au collagène et d'autre part, la cascade de la coagulation *via* le facteur tissulaire.

Le dernier mécanisme est la stase veineuse qui est un ralentissement de la circulation sanguine dans les veines, pouvant être lié à l'immobilisation, l'insuffisance veineuse, la grossesse ou le cancer.

I.4. Facteurs de risque de MTEV

La survenue de la MTEV dépend de différents facteurs de risque permanents ou transitoires⁴. Néanmoins, les facteurs de risque connus ne permettent d'expliquer que 50% des cas de MTEV; les épisodes sans étiologie sont dits « idiopathiques ».

I.4.1. Facteurs de risque permanents

Les facteurs de risque permanents de MTEV sont liés au sujet. Nous distinguons : l'âge⁴, la thrombophilie constitutionnelle⁵ (déficit en antithrombine, protéine C et protéine S, mutation Leiden du facteur V, mutation G20210A du gène de la prothrombine, élévation du Facteur VIII coagulant), la thrombophilie acquise⁶ (syndrome des antiphospholipides (SAPL)), le syndrome néphrotique, les maladies inflammatoires, les cancers et hémopathies malignes⁴, les maladies cardio-vasculaires, l'antécédent familial de MTEV et la compression veineuse (syndrome de Cockett, syndrome du soléaire).

I.4.2. Facteurs de risque transitoires

Plusieurs situations transitoires contribuent à la survenue de la MTEV en augmentant la stase veineuse : l'obésité⁷, définie par un indice de masse corporelle (IMC) $\geq 30\text{kg/m}^2$; l'alitement de plus de 3 jours, la paralysie ou l'immobilisation plâtrée d'un membre inférieur, la chirurgie dans le mois précédent la MTEV, les voyages de longue durée, la grossesse et le post-partum⁷, les traitements hormonaux (oestroprogestatifs, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, traitement substitutif de la ménopause...)⁸ sont considérés comme des facteurs de risque de MTEV.

II. Le groupe sanguin ABO(H)

II.1. Découverte et définition du groupe sanguin ABO(H)

Le groupe sanguin est l'ensemble des variations allotypiques portées par les éléments figurés du sang et/ou sécrétés dans les fluides corporels. Les groupes sanguins ont été découverts il y a plus d'un siècle. C'est en 1901 que Landsteiner a découvert les groupes sanguins en remarquant la formation d'agglutinats de globules rouges prélevés chez ses collaborateurs en présence de sérum d'autres collaborateurs⁹. Depuis, les connaissances sur les groupes sanguins ne cessent d'augmenter et leur implication en pathogénie est mieux caractérisée. Actuellement, 350 antigènes sont répertoriés et classés dans 35 systèmes, 6 collections et 2 séries. Les deux systèmes les mieux connus sont : i) le système ABO(H) (sur lequel portera ce travail), et ii) le système Rhésus ou Rh.

Le système ABO(H) se caractérise par l'identification de 3 types d'antigènes à la surface des globules rouges : A, B et O(H) codés par trois allèles différents du gène ABO(H). La combinaison de ces trois allèles permet de distinguer 4 groupes sanguins phénotypiques : A, B, AB et O(H).

Le système Rh est caractérisé par la présence (groupe Rh⁺) ou l'absence (groupe Rh⁻) de l'antigène Rh à la surface des globules rouges. Comme le système ABO(H), il est très immunogène et son implication en médecine transfusionnelle et néonatale est capitale¹⁰⁻¹¹.

II.2. Répartition géographique du groupe sanguin ABO(H)

Au niveau mondial, le groupe sanguin O(H) est le plus fréquent (45%). Les groupes A, B et AB sont répartis selon les fréquences suivantes : 40%, 11% et 4% respectivement. La répartition géographique des 4 groupes sanguins diffère toutefois largement selon la situation géographique et l'ethnie des populations. Le groupe O(H) est le plus fréquent en Amérique du Sud, dans certaines régions d'Afrique et en Australie¹². Le phénotype A, qui est plus fréquent dans les populations caucasiennes (43-45%), l'est beaucoup moins dans les populations d'origine asiatique ou africaine (20-25%)¹²⁻¹³.

En France, les groupes O(H) et A sont les plus fréquents (43% et 42%, respectivement). Environ 11% de la population est porteuse du groupe B et 4% du groupe AB¹³ (figure 2).

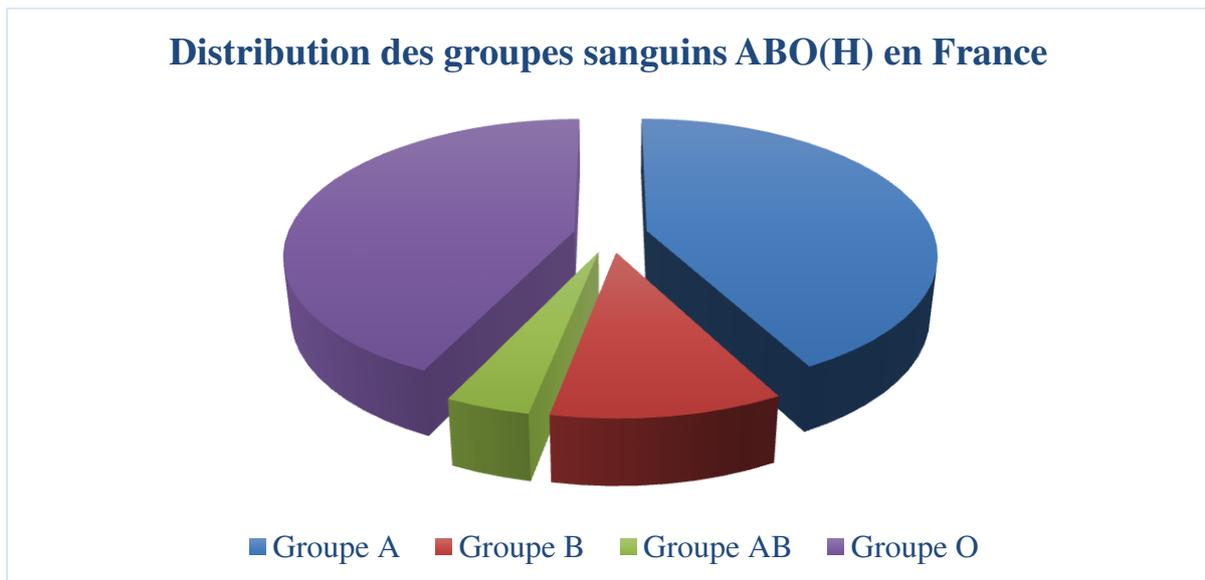


Figure 2:

Distribution des groupes sanguins ABO(H) au sein de la population Française.

II.3. Le locus ABO(H)

Le gène ABO(H) code pour des enzymes appelées glycosyltransférases (GT) qui ajoutent des oligosaccharides de façon séquentielle à la partie terminale de chaînes oligosaccharidiques complexes portées par des glycosphingolipides ou des glycoprotéines à la surface des globules rouges. C'est la nature de cet oligosaccharide final qui nous permet de distinguer l'antigène A de l'antigène B¹⁴.

Le locus ABO(H) a été localisé en 1986 par Allderice au niveau du bras long du chromosome 9 (9q34.1-q34.2)¹⁵. Il est constitué de 18 kilobases organisés en 7 exons et 6 introns (Figure 3). Les exons 6 et 7 renferment la majeure partie des régions codantes : 135 et 688 nucléotides codant pour 81 et 126 à 354 acides aminés respectivement¹⁶⁻¹⁷.

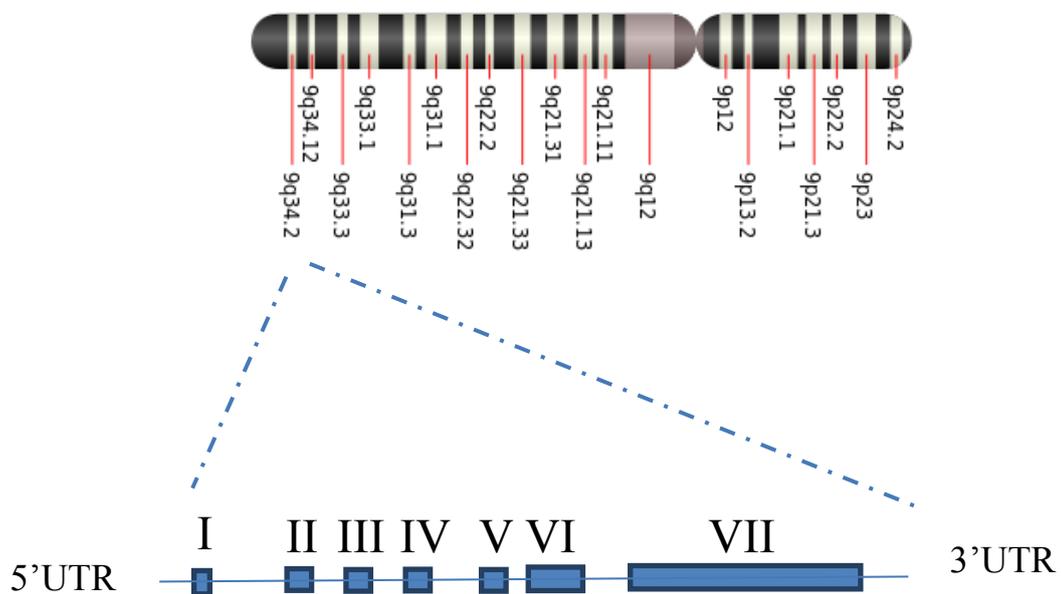


Figure 3: Le locus ABO(H).

Le locus ABO(H) est localisé en 9q34 du chromosome 9. Le gène ABO(H) comprend 7 exons (I-VII) représentant la majeure partie des régions codantes

Le gène ABO(H) est très polymorphe. En plus des 3 allèles majeurs (A, B et O(H)) qui définissent le groupe sanguin, plus d'une centaine de polymorphismes d'un seul nucléotide SNP (Single Nucleotide Polymorphism) et de polymorphismes d'insertion/délétion d'un nucléotide ont été décrits à ce jour (projet1000genomes : <http://www.internationalgenome.org>). Les allèles A et B sont codominants et l'allèle O(H) est récessif. Il y a donc six génotypes possibles : AA, AO, BB, BO, AB et OO.

Les allèles A et B diffèrent uniquement par 7 nucléotides. Cette différence se traduit au niveau protéique par la production de deux GT qui diffèrent par 4 acides aminés au niveau du site catalytique¹⁸. L'action de ces deux allèles permet la formation des antigènes A ou B¹⁴.

Il existe deux sous-groupes A : A1 (le plus fréquent) et A2, qui codent pour deux enzymes différentes. L'allèle A2 correspond à une délétion du nucléotide en position 1059 de l'allèle A1, ce qui conduit au décalage du cadre de lecture et par conséquent l'ajout de 21 acides aminés supplémentaires¹⁹. Cette délétion entraîne une réduction du nombre de sites H glycosylés par rapport au groupe A1. En effet, l'ajout de ces 21 acides aminés semble diminuer de manière drastique l'activité GT. Cela signifie qu'à nombre égal d'allèles A, un individu porteur d'un allèle A2 possède moins de sites antigéniques A qu'un individu portant un allèle A1. En d'autres termes, la densité en antigènes H glycosylés à la surface des érythrocytes chez un individu de génotype A1A1 est dix fois plus élevée²⁰ que celle des érythrocytes issus d'un individu de génotype A2A2.

L'allèle O(H) correspond à la délétion du nucléotide en position 261 (codon 87) induisant un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop prématuré, ce qui induit la production d'une protéine tronquée non fonctionnelle¹⁸ (Figure 4).

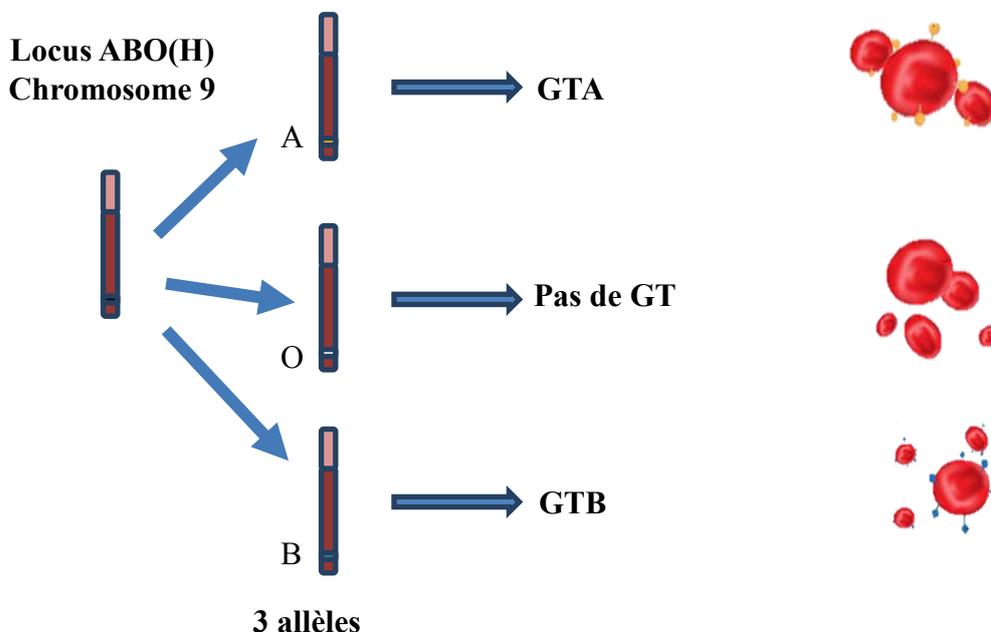


Figure 4: Les épitopes du groupe sanguin ABO(H) : du gène à l'expression membranaire

II.4. Synthèse des antigènes ABO(H)

Les antigènes A et B correspondent à l'oligosaccharide final d'une structure polysaccharidique qui est amené et fixé par l'enzyme correspondante (enzyme A pour l'antigène A, et enzyme B pour l'antigène B) à la substance H. Ces enzymes appartiennent à la famille des GT, catalysant le transfert d'un monosaccharide à partir d'un oligosaccharide activé (donneur) vers un accepteur. C'est la nature de cet antigène final qui définit le groupe sanguin. Pour le groupe O(H), la cascade de glycosylation s'arrête à l'antigène H. Dans ce cas, l'antigène du groupe O(H) est l'antigène H terminal. Il faut rappeler que pour le groupe A, deux sous-groupes d'enzymes sont différenciées (A1 et A2).

II.4.1. Structure et expression des glycosyltransférases

a-Structure

Les GT, protéines transmembranaires de type II de 42 kDa sont constituées de 354 acides aminés pour les enzymes B et A1 (21 acides aminés supplémentaires pour A2), et de 117 acides aminés pour la forme tronquée du groupe O(H). Les GT sont organisées en deux domaines reliés par le site actif. La partie N-terminale intracytosolique, renferme, le site de liaison au donneur d'oligosaccharide activé. La partie C-terminale, intra-luminale, comprend le site de liaison au disaccharide accepteur²¹ (Figure 5).

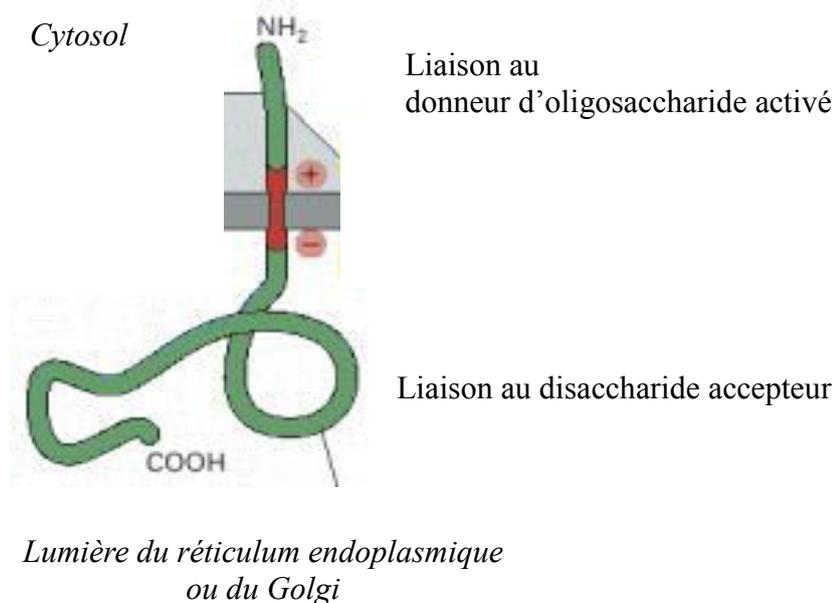


Figure 5: Structure des GT synthétisant le groupe sanguin

b-Expression

Les GT sont exprimées, à l'échelle cellulaire, aux niveaux du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi où ont lieu les étapes de glycosylation et de modifications post-traductionnelles des protéines (Figure 6). L'étape initiale de la synthèse des antigènes des groupes ABO(H) consiste à ajouter un monosaccharide sur le précurseur protéique ou lipidique. Pour les glycoprotéines par exemple, il s'agit soit d'une N-glycosylation (ajout d'un N-acétyl-glucosamine à une asparagine), soit d'une O-glycosylation (ajout d'un N-acétylgalactosamine à une thréonine ou une sérine). La N-glycosylation débute dans le réticulum endoplasmique et s'achève dans l'appareil de Golgi, alors que la O-glycosylation prend place dans le Golgi. Une étape d'élongation est ensuite entreprise par l'ajout séquentiel de motifs disaccharidiques. Une étape subterminale de glycosylation est indispensable pour aboutir à l'expression des antigènes A, B et O(H). Elle fait intervenir une $\alpha(1,2)$ fucosyltransférase (codée par le gène *FUT1*) qui catalyse la fixation d'un fucose sur le précurseur oligosaccharidique amenant ainsi à l'expression de l'antigène H²². Ce dernier forme, dans une étape ultime, un précurseur commun aux GT responsables de la synthèse des antigènes A et B. L' $\alpha(1,3)$ N-acétylgalactosamine transférase, codée par l'allèle A, catalyse l'ajout d'une N-acétylgalactosamine à l'antigène H formant ainsi l'antigène A. La $\alpha(1,3)$ galactosyltransférase, codée par l'allèle B, transfère un galactose sur l'antigène H créant ainsi l'antigène B. En revanche, chez les personnes portant un allèle O(H), la GT est non fonctionnelle, les érythrocytes exposent donc uniquement l'antigène H.

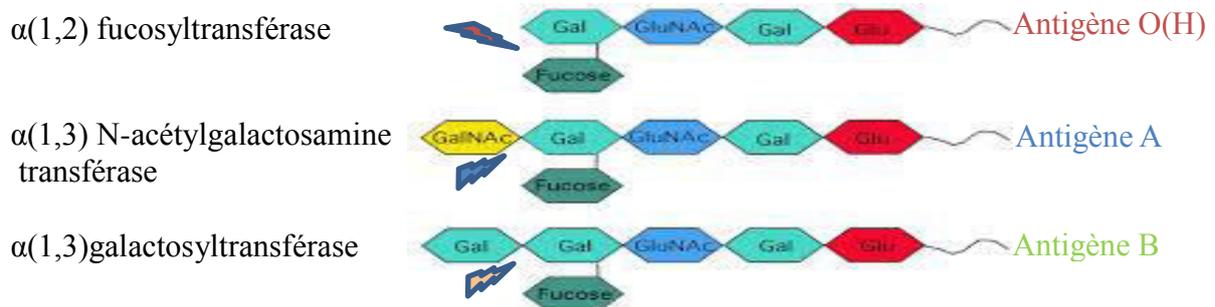


Figure 6: Synthèse des antigènes A, B et O(H) : action indirecte du locus ABO(H) via l'action des GT.

II.4.2. Les précurseurs oligosaccharidiques

La nature des précurseurs oligosaccharidiques diffère en fonction de leur origine. On distingue 5 types de précurseurs oligosaccharidiques servant de substrats pour l'action de la $\alpha(1,2)$ fucosyltransférase. Cette action aboutit à la synthèse de l'antigène H qui est dit du même type que le disaccharide de base. La majorité des précurseurs oligosaccharidiques érythrocytaires sont de type 2²³, provenant soit du mésoderme comme les globules rouges soit de l'ectoderme comme l'épiderme. L'activité de la $\alpha(1,2)$ fucosyltransférase est conditionnée par le type de précurseur rencontré. Par exemple, chez les porteurs d'un allèle A1, l' $\alpha(1,3)$ N-acétylgalactosamine transférase est capable de transformer la substance H de type 3²⁴⁻²⁵ en antigène A1, ce qui est impossible pour l'enzyme codée par l'allèle A2. Ce facteur de modulation de l'activité GT serait à l'origine, entre autres, de la différence de la densité antigénique A entre les hématies A1 et A2.

II.5. Expression des antigènes ABO(H)

Au niveau érythrocytaire, 80% des épitopes ABO(H) sont exposés par les glycoprotéines transmembranaires band 3²⁶, la band 4.5 et la glycoprotéine RhAG. Ces antigènes n'ont pas été retrouvés au niveau de la glycophorine A.

L'expression de ces antigènes n'est pas exclusive aux érythrocytes. En effet, ils ont également été identifiés à la surface des plaquettes²⁷, des lymphocytes et aussi au niveau d'autres glyco- et lipoprotéines, plasmatiques et tissulaires. Les travaux d'O'Donnell et *al.* en 2001 ont montré qu'au niveau plasmatique, l'antigène H est exprimé à la surface du VWF et subit les mêmes actions de glycosylation amenant à l'expression des antigènes du groupe ABO(H)²⁸. Les types de glycosylation de cet antigène H et le nombre d'épitopes H portés par le VWF sont capables de moduler les taux plasmatiques de VWF circulant. D'autres glycoprotéines plasmatiques comme l' $\alpha 2$ -macroglobuline²⁹⁻²⁷ et la L-sélectine soluble³⁰, l'élastase1 pancréatique sécrétée dans le tube digestif³¹, l'antigène carcinoembryonique³², l'épiderme humain, les tissus du système nerveux et de multiples tissus et organes expriment également les antigènes du groupe ABO(H).

II.6. Génotype/Phénotype sécréteur

Depuis plusieurs décennies (1932), nous savons que les antigènes ABO(H), portés par les globules rouges, peuvent être sécrétés sous forme soluble dans les muqueuses digestives, respiratoires, génito-urinaires, les larmes et le lait maternel. Ce phénotype dit « *Sécréteur ou Se* » est retrouvé chez 80% de la population. Les autres individus sont dits « *non-sécréteurs ou se* ». Le phénotype *Se* est conditionné par l'action d'un autre isotype de l'enzyme $\alpha(1,2)$ fucosyltransférase, codé par le gène *Se* (ou *FUT2*) localisé sur le chromosome 19 en position 19q13.3)³³. Les produits des deux gènes : *FUT1* (gène H) et *FUT2* (gène *Sécréteur*) exprimés dans des tissus différents possèdent des précurseurs oligosaccharidiques distincts. L' $\alpha(1,2)$ fucosyltransférase codée par le gène *FUT1* prend comme substrats les précurseurs de type 2 et 4 alors que l'enzyme codée par *FUT2* rajoute le plus souvent, un oligosaccharide à un précurseur de type 1 et 3³⁴.

II.7. Détermination du groupe sanguin ABO(H)

En routine, la détermination du groupe sanguin ABO(H) est réalisée suivant deux étapes présentées en Figure 7. La première repose sur l'identification ou non des antigènes A et B à la surface des hématies au cours d'une épreuve globulaire (Beth-Vincent) en mettant les hématies en présence d'anti-A, d'anti-B et d'anti-AB. Une épreuve sérique (Simonin) fait suite à l'épreuve globulaire. Elle consiste à faire interagir le sérum du sujet avec des hématies portant des antigènes ABO(H) connus, permettant de mettre en évidence la présence ou l'absence « régulière » d'agglutinines « naturelles » anti-A et/ou anti-B dans le sérum³⁵. Ces agglutinines sont des anticorps dirigés contre les antigènes absents des globules rouges. Les sujets de groupe O(H) dont les hématies n'exposent ni l'antigène A ni l'antigène B présentent, au niveau sérique, les deux agglutinines régulières anti-A et anti-B. Par exemple, les hématies de groupe AB vont agglutiner en présence d'anti-A, d'anti-B et d'anti-AB et aucune agglutination ne sera observée en mettant le sérum en présence d'hématies A, B ou AB.

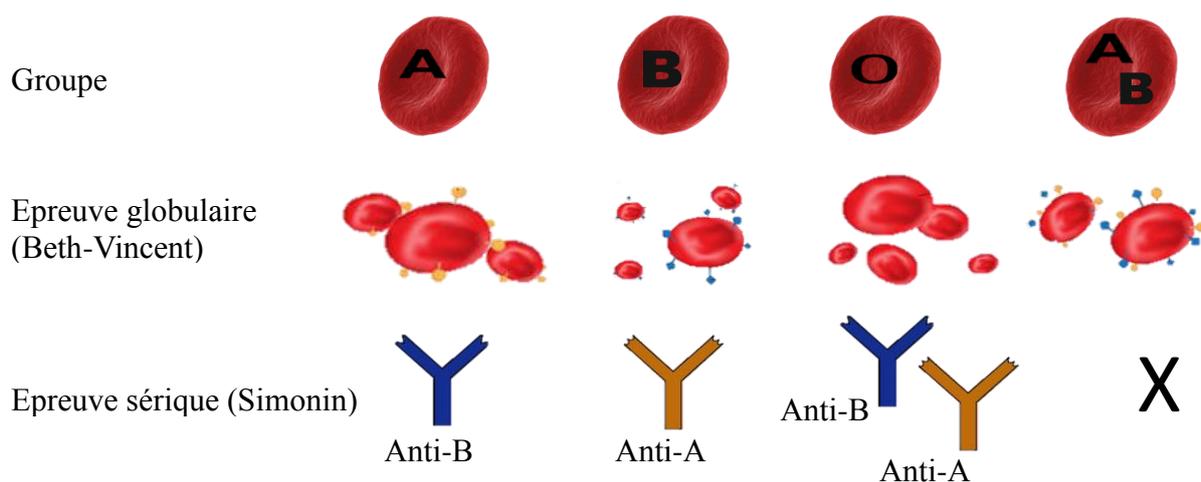


Figure 7: Détermination des groupes sanguins ABO(H)

Réalisation de deux épreuves obligatoires complémentaires : épreuve globulaire de Beth-Vincent et épreuve sérique de Simonin

Deux méthodes de détermination du groupe ABO(H) sont possibles : i) une méthode automatisée et standardisée réalisée en simple ou ii) la méthode manuelle nécessitant deux réalisations par deux techniciens différents et une double saisie des résultats. Dans tous les cas, une confirmation sur un deuxième prélèvement est obligatoire avec un résultat concordant pour considérer le groupe valide³⁵. Il est à noter qu'à l'ère de la génomique, notamment avec les progrès du génotypage, la détermination et/ou la confirmation du groupe sanguin ABO(H) en biologie moléculaire est totalement à portée de main.

La détermination du groupe sanguin ABO(H) est indispensable chez un patient en vue d'une transfusion de culots globulaires. Une compatibilité parfaite entre les globules rouges de la poche de transfusion et le sérum du patient est requise. Dans le cas contraire, la reconnaissance des antigènes ABO(H) des hématies transfusées par les agglutinines « naturelles » du patient peut conduire à une hémolyse engageant le pronostic vital du patient. En résumé, un donneur peut faire un don de globules rouges à un receveur du même groupe ou d'un groupe compatible. Deux groupes sont dits compatibles si la mise en présence des globules rouges du donneur et du sérum du receveur n'entraîne aucune réaction d'agglutination des globules rouges. Le groupe AB, ne possédant pas d'agglutinines anti-A ni anti-B, est caractérisé de « receveur universel » alors que le groupe O(H) possédant les deux agglutinines est caractérisé de « donneur universel ».

II.8. Groupe sanguin ABO(H) en pathologie

Les études phylogénétiques montrent que les groupes sanguins sont très anciens et qu'ils ont évolué pendant des millions d'années. Tout au long de leur évolution, les groupes sanguins ont été le siège de multiples variations génétiques tout en restant très conservés à travers les générations³⁶. Cela suggère que les antigènes des groupes sanguins auraient un rôle important dans la survie de l'espèce. L'intérêt en médecine transfusionnelle, dans le domaine des greffes d'organes ou de moelle et leur rôle dans la maladie hémolytique du nouveau-né sont bien établis. Les connaissances sur les groupes sanguins en pathologie se sont multipliées. En pathologie cancéreuse, une modification de l'expression antigénique ABO(H) est rapportée. Par exemple dans le cas des cancers du pancréas et du colon, à l'état précancéreux, la surexpression et la synthèse de néoantigènes³⁷⁻³⁸ parfois incompatibles avec le groupe sanguin du patient favoriseraient la progression vers le cancer. Une diminution voire une disparition des antigènes ABO(H)³⁹ est observée également dans les hémopathies malignes et les tumeurs solides facilitant la migration tumorale en diminuant l'apoptose. Des études d'association ont également montré que les sujets de groupe O(H) sont moins à risque de développer une pathologie cancéreuse, suggérant une possible valeur pronostique des antigènes du groupe sanguin dans le cancer⁴⁰.

D'autres études ont également établi l'existence d'une association entre les groupes sanguins ABO(H) et la susceptibilité ou la résistance à de nombreux agents infectieux. Une étude observationnelle récente de 2017 a trouvé une association entre le groupe sanguin A et l'infection par le VIH ou le virus de l'hépatite B⁴¹. En revanche, le groupe sanguin O(H) semble être un facteur protecteur contre ces infections. Les groupes sanguins non-O(H) ont été associés à la progression de l'infection par le virus de l'hépatite C vers la fibrose hépatique avec un odds ratio (OR) de 1,8 avec un Intervalle de confiance (IC) à 95% à 1-2,9 ; $p=0,4$)⁴².

Les anticorps naturels anti-A et anti-B seraient capables de neutraliser des agents infectieux exposant les antigènes du groupe sanguin. Par exemple, les groupes B et O(H) seraient plus résistants face à une infection par la variole que les individus des groupes A ou AB⁴³. Par ailleurs, les antigènes ABO(H) faciliteraient l'adhésion et l'invasion de certains agents pathogènes en leur servant de récepteurs comme dans le cas de l'infection à *Helicobacter pylori*⁴⁴, agent responsable de la formation et la pérennisation des ulcères gastro-duodénaux.

De façon intéressante, les groupes O(H) sont plus à risque de développer un ulcère gastro-duodéal. Un des mécanismes expliquant cette observation serait que l'antigène H, fucosylé, exprimé à la surface des cellules épithéliales gastriques serait à l'origine de l'adhésion d'*Helicobacter pylori* à la muqueuse gastrique et favoriserait ainsi la formation de l'ulcère⁴⁵. Cette faculté des antigènes ABO(H) à être des facteurs protecteurs ou délétères contre certaines infections pourrait expliquer, en partie, leur conservation à travers l'évolution.

Le groupe sanguin ABO(H) est aussi décrit comme un facteur de risque de pathologies complexes comme le diabète de type I qui est plus fréquent chez les sujets de groupes A ou AB⁴⁶ et dans certaines maladies auto-immunes comme la spondylarthrite ankylosante⁴⁷ plus fréquente dans la population des non-sécréteurs et la MTEV.

III. Relation maladie thrombo-embolique veineuse et groupe sanguin ABO(H)

L'implication du groupe sanguin ABO(H) dans la MTEV remonte à plus de cinquante ans. C'est en 1969 que l'équipe de Jick décrivait, pour la première fois, une augmentation du risque thrombotique dans un groupe de patients non-O(H) présentant une TVP en cours de traitement anticoagulant en comparaison avec des donneurs de sang indemnes de MTEV⁴⁸. Les résultats de cette étude pilote ont été par la suite confirmés par de nombreuses études et élargis à d'autres catégories de patients. En 1995, Koster et *al.*, ont pu observer dans une étude cas-témoins, un risque de TVP deux fois plus élevé chez les patients de groupes non-O(H) par rapport au groupe O(H)⁴⁹. Ce risque était multiplié par un facteur quatre quand une mutation du facteur V Leiden se surajoutait⁵⁰⁻⁵¹. Cette potentialisation du risque de TVP souligne le caractère complexe de la MTEV. En effet, la MTEV est une maladie multifactorielle, c'est-à-dire que, son apparition et son évolution dépendent de facteurs génétiques, de facteurs environnementaux et de leurs interactions³.

Ces dix dernières années, les approches « pangénomiques », dites GWAS pour Genome Wide Association Study, sont devenues un outil incontournable dans l'identification de nouveaux facteurs de risque génétiques de la MTEV. A ce jour, plus d'une dizaine de polymorphismes ont été rapportés comme associés à une augmentation du risque de MTEV. L'effet de ces variants sur le risque de MTEV est très modéré. Parmi eux, le facteur génétique le plus à risque de MTEV est un SNP du gène du facteur XI : l'allèle mineur est associé à une

augmentation de 35% du risque de MTEV (OR=1,35 ; IC95%=1,22-1,34)⁴⁷. Cette approche a permis de confirmer le rôle du groupe sanguin ABO(H) dans la MTEV. En effet, une méta-analyse de 12 GWAS a mis en évidence une augmentation du risque de MTEV de 55% pour les groupes non-O(H) par rapport au groupe O (OR=1,55 IC95% (1,48-1,63))⁵². De plus, le risque attribuable au groupe sanguin non-O(H) dans la MTEV est évalué à 30%, soit presque le double du risque attribuable au facteur V Leiden (17%)⁵³.

Malgré ces avancées considérables, l'implication du groupe sanguin ABO(H) dans le développement de la MTEV est loin d'être totalement résolue. L'hypothèse la plus probable est que le groupe sanguin, en modifiant l'expression et donc les niveaux d'action des GTA et B, modifierait le degré de glycosylation du VWF et modulerait ainsi sa clairance et/ou son clivage par la métalloprotéase ADAMTS13⁵⁴⁻⁵⁵. Plus le VWF serait glycosylé, plus il serait protégé de l'action de l'ADAMTS13 et, par conséquent, sa demi-vie dans la circulation serait allongée.

Des analyses de liaison ont montré que le groupe sanguin agirait directement sur les taux de VWF⁵⁶. Le groupe sanguin se présenterait donc comme le déterminant génétique des taux du VWF. D'autre part, le VWF transporte et protège le facteur VIII (FVIII) de la protéolyse, et maintient ainsi stables les taux plasmatiques de ce facteur. Le VWF constitue donc le déterminant principal des taux plasmatiques du FVIII⁵⁶ dont des taux élevés (>150 %) sont connus pour être un facteur de risque de MTEV. En effet, il a été montré qu'une augmentation des taux plasmatiques de FVIII multipliait par 5 le risque de survenue de MTEV⁴⁹⁻⁵⁷. Chez les groupes non-O(H) et non- A2, les concentrations de FVIII sont plus élevées par rapport aux groupes O(H) et A2. Les taux les plus élevés ont été observés dans le groupe AB. Les personnes de groupe O(H) ont des taux de VWF et de FVIII 25 à 30% moins élevés que les groupes non-O(H)²⁸ ; et les groupes A2 ont des taux comparables aux groupes O(H). Dans une étude conduite chez des individus indemnes de MTEV, Shima et *al.* ont démontré que les porteurs d'une seule copie de l'allèle O(H) (génotypes BO et AO), avaient des taux de VWF significativement moins élevés que les porteurs des génotypes AA, AB et BB⁵⁸. Par ailleurs, des études de jumeaux ont démontré que 66% de la variation des taux de VWF serait d'origine génétique, et que 30% de cette variation serait expliquée par le locus ABO(H)⁵⁹. Des données contradictoires suggérant un rôle du statut sécréteur/non-sécréteur dans la MTEV sont décrites dans la littérature.

L'étude prospective menée par Ohira *et al.* montre que l'association entre le groupe sanguin ABO(H) et la MTEV persiste après ajustement sur les taux de facteurs VIII ou de VWF⁶⁰. Cependant, l'hypothèse la plus communément admise dans la littérature est que l'effet du groupe sanguin ABO(H) sur la MTEV se fait via les variations des taux de VWF (qui déterminent à leur tour les taux plasmatiques du FVIII). Selon O'Donnell *et al.*, le taux d'antigènes H disponibles à la surface du VWF serait le déterminant principal du taux de VWF plasmatique⁶¹. Cette étude rapporte aussi l'existence d'une large variabilité du niveau d'expression des antigènes H sur le VWF au sein d'un même groupe sanguin. Cette variabilité des taux d'antigènes H serait due à une variabilité des activités des différentes GT intervenant dans les étapes initiales aboutissant à la synthèse de cet antigène. Au sein du groupe A1, la différence d'activité GT pourrait être multipliée d'un facteur 3 et induirait une modification du niveau d'expression de l'antigène A sur le VWF. Ces données suggèrent que l'activité GT, et donc le niveau de glycosylation du VWF, seraient soumis à des facteurs de variation extérieurs aux polymorphismes du groupe sanguin ABO(H)⁶¹. Soutenant cette hypothèse, les porteurs du groupe sanguin génotypique A1A1 présenteraient le même risque de MTEV que les porteurs du génotype A1O malgré des taux plus élevés de VWF et de FVIII⁶¹.

L'ensemble de ces données suggèrent que des facteurs différents du VWF, pourraient expliquer l'association retrouvée entre le groupe sanguin ABO(H) et la MTEV. L'activité GT pourrait moduler d'autres acteurs clés de l'hémostase comme la GpIb plaquettaire et la L-sélectine soluble ou encore l' α 2macroglobuline exprimant l'antigène H. L'activité GT pourrait donc être un facteur de risque de MTEV plus pertinent que le groupe ABO(H).

Objectif du travail

La MTEV, constitue un vrai problème de santé publique avec un retentissement majeur sur le pronostic vital et fonctionnel du patient.

Le groupe sanguin ABO(H) est associé au risque de MTEV. En effet, les groupes sanguins non-O(H) sont plus à risque de développer une MTEV que les groupes O(H). Les mécanismes responsables de cette association ne sont pas encore totalement élucidés. L'hypothèse la plus communément admise est que l'effet du groupe sanguin ABO(H) sur la MTEV se fait via des variations des taux plasmatiques de VWF et FVIII car les patients présentant une MTEV ont des taux plus élevés de VWF et FVIII.

Le locus ABO(H) code pour les GTA et B. La cible de ces enzymes est l'antigène H, exprimé au niveau hématologique à la surface des globules rouges, du VWF et d'autres protéines plasmatiques. Les GT, en modifiant le niveau de glycosylation du VWF modifient sa vitesse d'élimination, ce qui permet de moduler ses taux et par conséquent ceux du FVIII.

Notre hypothèse de travail est que l'activité GT pourrait être un meilleur marqueur du risque de MTEV que le groupe sanguin ABO(H). Ainsi le dosage de cette activité pourrait être un outil d'intérêt pour la détermination du risque de MTEV.

Le statut Se/se, en conditionnant de manière indirecte l'activité GT dans le plasma, pourrait influencer l'état de glycosylation du VWF (ou sa demi-vie) et donc les concentrations de ce facteur.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer, dans une étude cas-témoins, les associations entre les activités GT et la MTEV.

Parallèlement, nous nous sommes intéressés aux associations entre les activités GT, les taux plasmatiques de FVIII et VWF et le statut Se/se chez les témoins.

Matériels et Méthodes

Afin de tester notre hypothèse nous avons réalisé une étude cas-témoins. L'étude cas-témoins est une étude d'observation rétrospective dans laquelle les caractéristiques des malades (les cas) sont comparées à celles de sujets indemnes de la maladie (les témoins). La population cas-témoins de ce travail est le fruit d'une collaboration entre l'équipe du Pr Chiaroni et du Dr Bailly (Etablissement Français du Sang Alpes-Méditerranée EFS-AM, UMR7268) et de notre équipe, dirigée par le Pr Morange (Unité INSERM1062, faculté de Médecine, Marseille). Pour être inclus dans l'étude, les cas et les témoins devaient avoir signé un consentement éclairé mentionnant leur accord pour leur participation à l'étude et à la réalisation de prélèvements sanguins en vue de dosage plasmatiques et d'une exploration génomique. Pour répondre au mieux à notre question, nous avons choisi d'enrichir notre population en groupe non-O(H) et d'apparier les cas et les témoins sur l'âge au moment du prélèvement (en acceptant une différence de plus ou moins 5 ans) et sur le groupe sanguin génotypique.

I. Population d'étude

I.1. Sélection des cas

Les patients inclus dans notre étude sont issus de la population MARTHA (MARseille THrombosis Association study). La population MARTHA est composée de patients caucasiens, non apparentés (hommes et femmes) ayant présenté un antécédent documenté de MTEV (TVP et/ou EP) en l'absence de facteur de risque majeur de MTEV (déficits en inhibiteurs, homozygotie pour le facteur V Leiden ou pour la mutation du facteur II G20210A, SAPL) et ayant consulté au Centre d'Exploration des pathologies Hémorragiques et Thrombotiques (CEHT) de l'Hôpital de La Timone à Marseille entre janvier 1994 et août 2008.

Un épisode thrombotique était considéré comme documenté s'il remplissait au moins un des deux critères suivants : i) diagnostic par imagerie, c'est-à-dire par un écho-doppler veineux et/ou phlébographie (TVP) et/ou tomographie thoracique et/ou scintigraphie pulmonaire (EP) ii) traitement anticoagulant bien conduit, pour une durée d'au moins 3 mois.

Les patients sans prélèvement sanguin disponible n'ont pas été inclus dans cette étude.

I.2. Sélection des témoins

Les témoins ont été sélectionnés parmi les donneurs de sang qui se sont présentés à l'EFS-AM entre février 2015 et décembre 2015. Au cours de l'entretien de «pré-don», un médecin consultant évalue et apprécie avec le donneur les contre-indications potentielles au don du sang (Annexe 1). Les donneurs sélectionnés (hommes et femmes), sans antécédent personnel de maladies cardiovasculaires ni de MTEV étaient éligibles pour participer à notre étude. Seuls les donneurs ayant un prélèvement sanguin exploitable (quantité suffisante de sang, conservation correcte...) ont été retenus.

II. Recueil des données cliniques

Pour les témoins, le recueil de données a eu lieu au cours de l'entretien préalable au don du sang au sein de l'EFS-AM. Le recueil des données cliniques des cas a été effectué au cours d'une consultation spécialisée par un médecin du CEHT à l'aide d'un questionnaire standardisé. Une base de données informatique a été constituée et mise à jour à partir de l'ensemble des données recueillies lors des consultations pour chaque patient, par un des médecins du CEHT. L'extraction de ces données a permis la sélection des patients inclus dans ce travail, ainsi que la collecte de variables cliniques et biologiques.

II.1. Variables cliniques

II.1.1. Variables anthropométriques

L'âge au moment du prélèvement ayant servi au dosage de l'activité GT ainsi que la taille et le poids ont été recueillis pour les cas et les témoins. L'IMC a été calculé selon la formule de Quetelet. La présence d'un traitement anticoagulant au moment du dosage de l'activité GT a été renseignée chez les cas.

II.1.2. Variables caractérisant la MTEV

a-Localisation et circonstances de la MTEV

Les épisodes de MTEV ont été classés selon les localisations de l'épisode thrombotique : TVP isolée des membres inférieur ou supérieur, EP (isolée ou compliquant une TVP), ou TVP

d'autre localisation. Ces dernières regroupaient les thrombophlébites cérébrales, les thromboses des veines rénales, de la veine cave, des veines jugulaires, des veines mésentériques, rétropéritonéales ou pelviennes. Les épisodes ont par ailleurs été classés en ambulatoires ou provoqués. Un épisode était dit provoqué si une situation à risque de MTEV était retrouvée : chirurgie dans les 3 mois précédant la MTEV, immobilisation de plus de 7 jours, grossesse/post-partum et autres situations regroupant les traumatismes, les voyages de longue durée (trajet en voiture > 10 heures, trajet en avion > 5 heures).

b-Autres variables

L'âge au moment de la MTEV, le tabagisme actif et le traitement hormonal chez les femmes au moment de la MTEV (aucun, œstro-progestatif, progestatif seul, traitement substitutif de la ménopause) ont également été recueillis chez les patients.

II.2. Variables biologiques

Pour chaque participant, un prélèvement de sang a été effectué à la fin de chaque consultation (au CEHT pour les cas et à l'EFS-AM pour les témoins). Des tubes citrates (plasmas) et EDTA (ADN) ont été prélevés. Après une étape de centrifugation des tubes citrates à la vitesse de 2500g / minute pendant 10 minutes, le plasma a été aliquoté, congelé et stocké à -80°C. L'acide désoxyribonucléique (ADN) génomique a été extrait à partir des échantillons en tubes EDTA.

II.2.1. Mesure des taux plasmatiques de VWF, du FVIII

Les taux plasmatiques de VWF et de FVIII ont été mesurés à partir de plasmas citratés congelés, respectivement par une méthode immuno-turbidimétrique (STA® LIATEST® VWF, DiagnosticaStago) et une technique chromométrique (STA® IMMUNODEF VIII, DiagnosticaStago). Ces mesures ont été effectuées au sein du Service d'Hématologie Biologique à l'Hôpital de la Timone selon le même protocole pour l'ensemble de la population d'étude.

II.2.2. Mesure de l'activité glycosyltransférase

Le dosage plasmatique de l'activité des GTA et B a été effectué par le laboratoire de biologie des groupes sanguins (EFS-AM) selon les recommandations d'O'Donnell *et al*²⁸. Brièvement, 30µL de plasma sont incubés dans un volume final de 100µL contenant de l'ATP (5mM), du MnCl₂ (14mM pour GTA et 21mM pour GTB), de l'acide 2-(N-morpholino) ethanesulfonique (MES) 50mM pH 6,5 pour GTA et pH 7 pour GTB, d'un accepteur le 2'-fucosyllactose (105µM), et d'un oligosaccharide spécifique tritié (25µM) sous forme d'UDP-[³H]-N-acétylGalactosamine pour l'activité GTA et d'UDP-[³H]-Galactose pour l'activité GTB. Le mélange réactionnel est incubé à 37°C pendant 2 heures puis la réaction est arrêtée par ajout de 400µL d'eau. Le produit de synthèse radiomarqué est purifié par sélection négative sur une résine échangeuse d'anion (AG®1-X8). La radioactivité produite (témoin du transfert de l'oligosaccharide spécifique) est mesurée en désintégration par minute par un compteur de scintillation. La radioactivité mesurée est proportionnelle à l'activité GT. Les mesures d'activité ont été réalisées en duplicat. Les analyses statistiques portent sur la moyenne de ces deux mesures. A chaque manipulation de dosage des GT, des participants de groupes O(H) ont été utilisés comme contrôles négatifs. Les mesures de radioactivité observées chez ces individus de groupe O(H) génèrent du bruit de fond qui correspond essentiellement à « une activité de dégradation ». Dans la suite de l'étude, nous parlerons plutôt d'activité de dégradation que de bruit de fond pour désigner les mesures obtenues chez les porteurs de groupe O(H). Dans la suite du manuscrit, les dosages d'activités GT sont reportés en dpm pour 30µl.

II.3. Génotypage du groupe sanguin ABO(H)

La détermination des groupes sanguins des patients a été obtenue par génotypage des polymorphismes rs8176719, rs1053878 et rs8176743 du locus *ABO*. Le génotypage a été réalisé par la technologie de courbes de fusion et de sondes d'hybridation sur Lightcycler, (Roche Diagnostics, Indianapolis). La combinaison de ces 3 polymorphismes a permis de déterminer les groupes sanguins selon le Tableau 1. Ces polymorphismes permettent de définir 4 haplotypes, nommés allèles dans la littérature (afin d'être en harmonie, nous les appellerons allèles bien que ceux-ci soient des haplotypes).

Tableau 1: Les allèles du groupe sanguin

Allèle	rs8176719	rs1053878	rs8176743
A1	délétion	G	C
A2	délétion	A	C
B	délétion	G	T
O	C	G	C

Le groupe sanguin des témoins a été obtenu par séquençage des exons 6 et 7 du gène *ABO*. Une étape d'amplification préalable par Polymerase Chain Reaction (PCR) de la séquence d'intérêt a été réalisée (2200pb). La PCR permet de produire une séquence nucléotidique donnée en grande quantité grâce à l'utilisation d'amorces flanquant la séquence à amplifier. Le protocole de PCR et les séquences des amorces sont présentés dans les Tableaux 2a, 2b et 2c. La particularité de cette PCR est l'utilisation du 7deaza qui est un substitut du désoxyguanosine triphosphate (dGTP.) Le 7deaza permet la formation de produit de PCR avec moins de structures secondaires, ce qui améliore le rendement de la PCR et facilite le séquençage des régions riches en GC. La qualité de l'amplification a été évaluée par migration sur gel d'agarose 1%.

Le séquençage a été effectué par la société GATC Biotech selon la méthode de Sanger en utilisant 3 amorces (Tableau 2d).

Tableau 2a : Programme de PCR

	Température	Temps	
Dénaturation	94°C	15 min	
Dénaturation	94°C	30 s	35 cycles
Hybridation	64°C	30 s	
Elongation	72°C	1 min	

Tableau 2b : Tableau Amorces de PCR

Amorce sens	5' AGGTCCAATGTTGAGGGAGG 3'
Amorce anti-sens	5' CACAACAGGACGGACAAAGG 3'

Tableau 2c : Composition du mélange réactionnel

	Volume en μ l
H2O	36
Tp 10X (15mM)	5
dNTPs + 7 deaza (10mM)	1
amorces sens (100 μ M)	0,2
amorces anti-sens (100 μ M)	0,2
Taq Hotstar (5U/ μ L)	1,5

Tableau 2d : Séquences des amorces de séquençage des exons 6 et 7 du locus ABO

5' CACAACAGGACGGACAAAGG 3'
5' TCTACCCTCTGGGAGGACAA 3'
5' GCTGGGAAGAGGATGAAGTG 3'

II.4. Détermination du statut Sécréteur/ non-sécréteur chez les témoins

La détermination du statut Se/se chez les témoins a été réalisée par séquençage de l'exon 2 du gène *FUT2*. Le protocole d'amplification par PCR ainsi que les séquences des amorces utilisées pour la PCR et le séquençage sont présentés dans l'annexe 2.

II.5. Analyse statistique

Les différences de distribution des variables qualitatives ont été testées par des tests de χ^2 . L'analyse de la variance (ANOVA) à un facteur permet de comparer une variable quantitative en fonction d'une variable catégorielle de plusieurs groupes indépendants. Ce test repose sur

la normalité de distribution de la variable quantitative. Les variables quantitatives suivantes suivaient une loi normale : VWF, FVIII et IMC. En revanche, les activités GTA et B n'étaient pas distribuées normalement et les transformations classiques (log) ne permettaient pas d'établir la normalité. Ainsi, nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis, test non paramétrique pour la comparaison de moyennes de plusieurs groupes, basé sur une comparaison de rang pour les analyses univariées. Pour les études multivariées, nous avons transformé les variables GT en rang.

Afin de tenir compte des facteurs confondants de la MTEV, âge, sexe et IMC, nous avons réalisé des analyses ajustées sur ces trois covariables grâce aux modèles linaires généralisés.

Un facteur d'interaction entre le groupe ABO et le statut cas-témoins a été ajouté au modèle linéaire généralisé pour prendre en compte la différence d'activité de dégradation entre les cas et témoins observée chez les groupes O(H).

Le seuil de significativité, p , a été fixé à 5%.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4.

Résultats

Première partie : Etude cas-témoins

I. Description de la population

I.1. Caractéristiques des cas et des témoins

Le tableau 3 présente les principales caractéristiques des cas (N=420) et des témoins (N=587) inclus dans notre étude.

Tableau 3: Caractéristiques des cas et des témoins

	Témoins	Cas	<i>p</i>
Femmes : N (freq)	194 (0,33)	222 (0,53)	$3,1 \times 10^{-10}$
Age prélèvement en années: moy ± ET	40,1 ± 13,0	43,5 ± 12,8	3×10^{-5}
IMC en Kg x m ⁻² : moy ± ET	24,91 ± 3,3	25,12 ± 4,5	0,42
Groupe ABO(H) génotypique			
A1A1 : N (freq)	27 (0,05)	19 (0,05)	0,05
A1A2 : N (freq)	14 (0,02)	6 (0,01)	
A1B : N (freq)	48 (0,08)	26 (0,06)	
A1O: N (freq)	201 (0,35)	181 (0,43)	
A2B : N (freq)	21 (0,04)	6 (0,01)	
A2O : N (freq)	49 (0,09)	28 (0,07)	
BB : N (freq)	5 (0,01)	1 (-)	
BO : N (freq)	80 (0,14)	68 (0,16)	
OO : N (freq)	129 (0,22)	85 (0,20)	
FVIII en %: N (moy ± ET)	582 (111 ± 33)	342 (138 ± 52)	$7,4 \times 10^{-22}$
VWF en %: N (moy ± ET)	581 (114 ± 37)	414 (144 ± 65)	$2,3 \times 10^{-20}$

N : effectif; freq : fréquence; moy ± ET: moyenne ± écart-type.

Les femmes représentaient 33% des témoins et 53% des cas. Cette différence de sexe était significative entre les deux groupes ($p=3,1 \times 10^{-10}$). L'âge moyen des témoins au moment du prélèvement pour le dosage de la GT, était de $40,1 \pm 13,0$ ans vs $43,5 \pm 12,8$ ans pour les cas. Cette différence d'âge était significative ($p=3 \times 10^{-5}$) mais inférieure à 5 ans. Les cas et les témoins ne présentaient pas de différence d'IMC ($25,12 \pm 4,87$ kg/m² vs $24,91 \pm 3,3$ kg/m² respectivement, $p=0,42$).

Le groupe sanguin a été déterminé chez 574 témoins (13 manquants) et 420 cas. Les distributions des groupes sanguins entre les deux groupes étaient à la limite de la significativité ($p=0,05$). Le groupe A1O était le groupe majoritaire pour les témoins et les cas (35% et 43% respectivement). Le groupe BB était le moins représenté avec uniquement 5 témoins et un patient.

Les taux de FVIII ont été mesurés chez 582 témoins et 342 cas. Les taux de VWF ont été mesurés chez 581 témoins et 414 cas. Ces taux étaient significativement plus élevés chez les cas que chez les témoins (FVIII : 138 ± 52 % vs 111 ± 33 %, $p=7,4 \times 10^{-22}$ et VWF : 144 ± 65 % vs 114 ± 37 , $p=2,3 \times 10^{-20}$ respectivement).

I.2. Particularité de l'étude

Les répartitions des groupes sanguins dans notre population et celle de la population Française sont détaillées dans le Tableau 4. Nous observons une différence de distribution des groupes sanguins entre la population Française et la population de notre étude. Ceci s'explique par notre volonté d'enrichir la population étudiée en groupes sanguins non-O(H), car nous avons pour objectif d'étudier l'activité GT, absente chez les porteurs de groupe O(H).

Tableau 4 : Distribution des groupes sanguins dans la population Française et la population d'étude

Groupe sanguin	Répartition Française %	Témoins %	Cas %
O	43	22	20
A	42	51	56
B	11	15	16
AB	4	12	8

I.3. Caractéristiques de la MTEV chez les cas

Le tableau 5 rapporte les principales caractéristiques des épisodes de MTEV chez les cas.

Tableau 5 : Caractéristiques de la MTEV chez les cas, N=420.

Age MTEV : année (moy ± ET)	36,9 ± 12,9
Localisation de la MTEV	
TVP : N (freq)	326 (0,77)
Membres inférieurs : N (freq)	306 (0,94)
<i>Proximale : N (freq)</i>	79 (0,26)
<i>Distale : N (freq)</i>	185 (0,60)
<i>Indéterminée : N (freq)</i>	42 (0,14)
Membres supérieurs : N (freq)	9 (0,03)
Autres : N (freq)	9 (0,03)
EP : N (freq)	41 (0,10)
TVP/EP : N (freq)	53 (0,13)
Circonstance	
Provoquée	277 (0,66)
Chirurgie : N (freq)	64 (0,15)
Immobilisation : N (freq)	52 (0,13)
Grossesse/post-partum : N (freq)	47 (0,11)
Traitement contraceptif oral/femmes : N (freq)	74 (0,38)
Autre : N (freq)	39 (0,09)
Ambulatoire : N (freq)	143 (0,34)
Traitement en cours	
Antiagrégant : N (freq)	19 (0,05)
Anticoagulant : N (freq)	166 (0,35)
Sans traitement : N (freq)	235 (0,60)

N : effectif; moy ± ET : moyenne ± écart-type; freq : fréquence; Chirurgie dans les 3 mois précédents la MTEV ; Immobilisation > 7 jours; Autre : traumatismes, voyage de longue durée (trajet en voiture > 10 heures, trajet en avion > 5 heures); Sans traitement : sans traitement antiagrégant ni anticoagulant

Les patients avaient un âge moyen de $36,9 \pm 12,9$ ans au moment de la MTEV. Soixante-dix-sept pour cent des patients avaient présenté une TVP seule. Ces TVP isolées étaient principalement localisées au niveau des membres inférieurs (94%) et touchaient plutôt le réseau veineux distal en aval de la veine poplitée (60%). La localisation était indéterminée pour 14% des patients présentant une TVP des membres inférieurs. Seuls 10% des patients avaient présenté une EP seule et 13% une EP accompagnée d'une TVP.

Des circonstances à risque ont été identifiées dans 66% des cas de MTEV. Quinze pour cent de MTEV sont survenues dans un contexte chirurgical, 13% d'immobilisation, 11% pendant la grossesse ou le post-partum et 9% au décours d'autres circonstances à risque comme les traumatismes ou les voyages de longue durée. Parmi les femmes, 38% ont présenté une MTEV au cours d'un traitement hormonal oral. Aucune situation à risque n'a été identifiée chez 34% des patients avec une MTEV.

Le dosage de la GT a été réalisé chez 19 patients (5%) alors qu'ils étaient sous traitement antiagrégant et chez 166 patients (35%) qui étaient sous un traitement anticoagulant. La majorité des patients (235, 60%) ne prenaient ni des antiagrégants ni des anticoagulants au moment des prélèvements.

II. Comparaison des taux de VWF et de FVIII entre les cas et témoins en fonction du groupe sanguin

Nous avons d'abord cherché à vérifier que les marqueurs de la MTEV étaient différents entre les cas et les témoins en fonction des groupes sanguins.

Le Tableau 6 présente la comparaison des taux de VWF et de FVIII entre les cas et les témoins en fonction du groupe sanguin.

Tableau 6 : Comparaison des taux de VWF entre les cas et les témoins en fonction du groupe sanguin

	Témoins		Cas		<i>p</i>	<i>p</i> ¹
	N	moy ± ET	N	moy ± ET		
A2B/A2O	68	104 ± 31	34	120 ± 45	0,03	0,15
A1B/A1O/A1A2/A1B	261	124 ± 36	211	149 ± 59	<10 ⁻⁴	6,9x10 ⁻⁸
A1A1	27	129 ± 26	19	163 ± 78	0,04	0,04
A1B/A2B/BO/BB	151	124 ± 34	99	167 ± 71	<10 ⁻⁴	5,6x10 ⁻⁸
OO	128	87 ± 33	83	119 ± 64	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴

N : effectif; moy ± ET : moyenne ± écart-type; *p* : valeur brute; *p*¹: valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe

Nous avons observé une différence significative des taux de VWF entre les cas et les témoins chez les participants porteurs de deux allèles A1 (*p*=0,04), d'un allèle A1 [A1B/A1O/A1A2/A1B (*p*<10⁻⁴)] et d'aucun allèle A1 [A2B/A2O (*p*=0,03)]. Ces taux étaient plus élevés chez les cas par rapport aux témoins (149 ± 59% vs 124 ± 36%, 163 ± 78% vs 129 ± 26% et 120 ± 45% vs 104 ± 3% respectivement). Cette différence restait significative après ajustement sur l'âge au moment du prélèvement et le sexe sauf pour le groupe sans allèle A1 (A2B/A2O) : *p*¹=6,9x10⁻⁸, *p*¹=0,04 et *p*¹=0,15 respectivement.

Pour les groupes porteurs d'au moins un allèle B (A1B/A2B/BO/BB), nous avons observé des taux plus élevés chez les cas que les témoins ($167 \pm 71\%$ vs $124 \pm 34\%$, $p < 10^{-4}$). Cette différence persistait après ajustement ($p^1 = 5,6 \times 10^{-8}$).

Nous avons observé les mêmes associations chez les porteurs de groupe OO ($119 \pm 64\%$ vs $87 \pm 33\%$, $p < 10^{-4}$) et après ajustement sur l'âge au moment du prélèvement et le sexe ($p^1 < 10^{-4}$).

La comparaison des taux de FVIII entre les cas et les témoins est présentée dans le Tableau 7. Nous avons observé une différence significative des taux de FVIII en fonction des groupes sanguins : A2B/A2O, A1B/A1O/A1A2/A1B, A1B/A2B/BO/BB et OO ($p = 0,002$, $p < 10^{-4}$, $p < 10^{-4}$, $p = 0,0006$ respectivement). Ces différences restaient significatives après ajustement sur l'âge au moment du prélèvement et le sexe ($p^1 = 0,007$, $p^1 = 9,2 \times 10^{-9}$, $p^1 = 3,6 \times 10^{-10}$ et $p^1 = 0,009$ respectivement).

Chez les participants de groupe A1A1, nous n'avons pas observé de différence des taux de FVIII entre les cas et les témoins ($150 \pm 68\%$ vs $122 \pm 45\%$, $p = 0,14$).

Tableau 7 : Comparaison des taux de FVIII entre les cas et les témoins en fonction du groupe sanguin

		Témoins		Cas		<i>p</i>	<i>p</i> ¹
		N	%, moy ± ET	N	%, moy ± ET		
A2B/A2O	FVIII	68	103 ± 31	29	128 ± 42	0,002	0,007
A1B/A1O/A1A2/A1B	FVIII	261	117 ± 31	173	142 ± 49	<10 ⁻⁴	9,2x10 ⁻⁹
A1A1	FVIII	27	122 ± 45	13	150 ± 68	0,14	0,41
A1B/A2B/BO/BB	FVIII	152	119 ± 31	87	161 ± 52	<10 ⁻⁴	3,6x10 ⁻¹⁰
OO	FVIII	128	95 ± 30	68	114 ± 46	0,0006	0,009

N : effectif ; moy ± ET : moyenne ± écart-type; *p* : valeur brute ; *p*¹: valeur ajustée sur : âge au moment du prélèvement + sexe

III. Comparaison des activités glycosyltransférases A et B entre les cas et les témoins

Nous avons ensuite comparé les activités GT entre cas et témoins.

Nous avons alors mis en évidence des activités GTA (14%, $p < 10^{-4}$) et GTB (13%, $p = 0,0004$) plus faible chez les cas que chez les témoins (Tableau 8). Ces différences restaient significatives après ajustement sur l'âge au moment du prélèvement et le sexe ($p^1 < 10^{-4}$ et $p^1 = 0,0004$; respectivement). Par ailleurs, ces associations restaient significatives après ajustements additionnels sur les taux de FVIII ($p^2 < 10^{-4}$), de VWF ($p^3 < 10^{-4}$) et sur le groupe sanguin ($p^4 < 10^{-4}$ pour l'activité GTA et $p^4 = 0,0006$ pour l'activité GTB). Lorsque nous avons exclu les patients qui ne prenaient pas de traitement antiagrégant ni anticoagulant, les résultats étaient comparables ($p^4 < 10^{-4}$ pour l'activité GTA et $p^4 = 0,007$ pour l'activité GTB). Pour ne pas alourdir les résultats, nous avons choisi de ne pas les présenter dans ce travail.

Tableau 8: Comparaison des activités glycosyltransférases A et B entre les cas et les témoins

	N	GTA dpm/30µl moy ± ET	<i>p</i>	<i>p</i> ¹	<i>p</i> ²	<i>p</i> ³	<i>p</i> ⁴	<i>p</i> ⁵
Témoins	360	9235 ± 4621	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	0,0015
Cas	266	7962 ± 3992						
	N	GTB dpm/30µl moy ± ET						
Témoins	154	5843 ± 2726	0,0004	0,0004	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	0,0006	-
Cas	101	5055 ± 2415						

N : effectif; moy ± ET : moyenne ± écart-type; dpm : désintégration par minute; *p*: valeur brute ; *p*¹: valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe + IMC; *p*²: valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement âge + sexe + FVIII ; *p*³: valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe + VWF; *p*⁴ : valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe + groupe sanguin; *p*⁵ : valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe + groupe sanguin et prise en compte du facteur d'interaction entre le groupe ABO(H) et le statut cas-témoins.

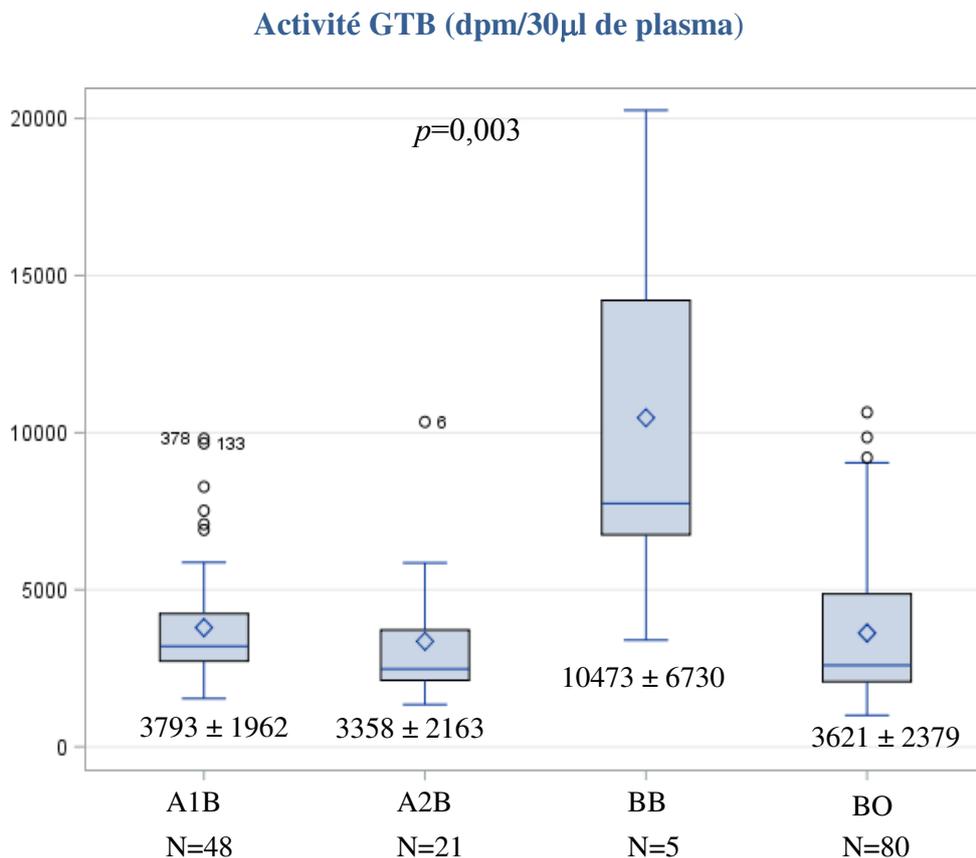
L'activité GTA a été mesurée chez 105 témoins et 85 cas de groupe O(H). Cette mesure correspond essentiellement à une activité de dégradation du substrat radioactif, les individus de groupe O(H) ne possédant pas d'enzyme fonctionnelle. Cette activité de dégradation était différente entre les cas et les témoins (1088 ± 262 dpm/30 μ l vs 999 ± 1053 dpm/30 μ l ; $p < 10^{-4}$). Pour tenir compte de cette différence, nous avons introduit à dans notre modèle un facteur d'interaction entre le groupe ABO(H) et le statut cas-témoins. Après prise en compte de cette différence d'activité de dégradation, nous avons observé que la différence d'activité GTA entre cas et témoins, restait significative (Tableau 8, $p^5=0,0015$). Ces résultats soutiennent l'existence d'une association entre l'activité GTA et le statut cas-témoins de la MTEV.

Concernant l'activité GTB, nous n'avons pas observé de différence d'activité entre les cas (N=12) et les témoins (N=15) de groupe O(H) : 1719 ± 592 vs 1954 ± 455 dpm, $p=0,40$. L'introduction d'un facteur d'interaction dans le modèle n'était donc pas pertinente.

IV. Comparaison des activités glycosyltransférases B chez les cas et les témoins en fonction du groupe sanguin

Nous avons ensuite cherché à savoir s'il existait une différence des activités GTB chez les témoins et chez les cas en fonction du groupe sanguin. Nous avons pour cela stratifié la population en fonction des génotypes porteurs de l'allèle B.

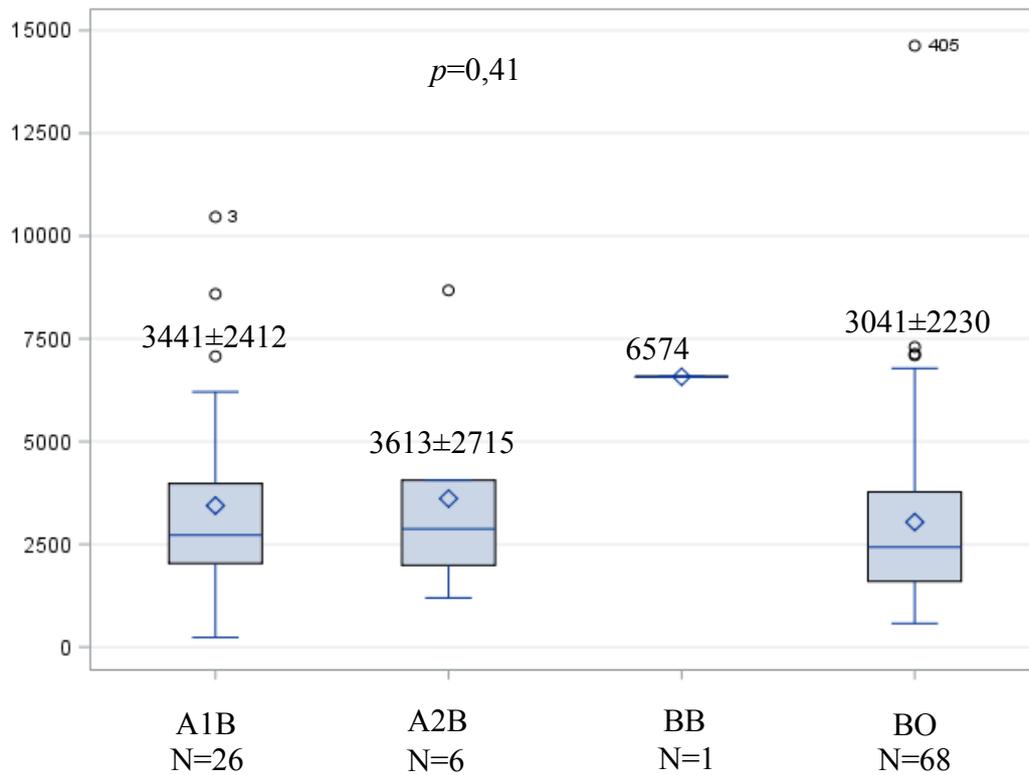
Les moyennes des activités GTB en fonction des différents groupes porteurs de l'allèle B chez les témoins et les cas sont présentées dans les Figures 10 et 11 respectivement. Nous avons mis en évidence une différence de moyenne d'activité GTB inter-groupes ($p=0,003$) chez les témoins ; cette différence étant principalement due aux individus de groupe BB. En revanche, chez les cas, nous n'avons pas observé de différence d'activité GTB ($p=0,41$) ; reflétant le faible effectif du groupe BB chez les cas avec $N=1$.



dpm : désintégration par minute

Figure 10: Distribution de l'activité glycosyltransférase B chez les témoins.

Activité GTB (dpm/30µl de plasma)



dpm: désintégration par minute

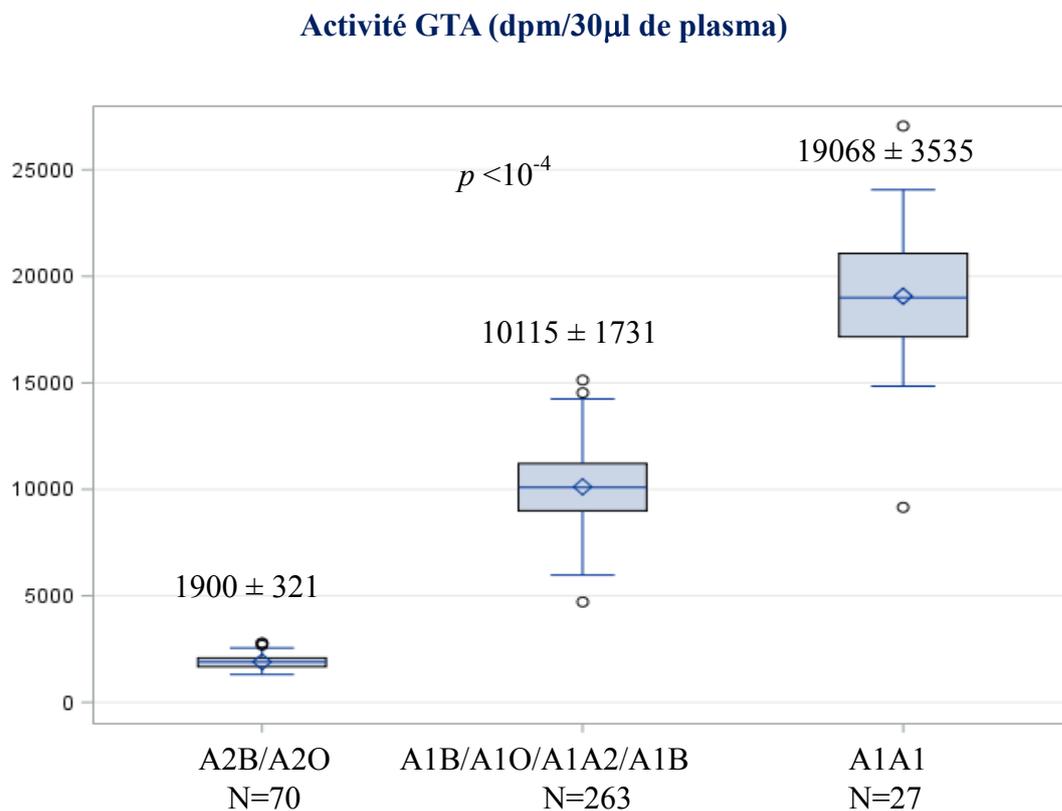
Figure 11: Distribution de l'activité GTB chez les cas.

La taille des effectifs des génotypes BB chez les cas (N=1) et chez les témoins (N=5) ne permettait pas d'étudier un effet dose allèle entre l'allèle B et l'activité GTB.

V. Comparaison des activités glycosyltransférases A chez les cas et les témoins en fonction du groupe sanguin

V.1. Etude de l'activité glycosyltransférase A en fonction du nombre d'allèles A1 chez les cas et les témoins.

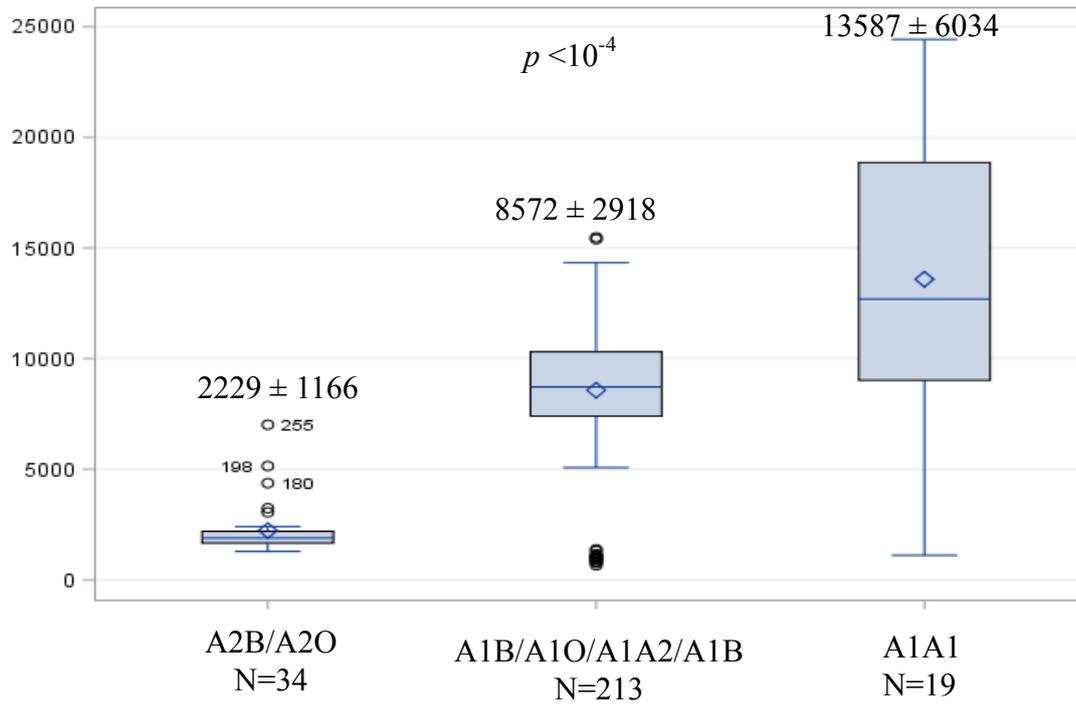
Nous avons ensuite étudié l'activité GTA en fonction des génotypes porteurs de l'allèle A1. Les moyennes d'activité GTA en fonction du nombre d'allèles A1 chez les témoins et les cas sont présentées dans les Figures 12 et 13. Nous avons observé une association significative entre le niveau d'activité GTA et le nombre d'allèle A1 chez les cas ($p < 10^{-4}$) et chez les témoins ($p < 10^{-4}$).



dpm: désintégration par minute

Figure 12: Distribution de l'activité GTA chez les témoins.

Activité GTA (dpm/30µl de plasma)



dpm: désintégration par minute

Figure 13 : Distribution de l'activité glycosyltransférase A chez les cas.

Nous avons également observé un effet dose allèle entre l'activité GTA et le nombre d'allèles A1 ($p < 10^{-4}$).

V.2. Comparaison cas-témoins de l'activité glycosyltransférase A en fonction du nombre d'allèles A1

Nous avons ensuite cherché à voir s'il existait une différence d'activité GTA entre cas et témoins en fonction du groupe sanguin. Cette recherche d'association n'était pas réalisable pour l'activité GTB étant donné le faible effectif des groupes BB.

La comparaison cas-témoins du niveau d'activité GTA en fonction du nombre d'allèles A1 est présentée dans le tableau 9.

Tableau 9 : Comparaison de l'activité glycosyltransférase A entre les cas et les témoins en fonction du groupe sanguin

		N	GTA dpm/30µl moy±ET	<i>p</i>	<i>p</i> ¹	<i>p</i> ²	<i>p</i> ³	<i>p</i> ⁴
A2B/A2O	Témoins	70	1900 ± 322	0,57	0,43	0,42	0,8	1
	Cas	34	2229 ± 1166					
A1B/A1O/A1A2/A1B	Témoins	263	10115 ± 1731	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴
	Cas	213	8572 ± 2918					
A1A1	Témoins	27	19068 ± 3535	0,001	0,003	0,004	0,002	0,0006
	Cas	19	13587 ± 6034					

N : effectif ; moy ± ET : moyenne ± écart-type; dpm : désintégration par minute; *p* : valeur brute; *p*¹ : valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe; *p*²: valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe + IMC; *p*³ valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe + VWF; *p*⁴ valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe + FVIII

Nous avons observé une différence significative d'activité GTA entre les témoins et les cas porteurs d'un allèle A1 (A1B/A1O/A1A2/A1B) ou de deux allèles A1 ($p < 10^{-4}$ et $p = 0,001$ respectivement). Ces différences restaient significatives après ajustement sur l'âge au moment du prélèvement et le sexe ($p^1 < 10^{-4}$ et $p^1 = 0,003$ respectivement), l'IMC ($p^2 < 10^{-4}$ et $p^2 = 0,004$ respectivement), les taux de VWF ($p^3 < 10^{-4}$ et $p^3 = 0,002$ respectivement), et FVIII ($p^4 < 10^{-4}$ et $p^4 = 0,0006$ respectivement). En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative d'activité GTA entre les cas et les témoins chez les non porteurs de l'allèle A1 (A2B/A2O) et ce quel que soit l'ajustement ($p > 0,05$).

Résultats

Deuxième partie : Etude des marqueurs de la MTEV chez les témoins

I. Etude de l'association entre les activités glycosyltransférases A et B et les taux de VWF et FVIII

Dans cette seconde partie de notre travail, nous avons étudié les associations entre les marqueurs de la MTEV et les activités GT dans le groupe des témoins.

Le Tableau 10 montre l'association entre l'activité GTA et les taux de VWF et FVIII.

Tableau 10: Etude de l'association entre l'activité GTA et les taux de VWF et FVIII chez les témoins

	<i>p</i>	<i>p</i> ¹	<i>p</i> ²
VWF (% , moy ± ET)	0,0002	<10 ⁻⁴	0,25
FVIII (% , moy ± ET)	0,01	0,006	0,91

N : effectif ; moy ± ET : moyenne ± écart-type ; dpm : désintégration par minute ; *p* : valeur brute; *p*¹ : valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe; *p*² : valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe+ groupe sanguin.

Nous avons mis en évidence une association significative entre l'activité GTA et les taux de VWF (*p*=0,0002). Cette association restait significative après ajustement sur l'âge et le sexe (*p*¹<10⁻⁴). Cependant, elle disparaissait après ajustement sur le groupe sanguin (*p*²=0,25).

De même, nous avons mis en évidence une association significative entre l'activité GTA et les taux de FVIII ($p=0,01$). Cette association restait significative après ajustement sur l'âge et le sexe ($p^1=0,006$) et disparaissait après ajustement sur le groupe sanguin ($p^2=0,91$).

Une association significative a également été mise en évidence entre l'activité GTB (Tableau 11) et les taux de VWF et FVIII chez les témoins ($p=0,005$ et $p=0,05$ respectivement). Ces associations persistaient après ajustement sur l'âge et le sexe ($p^1=0,01$ et $p^1=0,0007$ respectivement). Etant donné le faible effectif de témoins BB, il n'a pas été possible d'ajuster sur le groupe sanguin.

Tableau 11: Etude de l'association entre l'activité GTB et les taux de VWF et FVIII

	p	p^1
VWF (% , moy \pm ET)	0,005	0,01
FVIII (% , moy \pm ET)	0,05	0,0007

N : effectif ; moy \pm ET : moyenne \pm écart-type; dpm: désintégration par minute; p : valeur brute ; p^1 : Ajustement sur: valeur ajustée sur âge au moment du prélèvement + sexe.

II. Etude de l'association entre le statut Se/se et les marqueurs de la MTEV

II.1. Association entre le statut Se/se et les taux de VIII et de VWF

Le statut Se/se conditionnerait de manière indirecte l'activité GT dans les fluides et donc potentiellement la glycosylation des facteurs VWF et FVIII. Une modification de l'état de glycosylation du VWF pourrait influencer la demi-vie et par conséquent les concentrations de ces facteurs. Nous avons donc étudié les concentrations de ces facteurs en fonction du statut Se/se.

Le statut Se/se a été déterminé chez 564 témoins (96%) par séquençage. La distribution du polymorphisme Se/se est présentée dans le Tableau 12. Nous avons observé que 159 témoins étaient homozygotes pour l'allèle majeur Sécréteur (Se-Se), 126 étaient homozygotes pour l'allèle mineur non-sécréteur (se-se) et 274 étaient hétérozygotes (Se-se). Nous avons cherché

à savoir s'il existait une différence de moyennes des marqueurs de la MTEV (VWF et FVIII) en fonction du génotype Se/se. Les résultats sont présentés dans le Tableau 12. Nous n'avons pas observé de différence significative des taux de FVIII ($p=0,28$) ni des taux de VWF ($p=0,50$) en fonction du statut Se/se.

Tableau 12 : Association des taux de FVIII et VWF en fonction du statut Sécréteur/non-sécréteur

Statut Sécréteur	N	FVIII % moy ± ET	<i>p</i>	N	VWF % moy ±ET	<i>p</i>
Se-Se	159	109 ± 33	0,28	158	111 ± 38	0,50
Se-se	274	113 ± 35		274	115 ± 37	
se-se	126	112 ± 28		126	116 ± 36	

N : effectif ; moy ± ET : moyenne ± écart-type. *p* : valeur brute

II.2. Association entre le statut Se/se et les activités glycosyltransférases A et B

Nous avons également étudié l'association entre le statut Se/se et les activités GTA et GTB.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 13.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre les activités GTA et GTB et le statut Se/se ($p=0,42$ et $p=0,08$ respectivement). Cependant, nous observons une tendance pour l'activité GTB.

Tableau 13 : Association entre le statut Sécréteur/non-sécréteur et les activités glycosyltransférases A et B

Statut sécréteur	N	GTA dpm/30µl moy ±ET	<i>p</i>	N	GTB dpm/30µl moy ±ET	<i>p</i>
Se_Se	134	7210 ± 5162	0,42	43	4672 ± 2178	0,08
Se_se	221	7610 ± 5382		85	5571 ± 2606	
se_se	93	7062 ± 5661		43	5395 ± 3880	

dpm : désintégration par minute pour 30µl ; N : effectif ; moy ± ET : moyenne ± écart-type

Les porteurs d'un allèle « se » auraient une activité GTB plus élevée que les homozygotes Se-Se. Nous avons donc testé la différence de GTB chez les porteurs d'au moins un allèle « se » par rapport aux homozygotes Se-Se dans un modèle dominant. Les résultats sont présentés Tableau 14. Nous avons observé une association significative entre l'activité GTB et le statut Se/se ($p=0,04$). Il n'existait pas d'association entre l'activité GTA et le statut Se/se ($p=0,97$).

Tableau 14 : Association entre le statut Sécréteur/non-sécréteur et les activités glycosyltransférases A et B

Statut Sécréteur	GTA dpm/30 μ l			GTB dpm/30 μ l		
	N	moy \pm ET	<i>p</i>	N	moy \pm ET	<i>p</i>
Se_Se	134	7210 \pm 5162	0,97	43	4672 \pm 2178	0,04
Se_se + se_se	314	7448 \pm 5463		128	5512 \pm 3078	

Dpm : désintégration par minute pour 30 μ l; N : effectif ; moy \pm ET : moyenne \pm écart-type

Discussion

Nous nous sommes intéressés au rôle des activités GTA et GTB comme marqueur de la MTEV en réalisant une étude cas-témoins. Nous avons également étudié les associations entre, d'une part, les activités GT, les taux plasmatiques de VWF et FVIII et le statut Se/se d'autre part. Les données de cette étude devraient nous permettre de mieux comprendre l'association entre le groupe sanguin ABO(H) et le risque de MTEV.

Nous avons tout d'abord, mis en évidence des taux plus élevés de VWF ($144 \pm 65\%$ vs 114 ± 37 ; $p = 2,3 \times 10^{-20}$) et de FVIII ($138 \pm 52\%$ vs $111 \pm 33\%$, $p = 7,4 \times 10^{-22}$) chez les cas (N=420) par rapport aux témoins (N=587). Des taux élevés de FVIII (>150%) sont connus pour être un facteur de risque de MTEV⁵⁶. Nos données sont donc en accord avec la littérature. Nous avons également vérifié que les taux de VWF et de FVIII étaient différents entre les cas et les témoins en fonction du groupe sanguin. Les cas de groupes non-O(H) et non-A2 avaient des taux plus élevés de VWF et de FVIII par rapport aux témoins. Nous avons ainsi confirmé ce qui est communément admis, à savoir que les groupes sanguins non-O(H) et non-A2 sont associés à une augmentation du risque de MTEV. Cette association serait expliquée par la modulation des taux de VWF (stabilisateur du FVIII dans la circulation) et de FVIII.

Ces travaux ont montré, pour la première fois, qu'il existait une différence des activités GTA et GTB entre des cas de MTEV et des témoins. Cette différence persistait après ajustement sur l'âge au moment du dosage des GT, le sexe, les taux de VWF, de FVIII et le groupe sanguin. De plus, nous avons montré un effet dose-allèle de l'activité GTA en fonction du nombre d'allèles A1 chez les cas et chez les témoins. Ces résultats étaient en accord avec les données d'O'Donnell⁶¹.

De façon surprenante, les activités GTA et GTB étaient moins élevées, chez les cas que chez les témoins. En effet, selon notre hypothèse, plus l'activité GT serait importante, plus le niveau de glycosylation du VWF serait élevé, ce qui induirait ainsi un allongement de sa demi-vie et donc une augmentation de ses taux plasmatiques. Par conséquent, les taux de FVIII seraient élevés et associés à une augmentation du risque de MTEV. Pour essayer de comprendre les résultats observés, il a fallu s'assurer que l'activité GT mesurée ne dépendait pas de la durée de conservation des échantillons. Cette durée variait d'un à 10 ans. Nous

n'avons pas observé d'association entre la durée de conservation des échantillons et les dosages des GTA chez les cas et les témoins. En revanche, il existait une association entre la durée de conservation et le dosage de l'activité GTB chez les cas. Ces résultats suggèrent que le temps de congélation serait un facteur influençant le dosage de la GTB qui pourrait être plus fragile et moins stable que la GTA.

Un autre facteur pouvant également influencer le dosage de GT est la présence de traitements antiagrégant ou anticoagulant. Dans notre population cas-témoins, 40% des patients étaient sous traitements. Nous avons étudié l'association entre l'activité GT et la MTEV après avoir exclu ces patients. Nous avons alors vérifié qu'il existait une différence cas-témoins de cette activité GT dans cette sous-population sans traitement. Ainsi, les traitements antiagrégants et anticoagulants ne seraient pas responsables des différences observées.

Nous avons aussi vérifié, en utilisant un modèle d'interaction que la différence d'activité de dégradation mesurée chez les participants de génotypes OO n'était pas responsable de l'association observée.

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'expliquer la diminution d'activité GT observée chez les cas. Nous émettons l'hypothèse qu'une diminution du niveau de glycosylation (et donc de demi-vie) d'un facteur clé contribuerait à la survenue de la MTEV. Une des molécules susceptibles de jouer ce rôle serait la forme soluble de la L-sélectine qui exprime l'antigène H³⁰.

La L-sélectine est une glycoprotéine d'adhésion impliquée dans la migration leucocytaire. Elle est exprimée à la surface des leucocytes et des cellules endothéliales. Elle intervient dans le ralentissement ou « rolling » des leucocytes qui correspond à l'étape initiale de la diapédèse. Après clivage, la forme soluble reste bioactive et entre en compétition avec la L-sélectine membranaire pour contrôler l'adhésion leucocytaire.

L'implication des leucocytes, et notamment celle des polynucléaires neutrophiles dans la MTEV, est de plus en plus argumentée. En effet, après activation, ces derniers peuvent exprimer le facteur tissulaire⁶² (déclencheur de la cascade de coagulation) ou produire des NETs (Neutrophil Extracellular Traps) retrouvés sur les sites de thrombose veineuse. Il faut également noter leur participation à l'état inflammatoire de la MTEV⁶³. Une diminution de la glycosylation de la L-sélectine soluble augmenterait la clairance et diminuerait la demi-vie de cette dernière. Le mécanisme de rétrocontrôle négatif exercé par la L-sélectine soluble se trouverait ainsi dépassé, ce qui contribuerait à amplifier la réponse inflammatoire et participerait à la survenue de la MTEV. Ce mécanisme pourrait être un des mécanismes sous-tendant une diminution de l'activité GT observée chez les cas de MTEV.

La deuxième partie de ce travail consistait à étudier les associations entre les activités GT, les taux de VWF, les taux de FVIII et le statut Se/se. Nous avons mis en évidence une association significative entre la GTA et les taux de VWF ($p < 10^{-4}$) et de FVIII ($p = 0,0006$). Cependant, lorsque nous avons ajusté sur l'âge, le sexe et le groupe sanguin, les associations entre l'activité GTA et les taux de VWF et de FVIII disparaissaient ($p > 0,05$). Pour l'activité GTB, ces associations restaient significatives après ajustement sur l'âge et le sexe ($p = 0,01$). En revanche, nous n'avons pas pu ajuster sur le groupe sanguin à cause du faible effectif des individus de groupe BB.

Une seule étude s'est intéressée à la relation entre l'activité GT, la MTEV et le groupe sanguin⁶¹. Cette étude, a montré, chez des témoins volontaires, indemnes de MTEV de groupes A et O(H) : (i) que les taux d'antigènes H sur le VWF étaient déterminés par le groupe sanguin via l'activité GTA ; (ii) et que ces taux déterminaient à leur tour les taux plasmatiques de VWF. Ainsi, une corrélation entre l'activité GTA et le taux d'antigènes A sur le VWF a été observée. Au contraire, de façon intéressante, aucune corrélation, n'a été observée entre les taux d'antigènes A exprimés sur le VWF et les taux plasmatiques de VWF. Nos résultats confirment les résultats d'O'Donnell et, montrent en plus, que l'activité GTA était associée aux taux plasmatiques de VWF. A notre connaissance, aucune étude s'intéressant à l'activité GTB n'est rapportée dans la littérature.

Nous nous sommes également intéressés à l'association entre les activités GTA et GTB et le statut Se/se. Environ 80% des personnes sont sécréteurs, c'est-à-dire qu'elles sécrètent l'antigène H dans les fluides corporels, dont le plasma. L'antigène H sécrété est transformé en antigènes A et B par les GTA et GTB. Les données de la littérature sont contradictoires quant à l'implication du phénotype sécréteur dans la MTEV. Une hypothèse en faveur de l'implication de ce statut dans la MTEV serait que les antigènes (A ou B) sécrétés et ceux portés par le VWF rentraient en compétition pour leur clairance, ce qui se traduirait par une augmentation des taux plasmatiques de VWF⁶⁴. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre les taux plasmatiques de VWF et de FVIII ($p = 0,25$ et $p = 0,12$ respectivement) et le statut Se/se. Nos résultats sont donc en contradiction avec une étude montrant des taux de VWF et de FVIII plus élevés chez les Se-Se que chez les Se-se⁶⁴. Cependant, nos résultats sont en accord avec une étude plus récente, ne décrivant aucune différence des taux de VWF et de FVIII en fonction du génotype Se/se chez des patients thrombotiques et chez des témoins⁶⁵.

Nos travaux se sont intéressés et ce, pour la première fois, aux associations entre les activités GT et le statut Se/se. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de l'activité GTA en fonction du génotype Se/se. En revanche, nous avons observé une augmentation de l'activité GTB associée à l'allèle « se ». Ces associations devraient être répliquées dans d'autres populations pour valider nos résultats.

Limites de l'étude

Une limite de notre étude est que l'échantillon sélectionné de témoins n'est pas représentatif de la population générale. Les résultats se sont donc pas extrapolables à l'ensemble de la population. Cette limite était inévitable pour répondre à nos objectifs. En effet, nous avons privilégié l'enrichissement notre cohorte en groupes non-O(H) car la GT n'est pas fonctionnelle chez le groupe O(H).

Cette contrainte conduit aussi à des différences d'âge et de sexe entre les cas et les témoins. Pour l'âge, nous avons toléré, à la sélection, une différence de 5 ans. La différence d'âge moyen observée était de 3,5 ans. Bien que cette différence soit significative, les cas et les témoins appartiennent à la même tranche d'âge. Concernant la répartition en sexe, les femmes représentaient 53% des cas et 33% des témoins. Cette proportion de femmes chez les témoins ne reflète pas celle de la population de donneurs de sang sélectionnés à l'EFS-AM. En effet, 53% des donneurs de sang sont de sexe féminin. Ce biais, serait dû, à un intérêt plus important des hommes à participer à cette étude.

Nous avons observé pour le groupe O(H), que les taux de VWF et de FVIII étaient plus élevés chez les cas que chez les témoins. Il est admis, dans la littérature que les personnes de groupe O(H), présentant des taux de VWF et de FVIII moins élevés de 20-25% que les groupes non-O(H), sont « protégés » de la MTEV. La différence retrouvée dans notre étude serait, cependant, à prendre avec précaution. En effet, le syndrome inflammatoire observé en phase aigüe de MTEV, pourrait être à l'origine d'une surestimation des taux de VWF et de FVIII⁶⁶. Une limite de notre étude est que la recherche d'un éventuel syndrome inflammatoire, par le dosage du fibrinogène ou de la CRP, n'a pas pu être réalisé chez les témoins. La prise en compte de ce facteur confondant n'a donc, pas pu être effectuée.

L'étude d'association entre les taux de FVIII et le nombre d'allèles A1 n'a pas permis de mettre en évidence une différence entre les cas et les témoins dans les groupes A1A1

($p=0,14$). Cette absence de différence pourrait être due à un manque de puissance. En effet, les effectifs du génotype A1A1 étaient faibles dans les deux groupes (27 individus dans le groupe témoins vs 19 dans le groupe des cas). Il serait intéressant d'augmenter les tailles de ces groupes pour valider ou non ce résultat.

De même, l'étude de l'activité GTB en fonction du nombre d'allèle B était restreinte à cause du faible effectif des génotypes BB. Une étude enrichie en génotypes BB devrait permettre de mieux appréhender la question.

La méthode de génotypage du groupe sanguin ABO(H) des cas MARTHA est basée sur le génotypage de trois SNPs permettant de déterminer des haplotypes partiels correspondant au groupe ABO(H). Bien que cette méthode permette une bonne détermination du groupe sanguin génotypique dans la majorité des cas, le fait qu'il s'agisse d'une méthode indirecte ne nous permet pas d'exclure des erreurs de génotypage. Un génotypage des exons 6 et 7 du locus ABO devrait permettre de déterminer sans ambiguïté le groupe sanguin de chaque patient.

Conclusion

En conclusion, ce travail a permis d'étudier les associations entre le groupe sanguin ABO(H), les activités GTA et GTB, les taux plasmatiques de VWF et FVIII et la MTEV. Nous avons rapporté, pour la première fois, une activité GT différente entre des cas ayant présenté un épisode de MTEV et des témoins indemnes de la maladie. De façon intéressante, cette activité GT était plus faible chez les cas que chez les témoins. Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre les taux de VWF et de FVIII et le statut Se/se mais nous avons pu observer une association entre GTB et le statut Se/se.

Cette étude s'inscrit dans un projet plus ambitieux. En effet, avec la population MARTHA, nous disposons de données GWAS et avec la population de l'EFS-AM des données du séquençage des exons 6 et 7 du locus ABO(H) et l'exon 2 du gène *FUT2* des témoins. L'analyse combinée des données de génétiques et des données d'activité GT, devrait nous permettre de caractériser de nouveaux variants génétiques associant le groupe sanguin, la MTEV et l'activité GT ; et ainsi nous permettre de mieux appréhender les mécanismes étiopathogéniques de la MTEV.

Bibliographie

1. Bénard, E., Lafuma, A. & Ravaud, P. [Epidemiology of venous thromboembolic disease]. *Presse Medicale Paris Fr.* 1983 **34**, 415–419 (2005).
2. Zhu, T., Martinez, I. & Emmerich, J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **29**, 298–310 (2009).
3. Rosendaal, F. R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet Lond. Engl.* **353**, 1167–1173 (1999).
4. Delluc, A., Le Ven, F., Mottier, D. & Le Gal, G. [Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism]. *Rev. Mal. Respir.* **29**, 254–266 (2012).
5. Rosendaal, F. R. & Reitsma, P. H. Genetics of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost. JTH* **7 Suppl 1**, 301–304 (2009).
6. de Groot, P. G. *et al.* Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost. JTH* **3**, 1993–1997 (2005).
7. Samama, M. M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch. Intern. Med.* **160**, 3415–3420 (2000).
8. Stegeman, B. H. *et al.* Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* **347**, f5298 (2013).
9. Aymard, J.-P. [Karl Landsteiner (1868–1943) and the discovery of blood groups]. *Transfus. Clin. Biol. J. Soc. Francaise Transfus. Sang.* **19**, 244–248 (2012).
10. Yazer, M. H. & Triulzi, D. J. Detection of anti-D in D- recipients transfused with D+ red blood cells. *Transfusion (Paris)* **47**, 2197–2201 (2007).
11. Sankaralingam, P., Jain, A., Bagga, R., Kumar, P. & Marwaha, N. Red cell alloimmunization in RhD positive pregnant women and neonatal outcome. *Transfus. Apher. Sci. Off. J. World Apher. Assoc. Off. J. Eur. Soc. Haemapheresis* **55**, 153–158 (2016).
12. Cavalli-Sforza, L. L., Menozzi, P. & Piazza, A. *The history and geography of human genes.* (Princeton Univ. Press, 1996).
13. Bailly, P., Chiaroni, J. & Roubinet, F. *Les groupes sanguins érythrocytaires.* (2015).
14. Watkins, W. M. The ABO blood group system: historical background. *Transfus. Med. Oxf. Engl.* **11**, 243–265 (2001).
15. Ferguson-Smith, M. A., Aitken, D. A., Turleau, C. & de Grouchy, J. Localisation of the human ABO: Np-1: AK-1 linkage group by regional assignment of AK-1 to 9q34. *Hum. Genet.* **34**, 35–43 (1976).
16. Yamamoto, F., McNeill, P. D. & Hakomori, S. Genomic organization of human histo-blood group ABO genes. *Glycobiology* **5**, 51–58 (1995).
17. Chen, Y. J. *et al.* Novel polymorphisms in exons 6 and 7 of A/B alleles detected by polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism. *Vox Sang.* **90**, 119–127 (2006).
18. Yamamoto, F., Clausen, H., White, T., Marken, J. & Hakomori, S. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature* **345**, 229–233 (1990).
19. Yamamoto, F., McNeill, P. D. & Hakomori, S. Human histo-blood group A2 transferase coded by A2 allele, one of the A subtypes, is characterized by a single base deletion in the coding sequence, which results in an additional domain at the carboxyl terminal. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **187**, 366–374 (1992).
20. Economidou, J., Hughes-Jones, N. C. & Gardner, B. Quantitative measurements concerning A and B antigen sites. *Vox Sang.* **12**, 321–328 (1967).
21. Patenaude, S. I. *et al.* The structural basis for specificity in human ABO(H) blood

- group biosynthesis. *Nat. Struct. Biol.* **9**, 685–690 (2002).
22. *Molecular basis of human blood group antigens.* (Plenum Press, 1995).
 23. Oriol, R., Le Pendu, J. & Mollicone, R. Genetics of ABO, H, Lewis, X and related antigens. *Vox Sang.* **51**, 161–171 (1986).
 24. Clausen, H., Levery, S. B., Nudelman, E., Tsuchiya, S. & Hakomori, S. Repetitive A epitope (type 3 chain A) defined by blood group A1-specific monoclonal antibody TH-1: chemical basis of qualitative A1 and A2 distinction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **82**, 1199–1203 (1985).
 25. Le Pendu, J. *et al.* On the specificity of human anti-H antibodies. *Vox Sang.* **50**, 223–226 (1986).
 26. Laine, R. A. & Rush, J. S. Chemistry of human erythrocyte polylectosamine glycopeptides (erythroglycans) as related to ABH blood group antigenic determinants. *Adv. Exp. Med. Biol.* **228**, 331–347 (1988).
 27. Matsui, T., Fujimura, Y., Nishida, S. & Titani, K. Human plasma alpha 2-macroglobulin and von Willebrand factor possess covalently linked ABO(H) blood group antigens in subjects with corresponding ABO phenotype. *Blood* **82**, 663–668 (1993).
 28. O'Donnell, J. & Laffan, M. A. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. *Transfus. Med. Oxf. Engl.* **11**, 343–351 (2001).
 29. Hironaka, T. *et al.* Comparative study of the sugar chains of factor VIII purified from human plasma and from the culture media of recombinant baby hamster kidney cells. *J. Biol. Chem.* **267**, 8012–8020 (1992).
 30. Gohlke, M. *et al.* H (0) blood group determinant is present on soluble human L-selectin expressed in BHK-cells. *FEBS Lett.* **450**, 111–116 (1999).
 31. Wendorf, P., Linder, D., Sziegoleit, A. & Geyer, R. Carbohydrate structure of human pancreatic elastase 1. *Biochem. J.* **278 (Pt 2)**, 505–514 (1991).
 32. Yamashita, K. *et al.* Carbohydrate structures of nonspecific cross-reacting antigen-2, a glycoprotein purified from meconium as an antigen cross-reacting with anticarcinoembryonic antigen antibody. Occurrence of complex-type sugar chains with the Gal beta 1-3GlcNAc beta 1-3Gal beta 1-4GlcNAc beta 1-outer chains. *J. Biol. Chem.* **264**, 17873–17881 (1989).
 33. Rouquier, S. *et al.* Molecular cloning of a human genomic region containing the H blood group alpha(1,2)fucosyltransferase gene and two H locus-related DNA restriction fragments. Isolation of a candidate for the human Secretor blood group locus. *J. Biol. Chem.* **270**, 4632–4639 (1995).
 34. Betteridge, A. & Watkins, W. M. Acceptor substrate specificities of human α -2-1-fucosyltransferases from different tissues. *Biochem. Soc. Trans.* **13**, 1126–1127 (1985).
 35. Chiaroni, J. [Guidelines in clinical immunohematology]. *Transfus. Clin. Biol. J. Soc. Francaise Transfus. Sang.* **10**, 244–251 (2003).
 36. Roubinet, F. *et al.* Evolution of the O alleles of the human ABO blood group gene. *Transfusion (Paris)* **44**, 707–715 (2004).
 37. Itzkowitz, S. Carbohydrate changes in colon carcinoma. *APMIS. Suppl.* **27**, 173–180 (1992).
 38. Le Pendu, J. *et al.* ABH and Lewis histo-blood group antigens in cancer. *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* **109**, 9–31 (2001).
 39. Gao, S. *et al.* Histo-blood group ABO antigen in oral potentially malignant lesions and squamous cell carcinoma--genotypic and phenotypic characterization. *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* **112**, 11–20 (2004).
 40. Franchini, M., Liumbruno, G. M. & Lippi, G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patients. *Blood Transfus. Trasfus. Sangue* **14**, 434–440 (2016).
 41. Batool, Z., Durrani, S. H. & Tariq, S. Association Of Abo And Rh Blood Group Types To Hepatitis B, Hepatitis C, Hiv And Syphilis Infection, A Five Year' Experience In Healthy

- Blood Donors In A Tertiary Care Hospital. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad JAMC* **29**, 90–92 (2017).
42. Poujol-Robert, A., Boëlle, P.-Y., Wendum, D., Poupon, R. & Robert, A. Association between ABO blood group and fibrosis severity in chronic hepatitis C infection. *Dig. Dis. Sci.* **51**, 1633–1636 (2006).
 43. Bhattacharyya, L. M. *et al.* ABO blood group and small pox. *J. Indian Med. Assoc.* **45**, 234–236 (1965).
 44. Brandão de Mattos, C. C. & de Mattos, L. C. Histo-blood group carbohydrates as facilitators for infection by *Helicobacter pylori*. *Infect. Genet. Evol. J. Mol. Epidemiol. Evol. Genet. Infect. Dis.* **53**, 167–174 (2017).
 45. Borén, T., Normark, S. & Falk, P. *Helicobacter pylori*: molecular basis for host recognition and bacterial adherence. *Trends Microbiol.* **2**, 221–228 (1994).
 46. Sidhu, L. S., Malhotra, P. & Singh, S. P. ABO and Rh blood groups in diabetes mellitus. *Anthropol. Anz. Ber. Uber Biol.-Anthropol. Lit.* **46**, 269–275 (1988).
 47. Shinebaum, R. ABO blood group and secretor status in the spondyloarthropathies. *FEMS Microbiol. Immunol.* **1**, 389–395 (1989).
 48. Jick, H. *et al.* Venous thromboembolic disease and ABO blood type. A cooperative study. *Lancet Lond. Engl.* **1**, 539–542 (1969).
 49. Koster, T., Blann, A. D., Briët, E., Vandembroucke, J. P. & Rosendaal, F. R. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet Lond. Engl.* **345**, 152–155 (1995).
 50. Robert, A. *et al.* ABO blood group and risk of venous thrombosis in heterozygous carriers of factor V Leiden. *Thromb. Haemost.* **83**, 630–631 (2000).
 51. Miñano, A. *et al.* ABO blood group and risk of venous or arterial thrombosis in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A polymorphisms. *Haematologica* **93**, 729–734 (2008).
 52. Germain, M. *et al.* Meta-analysis of 65,734 individuals identifies TSPAN15 and SLC44A2 as two susceptibility loci for venous thromboembolism. *Am. J. Hum. Genet.* **96**, 532–542 (2015).
 53. Wu, O., Bayoumi, N., Vickers, M. A. & Clark, P. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost. JTH* **6**, 62–69 (2008).
 54. Jenkins, P. V. & O'Donnell, J. S. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? *Transfusion (Paris)* **46**, 1836–1844 (2006).
 55. McGrath, R. T. *et al.* Expression of terminal 2-6-linked sialic acid on von Willebrand factor specifically enhances proteolysis by ADAMTS13. *Blood* **115**, 2666–2673 (2010).
 56. Souto, J. C. *et al.* Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20**, 2024–2028 (2000).
 57. Kraaijenhagen, R. A. *et al.* High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* **83**, 5–9 (2000).
 58. Shima, M. *et al.* ABO blood group genotype and plasma von Willebrand factor in normal individuals. *Vox Sang.* **68**, 236–240 (1995).
 59. Orstavik, K. H. *et al.* Factor VIII and factor IX in a twin population. Evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level. *Am. J. Hum. Genet.* **37**, 89–101 (1985).
 60. Ohira, T. *et al.* ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *J. Thromb. Haemost. JTH* **5**, 1455–1461 (2007).
 61. O'Donnell, J., Boulton, F. E., Manning, R. A. & Laffan, M. A. Amount of H antigen expressed on circulating von Willebrand factor is modified by ABO blood group genotype

- and is a major determinant of plasma von Willebrand factor antigen levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **22**, 335–341 (2002).
62. Kambas, K. *et al.* Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1854–1863 (2014).
63. Savchenko, A. S. *et al.* Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development. *J. Thromb. Haemost. JTH* **12**, 860–870 (2014).
64. O'Donnell, J., Boulton, F. E., Manning, R. A. & Laffan, M. A. Genotype at the secretor blood group locus is a determinant of plasma von Willebrand factor level. *Br. J. Haematol.* **116**, 350–356 (2002).
65. Schleef, M. *et al.* Relationship between ABO and Secretor genotype with plasma levels of factor VIII and von Willebrand factor in thrombosis patients and control individuals. *Br. J. Haematol.* **128**, 100–107 (2005).
66. Kawecki, C., Lenting, P. J. & Denis, C. V. von Willebrand factor and inflammation. *J. Thromb. Haemost. JTH* **15**, 1285–1294 (2017).

Annexes

I. Liste de contre-indications potentielles au don de sang

(<http://dondesang.efs.sante.fr>)

Le don de sang est un acte généreux et solidaire. Néanmoins, il doit respecter certaines règles qui garantissent la sécurité du donneur comme celle du receveur.

Ces règles sont définies par une directive européenne, selon des critères de sélection des donneurs communs à tous les Etats membres de l'Union. En France, cette directive est transposée sous la forme d'un arrêté ministériel.

Dans ce cadre, un médecin ou un infirmier de l'EFS ayant reçu une formation spécifique évalue et apprécie avec le donneur les contre-indications potentielles au cours d'un entretien confidentiel appelé « l'entretien prédon ».

En pratique

- Toute personne âgée de 18 à 70 ans, qui pèse plus de 50 kg et qui est reconnue apte suite à l'entretien prédon, peut donner son sang. Après 60 ans, le premier don est soumis à l'appréciation d'un médecin de l'EFS.
- Les hommes peuvent donner jusqu'à 6 fois par an et les femmes jusqu'à 4 fois. Entre deux dons de sang, il faut respecter un délai de 8 semaines minimum.
- Enfin, si certaines mesures sont définitives, il faut savoir que 80 % des ajournements au don sont temporaires. Le candidat au don peut donc se présenter à nouveau après avoir respecté le délai d'ajournement.

Contre-indications liées à des actes de soin, un état de santé ou des antécédents médicaux

- Traitement comprenant la prise d'antibiotiques en cours ou arrêté depuis moins de 2 semaines.
- Prise de certains médicaments comme le Roaccutane®.
- Infection ou fièvre de plus de 38 °C datant de moins de 2 semaines.
- Contact récent avec une personne atteinte d'une maladie contagieuse (le délai varie alors selon la période d'incubation).
- Antécédent de paludisme (jusqu'à 3 ans après la dernière crise).
- Vaccin datant de moins de 4 semaines (BCG, fièvre jaune, rougeole, rubéole, oreillons).
- Intervention chirurgicale ou examen endoscopique dans les 4 derniers mois.

- Soins dentaires en raison d'un risque de passage de bactéries dans le sang (délai variant de 24 heures après le traitement d'une carie ou un détartrage à une semaine après une extraction dentaire ou un traitement de racine).
- Infections actives transmissibles par le sang : hépatites virales, syphilis, infection par le VIH ou par le HTLV, maladie de Chagas...
- Traitement par hormones de croissance avant 1989.
- Antécédent familial de maladie à prion, antécédent de greffe de cornée ou de dure-mère, antécédent de chirurgie de l'encéphale ou de l'œil avant avril 2001 et antécédent de transfusion ou de greffe.

Contre-indications liées à des pratiques personnelles

- Tatouages ou piercings (boucles d'oreilles comprises) datant de moins de 4 mois.
- Acupuncture ou mésothérapie lorsqu'elles ne sont pas réalisées avec des aiguilles personnelles ou à usage unique dans les 4 derniers mois.
- Antécédent de consommation de drogues ou de substances dopantes par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Contre-indications liées à des séjours à l'étranger

- Séjour dans une région où peuvent sévir certaines maladies (Tropiques, Amérique Latine, Proche et Moyen-Orient...) dans un délai qui peut varier de 1 à 4 mois selon le pays visité.
- Séjours au Royaume-Uni entre 1980 et 1996 d'une durée cumulée supérieure à un an. Cette mesure a pour but d'écartier tout risque de transmission de la « maladie de la vache folle ».

Contre-indications liées à des pratiques sexuelles

- Relation sexuelle avec plusieurs partenaires différents au cours des 4 derniers mois. Cette contre-indication ne s'applique pas aux femmes ayant des relations sexuelles uniquement avec des femmes.
- Relation sexuelle entre hommes dans les 12 derniers mois. Le don de plasma reste néanmoins possible sous certaines conditions.
- Relation sexuelle en échange d'argent ou de drogue dans les 12 derniers mois.
- Relation sexuelle avec un partenaire ayant lui-même eu plus d'un partenaire sexuel dans les 4 derniers mois
- Relation sexuelle avec un partenaire ayant une sérologie positive pour le VIH, l'hépatite virale B ou C, dans les 12 derniers mois.
- Relation sexuelle avec un partenaire ayant utilisé des drogues ou des substances dopantes ou ayant eu une relation sexuelle en échange d'argent ou de drogue dans les 12 derniers mois.

II. Protocole, programme et amorces de PCR et de séquençage de l'exon 2 du gène *FUT2*

Programme de PCR

	Température	Temps	
Dénaturation	94°C	30 s	
Dénaturation	94°C	30 s	35 cycles
Hybridation	64°C	30 s	
Elongation	72°C	1 min	

Amorces de PCR

Amorce sens	5' CCATCTCCCAGCTAACGTGTCC 3'
Amorce anti-sens	5' GGGAGGCAGAGAAGGAGAAAAGG 3'

Composition du mélange réactionnel

	Volume en µl
H ₂ O	34
Tp 10X (15mM)	5
dNTPs (10mM)	1
amorces sens (100µM)	0,1
amorces anti-sens (100µM)	0,1
Taq Hotstar (5U/µL)	0,5
MgCl ₂ (50mM)	1,5

Séquences des amorces de séquençage des exons 6 et 7 du locus ABO

5' CGAGTACGCCACACTGTACG 3'
5' CAGGGCCTGCTGTAGGTATC 3'

Liste des abréviations

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

EP : Embolie Pulmonaire

SAPL : Syndrome des AntiPhosphoLipides

IMC : Indice de Masse Corporelle

VWF : Facteur de von Willebrand

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

IC : Intervalle de confiance

FVIII : Facteur VIII

MARTHA : MARseille THrombosis Association study

CEHT : Centre d'Exploration des pathologies Hémorragiques et Thrombotiques

EFS-AM : Etablissement Français du Sang Alpes-Méditerranée

PCR : Polymerase Chain Reaction

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

dGTP : DésoxyGuanosine TriPhosphate

ET : écart-type

Dpm : désintégration par minute

GTA : glycosyltransférase A

GTB : glycosyltransférase B

Sécréteur/non-sécréteur : Se/se

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

