HAL
open science

Étude des différences phénotypiques selon l'héritabilité maternelle ou paternelle de la mutation génétique dans l'hypercholestérolémie familiale T

Florian Mourre

To cite this version:

Florian Mourre. Étude des différences phénotypiques selon l'héritabilité maternelle ou paternelle de la mutation génétique dans l'hypercholestérolémie familiale T. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02968029

HAL Id: dumas-02968029

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02968029

Submitted on 15 Oct 2020

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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Etude des différences phénotypiques selon l'héritabilité maternelle ou paternelle de la mutation génétique dans l'hypercholestérolémie familiale

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 11 Juin 2020

Par Monsieur Florian MOURRE

Né le 21 février 1991 à Marignane (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE, MALADIES MÉTABOLIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur VALERO René	**Président**
Madame le Professeur DUTOUR-MEYER Anne	**Assesseur**
Monsieur le Professeur GIORGI Roch	**Assesseur**
Madame le Docteur (MCU-PH) BELIARD Sophie	**Directeur**
Madame le Docteur TREGLIA Clémence	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Cabinet du Doyen – 25.02. 2020 (GL/HB)

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
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 Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
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

EMERITAT

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

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges Surnombre
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert Surnombre
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
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 DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES 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)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

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)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (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)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
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 Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

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

FOLETTI Jean-Marc (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)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)
LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

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

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

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

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (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)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

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)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
GUIDA Pierre (PR 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)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION *4404*

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

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

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

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

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

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

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

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

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

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

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

Remerciements

Aux membres du jury :

M. le Pr Valero : pour votre bienveillance, votre sympathie et votre disponibilité. Merci pour vos conseils durant tout l'internat. Vos visites le mercredi sont un vrai plaisir et nous permettent de progresser chaque semaine. J'espère vraiment que l'avenir nous permettra de travailler ensemble.

Mme le Pr Dutour : pour vos conseils, votre encadrement et votre enseignement, notamment pendant le Master 2.

M. le Pr Giorgi : ce travail de thèse aurait été beaucoup plus difficile sans vous. Merci pour votre expertise en biostatistiques, et j'ai hâte de me former à ce domaine auprès de vous.

Dr Clémence Treglia : c'est toi qui m'as donné envie de faire de l'endocrinologie, lors de mon stage en HDJ à Sainte en 2012. Merci pour ta bonne humeur sans faille. J'aurais sûrement choisi une autre voie si on ne s'était pas croisés.

Dr Sophie Beliard : pour tout le temps que tu m'as consacré. Merci pour tes conseils sur la thèse, sur l'internat, sur la suite. Je pense que je n'aurais pas eu le courage de m'engager sur la voie universitaire si tu n'avais pas été là. J'espère continuer à bénéficier de ta bienveillance sur la suite de mon parcours, et peut-être avoir la chance de travailler en collaboration avec toi à l'avenir.

Aux amis :

Lilyan : t'es mon plus vieux pote ! Et on se supporte toujours après presque 20 ans, ça doit être un signe qu'on s'entend bien. Nos soirées sans fin à discuter me manquent un peu, maintenant qu'on a des emplois du temps un peu plus chargés (et qu'on se couche beaucoup plus tôt). Je sais que tu seras toujours dispo si besoin, et inversement, et ça c'est vachement cool.

Maël : p'tet qu'un jour, on arrivera à se voir sans que tu nous poses un lapin sans prévenir ^^. Merci pour ton absurdité et ton noëlisme hérité du 15-18. Et Gloire aux Nains, même si j'ai grandi entre temps.

Yann : merci pour ta bonne humeur perpétuelle (haha). Merci de rétablir un peu de calme et d'aigreur dans ce groupe d'idiots beaucoup trop enjoués quand on se retrouve.

Renaud : pour cette coloc beaucoup trop longue et délétère pour nos cerveaux respectifs, pour toutes ces roustes à FIFA (même si tu prétends le contraire). C'est beaucoup trop loin Dijon mec, reviens profiter du soleil un peu !

John & Agnès (oui, vous n'êtes qu'une seule personne maintenant) : pour les cinés clubs avec des bières, pour les soirées à boire des bières à la salle gueule, pour les bières au Zoumai ou au Morrisson, bref, pour les bières. Merci les amis pour toutes vos passions, vos réflexions et projets que vous nous faites partager.

Adéla & Pierre : Adela, pour tout notre accompagnement mutuel, de l'asso à la thèse, nos moments de doute, nos sous-colles avec de la bière (encore) et du saucisson (et des

mauvaises notes !), et tout ce genre de trucs. Pierre, pour le métal, évidemment ! (et les blagues pourries)

Fabien, Estelle, Claire, Olivier, Claire, Fanny, Fatou : merci pour toutes ces soirées autour d'une bière (décidemment…). Un vrai plaisir de vous retrouver régulièrement, à la salle gueule ou ailleurs, pour parler de vos vies sexuelles, de trucs dégueu que Claire a vu, ou de Fabien qui fait le marseillais. Sans oublier les Poulicrocs, évidemment.

Ahmed, Tich' : à nos années de fougue associative, quand on était jeunes, déjà aigris et pénibles, et de syndicalisme, quand on était un peu moins jeunes, toujours aigris, et encore plus pénibles. Le SAIHM (et l'AEM2, mais c'était y'a trop longtemps) n'a jamais été aussi bien servi que par vous deux.

Arthur & Valentin : merci d'avoir repris le flambeau et d'en avoir fait quelque chose de bien. Courage pour les ECN, vous verrez, l'internat, c'est mieux !

Julien, Sarah, Nico, Elliot, Camille, Claire, Meriem & ceux que j'oublie : c'est avec plaisir que je vous ai découverts et que j'ai appris à vous connaitre, même si votre amour du mousseux me laisse toujours perplexe

Marion & David : les gogoles. Merci pour la saison nulle de Game of Thrones, et le Molkyy.

Aux Mortvifiens : pari risqué, à 15ans, de rencontrer des gens de 10 ans de plus que moi connus sur internet. Ca valait le coup ! Merci particulièrement à Sophie pour ton soutien, cet avant-gout des études de médecine qui aurait du me faire me dire que ça allait pas être si simple ^^

Aux équipes d'endocrino :

Les copains : Philippine (pour nos 1,5 ans partagés), Martin (pour nos discussions), Marine, Nico (bientôt, je redeviendrai chevelu aussi), Véro, Manon, Léa, Vincent, Anastasia (merciii pour le semestre, cheffe !), Rachel, Adèle, Laurenzo, Santa, et les nouvelles Lauranne et Alice, et tous les internes d'autres spécialités avec qui j'ai partagé un semestre : merci d'avoir rendu l'internat supportable voire agréable, malgré notre statut, nos horaires et tout le reste (je referme la parenthèse syndicaliste).

Nos chers chefs, toujours bienveillants, qui nous ont permis de progresser et d'appréhender la plus belle des spécialités. Audrey pour ces heures passées à discuter, Frédérique pour les codages, Thomas pour ta bonne humeur, ainsi que tous les autres.

Les équipes paramédicales, au top, sans qui j'aurais fait bien plus d'erreurs au début (et même à la fin) de mon internat. A ces infirmiers et infirmières (qui se reconnaitront) qui m'ont challengé dès le début et qui continuent de le faire, en m'envoyant des petits tacles, mais dans la bonne humeur ;)

A ma famille :

Ma mère : pour tout. De m'avoir élevé et supporté jusqu'à maintenant, même dans les moments difficiles où je sais que j'ai été insupportable. J'espère que tu sais tout le bien que je pense de toi.

Mon père : même si les relations sont un peu difficiles par moment. Je suis content qu'on soit là dans les moments importants l'un pour l'autre. Peut-être même qu'un jour nos débats s'apaiseront.

Ma sœur : malgré tout, haha. Même si c'était pas gagné pendant mes 20 premières années de vie, on a fini par réussir à se supporter ! Et c'est plutôt sympa comme ça. Prends soin de toi.

Ma grand-mère : j'espère que tu auras l'occasion d'assister à la soutenance de cette thèse. Merci pour ta gentillesse.

Les oncles, tantes et cousin.e.s : même si on ne se voit pas beaucoup en dehors des fêtes de famille, c'est toujours un plaisir de vous recroiser.

Mes autres grands-parents et ma tante, que je n'ai pas eu la chance de côtoyer assez longtemps.

A tous les autres :

Les copains de fac que je ne vois plus parce qu'ils sont partis trop loin : Marion, Coco, Rémy et tous ceux que j'ai croisé à divers moments. N'hésitez pas à revenir, il fait toujours aussi beau ici !

Aux appariteurs Georges, Monique, Valérie, Sofiane et les autres, pour les moments de soutien pendant l'externat.

Aux Soulie et aux Ducret : quel plaisir de vous connaître ! Merci de m'avoir immédiatement accepté. C'est toujours un plaisir de vous voir.

A toi, Marion, qui partage ma vie depuis plus de deux ans maintenant. Merci, tout simplement.

Table des matières

I. Introduction 2

a. Hypercholestérolémie familiale 2

b. Augmentation des événements cardio-vasculaires 3

c. Le registre national de l'hypercholestérolémie familiale 3

d. Developmental Origins of Health and Diseases 4

II. Matériel et méthodes 5

III. Résultats 7

a. Caractéristiques clinicobiologiques des groupes HM et HP lors de la dernière visite dans le centre. 8

b. Evènements CV selon les groupes HM et HP. 9

c. Facteurs prédictifs d'évènement CV. 10

IV. Discussion 15

V. Conclusion 22

Références bibliographiques 23

I. Introduction

a. Hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante due à une mutation sur les gènes impliqués dans le catabolisme des lipoparticules LDL transportant le cholestérol : LDLR, APOB et PCSK9. L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote fait partie des maladies génétiques les plus fréquentes dans la population générale : on estime sa prévalence entre 1/250 et 1/500 en France, soit entre 130 000 et 250 000 personnes en France [1]. Elle se caractérise par une élévation importante du LDL-cholestérol (le « mauvais cholestérol ») dès la naissance, entrainant un sur-risque cardiovasculaire très important si cette pathologie n'est pas traitée, du fait du développement d'une athérosclérose précoce. L'hypercholestérolémie familiale homozygote est beaucoup plus rare (1/300 000 à 1/160 000) et se caractérise par des taux de LDL-c encore plus élevés et une survenue extrêmement précoce d'événements cardio-vasculaires, avant 20 ans en l'absence de traitement.

Le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote doit être évoqué devant un bilan lipidique retrouvant un LDL-cholestérol supérieur à 1,9 g/L chez l'adulte (ou > 1,6 g/L chez un adulte sous statine) et 1,6 g/L chez l'enfant. Il est ensuite conforté par l'utilisation de scores clinico-biologiques spécifiques, tels que le Dutch Lipid Clinic Network. Ce score regroupant des critères clinico-biologiques (histoire familiale d'hypercholestérolémie, taux de LDL-c, événements cardio-vasculaires personnels ou familiaux, présence de xanthomes ou arcs cornéens notamment) permet de classer la probabilité d'être atteint d'hypercholestérolémie familiale en « improbable » (score de 0 à 2), « possible » (3 à 5), « probable » (6 à 8) ou « définie » (9 à 26). Le diagnostic de certitude repose, quant à lui, sur le dépistage génétique et l'identification d'une mutation sur l'un des gènes impliqués dans l'endocytose des particules LDL.

Le gène le plus fréquemment muté dans l'hypercholestérolémie familiale est le gène du LDL-Récepteur (LDLR) dans environ 79 % des cas, puis le gène de l'Apolipoprotéine B dans environ 5 % des cas et enfin le gène de PCSK-9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) dans environ 1 % des cas. Il n'est pas retrouvé de mutation dans près de 20 % des cas [2]. En France, cette pathologie reste largement méconnue de la population générale et des professionnels de santé puisqu'il est estimé que seul 1 % des cas d'hypercholestérolémie familiale est diagnostiqué, et donc traité. Depuis quelques années, des registres nationaux (par exemple

aux Pays-Bas [3]) ou des cohortes nationales non exhaustives (Espagne [4]) ont été mis en place afin de faciliter le dépistage et donc la prise en charge de cette pathologie. En France, un registre répertoriant les cas d'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote et homozygote) a été mis en place en 2015 et compte environ 6700 patients (REFERCHOL REgistre Français de l'hypERCHOLestérolémie familiale). Seuls les registres permettent de suivre les patients sur du long terme ainsi que les enfants.

b. Augmentation des événements cardio-vasculaires

La morbi-mortalité associée à cette pathologie est due au sur-risque cardiovasculaire chez les patients atteints. En effet, il est estimé que, en l'absence de traitement, 50% des hommes et 30 % des femmes atteints par la forme hétérozygote de cette maladie développeront une maladie cardio-vasculaire, principalement à type de coronaropathie [5], ou que le risque cardio-vasculaire chez ces patients est multiplié par 13 par rapport à la population générale [6].

Cette surmortalité, principalement due à une méconnaissance de la pathologie, est d'autant plus dommageable que, si l'hypercholestérolémie familiale est dépistée et prise en charge tôt, le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire rejoint celui de la population générale [7][8]. Le traitement repose principalement sur les statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) avec un objectif de LDL-cholestérol inférieur à 0,7 g/L chez l'adulte en prévention primaire et inférieur à 1,6 g/L chez l'enfant [9]. Aux statines peuvent s'ajouter d'autres traitements si l'objectif n'est pas atteint, tels que l'Ezetimibe, les LDL-aphérèses ou les inhibiteurs de PCSK-9, nouvellement mis sur le marché en France et remboursés en cas d'hypercholestérolémie familiale sous conditions.

c. Le registre national de l'hypercholestérolémie familiale

En 2015 a été créé un registre français de l'hypercholestérolémie familiale, répertoriant les patients consultant dans les centres spécialisés en lipidologie et pour lesquels un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale sera retenu sur les critères de la Dutch Lipid Clinic $\geq$ 6. Cette étude de cohorte prospective, observationnelle, non interventionnelle, multicentrique et nationale est coordonnée le Dr Beliard. Les items à recueillir lors des visites d'inclusion et de suivi comprennent des données cliniques personnelles (facteurs de risque cardiovasculaire, IMC, traitements hypocholestérolémiants, maladies cardiovasculaires) et familiales

(antécédent familial d'hypercholestérolémie, de maladie cardiovasculaire), des données biologiques (bilan lipidique notamment) et des résultats génétiques. Les évènements cardiovasculaires détaillés ainsi que les différents examens cardiovasculaires sont également rapportés dans le registre, ainsi que les décès et les perdus de vue.

Ce registre est alimenté par 22 centres recruteurs en France. Les analyses génétiques, quant à elles, sont réalisées dans 4 centres français. L'objectif de ce registre est de suivre une cohorte de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale de façon rétrospective et prospective sur au moins une dizaine d'années, afin de réaliser un état des lieux de cette pathologie et de sa prise en charge, ainsi que de favoriser le dépistage, notamment familial.

d. Developmental Origins of Health and Diseases

Les origines développementales de la santé et des maladies, encore appelée hypothèse de Barker (du nom de son créateur) apparait dans les années 1990. Elle nait à la suite des observations de l'équipe de David Barker, qui a montré une relation entre les taux de mortalité infantile entre 1921 et 1925 au Royaume-Uni et la mortalité par coronaropathie ischémique chez les adultes dans la même région entre 1968 et 1978. De ces observations est née l'hypothèse d'une origine fœtale aux maladies rencontrées lors de l'âge adulte, attribuée dans ce cas précis à des « variations nutritionnelles en début de vie » [10]. D'autres études menées par Roseboom se sont intéressées au moment de survenue d'une malnutrition durant le développement fœtal, dans le contexte de la famine de 1944-1945 aux Pays-Bas. Cette étude montrait une plus grande insulinorésistance et une moins bonne glycorégulation chez les fœtus exposés à la sous-nutrition tardivement durant la gestation, alors que les fœtus exposés précocement à une sous-nutrition avaient un risque plus élevé de dyslipidémie et de maladie coronaire. [11].

Les statines étant contre-indiquées dans la grossesse, et les hormones de la grossesse augmentant le taux de cholestérol plasmatique, le fœtus est exposé in utero à des taux très élevés de LDL-cholestérol maternels [12]. Cette exposition précoce à ces particules athérogènes pourrait présenter un risque de survenue d'événement cardio-vasculaire à l'âge adulte. L'objectif principal de notre étude est donc de comparer l'incidence des événements cardio-vasculaires, en fonction de l'héritage maternel ou paternel de la maladie, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

II. Matériel et méthodes

Les patients étudiés sont tous inclus dans le registre national français d'hypercholestérolémie familiale REFERCHOL. Nous nous intéresserons dans notre étude aux patients recrutés à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, de la création du registre jusqu'au 31 septembre 2019 (registre déclaré à l'APHM RC15 0295-1469). Les critères d'inclusion étaient de présenter une mutation génétique du LDLR, PCSK9 ou APOB à l'état hétérozygote, d'être majeur, suivi à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, d'avoir donné son approbation pour être inclus dans le registre (note d'information). Les critères d'exclusion étaient les suivants : patient mineur, hypercholestérolémie familiale homozygote, l'absence d'hypercholestérolémie retrouvée chez les parents, une hypercholestérolémie chez les deux parents, l'absence d'information sur les parents dans le dossier médical, l'absence d'information sur les événements cardio-vasculaires dans le dossier médical, mutation génétique non retrouvée, refus de participer au registre.

Les éléments recueillis sont : le sexe du patient, son âge au moment de l'étude, son IMC, ses facteurs de risque cardio-vasculaire (tabagisme actif ou sevré < 3 ans, diabète, hypertension artérielle, antécédent familial au 1er degré de maladie cardio-vasculaire précoce), ses paramètres lipidiques (LDL-c à l'inclusion dans le registre, LDL-c maximal, les derniers taux connus de triglycérides, de HDL-c, de LDL-c, la valeur de Lp(a), le LDL-year score et le génotypage de l'apolipoprotéine E), la mutation génétique en lien avec l'hypercholestérolémie familiale (LDLR, PCSK9, ApoB), le type de traitement hypolipémiant et les événements cardio-vasculaires personnels (type : coronaropathie, AVC, AOMI, endartériectomie carotidienne, âge, récidive). Le traitement oral maximal correspond à l'association d'une statine forte dose (Atorvastatine 40mg ou 80mg ou Rosuvastatine 10mg ou 20mg) associé à de l'Ezetimibe 10mg [13].

Le LDL-year score est une évaluation de l'exposition artérielle au cours de la vie au LDL-cholestérol. Il se calcule selon la formule suivante : *(LDL-c maximal * âge au début des statines) + (LDL-c à l'inclusion dans le registre * (âge à l'inclusion – âge au début des statines)*.

Les patients seront ensuite classés en 2 groupes en fonction de la transmission maternelle ou paternelle de la mutation génétique.

Les variables continues ont été décrites par leur moyenne et leur écart-type. Les variables catégorielles ont été décrites par leur effectif et pourcentage. Les variables continues ont été comparées par le test non paramétrique U de Mann-Whitney. Les variables catégorielles ont

été comparées par le test du chi-deux ou par le test de Fisher, selon les conditions d'applications. Les effets des facteurs prédictifs d'événements cardio-vasculaires, avec leur intervalle de confiance à 95 %, ont été estimés par la méthode de régression logistique. Une approche pas-à-pas a été utilisée en forçant la variable « héritabilité » dans le modèle et avec un seuil d'entrée et de sortie inférieur à 0,10. Une modélisation basée sur des variables pertinentes cliniquement a également été effectuée. Les tests ont été réalisés en situation bilatérale et ont été considérés comme statistiquement significatifs pour $p \leq 0,05$. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 3.1.0).

III. Résultats

Le centre lipidologique de l'APHM enregistrait 513 patients dans le registre au moment du recueil de données. Sur ces 513 patients, 196 présentaient une mutation génétique responsable d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Nous avons ensuite exclu 58 patients, dont 17 chez qui les antécédents familiaux n'ont pas été retrouvés, 17 mineurs, 2 homozygotes, 13 dont les parents présentaient tous deux une hypercholestérolémie, 6 dont les parents ne présentaient pas d'hypercholestérolémie connue, 1 adopté, 2 sous tutelle. Sur ces 138 patients, 64 ont été inclus dans le groupe héritabilité maternelle et 74 dans le groupe héritabilité paternelle.

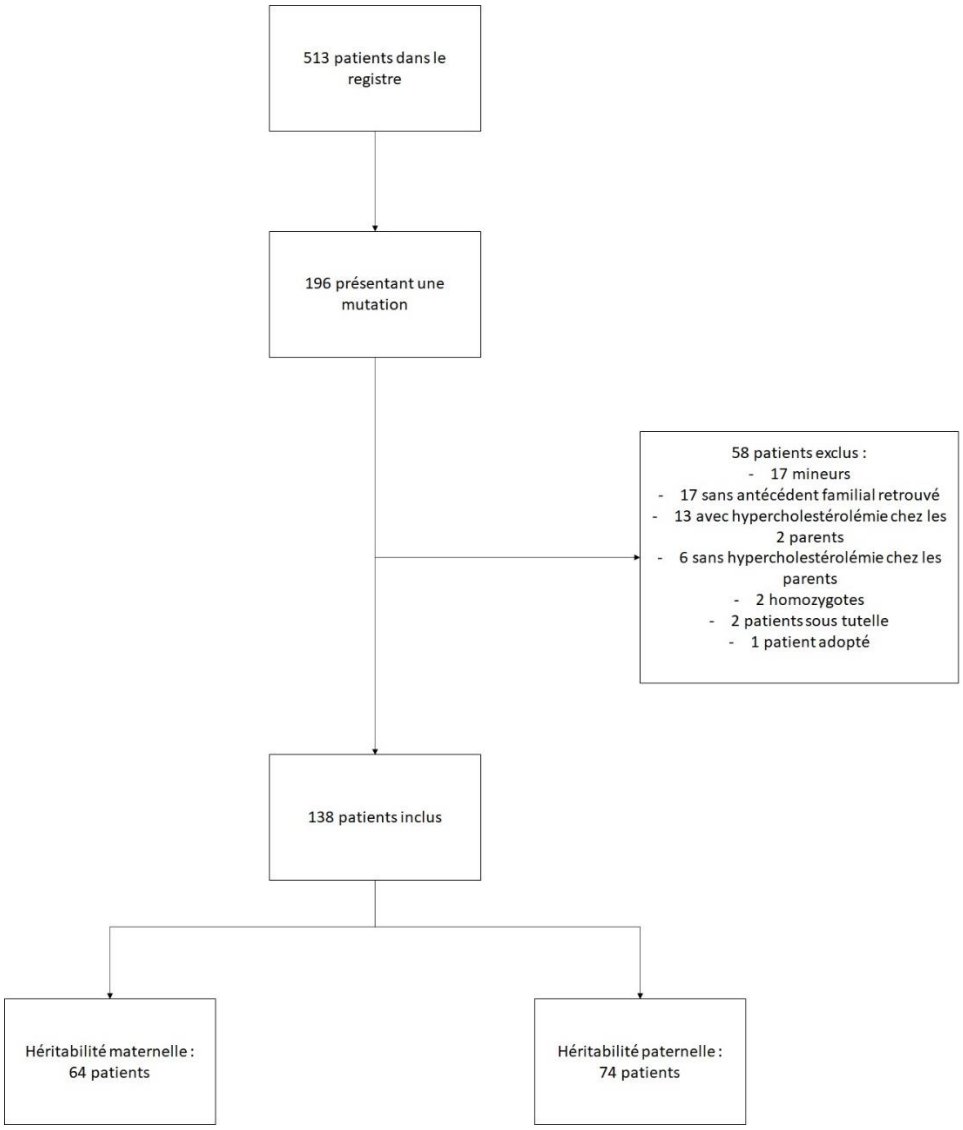

Fig 1 : diagramme de flux

a. Caractéristiques clinicobiologiques des groupes HM et HP lors de la dernière visite dans le centre.

Les caractéristiques des groupes sont détaillées dans le tableau 1. Les deux groupes étaient comparables sur les items suivants : le sexe, l'âge, l'IMC, le type de mutation, les paramètres lipidiques, le tabac, le diabète et le traitement (hors anticorps anti-PCSK9).

Les deux groupes présentaient des différences significatives à l'inclusion concernant l'hypertension artérielle (25 % dans le groupe héritabilité maternelle vs 9,5 % dans le groupe héritabilité paternelle, p=0,015), les antécédents cardiovasculaires familiaux précoces (28,6 % dans le groupe héritabilité maternelle vs 51,4 % dans le groupe héritabilité paternelle, p=0,007) et le traitement par anticorps anti-PCSK9 (20,3 % dans le groupe héritabilité maternelle vs 5,4 % dans le groupe héritabilité paternelle, p=0,008).

Les patients ont été suivis pendant 3,1 ans dans le groupe HM et 2,6 ans dans le groupe HP. Les patients étaient des femmes pour 57 % (53 % groupe HM vs 61 % groupe HP, p=0,36), avaient en moyenne 47 ans et un IMC à 24,8 kg/m². La proportion de fumeurs était de 28,1 % dans le groupe HM et 24,3 % dans le groupe HP (p=0,61), il y avait 9,4 % de diabétiques dans le groupe HM et 2,7 % dans le groupe HP (p=0,14). Les paramètres lipidiques étaient tous comparables statistiquement au moment du recueil de données. Le taux de LDL-c maximal est à 3,25 g/L dans le groupe HM et 3,11 g/L dans le groupe HP (p=0,59), la lipoprotéine (a) est de 0,42 g/L dans le groupe HM et 0,47 g/L dans le groupe HP (p=0,92). Les mutations étaient strictement comparables entre les groupes avec une très grande majorité de mutation du gène LDLR (92,2 % dans le groupe HM vs 94,7 % dans le groupe HP, p=0,25). Enfin, en dehors de la différence statistiquement significative concernant les anticorps anti-PCSK9, nos groupes ne présentaient pas d'autres différences significatives concernant leur traitement : l'âge de début est identique (26,6 ans groupe HM vs 26,4 ans groupe HP, p=0,98), 9,4 % ne prennent pas de traitement dans le groupe HM contre 12,2 % dans le groupe HP (p=0,6), 81 % des patients sont traités par statine dans les deux groupes (p=0,98), 63 % sont traités par Ezetimibe (62,5 % vs 63,5 % respectivement, p=0.9) et 39,1 % vs 41,9 % bénéficient du traitement oral maximal (p=0,74).

Variable	Héritabilité maternelle (n=64)				Héritabilité paternelle (n=74)				
		n	Ecart-type	Q1-Q3		n	Ecart-type	Q1-Q3	p
Sexe (% femmes, n)	53 %	(34)			61 %	(45)			0,36
Âge (années)	49,6		(15,9)	[35-63]	45,4		(14,5)	[34-56]	0,14
Durée de suivi (années)	3,08		(2,05)	[2-4]	2,6		(1,93)	[1-4]	0,14
IMC (kg/m²)	24,7		(4,2)	[21,3-27,4]	24,9		(3,9)	[22,2-27,3]	0,91
Facteurs de risque cardiovasculaires									
Tabagisme	28,1 %	(18)			24,3 %	(18)			0,61
Diabète	9,4 %	(6)			2,7 %	(2)			0,14
HTA	25 %	(16)			9,5 %	(7)			**0,015**
Antécédent familial précoce	28,6 %	(18)			51,4 %	(38)			**0,007**
Paramètres lipidiques									
Taux de LDL-c max (g/L)	3,25		(1,08)	[2,46-3,91]	3,11		(0,77)	[2,61-3,58]	0,59
Dernier LDL-c (g/L)	1,59		(0,71)	[1,08-1,94]	1,6		(0,79)	[1,04-1,96]	0,83
Dernier HDL-c (g/L)	0,55		(0,14)	[0,46-0,62]	0,53		(0,14)	[0,43-0,61]	0,55
Dernier TG (g/L)	1,24		(1,04)	[0,65-1,36]	1		(0,55)	[0,72-1,11]	0,27
LDL year score	112		(60,1)	[68-140]	100		(47,4)	[61-124]	0,34
Lipoprotéine a (g/L)	0,42		(0,36)	[0,1-0,77]	0,47		(0,64)	[0,11-0,47]	0,92
Traitement									
Âge de début des statines	26,6		(13,7)	[16-36]	26,4		(13,4)	[15,3-35,8]	0,98
Durée du traitement par statines	20,2		(11,8)	[11,5-29,8]	16,1		(12,6)	[5,5-26,3]	0,07
Absence de traitement	9,4 %	(6)			12,2 %	(9)			0,6
Statines	81,3 %	(52)			81,1 %	(60)			0,98
Ezetimibe	62,5 %	(40)			63,5 %	(47)			0,9
Traitement oral maximal	39,1 %	(25)			41,9 %	(31)			0,74
Anticorps anti-PCSK9	20,3 %	(13)			5,4 %	(4)			**0,008**
Levure rouge de riz	0 %	(0)			1,4 %	(1)			1
Questran	3,1 %	(2)			0	(0)			0,21
LDL aphérèse	0 %	(0)			4,1 %	(3)			0,25
Mutation									
LDL-R	92,2 %	(59)			94,7 %	(71)			0,25
MLPA LDL-R	3,1 %	(2)			4,1 %	(3)			1
ApoB	6,3 %	(4)			1,4 %	(1)			0,18
PCSK9	0 %	(0)			1,4 %	(1)			1

Tableau 1 : caractéristiques clinicobiologiques des groupes HM et HP lors de la dernière visite dans le centre. Les variables qualitatives sont présentées en pourcentage et valeur absolue, les variables continues sont présentées en valeur absolue accompagnées de l'écart-type et de l'espace interquartile.

b. Evènements CV selon les groupes HM et HP.

Concernant les événements cardio-vasculaires, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne le pourcentage de patients faisant un événement cardio-vasculaire (35,9 % dans le groupe HM vs 27 % dans le groupe HP, p=0,2),

l'âge au 1er événement cardiovasculaire (44 ans vs 44,8 ans, p=0,67), le nombre d'événements par patient (2,5 événements/patient dans le groupe HM vs 1,7 événement/patient dans le groupe HP, p=0,27) ou le type d'événement cardiovasculaire, largement représenté par les coronaropathies : 87 % (20/23) des patients réalisant un événement cardio-vasculaire font des coronaropathies dans le groupe héritabilité maternelle ainsi que 80% (16/20) dans le groupe héritabilité paternelle.

	Héritabilité maternelle (n=64)				Héritabilité paternelle (n=74)				
		n	Ecart-type	Q1-Q3		n	Ecart-type	Q1-Q3	p
Evénement CV personnel	35,9 %	(23)			27 %	(20)			0,26
Âge au 1er événement	44		(10,9)	[35,5-51]	44,8		(10,5)	[38,8-51,3]	0,67
Nombre d'événements	2,5		(2,8)	[1-2,8]	1,7		(1,2)	[1-2]	0,27
Délai avant récidive	9,9		(11,2)	[1-14,5]	4,7		(5,6)	[1-6,3]	0,31
Type d'événement									
Coronaropathie	31,3 %	(20)			21,6 %	(16)			0,2
AVC	6,3 %	(4)			6,8 %	(5)			1
AOMI	3,1 %	(2)			1,4 %	(1)			0,6

Tableau 2 : événements cardio-vasculaires selon l'héritabilité. Les variables qualitatives sont présentées en pourcentage et valeur absolue, les variables continues sont présentées en valeur absolue accompagnées de l'écart-type et de l'espace interquartile.

c. Facteurs prédictifs d'évènement CV.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux facteurs prédictifs de survenue d'un événement cardio-vasculaire.

Dans le groupe HM :

En analyse univariée, dans le groupe héritabilité maternelle, les facteurs associés à la survenue d'événements cardiovasculaires sont le sexe (69,6 % des patients ayant eu un événement cardiovasculaire sont des hommes contre 34,1 % des patients n'ayant pas eu d'événement cardiovasculaire, p=0,006), le taux maximal de LDL-cholestérol (3,08 g/L dans le groupe sans événement cardiovasculaire contre 3,55 g/L dans le groupe avec événement cardiovasculaire, p=0,03) ainsi que le taux de lipoprotéine (a) (0,35 g/L dans le groupe sans événement cardiovasculaire contre 0,56 g/L dans le groupe avec événement cardiovasculaire, p=0,04). Enfin, l'âge de début du traitement par statines semble fortement corrélé à la survenue d'événements cardiovasculaires puisque l'âge moyen au début du traitement par statines dans le groupe indemne d'événement cardiovasculaire est de 21,1 ans contre 35,4 ans chez

les patients HM ayant eu un événement cardiovasculaire (p=0,0005). Le type de mutation génétique, le tabagisme, les antécédents cardiovasculaires familiaux précoces ainsi que la durée du traitement par statines n'étaient pas significativement associés à la survenue d'un événement cardio-vasculaire dans le groupe héritabilité maternelle en analyse univariée.

Variable	Sans événement CV (n=41)				Avec événement CV (n=23)				
		n	Ecart-type	Q1-Q3		n	Ecart-type	Q1-Q3	p
Sexe (% femmes, n)	65,9%	(27)			30,4%	(7)			**0,006**
Âge événement CV ou âge actuel	44,3		(15)	[30-56]	44		(10,9)	[35,5-51]	0,94
Tabac	26,8%	(11)			30,4%	(7)			0,76
Antécédent familial précoce	22 %	(9)			40,9%	(9)			0,11
Taux maximal de LDL-c (g/L)	3,08		(1,11)	[2,39-3,56]	3,55		(0,99)	[3-4,11]	**0,03**
Lipoprotéine a (g/L)	0,35		(0,35)	[0,1-0,59]	0,56		(0,37)	[0,22-0,9]	**0,04**
Traitement									
Âge de début des statines	21,1		(11,1)	[12,3-30]	35,4		(12,9)	[29-43]	**0,0005**
Durée du traitement par statines	19,2		(12,3)	[11-29]	21,6		(11,2)	[16,3-29,5]	0,51
Mutation									
LDL-R	92,7%	(38)			91,3%	(21)			1
MLPA LDL-R	0 %	(0)			8,7 %	(2)			0,13
ApoB	7,3 %	(3)			4,4 %	(1)			1
PCSK9	0 %	(0)			0 %	(0)			

Tableau 3 : facteurs prédictifs de survenue d'événements cardiovasculaires dans le groupe héritabilité maternelle, en analyse univariée. Les variables qualitatives sont présentées en pourcentage et valeur absolue, les variables continues sont présentées en valeur absolue accompagnées de l'écart-type et de l'espace interquartile.

Dans le groupe HP :

Dans le groupe héritabilité paternelle, seuls le sexe et l'âge de début du traitement par statines semblent corrélés statistiquement à la survenue d'événements cardiovasculaires. En effet, dans le même sens que dans le groupe héritabilité maternelle, le sexe féminin est protecteur sur la survenue d'événements cardiovasculaires (40 % du groupe HP avec événement cardiovasculaire sont des femmes contre 68,5 % du groupe HP sans événement cardiovasculaire, p=0,03) ainsi qu'un début précoce du traitement par statines (23,9 ans chez ceux n'ayant pas réalisé d'événement cardiovasculaire contre 34,2 ans chez ceux avec événement cardiovasculaire, p=0,02). Le taux maximal de LDL-cholestérol n'est pas statistiquement lié à la survenue d'événement cardiovasculaire (3,02 g/L vs 3,33 g/L, p=0,15), ni le taux de lipoprotéine (a) (0,36 g/L dans le groupe sans événement contre 0,85 g/L dans le

groupe avec événement, p=0,11). Il est à noter que l'un de nos patients du groupe HP avec événement cardiovasculaire présentait un taux de lipoprotéine (a) très élevé, à 4,18 g/L, pouvant expliquer l'absence de significativité de ce paramètre, du fait d'un écart-type important. Les autres paramètres analysés : tabagisme, antécédent familial précoce, durée du traitement par statines ou type de mutation, n'étaient pas statistiquement associés à la survenue d'un événement cardiovasculaire.

Variable	Sans événement CV (n=54)				Avec événement CV (n=20)				
		n	Ecart-type	Q1-Q3		n	Ecart-type	Q1-Q3	p
Sexe (% femmes, n)	68,5 %	(37)			40 %	(8)			**0,03**
Âge événement CV ou âge actuel	42,4		(14,7)	[31-53]	44,8		(10,5)	[20-44]	0,4
Tabac	20,4 %	(11)			35 %	(7)			0,23
Antécédent familial précoce	46,3 %	(25)			65 %	(13)			0,15
Taux maximal de LDL-c (g/L)	3,02		(0,71)	[2,61-3,54]	3,33		(0,89)	[2,79-3,91]	0,15
Lipoprotéine a (g/L)	0,36		(0,34)	[0,11-0,45]	0,85		(1,14)	[0,2-0,85]	0,11
Traitement									
Âge de début des statines	23,9		(11,6)	[15-31]	34,2		(16,2)	[20-44]	**0,02**
Durée du traitement par statines	16		(12,1)	[7-22,5]	16,4		(14,8)	[1-29]	0,98
Mutation									
LDL-R	96,3 %	(52)			95 %	(19)			1
MLPA LDL-R	3,7 %	(2)			5 %	(1)			1
ApoB	1,9 %	(1)			0 %	(0)			1
PCSK9	1,9 %	(1)			0 %	(0)			1

Tableau 4 : facteurs prédictifs de survenue d'événements cardiovasculaires dans le groupe héritabilité paternelle, en analyse univariée. Les variables qualitatives sont présentées en pourcentage et valeur absolue, les variables continues sont présentées en valeur absolue accompagnées de l'écart-type et de l'espace interquartile.

Dans les 2 groupes

Lorsque nous analysons les paramètres liés à la survenue d'événements cardiovasculaires en analyse univariée sur nos 2 groupes HM et HP, les facteurs prédictifs sont le sexe, le taux maximal de LDL-cholestérol, le taux de lipoprotéine (a) et l'âge de début du traitement par statines. Le sexe masculin est statistiquement lié à la survenue d'événement cardiovasculaire, avec une proportion d'hommes plus importante dans le groupe avec événement cardiovasculaire (65,1 % contre 32,6 %, p=0,0004). Le taux maximal de LDL-cholestérol (3,05 g/L dans le groupe indemne d'événement cardiovasculaire contre 3,45 g/L dans le groupe avec événement cardiovasculaire, p=0,09) et le taux de lipoprotéine (a) (0,36 g/L vs 0,68 g/L respectivement, p=0,007) sont positivement liés à la survenue d'événement cardiovasculaire.

Enfin, l'âge de début des statines apparait être également un facteur prédictif en analyse univariée, avec un âge de début du traitement moyen à 22,7 ans dans le groupe sans événement cardiovasculaire contre 34,9 ans dans l'autre groupe (p=3^{e}^-5).

Variable	Sans événement CV (n=95)				Avec événement CV (n=43)				
		n	Ecart-type	Q1-Q3		n	Ecart-type	Q1-Q3	p
Sexe (% femmes, n)	67,4 %	(64)			34,9%	(15)			**0,0004**
Âge événement CV ou âge actuel	43,3		(14,7)	[30,5-54]	44,4		(10,6)	[35,5-51,5]	0,47
Tabac	23,2 %	(22)			32,6%	(14)			0,24
Antécédent familial précoce	35,8 %	(34)			52,4%	(22/42)			0,069
Taux maximal de LDL-c (g/L)	3,05		(0,9)	[2,5-3,56]	3,45		(0,94)	[2,89-4]	**0,009**
Lipoprotéine a (g/L)	0,36		(0,34)	[0,1-0,47]	0,68		(0,79)	[0,19-0,9]	**0,007**
Traitement									
Âge de début des statines	22,7		(11,4)	[14-30]	34,9		(14,1)	[23,8-44]	**0,00003**
Durée du traitement par statines	17,3		(12,2)	[7-26]	19,5		(12,8)	[8-29]	0,38
Mutation									
LDL-R	94,7 %	(90)			95,2%	(40)			1
MLPA LDL-R	2,1 %	(2)			7 %	(3)			0,17
ApoB	4,2 %	(4)			2,3 %	(1)			1
PCSK9	1,1 %	(1)			0 %	(0)			1

Tableau 5 : facteurs prédictifs de survenue d'événements cardiovasculaires dans les deux groupes, en analyse univariée. Les variables qualitatives sont présentées en pourcentage et valeur absolue, les variables continues sont présentées en valeur absolue accompagnées de l'écart-type et de l'espace interquartile.

Analyse multivariée :

Une analyse multivariée pas-à-pas avec un ajustement systématique sur la variable héritabilité a ensuite été réalisée, afin de déterminer quels facteurs peuvent être prédictifs de la survenue d'événements cardiovasculaires. Les variables candidates étaient l'âge de début des statines, le sexe, les antécédents familiaux, le taux de LDL-cholestérol maximal et le taux de lipoprotéine (a). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de survenue d'événement cardiovasculaire sont l'âge de début des statines avec un Odd-Ratio à 1,08 (intervalle de confiance 95 % 1,03-1,12, p=0,01), le taux de lipoprotéine (a) (Odd-Ratio : 6,98, intervalle de confiance 95 % 1,6-30,4, p=0,0096) et le sexe (le sexe féminin est un facteur protecteur avec un Odd-Ratio à 0,3 intervalle de confiance 95 % 0,09-0,97, p=0,044). L'héritabilité, quant à elle, n'était pas statistiquement associée à la survenue d'événements cardiovasculaires en analyse multivariée, bien qu'une tendance semble se dégager, avec un Odd-Ratio semblant

montrer une protection face aux événements cardiovasculaires dans l'hérédité paternelle (OR 0,34 intervalle de confiance 95% 0,1-1,12, p=0,076).

Variable	Odd-Ratio	IC 95%	p
Héritabilité paternelle	0,34	[0,1 - 1,12]	0,076
Âge de début des statines	1,08	[1,03 - 1,12]	**0,001**
Lipoprotéine(a)	6,98	[1,6 - 30,41]	**0,0096**
Sexe féminin	0,3	[0,09 - 0,97]	**0,044**

Tableau 6 : analyse multivariée pas-à-pas avec un ajustement systématiquement sur la variable héritabilité.

IV. Discussion

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude s'intéressant à la survenue d'événements cardiovasculaires à l'âge adulte chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote en fonction de l'héritabilité maternelle ou paternelle de la mutation génétique. Dans cette étude, l'héritabilité maternelle ou paternelle n'a pas d'effet statistiquement significatif sur la survenue d'événements cardiovasculaires à l'âge adulte. Cependant, il semblerait exister une tendance à une protection lorsque la mutation est héritée du père, puisque la proportion d'évènements cardiovasculaires a tendance à être plus basse dans le groupe HP que HM (respectivement 27% vs 35,9 %, p=0,26) et que l'héritabilité paternelle diminuerait de 66% le risque de faire un événement cardiovasculaire à l'âge adulte (p=0,076).

Notre population, issue du registre marseillais de l'hypercholestérolémie familiale, présente des caractéristiques similaires à celle de la population française d'hypercholestérolémie familiale. Dans un travail s'intéressant aux événements cardiovasculaires chez les patients issus du Registre Français de l'Hypercholestérolémie Familiale (REFERCHOL), où 781 patients avec un Dutch Lipid Clinic Network ≥ 6 et un antécédent personnel d'événement cardiovasculaire ont été étudiés, les caractéristiques (âge au premier événement, nombre de récidive, le sexe) de la population sont similaires aux nôtres [14]. La répartition des mutations génétiques, avec une très large prédominance de mutations du LDLR est également cohérente avec les données de la littérature. Notre échantillon est donc représentatif de la population des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Dans notre étude, les groupes HM et HP sont comparables sur les paramètres lipidiques, le type de mutation, le traitement hypolipémiant pris et sa durée, ainsi que sur l'âge, le sexe, l'IMC et la durée de suivi. Il présentent cependant quelques différences concernant les facteurs de risque cardiovasculaires : les deux groupes sont comparables sur le tabagisme (HM : 28,1 %, HP : 24,3 %, p=0,61) et la proportion de diabétiques (HM : 9,4 %, HP : 2,7 %, p=0,14), mais présentent des caractéristiques différentes en ce qui concerne l'hypertension (groupe HM : 25 % vs 9,5 % dans le groupe HP, p=0,015) et les antécédents cardiovasculaires familiaux précoces (28,6 % dans le groupe HM vs 9,5 % dans le groupe HP, p=0,007). Le sexe masculin étant un facteur de risque cardiovasculaire, il apparait logique que les patients ayant hérité de la mutation génétique par leur père (groupe HP) présentent plus d'antécédents familiaux cardiovasculaires précoces que le groupe HM, qui a hérité de la mutation génétique

par la mère, les hommes hypercholestérolémiques présentant donc un facteur de risque cardiovasculaire que les femmes hypercholestérolémiques. Concernant la différence significative sur le facteur de risque hypertension artérielle, il pourrait être en partie expliqué par le fait que le groupe HM est légèrement plus âgé que le groupe HP (respectivement 49,6 ans vs 45,4 ans, p = 0,14), même si cette différence n'est pas statistiquement significative, l'hypertension étant plus fréquente avec l'âge. On peut remarquer une tendance similaire concernant la prévalence du diabète dans nos deux groupes, avec 9,4 % de patients diabétiques dans le groupe HM, contre 2,7 % dans le groupe HP (p = 0,14).

Les précédentes études réalisées sur cette thématique se sont essentiellement intéressées aux différences concernant les paramètres lipidiques en fonction de l'héritabilité maternelle ou paternelle de la mutation génétique et présentent des résultats contradictoires. Dans notre étude, les paramètres lipidiques des groupes sont strictement comparables (LDL-c maximal, LDL-c actuel, TG actuels, HDL-c actuel, Lp(a)). Van Der Graaf et al [15], sur de larges cohortes hollandaises et canadiennes, ont étudié les différences sur les paramètres lipidiques et trouvaient une élévation du cholestérol total de 0,156 mmol/L, du LDL-c de 0,187 mmol/L et de l'ApoB100 de 0,064 g/L dans le groupe héritabilité maternelle (1069 patients) comparé au groupe héritabilité paternelle (1270 patients). A l'inverse, d'autres études n'ont pas retrouvé de différence sur les paramètres lipidiques en fonction de l'héritabilité de la mutation : Narverud et al [16] ont étudié les paramètres lipidiques chez 1063 enfants (808 enfants norvégiens et 255 enfants hollandais) dont 500 avec héritabilité maternelle et 563 avec héritabilité paternelle, âgés de 10 ans en moyenne et n'ont pas retrouvé de différence significative sur les paramètres lipidiques ainsi que sur la CRP dans l'enfance. Enfin, Kusters et al [17], ont comparé les effets de l'héritabilité sur les paramètres lipidiques chez des patients HF ainsi que chez des patients non-HF et ne retrouvaient pas de différence significative sur le taux de LDL-c, de TG et sur l'épaisseur intima-média.

En dehors des paramètres lipidiques, Vermissen et al [18] ont étudié la mortalité toute cause dans une famille atteinte d'hypercholestérolémie familiale par mutation V408M sur le gène du LDLR sur 7 générations. Dans cette étude, l'héritabilité maternelle était associée à un risque relatif de décès de 2,2 comparé à l'héritabilité paternelle (p=0,048), et était également associée à un sur-risque de mortalité comparé à la population générale (Standardized Mortality Ratio à 2,49, intervalle de confiance 95% : 1,45-3,99, p=0,001), ce qui n'était pas le

cas de l'héritabilité paternelle (SMR 1,3, intervalle de confiance 95% 0,65-2,32, p=0,234). Nos résultats en faveur d'une protection quand l'héritabilité est paternelle (ou d'un sur-risque quand elle est maternelle) vont dans le même sens que ces travaux hollandais.

Les enfants ayant hérité de la mutation de l'hypercholestérolémie familiale de la mère sont exposés à des taux élevés de cholestérol pendant le développement intra-utero, contrairement aux enfants avec hérédité paternelle. Des scientifiques ont étudié les effets de l'exposition à des doses importantes de cholestérol lors de la vie intra-utérine ou chez des prématurés. L'étude FELIC [19] (Fate of Early Lesions In Children) est une étude post-mortem qui s'est intéressée à la taille et la progression des plaques d'athérome artérielles chez des enfants normo-cholestérolémiques décédés issus de mère normo-cholestérolémique ou hyper-cholestérolémique durant leur grossesse. Les résultats de cette étude montrent d'une part, que les lésions artérielles induites par les lipides existent dès la vie fœtale, mais régressent ensuite dans les premières années de vie. D'autre part, les enfants issus de mère hyper-cholestérolémique présentaient une progression plus rapide de leur athérosclérose que les enfants issus de mère normo-cholestérolémique, et ceci dès le plus jeune âge. Des résultats similaires avaient déjà été découverts en étudiant l'athérosclérose de nouveaux nés décédés (fausses couches ou prématuré mort dans les 12 premières heures) [20] : les fœtus de mère hypercholestérolémique présentaient des lésions aortiques significativement plus importantes que les enfants de mère normo-cholestérolémique. Des chercheurs se sont également intéressés à la progression des lésions d'athérosclérose dans des modèles animaux d'hypercholestérolémie, afin d'évaluer la progression de ces plaques plus tard dans la vie des enfants de mère hypercholestérolémique. Des lapins (modèle animal de l'hypercholestérolémie familiale) ont été répartis en 5 groupes, recevant chacun une alimentation différente : un groupe recevant une alimentation contrôle, les quatre autres recevant une alimentation enrichie en cholestérol, soit seule, soit associée à une supplémentation avec un anti-oxydant (vitamine E), ou avec un traitement hypocholestérolémiant (cholestyramine) ou les deux. Les 136 descendants (tous groupes confondus) ont reçu une alimentation identique pendant un an, et avaient un taux similaire de cholestérol. L'équipe a étudié la taille des lésions aortiques et l'oxydation des lipides chez les descendants à la naissance, à 6 mois ou à 12 mois. Les lésions chez les lapins issus de mère ayant reçu une alimentation enrichie en cholestérol uniquement avaient, à chaque temps, des

lésions aortiques 1,5 à 3 fois plus importantes que ceux issus de mère normocholestérolémique, et les supplémentations en vitamine E et en cholestyramine lors de la grossesse chez les mères avaient un effet bénéfique sur la taille des lésions à la naissance et à 6 mois, et permettaient de réduire l'aire totale des lésions à celle des lapins issus de mère normocholestérolémique à 12 mois [21]. Ces données sont renforcées par un modèle murin d'hypercholestérolémie : des souris femelles, dont le gène du LDLR a été inactivé, sont nourries selon un régime normal ou hypercholestérolémiant durant leur gestation. Les descendants males des souris LDLR -/- nourries avec un régime hypercholestérolémiant présentaient des lésions d'athérosclérose 2 fois plus importantes que les descendants des souris nourries normalement [22]. Enfin, ces effets ont pu être démontrés chez l'homme, en s'intéressant aux conséquences à long terme de l'exposition aux lipides chez les enfants prématurés sur la fonction cardiaque et aortique [23]. Les patients, âgés alors de 23 à 28 ans, ont été séparés en deux groupes : un groupe ayant reçu des lipides par voie exogène dans les premiers jours de vie (dans le cadre d'un support nutritionnel de routine chez les prématurés) et un groupe contrôle avec les mêmes caractéristiques périnatales. Les adultes ayant reçu des lipides exogènes au début de leur vie avaient une rigidité aortique plus importante que ceux n'ayant pas reçu les lipides, et il a été montré que la rigidité était proportionnelle à l'élévation de la cholestérolémie durant la période néonatale. Ces deux études sur des humains viennent confirmer que la cholestérolémie dans les périodes critiques du développement, et notamment en période prénatale ou néonatale, a un impact à long terme sur le plan cardiovasculaire.

L'hypercholestérolémie maternelle lors de la période gestationnelle semble donc avoir des effets métaboliques à long terme chez les descendants, indépendamment de la présence d'une mutation génétique chez les descendants ou non. Des pistes orientant vers un mécanisme épigénétique ont été mises en évidence dans le cadre d'études nutritionnelles, montrant que l'alimentation maternelle engendrait des modifications d'expression génique de leurs descendants chez des modèles animaux [24]. Le mécanisme entrant en jeu semblerait être une activation ou une répression de certains gènes chez les descendants de mère hypercholestérolémique : chez les souris, il a été retrouvé une sur- ou sous-expression de 139 gènes chez les descendants de mère hypercholestérolémique (en comparaison à des descendants de mère normocholestérolémique), dont 4 montraient une expression

supérieure à 1,7 fois celle retrouvée chez les souris issues de mère normocholestérolémique [22]. Chez les descendants de souris hypercholestérolémiques dont le gène de l'apolipoprotéine E a été inactivé (ApoE -/-), il existe une corrélation entre l'importance des lésions d'athérosclérose de la racine de l'aorte et les taux de Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) à 18 et 25 semaines de vie. Cette relation est également retrouvée pour les taux de triglycérides et les lésions d'athérosclérose, mais pas pour le taux de cholestérol. L'hypercholestérolémie maternelle aurait un rôle dans la modulation de l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme de la TMAO [25], qui est liée à la survenue d'événements cardio-vasculaires [26]. L'ARNm de Fmo3 (gène codant notamment pour la TMAO) est surexprimé chez les souris femelles issues de souris hypercholestérolémiques, comparé aux femelles issues de souris normocholestérolémiques, cependant, le mécanisme de cette surexpression est encore peu connu, et ne repose pas sur des différences de méthylation de la région promotrice de Fmo3, les niveaux de méthylation concernant ce gène étant les mêmes chez les sujets issus de souris hyper- et normocholestérolémiques. La régulation de l'expression de Fmo3 pourrait dépendre de l'expression du Farnesoid X Recepteur (FXR) [27], qui est codé par le gène Nr1h4, dont l'ARNm est surexprimé chez les descendants de souris hypercholestérolémiques, notamment les femelles. Il a en effet été mis en évidence dans la population islandaise, un variant de Nr1h4 à l'origine d'une mutation faux-sens du gène, et associé à des taux de cholestérol inférieurs à la moyenne d'environ 0.5 mmol/L [28]. Enfin, il a récemment été montré que des mécanismes épigénétiques sont impliqués dans la régulation du FXR, notamment via la phosphorylation de la Tyrosine 67, qui aurait un effet activateur sur le gène du FXR, diminuant les taux de cholestérol plasmatique et hépatique, via une augmentation des taux de cholestérol biliaire et fécal [29]. L'hypercholestérolémie maternelle jouerait un rôle dans ces mécanismes épigénétiques, via l'activation ou l'inhibition de certains gènes impliqués dans le métabolisme lipidique, laissant une empreinte durable sur le métabolisme des descendants, et pouvant expliquer le développement de lésions d'artériosclérose plus importantes lorsque la mutation génétique est transmise par la mère.

Cette exposition prématurée à des taux très élevés de cholestérol est d'autant plus importante qu'elle se surajoute aux autres facteurs de risque cardiovasculaires dans la progression des plaques d'athérosclérose, y compris dès le plus jeune âge. Il est connu depuis plusieurs

décennies, notamment grâce à des études post-mortem, que les plaques d'athérosclérose se développent dès le plus jeune âge et sont liées aux facteurs de risque cardiovasculaires, avec notamment une progression plus importante des plaques d'athérosclérose aortiques et coronaires lorsque les facteurs de risque cardiovasculaires s'accumulent [30]. Les autres facteurs associés au risque de survenue d'un événement cardiovasculaire dans notre population, en analyse multivariée, sont l'âge de début des statines, le taux de lipoprotéine (a) et le sexe masculin. Il s'agit là de 3 facteurs de risque cardiovasculaires bien connus : l'âge au début des statines, dans notre population présentant une mutation génétique, donc une hypercholestérolémie dès l'enfance, témoigne du temps d'exposition des artères à des taux de LDL-cholestérol très élevés avec les conséquences sur la formation d'athérosclérose que nous avons détaillées précédemment. La lipoprotéine (a), ou Lp(a) est connue et considérée comme associée au risque d'événement cardiovasculaire depuis plus d'une décennie [31] et de larges études de cohorte européennes sur plus de 50 000 participants montrent une association significative entre Lp(a) et événement cardiovasculaire ou coronaropathie [32].

Points faibles de l'étude : notre étude manque de puissance, du fait d'un nombre limité de patients inclus dans celle-ci, puisque les 2 groupes ne comptent que 64 patients (groupe HM) et 74 patients (groupe HP). Un certain nombre de patients ont été exclus de notre étude bien qu'ils présentaient une mutation car l'origine parentale de l'hypercholestérolémie est parfois difficile à retracer : en l'absence d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote objectivée sur un prélèvement génétique, la suspicion se fait en étudiant les antécédents familiaux de dyslipidémie et d'événements cardiovasculaires. Il se pose alors plusieurs difficultés : la dyslipidémie est très fréquente et sa prévalence augmente avec l'âge, il est donc courant de retrouver des antécédents familiaux de dyslipidémie dans les familles respectives des deux parents, de même pour les événements cardiovasculaires. A l'inverse, la dyslipidémie n'étant pas toujours connue et n'occasionnant pas systématiquement de retentissement clinique, elle peut passer inaperçue et n'être pas retrouvée lorsque les antécédents familiaux sont demandés aux participants. Pour des raisons diverses, il n'est souvent pas possible d'objectiver une mutation génétique par un prélèvement sanguin chez les ascendants des patients consultant dans les centres experts de lipidologie (éloignement géographique, décès, refus de venir à l'hôpital). Pour notre étude, nous n'avons donc inclus que les patients dont

l'histoire familiale montrait une nette prédominance de dyslipidémie (lorsqu'elle était connue) ou d'événements cardiovasculaires précoces du côté maternel ou paternel de la famille. Cependant, cette sélection nous a permis de classer les patients au plus proche de la réalité, malgré l'absence de test génétique chez les ascendants. Nous prévoyons ensuite d'élargir notre étude à d'autres centres recruteurs du registre français de l'hypercholestérolémie, voire à l'ensemble du registre.

Points forts : Le registre français de l'hypercholestérolémie familiale présente une grande richesse dans les items collectés lors de la consultation initiale et des consultations de suivi, avec notamment les paramètres anthropométriques, les antécédents personnels et familiaux, les paramètres lipidiques et génétiques, les événements cardiovasculaires, menant à un phénotypage très précis des patients et nous permettant donc d'étudier beaucoup de paramètres lors des études basées sur ce registre.. Le caractère national de ce registre, avec plus de vingt centres experts en France, rend possible le fait d'élargir cette étude princeps à l'ensemble des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote en France dont l'origine parentale peut être retracée, permettant d'augmenter considérablement le nombre de patients inclus et donc de vérifier si les tendances qui se dégagent dans notre étude, sans parvenir à la significativité statistique, se généralisent.

V. Conclusion

Ces résultats ne mettent pas en évidence que l'héritabilité maternelle ou paternelle de la mutation génétique de l'hypercholestérolémie familiale ait un effet significatif sur le risque de faire un évènement cardiovasculaire à l'âge adulte. Cependant, il semblerait exister une tendance à une protection quand la mutation est héritée du père (moins d'évènements, p=0,2 et OR=0,34, p=0,076 en analyse multivariée). Cette étude devra être étendue à l'ensemble des patients HF hétérozygotes avec diagnostic génétique du registre REFERCHOL afin d'augmenter la puissance de l'étude et voir si les tendances se confirment ou non.

Références bibliographiques :

[1] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 1 déc 2013;34(45):3478-90.

[2] Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. J Biomed Sci [Internet]. déc 2016 [cité 2 juill 2019];23(1). Disponible sur: http://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-016-0256-1

[3] Walma EP, Visseren FL, Jukema JW, et al. [The practice guideline 'Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia' of the Dutch Health Care Insurance Board]. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150:18-23.

[4] Mata N, Alonso R, Badimon L, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). Lipids Health Dis 2011;10:94.

[5] Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Atherosclerosis 1999;142:105-112.

[6] Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Nov;97(11):3956-64

[7] Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ 2008;337:a2423.

[8] Ilse K. Luirink, M.D., Albert Wiegman, M.D., Ph.D., D. Meeike Kusters, M.D., et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2019; 381:1547-1556

[9] Michel Farnier 1, Eric Bruckert 2, Catherine Boileau 3, Michel Krempf. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). j.lpm.2013.01.053

[10] Barker DJ, The origins of the developmental origins theory. J Intern Med. 2007 May;261(5):412-7.

[11] Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. Mol Cell Endocrinol. 2001 Dec 20;185(1-2):93-8.

[12] Agot Lia Amundsen˚ a, Janette Khoury b, Per Ole Iversen a, Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia, Atherosclerosis 189 (2006) 451–457.

[13] 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

[14] Sophie Béliard, Franck Boccara, Bertrand Cariou, Alain Carrié, Xavier Collet, Michel Farnier, Jean Ferrières, Michael Krempf, Noël Peretti, Jean-Pierre Rabès, Mathilde Varret, Alexandre Vimont, Sybil Charrière, Eric Bruckert, French FH Registry group, High burden of recurrent cardiovascular events in heterozygous familial hypercholesterolemia: The French Familial Hypercholesterolemia Registry, Atherosclerosis, 277 (2018) 334-340.

[15] Anouk van der Graaf, Maud N. Vissers, Daniel Gaudet, Diane Brisson, Suthesh Sivapalaratnam, Tessa J. Roseboom, Angelique C.M. Jansen, John J.P. Kastelein, Barbara A. Hutten, Dyslipidemia of Mothers With Familial Hypercholesterolemia Deteriorates Lipids in Adult Offspring, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:2673-2677.

[16] Ingunn Narverud, Jeanine Roeters van Lennep, Jacob J. Christensen, Jorie Versmissen, Jon Michael Gran, Per Ole Iversen, Pål Aukrust, Bente Halvorsen, Thor Ueland, Stine M. Ulven, Leiv Ose, Marit B. Veierød, Eric Sijbrands, Kjetil Retterstøl, Kirsten B. Holven, Maternal inheritance does not predict cholesterol levels in children with familial hypercholesterolemia, Atherosclerosis 243 (2015) 155e160

[17] Kusters, D. M., H. J. Avis, M. J. Braamskamp, R. Huijgen, F. A. Wijburg, J. J. Kastelein, A. Wiegman, and B. A. Hutten. Inheritance pattern of familial hypercholesterolemia and markers of cardiovascular risk. J. Lipid Res. 2013. 54: 2543–2549.

[18] Jorie Versmissen, Ilse P.G. Botdena et al. Maternal inheritance of familial hypercholesterolemia caused by the V408M low-density lipoprotein receptor mutation increases mortality. Atherosclerosis 219 (2011) 690–693

[19] Claudio Napoli, Christopher K Glass, Joseph L Witztum et al, Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in

childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. THE LANCET · Vol 354 · October 9, 1999

[20] Claudio Napoli, Francesco Paolo D'Armiento, Francesco Paolo Mancini, Alfredo Postiglione, Joseph L. Witztum, Giuseppe Palumbo, and Wulf Palinski, Fatty Streak Formation Occurs in Human Fetal Aortas and is Greatly Enhanced by Maternal Hypercholesterolemia, J Clin Invest. 1997;100(11):2680-2690

[21] Wulf Palinski, Francesco P. D'Armiento, Joseph L. Witztum, Filomena de Nigris, Florencia Casanada, Mario Condorelli, Mercedes Silvestre, Claudio Napoli, Maternal Hypercholesterolemia and Treatment During Pregnancy Influence the Long-Term Progression of Atherosclerosis in Offspring of Rabbits, Circ Res. 2001;89:991-996

[22] Claudio Napoli, MD; Filomena de Nigris, PhD; John S. Welch, BS; Federico B. Calara, PhD; Robert O. Stuart, MD; Christopher K. Glass, MD; Wulf Palinski, MD, Maternal Hypercholesterolemia During Pregnancy Promotes Early Atherogenesis in LDL Receptor–Deficient Mice and Alters Aortic Gene Expression Determined by Microarray. Circulation. 2002;105:1360-1367.

[23] Adam J. Lewandowski, Merzaka Lazdam, Esther Davis, Ilias Kylintireas, Jonathan Diesch, Jane Francis, Stefan Neubauer, Atul Singhal, Alan Lucas, Brenda Kelly, Paul Leeson, Short-Term Exposure to Exogenous Lipids in Premature Infants and Long-Term Changes in Aortic and Cardiac Function, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31:2125-2135.

[24] Chien-Ning Hsu and You-Lin Tain, The Good, the Bad, and the Ugly of Pregnancy Nutrients and Developmental Programming of Adult Disease, Nutrients, April 2019.

[25] Charlotte Trenteseaux, Anh-thu Gaston, Audrey Aguesse, Guillaume Poupeau, Pierre de Coppet, Ramaroson Andriantsitohaina, Jamila Laschet, Valérie Amarger, Michel Krempf, Estelle Nobecourt-Dupuy, Khadija Ouguerram, Perinatal Hypercholesterolemia Exacerbates Atherosclerosis Lesions in Offspring by Altering Metabolism of Trimethylamine-N-Oxide and Bile Acids, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37: 2053-2063.

[26] Jiaqian Qi, Tao You, Jing Li, Tingting Pan, Li Xiang, Yue Han, Li Zhu, Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies, J. Cell. Mol. Med. Vol 22, No 1, 2018 pp. 185-194

[27] Brian J. Bennett, Thomas Q. de Aguiar Vallim, Zeneng Wang, Diana M. Shih, Yonghong Meng, Jill Gregory, Hooman Allayee, Richard Lee, Mark Graham, Rosanne Crooke, Peter A. Edwards, Stanley L. Hazen, and Aldons J. Lusis, Trimethylamine-N-Oxide, a Metabolite

Associated with Atherosclerosis, Exhibits Complex Genetic and Dietary Regulation, Cell Metab. 2013 January 8; 17(1): 49–60.

[28] Deaton, A.M., Sulem, P., Nioi, P. et al. A rare missense variant in NR1H4 associates with lower cholesterol levels. Commun Biol 1, 14 (2018).

[29] Sangwon Byun, Hyunkyung Jung, Jinjing Chen, Young-Chae Kim, Dong-Hyun Kim, Bo Kong, Grace Guo, Byron Kemper and Jongsook Kim Kemper, Phosphorylation of hepatic farnesoid X receptor by FGF19 signaling-activated Src maintains cholesterol levels and protects from atherosclerosis, J. Biol. Chem. April 17, 2019.

[30] Gerald S. Berenson, Sathanur R. Srinivasan, Weihang Bao, William P. Newman III, Richard E. Tracy, and Wendy A. Wattigney, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J Med 1998;338:1650-6.

[31] Nordestgaard, Børge G.. (12.2010). Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. European heart journal. (31)23. p.2844 - 2853. 10.1093/eurheartj/ehq386

[32] Christoph Waldeyer, Nataliya Makarova, Tanja Zeller, Renate B. Schnabel, Fabian J. Brunner, Torben Jørgensen, Allan Linneberg, Teemu Niiranen, Veikko Salomaa, Pekka Jousilahti, John Yarnell, Marco M. Ferrario, Giovanni Veronesi, Paolo Brambilla, Stefano G. Signorini, Licia Iacoviello, Simona Costanzo, Simona Giampaoli, Luigi Palmieri, Christa Meisinger, Barbara Thorand, Frank Kee, Wolfgang Koenig, Francisco Ojeda, Jukka Kontto, Ulf Landmesser, Kari Kuulasmaa, Stefan Blankenberg, Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium, European Heart Journal, Volume 38, Issue 32, 21 August 2017, Pages 2490–2498

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 moeurs.

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.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre