



UNIVERSITE DE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Étude des hypertriglycémies majeures de l'adulte : analyse des traits
cliniques et génétiques sur une cohorte de 100 malades**

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2018 à 16h00
Au Pôle Formation

Par Fiona Deseure

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON

Assesseurs :

Madame le Professeur Claire MOUNIER-VEHIER

Madame le Docteur Pascale BENLIAN

Monsieur le Docteur Maxime KWAPICH

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Jean-Michel Lecerf

Avertissement

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs ».

Liste des Abréviations

Apo : Apolipoprotéine

AVC : Accident vasculaire cérébral

CF : Consultation finale

CT non HDL : Cholestérol non HDL

CV : Cardio vasculaire

CRP : Protéine C réactive

FdRV : Facteurs de risques vasculaire

GPI-HBP1: glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1

Hb : Hémoglobine

Hb1AC % : Hémoglobine glyquée

HDL : High density lipoprotein ou lipoprotéine de haute densité

HTG : Hypertriglycéridémie

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

IDL : Intermediate density lipoproteine ou lipoproteine de densité intermédiaire

IDM : Infarctus du myocarde

IMC : Indice de masse corporelle

IPS : Index de pression systolique

LDL : Low density lipoprotein ou lipoprotéine de basse densité

LDLR : Récepteur des LDL

LMF 1 : Lipase maturation factor 1

Lp (a) : Lipoprotéine (a)

LPL : Lipoprotéine lipase

MetS : Syndrome métabolique

Moy : Moyenne

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

OH : Alcool

OMS : Organisation mondiale de la santé

TG : Triglycérides

TRL : Lipoprotéines riches en triglycérides

VLDL : Very Low Density Lipoprotein ou lipoprotéine de très basse densité

Table des matières

Liste des Abréviations	5
I – Introduction générale	10
II - Introduction	12
A. L’Hypertriglycéridémie (HTG).....	12
1) Définition des TG.....	12
2) Définition de l’HTG	13
3) Physiopathologie	14
4) Les HTG primaires.....	16
5) Les HTG secondaires	17
6) Les complications connues.....	18
a) La pancréatite aigüe et HTG.....	18
b) Les complications vasculaires des HTG.....	18
B. Anomalies génétiques retrouvées dans les HTG	20
1) La LPL.....	21
2) L’Apo A5	23
3) L’Apo E.....	24
4) L’Apo CII.....	25
5) LMF1.....	25
6) GPI-HBP1	25
7) Collagène 18.....	26
8) Mécanismes auto-immuns	26
C. Objectifs	26

III- Patients et méthodes.....	27
A. Type d'étude.....	27
B. Patients	27
C. Données recueillies.....	27
Tableau 1 : Paramètres recueillis.....	29
D. Classification des patients	30
E. Analyses statistiques.....	30
IV-RESULTATS	32
A. Description de la population.....	32
1) Au diagnostic de la maladie	32
a. Paramètres cliniques.....	32
b. Paramètres biologiques et génétiques.....	34
2) Au suivi	37
a. Réponse au traitement	37
b. Comparaison des paramètres initiaux à la première consultation (C1) et à la dernière consultation (CF).....	38
c. Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à C1 et à CF par génotype	39
d. Comparaison des paramètres biologiques par génotype.....	40
e. Comparaison des moyennes des paramètres cliniques et biologiques entre les deux sexes à C1 et CF.....	41
B. Analyse des anomalies génétiques	44
C. Génotypes, clinique et biologie	46
1) Clinique et biologie	46
2) Génotypes et complications pouvant être en lien avec l'hypertriglycémie.....	51

V- Discussion.....	53
A. Clinique.....	53
B. Biologie.....	54
C. Génétique.....	57
D. Les génotypes.....	58
E. Limites et forces de l'étude, perspectives.....	59
VI- Conclusion.....	62
VII – Bibliographie.....	64
VIII-Annexe	69

I – Introduction générale

L'hypertriglycéridémie (HTG) pure est une dyslipidémie caractérisée par une augmentation isolée des triglycérides (TG) supérieurs à 1,5 g/l après 12 heures de jeûne (1). L'HTG supérieure à 1,5 g/l est fréquente et estimée à 16,5% dans la population générale alors que la prévalence de l'HTG supérieure à 5 g/l est de 1,5% selon une étude de la National Health and Nutrition Examination Survey (2). En fonction du taux de TG, celle-ci est définie comme mineure, modérée, ou majeure (supérieur à 10 g/l) (3).

Cette dyslipidémie peut être primitive ou acquise, secondaire à des causes organiques telles que le syndrome métabolique, l'insuffisance rénale, l'hypothyroïdie, le diabète de type 2, à des causes environnementales (régime non équilibré riche en sucres rapides, exogène), ou médicamenteuses (œstrogènes, corticoïdes, antiviraux). Une cause acquise peut déséquilibrer une cause primitive chez un sujet prédisposé (3).

La principale complication de l'HTG majeure est la survenue d'une pancréatite aiguë pouvant être une affection redoutable et mortelle lorsque que celle-ci se complique de défaillances multi viscérales. Il s'agit de la troisième cause de pancréatite aiguë après la migration lithiasique et l'intoxication alcoolique aiguë (1).

Dernièrement, des études ont montré le potentiel athérogène des TG par les modifications structurales et fonctionnelles des lipoprotéines qu'ils engendrent, ainsi que par leurs rôles dans les troubles de l'hémostase avec la survenue de thromboses artérielles et veineuses (2).

De récents travaux génétiques ont montré que de très nombreux gènes sont impliqués dans le métabolisme des TG et que le diagnostic génétique pouvait être intéressant dans les HTG majeures sans causes secondaires retrouvées (3). Les études ont montré que les gènes de la Lipoprotéine lipase (LPL), de l'Apolipoprotéine A5 (Apo A5) et de l'Apolipoprotéine E (Apo E) avaient une influence sur le métabolisme des TG. Ce sont trois gènes pour lesquels la

physiopathologie ainsi que leurs mutations sont décrites dans la littérature même si certains mécanismes génétiques demeurent encore méconnus (7)(4). Nous avons donc décidé de les étudier afin de savoir si nos patients étaient porteurs d'anomalies sur ces gènes.

De plus, des traitements de nouvelle génération (thérapie génique, micro-ARN) sont en cours de développement pour les patients chez qui des anomalies génétiques ont été mises en évidence afin de réduire le risque de récurrence de pancréatite aigüe et de complications secondaires (5).

Les trois objectifs de ce travail sont les suivants :

- Décrire les traits cliniques et biologiques d'une cohorte de malades ayant une HTG majeure (supérieure à 10 g/l) en recueillant les données de 100 patients ayant bénéficié de consultations de lipidologie au Centre Hospitalier Universitaire de Lille.
- Analyser les résultats d'un screening génétique réalisé sur les gènes d'intérêt (LPL, Apo A5 et Apo E) chez ces patients et étudier leur possible influence sur le développement des HTG majeures.
- Distinguer si les différents génotypes (trois groupes distincts : pathogène, composite et sauvage) induisent des phénotypes particuliers afin de déterminer la place de la composante génétique et environnementale dans l'HTG chez nos patients.

II - Introduction

A. L'Hypertriglycéridémie (HTG)

1) Définition des TG

Ils représentent environ plus de 90% des graisses alimentaires et représentent un apport de 70 à 100 g par jour. Ils sont constitués de trois acides gras. Ceux-ci ont sont une source naturelle de substrat énergétique. Les matières grasses d'origine alimentaire sont constituées de TG, de phospholipides et de cholestérol estérifié. Elles véhiculent les vitamines liposolubles, et fournissent en outre les acides gras polyinsaturés essentiels (6). Ils sont insolubles dans le plasma et sont donc associés à des molécules amphipatiques (apolipoprotéines) pour former des complexes solubles que sont les lipoprotéines.

Les TG proviennent de deux sources : une source exogène apportée par l'alimentation, transportée par les chylomicrons issus des entérocytes intestinaux (synthétisés en période postprandiale) qui seront sécrétés dans la lymphe puis déversés dans la circulation sanguine, et une source endogène hépatique, les Very Low Density Lipoprotein (VLDL) ou lipoprotéines de très basse densité dont les origines sont multiples (lipogenèse à partir des glucides, retour des Low Density Lipoprotein (LDL) et des High Density Lipoprotein (HDL), afflux d'acides gras issus de la lipolyse du tissu adipeux péri-viscéral).

2) Définition de l'HTG

Une TG supérieure ou égale à 1,5 g/l après 12 heures de jeûne est retenue pour le diagnostic de l'HTG d'après l'Endocrine Society (7).

Elle est mineure pour des valeurs comprises entre 1,50 et 1,99 g/l, modérée pour des valeurs comprises entre 2,00 g/l et 10 g/l, sévère pour des valeurs comprises entre 10 g/l et 19,99 g/l et très sévère pour des valeurs supérieures à 19,99 g/l (7). On parle d'HTG majeure au-delà de 10 g/l.

Les HTG peuvent être primaires, ou secondaires lorsqu'elles sont acquises via une pathologie, une cause médicamenteuse ou environnementale. On retrouve fréquemment des formes multifactorielles associées à une prédisposition génétique.

Les circonstances de découvertes d'une HTG pure sont variées. Elle peut être découverte lors d'un bilan lipidique systématique, lors d'une enquête familiale chez un sujet apparenté, lors d'une complication vasculaire (cardiologique ou neurologique), d'une pancréatite aiguë ou rarement lors de la découverte de signes cliniques évocateurs.

Les signes cliniques d'une HTG sont rarement observés. Cependant, on peut retrouver une xanthomatose éruptive fugace, associée à une poussée d'HTG. Elle est caractérisée par des papules jaunâtres prédominantes sur le tronc et les bras, des xanthes tubéreux sur les zones d'extension ou palmaires caractéristiques des dysbétalipoprotéinémies. On peut également observer la lipémie rétinienne au fond d'œil, caractérisée par un aspect laiteux des vaisseaux rétiniens. Les douleurs abdominales ainsi qu'une hépatomégalie à bord mousse peuvent également être des signes évocateurs d'une HTG (2).

3) Physiopathologie

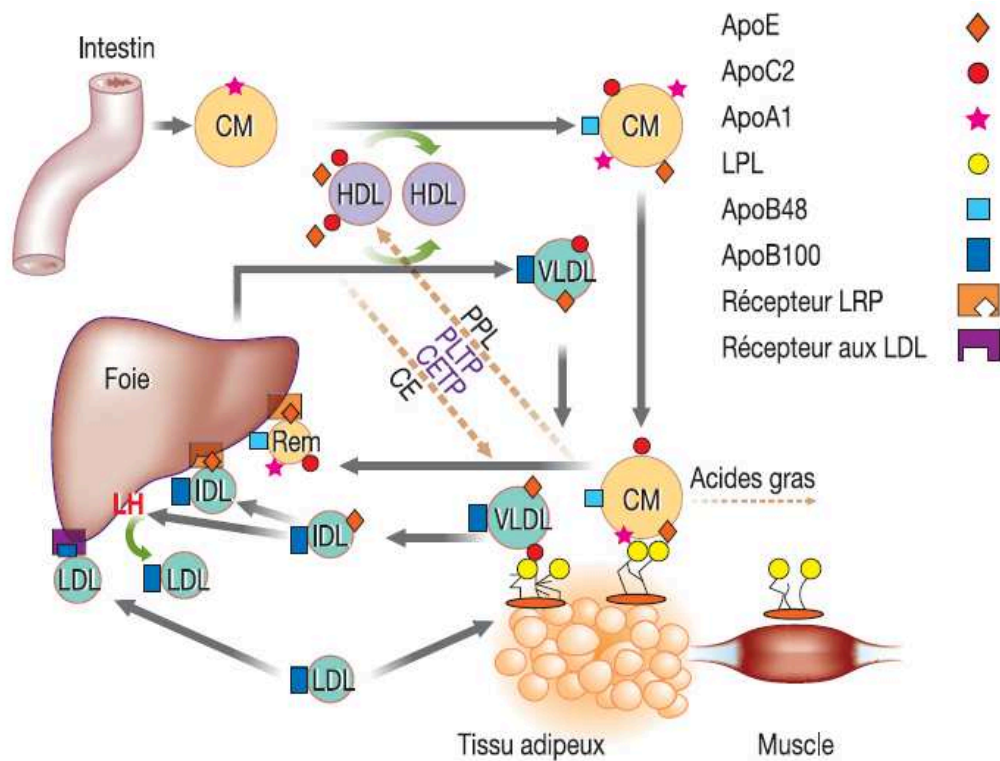


Figure 1 : Métabolisme des lipoprotéines riches en TG (6)

Les lipoprotéines riches en TG sont représentées par les chylomicrons, les VLDL et Intermediate Density Lipoproteine (IDL).

Le métabolisme des chylomicrons est dit « exogène ». Ils sont en effet synthétisés dans les entérocytes intestinaux en phase postprandiale. Ce sont des particules de grande taille (75 à 1200 nm) composés d'apolipoprotéine AI et AIV, d'apolipoprotéine B48 et de TG d'origine alimentaire.

Les chylomicrons circulent ensuite dans la lymphe où ils échangent avec les HDL les apolipoprotéines E et C, puis parviennent ensuite dans le canal thoracique où ils seront hydrolysés par la LPL pour devenir des remnants. Il résultera de cette hydrolyse, la libération d'acides gras qui seront captés par les tissus périphériques. Les remnants seront captés via l'Apo E par les récepteurs hépatiques lipoprotein receptor-related (LRP) (6).

La voie endogène est définie par les VLDL. Ils sont majoritairement constitués de TG, d'apolipoprotéine B100 et de cholestérol endogène. Ils subissent le même catabolisme que les chylomicrons mais ils s'enrichissent en Apo E et en apolipoprotéine CII (Apo CII) en provenance des HDL. Après l'hydrolyse par la LPL, ils se transforment en IDL. Les remnants de VLDL seront captés par les récepteurs hépatiques (LRP) ou subiront une hydrolyse secondaire par la lipase hépatique (6) (figure 1).

L'HTG peut donc être engendrée par une augmentation de la production hépatique ou intestinale de TG, ou un défaut de catabolisme périphérique (défaut de lipolyse intravasculaire ou défaut de clairance hépatique) (1). La LPL est donc une enzyme essentielle qui hydrolyse les TG des chylomicrons et des VLDL afin de libérer des acides gras pour les tissus utilisateurs. Nous savons que l'expression de la LPL est favorisée par l'Apo A5, et que l'Apo E joue un rôle dans l'épuration des remnants de chylomicrons et des IDL(6).

Concernant les gènes « majeurs », les données de la littérature sur les formes familiales d'hyperchylomicronémies monogéniques sont connues et publiées depuis plus de trente ans. C'est grâce à des études (le plus souvent) cas-témoins et dans une moindre mesure, la randomisation mendélienne et le GWAS (réalisés sur de très grandes cohortes), que nous avons connaissance du polymorphisme nucléotidique de ces gènes. Le GWAS (Genome Wide Association Study) est une étude d'association pangénomique répertoriant toutes les variations nucléotidiques d'un gène. Il s'agit de génotyper un maximum de marqueurs génétiques à l'aide de puce à ADN chez un grand nombre de sujets atteints d'une maladie génétique et d'un grand nombre de sujets témoins (8).

Etant donné le rôle connu de ces trois gènes sur le métabolisme des TG, nous avons choisi de les analyser chez nos patients (9).

4) Les HTG primaires

Les HTG primaires résultent d'anomalies génétiques classées en plusieurs types selon la classification de Fredrickson établie en 1967 en type I, IV ou V (10).

Cette classification établie à partir de profils électrophorétiques ne correspond pas à une étiologie particulière mais à des profils biologiques distincts.

Les types I (hyperchylomicronémie) et V (hyperlipidémie mixte primaire) sont caractérisés par un excès de chylomicrons (et de VLDL pour le type V), soit en raison d'une diminution de leur catabolisme, soit d'origine secondaire à un défaut d'activité de la LPL ou de l'Apo CII. (1) (2). Le type V se rencontre à un âge plus tardif (après 20 ans). Ces deux types sont rares (estimé à un cas pour un million dans le type I (2) et moins de 5% pour le type V).

Le type IV est caractérisé par un excès de VLDL par augmentation de lipogenèse hépatique ou par une diminution de leur catabolisme. Elle est fréquemment rencontrée à l'âge adulte et souvent associée à un syndrome métabolique, une hypertension artérielle ou à un diabète de type 2. Cette forme serait potentiellement athérogène du fait de l'accumulation de LDL petites et denses. L'hyperlipidémie de type IV évolue parfois vers un type V (2).

Les facteurs environnementaux pourraient décompenser certaines anomalies génétiques. Des anomalies génétiques (notamment les gènes de la LPL, de l'Apo CII, l'Apo A5, du Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1 (GPI-HBPI) et du Lipase Maturation Factor 1 (LMF 1) (11)) ont été retrouvées dans les HTG pures (responsables de dyslipidémies de type I, IV, ou V) et pourraient être responsables de l'altération de la lipolyse intravasculaire.

5) Les HTG secondaires

L'HTG secondaire peut être la conséquence de maladies endocriniennes, de facteurs environnementaux ou iatrogènes.

L'obésité androïde et le syndrome métabolique sont très fréquemment associés à l'HTG. Chez ces sujets ainsi que chez les patients diabétiques (d'autant plus si la maladie est déséquilibrée), on retrouve une insulino-résistance entraînant une élévation des TG, une augmentation des LDL petits et denses ainsi qu'une diminution du cholestérol HDL (8).

Parmi les causes fréquentes, sont retrouvées les causes environnementales et notamment l'alcoolisation aigüe par augmentation de la synthèse des VLDL hépatiques et diminution de leur catabolisme ; de même une alimentation hypercalorique ou riche en glucides est connue pour être pourvoyeuse d'HTG (12).

Parmi les causes iatrogènes, on retrouve principalement les corticoïdes, les interférons et les immunosuppresseurs tels que la l-asparaginase (12) (13).

D'autres pathologies sont retrouvées dans les HTG secondaires, notamment l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale chronique, le syndrome néphrotique ou encore l'hypercorticisme, la grossesse, les maladies auto-immunes.

6) Les complications connues

a) La pancréatite aigüe et HTG

Les études mettent en évidence que l'affection concerne des patients prédisposés génétiquement (10)(7). Elle peut être induite par des facteurs aggravants (pouvant être des facteurs environnementaux, traitements, maladies associées) (14). Les facteurs déclenchants de la pancréatite aigüe peuvent être l'HTG mais peuvent aussi être secondaires à un écart alimentaire, une intoxication alcoolique aigüe, un déséquilibre de diabète. La présentation de la pancréatite aigüe est identique à celle secondaire à une migration de lithiase biliaire ou à une intoxication alcoolique. Les mécanismes sont encore mal élucidés. Il est rapporté que les chylomicrons pourraient perturber le flux circulatoire des lits capillaires lorsque les TG sont supérieurs à 10 g/l, engendrant un mécanisme d'ischémie des acinis pancréatiques sécrétant la lipase. La lipase dégraderait les chylomicrons libérant ainsi des acides gras libres non estérifiés inflammatoires et nocifs pour les cellules pancréatiques (1). Ce phénomène induirait secondairement un afflux de médiateurs inflammatoires et de radicaux libres, créant une inflammation, de l'œdème et parfois une nécrose du pancréas (14).

b) Les complications vasculaires des HTG

Plusieurs études sont en faveur d'une association entre HTG et complications vasculaires (2). Une méta-analyse montrait que l'augmentation de la triglycéridémie de 1 mmol/l était associée à une augmentation significative du risque cardio vasculaire de 32% chez l'homme et de 76% chez la femme. Après ajustement sur le HDL et les autres facteurs de risques vasculaires, l'association restait significative à 12% chez l'homme et 37% chez la femme (15).

Sur le plan physiopathologique, il a été retrouvé la présence de remnants de chylomicrons, de VLDL et IDL chez des patients présentant des lésions d'athérosclérose. Ils pourraient

contribuer à la formation de cellules spumeuses à partir de macrophages en raison de leur petite taille, ce qui faciliterait leur pénétration dans la paroi artérielle (2).

L'HTG est souvent associée à un taux de HDL bas (HDL enrichis en TG favorisant leur catabolisme et abaissant leur concentration plasmatique), et à un enrichissement des LDL en TG qui deviennent petites, denses et dont le caractère athérogène est connu (2).

Par ailleurs, la lipolyse serait elle aussi un facteur pourvoyeur d'athérome en raison de la libération d'acides gras libres susceptibles de s'oxyder et d'entraîner la cascade d'athérosclérose y compris la thrombose (2).

B. Anomalies génétiques retrouvées dans les HTG

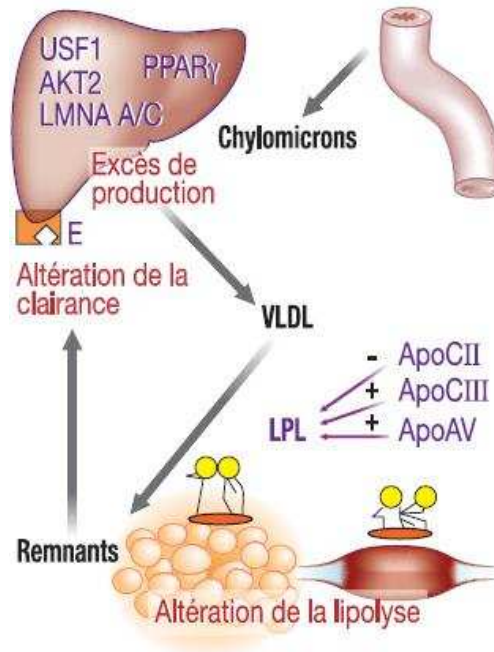


Figure 2 : Principaux gènes impliqués dans les HTG primaires (6)

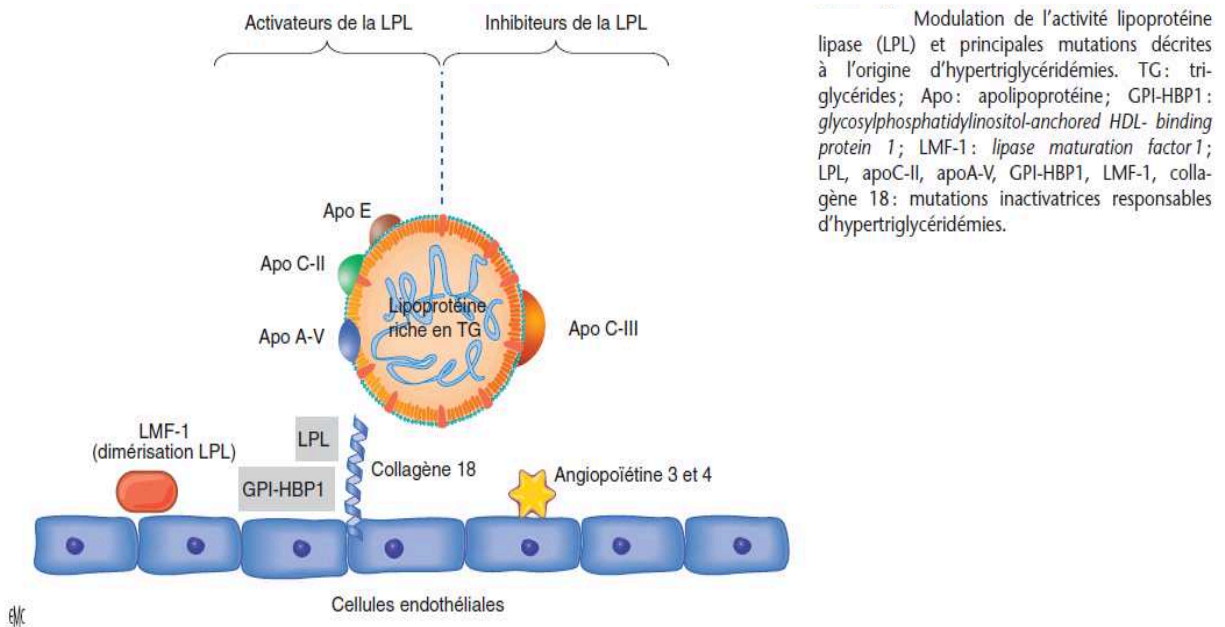


Figure 3 : Mutations à l'origine des HTG, modulation de l'activité de la LPL (2)

Les figures 2 et 3 illustrent respectivement les principaux gènes impliqués dans l'HTG primaire et les mutations à l'origine des HTG et la modulation de l'activité de la LPL.

1) La LPL

La LPL est une enzyme importante dans la lipolyse intravasculaire. Elle régule les étapes essentielles de la distribution d'énergie cellulaire provenant des sources alimentaires de TG et des taux de lipoprotéines circulantes. Elle appartient à la famille des sérines protéases et des lipases (16). Elle est synthétisée par les cellules cardiaques, le muscle squelettique, le tissu adipeux, les glandes mammaires, les macrophages, la rate, le poumon et le rein et est située sur la face luminale de l'endothélium. Elle est présente sous forme d'homodimère non convolant stabilisée par l'héparine et l'héparane sulfate à la surface des capillaires (16). Son activité est mesurée après l'injection d'héparine (6). Sa fonction est d'hydrolyser les TG des Chylomicrons et des VLDL et de libérer les acides gras libres et le glycérol pour leur utilisation par les tissus musculaires et les adipocytes (16). Les lipoprotéines riches en TG diminuent ainsi de taille et deviennent des remnants. Elle initie la cascade de transformation des VLDL en IDL puis LDL (17). Elle est aussi capable de se fixer aux remnants. Elle possède une autre fonction non catalytique, lui permettant de se lier aux protéines de surface et aux lipoprotéines afin de faciliter leur endocytose (16).

L'activité de la LPL est régulée par 2 cofacteurs : l'Apo CII (facteur activateur) et l'apolipoprotéine CIII (facteur inhibiteur) (figure 2 et 3). Il a été montré que l'Apo CII favorisait l'accessibilité des TG au site catalytique de la LPL (6). L'activité de la LPL est soumise à une régulation post transcriptionnelle par le fait que les protéoglycanes sulfates d'héparane stabilisant la LPL sont impliqués dans de nombreux processus biologiques : morphogénèse embryonnaire, angiogénèse, croissance neuronale et réparation tissulaire (16) (6).

Le gène de la LPL est long de 35 kb, contient dix exons codants pour une protéine d'environ 448 acides aminés (incluant un peptide signal de 27 résidus) et est localisé sur le bras court du chromosome 8p22. Le site catalytique contient 3 acides aminés importants : serine 132, acide aspartique 156 et histidine 241 (2). Il est hautement conservé chez diverses espèces animales, partageant plus de 87% d'homologie chez les mammifères (bovins, rats, souris, cobayes). Le locus du gène LPL est fortement polymorphe (16). Plusieurs dizaines de polymorphismes nucléotidiques ont été décrits sur la séquence codante.

Les mutations les plus fréquentes sont des mutations faux sens ponctuelles affectant le site catalytique de l'enzyme (6). Cependant elles sont considérées comme rares avec une prévalence de 1/500 (6). Les mutations à risque pour le gène de la LPL sont les mutations de l'asparagine en position 9, l'asparagine en position 291 et la glycine en position 188. La mutation de la sérine en position 447 par un codon stop serait en revanche protecteur (16).

L'expression de la LPL dépend fortement des facteurs hormonaux, métaboliques (cytokines, facteurs de croissance) et des conditions nutritionnelles. L'activité de la LPL peut être aussi régulée par le muscle et tissu adipeux (16). On observe une augmentation de son activité dans le muscle et une diminution d'activité dans le tissu adipeux lorsque qu'il y a un besoin d'énergie. En postprandial l'effet inverse serait observé (16).

L'hormone de croissance augmente la LPL, tandis que les œstrogènes ou le Tumor Necrosis Factor (TNF α) suppriment l'expression de la LPL. Les Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR α) sont des activateurs forts de l'expression LPL.

Les fibrates (activateurs de PPAR α) permettent un abaissement des TG par un mécanisme de régulation via PPAR (16,18).

2) L'Apo A5

L'Apo A5 a été découverte dans les années 2000. Son gène a été découvert par séquençage de l'ADN humain et de souris et dans la régénération hépatique après hépatectomie partielle chez le rat.

Des études sur des souris transgéniques ont montré le rôle de l'Apo A5 dans le métabolisme des TG. Les souris transgéniques knock-out pour l'Apo A5 avaient des valeurs de TG plus élevées que celles exprimant l'Apo A5 (19) et inversement chez les souris exprimant Apo A5. Elle stimulerait la lipolyse des TG via la LPL (6) (figure 3).

Elle appartient à la famille des apolipoprotéines AI/A4/E située sur le chromosome en position 11q23 (19). C'est une protéine de 343 acides aminés dont une vingtaine codent pour le peptide signal (19). L'expression du gène serait hépatique et également présente dans l'intestin grêle (19). Il contient 4 exons et 3 introns. Sa masse moléculaire est de 39 kDA. Elle possède plusieurs domaines amphipatiques en hélice. Elle est présente dans les lipoprotéines riches en TG tels que les chylomicrons, les VLDL (où elle est prédominante) et a été découverte dans les HDL. Sa concentration plasmatique est très faible, raison pour laquelle elle peut être échangeable entre les VLDL, HDL et chylomicrons. Elle ne figure pas dans les LDL et IDL. Elle est liée aux HDL à jeun puis est transférée sur les VLDL quand il y a une stimulation de la lipolyse (19).

Sur le plan génétique, plusieurs polymorphismes tels que 1131T>C, S19W ont été mis en évidence (6). Chez des sujets hétérozygotes pour ces variants, il était retrouvé des valeurs de TG 10 à 30 % plus élevées. Les mutations à risque pour le gène de l'Apo A5 sont les mutations : du promoteur, de la séquence de Kozak, de l'asparagine en position 19, V153 m, de la glycine en position 185. Les fréquences de population des allèles Apo A5 communs présentent de grandes différences interethniques (19).

3) L'Apo E

C'est une Apo de 229 acides aminés. Sa masse moléculaire est de 34 Kd. Elle est exprimée exclusivement dans le foie. Sa concentration plasmatique varie entre 0,4 et 1,4 g/l. C'est un ligand naturel pour de nombreux récepteurs de surface cellulaire de la famille de gènes du récepteur LDL (LDL récepteur, LRP, mégaline, VLDL récepteur, Apo E Receptor 2, etc.) et pour les héparanes sulfate protéoglycanes (HSPG) (figure 3). Par ailleurs, on la retrouve dans d'autres tissus où sont présents les lipides comme les reins, le tissu adipeux, les macrophages et le cerveau, les cellules hormonales.

Elle a un rôle majeur dans le métabolisme des lipides et permet un échange entre les lipides cellulaires et ceux de la matrice extracellulaire. L'Apo E joue un rôle essentiel dans la clairance hépatique des remnants de chylomicrons et des IDL (6).

Son gène est situé sur le chromosome 19 q13.2. Il possède un polymorphisme avec trois allèles produisant trois isoformes se différenciant par des substitutions d'acides aminés. Il existe six phénotypes possibles. Les allèles sont présents à des fréquences variables dans la population caucasienne. Le génotype le plus fréquent est $\epsilon 3/\epsilon 3$ (6). Les trois allèles du gène de l'Apo E sont : $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$.

La clairance des remnants de chylomicrons varie selon la nature de l'Apo E.

L'Apo $\epsilon 2$ est fréquemment retrouvée dans l'hyperlipidémie de type III. Elle engendrerait une mauvaise liaison sur les LDL récepteur, mais serait un facteur protecteur de maladies vasculaires (16). La présence de l'allèle $\epsilon 2$ est donc considérée comme étant à risque (16). L'Apo $\epsilon 3$ est considérée comme l'Apo E physiologique. Elle assure l'interaction avec les LDL récepteur et les récepteurs aux Apo E des remnants de chylomicrons. L'Apo $\epsilon 4$ est retrouvé à une fréquence de 14 – 23%. Elle serait associée à l'hypercholestérolémie, aux maladies vasculaires, à la cirrhose biliaire primitive et est impliquée dans la maladie d'Alzheimer (16).

L'Apo E aurait un rôle antioxydant, un rôle protecteur contre l'athérome pour certains isoformes, un rôle neuroprotecteur, serait inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, immunomodulateur, et activateur de certaines voies de signalisations cellulaires (16).

4) L'Apo CII

C'est un cofacteur de la lipoprotéine lipase en augmentant son activité (figure 2 et 3). C'est une protéine de 79 acides aminés. Son gène est situé sur le chromosome 19q13.2. Des mutations autosomiques récessives, non-sens et faux sens ont été décrites induisant une diminution de l'activité de la LPL (2) .

5) LMF1

Cette protéine favorise le repliement et la dimérisation de la LPL et de la lipase hépatique. Elle est composée de 5 domaines transmembranaires dans le réticulum endoplasmique des cellules de la lipase hépatique et de la LPL (20)(1) (figure 3). Chez des patients présentant une mutation de la LMF1, il est observé une réduction de l'activité de la LPL et de la lipase hépatique.

6) GPI-HBP1

Le gène comprend 4 exons. Des mutations faux sens ont été mises en évidence à l'origine d'hyperchylomicronémies par la formation de multimères de GPI-HBP1 et on sait que la LPL se lie préférentiellement au monomère de GPI-HBP1. La GPI-HBP1 joue donc un rôle l'activité de la LPL (21)(2) (figure 3).

7) Collagène 18

Il se situe dans la membrane basale de la cellule (figure 3). Il protégerait la LPL de sa dégradation. Des mutations de ce gène impliquent une perte de protection de l'enzyme et donc une altération de sa fonction (2).

8) Mécanismes auto-immuns

Des anticorps anti-LPL ont été décrits, retrouvés dans des HTG sévères de type I ou V pour des titres d'anticorps élevés (2).

C. Objectifs

Les trois objectifs de ce travail sont les suivants :

- Décrire les traits cliniques et biologiques d'une cohorte de malades ayant une HTG supérieure à 10 g/l en recueillant les données de 100 patients ayant bénéficié de consultations de lipidologie au Centre Hospitalier Universitaire de Lille.
- Analyser les résultats d'un screening génétique réalisé sur les gènes d'intérêt (LPL, Apo A5 et Apo E) chez ces patients et étudier leur possible influence sur le développement d'HTG majeures.
- Distinguer si les différents génotypes (trois groupes distincts, III-D) induisent des phénotypes particuliers afin de déterminer la place de la composante génétique et environnementale dans l'HTG chez nos patients.

III- Patients et méthodes

A. Type d'étude

Nous avons mené une étude de cohorte de malades, descriptive, rétrospective, observationnelle et monocentrique. Les informations ont été recueillies par le même investigateur à l'aide d'un tableur réalisé sur le logiciel Excel (Microsoft Office, version 2016). Les données ont été anonymisées et la base a été gelée avant de procéder à l'analyse statistique des données.

B. Patients

La cohorte de malade a été constituée sur la base des dossiers patient reçus en consultation de lipidologie au CHU de Lille entre les années 2012 et 2018 dans le service de médecine interne. Les critères d'inclusion des patients étaient la présence d'au moins une HTG majeure ou sévère, définie par un taux de TG supérieur à 10 g/l. Les patients présentant un taux de TG inférieur à 10g/l ont été exclus de la cohorte.

Les malades étaient adressés par leur médecin traitant ou des médecins spécialistes (le plus souvent endocrinologue, cardiologue, gastro-entérologue) suite à la découverte d'une HTG pour une enquête physiopathologique, génétique et/ou un avis sur la prise en charge thérapeutique.

Certains médecins avaient déjà essayé d'initier une thérapeutique médicamenteuse (traitement hypolipémiant : statine, fibrate, inhibiteur de l'absorption du cholestérol, ...) ou diététique (régimes alimentaires).

C. Données recueillies

Les données recueillies (tableau 1) lors du diagnostic de l'HTG étaient : les facteurs modifiables ou non modifiables, le mode de vie, les traitements hypolipémiants ainsi que ceux pourvoyeurs

d'HTG, les facteurs de risques vasculaires, les pathologies associées, les complications pouvant être liées à l'HTG ainsi que le bilan biologique de la première consultation de lipidologie.

L'évolution a été renseignée par les données cliniques et biologiques de la dernière consultation ainsi que le dernier traitement prescrit. Une moyenne des trois dernières valeurs de TG rapportées par le patient a été calculée.

Le traitement initié pouvait être un traitement médicamenteux, un traitement diététique ou une combinaison des deux. La réponse au traitement a été évaluée en fonction de l'appréciation du médecin décrite dans le compte-rendu de la consultation de lipidologie. Elle a ensuite été retranscrite dans le tableur par l'investigateur. L'amélioration de la triglycémie pouvait être secondaire au traitement médicamenteux, à l'association du traitement médicamenteux et diététique (réduction des apports caloriques, réduction de la consommation d'alcool ou de sucre) ou par aucun des deux.

Les paramètres biologiques moyens ont été comparés pour les deux sexes au diagnostic et à la dernière consultation afin de déterminer s'il existe des différences d'évolution de la pathologie en fonction du sexe.

Pour chaque gène étudié ont été calculés le nombre d'allèles respectifs « à risque » ainsi que le nombre total d'allèles à risque cumulés pour chaque patient.

Nous avons ensuite recherché une association entre paramètres cliniques et biologiques.

Tableau 1 : Paramètres recueillis

Facteurs non modifiables	Traitements (14)	FdRV	Complications HTG	Biologie
Age de découverte Ancienneté de la maladie Sexe Ethnie Antécédents familiaux HTG Dyslipidémie Arbre généalogique Pancréatite familiale	Statine Fibrate Omega 3 Résine Inhibiteur absorption cholestérol Anti diabétiques oraux Insuline Oncolytique Immunosuppresseur Œstrogène Antiviraux	Tabagisme HTA (22) Diabète et complications (23) Marqueurs de risques vasculaires (HVG, dysfonction érectile, épaisseur intima-média, IPS)(24) Hérédité CV (IDM, AVC) (24)	Pancréatite aigüe (1) Nombre de poussées PA Circonstances d'apparition Xanthomatose éruptive (25) Stéatose hépatique Thrombose	TG HDL Cholestérol LDL CT non HDL (26) Lp (a) Apo A1 Apo A2 Apo B(26) Hb Glycémie à jeun Hb1Ac% Ferritinémie Homocystéinémie TSH CRP us (27) ASAT-ALAT GammaGT CPK Uricémie Lipidogramme Aspect du sérum Lipasémie
Facteurs modifiables	Mode de vie	Pathologies associées	Evolution	
Indice masse corporelle (28) Tour de taille Impédancemétrie	Exogénose Type d'alimentation (29) Activité physique (30)	MetS (8) Douleurs abdominales	TG min TG max Moyenne 3 dernières valeurs de TG HDL min HDL max Sevrage OH/sucre Effet du traitement Dernier traitement prescrit	

HTA : Hypertension artérielle ; HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche ; IPS : Indice de Pression Systolique ; CV : Cardiovasculaire ; IDM : Infarctus du Myocarde ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; MetS : Syndrome Métabolique ; TG : Triglycérides ; HDL : High density lipoprotein ; LDL : Low density lipoprotein ; CT non HDL : Cholestérol non HDL ; Lp(a) : Lipoprotéine (a) ; Hb : Hémoglobine ; Hb1AC% : Hémoglobine glyquée ; TSH : Thyroestimuline ; CRP us : Protéine C Reactive ultrasensible ; ASAT : Aspartate Amino transférase ; ALAT : Alanine Amino transférase ; CPK : Créatine Phosphokinase ; OH : Alcool ; Min : minimal ; Max : maximal ; Apo : Apolipoprotéine

D. Classification des patients

Les patients inclus dans la cohorte ont fait l'objet d'une analyse génétique des gènes de la LPL, de l'Apo A5 et de l'Apo E. Les analyses ont été réalisées au centre de biologie et d'anatomopathologie du CHU de Lille par le Dr Benlian après avoir obtenu le consentement éclairé des patients.

Ils ont été classés selon leur génotype en trois groupes : pathogène (P), composite (C) ou sauvage (S). Pour les gènes étudiés : le groupe pathogène correspondait à celui dont une ou plusieurs mutations majeures avaient été identifiées, le groupe composite correspondait à celui pour lequel des variants mineurs avaient été mis en évidence, et le groupe sauvage était défini par l'absence de mutation ou de variant fonctionnel validé.

E. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel SPSS (SPSS version 20.0, IBM France) sur la base de données anonymisée et gelée. Une analyse descriptive de la population a tout d'abord été réalisée. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (N) et en pourcentage. Pour les variables quantitatives, la normalité de la distribution du paramètre (Test de Shapiro-Wilk, $p > 0.200$) a été évaluée et les paramètres ont été décrit par la moyenne et l'écart-type. Les analyses inférentielles ont été réalisées au seuil de significativité de 5% ($p < 0.05$). Pour les variables qualitatives, le test du Chi-2 a été utilisé pour évaluer l'indépendance des variables ou les distances entre les données observées et les données théoriques attendues. Concernant les variables quantitatives, les différences entre les groupes de variables ont été évaluées par ANOVA suivi du test de Bonferroni, ou par le test t de Student, pour les variables normalement distribuées. Les différences entre les autres variables quantitatives ont été évaluées par le test de Kruskal-Wallis ou le test U de Mann-Whitney.

Les analyses de corrélation ou association de variable ont été réalisées grâce au test V de Cramer pour les mesures entre variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, le coefficient de corrélation de Pearson a été calculé.

IV-RESULTATS

A. Description de la population

1) Au diagnostic de la maladie

a. Paramètres cliniques

La cohorte de malade étudiée était constituée de cent patients (83 hommes et 17 femmes). Les caractéristiques cliniques de cette population sont présentées dans le tableau 2.

Notre cohorte était composée majoritairement d'hommes (83%). L'âge moyen au diagnostic de la maladie était de 39 ans. Trente-trois pour cent ne présentaient pas d'antécédents familiaux d'HTG au premier degré (père ou mère). Les patients étaient en surpoids (Indice Masse Corporelle (IMC) : $29 (\pm 4,6)$ kg/m²) et 83 % avaient un syndrome métabolique. La moitié des patients étaient hypertendus, 32% étaient tabagiques et 40% étaient diabétiques de type 2 (29% étaient sous antidiabétiques oraux et 15% sous insuline). Par ailleurs, 22% présentaient une cardiopathie ischémique.

Plus de 62% des patients avaient une alimentation non équilibrée et 75% une activité physique insuffisante. 33% des patients n'avaient pas une consommation d'alcool régulière.

Les traitements les plus prescrits étaient les statines (46%) et les fibrates (41%) suivis des oméga 3 (15%). Onze pour cent de nos patients avaient reçus au moins une fois un traitement immunosuppresseur. Aucun de nos patients n'avait reçu un traitement antiviral.

Treize pour cent avaient au moins présenté une pancréatite aigüe. Par ailleurs, 28% des sujets se plaignaient de douleurs abdominales inexplicées et 44% de nos patients avaient une stéatose hépatique.

La xanthomatose éruptive était observée dans 5% des cas.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des 100 patients au diagnostic de l'HTG majeure

Variable	N	
Sexe	100	Hommes 83% / Femmes 17%
Age de découverte maladie (ans)	98	39 (± 12)
Antécédents familiaux HTG 1°	34	>31%
Facteurs de risques vasculaires		
Hypertension artérielle	47	47%
Diabète	41	41%
Tabagisme	32	32%
IMC (kg/m ²)	99	29 (±4,6)
Facteurs environnementaux		
Consommation régulière alcool	33	>33%
Alimentation non équilibrée	62	>62%
Activité physique insuffisante	73	>75%
Traitements hypo lipidémiant		
Statine	46	46%
Fibrate	41	41%
Inhibiteurs absorption cholestérol	18	18%
Omega 3	15	15%
Résines	1	1%
Acide nicotinique	2	2%
Traitements pourvoyeurs HTG		
Oncolytiques	7	7%
Immunosuppresseurs	11	11%
Antiviral	0	0%
Traitements antidiabétiques		
Oraux confondus	29	29%
Insulinothérapie	15	15%
Pathologies associées		
AOMI	14	15%
Accident vasculaire cérébral	6	6%
Cardiopathie ischémique	22	22%
MetS	82	83%
Clinique		
Douleurs abdominales inexplicées	21	28%
Stéatose hépatique	44	44%
Pancréatite aigüe	13	13%
Xanthomatose éruptive	4	4,70%

IMC : Indice masse corporelle ; AOMI : Artérite Oblitérante Membres Inférieurs ;
MetS : Syndrome métabolique

b. Paramètres biologiques et génétiques

Les caractéristiques biologiques et génétiques de la population sont décrites dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques et génétiques de la cohorte au diagnostic

Paramètre biologique	Valeur (moyenne) ±DS
TG Max (g/l)	24 (±17,5)
TG 1 ^{ère} consultation (g/l)	7,4 (±8,6)
TG Min (g/l)	2,75(±2,4)
HDL (g/l)	0,34 (±0,1)
HDL Min (g/l)	0,28 (±0,1)
HDL Max (g/l)	0,45 (±0,3)
CT non HDL (g/l)	2,14(±1,2)
Glycémie à jeun (g/l)	1,20(±0,5)
Apo B (g/l)	1,1 (±0,3)
Lp (a) (g/l)	0,3 (±0,5)
Homocystéinémie (µmol/l)	16 (±13)
Ferritinémie (µg/l)	306 (±329)
CRP us (mg/l)	2,9
TSH (UI/l)	1,5 (±1,4)
Génétique (Génotype)	N, %
Pathogène	18, 20%
Composite	57, 65%
Sauvage	14, 15%

TG : triglycérides ; HDL : High density lipoprotein ; CT non HDL : cholestérol non HDL ; Apo B : apolipoprotéine B ; Lp (a) : lipoprotéine (a) ; CRP us : Protéine C ultrasensible ; TSH : Thyroïdostimuline ; Max : maximum ; Min : minimum

L'étude génétique de 11 patients est encore en cours.

Nos patients avaient en moyenne 24 g/l de TG au maximum et 7,4 g/l de TG lors de la première consultation. Les taux moyens de HDL, de HDL minimum et de HDL maximum étaient respectivement de 0,34 g/l, 0,28 g/l et de 0,45 g/l (31)(26). Les moyennes de l'homocystéinémie et de la ferritinémie étaient respectivement de 16 µmol/l et 306 µg/l. La Protéine C ultrasensible (CRP us) était supérieure à 2 mg/l (2,9 mg/l). Les patients avaient une fonction thyroïdienne normale (TSH : 1,5 UI/l) (32).

La figure 4 représente la proportion de patients ayant un sérum : clair, opalescent ou lactescent.

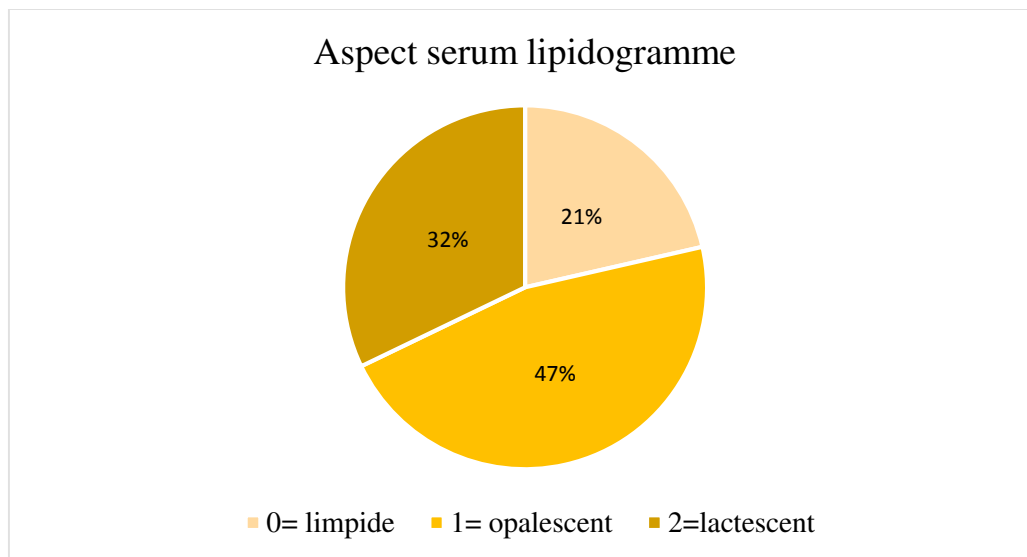


Figure 4 : Aspect du sérum du lipogramme

Cinquante-six sérums de lipogramme ont été analysés. Quarante-sept pour cent des sérums reçus étaient opalescents, 32% étaient lactescents et 21% étaient limpides.

La figure 5 représente la répartition des patients en fonction de leur lipogramme.

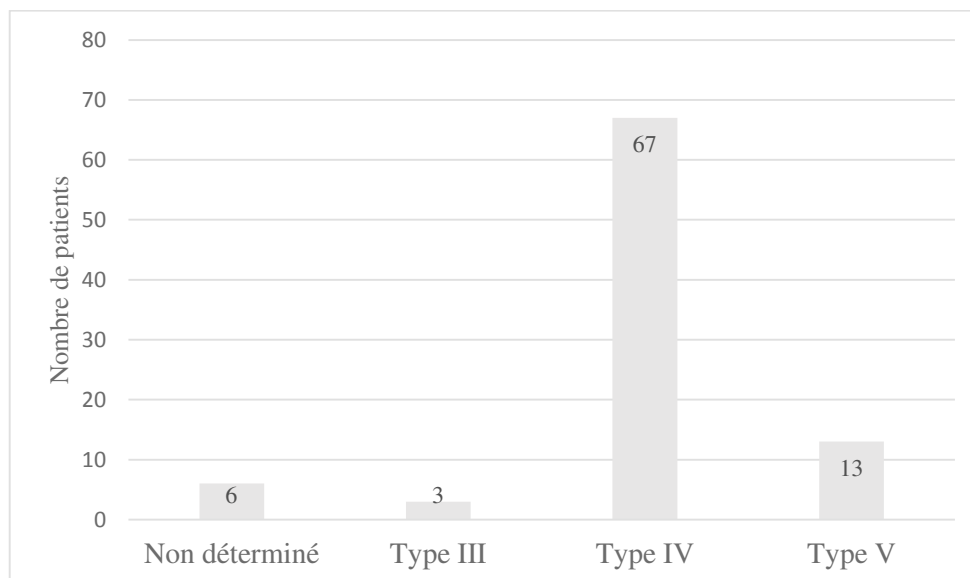


Figure 5 : Patients et lipogramme

Le lipogramme de type IV selon la classification de Fredrikson était majoritairement présent, 67 patients étaient classés en type IV, 13 patients étaient en type V et 3 patients en type III. Pour 6 patients, les résultats du lipogramme n'étaient pas disponibles.

La figure 6 représente la répartition des patients dans les différents génotypes.

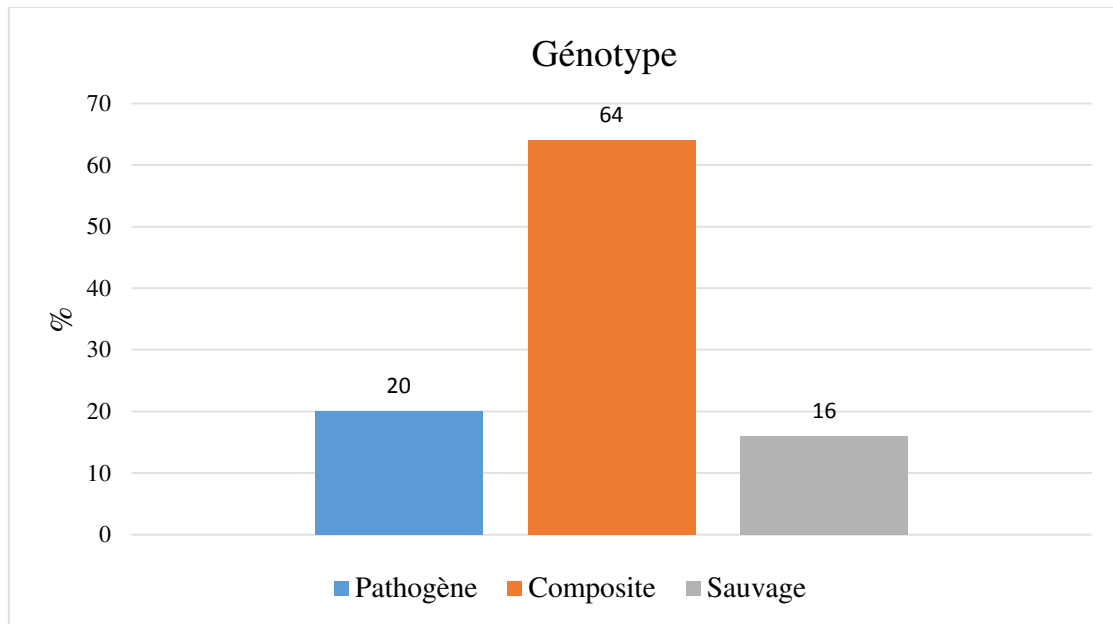


Figure 6 : Répartition des patients en fonction de leur génotype

Soixante-quatre pour cent des patients appartenait au génotype composite, 20% au génotype pathogène et 15% au génotype sauvage.

2) Au suivi

a. Réponse au traitement

La réponse au traitement proposé par le clinicien de l'HTG est représentée dans le graphique ci-dessous (figure 7).

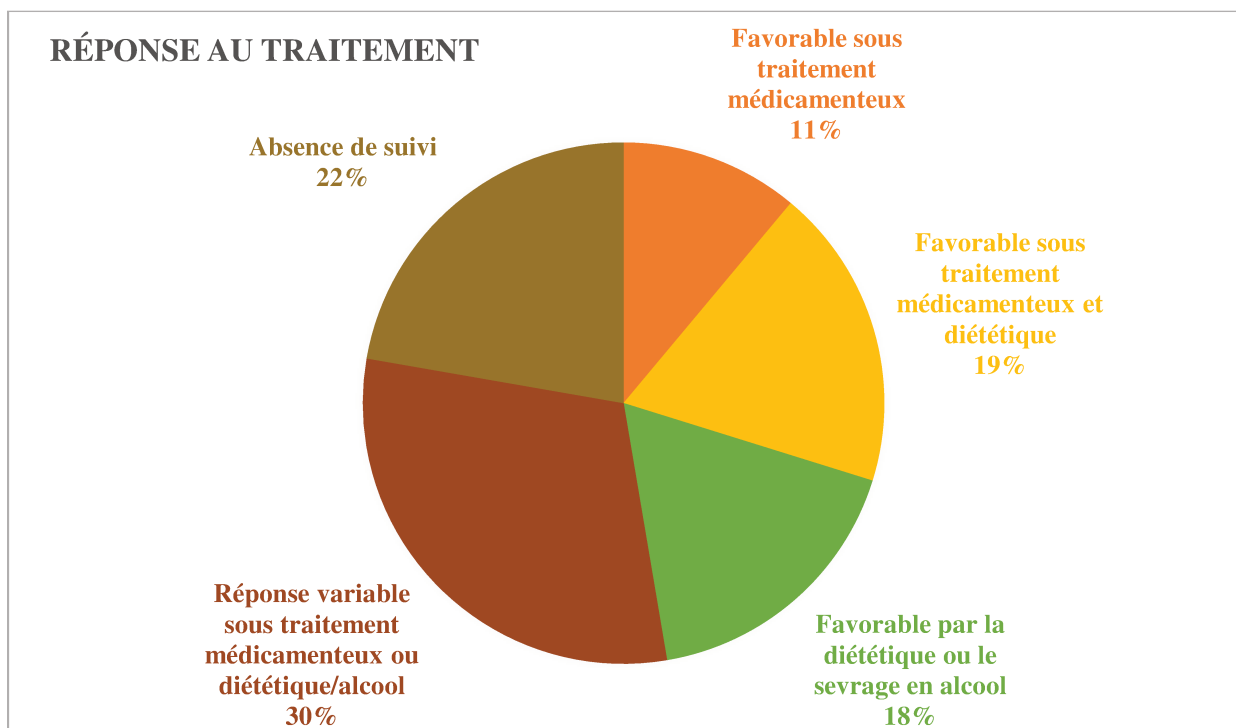


Figure 7 : Réponse au traitement

La réponse au traitement était variable (valeurs de TG fluctuante au cours du suivi) pour environ 30% des patients. Le traitement médicamenteux associé à la diététique ou la diététique seule permettait une amélioration du taux de TG pour respectivement 19% et 18% des patients. Pour 11% des patients, le traitement médicamenteux seul permettait une amélioration du taux de TG. Lorsque le test de sevrage en alcool ou en sucre a été réalisé, celui-ci montrait une réduction des TG pour 88% des patients. Nous n'avions pas de suivi pour 22% des patients soit parce qu'ils étaient perdus de vue, ou bien parce qu'ils n'avaient pas encore été revus en consultation.

- b. Comparaison des paramètres initiaux à la première consultation (C1) et à la dernière consultation (CF)

Les paramètres biologiques moyens lors de C1 et de CF sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Valeurs de C1 et lors de CF

Paramètre	C1	CF	Evolution
TG (g/l)	7,43	5,27	-29%
CT non HDL (g/l)	2,14	1,21	-43%
HDL (g/l)	0,34	0,34	0%
Glycémie à jeun (g/l)	1,20	1,27	6%
ASAT (UI/l)	35	35	0%
ALAT (UI/l)	38	37	-3%
GammaGT (UI/l)	85	106	25%
IMC (kg/m ²)	29	28	-3%

TG : triglycérides ; CT non HDL : cholestérol non HDL ; HDL : High density lipoprotein ; ASAT : Aspartate amino transferase ; ALAT : Alanine Amino transferase ;IMC : Indice de masse corporelle

L'IMC, les transaminases (ASAT, ALAT), la glycémie à jeun, le taux de HDL étaient comparables lors du diagnostic et lors de la dernière consultation. Les moyennes des trois dernières valeurs de TG étaient inférieures (-29%) à la triglycéridémie au diagnostic ainsi que le taux de cholestérol non HDL (CT non HDL) (-43%).

Le seul paramètre dont la valeur moyenne augmentait, était celui des gammaGT qui voyait sa concentration augmenter de 25%

Les autres paramètres n'ont pas été étudiés car les données de suivi n'étaient pas toutes disponibles.

c. Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à C1 et à CF par génotype

Ces paramètres ont été analysés en fonction des génotypes et sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Moyenne des valeurs recueillies à la 1^{ère} consultation (C1) et lors de la dernière consultation (CF) par génotype

Paramètre	Pathogène			Composite			Sauvage		
	C1	CF	Evolution	C1	CF	Evolution	C1	CF	Evolution
TG (g/l)	7,7	4,4	-43%	6,9	5,8	-16%	6	3,9	-35%
CT non HDL (g/l)	2,4	1,4	-42%	2	1,3	-35%	1,8	1,24	-31%
HDL (g/l)	0,32	0,31	-3%	0,35	0,35	0%	0,27	0,3	+11%
Glycémie à jeun (g/l)	1,2	1,1	-8%	1,2	1,3	+8%	1,21	1,32	+9%
ASAT (UI/l)	38	42	+11%	32	33,1	+3%	37	37	0%
ALAT (UI/l)	28	34	+21%	36	39	+8%	36	44	+22%
gammaGT (UI/l)	108	325	+201%	71	86	+21%	68	43	-37%
IMC (kg/m ²)	28,7	28,5	-1%	29,1	28,6	-2%	29,7	28,6	-4%

TG : triglycérides ; CT non HDL : cholestérol non HDL ; HDL : High density lipoprotein ; ASAT : Asparatate amino transferase ; ALAT : Alanine Amino transferase ;IMC : Indice de masse corporelle

Le bilan lipidique s'améliorait dans les trois génotypes (en fonction du génotype : réduction maximale du taux moyen de TG de 16 à 43%, réduction de 31 à 42 % sur le taux moyen de CT non HDL). Néanmoins, le bilan lipidique du génotype pathogène était plus impacté que les autres génotypes (baisse de 43% sur les TG et 42% sur le CT non HDL).

Le bilan hépatique et notamment les gammaGT du génotype pathogène augmentaient de plus de 200%, associé à une légère modification des transaminases (+21% ALAT, +11% ASAT).

Le génotype sauvage voyait une amélioration de son taux de HDL cholestérol de 11% et de son taux de gammaGT (baisse de 37%).

Concernant le génotype composite, les paramètres étaient relativement stables (diminution maximale de 35% et augmentation maximale de 21% sur les paramètres étudiés).

L'IMC diminuait légèrement au cours de l'évolution (baisse de 1 à 4 % en fonction des génotypes).

d. Comparaison des paramètres biologiques par génotype

La figure 8 illustre le lipidogramme en fonction du génotype auxquels appartiennent les patients :

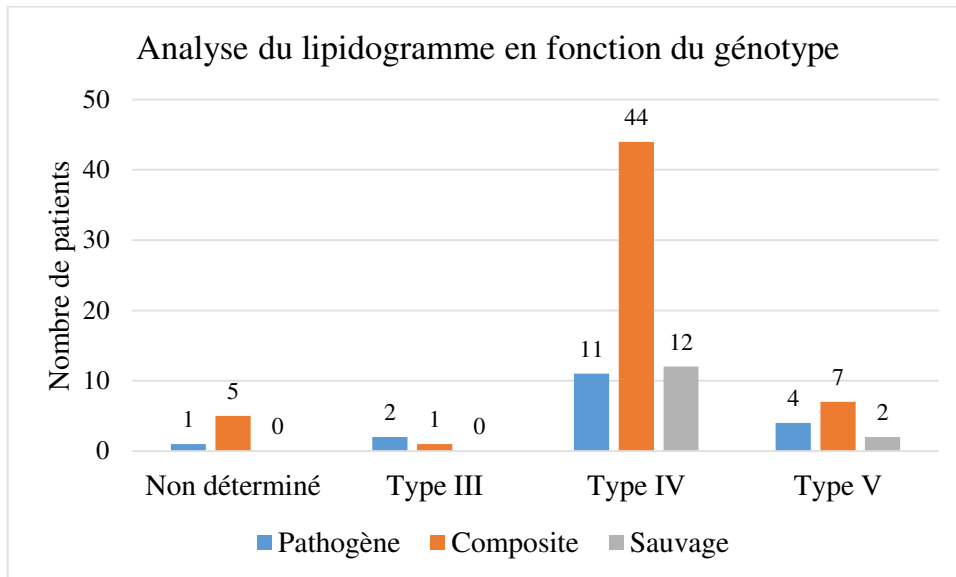


Figure 8 : Lipidogramme en fonction du génotype

Soixante-sept patients des trois génotypes confondus avaient un lipidogramme classé en type IV. Deux patients du génotype pathogène et un patient du génotype composite avaient un lipidogramme de type III selon la classification de Fredrikson (correspondant à hypercholestérolémie associée à une HTG). Sept patients du génotype composite avait un lipidogramme de type V selon la classification de Fredrikson contre quatre patients pour le génotype pathogène et deux patients pour le génotype sauvage. Cependant, dans ce graphique, onze lipidogrammes n'ont pas encore été attribués aux génotypes étant donné que l'étude génétique est en cours.

Le tableau 6 résume certains paramètres biologiques en fonction des différents génotypes.

Tableau 6 : Paramètres biologiques en fonction des génotypes

Paramètre	Pathogène	Composite	Sauvage
CRP us (mg/l)	4,1	2,6	3,0
Homocystéine (μmol/l)	15,3	16,7	16,1
Ferritine (μg/l)	266	271	341

CRP us : Protéine C ultrasensible

Ces trois paramètres (CRP us, homocystéine et ferritinémie) étaient supérieurs à la normale (respectivement : > 2mg/l pour la CRP us ; >15 μmol/l pour l'homocystéine et >200 μg/l chez la femme et >300 μg/l chez l'homme) dans les trois génotypes (27) (33) (34). La CRP us du groupe pathogène était supérieure (4,1 mg/l) aux autres génotypes. La ferritinémie était plus élevée dans le groupe sauvage (341 μg/l). Les valeurs d'homocysteinémie étaient proches (266 μg/l, 271 μg /l, 341 μg /l) dans les trois génotypes.

- e. Comparaison des moyennes des paramètres cliniques et biologiques entre les deux sexes à C1 et CF

Le tableau 7 illustre les résultats moyens des paramètres cliniques et biologiques entre les hommes et les femmes pour C1 et CF.

Tableau 7 : Comparaison des paramètres cliniques et biologiques entre les deux sexes

Paramètre (moyenne)	Homme		Femme	
	C1	CF	C1	CF
Age découverte (ans)	40,2	-	37,8	-
IMC (kg/m ²)	28,9	28,1	29,4	30
Tour de taille (cm)	106	-	104	-
Stéatose hépatique (%)	90		9	
MetS (%)	45		12	
CRP (mg/l)	2,6	-	3,8	-
Glycémie à jeun (g/l)	1,2	1,3	1,3	1,3
Hb1Ac (%)	6,3	7	7,3	7,3
TSH (UI/l)	1,6	-	1,0	-
ASAT (UI/l)	36	36	29	33
ALAT (UI/l)	39	38	31	33
GammaGT (UI/l)	93	116	45	32
CPK (UI/l)	182	-	67	-
Homocystéine (µmol/l)	18	-	11	-
Ferritine (µg /l)	333	-	178	-
TG. Max (g/l)	24	-	24	-
TG (g/l)	7,9	5,3	5,4	4,9
TG Min (g/l)	2,9	-	2,2	-
LDL-c (g/l)	0,9	1	0,9	1,2
HDL-c (g/l)	0,3	0,3	0,4	0,4
Lp (a) (g/l)	0,3	-	0,4	-
Apo A1 (g/l)	1,1	-	1,2	-
Apo B (g/l)	1,1	-	1	-
CT non HDL (g/l)	2,2	1,2	1,9	1,1
HDL min (g/l)	0,3	-	0,3	-
HDL max (g/l)	0,4	-	0,5	-

IMC : Indice masse corporelle ; Mets : syndrome métabolique ; CRP us : Protéine C ultrasensible ; Hb1AC% : Hémoglobine glyquée ; TSH : Thyroestimuline ; ASAT : Aspartate amino transferase ; ALAT : Alanine amino transferase ; CPK : Créatine PhosphoKinase ; TG : triglycéride ; LDL : Low density lipoprotein ; HDL : High density lipoprotein ; Lp(a) : lipoprotéine (a) ; Apo A1 : Apolipoprotéine A1 ; Apo B : Apolipoprotéine B ; CT non HDL : Cholestérol non HDL ; Max :maximum ; Min : minimum

A C1 : l'âge, l'IMC, le tour de taille, le taux maximal de TG, les transaminases, le taux de LDL Cholestérol, le taux minimal de HDL étaient comparables pour les deux sexes.

A C1, les valeurs moyennes de TG, CT non HDL, d'homocysteinémie, de ferritinémie, de gammaGT et de CréatinePhosphoKinase (CPK) étaient plus élevées chez les hommes

(respectivement : 7,9 g/l, 2,2g/l, 18 μ mol/l, 333 μ g /l, 93 UI/l et 182 UI/l). Le syndrome métabolique ainsi que la stéatose hépatique étaient surreprésentés chez les hommes (respectivement 45% et 90% contre 12% et 9% chez les femmes). Les femmes avaient une hémoglobine glyquée (HbA1c%), une CRP us, un taux de HDL et de HDL maximal plus élevés que les hommes (respectivement chez les femmes : 7,3%, 3,8 mg/l, 0,4 g/l, 0,5 g/l ; chez les hommes : 6,3%, 2,6 mg/l, 0,3 g/l, 0,4 g/l).

Lors de CF, les femmes avaient des valeurs de TG, CT non HDL, et de gammaGT plus basses que les hommes (respectivement chez les femmes : 4,9 g/l, 1,1g/l, 32 UI/l ; chez les hommes : 5,3 g/l, 1,2 g/l et 116 UI/l). L'IMC des femmes était plus élevé que celui des hommes (respectivement 30 kg/m² contre 28,1 kg/m²).

B. Analyse des anomalies génétiques

La figure 9 illustre la proportion (N) de sujets porteurs de X allèles à risque total en fonction des génotypes.

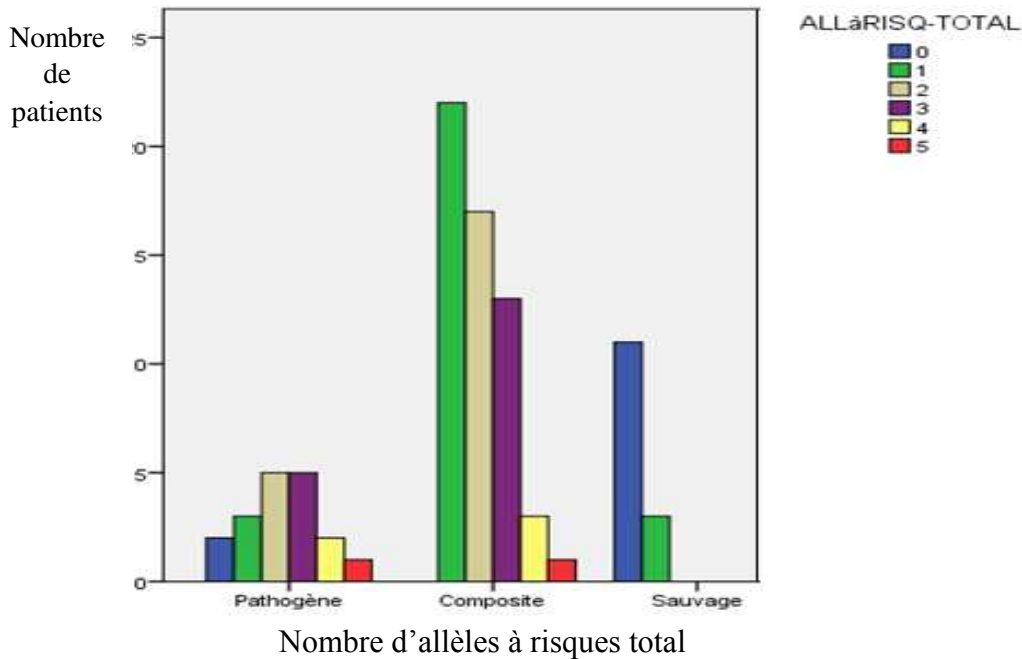


Figure 9 : Nombre d'allèles à risque sur les trois gènes en fonction du génotype

Il y avait une association significative ($p < 0,05$) entre le nombre total d'allèle à risque et les génotypes. En effet, onze patients du génotype sauvage n'avaient pas d'allèles à risque et quatre d'entre eux avaient au maximum un allèle à risque. Le génotype composite avait en moyenne entre un et cinq allèles à risques. Vingt-deux patients avaient un allèle à risque, 17 en avaient deux, 14 en avaient trois, 3 patients en avaient 4 et 1 patient avait un allèle à risque. Le nombre d'allèles à risque pour le génotype pathogène suivait une loi normale. Cinq patients avaient trois allèles à risque, cinq autres en avaient deux, trois patients en avaient un, deux patients n'avaient pas d'allèles à risques, deux autres en avaient quatre, et un autre avait cinq allèles à risque.

La figure 10 représente la proportion de patients (N) porteurs d'allèles à risque pour le gène de l'Apo A5 en fonction du génotype.

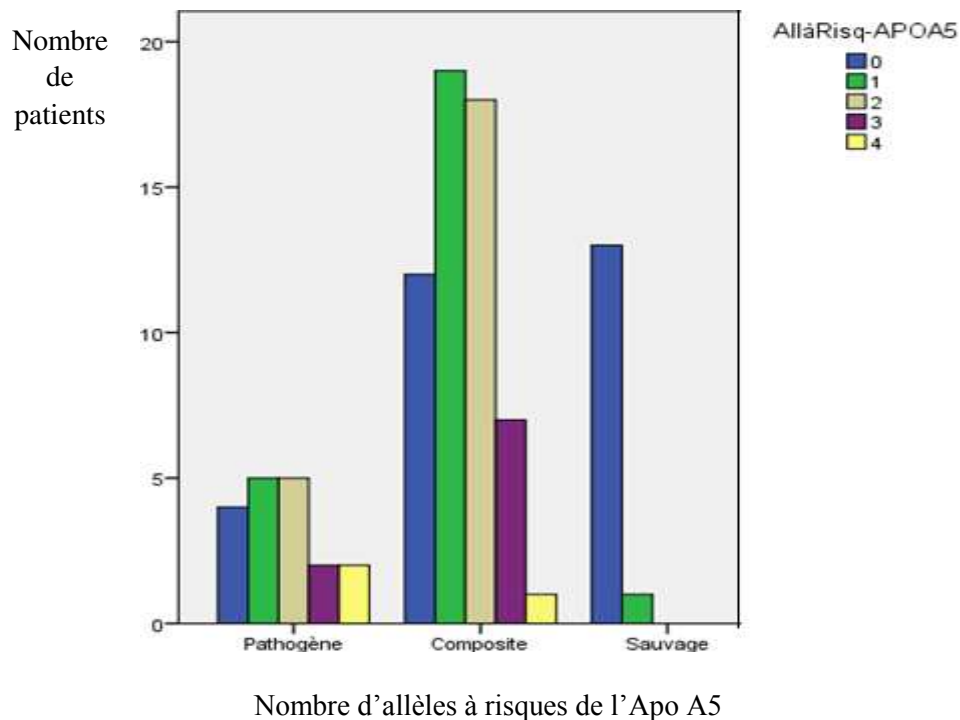


Figure 10 : Nombre d'allèles à risque sur Apo A5 en fonction du génotype

Il était retrouvé une association significative ($p < 0,05$) entre le nombre d'allèle à risque du gène de l'Apo A5 et le génotype. Aucun patient du génotype sauvage n'avait d'allèle à risque sur le gène de l'Apo A5. Dix-neuf et dix-huit patients appartenant au groupe composite avaient respectivement un ou deux allèles à risque sur ce gène. Toutefois, douze patients de ce groupe n'avaient pas d'allèle à risque pour ce gène, sept patients avaient trois allèles à risque et un patient avait quatre allèles à risque pour ce gène. Les patients du génotype pathogène avaient entre zéro et cinq allèles à risque pour ce gène. Quatre patients n'avaient pas d'allèles à risques, cinq patients avaient un ou deux allèles à risque, deux patients avaient quatre allèles à risque et deux autres avaient cinq allèles à risque. Il n'y avait pas d'association entre le nombre d'allèles à risque des gènes de la LPL, de l'Apo E et les différents génotypes.

C. Génotypes, clinique et biologie

1) Clinique et biologie

Parmi les paramètres cliniques et biologiques, la valeur de TG max et l'ancienneté de la maladie présentaient une différence significative ($p < 0,05$) entre les trois génotypes.

Concernant les TG max, cette différence était vérifiée par une correction de Bonferroni entre le groupe composite et pathogène ($p < 0,04$).

La figure 11 illustre la moyenne de la triglycéridémie maximale (g/l) en fonction du génotype.

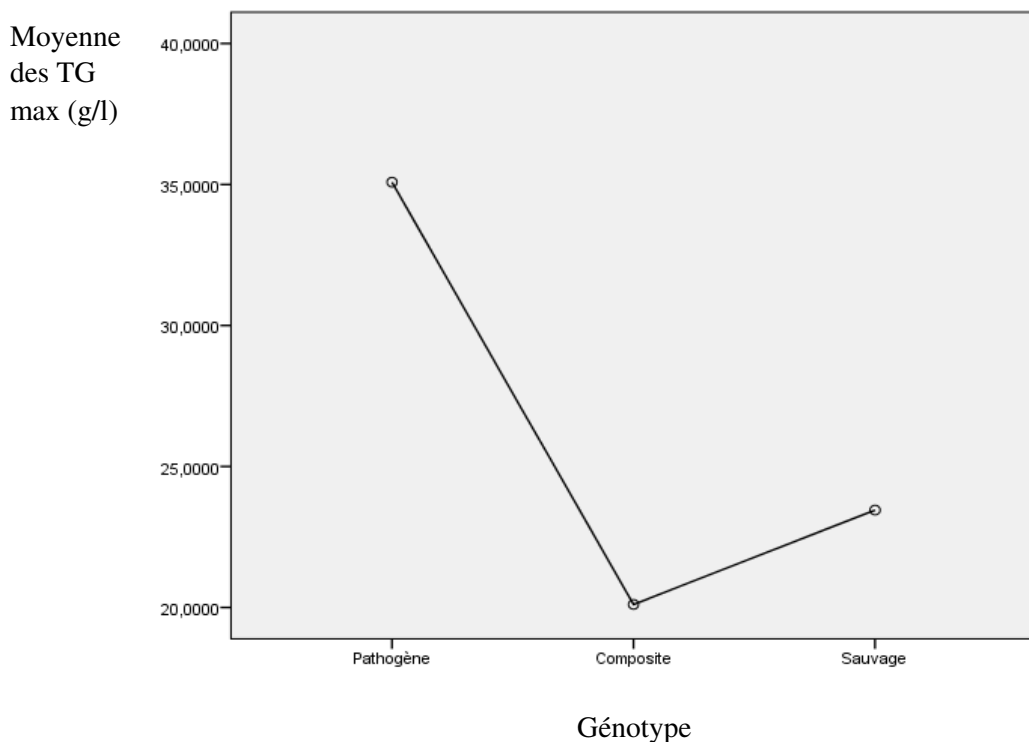


Figure 11 : Triglycéridémie maximale en fonction du génotype

Le groupe pathogène présentait un taux de TG maximum de 35 g/l alors que le groupe sauvage et le groupe composite avaient des valeurs respectives de 23,9 g/l et de 20 g/l (figure 11). Il existe une différence significative ($p < 0,05$) entre la triglycéridémie maximale du groupe pathogène et celle du groupe composite (+15 points de différence).

La figure 12 illustre l'ancienneté du diagnostic de la maladie en fonction du génotype.

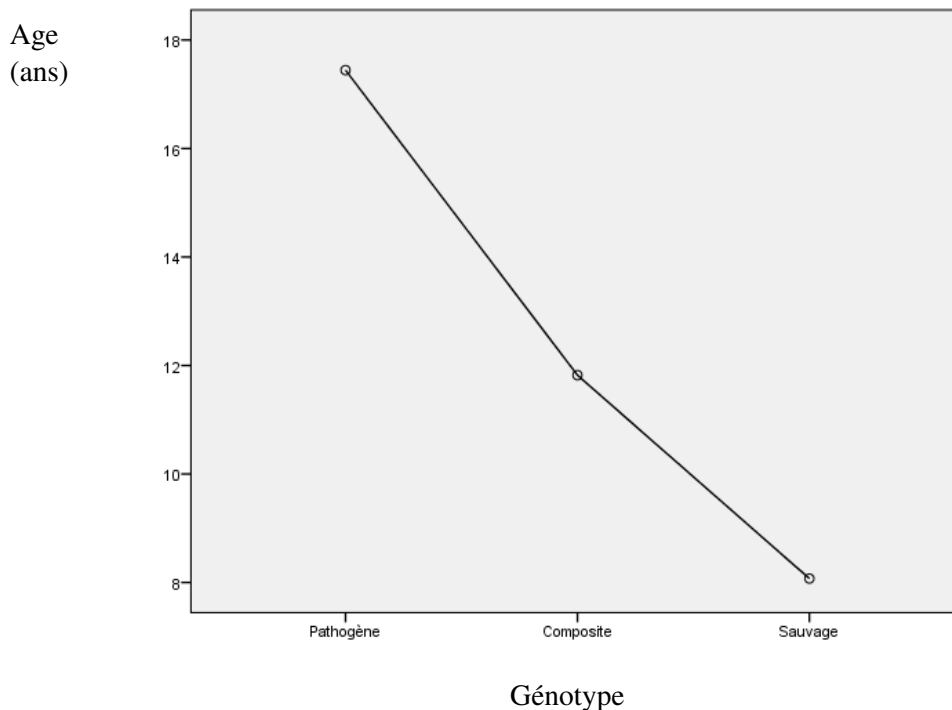


Figure 12 : Ancienneté de la maladie en fonction du génotype

En ce qui concerne l'ancienneté du diagnostic de la maladie, il était observé une différence significative entre le groupe pathogène et le génotype sauvage ($p < 0,05$). Une différence d'environ dix ans entre le diagnostic de la maladie entre ces deux génotypes était retrouvée. L'ancienneté de la maladie était d'environ huit ans pour le groupe sauvage alors qu'il était de 17 ans pour le groupe pathogène et onze ans pour le groupe composite. Par analogie, l'âge de découverte de la maladie était plus faible dans le groupe pathogène que dans le groupe composite et sauvage.

Parmi les complications pouvant être liées à l'HTG, la pancréatite était associée de façon significative au génotype ($p = 0,031$). Les autres paramètres tels que : les douleurs abdominales ($p = 0,409$), la thrombose ($p = 0,062$), la cardiopathie ischémique ($p = 0,084$) et la stéatose hépatique ($p = 0,139$) n'étaient pas associés au génotype. En revanche, en fonction des génotypes il était retrouvé certaines tendances, et des corrélations ont pu être mises en évidence (figure 13 et Annexe).

La figure 13 illustre les différentes tendances en fonction des génotypes.

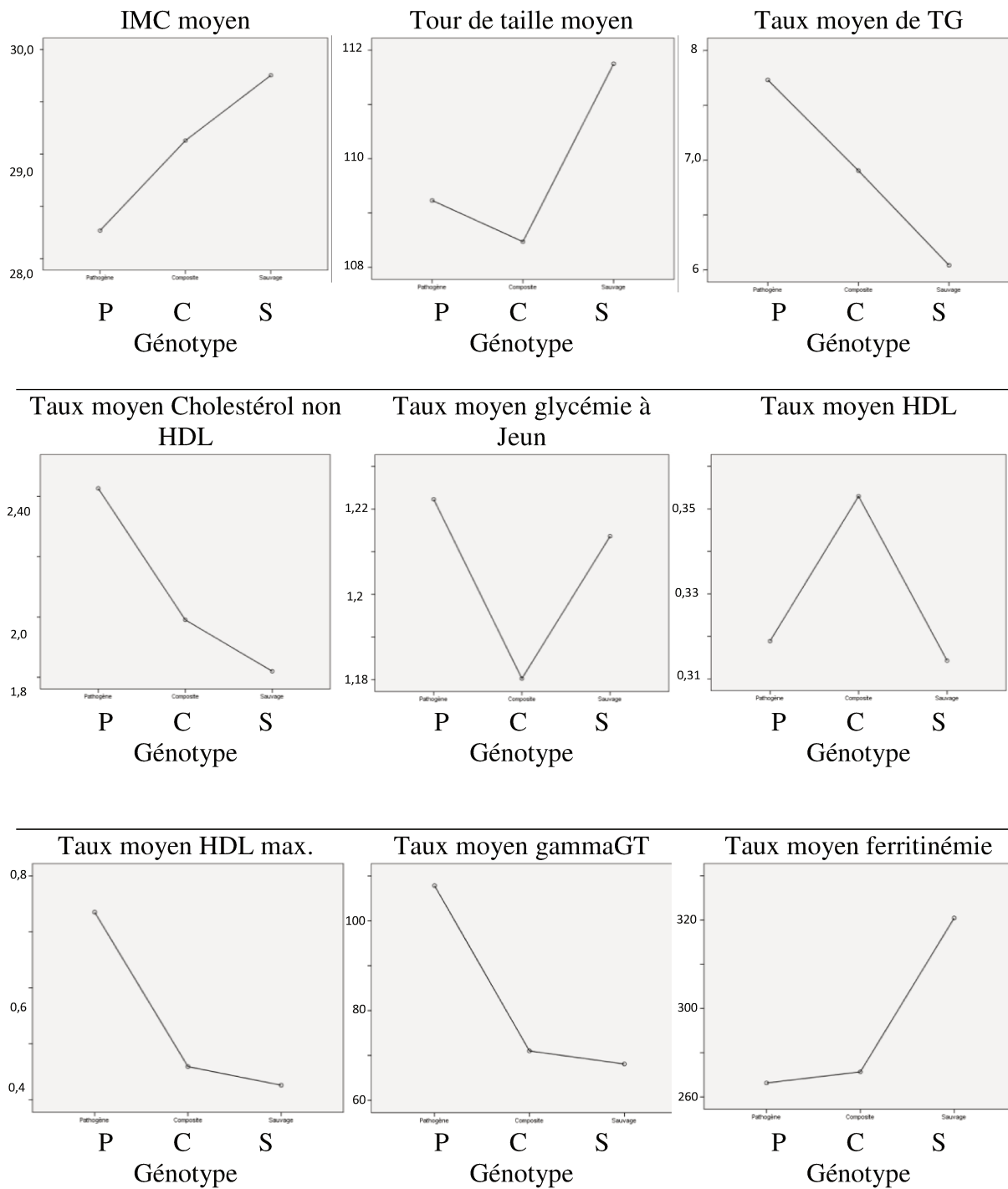


Figure 13 : Représentation des moyennes de l'IMC, tour de taille, HDL, CT non HDL, TG, glycémie à jeun, ferritinémie, gammaGT et HDL max pour les différents génotypes étudiés

On observait que le groupe pathogène avait un IMC inférieur au groupe composite et au groupe sauvage avec des valeurs respectives de 28,2 kg/m², 29,12 kg/m² et 29,7 kg/m².

Le tour de taille du groupe pathogène était également inférieur à celui du groupe sauvage avec des valeurs respectives de 106 cm et de 111 cm. Il était de 105 cm pour le groupe composite.

En ce qui concerne les paramètres biologiques et notamment lipidiques, le génotype sauvage avait en moyenne 6 g/l de TG alors que le groupe composite et pathogène avaient des valeurs respectives de 6,9 g/l et 7,7 g/l de TG. Dans le génotype composite, le taux de TG était corrélé négativement au taux de LDL (test de Pearson : $\rho = -0,453$; $p = 0,002$), au taux de HDL min. ($\rho = -0,324$; $p = 0,014$) et faiblement corrélé au taux de TG max ($\rho = 0,422$; $p = 0,001$).

La courbe du taux de Cholestérol non HDL était similaire à celle du taux de TG en fonction du génotype. En effet, le génotype sauvage avait des valeurs inférieures aux génotypes composite et pathogène avec des valeurs respectives de 1,82 g/l, 1,99 g/l et 2,43 g/l.

Par ailleurs dans les trois génotypes (pathogène, composite et sauvage), il était retrouvé une corrélation positive entre le taux de TG et CT non HDL (tests de Pearson : $\rho = 0,568$; $p = 0,014$ et $\rho = 0,802$; $p = 0,000$ et $\rho = 0,621$; $p = 0,018$, respectivement).

Le taux de HDL moyen du génotype sauvage et pathogène était proche (respectivement 0,31 g/l et 0,32 g/l) alors que le génotype composite avait en moyenne 0,35 g/l d'HDL. On retrouvait une corrélation négative entre le taux de HDL et le taux de TG max dans le génotype pathogène (test de Pearson : $\rho = -0,527$; $p = 0,025$) ainsi qu'une corrélation négative entre le taux de TG et le taux de HDL dans le génotype composite ($\rho = -0,381$; $p = 0,003$). Le taux de HDL moyen était corrélé positivement dans les trois génotypes au taux de HDL min.

Les glycémies des trois génotypes étaient à peu près comparables. Toutefois, le génotype composite avait une moyenne de glycémie inférieure à celle du génotype sauvage et pathogène avec des valeurs respectives de 1,18 g/l et 1,21 et 1,22 g/l.

La moyenne de ferritinémie était beaucoup plus élevée dans le génotype sauvage (341 $\mu\text{g/l}$) que dans le génotype composite (271 $\mu\text{g/l}$) et pathogène (266 $\mu\text{g/l}$).

Le bilan hépatique et notamment le taux de gammaGT était plus élevé dans le groupe pathogène que dans les groupes composite et sauvage. Effectivement, celui du génotype pathogène atteignait deux fois la norme cible maximale (environ 110 UI/l) alors que dans le groupe sauvage, il était de 68 UI/l et de 71 UI/l dans le génotype composite.

Une autre tendance retrouvée était celle du taux de HDL maximum moyen atteint par le patient. On remarquait que celui-ci était plus élevé dans le groupe pathogène (0,57 g/l) alors que celui du groupe composite était de 0,43 g/l et de 0,31 g/l dans le groupe sauvage. Le taux de HDL max était corrélé positivement au taux de TG max ($\rho = 0,658$; $p = 0,014$) et au taux de HDL ($\rho = 0,697$; $p = 0,008$) dans le génotype sauvage.

Dans le génotype pathogène et composite, le taux de HDL max était corrélé positivement au taux de LDL (tests de Pearson respectifs : $\rho = 0,757$; $p = 0,030$ et $\rho = 0,304$; $p = 0,042$), contrairement au génotype sauvage où il était corrélé négativement ($\rho = -0,605$; $p = 0,049$). Le HDL max était corrélé au HDL min dans les génotypes composite et sauvage (test de Person respectifs $\rho = 0,514$; $p = 0,000$ et $\rho = 0,668$; $p = 0,013$).

Les valeurs moyenne de l'homocystéine étaient élevées et équivalentes dans les trois génotypes avec des valeurs de 16,1 $\mu\text{mol/l}$ pour le groupe sauvage, 16,7 $\mu\text{mol/l}$ pour le groupe composite et 15,3 $\mu\text{mol/l}$ pour le groupe pathogène.

La moyenne de la CRP us était proche dans les trois groupes avec une tendance à la hausse pour le groupe pathogène avec un taux de 4 mg/l contre 3 mg/l dans le groupe sauvage et 2,6 mg/l dans le groupe composite.

2) Génotypes et complications pouvant être en lien avec l'hypertriglycéridémie

La figure 15 illustre l'occurrence des complications pouvant être en rapport avec l'HTG en fonction des différents génotypes.

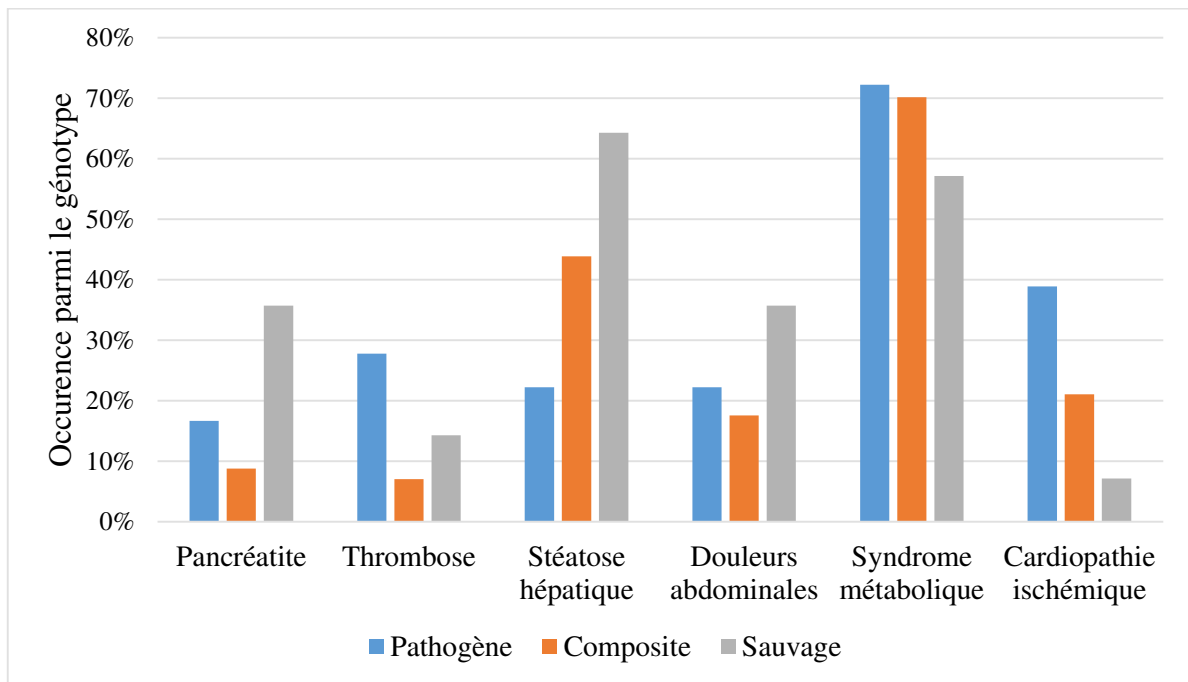


Figure 15 : Analyse des complications en fonction du génotype

Dans le génotype sauvage, la pancréatite aiguë, la stéatose hépatique et les douleurs abdominales étaient plus fréquentes que dans les autres génotypes. En effet, 36% des patients de ce génotype avaient eu une pancréatite aiguë (contre 17% dans le génotype pathogène et 7% dans le génotype composite), 64% présentaient une stéatose hépatique (contre 44% pour le génotype composite et 22% pour le génotype sauvage) et 36% avaient eu des douleurs abdominales inexplicées (contre 22% pour le génotype pathogène et 18% dans le génotype composite).

La maladie thrombotique ainsi que la cardiopathie ischémique étaient plus fréquentes dans le génotype pathogène avec des valeurs respectives de 28% et 39%. La thrombose artérielle ou veineuse n'était pas associée de façon significative aux génotypes ($p = 0,062$).

Le syndrome métabolique se répartissait de la même façon dans les trois génotypes (72% dans le génotype pathogène, 70% dans le génotype composite et 57% dans le génotype sauvage).

Aucune complication ne semblait être propre au génotype composite. Celui-ci présentait toutes les affections étudiées avec une prédominance du syndrome métabolique et de la stéatose hépatique.

V- Discussion

A. Clinique

Les caractéristiques de notre cohorte de malades sont comparables à l'étude qui reprenait les données de NHANES (menée sur une population américaine entre 2001 et 2006) publiée dans le journal *Cardiologie* en 2011 (35). En effet, la proportion d'hommes, la moyenne d'âge au diagnostic de la maladie, la tendance au surpoids, le tour de taille élevé, l'activité physique irrégulière, la consommation de tabac, la cardiopathie ischémique, les valeurs moyennes de TG sont proches. En revanche, notre cohorte de malades comprend plus de patients diabétiques et hypertendus et il apparaît qu'ils reçoivent pour la plupart un traitement hypolipémiant, contrairement à l'étude américaine. La consommation d'alcool est plus rare dans notre population.

Les antécédents familiaux au premier degré ont été établis lors de la première consultation à l'aide de l'interrogatoire du malade et d'un arbre généalogique. Trente pour cent de nos patients ont au moins l'un de leur parent (père ou mère) atteint d'une HTG. Cela peut témoigner du caractère modérément héréditaire de cette pathologie. Toutefois, ces données reposent sur l'interrogatoire du malade et il se peut qu'il y ait eu une sous-estimation des antécédents familiaux si le malade n'était pas informé d'une éventuelle pathologie familiale. On peut aussi imaginer que les parents avaient une prédisposition génétique mais qu'ils n'aient jamais « décompensé » leur HTG s'il n'y avait pas de facteurs environnementaux aggravants.

Nos patients sont à haut risque vasculaire. En effet, 20% de notre cohorte de malade présente une cardiopathie ischémique, 15% sont artéritiques et 6% ont déjà présenté un accident vasculaire cérébral. Il convient de noter que presque la moitié des patients sont hypertendus, 40% sont diabétiques et que le potentiel athérogène de ces deux maladies est connu. Il est donc difficile d'incriminer uniquement l'HTG. D'ailleurs, aucune association positive entre l'HTG

et ces complications vasculaires n'a pu être déterminée. Cependant nous savons que l'augmentation des TG est associée à l'augmentation du risque cardio vasculaire même après ajustement sur les FdRV (2).

Le taux de pancréatite aiguë dans notre étude est proche des deux autres études qui retrouvent respectivement 9,2% et 14% de pancréatite aiguë ayant une HTG majeure (36)(37). Certains de nos patients présentent secondairement des manifestations cliniques en lien avec une pancréatite chronique.

La xanthomatose éruptive est rarement observée (moins de 1% des cas dans la littérature (38)). Dans notre cohorte de malade, cette éruption a été mise en évidence chez quatre patients. Par ailleurs, elle a pu ne pas être retrouvée lors de la consultation ou ne pas être décrite par le patient à l'interrogatoire.

B. Biologie

Sur le plan biologique, les valeurs moyennes de triglycéridémie fluctuent entre 2 g/l et 40 g/l en moyenne au diagnostic. Certains patients recevaient déjà un traitement à la première consultation et par ailleurs, l'HTG évolue par poussées. Toutefois, il semble que le taux de TG s'améliore légèrement au fil du temps et que globalement il existe une réponse favorable au traitement. Au final, la consultation de lipidologie avec un spécialiste semble être bénéfique pour le patient.

Il apparait que la plupart de nos patients ont un lipidogramme de type IV selon la classification de Fredrikson (39). Le type IV correspond à des HTG souvent découvertes à l'âge adulte et associées à la présence d'un diabète de type 2, d'un syndrome métabolique ou d'une hypertension artérielle (8) (22) (23). La description clinique de notre cohorte correspond tout à fait à ce type d'HTG (diabète type 2 : 41%, HTA : 47% et MetS : 83%). Nous n'avons pas de patient ayant une hyperchylomicronémie pure. En revanche, au moins 15% de nos patients

semblent avoir une hyperlipidémie mixte primaire alors que sa prévalence dans la population générale est rare (<5%). Cela peut être secondaire au biais de sélection induit par le critère de sélection de notre étude.

L'analyse du lipidogramme selon le génotype est d'interprétation difficile car tous les patients n'ont pas encore bénéficié d'une étude génétique. Il y a donc onze lipidogrammes non attribués aux différents génotypes.

L'aspect du sérum du lipogramme des patients ayant une HTG est variable. Toutefois, dans notre cohorte, on observe que le sérum est opalescent dans 47% des cas et que dans un tiers des cas il est lactescent. Lors de la prise de sang, cela peut être un bon élément d'orientation lors de la suspicion d'HTG.

Une tendance entre l'HTG et la diminution du taux plasmatique de HDL est décrite dans la littérature. En effet, l'activation de la cholesteryl ester transfer protein (CETP) permet le transfert de TG vers les LDL et les HDL (6). Les HDL enrichies en TG deviennent alors des substrats de la lipase hépatique (2). Cet effet a été vérifié dans le génotype pathogène ainsi que dans le génotype sauvage. En effet, il est retrouvé des corrélations négatives dans ces deux groupes pour ces deux paramètres.

Nous avons comparé les paramètres biologiques des deux sexes. Ceux-ci sont comparables hormis la différence entre la ferritine et le taux de gammaGT qui apparaissent plus élevés chez les hommes alors que les valeurs de transaminases sont proches dans les deux sexes. Ceci pourrait être expliqué par la surreprésentation du syndrome métabolique et de la stéatose hépatique chez l'homme dans notre travail. Cependant, il existe un biais de confusion car notre population comprend 83 % d'hommes et nous avons des données manquantes pour qualifier la stéatose hépatique et le syndrome métabolique chez tous nos patients.

Les valeurs d'homocystéinémie et de ferritinémie sont supérieures à la normale dans notre série (respectivement 16 $\mu\text{mol/l}$ et 306 $\mu\text{g/l}$). Une étude publiée en 2013 retrouve une association entre le taux d'homocystéinémie et le syndrome métabolique excepté pour l'HTA (40). Une autre étude retrouve une corrélation positive entre homocystéinémie, l'âge, l'IMC et la triglycéridémie (41). Ces observations sont donc vérifiées dans notre travail avec une forte prévalence du syndrome métabolique (83%) pouvant expliquer les hautes valeurs d'homocystéinémie.

Concernant la ferritinémie, celle-ci est fréquemment rencontrée dans le syndrome métabolique et peut être causée par l'hépatopathie métabolique (8). Par ailleurs, on constate que celle-ci est très élevée dans le génotype sauvage. D'après l'analyse préliminaire en NGS (Next-Generation Sequencing) du génotype sauvage (en cours de réalisation par le Dr Benlian), il semble que des variants mineurs (non étudiés dans notre étude) soient impliqués dans l'hémochromatose (42). Malheureusement, l'hémoglobine n'est pas souvent rapportée dans le compte-rendu de consultation et ce paramètre n'a pas pu être étudié. Il serait intéressant de vérifier si les patients du génotype sauvage ont des taux d'hémoglobine élevés.

Nos patients ont tendance à avoir une CRP us supérieure à la norme (2,9 mg/l en moyenne). Des études ont montré que l'augmentation de la CRP us (> 2mg/l) est un facteur de risque vasculaire indépendant. En effet une méta-analyse d'une vingtaine d'études prospectives retrouvait un risque d'évènements cardiovasculaires de 1,58 après ajustement sur les facteurs de risques vasculaires traditionnels (27). Elle est aussi corrélée à l'IMC, au tour de taille et à la résistance à l'insuline (27). L'augmentation de la CRP us chez nos patients peut être en lien avec leur anthropométrie et le diabète, puisque 40% de nos patients sont diabétiques et que leur IMC se situe dans la zone du surpoids, voire proche de l'obésité modérée. Cependant, il est nécessaire de rappeler que le dosage de ce paramètre biologique n'a pas toujours été répertorié

à deux reprises et que l'absence de maladie infectieuse ou inflammatoire n'est pas toujours précisée.

Concernant la réponse au traitement, il a été difficile d'évaluer l'impact de la thérapeutique médicamenteuse, diététique ou l'association des deux. En effet, pour 30% d'entre eux nous ne sommes pas en mesure d'affirmer le bénéfice de la thérapeutique tant les résultats du bilan lipidique sont variables. Cela pourrait s'expliquer par une résistance au traitement. De plus, pour 22% le suivi en consultation n'est pas régulier. Cependant, 11% d'entre eux présentent une réponse favorable au traitement médicamenteux et 20% répondent positivement à la diététique.

Lorsqu'il n'existe pas de cause évidente pouvant expliquer l'HTG (pas de surpoids, pas de diabète, ...), un test de sevrage en alcool ou en sucre d'une durée de quelques jours a été proposé. Lorsque cette expérience a été réalisée, on observe pour environ 80% des patients une amélioration du bilan biologique. Cela conforte l'idée que ces patients ont une prédisposition génétique à l'HTG, et donc que certains facteurs environnementaux peuvent déstabiliser une dyslipidémie pré existante.

C. Génétique

D'un point de vue génétique, la majeure partie de notre population possède des anomalies génétiques à composante secondaire qualifiées de « variants mineurs » sur les 3 gènes étudiés. Pour environ 15% de notre cohorte de malades, nous n'avons pas repéré d'anomalie génétique sur les gènes séquencés. Il serait intéressant d'étudier d'autres batteries de gènes dans ce génotype afin d'expliquer leur pathologie. Des méthodes de type NGS, élaborées vers les années 2006 sont en cours de développement pour affiner l'analyse génétique. Il s'agit d'une nouvelle technologie de séquençage de haut débit de l'ADN permettant de produire des millions de séquences simultanément (42).

Nous avons retrouvé que le nombre d'allèles à risque sur les gènes étudiés est associé au génotype. Ainsi, on remarque que pour la plupart des patients du génotype sauvage il n'y pas d'allèle à risque sur les gènes étudiés, ce qui conforte l'idée de pousser les investigations pour ce génotype.

Le nombre d'allèles à risque des gènes de la LPL et de l'Apo E n'est pas associé aux différents génotypes contrairement au gène de l'Apo A5.

Le gène de l'Apo A5 (impliqué dans le mécanisme de la lipolyse intravasculaire des lipoprotéines riches en TG) semble être un facteur déterminant dans les HTG. De plus, il apparait dans les études que se sont surtout les variants 1131 T>C et le S19W qui sont associées aux HTG majeures (38). Nous avons considéré ces variants comme étant à risque d'HTG. L'étude de Pennacchio publiée en 2001 dans Science retrouve également une association positive entre les mutations mineures de l'Apo A5 et l'HTG (43). Nos résultats sont donc concordants (19).

D. Les génotypes

Nous avons retrouvé une différence significative ($p < 0.05$) entre le génotype pathogène et le génotype composite pour la valeur moyenne de triglycéridémie maximale. Le génotype pathogène a des valeurs de TG maximales beaucoup plus élevées que le groupe composite. La pancréatite aigüe est associée de manière significative aux génotypes. Dans notre cohorte, elle est plus fréquente chez les patients pour lesquels aucune anomalie génétique a été mise en évidence. Nous avons observé que les patients du groupe pathogène ont des valeurs de TG plus élevées, que la maladie se déclare plus tôt, que leur IMC ainsi que leur tour de taille sont plus petits que les deux autres génotypes. La pancréatite aigüe n'est pas plus fréquente dans ce génotype. Cependant, on peut imaginer que l'HTG soit responsable de douleurs abdominales

évoluant depuis de longue date, induisant secondairement une réduction des apports caloriques et une perte de poids concomitante.

La maladie thromboembolique artérielle ou veineuse et la cardiopathie ischémique semblent être plus fréquentes dans le génotype pathogène. Cela pourrait être en lien avec une triglycéridémie maximale dans ce groupe. L'hyperhomocystéinémie est connue comme étant pro-thrombotique et elle pourrait être une étiologie de la thrombose, mais celle-ci est comparable dans les trois groupes. Concernant la CRP us, on remarque qu'elle est plus élevée dans le génotype pathogène. Son rôle est controversé dans les études (27). En effet, une étude montre que chez les souris transgéniques surexprimant la CRP, il y a une propension accrue de thrombose (44). Toutefois, on peut aussi expliquer l'augmentation de la CRP us par activation de la cascade de l'inflammation qu'induisent la thrombose et l'ischémie. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre la l'élévation de la CRP us ou l'hyperhomocystéinémie et la maladie thrombotique. Cependant, nous avons observé que la maladie thrombotique est plus fréquente dans le génotype pathogène (28% des patients) et ce génotype présente une CRP us plus élevée que les autres génotypes (4,1 mg/l contre 2,6 mg/l et 3 mg/l).

Ce travail peut nous laisser penser que les patients ayant une composante génétique primaire prédominante (mutations majeures) tel que le génotype pathogène, sont plus à risque de complications morbides (maladie cardio-vasculaire, HTG) que les patients du groupe composite ayant une composante génétique moins marquée (variants mineurs). Concernant le génotype sauvage, les investigations sont à poursuivre car il semble qu'il y ait plus de complications digestives que dans les autres groupes pour lesquels des mutations ont été mises en évidence.

E. Limites et forces de l'étude, perspectives

Cette étude a plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique dont le relevé et l'analyse ont été réalisés sur une courte période. Le caractère rétrospectif de notre

étude induit que les données recueillies n'étaient pas recherchées de façon systématique en consultation. De plus, certains patients ont été perdus de vue (car ils ne se présentaient pas en consultation de suivi ou bien avaient changé de centre hospitalier suite à un déménagement par exemple) et n'ont pas été rappelés pour l'étude. Cela a induit des données manquantes et inexploitable. Le caractère monocentrique infère un biais de sélection géographique. Il est nécessaire de rappeler que ces patients sont souvent adressés en consultation spécialisée par leur médecin traitant sans qu'ils soient forcément symptomatiques. Ils ne consultent donc pas tous volontairement, ce qui peut justifier leur inobservance au suivi.

Certains paramètres qualitatifs tels que l'alimentation, la consommation d'alcool, la pratique d'une activité physique sont difficiles à appréhender et ils n'ont pas été quantifiés selon les recommandations de l'OMS (29) (45) (30). Ils ont donc été évalués selon l'investigateur à partir des éléments mentionnés dans les compte-rendus de consultation.

Nous n'avons pas retrouvé de phénotype associé de manière significative au génotype, peut-être en raison d'un effectif réduit dans les groupes sauvage et pathogène mais aussi par le fait que notre étude soit rétrospective. De plus, nous n'avons pas de groupe contrôle contenant des sujets sains, non atteints d'HTG. Enfin, le faible effectif de notre population associées aux données manquantes peut expliquer l'absence d'association aux différents paramètres étudiés.

Cependant, notre étude est originale car à notre connaissance, peu de séries se sont intéressées à rechercher et décrire les traits cliniques et génétiques de patients ayant une HTG supérieure à 10 g/l. De plus, les analyses génétiques ont été réalisées dans un centre d'expertise, et par des professionnels utilisant des techniques validées et standardisées. L'HTG majeure est une pathologie relativement peu fréquente (1,5% selon NHANES) et notre effectif de malades est donc non négligeable.

Par ailleurs, les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques sont assez proches de celles retrouvées dans la littérature (35).

Concernant l'étude des déterminants cliniques et génétiques des patients ayant une HTG majeure, nous réaliserons prochainement des nouvelles analyses statistiques. Celles-ci auront pour but d'étudier sur la totalité de la cohorte de malades : la prévalence des complications liées à l'HTG en fonction des facteurs métaboliques aggravants, tels que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, la stéatose hépatique, l'IMC, le taux de HDL et le nombre d'allèles à risque sur les gènes étudiés présents chez le même patient. Nous regarderons également la répartition du nombre d'allèles à risques et le nombre de facteurs cliniques aggravants en fonction du taux de TG. Nous rechercherons une éventuelle corrélation avec la présence ou non de complications liées à l'HTG.

En outre, une équipe scientifique lyonnaise est en cours d'élaboration d'un score prédictif d'hyperchylomicronémie familiale et celui-ci pourrait être testé sur notre cohorte de malades.

VI- Conclusion

Ce travail est basé sur l'étude d'une cohorte de cent malades sélectionnés à partir des dossiers du service de médecine interne du CHRU de Lille entre 2012 et 2016. Il a permis de mettre en évidence les caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques de patients ayant eu au moins une HTG majeure au cours de leur suivi médical, et d'établir les associations qu'il peut y avoir entre génotype et maladie.

La pancréatite aiguë est fréquemment retrouvée dans notre population et notamment dans le génotype n'ayant pas de mutations validées sur les gènes étudiés. La maladie semble se révéler plus précocement et la triglycémie maximale apparaît plus élevée chez les patients dont des mutations majeures ont été mises en évidence sur les gènes étudiés. Sur les gènes étudiés (LPL, Apo A5 et Apo E) : la plupart des malades sont porteurs de variants mineurs. Il apparaît que le gène de l'Apo A5 et que le nombre total d'allèles à risques des trois gènes séquencés ont un rôle non négligeable dans l'HTG majeure.

Bien que l'étude de l'HTG en fonction du génotype du patient n'ait pas permis de discerner des facteurs ou des phénotypes significatifs aggravant de cette pathologie, nous avons pu relever certaines tendances. La population étudiée est essentiellement composée d'hommes d'âge mûr et sans antécédents familiaux d'HTG. Le syndrome métabolique, l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 ainsi que le lipidogramme de type IV sont fréquemment retrouvés. Le régime alimentaire est souvent déséquilibré chez ces patients mais la consommation d'alcool n'est pas prépondérante. De plus, il semblerait que la maladie thrombotique puisse être associée aux génotypes et à l'élévation de la CRP us dans le génotype pathogène. Par ailleurs, une corrélation négative entre l'HTG et diminution plasmatique du taux de HDL a été mise en évidence dans les génotypes pathogène et composite.

Ce travail renforce tout de même l'idée que l'HTG majeure puisse être favorisée par une prédisposition génétique, elle-même influencée par l'environnement.

Ces résultats demandent à être complétés par d'autres études et c'est pourquoi nous nous attacherons prochainement à rechercher s'il existe des interactions entre le cumul des facteurs génétiques, métaboliques et le risque morbide secondaire à l'HTG. Par ailleurs, cela nous incite à poursuivre les investigations et à étudier d'autres gènes en lien avec le métabolisme des TG.

VII – Bibliographie

1. Bec-Roche M, Fredenrich A. Hypertriglycémie : le risque de pancréatite aiguë. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2008;2(6):608-11.
2. Vergès B. Hypertriglycémies pures. *EMC - Endocrinol - Nutr*. avr 2013;10(2):1-9.
3. Villard A, Charrière S, Di-Filippo M, Marçais C, Moulin P. Quand demander un bilan génétique devant une hypertriglycémie ? *Médecine Mal Métaboliques*. sept 2016;10(5):415-20.
4. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res*. févr 2011;52(2):189-206.
5. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 30 juill 2015;373(5):438-47.
6. Cugnet C, Marçais C, Charrière S, Guitard-Moret M, Decaudain A, Sassolas A, et al. Génétique des hypertriglycémies. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 janv 2008;2(1):15-22.
7. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2012;97(9):2969-89.
8. Hansel B, Bastard J-P, Bruckert E. Syndrome métabolique. *EMC - Endocrinol - Nutr*. 2011;
9. Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes: *Curr Opin Lipidol*. août 2011;22(4):247-53.

10. Nouvel M, Sassolas A, Moulin P. Prise en charge des hypertriglycéridémies sévères. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues19572557v7i5S1957255713705315](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/19572557v7i5S1957255713705315) [Internet]. 4 mars 2014 [cité 4 févr 2018]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/874761/resultatrecherche/3](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/874761/resultatrecherche/3)
11. Couvert P, Giral P, Bonnefont-Rousselot D, Carrié A. Les dyslipidémies héréditaires. *Rev Francoph Lab.* 1 sept 2010;2010(425):73-85.
12. Fredenrich A. Dyslipidémies secondaires. :10.
13. Fardet L. Effets indésirables métaboliques et cardiovasculaires des corticothérapies systémiques. *Rev Médecine Interne.* mai 2013;34(5):303-9.
14. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med.* oct 2014;25(8):689-94.
15. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* avr 1996;3(2):213-9.
16. Benlian P. In: *génétiq ue et dyslipidémies: approche gène-candidat.*
17. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res.* 1996;(37):693-707.
18. Farnier M. Traitements des dyslipidémies : moyens pharmacologiques. Indications et recommandations thérapeutiques. *EMC - Endocrinol - Nutr.* janv 2010;7(4):1-11.
19. Charrière S, Moulin P. L'apolipoprotéine AV : un nouvel acteur du métabolisme des triglycérides. *Médecine Mal Métaboliques.* déc 2009;3(6):575-80.

20. Péterfy M. Lipase maturation factor 1: A lipase chaperone involved in lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids*. mai 2012;1821(5):790-4.
21. Beigneux AP, Fong LG, Bensadoun A, Davies BSJ, Oberer M, Gardsvoll H, et al. GPIHBP1 Missense Mutations Often Cause Multimerization of GPIHBP1 and Thereby Prevent Lipoprotein Lipase Binding. *Circ Res*. 13 févr 2015;116(4):624-32.
22. HAS, SFHTA. Fiche Mémo- prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte HAS SFHTA septembre 2016 [Internet]. 2016 [cité 15 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta__mel.pdf
23. Grimaldi A. Diagnostic du diabète. *EMC - Traité Médecine AKOS*. juill 2012;7(3):1-5.
24. sides:ref:vasculaire:item_219:content [Wiki-SIDES] [Internet]. [cité 15 avr 2018]. Disponible sur: https://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref:vasculaire:item_219:content
25. Dutkiewicz A-S, Méraud J-P, Marie J. Une éruption cutanée. *Rev Médecine Interne*. déc 2012;33(12):709-10.
26. HAS. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge fiche mémo [Internet]. 2017 [cité 13 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir5/rapport_dyslipidemies_pour_mel.pdf
27. Amar J, Mulazzi I, Richard L, Bouhanick B, Chamontin B. C-réactive protéine et risque cardiovasculaire. *Sang Thromb Vaiss*. 2005;17:6.
28. IMC Inpes [Internet]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/50000/pdf/docIMCAAd.pdf>

29. Alimentation saine [Internet]. World Health Organization. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
30. Chevance G, Foucaut AM, Bernard P. État des connaissances sur les comportements sédentaires. *Presse Médicale*. mars 2016;45(3):313-8.
31. Brindisi M-C, Perségol L, Duvillard L, Vergès B. Rôles des HDL sur l'endothélium. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2009;3(6):584-8.
32. d'Herbomez M. Hormone thyroïdienne (TSH). *Biol Médicale*. :7.
33. Sène D, Cacoub P. Hyperhomocystéinémie : un facteur de risque de thrombose veineuse ? *EMC*. 2018;7.
34. Lorcerie B, Audia S, Samson M, Millière A, Falvo N, Leguy-Seguin V, et al. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. *Rev Médecine Interne*. août 2015;36(8):522-9.
35. Christian JB, Bourgeois N, Snipes R, Lowe KA. Prevalence of Severe (500 to 2,000 mg/dl) Hypertriglyceridemia in United States Adults. *Am J Cardiol*. mars 2011;107(6):891-7.
36. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatology*. juill 2016;16(4):469-76.
37. Amblee A, Mohananey D, Morkos M, Basu S, Abegunde A, Ganesh M, et al. ACUTE PANCREATITIS IN PATIENTS WITH SEVERE HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN A MULTIETHNIC MINORITY POPULATION. *Endocr Pract* [Internet]. 2 mars 2018 [cité 12 avr 2018];(aop). Disponible sur: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP-2017-0178>
38. Cugnet C, Marcais C, Charrière S, Guitard-Moret M, Decaudain A, Sassolas A, et al. Génétique des hypertriglycéridémies. *Médecine Mal Métaboliques*. janv 2008;2(1):15-22.

39. Bruckert E, Le Goff W. Physiologie du métabolisme des lipoprotéines. *Médecine Mal Métaboliques*. févr 2018;12(1):50-61.
40. Moraba M, Sengwayo D, Motaung S. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity. *Cardiovasc J Afr*. oct 2013;24(7):265-9.
41. Lecerf J-M, Allemon Coisne F. L'homocystéinémie chez 274 sujets ayant une dyslipidémie. *Cah Nutr Diététique*. 2004;39,1:56.
42. Lacoste C, Fabre A, Pécheux C, Lévy N, Krahn M, Malzac P, et al. Le séquençage d'ADN à haut débit en pratique clinique. *Arch Pédiatrie*. avr 2017;24(4):373-83.
43. Pennacchio LA. An Apolipoprotein Influencing Triglycerides in Humans and Mice Revealed by Comparative Sequencing. *Science*. 5 oct 2001;294(5540):169-73.
44. Increased Thrombosis After Arterial Injury in Human C-Reactive Protein–Transgenic Mice | *Circulation* [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <http://circ.ahajournals.org/content/108/5/512.long>
45. Evaluer sa consommation d'alcool : Consommation d'alcool à risque - alcoolinfoservice [Internet]. Alcool Info Service. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.alcool-info-service.fr/alcool/evaluer-consommation-alcool/consommation-a-risque>

VIII-Annexe

Corrélation de paramètres lipidiques en fonction des génotypes :

		Pathogène	Composite	Sauvage
négative	Moyenne	TG.max et HDL	TG.max et LDL taux.TG et LDL HDL et CT non HDL taux.TG et HDL taux.TG et HDL.min	
	forte			TG.max et LDL LDL et HDL.max
Positive	Faible		TG.max et taux.TG LDL et HDL.max HDL.min et HDL.max	
	Moyenne	taux.TG et CT non HDL		
	Forte	LDL et HDL.max HDL et HDL.min	HDL.min et HDL.max	TG.max et HDL.max HDL et HDL.max taux.TG et CT non HDL HDL.min et HDL.max
	Très forte		taux.TG et CT non HDL	HDL et HDL.min

LDL : Low density lipoprotein ; TG : Triglyceride ; HDL : High density lipoprotein ; CT non HDL: Cholesterol non HDL; Min : Minimal; Max : Maximal

AUTEUR : Nom :	DESEURE	Prénom : Fiona
Date de Soutenance : 20 juin 2018		
Titre de la Thèse : Étude des hypertriglycéridémies majeures de l'adulte : analyse des traits cliniques et génétiques sur une cohorte de 100 malades		
Thèse - Médecine - Lille 2018		
Cadre de classement : Médecine		
DES + spécialité : Médecine générale		
Mots-clés : Hypertriglycéridémie, Hypertriglycéridémie-clinique, Hypertriglycéridémie-génétique		
Résumé :		
<p>Introduction : L'hypertriglycéridémie (HTG) majeure (>10 g/l) est une maladie rare, primitive ou secondaire. Une cause métabolique, iatrogène ou nutritionnelle, peut déséquilibrer un sujet prédisposé génétiquement. A ce jour, très peu d'études se sont attachées à décrire les aspects clinico-biologiques et génétiques de patients ayant une HTG majeure.</p> <p>Ce travail consiste à décrire les traits cliniques, biologiques et génétiques d'une cohorte de malades ; analyser les résultats d'un screening réalisé sur les gènes d'intérêt (LPL, Apo A5 et Apo E) et étudier leur possible influence sur l'HTG ; déterminer la part des composantes génétique et environnementale dans l'HTG.</p> <p>Patients et Méthodes : Etude lilloise, rétrospective et monocentrique de 100 malades. Analyses clinico-biologiques et génétiques (LPL, Apo A5 et Apo E) de patients adultes présentant une HTG majeure. Ceux-ci ont été classés en 3 génotypes distincts selon qu'ils présentaient ou non, des mutations majeures ou mineures sur les gènes étudiés.</p> <p>Résultats : 100 patients ont été inclus entre 2012 et 2018. 89 patients ont bénéficié d'une étude génétique (11 dossiers sont encore en cours d'analyse). L'âge moyen du diagnostic était de 39 ans. Il y avait 83% d'hommes. La plupart des patients n'avaient pas d'antécédents familiaux d'HTG. La triglycéridémie (TG) moyenne était de 7,4 g/l, la TG maximale moyenne était de 24 g/l. Au moins 82% de nos patients avaient un syndrome métabolique, 22% une cardiopathie ischémique et 13% une pancréatite aiguë.</p> <p>Sur les gènes étudiés : 65% de nos patients présentaient des variants mineurs validés (composite), 20% portaient des mutations majeures (pathogène) et 15% n'avaient pas d'anomalie génétique (sauvage). Les génotypes étaient statistiquement associés ($p < 0,05$) au nombre total d'allèles à risque : sur l'Apo A5 et sur la somme des trois gènes.</p> <p>L'ancienneté de la maladie, la TG maximale étaient associés significativement au génotype pathogène. La pancréatite aiguë est associée significativement aux génotypes ($p < 0,05$) et était plus fréquente dans le génotype sauvage.</p> <p>Conclusion : Notre série de patients semble homogène sur le plan génétique. La plupart des patients étaient porteurs de variants mineurs sur les gènes étudiés. Seules la TG maximale, l'ancienneté de la maladie et la survenue de pancréatite aiguë varient en fonction des génotypes. Des recherches complémentaires paraissent nécessaire afin d'identifier d'autres déterminants favorisant l'HTG majeure.</p>		
Composition du Jury :		
Président : Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON		
Asseseurs : Madame le Professeur Claire MOUNIER-VEHIER, Madame le Docteur Pascale BENLIAN, Monsieur le Docteur Maxime KWAPICH, Monsieur le Docteur Jean-Michel LECERF (Directeur de thèse)		