DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **6 novembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **MARMONTEL Oriane**

Titre de la thèse : « *Dysrégulations de la production et de la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides - Apports des nouvelles stratégies de sequençage au diagnostic des dyslipidemies monogéniques* »

Résumé

L'hypertriglycéridémie (HTG) correspond à une accumulation des lipoprotéines riches en triglycérides (LRTG) dans la circulation plasmatique, conséquence d'une augmentation de leur synthèse ou plus classiquement décrite, d'une diminution de leur catabolisme. Dans près de 50% des cas, aucune cause génétique n'est identifiée chez les patients présentant une HTG sévère, aussi bien dans le cadre du syndrome de chylomicronémie familiale (FCS) que dans celui du syndrome de chylomicronémie multifactorielle (MCS). Pour améliorer nos connaissances et la caractérisation de ces patients, la conduction de corrélations phénotype-génotype précises grâce à une collaboration clinico-biologique étroite, ainsi que le développement d'outils de diagnostic moléculaire performants, demeurent des enjeux majeurs. Premièrement, l'évaluation de la concentration pré-héparinique en LPL et l'activité post-héparinique 60 minutes après l'injection d'héparine chez 62 patients MCS caractérises génétiquement a permis la mise en évidence deux sous-groupes chez ces patients. Deuxièmement, le développement d'une stratégie séquençage de nouvelle génération permettant d'explorer simultanément les 9 gènes les plus prévalents dans les hypercholestérolémies, les hypocholestérolémies et les HTG, a permis de détecter les variants nucléotidiques avec une sensibilité équivalente au séquençage Sanger mais aussi de détecter des grands réarrangements. L'ensemble des résultats souligne la complexité des mécanismes de régulation du métabolisme des LRTG et l'intérêt de l'étude des interactions gène-gène. Ainsi, ces travaux ont permis de mettre en évidence de nouvelles hypothèses à explorer pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques des HTG sévères et d'améliorer les outils disponibles pour les études de corrélation génotype-phénotype.