

Table des matières

I. RESUME.....	10
II. INTRODUCTION.....	11
1. INTRODUCTION GENERALE.....	11
1.1. Maladies inflammatoires du tube digestif.....	11
1.1.1. Définition.....	11
1.1.2. Epidémiologie.....	11
1.1.3. Etiologie.....	11
1.1.4. Histoire naturelle.....	12
1.1.5. Présentation clinique.....	13
1.1.6. Les sous-groupes de la maladie (classification de MTL).....	13
1.1.7. Les manifestations extra-intestinales et les maladies IMID.....	14
1.1.8. L'évolution et les complications de la maladie.....	16
1.2. Pathogénie des maladies inflammatoires du tube digestif.....	17
1.2.1. Le microbiome intestinal.....	17
1.2.2. La paroi épithéliale intestinale.....	18
1.2.3. L'autophagie.....	20
1.2.4. L'immunité innée.....	23
1.2.5. L'immunité cellulaire.....	25
1.2.6. Les voies régulatrices.....	26
1.3. Traitements médicaux et chirurgicaux.....	30
1.3.1. Evolution des traitements et de leur cibles au cours du temps.....	30
1.3.2. Traitements médicaux des MICI.....	32
1.3.2.1. Les corticoïdes.....	32
1.3.2.2. Les 5-ASA.....	32
1.3.2.3. Les immunomodulateurs.....	32
1.3.2.4. Les biologiques.....	33
1.3.2.4.1. Les anti-TNF.....	34
1.3.2.4.2. Les molécules anti-adhésion.....	34
1.3.2.4.3. Les anti IL12/IL23.....	36
1.3.2.5. Les petites molécules dites «Small molecules drugs» (SMDs).....	36
1.3.3. Traitements chirurgicaux des MICI.....	38
1.4. La génétique des maladies inflammatoires du tube digestif.....	39
1.4.1. Les stratégies d'études de la génétique des maladies monogéniques et	

multigéniques.....	39
1.4.1.1. Maladies monogéniques et multigéniques.....	39
1.4.1.2. Stratégies d'étude génétique.....	40
1.4.1.3. Polymorphismes de l'ADN.....	40
1.4.1.3.1. Single Nucleotide Polymorphism (SNP).....	40
1.4.1.3.2. Les répétitions de séquences ou microsatellites.....	41
1.4.1.3.3. Les polymorphismes structuraux.....	41
1.4.1.3.4. Variations du nombre de copies (CNV).....	41
1.4.1.4. Etudes génétiques de génotypage.....	41
1.4.1.4.1. La liaison génétique et le déséquilibre de liaison.....	41
1.4.1.4.1.1. Liaison génétique ou Linkage.....	41
1.4.1.4.1.2. Déséquilibre de liaison.....	42
1.4.1.4.2. Etudes de liaison.....	42
1.4.1.4.3. Etudes d'association.....	42
1.4.2. Histoire des études génétiques d'association dans les maladies inflammatoires (Gènes candidats, screening du génome par microsatellites et GWAS).....	43
1.4.2.1. Etudes à gènes candidats.....	43
1.4.2.2. Etudes de liaison et screening du génome par microsatellites.....	44
1.4.2.3. Etudes d'association du génome entier (genome-Wide association studies dits GWAS).....	44
1.4.3. Les bénéfices et limites des études génétiques actuelles.....	46
1.4.4. Séquençage de gènes candidats ou séquençage à haut débit de tout l'exome ou du génome entier.....	47
1.4.5. L'architecture génétique des maladies multigéniques: les maladies inflammatoires IMID comme modèle des maladies multigéniques.....	48
1.4.6. Les découvertes génétiques actuelles dans les maladies inflammatoires.....	49
1.4.6.1. CARD15/NOD2.....	49
1.4.6.2. Autophagie.....	50
1.4.6.3. Immunité cellulaire avec la voie des lymphocytes TH17 et l'interleukine IL23.....	50
1.4.6.4. Les voies régulatrices avec l'interleukine IL10 et ses récepteurs.....	51
1.4.6.5. TNFSF15.....	51
1.4.6.6. HLA.....	52
1.4.7. L'impact actuel des études génétiques dans la prise en charge et le traitement des maladies inflammatoires.....	52
1.5. La technologie à haut-débit en séquençage: historique et limites actuelles.....	53
1.5.1. Les différentes étapes de la Next Generation Sequencing (NGS).....	53
1.5.1.1. Construction de bibliothèques.....	53

1.5.1.2. Séquençage NGS proprement dit.....	55
1.5.1.3. Profondeur et couverture.....	57
1.5.1.4. Traitement informatique des données brutes.....	58
1.5.1.5. Interprétation des données.....	59
1.5.2. Les différents niveaux d'approche de la NGS.....	60
1.5.2.1. Séquençage d'un panel de gènes.....	60
1.5.2.2. Séquençage d'un large panel (Mutome).....	61
1.5.2.3. Séquençage d'exome.....	61
1.5.2.4. Séquençage du génome entier.....	62
1.6. La méthodologie analytique et bio-informatique en études génétiques.....	62
1.6.1. Nettoyage des données et contrôle de qualité.....	62
1.6.2. Stratification.....	62
1.6.3. Imputation.....	63
1.6.4. Méta-analyse.....	64
2. INTRODUCTION SPECIFIQUE AU PROJET DE RECHERCHE.....	66
2.1. Les maladies monogéniques associées aux maladies inflammatoires du tube digestif.....	66
2.1.1. Généralités.....	66
2.1.2. Déficit de la barrière épithéliale.....	67
2.1.3. Déficit de l'immunité innée et des neutrophiles.....	68
2.1.3.1. Déficit de production des neutrophiles.....	69
2.1.3.2. Déficit de la migration des neutrophiles.....	70
2.1.3.3. Déficit de la fonction phagocytaire des neutrophiles.....	71
2.1.3.4. Déficit de la production de radicaux libres.....	73
2.1.4. Déficit de l'immunité innée et de la voie de signalisation de NOD2.....	75
2.1.5. Déficit de l'immunité acquise et des voies régulatrices.....	76
2.2. Les maladies inflammatoires pédiatriques ou les formes précoces.....	81
2.3. Les MICI au sein des populations non caucasiennes d'origine marocaine.....	83
2.4. L'héritabilité manquante.....	84
III. HYPOTHESE DU TRAVAIL.....	85
IV. OBJECTIF DU TRAVAIL.....	87
1. Analyse de gènes associés aux maladies monogéniques avec immunodéficience au sein de patients atteints de MICI.....	87
2. Etude de gènes de susceptibilité des MICI au sein d'une population de patients d'origine non- européenne marocaine.....	88
V. TRAVAUX LIES AUX OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	89
VI. DISCUSSION.....	132
1. Etude de gènes associés aux maladies monogéniques avec immunodéficience	

au sein de patients atteints de MICI.....	132
2. Etude d'association de gènes de susceptibilité des MICI au sein d'une population de patients d'origine non-européenne marocaine.....	135
VII. CONCLUSION.....	136
VIII. PERSPECTIVES.....	137
1. Palier à l'héritabilité manquante: identification de variants rares et de variants causaux.....	137
2. Identification de nouveaux mécanismes de la pathogénie de l'inflammation au sein des MICI.....	138
3. Screening des patients atteints de PID avec MICI monogéniques.....	138
3.1. Bénéfices du screening.....	138
3.1.1. Perspective de traitement adapté et spécifique.....	138
3.1.1.1. Inhibiteur de l'IL1 β	139
3.1.1.2. Inhibiteur de l'IL18.....	139
3.1.1.3. CTLA4.....	139
3.1.1.4. HSCT.....	139
3.1.2. Stratégie de médecine prédictive.....	140
3.1.3. Pronostic.....	140
3.2. Population cible pour le screening.....	140
3.3. Modalités du screening.....	143
3.3.1. Confirmation du diagnostic par séquençage du gène candidat après les tests immunologiques.....	143
3.3.2. Séquençage ciblé d'un panel de gènes.....	143
3.3.3. Séquençage de tout l'exome ou génome.....	144
3.3.4. Mendéliome ou Exome clinique.....	145
IX. REFERENCES.....	146
X. ANNEXES.....	167