

Maladies autoimmunes : existe-il une prédisposition génétique ?

BENNIS KENZA
BDNH2A

Travail de recherche encadré par
LALOT Mathilde – Physiologie et métabolisme
CARAYOL Nathalie – Pathologie



EDNH- Paris
Date : le vendredi 5 avril 2019

Sommaire

INTRODUCTION	2
I. LES MALADIES AUTO-IMMUNES	3
1. LA MALADIE DE CROHN	3
a. <i>Qu'est-ce que la maladie de Crohn ?</i>	3
b. <i>Pathogenèse de la maladie de Crohn</i>	4
2. LA MALADIE CÆLIAQUE	6
a. <i>Qu'est-ce que la maladie cœliaque ?</i>	6
b. <i>Pathogenèse de la maladie cœliaque</i>	7
II. L'EXPRESSION GENETIQUE DANS L'AUTO-IMMUNITE	9
1. LES SPECIFICITES DANS LA MALADIE DE CROHN	9
2. LES SPECIFICITES DANS LA MALADIE CÆLIAQUE	10
CONCLUSION	12
EXECUTIVE SUMMARY	13

Introduction

Les maladies auto-immunes représentent une famille d'au moins 80 maladies qui partagent une pathogénèse commune, à savoir, une attaque à médiation immunitaire du corps sur ses propres organes, tissus et cellules. Bien que la plupart de ces maladies soient rares individuellement, elles comptent collectivement parmi les maladies les plus courantes dans les sociétés industrialisées. ^[1] En effet, aujourd'hui les maladies auto-immunes sont des maladies des temps modernes du fait qu'elles soient plus répandues dans les pays développés pour des raisons telles que l'alimentation, le mode de vie, le système de santé ou encore l'hygiène.

Une prédisposition génétique est une probabilité accrue de développer une maladie particulière basée sur la constitution génétique d'une personne. Elle résulte de variations génétiques spécifiques qui sont souvent héritées d'un parent. Ces modifications génétiques contribuent au développement d'une maladie, mais ne la provoque pas directement. ^[2]

Des données cliniques et épidémiologiques ainsi que des données provenant d'animaux de laboratoire démontrent qu'une tendance à développer une maladie auto-immune est héréditaire. Cette tendance peut être importante ou non selon la maladie, mais, en général, les proches parents sont plus susceptibles de développer la même maladie ou une maladie auto-immune apparentée. Un certain nombre de gènes ont été impliqués dans la cause de ces maladies. Ainsi, nous allons étudier le caractère génétique des maladies auto-immunes et pour ce faire nous allons plus particulièrement nous intéresser à la maladie de Crohn ainsi que la maladie cœliaque. Pour cela, nous tenterons de répondre à la problématique suivante : quel rôle joue notre constitution génétique dans les maladies auto-immunes tel que la maladie de Crohn ou encore la maladie cœliaque ?

I. Les maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont le résultat d'une interaction entre des gènes prédisposant et des facteurs environnementaux déclenchants, conduisant à une perte de tolérance à soi-même et à une destruction par le système immunitaire de cellules et/ou de tissus autologues. Une maladie auto-immune peut être définie comme un syndrome clinique causé par l'activation des lymphocytes T ou des lymphocytes B ou des deux, en l'absence d'une infection continue ou d'une autre cause discernable. Ainsi, nous examinerons ci-dessous la susceptibilité génétique de deux maladies auto-immunes suivantes : la maladie de Crohn et la maladie cœliaque du fait qu'elles fassent aujourd'hui parti des maladies auto-immunes les plus répandues et connues.

1. La maladie de Crohn

a. Qu'est-ce que la maladie de Crohn ?

La maladie de Crohn est un trouble complexe et chronique qui affecte principalement le système digestif. Cette pathologie se caractérise par une réponse immunitaire anormale qui engendre une importante inflammation. Elle affecte le plus souvent les parois intestinales, en particulier dans la partie inférieure de l'intestin grêle (l'iléon) et dans certaines parties du gros intestin (le côlon). Cependant, l'inflammation peut se produire dans n'importe quelle partie du système digestif, de la bouche à l'anus. Les tissus enflammés deviennent épais, gonflés et les surfaces internes du système digestif peuvent développer des plaies ouvertes, appelées ulcères.

La maladie de Crohn apparaît le plus souvent à la fin de l'adolescence ou dans la vingtaine, bien que la maladie puisse apparaître aujourd'hui à tout âge. Les signes et symptômes les plus courants de cette affection sont la diarrhée chronique, les douleurs et crampes abdominales, la perte d'appétit, la perte de poids ou encore la fièvre. Certaines personnes atteintes de la maladie de Crohn peuvent avoir des saignements rectaux en raison de l'inflammation des tissus de l'intestin. Avec le temps, des saignements rectaux peuvent entraîner une diminution du nombre de globules rouges entraînant ainsi une anémie. Les complications les plus communes dans le cas de la pathologie sont essentiellement des sténoses de l'intestin : les parois de l'intestin ont tendance à s'épaissir et ainsi réduire le diamètre de l'intestin. Ces sténoses peuvent donner lieu à une obstruction du transit intestinal provoquant ainsi des bouchons ou des nœuds (occlusion). Certains patients peuvent également développer des fistules : des connexions anormales entre l'intestin et d'autres tissus. Les parois intestinales des patients atteints de Crohn étant fragiles, elles peuvent se fissurer ou se rompre : on appelle cela une perforation intestinale, cette dernière peut provoquer par exemple une infection de la cavité de l'abdomen. Pour finir, on peut retrouver des cas de dénutrition dû aux importantes carences nutritionnelles des patient, notamment en vitamine B12 et D, mais aussi un cancer du côlon.

Afin de diagnostiquer cette pathologie, des tests sont effectués par des gastro-entérologues (médecin spécialisé dans les maladies digestives), notamment des tests sanguins (recherche d'anémies causées par les saignements ; par exemple, une grande quantité de globules blancs est un signe d'inflammation ou d'infection), des tests de selles, une coloscopie (permettant de rechercher des lésions), un entéroscanner (recherche d'abcès, fistules et sténoses) ou encore un entérocapsule (lorsque la coloscopie et l'entéroscanner n'aboutissent pas).

Les traitements possibles sont alors une prise de médicaments tels que des anti-inflammatoires, de la cortisone ou encore des stéroïdes. Une éventuelle chirurgie (colostomie permettant de retirer une partie de l'intestin afin de neutraliser des complications hémorragiques proches de pus ou encore de perforation) est aussi possible, ou encore une supplémentation nutritionnelle par voie intraveineuse (supplémentation en calcium, vitamine D ou d'autres compléments permettant de prévenir l'ostéoporose pour les patients sous corticoïdes ou encore de combler les carences des patients en vitamines et minéraux).^[3]

b. Pathogenèse de la maladie de Crohn

Une revue scientifique datant de 2015 et portant sur la pathogenèse de la maladie de Crohn a mis en avant les progrès qui ont été réalisés sur les processus biologiques impliqués dans le maintien de l'homéostasie de la muqueuse intestinale dans la maladie de Crohn. De plus, certaines études clé portant sur les rôles en interaction de la susceptibilité génétique, de la fonction immunitaire et du microbiote intestinale dans la maladie ont été également exposés dans cet ouvrage. En effet, la pathogenèse de la maladie de Crohn implique une interaction complexe dans le temps entre les mécanismes génétiques, épigénétiques, immunologiques et microbiologiques affectés par l'exposition à des facteurs déclencheurs. Chaque patient possède une signature pathogène unique composée de différentes contributions de chacun de ces facteurs. La stratification des patients sur la base de ces signatures peut conduire les patients à des thérapies plus ciblées, personnalisées et efficaces.^[4] (Annexe 1)

- **La réponse immunitaire :**

Le système immunitaire est un réseau complexe de cellules qui interagissent les unes et les autres pour défendre l'organisme contre les envahisseurs étrangers. Les globules blancs en circulation patrouillent à la recherche d'envahisseurs étrangers, tels que des bactéries ou des virus, des cellules « non-soi », qui sont considérées comme dangereuses. Lorsque les globules blancs détectent ces intrus, ils déclenchent une réponse immunitaire appelée « inflammation » qui entraîne la destruction et l'élimination des substances étrangères. Dans le cas de la maladie de Crohn on retrouvera une mauvaise régulation du système immunitaire. En effet, celle-ci se caractérise par des anomalies au niveau de la réponse immunitaire innée et spécifique. La réponse immunitaire innée se présente comme la première ligne de défense non-spécifique et immédiate de l'organisme. Une suite de mécanismes, entrant en jeu, associant une augmentation de la perméabilité de l'intestin notamment à l'égard des bactéries du tube digestif qui sont alors capables d'induire une inflammation et d'attirer des cellules immunitaires dans la paroi

intestinale. Ces cellules immunitaires spécialisées vont alors induire une réponse spécifique contre les constituants de la propre flore intestinale du malade, à l'origine d'un entretien de l'intestin grêle ou bien du colon.^[5]

- **Facteurs environnementaux :**

Une incidence de la maladie de Crohn dans les pays développés ou encore l'apparition de la maladie chez des conjoints sont des arguments en faveur du rôle des facteurs environnementaux dans la maladie. La recherche dans le domaine des facteurs environnementaux dans les Maladies Inflammatoires Chronique de l'Intestin (MICI) est basée sur des études épidémiologiques (géographiques et cas-témoin), cliniques et expérimentales. Le rôle de deux facteurs environnementaux a été défini clairement dans les MICI : par exemple, le tabagisme est un facteur de risque de la maladie de Crohn. De nombreux autres facteurs environnementaux des MICI ont été étudiés, notamment les agents infectieux, l'alimentation, les médicaments, le stress ou encore le statut social. Parmi eux, les mycobactéries atypiques, les contraceptifs oraux ou encore les antibiotiques pourraient jouer un rôle dans la maladie de Crohn. À ce jour, trois hypothèses associent les facteurs environnementaux à la pathophysiologie des MICI (perte de tolérance du système immunitaire intestinal à la flore bactérienne) : les hypothèses d'hygiène, d'infection et de chaîne du froid. Il reste beaucoup encore à faire pour identifier les facteurs de risque de la maladie de Crohn. Il est utile d'effectuer des recherches pour identifier les facteurs environnementaux qui pourraient être à l'origine d'une prédisposition à la pathologie.^[6]

- **L'influence de la flore intestinale :**

Certains experts suggèrent que les changements dans le microbiome intestinal (la communauté de microbes – comme les bactéries et les virus, qui vivent dans l'intestin – peuvent jouer un rôle. Les bactéries intestinales métabolisent l'azote dans notre intestin pour produire les acides aminés et les enzymes dont elles ont besoin pour prospérer. Certains types de bactéries qui s'emparent de l'intestin peuvent contribuer à la maladie intestinale inflammatoire, y compris la maladie de Crohn. Pour étudier la relation entre le métabolisme de l'azote bactérien et les maladies inflammatoires de l'intestin, une équipe dirigée par le Dr Gary D. Wu de l'université de Pennsylvanie a analysé les microbes intestinaux et les acides aminés chez les patients atteints de la maladie de Crohn. La recherche a été financée en partie par le National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases et le National Institute of General Medical Sciences (NIGMS). Les travaux de l'équipe ont montré une activité accrue des gènes associés au métabolisme de l'azote dans des échantillons des selles prélevés chez 90 enfants atteints de la maladie de Crohn, comparativement à des échantillons prélevés chez 26 enfants sains. Dans la présente étude, les chercheurs ont trouvé des niveaux plus élevés d'acides aminés et de leurs dérivés dans les échantillons de celles des personnes atteintes de la maladie de Crohn. Ceux-ci ont été corrélés avec des niveaux élevés d'un groupe de bactéries intestinales appelées Protéobactéries. Certaines bactéries du côlon utilisent une enzyme appelée uréase pour produire de l'ammoniac. L'ammoniac constitue une source importante d'azote pour alimenter leur croissance. Les chercheurs ont suivi l'azote chez des souris avec

des bactéries intestinales normales, des bactéries intestinales appauvries ou des intestins appauvris et recolonisés avec des bactéries qui ont de faibles taux d'uréase. Ils ont découvert que l'enzyme permet aux bactéries intestinales de produire de l'ammoniac qui est ensuite utilisé pour produire des acides aminés. Les scientifiques ont éliminé les microbiomes intestinaux des souris et ont ensuite introduit *Escherichia coli* (un type de protéobactérie) qui ont été génétiquement modifiés pour produire des niveaux élevés ou faibles d'uréase. Des taux élevés d'uréase ont fait prospérer les protéobactéries dans les intestins des souris. De faibles niveaux d'uréase ont conduit à des microbiomes intestinaux plus sains. Ainsi, à l'aide d'une technique semblable à celle utilisée pour éliminer le microbiome intestinal des souris, l'équipe a démontré qu'elle pouvait réduire le nombre de bactéries intestinales chez cinq personnes. Cela suggère un moyen de modifier les bactéries intestinales chez les personnes qui peuvent mener à un microbiome plus sain. « Comme il s'agit d'une seule enzyme impliquée dans ce processus, il pourrait s'agir d'une solution ciblée », explique M. Wu. « L'idée serait qu'on pourrait « fabriquer » la composition du microbiote d'une manière qui manque de cette enzyme particulière. » Le groupe étudie actuellement les traitements de la maladie de Crohn en se basant sur ces résultats dans des études cliniques.^[7]

2. La maladie cœliaque

a. Qu'est-ce que la maladie cœliaque ?

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune, déclenchée par l'ingestion de gluten chez les personnes génétiquement sensibles.

Le diagnostic de la maladie cœliaque nécessite à la fois une biopsie duodénale qui montre les résultats caractéristiques de la lymphocytose intraépithéliale, de l'hyperplasie des cryptes et de l'atrophie des villosités et une réponse positive à un régime sans gluten. Il s'accompagne également de test sérologique : l'indication typique comprend des ballonnements inexplicables, une diarrhée chronique avec ou sans malabsorption, le syndrome du côlon irritable... Les tests d'anticorps les plus sensibles pour le diagnostic de la maladie cœliaque appartiennent à la classe des IgA. Les tests disponibles incluent ceux concernant les anticorps anti-gliadine, les anticorps conjonctifs (antiréticuline et antiendomysiaux) et les anticorps dirigés contre la transglutaminase tissulaire, enzyme responsable de la désamination de la gliadine dans la lamina propria.^[8] (Annexe 2)

La maladie cœliaque est l'un des troubles les plus courants au niveau mondial. La maladie peut se traduire par une série de manifestations cliniques, y compris le syndrome de malabsorption typique (diarrhée chronique, perte de poids ou encore distension abdominale) ainsi qu'un éventail de symptômes pouvant affecter tout organe ou système organique. L'unique traitement contre la maladie est un régime strict sans gluten. D'autre part, si le syndrome de malabsorption persiste malgré un régime sans gluten, il faudra écarter certaines complications de la maladie cœliaque telles que : l'adénocarcinome de l'intestin grêle, la sprue réfractaire ou encore le lymphocyte à cellule T associé à une entéropathie.

b. Pathogénèse de la maladie cœliaque

La pathogénèse de la maladie cœliaque, qui entraîne la destruction des entérocytes et l'atrophie villositaire qui s'ensuit, est liée au gluten alimentaire, la principale protéine de stockage du blé, de l'orge et du seigle, et aujourd'hui, plusieurs explications sont proposées. La gliadine est un extrait de glycoprotéine du gluten qui est considéré comme directement toxique pour les entérocytes des personnes atteintes de la maladie, principalement par surexpression de l'IL-15 dans l'intestin. Ainsi, nous allons voir par la suite le rôle exact du gluten dans la maladie, la réponse immunitaire de l'organisme, les facteurs environnementaux ainsi que l'influence du microbiote intestinal sur celle-ci.

- **Le rôle du gluten :**

Le gluten est un mélange complexe de protéines de stockage du blé, un aliment de base pour la plupart des populations dans le monde. La protéine de gluten est enrichie en glutamine et en proline et est mal digérée dans le tractus gastro-intestinal supérieur humain. Le terme gluten désigne l'ensemble du composant protéique du blé. La gliadine est la fraction de gluten soluble dans l'alcool qui contient l'essentiel des composants toxiques. Les molécules non-digérées de gliadine, telles que les peptides d'une fraction d'alpha-gliadine (composée de 33 acides aminés) sont résistantes à la dégradation par les protéases membranaires à la frontière gastrique, pancréatique et intestinale dans l'intestin humain et restent ainsi dans la lumière intestinale après ingestion de gluten. Ces peptides traversent la barrière épithéliale de l'intestin, éventuellement lors d'infections intestinales, et interagissent avec les cellules présentatrices d'antigène dans la lamina propria.^[9] (Annexe 3)

- **La réponse immunitaire :**

La maladie cœliaque est un trouble complexe de l'intestin grêle dû à une réponse immunitaire non régulée à la gliadine de blé et aux protéines apparentées qui entraîne une entéropathie de l'intestin grêle. Il est généralement admis que la maladie cœliaque est une maladie à médiation cellulaire T dans laquelle les peptides dérivés de la gliadine, sous forme native ou désamidés par la transglutaminase tissulaire, activent les lymphocytes T infiltrant la lamina propria qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires. Des études récentes indiquent que la gliadine contient également des peptides capables d'activer une réponse immunitaire innée. La plupart des événements d'activation immunitaire innée sont inhibés par des anticorps neutralisants confirmant ainsi le rôle clé de cette cytokine comme médiateur des lésions de la muqueuse intestinale induites par l'ingestion de gliadine. Il reste à établir dans quelle mesure la capacité des peptides de la gliadine à activer l'immunité innée est liée à d'autres propriétés biologiques exercées non seulement sur les cellules et tissus cœliaque, mais aussi à la spécificité des patients cœliaques, qui est probablement liée à leur constitution génétique.^[10] (Annexe 3)

- **Facteurs environnementaux :**

Des études épidémiologiques ont signalé un rôle important des facteurs environnementaux dans le développement de la maladie cœliaque. L'administration de gluten avant l'âge de 4 mois est associée à un risque accru de développement de la maladie et l'introduction de gluten après 7 mois est associée à un risque modéré. Cependant, le chevauchement de l'introduction du gluten et de l'allaitement maternel peut être un facteur de protection plus important pour minimiser le risque de la maladie cœliaque. Une étude plus approfondie des facteurs environnementaux pourrait faciliter l'élaboration d'une stratégie de prévention de la maladie. ^{[11][12]}

- **L'influence de la flore intestinale :**

Il est reconnu que le microbiote intestinal joue un rôle dans le déclenchement et la perpétuation de l'inflammation intestinale dans de nombreuses maladies chroniques. La plupart des études font état d'une dysbiose intestinale chez des patients atteints de la maladie cœliaque, non traités et traités par un régime sans gluten, comparativement aux témoins sains. Un microbiote dysbiotique semble être associé à des symptômes gastro-intestinaux persistants chez les patients atteints de la maladie cœliaque traitée, ce qui suggère son implication pathogène dans ces cas particuliers. Pour mieux comprendre si la dysbiose intestinale est la cause ou la conséquence de la maladie, des études prospectives sont en cours chez des nourrissons en bonne santé présentant un risque familial de maladie cœliaque. Ces études ont révélé que le génotype de l'hôte de la maladie cœliaque sélectionne pour les premiers colonisateurs de l'intestin du nourrisson, ce qui, combiné à des facteurs environnementaux tels que l'allaitement ou les antibiotiques pourrait influencer le développement de la tolérance orale au gluten. En retour, la dysbiose pourrait favoriser une réponse anormale au gluten. ^[13]

La destruction ou la perturbation des propres tissus de l'organisme par le système immunitaire résulte d'une interaction complexe de facteurs génétiques et environnementaux. Ainsi, nous analyserons ci-dessous l'expression génétique dans l'auto-immunité.

II. L'expression génétique dans l'auto-immunité

Une prédisposition génétique, aussi appelée susceptibilité génétique, est une probabilité accrue de développer une maladie particulière basée sur la constitution génétique d'une personne. Une prédisposition génétique résulte de variations génétiques spécifiques qui sont souvent héritées d'un parent. Ces modifications génétiques contribuent au développement d'une maladie, mais ne la provoquent pas directement. Certaines personnes ayant une variation générique prédisposant attraperont la maladie tandis que d'autres, même au sein d'une même famille, ne la contracteront jamais.

Ainsi, la composante génétique des maladies auto-immunes est révélée par le risque accru de développer une maladie auto-immune transmise par les jumeaux ou les frères et sœurs atteints.

1. Les spécificités dans la maladie de Crohn

Un nombre important des gènes liés à la maladie de Crohn sont impliqués dans le fonctionnement du système immunitaire, notamment NOD2 (ou CARD15), ATG16L1, IL23R et IRGM. Les protéines produites à partir de ces gènes aident le système immunitaire à détecter et à réagir de manière appropriée aux bactéries situées dans la muqueuse du tube digestif. De nombreuses protéines jouent un rôle dans l'autophagie : c'est le processus utilisé par les cellules pour entourer et détruire les bactéries et virus. Des variations de ces gènes peuvent perturber l'autophagie ou altérer la réponse immunitaire aux bactéries du système digestif. Associés à d'autres facteurs génétiques et environnementaux, ces changements peuvent entraîner une inflammation chronique et entraîner des problèmes digestives caractéristiques de la maladie de Crohn. Des chercheurs ont identifié au moins 200 variations génétiques qui influent sur le risque de la maladie de Crohn altérant d'une manière ou d'une autre le fonctionnement du système immunitaire. En revanche, la structure héréditaire de la maladie n'est pas claire, car de nombreux facteurs génétiques et environnementaux sont susceptibles d'être impliqués. Cependant, la maladie de Crohn a tendance à se regrouper en familles : environ 15% des personnes touchées ont un parent au premier degré atteint du trouble.

Jusqu'à présent de nombreux gènes ont été impliqués dans le pronostic de la maladie de Crohn et de nombreuses tentatives ont été faites pour classifier les profils génétiques de cette maladie. Il est intéressant de noter que CARD15 semble être non seulement un gène de susceptibilité, mais aussi un gène modificateur de la maladie pour la maladie de Crohn. En effet, les nombreuses études publiées sur la pertinence clinique des mutations de CARD15, plusieurs fournissent des données sur la localisation de la maladie, mais la majorité d'entre elles appuient une association significative des mutations CARD15 avec le site de la maladie iléale, tandis que certaines démontrent un lien avec l'absence de localisation colique. D'autres études ont révélé un lien avec l'apparition précoce de la maladie. En effet, ces recherches appuient la thèse selon laquelle la maladie de Crohn pédiatrique est une maladie plus génétique si on la compare à d'autres modèles de maladies polygéniques.^[14]

2. Les spécificités dans la maladie cœliaque

La maladie cœliaque a un héritage multifactoriel, elle ne dépend donc pas uniquement de mutations spécifiques d'un seul gène mais elle est causée par une combinaison de facteurs environnementaux et de variations de plusieurs gènes.

L'agrégation familiale (10-20%) et des taux de concordance de la maladie plus élevés chez les jumeaux monozygotes que dizygotes (83-86% vs 11%) ont été confirmés, indiquant une forte contribution génétique dans l'apparition de la maladie. ^{[15] [16]}

L'antigène leucocytaire humain (HLA) est le principal facteur génétique prédisposant de la maladie et le comité de nomenclature génétique (HUGO) a désigné les gènes HLA-DQ1 et HLA-DQB1 de classe II comme étant CELIAC1. Le complexe HLA est principalement lié à la maladie car il contient environ 200 gènes, dont la moitié a une fonction immunitaire. De nombreuses analyses de liaisons génétiques ont identifié des loci sensibles dans certains chromosomes, à savoir les chromosomes 2, 5, 6, 9 et 15. Cela révèle la complexité multifactorielle de la maladie qui est associée à la présence des hétérodimères HLA (complexes de protéines composé de deux sous-unités différentes). Néanmoins, la région HLA à elle seule représente environ 40% de l'hérédité de la maladie, ce qui signifie que d'autres gènes sont impliqués dans la susceptibilité à la maladie.

De nombreux loci candidats ont été étudiés, mais seules trois régions chromosomiques 5q31-q33 (CELIAC2), 2q33 (CELIAC3) et 19p13.1 (CELIAC4), ont été officiellement reconnues comme facteurs génétiques prédisposants. ^{[17] [18] [19]} Au cours des dernières années, les études d'associations à l'échelle du génome ont permis d'identifier de nombreux gènes non-HLA associés à un risque accru de maladie cœliaque : ceux codant pour les cytokines, les chimiokines et leurs récepteurs, les molécules d'adhésion cellulaire et les activateurs des cellules T et B. ^{[20] [21]} Quoiqu'il en soit, la contribution génétique non-HLA à la maladie est faible (environ 15%) et ces polymorphismes ne sont pas pris en compte dans le calcul du risque génétique de la pathologie. ^{[22] [23]}

À ce jour, seul le typage moléculaire HLA joue un rôle dans la prise en charge clinique de la maladie. La maladie ne se développe pas, à moins qu'une personne ait des allèles codant pour les protéines HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 : les produits de deux des gènes HLA. Cependant, plusieurs personnes, dont la plupart ne souffrent pas de la maladie cœliaque, portent ces allèles. Leur présence est donc nécessaire mais non suffisante pour le développement de la maladie. Des études chez des frères et sœurs et des jumeaux identiques suggèrent que la contribution des gènes HLA à la composante génétique de la maladie cœliaque est inférieure à 50%. Plusieurs gènes non HLA susceptible d'influer sur la susceptibilité à la maladie ont été identifiés, mais leur influence n'a pas été confirmée. ^{[24] [25]}

L'allèle HLA-DQ2 est identifié chez 90-95% des patients atteints de la maladie cœliaque et l'allèle HLA-DQ8 est identifié chez la plupart des patients restants. Sachant que ces allèles se produisent dans 30-40% de la population générale, l'absence de ces allèles est importante pour sa valeur prédictive négative élevée. Ainsi, la présence ou l'absence de HLA-DQ2 et HLA-DQ8 est importante pour déterminer quels membres de la famille doivent être soumis à un test sérologique et est utile pour éliminer la maladie chez les patients déjà soumis à un régime sans gluten ou chez ceux chez qui le diagnostic n'est pas clair. ^[26]

Conclusion

Bien que l'identification d'un terrain commun génétique soit essentielle à une meilleure compréhension et au traitement des maladies auto-immunes, les facteurs environnementaux peuvent également jouer un rôle important dans le déclenchement de ce type de maladie.

Il serait intéressant d'étudier de nouveaux marqueurs immunogénétiques afin de permettre un diagnostic plus précis et une prédiction du développement de la maladie pour la mise en place de prévention. De plus, la mise en valeur des gènes de susceptibilité permettrait une amélioration de la compréhension des chercheurs et spécialistes de la physiopathologie des maladies auto-immunes. Cela permettra également d'envisager l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les maladies auto-immunes et inflammatoires.

D'autre part, ces dernières années des progrès sont intervenues dans le domaine de l'épigénétique. Ils indiqueraient que les maladies auto-immunes et plus précisément les maladies rhumatismales sont régies par des régulations épigénétiques. Ainsi, il serait intéressant de rechercher le lien entre l'épigénétique et d'autres maladies auto-immunes tel que la maladie de Crohn ou la maladie coéliquaue.

EXECUTIVE SUMMARY

Autoimmune diseases represent a family of at least 80 diseases that share a common pathogenesis, namely, an immune-mediated attack by the body on its own organs, tissues and cells. Although most of these diseases are rare individually, they are collectively among the most common diseases in industrialized societies.

A genetic predisposition is an increased probability of developing a particular disease based on a person's genetic makeup. It results from specific genetic variations that are often inherited from a parent. These genetic modifications contribute to the development of a disease, but do not directly cause it. [2]

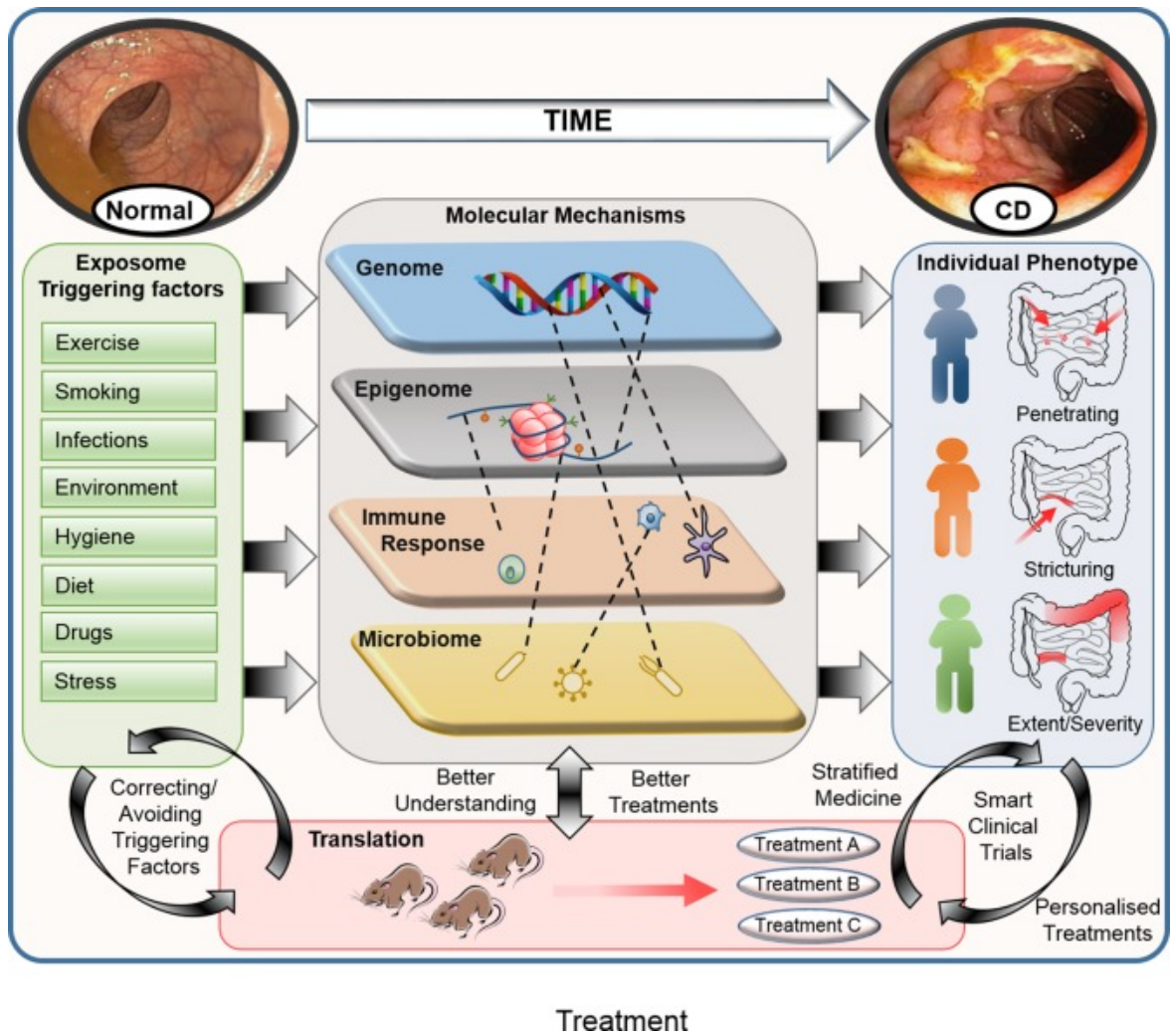
Thus, we will study the genetic character of autoimmune diseases and to do so, we will focus on Crohn's disease and celiac disease. Based on the following question: what role does our genetic make-up play in autoimmune diseases such as Crohn's disease or celiac disease?

Although the identification of a common genetic ground is essential for a better understanding and treatment of autoimmune diseases, environmental factors can also play an important role in the onset of the disease.

It would be interesting to study new immunogenetic markers in order to allow a more accurate diagnosis and prediction of disease development for the implementation of prevention. In addition, highlighting susceptibility genes would improve the understanding of researchers and specialists in the pathophysiology of autoimmune diseases. This will also make it possible to consider the development of new therapeutic strategies for autoimmune as well as inflammatory diseases.

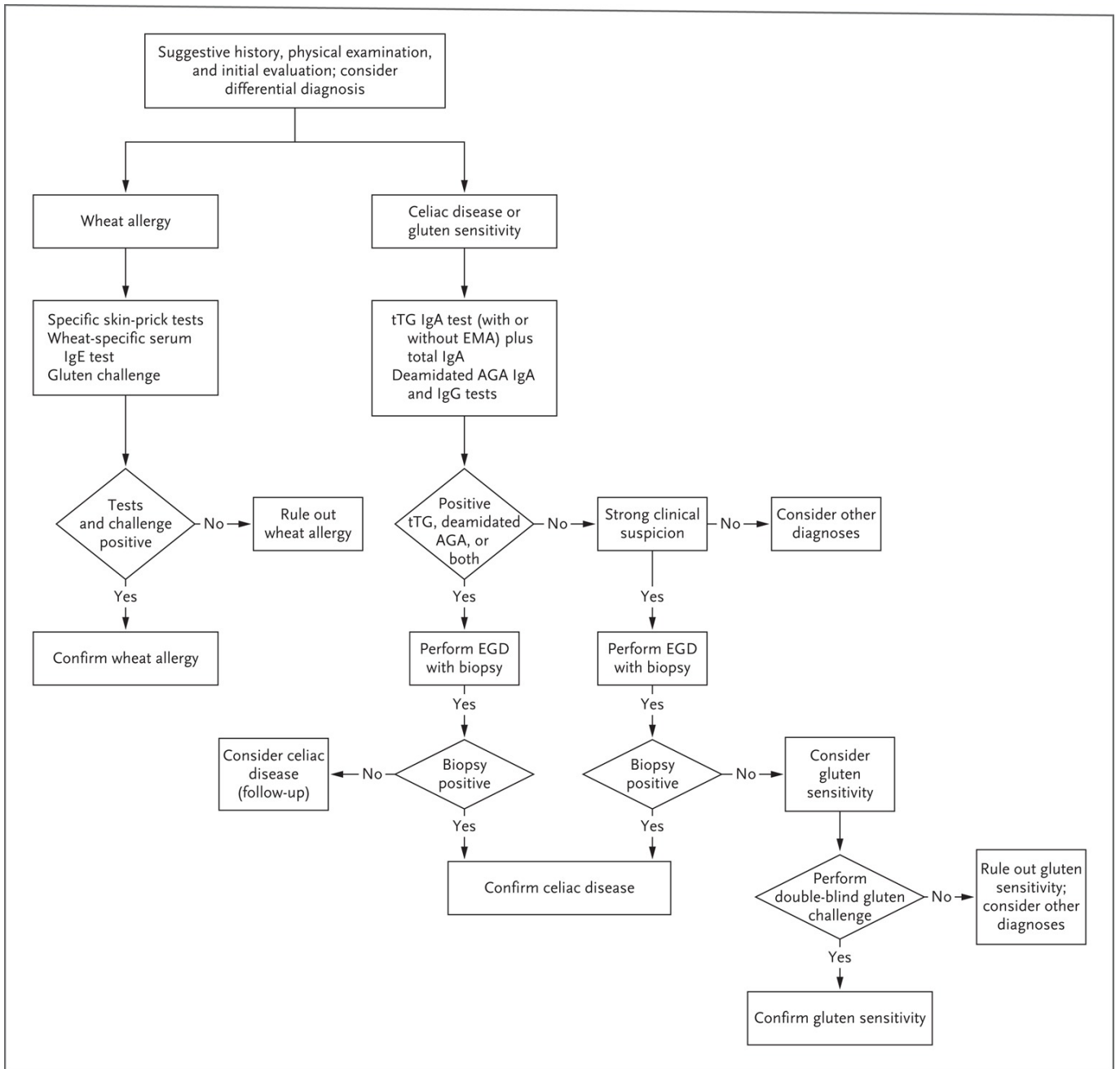
ANNEXES

Annexe 1 : Interactions des multicouches dans la pathogénèse de la maladie de Crohn.



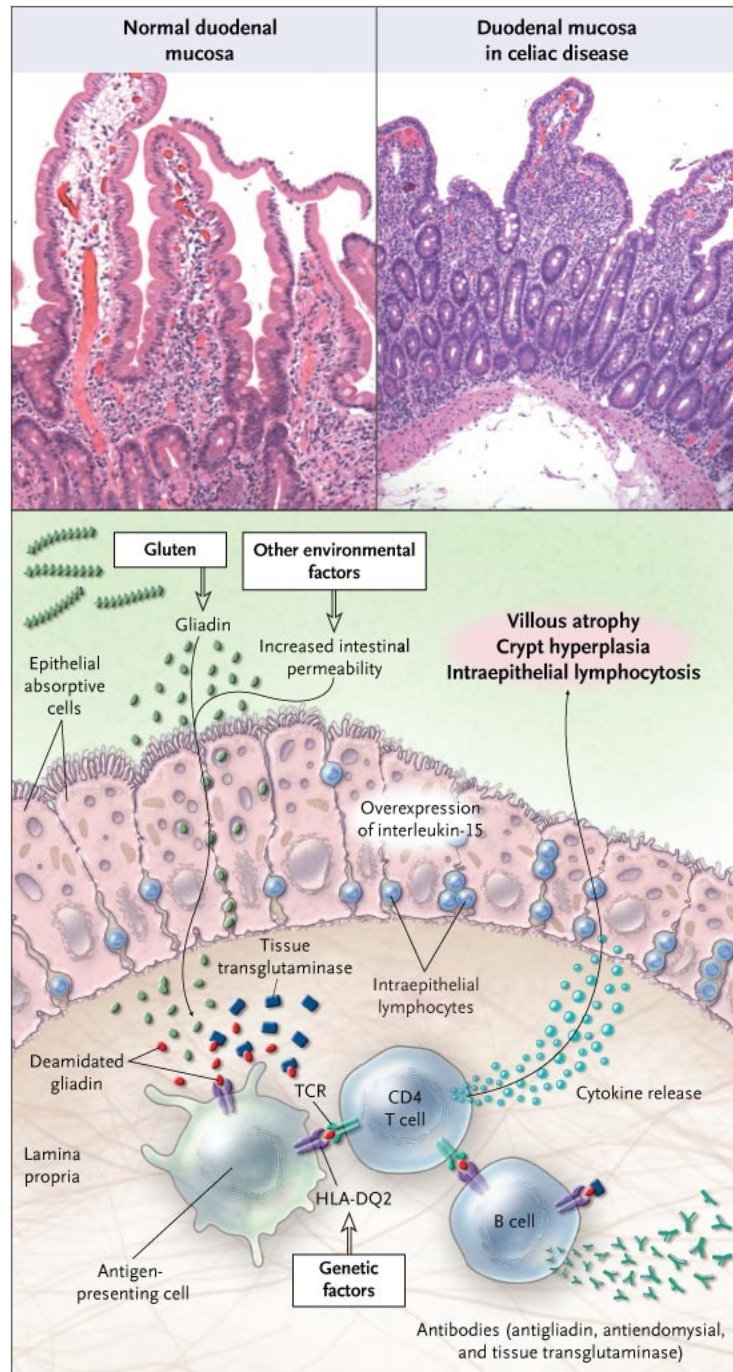
Source: Pubmed – Pathogenesis of Crohn's disease (2015) – Ray Boyapati, Jack Satsangi, Gwo-Tzer Ho

Annexe 2 : Algorithme proposé pour le diagnostic différentiel des troubles liés au gluten.



Source: *The New England Journal of Medicine – Maladie cœliaque (2012) – Alessio Fasano, Carlo Catassi*

Annexe 3 : Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunitaires et génétiques dans la maladie cœliaque.



Source: *The New England Journal of Medicine – Maladie cœliaque (2007) – Peter HR Green and al*

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rai E, Wakeland EK. (2011). *Genetic predisposition to autoimmunity-what have we learned*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288738>
- [2] U.S National Library of Medicine (2019). *What does it mean to have a genetic predisposition to disease?* [Review Article] Genetics Home Reference. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/mutationsanddisorders/predisposition>
- [3] U.S National Library of Medicine (2019). *Crohn Disease*. [Review Article] Genetics Home Reference. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/crohn-disease#diagnosis>
- [4] Ray Boyapati, Jack Satsangi, Gwo-Tzer Ho. (2015). *Pathogenesis of Crohn's disease*. [Review Article] Pubmed Reference. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4447044/>
- [5] Cong Dai, Min Jiang, Ming-Jun Sun. (2015). *Innate immunity and adaptative immunity in Crohn's disease*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356855/>
- [6] Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F. (2006). *Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis (excluding tobacco and appendectomy)*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16885870>
- [7] Ni J, Shen TD, Chen EZ, Bittinger K, Bailey A, Roggiani M, Sirota-Madi A and al. (2017). *A role for bacterial urease in gut dysbiosis and Crohn's disease*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141885>
- [8] Alaa Rostom, Catherine Dubé, Ann Cranney, Navaas Saloojee, Richmond Sy, and al. (2005). *The diagnostic accuracy of serologic test for celiac disease: A systematic review*. [Review Article] ScienceDirect. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508505001976>
- [9] Lu Shan, Oyvind Molberg, Isabelle Parrot, Felix Hausch, Ferda Filiz and al. (2002). *Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue*. [Review Article] Science. Available at: <http://science.sciencemag.org/content/297/5590/2275>
- [10] Gianfrani C, Auricchio S, Troncone R. (2005) *Adaptive and innate immune responses in celiac disease*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15876458>

- [11] Anneli Ivarsson, Olle Hernell, Hans Stenlund, Lars Ake Persson. (2002). *Breast-feeding protects against celiac disease*. [Review Article] Oxford Academic. Available at: <https://academic.oup.com/ajcn/article/75/5/914/4689407>
- [12] Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, and al. (2005). *Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease*. [Review Article] Web of science. Available at: <https://urlz.fr/8Zl5>
- [13] Maria Carmen Cenit, Marta Olivares, Pilar Codoner-Franch, Yolanda Sanz. (2015). *Intestinal microbiota and celiac disease : cause, consequence or co-evolution?* [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4555153/>
- [14] Radford-Smith G, Pandeya N. (2006) *Associations between NOD2/CARD15 genotype and phenotype in Crohn's disease—Are we there yet?* [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131470/>
- [15] Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S and al. (2002) *The first large population based twin study of coeliac disease*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950806/>
- [16] Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R and al. (2006) *Serologic and genetic markers of celiac disease : a sequential study in the screening of first degree relatives*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16456406/>
- [17] Kagnoff MF. (2007) *Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200705/>
- [18] Schuppan D, Junker Y, Barisani D. (2009) *Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766641/>
- [19] Wolters VM, Wijmenga C. (2008) *Genetic background of celiac disease and its clinical implications*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184122/>
- [20] Garner CP, Murray JA, Ding YC, Tien Z, Van Hell DA, Neuhausen SL. (2009) *Replication of celiac disease UK genome-wide association study results in a US population*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648293/>

- [21] Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V and al. (2011) *Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22057235/>
- [22] Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. (2010) *The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212505/>
- [23] Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. (2012) *From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22580835/>
- [24] L Greco, R Romino, I Coto, N Di Cosmo, S Percopo and al. (2002). *The first large population based twin study of coeliac disease*. [Review Article] GUT. Available at: https://gut.bmj.com/content/50/5/624?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=GUT_TrendMD-0
- [25] Ludvig M Sollid, Benedicte A Lie. (2005). *Celiac Disease Genetics : Current Concepts and Pratical Applications*. [Review Article] ScienceDirect. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154235650500532X>
- [26] Katri Kaukinen , Jukka Partanen, Markku Maki, Pekka Collin. (2002). *HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease*. [Review Article] ScienceDirect. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002927001040333>