

Résumé

Ce travail de thèse a permis, dans un premier temps, de mettre en évidence de nouveaux grands réarrangements dans trois pathologies étudiées au laboratoire : la mucoviscidose, la pancréatite chronique et l'hémochromatose. En particulier, ces travaux ont permis de trouver de nouveaux CNVs (*Copy Number Variations*) pathologiques dans le gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), de mieux comprendre les mécanismes d'un remaniement complexe dans *PRSS1* (*Protease Serine 1*) et d'aider à caractériser finement un réarrangement dans *HFE* (*Hemochromatosis*). Ces études ont donc servi de preuve de concept pour l'utilisation de puces à ADN à l'échelle d'un gène et dans des zones difficiles car riches en séquences répétées.

Dans un second temps, la recherche de facteurs de susceptibilité génétiques aux infarctus cérébraux (AICs) du sujet jeune a été réalisée chez 168 cas et 200 témoins âgés de moins de 40 ans. Dans notre population, l'hypertension, les migraines, le tabac, et la prise de stupéfiants sont des facteurs de risque importants, multipliant respectivement par 35, 3,8, 4 et 2,8 le risque d'AIC. Notre étude pangénomique par *CGH-array* (*Comparative Genomic Hybridization-array*) a mis en évidence 98 régions polymorphiques dans le génome humain. Parmi elles, la délétion d'une partie du gène *NOTCH2*, pourrait jouer un rôle protecteur dans la survenue des AICs (OR=0,11 [0,01-0,87] ; p=0,013) mais qui ne dépasse pas le seuil fixé par la correction de Bonferroni). Ce travail a également mis en évidence environ 400 CNVs rares, dont deux récurrents chez les cas, l'un portant les gènes *CRELD2* (*cysteine-rich with EGF-like domains 2*) et *AGL12* (*asparagine-linked glycosylation 12, alpha-1, 6-mannosyltransferase*) (p=0,02) et le deuxième situé en 5' du gène *VBP1* (*von Hippel-Lindau binding protein 1*) (p=0,04). Enfin, une approche gènes candidats a été effectuée sur les gènes *NOTCH2* et *ALOX5AP* (*5-lipoxygenase activating protein*) sans donner de résultats significatifs. Ceci a également été réalisé sur les mutations principales de trois gènes de la coagulation (*Facteur II*, *Facteur V Leiden* et *MTHFR*). Une association significative a été mise en évidence entre la C677T du gène *MTHFR* (*5,10-methyltetrahydrofolate*) et les infarctus cérébraux du sujet jeune (OR=2,39, p=0,02 pour le génotype TT). Ce travail de thèse a permis de confirmer l'existence de facteurs de risque environnementaux et génétiques déjà connus mais surtout d'émettre de nouvelles hypothèses génétiques dans la survenue des AICs du sujet jeune.

Mots-clés

CGH-Array, variabilité génomique, CNVs, infarctus cérébraux, jeunes, facteurs de risque, *MTHFR*

Abstract

The use of locus-specific array-CGH (Comparative Genomic Hybridization) has allowed us to detect large rearrangements in three pathologies of our laboratory: cystic fibrosis, chronic pancreatitis and hemochromatosis. We successfully observed new pathological CNV (Copy Number Variations) in the *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) gene and characterized complex events in *PRSS1* (Protease Serine 1) and *HFE* (Hemochromatosis) genes, showing that the use of this technique is possible even in regions with high sequence homologies.

We also confirmed that hypertension, migraine, tobacco and drugs are high significant risk factors for ischemic strokes (IS) in young population (under 40 years) (OR=35, 3.8, 4 and 2.8, respectively). Then, we tried to identify new genetic susceptibility loci using a pangenomic approach. Among the 98 copy number polymorphisms (CNP) observed, an interstitial *NOTCH2* deletion is candidate for a protective role in IS (OR=0.11 [0.01-0.87] ; p=0.013 before Bonferonni correction). We also observed approximately 400 uncommon CNV, two of them being particularly recurrent in patients: a 22q13.31 duplication containing *CRELD2* (cysteine-rich with EGF-like domains 2) and *AGL12* (asparagine-linked glycosylation 12, alpha-1, 6-mannosyltransferase) genes (p=0.02) and a Xq28 deletion localised in the 5' region of the *VBP1* (von Hippel-Lindau binding protein 1) gene (p=0.04). We also applied a candidate-gene approach on *NOTCH2*, *ALOX5AP* (5-lipoxygenase activating protein) and coagulation genes (*Factor II*, *Factor V Leiden* and *MTHFR*). A significant association was found for the C677T in the *MTHFR* gene (5,10-methyltetrahydrofolate) and young ischemic strokes (OR=2.39, p=0.02 for TT genotype). In conclusion, this study confirmed the implication of environmental and genetic factors in ischemic strokes before 40 years and suggests new genetic risk factors for IS.

Key words

Array-CGH, genomic variability, CNV, ischemic stroke, young, risk factor, *MTHFR*