



THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Génomique et Bioinformatique

Par

Simon BROCARD

Premières analyses génomiques de la transplantation pulmonaire

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 5 décembre 2025

**Unité de recherche : Centre de recherche translationnelle en transplantation et immunologie,
UIMR1064**

Rapporteurs avant soutenance :

Florence DEMENAIS
Benjamin RENAUD-PICARD Directeur de Recherche à Université Paris Cité UMR 1124
Professeur d'Université – Praticien Hospitalier à Université de Strasbourg UMR 1260

Composition du Jury :

Président : Antoine MAGNAN Professeur d'Université – Praticien Hospitalier à Université de Versailles Saint Quentin
Examinateurs : Anne-Louise Leutenegger Chargé de recherche, Université Paris Cité Olivier BRUGIERE Professeur d'Université – Praticien Hospitalier à Hôpital Foch

Dir. de thèse : Sophie LIMOU Professeur d'Université à Ecole Centrale de Nantes
Co-dir. de thèse : Adrien TISSOT Maître de Conférence Universitaire - Praticien Hospitalier à l'Université de Nantes UMR 1064

Co-dir. de thèse : Mario SUDHOIT Professeur d'Université à l'Institut Mines-Télécom STACK

Titre : Premières analyses génomiques de la transplantation pulmonaire

Mots clés : Etude d'association, transplantation pulmonaire, Génomique

Résumé : En France, près de 200 000 patients vivent avec une insuffisance respiratoire chronique terminale. La transplantation pulmonaire (TP) est le seul traitement pouvant être proposé aux patients. Les progrès des techniques chirurgicales et d'immunosuppression ont permis d'augmenter la survie à 1 ans (80%). Cependant, la survie à long terme reste faible avec 64% à 5 ans. La principale cause de mortalité est due à la dysfonction chronique du greffon pulmonaire (DCGP), observée chez 50% des patients à 5 ans. Bien que la compatibilité HLA puisse jouer un rôle dans la DCGP, les mécanismes impliqués dans cette complication ne sont pas connus. Ces travaux ont pour but d'identifier des variants génétiques en dehors du HLA associés à la DCGP et à la survie du greffon pulmonaire. Pour cela, nous avons construit GenCOLT, la première biocollection de TP avec à la fois des données cliniques et de génotypage pour les donneurs et les receveurs (n=392 paires).

Grâce à cette ressource unique, nous avons pu ensuite mener des études d'association à grande échelle et avons identifié deux loci dans le chromosome 10 du receveur associés à la DCGP, impliquant les gènes *PLXDC2* et *BLNK/ZNF518A*. Ces signaux sont pertinents biologiquement, étant respectivement associés au développement de lésions pulmonaires comme la BPCO et à la tolérance en transplantation rénale. Nous avons aussi confirmé l'association d'allèles *HLA* et d'incompatibilités épitopiques avec la DCGP. Dans deux analyses supplémentaires, nous avons identifié plusieurs variants associé au rejet aigu cellulaire chez les donneurs et nous avons développé un modèle de prédiction de survie à partir des données cliniques de suivi. Ces travaux soulignent l'importance des facteurs génétiques en TP et ouvrent des perspectives pour améliorer la compréhension de la physiopathologie et la prise en charge des patients TP.

Title: First genomic analyses of lung transplantation

Keywords: Association study, lung transplantation, Genomics

Abstract: In France, nearly 200,000 patients live with end-stage chronic respiratory failure. Lung transplantation (LT) is the only treatment available to patients. Advances in surgical techniques and immunosuppression have increased 1-year survival rates to 80%. However, long-term survival remains low, at 64% at 5 years. The main cause of mortality is chronic lung graft dysfunction (CLAD), observed in 50% of patients at 5 years. Although HLA compatibility may play a role in CLAD, the mechanisms involved in this complication are unknown. The aim of this study is to identify genetic variants outside of HLA that are associated with DCGP and lung graft survival. To this end, we have constructed GenCOLT, the first biobank of lung transplants with both clinical and genotyping data for donors and recipients (n=392 pairs).

Thanks to this unique resource, we were then able to conduct large-scale association studies and identified two loci on chromosome 10 in recipients associated with CLAD, involving the *PLXDC2* and *BLNK/ZNF518A* genes. These signals are biologically relevant, being associated with the development of lung lesions such as COPD and kidney transplant tolerance, respectively. We also confirmed the association of *HLA* alleles and epitopic incompatibilities with CLAD. In two additional analyses, we identified several variants associated with acute cellular rejection in donors and developed a survival prediction model based on clinical follow-up data. This work highlights the importance of genetic factors in LT and opens up new avenues for improving our understanding of the pathophysiology and management of LT patients.