

# 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,  
UMR1064

## 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

Examineurs : 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  
Université de Nantes UMR 1064

Co-dir. de thèse : Mario SUDHOLT 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 associés 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.

