

# TABLE DES MATIERES

QUEL EST L'OBJET DE CETTE THESE? .....	v
REMERCIEMENTS.....	vii
RESUME.....	vii
TABLE DES MATIERES.....	xiii
<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Epidémiologie de l'insuffisance rénale terminale.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Bases immunologiques du rejet et de la tolérance aux allogreffes de rein .....</b>	<b>6</b>
1.2.1 <i>A propos de cette section.....</i>	6
1.2.2 <i>Les antigènes de transplantation (phase de reconnaissance).....</i>	7
1.2.3 <i>Induction d'une réponse inflammatoire contre le greffon (phase effectrice).....</i>	10
1.2.4 <i>Des mécanismes immunologiques aux lésions histologiques: les différents type de rejets.....</i>	14
1.2.5 <i>L'induction d'une réponse protectrice envers le greffon: le concept de tolérance. ....</i>	16
<b>1.3 La tolérance spontanée aux greffons rénaux .....</b>	<b>21</b>
1.3.1 <i>A propos de cette section.....</i>	21
1.3.2 <i>Principales données issues de la recherche sur la tolérance spontanée aux greffons rénaux.....</i>	23
1.3.3 <i>Une compréhension très parcellaire .....</i>	24
<b>1.4 Motivation de notre thèse.....</b>	<b>25</b>
1.4.1 <i>A propos de cette section.....</i>	25
1.4.2 <i>Place de l'hérédité dans les réponses alloimmunes.....</i>	27
1.4.3 <i>Développements génétiques récents .....</i>	28
<b>1.5 NOTRE THÈSE.....</b>	<b>33</b>
<b>1.6 Bases générales du séquençage à haut débit et de l'analyse bioinformatique des données génomiques.....</b>	<b>35</b>
1.6.1 <i>A propos de cette section.....</i>	35
1.6.2 <i>Développement et principes du séquençage à haut débit.....</i>	36
1.6.3 <i>Traitement bioinformatique des données de séquençage.....</i>	40
1.6.4 <i>Filtration des variants (annotation, filtration et priorisation).....</i>	50
<b>ANNEXE I - article de revue dans <i>Clinical Experimental Immunology</i> .....</b>	<b>53</b>

<b>2</b>	<b>SUJETS ET METHODOLOGIE .....</b>	<b>55</b>
2.1	Des particularités de la tolérance comme phénotype .....	57
2.2	Rassembler une cohorte.....	59
2.2.1	<i>A propos de cette section</i> .....	59
2.2.2	Une vaste enquête paneuropéenne inédite .....	59
2.2.3	<i>Participants</i> .....	61
2.3	Matériel et méthodes.....	64
2.3.1	<i>A propos de cette section</i> .....	64
2.3.2	Extraction d'ADN et séquençage d'exome.....	64
2.3.3	Alignement des séquences et appel des variants.....	65
2.3.4	<i>Filtration des variants</i> .....	66
2.4	Aspects statistiques .....	67
2.4.1	<i>A propos de cette section</i> .....	67
2.4.2	<i>Test d'association génétique</i> .....	67
2.4.3	<i>L'analyse en composantes principales</i> .....	69
2.4.4	<i>Contrôle des variants issus du SKAT</i> .....	69
2.4.5	<i>Hypothèse statistique a posteriori</i> .....	69
	<b>ANNEXE II - article original dans <i>Nephrology, Dialysis and Transplantation</i> .....</b>	<b>71</b>
<b>3</b>	<b>ETUDE DU DETERMINISME GENETIQUE DES PATIENTS TOLERANTS</b>	
	<b>OPERATIONNELS .....</b>	<b>73</b>
3.1	Préliminaire: contribution à la première étude d'association pangénomique validée sur le rejet de greffe en transplantation rénale.....	75
	<b>ANNEXE III - article original dans <i>l'American Journal of Transplantation</i> .....</b>	<b>77</b>
	<b>ANNEXE IV - lettre à l'éditeur dans <i>l'American Journal of Transplantation</i>.....</b>	<b>79</b>
3.2	Etude cas-témoin des déterminants génétiques de la tolérance opérationnelle en transplantation rénale par séquençage d'exomes .....	81
3.2.1	<i>A propos de cette section</i> .....	81
3.2.2	<i>Filtration des variants</i> .....	81
3.2.3	Analyse en composantes principales de l'ensemble des variants .....	81
3.2.4	Analyses par SKAT à l'échelle des gènes et des variants .....	83
3.2.5	Eléments de discussion portant sur nos analyses SKAT-O.....	94
3.2.6	<i>Améliorations possibles</i> .....	97

<b>4</b>	<b>CONCLUSION, DISCUSSION ET PROLONGEMENTS POSSIBLES .....</b>	<b>101</b>
4.1	<b>Contribution de la thèse et résultats.....</b>	<b>103</b>
4.2	<b>Limites méthodologiques .....</b>	<b>104</b>
4.2.1	<i>A propos de cette section.....</i>	<i>104</i>
4.2.2	<i>Une exploration partielle du génome.....</i>	<i>104</i>
4.2.3	<i>Le choix des contrôles.....</i>	<i>105</i>
4.2.4	<i>Effets de lot.....</i>	<i>106</i>
4.2.5	<i>Inaccessibilité des données et échantillons des donneurs.....</i>	<i>107</i>
4.3	<b>Éléments de discussion.....</b>	<b>107</b>
4.3.1	<i>A propos de cette section.....</i>	<i>107</i>
4.3.2	<i>Et si la tolérance n'avait pas de bases génétiques significatives?.....</i>	<i>107</i>
4.3.3	<i>Si la tolérance est déterminée génétiquement, pourquoi les patients tolérants ne présentent-ils pas en permanence une immunodéficience?.....</i>	<i>109</i>
4.4	<b>Futures recherches et perspectives .....</b>	<b>110</b>
4.4.1	<i>A propos de cette section.....</i>	<i>110</i>
4.4.2	<i>Pourquoi l'étude de la génomique des patients tolérants doit-elle être poursuivie?..</i>	<i>110</i>
4.4.3	<i>Comment poursuivre l'étude de la génomique des patients tolérants? - Avec les données déjà disponibles .....</i>	<i>112</i>
4.4.4	<i>Comment poursuivre l'étude de la génomique des patients tolérants? - Possibles nouvelles investigations.....</i>	<i>113</i>
4.4.5	<i>Conclusion générale .....</i>	<i>116</i>
	<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>119</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>120</b>
	<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>135</b>
	<b>TABLE DES TABLES.....</b>	<b>137</b>