



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 mars 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **BOULEZ Florence**

Titre de la thèse : « Etiologies moléculaires des insuffisances surrénales primaires congénitales et développements statistiques pour la validation du séquençage parallèle massif »



Résumé

L'insuffisance surrénale primaire (ISP) se caractérise par un déficit en hormones stéroïdiennes lié à un trouble du cortex surrénal qui expose au risque d'insuffisance aiguë et de menace vitale. Actuellement, 80% des formes pédiatriques d'ISP sont d'origine génétique et 5% restent sans étiologie génétique identifiée. Les récentes découvertes de mutations de gènes du stress oxydant ouvrent le champ des recherches d'anomalies génétiques non spécifiques de la glande surrénale. Le séquençage parallèle massif (MPS) autorise aujourd'hui la réalisation de millions de séquences et l'étude simultanée de plusieurs gènes de plusieurs patients ce qui permet d'accélérer le diagnostic. C'est aussi la technique de choix pour la recherche de nouveaux gènes. Cependant, parmi les défis de cette nouvelle technologie, il est possible de citer la gestion de la très grande quantité de données qu'elle génère et le besoin d'une validation rigoureuse préalable à son utilisation à des fins diagnostiques. Le premier objectif du présent travail était d'établir un diagnostic génétique dans une cohorte de patients atteints d'ISP et de rechercher de nouveaux gènes. L'étude des génotypes et des phénotypes permet de comprendre les mécanismes physiopathologiques pour les engager dans le traitement et le conseil génétique.

Le second objectif était le développement de méthodes bio-informatiques et d'inférence statistique pour faciliter le transfert du séquençage classique (Sanger) vers la technique MPS. Ce développement comprend l'analyse graphique de la qualité du séquençage, l'ajustement de modèles log-linéaires pour comparer les propriétés de différents « pipelines », et l'ajustement de modèles additifs généralisés pour estimer les contributions des sources d'erreurs de séquençage. Les analyses statistiques ont considéré chaque paire de bases comme unité statistique et chaque patient comme étude indépendante, ce qui confère à l'analyse simultanée de tous les patients le caractère d'une méta-analyse.

MOTS-CLÉS : Insuffisance surrénale primaire – génétique – stéroïdogenèse – développement de la surrénale – séquençage parallèle massif – méthodes d'inférence statistique