

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 juin 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame CABET Sara**

Titre de la thèse : « *Corrélations génotype-imagerie dans le diagnostic pré- et post-natal des malformations de l'encéphale chez l'Homme : Intérêt d'une expertise neuroradiologique en IRM pour l'interprétation des données de séquençage génomique* »

Résumé



Les malformations de l'encéphale sont liées à une altération du neurodéveloppement in utero pouvant être d'origine génétique, infectieuse, vasculaire, mécanique, métabolique ou environnementale. La majorité des variants et gènes décrits dans les pathologies humaines malformatives a été mise en évidence grâce à l'utilisation de techniques d'analyse globale du génome comme l'hybridation génomique comparative et le séquençage d'exome. L'évolution des connaissances sur les corrélations génotype-phénotype dans ces pathologies est essentielle à la prise en charge des patients et au conseil génétique délivré aux familles. La prise en charge diagnostique en génétique a été récemment enrichie du séquençage du génome à très haut débit, dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025. Ainsi enrichie du séquençage du génome, la modification de la démarche diagnostique génétique proposée aux patients présentant des malformations de l'encéphale a alors assisté à l'exacerbation des questions autour des demandes croissantes de ces investigations génétiques : quelles malformations encéphaliques représentent des indications pertinentes et sont liées à des variations génétiques détectables par le séquençage du génome ? dans quelle mesure la définition du phénotype du patient en imagerie est-elle précise et impacte-t-elle l'interprétation des données de séquençage ? comment affiner les corrélations génotype-imagerie pour améliorer le rendement diagnostique de ces techniques de manière homogène sur le territoire ? Ce travail de thèse s'inscrit dans cette dynamique de caractérisation des corrélations génotype-phénotype en pathologie malformative de l'encéphale et a pour objectif principal d'évaluer l'apport de l'analyse morphologique de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique pré- et post-natale dans l'interprétation des données de séquençage à très haut débit grâce à l'interprétation des données d'une cohorte de fœtus et patients dont le génome a été séquençé sur la plateforme AURAGEN.

La relecture systématique des données d'IRM encéphalique et le phénotypage radiologique précis des malformations encéphaliques de patients et fœtus nous ont permis de mettre en place plusieurs travaux de collaboration. Nous avons défini deux patterns différents de tubulinopathies en prénatal, une forme

sévère associant volumineuses zones germinatives, microlissencéphalie et tronc cérébral coudé, et une forme dite modérée, caractérisée par l'association de signes non spécifiques que sont l'asymétrie du tronc cérébral, la dysgénésie du corps calleux, le défaut d'operculation de la vallée sylvienne et un signe encore méconnu représenté par la distorsion de la scissure inter-hémisphérique. Ces travaux nous ont également permis de décrire le phénotype prénatal lié aux variants du gène RAC3 qui associe séquence d'akinésie fœtale, agénésie du corps calleux, diencéphalosynapsis, tronc cérébral coudé et hypoplasie vermienne. Nous décrivons également les éléments clés de l'analyse en imagerie pour faire le diagnostic prénatal de microcéphalie à gyration simplifiée, et l'analyse neuroradiologique nous a permis de préciser les mécanismes moléculaires et cellulaires responsables d'une forme particulière de ventriculomégalie associée aux variants de MPDZ.

Ce travail souligne l'importance d'une analyse multidisciplinaire des données des patients et de la place de l'expertise neuroradiologique aux différentes étapes d'investigations étiologiques génétiques. La précision des connaissances sur les corrélations génotype-imagerie et sur les mécanismes du développement du système nerveux central impliqués dans les malformations de l'encéphale chez l'Homme apparaissent comme une étape préalable indispensable à l'amélioration des connaissances sur de nouveaux mécanismes génétiques, sur la signification de variations introniques voire extra-géniques.