

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Maud TUSSEAU**

Titre de la thèse : Exploration génétique du lupus juvénile : contribution du séquençage de l'exome à la compréhension des formes monogéniques

Résumé



Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune systémique chronique caractérisée par une atteinte multiviscérale et une grande hétérogénéité clinique. La présence d'anticorps antinucléaires constitue un marqueur biologique central pour le diagnostic. Un excès d'interféron de type I est également retrouvé chez la majorité des patients et joue un rôle clé dans la physiopathologie de la maladie. Le LES est considéré comme une pathologie multifactorielle, en raison de la contribution combinée de facteurs génétiques et environnementaux. Néanmoins, de rares formes monogéniques ont été rapportées, liées à des variants ponctuels dans un seul gène, notamment chez des patients présentant un début précoce des symptômes. Afin de mieux comprendre les bases génétiques du lupus pédiatrique, nous avons mené une étude sur une cohorte de patients atteints de LES à début pédiatrique (avant 18 ans). Par une approche de Sanger, nous avons tout d'abord identifié un premier cas de lupus monogénique secondaire à un nouveau variant de DNASE1L3. Ce variant, suspecté d'altérer l'épissage, a été fonctionnellement exploré par une approche minigène. Un séquençage de l'exome a ensuite été réalisé chez 263 individus issus de 172 familles distinctes. Au total, un diagnostic moléculaire compatible avec le tableau clinique a pu être établi chez 17 patients, soit environ 10 % de la cohorte. Parmi eux, nous avons mis en évidence des variants pathogènes ou probablement pathogènes dans des gènes déjà connus dans les formes monogéniques de lupus, notamment un nouveau variant de C1QA, ainsi que des variants dans d'autres gènes compatibles avec un phénotype lupique tels que COPA, ADAR, TLR7, IKZF3, RELA, PTPN11 et SERPING1. L'analyse a également révélé des variants dans des gènes associés à des déficits immunitaires (IRAK4, USB1), des maladies auto-inflammatoires (PSTPIP1) ainsi que dans des gènes inattendus comme ETV6 et MAN1B1, suggérant l'implication de voies biologiques jusque-là non reconnues dans la physiopathologie du lupus. Nous avons également identifié des variants dans

des gènes candidats et contribué à la caractérisation fonctionnelle de nouveaux gènes impliqués dans des formes monogéniques d'auto-immunité, notamment SOCS1, PTPN2 et DOCK11. Enfin, nous avons également initié des travaux portant sur des variants somatiques du gène SOCS1, identifiés dans un contexte de cancers hématologiques, montrant des variants faux-sens pathogènes. Ces résultats démontrent tout d'abord l'intérêt d'un séquençage pangénomique pour le diagnostic des formes pédiatriques de LES, en particulier pour les formes très précoces ou syndromiques où l'on retrouve une cause génétique dans près d'un tiers des cas. Le lupus représente un phénotype autoimmun systémique commun à des altérations moléculaires hétérogènes. Pour les patients, la découverte de ces formes monogéniques permet non seulement de préciser le diagnostic, mais ouvre également la voie à des thérapies personnalisées et ciblées, potentiellement plus efficaces et moins toxiques que les immunosuppresseurs classiques. Enfin, l'étude de ces formes rares contribue à une meilleure compréhension des mécanismes de tolérance immunitaire et à l'identification des facteurs moléculaires régulateurs de l'auto-immunité chez l'Homme.

Lupus, génétique, exome, NGS,