

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **02 avril 2026**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PUTOUX Audrey**

Titre des travaux : Génétique des anomalies précoces du développement

### Résumé



J'ai débuté mon parcours de recherche par la réalisation d'un Master 2 réalisé à l'Hôpital Necker-Enfants Malades (INSERM U781) en 2009-2010, sous la direction du Pr Tania Attié-Bitach puis une thèse de science à Lyon entre 2010 et 2014 au sein de l'équipe « Développement et Ciliogenèse » (UMR 5534) du Pr Bénédicte Durand, thèse co-dirigée par le Pr Tania Attié-Bitach et le Pr Patrick Edery, portant sur les **pathologies associées au cil primaire, un organelle clé du développement embryonnaire**, J'ai étudié deux syndromes rares associant malformations cérébrales et des extrémités, et identifié des variants pathogènes dans le gène *KIF7*, gène codant une protéine impliqué dans une voie clé du développement embryonnaire, la voie Sonic hedgehog. Ces travaux ont permis d'élargir les critères diagnostiques de ces syndromes et d'en améliorer la reconnaissance clinique, même en l'absence de certains signes attendus. J'ai également montré que *KIF7* agit en régulant l'expression de gènes importants pour la formation du cerveau. L'étude de modèles animaux, en particulier d'un modèle murin, m'a permis de confirmer son rôle dans le développement du corps calleux via la régulation du facteur de transcription *GLI3*. Ces résultats ont eu des retombées concrètes pour le diagnostic et le conseil génétique.

Depuis 2015, je poursuis mes travaux au sein de l'équipe **GENDEV** (Génétique du Neurodéveloppement) au sein du Centre de Recherche en Neurosciences (CRNL) de Lyon. Mes travaux de recherche s'articulent aujourd'hui autour de trois axes principaux :

#### 1. **Nanismes microcéphaliques et RNU4ATAC**

Les nanismes microcéphaliques constituent un groupe de maladies génétiques rares associant petite taille et périmètre crânien réduit. Ces pathologies sont liées à des mutations dans des gènes essentiels au fonctionnement cellulaire. Je m'intéresse en particulier à RNU4ATAC, un petit ARN non codant, impliqué dans une forme de nanisme microcéphalique. Notre équipe a décrit les phénotypes associés aux mutations de ce gène. Nous avons caractérisé cliniquement et génétiquement de nombreux patients, et étudié les effets cellulaires des mutations. Nos travaux ont aussi révélé un lien inédit entre RNU4ATAC et le cil primaire, grâce à des analyses transcriptomiques et un modèle animal. J'encadre actuellement un étudiant en thèse de sciences sur la description de la plus importante cohorte de patients au niveau international.

#### 2. **Anencéphalies récurrentes et formes monogéniques**

J'ai constitué une **cohorte inédite de 5 familles** avec anencéphalies récidivantes, suggérant une étiologie monogénique pour cette malformation habituellement sporadique. Ce projet, soutenu par la Fondation Maladies Rares, combine analyse de liaison et séquençage pangénomique. Des variants candidats ont été identifiés dans des gènes du neurodéveloppement et du cil primaire, ouvrant des perspectives pour comprendre cette pathologie aux étiologies encore mal élucidées. Je projette de réaliser des études transcriptomiques et de travailler sur un modèle cellulaire en collaboration avec le Professeur Bénédicte Durand afin de mieux comprendre le lien entre cette malformation et le cil primaire.

#### 3. **Embryofetopathie au Valproate**

Ce projet vise à mieux définir le spectre clinique des enfants exposés in utero au Valproate, une molécule anti-épileptique tératogène responsable de malformations (en particulier spina bifida et cardiopathies) et de troubles neurodéveloppementaux (autisme, troubles des apprentissages). Par ailleurs, une étude collaborative avec l'équipe du Dr Bekim Sadikovic (Canada) a mis en évidence une signature spécifique de méthylation

chez ces patients (Haghshenas et al., Genet Med, 2024), ouvrant des perspectives diagnostiques et mécanistiques nouvelles.

Tout au long de ce parcours, j'ai assuré l'**encadrement scientifique de plusieurs étudiants** (Master, thèse de science, thèse d'université). Mes projets s'inscrivent à l'interface de la recherche fondamentale, clinique et translationnelle, avec un fort ancrage en **génétique prénatale**, domaine que je contribue à structurer localement et nationalement.