

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **01 juin 2026**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur JOURDY Yohann**

Titre des travaux : *Caractérisation des anomalies moléculaires dans les pathologies constitutionnelles de l'hémostase*

Résumé



Les hémophilies sont des maladies hémorragiques constitutionnelles à transmission récessive liée à l'X. Elles sont définies par un déficit en Facteur VIII (hémophilie A) ou en Facteur IX (hémophilie B) de la coagulation. Les hémophilies sont des maladies monogéniques causées par une très grande variété d'anomalies génétiques affectant les gènes *F8* ou *F9*. Le diagnostic moléculaire conventionnel consiste en la recherche des grandes inversions récurrentes, le séquençage des régions codantes des gènes *F8* et *F9*, ainsi que la recherche d'anomalies du nombre de copies. Bien que très performante, cette stratégie ne permet d'identifier le variant causal que dans environ 90% des formes non sévères d'hémophilie A et 98% des formes sévères d'hémophilie A et des hémophilies B (toutes sévérités confondues).

Une première partie de ces travaux de recherche a porté sur l'identification et la caractérisation fonctionnelle de variants localisés dans les régions non codantes des gènes *F8* et *F9*. Nous avons réalisé, dans une cohorte de patients hémophiles A et B en échec de diagnostic moléculaire, un séquençage entier des gènes *F8* et *F9* afin d'identifier des variants introniques profonds candidats pour l'hémophilie. Des études fonctionnelles d'épissage (minigène ou ARNm) ont ensuite été réalisées pour démontrer le caractère délétère des variants identifiés. Au final, le variant causal a été mis en évidence chez 75 % des patients hémophiles B et 66 % des patients hémophiles A inclus dans cette étude, faisant progresser les taux de résolution du laboratoire à respectivement > 98% et >99% pour les cas d'hémophilie A non sévère et d'hémophilie B. La seconde partie de ces travaux a porté sur la mise en évidence et la caractérisation de grands réarrangements génomiques responsables d'hémophilie A sévère. Nous avons pu démontrer que l'ensemble des cas d'hémophilie A sévère en échec de diagnostic moléculaire était causé par des réarrangements génomiques non détectés par les méthodes de biologie moléculaire conventionnelles. Enfin, nous avons étudié les points de cassure de 24 grandes délétions affectant le gène *F8* afin d'en décrire les principales caractéristiques. Nous avons observé un enrichissement en séquence Alu, au niveau des jonctions et avons décrit une région de 550 pb localisée dans l'intron 6 du gène *F8* présentant un enrichissement important en points de cassure. Cette région composée de deux séquences Alu en tandem pourrait correspondre à un hotspot pour des cassures de l'ADN.

L'ensemble de nos travaux a montré l'efficacité diagnostique de l'association du séquençage gène entier et des analyses fonctionnelles d'épissage. L'une des perspectives de ces travaux est d'adapter cette stratégie à d'autres maladies monogéniques de l'hémostase. Nous souhaitons aussi développer de nouveaux modèles d'analyse fonctionnelle pour étudier l'impact des variants non codants sur des

systèmes autres que l'épissage. Enfin, nous souhaitons évaluer les nouvelles technologies de séquençage long fragments pour la caractérisation de réarrangements génomiques complexes affectant le gène *F8*. L'ensemble de ces travaux permettra à la fois d'améliorer les connaissances sur la régulation des gènes codants les protéines de l'hémostase et d'augmenter l'efficacité du diagnostic moléculaire des pathologies de l'hémostase.