

Ecole Doctorale

*Biologie - Santé*

*Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies*

**AVIS DE SOUTENANCE DE THESE**

**Le jeudi 1 juillet 2021 à 10h30**

à l'IBRBS, avenue Foch, Brest.

**Madame PACAULT MATHILDE**

soutiendra une thèse de doctorat sur le sujet suivant :

" Diagnostic prénatal non invasif des maladies monogéniques par dosage relatif d'haplotypes : défis et nouvelles évolutions en médecine prénatale ".

**Le jury sera ainsi composé :**

- **M. BEZIEAU STEPHANE, Professeur des univ - Praticien hosp**  
CHU Hôtel-Dieu - NANTES
- **M. FEREC CLAUDE, Professeur des univ - Praticien hosp**  
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **MME GERARD BENEDICTE, Praticienne hospitalière**  
Hôpitaux Univ. de Strasbourg - STRASBOURG
- **MME NECTOUX JULIETTE, Praticienne hospitalière**  
Hôpital Cochin - PARIS 06EME
- **MME ROORYCK-THAMBO CAROLINE, Professeure des univ-Praticienne hosp**  
CHU Bordeaux-GH Sud Haut-Lévêque - BORDEAUX
- **MME VIDAUD DOMINIQUE, Maître de conf univ - Praticien hosp**  
Hôpital Cochin - PARIS 14EME

A BREST, le 14 juin 2021

Le Président de l'Université de  
Bretagne Occidentale,



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Gallo', is written over the seal.

**M. GALLOU**

**Titre :** Diagnostic prénatal non invasif des maladies monogéniques par dosage relatif d'haplotypes : défis et nouvelles évolutions en médecine prénatale

**Mots clés :** diagnostic prénatal non invasif, maladies monogéniques, haplotypage, ADN circulant

**Résumé :** A ce jour, le diagnostic prénatal non invasif (DPNI) des maladies monogéniques sur ADN libre circulant est peu développé. La généralisation du séquençage haut débit permet d'envisager la mise en place du DPNI par analyse indirecte des chromosomes parentaux transmis au fœtus, qui nécessite l'étude d'un apparenté pour identifier les haplotypes associés aux allèles sauvage et à risque.

Afin de proposer une approche robuste de DPNI des maladies monogéniques, nous décrivons de façon exhaustive un protocole expérimental ainsi que l'analyse informatique et statistique.

Les seuils de qualité de nos analyses ont été fixés de façon empirique sur les données de la littérature. Des simulations statistiques sont en cours pour proposer des seuils plus pertinents dans ce contexte.

Par la suite, nous avons testé deux techniques d'haplotypage universel, par séquençage de longs fragments d'ADN et par capture de conformation des chromosomes. Malgré des résultats encourageants, de nombreuses mises au point sont nécessaires avant d'obtenir une reconstruction fiable des haplotypes.

**Title :** Non-invasive prenatal diagnosis of single gene disorders by relative haplotype dosage : challenges and new perspectives for prenatal medicine

**Keywords :** non-invasive prenatal diagnosis, single gene disorders, haplotyping, cell-free DNA

**Abstract :** Since the depiction of cell-free fetal DNA circulating in maternal plasma, fetal aneuploidy screening has been widely implemented in a diagnosis setting. Yet, only a few laboratories offer non-invasive prenatal diagnosis of monogenic disorders (NIPD-MG) as a diagnosis service.

Most developments concentrate on indirect NIPD-MG by identification of the parental haplotypes inherited by the fetus. This approach requires sequencing of a proband's DNA in order to reconstruct wild-type and at-risk haplotypes.

In this work, we describe comprehensively a standardized protocol with a robust bioinformatics and statistical analysis for reliable NIPD-MG, and tested it on a large cohort.

Our quality thresholds are still empirically determined, based on the literature data, but statistical simulation are undergoing in order to fix more relevant thresholds for this indication.

As a proband's DNA cannot always be obtained, we tried to develop a preliminary step of de novo haplotyping. We tested two approaches, long-read sequencing and chromosome conformation capture. Despite encouraging results, further experimental and informatics developments are needed before considering this approach in a prenatal setting.