

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : « *Génétique* »

Par

« Marine Tortigue »

« Bases génétiques et moléculaires des discordances ventriculo-artérielles et des anomalies de la latéralité »

Thèse présentée et soutenue par visioconférence, le 16/12/2025

Unité de recherche : L'institut du thorax, Inserm UMR 1087, CNRS UMR 6291

Rapporteurs avant soutenance :

| | |
|------------------|--|
| Christophe Hitte | Ingénieur de recherche en génétique, Institut de génétique et développement de Rennes, Université Rennes 1 |
| Pascal Amédéo. | PU-PH, Institut LIRYC, INSERM U1045, Université de bordeaux |

Composition du Jury :

| | | |
|--------------------|-------------------------|--|
| Président : | Prénom Nom | Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance) |
| Examineurs : | Caroline Ovaert | PU-PH, INSERM U1251, Aix Marseille Université |
| | Caroline Rooryck-Thambo | PU-PH, INSERM U1211, Université de Bordeaux |
| Dir. de thèse : | Alban-Elouen Baruteau | PU-PH, Institut du thorax, INSERM U1087, Université de Nantes |
| Co-dir. de thèse : | J.Jacques Schott | Directeur de recherche, Institut du thorax, INSERM U1087, Université de Nantes |

Titre : Bases moléculaires et génétiques des discordances ventriculo-artérielles associées à des anomalies de la latéralité.

Mots clés : discordances ventriculo-artérielle, séquençage génome entier, variants *de novo*, variants hétérozygotes composites, mutagenèse dirigée, test luciférase.

Les **discordances ventriculo-artérielles (DVA)** — principalement la **transposition des gros vaisseaux (TGV)** et la **double discordance (DD)** — sont des cardiopathies congénitales rares, souvent liées à des défauts de **latéralité**. Cette thèse propose une approche **translationnelle modulaire** combinant **épidémiologie familiale**, **génomique** et **validation fonctionnelle**. **Volet 1 (DISCO, rétrospectif multicentrique)** : l'analyse de familles DD montre que les **récidives de DD, d-TGV et anomalies de latéralité (AL)** ne sont **pas anecdotiques**, soutenant un **continuum phénotypique** et l'intérêt d'un **dépistage clinique** des apparentés du 1er degré. **Volet 2 (PreciPed, WGS de 8 trios DD)** : le **séquençage du génome entier** identifie des **variants rares, dont de novo**, dans des gènes impliqués dans le développement cardiaque (p. ex. **HAND1, MAP3K4, SYNE3, DRAP1, MACF1, CDH23**). Conformément à **ACMG/AMP**, la plupart sont **VUS** et s'agrègent dans des **modules biologiques** plausibles (**latéralité/cils, NOTCH/second champ cardiaque**), générant des **hypothèses mécanistiques**.

Volet 3 (fonctionnel) : le variant **HAND1-F56C** a été testé par **Dual-Luciférase** sur le promoteur **NPPA/ANF**. Dans nos conditions expérimentales, **aucune différence significative** d'activité n'est détectée versus **WT** ; **pas d'effet dominant négatif** en condition 1:1, et **aucune synergie détectable** avec **GATA4**. **Volet 4 (cas d'artère carotide commune gauche naissant du tronc de l'artère pulmonaire)** : **imagerie multimodale** et **réimplantation anatomique** ; le **WGS en trio** retrouve des **variants rares (VUS)** dans des réseaux **cils/latéralité** et **NOTCH**, cohérents avec la physiopathologie proposée. **Conclusion** : la convergence des volets soutient une **architecture oligogénique par modules** reliant **DD-TGV-AL** et certaines **anomalies des arcs aortiques**. Ce cadre encourage un **dépistage familial raisonné** et une **interprétation génétique prudente** (**VUS ≠ diagnostic**), tout en balisant des cibles pour des **tests fonctionnels** futurs.

Title : Molecular and genetic basis of ventriculo-arterial discordances associated with laterality defects.

Keywords : Ventriculo-arterial discordances, whole genome sequencing, de novo variants, compound heterozygous variants, site-directed mutagenesis, luciferase assay.

Abstract : **Ventriculo-arterial discordance (VAD)**—mainly **transposition of the great arteries (TGA)** and **congenitally corrected TGA (ccTGA)**—comprises rare congenital heart defects often linked to **left-right patterning**. This thesis adopts a **modular translational design** combining **family epidemiology**, **genomics**, and **functional assays**. **Module 1 (DISCO, multicentre retrospective)**: familial analyses show that **recurrences of ccTGA, d-TGA, and laterality defects (LD)** are **non-trivial**, supporting a **phenotypic continuum** and advocating **first-degree family screening**. **Module 2 (PreciPed, WGS in 8 DD trios)**: **whole-genome sequencing** identified **rare—often de novo—variants** in cardiac-development genes (e.g., **HAND1, MAP3K4, SYNE3, DRAP1, MACF1, CDH23**). According to **ACMG/AMP**, most classify as **VUS** and cluster within biologically coherent **modules (cilia/left-right, NOTCH/second heart field)**, generating **testable hypotheses**.

Module 3 (functional validation): the **HAND1-F56C** variant was assayed using a **Dual-Luciferase NPPA/ANF** reporter. Under our experimental conditions, we observed **no significant difference** versus **WT**, **no dominant-negative effect** in 1:1 co-expression, and **no detectable synergy** with **GATA4**. **Module 4 (clinical cases: left common carotid artery arising from the pulmonary trunk)**: **multimodal imaging** guided **anatomic reimplantation**; **trio-WGS** revealed **rare variants (VUS)** within **cilia/left-right** and **NOTCH** networks, consistent with the proposed pathophysiology. **Conclusion**: Across modules, findings support an **oligogenic, module-based architecture** linking **ccTGA-TGA-LD** and selected **aortic arch malformations**. This framework favours **targeted family screening** and **conservative genetic interpretation** (**VUS ≠ diagnosis**) while highlighting **priorities for functional follow-up**.