

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

Madame Cléis BEAULIEU

candidate au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisée à soutenir publiquement sa thèse

le 25/06/2026 à 14h00

Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO)

Amphithéâtre

15, rue André Boquel

49055 ANGERS

sur le sujet suivant :

Caractérisation clinique, génétique et physiopathologique des Neuropathies Optiques Héréditaires associées au gène ACO2

Directeur de thèse : **Monsieur Guy LENAERS**

Composition du jury :

Monsieur Stéphane CHAVANAS, Chargé de recherche Université Paul Sabatier Toulouse, Examineur

Monsieur Guy LENAERS, Directeur de Recherche CNRS Université d'Angers, Directeur de thèse

Madame Maryse LELEU, Maîtresse de Conférences Université d'Artois | Association Ouvrir les Yeux, Co-encadrante

Monsieur Vasily SMIRNOV, MCU-PH CHU de Lille, Examineur

Madame Déborah TRIBOUILLARD-TANVIER, Directrice de Recherche Inserm Université de Bordeaux, Rapportrice

Madame Christina ZEITZ, Directrice de Recherche Inserm Sorbonne Université, Rapportrice

Résumé de la thèse

Les variants du gène *ACO2*, codant l'aconitase mitochondriale, sont à l'origine de maladies cécitantes appelées Neuropathies Optiques Héréditaires, caractérisées par une dégénérescence des neurones formant le nerf optique et aboutissant à une perte de vision de sévérité variable d'un individu à l'autre, les formes les plus sévères menant à la cécité légale. Ces atrophies optiques isolées peuvent être de transmission dominante ou récessive. Les variants bi-alléliques d'*ACO2* peuvent également causer des atteintes syndromiques sévères et rares, dont la forme la plus documentée est la dégénérescence cérébello-rétinienne infantile, caractérisée par une dégénérescence du cervelet et de la rétine associée à un large éventail de symptômes extra-oculaires. Les connaissances de ces pathologies sont encore limitées et il n'existe aucun traitement à l'heure actuelle. Afin d'améliorer les connaissances de ces pathologies, nous avons mené une étude de cas rétrospective du spectre clinique et génétique de l'atrophie optique dominante liée à *ACO2* dans une cohorte de 49 patients nouvellement diagnostiqués avec un variant monoallélique d'*ACO2*. Cette étude a confirmé la grande variabilité clinique interindividuelle, et a mis en évidence des atteintes rétiniennes concomitantes avec l'atrophie optique chez quelques patients. Nous avons également reporté 12 nouveaux variants d'*ACO2*, dont la délétion de l'entièreté de l'exon 9, soulignant l'importance de la recherche de grands réarrangement génomiques chez les patients sans diagnostic moléculaire. Pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques associés à la déficience en aconitase, nous avons mené une étude fonctionnelle et multi-omique sur des fibroblastes de peau dérivés de patients porteurs de variants dans *ACO2* et atteints d'atrophie optique isolée dominante et récessive et de dégénérescence cérébello-rétinienne infantile. Ces résultats ont mis en évidence une diminution de l'expression du gène *ACO2* et de son isoforme cytoplasmique *ACO1*, du taux de protéine *ACO2*, et de la quantité d'ADN mitochondrial. Les études métabolomique et transcriptomique ont révélé un profil pro-prolifératif associé à une downrégulation de voies immunitaires, associées à des perturbations du métabolisme des acides aminés et à une accumulation du citrate. Ces études combinées ont permis d'améliorer la connaissance des atteintes héréditaires liées à *ACO2*, d'ouvrir de nouvelles perspectives d'études et de suggérer de potentielles pistes thérapeutiques