

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

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

Monsieur Ismail GOUIZA

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

le 18/12/2025 à 14h30

**Institut de Biologie en Santé
CHU**

**4, rue Larrey
49933 ANGERS Cedex 9**

sur le sujet suivant :

Caractérisation génétique des maladies mitochondriales en Tunisie

Directeur de thèse : **Monsieur Guy LENAERS**

Composition du jury :

Madame Hela BOUDABOUS, Maîtresse de conférences agrégée, Professeure assistante Université de Tunis, Tunisie, Examinatrice

Madame Estelle COLIN, PU-PH CHU d'Angers, Université d'Angers, Examinatrice

Monsieur Rym KEFI, Professeur Institut Pasteur de Tunis, Tunisie, Co-directeur de thèse

Monsieur Maher KHARRAT, Professeur Université de Tunis, Tunisie, Rapporteur

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

Madame Agnès RÖTIG, Directeur de Recherche Institut Imagine, Paris, Examinatrice

Monsieur Timothy WAI, Directeur de Recherche Institut Pasteur, Paris, Rapporteur

Résumé de la thèse

Les maladies mitochondriales sont des troubles neurométaboliques caractérisés par un défaut de l'oxydation phosphorylante ou d'autres fonctions mitochondriales essentielles. Ces pathologies représentent la cause la plus fréquente des maladies métaboliques héréditaires et peuvent survenir à tous les âges, allant des formes létales au cours de la période néonatale, à des formes modérées chez l'adulte. En Afrique du Nord, de façon générale et en Tunisie spécifiquement les données actuelles sont limitées à des familles isolées caractérisées génétiquement ou des individus faisant partie d'une large cohorte européenne. Dans un premier temps, nous avons collecté toutes les données clinico-génétiques disponibles dans la littérature afin de créer une base qui reflète la situation actuelle du diagnostic génétique des maladies mitochondriales en Afrique du Nord. Nous avons compilé les données disponibles dans la littérature de 515 individus issus de 311 familles nord-africaines avec un diagnostic confirmé par analyse moléculaire, en décrivant les mutations fondatrices dans la région et les options thérapeutiques. Au total, 248 familles (79,7 %) étaient porteuses de variants pathogènes dans le génome nucléaire, tandis que 63 familles (20,3 %) ont révélé des variants de l'ADN mitochondrial. Cette cohorte se caractérise par un taux élevé de consanguinité (80,7 %) et de troubles autosomiques récessifs. Il s'agissait principalement d'enfants (60,6 %) chez lesquels le syndrome de Leigh et la maladie de Charcot-Marie-Tooth associée aux mitochondries étaient les troubles les plus fréquents. Selon les données disponibles, les adultes ne représentaient que 10,1 % et présentaient principalement une maladie de Parkinson liée aux gènes *PINK1* et *PARKIN*. Dans un second temps, nous avons recruté 57 familles tunisiennes en suspicion d'une maladie mitochondriale auprès de différents centres médicaux au niveau de quatre villes tunisiennes. Un diagnostic moléculaire a été établi chez 43 familles (75,4%). Le diagnostic d'une maladie mitochondriale a été confirmée chez 28 familles (49,1%) et chez les 15 familles (26,3%) restantes nous avons réajusté le diagnostic en identifiant d'autres maladies neurologiques et métaboliques. Les phénotypes observés ont été dominés par le syndrome de Leigh/Leigh-like causé par différents variants au niveau des gènes *MT-ND6*, *MT-ND5*, *MT-ATP6*, *FASTKD2*, *GFM2* et *NDUFS4*. Les autres phénotypes ont un tableau associant un retard psychomoteur, une perte auditive, une ophtalmoplégie, une dystonie et une élévation de la lactatémie chez trois familles. Un syndrome d'acidurie 3-méthylglutaconique avec surdité et une encéphalopathie chez une famille. Le reste des familles étaient des cas isolés de différentes maladies mitochondriales. Nous avons également identifié un variant du gène *POLG* associé au syndrome MNGIE-like chez cinq familles dont les analyses d'haplotypes ont mis en évidence un haplotype commun, défini par deux marqueurs STR encadrant le gène *POLG* sur une région de 406,21 kb suggérant la première mutation fondatrice du gène *POLG* en Tunisie et en Afrique.