Angers, le 3 novembre 2026

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

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

Madame Solenn PLOUZENNEC

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

le 16/11/2026 à 14h00

Institut de Cancérologie de l'Ouest
Amphithéâtre
15, rue André Boquel
49055 ANGERS

sur le sujet suivant :

Mécanismes moléculaires de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2A : une approche intégrée combinant métabolomique, lipidomique et dynamique membranaire mitochondriale

Directeur de thèse : **Monsieur Arnaud CHEVROLLIER**

Composition du jury :
Madame Nathalie BERNARD-MARISSAL, Chargée de Recherche Inserm HDR Aix-Marseille Université, Rapporteur
Monsieur Julien CASSEREAU, PU-PH CHU Angers, Co-directeur de thèse
Monsieur Arnaud CHEVROLLIER, Professeur des Universités Université d'Angers, Directeur de thèse
Monsieur David TARESTE, Directeur de Recherche Université Paris Cité, Rapporteur
Monsieur Thomas RIVAL, Maître de Conférences HDR Aix-Marseille Université, Examinateur

Résumé de la thèse

La maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2A (CMT2A) est une neuropathie héréditaire touchant les nerfs périphériques, responsable d'une atrophie musculaire progressive avec des douleurs et une perte de mobilité. A ce jour, aucun traitement curatif n'existe. Cette maladie génétique rare est associée au gène MFN2. La protéine MFN2 est localisée à la membrane externe des mitochondries, où elle joue un rôle central dans la fusion et la dynamique membranaire mitochondriale. MFN2 intervient également dans l'interaction entre la mitochondrie et certains organites tels que le réticulum endoplasmique. MFN2 assure un rôle essentiel dans les échanges lipidiques, pour la composition membranaire, et les voies de synthèse métabolique dans la bioénergétique cellulaire. Pourtant, les conséquences des variants pathogènes de MFN2 sur ces processus restent mal connues. Nous avons réalisé des études métabolomiques et lipidomiques de fibroblastes de patients CMT2A et une analyse lipidomique de cellules HeLa CMT2A. Ces études ont permis de mettre en évidence une signature lipidique spécifique suggérant une altération du remodelage des phospholipides et un défaut d'import depuis le réticulum endoplasmique. L'efficacité fusogène de variants répartis sur différents domaines de MFN2 ainsi que la formation de regroupements fonctionnels des protéines MFN2 à la membrane externe mitochondriale ont été évaluées. Pour valider ces données dans un contexte plus proche de la physiopathologie, nous avons développé un modèle neuronal humain par reprogrammation directe de fibroblastes de patients ouvrant de nouvelles perspectives pour comprendre les perturbations du métabolisme lipidique dans la CMT2A.