

Avis de Soutenance

Monsieur Thomas EL-JAMMAL

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Exploration de la régulation de la respiration mitochondriale et de la mitophagie au cours de la sarcoïdose

dirigés par Monsieur Alain CALENDER

Soutenance prévue le **mercredi 17 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Institut de Biologie et de Chimie des Protéines (Salle de conférence) 7 passage du Vercors
69007 Lyon

Composition du jury proposé

M. Alain CALENDER	Université Lyon 1	Directeur de thèse
Mme Valérie BESNARD	Université Sorbonne Paris Nord	Rapporteuse
M. Fabien CHEVALIER	Université Lyon 1	Co-encadrant de thèse
Mme Mireille LAFORGE	CNRS Paris	Rapporteuse
Mme Emmanuelle SARZI	Université de Montpellier	Examinatrice
M. Mathias FAURE	Université Lyon 1	Examinateur

Mots-clés : Sarcoïdose, Mitochondrie, Stress oxydatif, Mitophagie,

Résumé :

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire granulomateuse systémique dont l'étiologie reste inconnue et dont la présentation clinique est hétérogène, allant de formes aiguës spontanément résolutive à des évolutions chroniques sévères. Sa physiopathologie repose sur une réponse immunitaire exagérée, principalement médiée par les macrophages et les lymphocytes T CD4+, face à des stimuli environnementaux encore mal définis ou non découverts. Si l'implication de facteurs génétiques et microbiens a été suggérée, aucun déclencheur unique n'a été identifié. Les données de la littérature concernant la sarcoïdose et d'autres maladies interstitielles pulmonaires suggèrent que les maladies inflammatoires pulmonaires sont accompagnées d'une dysbiose, d'une dysfonction mitochondriale et d'un déséquilibre de la balance pro/anti oxydants dont la caractérisation en tant que cause ou conséquence de la maladie reste à démontrer. L'hypothèse explorée dans cette thèse est que des altérations mitochondriales contribuent à la physiopathologie de la sarcoïdose. Pour l'évaluer, nous avons combiné plusieurs approches complémentaires. Tout d'abord, l'analyse de données publiques de séquençage (NCBI SRA, outil STAT) a permis d'examiner la composition microbienne associée à la maladie. Les résultats suggèrent l'absence de pathogène unique, mais des variations du microbiote bactérien en termes de richesse et de constitution, cohérentes avec l'hypothèse d'un déséquilibre écologique plutôt que d'une infection causale. L'exploration génétique intégrant des résultats de GWAS multi-ethniques et un TWAS a confirmé l'importance des loci HLA mais a également mis en lumière des gènes liés au métabolisme énergétique et à la régulation

mitochondriale. Dans une famille analysée par séquençage exomique, des variants rares affectant des gènes mitochondriaux ont été identifiés, renforçant l'hypothèse d'un lien entre susceptibilité génétique et fonction mitochondriale. Puis, des données de transcriptomique spatiale (Visium) ont été étudiées afin de caractériser l'infiltrat macrophagique musculaire. Il existait dans les spots une surreprésentation de la signature glycolytique et une sous expression de signature OXPHOS. Ce résultat souligne l'importance de la reprogrammation métabolique dans l'organisation et le maintien des granulomes. Enfin, l'analyse fonctionnelle d'une famille de sarcoïdose a permis de montrer la présence chez les malades d'un défaut de respiration mitochondriale associé à des anomalies morphologiques mitochondriales. On notait également une accumulation d'ADN mitochondrial en réponse à un stress chimique par arséniate de sodium sans altération de la mitophagie. Sur le plan protéomique, l'analyse de fractions mitochondriales issues d'échantillons de sarcoïdose et de témoins a révélé des perturbations dans la chaîne respiratoire prédominant chez les malades, ainsi que des altérations de protéines impliquées dans la dynamique mitochondriale et la mitophagie. Ces observations suggèrent un dysfonctionnement énergétique et une production accrue de ROS pouvant contribuer au maintien de l'inflammation. L'ensemble de ces résultats converge vers un modèle dans lequel les mitochondries, au-delà de leur rôle bioénergétique, participent activement à la physiopathologie de la sarcoïdose en modulant la réponse immunitaire et la formation des granulomes. Ce travail met en évidence la valeur d'une approche intégrative combinant données publiques et expérimentales pour élucider les mécanismes de maladies complexes. Il ouvre des perspectives de recherche translationnelle, notamment pour l'identification de biomarqueurs métaboliques et le développement de stratégies thérapeutiques ciblant l'immunométabolisme.